



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

Título
Estudio del mecanismo de acción del 7-Ketocolesterol y el Ácido Estercúlico en células del epitelio pigmentario de la retina
Autor/es
Ana Pariente Delgado
Director/es
Ignacio Larráyz Roldán
Facultad
Facultad de Ciencia y Tecnología
Titulación
Departamento
Agricultura y Alimentación
Curso Académico



Estudio del mecanismo de acción del 7-Ketocolesterol y el Ácido Estercúlico en células del epitelio pigmentario de la retina, tesis doctoral de Ana Pariente Delgado, dirigida por Ignacio Larráyoiz Roldán (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

- © El autor
- © Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2023
publicaciones.unirioja.es
E-mail: publicaciones@unirioja.es



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**



CIBIR



Centro de Investigación
Biomédica de La Rioja

TESIS DOCTORAL

2023

**Programa de Doctorado en Ciencias
Biomédicas y Biotecnológicas**

**ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DEL
7-KETOCOLESTEROL Y EL ÁCIDO ESTERCÚLICO
EN CÉLULAS DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE
LA RETINA**

Ana Pariente Delgado

Director: Ignacio Larráyoiz Roldán



TESIS DOCTORAL

**Programa de Doctorado en Ciencias
Biomédicas y Biotecnológicas**

ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DEL 7-KETOCOLESTEROL Y EL ÁCIDO ESTERCÚLICO EN CÉLULAS DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA

Memoria presentada por **Ana Pariente Delgado** y dirigida por el
Dr. Ignacio Larráyz Roldán para optar al grado de doctora por la
Universidad de La Rioja

Logroño, 2023



Dr. **Ignacio Larráyo**z Roldán, Coordinador de la Unidad Predepartamental de Enfermería de la Universidad de La Rioja e Investigador Principal del grupo de Biomarcadores y Señalización Molecular del Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR)

Por la presente declara que,

La memoria titulada “**Estudio del mecanismo de acción del 7-Ketocolesterol y el Ácido Estercúlico en células del epitelio pigmentario de la retina**” que presenta Dña. **Ana Pariente Delgado** ha sido realizada en el grupo de Biomarcadores y Señalización Molecular del CIBIR bajo su dirección y reúne las condiciones exigidas para optar al título de Doctor.

Logroño, a 28 de marzo de 2023

LARRAYOZ
ROLDAN
IGNACIO -
33444445F

Firmado digitalmente por
LARRAYOZ
ROLDAN IGNACIO
- 33444445F
Fecha: 2023.03.23
13:26:45 +01'00'

Fdo: Dr. Ignacio Larráyoz Roldán

“The more I learn, the more I realize how much I don’t know”

-Albert Einstein

*A mis padres,
a mi hermana,
a Álvaro*

AGRADECIMIENTOS

Si algo he aprendido durante todos estos años es que la investigación no es un camino sencillo, recto y fácil de recorrer como muchas personas creen o como a veces se tiende a pensar cuando acabas de entrar en la universidad. No, la investigación es un camino empinado y sinuoso en el que a veces te encuentras un obstáculo que te impide continuar y tienes que retroceder sobre tus pasos y continuar por otro sendero. Un camino que en ocasiones está oscuro y tienes que ir a ciegas o pierdes la esperanza de llegar al final y solo quieres darte media vuelta y volver a casa. Sin embargo, a veces también sale el sol en este camino, o encuentras un atajo y recuerdas por qué has decidido meterte en él, y te sientes orgulloso de haber superado los obstáculos y miedos anteriores. Por suerte, este camino no se recorre solo y por eso ahora me gustaría dar las gracias a todas las personas que han estado ahí para hacer esta travesía más sencilla:

En primer lugar, me gustaría agradecer a Iñaki la oportunidad que me ha brindado de realizar la tesis con él, toda la confianza que puso en mí desde el principio y todo lo que ha hecho por mí durante todos estos años. También me gustaría dar las gracias a todos los miembros de BSM porque sin ellos, todo esto tampoco habría sido posible. Rodri, Rafa, Álvaro, gracias por todo lo que me habéis enseñado, por las horas en cultivos (que acompañada se han llevado mejor) y toda la ayuda recibida. Porque sé que en ocasiones habéis compartido mi amor-odio por las células mRPE (que más de una vez me han quitado el sueño por las noches) y me gustaría pensar que un trocito de este trabajo es también vuestro. Miriam, Ángela, gracias también a vosotras por el tiempo compartido este último año y medio, por los consejos y lo que he podido aprender de vosotras. Mención especial para Yanire, que aunque solo estuvo unos meses en el laboratorio haciendo el TFG, trabajó como una más conmigo desde el principio y me ayudó mucho.

En segundo lugar, gracias a Elvira y a María. Las tres hemos recorrido prácticamente todo este sendero juntas y nos hemos apoyado en esos momentos no tan buenos del camino. Gracias también al grupillo de “predocs escaladores”, Pablo, Alfredo, Cris, Adrián, Srdjan y Tom por los buenos ratos de este último año (a pesar de ser una infiltrada en el grupo por no poder escalar). Porque al final todos estamos pasando por lo mismo y es de agradecer haber podido compartir experiencias con todos vosotros. Y por último, al resto de personal de investigación de la segunda planta del CIBIR por esos buenos momentos a la hora del café y la comida.

Fuera del ámbito del laboratorio también me gustaría agradecer a mis amigas el haber estado siempre ahí cuando las he necesitado para ayudarme a desconectar. Mis queridas “Ardillas Voladoras” Sara, María y Maca, gracias por tantos años de amistad, por estar en los buenos y en los malos momentos. Sé que no quedamos todo lo que deberíamos, pero os prometo que después de que defienda a la primera ronda invito yo. Leyre, las quedadas contigo a la Casa del Libro y al Faborit y tus chistes malos esporádicos (que realmente son buenísimos) me han dado la vida. Soy consciente que tampoco quedamos lo suficiente, pero las charlas contigo siempre me han ayudado mucho. Y es que no importa lo mucho o poco que nos veamos, lo que importa es que vosotras siempre habéis tenido tiempo para mí cuando os he necesitado. Gracias también a mis amigos de León Lucía, Dani y Alberto, porque después de tantos años cuesta mantener una amistad a distancia, pero con vosotros siempre ha sido muy fácil.

Álvaro, gracias por estar en el *backstage* de esta tesis, porque tú más que nadie has sido testigo de los altibajos, de las lágrimas y las alegrías que ha llevado consigo este trabajo. Gracias también a tus padres y a tu hermana por los ánimos recibidos y por ayudarme a desconectar cuando vamos a Valencia. Creo que nunca podré agradecerte lo suficiente la infinita paciencia que has tenido durante los meses que ha durado la escritura, soy consciente de que ha habido días que mis cambios de humor no te lo han puesto nada fácil. Gracias por los consejos, por la ayuda, por tu apoyo, y por escuchar cada una de las teorías locas que se me venían a la cabeza incluso a horas intempestivas. Gracias por haberme ayudado a levantarme cuando lo he necesitado para poder llegar al final del recorrido.

Por último, quisiera darle las gracias a mis padres y a mi hermana por darme el ejemplo y los valores que me han convertido en la persona que soy a día de hoy. He llegado hasta aquí gracias a vosotros, a vuestro esfuerzo y por ello os estaré eternamente agradecida.

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad grave caracterizada por la pérdida gradual de la visión central como consecuencia del envejecimiento. Esta enfermedad es la principal causa de ceguera en personas mayores de 65 años en países desarrollados y actualmente no existe un tratamiento suficientemente eficaz. La mayor parte de la investigación se centra en el epitelio pigmentario de la retina (RPE) puesto que es en esta zona de la retina donde puede detectarse antes la enfermedad. A causa de la edad, el material intracelular no metabolizado por el RPE se empieza a acumular formando unos depósitos característicos llamados drusas. El 7-ketocolesterol (7KCh) es un derivado oxidado del colesterol capaz de desencadenar respuestas inflamatorias y citotóxicas en distintos tipos celulares. Además, se acumula en las drusas debido al envejecimiento, lo que sugiere una conexión con el desarrollo de la DMAE. El ácido estercúlico (SA) es la molécula que mejor parece funcionar contrarrestando los efectos del 7KCh en la retina, pero se desconocen las rutas de señalización mediante las cuales ambas moléculas desencadenan sus efectos. Conocer estas respuestas permitiría obtener una nueva perspectiva sobre el desarrollo de la DMAE para, en el futuro, poder desarrollar nuevas terapias basadas en el mecanismo de acción del SA que mejoren los tratamientos actuales.

Por este motivo, los dos objetivos principales planteados en este trabajo han sido investigar las rutas de señalización involucradas en la respuesta a 7KCh en células de la retina y el mecanismo de acción a través del cual el SA es capaz de atenuar esta respuesta. Como línea celular principal de trabajo se han utilizado las células mRPE de mono y, de manera complementaria las líneas ARPE-19 y RF/6A.

Los resultados obtenidos en este trabajo mostraron que la exposición de las células RPE a 7KCh provoca la alteración de los niveles de expresión de genes asociados con el metabolismo de lípidos, el estrés de retículo endoplasmático, la inflamación y la muerte celular. Esto se traduce en la activación de diferentes rutas de señalización, como la respuesta de las proteínas desplegadas (UPR), las vías de NF κ B y MAPK, procesos necróticos y piroptosis mediada por GSDME. En esta respuesta, además, p38, parece tener un papel importante en la transición entre la inflamación y la muerte celular. Por otro lado, el tratamiento con SA no produjo toxicidad sobre las tres líneas de células de la retina a la concentración utilizada, aunque sí provocó la modulación de algunos genes involucrados en el metabolismo de lípidos. Cuando las células fueron tratadas conjuntamente con SA y 7KCh, el SA redujo significativamente la alteración provocada por este oxisterol sobre varios genes, así como la activación del estrés de retículo, la inflamación y la muerte celular. Aunque todavía es necesario profundizar en estos mecanismos, estos resultados ponen de manifiesto la importancia del 7KCh en la patogénesis de la DMAE y el potencial del SA para, en el futuro, mejorar o complementar las terapias actualmente utilizadas para esta enfermedad.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a serious disease characterized by a gradual loss of central vision as a consequence of aging. AMD is the main cause of blindness in people over 65 years in developed countries. However, nowadays there is not an effective enough treatment available for this disease. Nowadays, most of the research is focused on the retinal pigment epithelium (RPE), as it is in this zone where AMD can be earlier detected. Because of aging, the intracellular material not metabolized by the RPE is accumulated and forms specific deposits called drusen. 7-Ketcholesterol (7KCh) is an oxidized cholesterol-derivative that triggers inflammatory and cytotoxic responses in several cell types. Moreover, this oxysterol has a strong connection with AMD as it is accumulated in drusen as a result of aging. In contrast, sterculic acid (SA) is the molecule that seems to work best counteracting 7KCh effects in the retina. Nevertheless, little is known about the signaling pathways involved in both 7KCh and SA molecular mechanism in the retina. The knowledge of these pathways may provide new perspective on the development of AMD so that, in the future, new therapies could be designed based on the SA mechanism of action to improve current AMD treatments.

Thus, the two main objectives proposed in this study were to investigate the signaling pathways involved in 7KCh response in retinal cells and the mechanism of action through which SA can attenuate this response. Monkey mRPE cells have been used as the principal cell line and ARPE-19 and RF/6A cells were used as complementary cell lines.

The results obtained in this work showed that 7KCh alters the expression of several genes involved in lipid metabolism, endoplasmic reticulum stress, inflammation and cell death. As a consequence, this oxysterol provokes the activation of unfolded protein response (UPR), NF κ B and MAPK pathways, necrotic processes and pyroptosis mediated by GSDME. Furthermore, p38 seems to have an important role in this response mediating the transition between inflammation and cell death. On the other hand, the treatment with SA had no toxic effects on retinal cells, although a modulation over some genes related to lipid metabolism was observed. When cells were treated with both SA and 7KCh, SA significantly reduced the expression of several genes modulated by 7KCh and attenuated the activation of endoplasmic reticulum stress, inflammation and cell death induced by 7KCh. Despite the need to delve into these mechanisms, these results show the importance in the pathogenesis of AMD and the potential of SA to improve or complement, in the future, the therapies currently used for this disease.

ABREVIATURAS¹

3-MA: 3-metiladenina	CPZ: clorpromazina
4-HNE: 4-hidroxi-2-nonenal	CRALBP: <i>retinaldehyde-binding protein</i>
7KCh: 7-Ketocolesterol	Ct: ciclo umbral
7KCh-EtOH: 7KCh disuelto en etanol	CXCL2: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 2</i>
7KCh-HPBCD: 7KCh acompañado con HPBCD	CYP27A1/46A1/11A1: <i>cytochrome P450 27A1/46A1/11A1</i>
7KFAEs: 7KCh esterificado con ácidos grasos.	CYP450: <i>cytochrome P450</i>
7α/βHCh: 7 α / β -hidroxicolesterol	Cyto: citocalasina
7α/βOOH: 3 β -hidroxicolest-5ene- α / β -hiperóxido	DEG: genes diferencialmente expresados
A2E: N-retinil-N-retiniliden etanolamina bisretinoide	DHA: ácido docosahexanoico
ABCA1/ G1: <i>ATP binding cassette subfamily A/G member 1</i>	DHSA: ácido dihidroestercúlico
ACAT1: <i>acetyl-CoA acetyltransferase 1</i>	DMAE: degeneración macular asociada a la edad
ACC: <i>acetyl-CoA carboxylase</i>	DMEM: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
Ahr: <i>aryl hydrocarbon receptor</i>	DMSO: dimetil sulfóxido
AIF: <i>apoptosis-inducing factor</i>	Dyn: dynasore
ANOVA: análisis de la varianza	ECM: matriz extracelular
AP-1: <i>activating protein-1</i>	EDTA: ácido etilendiaminotetraacético
Apo-A1/B/E: <i>apolipoprotein A1/B/E</i>	EGFR: <i>epidermal growth factor receptor</i>
ARE: <i>antioxidant response element</i>	ER: retículo endoplasmático
ARMS2: <i>age-related maculopathy susceptibility 2 protein</i>	ERK: <i>extracellular signal-regulated kinase</i>
ATCC: <i>American Type Culture Collection</i>	Espacio subRPE-BL: espacio entre la lámina basal del RPE y la capa interna de colágeno
ATF2/4/6: <i>activating transcription Factor 2/4/6</i>	F12: <i>Ham's F12 medium</i>
Atg4B: <i>autophagy related 4B cysteine peptidase</i>	FADS1: <i>fatty acid desaturase 1</i>
ATM: <i>Ataxia-telangiectasia mutated protein</i>	FASN: <i>fatty acid synthase</i>
ATP: adenosina 5'-trifosfato	FBS: suero fetal bovino
ATR: <i>Ataxia-telangiectasia protein</i>	FC: <i>fold change</i>
ATRA: ácido trans-retinoico	FDFT1: <i>farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1</i>
Bax: <i>Bcl-2 associated X</i>	FDR: tasa de descubrimientos falsos
Bcl-2: <i>B-cell lymphoma 2 protein</i>	GO: <i>Gene Ontology</i>
Bcl-xL: <i>B-cell lymphoma-extra large protein</i>	GROβ: <i>growth regulated oncogene β</i>
BLinD: depósitos basales lineares	GRP78: <i>78-kDa glucose-regulated protein</i>
BrM: membrana de Bruch	GSDMD, GSDME: gasdermina D, E
BSA: albúmina de suero bovino	GSK3α/β: <i>glycogen synthase kinase 3 α/β</i>
C-Caspasa 2/3: Caspasa 2/3 procesada	GSTM1: <i>glutathione S-transferase Mu 1</i>
CBX: carbenoxolona	GWAS: <i>Genome-wide association studies</i>
CD1d/14/31/36: <i>cluster of differentiation 1d/31/36</i>	HASMC: células humanas aórticas de músculo liso
Cdk1: <i>cyclin dependent kinase 1</i>	HDL: <i>high-density lipoprotein</i>
CETP: <i>cholesteryl ester transfer protein</i>	HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanosulfónico
CFH: <i>complement factor H</i>	HIF-1α: <i>hypoxia-inducible factor 1-α</i>
Chk1/2: <i>check point kinase 1/2</i>	HMGCR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA
CHOP: <i>C/EBP homologous protein</i>	HPBCD: hidroxipropil- β -ciclodextrina
CHX: cicloheximida	HRP: peroxidasa de rábano
CNV: neovascularización coroidal	HTRA1: <i>high-temperature requirement A1</i>
CoA: Coenzima A	HuR: <i>ELAV-like RNA-binding protein 1</i>
COX2: <i>cyclooxygenase 2</i>	IL: interleuquina
cPLA2α: <i>cytosolic phospholipase A2α</i>	IL17RC: <i>interleukin-17 receptor</i>
CPT1a: <i>carnitine palmitoyltransferase 1a</i>	

¹ La mayor parte de los genes se encuentran definidos únicamente en las tablas I.1 de introducción, R.1-R.4 de resultados y A.1-A.7 del anexo.

INSIG: *insulin induced protein*

iPSC: células madre pluripotentes inducidas

IRE1: *inositol-requiring enzyme 1*

JAK: *Janus tyrosine kinase*

JNK: *c-Jun N-terminal kinase*

KEGG: enciclopedia de genes y genomas de Kioto

KO: *knock out*

LC3: *light chain protein 3*

LCAT: *lecithin-cholesterol acyltransferase*

LDL: *low-density lipoprotein*

LDL-R: *LDL receptor*

LIPC: *hepatic lipase C*

LPS: lipopolisacárido

LXR α/β : *liver X receptor α/β*

MAPK: *mitogen activated protein kinases*

Mcl-1: *induced myeloid leukemia cell differentiation protein*

MEK1/2: *mitogen activated protein kinase kinase 1/2*

miRNA: micro RNA

MLKL: *mixed lineage kinase domain like pseudokinase*

mRPE: célula del epitelio pigmentario de la retina de mono

MTTP: *microsomal triglyceride transfer protein*

MyD88: *myeloid differentiation primary response 88*

N-GSDMD, N-GSDMD: extremo amino terminal de GSDMD, GSDME

NAC: N-acetilcisteína

NEAA: aminoácidos no esenciales

Nec-1: necrostatina-1

NF κ B: *nuclear factor κ -light chain enhancer of activated B cells*

NLRP3: *NOD like receptor family pyrin domain containing 3*

NOX4: *NADPH oxidase 4*

NRF-2: *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*

NSA: necreosulfonamida

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSBP1/2: *osysterol binding protein 1/2*

oxLDL: *oxidized LDL*

p-JNK, p-p38, p-p53: JNK, p38, p53 fosforilado

P/S: penicilina/estreptomina

P2X7: *P2X purinoceptor 7*

PAGE: electroforesis en gel de poliacrilamida

PARP1: *poly ADP-ribose polymerase 1*

PBS: tampón fosfato salino

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEDF: *pigment epithelium-derived factor*

PERK: *protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase*

PGC-1: *peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α*

PI3K: *phosphoinositide 3-kinase*

PKC: *protein kinase C*

PPAR γ : *peroxisome proliferator activated receptor γ*

PR-IS: segmento interno de los fotorreceptores

PR-OS: segmento externo de los fotorreceptores

PVDF: fluoruro de polivinilideno

Rac1: *Rac family small GTPase 1*

RIPA: *radioimmunoprecipitation assay*

RIPK: *receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1*

RNA seq: secuenciación masiva de RNA

RNS: especies reactivas de nitrógeno

ROS: especies reactivas de oxígeno

RPE: epitelio pigmentario de la retina

RPE65: *retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein*

RSK: *90 kDa ribosomal s6 kinase*

RTK: *receptor tyrosine kinase*

RT-qPCR: PCR cuantitativa de transcripción reversa

S1P: *site 1 protease*

SA: ácido estercúlico

SCAP: *SREBP cleavage-activating protein*

SCD: *stearoyl CoA desaturase*

SDD: depósitos drusenoides subretinales

SDS: dodecilsulfato sódico

SEM: error estándar de la media

SNPs: polimorfismos de un solo nucleótido

SOAT1: *sterol O-acyltransferase 1*

SQLE: *squalene epoxidase*

SR-BI/BII: *scavenger receptor class B type 1/2*

Src: *proto-oncogene tyrosine-protein kinase*

SREBP: *sterol regulatory element-binding protein cleavage-activating protein*

STAT: *signal transducer and activator of transcription*

sXBP1: *splicing de XBP1*

TAE: Tris-Acetato-EDTA

TBS(-T): solución salina tamponada con tris (y Tween)

TFEB: *transcription factor EB*

TGF- β : *transforming growth factor β*

TIR: *Toll/interleukin-1 receptor-like protein*

TIRAP: *TIR domain containing adaptor protein*

TLR4: *Toll like receptor 4*

TRAILR2: *TNF-related apoptosis-inducing ligand*

TRAM: *translocation associated membrane protein*

TRIF: *TIR domain containing adapter inducing interferón β*

Tris: tris(hidroximetil)aminometano

TRPC1: *transient receptor potential cation channel subfamily C member 1*

UPR: respuesta de proteínas desplegadas

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

VEGFR2: *VEGF receptor 2*

VSMC: células del músculo liso vascular

ZO-1: *zonula occludens-1*

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
1. RETINA	3
1.1. Estructura de la retina.....	3
1.1.1. Neuroretina.....	3
1.1.1.1. Fotorreceptores.....	4
1.1.1.2. Interneuronas	4
1.1.1.3. Células ganglionares	4
1.1.2. Epitelio pigmentario de la retina (RPE)	5
1.1.2.1. Membrana de Bruch (BrM)	6
1.1.3. Coroides	6
1.2. Metabolismo de colesterol en la retina	7
1.3. Mácula.....	9
2. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)	9
2.1. Tipos de DMAE	10
2.2. Factores de riesgo	11
2.2.1. Factores de riesgo demográficos y ambientales	11
2.2.2. Factores de riesgo genéticos	11
2.2.3. Cambios epigenéticos	12
2.3. Depósitos extracelulares o drusas	13
2.4. Rutas de señalización alteradas en la DMAE	14
2.5. Modelos para el estudio de la DMAE	15
2.6. Tratamiento	16
3. 7-KETOCOLESTEROL (7KCh)	16
3.1. Metabolismo del 7KCh en la retina	18
3.1.1. Citocromos P450 (CYP450).....	18
3.1.2. Esterificación	18
3.1.3. Casetas de unión a ATP, apolipoproteínas y receptores X de hígado (LXR)	18
3.2. Respuestas fisiopatológicas al 7KCh	19
3.2.1. Estrés oxidativo inducido por 7KCh.....	20
3.2.2. Inflamación en respuesta a 7KCh	23
3.2.3. Muerte celular desencadenada por el 7KCh	26
3.2.3.1. Apoptosis	26
3.2.3.2. Necrosis/Necroptosis	27
3.2.3.3. Autofagia	29
3.2.4. Adhesión y migración celular	29
3.3. Antagonistas funcionales	30
3.3.1. Ácido estercúlico (SA).....	32
OBJETIVOS	35

MATERIALES Y MÉTODOS	39
1. CULTIVOS CELULARES	41
1.1. Líneas celulares utilizadas	41
1.2. Condiciones de cultivo	42
2. TRATAMIENTOS	43
2.1. 7-Ketocolesterol (7KCh)	43
2.2. Antagonistas funcionales del 7KCh	43
2.3. Inhibidores de rutas de señalización	44
2.3.1. Inhibición de TLR4, LXR, P2X7, JNK, p38 y SCD1	44
2.3.2. Inhibición e inducción de rutas de muerte celular y estrés oxidativo	44
2.3.3. Inhibición del transporte de vesículas	45
3. ENSAYO MTS DE VIABILIDAD	46
4. MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ROS	46
5. ESTUDIOS A NIVEL DE ÁCIDOS NUCLEICOS	46
5.1. Análisis a nivel de DNA	46
5.1.1. Extracción de DNA para DNA <i>laddering</i>	46
5.1.2. Electroforesis en gel de agarosa	47
5.1.3. Marcaje fluorescente de DNA	47
5.2. Análisis a nivel de la expresión de RNA	48
5.2.1. Extracción y purificación de RNA	48
5.2.2. Retrotranscripción y PCR cuantitativa (RT-qPCR)	48
6. SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN	49
6.1. Preparación de las librerías de cDNA y ultrasecuenciación RNA seq	49
6.2. Análisis transcriptómico y bioinformático	50
7. ESTUDIOS A NIVEL DE PROTEÍNAS	51
7.1. Western Blot	51
7.1.1. Extracción de proteínas	51
7.1.2. Cuantificación total de proteínas	51
7.1.3. Separación de proteínas por SDS-PAGE	52
7.1.4. Transferencia y detección de proteínas	52
7.1.5 Tratamiento de <i>Stripping</i> y reincubación de las membranas	53
7.1.6. Densitometría y análisis de las bandas	53
7.2. Ensayos ELISAs	54
7.3. Inmunofluorescencia de ZO-1	54
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
RESULTADOS	55
1. RUTAS DE SEÑALIZACIÓN MODIFICADAS EN RESPUESTA A 7KCh EN CÉLULAS DE RETINA	57
1.1. La mayor parte del 7KCh administrado con HPBCD no se internaliza por endocitosis	59
1.2. El tratamiento con 7KCh modifica la expresión de genes asociados con metabolismo de lípidos, estrés oxidativo, inflamación y muerte celular	59

1.3. El 7KCh provoca estrés de retículo a través de la respuesta UPR pero no incrementa la producción de ROS	64
1.4. La señalización a través de TLR4 no tiene un papel crucial en la inflamación inducida por 7KCh	65
1.5. Las vías de JNK y p38 median la respuesta inflamatoria inducida por 7KCh	67
1.6. El papel de la autofagia en la respuesta a 7KCh es ambiguo	71
1.7. El tratamiento con 7KCh no induce la activación de apoptosis en células de retina	73
1.8. El mecanismo de muerte celular inducido por el 7KCh está asociado a procesos necróticos..	75
1.9. La piroptosis se activa en respuesta a 7KCh, pero está mediada por un mecanismo alternativo a la activación del inflamasoma de NLRP3 y GSDMD	77
1.9.1. El purinoceptor P2X7 se activa en respuesta a 7KCh y media la respuesta citotóxica.....	80
1.9.2. La piroptosis inducida por 7KCh está mediada por p38, P2X7 y GSDME	82
2. ANTAGONISTAS FUNCIONALES DEL 7KCh EN CÉLULAS DE RETINA	84
2.1. La NAC reduce la muerte celular desencadenada por 7KCh, pero no la inflamación	84
2.2. El tratamiento con pravastatina atenúa la toxicidad pero no la inflamación inducidas por 7KCh	87
3. EFECTO PROTECTOR DEL SA SOBRE LA SEÑALIZACIÓN INDUCIDA EN RESPUESTA A 7KCh EN CÉLULAS DE RETINA	88
3.1. La administración de SA no induce toxicidad en células de retina y las protege ligeramente de la muerte celular inducida por estrés oxidativo	88
3.2. El tratamiento con SA modula la expresión de genes asociados con el metabolismo de lípidos, la muerte celular y la adhesión celular en células de retina	90
3.3. La adición de SA no afecta a la integridad del RPE e impide su disrupción ocasionada por 7KCh	93
3.4. La administración de SA atenúa la inflamación y muerte celular inducidas por 7KCh en células de retina	94
3.5. El tratamiento con SA es capaz de revertir el incremento de expresión de varios de los genes modulados por 7KCh	97
3.6. El SA podría contrarrestar el efecto del 7KCh a través de la modulación parcial de LXR	99
3.7. El estrés de retículo endoplasmático inducido por 7KCh se reduce con la adición de SA	103
3.8. El tratamiento con SA evita la fosforilación de JNK y p38 inducida por el 7KCh.....	104
3.9. El SA atenúa la inducción de los procesos necróticos y piroptóticos activados en respuesta a 7KCh	106
DISCUSIÓN	111
1. RESPUESTA A 7KCh EN CÉLULAS DE LA RETINA	113
1.1. Genes modulados en la respuesta a 7KCh	114
1.2. Inducción de estrés en la respuesta a 7KCh.....	115
1.3. Importancia de TLR4, JNK y p38 en las respuesta citotóxica e inflamatoria a 7KCh	116
1.4. Ausencia de apoptosis y carácter ambiguo de la autofagia en la respuesta a 7KCh	117
1.5. Inducción de procesos necróticos en la respuesta a 7KCh	118
1.6. GSDME como mediador de la piroptosis inducida por 7KCh	119
2. SA COMO ANTAGONISTA FUNCIONAL DEL 7KCh EN LA RETINA	121
2.1 Efecto del tratamiento con SA en las células de retina.....	122
2.2. Regulación parcial del SA sobre la respuesta a 7KCh a través de la modulación de LXR	123

2.3. Atenuación de la respuesta UPR, la inflamación y la muerte celular inducidas por 7KCh con el tratamiento de SA	125
3. MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO PARA EL 7KCh Y EL SA EN CÉLULAS DE LA RETINA	126
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	128
5. IMPLICACIÓN DEL 7KCh Y EL SA EN LA DMAE Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	129
CONCLUSIONES	131
BIBLIOGRAFÍA	135
ANEXOS	149
1. PUBLICACIONES	151
1.1. Publicaciones derivadas de la tesis doctoral.....	151
1.2. Otras publicaciones.....	151
2. TABLAS ANEXO	153

ÍNDICE DE FIGURAS

Introducción

Figura I.1. Estructura de la retina y subdivisión de las capas que forman la neuroretina	3
Figura I.2. Esquema de la estructura del epitelio pigmentario de la retina y la coroides.	5
Figura I.3. Esquema de la entrada y salida de colesterol a través del RPE y transporte hacia el resto de capas de la retina	8
Figura I.4. Estructura y localización de la mácula de la retina.....	9
Figura I.5. Diferencia entre la visión normal y la visión de una persona con DMAE	10
Figura I.6. Tipos de depósitos extracelulares o drusas que se forman durante el desarrollo de la DMAE alrededor del RPE e hiperpigmentación de las células del RPE.....	13
Figura I.7. Estructura química del 7-Ketocolesterol y formación de 7-Ketocolesterol en la retina a partir de colesterol mediante la reacción de Fenton.	17
Figura I.8. Activación de los receptores LXR por unión a oxisteroles o ligandos sintéticos y regulación génica asociada a la activación de estos receptores	19
Figura I.9. Señalización de estrés oxidativo inducida en respuesta a 7KCh en distintos tipos celulares asociada a retículo endoplasmático, mitocondria y peroxisomas	22
Figura I.10. Recopilación de las rutas de señalización inflamatorias activadas en respuesta a 7KCh y descritas en distintos tipos celulares	25
Figura I.11. Tipos de muerte celular asociados a la respuesta a 7-Ketocolesterol descritos en distintos tipos celulares	28
Figura I.12. Estructura química del ácido estercúlico y mecanismo de inhibición de SCD1 a través de la unión del grupo ciclopropeno con los grupos sulfhidrido de la enzima.....	33

Materiales y métodos

Figura M.1. Esquema de la preparación de las librerías de cDNA y ultrasecuenciación de las muestras.	50
--	----

Resultados

Figura R.1. Inflamación y toxicidad inducidas por el tratamiento con 7KCh en células mRPE	57
Figura R.2. Inflamación y toxicidad inducidas por el tratamiento con 7KCh en células ARPE-19 y RF/6A	58
Figura R.3. Efecto de la inhibición de la internalización de vesículas sobre la toxicidad inducida por el 7KCh en células mRPE	59
Figura R.4. Categorías TOP GO para procesos biológicos alteradas por 7KCh 15 μ M.....	60
Figura R.5. Categorías TOP GO para procesos biológicos alteradas por 7KCh 20 μ M.....	61
Figura R.6. Activación de la respuesta UPR en células mRPE expuestas a 7KCh	64
Figura R.7. Producción de ROS en células de retina expuestas a 7KCh.....	65
Figura R.8. Efecto de la inhibición de TLR4 sobre la inflamación y toxicidad inducidas por 7KCh en células de retina.....	66
Figura R.9. Ruta de señalización de las MAPK alterada por la exposición a 7KCh 20 μ M durante 24h con respecto al control en células mRPE	68
Figura R.10. Efecto de la inhibición de JNK sobre la inflamación y toxicidad inducidas por 7KCh en células mRPE.	69
Figura R.11. Efecto de la inhibición de p38 sobre la inflamación y toxicidad inducidas por 7KCh en células mRPE.	70
Figura R.12. Modulación de la autofagia en células de retina expuestas a 7KCh	72

Figura R.13. Participación de la apoptosis en la respuesta tóxica inducida por 7KCh en células de retina.....	74
Figura R.14. Detección de DNA <i>laddering</i> mediante electroforesis en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A	75
Figura R.15. Necrosis inducida por 7KCh en células de retina. Células mRPE, ARPE-19 y RF/6A control	76
Figura R.16. Efecto de la inhibición de la necroptosis en la respuesta tóxica inducida por 7KCh en células de retina	77
Figura R.17. Piroptosis clásica en la respuesta tóxica inducida por 7KCh en células mRPE.	79
Figura R.18. Inhibición del receptor de P2X7 sobre la respuesta a 7KCh en células de retina	80
Figura R.19. Participación del receptor P2X7 en la toxicidad inducida por 7KCh en células mRPE	82
Figura R.20. Activación de GSDME en células mRPE expuestas a una concentración elevada de 7KCh	83
Figura R.21. Activación de GSDME en células ARPE-19 y RF/6A expuestas a una concentración elevada de 7KCh.....	84
Figura R.22. Efecto del tratamiento con antioxidantes sobre la toxicidad inducida por 7KCh en células de retina.....	85
Figura R.23. Efecto del tratamiento con NAC sobre la inflamación inducida por 7KCh en células de retina.....	86
Figura R.24. Efecto del tratamiento con pravastatina sobre la toxicidad e inflamación inducidas en respuesta a 7KCh en células de retina	87
Figura R.25. Toxicidad y protección inducida por SA en distintos modelos de muerte celular en células de retina.....	89
Figura R.26. Categorías TOP GO para componentes celulares, procesos biológicos y funciones moleculares alteradas por SA 10 μ M.....	90
Figura R.27. Alteración de la expresión de diferentes genes modulados por SA en células mRPE expuestas a CAY10566 durante 24 h	93
Figura R.28. Localización de ZO-1 en células mRPE expuestas a SA y 7KCh.....	94
Figura R.29. Efecto del tratamiento con SA sobre la inflamación inducida por 7KCh en células mRPE.	95
Figura R.30. Efecto del tratamiento con SA sobre la toxicidad inducida por 7KCh en células de retina	96
Figura R.31. Efecto protector del SA cuando es añadido con pretratamiento o posteriormente al 7KCh sobre la toxicidad inducida por el oxisterol en células mRPE.	97
Figura R.32. Reversión inducida por el tratamiento con SA 10 μ M sobre la alteración causada por el tratamiento de 7KCh sobre los niveles de expresión de varios genes relevantes obtenidos en el análisis RNA seq.....	99
Figura R.33. Alteración de la expresión de diferentes genes en células mRPE por la exposición a SR9238	100
Figura R.34. Efecto del tratamiento con SR9238 sobre la toxicidad e inflamación inducidas en respuesta a 7KCh en células de retina.	102
Figura R.35. Atenuación de la respuesta UPR inducida por 7KCh con el tratamiento con SA en células mRPE.	103
Figura R.36. Ruta de señalización de las MAPK regulada por la exposición durante 24 h a SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M con respecto a la alteración causada por 7KCh 15 μ M en solitario en células mRPE	105
Figura R.37. Atenuación con el tratamiento con SA de la activación de JNK y p38 inducida por 7KCh en células mRPE	106
Figura R.38. Atenuación con el tratamiento de SA de la necrosis inducida en respuesta a 7KCh en células mRPE teñidas con yoduro de propidio y YO-PRO1.....	107

Figura R.39. Vías de señalización asociadas a activación de p53 reguladas por la exposición durante 24 h a SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M con respecto a la alteración causada por 7KCh 15 μ M en solitario en células mRPE. 109

Figura R.40. Atenuación con el tratamiento de SA de la activación de GSDME inducida por 7KCh en células de retina 110

Discusión

Figura D.1. Esquema resumen del mecanismo de acción propuesto para el 7KCh en células de retina y puntos de la señalización sobre los cuales podría estar actuando el SA 127

ÍNDICE DE TABLAS

Introducción

Tabla I.1. Ejemplo de algunos de los principales SNPs asociados con el desarrollo de DMAE y genes a los que están asociados	12
Tabla I.2. Antagonistas funcionales del 7KCh descritos en diferentes tipos celulares y efecto sobre la respuesta a 7KCh en el rango de dosis utilizado	31

Materiales y métodos

Tabla M.1. Líneas celulares utilizadas y resumen de sus principales características.	41
Tabla M.2. Número de células sembradas en cada placa para alcanzar una confluencia del 85-95% a las 24 h.	42
Tabla M.3. Antagonistas funcionales utilizados y características principales de uso.	43
Tabla M.4. Moléculas inhibitoras utilizadas y características principales de uso.....	45
Tabla M.5. Características de los fluorocromos utilizados.....	47
Tabla M.6. Secuencias de oligonucleótidos de los <i>primers</i> utilizados para cada gen	49
Tabla M.7. Anticuerpos primarios y secundarios utilizados para western blot.	53

Resultados

Tabla R.1. Genes relevantes alterados en células mRPE con el tratamiento de 24 h de 7KCh 15 μ M y 20 μ M obtenidos en la secuenciación RNA seq y rutas de señalización asociadas.	62
Tabla R.2. Genes relevantes alterados en células mRPE con el tratamiento de 24 h de SA 10 μ M obtenidos en la secuenciación RNA seq y rutas de señalización asociadas.....	91
Tabla R.3. Genes comunes alteradas por el tratamiento durante 24 h con SA 10 μ M o con CAY10566 100 nM en células mRPE.....	92
Tabla R.4. Genes relevantes alteradas en células mRPE con el tratamiento de 24 h de SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M con respecto al 7KCh 15 μ M en solitario obtenidos en la secuenciación RNA seq.	98

Anexo

Tabla A.1. Genes alterados en células mRPE tratadas con 7KCh 15 μ M durante 24 h con respecto al control.....	153
Tabla A.2. Genes alterados en células mRPE tratadas con 7KCh 20 μ M durante 24 h con respecto al control.....	165
Tabla A.3. Genes alterados en células mRPE tratadas con 7KCh 8 μ M durante 24 h con respecto al control.....	208
Tabla A.4. Genes alterados en células mRPE tratadas con SA 10 μ M durante 24 h con respecto al control.....	209
Tabla A.5. Genes alterados en células mRPE tratadas con CAY10566 100 nM durante 24 h con respecto al control.	224
Tabla A.6. Genes modulados por el tratamiento conjunto de SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M durante 24 h en células mRPE con respecto al tratamiento con 7KCh 15 μ M en solitario	225
Tabla A.7. Genes alterados por el tratamiento de 7KCh 15 μ M en células mRPE cuya modulación es revertida con el tratamiento conjunto de SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M.....	246

INTRODUCCIÓN

1. RETINA

La retina es un tejido muy especializado con la habilidad de capturar la luz y proporcionar a la corteza visual del cerebro la información necesaria para la formación de imágenes y para la percepción visual (Rodríguez and Larrayoz, 2010; Hildebrand and Fielder, 2011; Grossniklaus *et al.*, 2015). Estructuralmente, la retina puede dividirse en tres capas distintas: la neurorretina, el epitelio pigmentario de la retina (RPE) y la coroides, conformando las dos últimas el sistema encargado de dar soporte a los fotorreceptores (Figura I.1) (Pikuleva and Curcio, 2014). En la retina, además, pueden diferenciarse dos zonas distintas: la retina central, más gruesa debido a que, por su importancia en la percepción visual, se concentra un mayor número de células; y la retina periférica, donde la densidad celular es menor, ya que su función principal es la visión lateral y la percepción fuera del foco central de visión (Hildebrand and Fielder, 2011; Hoon *et al.*, 2014; Curcio, 2018a).

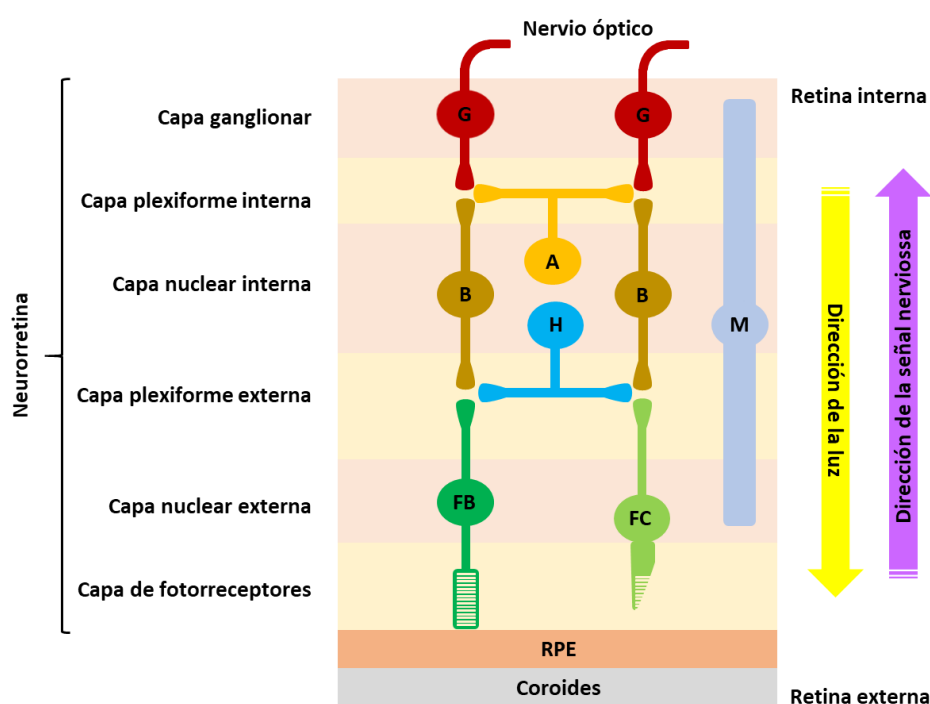


Figura I.1. Estructura de la retina y subdivisión de las capas que forman la neurorretina. RPE, epitelio pigmentario de la retina; FB, fotorreceptores bastones; FC, fotorreceptores conos; H, células horizontales; B, células bipolares; A, células amacrinas; M, células de Müller; G, células ganglionares.

1.1. Estructura de la retina

1.1.1. Neurorretina

La neurorretina es la parte de la retina encargada de llevar a cabo el ciclo visual, que consiste en la fototransducción y en la transmisión de la señal nerviosa resultante hasta la corteza visual. Está, a su vez, dividida en distintas capas (Figura I.1) y formada por aproximadamente 50 tipos neuronales distintos agrupados en cinco clases (fotorreceptores, células amacrinas, células bipolares, células ganglionares y células horizontales), además de células gliales que dan soporte estructural y funcional al resto de células (Masland, 2001; Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Luty, 2012; Hoon *et al.*, 2014; Pikuleva and Curcio, 2014; Grossniklaus *et al.*, 2015;

Introducción

Thoreson and Dacey, 2019). En vertebrados, las principales células gliales de la neurorretina son las células de Müller (Figura I.1). Estas células tienen un papel crucial en el mantenimiento del ambiente local que permite que el ciclo visual se realice correctamente. Además, las células de Müller interactúan con el resto de cuerpos neuronales en las capas nucleares envolviéndolas con sus dendritas laterales, que se proyectan en todas las direcciones (Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Luty, 2012; Hoon *et al.*, 2014; Pikuleva and Curcio, 2014; Curcio, 2018b).

1.1.1.1. Fotorreceptores

Existen dos tipos de fotorreceptores: conos, que detectan colores, y bastones, responsables de la visión en condiciones de poca luz. Se trata de un tipo de neuronas especializadas y localizadas en la parte posterior de la retina que actúan como células sensoras del sistema visual para llevar a cabo la fototransducción (Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Luty, 2012; Thoreson and Dacey, 2019). La fototransducción consiste en la conversión de los fotones de la luz en una señal nerviosa y para realizarla es necesaria una alta tasa metabólica y un sistema de múltiples y complejas membranas (Hildebrand and Fielder, 2011; Grossniklaus *et al.*, 2015).

Los fotorreceptores están formados por el segmento externo (PR-OS), el segmento interno (PR-IS), el núcleo, la fibra interna y el terminal sináptico. Ambos segmentos forman la llamada capa de fotorreceptores (Figura I.1), que comprende la única parte de la neurorretina sensible a la luz y la única encargada de llevar a cabo la fototransducción. El resto de capas de la neurorretina sirven, en conjunto, para procesar y transmitir estas señales nerviosas. El fotorpigmento encargado de capturar los fotones se encuentra en el PR-OS anclado a la membrana plasmática a través de la proteína transmembrana opsina. La membrana plasmática presenta la característica de estar apilada en cientos de discos planos, aumentando la densidad del complejo opsina-fotorpigmento (Masland, 2001; Hildebrand and Fielder, 2011; Hoon *et al.*, 2014; Mazzoni *et al.*, 2014; Grossniklaus *et al.*, 2015; Thoreson and Dacey, 2019). En el PR-IS se encuentra la maquinaria necesaria para alcanzar los altos requerimientos metabólicos que necesitan los fotorreceptores (mitocondrias, retículo endoplasmático, microtúbulos). El resto de componentes de los fotorreceptores son los encargados de transmitir la señal a las interneuronas de la neurorretina (Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Luty, 2012; Hoon *et al.*, 2014; Thoreson and Dacey, 2019).

1.1.1.2. Interneuronas

Dentro de las interneuronas se engloban las células amacrinas, las células bipolares y las células horizontales. Forman complejos circuitos y procesan las señales de los fotorreceptores para transmitirla a las células ganglionares (Masland, 2001; Hildebrand and Fielder, 2011; Grossniklaus *et al.*, 2015). Las células bipolares conectan directamente los fotorreceptores y las células ganglionares, mientras que las horizontales y las amacrinas actúan como interneuronas moduladoras laterales entre los fotorreceptores y las células bipolares, y entre las células bipolares y las células ganglionares, respectivamente (Figura I.1) (Masland, 2001; Hoon *et al.*, 2014; Grossniklaus *et al.*, 2015).

1.1.1.3. Células ganglionares

Las células ganglionares son las responsables de transmitir la información visual desde la retina hasta el cerebro (Grossniklaus *et al.*, 2015). Sus dendritas están en contacto con las células

bipolares y las células amacrinas, mientras que los axones convergen formando el nervio óptico que finalmente conduce la señal al lóbulo occipital del cerebro (Figura I.1) (Hildebrand and Fielder, 2011; Hoon *et al.*, 2014; Thoreson and Dacey, 2019).

1.1.2. Epitelio pigmentario de la retina (RPE)

El RPE está conformado por células epiteliales polarizadas localizadas en la base de la retina que limitan con los fotorreceptores en la zona apical y con la membrana de Bruch (BrM) en la zona basolateral (Figura I.2) (Bhutto and Luty, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014). Estas células tienen una alta tasa metabólica y presentan pliegues a ambos lados que permiten aumentar su superficie y facilitar el transporte activo entre los fotorreceptores y la coroides (Strauss, 2005; Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Luty, 2012).

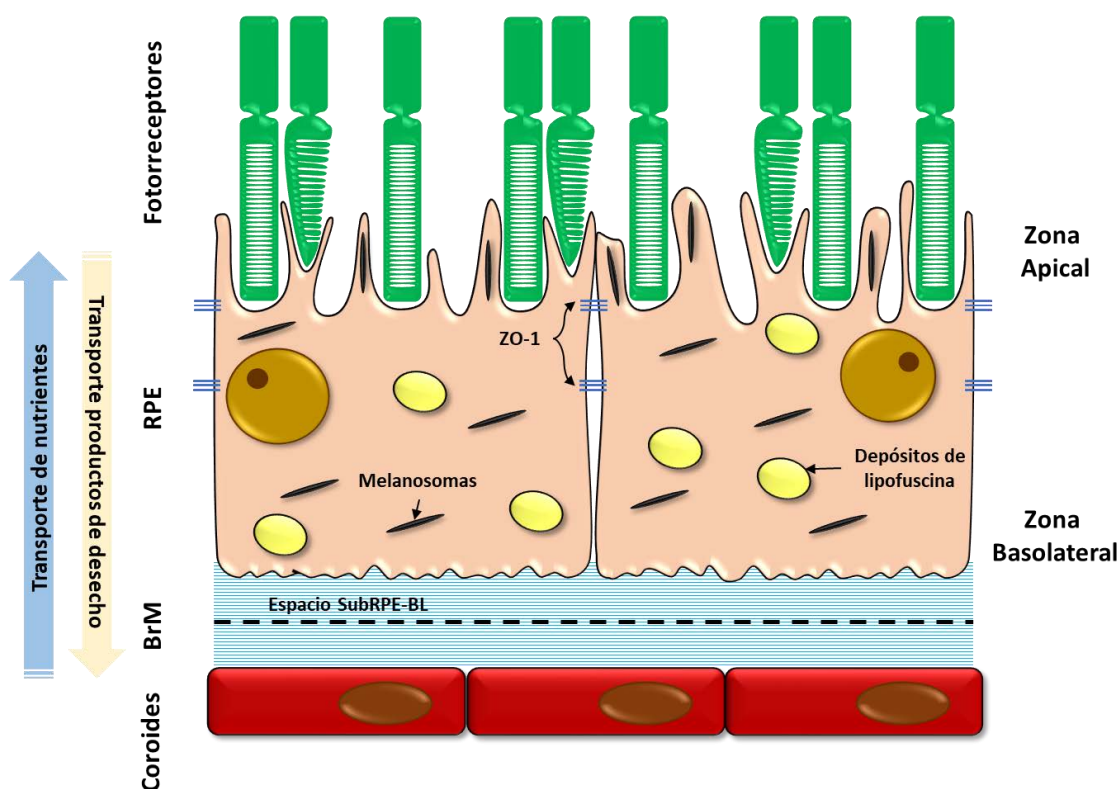


Figura I.2. Esquema de la estructura del epitelio pigmentario de la retina y la coroides. RPE, epitelio pigmentario de la retina; BrM, membrana de Bruch.

El papel del RPE en la retina es esencial. Las células del epitelio se unen entre sí mediante uniones estrechas ZO-1 (*zonula occludens-1*) conformando la barrera hematorretiniana, de gran relevancia fisiológica. Esta barrera previene el transporte y difusión inespecífico de material de la coroides permitiendo conservar el ambiente de la parte externa de la retina (Strauss, 2005; Bhutto and Luty, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014). Además, este epitelio es el encargado de proporcionar los nutrientes necesarios a los fotorreceptores para el mantenimiento de las funciones visuales (Bhutto and Luty, 2012; Grossniklaus *et al.*, 2015) y contribuye a la renovación de los discos del PR-OS mediante la fagocitosis de los discos, que constantemente se están formando y destruyendo (Figura I.2) (Mazzoni *et al.*, 2014). Por otro lado, el RPE secreta una gran variedad de factores de crecimiento, entre los que se incluyen VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PEDF (*pigment epithelium-derived factor*) y TGF- β (*transforming*

growth factor β), además de diversas citoquinas que contribuyen a la diferenciación y al sustento de los fotorreceptores y las células endoteliales (Strauss, 2005; Bhutto and Luty, 2012; Grossniklaus *et al.*, 2015).

El RPE actúa como barrera protectora frente al daño fotooxidativo al que se encuentra constantemente expuesta la retina a través de varios mecanismos. Por un lado, las células del RPE producen grandes cantidades de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutasa o catalasa. Por otro lado, la pigmentación de las células del RPE permite reducir la dispersión de la luz que llega a los fotorreceptores (Figura 1.2) (Strauss, 2005; Hildebrand and Fielder, 2011; Abokyi *et al.*, 2020). La melanina es el pigmento principal y se acumula en los melanosomas (Strauss, 2005; Mazzoni *et al.*, 2014). Otro pigmento importante es la lipofuscina, que se forma como producto final de la degradación de los discos del PR-OS y, aunque tiene efectos beneficiosos para las funciones visuales, con la edad se acumula en estas células y en la BrM, alcanzando concentraciones tóxicas (Hildebrand and Fielder, 2011; Saadat *et al.*, 2014; Pallitto *et al.*, 2015; Abokyi *et al.*, 2020). Uno de los componentes principales de la lipofuscina es el A2E (N-retinil-N-retiniliden etanolamina bisretinoide) y sus efectos pueden llegar a ser altamente nocivos para el RPE, provocando una mayor predisposición de la retina a desarrollar enfermedades degenerativas (Saadat *et al.*, 2014; Pallitto *et al.*, 2015; Parmar *et al.*, 2018).

1.1.2.1. Membrana de Bruch (BrM)

La BrM es una delgada capa que conecta el RPE con la coroides (Figura 1.2) y actúa como barrera física y bioquímica regulando la difusión recíproca de moléculas entre ambas capas de la retina (Bhutto and Luty, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014; Curcio, 2018a). Se trata de una estructura pentalaminar que actúa como matriz extracelular (ECM) y está compuesta principalmente de colágeno, fibronectina, elastina y laminina, entre otros (Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Luty, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014). Las cinco capas que la conforman, desde la coroides hasta el RPE, son: lámina basal de la coroides, capa externa de colágeno, capa central de elastina, capa interna de colágeno y lámina basal del RPE (Bhutto and Luty, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014; Curcio, 2018b). Para el estudio de patologías se utiliza una división en 3 capas que no incluye las láminas basales y define, en su lugar, el espacio entre la lámina basal del RPE y la capa interna de colágeno (espacio subRPE-BL) (Curcio, 2018a; Curcio, 2018b).

1.1.3. Coroides

La coroides es una capa vascular y de tejido conectivo encargada de proporcionar el soporte vascular a los fotorreceptores y al RPE (Figura 1.2). La circulación coroidal representa el flujo sanguíneo más grande de la retina (Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Luty, 2012; Curcio, 2018b). Los capilares que se encuentran en la parte más interna y adyacentes a la BrM reciben el nombre de coriocapilares. Están formados por endotelio vascular fenestrado, permitiéndoles llevar a cabo procesos de filtración y secreción (Bhutto and Luty, 2012). El RPE no solo transporta los nutrientes desde la coroides hasta los fotorreceptores, sino que también libera a los coriocapilares los restos de material de desecho del PR-OS que no son totalmente degradados para su completa eliminación (Bhutto and Luty, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014).

1.2. Metabolismo de colesterol en la retina

Para adaptarse al ambiente fotooxidativo al que está constantemente expuesta, la retina ha desarrollado una serie de mecanismos únicos para la homeostasis de lípidos, como ocurre en el caso del metabolismo del colesterol. En humanos, la mayor parte de los genes que codifican para proteínas asociadas con la homeostasis de colesterol, tales como SREBP (*sterol regulatory element-binding protein cleavage-activating protein*), SCAP (*SREBP cleavage-activating protein*) o INSIG (*insulin induced protein*), se expresan en la retina. Esto implica que la retina es capaz de sintetizar de manera local el colesterol (Fliesler *et al.*, 1993; Rodriguez and Larrayoz, 2010; Zheng *et al.*, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014; Saadane *et al.*, 2016; Ramachandra Rao and Fliesler, 2021; Zhang *et al.*, 2021). De hecho, en retinas murinas se ha visto que el 72% del colesterol proviene de su biosíntesis *in situ* (Lin *et al.*, 2016). Cuando los niveles de colesterol intracelular son bajos, SCAP promueve la translocación de SREBP2 desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi, donde dos proteasas cortan a SREBP2. El resultado es la activación de este factor de transcripción y la regulación positiva de los genes asociados a la síntesis de colesterol en la célula. Por el contrario, cuando los niveles de colesterol son altos, el colesterol se une a SCAP y provoca la interacción de esta proteína con INSIG, que evita el procesamiento y activación de SREBP2 (Zhang *et al.*, 2021).

Además de la síntesis de colesterol endógena, la retina presenta los mecanismos necesarios para obtener el colesterol directamente del torrente sanguíneo en forma de lipoproteínas, principalmente a través de LDL (*low-density lipoprotein*), aunque también a través de HDL (*high-density lipoprotein*). De esta forma, el RPE presenta en la parte basolateral los receptores necesarios para la captación de estas lipoproteínas: LDL-R (*LDL receptor*) para LDL, y SR-BI y SR-BII (*scavenger receptor class B type I, II*) para HDL (Tserentsoodol *et al.*, 2006; Pikuleva and Curcio, 2014). Parte del colesterol que entra en la célula es esterificado por acción de ACAT1 (*acetyl-CoA acetyltransferase 1*) y LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*) y se almacena en forma de gotas lipídicas, y parte se distribuye a las demás capas de la retina (Figura 1.3) (Pikuleva and Curcio, 2014; Ramachandra Rao and Fliesler, 2021).

Asimismo, las células del RPE contienen las proteínas necesarias para eliminar el exceso de colesterol de la retina. Esta eliminación, puede realizarse a través de la metabolización del colesterol a derivados oxidados u oxisteroles, la cual es llevada a cabo mediante la acción de citocromos P450 (CYP450). Los principales CYP450 que se localizan en la retina son CYP27A1, CYP46A1 y CYP11A1 (*cytochrome P450 27A1, 46A1, 11A1*) (Pikuleva and Curcio, 2014; Ramachandra Rao and Fliesler, 2021; Zhang *et al.*, 2021). El exceso de colesterol también puede ser eliminado a través del transporte inverso de colesterol, el cual se da tanto en las células del RPE como en las células de la coroides. En el transporte inverso, el colesterol de los tejidos periféricos no hepáticos es transferido mediante los casetes de unión a ATP, principalmente ABCA1 (*ATP binding cassette subfamily A member 1*), al HDL del torrente sanguíneo donde será esterificado por acción de LCAT y transportado hasta el hígado para ser finalmente utilizado para la síntesis de ácidos biliares (Figura 1.3) (Ouimet *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021). ABCA1 se localiza tanto en la parte basolateral como apical de las células del RPE (Storti *et al.*, 2017). En la parte basolateral, el RPE libera el colesterol no esterificado proveniente de diferentes capas de la retina a través de ABCA1 a proteínasceptoras extracelulares. En la parte apical, el colesterol

que entra del torrente sanguíneo a través de las células del RPE es transferido al resto de capas de la retina (Storti *et al.*, 2017; Lyssenko *et al.*, 2018).

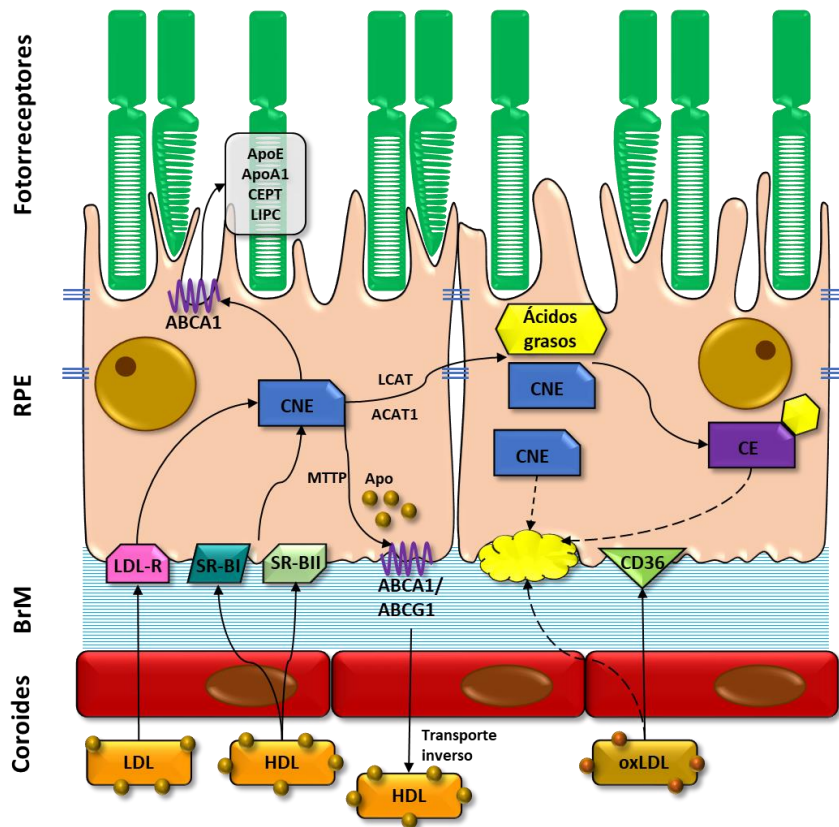


Figura 1.3. Esquema de la entrada y salida de colesterol a través del RPE, y transporte hacia el resto de capas de la retina. Con línea discontinua se representa la acumulación de colesterol, oxLDL y otras partículas asociada a fallos en el transporte de colesterol en la retina. RPE, epitelio pigmentario de la retina; BrM, membrana de Bruch; CNE, colesterol no esterificado; CE, colesterol esterificado; Apo, apolipoproteínas.

Además de las proteínas previamente citadas, se ha descrito en retinas de mono la expresión de varios genes que codifican para otras proteínas que también intervienen en la homeostasis y el transporte inverso de colesterol, tales como las Apo-A1, Apo-B y Apo-E (*apolipoprotein A1, B, E*), CETP (*cholesteryl ester transfer protein*), MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), LIPC (*hepatic lipase C*), LXR α y LXR β (*liver X receptor α/β*) o CD36 (*cluster of differentiation 36*) (Fliesler *et al.*, 1993; Tserentsoodol *et al.*, 2006; Curcio *et al.*, 2011; Zheng *et al.*, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014; Saadane *et al.*, 2016). Los receptores LXR son factores de transcripción que regulan la expresión de varios genes involucrados en la homeostasis del colesterol, como *ABCA1*, *ABCG1*, o *CEPT*. CD36 se localiza en la parte basolateral de las células del RPE y uno de sus ligandos es el oxLDL (*oxidize LDL*) (Figura 1.3). El oxLDL es una variante del LDL en el cual las proteínas, los ácidos grasos y el colesterol se encuentran de manera oxidada y su formación está asociada a distintas patologías. La interacción de oxLDL y CD36 evita su acumulación en el espacio SubRPE-BL, aunque también es capaz de desencadenar distintas respuestas proinflamatorias en las células (Freeman *et al.*, 2005; Ingueneau *et al.*, 2009; Pikuleva and Curcio, 2014; Curcio, 2018b; Ramachandra Rao and Fliesler, 2021).

La homeostasis del colesterol en la retina es de gran relevancia. Las deficiencias en el transporte de colesterol provocan su acumulación, así como la de apolipoproteínas y oxLDL,

alrededor del RPE y tiene relación con el desarrollo de diferentes enfermedades que afectan a la visión (Pikuleva and Curcio, 2014; Ramachandra Rao and Fliesler, 2021; Zhang *et al.*, 2021).

1.3. Mácula

La mácula es una estructura especializada de la retina de humanos y primates de aproximadamente 6 mm de diámetro localizada en la retina central (Figura I.4) (Chakravarthy *et al.*, 2010; Bhutto and Lutty, 2012; Pikuleva and Curcio, 2014; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Deng *et al.*, 2022). A pesar de comprender menos del 5% de la retina, la mácula es la parte más sensitiva y la encargada de la agudeza visual y de la visión central (Hildebrand and Fielder, 2011; Hoon *et al.*, 2014; Thoreson and Dacey, 2019). La fovea es la parte más interna de la mácula y es la zona donde se da la mayor agudeza visual. La región central de la fovea, la foveola, es una zona avascular formada únicamente por conos y células de Müller que forma una depresión en la mácula (Hildebrand and Fielder, 2011; Bhutto and Lutty, 2012; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b).

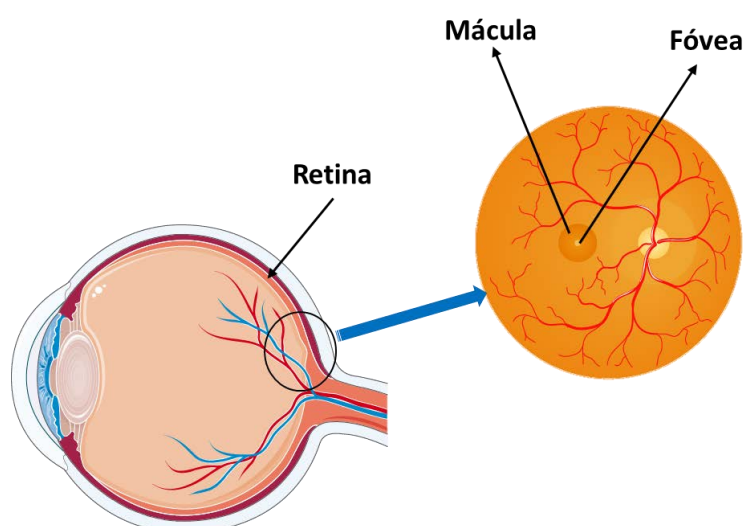


Figura I.4. Estructura y localización de la mácula de la retina. Imágenes obtenidas del repositorio de imágenes Servier Medical Art (smart.servier.com, último acceso 28/01/23).

Dada la importancia de la mácula en el ciclo visual, las enfermedades que afectan a esta parte de la retina y provocan problemas en la visión central afectan negativamente a la calidad de vida del gran número de personas que las padecen. Por tanto, el estudio de estas enfermedades es de gran relevancia.

2. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)

Las principales enfermedades que afectan a la mácula se dividen en dos grupos: distrofia macular juvenil, generalmente hereditaria, y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (Bowes Rickman *et al.*, 2013; Al Gwairi *et al.*, 2016; Gemenetzi and Lotery, 2020; Mehrzadi *et al.*, 2020). La DMAE es una enfermedad grave asociada al envejecimiento y se caracteriza por la destrucción gradual de la visión central (Figura I.5) (Bhutto and Lutty, 2012; Al Gwairi *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2018; Mehrzadi *et al.*, 2020). Puede afectar a uno o los dos ojos, aunque el desarrollo en uno de los ojos parece aumentar el riesgo de que también se desarrolle en el otro. Uno de los principales inconvenientes es que ninguna de las formas de la enfermedad produce

Introducción

dolor, por lo que puede pasar desapercibida hasta que se producen daños notables en la visión (Bhutto and Lutty, 2012; Taylor, 2012). La DMAE es la principal causa de pérdida de visión central y ceguera en adultos mayores de 65 años en países industrializados. A pesar de ello, es una enfermedad a la que no se le da demasiada importancia en la mayor parte del mundo (Taylor, 2012). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que los casos de DMAE se incrementarán de 196 millones de casos en 2020 a 288 millones de casos en 2040, superando el número de enfermos de glaucoma y retinopatía diabética juntos (Taylor, 2012; Al Gwairi *et al.*, 2016; Abokyi *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2022).

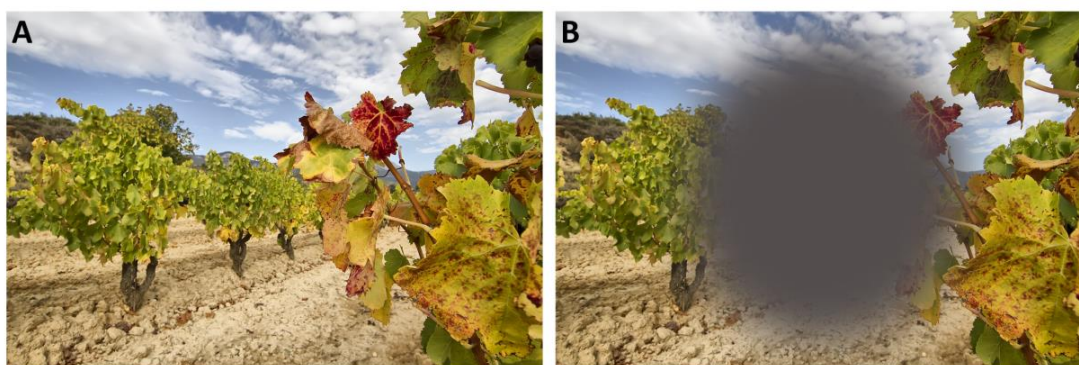


Figura 1.5. Diferencia entre la visión normal (A) y la visión de una persona con DMAE (B).

2.1. Tipos de DMAE

Existen muchas formas de clasificar la DMAE, pero hasta la fecha no hay ninguna clasificación universalmente aceptada de manera que se recojan todos los estados de la enfermedad. La clasificación más común y simplificada distingue dos tipos de DMAE, conocidas como DMAE seca o atrófica y DMAE húmeda o exudativa (Al Gwairi *et al.*, 2016). La DMAE seca es la forma más común de la enfermedad (90% de los casos) y se caracteriza por la acumulación de depósitos extracelulares amarillentos que se originan principalmente por exocitosis a partir del material intracelular no digerido del RPE (Taylor, 2012; Mehrzadi *et al.*, 2020). La formación de estos depósitos constituye uno de los primeros signos de que se está desarrollando la enfermedad (Bowes Rickman *et al.*, 2013; Al Gwairi *et al.*, 2016). A medida que el número de depósitos o su tamaño aumenta, las células de la retina comienzan a dañarse produciéndose distorsiones en la visión (Bhutto and Lutty, 2012). La DMAE seca normalmente no causa la pérdida total de la visión central debido a su lento progreso (Taylor, 2012).

La DMAE húmeda es la forma más grave de la enfermedad y, a pesar de comprender solamente el 10% de los casos totales, representa el 90% de los que progresan hasta la ceguera total. Se caracteriza principalmente por la angiogénesis anormal de los vasos sanguíneos de la coroides a través de la BrM en la mácula en un proceso llamado neovascularización coroidal (CNV) (Chakravarthy *et al.*, 2010; Bhutto and Lutty, 2012; Al Gwairi *et al.*, 2016; Heesterbeek *et al.*, 2020). En el 10-15% de los casos de DMAE seca, la enfermedad progresa a la forma húmeda debido al desarrollo de CNV (Taylor, 2012). Eventualmente, este proceso da lugar a la fuga de sangre y fluidos del torrente sanguíneo que provocan cicatrices en la mácula, lo que se traduce en una rápida y permanente pérdida de la visión central (Chakravarthy *et al.*, 2010; Taylor, 2012; Al Gwairi *et al.*, 2016).

2.2. Factores de riesgo

En la actualidad se desconocen las causas de la aparición de DMAE húmeda, aunque en los últimos años se ha determinado su naturaleza multifactorial y se han descrito numerosos factores de riesgo. La edad, factores ambientales, así como diferentes predisposiciones genéticas están involucrados en el desarrollo de esta enfermedad (Fritsche *et al.*, 2013; Fritsche *et al.*, 2014; Al Gwairi *et al.*, 2016; Fritsche *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2017; Yan *et al.*, 2018; Gemenetzi and Lotery, 2020; Heesterbeek *et al.*, 2020; Mehrzadi *et al.*, 2020; Sitniska *et al.*, 2020).

2.2.1. Factores de riesgo demográficos y ambientales

La edad es el factor de riesgo más importante, ya que el envejecimiento está asociado a cambios funcionales y estructurales en la retina que la predisponen al desarrollo de la DMAE y hace más severos el resto de factores de riesgo (Rodriguez and Larrayoz, 2010; Bhutto and Luttly, 2012; Lechanteur *et al.*, 2012; Al Gwairi *et al.*, 2016; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Abokyi *et al.*, 2020; Heesterbeek *et al.*, 2020). El tabaco representa otro de los factores de riesgo más importantes, incrementando la probabilidad de desarrollo de cualquiera de las formas de DMAE entre 2 y 4 veces y acelerando la progresión de la DMAE seca (Tomany *et al.*, 2004; Clemons *et al.*, 2005; Lechanteur *et al.*, 2012; Jonasson *et al.*, 2014; Yip *et al.*, 2015; Al Gwairi *et al.*, 2016; Abokyi *et al.*, 2020; Heesterbeek *et al.*, 2020). Otros factores de riesgo que influyen de manera más leve son el sexo, la etnia, la masa corporal, la dieta y la presencia de patologías cardiovasculares previas (Clemons *et al.*, 2005; Lechanteur *et al.*, 2012; Jonasson *et al.*, 2014; Yip *et al.*, 2015; Al Gwairi *et al.*, 2016; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Farinha *et al.*, 2019; Abokyi *et al.*, 2020; Heesterbeek *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2022).

2.2.2. Factores de riesgo genéticos

Existe un importante componente genético en el desarrollo de esta enfermedad. En los últimos años se han descubierto mediante GWAS (*Genome-wide association studies*) isoformas en determinados genes relacionadas con el riesgo de aparición de la DMAE. Estos genes están involucrados principalmente en el sistema del complemento, en la remodelación de la matriz extracelular y en el metabolismo de lípidos. En la Tabla I.1 se recogen algunos de los SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) más importantes asociados con el desarrollo de DMAE, entre los que destacan los SNPs de *CFH* (*complement factor H*), *ARMS2* (*age-related maculopathy susceptibility 2 protein*) y *HTRA1* (*high-temperature requirement A1*) (Fritsche *et al.*, 2013; Fritsche *et al.*, 2014; Fritsche *et al.*, 2016; Yan *et al.*, 2018; Heesterbeek *et al.*, 2020; Mehrzadi *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2022).

Además de estos polimorfismos, se ha descrito una asociación entre la enfermedad y la sobreexpresión de genes que regulan positivamente la biosíntesis de ácidos grasos insaturados, como *SCD* (*stearoyl CoA desaturase*) y *FADS1* (*fatty acid desaturase 1*), y la ruta de biosíntesis de esteroides, como *FDFT1* (*farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1*) y *SQLE* (*squalene epoxidase*) (Zhao *et al.*, 2017). En conjunto, todos estos cambios genéticos causarían diferentes cambios en los fotorreceptores, el RPE, la BrM y la coroides de la mácula. Esto provocaría respuestas de estrés, deficiencias en el metabolismo de lípidos, defectos en la eliminación de productos de desecho, cambios en la remodelación de la ECM, así como la activación del sistema del complemento e inflamación crónica. Como consecuencia, se produciría una pigmentación

anormal de las células del RPE favoreciendo la formación de depósitos extracelulares y el desarrollo de CNV (Fritsche *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2017; Abokyi *et al.*, 2020; Heesterbeek *et al.*, 2020; Mehrzadi *et al.*, 2020).

Tabla I.1. Ejemplo de algunos de los principales SNPs asociados con el desarrollo de DMAE y genes a los que están asociados

Gen	Descripción	SNPs	Referencia
CHF	<i>complement factor H</i>	rs1061170, rs10737680, rs10922109, rs570618	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Yan <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Mehrzadi <i>et al.</i> , 2020; Nielsen <i>et al.</i> , 2020)
C3	<i>complement component 3</i>	rs2230199	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Yan <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
CFI	<i>complement factor I</i>	rs4698775, rs10033900	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Yan <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
ARMS2	<i>age-related maculopathy susceptibility 2 protein</i>	rs10490924, rs3750846, rs2284665	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Yan <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Mehrzadi <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
HTRA1	<i>high-temperature requirement A1</i>	rs10490924, rs3750846, rs2672598, rs2284665	(Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Ng <i>et al.</i> , 2016; Yan <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
ABCA1	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>	rs2740488	(Fritsche <i>et al.</i> , 2016; van Leeuwen <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
APOE	<i>apolipoprotein E</i>	rs4420638, rs429358, rs73036519	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; van Leeuwen <i>et al.</i> , 2018; Deng <i>et al.</i> , 2022)
CETP	<i>cholesteryl ester transfer protein</i>	rs1864163, rs5817082, rs17231506	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; van Leeuwen <i>et al.</i> , 2018; Deng <i>et al.</i> , 2022)
LIPC	<i>hepatic lipase C</i>	rs920915, rs2043085	(Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; van Leeuwen <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
RAD51B	<i>RAD51 paralog B</i>	rs8017304, rs61985136	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
COL8A1	<i>collagen type VIII alpha 1 chain</i>	rs140647181	(Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Yan <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
TIMP3	<i>tissue inhibitor of metalloproteinases 3</i>	rs5749482	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014)
TGFBR1	<i>TGF-β receptor type 1</i>	rs334353, rs1626340	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
TNFRSF10A	<i>TNF receptor superfamily member 10A</i>	rs79037040, rs13278062	(Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)
VEGFA	<i>vascular endothelial growth factor A</i>	rs943080, rs998584	(Fritsche <i>et al.</i> , 2013; Fritsche <i>et al.</i> , 2014; Fritsche <i>et al.</i> , 2016; van Leeuwen <i>et al.</i> , 2018; Yan <i>et al.</i> , 2018; Heesterbeek <i>et al.</i> , 2020; Deng <i>et al.</i> , 2022)

2.2.3. Cambios epigenéticos

Las señales epigenéticas tienen un papel importante en el desarrollo de las células de la retina y se ha determinado que cambios específicos de estas señales con la edad están relacionados con la DMAE (Hunter *et al.*, 2012; Wei *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2018; Gemenetzi and Lotery, 2020). En las células del RPE de pacientes tempranos de DMAE se ha descrito un descenso global de la accesibilidad de la cromatina asociada con la sobreexpresión de deacetilasa 11, provocando senescencia y muerte celular en estas células (Garcia-Garcia *et al.*, 2022). La hipermetilación del DNA y desacetilación de histonas contribuyen a una menor accesibilidad de los factores de crecimiento y a una menor expresión génica (Gemenetzi and Lotery, 2020). Este es el caso de la hipermetilación del promotor de *GSTM1* (*glutathione S-transferase Mu 1*) descrita en muestras de RPE/BrM de pacientes de DMAE. Este gen está involucrado en funciones antioxidantes y su inhibición provoca una mayor susceptibilidad a estrés oxidativo (Hunter *et al.*, 2012). Por otro lado, se ha reportado que la hipometilación y, consecuentemente, activación del promotor de *IL17RC* (*interleukin-17 receptor*) está asociada

con la DMAE y provoca una mayor actividad proinflamatoria (Wei *et al.*, 2012). Además, mediante GWAS se han identificado aberraciones en los niveles de metilación del promotor de distintos genes previamente relacionados con la DMAE, como *ARMS2* y *HTRA1*, subrayando la importancia del estudio del epigenoma para entender el desarrollo de la enfermedad (Oliver *et al.*, 2015; Shen *et al.*, 2020).

2.3. Depósitos extracelulares o drusas

Los depósitos extracelulares, agrupados bajo el nombre de drusas, son depósitos amarillentos que se forman alrededor del RPE como consecuencia de fallos en el transporte de los materiales de desecho entre los fotorreceptores, el RPE y la coroides (Figura I.6) (Curcio *et al.*, 2011; Bowes Rickman *et al.*, 2013; Al Gwairi *et al.*, 2016; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Heesterbeek *et al.*, 2020). La formación de las drusas y la hiperpigmentación del RPE constituyen el primer signo del desarrollo y progresión de la DMAE (Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Pariente *et al.*, 2019). Estos depósitos están compuestos principalmente de restos derivados de grandes lipoproteínas y compuestos lipídicos, además de por componentes del sistema del complemento, clusterina, hidroxapatita y proteínas mal plegadas y modificadas por oxidación. (Crabb *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2010; Bowes Rickman *et al.*, 2013; Al Gwairi *et al.*, 2016; Pilgrim *et al.*, 2017; Curcio, 2018b; Garcia-Garcia *et al.*, 2022).

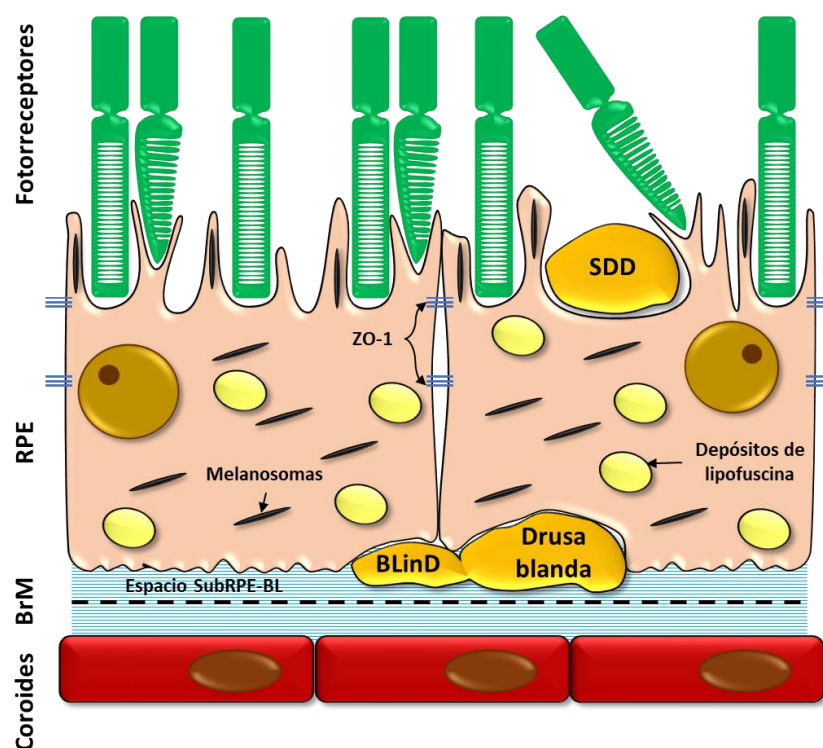


Figura I.6. Tipos de depósitos extracelulares o drusas que se forman durante el desarrollo de la DMAE alrededor del RPE e hiperpigmentación de las células del RPE. BLinD, depósitos basales lineales; SDD, depósitos drusenoides subretinales; RPE, epitelio pigmentario de la retina; BrM, membrana de Bruch. Esquema basado en (Curcio, 2018b).

Existen dos tipos de depósitos que se forman en el espacio subRPE-BL y son específicos de la DMAE: las drusas blandas y los depósitos basales lineales (BLinD). Ambos tienen una composición similar, pero difieren en su forma (Curcio, 2018a; Curcio, 2018b). Las drusas

blandas son focales, tienen forma de cúpula con los extremos curvados y se pueden reconocer clínicamente. Los BLinD forman una capa más delgada que se distribuye de manera dispersa, lo que impide que sean visibles clínicamente (Figura I.6) (Curcio and Millican, 1999; Sarks *et al.*, 2007; Spaide and Curcio, 2010; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b). En los últimos años se ha descrito un nuevo tipo de depósitos localizados en el espacio subretinal entre el RPE y los fotorreceptores, denominados pseudodrusas o depósitos drusenoides subretinales (SDD) (Figura I.6) (Spaide and Curcio, 2010; Spaide *et al.*, 2018; Heesterbeek *et al.*, 2020). Aunque aparecen frecuentemente en la DMAE, se forman también en otros desórdenes que afectan a la retina y, además de por su localización, los SDD se diferencian de las drusas blandas en su composición de lípidos (Pikuleva and Curcio, 2014; Saadane *et al.*, 2016; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Spaide *et al.*, 2018; Garcia-Garcia *et al.*, 2022).

El RPE tiene un papel fundamental en la formación de estos depósitos. Debido a su polarización, las células del RPE están involucradas en la formación de SDDs en la parte apical y de las drusas blandas y los BLinD en la parte basolateral como consecuencia de fallos en el transporte con los fotorreceptores y la BrM, respectivamente (Curcio, 2018a; Spaide *et al.*, 2018). Para que estos depósitos se formen y crezcan, es necesario que las células del RPE sigan manteniendo una mínima funcionalidad. Sin embargo, a medida que van creciendo, se producen cambios que provocan estrés oxidativo y respuestas proinflamatorias en el RPE. Como resultado, el epitelio se desintegra, las células del RPE comienzan a migrar por la neuroretina y sufren apoptosis provocando, a su vez, el colapso y la atrofia de las drusas (Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Chen *et al.*, 2020b; Garcia-Garcia *et al.*, 2022).

Uno de los modelos que intentan explicar el origen y la formación de las drusas blandas y los BLinD es el modelo “oil-spill” (Curcio *et al.*, 2011; Curcio, 2018a). Este modelo sugiere la formación de una pared de lípidos en el espacio subRPE-BL formada por la acumulación de lipoproteínas y lípidos derivados del mal funcionamiento del transporte de moléculas a través del RPE provocado por la edad (Curcio *et al.*, 2011). Con el tiempo, y posiblemente como resultado de la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) en las mitocondrias de las células adyacentes, se forman derivados oxidados del colesterol u oxisteroles y otras moléculas proinflamatorias y/o tóxicas (Moreira *et al.*, 2009; Curcio *et al.*, 2011). Estos eventos pueden llevar a la fusión de partículas para formar restos derivados de lipoproteínas, que causarían alteraciones de esta pared de lípidos y que, al final, daría lugar a la aparición de los depósitos. Debido a las particularidades genéticas de cada individuo y a los factores ambientales, esta condición podría progresar al desarrollo de DMAE seca (Curcio *et al.*, 2011; van Leeuwen *et al.*, 2018).

2.4. Rutas de señalización alteradas en la DMAE

Un factor crítico en la DMAE es el incremento en la producción de ROS y RNS (especies reactivas de nitrógeno) (Abokyi *et al.*, 2020; Mehrzadi *et al.*, 2020). En condiciones normales, los sistemas antioxidantes mediados por NRF-2/ARE (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element*) y PGC-1 (*peroxisome proliferator-activated receptor y coactivator 1- α*) son los encargados de controlar los niveles de ROS en las células del RPE. Con el envejecimiento, sin embargo, estos sistemas se vuelven ineficientes en las células del RPE y en los fotorreceptores, provocando la disfuncionalidad de las mitocondrias (Garcia-Garcia *et al.*, 2022). La formación de lípidos peroxidados, como 4-HNE (4-hidroxi-2-nonenal), el tabaco o la

continua exposición a la luz son los principales responsables del incremento de estrés oxidativo en la DMAE (Abokyi *et al.*, 2020; Heesterbeek *et al.*, 2020; Mehrzadi *et al.*, 2020). Por otro lado, existen varias evidencias que implican tanto la inflamación local como sistémica en la patogénesis de esta enfermedad. Los compuestos que se acumulan en las drusas desencadenan respuestas proinflamatorias a través de la activación de NFκB (*nuclear factor κ-light chain enhancer of activated B cells*) y la ruta del inflammasoma de NLRP3 (*NOD like receptor family pyrin domain containing 3*), la cual parece estar activada por el receptor P2X7 (*P2X purinoceptor 7*) (Kerur *et al.*, 2013; Gemenetzi and Lotery, 2020). La activación de MAPK (*mitogen activated protein kinases*) y alteraciones en el sistema del complemento también contribuyen al desarrollo de la DMAE (SanGiovanni and Lee, 2013; Indaram *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2015; Toomey *et al.*, 2015; Curcio, 2018b; Mehrzadi *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2022).

La disrupción de la autofagia está asociada a la patogénesis de la DMAE, ya que tiene como resultado un incremento de la acumulación de lipofuscina y A2E (Mitter *et al.*, 2014; Saadat *et al.*, 2014). La propia acumulación de lipofuscina, además, con la edad induce la disfuncionalidad de los lisosomas de las células del RPE, reduciendo, a su vez, la activación de la autofagia (Mehrzadi *et al.*, 2020). Por último, el envejecimiento provoca en las células del RPE un descenso en la síntesis de proteínas antiapoptóticas de la familia de Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2 protein*). Esto provoca la activación de p53 y la cascada apoptótica y, como consecuencia, se produce la disrupción del epitelio (Bhattacharya *et al.*, 2012; Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Mehrzadi *et al.*, 2020).

2.5. Modelos para el estudio de la DMAE

Puesto que es en el RPE donde la enfermedad puede detectarse precozmente, la mayor parte de la investigación se centra en esta parte de la retina. Sin embargo, actualmente no existe ningún modelo animal capaz de desarrollar todas las características de la DMAE (Abokyi *et al.*, 2020). Además de los seres humanos, los monos son los únicos animales que presentan mácula, convirtiéndolos en el modelo de estudio más completo. Los monos del género *Macaca* son capaces de desarrollar depósitos extracelulares similares a los que se forman en el ser humano y de presentar el mismo tipo de variaciones genéticas asociadas a la DMAE. Sin embargo, estos depósitos no progresan lo suficiente como para llegar a fases tardías de la DMAE seca o para el desarrollo de CNV (Umeda *et al.*, 2005; Curcio, 2018b; Yiu *et al.*, 2020). Los modelos murinos presentan la limitación de que carecen de mácula. No obstante, han resultado útiles en el estudio de características concretas de la enfermedad (Espinosa-Heidmann *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2012; Amaral *et al.*, 2013; Abokyi *et al.*, 2020). Un ejemplo es el modelo murino de daño en la coroides de la retina inducido por láser, que permite el estudio de la CNV (Huang *et al.*, 2012; Amaral *et al.*, 2013).

Las células ARPE-19 son el modelo celular que se utiliza comúnmente en el estudio de la enfermedad. Se trata de una línea celular que surgió espontáneamente de una línea humana de células del RPE derivada de un hombre de 19 años (Dunn *et al.*, 1996). Estas células presentan un cariotipo normal y son capaces de formar monocapas de células polarizadas. Además, expresan marcadores específicos de células del RPE y pigmentación después de varios meses de cultivo en condiciones adecuadas. En los últimos años, se están desarrollando nuevos modelos celulares mediante la diferenciación de iPSCs (células madre pluripotentes inducidas) en células del RPE o

el cultivo primario de células del RPE crecidas en *transwell*, permitiendo así una mejor pigmentación y polarización de las células (Miyagishima *et al.*, 2016; Pilgrim *et al.*, 2017).

2.6. Tratamiento

Por el momento, la única alternativa de tratamiento que existe para los pacientes de DMAE es la inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF que tratan de contrarrestar el proceso angiogénico característico de las formas más graves de la enfermedad. Entre estos fármacos se incluyen Pegatinib (Macugen®), Bevacizumab (Avastin®) o Ranibizumab (Lucentis®), entre otros (Bobadilla *et al.*, 2022; Deng *et al.*, 2022). Desafortunadamente, estas terapias no son lo suficientemente eficientes, ya que algunos pacientes desarrollan resistencia a estos fármacos y no responden bien al tratamiento. Además, no están exentas de efectos secundarios graves y su eficacia desciende después de varios años de tratamiento (Prea *et al.*, 2015; Nguyen *et al.*, 2018).

Algunos SNPs parecen estar también involucrados en la respuesta de los pacientes de DMAE al tratamiento anti-VEGF y han sido estudiados con el fin de poder utilizarlos como biomarcadores predictivos de una buena o mala respuesta. Entre estos polimorfismos se encuentran principalmente SNPs de *CFH*, *ARMS2* y *VEGF* (Abedi *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2014; Chaudhary *et al.*, 2016; Rodríguez *et al.*, 2019; Bobadilla *et al.*, 2022). Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento son bastante controvertidos y suelen depender del tipo de muestra en la que se ha realizado el análisis o de la raza de la población del estudio (Bobadilla *et al.*, 2022). En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado de manera retrospectiva un modelo de predicción de la respuesta a ranibizumab formado por cuatro mRNAs (*Inc-ADAMT12-6*, *ZNF382*, *TMEM185B*, *PRIM1*) y un miRNA (micro RNA, *hsa-miR-20a-5p*) obtenidos de células mononucleares de sangre periférica de pacientes de DMAE. Aunque este estudio presenta ciertas limitaciones, como el número de pacientes o el hecho de haber sido realizado en un único centro, abre camino a futuros ensayos más extensos que permitan validar estos resultados y analizar otras variables interesantes, como el estudio del metiloma (Oca *et al.*, 2021). No obstante, urge la necesidad de buscar nuevas dianas terapéuticas que permitan el desarrollo de terapias que mejoren las actualmente utilizadas.

3. 7-KETOCOLESTEROL (7KCh)

A pesar de que el colesterol presenta una estructura química estable, es susceptible de ser oxidado en ciertas condiciones dando lugar a los oxisteroles. Los oxisteroles pueden formarse por autooxidación del colesterol, enzimáticamente o de ambas maneras (Smith, 1990; Brown *et al.*, 1996). Entre los oxisteroles que se forman con frecuencia en la retina se incluyen el ácido 3β-hidroxi-5-colestenoico, el 24-hidroxicolesterol, el 22-hidroxicolesterol y el 7-Ketolesterol (7KCh) (Moreira *et al.*, 2009; Rodríguez and Fliesler, 2009; Rodríguez and Larrayoz, 2010; Heo *et al.*, 2011; Mast *et al.*, 2011). El 7KCh es uno de los oxisteroles más tóxicos y en la retina se forma por fotooxidación a partir de un mecanismo mediado por radicales libres de Fe²⁺ (reacción de Fenton). En este proceso se forman dos hiperóxidos de colesterol (7α/βOOH, 3β-hidroxicolest-5ene-7α/β-hiperóxido) y dos epóxidos de colesterol (5,6α/β epóxidos) epiméricos. Por último, 7α/βOOH se reorganiza para formar 7α/βHCh (7α/β-hidroxicolesterol) y 7KCh (Figura I.7) (Rodríguez and Fliesler, 2009; Rodríguez and Larrayoz, 2010).

Existen numerosas evidencias que sugieren una conexión entre el 7KCh y la DMAE, ya que este oxisterol se forma y acumula en las drusas como consecuencia de procesos asociados a la edad (Bjorkhem *et al.*, 2009; Seimon and Tabas, 2009; Tabas, 2010; Poli *et al.*, 2013; Indaram *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2015; Olivier *et al.*, 2016). El 7KCh se ha relacionado, además, con otras enfermedades degenerativas, como la aterosclerosis y el Alzheimer, en las que se forman depósitos extracelulares similares a las drusas de la DMAE (Poli *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2018). En condiciones normales, los macrófagos eliminan estos depósitos, pero con el envejecimiento este proceso se vuelve ineficiente provocando que la concentración de 7KCh se incremente (Seimon and Tabas, 2009; Tabas, 2010).

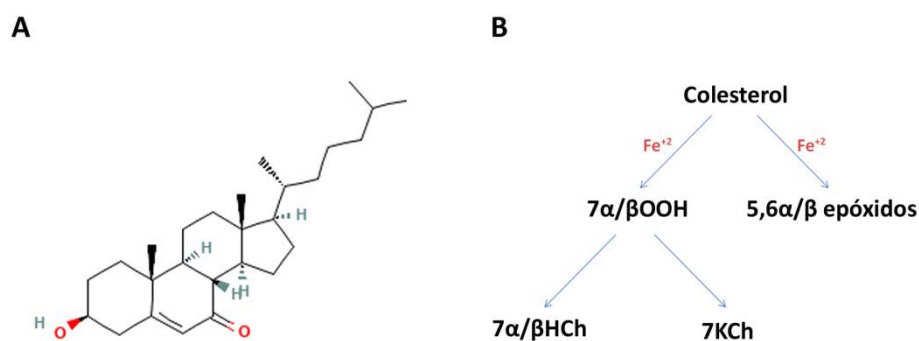


Figura 1.7. (A) Estructura química del 7-Ketocolesterol (imagen obtenida de Pubchem, CID: 91474) y (B) formación de 7-Ketocolesterol en la retina a partir de colesterol mediante la reacción de Fenton.

Aparte de constituir uno de los principales oxisteroles presentes en las drusas, existen otras evidencias que relacionan al 7KCh con la DMAE. Por un lado, el 7KCh ha sido propuesto como ligando de Ahr (*aryl hydrocarbon receptor*). Ahr es un factor de transcripción activado por ligando con múltiples funciones fisiológicas que tiene una alta expresión en las células del RPE y ha sido relacionado con la DMAE (Savouret *et al.*, 2001; Dwyer *et al.*, 2011; Pariente *et al.*, 2019). Por otro lado, recientemente se ha descrito en células endoteliales de la coroides que el 7KCh es capaz de promover la transición epitelio-mesenquimal a través de TGF- β y SMAD3, provocando una disminución de las proteínas endoteliales VEGFR2 (*VEGF receptor 2*), CD31 y VE-caderina. Este nuevo fenotipo aumenta la capacidad migratoria de estas células y podría estar relacionados con el inicio de la neovascularización y con la resistencia a las terapias anti-VEGF (Wang *et al.*, 2021).

Además de formarse como consecuencia del envejecimiento, el 7KCh es capaz de llegar a la retina a través de los tejidos periféricos y de la alimentación. En condiciones normales, la retina presenta diferentes mecanismos para metabolizar el 7KCh y el resto de oxisteroles (Heo *et al.*, 2011; Iborra *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2015; Deiana *et al.*, 2017). Sin embargo, la edad provoca deficiencias en estos mecanismos de eliminación y el 7KCh se acumula en las drusas, siendo capaz de desencadenar respuestas y efectos nocivos en las células de la retina (Pedruzzi *et al.*, 2004; Vejux and Lizard, 2009; Buttari *et al.*, 2013; Okabe *et al.*, 2013; Phan *et al.*, 2013; Poli *et al.*, 2013; Rodriguez *et al.*, 2014; Indaram *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2015; Olivier *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2018). Las respuestas desencadenadas por el 7KCh son, además, complejas y, en el caso de la retina, todavía poco conocidas (Pariente *et al.*, 2019). El estudio de las vías de señalización molecular que modulan estas respuestas en la retina permitiría obtener una nueva perspectiva de los procesos moleculares que pueden promover el desarrollo de la DMAE.

3.1. Metabolismo del 7KCh en la retina

3.1.1. Citocromos P450 (CYP450)

La hidroxilación por CYP450 es uno de los principales mecanismos que contribuyen a eliminar el 7KCh. CYP27A1, una esteroide 27-hidroxilasa, y CYP46A1, una esteroide 24-hidroxilasa, son los dos únicos CYP450 capaces de hidroxilar el 7KCh que se han descrito en la retina (Lee *et al.*, 2006; Bretillon *et al.*, 2007; Bjorkhem *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2015; El-Darzi *et al.*, 2018). Ambos CYP450 son capaces de regular el colesterol total en la retina y se ha visto en ratones que el doble KO (*knock out*) provoca la acumulación de colesterol no esterificado en la retina dando lugar a diversas patologías (Saadane *et al.*, 2016; El-Darzi *et al.*, 2018; Saadane *et al.*, 2019). La pérdida de CYP27A1 da lugar a la regulación positiva de la biosíntesis de colesterol y a la deposición de colesterol en las drusas (Omarova *et al.*, 2012). Su expresión en la retina de seres humanos y monos es superior a la de CYP46A1, por lo que se ha propuesto que CYP27A1 es el principal CYP450 encargado de la eliminación de 7KCh en la retina (Bretillon *et al.*, 2007; Rodriguez and Larrayoz, 2010; Heo *et al.*, 2011; Liao *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2015).

3.1.2. Esterificación

La esterificación de 7KCh a 7KFAES (7KCh esterificado con ácidos grasos) se ha propuesto como principal forma de metabolismo extra-hepático de este oxisterol (Lee *et al.*, 2015). En varios tipos celulares, además, se ha visto que la esterificación del 7KCh con ácidos grasos contrarresta sus efectos citotóxicos (Brahmi *et al.*, 2019). La esterificación está mediada por cPLA2 α (*cytosolic phospholipase A2 α*), que proporciona ácidos grasos como sustrato, y SOAT1 (*sterol O-acyltransferase 1*), que cataliza la esterificación. Sin embargo, en la retina esta vía de detoxificación es ineficiente e insuficiente y parece funcionar más como una ruta complementaria que como ruta principal (Lee *et al.*, 2015).

3.1.3. Casetes de unión a ATP, apolipoproteínas y receptores X de hígado (LXR)

Los casetes de unión a ATP representan un potencial mecanismo de eliminación de 7KCh de las células (Terasaka *et al.*, 2007; Tall, 2008; Ruiz *et al.*, 2013). Los casetes de unión a ATP junto con las apolipoproteínas regulan el transporte de lípidos, incluyendo los oxisteroles (Tserentsoodol *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2010; Storti *et al.*, 2017).

Los receptores LXR son factores de transcripción activados por ligando que generalmente forman heterodímeros con RXR (receptor X retinoide) y, además de participar en la homeostasis y metabolismo del colesterol, intervienen en el metabolismo de ácidos grasos activando, entre otras rutas, la lipogénesis (Figura I.8). Se sabe, además, que están regulados por oxisteroles (Hozoji *et al.*, 2008; Zheng *et al.*, 2012; Ruiz *et al.*, 2013; Pelaez *et al.*, 2020). Existen dos variantes: LXR α y LXR β . Su expresión se ha detectado tanto en células ARPE-19 como en células del RPE y neurorretinas obtenidas de tejidos de donantes adultos, siendo la expresión del gen que codifica para LXR β superior a la del gen que codifica para LXR α (Dwyer *et al.*, 2011; Zheng *et al.*, 2012). LXR es un regulador positivo de la expresión de ABCA1, ABCG1 y APOE, entre otros, incrementando la eliminación de colesterol y oxisteroles de las células (Hozoji *et al.*, 2008; Iborra *et al.*, 2011; Okabe *et al.*, 2013; Biswas *et al.*, 2017; Storti *et al.*, 2017; El-Darzi *et al.*, 2018; Lysenko *et al.*, 2018). Debido a esto, se ha propuesto la utilización de activadores de LXR para el

tratamiento de enfermedades de la retina relacionadas con la desregulación del metabolismo de lípidos, como la DMAE (Choudhary *et al.*, 2020).

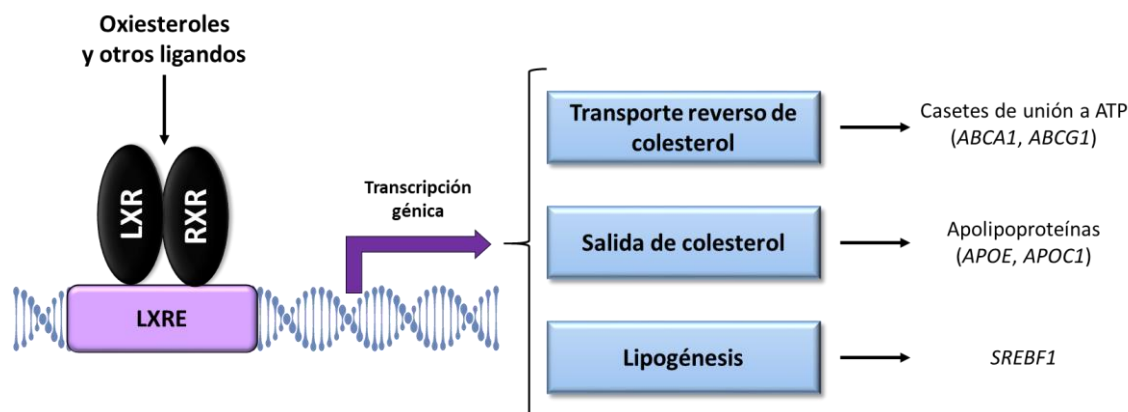


Figura I.8. Activación de los receptores LXR por unión a oxisteroles o ligandos sintéticos y regulación génica asociada a la activación de estos receptores. LXRE, *LXR-response element*. Esquema basado en (Reichert *et al.*, 2021).

Sin embargo, la relación entre el 7KCh y LXR es controvertida. Por un lado, se ha visto en células neuronales y macrófagos que la activación de LXR protege contra los efectos tóxicos e inflamatorios del 7KCh (Iborra *et al.*, 2011; Aye *et al.*, 2012; Okabe *et al.*, 2013; Choudhary *et al.*, 2020). Además, en células ARPE-19, se ha descrito que el 7KCh es capaz de inducir la expresión y secreción de VEGF y ABCA1 a través de LXR (Moreira *et al.*, 2009), y en células humanas provenientes de cáncer mamario que LXR α está involucrado en la respuesta de muerte celular de este oxisterol (Levy *et al.*, 2019). Sin embargo, otros estudios realizados en células ARPE-19 muestran que ni agonistas ni antagonistas de este receptor son capaces de proteger contra la toxicidad inducida por el 7KCh (Dasari *et al.*, 2013) o, por el contrario, que la activación de LXR permite contrarrestar el daño mitocondrial ocasionado por el 7KCh (Xie *et al.*, 2022). Estos receptores parecen tener una función distinta en modelos murinos y en humanos, ya que mientras que en ratones LXR media respuestas antiinflamatorias, en células humanas se ha visto que estos receptores son capaces de desencadenar respuestas proinflamatorias y de muerte celular (Pommier *et al.*, 2010; Sohrabi *et al.*, 2020). Esto podría, en parte, explicar las diferencias descritas entre el 7KCh y LXR en función del tipo celular, aunque su papel en células RPE es, por ahora, demasiado ambiguo (Moreira *et al.*, 2009; Dasari *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2022).

3.2. Respuestas fisiopatológicas al 7KCh

El 7KCh tiene la habilidad de desencadenar respuestas de estrés oxidativo (Gramajo *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Debbabi *et al.*, 2016; Leoni *et al.*, 2017; Sato *et al.*, 2017; Sul *et al.*, 2021), inflamatorias (Moreira *et al.*, 2009; Sung *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Tani *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019; Koh *et al.*, 2021), citotóxicas (Ingueneau *et al.*, 2009; Ragot *et al.*, 2011; He *et al.*, 2013; Ragot *et al.*, 2013; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Chang *et al.*, 2016; Olivier *et al.*, 2016; Sato *et al.*, 2017; Paz *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2020; Koh *et al.*, 2021; Sul *et al.*, 2021) y cambios en la adhesión (Girao *et al.*, 2003; Yamagata *et al.*, 2013; Deiana *et al.*, 2017; Tani *et al.*, 2018) y migración (Indaram *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016). Estas respuestas dependen de la dosis de 7KCh y del tipo celular (Pariente *et al.*, 2019). Además de estas respuestas, en células

endoteliales y monocitos se ha reportado que el 7KCh produce parada de ciclo celular en G0/G1 y G2/M (Tesoriere *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2016). Este arresto tiene lugar como consecuencia de la regulación negativa de Cdk1 (*cyclin dependent kinase 1*) y ciclina B1 debido a la fosforilación y activación de los complejos ATM/Chk2 (*Ataxia-telangiectasia mutated protein/check point kinase 2*) y ATR/Chk1 (*Ataxia-telangiectasia protein/check point kinase 1*) y de p53 tras el tratamiento con 7KCh (Chang *et al.*, 2016). Asimismo, recientemente se ha descrito que este oxisterol es capaz de inducir senescencia a través de la activación de Notch1 en células endoteliales progenitoras murinas (Liang *et al.*, 2020).

El 7KCh se incorpora en los *lipid rafts* (balsas lipídicas) de la membrana plasmática provocando la desorganización de la membrana y la modificación de sus propiedades biofísicas y bioquímicas. Esto da lugar a la modificación de la fluidez de membrana, alterando la transducción de señales (Ragot *et al.*, 2011; Ragot *et al.*, 2013; Brahmi *et al.*, 2019). A su vez, el 7KCh tiene un impacto importante sobre el metabolismo de lípidos. La exposición a 7KCh favorece la transformación de macrófagos en células espumosas y la aparición del fenotipo proinflamatorio debido a un aumento en la acumulación de lípidos y a la reducción de los niveles de expresión de *CPT1a* (*carnitine palmitoyltransferase 1a*) (Calle *et al.*, 2019). En oligodendrocitos murinos se ha visto que el 7KCh es capaz de desestabilizar la síntesis de colesterol mediante la reducción de los niveles de sus precursores, lo que se traduce en una disminución de los niveles celulares de colesterol (Leoni *et al.*, 2017; Brahmi *et al.*, 2019). En células cardíacas, el 7KCh altera la transcripción de genes relacionados con la biosíntesis del ácido mevalónico y del transporte y la esterificación del colesterol, lo cual podría estar implicado en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares (Cheng *et al.*, 2021).

Un aspecto importante a tener en cuenta en los experimentos llevados a cabo en cultivos celulares es el método de administración del 7KCh. En la mayoría de los artículos publicados, el 7KCh es disuelto en etanol (7KCh-EtOH). Sin embargo, este método es ineficiente, ya que una vez añadido al medio parte del 7KCh precipita y hacen falta concentraciones altas de 7KCh para inducir toxicidad. La utilización de HPBCD (hidroxipropil- β -ciclodextrina) para administrar el 7KCh (7KCh-HPBCD) resuelve el problema de precipitación y es más eficiente (Pariente *et al.*, 2019). La activación de unas rutas u otras de señalización de 7KCh parecen depender también del método de administración utilizado. En células ARPE-19, por ejemplo, la utilización de 7KCh-EtOH se asocia con producción de ROS e inducción de apoptosis, mientras que la administración de 7KCh-HPBCD no parece estar relacionada con estos eventos (Moreira *et al.*, 2009; Gramajo *et al.*, 2010; Larrayoz *et al.*, 2010). La forma en la que el 7KCh entra en la célula con cada uno de los métodos de administración, así como interferencias con el solvente podrían explicar estas diferencias (Pariente *et al.*, 2019).

3.2.1. Estrés oxidativo inducido por 7KCh

El 7KCh produce estrés oxidativo a nivel de los peroxisomas (Debbabi *et al.*, 2016; Nury *et al.*, 2018), de las mitocondrias (Gramajo *et al.*, 2010; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Zarrouk *et al.*, 2015; Leoni *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Paz *et al.*, 2019) y del retículo endoplasmático (Pedruzzi *et al.*, 2004; Vejux and Lizard, 2009; Huang *et al.*, 2012; Fu *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2014; Sato *et al.*, 2017) (Figura I.9). El estrés oxidativo en peroxisomas es el menos estudiado de los tres, pero se ha visto en células de neuroblastoma y de microglía murinas que el tratamiento

con 7KCh-EtOH provoca la disrupción de la β -oxidación y de la biogénesis peroxisomal (Debbabi *et al.*, 2016; Nury *et al.*, 2018).

Las mitocondrias son la principal fuente de ROS y su liberación se produce en respuesta a diferentes tipos de estrés, como la exposición a oxisteroles o al humo del tabaco. Cuando la producción de ROS es mayor de lo que los sistemas antioxidantes de la célula pueden neutralizar se produce estrés oxidativo en la célula, que puede llegar a provocar inflamación y apoptosis (Pedruzzi *et al.*, 2004; Gramajo *et al.*, 2010; Cano *et al.*, 2014; Sul *et al.*, 2021). NOX4 (*NADPH oxidase 4*) es una proteína que se localiza en la membrana del retículo endoplasmático y su expresión está asociada a la producción de ROS y estrés de retículo en respuesta a 7KCh-EtOH (Pedruzzi *et al.*, 2004). En distintos tipos celulares, incluyendo células ARPE-19, se ha descrito que el tratamiento con 7KCh-EtOH disminuye el potencial de membrana mitocondrial (Ψ_m), provoca la disrupción de la homeostasis RedOx incrementando los niveles de ROS y disminuye la biogénesis mitocondrial, provocando la disfuncionalidad de las mitocondrias (Figura I.9) (Gramajo *et al.*, 2010; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Leoni *et al.*, 2017; Sato *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Paz *et al.*, 2019; Yammine *et al.*, 2020a; Yammine *et al.*, 2020b; Xie *et al.*, 2022). En oligodendrocitos murinos y en células endoteliales humanas aórticas se ha visto, además, que esto da lugar a alteraciones en el sistema de fosforilación oxidativa y en el ciclo de Krebs (Fu *et al.*, 2014; Leoni *et al.*, 2017).

Además, el 7KCh provoca estrés de retículo endoplasmático a través de la activación de la respuesta UPR (respuesta de proteínas desplegadas) (Huang *et al.*, 2014). La señalización UPR es una respuesta citoprotectora coordinada con la mitocondria que se activa para restaurar la homeostasis ante la presencia de proteínas desplegadas para su eliminación a través del proteasoma (Figura I.9) (Cano *et al.*, 2014; Ghemrawi and Khair, 2020). En condiciones de estrés de retículo, GRP78 (*78-kDa glucose-regulated protein*) se une a las proteínas desplegadas liberando y activando a los receptores de la membrana del retículo ATF6 (*activating transcription factor 6*), PERK (*protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase*) e IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*), encargados de iniciar la respuesta UPR (Ghemrawi and Khair, 2020). La sobreestimulación de esta señalización desencadena la activación de respuestas inflamatorias y apoptóticas (Pedruzzi *et al.*, 2004; Vejux and Lizard, 2009; Cano *et al.*, 2014). Los oxisteroles producen estrés de retículo variando los niveles de Ca^{2+} intracelulares (Vejux and Lizard, 2009). En células ARPE-19 se ha visto que la exposición a 7KCh-HPBCD aumenta los niveles de varios marcadores de la respuesta UPR, como GRP78, CHOP (*C/EBP homologous protein*), ATF4 o IRE1 (Huang *et al.*, 2014). En otros tipos celulares también se ha visto un incremento de los niveles de GRP78 y CHOP en respuesta a 7KCh-EtOH (Pedruzzi *et al.*, 2004; Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Sato *et al.*, 2017).

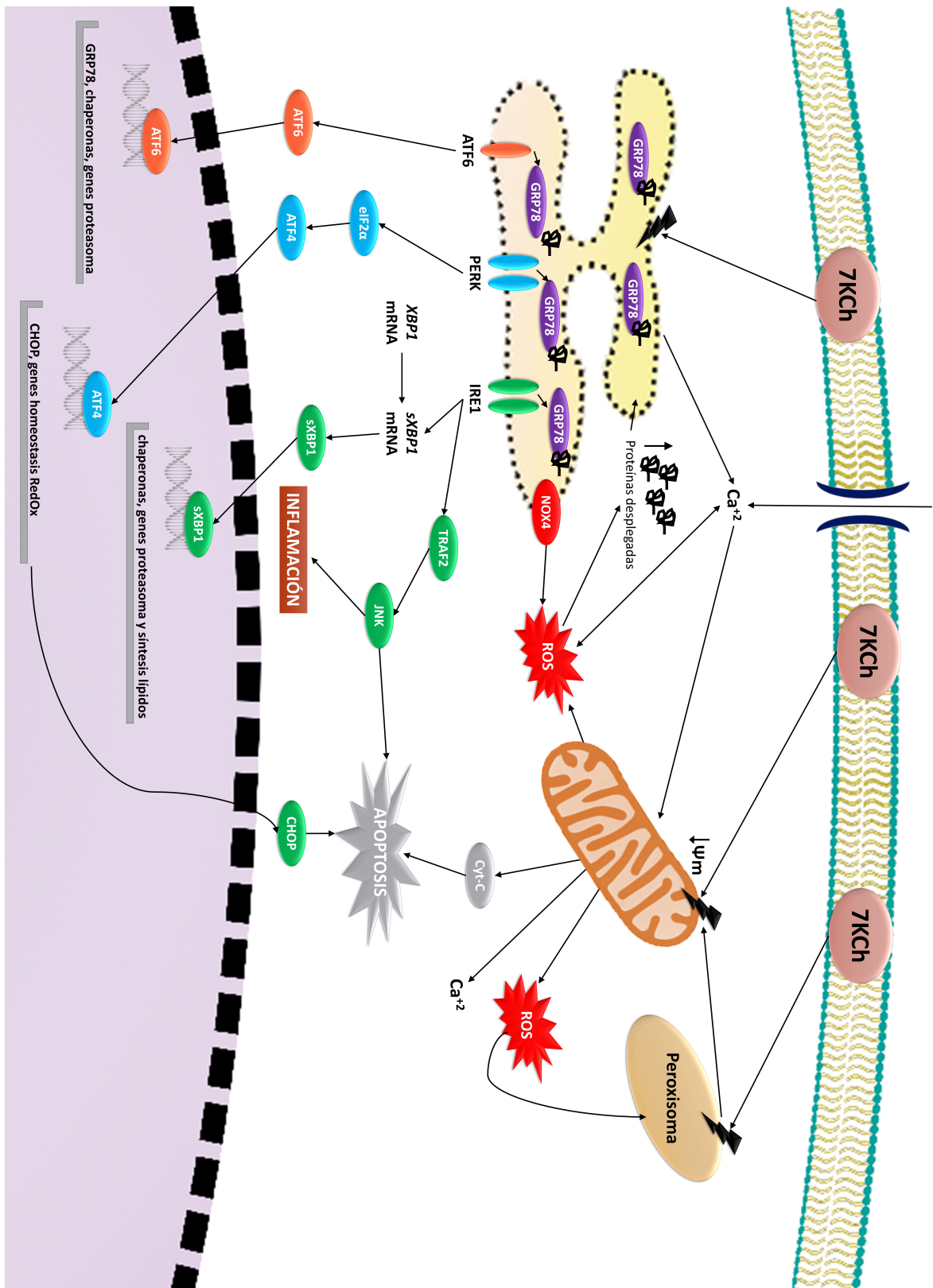


Figura 1.9. Señalización de estrés oxidativo (representado por los relámpagos negros) inducida en respuesta a 7KCh en distintos tipos celulares (célula endoteliales, neuronales, de retina, etc.) asociada a retículo endoplasmático (izquierda), mitocondria (centro) y peroxisomas (derecha), y activación de la respuesta UPR de proteínas desplegadas.

3.2.2. Inflamación en respuesta a 7KCh

El 7KCh es uno de los oxisteroles más potentes iniciando respuestas inflamatorias tanto *in vivo* como *in vitro* en distintos tipos celulares (Agrawal *et al.*, 2002; Jessup *et al.*, 2002; Erridge *et al.*, 2007; Luthra *et al.*, 2008; Moreira *et al.*, 2009; Sung *et al.*, 2009; Aye *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2012; Amaral *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2019). Como resultado de la activación de la señalización inflamatoria por parte del 7KCh se produce, en la mayoría de los casos, la activación y translocación de NFκB al núcleo, donde actúa como factor de transcripción de varias citoquinas pro-inflamatorias, entre las que destacan VEGF, IL-1β, IL-6 e IL-8 (Figura I.10) (Moreira *et al.*, 2009; Sung *et al.*, 2009; Larrayoz *et al.*, 2010; Aye *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Tani *et al.*, 2018; Pariente *et al.*, 2019; Koh *et al.*, 2021).

TLR4 (*Toll like receptor 4*) se ha descrito como uno de los principales receptores implicados en la señalización inflamatoria en respuesta a 7KCh en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2014) y otros tipos celulares (Aye *et al.*, 2012). La inhibición de este receptor en células ARPE-19 reduce significativamente hasta valores basales los niveles de VEGF, IL-6, IL-1β e IL-18 incrementados por el tratamiento con 7KCh-HPBCD (Huang *et al.*, 2014). La señalización de TLR4 tiene lugar a través de 4 proteínas adaptadoras que actúan en parejas: MyD88/TIRAP (*myeloid differentiation primary response 88/TIR domain containing adaptor protein*) y TRIF/TRAM (*TIR domain containing adapter inducing interferon β/translocation associated membrane protein*) (Savva and Roger, 2013). La mayor parte de la señalización inflamatoria en respuesta a 7KCh-HPBCD en ARPE-19 parece estar mediada por el complejo TRIF/TRAM, a excepción de IL-1β, cuya inducción tiene lugar a través de MyD88/TIRAP (Huang *et al.*, 2014). Estudios en ratas a las que se les coloca en el ojo un implante biodegradable que contiene 7KCh han permitido comprobar *in vivo* la capacidad de este oxisterol de desencadenar respuestas inflamatorias y la importancia de TLR4 en esta respuesta (Amaral *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2014). La activación de receptores RT-qPCR (*receptor tyrosine kinase*) también se ha descrito en respuesta al 7KCh-HPBCD en células ARPE-19. En concreto, la inhibición de EGFR (*epidermal growth factor receptor*) disminuye los niveles de expresión de los genes que codifican para VEGF, CHOP, GRP78 e IL-6 (figura I.10) (Huang *et al.*, 2014).

Entre las rutas de señalización inflamatorias desencadenadas por todos estos receptores en respuesta al 7KCh destacan las vías asociadas a la activación de MAPK. El tratamiento con 7KCh produce un incremento en los niveles de fosforilación de JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), p38 y ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) en distintos tipos celulares, incluyendo en células ARPE-19 (Figura I.10) (Pedruzzi *et al.*, 2004; Sung *et al.*, 2009; Larrayoz *et al.*, 2010; Tani *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019). La activación de MAPK conlleva, a su vez, la activación del factor de transcripción AP-1 (*activating protein-1*), responsable de la inducción de la expresión de citoquinas, factores de crecimiento y otros genes asociados con supervivencia y estrés oxidativo, entre otros (Kim and Choi, 2015; Chen *et al.*, 2018). En células HASMC (células humanas aórticas de músculo liso), el tratamiento con 7KCh-EtOH provoca estrés oxidativo y la activación de AP-1 a través de JNK, que estimularía la transcripción de *NOX4* (Pedruzzi *et al.*, 2004). La inhibición de MEK1/2 (*mitogen activated protein kinase kinase 1/2*) provoca en células ARPE-19 una reducción en los niveles de citoquinas secretadas al medio por el 7KCh-HPBCD. Algunos autores, sin embargo, no observan una participación importante de las vías asociadas a las MAPK en la respuesta al 7KCh-HPBCD de las células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2014).

Entre las proteínas implicadas en la activación de MAPK están las isoformas de PKC (*protein kinase C*). En células ARPE-19, se ha detectado la fosforilación y activación de PKC ζ en respuesta a 7KCh-HPBCD, y su inhibición es capaz de reducir el incremento de expresión a nivel de mRNA de *VEGFA*, *IL6* y *CXCL8* (Larrayoz *et al.*, 2010). Otra vía asociada a la ruta de las MAPK cuya activación también ha sido descrita en estas células de retina en respuesta al 7KCh-HPBCD es la vía de JAK/STAT (*Janus tyrosine kinase/signal transducer and activator of transcription*). La inhibición de esta ruta de señalización disminuye el incremento de expresión de citoquinas inducido en respuesta al 7KCh (Figura I.10) (Huang *et al.*, 2014). En células endoteliales de aorta de rata tratadas con 7KCh-EtOH se ha señalado, además, que la activación de JAK-STAT está mediada por la unión de este oxisterol a OSBP1 (*oxysterol binding protein 1*) (Romeo and Kazlauskas, 2008). Las proteínas OSBPs son receptores citosólicos que presentan gran afinidad por los oxisteroles y parecen estar involucrados en la homeostasis y el transporte de esteroides. Tanto en la neurorretina como en el RPE se ha descrito la presencia de OSBP2, que comparte bastante homología con OSBP1, así como su afinidad por el 7KCh y una posible relación con el desarrollo de DMAE (Moreira *et al.*, 2001).

La activación del inflamasoma de NLRP3 también participa en la respuesta inflamatoria de 7KCh (Figura I.10) (Huang *et al.*, 2014; Indaram *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2018). Aunque en células ARPE-19 no parece que el inflamasoma esté involucrado en la respuesta inflamatoria inicial de 7KCh-HPBCD, se ha descrito una inducción retardada de NLRP3 (Huang *et al.*, 2014). Además, tanto en células ARPE-19 y RPE humanas fetales, como en células derivadas de la médula ósea se ha visto que es necesaria una pre-estimulación para que el complejo del inflamasoma se forme en respuesta al tratamiento con 7KCh-HPBCD (Shi *et al.*, 2015). En células ARPE-19, LXR también ha sido asociado con la inflamación inducida por el tratamiento con 7KCh. En estas células, el silenciamiento de LXR α y LXR β reduce los niveles de expresión de *ABCA1* y *VEGFA* incrementados por el tratamiento con 7KCh-HPBCD (Figura I.10) (Moreira *et al.*, 2009). Además, la respuesta inflamatoria inducida por el 7KCh en estas células sería independiente de la producción de ROS y de la formación de HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor 1- α*) (Moreira *et al.*, 2009; Larrayoz *et al.*, 2010; Rodriguez and Larrayoz, 2010).

Aparte de estas rutas de señalización, se han encontrado otros mecanismos inflamatorios asociados a la exposición de 7KCh en otros tipos celulares. En células endoteliales de cerebro, el tratamiento con 7KCh-EtOH produce un incremento en la actividad enzimática y en los niveles de expresión de *COX2* (*cyclooxygenase 2*) (Koh *et al.*, 2021; Soh and Ong, 2022). Por otro lado, en células HASMC se ha descrito en respuesta a 7KCh la traslocación de HuR (*ELAV-like RNA-binding protein 1*), lo que provoca la estabilización del mRNA de *IL6* y promueve inflamación independiente de la activación de NF κ B (Sung *et al.*, 2009; Larrayoz *et al.*, 2010). En células VSMC (células vasculares de músculo liso) se ha descrito al 7KCh como ligando de CD1d, un inmunorregulador que induce la maduración de monocitos y células dendríticas y la producción de citoquinas proinflamatorias a través de NF κ B. La unión de 7KCh a CD1d es dosis-dependiente y provoca la activación de PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor γ*) que, a su vez, podría regular positivamente a CD1d (Rosales *et al.*, 2015). PPAR γ es un receptor nuclear que regula la expresión de genes importantes del metabolismo de lípidos y, aunque en un principio se identificó como una molécula antiinflamatoria, estudios recientes han descrito que también podría promover respuestas inflamatorias (Liu *et al.*, 2018). Todos estos mecanismos (Figura I.10), sin embargo, no han sido descritos por el momento en células de retina.

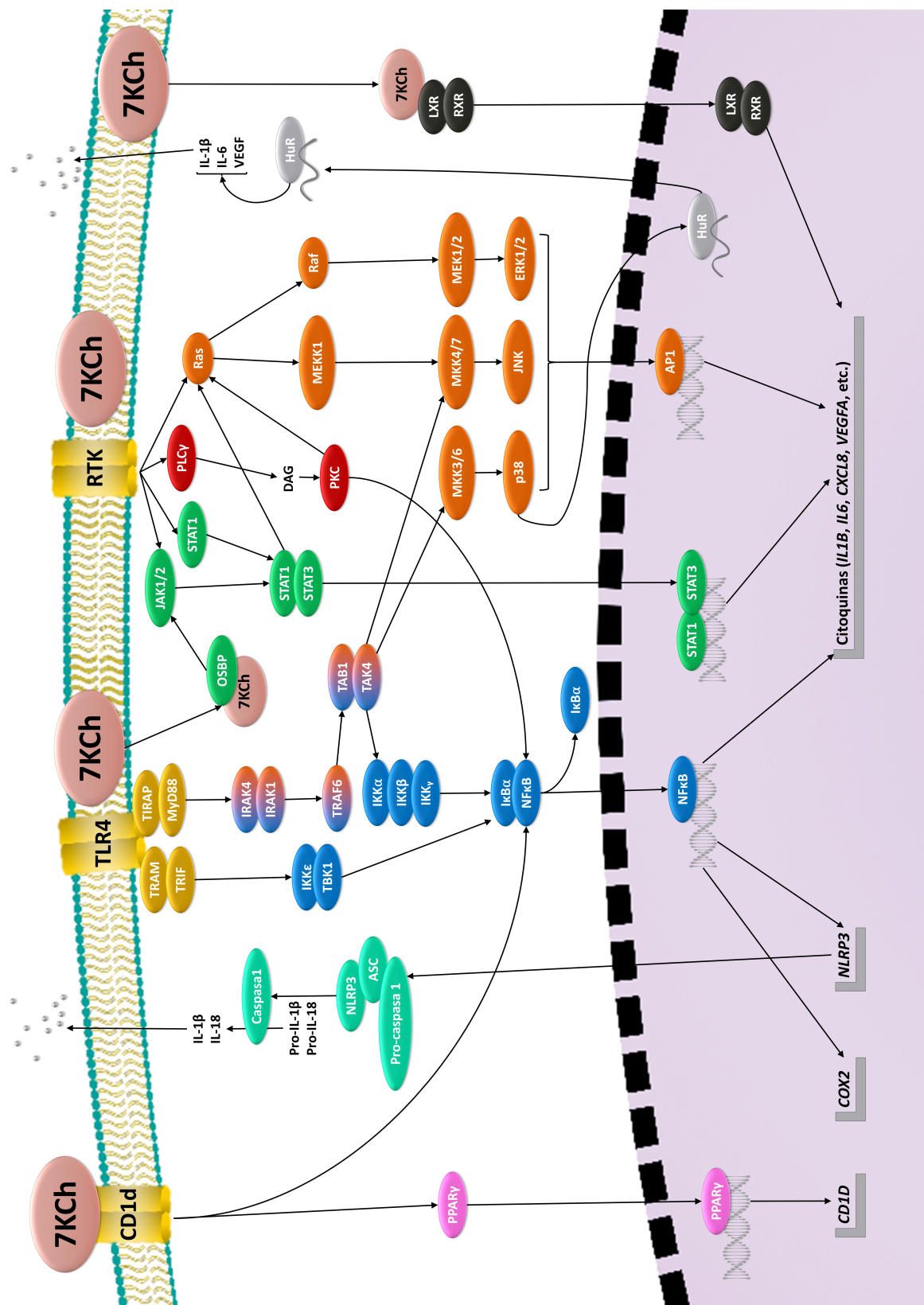


Figura I.10. Recopilación de las rutas de señalización inflamatorias activadas en respuesta a 7KCh y descritas en distintos tipos celulares (macrófagos/monocitos, células vasculares endoteliales, células de retina, etc.). De izquierda a derecha: en rosa, la señalización asociada a CD1d y PPAR; en azul turquesa, la activación del inflammasoma; en ocre, las proteínas adaptadoras de TLR4; en azul oscuro la activación de NFκB; en verde, la vía de JAK/STAT; en rojo, la señalización de PKC; en naranja la vía de las MAPK; en gris, la activación de HuR; en negro, la señalización asociada a LXR.

3.2.3. Muerte celular desencadenada por el 7KCh

El 7KCh es capaz de inducir muerte celular por apoptosis (Zhang *et al.*, 2003; Freeman *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2007; Luthra *et al.*, 2008; Ingueneau *et al.*, 2009; Ragot *et al.*, 2011; Ragot *et al.*, 2013; Tesoriere *et al.*, 2013; Adiguzel *et al.*, 2014; Chang *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017; Sato *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Xiao *et al.*, 2020), necrosis (Ghelli *et al.*, 2002; Olivier *et al.*, 2016; Koh *et al.*, 2021) y autofagia (He *et al.*, 2013; Paz *et al.*, 2019; Sul *et al.*, 2021) (Figura I.11). En la retina, a pesar de que la mayor parte del 7KCh se encuentra formando complejos con otros lípidos, restos de proteínas o recluido dentro de los depósitos extracelulares, este oxiesteroles es capaz de alcanzar concentraciones tóxicas (Rodríguez *et al.*, 2014). Aunque la dosis parece ser determinante a la hora de desencadenar inflamación o citotoxicidad, estas respuestas tienen rutas en común. De esta manera, TLR4 se ha descrito también como un mediador de la muerte celular causada por 7KCh-HPBCD en ARPE-19, ya que su inhibición protege parcialmente estas células de los efectos tóxicos de este oxiesteroles (Huang *et al.*, 2014). Asimismo, la activación del inflammasoma desencadena un tipo de muerte celular inflamatorio llamado piroptosis, aunque por el momento no hay ningún estudio que relacione directamente el 7KCh con este tipo de muerte celular (Tang *et al.*, 2019). Además, la inducción de estrés oxidativo y la estimulación persistente de algunas de las vías de señalización inflamatorias inducidas por 7KCh, como JNK o p38, pueden desencadenar la muerte celular (Pedruzzi *et al.*, 2004; Gramajo *et al.*, 2010; Kim and Choi, 2015; Sato *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018).

3.2.3.1. Apoptosis

La apoptosis es el tipo de respuesta citotóxica más estudiada del 7KCh (Figura I.11). Se caracteriza por una externalización temprana de la fosfatidilserina seguida de una serie de eventos, como la activación de la calmodulina o la despolarización de la membrana mitocondrial, cuyo resultado es la activación de esta ruta (Agrawal *et al.*, 2002; Freeman *et al.*, 2005; Han *et al.*, 2007; Ingueneau *et al.*, 2009; Ragot *et al.*, 2011; Ragot *et al.*, 2013; Tesoriere *et al.*, 2013; Sudo *et al.*, 2015; Chang *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017; Sato *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Vejux *et al.*, 2020; Xiao *et al.*, 2020; Soh and Ong, 2022). El incremento de los niveles de ROS tras el tratamiento con 7KCh-EtOH en distintos tipos celulares provoca, por un lado, la regulación negativa de moléculas antiapoptóticas, como Bcl-2 y Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra large protein*) y, por otro lado, la regulación positiva de moléculas proapoptóticas, como p53 o Bax (*Bcl-2 associated X*). Como consecuencia, se produce daño en la mitocondria y la liberación del citocromo C, AIF (*apoptosis-inducing factor*), caspasas (especialmente caspasa 3/7), la escisión de PARP1 (*poly ADP-ribose polymerase 1*) y la fragmentación del DNA (Zhang *et al.*, 2003; Ingueneau *et al.*, 2009; Rodríguez and Larrayoz, 2010; Ragot *et al.*, 2013; Tesoriere *et al.*, 2013; Adiguzel *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2017; Sato *et al.*, 2017).

El incremento de los niveles de Ca²⁺ intracelulares se ha descrito como uno de los primeros eventos que desencadenan la apoptosis (Patergnani *et al.*, 2020). El 7KCh, al igual que otros oxiesteroles del oxLDL, es capaz de promover la translocación del canal de calcio TRPC1 (*transient receptor potential cation channel subfamily C member 1*) para aumentar la concentración de Ca²⁺ dentro de la célula e inducir la apoptosis en células VSMC (Ingueneau *et al.*, 2009). Además, el 7KCh es capaz de intensificar la calcificación en células HASMC a través de la disfuncionalidad de los lisosomas como paso previo a la apoptosis (Sudo *et al.*, 2015). En células neuronales murinas, varios inhibidores de calmodulina han resultado ser capaces de

frenar el daño mitocondrial, el estrés oxidativo y, consecuentemente, la apoptosis, producidos por el 7KCh (Han *et al.*, 2007). Sin embargo, este incremento de Ca^{2+} en respuesta a 7KCh no se da en todos los estudios y parece ser dependiente del tipo celular (Ragot *et al.*, 2013; Tesoriere *et al.*, 2013; Vejux *et al.*, 2020).

GSK3 α/β (*glycogen synthase kinase 3 α/β*) es una proteína implicada en la modulación del potencial de membrana mitocondrial regulada por la ruta de PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*)/Akt (Beurel *et al.*, 2015). En oligodendrocitos murinos, el tratamiento con 7KCh-EtOH provoca una disminución de los niveles de fosforilación de Akt (inhibición) y GSK3 β (activación), lo que provoca la degradación por el proteasoma de Mcl-1 (*induced myeloid leukemia cell differentiation protein*), un miembro de la familia antiapoptótica de Bcl-2. Como consecuencia, se produce la liberación a la membrana mitocondrial de Bax y Bak dando lugar a la apertura de canales que permiten la salida del citocromo c, la activación de caspasas y, finalmente, la apoptosis (Figura I.11) (Ragot *et al.*, 2011; Ragot *et al.*, 2013; Beurel *et al.*, 2015). El cambio en el estatus de fosforilación de Akt inducido por el 7KCh-EtOH podría provocar la poliubiquitinación de Akt y, consecuentemente, su degradación por el proteasoma, favoreciendo la inducción de las rutas de muerte celular (Liu *et al.*, 2009).

En macrófagos, el tratamiento con 7KCh utilizando LDL como vehículo produce la translocación de PLA2 a la membrana plasmática y la liberación de ácido araquidónico. Como consecuencia se produce su esterificación a éster de 7KCh-ácido araquidónico, compuesto tóxico que podría desencadenar una respuesta apoptótica (Figura I.11) (Freeman *et al.*, 2005). En células del RPE, por el momento, estas rutas de señalización en respuesta a 7KCh no han sido descritas.

3.2.3.2. Necrosis/Necroptosis

A diferencia de la apoptosis, la necrosis llevada a cabo por el 7KCh está poco estudiada, pero ha sido descrita en algunos tipos celulares. La ausencia de marcadores apoptóticos en células humanas derivadas de carcinoma de vejiga expuestas a 7KCh podría estar indicando una muerte celular mediada por necrosis en lugar de apoptosis (Ghelli *et al.*, 2002). En células ARPE-19, se ha visto que la incubación con 7KCh-EtOH produce estrés oxidativo y necrosis a través de la apertura de poro del receptor P2X7 (Figura I.11). Esto, además, ocurre de manera dosis-dependiente, sin condensación de cromatina e independientemente de panexina-1, un canal de cationes asociado a P2X7 (Olivier *et al.*, 2016). Recientemente, se ha descrito en células humanas del endotelio cerebral que el 7KCh-EtOH es capaz de inducir tanto necrosis como apoptosis, siendo el número de células detectadas de cada tipo de muerte celular similares (Koh *et al.*, 2021). En células madre mesenquimales, por el contrario, la exposición a 7KCh-EtOH no parece inducir muerte celular por necrosis/necroptosis (Paz *et al.*, 2019). Esto pone de nuevo en evidencia la complejidad de la respuesta del 7KCh.

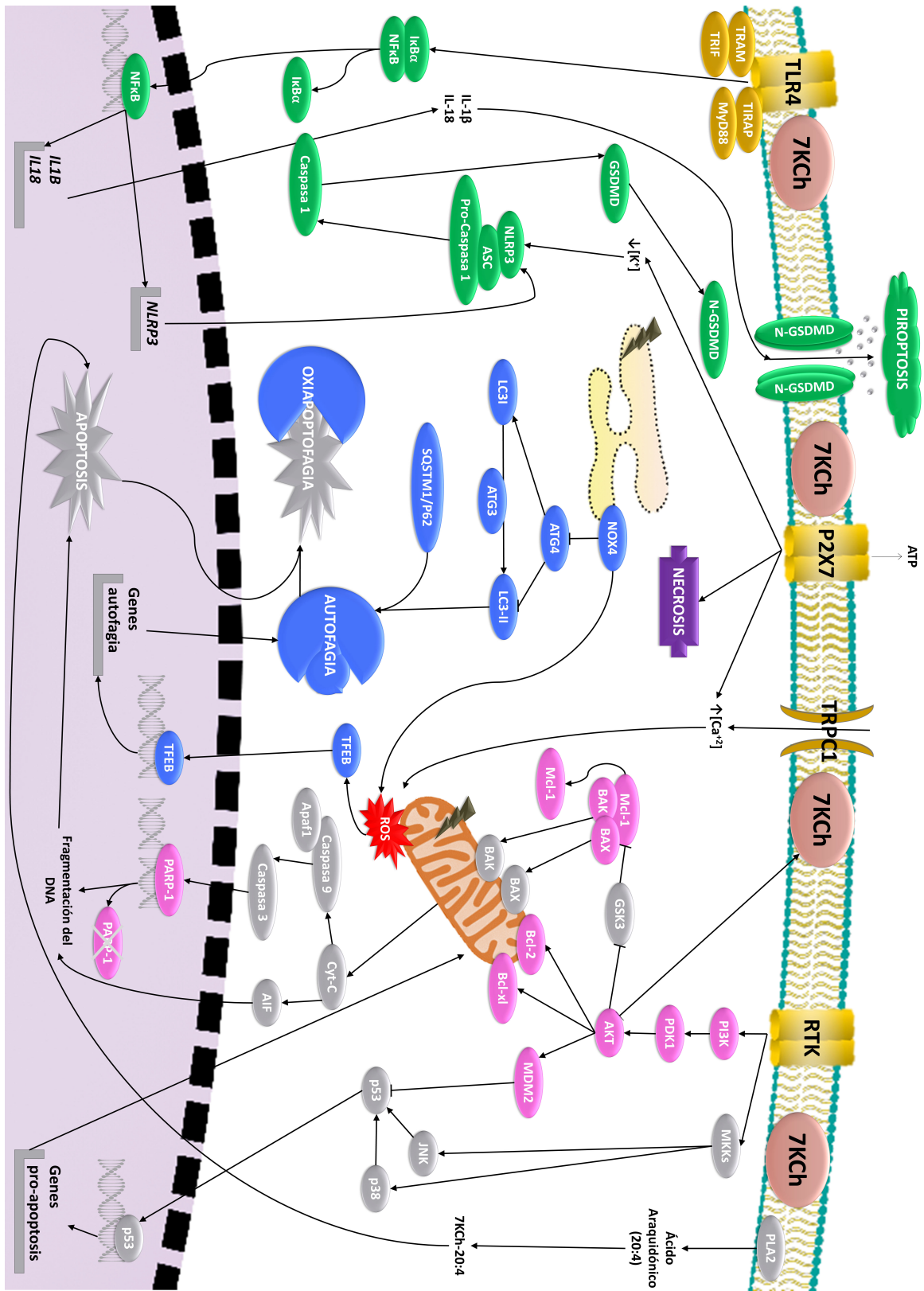


Figura I.11. Tipos de muerte celular asociados a la respuesta a 7-Ketocolesterol descritos en distintos tipos celulares (monocitos/macrófagos, células del endotelio vascular, células neuronales, células de retina, etc.). Los relámpagos negros indican estrés oxidativo y cada color representa uno de los distintos mecanismos de muerte celular: en verde, piroptosis; en morado, necrosis; en azul, autofagia; en gris, apoptosis; en rosa, vías de señalización y proteínas asociadas a la inhibición de apoptosis.

3.2.3.3. Autofagia

En varios tipos celulares el 7KCh induce un incremento en la conversión de LC3-I a LC3-II (*light chain protein 3*) promoviendo la autofagia (Figura I.11) (He *et al.*, 2013; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Paz *et al.*, 2019). En células HASMC, el tratamiento con 7KCh disuelto en DMSO (dimetil sulfóxido) aumenta los niveles intracelulares de NOX4 y H₂O₂, inhibiendo Atg4B (*autophagy related 4B cysteine peptidase*) y desencadenando la autofagia. En estas células, además, parece existir una regulación bidireccional entre la autofagia y el estrés del retículo endoplasmático (He *et al.*, 2013). En células de músculo liso, el tratamiento con 7KCh activa el sistema del proteasoma provocando, a su vez, la inducción de la autofagia (Martinet *et al.*, 2004). En osteoclastos, el 7KCh potencia la autofagia incrementando los niveles de ROS, lo que provoca la oxidación de TFEB (*transcription factor EB*). Este factor de transcripción es responsable del control de genes asociados a la autofagia y los lisosomas y al ser oxidado por ROS entra al núcleo de la célula y activa la autofagia (Sul *et al.*, 2021). En muchos casos, además, la autofagia se combina con la apoptosis dando lugar un tipo de muerte celular que ha sido acuñado con el nombre de oxiaoptofagia, la cual es característica de los oxiesteroles (Figura I.11) (Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Leoni *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Paz *et al.*, 2019; Soh and Ong, 2022).

En células ARPE-19, sin embargo, se ha descrito que la autofagia tiene un papel citoprotector, ya que previene la acumulación de desechos que pueden causar daño celular. La inhibición de la autofagia en estas células con tratamiento de lipofuscina o etanol reduce significativamente la viabilidad y produce daño y estrés oxidativo a nivel mitocondrial (Flores-Bellver *et al.*, 2014; Saadat *et al.*, 2014). Recientemente se ha visto en células ARPE-19 que el tratamiento con 7KCh-HPBCD provoca la disrupción de la autofagia, lo que a su vez parece obstaculizar la capacidad de las células del RPE de fagocitar el PR-OS (Yang *et al.*, 2019). La disrupción de la autofagia como consecuencia del tratamiento de 7KCh se ha descrito también en otros tipos celulares, donde la activación de esta ruta, además, tiene en la mayor parte de los casos un papel protector contra este oxiesterol (Sudo *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2018; Xiao *et al.*, 2020). En macrófagos, a su vez, la autofagia es capaz de atenuar la señalización de 7KCh mediada por MAPK-NFκB (Xiao *et al.*, 2020).

3.2.4. Adhesión y migración celular

Varios estudios han demostrado que el 7KCh es capaz de regular la expresión de diferentes moléculas de adhesión (Girao *et al.*, 2003; Yamagata *et al.*, 2013; Deiana *et al.*, 2017; Cho *et al.*, 2018). Es el caso de ZO-1, cuyos niveles decrecen tras la exposición a 7KCh y otros oxiesteroles en células epiteliales intestinales (Deiana *et al.*, 2017) y en células VSMC (Cho *et al.*, 2018). Además, la exposición a 7KCh parece promover la translocación al núcleo de ZO-1 (Cho *et al.*, 2018; Koh *et al.*, 2021).

Los oxiesteroles son capaces de incrementar la expresión de algunas integrinas, como α5β1 o αvβ3 (Gargiulo *et al.*, 2012; Pokharel *et al.*, 2019). En macrófagos tratados con una mezcla de oxiesteroles, en la que se incluye el 7KCh, se ha descrito una regulación positiva de la subunidad β1 en la que está involucrada la activación de PKC y ERK1/2 (Gargiulo *et al.*, 2012). Por otro lado, el tratamiento con 7KCh-EtOH parece favorecer la adhesión de los leucocitos al endotelio

vascular incrementando la expresión de diferentes moléculas de adhesión, principalmente E-selectina, a través de ATF2 y p38 (Tani *et al.*, 2018).

A nivel de la retina, se ha descrito que el 7KCh-HPBCD atrae quimiotácticamente a las microglías de la retina interna hacia el espacio subretinal mediante la activación del inflammasoma de NLRP3 (Indaram *et al.*, 2015). En células endoteliales de la coroides, el tratamiento con 7KCh y el incremento de los niveles de VEGF regulan positivamente a Rac1 (*Rac family small GTPase 1*) e inducen la activación de integrinas, Src (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase*) y VEGFR2 a través de Thy-1. Todo esto, provoca la activación y la migración de estas células a través del RPE iniciando un proceso de CNV (Wang *et al.*, 2016). Estos estudios ponen de manifiesto, de nuevo, la estrecha relación entre el 7KCh y el desarrollo de DMAE.

3.3. Antagonistas funcionales

En la Tabla I.2 se resumen los principales antagonistas funcionales del 7KCh que se han descrito en distintos tipos celulares. Diferentes ácidos grasos y derivados, como el ácido estercúlico (SA), el ácido docosahexanoico (DHA) o el ácido oleico, se han testado contra el 7KCh. Además, la esterificación de este oxiesterol con ácidos grasos parece ejercer un efecto protector en determinados tipos celulares (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Zarrouk *et al.*, 2015; Brahmi *et al.*, 2019; Yammine *et al.*, 2020a).

Los antioxidantes representan el grupo más amplio de moléculas estudiadas debido a la capacidad de este oxiesterol de provocar estrés oxidativo. Entre ellos destacan el α -tocoferol (vitamina E) (Ragot *et al.*, 2013; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Debbabi *et al.*, 2016; Leoni *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018), la N-acetilcisteína (NAC) (Kim *et al.*, 2017; Sato *et al.*, 2017) la taxifolina (Kim *et al.*, 2017), el resveratrol (Ragot *et al.*, 2013; Tian *et al.*, 2017; Yammine *et al.*, 2020b) o el trolox (Debbabi *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017). Las estatinas, moléculas que mediante la inhibición de HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) reducen los niveles de lípidos en plasma (Tian *et al.*, 2017), también han sido estudiadas, especialmente la pravastatina, la simvastatina y la atorvastatina (Miyashita *et al.*, 2002; Martinet *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2017; Neekhra *et al.*, 2020). Sin embargo, en muchos casos el efecto protector que ejercen estas moléculas parece depender del tipo celular, siendo inefectivas en determinadas líneas celulares (Miyashita *et al.*, 2002; Luthra *et al.*, 2008; Martinet *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2017; Neekhra *et al.*, 2020).

De entre todas las moléculas testadas, el SA es el antagonista funcional del 7KCh con el que mejores datos se han obtenido hasta el momento en células RPE (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014).

Tabla I.2. Antagonistas funcionales del 7KCh descritos en diferentes tipos celulares y efecto sobre la respuesta a 7KCh en el rango de dosis utilizado. SA, ácido estercúlico; DHSAs, ácidos dihidroestercúlicos; DHA, ácido docosahexaenoico; NAC, N-acetilcisteína; ER, retículo endoplasmático.

Molécula	Línea celular/ modelo animal	Dosis	Efecto sobre el 7KCh	Referencias
ÁCIDOS GRASOS Y DERIVADOS				
SA	Células ARPE-19	0,5-10 μ M	Reducción de toxicidad, inflamación y estrés de ER inducido por 7KCh-HPBCD (6-12 μ M)	(Huang <i>et al.</i> , 2012; Huang <i>et al.</i> , 2014)
	Ratas con daño en la retina inducido por láser	0,1-10 mM	Reducción de la CVN	(Huang <i>et al.</i> , 2012)
DHSA	Células ARPE-19	10 μ M	Reducción de toxicidad de 7KCh-HPBCD (8-12 μ M) y efecto sobre inflamación y estrés ER	(Huang <i>et al.</i> , 2012)
Ácido α-linoleico	Células ARPE-19	5 μ M	Reducción de toxicidad de 7KCh-HPBCD (8-12 μ M) y efecto sobre inflamación y estrés ER	(Huang <i>et al.</i> , 2012)
	Células de neuroblastoma murinas	12,5-25 μ M	Reducción de toxicidad, estrés oxidativo y disfuncionalidad mitocondrial inducida por 7KCh-EtOH (50 μ M)	(Yamine <i>et al.</i> , 2020a)
DHA	Células ARPE-19	5 μ M	Reducción de toxicidad de 7KCh-HPBCD (8-12 μ M) y efecto sobre inflamación y estrés ER	(Huang <i>et al.</i> , 2012)
	Células nerviosas humanas y murinas	12,5-400 μ M	Reducción de toxicidad, estrés oxidativo y disfuncionalidad mitocondrial inducida por 7KCh-EtOH (50-100 μ M)	(Nury <i>et al.</i> , 2015; Deiana <i>et al.</i> , 2017; Yamine <i>et al.</i> , 2020a)
Ácido oleico	Células ARPE-19	10 μ M	Reducción de citotoxicidad de 7KCh-HPBCD (8-12 μ M)	(Huang <i>et al.</i> , 2012)
	Ratas con daño en la retina inducido por láser	0,1-1 mM	Sin efecto	(Huang <i>et al.</i> , 2012)
	Células nerviosas murinas	12,5-200 μ M	Reducción de toxicidad, estrés oxidativo y disfuncionalidad mitocondrial inducida por 7KCh-EtOH (25-50 μ M)	(Debbabi <i>et al.</i> , 2016; Yamine <i>et al.</i> , 2020a)
ANTIOXIDANTES				
α-tocoferol	Células nerviosas murinas	50-400 μ M	Reducción de oxiapoptofagia inducida por 7KCh-EtOH (25-50 μ M)	(Ragot <i>et al.</i> , 2013; Nury <i>et al.</i> , 2015; Debbabi <i>et al.</i> , 2016; Leoni <i>et al.</i> , 2017; Nury <i>et al.</i> , 2018)
Trolox	Microglías murinas	400 μ M	Sin efecto	(Debbabi <i>et al.</i> , 2016)
	Células nerviosas humanas y murinas	40 μ M	Reducción de muerte celular inducida por 7KCh-EtOH (25-125 μ M)	(Kim <i>et al.</i> , 2017)
NAC	Células nerviosas humanas y murinas, osteoblastos murinos	1-5 mM	Reducción de toxicidad y estrés de ER inducido por 7KCh-EtOH (50-125 μ M)	(Kim <i>et al.</i> , 2009; Kim <i>et al.</i> , 2017; Sato <i>et al.</i> , 2017; Sul <i>et al.</i> , 2021)
Resveratrol	Células ARPE-19, monocitos/macrófagos, células de neuroblastoma murinas	1-30 μ M	Reducción de toxicidad de 7KCh-EtOH (50-75 μ M) y regulación positiva de algunas moléculas proinflamatorias y proangiogénicas. Reducción de estrés oxidativo y disfuncionalidad de las mitocondrias y los peroxisomas.	(Dugas <i>et al.</i> , 2010; Buttari <i>et al.</i> , 2014; Yamine <i>et al.</i> , 2020a; Yamine <i>et al.</i> , 2020b)
	Oligodendrocitos murinos	10-50 μ M	Sin efecto	(Ragot <i>et al.</i> , 2013)
Taxifolina	Células neuronales humanas y murinas	5-25 μ M	Reducción de muerte celular inducida por 7KCh-EtOH (25-125 μ M)	(Kim <i>et al.</i> , 2017)

Molécula	Línea celular/ modelo animal	Dosis	Efecto sobre el 7KCh	Referencias
ANTIOXIDANTES				
Indicataxina	Monocitos/macrófagos humanos	0,1-2,5 μ M	Reducción de apoptosis inducida por 7KCh disuelto en tetrahidroflurano (16 μ M)	(Tesoriere <i>et al.</i> , 2013)
Epicatequina	Macrófagos y células gliales murinas, células ARPE-19	5-10 μ M	Reducción de citotoxicidad y estrés oxidativo inducido por 7KCh-EtOH (20 μ M) o 7KCh-DMSO (75 μ M)	(Leonarduzzi <i>et al.</i> , 2006; Neekhra <i>et al.</i> , 2020)
Quercetina	Células de neuroblastoma murinas	3-6,25 μ M	Reducción de citotoxicidad inducida por 7KCh-EtOH (50 μ M), estrés oxidativo y disfuncionalidad de las mitocondrias y peroxisomas	(Yammine <i>et al.</i> , 2020a; Yammine <i>et al.</i> , 2020b)
Apigenina	Células de neuroblastoma murinas	3-6,25 μ M	Reducción de citotoxicidad inducida por 7KCh-EtOH (50 μ M), estrés oxidativo y disfuncionalidad de las mitocondrias y peroxisomas	(Yammine <i>et al.</i> , 2020a; Yammine <i>et al.</i> , 2020b)
Witanolida A	Células humanas del endotelio cerebral	1 μ M	Reducción de citotoxicidad, expresión de genes inflamatorios y estrés oxidativo inducidos por 7KCh-EtOH (30 μ M)	(Soh and Ong, 2022)
Ergotioneina	Células humanas del endotelio cerebral	0,1-1mM	Reducción de citotoxicidad e inflamación inducida por 7KCh-EtOH (30-50 μ M)	(Koh <i>et al.</i> , 2021)
ESTATINAS				
Pravastatina	Células HASMC	0,1-10 μ M	Reducción de toxicidad inducida por 7KCh-EtOH (50 μ M)	(Miyashita <i>et al.</i> , 2002)
	Células aórticas de musculo liso de conejo	1-100 μ M	Sin efecto	(Martinet <i>et al.</i> , 2008)
Simvastatina	Células endoteliales microvasculares humanas, Células ARPE-19	1-50 nM	Reducción de apoptosis inducida por 7KCh disuelto en DMSO (75-100 μ M)	(Luthra <i>et al.</i> , 2008; Neekhra <i>et al.</i> , 2020)
Atorvastatina	Células ARPE-19	0,1-50 μ M	Restauración actividad fagocítica tras tratamiento con oxLDL (300 μ g/ml) con un aumento de fluidez de membrana y propiedades antiinflamatorias	(Tian <i>et al.</i> , 2017)

3.3.1. Ácido estercúlico (SA)

El SA es un ciclopropeno natural que se obtiene principalmente de las semillas de la planta *Sterculia foetida* y es especialmente conocido por su papel como inhibidor de la enzima SCD1, tanto *in vitro* como *in vivo* (Gomez *et al.*, 2003; Ortinou *et al.*, 2012; Herrera-Meza *et al.*, 2013; Kadegowda *et al.*, 2013; Ortinou *et al.*, 2013). SCD1 cataliza el último paso de la lipogénesis *de novo* y sus principales sustratos son el ácido palmítico y el ácido esteárico, en los cuales introduce un doble enlace para dar lugar al ácido palmitoleico y al ácido oleico, respectivamente (Pelaez *et al.*, 2020). Se ha descrito que el SA inhibe la actividad enzimática de SCD1 sin disminuir sus niveles de mRNA y proteína (Gomez *et al.*, 2003). La presencia del grupo ciclopropeno, altamente reactivo, y un doble enlace entre los carbonos C9 y C10 se han propuesto como los principales responsables de esta inhibición mediante la unión irreversible de los grupos sulfhidrilo de la enzima con el grupo ciclopropeno del SA (Figura I.12) (Raju and Reiser, 1967). La administración de SA es capaz de disminuir los niveles de expresión de diferentes genes involucrados en la lipogénesis, como ACC (*acetyl-CoA carboxylase*), FASN (*fatty acid synthase*) o SREBP1c (Major *et al.*, 2008; Kadegowda *et al.*, 2013; Ortinou *et al.*, 2013).

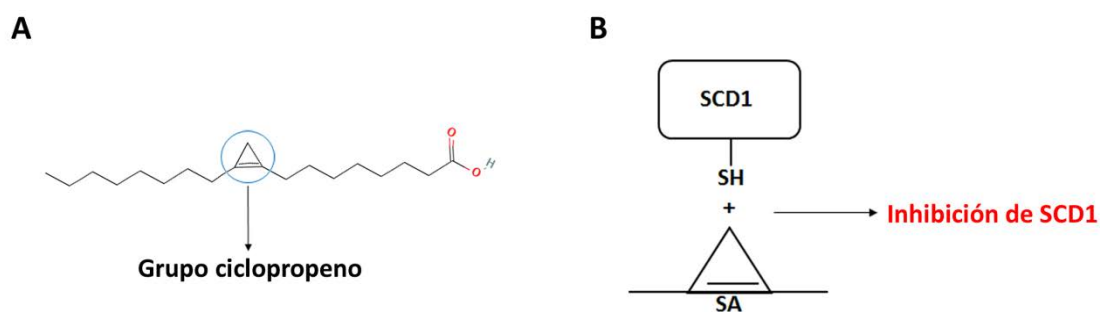


Figura 1.12. Estructura química del ácido estercúlico (imagen obtenida de Pubchem, CID: 12921) y (B) mecanismo de inhibición de SCD1 a través de la unión del grupo ciclopropeno con los grupos sulfhidro de la enzima.

SCD1 se encuentra sobreexpresada en varias enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico (como la aterosclerosis), en la enfermedad de Alzheimer, así como en determinados tipos de cáncer (Pelaez *et al.*, 2020). Varios estudios han comprobado el potencial terapéutico del SA por su capacidad inhibitoria de SCD1 en el tratamiento de la obesidad o la hipertensión en ratas. La administración de SA en forma de aceite estercúlico produce, en la mayoría de los casos, un descenso de peso corporal y de la presión sanguínea, una disminución de los niveles de triglicéridos en suero, una mejora en el aclaramiento de la glucosa y una reducción de la esteatosis hepática (Ortinou *et al.*, 2012; Herrera-Meza *et al.*, 2013; Ortinau *et al.*, 2013; Herrera-Meza *et al.*, 2017).

Uno de los hallazgos más prometedores con respecto al SA es el descubrimiento de su potencial como antagonista funcional del 7KCh en la retina. A concentraciones bajas, el SA es capaz de proteger a las células ARPE-19 de la toxicidad del 7KCh-HPBCD y de disminuir la expresión y los niveles de VEGF, IL-6, IL-8, IL-1 β , GRP78 y CHOP (Hunter *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014). *In vivo*, el SA es capaz de reducir los niveles de CNV inducidos por láser en ratas, convirtiéndolo en un buen candidato para el tratamiento de la DMAE (Huang *et al.*, 2012). Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales el SA ejerce esta inhibición son todavía poco conocidos y podrían ser independientes de su capacidad para inhibir SCD1 (Pelaez *et al.*, 2020). En su lugar, se ha propuesto que esta respuesta protectora podría estar mediada por la inhibición de kinasas intracelulares RSK (*90 kDa ribosomal S6 kinase*) y otras no identificadas que actuarían aguas abajo de TLR4 (Huang *et al.*, 2014). Por tanto, el estudio de los mecanismos de acción del SA en la inhibición del 7KCh en la retina sería de interés en la búsqueda de nuevas terapias que sustituyan o mejoren, en el futuro, los tratamientos actualmente utilizados en la DMAE.

OBJETIVOS

Objetivos

El desarrollo de este trabajo se ha planteado teniendo en cuenta dos premisas. Por un lado, la estrecha relación entre la acumulación de 7KCh en la retina a lo largo de la vida y el desarrollo de DMAE. Por otro lado, el potencial del SA para contrarrestar el efecto del 7KCh, ofreciendo nuevas posibilidades de tratamiento para la DMAE en el futuro. De esta manera, se han formulado los siguientes objetivos principales y específicos:

1. Caracterización de la respuesta de las células del RPE al tratamiento con 7KCh.

- 1.1. Investigar los mecanismos celulares modificados por la exposición a 7KCh en la retina analizando el perfil genético de las células del RPE.
- 1.2. Investigar los mecanismos de inflamación y estrés desencadenados en la respuesta a 7KCh de las células del RPE.
- 1.3. Identificar el tipo de muerte celular y las rutas de señalización implicadas en la respuesta citotóxica inducida por el 7KCh en células del RPE.

2. Caracterización del SA como antagonista funcional del 7KCh en células del RPE.

- 2.1. Estudiar el efecto del SA en las células del RPE.
- 2.2. Evaluar la capacidad del SA de revertir el efecto nocivo del 7KCh en la retina analizando el perfil genético de las células del RPE tratadas con ambas moléculas.
- 2.3. Investigar el mecanismo de acción mediante el cual el SA es capaz de atenuar los efectos del 7KCh en células del RPE.

Objetivos

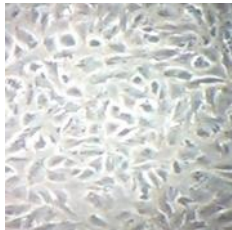
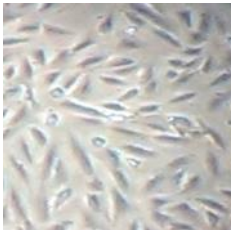
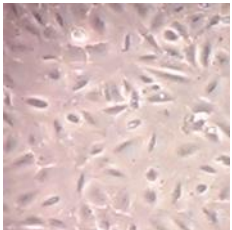
MATERIALES Y MÉTODOS

1. CULTIVOS CELULARES

1.1. Líneas celulares utilizadas

Para este estudio se han utilizado tres líneas celulares distintas (Tabla M.1). La línea principal ha sido la línea mRPE (células del epitelio pigmentario de la retina de mono Rhesus), la cual fue obtenida como un obsequio de la Dra. S.P. Becerra (*National Eye Institute*, NIH, Estados Unidos). De manera complementaria para validar los resultados se ha utilizado la línea ARPE-19 de células humanas del RPE y la línea RF/6A de células de mono de la coroides, ambas obtenidas de la ATCC (*American Type Culture Collection*).

Tabla M.1. Líneas celulares utilizadas y resumen de sus principales características. DMEM, *Dulbecco's Modified Eagle Medium*; F12, *Ham's F12 medium*; FBS, suero fetal bovino; NEAA, aminoácidos no esenciales; P/S, penicilina/estreptomicina.

	mRPE	ARPE-19	RF/6A
Imagen en campo claro de las células en cultivo			
Especie	<i>Macaca mulatta</i>	<i>Homo sapiens</i>	<i>Macaca mulatta</i>
Tejido	Epitelio pigmentario de la retina	Epitelio pigmentario de la retina	Coroides de la retina
Tipo celular/morfología	Epitelial/epitelial	Epitelial/Epitelial	Endotelial/epitelial
Propiedades de cultivo	Células adherentes	Células adherentes	Células adherentes
Cariotipo	Diploide	Diploide	Diploide
Origen	Células derivadas del epitelio pigmentario de monos Rhesus de 3-5 años de edad	Células derivadas de ojos normales de un hombre de 19 años inmortalizadas de manera espontánea	Células fetales transformadas espontáneamente a edad temprana y pasadas 540 veces, aproximadamente
Condiciones de cultivo	37°C, 5% de CO ₂ , 85% de humedad	37°C, 5% de CO ₂ , 85% de humedad	37°C, 5% de CO ₂ , 85% de humedad
Medio de cultivo	DMEM/F12 + FBS 5% + Piruvato sódico 1,5% + NEAA 1% + P/S 1%	DMEM/F12 + FBS 10% + Piruvato sódico 1,5% + NEAA 1% + P/S 1%	DMEM + FBS 10% + P/S 1%
Centrifugación	1000 rpm, 5 min	850 rpm, 7 min	850 rpm, 7 min

Las células mRPE derivan de ojos de monos Rhesus de 3-5 años de edad. Para su obtención fueron mantenidas en una monocapa estable durante dos semanas hasta conseguir la expresión de los marcadores bioquímicos y fisiológicos característicos del tejido diferenciado *in vivo*, tales como pigmentación de melanina, polarización y expresión de *CRALBP* (*retinaldehyde-binding*

protein) (Becerra *et al.*, 2004). Esta línea es una línea celular finita que se encuentra en un estado intermedio entre cultivo primario y una línea celular inmortalizada, permitiendo simular de manera más correcta las características de las células del RPE que la línea comercial ARPE-19 y obtener una respuesta fisiológica más relevante (Pfeffer *et al.*, 2016). Por esta razón, constituyen la línea principal de trabajo.

La línea ARPE-19 presenta las propiedades estructurales y funcionales de las células RPE *in vivo* y expresa marcadores específicos de estas células, como *CRALBP* o *RPE65* (*retinal pigment epithelium-specific 65 KDa protein*) (Dunn *et al.*, 1996). Las células RF/6A son células de mono Rhesus endoteliales de la coroides de la retina. Son comúnmente usadas como modelo de angiogénesis, diferenciación y respuesta a distintos tratamientos de la coroides de la retina debido a las grandes similitudes que presenta la retina de esta especie de mono con los seres humanos (Gouras *et al.*, 2008; Zeng *et al.*, 2016; Songstad *et al.*, 2017).

1.2. Condiciones de cultivo

Las líneas mRPE y ARPE-19 fueron crecidas en medio DMEM/F12 (*Dulbecco's Modified Eagle Medium/Ham's F12 medium*) en proporción 1:1 (Hyclone, Cytiva-GE Healthcare Life Sciences) suplementado con suero fetal bovino (FBS, Invitrogen), aminoácidos no esenciales (NEAA), penicilina/estreptomina (P/S) y piruvato sódico (Hyclone, Cytiva-GE Healthcare Life Science). La línea RF/6A fue crecida en medio DMEM (Gibco, Thermo Fisher Scientific) suplementado con FBS y P/S. Las proporciones de cada uno de los suplementos del medio se especifican en la Tabla M.1. Todas las líneas fueron mantenidas en fase exponencial de crecimiento en una atmósfera a 37°C al 5% de CO₂ y a un 85% de humedad relativa, y subcultivadas antes de llegar a confluencia total utilizando 0,25% tripsina-EDTA con rojo fenol (Gibco, Thermo Fisher Scientific) (Tabla M.1).

Para llevar a cabo los experimentos las células fueron sembradas en distintos tipos de placas según los requerimientos de cada tipo de experimento, y cultivadas hasta alcanzar una confluencia del 85-95% (Tabla M.2). Una vez que las células llegaron a este punto de confluencia, el medio fue sustituido por el mismo medio pero sin FBS durante 18-24 h antes de realizar los tratamientos. La eliminación del suero del medio evita, una vez que se han adherido las células a la placa, el sobrecrecimiento y la interacción de los lípidos del suero con el 7KCh.

Tabla M.2. Número de células sembradas en cada placa para alcanzar una confluencia del 85-95% a las 24 h.

Tipo de placa	Número de células (células/pocillo)			Tipo de experimento
	mRPE	ARPE-19	RF/6A	
Placa P100 (Falcon, Corning)	1,2x10 ⁶	1,3x10 ⁶	1,2x10 ⁶	Recogida de DNA, RNA y proteína
P35 fondo cristal (Mattek)	250.000	280.000	250.000	Marcaje <i>in vivo</i> de DNA con fluorocromos
Placa 6 pocillos (Falcon, Corning)	250.000	-	-	Recogida de medio para ELISAs
Placa 12 pocillos (Falcon, Corning)	100.000	110.000	100.000	Ensayo MTS
Placa 24 pocillos (Falcon, Corning)	50.000	55.000	50.000	Medición de producción de ROS
Nunc™ Labtek™ 8 pocillos (Thermo Fisher Scientific)	40.000	-	-	Inmunofluorescencia

2. TRATAMIENTOS

Todos los tratamientos utilizados fueron añadidos a las células en cultivo en medio sin FBS. En la mayor parte de los experimentos, las células fueron tratadas durante 24 h, a excepción de los ensayos ELISA donde los tratamientos fueron de 48 h para dar tiempo a que las citoquinas pudieran ser secretadas al medio. En los casos de pretratamiento, las moléculas se añadieron al medio 1-24 h, según el caso, antes que el 7KCh, y el tratamiento con ambas moléculas se mantuvo durante 24 h (48 h para los ELISAs). El control fue tratado con la misma concentración final de HPBCD utilizada en el tratamiento de 7KCh en solitario. Asimismo, tanto al control como al 7KCh en solitario se le añadió la cantidad de solvente utilizada en los tratamientos (vehículo). En los casos en los que se utilizaron distintas concentraciones de tratamientos, se añadió la concentración más alta de HPBCD y/o solvente al control y al 7KCh.

2.1. 7-Ketocolesterol (7KCh)

El 7KCh (5-colesten-3 β -ol-7-ona, Sigma-Aldrich) se preparó utilizando como vehículo HPBCD (2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina, Sigma-Aldrich) para evitar los problemas de precipitación derivados de la utilización de etanol como solvente. En lo sucesivo, se entenderá en los próximos apartados la abreviatura de 7KCh como 7KCh-HPBCD.

El stock de 7KCh se preparó a una concentración de 10 mM disolviéndolo en un 90% de HPBCD y un 10% de etanol. La solución de HPBCD se obtuvo disolviendo 5 g de la misma en 11,111 ml de agua para conseguir una concentración final de HPBCD del 45% p/v. De esta manera, la concentración final de HPBCD añadida al medio fue menor del 0,1% incluso para las concentraciones más altas de 7KCh utilizadas. Las células ARPE-19 son capaces de tolerar concentraciones de HPBCD superiores al 1% sin presentar ningún tipo de toxicidad (Moreira *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2014).

2.2. Antagonistas funcionales del 7KCh

En la Tabla M.3 se muestran las principales características de los antagonistas del 7KCh empleados en el estudio, así como sus condiciones de uso. El SA (PPQF, Universidad de Alcalá) se utilizó como principal antagonista funcional del 7KCh. La solución stock se preparó en DMSO (Sigma-Aldrich) y se añadió a las células de manera simultánea al 7KCh, con pretratamiento o posteriormente a la adición de 7KCh.

Tabla M.3. Antagonistas funcionales utilizados y características principales de uso.

Molécula	Tipo	Solvente	Stock	Tratamiento
SA (Universidad Alcalá)	Ácido graso	DMSO	10 mM	1-20 μ M
Vitamina E (Sigma-Aldrich)	Antioxidante	Etanol absoluto	100 mM	200-400 μ M
Trolox (Sigma-Aldrich)	Antioxidante	Agua	100 mM	40-400 μ M
NAC (Sigma-Aldrich)	Antioxidante	Agua	1 M	1-10 mM
Pravastatina (Sigma-Aldrich)	Estatina	Agua	10 mM	35 μ M

Para testar el efecto de los antioxidantes contra el 7KCh se seleccionaron la vitamina E (α -tocoferol, Sigma-Aldrich), el trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico, Sigma-Aldrich) y la NAC (N-acetil-L-cisteína, Sigma-Aldrich). La pravastatina (Sigma-Aldrich) se utilizó como ejemplo de estatina. Las soluciones stock de trolox, NAC y pravastatina se prepararon en agua y la de vitamina E en etanol. El tratamiento con los tres antioxidantes se realizó de manera simultánea al 7KCh, mientras que el de pravastatina se realizó con 24 h de pretratamiento.

2.3. Inhibidores de rutas de señalización

En la Tabla M.4 se resumen los inhibidores utilizados así como sus características y condiciones en las que fueron empleados.

2.3.1. Inhibición de TLR4, LXR, P2X7, JNK, p38 y SCD1

CLI-095 (Invivogen) y LPS (lipopolisacárido, Sigma-Aldrich) fueron utilizados para la inhibición o el bloqueo del receptor TLR4. Para la inhibición del receptor P2X7 se empleó A-839977 (Santa Cruz Biotechnology) y, adicionalmente, se utilizó Apirasa de patata (Sigma-Aldrich) para impedir la apertura de este purinoceptor, y carbenoxolona (CBX, Sigma-Aldrich) para la inhibición de la proteína adaptadora panexina-1. SR9238 (Sigma-Aldrich) fue utilizado como agonista inverso de LXR. SP600125 (StressMarq Biociences Inc) y SB203580 (Sigma-Aldrich) fueron seleccionados para la inhibición de JNK y p38, respectivamente. Por último, el bloqueo de SCD1 se llevó a cabo utilizando CAY10566 (Abcam). Para su preparación, CLI-095 fue disuelto en medio de cultivo DMEM/F12 sin suero, LPS y Apirasa en agua, y A-839977, CBX, SR9238, SP600125, SB203580 y CAY10566 en DMSO. En cuanto a los tratamientos, todos estos inhibidores fueron añadidos a las células en cultivo con un pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh, a excepción de A-839977 y Apirasa que fueron añadidos de manera simultánea al 7KCh.

2.3.2. Inhibición e inducción de rutas de muerte celular y estrés oxidativo

Z-YVAD-FMK (inhibidor VI de caspasa 1, Calbiochem) Z-VDAD-FMK (inhibidor I de caspasa 2, Calbiochem), Z-DEVD-FMK (inhibidor II de caspasa 3, Calbiochem) y Z-WEHD-FMK (inhibidor I de caspasa 5, Calbiochem) se emplearon para la inhibición de la apoptosis y la piroptosis. Para la disrupción de los procesos asociados a la apoptosis se utilizó, además, cicloheximida (CHX, Sigma-Aldrich), un inhibidor de la síntesis proteica. Los inhibidores de necroptosis seleccionados fueron necrostatina-1 (Nec-1, Cayman Chemical) y necrosufonamida (NSA, Tocris) para la inhibición de RIPK1 (*receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1*) y MLKL (*mixed lineage kinase domain like pseudokinase*), respectivamente. Por último, 3-metiladenina (3-MA, Calbiochem) fue usada para el bloqueo de la autofagia. Todos estos inhibidores fueron disueltos en DMSO para la preparación de las soluciones stock, a excepción de CHX, que fue disuelta en etanol, y 3-MA, que fue disuelta en medio de cultivo DMEM/F12 sin suero. Las células fueron pretratadas durante 1 h con los inhibidores de caspasas o 2 h con los inhibidores de necroptosis antes de añadir el 7KCh al medio. Tanto CHX como 3-MA se añadieron de manera simultánea al 7KCh.

Por otro lado, la estaurosporina (ST, Abcam) fue utilizada para la activación de la apoptosis, el ácido trans-retinoico (ATRA, Sigma-Aldrich) para la activación de la autofagia y el agua

oxigenada (H₂O₂, Sigma-Aldrich) para la inducción del estrés oxidativo. La ST fue disuelta en DMSO a concentración 500 mM y añadida en el rango de concentraciones 0,025-1,5 µM. La solución stock de ATRA fue preparada a 1 mM en DMSO y se añadió con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh en el rango de concentraciones 1-2 µM. La solución inicial de H₂O₂ se disolvió en agua a la concentración de 0,5-1M y se añadió a las células en el rango 0,2-10 mM.

Tabla M.4. Moléculas inhibitoras utilizadas y características principales de uso.

Molécula	Solvente	Stock	Tratamiento	Diana
CLI-095 (Invivogen)	DMEM/F12 sin suero	100 mg/ml	10 µM	TLR4
LPS (Sigma-Aldrich)	Agua	25 mg/ml	25 µg/ml	TLR4
A-839977 (Santa Cruz)	DMSO	10 mM	5 µM	P2X7
Apirasa (Sigma-Aldrich)	Agua	100 U/ml	2,5 U/ml	P2X7 (hidroliza el ATP bloqueando la apertura del receptor)
CBX (Sigma-Aldrich)	DMSO	50 mM	25-75 µM	Panexina 1
SR9238 (Sigma-Aldrich)	DMSO	10 mM	1-10 µM	LXR (agonista inverso, más afinidad por la isoforma LXRβ que por LXRα)
SP600125 (StressMarq)	DMSO	20 mM	10-50 µM	JNK (isoformas JNK1, JNK2 y JNK3)
SB203580 (Sigma-Aldrich)	DMSO	20 mM	5-40 µM	p38 (isoformas p38α y p38β y, con menor afinidad, p38γ y p38δ)
CAY10566 (Abcam)	DMSO	100 µM	25-100 nM	SCD1
Z-YVAD-FMK (Calbiochem)	DMSO	6 mM	5-25 µM	Caspasa 1 (puede inhibir a caspasa 4 y caspasa 5)
Z-VDVAD-FMK (Calbiochem)	DMSO	6 mM	5-25 µM	Caspasa 2 (puede inhibir a caspasa 3)
Z-DEVD-FMK (Calbiochem)	DMSO	6 mM	5-25 µM	Caspasa 3 (puede inhibir a caspasa 2, caspasa 6, caspasa 7 y caspasa 8)
Z-WEHD-FMK (Sigma-Aldrich)	DMSO	6 mM	5-25 µM	Caspasa 5 (puede inhibir a caspasa 1, caspasa 4 y caspasa 8)
CHX (Sigma-Aldrich)	Etanol absoluto	20 mg/ml	1-10 µg/ml	Síntesis proteica
Nec-1 (Cayman Chemical)	DMSO	10 mM	3-10 µM	RIP1
NSA (Tocris)	DMSO	1 mM	0,5-2 µM	MLKL
3-MA (Calbiochem)	DMEM/F12 sin suero	10 mM	5-10 mM	PI3K/Autofagia
CPZ (Sigma-Aldrich)	DMSO	10 mg/ml	5-10 µg/ml	Clatrina (inhibición del ensamblaje de las vesículas de clatrina)
Dynasore (Abcam)	DMSO	5 mM	1-5 µM	Dinamina 1 y 2
Citocalasina D (Sigma-Aldrich)	DMSO	200 µM	50-200 nM	Actina (inhibición de la elongación de los filamentos de actina)

2.3.3. Inhibición del transporte de vesículas

El bloqueo del transporte de vesículas se llevó a cabo utilizando clorpromazina (CPZ, Sigma-Aldrich), Dynasore (Abcam) y Citocalasina D (Sigma-Aldrich). La solución inicial de los tres inhibidores fue preparada en DMSO y se añadieron a las células con un pretratamiento de 2 h antes de la adición de 7KCh.

3. ENSAYO MTS DE VIABILIDAD

El ensayo MTS (*CellTiter 96 Aqueous One Solution Reagent*, Promega) fue utilizado para validar la toxicidad o capacidad protectora de los diferentes tratamientos utilizados. El ensayo se basa en la medición colorimétrica de la actividad metabólica mediante la reducción del compuesto MTS (Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio), reacción que solo es llevada a cabo por las células vivas permitiendo establecer una correlación directa entre la absorbancia obtenida y la cantidad de células vivas.

Una vez transcurrido el tiempo de tratamiento, las células fueron lavadas dos veces con PBS (tampón fosfato salino, Fisher Bioreagents) 1X. A continuación, se añadió el reactivo MTS diluido en medio de cultivo sin suero en proporción 1:10 y se incubaron las células a 37°C durante 4 h. Durante este tiempo se realizó una medida basal a tiempo 0 de la absorbancia a 490 nm (blanco), una medida intermedia a las 2 h y una medida final a las 4 h. Para tomar las medidas, se utilizó el lector de placas multimodal de Biotek Synergy H4 (BioTek Instruments). La viabilidad fue calculada a partir de la absorbancia obtenida de la resta del blanco a la medida final de 4 h y expresada como porcentaje de viabilidad con respecto al control.

4. MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ROS

La sonda fluorescente H₂DCFDA (diacetato de 2,7-diclorodihidrofluoresceína, Invitrogen) se seleccionó para medir los niveles de ROS. H₂DCFDA es una sonda que al entrar en la célula es convertida por las esterasas celulares en H₂DCF (diclorodihidrofluoresceína). Posteriormente es oxidada por ROS a DCF (diclorofluoresceína), un compuesto cuya fluorescencia es proporcional a la cantidad de ROS producido. Tras los tratamientos, las células fueron incubadas durante 30 minutos a 37°C con H₂DCFDA 10 µM en medio de cultivo. La dilución de la sonda se preparó en fresco disuelta en PBS 1X a una concentración de 10 mM. Después, se realizaron 3 lavados con PBS 1X y se midieron los niveles de fluorescencia utilizando el lector de placas multimodal de Biotek Synergy H4 (BioTek Instruments) con unos filtros de excitación y emisión de 488 nm y 535 nm, respectivamente.

5. ESTUDIOS A NIVEL DE ÁCIDOS NUCLEICOS

5.1. Análisis a nivel de DNA

5.1.1. Extracción de DNA para DNA *laddering*

Los extractos celulares fueron obtenidos a partir de las células en cultivo, recogiendo tanto las células adheridas a la placa con tripsina como las células flotando en el medio. Una vez recogidas, las células fueron centrifugadas (1000 rpm, 5 min) para eliminar los restos de medio y tripsina y lavadas con PBS 1X a 4°C. El pellet resultante fue resuspendido en 250 µl de *buffer* Tris-EDTA (tris(hidroximetil)aminometano-ácido etilendiaminotetraacético)/Tritón X-100 (Tris pH 8 10 mM, EDTA 1 mM y Tritón X-100 0,2% v/v, Sigma-Aldrich) para lisar las células y extraer el DNA. A continuación, los extractos fueron incubados en hielo durante 10 min y centrifugados a 4°C durante 15 min a 13.000 g. Para la eliminación del RNA y los restos de proteínas, el sobrenadante obtenido fue transferido a un tubo de microcentrífuga nuevo e incubado durante 1 h a 37°C con 10 mg/ml de RNAsa-A (Macherey-Nagel), seguido de una incubación de 1 h a 50°C con proteinasa K (Abm) 20 µM y 10% de SDS (dodecilsulfato sódico, Sigma-Aldrich). Para

precipitar el DNA, se añadió a las muestras 0,1 volúmenes de NaCl (Sigma-Aldrich) 5 M y un volumen de isopropanol (Sigma-Aldrich) a -20°C, y se incubaron los tubos durante 10 min en hielo. Después, las muestras fueron centrifugadas a 4°C durante 15 min a 13.000 g y el pellet resultante, una vez seco, fue resuspendido en 12 µl de *buffer* Tris-EDTA (Tris pH 8 10mM, EDTA 1mM). Por último, la concentración de DNA fue calculada con el espectrofotómetro NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific) utilizando el *buffer* Tris-EDTA como blanco.

5.1.2. Electroforesis en gel de agarosa

Para visualizar el patrón de bandas en escaleras conocido como DNA *laddering* se empleó la electroforesis en gel de agarosa. 1 µg de DNA de cada muestra mezclada con el *buffer* de carga (6X *Loading buffer*, Thermo Fisher Scientific) se cargó en geles al 2% de agarosa (Conda) en *buffer* TAE (Tris-Acetato-EDTA, Alfa Aesar) con GelRed® (10.000X *GelRed Nucleid Acid Stain*, Biotium) 1X como agente intercalante de ácidos nucleicos. Como marcador de pesos moleculares se utilizó 1 Kb *Plus DNA ladder* (Invitrogen). Los geles se corrieron durante 3 h a 50 V y la visualización de las bandas se llevó a cabo bajo luz UV en el transiluminador *Gel-Doc EQ System Universal Hood II* (BioRad). Las imágenes fueron tomadas con el programa *Quantity One* 4.6.3 (BioRad).

5.1.3. Marcaje fluorescente de DNA

La tinción fluorescente de DNA se utilizó para el estudio de la morfología del núcleo celular, así como para la identificación de distintos tipos de muerte celular en función del estado del DNA. Como marcaje genérico de núcleos celulares se seleccionó el fluorocromo Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) debido a su capacidad de penetrar en el núcleo y unirse al DNA bicatenario, tanto de células vivas, como de células muertas. Para la detección de núcleos necróticos se utilizó el agente intercalante yoduro de propidio (Sigma-Aldrich), capaz de entrar solo en aquellas células cuya membrana plasmática está dañada. Adicionalmente, se empleó el marcaje con YO-PRO1 (Invitrogen) para el estudio del receptor P2X7. En la Tabla M.5 se recogen las principales características de estos fluorocromos.

Tabla M.5. Características de los fluorocromos utilizados.

Fluorocromo	Excitación	Emisión	Concentración	Permeabilidad
Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich)	350 nm (luz UV)	461 nm (luz azul)	1:2000	Permeable a la membrana plasmática (tiñe cualquier núcleo)
Yoduro de propidio (Sigma-Aldrich)	535 nm (luz verde)	625 nm (luz roja)	1:2000	Impermeable a la membrana plasmática (tiñe núcleos necróticos)
YO-PRO1 (Invitrogen)	488 nm (luz azul)	515 nm (luz verde)	1:10.000	Permeable a la membrana de células muertas (no entra en células vivas)

Para los estudios de necrosis, las células fueron sembradas en placas P35 con fondo de cristal (Tabla M.2) previamente tratadas durante 2 h con 50 µg/ml de poli-L-lisina (Sigma-Aldrich) para favorecer la adhesión de las células al cristal. Tras los tratamientos, se añadió a las células la mezcla de Hoechst y yoduro de propidio preparada en el medio de cultivo correspondiente y suplementado con HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanosulfónico, Sigma-Aldrich) 3 M, sin retirar el medio del tratamiento para no perder las células muertas que pudieran estar

flotando. Tras una incubación de 20 min a 37°C, las células fueron visualizadas y fotografiadas *in vivo* a distintos tiempos utilizando un microscopio confocal TSC SP5 (Leica). Para el estudio de la apertura de P2X7, se utilizó el equipo de análisis celular en vivo Incucyte® *Live-Cell Analysis System* (Sartorius) con células sembradas en placas de 12 pocillos. En estos experimentos la mezcla de yoduro de propidio y YO-PRO1 se añadió a las células simultáneamente con los tratamientos. La visualización y captura de imágenes se llevó a cabo con el programa Incucyte® 2022A.

5.2. Análisis a nivel de la expresión de RNA

5.2.1. Extracción y purificación de RNA

El RNA total fue aislado de las células en cultivo utilizando 1 ml de TRIzol (Invitrogen). Su purificación se llevó a cabo utilizando *RNAasy mini kit* (Quiagen) y DNAsa I (Qiagen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Finalmente, la cantidad total de RNA, así como su calidad, fue medida con el espectrofotómetro NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific).

5.2.2. Retrotranscripción y PCR cuantitativa (RT-qPCR)

Se retrotranscribió 1 µg de RNA total a cDNA de una sola cadena utilizando primers aleatorios y el kit *SuperScript III* (Invitrogen) en un volumen total de 20 µl siguiendo las instrucciones del fabricante. Una vez obtenido el cDNA, se preparó una dilución 1/50 inicial para cada muestra. Para cada conjunto de muestras pertenecientes a un mismo experimento se preparó una recta patrón haciendo diluciones seriadas (1, 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000, 0). A continuación, 2 µl de la dilución de cDNA se mezclaron en placas de 96 pocillos (*MicropAmp® Optical 96-well Reaction Plate*, Applied Biosystems) junto con los primers directo y reverso a concentración 0,3 µM (Tabla M.6) y el mix de SYBR Green (*2X Power SYBR®Green PCR Master Mix*, Applied Biosystems) para su amplificación en un volumen final de 25 µl. Para cada par de primers utilizados se añadió a la placa una recta patrón de las muestras.

La RT-qPCR y el posterior análisis se llevó a cabo utilizando el sistema 7300 *Real Time PCR* (Applied Biosystems) en las siguientes condiciones: desnaturalización inicial durante 10 min a 95°C seguida de 40 ciclos de 15 s a 95°C y 1 min a 60°C. La curva de disociación fue implementada de 60 a 90°C para validar la especificidad de la amplificación. Finalmente, los niveles de expresión de cada uno de los genes fueron calculados interpolando el valor de Ct (ciclo umbral) obtenido con las muestras en la recta patrón correspondiente. La expresión del rRNA *18S* fue utilizada para normalizar los resultados.

Tabla M.6. Secuencia de oligonucleótidos de los *primers* utilizados para cada gen. MR, Mono Rhesus; H, humano.

Gen	Primer directo (5'-3')	Primer reverso (5'-3')	Especie
18S	ATGCTCTTAGCTGAGTGTCCTCG	ATTCCTAGCTGCGGTATCCAGG	MR, H
ACACA	ATTGCCTTCATGGGTCTCC	CTCCAGGGAAGAGTTGGGAT	MR
ANGPTL4	CAAGGCTCAGAACAGCAGGA	CTCTTTCTTCGGGCAGGCTT	MR
APOE	CTGCGTTGCTGGTCACATTC	CGCAGGTAATCCCAAAGCG	MR
CASP1	CCATCCCCTCCTACCCTGA	TGCTTCGTCTTCTTTTGGC	MR
CASP8	ACGAAAGCACGGGAGAAAGT	GCAGTCATTGTGGTGTCTGGA	MR
CAV1	GCAGAACCAGAAGGGACACA	GATGCCAAAGAGGGCAGACA	MR
COL1A1	GCCAAGACGAAGACATCCCA	GGCAGTCTTGGTCTCGTCA	MR
CXCL8	ACTCCAAACCTTTCCACCCC	AACTTCTCCACAACCCTCTGC	MR
CYP46A1	GCGGCGAGTCATAGACCTG	TCTCCATCCCAAAGCTGCC	MR
GSDMD	CGAAGATCACGGGTGGGG	GCAGGATTTTGTCTCTGGC	MR
HMGCR	TGTTCATGCTCACAGTCGCT	GCCAGAGGGAAACACTTGGT	MR
IL18	ACCAAGGAAATCGGCCCTA	CCATACCTCTAGGCTGGCTATC	MR
	GCTGAAGATGATGAAAACCTGGAA	AAATATGGTCCGGGGTGCATT	H
IL1A	GGCTGCATGGATCAGTCTGT	TGGCTCCAGGTTATTATCAGTG	MR
IL1B	ACACTCCGGGATGCACAGC	CCCAAGGCCACAGGTATTTT	MR
	TCGCCAGTGAAATGATGGCT	GGTCGGAGATTCTAGCTGG	H
IL6	CTGGTCTTTGGAGTTGAGGT	GCTGGCATTGTGGTTGGT	MR
	TACCCCGAGGAGAAGATTCC	TTTTCTGCCAGTGCCTCTT	H
ITGA5	TCTTGTGGACTGTGGAGAG	AGGGCATTCTTGTACCCAG	MR
NLRP3	GGCTGGAGCTGTTGAAATGG	CCCTTTCACGAAGTCCTCC	MR
	TCCTCAGCAGCAACCAGAAG	GGGAATGGCTGGTGTCAAT	H
PDGFB	CCACTCCATCCGTCCTTC	CTCCTTCTCCACGAGCCAG	MR
SCD	ATAAGTTGGAGACGACGCC	GGCTCCCAAGTGTAGCAGAG	MR
SREBF1	CGTTTCTTCGTGGATGGGGA	TTCAGTGCTCGCTCCAAGAG	MR
TLR4	TTTAGACCTGTCCCTGAACCC	CCAGAACCAAACGATGGACTT	MR
VEGFA	TTCACCCTCGTCTCTTCT	ATCCTGCCCTGTCTCTGT	MR
	CCGGTATAAGTCTGGAGCG	TTAACTCAAGCTGCCTCGCC	H

6. SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN

6.1. Preparación de las librerías de cDNA y ultrasecuenciación RNA seq

La ultrasecuenciación se llevó a cabo utilizando los reactivos de Illumina y siguiendo los protocolos del fabricante previamente descritos (Larrayoz *et al.*, 2012). El RNA de las muestras se extrajo tal y como se detalla en el apartado 5.2.1. La integridad y calidad del RNA total fue establecida utilizando el sistema de electroforesis automático Experion™ (BioRad). A continuación, el mRNA fue aislado a partir de 1 µg de RNA total utilizando oligonucleótidos poli-T unidos a bolitas magnéticas, y dividido en fragmentos de aproximadamente 200 pb mediante cationes divalentes a temperaturas elevadas. La primera cadena de cDNA fue obtenida mediante la retrotranscripción de los fragmentos de mRNA utilizando transcriptasa reversa y *primers* aleatorios. La segunda cadena de cDNA fue sintetizada con DNA polimerasa I y RNAsa H. Después, los extremos de la doble cadena de cDNA resultantes fueron reparados utilizando DNA

polimerasa T4 y DNA polimerasa Klenow, fosforilados por la polinucleótido kinasa T4 y ligados con adaptadores indexados de Illumina (Figura M.1).

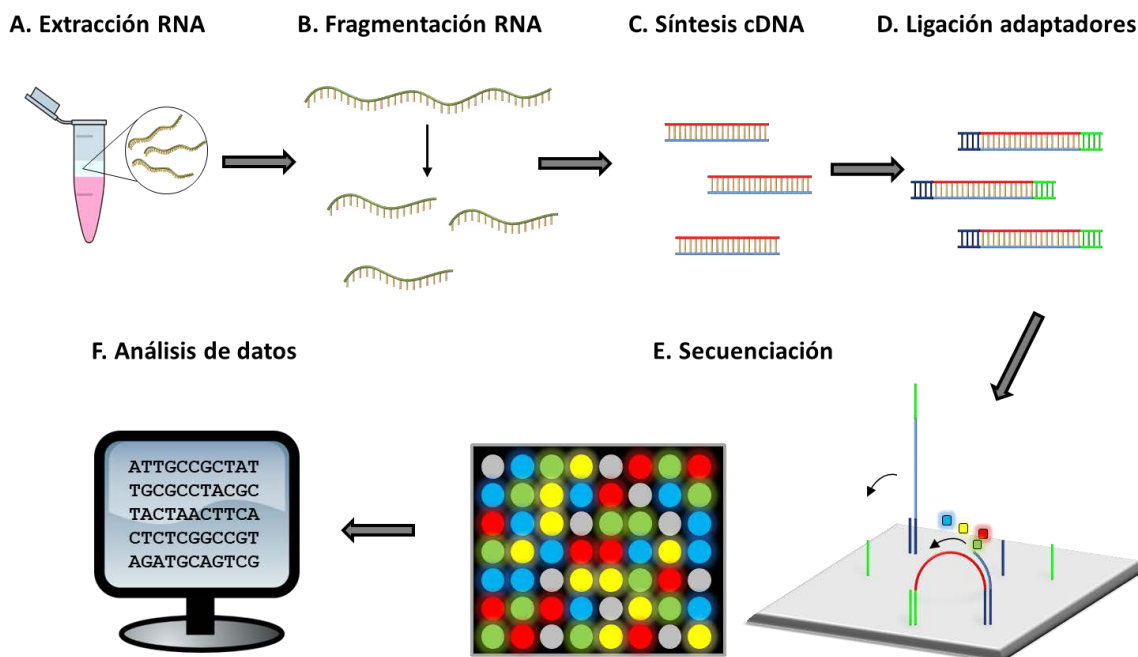


Figura M.1. Esquema de la preparación de las librerías de cDNA y ultrasecuenciación de las muestras. (A) Extracción del RNA a partir de las muestras en TRIzol; (B) rotura del RNA en fragmentos de unos 200 pb; (C) retrotranscripción del RNA para sintetizar la doble hebra de cDNA; (D) hibridación de los adaptadores a los extremos de las cadenas de cDNA; (E) Secuenciación. Los adaptadores hibridan en la superficie del chip de secuenciación y comienza la amplificación de la hebra añadiendo nucleótidos marcados con fluorescencia. Las muestras se excitan con un láser para determinar qué base nitrogenada se está incorporando en cada hebra en función de la longitud de onda registrada; (F) Por último, la secuencia de nucleótidos se reconstruye en el ordenador para el posterior análisis transcriptómico y bioinformático.

Las librerías formadas por los complejos de cDNA unidos a adaptadores fueron amplificadas mediante 15 ciclos de PCR utilizando DNA polimerasa Phusion (Finnzymes Reagents) y validada y cuantificada mediante el sistema de electroforesis automático Experion™ y qPCR, respectivamente. Grupos de seis librerías indexadas se mezclaron en ratios equimolares hasta alcanzar una concentración total de oligonucleótidos de 10 nM. Finalmente, las librerías resultantes fueron secuenciadas en la plataforma *Genome Analyzer IIx* de Illumina secuenciando seis grupos de librerías por cada carril para generar lecturas únicas de 150 pb (Figura M.1).

6.2. Análisis transcriptómico y bioinformático

El análisis transcriptómico se llevó a cabo utilizando los datos de las lecturas crudas obtenidos a partir de los flujos de trabajo de secuenciación de Illumina. En primer lugar, los datos obtenidos por la secuenciación se limpiaron con Trimmomatic para eliminar las secuencias de baja calidad y las secuencias correspondientes a los adaptadores utilizando su puntuación de calidad. A continuación, se empleó el alineador de secuencias STAR contra el genoma de *Macaca Mulatta* (Mmul_8.0.1) para alinear y mapear las secuencias obtenidas (<https://github.com/alexdobin/STAR>, último acceso 1/04/22). Las lecturas mapeadas fueron contabilizadas a nivel de gen utilizando FeatureCounts (<http://subread.sourceforge.net>, último

acceso 1/04/21). El análisis estadístico y la normalización de las lecturas se llevaron a cabo en R utilizando DESeq2 y edgeR, dos paquetes diferentes de análisis diferencial de expresión, comprobando de manera cruzada los resultados obtenidos mediante los dos métodos para obtener el conjunto de genes diferencialmente expresados (DEG) en las muestras. Los resultados obtenidos fueron filtrados con el método FDR (tasa de descubrimientos falsos). Las rutas de señalización alteradas fueron estudiadas en función de los genes regulados positiva o negativamente en la secuenciación de cada tratamiento con respecto al control. El análisis de estas rutas fue realizado con los *software* especializados de Genemania (<https://genemania.org>, último acceso 15/12/22) y Reactome (<https://reactome.org>, último acceso 15/12/22) y los resultados fueron mostrados con KEGG (enciclopedia de genes y genomas de Kioto, <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>, último acceso 22/12/22) (Kanehisa and Goto, 2000; Kanehisa *et al.*, 2014). Por último, el análisis funcional con el test de la chi cuadrado de Pearson se empleó para identificar las rutas de señalización más alteradas con los distintos tratamientos.

7. ESTUDIOS A NIVEL DE PROTEÍNAS

7.1. Western Blot

7.1.1. Extracción de proteínas

El *buffer* de lisis RIPA (*Radioimmunoprecipitation assay buffer*, Thermo Scientific) se utilizó para la recogida de los extractos proteicos. Para evitar la degradación y desfosforilación de las proteínas, por cada 5 ml de *buffer* RIPA se disolvieron 1 tableta de cóctel de inhibidores de proteasas (*EDTA-free cOmplete™*, Roche) y una tableta de cóctel de inhibidores de fosfatasa (*PhosStop™*, Roche). Los extractos de células se recogieron a partir de las células en cultivo en 100-150 μ l de *buffer* RIPA con la mezcla de inhibidores tras 2 lavados con PBS 1X a 4°C. En aquellas muestras con elevada tasa de muerte celular, se recogió, además, el medio de cultivo y se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min para precipitar las células muertas flotando en el medio. El pellet resultante se resuspendió en 10 μ l de *buffer* de lisis y se añadió al resto de células recogidas de la placa. Para el lisado celular, las células se mantuvieron durante 20 min en hielo y se agitaron cada 5 min con vórtex para favorecer su rotura. Por último, las muestras se centrifugaron a 4°C durante 15 min a máxima velocidad para separar el extracto proteico (sobrenadante) de los restos celulares (pellet). El sobrenadante se almacenó congelado a -20°C en diferentes alícuotas para evitar los ciclos de congelación-descongelación.

7.1.2. Cuantificación total de proteínas

La concentración total de proteínas se determinó utilizando el sistema colorimétrico de cuantificación proteica BCA (*Pierce BCA Protein Assay Kit*, Thermo Scientific) en placas de 96 pocillos siguiendo las instrucciones del fabricante. De cada muestra se cuantificaron 2 μ l y esa misma cantidad de *buffer* de lisis se añadió a cada uno de los estándares de la recta patrón para evitar interferencias. La absorbancia final se midió a 562 nm utilizando el lector de placas multimodal de Biotek Synergy H4 (BioTek Instruments). Una vez restado el blanco a todas las absorbancias obtenidas, los valores de concentración de las muestras se calcularon interpolando los valores de absorbancia en la recta patrón.

7.1.3. Separación de proteínas por SDS-PAGE

Las muestras se prepararon mezclando 25 µg de proteína con el agente reductor (10X Bolt™ *sample reducing agent*, Invitrogen) y el *buffer* de carga (4X NuPAGE™ *LDS Sample buffer*, Invitrogen). La desnaturalización fue llevada a cabo calentando las muestras a 70°C durante 10 min antes de ser cargadas en los geles junto con el marcador de pesos moleculares (*SeeBlue Plus2 Prestained Standard*, Invitrogen).

Se utilizaron geles de poli(acrilamida) en gradiente del 4 al 12% (Bolt™ *4-12% Bis-Tris Plus, 1.0 mm X 12 well*, Invitrogen) para llevar a cabo la electroforesis SDS-PAGE (electroforesis en gel de poli(acrilamida) con dodecilsulfato sódico) en el sistema de cubetas *Mini Gel Tank* (Invitrogen). Los geles se corrieron a 90 V utilizando MES-SDS (20X NuPAGE™ *MES SDS Running Buffer*, Invitrogen) como *running buffer*.

7.1.4. Transferencia y detección de proteínas

Una vez terminada la electroforesis, las proteínas fueron transferidas a membranas de PVDF (fluoruro de polivinilideno) de 0,2 µm de espesor con el sistema *iBlot™ 2 Gel Transfer Device* (Invitrogen) y el kit de transferencia *iBlot™ 2 PVDF Mini Stacks* (Invitrogen). Se utilizó el programa predeterminado P0 (1 min a 20 V, 4 min a 23 V, 2 min a 25 V) para las proteínas de tamaño medio (150-30 KDa) o el programa predeterminado P3 (7 min a 20 V) en aquellos casos en los que se fueran a detectar en esa membrana proteínas más pequeñas (menos de 30 KDa). A continuación, las membranas fueron bloqueadas durante 2 h con leche desnatada en polvo (Central Lechera Asturiana) disuelta al 5% p/v en TBS (solución salina tamponada con tris, Alfa Aesar) 1X y añadiendo Tween-20 (Sigma-Aldrich) al 0,05% o 0,1% v/v (TBS-T) en función de las recomendaciones para cada anticuerpo (Tabla M.7).

La incubación con el anticuerpo primario se llevó a cabo durante toda la noche a 4°C a la concentración recomendada para cada uno de ellos (Tabla M.7). La incubación con el anticuerpo secundario correspondiente (Tabla M.7) conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h. Después de cada una de las incubaciones de anticuerpos se realizaron 3 lavados de 10 min con TBS-T (a la misma concentración de Tween-20 utilizada para el bloqueo de la membrana) y un último lavado con TBS 1X de 5 min en el caso del anticuerpo secundario. Finalmente, las membranas se incubaron durante 5-10 min en oscuridad con el reactivo ECL (*Clarity Western ECL Substrate*, BioRad) para desencadenar la reacción de quimioluminiscencia.

Para la detección de las bandas de proteína se emplearon dos sistemas diferentes. Por un lado, se utilizaron películas de autorradiación *Hyperfilm ECL W X L 18 cm x 24 cm* (Amersham, GE Cytiva-Healthcare Life Science) o *X-ray Film CP-BU New W X L 18 cm x 24 cm* (AGFA, Bélgica), las cuales fueron reveladas (Readymatic revelador, Carestream) y fijadas (Readymatic fijador, Carestream) en cuarto oscuro. Por otro lado, se utilizó el equipo *ChemiDoc Imaging System* (BioRad) para obtener los resultados.

Tabla M.7. Anticuerpos primarios y secundarios utilizados para western blot.

ANTICUERPOS PRIMARIOS				
Anticuerpo	Clonalidad	Dilución	Bloqueo	Especie de origen
α-Caspasa 2 (ab179519, Abcam)	Monoclonal	1:1000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
α-Caspasa 3 procesada (Asp175) (#9664, Cell Signaling)	Monoclonal	1:1000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
α-GSDMD (ab210070, Abcam)	Monoclonal	1:1000	5% Leche + 0,05% TBS-T	Conejo
α-GSDME/DFNA5 (ab215191, Abcam)	Monoclonal	1:1000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
α-β-actina (#A5441, Sigma)	Monoclonal	1:10000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Ratón
α-JNK1+JNK2+JNK3 (ab179461, Abcam)	Monoclonal	1:5000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
α-p-JNK1+p-JNK2+p-JNK3 (T183+T183+T221) (ab124956, Abcam)	Monoclonal	1:1000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
α-GRP78 (#3183, Cell Signaling)	Policlonal	1:1000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
α-p38 (#8690, Cell Signaling)	Monoclonal	1:5000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
α-p-p38 (#4511, Cell Signaling)	Monoclonal	1:5000	5% Leche + 0,1% TBS-T	Conejo
ANTICUERPOS SECUNDARIOS				
Anticuerpo		Dilución		Especie de origen
α-rabbit-IgG-HRP (conejo) (#7074, Cell Signaling)		1:4000		Cabra
α-mouse-IgG-HRP (ratón) (AB_2340771, Jackson ImmunoResearch)		1:10000		Burro

7.1.5 Tratamiento de *Stripping* y reincubación de las membranas

En los casos en los que se fuera a detectar más de una proteína en una misma membrana, se realizó un tratamiento de *stripping* previo a la nueva incubación. Para ello, se lavaron las membranas con TBS 1X durante 5-10 min para eliminar los restos de reactivo quimioluminiscente, y se incubaron durante 20-25 min con la solución de *stripping* (*Restore™ Western Blot Stripping Buffer*, Thermo Scientific). A continuación, se realizaron 3 lavados de 10 min con TBS 1X y se repitió el bloqueo de la membrana durante 1-2 h. Por último, se reincubaron las membranas con el nuevo anticuerpo primario (Tabla M.7) y se continuó con el protocolo descrito en el punto 7.1.4.

7.1.6. Densitometría y análisis de las bandas

Los niveles de proteína fueron calculados midiendo la densidad de las bandas de proteína obtenidas utilizando el programa ImageLab 6.1 (BioRad). Los datos obtenidos fueron normalizados con los niveles de β-actina detectados para cada una de las muestras, los cuales fueron medidos en cada uno de los experimentos. Por último, los resultados se mostraron en tanto por uno con respecto a los valores de la muestra control.

7.2. Ensayos ELISAs

Los ensayos ELISA fueron utilizados para medir los niveles de citoquinas secretados al medio de cultivo por las células. Transcurrido el tiempo de tratamiento (48 h en este caso), se recogió el medio condicionado de las células y se centrifugó durante 15 min a 3000 rpm para eliminar los restos celulares. Las muestras se guardaron congeladas a -80°C en alícuotas para evitar ciclos de congelación-descongelación. Los niveles de IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2/GRO β (*C-X-C Motif Chemokine Ligand 2/growth regulated oncogene β*) de las muestras se obtuvieron utilizando diferentes kits comerciales siguiendo las instrucciones del fabricante: *Macaque IL-6 ELISA kit* (Raybiotech Life), *Macaque IL-8 ELISA kit* (Raybiotech Life), *Monkey Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) ELISA kit* (MyBiosource) y *Monkey Growth regulated oncogene β (GRO β) ELISA Kit* (MyBiosource), respectivamente. La concentración de citoquinas fue calculada mediante la ecuación de la curva patrón obtenida en cada uno de los experimentos y los resultados se expresaron en tanto por uno con respecto al control.

7.3. Inmunofluorescencia de ZO-1

Las células fueron cultivadas y tratadas en placas LabTek de 8 pocillos (Tabla M.2). Transcurrido el tiempo de tratamiento, las células fueron fijadas con paraformaldehído (Sigma-Aldrich) al 4% en PBS 1X durante 10 min. A continuación, se utilizó Tritón X-100 al 0,5% disuelto en PBS 1X para permeabilizar las células y permitir la entrada del anticuerpo. Después, las preparaciones se bloquearon durante 1 h con 3% BSA (albúmina de suero bovino, Sigma-Aldrich) en PBS y se incubaron con el anticuerpo primario α -ZO-1 policlonal de conejo (#61-7300, Thermo Fisher Scientific) durante toda la noche, a 4°C y a concentración 1:500. La incubación con el anticuerpo secundario α -rabbit IgG Alexa Fluor™ 488 (#A32790, Invitrogen) a concentración 1:800 se llevó a cabo al día siguiente. De manera simultánea, las preparaciones se incubaron con Hoechst 33342 a concentración 1:2000 para teñir los núcleos. Esta incubación del anticuerpo secundario y Hoechst se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la fijación, la permeabilización y las incubaciones con los anticuerpos primario y secundario se realizaron 3 lavados de 10 min con PBS 1X. Por último, las preparaciones se montaron utilizando el medio de montaje *Prolong™ Gold Antifade Mountant without DAPI* (Molecular Probes). Las imágenes fueron obtenidas con el microscopio confocal TSC SP5 (Leica) y su análisis fue llevado a cabo empleando el *software* Fiji (Image J).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron graficados y analizados utilizando el *software* GraphPad Prism 6, y fueron considerados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. Para la representación se utilizó el valor medio \pm SEM (error estándar de la media). Los datos distribuidos de manera normal fueron analizados mediante el test ANOVA (análisis de la varianza) seguido de la prueba *post-hoc* de Sidak o Tukey, siguiendo la recomendación del programa. Los datos que no seguían una distribución normal fueron analizados con el test de Krustal-Wallis seguido de la prueba *post-hoc* de Mann-Whitney U. Para las comparaciones de dos condiciones se utilizó la prueba T de *Student*.

RESULTADOS

1. RUTAS DE SEÑALIZACIÓN MODIFICADAS EN RESPUESTA A 7KCh EN CÉLULAS DE RETINA

Las células mRPE se trataron con distintas concentraciones de 7KCh (8-20 μM) para comprobar la capacidad de este oxiesterol de inducir inflamación y muerte celular en esta línea celular, así como para determinar la concentración a la cual pueden observarse ambos efectos (Figura R.1).

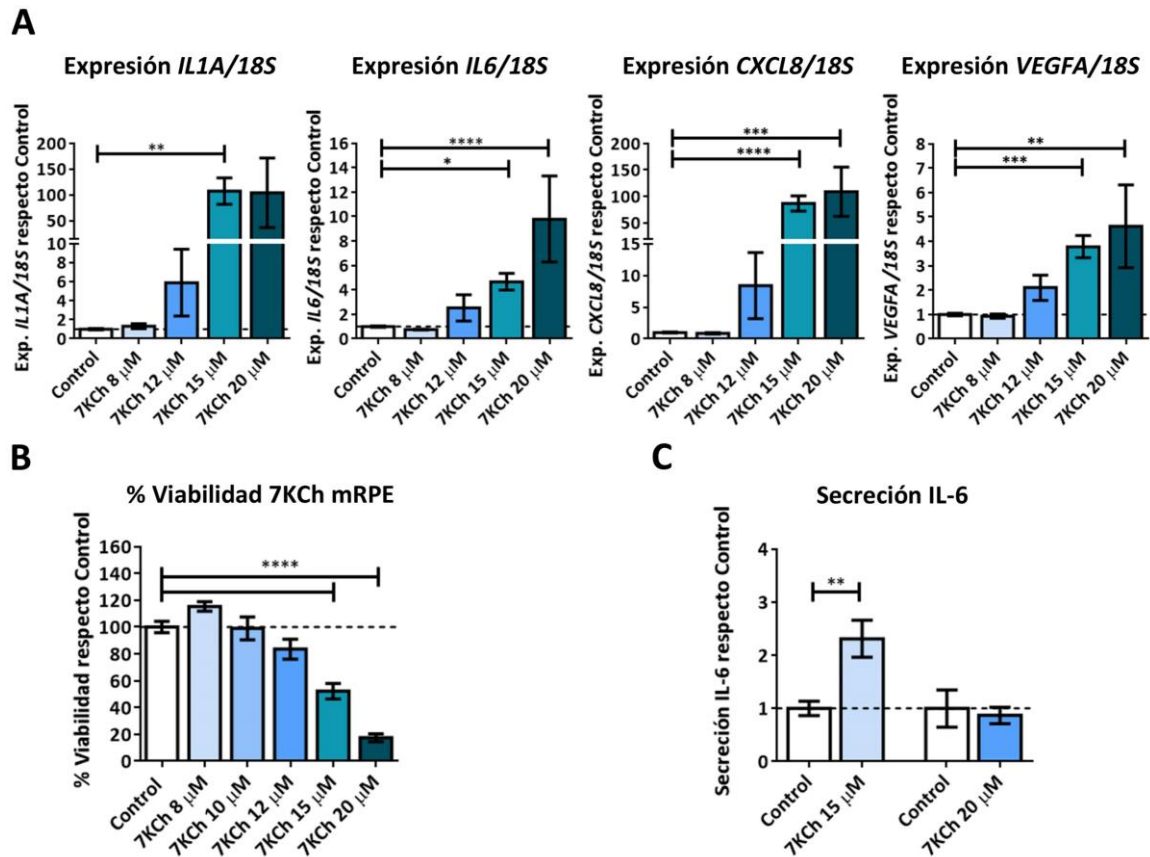


Figura R.1. Inflamación y toxicidad inducidas por el tratamiento con 7KCh en células mRPE. **(A)** Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* y *VEGFA* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 8-20 μM . **(B)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE control y expuestas a 7KCh 8-20 μM . **(C)** Detección mediante ELISA de los niveles de secreción de IL-6 en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 y 20 μM . El tratamiento se mantuvo durante 48 h en el ELISA y durante 24 h en el resto de experimentos. Los datos se presentan en las gráficas como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Mediante RT-qPCR se observó un incremento de los niveles de expresión de las citoquinas *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* (IL-8) y *VEGFA* con el tratamiento (Figura R.1A), de manera dosis-dependiente. La expresión de las 4 citoquinas evaluadas comenzó a incrementarse con 7KCh 12 μM , y fue a 15-20 μM cuando se observó un resultado significativo. Un efecto similar ocurrió con la toxicidad, la cual fue evaluada mediante ensayo MTS (Figura R.1B). De nuevo, la toxicidad presentó un patrón dependiente de la dosis de 7KCh utilizada, siendo 15 μM la concentración a la que la viabilidad se redujo aproximadamente al 50%. Dados los altos niveles de muerte celular obtenidos con la concentración de 7KCh 20 μM (viabilidad de aproximadamente el 20%), se evaluó mediante ensayo ELISA la secreción al medio de IL-6 en células mRPE tratadas con 7KCh 15 μM y 20 μM (Figura R.1C). A pesar de que a la concentración de 7KCh 20 μM se observó un

Resultados

incremento mayor en los niveles de expresión de *IL6* (Figura R.1A), no se vio ningún aumento significativo en cuanto a los niveles de secreción de esta citoquina al medio con respecto al control (Figura R.1C). Por el contrario, este aumento sí que fue observado con 7KCh 15 μ M. Por esta razón, se seleccionó la dosis de 7KCh 15 μ M para llevar a cabo el estudio de la respuesta inducida por el 7KCh en células mRPE, y la concentración de 20 μ M para aquellos casos en los que se pretendía obtener unos niveles de muerte celular más elevados.

De manera complementaria, se trataron las células ARPE-19 y RF/6A con las mismas dosis de 7KCh para evaluar su citotoxicidad, consiguiéndose de nuevo una respuesta dosis dependiente (Figura R.2A). En el caso de las células RF/6A, el efecto fue similar al obtenido en células mRPE. Con la concentración de 7KCh 15 μ M la viabilidad disminuyó a aproximadamente el 50%, mientras que a 20 μ M se redujo a, prácticamente, el 20-25%. Las células ARPE-19 fueron ligeramente más sensibles a este oxisterol, siendo 12 μ M la concentración a la que la viabilidad se redujo al 50% y 15 μ M a la que la viabilidad disminuyó al 20%. En cuanto a la inflamación, el tratamiento con 7KCh 12 μ M y 15 μ M indujo en células ARPE-19 y RF/6A, respectivamente, un incremento en los niveles de expresión de *IL6* y *VEGFA* (Figura R.2B).

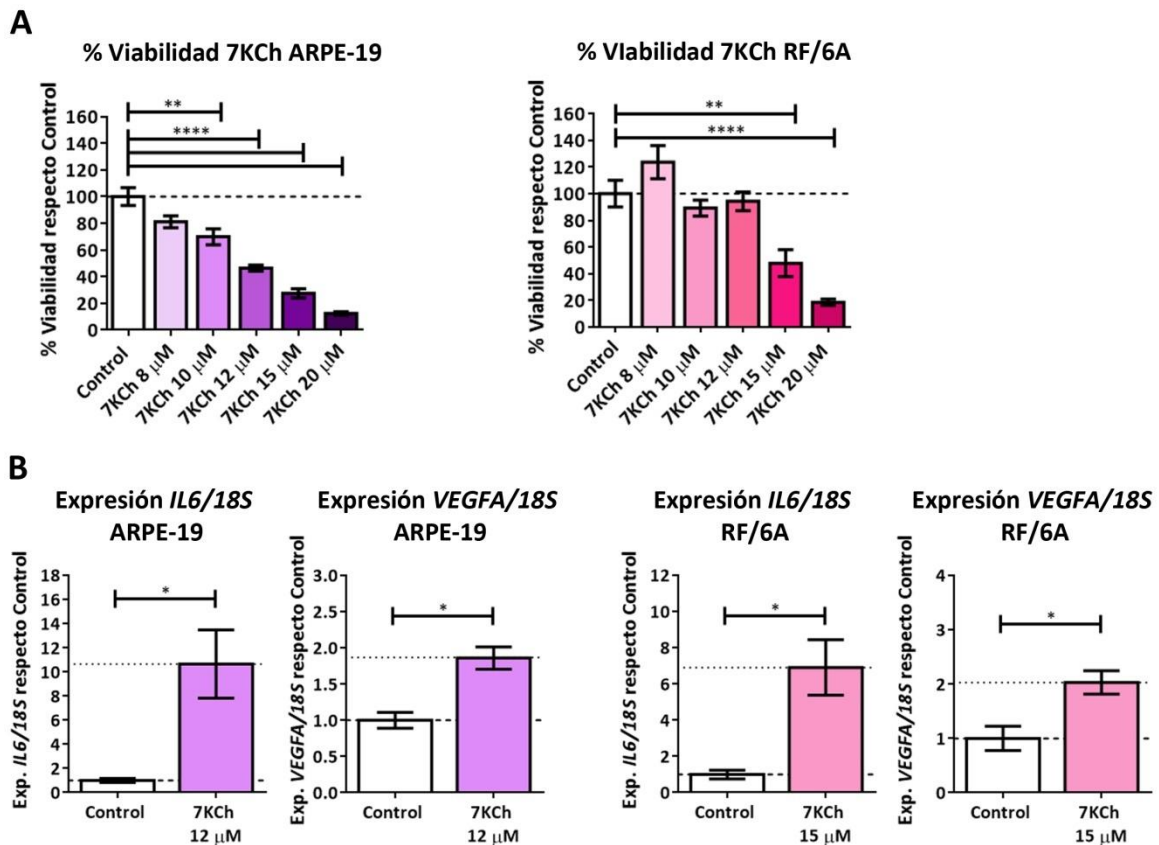


Figura R.2. Inflamación y toxicidad inducidas por el tratamiento con 7KCh en células ARPE-19 y RF/6A. (A) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y expuestas a 7KCh 8-20 μ M. (B) Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL6* y *VEGFA* en células ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 12 μ M y 15 μ M, respectivamente, y normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S*. El tratamiento se mantuvo durante 24 h. Los datos se presentan en las gráficas como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

1.1. La mayor parte del 7KCh administrado con HPBCD no se internaliza por endocitosis

A continuación, se investigó si el 7KCh es internalizado en las células mediante endocitosis o si, por el contrario, la HPBCD lo libera en la membrana plasmática. Para ello, se inhibió el transporte de vesículas y se comprobó la capacidad del 7KCh de inducir toxicidad en estas condiciones. Las células mRPE fueron tratadas con tres inhibidores distintos en combinación de 7KCh 15 μ M (Figura R.3): Clorpromazina (CPZ) 5-10 μ g/ml para impedir el ensamblaje de las vesículas de clatrina; Dynasore (Dyn) 1-5 μ M como inhibidor de dinamina 1, 2 y 3; o Citocalasina (Cyto) 50-200 nM para impedir la polimerización y elongación de los filamentos de actina, la cual es esencial para la escisión de las vesículas.

La viabilidad de los tratamientos fue determinada mediante ensayo MTS. Únicamente el tratamiento con Dynasore 5 μ M fue capaz de evitar parte la muerte celular inducida por el 7KCh, sin observarse ningún efecto con el resto de inhibidores de la internalización de vesículas (Figura R.3). Esto sugiere que, probablemente, la HPBCD libera la mayor parte del 7KCh en la membrana plasmática de las células, aunque una parte del 7KCh podría estar internalizándose mediante endocitosis dependiente de dinamina.

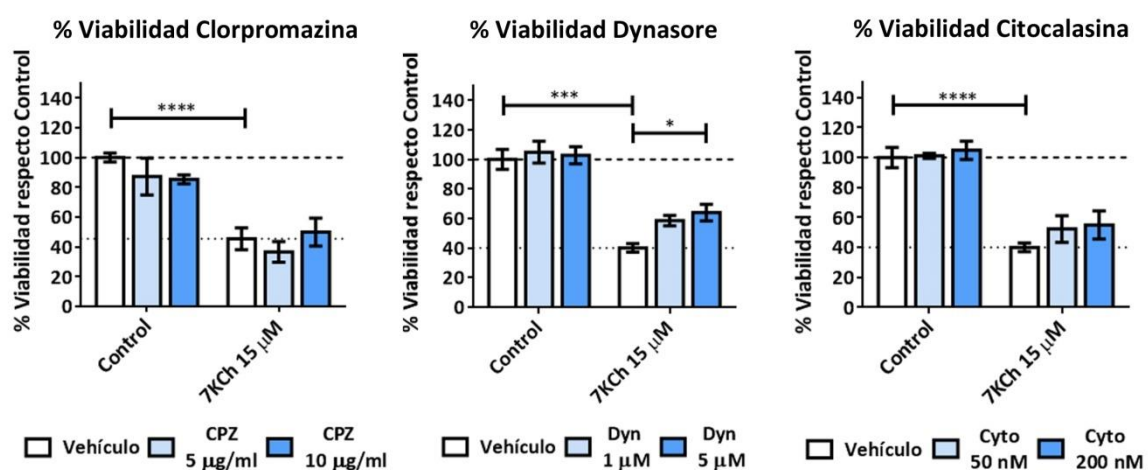


Figura R.3. Efecto de la inhibición de la internalización de vesículas sobre la toxicidad inducida por el 7KCh en células mRPE. Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE tratadas con 7KCh y/o Clorpromazina (CPZ) 5-10 μ g/ml, Dynasore (Dyn) 1-5 μ M o Citocalasina (Cyto) 50-200 nM durante 24 h. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los tres inhibidores se añadieron con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

1.2. El tratamiento con 7KCh modifica la expresión de genes asociados con metabolismo de lípidos, estrés oxidativo, inflamación y muerte celular

Con el fin de estudiar las rutas de señalización implicadas en la respuesta a 7KCh en la retina, se analizó el perfil genético de las células mRPE expuestas a este oxisterol utilizando la tecnología RNA seq. Se secuenció el transcriptoma de las células mRPE tratadas con 7KCh 8 μ M, 15 μ M y 20 μ M durante 24 h con el fin de determinar genes diferencialmente DEGs con respecto a las células control. Se encontraron 757 DEGs con 7KCh 15 μ M y 2773 con 7KCh 20 μ M asociados a distintos procesos biológicos (Figura R.4 y R.5), entre los que se incluye el

Resultados

metabolismo de esteroides y colesterol y diferentes vías de señalización asociadas a estrés, inflamación y muerte celular, entre otros. A la concentración de 7KCh 8 μ M, sin embargo, solo se observaron 24 DEGs, todos ellos pertenecientes al metabolismo de lípidos. En las tablas A.1, A.2 y A.3 del anexo se muestra el listado completo de los DEGs encontrados entre el control y el tratamiento con 7KCh 15 μ M, 20 μ M y 8 μ M, respectivamente. A modo resumen, en la Tabla R.1 se muestran algunos de los genes más relevantes alterados por 7KCh 15 μ M y 20 μ M y la ruta de señalización a la que están asociados.

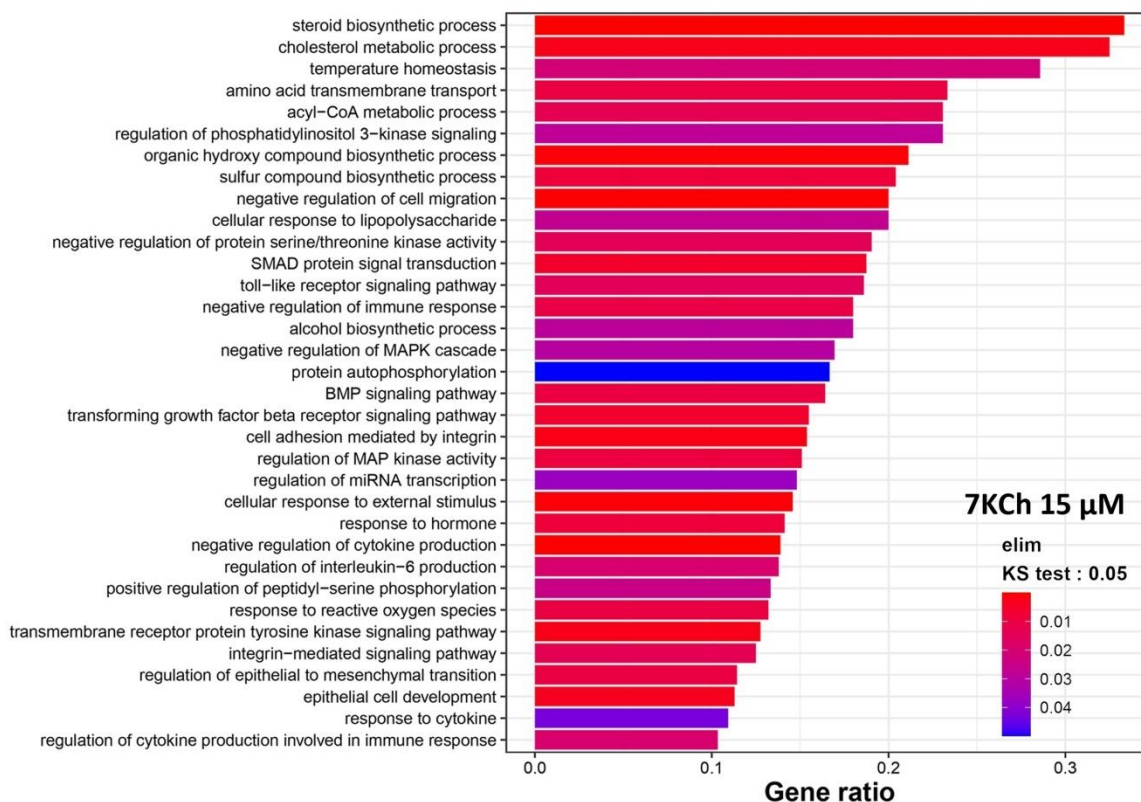


Figura R.4. Categorías TOP GO (*Gene Ontology*) para procesos biológicos, alteradas por 7KCh 15 μ M. El análisis de enriquecimiento de GO fue llevado a cabo con los DEGs obtenidos en la secuenciación RNA seq en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μ M durante 24 h. Los DEGs fueron clasificados en las diferentes categorías de procesos biológicos mediante EnrichGO de acuerdo con los términos de GO. El eje Y muestra los distintos grupos funcionales, mientras que el eje X representa el ratio de genes anotados en cada una de las categorías.

En términos generales, se observó una regulación positiva de genes relacionados con las rutas de señalización de estrés (respuesta UPR), inflamación (citoquinas, vía de NF κ B, vía de las MAPK) y muerte celular (autofagia, apoptosis, necroptosis, piroptosis) con 7KCh 15 μ M y 20 μ M, aunque con la dosis de 20 μ M se obtuvo, en general, un efecto mayor (Tabla R.1). Por otro lado, se encontró cierta regulación negativa de la ruta de supervivencia de PI3K/Akt mediante la regulación positiva con ambas concentraciones del gen *PPP2R2C*, que codifica para un inhibidor de Akt, y la regulación negativa del gen *AKT3* con 7KCh 20 μ M.

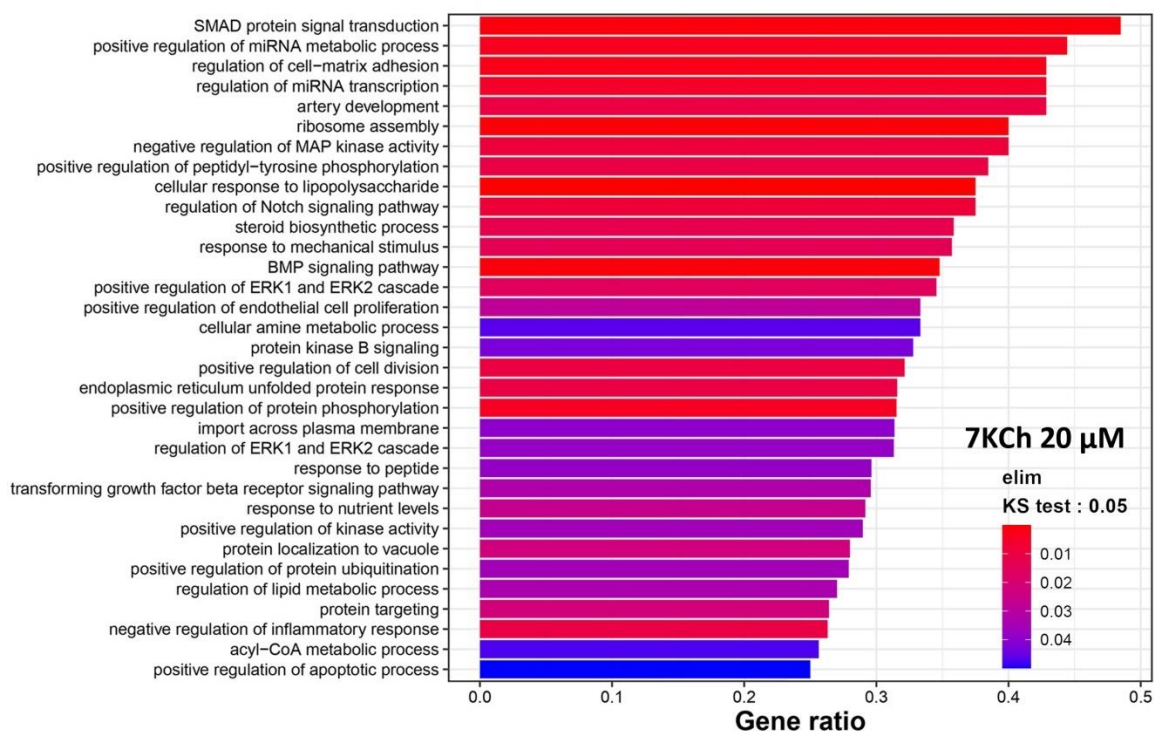


Figura R.5. Categorías TOP GO (*Gene Ontology*) para procesos biológicos alteradas por 7KCh 20 µM. El análisis de enriquecimiento de GO fue llevado a cabo con los DEGs obtenidos en la secuenciación RNA seq en células mRPE control y tratadas con 7KCh 20 µM durante 24 h. Los DEGs fueron clasificados en las diferentes categorías de procesos biológicos mediante EnrichGO de acuerdo con los términos de GO. El eje Y muestra los distintos grupos funcionales, mientras que el eje X representa el ratio de genes anotados en cada una de las categorías.

En cuanto al metabolismo de lípidos y esteroides, fue destacable la regulación negativa de 7KCh 15 µM sobre la expresión de los genes de la biosíntesis de colesterol, tales como *FDFT1*, *HMGCR*, *HMGCS1*, *LDLR*, *MSMO1*, *MDV*, *MVK* o *SQLE*, observada incluso con la concentración de 7KCh 8 µM (Tabla A.3). Esta regulación negativa fue ligeramente revertida con 7KCh 20 µM, ya que a esta concentración de 7KCh la expresión de varios de estos genes volvió a valores similares a los del control (*FDFT1*, *MSMO1*, *MVD*) o incluso se incrementó su expresión (*LDLR*), aunque se siguió observando una regulación negativa sobre alguno de estos genes (*HMGCR*, *HMGCS1*, *MVK*, *SQLE*).

En los siguientes apartados se analizará la implicación de estas rutas de señalización y los DEGs asociados a ellas en la respuesta a 7KCh en células mRPE y, de manera complementaria, en células ARPE-19 y RF/6A.

Resultados

Tabla R.1. Genes relevantes alterados en células mRPE con el tratamiento de 24 h de 7KCh 15 μ M y 20 μ M obtenidos en la secuenciación RNA seq, y rutas de señalización asociadas. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

Gen	7KCh 15 μ M		7KCh 20 μ M		Nombre
	Log2FC	FDR	Log2FC	FDR	
METABOLISMO DE LÍPIDOS					
<i>ACACA</i>	-0,69	4,43E-05	-	-	<i>acetyl-CoA carboxylase 1</i>
<i>ABHD5</i>	0,66	2,64E-02	1,04	4,72E-03	<i>abhydrolase domain containing 5</i>
<i>ACLY</i>	-0,76	7,19E-08	-	-	<i>ATP-citrate synthase</i>
<i>CAV1</i>	-0,53	4,64E-02	-1,24	2,10E-03	<i>Caveolin-1</i>
<i>FADS1</i>	-0,82	1,86E-05	-	-	<i>fatty acid desaturase 1</i>
<i>FADS2</i>	-1,02	1,05E-07	-	-	<i>fatty acid desaturase 2</i>
<i>FASN</i>	-1,17	2,21E-08	-	-	<i>Fatty acid synthase</i>
<i>SCD</i>	-0,93	2,26E-07	-	-	<i>Stearoyl-CoA desaturase</i>
BIOSÍNTESIS Y TRANSPORTE DE COLESTEROL Y ESTEROLES					
<i>ABCA1</i>	1,83	1,91E-14	2,29	3,45E-11	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
<i>ABCG1</i>	2,95	9,60E-21	4,5	4,51E-28	<i>ATP binding cassette subfamily G member 1</i>
<i>ABCC9</i>	2,48	6,32E-05	4,02	1,98E-12	<i>ATP binding cassette subfamily C member 9</i>
<i>FDFT1</i>	-1,45	1,38E-26	-	-	<i>squalene synthase</i>
<i>HMGCR</i>	-1,65	3,23E-17	-1,29	1,03E-03	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase</i>
<i>HMGCS1</i>	-3,1	2,56E-51	-2,86	1,16E-12	<i>hydroxymethylglutaryl-CoA synthase</i>
<i>INSIG1</i>	-2,09	9,80E-28	-	-	<i>insulin-induced gene protein</i>
<i>LDLR</i>	-0,8	4,65E-03	1,25	3,25E-04	<i>low density lipoprotein receptor</i>
<i>LSS</i>	-2,08	6,49E-44	-0,84	2,10E-02	<i>terpene cyclase/mutase family member</i>
<i>MSMO1</i>	-2,2	2,28E-42	-1,37	2,00E-03	<i>methylsterol monooxygenase 1</i>
<i>MVD</i>	-2,4	4,33E-37	-1,01	3,81E-02	<i>diphosphomevalonate decarboxylase</i>
<i>MVK</i>	-1,13	4,66E-08	-0,83	3,59E-02	<i>mevalonate kinase</i>
<i>NR1H2</i>	-	-	1,02	1,62E-02	<i>nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 2</i>
<i>OSBP</i>	-	-	0,86	3,74E-03	<i>oxysterol-binding protein</i>
<i>PPARD</i>	-	-	1,34	1,16E-03	<i>peroxisome proliferator-activated receptor δ</i>
<i>PPARG</i>	-	-	1,65	2,42E-10	<i>peroxisome proliferator-activated receptor γ</i>
<i>SQLE</i>	-2,11	1,36E-44	-1,93	4,86E-10	<i>squalene monooxygenase</i>
<i>SREBF1</i>	-	-	1,13	5,92E-03	<i>sterol regulatory element binding transcription factor 1</i>
<i>SREBF2</i>	-0,67	2,03E-04	-	-	<i>sterol regulatory element binding transcription factor 2</i>
ESTRÉS DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO					
<i>ASNS</i>	1,88	3,62E-07	3,13	1,74E-26	<i>glutamine-dependent asparagine synthetase</i>
<i>ATF3</i>	3,16	1,58E-08	5,35	3,40E-34	<i>activating transcription factor 3,</i>
<i>ATF4</i>	-	-	2,26	4,18E-09	<i>activating transcription factor 4</i>
<i>CEBPB</i>	1,44	3,54E-04	3,86	1,18E-23	<i>CCAAT/enhancer-binding protein beta</i>
<i>CEBPG</i>	1,09	1,71E-04	1,93	4,76E-07	<i>CCAAT/enhancer binding protein gamma</i>
<i>DDIT3</i>	-	-	4,18	3,48E-35	<i>DNA damage inducible transcript 3</i>
<i>EIF2S2</i>	0,46	3,81E-02	-	-	<i>eukaryotic translation initiation factor 2 subunit beta</i>
<i>ERN1</i>	0,83	1,33E-03	2,20	3,03E-11	<i>non-specific serine/threonine protein kinase</i>
<i>HSPA5</i>	1,36	1,94E-05	2,59	1,39E-20	<i>heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 5</i>
<i>PDIA5</i>	-	-	1,12	9,24E-03	<i>protein Disulfide Isomerase Family A Member 5</i>
<i>XBP1</i>	-	-	1,20	4,47E-04	<i>X-box binding protein 1</i>
CITOQUINAS					
<i>CXCL1</i>	-	-	3,27	6,99E-05	<i>C-X-C motif chemokine 1</i>
<i>CXCL2</i>	1,30	1,99E-02	3,84	3,94E-28	<i>C-X-C motif chemokine 2</i>
<i>CXCL8</i>	-	-	5,68	5,98E-42	<i>C-X-C motif chemokine 8</i>
<i>IL1A</i>	2,85	4,87E-05	5,44	9,22E-27	<i>interleukin-1 alpha</i>
<i>IL6</i>	1,36	4,98E-02	3,13	2,39E-12	<i>interleukin-6</i>
<i>IL17RA</i>	-	-	0,78	4,45E-02	<i>Interleukin 17 Receptor A</i>
<i>VEGFA</i>	0,74	3,42E-02	2,15	1,92E-11	<i>vascular endothelial growth factor A</i>

Gen	7KCh 15 μ M		7KCh 20 μ M		Nombre
	Log2FC	FDR	Log2FC	FDR	
INFLAMACIÓN: VÍA DE NFκB Y MAPK					
<i>DUSP8</i>	-	-	3,81	1,31E-25	<i>dual specificity phosphatase 8</i>
<i>DUSP10</i>	-	-	1,48	8,64E-03	<i>dual specificity phosphatase 10</i>
<i>EGFR</i>	0,62	2,55E-02	1,29	5,50E-05	<i>receptor protein-tyrosine kinase</i>
<i>FOSB</i>	2,81	2,50E-02	10,71	4,97E-54	<i>FosB proto-oncogene</i>
<i>IRAK1</i>	-	-	0,95	1,80E-02	<i>interleukin 1 receptor associated kinase 1</i>
<i>JUNB</i>	-	-	1,27	8,29E-04	<i>JUNB proto-oncogene</i>
<i>MAP2K1</i>	0,46	1,83E-02	0,84	8,36E-03	<i>mitogen-activated protein kinase kinase 1</i>
<i>MAP3K8</i>	0,89	4,25E-02	1,49	3,83E-03	<i>mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8</i>
<i>MAPK12</i>	-	-	1,30	1,61E-02	<i>mitogen-activated protein kinase 12</i>
<i>MYC</i>	0,78	4,90E-05	2,05	6,76E-10	<i>mYC proto-oncogene</i>
<i>NFKB1</i>	-	-	0,91	4,08E-03	<i>nuclear factor kappa B subunit 1</i>
<i>NFKBIA</i>	0,55	1,83E-02	2,01	1,73E-09	<i>NF-kappa-B inhibitor alpha</i>
<i>NFKBIB</i>	1,03	7,77E-05	2,07	3,02E-06	<i>NF-kappa-B inhibitor beta</i>
<i>NFKBIE</i>	0,54	4,83E-02	1,58	2,33E-05	<i>NF-kappa-B inhibitor epsilon</i>
<i>NFKBIZ</i>	-	-	1,73	2,16E-08	<i>NF-kappa-B inhibitor zeta</i>
<i>RASGRF1</i>	-	-	-1,39	2,25E-04	<i>Ras-specific guanine nucleotide-releasing factor 1 isoform 3</i>
<i>RASGRP3</i>	-	-	-2,02	4,93E-06	<i>Ras guanyl releasing protein 3</i>
<i>RELA</i>	-	-	1,17	8,64E-03	<i>RELA proto-oncogene</i>
<i>RPS6KA1</i>	0,95	2,22E-03	1,63	1,09E-04	<i>ribosomal Protein S6 Kinase A1</i>
<i>RRAS2</i>	0,74	1,14E-03	1,20	2,81E-04	<i>Ras related 2</i>
<i>TLR4</i>	0,96	2,31E-03	-	-	<i>toll-like receptor 4</i>
<i>TRAF1</i>	0,82	2,35E-02	2,24	9,39E-11	<i>TNF Receptor Associated Factor 1</i>
MUERTE CELULAR: AUTOFAGIA, APOPTOSIS, NECROPTOSIS Y PIROPTOSIS					
<i>APAF1</i>	-0,45	3,16E-02	-0,97	1,80E-02	<i>apoptotic peptidase activating factor 1</i>
<i>ATG101</i>	-	-	1,39	8,82E-04	<i>autophagy-related protein 101</i>
<i>BBC3</i>	-	-	1,40	1,09E-04	<i>Bcl-2-binding component 3 isoform 2</i>
<i>BIRC5</i>	-	-	-1,14	1,71E-02	<i>Baculoviral IAP repeat-containing protein 5 isoform 1</i>
<i>CASP1</i>	1,40	3,21E-07	1,40	1,05E-04	<i>caspase-1</i>
<i>CASP4</i>	-	-	0,75	1,92E-02	<i>caspase 4</i>
<i>DAXX</i>	-	-	0,97	8,62E-03	<i>death domain-associated protein 6</i>
<i>DFNA5</i>	0,95	9,87E-04	2,08	2,43E-10	<i>non-syndromic hearing impairment protein 5 isoform A</i>
<i>GABARAPL1</i>	-	-	0,82	1,80E-02	<i>GABA type A receptor associated protein like 1</i>
<i>GADD45A</i>	0,70	1,99E-05	1,07	3,96E-03	<i>growth arrest and DNA damage inducible alpha</i>
<i>LAMTOR5</i>	-	-	0,87	9,77E-03	<i>late endosomal/lysosomal adaptor and MAPK and MTOR activator 5</i>
<i>MAPT</i>	-	-	1,44	6,53E-04	<i>microtubule-associated protein</i>
<i>PMAIP1</i>	1,30	9,07E-06	2,14	2,91E-15	<i>phorbol-12-Myristate-13-Acetate-Induced Protein 1</i>
<i>SQSTM1</i>	-	-	2,19	5,52E-11	<i>sequestosome 1</i>
<i>TNFRSF10B</i>	0,60	2,36E-02	1,38	2,93E-05	<i>TNF receptor superfamily member 10b</i>
<i>TP53I3</i>	0,65	2,57E-02	1,41	5,31E-04	<i>tumor protein p53 inducible protein 3</i>
<i>ULK2</i>	-	-	-0,84	1,83E-02	<i>Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 2</i>
<i>WIPI1</i>	-	-	1,34	1,06E-05	<i>WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 1</i>
VÍA DE mTOR					
<i>ATP6V1F</i>	-	-	1,26	2,60E-03	<i>ATPase H+ Transporting V1 Subunit F</i>
<i>FNIP2</i>	0,82	4,07E-02	1,46	3,20E-05	<i>folliculin interacting protein 2</i>
<i>SESN2</i>	1,00	4,43E-02	2,10	3,02E-08	<i>sestrin-2</i>
<i>SKP2</i>	-	-	-2,00	9,52E-05	<i>S-Phase Kinase Associated Protein 2</i>
<i>SLC3A2</i>	0,90	3,27E-02	2,42	2,74E-11	<i>solute carrier family 3 member 2</i>
VÍA DE PI3K/AKT					
<i>AKT3</i>	-	-	-0,99	2,08E-02	<i>AKT Serine/Threonine Kinase 3</i>
<i>PPP2R2C</i>	1,16	3,58E-04	2,27	4,68E-09	<i>protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit Bgamma</i>

1.3. El 7KCh provoca estrés de retículo a través de la respuesta UPR pero no incrementa la producción de ROS

Los datos obtenidos de la secuenciación del transcriptoma mostraron una regulación positiva de varios de los genes asociados con la respuesta UPR y el estrés de retículo endoplasmático en las células tratadas con 7KCh 15 μ M y 20 μ M (Tabla R.1). Algunos de estos genes fueron: *ASNS*, *ATF3*, *ATF4*, *EIF2S2*, *ERN1*, *HSPA5*, *PDIA5* y *XBP1*. Destaca *HSPA5*, que codifica para la proteína GRP78, uno de los principales reguladores de la respuesta UPR. El tratamiento con 7KCh también aumentó los niveles de *ERN1*, que codifica para IRE1, y *XBP1* (Tabla R.1). La activación de IRE1 promueve el *splicing* de *XBP1* (*sXBP1*) cuya proteína resultante activa la transcripción de varios genes involucrados en la degradación de proteínas asociada a retículo endoplasmático (Figura I.9) (Ghemrawi and Khair, 2020).

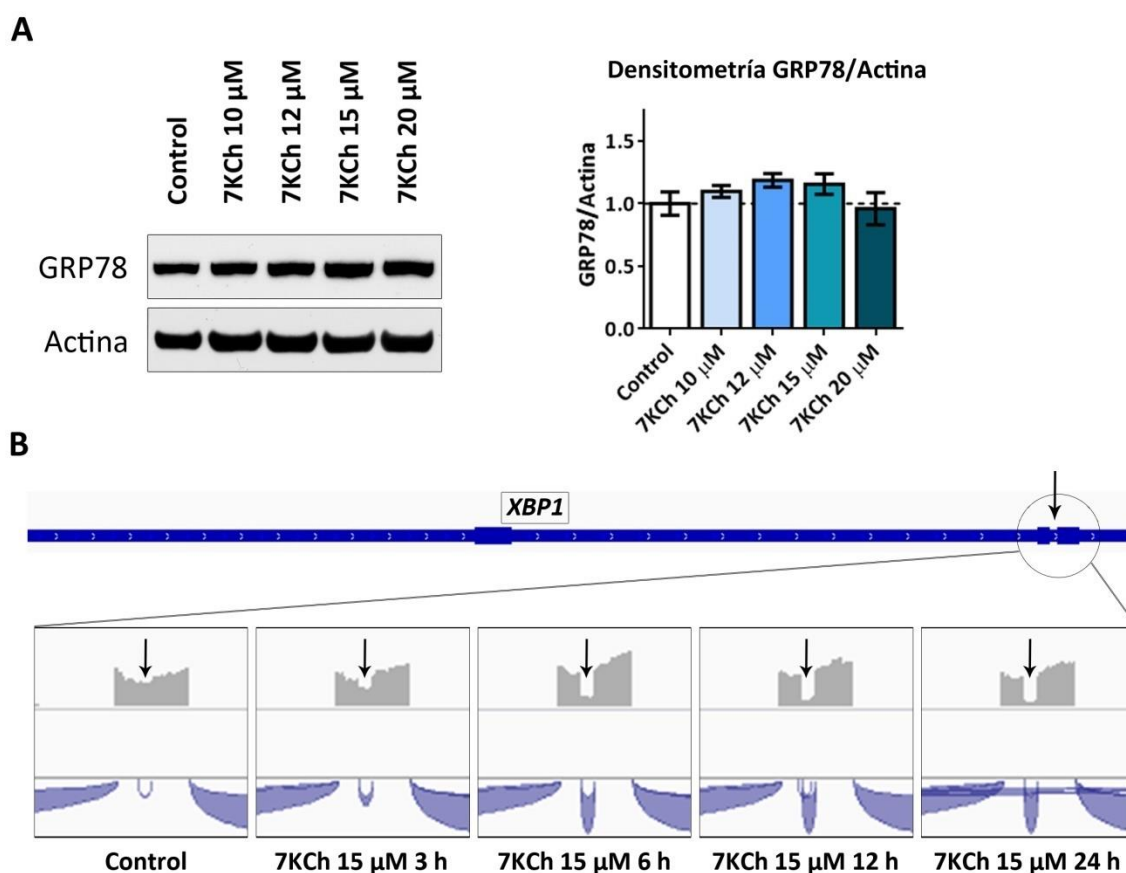


Figura R.6. Activación de la respuesta UPR en células mRPE expuestas a 7KCh. **(A)** Estimación mediante Western Blot de los niveles de GRP78 en células mRPE control y tratadas con 7KCh 10-20 μ M durante 24 h, y densitometría de las bandas. Los niveles de GRP78 se normalizaron con respecto a los de Actina. Los datos se presentan en la gráfica como la media \pm SEM de 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control. **(B)** *Splicing* de *XBP1* detectado en muestras de RNA seq de células mRPE tratadas con 7KCh 15 μ M durante 0 h (control), 3 h, 12 h y 24 h. La distribución de las lecturas de *XBP1* se representa a través del software IGV (*Integrative Genome Viewer*). Las flechas negras indican la posición en la que se realiza el *splicing*.

Para verificar que la exposición a 7KCh provoca la activación de la respuesta UPR, se evaluó, en primer lugar, si el tratamiento con este oxisterol tenía algún efecto sobre la acumulación de GRP78. Para ello, se midieron los niveles de esta proteína en muestras de células mRPE tratadas con distintas dosis de 7KCh (10-20 μ M). Sin embargo, a pesar de detectarse un incremento a

nivel de transcripción, no se observaron cambios significativos en los niveles de GRP78 entre las dosis de 7KCh y el control (Figura R.6A). En segundo lugar, se comprobó en células mRPE si el tratamiento con 7KCh 15 μM era capaz de inducir el *splicing* y activación de XBP1 a distintos tiempos. Aunque no se observó ningún cambio significativo a nivel de la expresión del gen con 7KCh 15 μM (Tabla R.1), sí que indujo su *splicing* (Figura R.6B, flechas negras). A las 3 h de tratamiento con 7KCh comenzó a observarse un ligero aumento en el *splicing* de XBP1, siendo a las 6 h cuando pudo detectarse un incremento mayor que continuó produciéndose a las 12 h y 24 h de tratamiento.

Por otro lado, se estudió el efecto del 7KCh sobre el incremento de la producción de ROS en la mitocondria. Los estudios previos a este trabajo realizados en células ARPE-19 con 7KCh utilizando HPBCD como vehículo descartan, sin embargo, una generación de ROS en respuesta a 7KCh (Larrayoz *et al.*, 2010). Para comprobar estos resultados, se midieron los niveles de ROS en células expuestas a distintas concentraciones de 7KCh durante 8 h y 24 h utilizando H_2O_2 como control positivo. Los resultados se validaron en células ARPE-19 y células RF/6A. En ninguna de las tres líneas se observaron cambios significativos en la producción de ROS entre las células control y tratadas (Figura R.7). Por tanto, en conjunto estos resultados sugieren que el 7KCh induce en células de la retina estrés de retículo a través de la respuesta UPR, pero no tiene ningún efecto sobre la producción de ROS.

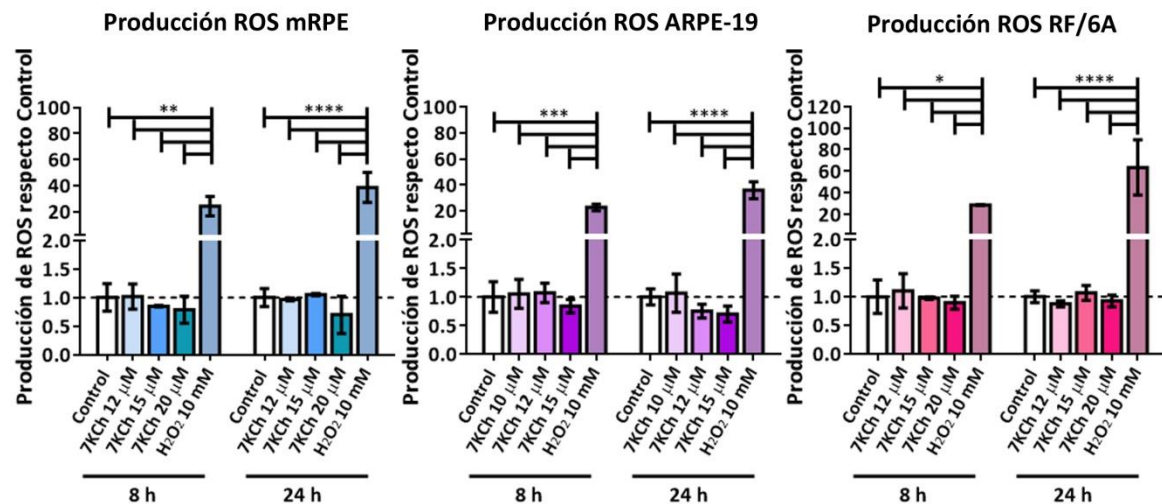


Figura R.7. Producción de ROS en células de retina expuestas a 7KCh. Niveles de liberación de ROS medidos mediante la oxidación de la sonda H_2DCFDA a DCF inducida por ROS en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con distintas concentraciones de 7KCh. El tratamiento con H_2O_2 10 mM se utilizó como control positivo. Los datos se presentan en la gráfica como la media \pm SEM de 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

1.4. La señalización a través de TLR4 no tiene un papel crucial en la inflamación inducida por 7KCh

La inhibición de TLR4, cuya expresión génica está incrementada con el tratamiento de 7KCh 15 μM (Tabla R.1), fue utilizada para verificar la implicación de este receptor en la respuesta inducida por 7KCh en células mRPE. En primer lugar, se evaluó mediante ensayo ELISA la secreción al medio de las citoquinas IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2 en células tratadas con el inhibidor específico de TLR4 CLI-095 a concentración 10 μM , y 7KCh 15 μM (Figura R.8A). El

Resultados

tratamiento con 7KCh 15 μ M en solitario incrementó significativamente la secreción de las 4 citoquinas evaluadas con respecto al control. Sin embargo, el tratamiento conjunto con CLI-095 solo fue capaz de atenuar la secreción de IL-6.

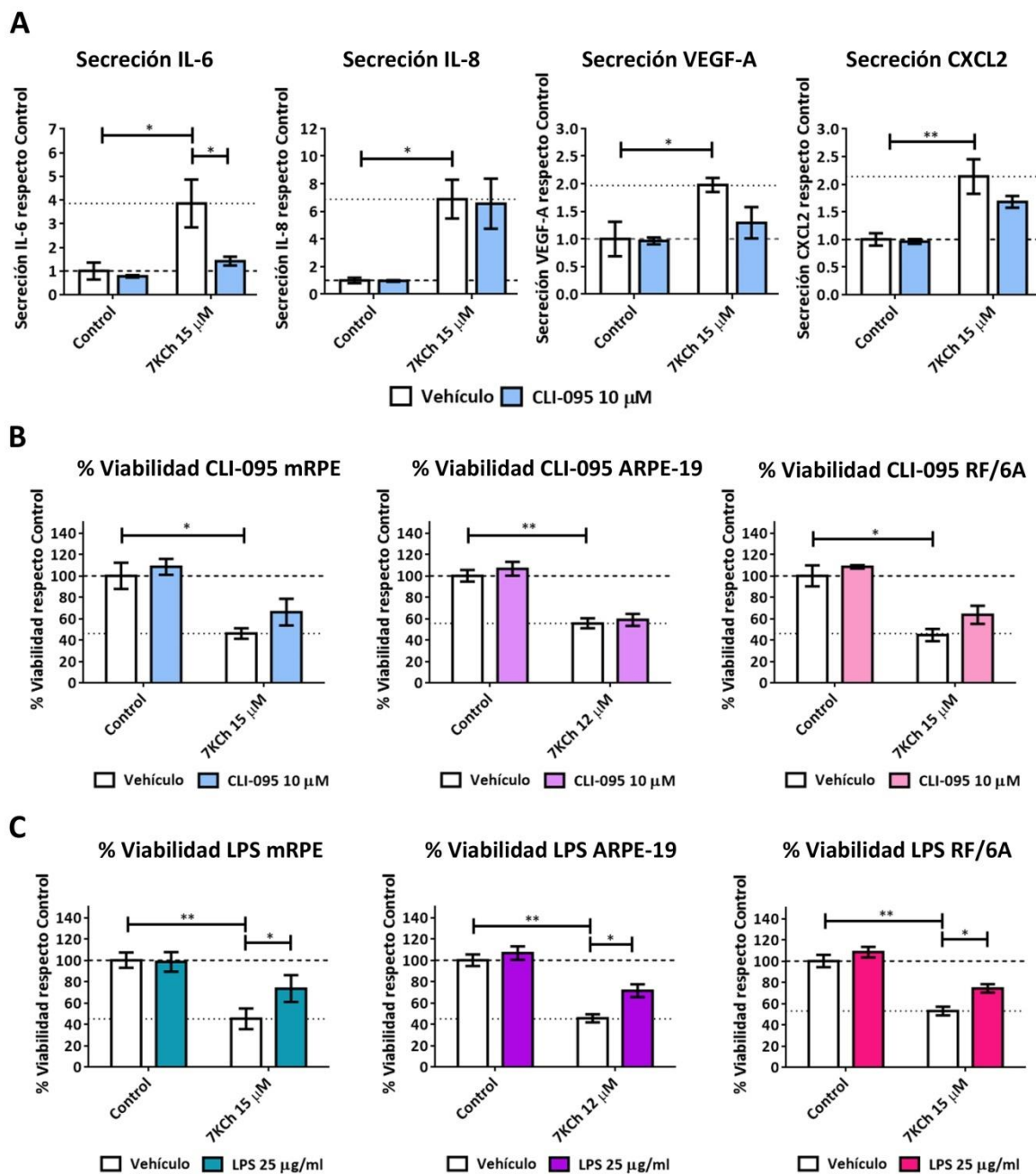


Figura R.8. Efecto de la inhibición de TLR4 sobre la inflamación y toxicidad inducidas por 7KCh en células de retina. (A) Detección mediante ELISA de los niveles de secreción de IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2 en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μ M y/o CLI-095 10 μ M. (B) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15 μ M (mRPE y RF/6A) o 12 μ M (ARPE-19) y/o CLI-095 10 μ M, o (C) LPS 25 μ g/ml. El tratamiento se mantuvo durante 48 h en los ELISA y durante 24 h en el resto de experimentos. Las moléculas CLI-095 y LPS se añadieron con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

En segundo lugar, se evaluó el efecto de la inhibición del receptor sobre la viabilidad de las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A mediante ensayo MTS (Figura R.8B y R.8C). En este caso, además, se utilizó LPS como inhibidor adicional de TLR4 a concentración 25 µg/ml. La utilización de LPS como inhibidor de TLR4 se ha descrito en células ARPE-19 debido a la ausencia de las proteínas MD-2 y CD14 en estas células, necesarias para la señalización de LPS, lo que provoca que la molécula se una al receptor y lo bloquee (Huang *et al.*, 2014). En la secuenciación RNA seq de las células mRPE no se detectó la expresión del gen que codifica para la proteína MD-2 en ninguna de las condiciones, aunque sí se observó una baja expresión de *CD14* en todas las muestras. El inhibidor CLI-095 no tuvo ningún efecto sobre la toxicidad inducida por 7KCh en ninguna de las 3 líneas celulares (Figura R.8B). Por el contrario, la utilización de LPS como posible inhibidor de TLR4 atenuó esta respuesta en todas las líneas (Figura R.8C). Por tanto, parece haber una implicación parcial del receptor TLR4 en la mediación de la respuesta a 7KCh en células de la retina.

1.5. Las vías de JNK y p38 median la respuesta inflamatoria inducida por 7KCh

Varios de los genes asociados a la señalización de NFκB y MAPK se encontraron regulados positivamente en las células mRPE tratadas con 7KCh 15 µM y 20 µM (Tabla R.1). Los niveles de expresión de *TRAF1*, *NFKBIA*, *NFKBIB* y *NFKBIE* se incrementaron en respuesta a las dos concentraciones de 7KCh. Además, con 7KCh 20 µM también aumentaron los niveles de expresión de *RELA*, *NFKB1* y *NFKB2*. Esto implica la activación de la señalización de NFκB en respuesta a 7KCh, ya que todos estos genes están regulados por el propio NFκB y la inducción de su expresión implica la activación y translocación al núcleo de NFκB.

Por otro lado, se observó una activación en términos generales de la vía clásica de las MAPK. Entre los genes regulados positivamente por 7KCh 15 µM y 20 µM se encontraron *RPS6KA1*, *MAP2K1*, *MAP3K8*, *FOSB* y *MYC*, entre otros. De nuevo, con la concentración de 7KCh 20 µM se observó un incremento mayor de la expresión en cuanto a número de genes asociados con esta ruta (Figura R.9). Sin embargo, también se detectó un incremento en la expresión de alguno de los genes represores de la vía de las MAPK, como *DUSP8* o *DUSP10*, y una disminución de la expresión de *RASGRF* y *RASGRP*, asociados con la activación de Ras. Esto podría significar el comienzo de la inhibición de la ruta, sugiriendo que la respuesta inflamatoria comienza a atenuarse cuando los niveles de muerte celular son elevados. En cuanto a la señalización de JNK y p38, no se observaron cambios importantes a nivel génico con el tratamiento de 7KCh, a excepción de la inducción de la expresión de *MAPK12* (p38γ) con 7KCh 20 µM (Figura R.9, Tabla R.1). No obstante, puesto que tanto JNK como p38 se activan por fosforilación, se decidió hacer un estudio más profundo de ambas vías a nivel proteico para evaluar su participación en la señalización inducida en respuesta a 7KCh.

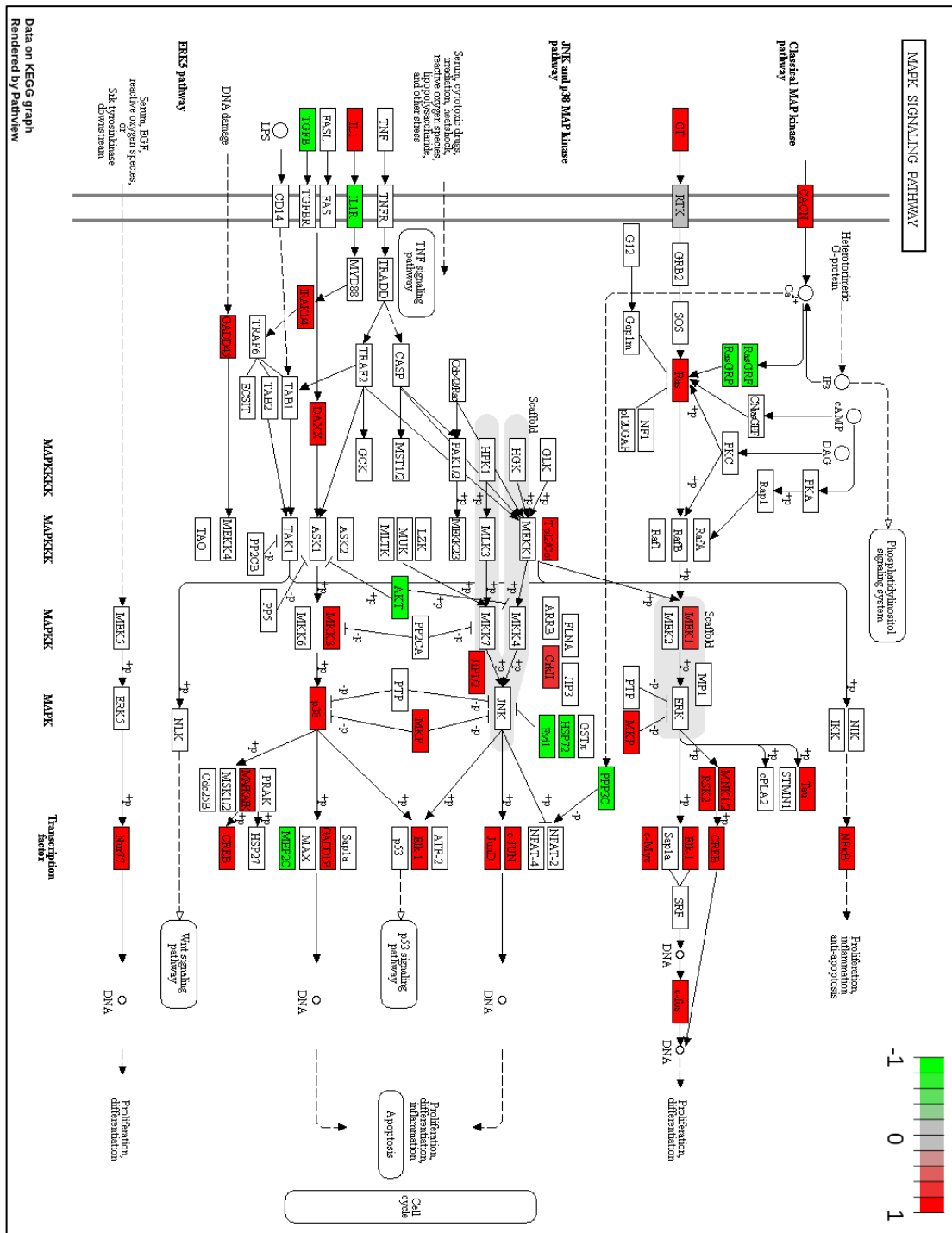


Figura R.9. Ruta de señalización de las MAPK alterada por la exposición a 7KCh 20 μ M durante 24h con respecto al control en células mRPE. En rojo, las proteínas asociadas a los genes cuya expresión se incrementa con el tratamiento de 7KCh en el análisis del transcriptoma. En verde, las proteínas asociadas a los genes cuya expresión se reduce con el tratamiento de 7KCh. Imagen reimpressa con el permiso de KEGG. *Copyright* 2013, KEGG, Kyoto, Japón.

Los niveles de fosforilación de JNK (p-JNK) y JNK total se midieron mediante Western Blot en células mRPE tratadas con diferentes concentraciones de 7KCh (10-20 μ M) (Figura R.10A). La densitometría mostró un incremento en los niveles de p-JNK en respuesta a 7KCh de manera dosis-dependiente. El máximo nivel de fosforilación se observó con 7KCh 15 μ M, mientras que con 7KCh 20 μ M los niveles de p-JNK comenzaron a disminuir. Para evaluar la implicación de la

activación de JNK en la inflamación inducida por 7KCh se trataron las células con SP600125 20 μM , un inhibidor específico de JNK (Figura R.10B). Mediante ensayo ELISA se midieron los niveles de las citoquinas IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2 secretados al medio en células mRPE tratadas con 7KCh en combinación con SP600125. Se observó una disminución significativa de la secreción de todas las citoquinas evaluadas, a excepción de VEGF-A, con respecto al 7KCh cuando las células fueron tratadas con el inhibidor. Por último, puesto que la activación persistente de las vías de JNK y p38 está asociada también con muerte celular, se evaluó la capacidad de la inhibición de JNK de prevenir la toxicidad inducida por el 7KCh mediante ensayo MTS (Figura R.10C). Ninguna de las concentraciones utilizadas de SP600125 (10-50 μM) fue capaz de proteger a las células mRPE del efecto tóxico del 7KCh, sugiriendo que la activación de JNK no media la respuesta de muerte celular.

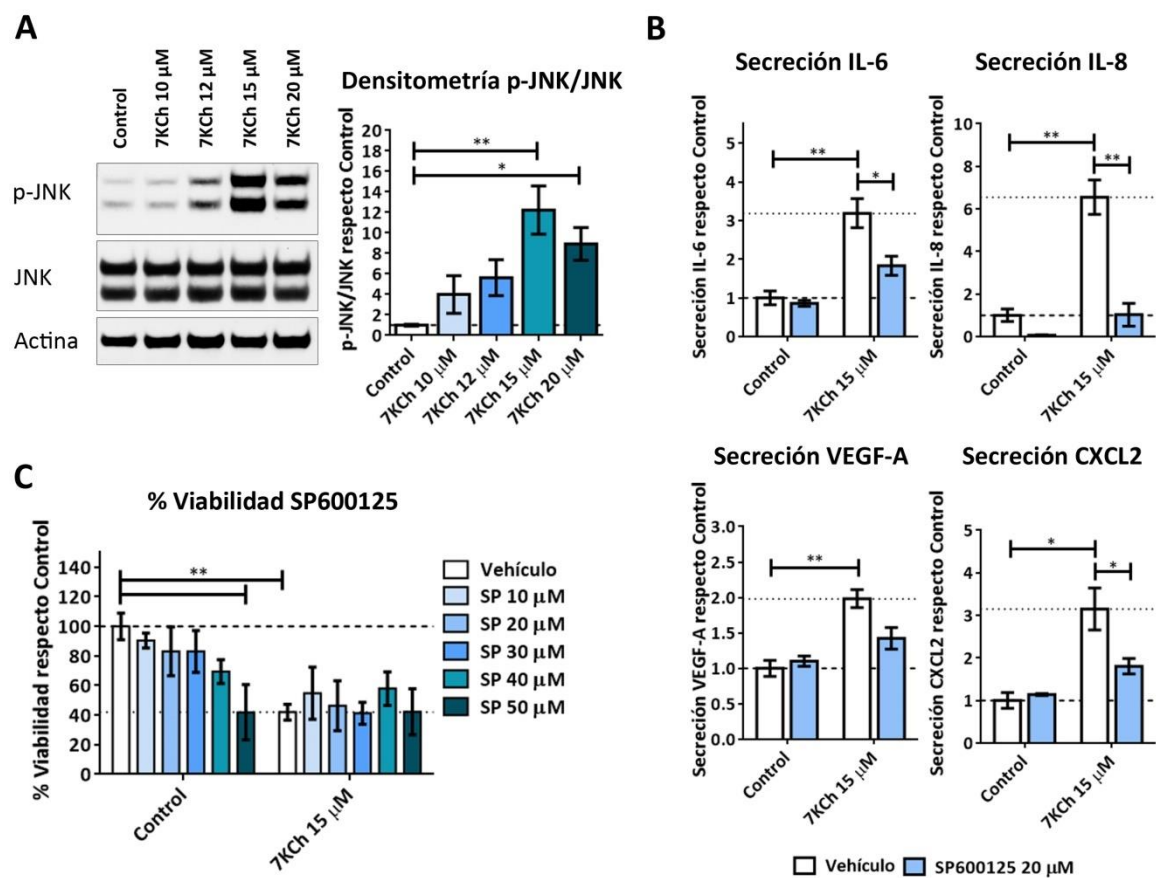


Figura R.10. Efecto de la inhibición de JNK sobre la inflamación y toxicidad inducidas por 7KCh en células mRPE. (A) Estimación mediante Western Blot de los niveles de p-JNK y JNK total en células mRPE control y tratadas con 7KCh 10-20 μM , y densitometría de las bandas obtenidas. Los niveles de p-JNK se normalizaron con respecto a los de JNK total, previamente normalizados con los niveles de Actina. (B) Detección mediante ELISA de los niveles de secreción de IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2 en células control y tratadas con 7KCh 15 μM y/o SP600125 20 μM . (C) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μM y/o SP600125 (SP) 10-50 μM . El tratamiento se mantuvo durante 48 h en los ELISA y durante 24 h en el resto de experimentos. El inhibidor de JNK SP600125 se añadió con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo (en B y C) representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B y C) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Resultados

Los mismos experimentos fueron realizados para evaluar p38. Los niveles de p38 fosforilado (p-p38) y p38 total fueron evaluados mediante Western Blot en células tratadas con diferentes concentraciones de 7KCh (10-20 μM) (Figura R.11A). De nuevo, se observó en la densitometría un incremento en los niveles de p-p38 con respecto a la dosis de 7KCh, esta vez incluso con la concentración de 7KCh 20 μM .

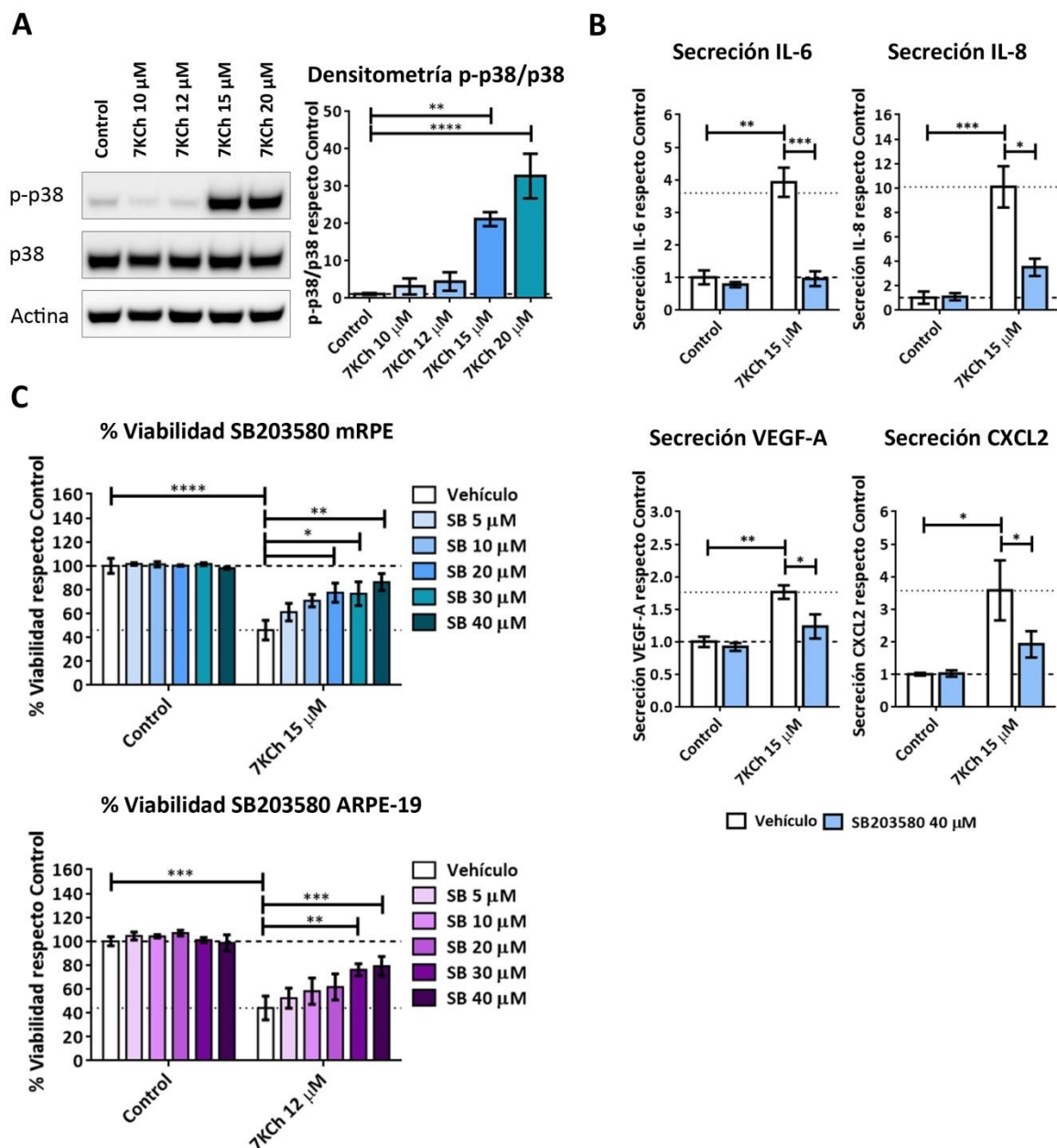


Figura R.11. Efecto de la inhibición de p38 sobre la inflamación y toxicidad inducidas por 7KCh en células mRPE. (A) Estimación mediante Western Blot de los niveles de p-p38 y p38 total en células mRPE control y tratadas con 7KCh 10-20 μM , y densitometría de las bandas obtenidas. Los niveles de p-p38 se normalizaron con respecto a los de p38 total previamente normalizados con los niveles de Actina. (B) Detección mediante ELISA de los niveles de secreción de IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2 en células control y tratadas con 7KCh 15 μM y/o SB203580 40 μM . (C) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul) y ARPE-19 (morado) control y tratadas con 7KCh (15 μM en células mRPE y 12 μM en células ARPE-19) y/o SB203580 (SB) 5-40 μM . El tratamiento se mantuvo durante 48 h en los ELISA y durante 24 h en el resto de experimentos. El inhibidor de p38 SB203580 se añadió con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo (en B y C) representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B y C) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

A continuación, el inhibidor SB203580 se utilizó para bloquear la actividad de p38 y evaluar la importancia de esta proteína en la señalización del 7KCh. El efecto de la inhibición de p38 sobre la secreción de las citoquinas IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2 fue evaluado mediante ensayo ELISA en células mRPE. El tratamiento con SB203580 atenuó de manera significativa la secreción al medio de todas las citoquinas evaluadas respecto al tratamiento con 7KCh en solitario (Figura R.11B). Finalmente, se comprobó el papel de la inhibición de p38 en la muerte celular inducida por 7KCh mediante ensayo MTS (Figura R.11C). A diferencia de lo que se observaba con JNK, la inhibición de p38 fue capaz de proteger significativamente a las células mRPE de la toxicidad del 7KCh en el rango de concentraciones 20-40 μM de SB203580. Este mismo efecto protector fue observado en las células ARPE-19 cuando el inhibidor fue utilizado a las concentraciones 30 μM y 40 μM (Figura R.11C). Por tanto, p38 parece intervenir tanto en la respuesta inflamatoria como en la citotóxica inducidas por 7KCh.

1.6. El papel de la autofagia en la respuesta a 7KCh es ambiguo

Para dilucidar los mecanismos de muerte celular involucrados en la respuesta a 7KCh en células de la retina se evaluó la implicación de cada uno de los tipos de muerte celular por separado. En primer lugar, se estudió la participación de la autofagia. Con la concentración de 7KCh 15 μM no se observó ningún gen relevante asociado con la autofagia regulado positivamente en la secuenciación del transcriptoma (Tabla R.1). Con la concentración de 7KCh 20 μM , por el contrario, se identificó un incremento en los niveles de expresión de varios genes (Tabla R.1), como *ATG101*, *GABARALP1* (Atg8), *LAMTOR5*, *SQSTM1* (p62) o *WIPI1* (Atg18), entre otros, aunque también se observó una disminución en los niveles de expresión de *ULK2* (Atg1B). Por otro lado, con ambas concentraciones de 7KCh se observó una regulación positiva de alguno de los genes relacionados con la activación de la vía de mTOR, principal represor de la autofagia, y asociados con la señalización de aminoácidos: *ATP6V1F*, *FNIP2*, *SLC3A2*, así como la regulación negativa del represor de esta vía *SKAP2* (Tabla R.1).

Con el fin de esclarecer estos resultados, las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A fueron tratadas con el inhibidor de la autofagia 3-MA a concentración 5 mM y 10 mM (Figura R.12A). Tanto en células mRPE como en células RF/6A la disrupción de la autofagia con 3-MA 5 mM produjo un efecto protector sobre la toxicidad provocada por el 7KCh a concentración 15 μM , pero no a 20 μM . En el caso de las células RF/6A, además, la concentración de 3-MA 10 mM también atenuó la muerte celular inducida por 7KCh 15 μM . Por el contrario, en células ARPE-19 la inhibición de la autofagia no solo no contrarrestó la toxicidad inducida por el 7KCh, sino que el propio inhibidor a concentración 10 mM disminuyó significativamente la viabilidad con respecto al control. Este descenso de la viabilidad con el tratamiento de 3-MA 10 mM en solitario se observó también en células mRPE y, aunque de manera no significativa, en células RF/6A.

Resultados

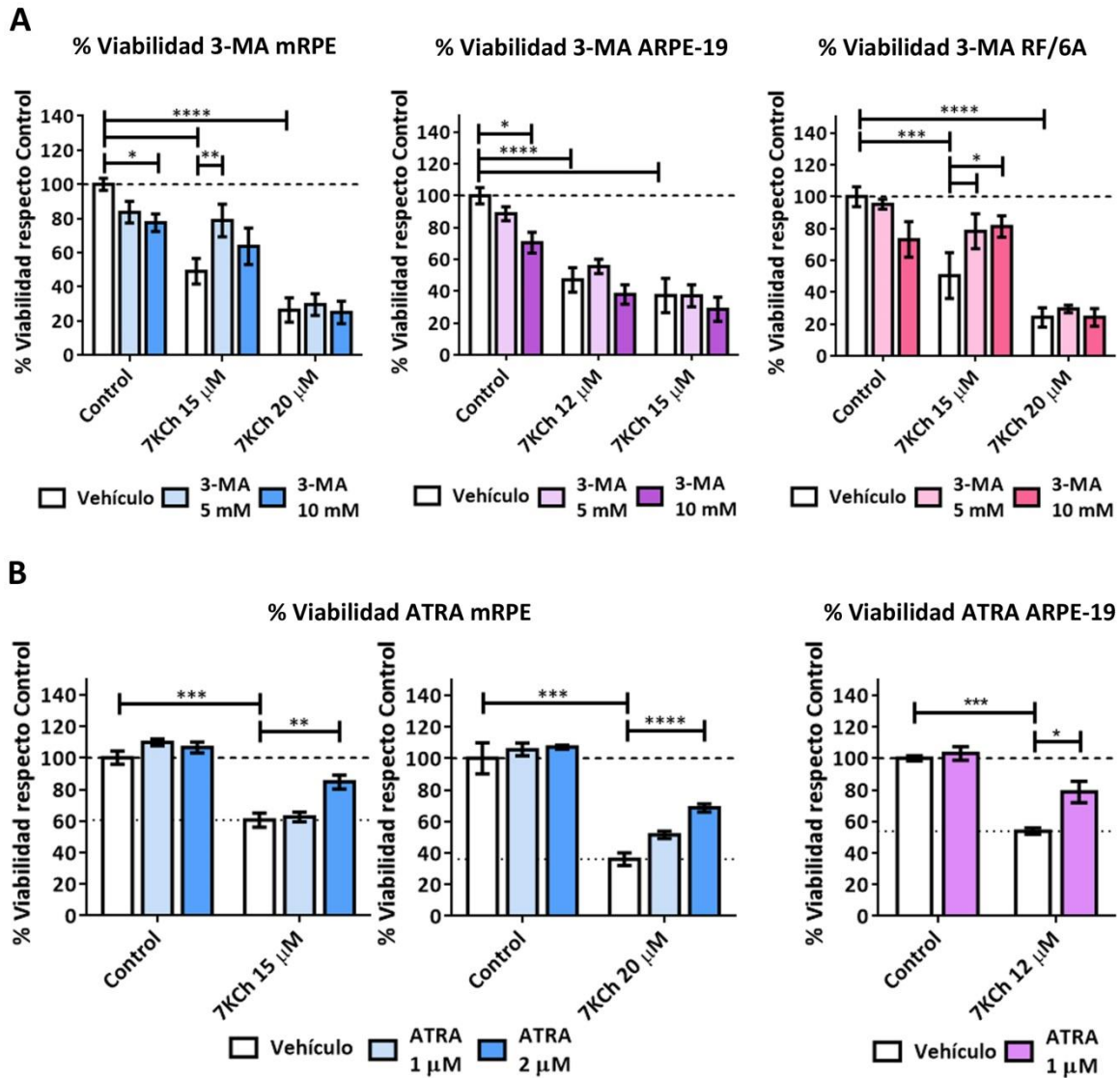


Figura R.12. Modulación de la autofagia en células de retina expuestas a 7KCh. **(A)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15-20 µM (mRPE y RF/6A) o 12-15 µM (ARPE-19) y/o el inhibidor 3-MA 5-10 mM. **(B)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul) control y tratadas con 7KCh 15-20 µM y/o ATRA 1-2 µM, y en células ARPE-19 (morado) control y tratadas con 7KCh 12 µM y/o ATRA 1 µM. Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. El inductor de la autofagia ATRA se añadió con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Por otro lado, se trataron las células mRPE y ARPE-19 con ATRA 1 µM y/o 2 µM para valorar el efecto de la inducción de la autofagia sobre la toxicidad del 7KCh mediante ensayo MTS (Figura R.12B). En ambas líneas celulares la activación de la autofagia con ATRA atenuó la respuesta citotóxica del 7KCh, aunque en el caso de las células mRPE fue necesaria una dosis mayor del inductor (2 µM frente a 1 µM en células ARPE-19). Además, en células mRPE el efecto protector del ATRA se observó tanto con 7KCh 15 µM como con 7KCh 20 µM.

1.7. El tratamiento con 7KCh no induce la activación de apoptosis en células de retina

El siguiente tipo de muerte celular en ser evaluado fue la apoptosis. En el análisis transcriptómico se encontraron varios genes pro-apoptóticos, como *BBC3* (PUMA), *DAXX*, *GADD45A*, *MAPT*, *PMAIP1* (NOXA), *TNFRSF10* o *TP53I3*, regulados positivamente por el tratamiento con 7KCh, especialmente a concentración 20 μ M (Tabla R.1). A la concentración de 7KCh 20 μ M también se observó un descenso de los niveles de expresión de *BIRC5* (XIAP1), un represor de la apoptosis. Todo esto parece indicar una activación de la vía apoptótica en respuesta a 7KCh, aunque con ambas concentraciones se produjo una regulación negativa de *APAF1*, promotor del apoptosoma.

Puesto que la apoptosis es un tipo de muerte celular que conlleva la síntesis de proteínas específicas para poder activarse (Nikoletopoulou *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2019), como PUMA y NOXA, la primera aproximación fue inhibir la síntesis de proteínas con CHX (Figura R.13A). Las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A fueron tratadas con CHX 1 y 10 μ g/ml para comprobar mediante ensayo MTS el efecto de la inhibición de la síntesis de proteínas sobre la toxicidad inducida por el 7KCh. Ningún efecto protector fue observado en células mRPE y ARPE-19 con el tratamiento de CHX. En células RF/6A, por el contrario, la CHX fue capaz de atenuar la toxicidad del 7KCh tanto a concentración 15 μ M como a concentración 20 μ M. El efecto protector de la CHX en estas células fue observado con las dos dosis utilizadas, aunque a concentración 10 μ g/ml la CHX por sí sola redujo significativamente la viabilidad de las células RF/6A con respecto al control. Estos resultados indican una posible implicación de la apoptosis en la toxicidad inducida por el 7KCh en células RF/6A, pero no en células mRPE y ARPE-19.

Para validar esta observación, las células mRPE fueron tratadas con un inhibidor de Caspasa 3 (Z-DEVD-FMK) y un inhibidor de Caspasa 2 (Z-VDVAD-FMK) en el rango de concentraciones 5-25 μ M. Caspasa 2 precede a Caspasa 3 en la cascada apoptótica y se ha descrito que su inhibición en células ganglionares de retina previene la inducción de la apoptosis (Vigneswara *et al.*, 2012; Vigneswara and Ahmed, 2020). La inhibición de Caspasa 3 no produjo ningún efecto sobre las células mRPE tratadas con 7KCh. Por el contrario, la inhibición de Caspasa 2 fue capaz de atenuar la respuesta tóxica del 7KCh cuando el inhibidor fue utilizado a concentración 15 y 25 μ M (Figura R.13B). Para corroborar la participación de Caspasa 2 en la muerte celular inducida por 7KCh, se comprobó mediante Western Blot la inducción del procesamiento y activación de esta proteína en células mRPE tratadas con 7KCh 20 μ M (Figura R.13C). Tanto en el control como en el tratamiento de 7KCh se observó, además de la banda de procaspasa 2 (~50 KDa) una banda de unos 30 KDa correspondiente a uno de los procesamientos de Caspasa 2 (p30). En exposiciones largas se detectó también la banda correspondiente al procesamiento de 12 KDa (p12), pero de nuevo fue observada tanto en las células control como en las tratadas. Esto sugiere cierta activación constitutiva de Caspasa 2 y su implicación en otros procesos celulares no relacionados con la muerte celular.

Resultados

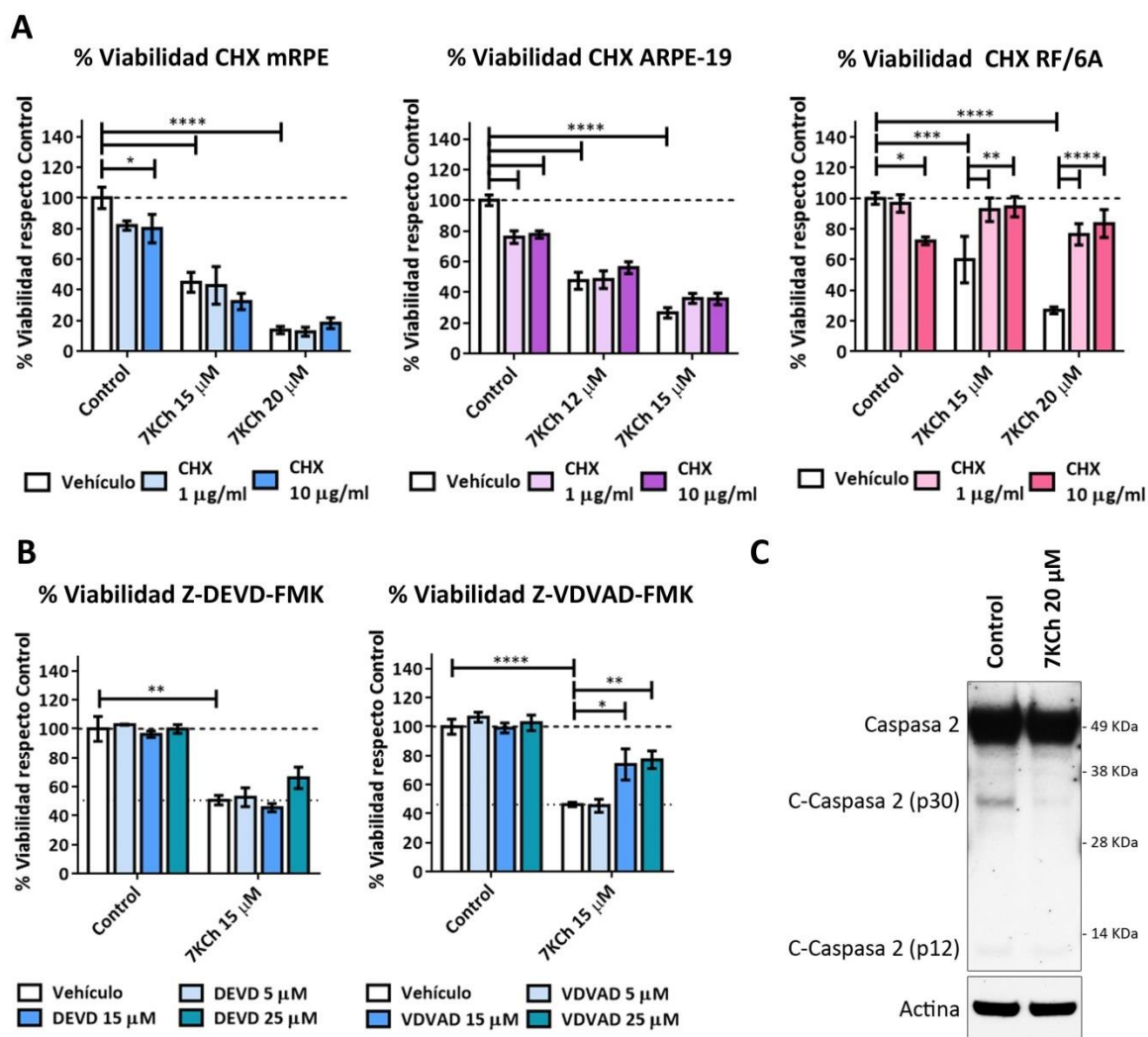


Figura R.13. Participación de la apoptosis en la respuesta tóxica inducida por 7KCh en células de retina. **(A)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15-20 μ M (mRPE y RF/6A) o 12-15 μ M (ARPE-19) y/o CHX 1-10 μ g/ml. **(B)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μ M y/o el inhibidor de Caspasa 3 Z-DEVD-FMK (DEVD), o de Caspasa 2 Z-VDVAD-FMK (VDVAD) 5-25 μ M. **(C)** Detección mediante Western Blot del procesamiento de Caspasa 2 (C-Caspasa 2) en células mRPE control y tratadas con 7KCh 20 μ M. Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. Los inhibidores de caspasas se añadieron con pretratamiento de 1 h antes del tratamiento con 7KCh. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos en las gráficas se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Por último, se evaluó si el tratamiento con 7KCh provocaba la fragmentación del DNA en escalera o DNA *laddering*, característica de la apoptosis, en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A (Figura R.14). En ninguna de las tres líneas celulares se produjo el patrón de fragmentación en escalera observado en el control positivo (etanol al 1% v/v en células mRPE).

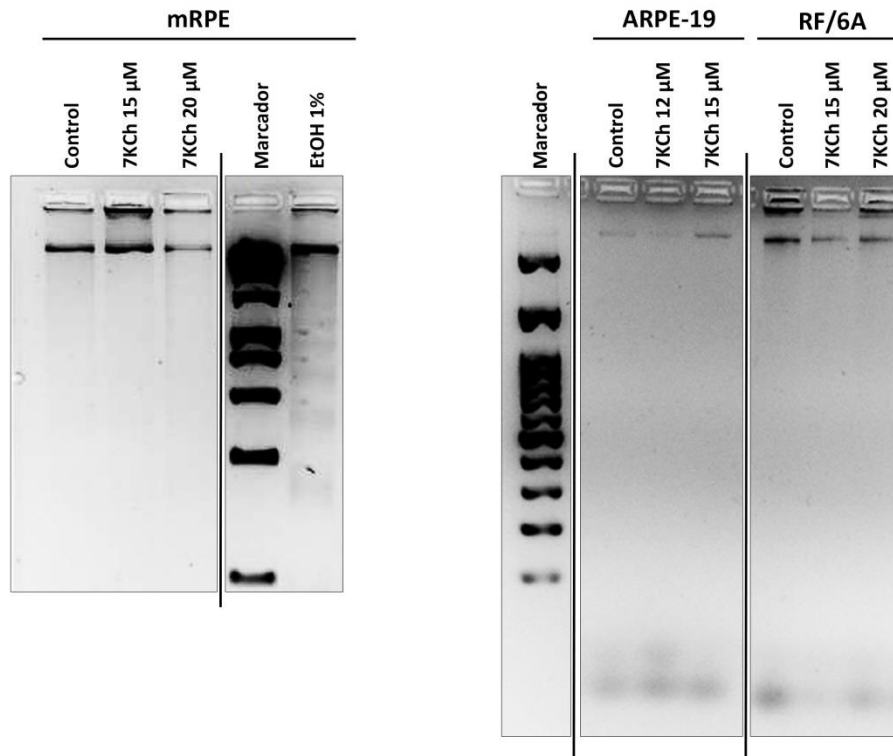


Figura R.14. Detección de DNA *laddering* mediante electroforesis en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A control y expuestas a 7KCh 15-20 μM (mRPE y RF/6A) o 7KCh 12-15 μM (ARPE-19) durante 24 h. El tratamiento con EtOH al 1% v/v en células mRPE fue utilizado como control positivo. Las imágenes de los geles han sido recortadas para eliminar carriles ajenos al experimento.

1.8. El mecanismo de muerte celular inducido por el 7KCh está asociado a procesos necróticos

En vista de los resultados negativos y/o ambiguos obtenidos con el estudio de la apoptosis y la autofagia, se decidió comprobar la participación de la necrosis en la respuesta tóxica inducida por el 7KCh en células de retina. Células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μM fueron teñidas con Hoechst y yoduro de propidio para evaluar la presencia de núcleos necróticos (Figura 15A). Este ensayo se basó en la capacidad del yoduro de propidio de entrar solo en el núcleo de aquellas células cuya membrana plasmática está dañada. En las células mRPE tratadas con 7KCh se observó un porcentaje de células teñidas con yoduro de propidio de aproximadamente el 55% con respecto al total de células cuantificadas. Además, el núcleo de estas células presentó una morfología peculiar en forma de anillo (flecha blanca) como si el material genético se estuviera liberando del núcleo, tal y como ocurre en la necrosis. Este mismo tipo de núcleos fue observado tanto en células ARPE-19 como en células RF/6A (Figura R.15B, flechas blancas).

En células RF/6A se encontraron, además, algunos núcleos teñidos con yoduro de propidio con una morfología lobular (flecha amarilla) más característica de la apoptosis que de la necrosis. Esto podría indicar una participación mínima de la apoptosis en la toxicidad inducida por el 7KCh en estas células que tal vez no llegara a apreciarse en el ensayo de DNA *laddering* (Figura R.14). En cualquier caso, los resultados obtenidos en las tres líneas celulares indican que gran parte de la muerte celular inducida por el 7KCh en estas células está mediada por procesos necróticos.

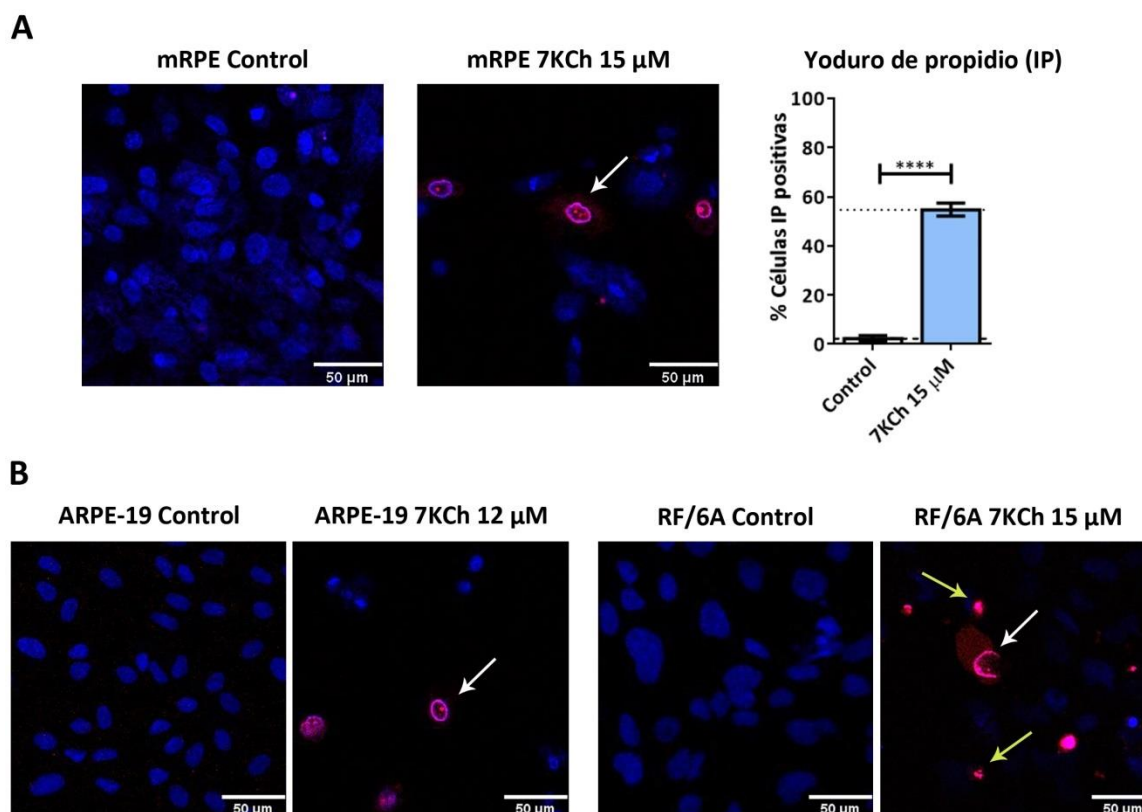


Figura R.15. Necrosis inducida por 7KCh en células de retina. Células mRPE, ARPE-19 y RF/6A control y expuestas a 7KCh 15 μ M (mRPE y RF/6A) o 12 μ M (ARPE-19) durante 24 h y teñidas con Hoechst (azul) y yoduro de propidio (IP, rojo). **(A)** Imágenes representativas obtenidas *in vivo* mediante microscopía confocal en células mRPE y cuantificación del porcentaje de núcleos teñidos con yoduro de propidio. Datos expresados como la media \pm SEM de 7 campos independientes. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. **** $p < 0,0001$. **(B)** Imágenes representativas obtenidas *in vivo* mediante microscopía confocal en células ARPE-19 y RF/6A. Las flechas blancas señalan ejemplos de núcleos necróticos. Las flechas amarillas señalan núcleos con morfología lobulada.

A pesar de que convencionalmente la necrosis es considerada un proceso de muerte celular no controlado, existe un tipo de necrosis regulada llamada necroptosis asociada a la activación de receptores de muerte (Tang *et al.*, 2019). En los datos obtenidos a partir de la secuenciación RNA seq se observó en las células tratadas con 7KCh 15 μ M y 20 μ M un incremento en los niveles de expresión de *TNFRSF10B* (Tabla R.1), gen que codifica para el receptor de muerte TRAILR2 (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*). Para evaluar la implicación de la necroptosis en la respuesta necrótica observada, las tres líneas celulares fueron tratadas con Nec-1 3 y 10 μ M o NSA 0,5 μ M para bloquear las proteínas de la vía de la necroptosis RIPK1 y MLKL, respectivamente. En el caso de las células mRPE, la NSA fue utilizada también a concentración 2 μ M. A concentración 10 μ M, Nec-1 fue capaz de atenuar la muerte celular inducida por 7KCh 15 μ M en células mRPE y RF/6A y 7KCh 12 μ M en células ARPE-19 (Figura R.16A). A concentración 3 μ M, además, Nec-1 fue capaz de proteger a las células mRPE y RF/6A de la toxicidad del 7KCh 15 μ M. Por otro lado, la adición de NSA 0,5 μ M fue capaz de proteger a las células ARPE-19 y RF/6A de la muerte celular del 7KCh a concentración 12 μ M y 15 μ M, respectivamente (Figura R.16B). En el caso de las células mRPE, fue necesario subir la concentración de NSA a 2 μ M para conseguir un efecto similar. Sin embargo a concentraciones más elevadas de 7KCh (20 μ M en mRPE y RF/6A y 15 μ M en ARPE-19) no se observó ningún

efecto significativo en la viabilidad de las células con ninguna de las dos moléculas (Figura R.16). Estos resultados apuntan a que la necrosis inducida por 7KCh pueda estar parcialmente regulada, aunque a concentraciones de 7KCh elevadas el proceso no parece estar controlado.

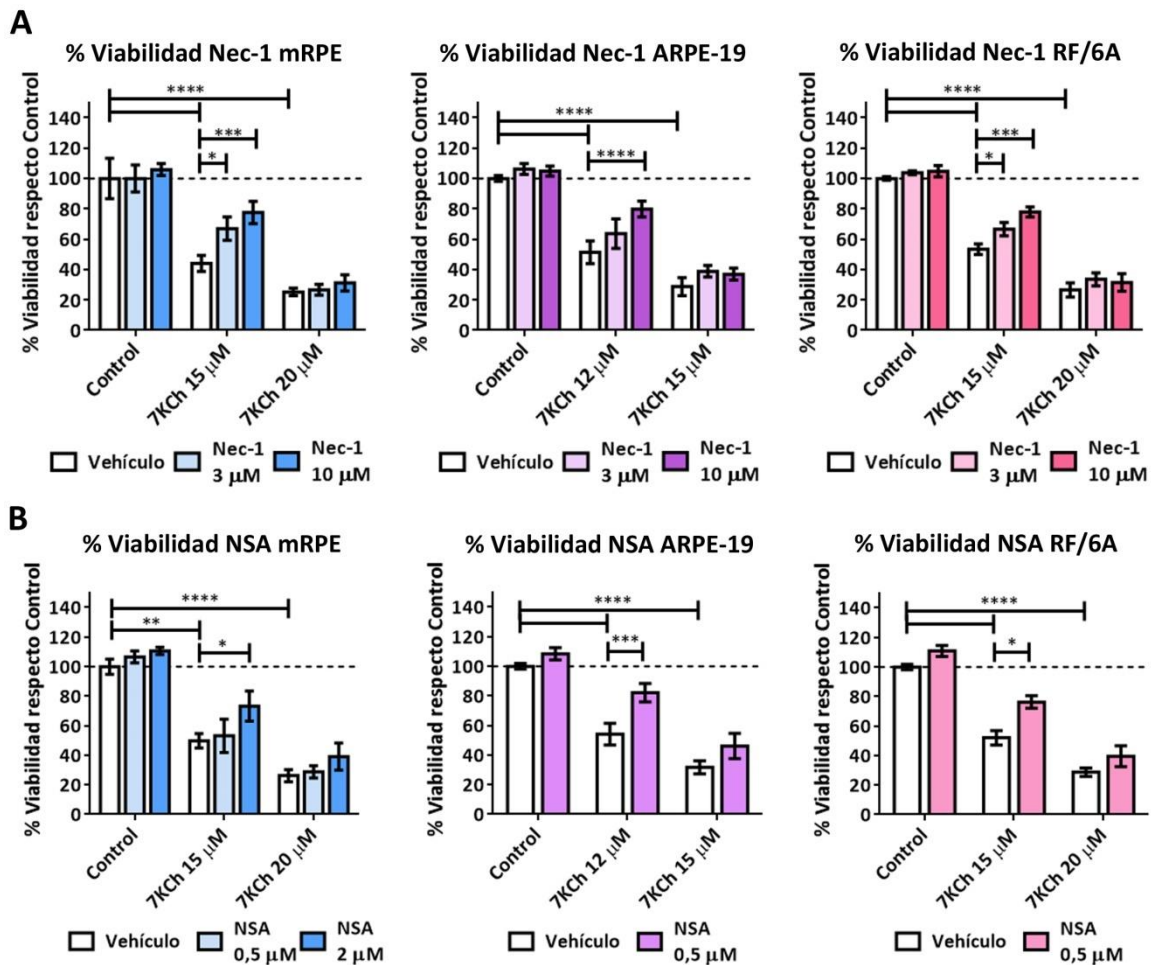


Figura R.16. Efecto de la inhibición de la necroptosis en la respuesta tóxica inducida por 7KCh en células de retina. (A) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15-20 μ M (mRPE y RF/6A) o 12-15 μ M (ARPE-19) y/o Nec-1 3-10 μ M, o (B) NSA 0,5-2 μ M (la concentración de 2 μ M solo en células mRPE). Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. Los inhibidores Nec-1 y NSA se añadieron con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

1.9. La piroptosis se activa en respuesta a 7KCh, pero está mediada por un mecanismo alternativo a la activación del inflamasoma de NLRP3 y GSDMD

El último tipo de muerte celular en ser estudiado fue la piroptosis. La piroptosis clásica está mediada por la formación del inflamasoma de NLRP3, por la activación de Caspasa 1 y GSDMD (Gasdermina D) y por la liberación de IL-1 β e IL-18 (Figura I.11) (Tang *et al.*, 2019). Los datos obtenidos a partir de secuenciación RNA seq mostraron un incremento en los niveles de expresión del gen *CASP1* con 7KCh 15 μ M y 20 μ M, y de su análogo *CASP4* con 7KCh 20 μ M (Tabla R.1). A pesar de detectarse un incremento significativo de los niveles de expresión de *NLRP3* con 7KCh 20 μ M (Tabla A.2), el número de lecturas obtenido fue lo suficientemente bajo

Resultados

como para no poder tenerlo en cuenta ya que, además, su expresión no fue detectada ni en las células Control, ni en las tratadas con 7KCh 15 μ M. Esto sugiere la ausencia de inflammasoma en células mRPE.

Para validar la participación de esta vía de señalización, se evaluaron los niveles de expresión de *CASP1*, *NLRP3*, *GSDMD*, *IL1B* e *IL18* en células mRPE tratadas con 7KCh 15 μ M mediante RT-qPCR (Figura R.17A). De nuevo, la expresión de *NLRP3* no fue detectada en estas células. En cuanto al resto de genes, se observó un incremento significativo en los niveles de expresión de *CASP1* e *IL1B* en las células expuestas a 7KCh, pero no de *GSDMD* ni *IL18*. La expresión de las dos citoquinas se cuantificó también en células ARPE-19 y RF/6A (Figura R.17B), obteniéndose un patrón de expresión de *IL18* similar a las células mRPE. En cuanto a *IL1B*, su expresión no pudo detectarse en células ARPE-19 y, en el caso de las células RF/6A, su expresión fue nula en las células control, algo también observado en alguno de los controles de las células mRPE.

A continuación, se evaluó el efecto de la inhibición de Caspasa 1 sobre la toxicidad inducida por el 7KCh. Para ello, se utilizó el inhibidor de Caspasa 1 Z-YVAD-FMK en el rango de concentraciones 5-25 μ M. De manera complementaria, se utilizó Z-WEHD-FMK como inhibidor de Caspasa 5, cuya función es similar a la de Caspasa 4, en el mismo rango de concentraciones. Mediante ensayo MTS se evaluó el efecto protector de la inhibición de ambas caspasas sobre la toxicidad del 7KCh 15 μ M en células mRPE (Figura R.17C). Ningún efecto sobre la viabilidad fue observado en la inhibición de Caspasa 5. A concentración 15 μ M, no obstante, el inhibidor de Caspasa 1 sí atenuó de manera significativa la toxicidad del 7KCh. Por último se comprobó mediante Western Blot si la exposición a una concentración elevada de 7KCh en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A provoca el procesamiento y activación de GSDMD (Figura R.17D). La banda de GSDMD total sin procesar (~50 Kda) solo se observó en las células ARPE-19. En células mRPE, por el contrario, se observó una banda de aproximadamente 40 KDa en el control, la cual fue detectada también en células ARPE-19 control y expuestas a 7KCh. La banda correspondiente al procesamiento de GSDMD (~25 KDa) no se observó en ninguna de las tres líneas. Además, ni en células RF/6A ni en el tratamiento de 7KCh de las células mRPE se observaron ninguna de las bandas, sugiriendo que GSDMD no se activa en respuesta a 7KCh en células de retina.

Ante la ambigüedad de los resultados obtenidos con respecto a la participación de la piroptosis en la respuesta a 7KCh, se procedió a la búsqueda de un mecanismo alternativo de la activación de este mecanismo de muerte celular.

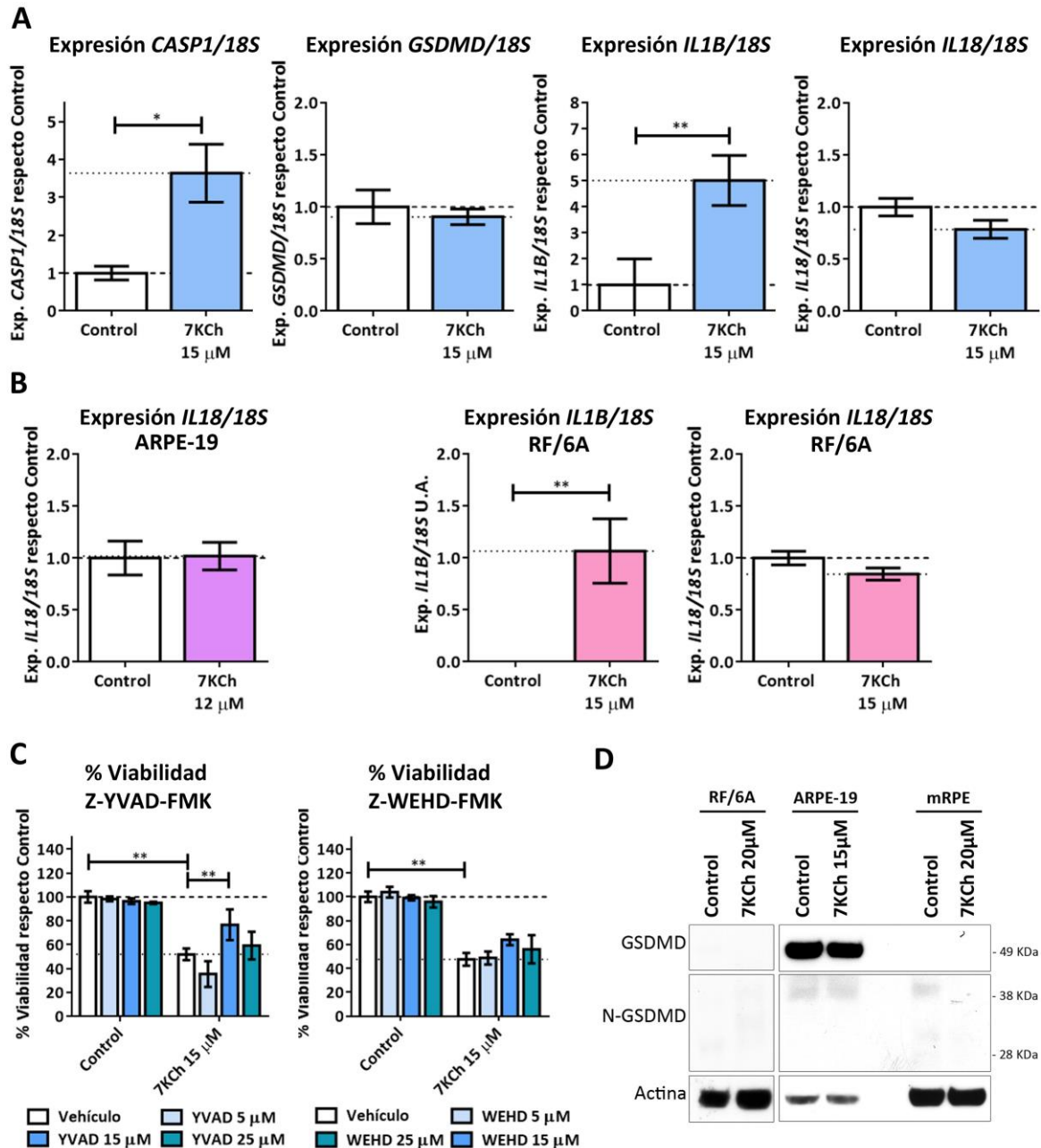


Figura R.17. Piroptosis clásica en la respuesta tóxica inducida por 7KCh en células mRPE. **(A)** Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *CASP1*, *GSDMD*, *IL1B* e *IL18* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μ M. **(B)** Detección mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL1B* e *IL18* en células ARPE-19 y RF/6A control y tratadas con 7KCh 12 μ M o 15 μ M, respectivamente. Los niveles de *IL1B* solo se detectaron en células RF/6A y se expresan en unidades arbitrarias (U.A.) debido a la ausencia de expresión en el control. **(C)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μ M y/o el inhibidor de Caspasa 1 Z-YVAD-FMK (YVAD), o de Caspasa 5 Z-WEHD-FMK (WEHD) 5-25 μ M. **(D)** Detección mediante Western Blot del procesamiento de GSDMD (N-GSDMD) en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A control y tratadas con 7KCh 20 μ M (mRPE) o 15 μ M (ARPE-19). Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. Los inhibidores de caspasas se añadieron con pretratamiento de 1 h antes que el 7KCh. El grupo vehículo (en C) representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan en las gráficas como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

1.9.1. El purinoceptor P2X7 se activa en respuesta a 7KCh y media la respuesta citotóxica

El purinoceptor P2X7 ha sido previamente relacionado con la activación del inflamasoma y la piroptosis en células ARPE-19 (Kerur *et al.*, 2013). Para comprobar su participación en la respuesta a 7KCh, las células de retina fueron tratadas con A-839977 5 μ M, un inhibidor específico de P2X7 (Figura R.18).

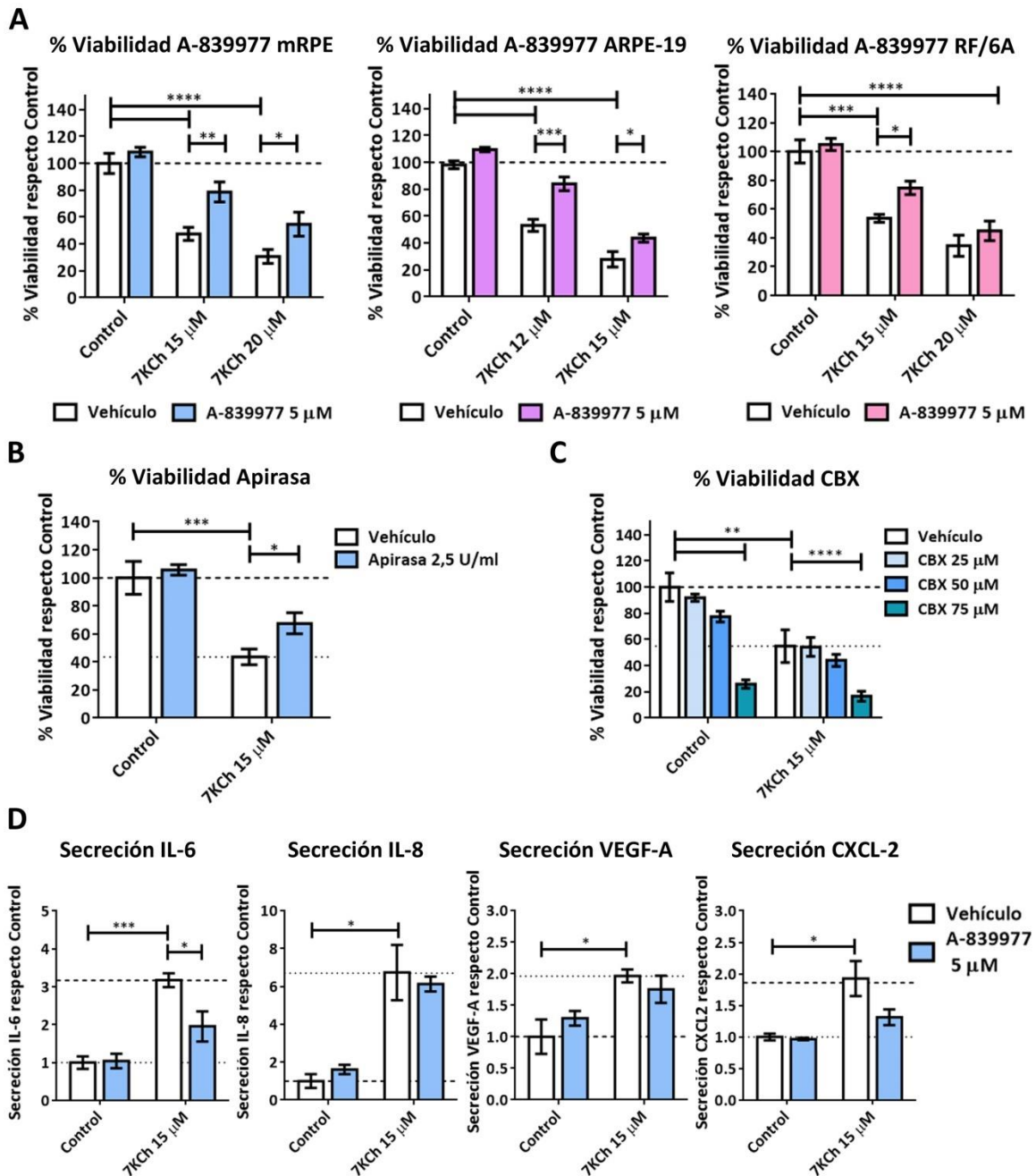


Figura R.18. Inhibición del receptor de P2X7 sobre la respuesta a 7KCh en células de retina. (A) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15-20 μ M (mRPE y RF/6A) o 12-15 μ M (ARPE-19) y/o A-839977 5 μ M. (B) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μ M y/o Apirasa 2,5 U, o (C) CBX 25-75 μ M. (D) Detección mediante ELISA de los niveles de secreción de IL-6, IL-8, VEGF-A y CXCL2 en células control y tratadas con 7KCh 15 μ M y/o A-839977 5 μ M. Los tratamientos fueron de 48 h en los ELISA y de 24 h en el resto de experimentos. El inhibidor CBX se añadió con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B-D) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

En primer lugar, se evaluó en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A el efecto de esta inhibición sobre la toxicidad inducida por el 7KCh (Figura R.18A). En células mRPE y ARPE-19 la inhibición de P2X7 atenuó significativamente la muerte celular inducida por el 7KCh en las dos concentraciones testadas. En células RF/6A la protección fue más moderada y solo se observó un efecto protector con respecto a la dosis de 7KCh 15 μ M. Las células mRPE se trataron, además, con 2,5 U/ml (Unidades de enzima/ml) de Apirasa (Figura R.18B), una enzima que promueve la hidrólisis de ATP evitando la apertura de P2X7, o con CBX 25-75 μ M, un inhibidor de la proteína adaptadora de P2X7 Panexina 1 (Figura R.18C). Los resultados observados con el tratamiento de apirasa fueron similares a los obtenidos con la adición de A-839977 (Figura R.18A), pero no se observó ningún efecto sobre la viabilidad con la inhibición de Panexina 1. En segundo lugar, puesto que la piroptosis es un tipo de muerte celular inflamatoria, se evaluó en células mRPE el efecto de la inhibición de P2X7 con A-839977 sobre la secreción de las citoquinas IL-6, IL-8, VEGFA Y CXCL-2 inducida por 7KCh (Figura R.18D), pero solo se obtuvo una reducción significativa de los niveles de IL-6.

Para estudiar más a fondo el papel de P2X7 en la muerte celular inducida por el 7KCh se utilizó el marcaje con YO-PRO1, un fluorocromo capaz de entrar a través de los poros que forma este receptor al activarse (Kopp *et al.*, 2019). Las células mRPE fueron tratadas con A-839977 5 μ M y 7KCh 15 μ M y teñidas simultáneamente con yoduro de propidio y YO-PRO1 (Figura R.19A). El número de células positivas para yoduro de propidio (rojo) y YO-PRO1 (verde), así como el número de células teñidas simultáneamente para ambos marcajes, fue cuantificado con respecto al número total de células observadas en campo claro a las 6 h, 12 h y 24 h.

En las células tratadas con 7KCh se observó un aumento creciente en el tiempo del número de núcleos positivos para yoduro de propidio y/o YO-PRO1 con respecto al control (Figura R.19B). En estas células, la internalización de YO-PRO1 se produjo antes que la de yoduro de propidio, ya que en todos los tiempos evaluados el porcentaje de células teñidas con YO-PRO1 fue superior al de células teñidas con yoduro de propidio, aunque con el paso de las horas la diferencia se fue estrechando. Se observaron, aproximadamente, un 8% de las células teñidas con yoduro de propidio y un 20% de células teñidas con YO-PRO1 a las 6 h; un 20% de células teñidas con yoduro de propidio y un 33% con YO-PRO1 a las 12 h; y un 45% de células positivas para yoduro de propidio y un 60% para YO-PRO1 a las 24 h. Además, prácticamente todas las células positivas para yoduro de propidio lo fueron también para YO-PRO1, obteniéndose unos porcentajes de células teñidas con los dos fluorocromos similares a los observados solo con yoduro de propidio en todos los tiempos evaluados. Por otro lado, la inhibición de P2X7 con A-839977 redujo significativamente el número de núcleos positivos para yoduro de propidio y/o YO-PRO1 a 12 h y 24 h (a 6 h también en el caso de YO-PRO1).

Esto indica que en respuesta a 7KCh el receptor P2X7 se activa antes de que comience la necrosis y que, a su vez, participa en la inducción de la misma. Además, se observó un porcentaje de células marcadas con YO-PRO1 pero no con yoduro propidio, es decir, un porcentaje de células cuya muerte celular no parece estar mediada por necrosis pero sí por la activación de P2X7. Esto sugiere la participación de otras rutas de muerte celular en respuesta a 7KCh, como podría ser la piroptosis.

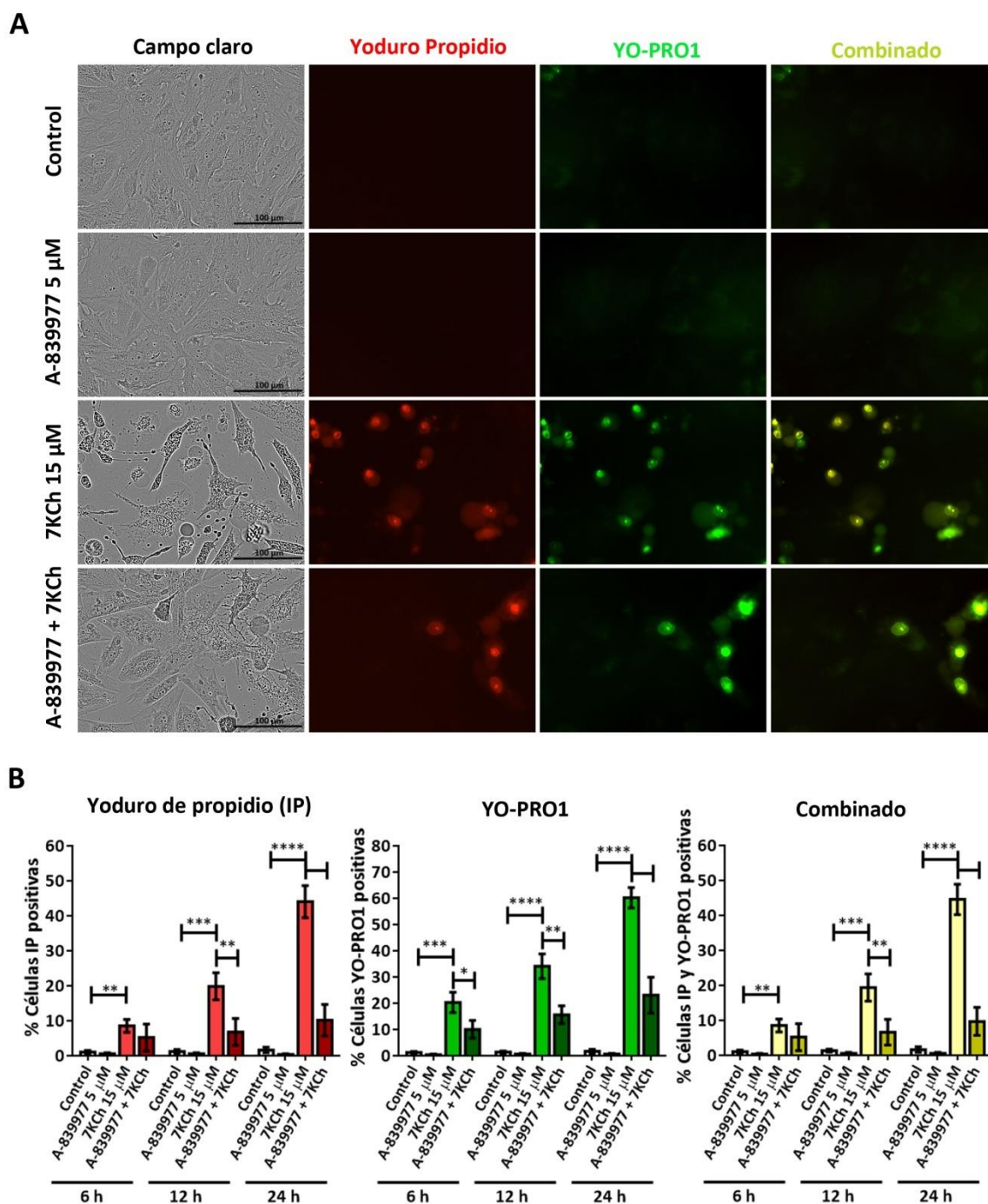


Figura R.19. Participación del receptor P2X7 en la toxicidad inducida por 7KCh en células mRPE teñidas con yoduro de propidio (rojo) y YO-PRO1 (verde). **(A)** Imágenes representativas obtenidas *in vivo* en campo claro y fluorescencia de células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μM y/o A-839977 5 μM a las 24 h de tratamiento, utilizando el equipo Incucyte®. El combinado (amarillo) representa la fluorescencia conjunta de yoduro de propidio y YO-PRO1. **(B)** Porcentaje de las células teñidas con yoduro de propidio (IP), YO-PRO-1 y ambos fluorocromos (combinado) a 6 h, 12 h y 24 h con respecto al número total de células cuantificadas en campo claro. Datos expresados como la media ± SEM de 4 campos independientes. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

1.9.2. La piroptosis inducida por 7KCh está mediada por p38, P2X7 y GSDME

A la luz de los resultados negativos obtenidos con respecto a la activación de GSDMD y en vista a la posible activación de la piroptosis mediada por la activación de P2X7, se decidió buscar una proteína efectora de la piroptosis alternativa. En los datos obtenidos a través del análisis del

transcriptoma, se observó un incremento en los niveles de expresión del gen *DFNA5* (Tabla R.1) en células mRPE tratadas con 7KCh 15 μ M y 7KCh 20 μ M. Este gen codifica para la proteína GSDME, perteneciente a la misma familia de proteínas que GSDMD y con una función similar a la de ésta, pero con la diferencia de que es procesada y activada por Caspasa 3 en lugar de por Caspasa 1 (Jiang *et al.*, 2020). Mediante Western blot se comprobó la capacidad del 7KCh de promover el procesamiento y activación de GSDME y Caspasa 3 (Figura R.20A). Se observó una banda de aproximadamente 38 KDa en el tratamiento con 7KCh correspondiente al extremo N-terminal y forma activa de GSDME (N-GSDME). En cuanto a Caspasa 3, se detectó una banda a la altura de 17-19 KDa en las células tratadas con 7KCh correspondiente a la forma activa de Caspasa 3. Sin embargo, fue necesaria una exposición larga para poder visualizar la banda, sugiriendo una activación mínima de Caspasa 3 a pesar de la activación de GSDME.

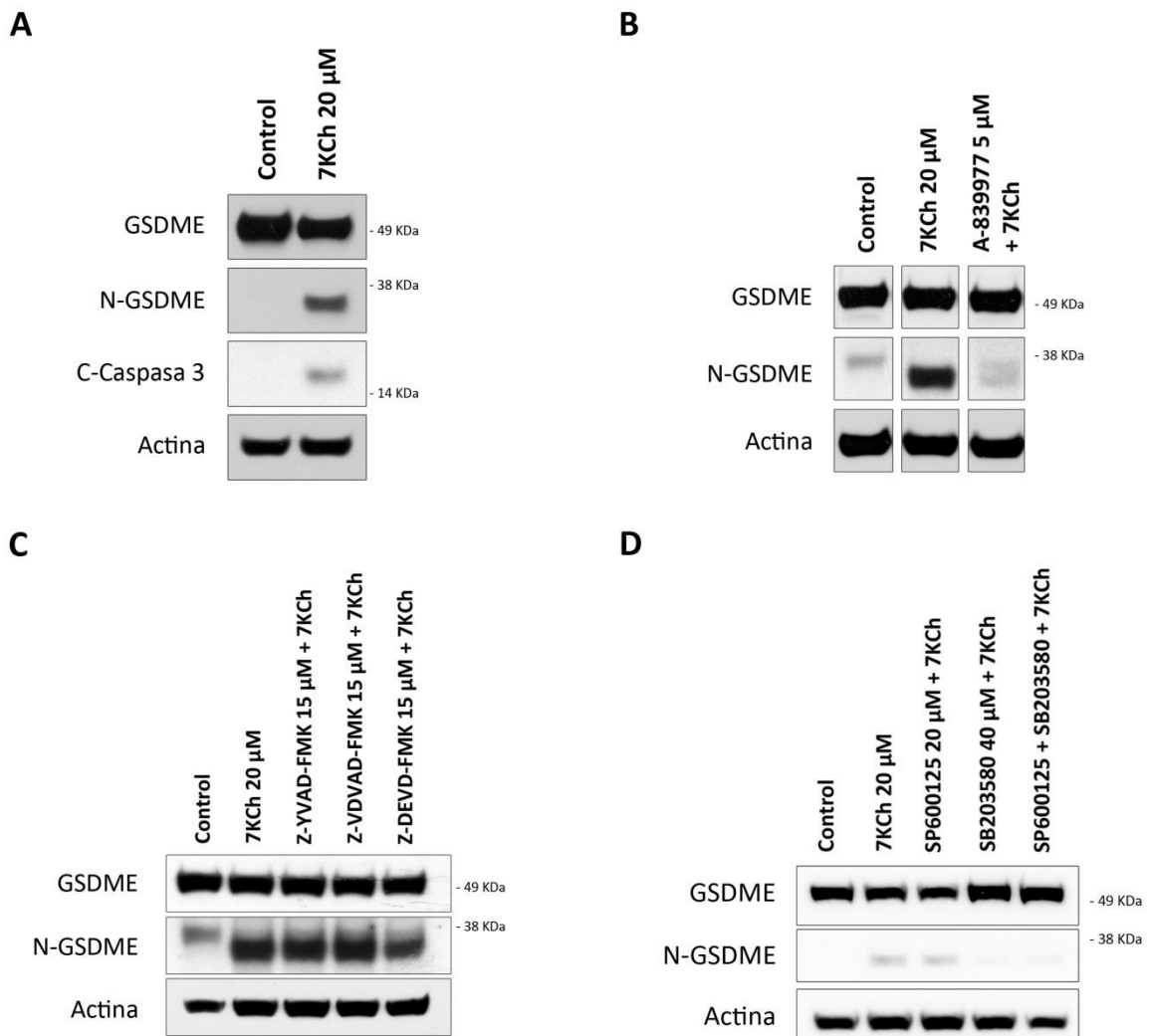


Figura R.20. Activación de GSDME en células mRPE expuestas a una concentración elevada de 7KCh durante 24 h. (A) Detección mediante Western Blot del procesamiento de GSDME (N-GSDME) y Caspasa 3 (C-Caspasa 3) en células mRPE control y tratadas con 7KCh 20 μ M. (B) Detección mediante Western Blot del procesamiento de GSDME en células mRPE control, tratadas con 7KCh 20 μ M y con la combinación de 7KCh 20 μ M y A-839977 5 μ M, (C) los inhibidores de Caspasa 1 (Z-YVAD-FMK), Caspasa 2 (Z-VDVAD-FMK) o Caspasa 3 (Z-DEVD-FMK) 15 μ M, o (D) el inhibidor de JNK (SP600125) 20 μ M y/o el inhibidor de p38 (SB203580) 40 μ M. La imagen de Western Blot de (B) está recortada y aparece completa en la figura R.40.

Resultados

Para profundizar en la vía de señalización mediante la cual el 7KCh promueve la activación de GSDME, se evaluó mediante Western Blot el efecto de diferentes inhibidores en la activación de GSDME. Las células mRPE fueron tratadas con A-839977 5 μ M (Figura R.20B) o con los inhibidores de Caspasa 1 (Z-YVAD-FMK), Caspasa 2 (Z-VDVAD-FMK) y Caspasa 3 (Z-DEVD-FMK) a concentración 15 μ M (Figura R.20C) en presencia de 7KCh 20 μ M. La inhibición del receptor P2X7 redujo en gran medida el procesamiento de GSDME (Figura R.20B). Por otro lado, la inhibición de caspasas, no produjo un efecto importante sobre la activación de GSDME (Figura R.20C), sugiriendo un mecanismo alternativo de procesamiento de GSDME independiente de caspasas. Por último, puesto que p53 es el encargado de promover la transcripción de *DFNA5* (Jiang *et al.*, 2020) y tanto JNK como p38 son capaces de fosforilar y activar a p53, se comprobó el efecto de la inhibición de JNK y p38 sobre la activación de GSDME (Figura R.20D). La inhibición de p38, pero no la de JNK, disminuyó hasta niveles casi basales el procesamiento de GSDME.

La activación de GSMDE y Caspasa, así como el efecto de la inhibición de P2X7, p38 y Caspasa 3 sobre su activación fue corroborado en células ARPE-19 y RF/6A. Se obtuvieron unos resultados similares a los observados en células mRPE (Figura R.21), salvo por el hecho de que la inhibición de Caspasa 3 sí redujo el procesamiento de GSDME en células RF/6A. Por tanto, el 7KCh induce piroptosis en células mRPE a través de la activación de GSDME, la cual parece estar mediada por la activación de P2X7 y p38.

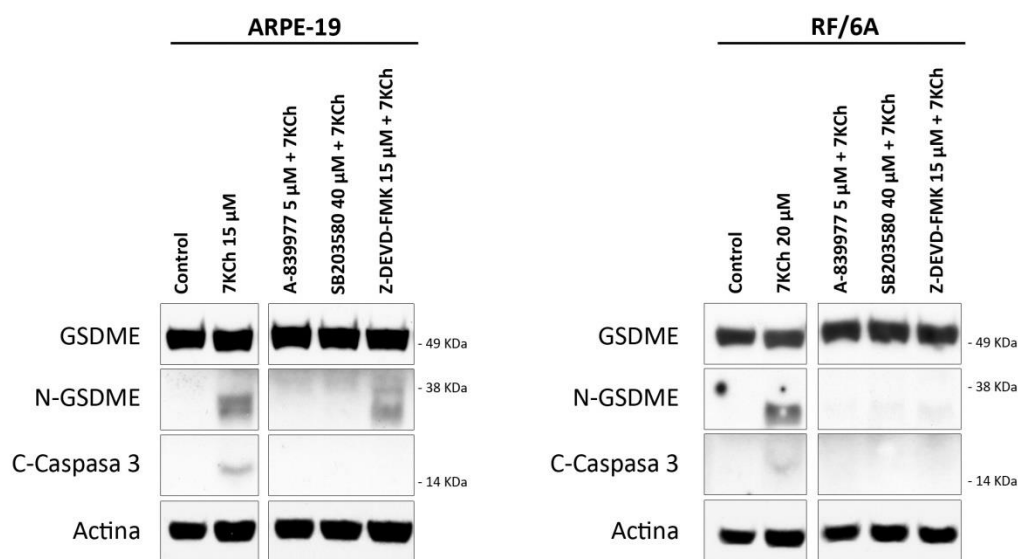


Figura R.21. Activación de GSDME en células ARPE-19 y RF/6A expuestas a una concentración elevada de 7KCh durante 24 h. Western Blot del procesamiento de GSDME en células ARPE-19 y RF/6A control y tratadas con 7KCh 15 μ M o 20 μ M, respectivamente, y la combinación de 7KCh con A-839977 5 μ M, SB203580 40 μ M o Z-DEVD-FMK 15 μ M. Las imágenes de Western Blot están recortadas y aparecen completas en la figura R.40.

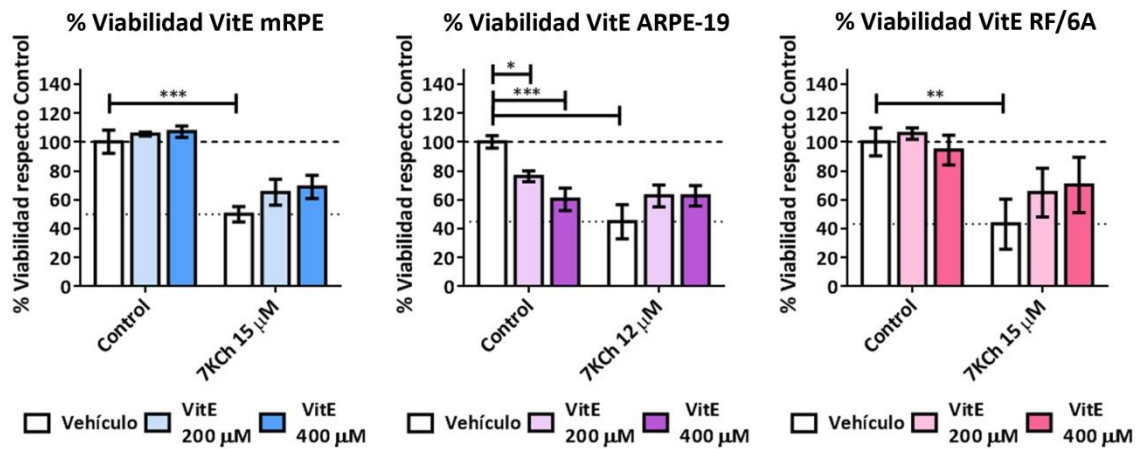
2. ANTAGONISTAS FUNCIONALES DEL 7KCh EN CÉLULAS DE RETINA

2.1. La NAC reduce la muerte celular desencadenada por 7KCh, pero no la inflamación

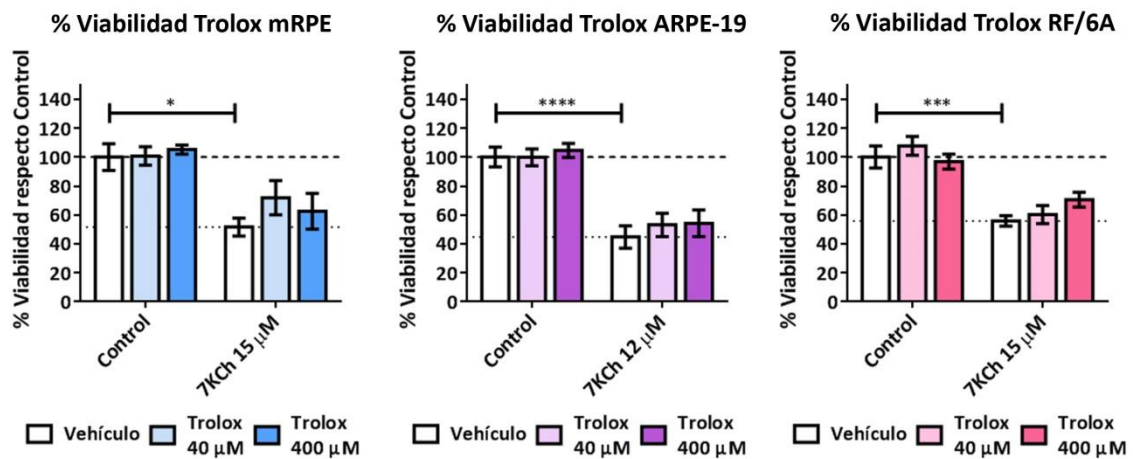
La VitE (α -tocoferol), el trolox y la NAC fueron seleccionados para testar la habilidad de los antioxidantes de contrarrestar la respuesta a 7KCh en células de retina. Se comprobó, en primer lugar, la capacidad de estas moléculas de inhibir la muerte celular inducida por 7KCh en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A mediante ensayo MTS. Las tres líneas celulares fueron tratadas con VitE

200 y 400 μM , trolox 40 y 400 μM o NAC 1 y 10 mM en combinación de 7KCh 15 μM , en células mRPE y RF/6A, o 12 μM , en células ARPE-19 (Figura R.22).

A



B



C

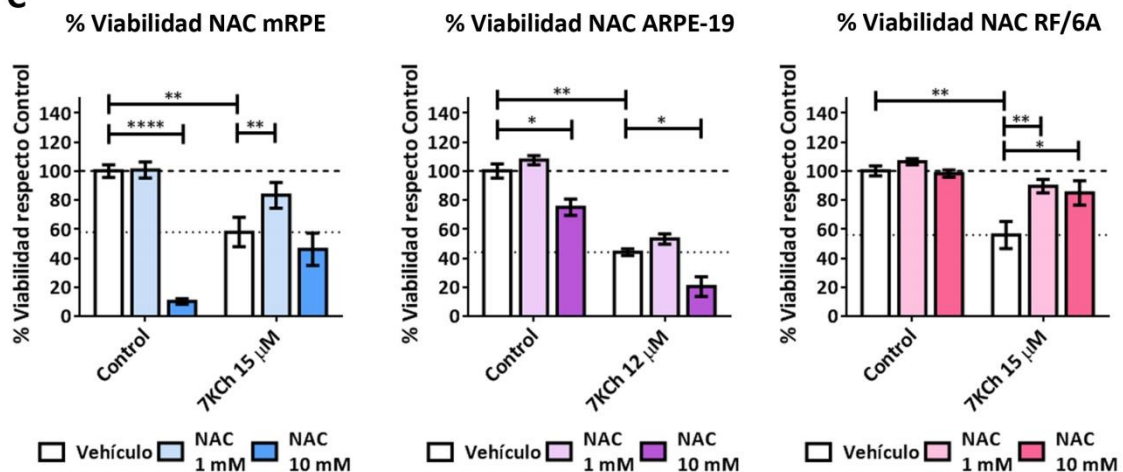


Figura R.22. Efecto del tratamiento con antioxidantes sobre la toxicidad inducida por 7KCh en células de retina. Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15 μM (mRPE y RF/6A) o 12 μM (ARPE-19) y/o (A) VitE 200-400 μM , (B) Trolox 40-400 μM , (C) NAC 1-10 mM. Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Resultados

Ningún efecto sobre la viabilidad de las tres líneas fue observado con el tratamiento de VitE (Figura R.22A) o trolox (Figura R.22B). En células ARPE-19, además, el tratamiento con VitE en solitario disminuyó la viabilidad de las células. En cuanto a la NAC, el tratamiento con la concentración de 1 mM atenuó significativamente la toxicidad del 7KCh en células mRPE y RF/6A, pero no en ARPE-19 (Figura R.22C). La concentración de NAC 10 mM en solitario resultó tóxica en células mRPE y ARPE-19.

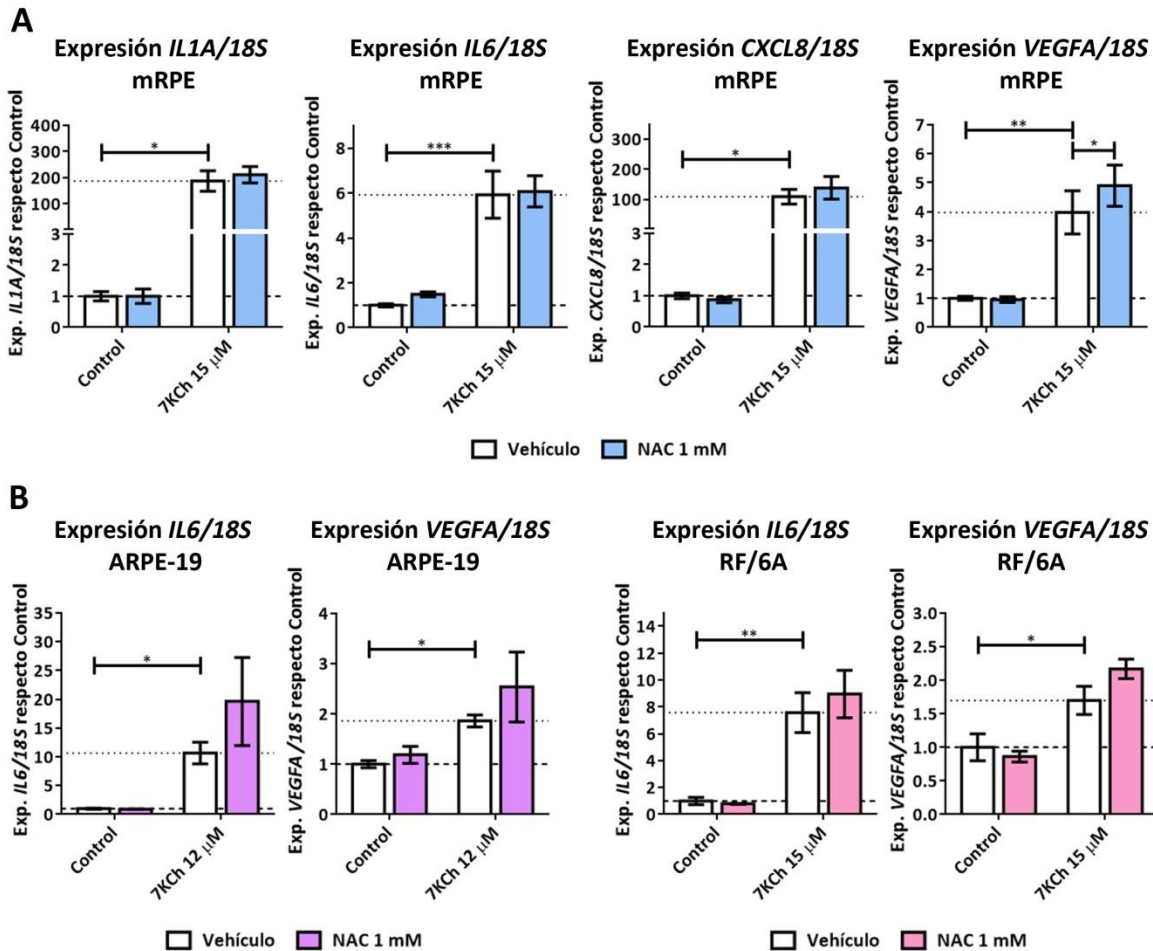


Figura R.23. Efecto del tratamiento con NAC sobre la inflamación inducida por 7KCh en células de retina. (A) Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* y *VEGFA* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 µM y/o NAC 1 mM. (B) Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL6* y *VEGFA* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 12 µM o 15 µM, respectivamente, y/o NAC 1 mM. Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media ± SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

En vista a la protección observada con el tratamiento de NAC en células mRPE y RF/6A se evaluó, a continuación, la capacidad de este antioxidante de atenuar la inflamación inducida por 7KCh en estas células. Mediante RT-qPCR se cuantificaron los niveles de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* y *VEGFA* en células mRPE (Figura R.23A), y de *IL6* y *VEGFA* en células ARPE-19 y RF/6A tratadas con NAC 1 mM y 7KCh 15 µM o 12 µM, (Figura R.23B). El tratamiento con NAC no solo no consiguió atenuar el incremento en los niveles de expresión de ninguna de las citoquinas

evaluadas en ninguna de las líneas celulares, sino que, además, en alguno de los casos incluso incrementó su expresión. En conjunto, estos resultados ponen de manifiesto que en células de retina los antioxidantes no son tan eficaces contrarrestando la respuesta a 7KCh como en otras líneas celulares.

2.2. El tratamiento con pravastatina atenúa la toxicidad pero no la inflamación inducidas por 7KCh

Para determinar la efectividad de las estatinas como antagonistas funcionales del 7KCh, las tres líneas de retina fueron tratadas con pravastatina (Figura R.24). La pravastatina se añadió a las células con un pretratamiento de 24 h con respecto al 7KCh. Esto se debió a la ausencia de protección observada al añadirse simultáneamente con el 7KCh en células mRPE en ensayos previos.

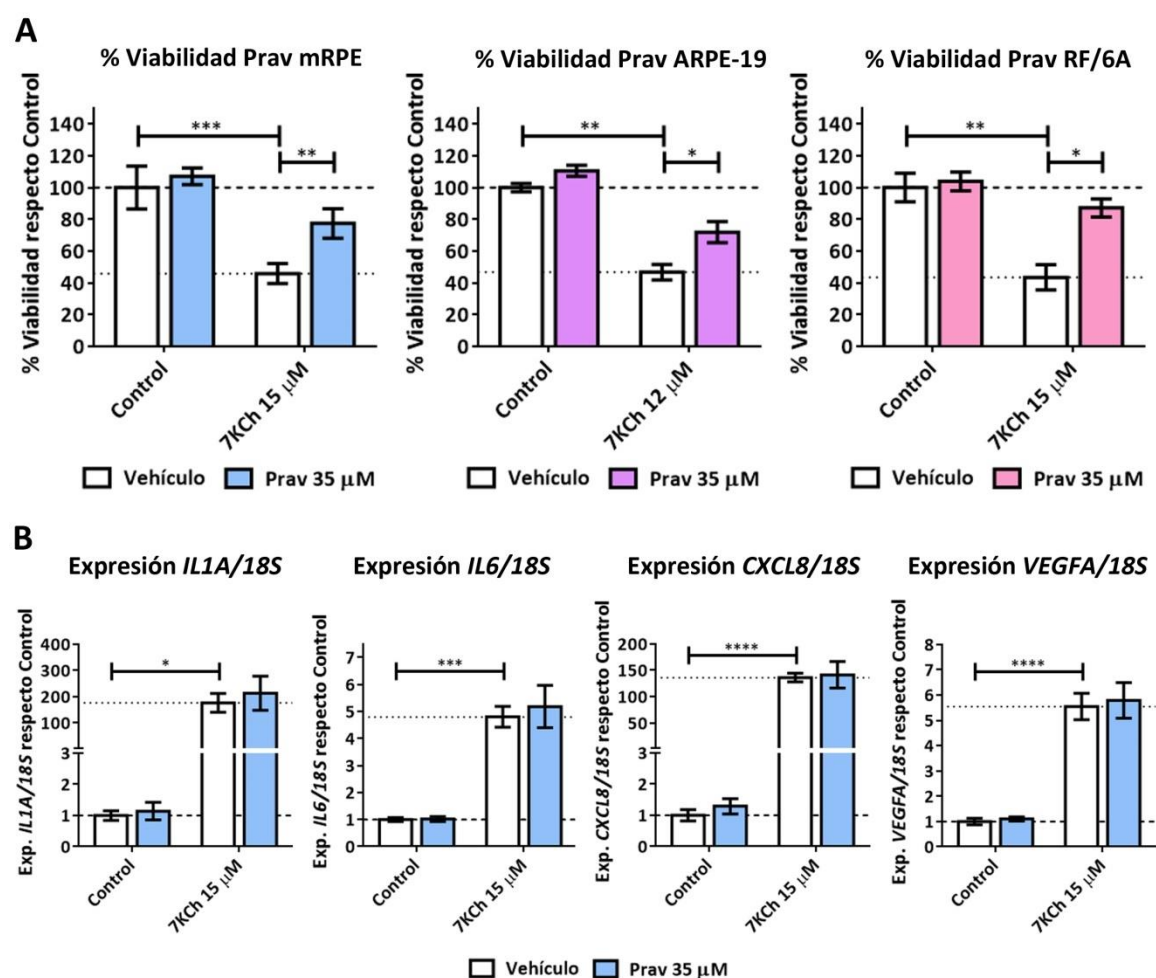


Figura R.24. Efecto del tratamiento con pravastatina sobre la toxicidad e inflamación inducidas en respuesta a 7KCh en células de retina. **(A)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15 μ M (mRPE y RF/6A) o 12 μ M (ARPE-19) y/o Pravastatina (Prav) 35 μ M. **(B)** Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* y *VEGFA* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μ M y/o Pravastatina 35 μ M. La Pravastatina se añadió con pretratamiento de 24 h con respecto al 7KCh y el tratamiento conjunto con ambas moléculas se mantuvo durante otras 24 h. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Resultados

Mediante ensayo MTS se evaluó la capacidad del pretratamiento de 24 h con pravastatina 35 μM de atenuar la toxicidad inducida por 7KCh en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A (Figura R.24A). La pravastatina fue capaz de atenuar significativamente la muerte celular inducida por 7KCh en las tres líneas celulares. Por otro lado, se comprobó mediante RT-qPCR el efecto del pretratamiento de pravastatina sobre el incremento de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* Y *VEGFA* inducido por 7KCh 15 μM en células mRPE (Figura R.24B). Sin embargo, no se observó ningún efecto sobre los niveles de expresión de ninguna de las citoquinas evaluadas con respecto al tratamiento de 7KCh.

3. EFECTO PROTECTOR DEL SA SOBRE LA SEÑALIZACIÓN INDUCIDA EN RESPUESTA A 7KCh EN CÉLULAS DE RETINA

Ante la ausencia de una protección adecuada de los antioxidantes y la pravastatina sobre la respuesta a 7KCh en células de retina, se decidió evaluar la capacidad del SA de atenuar la señalización inducida por este oxisterol. Antes de valorar su capacidad protectora, se comprobó el efecto de la administración de SA en solitario en células de retina para descartar cualquier efecto secundario derivado del tratamiento con este ácido graso ciclopropeno.

3.1. La administración de SA no induce toxicidad en células de retina y las protege ligeramente de la muerte celular inducida por estrés oxidativo

Para comprobar si el SA en solitario es capaz de provocar muerte celular, las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A fueron tratadas durante 24 h con SA en el rango de concentraciones 1-20 μM (Figura R.25A). Ningún efecto significativo fue observado sobre la viabilidad de las tres líneas celulares evaluada mediante MTS a las concentraciones testadas. De entre todas las concentraciones de SA utilizadas se seleccionó 10 μM por los datos previos descritos en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014).

A continuación, se evaluó la capacidad del SA de proteger a las células de la retina de dos modelos de muerte celular diferentes: uno inducido por estrés oxidativo (tratamiento con H_2O_2) y otro inducido por la activación de Caspasa 3 (tratamiento con ST). Las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A fueron tratadas con H_2O_2 o ST en solitario y en combinación con SA 10 μM , y la viabilidad de las células fue determinada mediante ensayo MTS (Figura R.25B y R.25C). Los rangos de concentraciones utilizados para H_2O_2 fueron: 1-2 mM en células mRPE, 1,75-2,75 mM en células ARPE-19 y 200-600 μM en células RF/6A. Para la ST, los rangos de concentraciones fueron: 50 nM-1,5 μM en células mRPE y células ARPE-19, y 25 nM-1 μM en células RF/6A. El uso de diferentes concentraciones para cada una de las líneas celulares se debió a los porcentajes de muerte celular obtenidos en cada una de las líneas con la molécula en solitario, siendo las células RF/6A especialmente sensibles a ambos tratamientos. La adición de SA 10 μM en combinación con H_2O_2 tuvo un ligero, pero significativo, efecto protector sobre la muerte celular inducida por H_2O_2 2 mM en células mRPE, concentración a la cual se observó aproximadamente un 90% de toxicidad (Figura R.25B). En células ARPE-19 se obtuvo un resultado similar. En cuanto a las células RF/6A, la protección del SA fue más modesta, siendo únicamente significativa frente a la concentración de 300 μM . Con respecto a la prevención de la muerte celular inducida con ST, el SA no mostró ninguna eficacia en ninguna de las tres líneas celulares (Figura R.25C). Por tanto, el SA no produce toxicidad en las células de retina y presenta un pequeño efecto protector sobre la

muerte celular inducida por estrés oxidativo, pero no sobre la apoptosis mediada por activación de Caspasa 3.

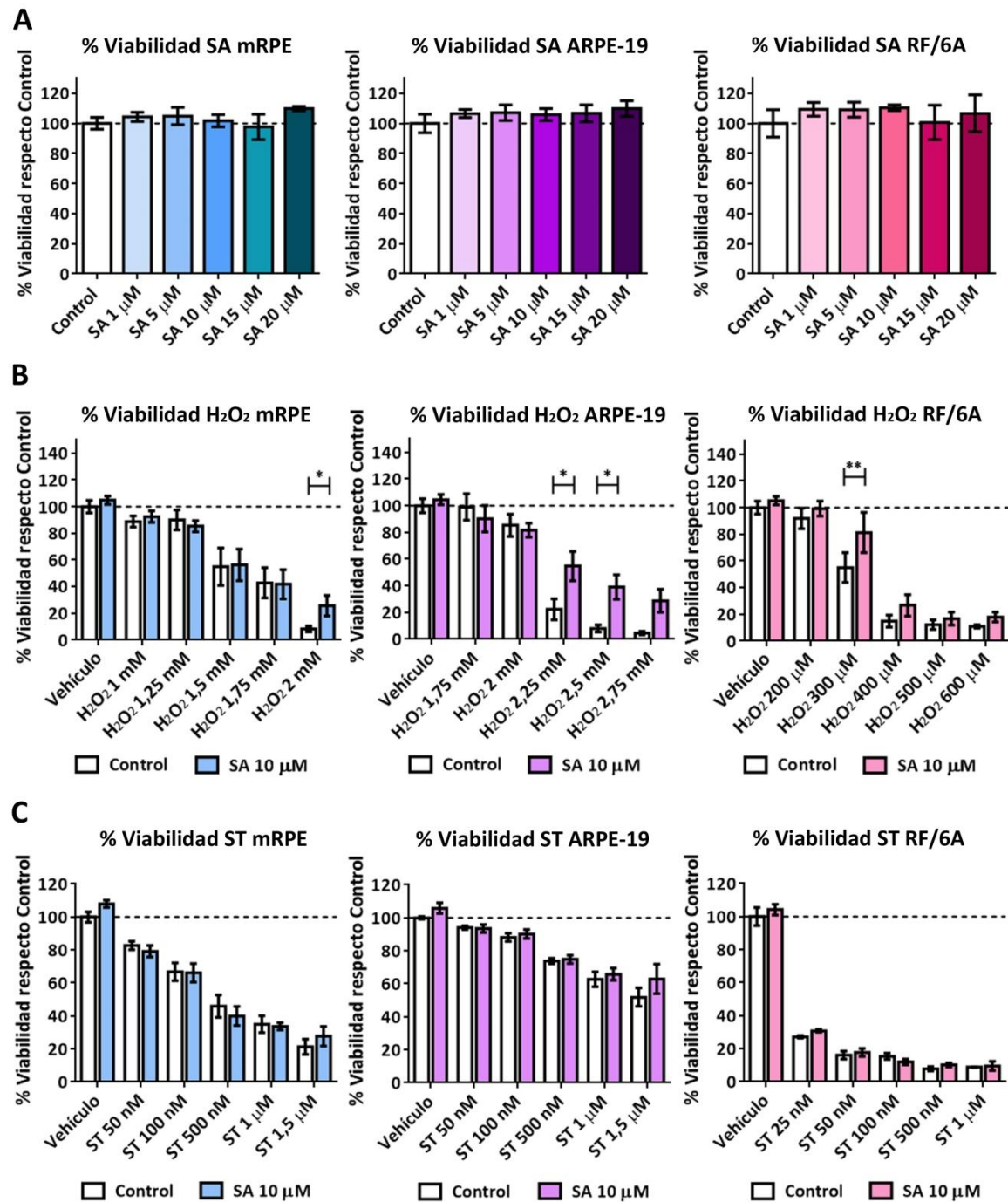


Figura R.25. Toxicidad y protección inducida por SA en distintos modelos de muerte celular en células de retina. (A) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con SA 1-20 μM . (B) Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con SA 10 μM y/o distintas concentraciones de H_2O_2 (estrés oxidativo), o (C) ST (apoptosis mediada por Caspasa 3). Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (vehículo-control) y el SA en solitario (vehículo-SA). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

3.2. El tratamiento con SA modula la expresión de genes asociados con el metabolismo de lípidos, la muerte celular y la adhesión celular en células de retina

Para profundizar en las vías de señalización moduladas por SA en la retina, se recurrió de nuevo a la tecnología RNA seq para analizar el transcriptoma de células mRPE control y tratadas con SA 10 μ M durante 24 h. Se obtuvieron 921 DEGs entre el control y el tratamiento de SA pertenecientes a diferentes categorías de GO (*Gene Ontology*) de componentes celulares, procesos biológicos y funciones moleculares (Figura R.26). En la Tabla R.2 se muestran algunos de los DEGs más relevantes encontrados, así como la vía de señalización a la que están asociados. El listado completo se recoge en la Tabla A.4 del anexo.

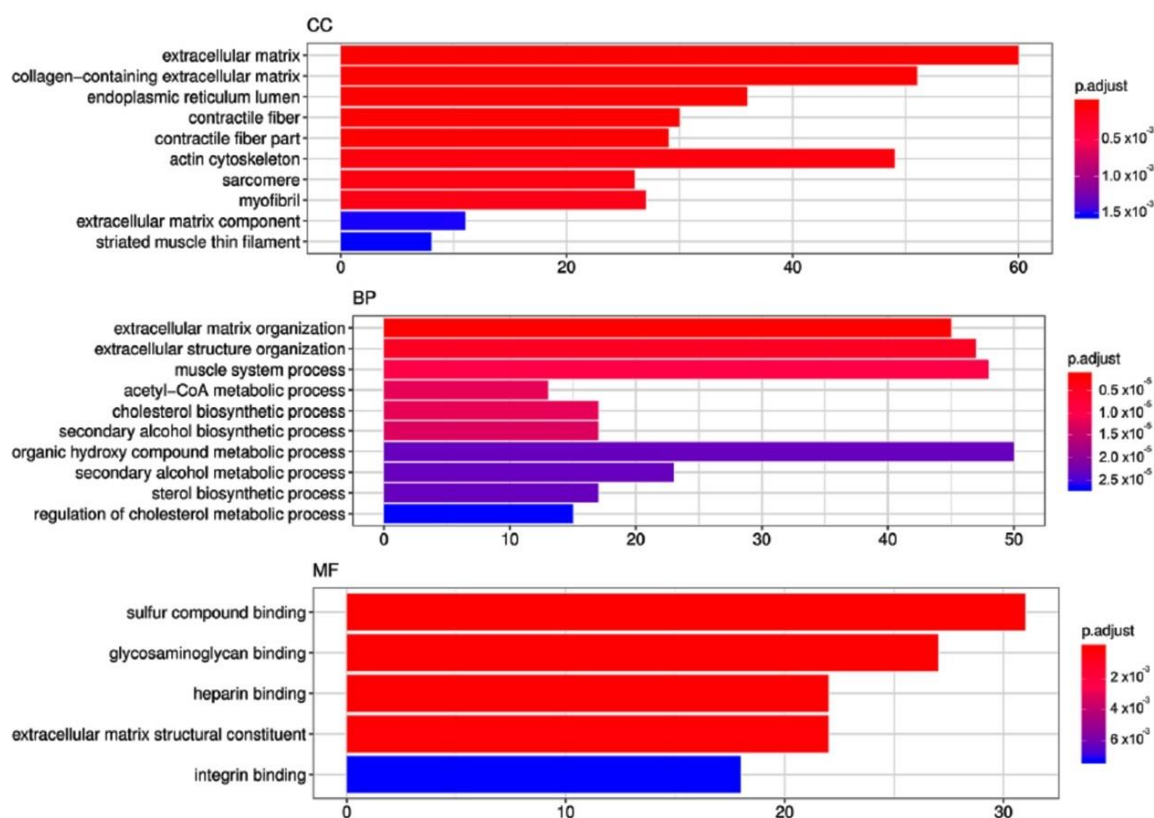


Figura R.26. Categorías TOP GO (*Gene Ontology*) para componentes celulares (CC), procesos biológicos (BP) y funciones moleculares (MF) alteradas por SA 10 μ M. El análisis de enriquecimiento de GO fue llevado a cabo con los DEGs obtenidos en la secuenciación RNA seq en células mRPE control y tratadas con SA 10 μ M durante 24 h. Los DEGs fueron clasificados en las diferentes categorías de componentes celulares, procesos biológicos y funciones moleculares mediante EnrichGO de acuerdo con los términos de GO. El eje Y muestra los distintos grupos funcionales, mientras que el eje X representa el número de genes anotados en cada una de las categorías.

Tabla R.2. Genes relevantes alterados en células mRPE expuestas 24 h a SA 10 μ M obtenidos en la secuenciación RNA seq, y vías de señalización asociadas. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

Gen	Log2FC	FDR	Nombre
BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS Y ESTEROLES			
<i>ACACA</i>	-0,47	6,86E-06	<i>acetyl-CoA carboxylase alpha</i>
<i>CREB3L1</i>	-0,68	1,29E-02	<i>cAMP responsive element binding protein 3 like 1</i>
<i>CYP51A1</i>	-0,47	2,18E-02	<i>Cytochrome P450 Family 51 Subfamily A Member 1</i>
<i>EBP</i>	-0,75	4,75E-07	<i>EBP Cholesterol Delta-Isomerase</i>
<i>FASN</i>	-0,62	2,18E-02	<i>fatty acid synthase</i>
<i>FDFT1</i>	-0,31	1,14E-03	<i>Farnesyl-Diphosphate Farnesyltransferase 1</i>
<i>HMGCS1</i>	-0,87	1,13E-02	<i>3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase</i>
<i>HSD17B7</i>	-0,28	3,60E-02	<i>3-keto-steroid reductase</i>
<i>LSS</i>	-0,77	3,89E-06	<i>lanosterol synthase</i>
<i>MSMO1</i>	-0,61	1,35E-02	<i>methylsterol Monooxygenase 1</i>
<i>MVD</i>	-0,66	3,06E-02	<i>mevalonate diphosphate decarboxylase</i>
<i>NSDHL</i>	-0,53	3,74E-03	<i>NAD(P) Dependent Steroid Dehydrogenase-Like</i>
<i>SCD</i>	-1,18	3,18E-05	<i>Stearoyl-CoA Desaturase</i>
<i>SQLE</i>	-0,50	1,41E-05	<i>squalene epoxidase</i>
<i>SREBF1</i>	-0,79	1,83E-02	<i>sterol regulatory element binding transcription factor 1</i>
B-OXIDACIÓN			
<i>ACADS</i>	0,50	5,76E-03	<i>acyl-CoA dehydrogenase short chain</i>
<i>ACDVL</i>	0,58	1,63E-05	<i>acyl-CoA dehydrogenase very long chain</i>
<i>CPT1A</i>	0,97	1,07E-12	<i>carnitine Palmitoyltransferase 1A</i>
<i>SLC25A20</i>	0,82	4,61E-06	<i>solute carrier family 25 member 20</i>
MUERTE CELULAR			
<i>CASP1</i>	-0,86	1,63E-02	<i>caspase-1</i>
<i>CASP8</i>	-0,36	5,76E-02	<i>caspase 8</i>
<i>GSDMD</i>	-0,59	1,07E-03	<i>gasdermin D</i>
<i>TNFRSF10A</i>	-0,52	4,61E-04	<i>TNF receptor superfamily member 10a</i>
INTERACCIÓN RECEPTORES-ECM, ADHESIÓN CELULAR, UNIONES CELULARES Y CITOESQUELETO DE ACTINA			
<i>CDH1</i>	-1,38	4,37E-04	<i>cadherin 1</i>
<i>CDH10</i>	-1,50	1,60E-02	<i>cadherin 10</i>
<i>CDH3</i>	-2,29	3,50E-15	<i>cadherin 3</i>
<i>CHST15</i>	0,56	6,66E-04	<i>carbohydrate sulfotransferase 15</i>
<i>CHST2</i>	1,14	3,54E-05	<i>carbohydrate sulfotransferase 2</i>
<i>CLDN16</i>	-1,46	3,74E-02	<i>claudin 16</i>
<i>COL16A1</i>	-1,82	2,78E-10	<i>collagen type XVI alpha 1 chain</i>
<i>COL17A1</i>	-2,91	9,06E-04	<i>collagen type XVII alpha 1 chain</i>
<i>COL1A1</i>	-1,37	9,76E-05	<i>collagen type I alpha 1 chain</i>
<i>COL3A1</i>	-1,66	2,74E-21	<i>collagen type III alpha 1 chain</i>
<i>COL9A1</i>	-2,11	1,27E-04	<i>collagen Type IX Alpha 1 Chain</i>
<i>FLNB</i>	-0,48	4,16E-02	<i>filamin B</i>
<i>FN1</i>	-0,86	4,27E-04	<i>fibronectin 1</i>
<i>IGBP5</i>	-2,31	1,62E-50	<i>insulin like growth factor binding protein 5</i>
<i>IGBP9</i>	-1,74	8,74E-08	<i>insulin like growth factor binding protein 9</i>
<i>ITGA5</i>	-0,64	1,29E-02	<i>integrin subunit alpha 5</i>
<i>ITGB2</i>	-0,36	1,41E-02	<i>integrin subunit beta 2</i>
<i>LAMA3</i>	-0,98	8,32E-07	<i>laminin subunit alpha 3</i>
<i>LAMC1</i>	-0,32	2,90E-02	<i>laminin subunit gamma 1</i>
<i>MLCP</i>	-0,59	2,39E-02	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A</i>
<i>MYLPF</i>	-1,31	1,05E-03	<i>myosin light chain, phosphorylatable, fast skeletal muscle</i>
<i>PARVA</i>	-0,33	2,97E-04	<i>parvin alpha</i>
<i>RHOJ</i>	-1,21	1,21E-02	<i>Ras homolog faminly member J</i>
<i>THBS3</i>	-0,50	1,73E-02	<i>thrombospondin 3</i>
<i>VCAN</i>	-1,18	1,14E-02	<i>versican</i>

Resultados

Se observó una regulación negativa de genes asociados con la biosíntesis de ácidos grasos, como *ACACA*, *CREB3L1*, *FASN*, *SCD* y *SREBF1*, y de esteroides, como *CYP51A1*, *FDFT1*, *HMGCS*, *HMGCR*, *LSS*, *MSMO1*, *MVD* y *SQLE*, así como una regulación positiva de genes asociados con la β -oxidación y la degradación de ácidos grasos, tales como *ACADS*, *ACADVL*, *CPT1A* o *SLC25A20*. Por otro lado, se encontró una regulación negativa de varios genes asociados con muerte celular, como *CASP1*, *CASP8*, *GSDMD* o *TNFRSF10A*, y una amplia regulación de genes asociados con adhesión, uniones celulares y la ECM. El tratamiento con SA disminuyó la expresión de varios genes que codifican para colágeno (*COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL7A1*, *COL9A1*, *COL16A1*), lamininas (*LAMA3*, *LAMC1*), integrinas (*ITGA5*, *ITGB2*), o cadherinas (*CDH1*, *CDH3*, *CDH10*, *CDH5*), entre otros. También causó una disminución en la expresión de varios genes asociados con la reorganización del citoesqueleto de actina, como *FLNB*, *MLC*, *MLCP*, *PARVA* y *RHOJ*. Por último, se observó una modulación de la señalización de PPAR en las células tratadas con SA 10 μ M. De los 270 genes validados para la señalización de PPAR, 37 fueron alterados por SA ($p > 0,0001$), mientras que de los 448 genes con una predicción de alta confianza, 58 fueron modulados por SA ($p > 0,0001$), incluyendo *PLIN2*, *SLC25A20*, *ANGPTL4* y *PDK1* cuyo valor de confianza es 1 (www.ppargene.org, último acceso 14/12/22).

Puesto que la principal actividad conocida del SA es la inhibición de la enzima SCD1, se evaluó si la modulación de estas rutas de señalización podría estar asociada con la inhibición de esta enzima. Para ello se trataron las células mRPE con CAY10566 100 nM, un inhibidor específico de SCD1, y se analizó mediante secuenciación RNAseq el transcriptoma de estas células. Tan solo se encontraron 51 DEGs entre las células control y tratadas con CAY10566, de los cuales únicamente 11 coincidieron con los encontrados con el tratamiento de SA (Tabla R.3). Además, en 9 de los 11 genes comunes encontrados, CAY10566 indujo su expresión mientras que el tratamiento con SA la disminuyó. El listado completo de genes modulados por el tratamiento con CAY10566 se recoge en la Tabla A.5 del anexo. De manera complementaria, se cuantificaron mediante RT-qPCR los niveles de expresión de alguno de los genes modificados con SA 10 μ M en células mRPE tratadas con CAY10566 100 nM (Figura R.27). No se observó ninguna alteración significativa en los niveles de expresión de ninguno de los genes evaluados.

Tabla R.3. Genes comunes alterados por el tratamiento durante 24 h con SA 10 μ M o con CAY10566 100 nM en células mRPE. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

Gen	SA 10 μ M		CAY10566 100 nM		Nombre
	Log2FC	FDR	Log2FC	FDR	
<i>ALDH3A1</i>	-1,06	7,97E-05	-0,42	6,82E-04	<i>aldehyde dehydrogenase 3 family member A1</i>
<i>ANXA8</i>	-1,47	3,04E-13	-0,44	3,15E-04	<i>annexin A8</i>
<i>CEMIP</i>	-1,28	1,67E-07	0,45	1,57E-06	<i>cell migration inducing hyaluronidase 1</i>
<i>CRISPLD2</i>	-0,76	4,82E-02	0,58	3,38E-02	<i>cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 2</i>
<i>FLNB</i>	-0,48	4,16E-02	0,38	4,45E-05	<i>filamin B</i>
<i>ITGA5</i>	-0,64	1,29E-02	0,29	1,96E-02	<i>integrin subunit alpha 5</i>
<i>IGFBP5</i>	-2,31	1,62E-50	0,24	1,11E-02	<i>insulin like growth factor binding protein 5</i>
<i>SCD</i>	-1,18	3,18E-05	0,48	4,54E-05	<i>stearoyl-CoA desaturase</i>
<i>SFRP1</i>	-0,50	2,34E-03	0,37	3,15E-04	<i>secreted frizzled related protein 1</i>
<i>SFR2</i>	-0,83	1,85E-04	0,40	6,89E-03	<i>secreted frizzled related protein 2</i>
<i>SYNPO2</i>	-0,74	1,63E-02	0,34	1,14E-03	<i>synaptopodin 2</i>

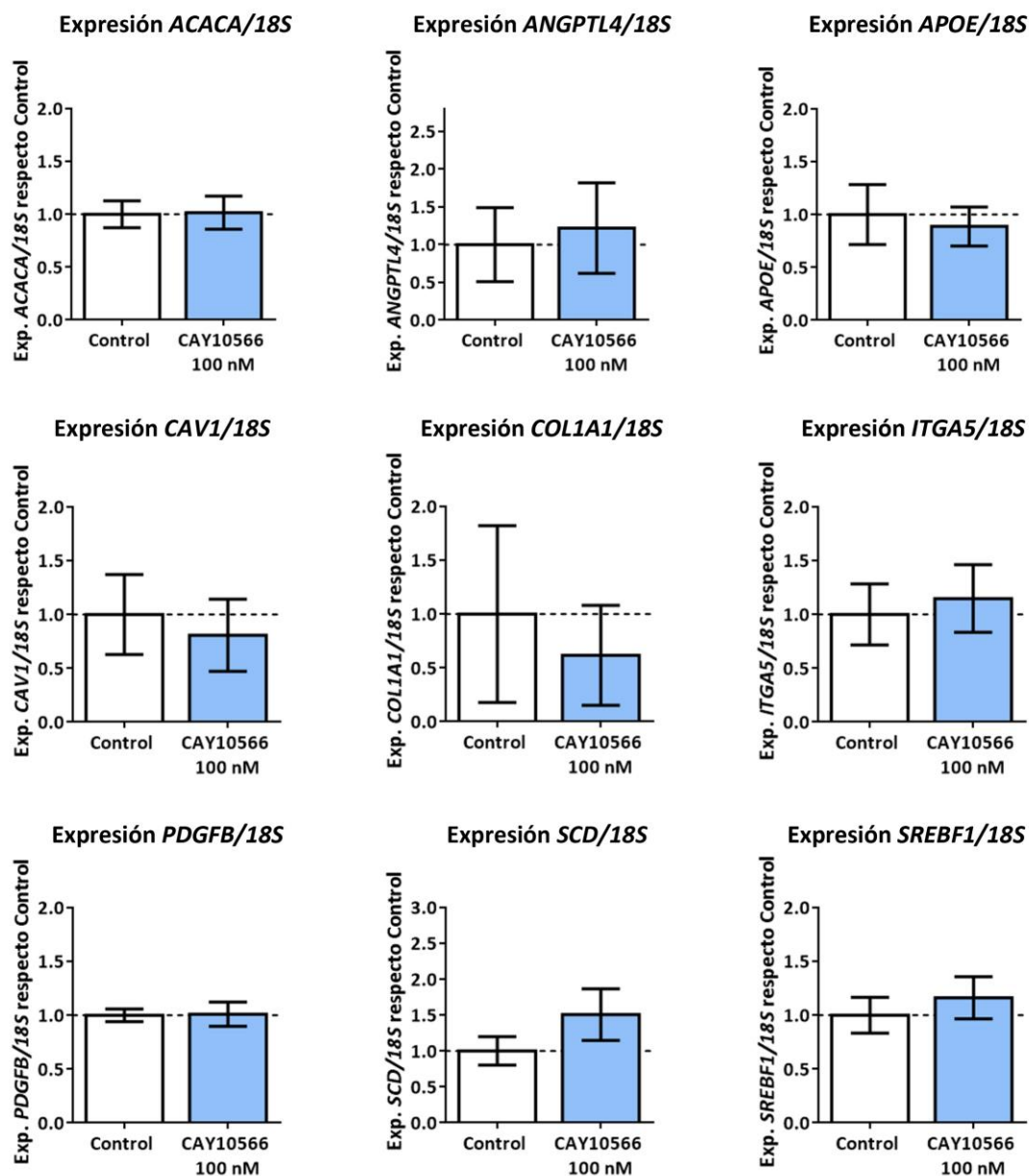


Figura R.27. Alteración de la expresión de diferentes genes modulados por SA en células mRPE expuestas a CAY10566 durante 24 h. Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *ACACA*, *ANGPTL4*, *APOE*, *CAV1*, *COL1A1*, *ITGA5*, *PDGFB*, *SCD* y *SREBF1* normalizados con la expresión del RNA ribosomal 18S en células mRPE control y tratadas con CAY10566 100 nM. Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control.

3.3. La adición de SA no afecta a la integridad del RPE e impide su disrupción ocasionada por 7KCh

En vista de la regulación negativa general observada con el tratamiento de SA 10 μ M sobre la expresión de genes asociados con adhesión y regulación de la matriz extracelular, se decidió evaluar si el SA tenía algún efecto sobre la integridad del RPE. Mediante inmunofluorescencia se comprobó la localización de la proteína de uniones estrechas ZO-1 en células mRPE tratadas con SA 10 μ M, así como con 7KCh 15 μ M y la combinación de ambas moléculas (Figura R.28). En las células control y en las tratadas con SA, ZO-1 se localizó principalmente en la unión entre las células (flechas blancas), indicando que el SA no afecta a la integridad del epitelio. En el

Resultados

tratamiento con 7KCh 15 μ M, debido a la toxicidad producida por este oxisterol, se produjo la disrupción del epitelio y ZO-1 comenzó a acumularse en el citoplasma (flechas naranjas). El tratamiento conjunto con SA y 7KCh evitó la desintegración del epitelio observándose de nuevo ZO-1 localizado principalmente en la unión entre las células. Estos resultados indican que el SA no solo no afecta a la integridad del epitelio, sino que además protege a las células de la disrupción ocasionada por el 7KCh.

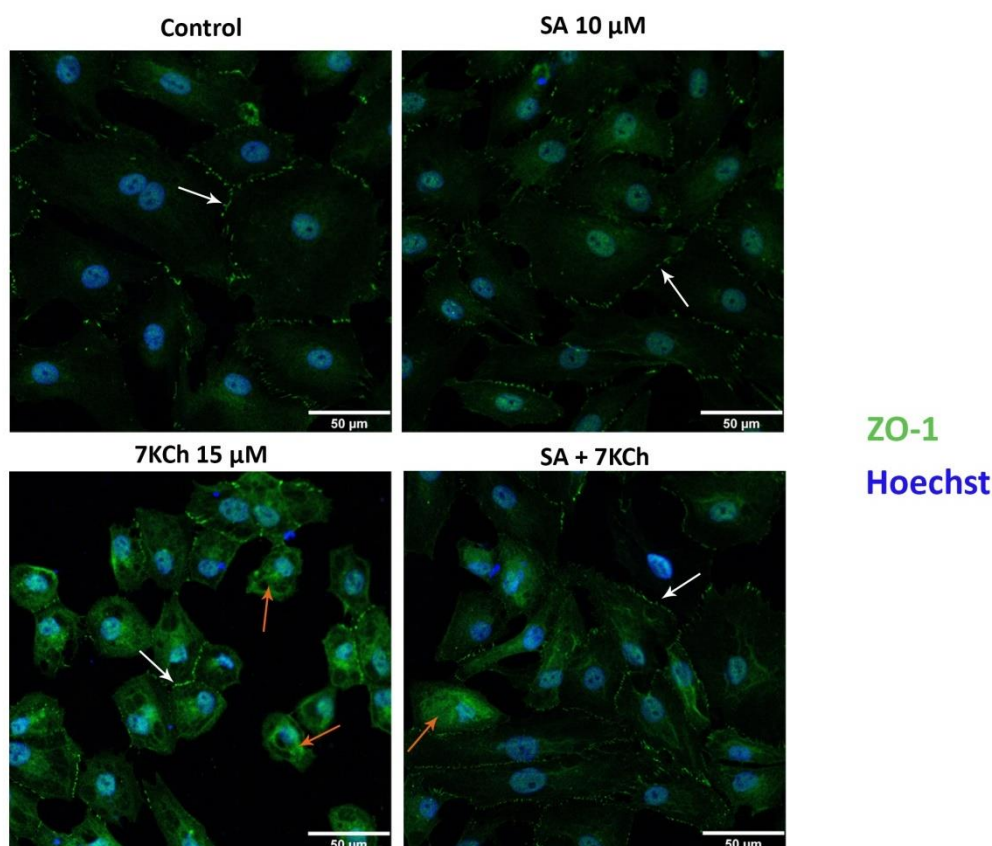


Figura R.28. Localización de ZO-1 en células mRPE expuestas a SA y 7KCh. Inmunofluorescencia de células mRPE tratadas con SA 10 μ M y/o 7KCh 15 μ M durante 24 h y teñidas con un anticuerpo contra ZO-1 (verde) y con Hoechst (azul) para marcar los núcleos. Imágenes representativas obtenidas mediante microscopía confocal en células mRPE fijadas. Las flechas blancas señalan la localización de ZO-1 entre las células epiteliales mientras que las flechas naranjas señalan la localización de ZO-1 en el citoplasma de las células.

3.4. La administración de SA atenúa la inflamación y muerte celular inducidas por 7KCh en células de retina

Una vez determinada la respuesta en solitario del SA en células de retina, se procedió a evaluar su efecto sobre la señalización inducida por la exposición a 7KCh. La capacidad del SA de contrarrestar la inflamación inducida por 7KCh se valoró, por un lado, a través de la cuantificación de los niveles de expresión de las citoquinas *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* y *VEGFA* mediante RT-qPCR y, por otro lado, a través de la medición de los niveles de secreción de CXCL2, IL-6, IL-8 y VEGF-A mediante ensayo ELISA, en células mRPE tratadas con SA 10 μ M y/o 7KCh 15 μ M (Figura R.29). El tratamiento con SA 10 μ M atenuó significativamente el incremento inducido por 7KCh de los niveles de expresión de las 4 citoquinas evaluadas (Figura R.29A), así como la secreción de citoquinas al medio provocada por el oxisterol (Figura R.29B).

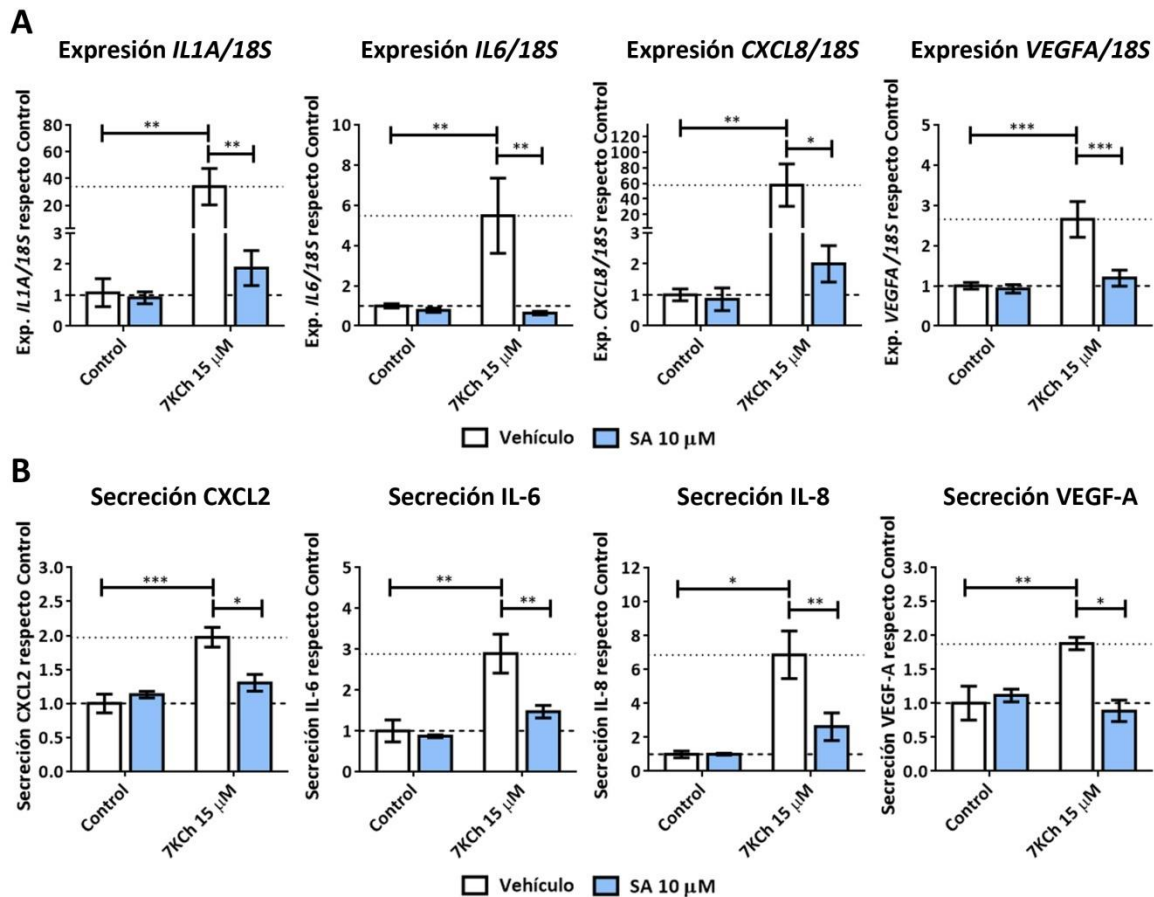


Figura R.29. Efecto del tratamiento con SA sobre la inflamación inducida por 7KCh en células mRPE. (A) Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* y *VEGFA* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 µM y/o SA 10 µM. (B) Detección mediante ELISA de los niveles de secreción de *CXCL2*, *IL-6*, *IL-8* y *VEGF-A* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 µM y/o SA 10 µM. Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h en los experimentos de RT-qPCR y durante 48 h en los experimentos de ELISA. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media ± SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

El efecto protector del tratamiento con SA 10 µM sobre la toxicidad inducida por distintas concentraciones de 7KCh se evaluó mediante ensayo MTS en las tres líneas celulares (Figura R.30A). Tanto en células mRPE como en células ARPE-19 la protección del SA se observó incluso a la concentración de 7KCh más alta utilizada. En células RF/6A el tratamiento con SA atenuó la toxicidad del 7KCh a concentración 15 µM, pero no a concentración 20 µM. Por otro lado, se comprobó si el SA ejercía este efecto protector a través de la inhibición de SCD. Para ello, las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A se trataron con el inhibidor de SCD1 CAY10566 en el rango de concentraciones 25-100 nM, y 7KCh 15 µM (células mRPE y RF/6A) o 12 µM (células ARPE-19) (Figura R.30B). Ningún efecto fue observado en ninguna de las tres líneas.

Resultados

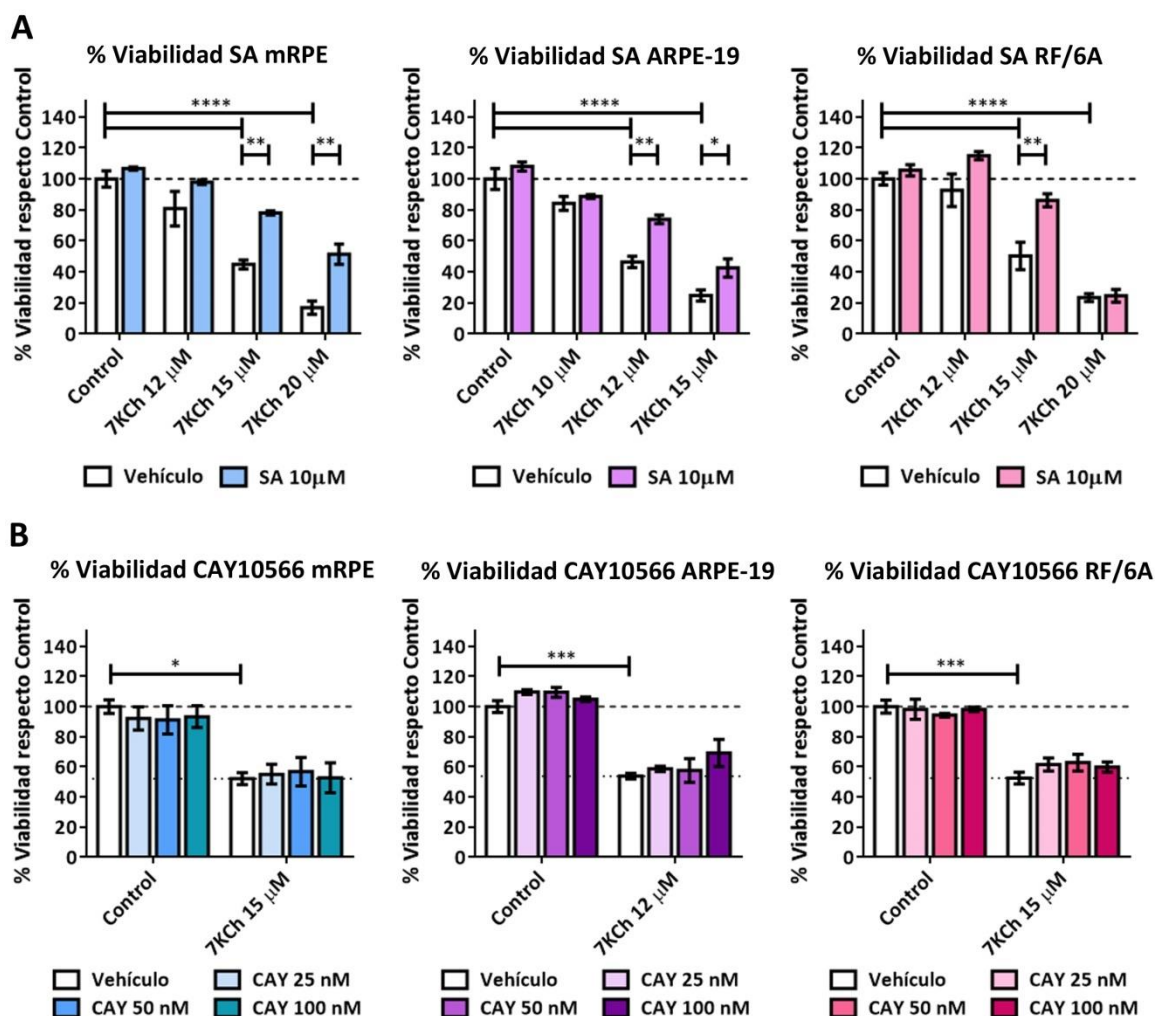


Figura R.30. Efecto del tratamiento con SA sobre la toxicidad inducida por 7KCh en células de retina. **(A)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15 μM (mRPE y RF/6A) o 12 μM (ARPE-19) y/o SA 10 μM . **(B)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15 μM (mRPE y RF/6A) o 12 μM (ARPE-19) y/o CAY10566 25-100 nM. Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. El inhibidor de SCD CAY10566 se añadió a las células con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Por último, se comprobó la capacidad protectora del SA en células mRPE tratadas con 7KCh 15 μM y 20 μM adicionando el SA 2-6 h después que el 7KCh, o 24 h antes. La protección del SA sobre este oxiestero pudo observarse incluso añadiéndolo 4 h después que el 7KCh 15 μM y 2 h después que el 7KCh 20 μM (Figura R.31A). La adición de SA 10 μM con pretratamiento de 24 h (pre-SA) también fue capaz de contrarrestar la toxicidad del 7KCh a las dos concentraciones testadas (Figura R.31B). Además, cuando se trataron las células durante 24 h con SA 10 μM y se retiró el tratamiento antes de añadir el 7KCh (SA 24 h // - SA 24 h), se observó, de nuevo, un efecto significativo sobre la viabilidad de las células en el caso del tratamiento conjunto con 7KCh 15 μM .

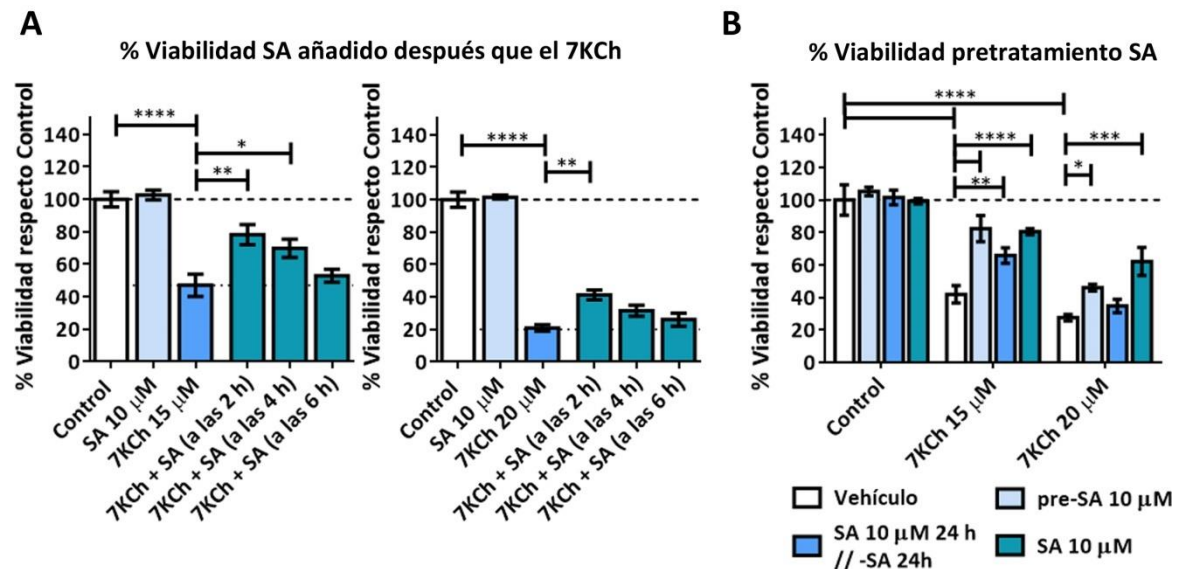


Figura R.31. Efecto protector del SA cuando es añadido con pretratamiento o posteriormente al 7KCh sobre la toxicidad inducida por el oxisterol en células mRPE. **(A)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15-20 µM durante 24 h y SA 10 µM añadido 2-6 h con posterioridad al 7KCh. **(B)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15-20 µM y/o SA 10 µM añadido con pretratamiento de 24 h (pre-SA 10 µM) con respecto al 7KCh, añadido durante 24 h y retirado del medio al adicionar el 7KCh (SA 10 µM 24 h // -SA 24 h), o añadido simultáneamente al 7KCh (SA 10 µM). El grupo vehículo (en B) representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media ± SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en A) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

3.5. El tratamiento con SA es capaz de revertir el incremento de expresión de varios de los genes modulados por 7KCh

Para profundizar en el mecanismo de acción mediante el cual el SA es capaz de atenuar la respuesta a 7KCh se recurrió una vez más a la tecnología RNA seq para secuenciar y comparar el transcriptoma de las células mRPE tratadas con 7KCh 15 µM y/o SA 10 µM. Se encontraron 1291 DEGs entre el tratamiento con 7KCh en solitario y la combinación de SA y 7KCh (Tabla A.6 del anexo). En comparación con los DEGs previamente descritos entre las células control y las tratadas con 7KCh 15 µM (Tabla A.1 del anexo), el tratamiento con SA fue capaz de revertir la modulación del 7KCh sobre 212 genes (Tabla A.7 del anexo). En la Tabla R.4 se recogen algunos de los DEGs más interesantes encontrados entre ambos tratamientos, y en la Figura R.32 la reversión provocada por el SA sobre alguno de los genes incrementados por 7KCh. La adición de SA disminuyó los niveles de expresión de varios genes asociados con estrés de retículo, inflamación y muerte celular incrementados por el tratamiento de 7KCh 15 µM en solitario. Además, con el tratamiento conjunto también se registró una disminución con respecto al 7KCh 15 µM en solitario de la expresión de varios genes regulados positivamente por 7KCh 20 µM, pero todavía no modulados con 7KCh 15 µM, tales como *BBC3*, *CXCL1*, *DUSP10*, *SQSTM1* o *SREBF1* (Tablas R.1 y R.4).

Resultados

Tabla R.4. Genes relevantes alterados en células mRPE con el tratamiento de 24 h de SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M con respecto al 7KCh 15 μ M en solitario obtenidos en la secuenciación RNA seq. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

Gen	Log2FC	FDR	Nombre
REVERSIÓN DE GENES CON SA + 7KCh INCREMENTADOS POR 7KCh			
<i>ABCA1</i>	-0,96	3,65E-06	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
<i>ABCC9</i>	-2,05	7,20E-14	<i>ATP binding cassette subfamily C member 9</i>
<i>ABCG1</i>	-0,73	1,54E-03	<i>ATP binding cassette subfamily G member 1</i>
<i>ABHD5</i>	-0,91	7,26E-06	<i>abhydrolase domain containing 5, lysophosphatidic acid acyltransferase</i>
<i>ASNS</i>	-1,42	8,22E-14	<i>asparagine synthetase (glutamine-hydrolyzing)</i>
<i>ATF3</i>	-2,36	2,29E-30	<i>activating transcription factor 3</i>
<i>CASP1</i>	-2,10	4,20E-21	<i>caspase-1</i>
<i>CEBPB</i>	-1,20	1,58E-07	<i>CCAAT enhancer binding protein beta</i>
<i>CEBPG</i>	-0,87	1,23E-04	<i>CCAAT enhancer binding protein gamma</i>
<i>CXCL2</i>	-2,07	1,94E-14	<i>C-X-C motif chemokine ligand 2</i>
<i>EGFR</i>	-0,56	1,98E-02	<i>epidermal growth factor receptor</i>
<i>ERN1</i>	-0,66	7,18E-03	<i>endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1</i>
<i>FOSB</i>	-4,42	5,08E-19	<i>FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
<i>DFNA5</i>	-1,21	2,60E-09	<i>gasdermin E</i>
<i>HSPA5</i>	-0,86	1,69E-05	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 5</i>
<i>HYOU1</i>	-0,53	3,42E-02	<i>hypoxia up-regulated 1</i>
<i>IL1A</i>	-3,07	7,81E-25	<i>interleukin 1 alpha</i>
<i>IL6</i>	-2,28	1,16E-09	<i>interleukin 6</i>
<i>MYC</i>	-0,56	2,55E-02	<i>MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
<i>PMAIP1</i>	-1,13	5,38E-06	<i>phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1</i>
<i>RASGEF1B</i>	-0,88	4,27E-03	<i>RasGEF domain family member 1B</i>
<i>RPS6KA2</i>	-0,65	4,20E-02	<i>ribosomal protein S6 kinase A2</i>
<i>RRAS2</i>	-0,74	9,23E-04	<i>RAS related 2</i>
<i>SESN2</i>	-1,05	1,35E-07	<i>sestrin 2</i>
<i>TLR4</i>	-0,80	3,17E-02	<i>toll like receptor 4</i>
<i>TNFRSF10B</i>	-0,88	2,97E-05	<i>TNF receptor superfamily member 10b</i>
<i>TP53I3</i>	-0,51	4,43E-02	<i>tumor protein p53 inducible protein 3</i>
<i>TRAF1</i>	-0,92	5,92E-05	<i>TNF receptor associated factor 1</i>
<i>VEGFA</i>	-0,97	1,15E-06	<i>vascular endothelial growth factor A</i>
GENES CUYA REGULACIÓN NEGATIVA ES MAYOR CON SA + 7KCh QUE CON EL 7KCh EN SOLITARIO			
<i>HMGCS1</i>	-0,58	4,20E-02	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1</i>
<i>FADS1</i>	-1,20	2,65E-09	<i>fatty acid desaturase 1</i>
<i>FADS2</i>	-1,18	8,72E-09	<i>fatty acid desaturase 2</i>
<i>LDLR</i>	-1,47	8,03E-13	<i>low density lipoprotein receptor</i>
<i>SCD</i>	-1,24	1,89E-12	<i>stearoyl-CoA desaturase</i>
<i>MSMO1</i>	-0,72	1,49E-03	<i>methylsterol monoxygenase 1</i>
GENES CUYA EXPRESIÓN DISMINUYE CON SA + 7KCh PERO NO INCREMENTADOS POR 7KCh EN SOLITARIO			
<i>APOE</i>	-0,66	3,99E-03	<i>apolipoprotein E</i>
<i>BBC3</i>	-1,20	2,18E-04	<i>BCL2 binding component 3</i>
<i>MDM2</i>	-0,62	1,25E-02	<i>MDM2 proto-oncogene</i>
<i>CXCL3</i>	-3,20	7,09E-05	<i>C-X-C motif chemokine ligand 1</i>
<i>DUSP10</i>	-1,48	1,68E-09	<i>dual specificity phosphatase 10</i>
<i>LAMTOR3</i>	-0,51	4,07E-02	<i>late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 3</i>
<i>CXCL1</i>	-2,22	1,36E-08	<i>C-X-C motif chemokine ligand 1</i>
<i>NOX4</i>	-1,56	4,04E-03	<i>NADPH oxidase 4</i>
<i>PARP1</i>	0,62	7,23E-03	<i>poly(ADP-ribose) polymerase 1</i>
<i>RAP1B</i>	-0,60	1,45E-02	<i>RAP1B, member of RAS oncogene family</i>
<i>SQSTM1</i>	-0,44	4,69E-02	<i>sequestosome 1</i>
<i>SREBF1</i>	-0,64	7,85E-03	<i>sterol regulatory element binding transcription factor 1</i>

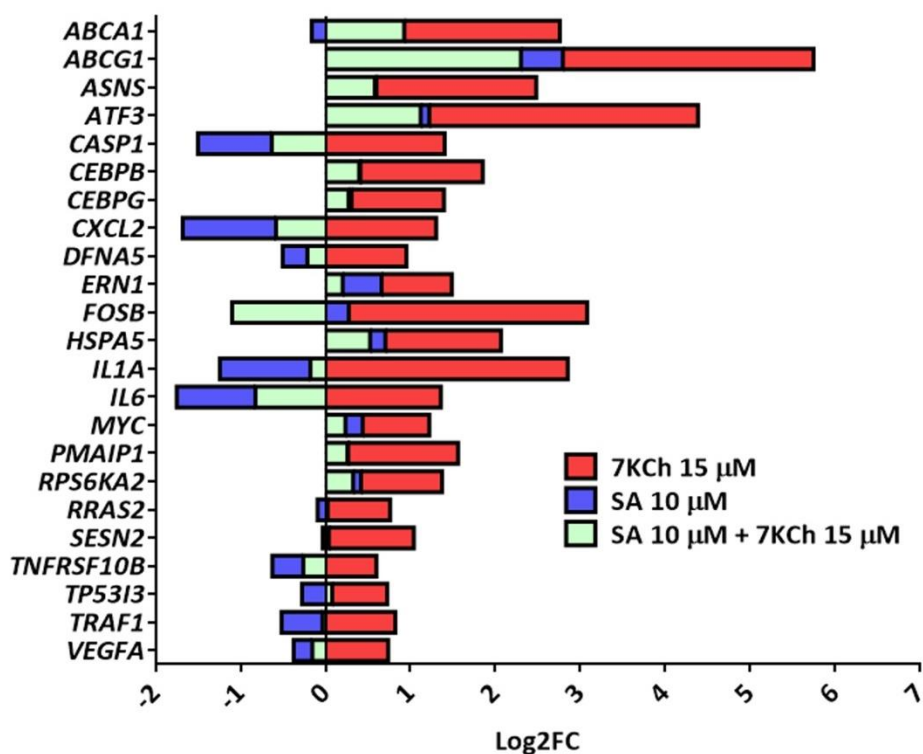


Figura R.32. Reversión inducida por el tratamiento con SA 10 μM sobre la alteración causada por el tratamiento de 7KCh sobre los niveles de expresión de varios genes relevantes obtenidos en el análisis RNA seq. En el eje Y se muestran algunos ejemplos importantes de genes regulados positivamente por el 7KCh. En el eje X se representa el cambio en los niveles de expresión de los genes analizados con el tratamiento con 7KCh 15 μM (rojo), SA 10 μM (azul) o el tratamiento combinado (verde) con respecto al control, y expresado como Log₂FC (FC, *Fold Change*).

En cuanto al metabolismo de lípidos, se observó una represión mayor de la expresión de los genes asociados con biosíntesis de ácidos grasos y esteroides con el tratamiento combinado que con el 7KCh en solitario, como es el caso de *CAV1*, *FADS1*, *FADS2*, *HMGCS1*, *LDLR*, *MSMO1* o *SCD* (Tablas R.1 y R.4). Por otro lado, el tratamiento con SA contrarrestó significativamente el incremento de expresión de los genes asociados con el transporte de colesterol detectado en el tratamiento con 7KCh 15 μM (Tablas R.1 y R.4). Es el caso, por ejemplo de los casetes de unión a ATP *ABCA1*, *ABCC9* y *ABCG1* cuya transcripción es activada por LXR. Además, el tratamiento combinado con SA también disminuyó la expresión de otros genes asociados a LXR, como *APOE* o *SREBF1*, con respecto al 7KCh 15 μM , aunque no se detectaran diferencias en la expresión de estos genes entre el control y el 7KCh 15 μM en solitario. El análisis del transcriptoma llevado a cabo en células mRPE sugiere una activación de LXR en respuesta a 7KCh, ya que la expresión de varios de los genes activados por este factor de transcripción se encuentra aumentada en el tratamiento con 7KCh (Tabla R.1). Por el contrario, el tratamiento conjunto con SA 10 μM contrarrestó esta modulación (Tabla R.4).

3.6. El SA podría contrarrestar el efecto del 7KCh a través de la modulación parcial de LXR

El agonista inverso de LXR SR9238 se utilizó para comprobar la implicación de LXR en la respuesta del 7KCh y en la inhibición del SA sobre esta respuesta. Mediante RT-qPCR se evaluó, en primer lugar, el efecto de la adición de SR9238 10 μM sobre la expresión de varios genes modulados por el SA en células mRPE, como *ACACA*, *ANGPTL4*, *CAV1*, *SCD*, *COL1A1*, *ITGA5* y *PDGFB* (Figura R.33A).

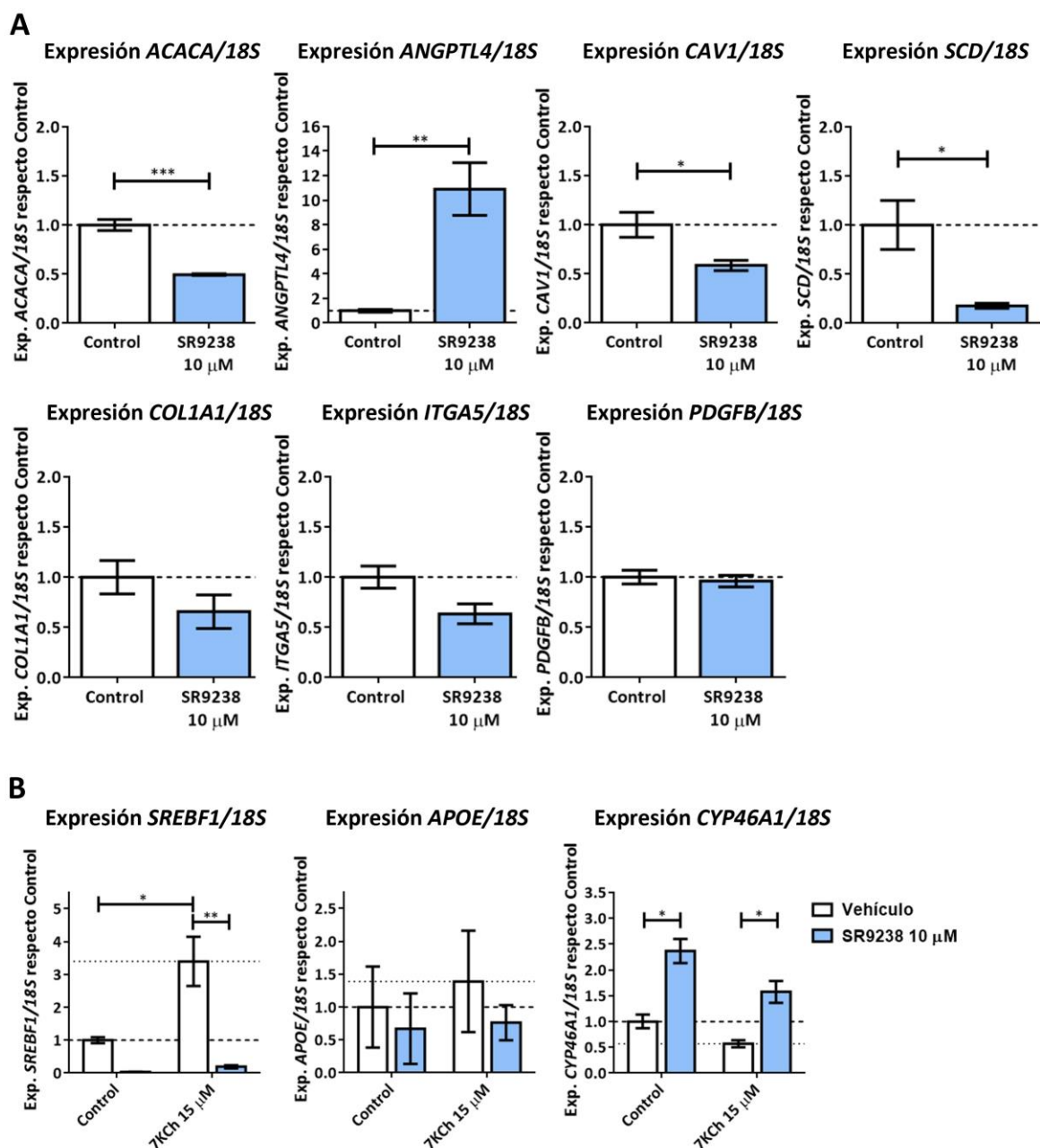


Figura R.33. Alteración de la expresión de diferentes genes en células mRPE por la exposición a SR9238. **(A)** Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *ACACA*, *ANGPTL4*, *CAV1*, *SCD*, *COL1A1*, *ITGA5* y *PDGFB* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células mRPE control y tratadas con SR9238 10 µM. **(B)** Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *SREBF1*, *APOE* y *CYP46A1* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 µM y/o SR9238 10 µM. Los tratamientos se mantuvieron durante 24 h. El SR9238 se añadió con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo (en B) representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

El tratamiento con SR9238 redujo significativamente los niveles de expresión de *ACACA*, *CAV1* y *SCD* e incrementó los niveles de expresión de *ANGPTL4* con respecto al control, en concordancia con lo observado con el tratamiento de SA (Tabla R.2). En cuanto a *COL1A1* e *ITGA5*, se observó una pequeña disminución en sus niveles de expresión con el tratamiento de

SR9238, pero estos resultados no fueron significativos. Ningún efecto fue observado sobre los niveles de expresión de *PDGFB*.

En segundo lugar, se cuantificaron mediante RT-qPCR los niveles de expresión de dos genes cuya expresión es activada por LXR, como son *APOE* y *SREBF1*, y de *CYP46A1*, una enzima implicada en el metabolismo de oxisteroles. En esta ocasión, además, las células mRPE fueron tratadas también con 7KCh 15 μM y la combinación con SR9238 10 μM (Figura R.33B). A pesar de que en los datos de la secuenciación RNA seq no se detectó ningún efecto significativo sobre los niveles de expresión de estos genes con el tratamiento de 7KCh 15 μM , sí que se observó un incremento de la expresión de *SREBF1* en células tratadas solo con 7KCh. La inhibición de LXR con SR9238 redujo significativamente los niveles de expresión tanto en solitario como en la combinación con 7KCh. Por el contrario, SR9238 incrementó los niveles de expresión de *CYP46A1* y, aunque no fue significativo, se observó un ligero descenso en la expresión de la enzima en el tratamiento con 7KCh en solitario con respecto al control. En cuanto a *APOE*, se vio cierta regulación positiva con 7KCh. Sin embargo, debido a la gran variabilidad entre experimentos, no se obtuvo ningún resultado significativo.

A continuación, se comprobó la capacidad del tratamiento de SR9238 de contrarrestar la inflamación y la muerte celular inducida por 7KCh en la retina. Se evaluó la viabilidad de las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A tratadas con SR9238 1-10 μM y 7KCh 15-20 μM (células mRPE y RF/6A) o 7KCh 12-15 μM (células ARPE-19) mediante ensayo MTS (Figura R.34A). A concentración 10 μM la inhibición de LXR redujo significativamente la toxicidad inducida por 7KCh 15 μM en células mRPE, pero ningún efecto fue observado en el tratamiento con 7KCh 20 μM . En células ARPE-19, las tres concentraciones de SR9238 utilizadas fueron capaces de proteger a las células de la toxicidad del 7KCh a concentración 12 μM , pero no a 15 μM . Por el contrario, tanto SR9238 5 μM como 10 μM atenuaron en células RF/6A la muerte celular inducida por 7KCh 15 μM y 20 μM .

Para evaluar el efecto de la inhibición de LXR sobre la inflamación inducida por 7KCh, se cuantificaron los niveles de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* Y *VEGFA* mediante RT-qPCR, y los niveles de secreción al medio de CXCL2, IL-6, IL-8 y VEGF-A mediante ensayo ELISA en células mRPE tratadas con SR9238 10 μM y 7KCh 15 μM (Figura R.34B y R.34C). El tratamiento combinado con SR9238 redujo significativamente los niveles de expresión de las 4 citoquinas evaluadas (Figura R.34B), pero solo atenuó la secreción al medio de IL-6 e IL-8 (Figura R.34C). Si se comparan estos resultados con los obtenidos con el SA (Figuras R.29 y R.30), la capacidad del tratamiento con SR9238 de reprimir la inflamación y toxicidad inducidas por 7KCh es menor que la del SA. No obstante, estos resultados sugieren que una parte de la inhibición que el SA ejerce sobre el 7KCh se deba a la modulación de LXR.

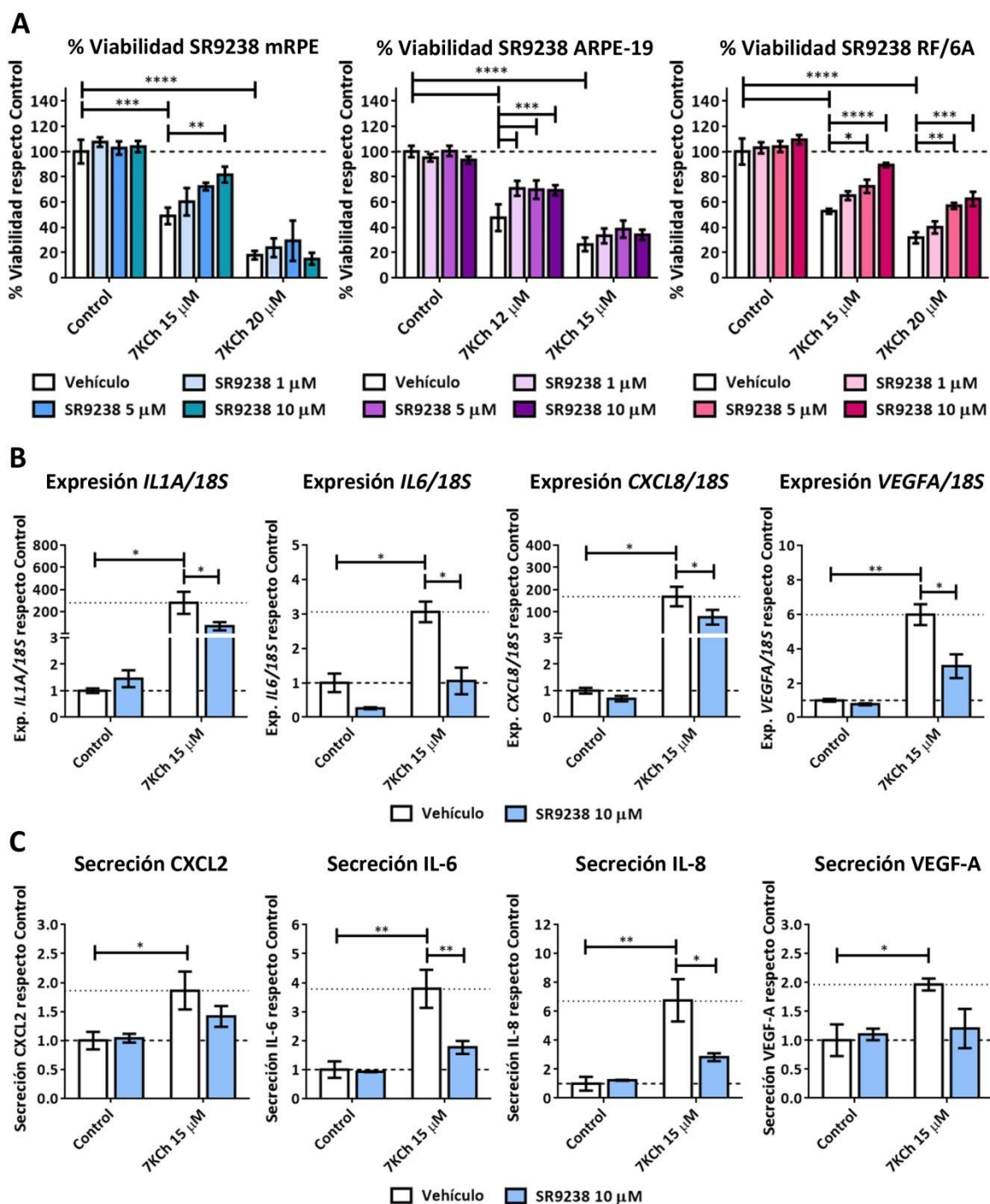


Figura R.34. Efecto del tratamiento con SR9238 sobre la toxicidad e inflamación inducidas en respuesta a 7KCh en células de retina. **(A)** Ensayo MTS para determinar la viabilidad en células mRPE (azul), ARPE-19 (morado) y RF/6A (rosa) control y tratadas con 7KCh 15-20 μM (mRPE y RF/6A) o 12-15 μM (ARPE-19), y/o SR9238 1-10 μM . **(B)** Cuantificación mediante RT-qPCR de los niveles de expresión de *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* y *VEGFA* normalizados con la expresión del RNA ribosomal *18S* en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μM y/o SR9238 10 μM . **(C)** Detección mediante ELISA de los niveles de secreción de CXCL2, IL-6, IL-8 y VEGF-A en células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μM y/o SA 10 μM . Los tratamientos se mantuvieron durante 48 h en el ELISA y durante 24 h en el resto de experimentos. El tratamiento con SR9238 se añadió con pretratamiento de 2 h con respecto al 7KCh. El grupo vehículo en las gráficas representa el control (control-vehículo) y el 7KCh en solitario (7KCh-vehículo). Los datos se presentan como la media \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. Las líneas discontinua y punteada (en B y C) representan el valor del control y el 7KCh, respectivamente. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

3.7. El estrés de retículo endoplasmático inducido por 7KCh se reduce con la adición de SA

En el análisis del transcriptoma de las células mRPE tratadas con SA y 7KCh se observó una disminución en la expresión de varios genes involucrados en la respuesta UPR inducidos por 7KCh (Tabla R.1), tales como *ASNS*, *ATF3*, *ERN1* (IRE1) o *HSPA5* (GRP78), entre otros (Tabla R.4). Mediante Western blot se comprobó el efecto del tratamiento con SA 10 μM sobre la acumulación de GRP78 en muestras de células mRPE tratadas con 7KCh 20 μM en solitario y con SA 10 μM durante 6 h, 12 h o 24 h (Figura R.35A).

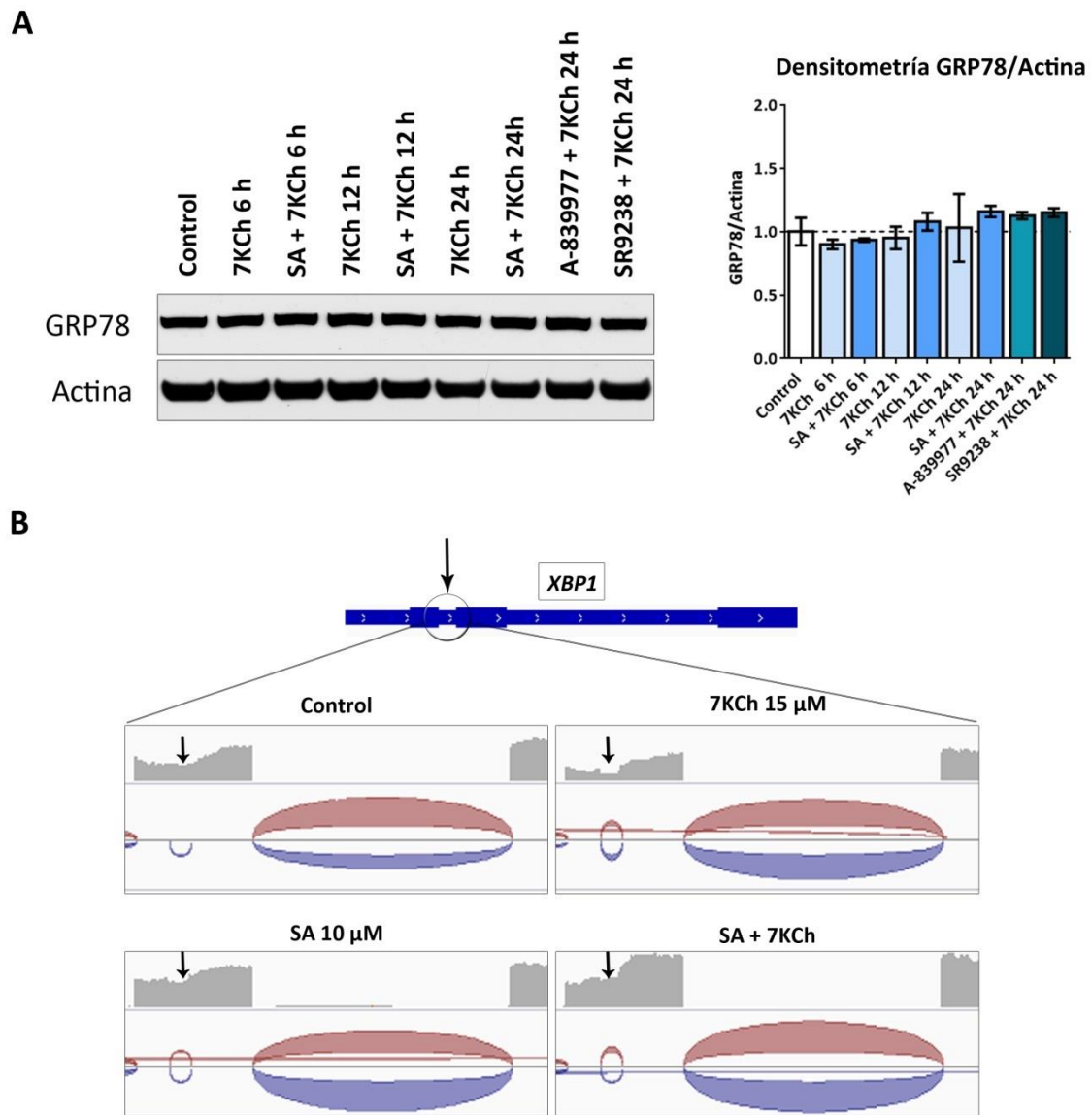


Figura R.35. Atenuación de la respuesta UPR inducida por 7KCh con el tratamiento con SA en células mRPE. **(A)** Estimación mediante Western Blot y densitometría de los niveles de GRP78 en células mRPE control y tratadas con 7KCh 20 μM en solitario y en combinación de SA 10 μM a 6-24 h, y en combinación de A-839977 5 μM y SR9238 10 μM a 24 h. Los niveles de GRP78 se normalizaron con respecto a los de Actina. Los datos se presentan en la gráfica como la media \pm SEM de 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control. **(B)** *Splicing* de *XBP1* detectado en muestras de RNA seq de células mRPE control y tratadas durante 24 h con 7KCh 15 μM y/o SA 10 μM . La distribución de las lecturas de *XBP1* se representa a través del software IGV (*Integrative Genome Viewer*). Las flechas negras indican la posición en la que se realiza el *splicing*.

Resultados

De manera complementaria también se añadieron los tratamientos con el inhibidor de P2X7 (A-839977) y el agonista inverso de LXR (SR9238) y 7KCh 20 μ M durante 24 h. De nuevo, no se observó ningún cambio significativo en los niveles de GRP78 con ninguno de los tratamientos ni tiempos evaluados. Por otro lado, la adición de SA 10 μ M fue capaz de prevenir el *splicing* de *XBP1* inducido por 7KCh 15 μ M en las células mRPE (Figura R.35B), mostrando un efecto inhibitorio del SA sobre la respuesta UPR inducida por el 7KCh.

3.8. El tratamiento con SA evita la fosforilación de JNK y p38 inducida por el 7KCh

Los datos de la secuenciación RNA seq mostraron una disminución de los niveles de expresión de varios genes asociados con rutas de señalización proinflamatorias con el tratamiento combinado de SA y 7KCh con respecto al 7KCh en solitario (Tabla R.4). De esta manera, se observó un descenso en los niveles de expresión de varias citoquinas (*CXCL2*, *IL1A*, *IL6*, *VEGFA*), así como de genes asociados con la activación de las vías de NF κ B y MAPK (*EGFR*, *FOSB*, *MYC*, *RAP1B*, *RASGRF1*, *RPS6KA2*, *RRAS2*, *TLR4*, *TRAF1*).

En términos generales, se observó una disminución de la activación de la vía clásica de las MAPK (Figura R.36). Para valorar el efecto del SA sobre la activación de JNK y p38 inducida por 7KCh, se midieron los niveles de fosforilación de ambas proteínas en células mRPE tratadas con 7KCh 20 μ M en solitario y con SA 10 μ M durante 6 h, 12 h o 24 h, y con A-839977 5 μ M y SR9238 10 μ M a 24 h (Figura R.37). Con respecto a la activación de JNK, el incremento de sus niveles de fosforilación fue significativo con el tratamiento de 7KCh 20 μ M en todos los tiempos estudiados, observándose los niveles más altos a las 12 h (Figura R.37A). A las 24 h, sin embargo, comenzó a observarse una disminución importante en los niveles de p-JNK indicando, de nuevo, una caída en la activación de JNK cuando la muerte celular es elevada. El tratamiento combinado con SA 10 μ M atenuó la fosforilación de JNK a las 6 h y 12 h, aunque a las 24 h no hubo cambios significativos ni con SA ni con los dos inhibidores.

Por otro lado, la fosforilación de p38 fue detectada a las 12 h y 24 h de tratamiento con 7KCh 20 μ M, obteniéndose de nuevo la máxima fosforilación a las 12 h (Figura R.37B). No obstante, aunque disminuyó ligeramente, la fosforilación de p38 a las 24 h fue prácticamente idéntica a la de las 12 h. La adición de SA 10 μ M atenuó la activación de p38 a las 12 h y 24 h. En esta ocasión, además, la inhibición de P2X7 con A-839977 5 μ M también disminuyó significativamente los niveles de p-p38, en concordancia con la relación observada previamente con ambas moléculas y la activación de la piroptosis mediada por GSDME (Figura R.20). Por el contrario, ningún efecto fue observado con el agonista inverso de LXR a concentración 10 μ M. Estos datos ponen de manifiesto la capacidad del SA de inhibir la respuesta inflamatoria del 7KCh y resaltan de nuevo, la implicación de p38 tanto en la respuesta inflamatoria como en la citotóxica.

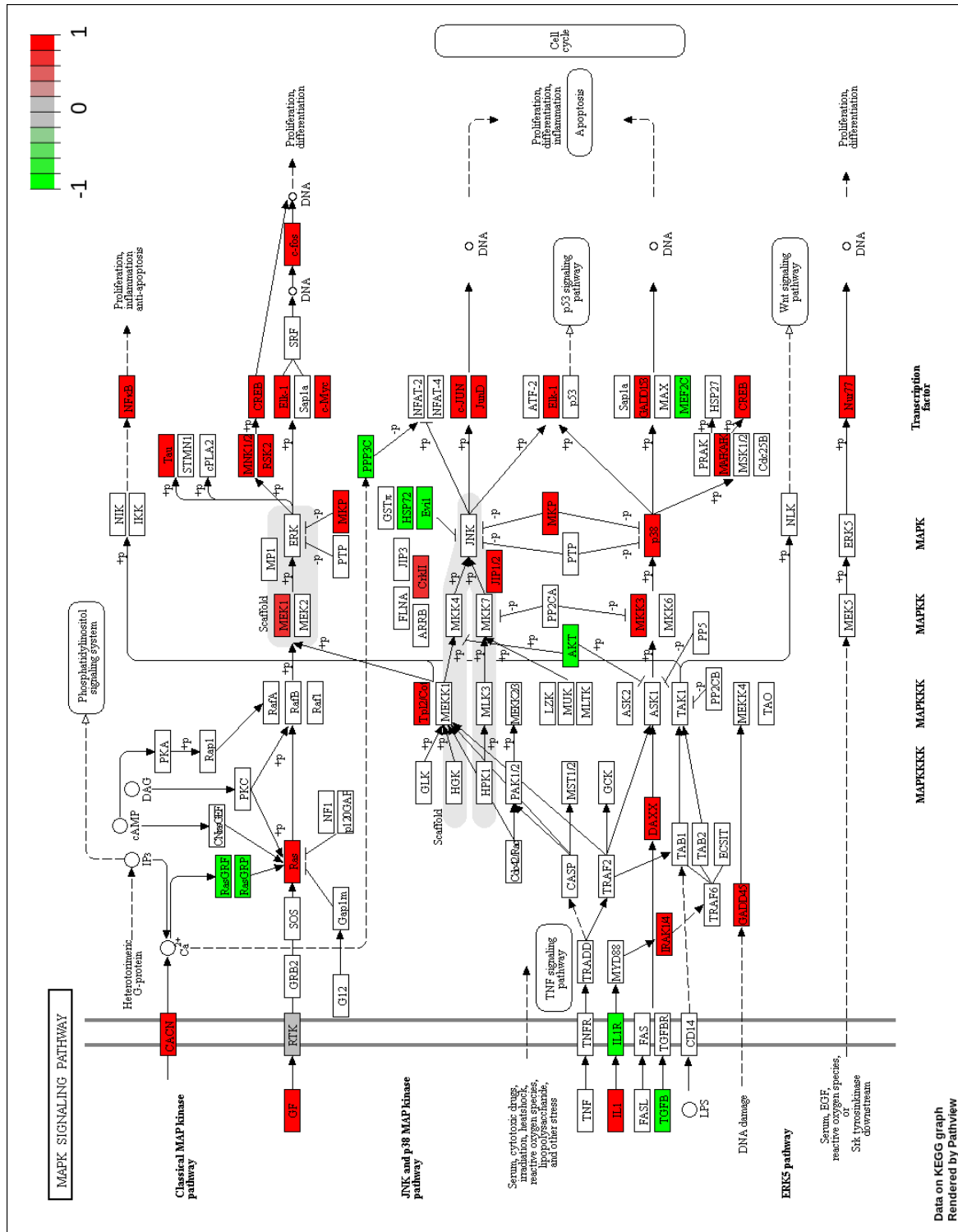
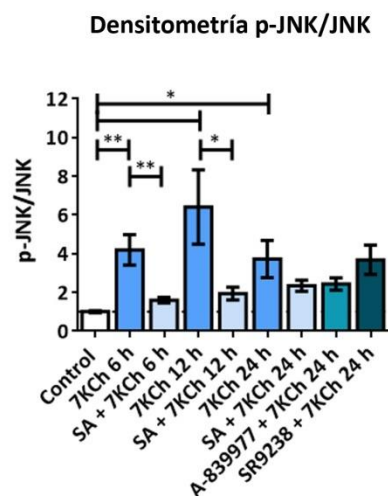
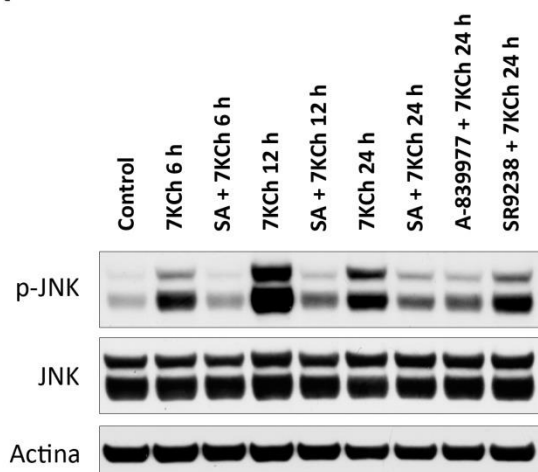


Figura R.36. Ruta de señalización de las MAPK regulada por la exposición durante 24 h a SA 10 μM y 7KCh 15 μM con respecto a la alteración causada por 7KCh 15 μM en solitario en células mRPE. En rojo, las proteínas asociadas a genes cuya expresión se incrementa en el análisis del transcriptoma. En verde, las proteínas asociadas a los genes cuya expresión se reduce. Imagen reimpressa con el permiso de KEGG. *Copyright* 2013, KEGG, Kyoto, Japón.

A



B

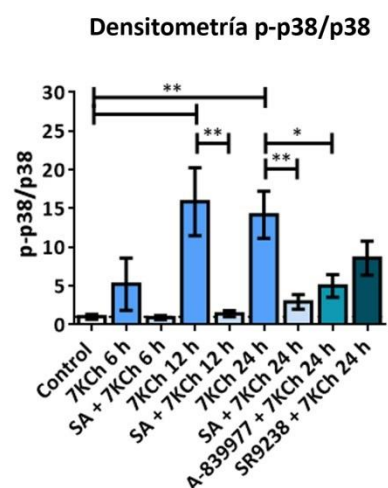
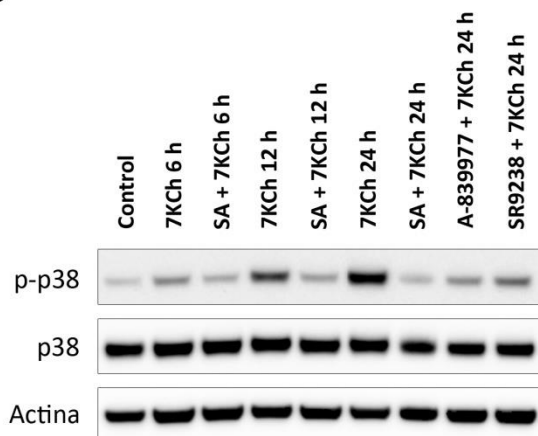


Figura R.37. Atenuación con el tratamiento con SA de la activación de JNK y p38 inducida por 7KCh en células mRPE. Estimación mediante Western Blot y densitometría de los niveles de (A) p-JNK y JNK total, y de (B) p-p38 y p38 total en células mRPE control y tratadas con 7KCh 20 μ M en solitario y en combinación de SA 10 μ M a 6-24 h, y en combinación de A-83977 5 μ M y SR9238 10 μ M a 24 h. Los niveles de p-JNK se normalizaron con los de JNK total y los de p-p38 con los de p38 total, previamente normalizados con respecto a los de Actina. Los datos se presentan en las gráficas como la media \pm SEM de 3 experimentos independientes normalizados con respecto al control. La línea discontinua representa el valor del control.

3.9. El SA atenúa la inducción de los procesos necróticos y piroptóticos activados en respuesta a 7KCh

El tratamiento con SA 10 μ M en combinación de 7KCh 15 μ M redujo en células mRPE el incremento de expresión de varios genes asociados con muerte celular aumentados por el tratamiento de 7KCh en solitario, como *CASP1*, *DFNA5*, *PMAIP1*, *TNFRSF10B* y *TP53I3*. La adición de SA también moduló la expresión de otros genes de muerte celular interesantes no incrementados por 7KCh 15 μ M, como *SQSTM1* o *PARP1*. Para valorar con más profundidad el efecto inhibitorio que ejerce el SA sobre la toxicidad provocada por 7KCh en células de retina, se

estudió la capacidad este ácido graso ciclopropeno de evitar la activación de los procesos necróticos (Figura R.38) y pirotóticos (Figuras R.39 y R.40).

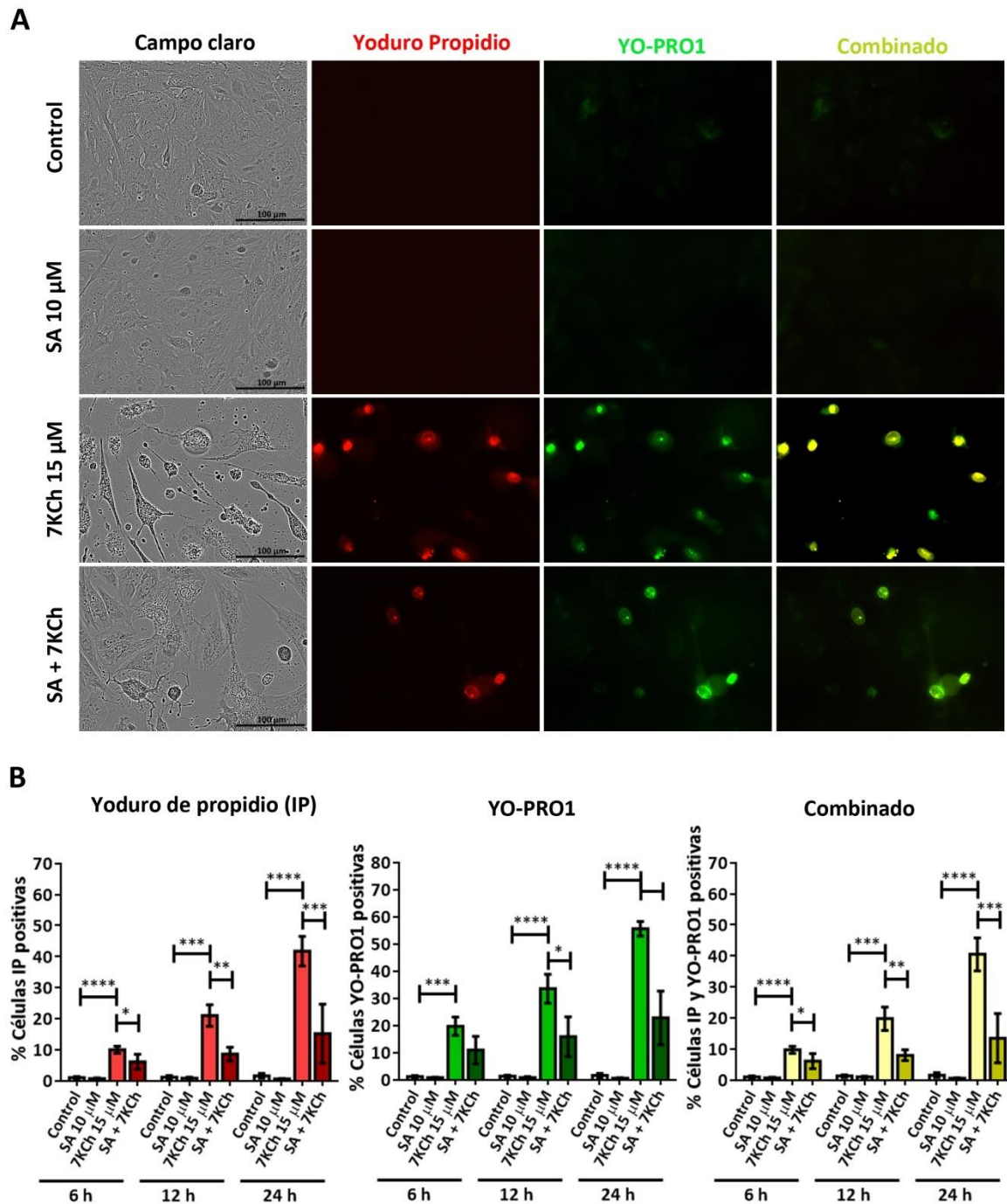


Figura R.38. Atenuación con el tratamiento de SA de la necrosis inducida en respuesta a 7KCh en células mRPE teñidas con yoduro de propidio (rojo) y YO-PRO1 (verde). (A) Imágenes representativas obtenidas *in vivo* en campo claro y fluorescencia de células mRPE control y tratadas con 7KCh 15 μM y/o SA 10 μM a las 24 h de tratamiento, utilizando el equipo Incucyte®. El combinado (amarillo) representa la fluorescencia conjunta de yoduro de propidio y YO-PRO1. (B) Porcentaje de las células teñidas con yoduro de propidio (IP), YO-PRO-1 y ambos fluorocromos (combinado) a 6 h, 12 h y 24 h con respecto al número total de células cuantificadas en campo claro. Datos expresados como la media ± SEM de 4 campos independientes. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

Resultados

Las células mRPE fueron tratadas con SA 10 μM y 7KCh 15 μM y teñidas simultáneamente con yoduro de propidio y YO-PRO1 (Figura R.38). El número total de células marcadas con cada uno de los fluorocromos se contabilizó a 6 h, 12 h y 24 h con respecto al número total de células observadas en campo claro. De nuevo, con el tratamiento de 7KCh 15 μM en solitario se observó una internalización tanto de yoduro de propidio (rojo) como de YO-PRO1 (verde) desde las 6 h de tratamiento, obteniéndose unos porcentajes de internalización de los dos marcajes similar y proporcional al observado anteriormente con el estudio de la inhibición de P2X7 (Figura R.19). En cuanto al tratamiento conjunto de SA y 7KCh, la adición de SA 10 μM disminuyó significativamente la internalización de yoduro de propidio en los tres tiempos evaluados. A partir de las 12 h de tratamiento, el SA también fue capaz de disminuir significativamente la entrada de YO-PRO1 en la célula. Estos datos indican que el SA es capaz de atenuar la necrosis inducida por 7KCh desde el principio y, además, podría estar disminuyendo la activación del receptor P2X7, ya que se observa una disminución de la internalización de YO-PRO1.

En segundo lugar, se evaluó el papel del SA en el bloqueo de la piroptosis mediada por GSDME en respuesta a 7KCh. De entrada, los datos de la secuenciación mostraron una disminución en los niveles de *DFNA5*, gen que codifica para GSDME, con la adición de SA. Además de *DFNA5*, también se observó un descenso en los niveles de expresión de varios otros genes cuya transcripción es activada por p53 (Figura R.39), indicando, aunque de manera indirecta, la regulación negativa de p53.

A continuación, se determinó mediante Western Blot si el tratamiento con SA era capaz de evitar el procesamiento y activación de GSDME y Caspasa 3 en células expuestas a 7KCh 20 μM con o sin SA 10 μM durante 6 h, 12 h o 24 h (Figura R.40A). De forma complementaria también se añadieron los tratamientos de 7KCh 20 μM con A-839977 5 μM y SR9238 10 μM a 24 h. El procesamiento del extremo N-terminal de GSDME (N-GSDME) se observó desde las 12 h de tratamiento con 7KCh 20 μM , alcanzando su máximo nivel de activación a las 24 h. El tratamiento conjunto con SA 10 μM atenuó esta activación a las 12 h y 24 h, de la misma manera que el tratamiento con A-839977 5 μM a las 24 h. El tratamiento con SR9238 10 μM , aunque en menor medida, también redujo el procesamiento de GSDME. Sin embargo siguió observándose cierta activación de GSDME. En cuanto a la activación de Caspasa 3, su procesamiento fue detectado únicamente a las 24 h de tratamiento con 7KCh 20 μM (Figura R.40A) y, de nuevo, hicieron falta exposiciones largas de la membrana para poder detectarlo. Además, la activación de Caspasa 3 fue observada con posterioridad a la de GSDME, sugiriendo que debe de haber un mecanismo de activación de GSDME alternativo e independiente de Caspasa 3. Por otro lado, tanto la adición de SA, como la de A-839977 y SR9238, impidieron la activación de Caspasa 3.

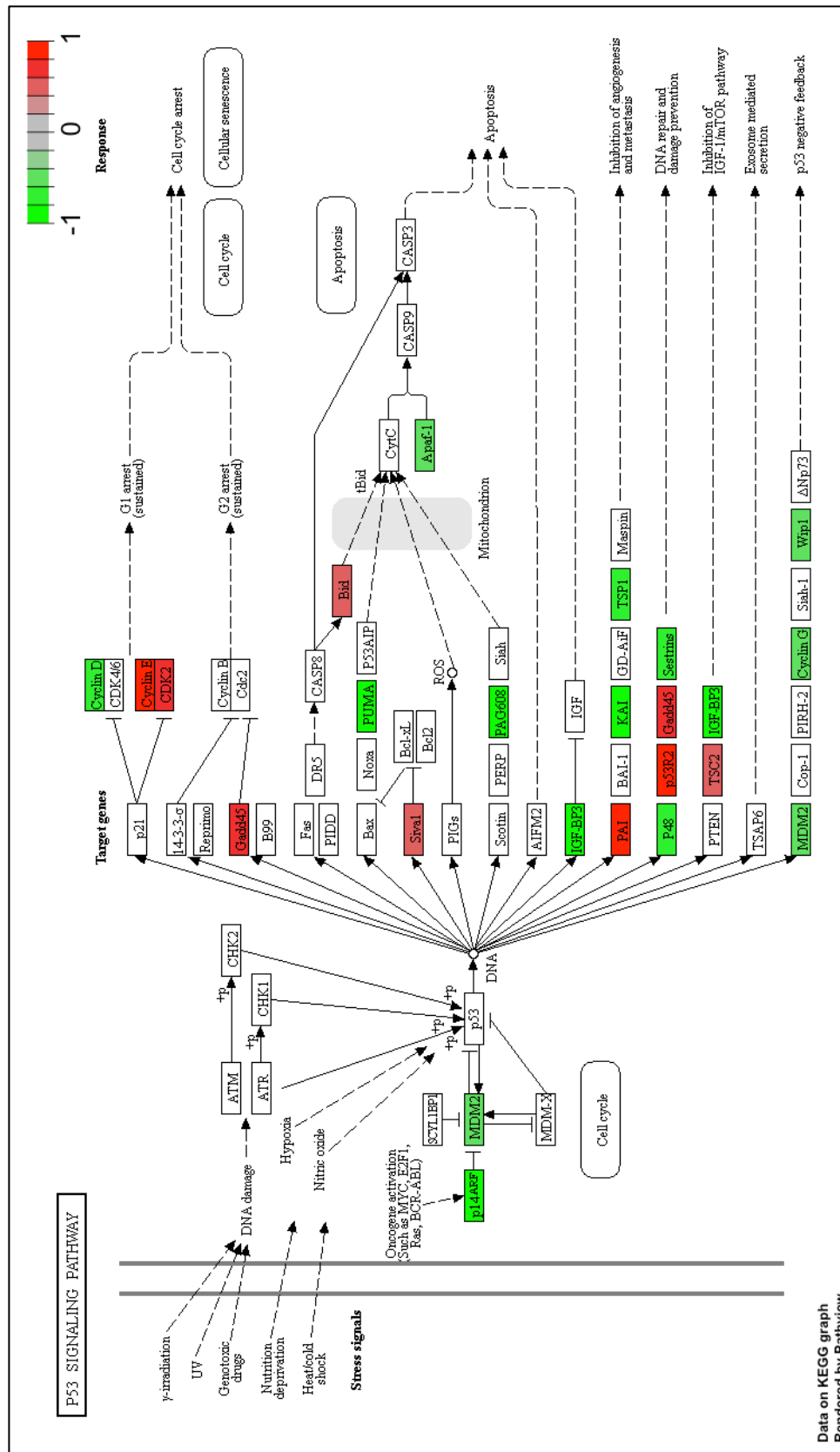
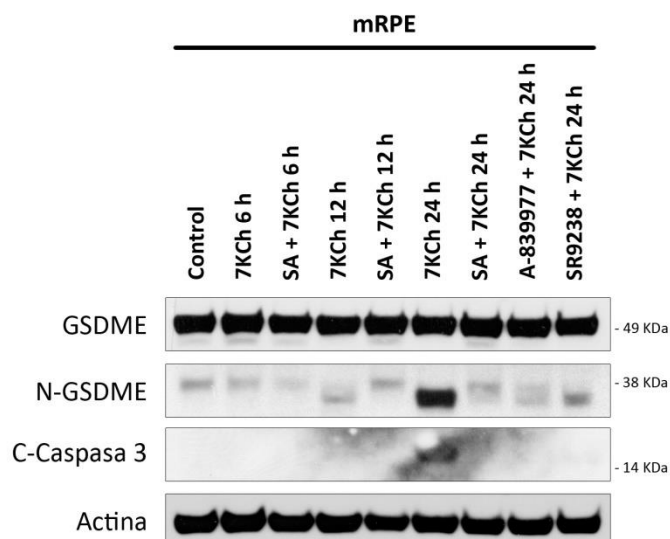


Figura R.39. Vías de señalización asociadas a activación de p53 reguladas por la exposición durante 24 h a SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M con respecto a la alteración causada por 7KCh 15 μ M en solitario en células mRPE. En rojo, las proteínas asociadas a genes cuya expresión se incrementa en el análisis del transcriptoma. En verde, las proteínas asociadas a los genes cuya expresión se reduce. Imagen reimpressa con el permiso de KEGG. Copyright 2013, KEGG, Kyoto, Japón.

A



B

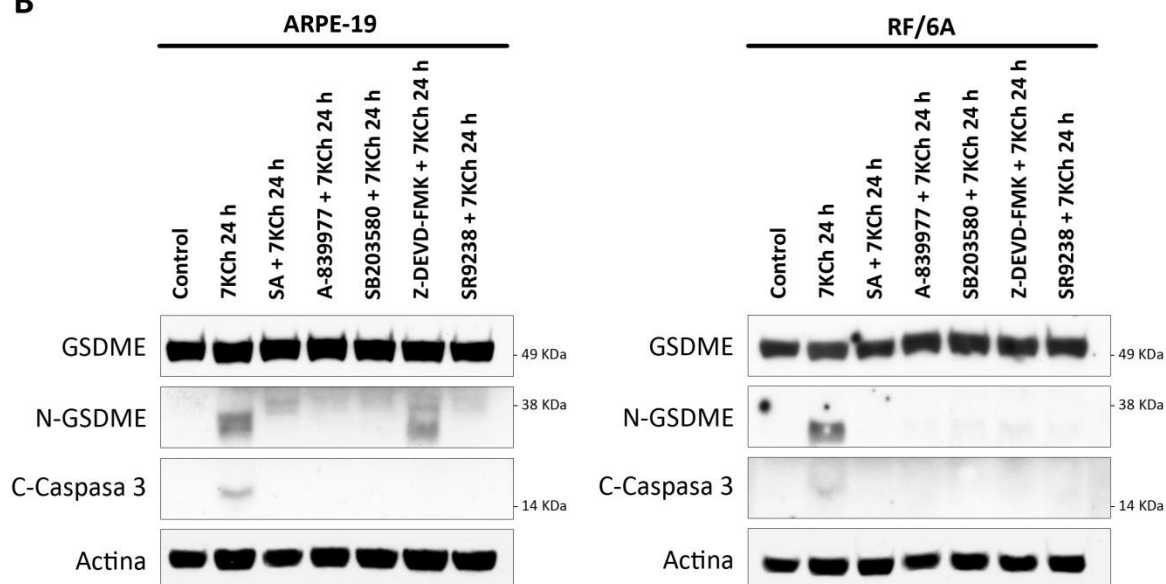


Figura R.40. Atenuación con el tratamiento de SA de la activación de GSDME inducida por 7KCh en células de retina. (A) Detección mediante Western Blot del procesamiento de GSDME (N-GSDME) y Caspasa 3 (C-Caspasa 3) en células mRPE control y tratadas con 7KCh 20 μ M en solitario y en combinación de SA 10 μ M a 6-24 h, y en combinación de A-839977 5 μ M y SR9238 10 μ M a 24 h. (B) Detección mediante Western Blot del procesamiento de GSDME (N-GSDME) y Caspasa 3 (C-Caspasa 3) en células ARPE-19 y RF/6A control y tratadas durante 24 h con 7KCh 12 μ M o 15 μ M, respectivamente, y la combinación de 7KCh con A-839977 5 μ M, SB203580 40 μ M o Z-DEVD-FMK 15 μ M.

Por último, estos resultados fueron validados en células ARPE-19 y RF/6A tratadas durante 24 h con 7KCh 15 μ M o 20 μ M, respectivamente, en solitario y en combinación de SA 10 μ M, A-839977 5 μ M, SB203580 40 μ M, Z-DEVD-FMK 15 μ M o SR9238 10 μ M. (Figura R.40B). Se obtuvo un efecto protector similar con la adición de SA 10 μ M al observado en células mRPE con respecto a la activación de GSDME y Caspasa 3. Por tanto, el tratamiento con SA 10 μ M es capaz de prevenir los dos procesos de muerte celular principalmente activados en respuesta a 7KCh en las células de la retina.

DISCUSIÓN

El 7KCh es un oxisterol implicado en la patogénesis de varias enfermedades neurodegenerativas, tales como la aterosclerosis, el Alzheimer, el Parkinson o la DMAE. Como consecuencia de la edad, en el desarrollo de la patogénesis de estas enfermedades se forman depósitos específicos, como las placas de ateroma en la aterosclerosis y las drusas en la DMAE, en los que se acumulan productos de desecho que deberían ser eliminados (Poli *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2018; Ravi *et al.*, 2021). Entre estos productos de desecho se encuentran el 7KCh, capaz de desencadenar toxicidad e inflamación en las células a las que rodean estos depósitos. Este oxisterol puede provenir de la alimentación o formarse a partir del colesterol por autooxidación o por acción enzimática. En la retina, debido a la constante exposición a la luz, el 7KCh se forma principalmente por fotooxidación, proceso exclusivo de este tejido y que representa un mecanismo adicional de formación de 7KCh (Moreira *et al.*, 2009; Rodríguez and Fliesler, 2009; Rodríguez and Larrayoz, 2010; Deiana *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2018). Dada la estrecha relación entre la acumulación de 7KCh y la patogénesis de la DMAE, el primer objetivo principal planteado en este trabajo ha sido la caracterización de la respuesta a 7KCh en células de la retina.

Por otro lado, se ha visto que en la línea de células RPE humanas ARPE-19, principal modelo celular para el estudio de la DMAE, el tratamiento con SA es capaz de contrarrestar eficazmente el efecto nocivo de este oxisterol (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014). En base a estos resultados, el segundo objetivo principal de este trabajo ha sido el estudio del mecanismo de acción a través del cual el SA es capaz de atenuar la respuesta a 7KCh. El fin último de este trabajo es que en el futuro esta investigación sirva para poder desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de la DMAE.

1. RESPUESTA A 7KCh EN CÉLULAS DE LA RETINA

Lo primero que se observó es que en células de retina tanto la inducción de inflamación como de muerte celular en respuesta a 7KCh depende de la dosis del oxisterol utilizada (Figuras R.1 y R.2), en concordancia con lo previamente descrito (Larrayoz *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2020; Koh *et al.*, 2021; Sul *et al.*, 2021). La activación de inflamación fue evaluada a través del incremento de los niveles de expresión de las citoquinas *IL1A*, *IL6*, *CXCL8* (IL-8) y *VEGFA*, puesto que previamente se había descrito su inducción en respuesta a 7KCh en células ARPE-19 (Larrayoz *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Shi *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2019). A la hora de evaluar la secreción de las citoquinas al medio, debido a problemas para encontrar un kit de ELISA apropiado para detectar la secreción de IL-1 α en células de mono Rhesus, IL-1 α fue sustituida por CXCL2, ya que en los datos de la secuenciación RNA seq se observó un incremento en los niveles de expresión de su gen con el tratamiento de 7KCh (Tabla R.1).

A concentración 15 μ M, el 7KCh fue capaz de reducir en un 50% aproximadamente la viabilidad de las células mRPE, mientras que con la concentración de 7KCh 20 μ M la viabilidad se redujo prácticamente en un 80%. En cuanto a la inflamación, a pesar de que a concentración 20 μ M se produjo un incremento mayor de los niveles de expresión de citoquinas, la muerte celular es tan rápida a esta dosis de 7KCh que las citoquinas no llegan a liberarse al medio (Figura R.1). Estos resultados ponen de manifiesto que la inflamación tiene lugar antes y a concentraciones más bajas que la muerte celular, tal y como se había sugerido previamente (Rodríguez and Larrayoz, 2010), ya que incluso a concentración 12 μ M comienza a verse un

incremento de la expresión de citoquinas en las células mRPE, pero no se observan cambios a nivel de la viabilidad. Por otro lado, las células ARPE-19 resultaron ser ligeramente más sensibles al 7KCh mientras que la línea RF/6A presentó una sensibilidad similar (Figura R.2).

1.1. Genes modulados en la respuesta a 7KCh

El análisis del transcriptoma de las células mRPE tratadas con 7KCh 8 μ M, 15 μ M y 20 μ M durante 24 h mostró una modulación génica dependiente, de nuevo, de la dosis empleada (Tablas A.1, A.2, A.3 y R.1). Con 7KCh 8 μ M únicamente se alteró la expresión de genes asociados con el metabolismo de lípidos y esteroides. Tanto con 7KCh 15 μ M como con 7KCh 20 μ M se observó una regulación positiva de genes asociados con estrés de retículo endoplasmático (respuesta UPR), inflamación (citoquinas, vías de NF κ B y MAPK) y muerte celular (autofagia, apoptosis, necroptosis y piroptosis), entre otros (Figuras R.4 y R.5, Tabla R.1). Estos resultados concuerdan con los datos previos observados en células ARPE-19 (Larrayoz *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2019) y otras líneas celulares (Pedruzzi *et al.*, 2004; Ragot *et al.*, 2011; Ragot *et al.*, 2013; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Olivier *et al.*, 2016; Nury *et al.*, 2018; Tani *et al.*, 2018; Paz *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2020; Koh *et al.*, 2021; Sul *et al.*, 2021) en las que se ha descrito la activación de algunas de estas vías en respuesta a 7KCh, y ofrecen una visión global de la modulación transcripcional que ejerce el 7KCh en las células.

Si se comparan los genes modulados por 7KCh 15 μ M y 20 μ M (Tabla R.1), no solo se registró un mayor número de genes alterados con la concentración más alta de 7KCh, sino que, además, la modulación de los genes comúnmente regulados por ambas concentraciones resultó ser, en general, mayor con 7KCh 20 μ M (en términos de Log₂FC). Una de las hipótesis que se planteó inicialmente es que a concentraciones altas de 7KCh la respuesta tiene lugar más deprisa que a concentraciones de 7KCh más bajas. De esta manera, podrían visualizarse las tres concentraciones de 7KCh utilizadas durante 24 h como tres tiempos diferentes de la respuesta a 7KCh. La dosis de 8 μ M representaría la respuesta inicial donde principalmente se modularía negativamente el metabolismo de lípidos y esteroides. La concentración de 7KCh 15 μ M representaría un tiempo intermedio de la respuesta en el que la modulación del metabolismo de lípidos y esteroides continuaría, pero también habrían comenzado a alterarse las vías de señalización de estrés e inflamación y, en menor medida, las de muerte celular. Por último, con 7KCh 20 μ M la respuesta ya se habría desencadenado por completo, con una modulación superior de las vías alteradas por 7KCh 15 μ M y una activación mayor de las vías de muerte celular. Esto ha sido comprobado en paralelo analizando mediante secuenciación RNA seq el transcriptoma de células mRPE tratadas con 7KCh 15 μ M a distintos tiempos, donde se observó inicialmente una modulación de los genes del metabolismo de lípidos y estrés de retículo, seguida de inflamación y, por último, muerte celular.

Llama la atención, por otro lado, la regulación negativa del metabolismo de lípidos y esteroides. Puesto que los oxisteroides se forman a partir del colesterol (Smith, 1990; Brown *et al.*, 1996), podría esperarse una regulación positiva de la biosíntesis de colesterol en respuesta a 7KCh. Sin embargo, en términos generales, lo que se observa es todo lo contrario. Esta inhibición ya ha sido previamente descrita para otros oxisteroides, como el 25-hidroxicolesterol (Griffiths and Wang, 2022; Yanagisawa *et al.*, 2022), e incluso se ha visto en oligodendrocitos murinos que el 7KCh es capaz de reducir los niveles de los precursores del colesterol, disminuyendo así su síntesis (Leoni *et al.*, 2017; Brahmi *et al.*, 2019). Una posible explicación es que inicialmente el

7KCh necesitase desplazar al colesterol de la membrana plasmática para poder integrarse en los *lipid rafts* y desencadenar su respuesta, y para ello regulase negativamente la síntesis de colesterol (Oikkonen and Hynynen, 2009; Griffiths and Wang, 2022). Una vez que la respuesta ya está lo suficientemente avanzada, esta modulación negativa ya no sería necesaria y por eso con 7KCh 20 μ M a 24 h de tratamiento la alteración de estos genes es menor (Tabla R.1). No obstante, la explicación más plausible es que la célula esté respondiendo de forma errónea a la presencia de 7KCh como un exceso de colesterol, reprimiendo la maquinaria de biosíntesis de esteroides y favoreciendo la salida de colesterol de la célula mediante la activación de LXR. Está descrito que los oxisteroides, al igual que ocurre cuando hay exceso de colesterol en la célula, pueden unirse a INSIG. Como resultado, se evita la escisión y activación de SREBP2 por SCAP y se regula negativamente la biosíntesis de colesterol (Zhang *et al.*, 2021), en concordancia con el efecto observado en células mRPE expuestas a 7KCh.

1.2. Inducción de estrés en la respuesta a 7KCh

Una vez analizados los genes modulados por 7KCh, se evaluó la participación de las vías de señalización asociadas a estos genes en la respuesta a 7KCh. En primer lugar, se valoró la inducción de las respuestas de estrés. La exposición de las células mRPE, ARPE-19 y RF/6A a 7KCh no produjo generación de ROS, pero sí activación del estrés de retículo endoplasmático a través de la respuesta UPR (Figuras R.6 y R.7). La producción de ROS está vinculada con la inducción de estrés oxidativo de mitocondria, peroxisoma y retículo endoplasmático, así como con otras vías de señalización, como la vía de las MAPK o la apoptosis (Cano *et al.*, 2014; Debbabi *et al.*, 2016; Zeeshan *et al.*, 2016), por lo que cabría haber esperado un incremento en la generación de ROS. Sin embargo, los datos obtenidos indicaron que la exposición a 7KCh no promueve la generación de ROS en ninguna de las tres líneas de retina. Estos resultados contradicen las observaciones de Gramajo *et al.* en células ARPE-19 (Gramajo *et al.*, 2010), pero concuerdan con el estudio de Larrayoz *et al.* donde la incubación con 7KCh no tuvo efecto sobre producción de ROS en ninguna de las líneas testadas, incluyendo células ARPE-19 (Larrayoz *et al.*, 2010).

Por otro lado, el estrés de retículo endoplasmático fue detectado a través del incremento de expresión de genes asociados con la respuesta UPR y mediante el *splicing* de *XBP1*. A pesar de producirse un incremento en la expresión de *HSPA5*, esto no se tradujo en un incremento en la acumulación de la proteína resultante GRP78, en discordancia con lo descrito en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014). Por el contrario, sí que se detectó el *splicing* postranscripcional de *XBP1* desde las 3 h de tratamiento con 7KCh 15 μ M (Figura R.6). La proteína resultante, sXBP1, es responsable de la activación de varios genes asociados con la degradación de proteínas desplegadas asociada a retículo endoplasmático. El *splicing* de *XBP1* se produce a través del procesamiento de un intrón de 26 nucleótidos localizados entre las posiciones 531-556, y es inducido por la activación del receptor de la membrana del retículo endoplasmático, IRE1 (Figura I.9). Además de promover el *splicing* de *XBP1*, la activación de IRE1 también es capaz de activar la señalización de la vía de JNK (Ghemrawi and Khair, 2020; Park *et al.*, 2021). Por tanto, a pesar de no detectarse un incremento en los niveles proteicos de GRP78, el hecho de que se produzca el *splicing* de *XBP1* y el aumento de la expresión de varios genes de los genes asociados con esta vía (Tabla R.1) indican que hay activación de la señalización UPR en respuesta a 7KCh.

1.3. Importancia de TLR4, JNK y p38 en las respuesta citotóxica e inflamatoria a 7KCh

A continuación, se evaluó la implicación del receptor TLR4 en la señalización de 7KCh. TLR4 ha sido previamente descrito como principal receptor implicado en la respuesta inflamatoria y citotóxica a 7KCh en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2014). Los datos obtenidos en células mRPE, sin embargo, solo muestran una asociación de TLR4 con la secreción de IL-6 (Figura R.8) y una participación debatible en la citotoxicidad en las tres líneas celulares. CLI-095, inhibidor específico de TLR4, no redujo la toxicidad inducida por 7KCh en las células de retina. Por el contrario, LPS, cuya utilización como inhibidor de TLR4 se basa en la ausencia en células ARPE-19 de las proteínas MD-2 y CD14 (Huang *et al.*, 2014), sí que mostró un efecto citoprotector en las tres líneas. En la respuesta inflamatoria podría estar ocurriendo que, además de TLR4, se estuvieran activando otros receptores que mediaran la respuesta inflamatoria y compensaran la inhibición de TLR4, como los receptores RTKs. Un ejemplo de receptor RTK es EGFR, cuya expresión génica se incrementó en el tratamiento con 7KCh (Tabla R.1) y ha sido previamente asociado a la señalización de este oxiesteroles en células ARPE-19 en el mismo estudio en el que se describió la participación de TLR4 (Huang *et al.*, 2014). Tanto TLR4 como EGFR son capaces de activar la señalización de MAPK y NFκB y promover la secreción de citoquinas (Sokolova and Naumann, 2017; Chen *et al.*, 2018; Rayego-Mateos *et al.*, 2018), de tal manera que la inhibición de uno de los receptores se podría estar contrarrestando a través del otro receptor. En cualquier caso, los resultados obtenidos no respaldan una participación de TLR4 tan importante en la respuesta a 7KCh como ha sido previamente descrita en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2014).

Por el contrario, los resultados obtenidos sí que han validado la activación de las vías de NFκB y MAPK en respuesta a 7KCh previamente descritas en varios tipos celulares (Pedruzzi *et al.*, 2004; Sung *et al.*, 2009; Larrayoz *et al.*, 2010; Tani *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019; Koh *et al.*, 2021). Aunque de manera indirecta, el análisis del transcriptoma en células mRPE mostró un incremento de los niveles de expresión de varios genes inducidos por NFκB, que sugieren la activación y translocación al núcleo de NFκB (Tabla R.1). También se encontraron varios genes modulados positivamente por 7KCh pertenecientes a la vía clásica de las MAPK, además de observarse activación tanto de JNK como de p38 (Figuras R.9, R.10, R.11 y R.37).

Las rutas de JNK y p38 son dos vías de señalización inflamatoria asociadas a MAPK que pueden desencadenar una respuesta citotóxica cuando su activación persiste (Kim and Choi, 2015; Yue and Lopez, 2020). En células mRPE la exposición a 7KCh promovió la fosforilación tanto de JNK como de p38 de manera dosis-dependiente (Figuras R.10 y R.11). La fosforilación de JNK comenzó a disminuir con 7KCh 20 μM, coincidiendo con niveles altos de muerte celular, mientras que la fosforilación de p38 se mantuvo a esta dosis de 7KCh, sugiriendo una participación de p38, pero no de JNK, en la muerte celular inducida por este oxiesteroles. Estas observaciones fueron validadas mediante el uso de inhibidores específicos para cada una de estas proteínas. Tanto la inhibición de JNK como la de p38 redujeron los niveles de citoquinas secretadas al medio, pero solo la inhibición de p38 tuvo un efecto protector sobre la toxicidad. Las diferencias entre la activación de JNK y p38 se vieron de forma más evidente en las muestras de células mRPE tratadas con 7KCh 20 μM durante 6 h, 12 h y 24 h (Figura R.37). En estas muestras, se observó una activación de JNK desde las 6 h de tratamiento con 7KCh y una disminución importante de sus niveles de fosforilación a las 24 h. Por el contrario, la activación de p38 comenzó a apreciarse a las 12 h de tratamiento, y sus niveles de fosforilación se siguieron

manteniendo a las 24 h de exposición al oxisterol. A 24 h de tratamiento con 7KCh 20 μ M, la mayor parte de las células han sufrido o están mostrando signos de muerte celular, mientras que a las 12 h los niveles de toxicidad todavía no son muy elevados. Esto valida que la inflamación se activa antes que la muerte celular y que cuando la toxicidad es muy elevada la inflamación decae. De manera indirecta estos resultados podrían estar sugiriendo, además, que la activación de estrés de retículo que se observa está asociada con la inflamación y no con muerte celular, ya que JNK es activado por IRE1 (Ghemrawi and Khair, 2020) y su inhibición no protege de la muerte celular.

Dado que la activación persistente de ambas rutas de señalización está asociada con muerte celular, cabría preguntarse por qué solo p38 parece tener un papel en la toxicidad inducida por 7KCh en células de retina. JNK y p38 comparten varios activadores, pero hay evidencias que sostienen que ambas vías de señalización pueden inhibirse mutuamente (Hui *et al.*, 2007; Wada *et al.*, 2008; Yue and Lopez, 2020). Los resultados obtenidos muestran que la fosforilación de JNK ocurre antes que la de p38 y comienza a decaer cuando se inicia la activación de p38 (Figura R.37). Lo que podría estar ocurriendo es que la activación de p38 estuviera promoviendo la inhibición de JNK. De esta manera, en células mRPE la respuesta inflamatoria inicial provocada por la exposición a 7KCh estaría mediada por la vía JNK. Posteriormente, se activaría la ruta de p38, que induciría la inhibición de JNK y promovería la activación de las vías de toxicidad. Esto, a su vez, pone de manifiesto el papel que parece tener p38 en la transición de la señalización inflamatoria a la señalización de muerte celular.

1.4. Ausencia de apoptosis y carácter ambiguo de la autofagia en la respuesta a 7KCh

La apoptosis y la oxiapoptofagia son los principales mecanismos de muerte celular descritos para el 7KCh y, en general, para los oxisteroles (Ragot *et al.*, 2011; Ragot *et al.*, 2013; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Chang *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017; Leoni *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Paz *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2020; Yammine *et al.*, 2020a; Koh *et al.*, 2021; Soh and Ong, 2022). La oxiapoptofagia es un tipo de muerte celular que combina activación de apoptosis y autofagia, y su nombre ha sido acuñado para definir la muerte celular inducida en gran parte de los casos por los oxisteroles (Ragot *et al.*, 2011; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Leoni *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Paz *et al.*, 2019; Yammine *et al.*, 2020a; Soh and Ong, 2022). La autofagia en solitario también ha sido asociada con la toxicidad del 7KCh en algunos trabajos, aunque, en ocasiones, su activación es una respuesta defensiva de la célula en lugar de un mecanismo de muerte celular (He *et al.*, 2013; Sudo *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2020; Sul *et al.*, 2021). Los resultados obtenidos en este estudio, sin embargo, no respaldan estas observaciones previas ya que ni la apoptosis ni, consecuentemente, la oxiapoptofagia, parecen ser los principales mecanismos de muerte celular inducidos por el 7KCh en estas células. En primer lugar, los datos del estudio de la autofagia fueron poco esclarecedores en células mRPE, ya que tanto su inhibición como su inducción protegieron a las células de la toxicidad del 7KCh (Figura R.12). En células ARPE-19, por el contrario, sí que se observó una tendencia protectora de la inducción de la autofagia (Figura R.12) en consonancia con estudios previos donde se ponía de manifiesto el carácter protector de la autofagia en éstas células (Mitter *et al.*, 2014; Saadat *et al.*, 2014; Mehrzadi *et al.*, 2020; Garcia-Garcia *et al.*, 2022).

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular que requiere de la síntesis de proteínas, tales como BAX, PUMA o NOXA, para poder desencadenarse (Nikoletopoulou *et al.*, 2013; Tang

et al., 2019). Cuando la síntesis de proteína fue inhibida con CHX, no se observó ningún efecto sobre la toxicidad del 7KCh, ni en células mRPE, ni en células ARPE-19 (Figura R.13). Sin embargo, los datos obtenidos a partir de la secuenciación del transcriptoma sí que mostraron un incremento en los niveles de expresión de estos genes (Tabla R.1), especialmente con 7KCh 20 μ M. La inhibición de Caspasa 3 no fue capaz de atenuar la muerte celular inducida por 7KCh en células mRPE. Aunque se observó procesamiento de Caspasa 3 mediante Western Blot en las tres líneas de retina (Figuras R.20, R.21 y R.40), fueron necesarias exposiciones prolongadas de las películas (exposiciones superiores a 1 h de revelado) para visualizar las bandas, las cuales, además, aparecieron con posterioridad a la inducción de la muerte celular (Figura R.40). Esto sugiere que aunque Caspasa 3 se procese, su activación no es determinante para la inducción de la muerte celular inducida por 7KCh, ya que, además, a las 24 h de tratamiento no se observa el patrón de fragmentación del DNA en escalera característico de la apoptosis con ninguna de las dosis utilizadas (Figura R.14). Por tanto, aunque hay cierta inducción de la apoptosis en respuesta a 7KCh, su activación parece tardía y no decisiva para desencadenar la muerte celular inducida por este oxisterol en células de retina.

Por el contrario, la utilización de inhibidores de Caspasa 2 sí que fue capaz de atenuar esta respuesta. Caspasa 2 es una caspasa iniciadora de la apoptosis muy conservada entre especies que, al igual que el resto de proteínas de esta familia, se activa por escisión. En concreto, Caspasa 2 es procesada en un fragmento de 19-12 KDa (p19, p12) que contiene el centro catalítico de la enzima, y en un fragmento intermedio de unos 30 KDa (p30) (Bouchier-Hayes and Green, 2012; Fava *et al.*, 2012; Vigneswara and Ahmed, 2020). Cuando se evaluó su activación en células mRPE, se observó su procesamiento tanto en las células tratadas con 7KCh como en las células control (Figura R.13), sugiriendo cierta activación constitutiva de Caspasa 2 en estas células y unas implicaciones posiblemente ajenas a la apoptosis. Además de en muerte celular, se ha descrito la implicación de Caspasa 2 en otros procesos celulares y moleculares, como inflamación, la regulación del ciclo celular y la reparación del DNA, el metabolismo de lípidos o el envejecimiento, siendo incluso capaz de inhibir la apoptosis bajo ciertos estímulos (Logette *et al.*, 2005; Bouchier-Hayes and Green, 2012; Fava *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2018; Vigneswara and Ahmed, 2020). En células Jurkat (linfocitos T inmortalizados) se ha descrito que la inhibición de p38 evita el procesamiento de Caspasa 2 (Mishra and Karande, 2014). En un estudio anterior, además, se mostró que Caspasa 2 es capaz de activar a NF κ B y p38 formando un complejo con TRAF2 y RIP1, y de manera independiente a su actividad proteolítica (Lamkanfi *et al.*, 2005; Vigneswara and Ahmed, 2020). Si se extrapolan estas observaciones a los resultados obtenidos en células mRPE, quizás Caspasa 2 también esté participando en la activación de p38 y la protección que ejerce su inhibición sobre la toxicidad del 7KCh se deba a la inhibición parcial de p38 en lugar de a la activación y a la inducción de la apoptosis.

1.5. Inducción de procesos necróticos en la respuesta a 7KCh

A pesar de estar poco estudiada como mecanismo de muerte celular inducido por 7KCh (Ghelli *et al.*, 2002; Olivier *et al.*, 2016; Paz *et al.*, 2019; Koh *et al.*, 2021), se comprobó la participación de la necrosis como mecanismo alternativo a la apoptosis. El tratamiento con 7KCh en células mRPE, ARPE-19 y RF/6A incrementó la internalización y el número de núcleos teñidos con yoduro de propidio, los cuales mostraron una morfología necrótica (Figuras R.15, R.19 y R.38). Esta necrosis, además, parece estar asociada a la activación del purinoceptor P2X7, ya que

la inhibición de este receptor disminuyó significativamente la internalización de yoduro de propidio en células mRPE (Figura R.19). Además, gran parte del marcaje del fluorocromo YO-PRO1, asociado con la apertura de P2X7, colocalizó con el marcaje de yoduro de propidio. Los purinoceptores como P2X7 son receptores activados por ATP que actúan como canales de iones y forman macroporos que permiten la entrada de grandes moléculas, como la de la sonda fluorescente YO-PRO1 (Kopp *et al.*, 2019). Están asociados a la activación de inflamación y diversos tipos de muerte celular, entre los que se incluye tanto la apoptosis como la necrosis (Kerur *et al.*, 2013; Olivier *et al.*, 2016; Adinolfi *et al.*, 2018; Kopp *et al.*, 2019). En células ARPE-19, la asociación entre la necrosis inducida por 7KCh y mediada por la activación de P2X7 ya había sido previamente descrita (Olivier *et al.*, 2016) y, al igual que en este caso, la activación de P2X7 resultó ser independiente de la activación de panexina 1 (Figura R.18).

Por otro lado, se comprobó si la necrosis observada podría estar regulada. La necroptosis o necrosis programada es un mecanismo de muerte celular mediada por activación de receptores de muerte, RIPK1, RIPK3 y MLKL, entre otras proteínas (Nikoletopoulou *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2019). El incremento en respuesta a 7KCh de los niveles de expresión del gen *TNFRSF10B* (Tabla R.1), que codifica para el receptor de muerte TRAILR2, y la participación minoritaria de la apoptosis sugerían la posibilidad de que la necrosis observada estuviese controlada. La inhibición de RIPK1 y MLKL fue capaz de atenuar la muerte celular inducida por 7KCh 15 μ M (en células mRPE y RF/6A) y 12 μ M (en células ARPE-19), pero no tuvo ningún efecto cuando se utilizó una concentración más elevada de 7KCh, sugiriendo una regulación parcial de la vía que desaparece al incrementar la concentración de 7KCh (Figura R.16). No obstante, sería necesario un estudio más exhaustivo de la necroptosis para validar estas observaciones mediante la detección, por ejemplo, de la activación y fosforilación de MLKL, proteína efectora de la ruta. En conjunto estos resultados indican que al menos una parte importante de la señalización de muerte celular inducida por 7KCh en células de retina está mediada por procesos necróticos.

1.6. GSDME como mediador de la piroptosis inducida por 7KCh

Por último, se valoró la participación de la piroptosis en la respuesta citotóxica inducida por 7KCh en las células de la retina. La piroptosis es un mecanismo de muerte celular inflamatoria. La vía canónica o clásica se caracteriza por la activación del inflammasoma de NLRP3, responsable de la activación de Caspasa 1. Una vez activada, Caspasa 1 promueve el procesamiento de GSDMD, cuyo extremo N-terminal forma poros en la membrana a través de los cuales se liberan IL-1 β , IL-18 y todo el contenido citosólico. Además de Caspasa 1, también Caspasa 4 y Caspasa 5 son capaces de procesar a GSDMD y activar la piroptosis (Feng *et al.*, 2018; Orning *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2019). A pesar de que se ha reportado en varias ocasiones la inducción del inflammasoma de NLRP3 en respuesta a 7KCh (Huang *et al.*, 2014; Indaram *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2015), hasta el momento no se ha establecido ninguna asociación directa entre el 7KCh y la piroptosis. Los datos obtenidos en este estudio mostraron un incremento en los niveles de expresión de *CASP1*, *CASP4* e *IL1B* en células mRPE, además de la atenuación de la toxicidad del 7KCh con la inhibición de Caspasa 1, aunque no de Caspasa 5 (Tabla R.1, Figura R.17). Sin embargo, no se detectó expresión de *NLRP3* y en ninguna de las tres líneas se observó un incremento en los niveles de expresión de *IL18* o la forma activa de GSDMD, sugiriendo que, a pesar de observarse una activación de Caspasa 1, la vía de piroptosis canónica no está involucrada en la respuesta a 7KCh.

No obstante, se decidió profundizar en la posibilidad de una activación de la piroptosis alternativa.

Además de con procesos necróticos, el receptor P2X7 ha sido relacionado con la activación del inflammasoma de NLRP3 y la piroptosis (Adinolfi *et al.*, 2018; Kopp *et al.*, 2019). La inhibición de este purinoceptor disminuyó significativamente la muerte celular inducida por 7KCh en las tres líneas de retina y atenuó la liberación de IL-6 en células mRPE (Figuras R.18). Además, una parte del marcaje con YO-PRO1 observado no colocalizó con el marcaje de yoduro de propidio (Figura R.19), sugiriendo que, a parte de la necrosis, P2X7 pueda estar regulando otros procesos de muerte celular. Por otro lado, los datos de la secuenciación del transcriptoma mostraron una regulación positiva de *DFNA5* con 7KCh (Tabla R.1), gen que codifica para GSDME. Esta proteína pertenece a la misma familia de proteínas que GSDMD y también actúa como proteína efectora de la piroptosis. La escisión del extremo N-terminal de GSDME en un fragmento de 35 KDa es inducida por acción de Caspasa 3 en lugar de Caspasa 1, pudiendo activarse de manera independiente al inflammasoma de NLRP3 (Feng *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019; Orning *et al.*, 2019; Jiang *et al.*, 2020; De Schutter *et al.*, 2021; Liao *et al.*, 2022).

En las tres líneas de retina tratadas con 7KCh se observó el procesamiento de GSDME y de Caspasa 3 (Figuras R.20, R.21 y R.40). Sin embargo, como se ha mencionado previamente, para la detección de Caspasa 3 activa fueron necesarias exposiciones largas, no siendo así el caso de la visualización del procesamiento de GSDME. Además, al contrario de lo que cabría esperar, en las muestras de células mRPE tratadas con 7KCh 20 μ M a distintos tiempos se observó que, mientras que a las 12 h de exposición a 7KCh ya se detectaba activación de GSDME, el procesamiento de Caspasa 3 no fue visualizado hasta las 24 h (Figura R.40). Del mismo modo, ni la inhibición de Caspasa 1, ni de Caspasa 2 o Caspasa 3 fue capaz de atenuar la activación de GSDME en células mRPE (Figura R.20). Esto plantea la implicación de una proteína alternativa a Caspasa 3 en la activación de GSDME, o que niveles lo suficientemente bajos como para no ser detectados de Caspasa 3 procesada sean suficientes para activar a GSDME. En cualquier caso, parece ser la propia GSDME la que incrementa la activación de Caspasa 3 en un bucle de retroalimentación positiva, ya que se ha descrito que GSDME también puede promover la activación de Caspasa 3 (Jiang *et al.*, 2020; Liao *et al.*, 2022).

En cuanto al procesamiento de GSDME, llama la atención la aparición, en algunas ocasiones, de dos bandas intermedias en células mRPE: una banda inferior a la correspondiente a la proteína completa, y otra de unos 38 KDa superior a la correspondiente a GSDME activa (35 KDa). Estas bandas intermedias pueden llegar a visualizarse incluso en el control, sugiriendo cierto procesamiento basal de la GSDME en condiciones normales, pero sin que la proteína llegue a activarse (Figuras R.20 y R.40). De esta manera, en aquellos tratamientos donde no hay muerte celular ni activación de GSDME, como el control o el tratamiento con 7KCh 20 μ M a las 6 h (Figura R.40), se pueden apreciar estas bandas intermedias. Cuando GSDME comienza a activarse, como es el caso del tratamiento de 12 h con 7KCh 20 μ M, la banda intermedia superior deja de apreciarse, aunque todavía puede observarse la banda intermedia de 38 KDa. Por el contrario, cuando GSDME se ha activado por completo, como en el tratamiento de 24 h con 7KCh 20 μ M, la banda de 35 KDa se detecta de forma más intensa, mientras que las dos bandas intermedias han desaparecido, indicando que GSDME está completamente procesada y activa. La banda intermedia de unos 38 KDa también fue visualizada en células ARPE-19 (Figuras

R.21 y R.40), al igual que la presencia de varias bandas intermedias en algunos estudios previos (Wen *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2023). Por el momento, sin embargo, no hay ningún trabajo que describa si se trata de procesamientos intermedios.

DFNA5 está asociado con el desarrollo de la sordera neurosensorial y en células tumorales se ha visto que actúa como un gen supresor tumoral. En distintos tejidos y tipos celulares se ha descrito que la transcripción de *DFNA5* es inducida por p53 a través de un sitio de unión a esta proteína localizado en el intrón 1 del gen (Masuda *et al.*, 2006; Op de Beeck *et al.*, 2011; Jiang *et al.*, 2020). La regulación y activación de p53 es compleja, ya que presenta varios sitios de fosforilación, acetilación, metilación y ubiquitinación, y es diana de múltiples enzimas. Entre las proteínas capaces de fosforilar a p53 se encuentran JNK y p38 (Jenkins *et al.*, 2012; Jiang *et al.*, 2020). La inhibición de p38, pero no la de JNK, atenuó la activación de GSDME en células mRPE (Figura R.20), sugiriendo, de manera indirecta, que la activación de p53 a través de p38 es responsable del incremento de expresión del gen que codifica para GSDME. Por otro lado, la inhibición de P2X7 disminuyó la fosforilación de p38 y la activación de GSDME (Figuras R.20 y R.37). Esto confirma la implicación de P2X7 en la piroptosis y sugiere que el 7KCh activa en estas células un mecanismo de muerte celular por piroptosis mediado por P2X7, p38 y GSDME. En células ARPE-19 y RF/6A tanto la inhibición de p38 como la de P2X7 mostraron resultados similares sobre la activación de GSDME (Figuras R.21 y R.40), validando estas observaciones.

La activación de GSDME podría explicar por qué, aunque parece haber cierta inducción, la apoptosis no llega a desencadenarse del todo, ya que cuando Caspasa 3 activa a GSDME la respuesta, inicialmente apoptótica, culmina en piroptosis en lugar de en apoptosis. Además, la piroptosis es considerada en ocasiones como una necrosis secundaria o como uno de los tipos de necrosis regulada, y se ha descrito que GSDME es capaz de inducir necrosis (Tixeira *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2020a; Jiang *et al.*, 2020; Wen *et al.*, 2020; De Schutter *et al.*, 2021; Mazlo *et al.*, 2022). De esta manera, la necrosis y la piroptosis que se observan en células de retina en respuesta a 7KCh podrían estar relacionadas. La activación de P2X7 induciría, en primer lugar, la respuesta piroptótica, la cual terminaría desencadenando a su vez la necrosis. Por eso en las células teñidas con YO-PRO1 y yoduro de propidio la internalización de YO-PRO1 en el núcleo ocurre antes que la de yoduro de propidio y siempre hay un porcentaje de células marcadas únicamente con YO-PRO1 que, conforme avanza la muerte celular, se van tiñendo con yoduro de propidio (Figuras R.19 y R.38).

2. SA COMO ANTAGONISTA FUNCIONAL DEL 7KCh EN LA RETINA

Los antioxidantes son el grupo más amplio de moléculas utilizadas para contrarrestar los efectos del 7KCh en distintos tipos de células, entre los que destacan la vitamina E o tocoferol y la NAC (Ragot *et al.*, 2011; Ragot *et al.*, 2013; Nury *et al.*, 2015; Debbabi *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017; Leoni *et al.*, 2017; Sato *et al.*, 2017; Nury *et al.*, 2018; Yammine *et al.*, 2020a; Yammine *et al.*, 2020b; Koh *et al.*, 2021; Sul *et al.*, 2021). La utilización de antioxidantes se basa en su capacidad para eliminar el exceso de ROS producido en respuesta a 7KCh. Sin embargo, en ninguna de las tres líneas de retina la exposición a 7KCh incrementó la formación de ROS (Figura R.7). De los tres antioxidantes utilizados (Vitamina E, trolox y NAC) únicamente la NAC fue capaz de atenuar la muerte celular inducida por 7KCh en células mRPE y RF/6A, sin ningún efecto sobre las células ARPE-19, ni sobre la inflamación inducida por 7KCh en ninguna de las tres líneas (Figuras R.22 y R.23). Probablemente, la protección que se observa con la NAC no se deba a sus

propiedades antioxidantes, ya que de lo contrario se debería haber obtenido un efecto similar con el resto de moléculas. Debbabi *et al.* ya sugirieron la posibilidad de que la protección que observaban con el tratamiento con tocoferol sobre la respuesta a 7KCh no fuera debida al efecto antioxidante, ya que esta protección también la conseguían con ácido oleico, pero no con el trolox, análogo del tocoferol (Debbabi *et al.*, 2016).

Las estatinas también han sido utilizadas anteriormente como antagonistas funcionales del 7KCh. Las estatinas son inhibidores de HMGCR, enzima limitante de la biosíntesis del colesterol, y son ampliamente utilizadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia (Miyashita *et al.*, 2002; Luthra *et al.*, 2008; Martinet *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2017; Neekhra *et al.*, 2020). El tratamiento con pravastatina contrarrestó la toxicidad inducida por 7KCh en las tres líneas de retina pero, al igual que ocurrió con la NAC, no fue capaz de inhibir la inflamación en células mRPE (Figura R.24). No obstante, teniendo en cuenta que el propio 7KCh en solitario es capaz de reducir la expresión del gen que codifica para HMGCR, cabría haber esperado que la pravastatina no tuviera ningún efecto protector sobre el 7KCh. Esto sugiere que, de manera similar a lo observado con la NAC, la pravastatina ejerza su efecto de manera independiente a su actividad principal y esté actuando a otros niveles de la señalización del 7KCh. En cualquier caso, ni los antioxidantes ni las estatinas parecen apropiados para contrarrestar la respuesta a 7KCh en células de retina. Esto abre las puertas al tercer grupo de moléculas utilizadas para atenuar los efectos del 7KCh en diferentes células: los ácidos grasos y derivados, entre los que destaca el SA (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014; Debbabi *et al.*, 2016; Yammine *et al.*, 2020a).

2.1 Efecto del tratamiento con SA en las células de retina

El SA es un ácido graso ciclopropeno que se encuentra mayoritariamente en las hojas de la planta *Sterculia foetida* y es conocido principalmente por su actividad inhibitoria de la enzima del metabolismo de lípidos SCD1 (Gomez *et al.*, 2003; Major *et al.*, 2008; Ortinau *et al.*, 2012; Kadegowda *et al.*, 2013; Ortinau *et al.*, 2013; Herrera-Meza *et al.*, 2017; Pelaez *et al.*, 2020). El efecto del SA en solitario se evaluó en células de retina para descartar posibles efectos adversos derivados de la administración de SA. Incluso a concentraciones elevadas, el SA no produjo toxicidad ni en células mRPE, ni en células ARPE-19 y RF/6A (Figura R.25). Asimismo, el tratamiento con SA fue capaz de proteger parcialmente a las tres líneas de un modelo de muerte celular de estrés oxidativo inducido por exposición a H₂O₂, aunque fue incapaz de evitar la muerte celular apoptótica desencadenada por ST. Esto contrasta con un estudio reciente donde se ha descrito que el SA sí que es capaz de contrarrestar la apoptosis inducida por el tratamiento con fenretinida en células ARPE-19 (William *et al.*, 2022).

Con el fin de profundizar en las rutas de señalización que el SA puede alterar en células de retina, se analizó el transcriptoma de las células mRPE expuestas a SA 10 µM. En primer lugar, se observó una regulación negativa generalizada de genes asociados con biosíntesis de lípidos y esteroides, así como una regulación positiva de genes asociados con el catabolismo de lípidos (Tabla R.2). Estos resultados concuerdan con las propiedades previamente asociadas al SA, ya que en otros modelos se había visto una alteración del metabolismo de lípidos a nivel génico similar tras la administración de SA (Major *et al.*, 2008; Kadegowda *et al.*, 2013; Ortinau *et al.*, 2013). Asimismo, el SA moduló negativamente la expresión de varios genes asociados con muerte celular, la señalización de TLRs y PPAR, y provocó fuerte regulación de genes asociados con la remodelación de la ECM, la adhesión celular y el citoesqueleto de actina, no reportados

anteriormente (Tabla R.2). Esta disminución de la expresión de genes asociados con la ECM, la adhesión y el citoesqueleto de actina, no obstante, no tuvo ninguna repercusión sobre la integridad del epitelio pigmentario, tal y como se observó mediante la localización de ZO-1 en células mRPE (Figura R.28). Esta regulación génica, además, es llevada a cabo independientemente de la capacidad del SA de inhibir a SCD1. El tratamiento con CAY10566, un inhibidor específico de esta enzima, tan solo moduló 11 de los 921 genes alterados por SA y, en la mayoría de los casos, esta regulación fue inversa a la obtenida con SA (Tabla R.3 y Figura R.27), indicando que mecanismos de acción del SA alternativos puedan estar regulando estas alteraciones.

2.2. Regulación parcial del SA sobre la respuesta a 7KCh a través de la modulación de LXR

Tal y como se había observado previamente en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014), el tratamiento con SA redujo la inflamación y la muerte celular inducidas por 7KCh (Figuras R.29, R.30 y R.31). Esta protección resultó ser independiente de la capacidad del SA de inhibir a SCD1, ya que la utilización de CAY10566 no tuvo ningún efecto sobre la toxicidad del 7KCh en ninguna de las tres líneas. Esto concuerda con un estudio reciente realizado en células ARPE-19 en el que el SA protege a las células independientemente de SCD1 (William *et al.*, 2022). En células mRPE, además, fue interesante el hecho de que el SA fuera capaz de atenuar la toxicidad del 7KCh incluso cuando fue añadido con posterioridad al 7KCh (Figura R.31). Esto da validez al uso del SA como tratamiento en enfermedades de la retina, ya que incluso cuando el daño ya se ha producido es capaz de mostrar un efecto protector cuando es añadido en cierta ventana de tiempo.

Para indagar en los mecanismos alternativos a la inhibición de SCD1 mediante los cuales el SA podría estar ejerciendo esta protección en las células de retina, se recurrió de nuevo a la secuenciación del transcriptoma de células mRPE, obteniéndose un gran número de DEGs entre la combinación de SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M, y el 7KCh 15 μ M en solitario. Lo primero que se observó es que la combinación de moléculas provoca una regulación negativa generalizada sobre la expresión de los genes asociados con el metabolismo de lípidos incluso superior a la inducida por el 7KCh en solitario (Tablas R.1 y R.4), en consonancia con lo observado con el SA en solitario (Tabla R.2). Llama la atención, sin embargo, el efecto antagónico entre el 7KCh en solitario y la combinación con SA sobre la modulación de los genes regulados por LXR.

Los receptores LXR (LXR α y LXR β) son receptores nucleares involucrados en la homeostasis del colesterol que actúan como factores de transcripción regulando la expresión de genes del metabolismo de lípidos y esteroides, y del transporte de colesterol (Figura I.8). Forman heterodímeros con los receptores RXR y se activan en respuesta a niveles altos de colesterol favoreciendo su transporte fuera de la célula (Wang and Tontonoz, 2018; Zhao *et al.*, 2021). Entre los ligandos de LXR se encuentran los oxisteroides, cuya unión promueve la transcripción de varios genes, como los casetes de unión a ATP, *SREBF1* o *APOE* (Wang and Tontonoz, 2018). Entre los oxisteroides capaces de unirse a LXR se encuentra el 7KCh, aunque no es uno de sus ligandos más potentes (Moreira *et al.*, 2009). Como ya se ha mencionado anteriormente, la relación entre LXR y 7KCh es controvertida, ya que aunque varios autores describen un papel protector de la activación de LXR frente a la respuesta a 7KCh (Iborra *et al.*, 2011; Aye *et al.*, 2012; Okabe *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2022), otros sugieren que parte de la señalización del 7KCh está mediada por activación de estos receptores (Moreira *et al.*, 2009; Levy *et al.*, 2019). En

general, existe una asociación de LXR con respuestas antiinflamatorias y protectoras. Sin embargo, también se ha descrito, sobre todo en células humanas, que estos receptores podrían promover la secreción de citoquinas y la activación de la muerte celular (Fontaine *et al.*, 2007; Moreira *et al.*, 2009; Waddington *et al.*, 2015; Levy *et al.*, 2019; Sohrabi *et al.*, 2020). Los resultados obtenidos en este estudio respaldan la idea de los receptores LXR como mediadores parciales de la inflamación y muerte celular inducida en respuesta a 7KCh.

En primer lugar, los datos de la secuenciación del transcriptoma en células mRPE mostraron un incremento en los niveles de expresión de *ABCA1* y *ABCG1*, dos de los principales genes regulados por LXR, incluso con la concentración más baja de 7KCh utilizada (Tabla A.3, Tabla R.1). Teniendo en cuenta la suposición de que las concentraciones bajas de 7KCh permiten simular la respuesta temprana a 7KCh, esto sugiere que la activación de LXR es uno de los primeros eventos que ocurren en la respuesta a 7KCh. A medida que se aumenta la concentración, los niveles de expresión de *ABCA1* y *ABCG1* se incrementan y aparecen alterados otros genes que codifican para casetes de unión a ATP, como *ABCC9* o *ABCG2* (Tabla A.2, Tabla R.1). Con 7KCh 20 μ M, además, se observó una modulación de los niveles de expresión del gen que codifica para LXR β (*NR1H2*). Es interesante el caso de *SREBF1* que, aunque solo se vio alterado con 7KCh 20 μ M en los datos del RNA seq, se observó un incremento de sus niveles de expresión con el tratamiento de 7KCh 15 μ M mediante RT-qPCR en células mRPE (Figura R.33, Tabla R.1). El gen *SREBF1* codifica para la proteína SREBP1, un factor de transcripción que activa la expresión de genes involucrados en la lipogénesis. La activación de esta proteína podría explicar por qué con 7KCh 20 μ M la regulación negativa de los genes asociados con biosíntesis de lípidos y esteroides comienza a descender. Además de con el metabolismo de lípidos, parece haber una asociación entre la inducción de la respuesta UPR, la activación de Caspasa 2 y SREBP1/2. La inducción de estrés de retículo endoplasmático promovería la activación de Caspasa 2, quien activaría a SREBP1/2 a través de la proteasa S1P (*site 1 protease*) (Kim *et al.*, 2018). Por otro lado, se ha descrito en el promotor del gen *CASP2* la presencia de una secuencia de reconocimiento de SREBP1/2 (Logette *et al.*, 2005), indicando una regulación cruzada entre Caspasa 2 y SREBP1/2. Extrapolando estas observaciones a la señalización llevada a cabo por el 7KCh en células de retina, la activación de LXR junto con el estrés de retículo endoplasmático podrían estar mediando la respuesta inicial y ser responsables de la inducción de Caspasa 2.

En segundo lugar, el tratamiento conjunto de SA y 7KCh redujo significativamente los niveles de expresión de *ABCA1*, *ABCG1* y *SREBF1* con respecto al 7KCh 15 μ M en solitario, sugiriendo una regulación negativa de LXR con la adición de SA 10 μ M (Tabla R.4). Para profundizar en esta hipótesis, se utilizó el agonista inverso de LXR, SR9238. Los agonistas inversos se caracterizan por unirse al receptor de la misma forma que lo haría un agonista, pero induciendo una respuesta contraria. De esta manera, la utilización de un agonista inverso de LXR reduciría los niveles de expresión de los genes regulados por LXR por debajo de los niveles basales, permitiendo simular de manera más apropiada el efecto observado con el SA que con la utilización de un antagonista del receptor. El tratamiento de las células mRPE con SR9238 10 μ M en solitario produjo un efecto similar con respecto a algunos de los genes alterados por el tratamiento con SA 10 μ M en solitario (*ACACA*, *ANGPTL4*, *CAV1*, *SCD*, *SREBF1*), aunque sobre alguno de ellos (*COL8A1*, *ITGA5*, *PDGFB*) no mostró ninguna modulación (Figura R.33), sugiriendo un efecto similar parcial entre el tratamiento con SA y la inhibición de LXR. Por último, la utilización de SR9238 en combinación de 7KCh, incrementó en células mRPE los niveles de

expresión de la enzima *CYP46A1*, asociada con la metabolización de 7KCh, (Figura R.33) y redujo los de las cuatro citoquinas evaluadas, así como la secreción al medio de IL-6 e IL-8 (Figura R.34). Sin embargo, no redujo la liberación de VEGF-A al medio, previamente asociada a la activación de LXR en respuesta a 7KCh en células ARPE-19 (Moreira *et al.*, 2009).

Por otro lado, la adición de SR9238 atenuó la toxicidad inducida por 7KCh 15 μ M en células mRPE y RF/6A y a 12 μ M en células ARPE-19, pero, a diferencia del SA, solo en células RF/6A fue capaz de contrarrestar la muerte celular con la dosis más alta de 7KCh. En cuanto a JNK y p38, el agonista inverso de LXR no fue capaz de disminuir significativamente la fosforilación de ninguna de las dos proteínas inducida por 7KCh 20 μ M a 24 h, aunque sí que se observó cierta reducción de la fosforilación de p38 (Figura R.37). Hay que tener en cuenta, no obstante, que en el caso de JNK a esta concentración de 7KCh la fosforilación ya ha comenzado a disminuir a las 24 h. El hecho de ver fosforilación con el tratamiento de SR9238 a este tiempo podría significar que hay una inhibición inicial de JNK y que la respuesta inflamatoria se atrasa, de tal manera que la fosforilación de JNK con 7KCh 20 μ M aparecería a las 24 h en lugar de a las 6-12 h, y algo similar podría estar ocurriendo con p38. En conjunto, los resultados de este trabajo sugieren que LXR media parte de la respuesta a 7KCh en células de la retina, y el tratamiento con SA atenuaría parcialmente esta respuesta inicial a través de la inhibición de estos receptores, aunque sería necesaria una validación más exhaustiva de estas observaciones.

2.3. Atenuación de la respuesta UPR, la inflamación y la muerte celular inducidas por 7KCh con el tratamiento de SA

El tratamiento de las células mRPE con SA 10 μ M fue capaz de revertir la modulación ejercida por el 7KCh sobre la mayoría de los genes de la respuesta UPR, y sobre una parte importante de los genes asociados con inflamación y muerte celular (Figura R.32, Tabla R.4). Esto se tradujo en la atenuación en las células de la retina de las vías de señalización asociadas con estos genes (Figuras R.35, R.36, R.37, R.38, R.39, R.40 y Tabla R.4) en concordancia con lo previamente descrito en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014), y actuando a diferentes niveles de la señalización del 7KCh. Por un lado, el SA evitó el *splicing* de *XBP1* y la fosforilación de JNK (Figuras R.35 y R.37), dos de los eventos más tempranos que ocurren en la respuesta a 7KCh en estas células. Esto sugiere, de nuevo, que el SA actúa sobre la respuesta a 7KCh desde el principio y podría explicar por qué cuando el medio es condicionado con SA y se retira antes de añadir el 7KCh a concentración 15 μ M se sigue observando cierta protección (Figura R.31). Por otro lado, el SA también evita la activación del receptor P2X7, que se observa mediante la disminución de la internalización del marcaje de YO-PRO1, y la fosforilación de p38 (Figuras R.37 y R.38). De esta manera, el SA atenúa la activación de la necrosis y de la piroptosis, ya que, además, se observa una disminución de los niveles de expresión de los genes activados por p53 y del procesamiento de GSDME y Caspasa 3 (Figuras R.38, R.39 y R.40). Por eso, la adición de SA con posterioridad al 7KCh también ofrece cierta protección a las células (Figura R.31), ya que es capaz de actuar sobre la respuesta a 7KCh una vez que ésta ha sido iniciada.

Con todo esto, sin embargo, no se ha podido identificar con certeza todos los puntos de la señalización del 7KCh sobre los que actúa el SA. Huang *et al.* describieron en su estudio que el SA tenía afinidad por varias kinasas, de las cuales las únicas identificadas eran las RSKs. Además, mostraron que la inhibición de las kinasas RSKs era capaz de atenuar la respuesta a 7KCh tanto *in vivo* como *in vitro* (Huang *et al.*, 2014). Las proteínas RSKs intervienen en la ruta de señalización

de las MAPK siendo fosforiladas y activadas por ERK1/2 (Houles and Roux, 2018). Alternativamente se ha visto en células dendríticas que p38 también puede activar a RSKs, aunque tienen mayor afinidad por ERK1/2. En estas células, el estímulo que reciben los receptores TLR parece decisivo para determinar el mecanismo de activación de RSKs, favoreciendo TLR4 y TLR5 la activación a través de la vía de p38 (Zaru *et al.*, 2015). Este trabajo podría complementar las observaciones de Huang y colaboradores, quienes predijeron que en células ARPE-19 la fosforilación de RSKs en la respuesta a 7KCh mediada por TLR4 era llevada a cabo por kinasas alternativas a ERK1/2, pudiendo representar p38 este mecanismo alternativo (Huang *et al.*, 2014; Zaru *et al.*, 2015).

Al hilo de estos estudios, en el análisis del transcriptoma de las células mRPE se observó que el 7KCh a concentración 15 μ M y 20 μ M incrementaba los niveles de expresión del gen *RPS6KA2*, el cual codifica para RSK3. El tratamiento conjunto con SA disminuyó la alteración de este gen y, en general, revirtió la regulación positiva del 7KCh sobre la vía clásica de las MAPK (Figura R.36). Esto, por un lado, concuerda con Huang *et al.* en que el SA podría modular la respuesta a 7KCh a través de RSKs, pero, por otro lado, muestra que la activación de MAPK sí que tiene un papel en la respuesta a 7KCh, al contrario de lo expuesto por estos autores (Huang *et al.*, 2014). En cualquier caso, los datos obtenidos en este trabajo muestran un control del SA sobre la señalización del 7KCh más complejo y a distintos niveles, actuando incluso antes de la activación de RSKs a nivel de la transcripción de los genes modulados por 7KCh, y evitando la fosforilación de p38, el cual podría estar regulando la activación de estas kinasas. Esta regulación, junto a la modulación inicial de LXR, parece ser clave en el mecanismo de acción del SA, convirtiéndolo, por el momento, en el antagonista funcional más completo del 7KCh en células de la retina.

3. MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO PARA EL 7KCh Y EL SA EN CÉLULAS DE LA RETINA

En la Figura D.1 se muestra el esquema del mecanismo de acción propuesto para el 7KCh en la retina, así como los puntos de este mecanismo en los que el SA podría estar contrarrestando esta respuesta.

En primer lugar, en respuesta a 7KCh se activaría el estrés de retículo endoplasmático mediante la respuesta UPR. Esto provocaría el *splicing* de *XBP1* a través de la activación de IRE1. La activación de IRE1 podría, además, promover la inducción de la inflamación a través de la inducción de JNK. Al comienzo de esta respuesta el 7KCh también activaría a LXR, que promovería la transcripción de *ABCA1* y *ABCG1* inicialmente y, posteriormente, la de *SREBF1*, entre otros genes. *SREBF1* se traduciría a SREBP1, proteína que sería activada a través de IRE1 en un proceso en el que también intervendría Caspasa 2, la cual, a su vez, estaría regulada por SREBP1. Por otro lado, el 7KCh promovería la apertura de los receptores P2X7. La activación de P2X7 sería responsable de, al menos, una parte de la activación de la inflamación mediada por p38, en cuya inducción podría participar también Caspasa 2.

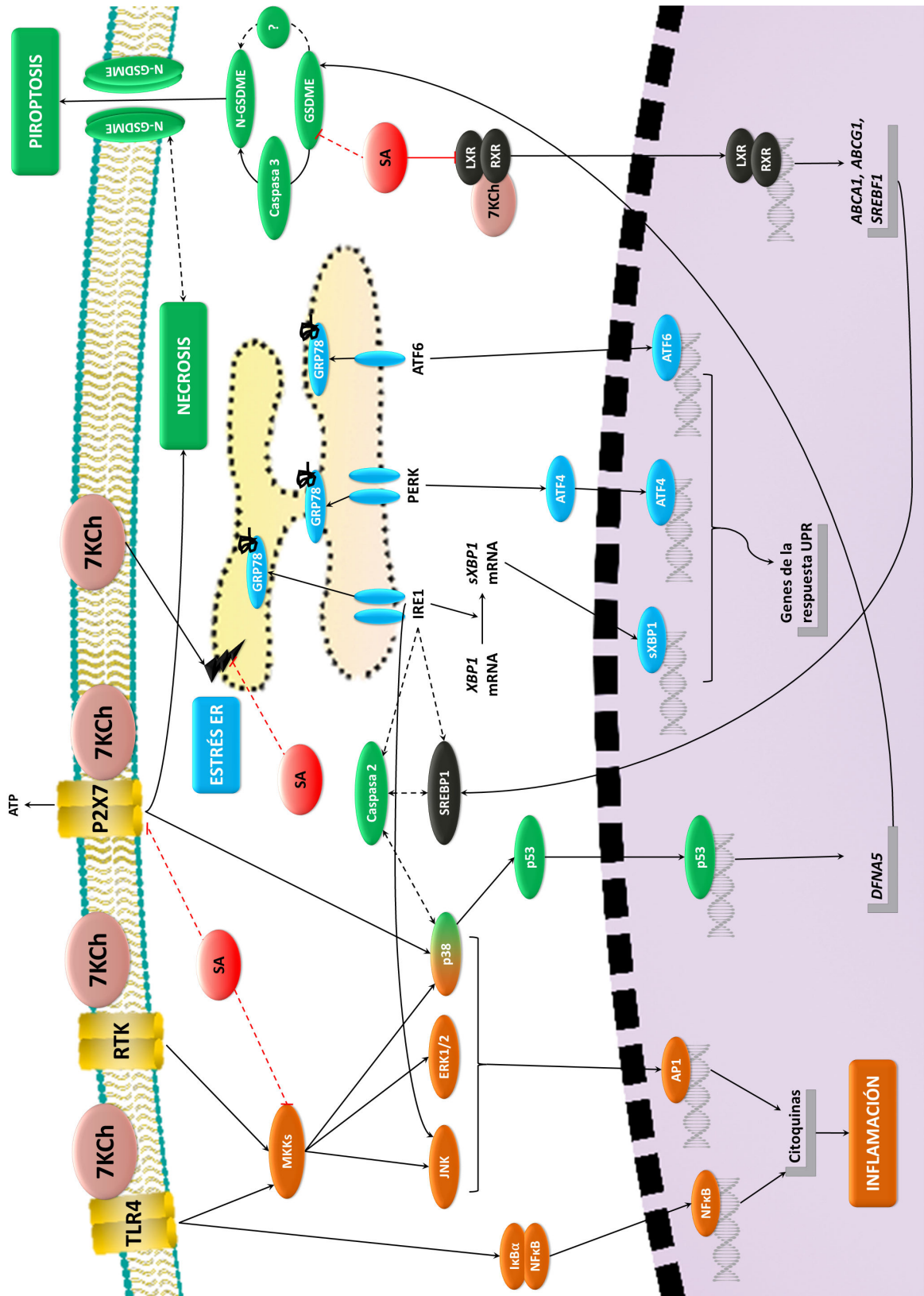


Figura D.1. Esquema resumen del mecanismo de acción propuesto para el 7KCh en células de retina y puntos de la señalización sobre los cuales podría estar actuando el SA. En naranja, las rutas inflamatorias; en azul, el estrés de retículo endoplasmático (ER); en verde, la señalización de muerte celular; en negro, la activación de LXR. Las flechas negras indican activación mientras que los conectores rojos indican inhibición. Las líneas continuas representan la señalización descrita previamente o comprobada en este trabajo, mientras que las líneas discontinuas muestran la señalización sugerida para el 7KCh y el SA en base a los resultados obtenidos.

Simultáneamente también se activaría la vía de NFκB, señalización que podría estar inducida en parte por TLR4, y en parte por receptores RTKs, como EGFR. TLR4 y EGFR podrían mediar también la activación de ERK y JNK y, en menor medida la de p38 (Kim and Choi, 2015; Chen *et al.*, 2018), cuyo principal inductor sería P2X7. Por último, la activación de p38 promovería la fosforilación de p53, que induciría la expresión del gen de GSDME. Después, GSDME comenzaría a procesarse mediante acción de Caspasa 3. La ausencia de efecto de la inhibición de Caspasa 3 sobre la activación de GSDME sugiere, sin embargo, un mecanismo alternativo que promueva el procesamiento de GSDME todavía no identificado. Esto explicaría también por qué la activación de Caspasa 3 tiene lugar con posterioridad al procesamiento de GSDME, y por qué sus niveles de activación son tan bajos, ya que sería la propia GSDME, una vez activa, la que promovería la activación de Caspasa 3 en un bucle de retroalimentación positiva.

Por otro lado, el SA parece actuar a distintos niveles de esta respuesta y de manera independiente a su capacidad de inhibir a SCD1. Sin embargo, es necesario profundizar todavía en este mecanismo para identificar con mayor exactitud los puntos de la señalización del 7KCh en los que intervendría. Inicialmente, el SA actuaría a nivel de la activación del estrés de retículo y de LXR disminuyendo su activación y la modulación del 7KCh sobre la expresión de varios de los genes asociados a estas respuestas. Esto explicaría la ausencia de *splicing* de *XBP1* y la disminución de la fosforilación de JNK, así como la mimetización del agonista inverso de LXR de parte del efecto conseguido con el tratamiento con SA. Además, el SA evitaría la apertura del receptor P2X7, lo que a su vez podría estar provocando la disminución de los niveles de fosforilación de p38 que se observan con el tratamiento de SA. No obstante, esta atenuación de la fosforilación de p38 probablemente se deba a que el SA actúa también sobre otros mecanismos de activación de p38, como podría ser la inhibición de la vía clásica de MAPK o de Caspasa 2 a través de la regulación negativa de LXR y SREBP1. Por último, al atenuar la activación de p38 se evitaría, al menos en parte, la activación de p53 y la inducción de la expresión del gen de GSDME. La disminución del procesamiento de GSDME observada con el tratamiento de SA no podría explicarse completamente mediante la atenuación de la expresión de su gen, por lo que cabría esperar que el SA también actuara sobre la proteasa encargada de inducir este procesamiento, ya sea Caspasa 3 o alguna proteasa alternativa todavía no identificada.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de los logros obtenidos, hay que tener en cuenta, no obstante, las limitaciones que presenta este estudio. En primer lugar, este trabajo ha sido realizado en cultivos celulares en lugar de en un modelo animal que permita reproducir la complejidad de lo que ocurre realmente en la retina humana durante el desarrollo de la DMAE. La elección del modelo celular frente al modelo animal se debe, principalmente, a la ausencia de modelos animales que permitan reproducir fielmente la patogénesis de la enfermedad (Abokyi *et al.*, 2020). La mácula es una estructura exclusiva de humanos y primates. Aunque los modelos murinos son útiles para el estudio de características concretas de la enfermedad, como el desarrollo de CNV, es imposible reproducir un modelo completo de DMAE en ellos (Espinosa-Heidmann *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2012; Amaral *et al.*, 2013; Abokyi *et al.*, 2020). Los monos del género *Macaca* son el modelo animal más completo, ya que son capaces de desarrollar depósitos extracelulares similares a las drusas (Umeda *et al.*, 2005; Curcio, 2018b; Yiu *et al.*, 2020). Los requisitos bioéticos que conlleva trabajar con primates, así como la falta de logística de albergar estos animales en el laboratorio

han hecho que no sea posible trabajar con este modelo animal. Por ese motivo, se recurrió a los cultivos celulares, utilizándose la línea de células mRPE como línea principal del estudio. Estas células derivan del RPE de ojos de monos Rhesus (*Macaca mulatta*) de 3-5 años de edad (Becerra *et al.*, 2004). Al tratarse de una línea celular finita, conservan algunas de las características del cultivo primario, pudiendo ser mantenidas en cultivo durante un número mayor de divisiones antes de entrar en senescencia (Gupta, 2016), y permitiendo obtener una respuesta fisiológica más relevante que con una línea de células inmortalizadas (Pfeffer *et al.*, 2016).

En segundo lugar, el método de administración del 7KCh también ha resultado ser un factor limitante, ya que en ocasiones parece ser decisivo para el tipo de respuesta inducida por el 7KCh. En general, el 7KCh se administra disuelto en etanol y suele estar asociado con producción de ROS e inducción de la apoptosis en distintos tipos celulares, incluyendo células ARPE-19 (Gramajo *et al.*, 2010; Ragot *et al.*, 2011; Nury *et al.*, 2014; Nury *et al.*, 2015; Nury *et al.*, 2018; Xiao *et al.*, 2020; Yammine *et al.*, 2020b). Cuando el 7KCh es acompañado con HPBCD, sin embargo, no se observa esta liberación de ROS (Larrayoz *et al.*, 2010) y, por el momento, no parece haber una asociación con la inducción de apoptosis. En este trabajo, el 7KCh fue administrado utilizando HPBCD como vehículo y los resultados obtenidos validaron la ausencia de producción de ROS (Figura R.7) y mostraron una activación mínima y tardía de la apoptosis (Figuras R.13, R.14 y R.40), descartándola como principal mecanismo de muerte celular.

En células ARPE-19 se ha visto que el etanol en solitario es capaz de inducir la liberación de ROS y activar la autofagia y la apoptosis (Flores-Bellver *et al.*, 2014). Cuando el 7KCh se administra disuelto en etanol, parte precipita, siendo necesarias concentraciones más elevadas del oxisterol para conseguir un efecto similar al observado con la administración de 7KCh acompañado con HPBCD (Pariente *et al.*, 2019). Mientras que a la concentración 12 μM de 7KCh-HPBCD en células ARPE-19 ya se observa una disminución de la viabilidad significativo (Figura R.2), para conseguir una respuesta similar con 7KCh-EtOH en esta misma línea celular son necesarias concentraciones de 75-100 μM (Gramajo *et al.*, 2010; Olivier *et al.*, 2016; Neekhra *et al.*, 2020). Esto supone un incremento de la cantidad de etanol a la que se exponen las células y la probabilidad de que el propio solvente sea responsable de parte de la señalización que se observa con este método de administración, o que la acción conjunta de etanol y 7KCh favoreciera estas respuestas. La administración del 7KCh acompañado con HPBCD representa, al contrario que el etanol, un modelo fisiológico más adecuado. Con este método solo una pequeña parte del oxisterol es internalizado mediante endocitosis (Figura R.3), siendo liberado en su mayoría fuera de la membrana plasmática de las células, presumiblemente. Esta forma de administración se asemejaría más a lo que ocurre en el ojo, ya que las células RPE están en contacto directo con las drusas donde se encuentra el 7KCh (Yang *et al.*, 2019). Por tanto, la administración del 7KCh acompañado con HPBCD es más adecuada y fiable que su disolución en etanol.

5. IMPLICACIÓN DEL 7KCh Y EL SA EN LA DMAE Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La relación entre el 7KCh y la DMAE está bien establecida (Tserentsoodol *et al.*, 2006; Moreira *et al.*, 2009; Larrayoz *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2012; Poli *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2014; Rodriguez *et al.*, 2014; Indaram *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2015; Olivier *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021). Tanto la activación del estrés de retículo endoplasmático, como la

inducción de receptores P2X7 y MAPK han sido previamente asociadas con la patogénesis de la DMAE (Salminen *et al.*, 2010; Kerur *et al.*, 2013; SanGiovanni and Lee, 2013; Kyosseva, 2016; Olivier *et al.*, 2016; Yang, 2017). En este estudio se ha visto que el 7KCh es capaz de inducir todas estas vías de señalización en células mRPE, además de promover la desintegración del epitelio, otro de los eventos más característicos de la patogénesis de esta enfermedad (Figura R.28) (Curcio, 2018a; Curcio, 2018b; Chen *et al.*, 2020b; Garcia-Garcia *et al.*, 2022). Por otro lado, en este trabajo se ha demostrado que el 7KCh es capaz de inducir piroptosis en células de retina a través de la activación de GSDME, un mecanismo hasta ahora no descrito para este oxisterol y que podría ser de gran relevancia en estudio de la DMAE. En publicaciones recientes se ha observado la activación de GSDME en células de retina expuestas a *all-trans*-retinal, otra molécula asociada con esta enfermedad (Liao *et al.*, 2019; Cai *et al.*, 2022).

La inyección intraocular de fármacos anti-VEGF es la única opción de tratamiento disponible en la actualidad para los pacientes de DMAE (Bobadilla *et al.*, 2022; Deng *et al.*, 2022). La capacidad del SA de contrarrestar la respuesta a 7KCh en células de retina brinda una oportunidad para mejorar o complementar estas terapias. En estudios previos ya se había observado la habilidad del SA de reducir eficazmente la CNV inducida por láser en un modelo de rata, así como su potencial para atenuar el efecto del 7KCh en células ARPE-19 (Huang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2014). Recientemente, además, se ha descrito que la incubación con SA es capaz de proteger a las células ARPE-19 de la apoptosis y estrés oxidativo causado por la exposición a fenretinida (William *et al.*, 2022). En este trabajo se ha validado el potencial terapéutico del SA, siendo capaz de reducir eficazmente la respuesta activada por el 7KCh en células de retina, además de evitar la disrupción del epitelio inducida por este oxisterol en células mRPE. Por otro lado, en el modelo murino de CNV inducida por láser, el SA fue capaz de reducir la formación de vasos incluso cuando fue añadido de manera tópica mediante gotas (Huang *et al.*, 2012). Sería interesante poder extrapolar estos resultados a la clínica y disponer de un fármaco para tratar la DMAE que se pudiera utilizar en formato de gotas, un método menos invasivo que la inyección intraocular. De esta manera, resultaría más cómodo para el paciente y favorecería que no abandonara el tratamiento, mejorando así su eficacia.

Sin embargo, todavía queda un largo camino por recorrer antes de que el SA pueda ser utilizado en la clínica como tratamiento de la DMAE y, quizás, de otras enfermedades oculares y neurodegenerativas. Por un lado, habría que seguir profundizando en el mecanismo de acción del 7KCh en las células RPE para validar las hipótesis que se han planteado a partir de los resultados obtenidos en este trabajo. Sería interesante estudiar el efecto del silenciamiento de *DFNA5* sobre la respuesta citotóxica del 7KCh para comprobar cuánto contribuye la piroptosis mediada por GSDME en esta respuesta, y si es capaz de reducir también la necrosis observada. Por otro lado, sería necesario seguir investigando en qué puntos concretos de la señalización del 7KCh interviene el SA para entender mejor cómo realiza esta inhibición. Sería interesante, también, comprobar la capacidad de otros derivados del SA de contrarrestar los efectos del 7KCh en la retina con el fin de obtener una gama más amplia de moléculas disponibles para mejorar, a largo plazo, el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes de DMAE.

CONCLUSIONES

Conclusiones

En base a los resultados obtenidos en este trabajo se concluye lo siguiente:

1. La exposición a 7KCh provoca en células de retina alteraciones en el metabolismo de lípidos. El 7KCh activa parte de su señalización a través de LXR y, a concentraciones relativamente bajas, regula negativamente la biosíntesis de ácidos grasos y esteroides.
2. El 7KCh induce en células de retina una respuesta compleja que incluye la activación de estrés de retículo endoplasmático, inflamación y muerte celular, así como la alteración de la expresión de varios genes asociados a estas rutas de señalización. En esta respuesta, además, no se induce la producción de ROS.
3. El estrés de retículo endoplasmático es uno de los primeros mecanismos desencadenados en células RPE por la exposición a 7KCh y está mediado por la activación de la respuesta UPR.
4. Las vías de NFκB y MAPK, incluyendo JNK y p38, son activadas en la respuesta inflamatoria a 7KCh en células mRPE. La activación de la MAPK p38, además, tiene un papel importante en la inducción de muerte celular, pudiendo ser una de las proteínas encargadas de mediar la transición entre la respuesta inflamatoria y citotóxica.
5. En células mRPE el mecanismo principal de muerte celular desencadenado por el 7KCh es una combinación de necrosis y piroptosis mediada por GSDME, en la cual participaría el receptor P2X7.
6. A la concentración utilizada, el SA no produce ningún efecto tóxico sobre las células de la retina, es capaz de atenuar la respuesta a 7KCh y modula la expresión de genes del metabolismo de lípidos. Esta modulación, así como su efecto protector frente al 7KCh, son independientes de la capacidad del SA de inhibir a SCD1.
7. Una parte de la represión que el SA ejerce sobre la señalización del 7KCh es llevada a cabo mediante la inhibición de LXR. Además, el SA es capaz de frenar eficazmente el estrés de retículo endoplasmático, la inflamación y la muerte celular inducidos en respuesta a 7KCh en células de retina, así como de revertir la alteración que provoca este oxisterol sobre la expresión de varios genes asociados a estas rutas. Esto convierte al SA en un potente antagonista funcional del 7KCh en células de la retina.

Conclusiones

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- Abedi, F., Wickremasinghe, S., Richardson, A.J., Islam, A.F., *et al.* 2013. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 120:1641-1648.
- Abokyi, S., To, C.H., Lam, T.T., and Tse, D.Y. 2020. Central Role of Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Review of the Molecular Mechanisms and Animal Models. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020:7901270.
- Adiguzel, Z., Arda, N., Kacar, O., Serhatli, M., *et al.* 2014. Evaluation of apoptotic molecular pathways for smooth muscle cells isolated from thoracic aortic aneurysms in response to oxidized sterols. *Molecular biology reports*. 41:7875-7884.
- Adinolfi, E., Giuliani, A.L., De Marchi, E., Pegoraro, A., *et al.* 2018. The P2X7 receptor: A main player in inflammation. *Biochem Pharmacol*. 151:234-244.
- Agrawal, S., Agarwal, M.L., Chatterjee-Kishore, M., Stark, G.R., *et al.* 2002. Stat1-dependent, p53-independent expression of p21(waf1) modulates oxysterol-induced apoptosis. *Molecular and cellular biology*. 22:1981-1992.
- Al Gwairi, O., Thach, L., Zheng, W., Osman, N., *et al.* 2016. Cellular and Molecular Pathology of Age-Related Macular Degeneration: Potential Role for Proteoglycans. *Journal of ophthalmology*. 2016:2913612.
- Amaral, J., Lee, J.W., Chou, J., Campos, M.M., *et al.* 2013. 7-Ketocholesterol induces inflammation and angiogenesis in vivo: a novel rat model. *PLoS One*. 8:e56099.
- Aye, I.L., Waddell, B.J., Mark, P.J., and Keelan, J.A. 2012. Oxysterols exert proinflammatory effects in placental trophoblasts via TLR4-dependent, cholesterol-sensitive activation of NF-kappaB. *Molecular human reproduction*. 18:341-353.
- Becerra, S.P., Fariss, R.N., Wu, Y.Q., Montuenga, L.M., *et al.* 2004. Pigment epithelium-derived factor in the monkey retinal pigment epithelium and interphotoreceptor matrix: apical secretion and distribution. *Experimental eye research*. 78:223-234.
- Beurel, E., Grieco, S.F., and Jope, R.S. 2015. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases. *Pharmacol Ther*. 148:114-131.
- Bhattacharya, S., Chaum, E., Johnson, D.A., and Johnson, L.R. 2012. Age-related susceptibility to apoptosis in human retinal pigment epithelial cells is triggered by disruption of p53-Mdm2 association. *Investigative ophthalmology & visual science*. 53:8350-8366.
- Bhutto, I., and Luty, G. 2012. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Molecular aspects of medicine*. 33:295-317.
- Biswas, L., Zhou, X., Dhillon, B., Graham, A., *et al.* 2017. Retinal pigment epithelium cholesterol efflux mediated by the 18 kDa translocator protein, TSPO, a potential target for treating age-related macular degeneration. *Human molecular genetics*. 26:4327-4339.
- Bjorkhem, I., Cedazo-Minguez, A., Leoni, V., and Meaney, S. 2009. Oxysterols and neurodegenerative diseases. *Molecular aspects of medicine*. 30:171-179.
- Bobadilla, M., Pariente, A., Oca, A.I., Pelaez, R., *et al.* 2022. Biomarkers as Predictive Factors of Anti-VEGF Response. *Biomedicines*. 10.
- Bouchier-Hayes, L., and Green, D.R. 2012. Caspase-2: the orphan caspase. *Cell Death Differ*. 19:51-57.
- Bowes Rickman, C., Farsiu, S., Toth, C.A., and Klingeborn, M. 2013. Dry age-related macular degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and imaging. *Investigative ophthalmology & visual science*. 54:ORSF68-80.
- Brahmi, F., Vejux, A., Sghaier, R., Zarrouk, A., *et al.* 2019. Prevention of 7-ketocholesterol-induced side effects by natural compounds. *Critical reviews in food science and nutrition*. 59:3179-3198.
- Bretillon, L., Diczfalusy, U., Bjorkhem, I., Maire, M.A., *et al.* 2007. Cholesterol-24S-hydroxylase (CYP46A1) is specifically expressed in neurons of the neural retina. *Current eye research*. 32:361-366.
- Brown, A.J., Dean, R.T., and Jessup, W. 1996. Free and esterified oxysterol: formation during copper-oxidation of low density lipoprotein and uptake by macrophages. *Journal of lipid research*. 37:320-335.
- Buttari, B., Profumo, E., Segoni, L., D'Arcangelo, D., *et al.* 2014. Resveratrol counteracts inflammation in human M1 and M2 macrophages upon challenge with 7-oxo-cholesterol: potential therapeutic implications in atherosclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014:257543.
- Buttari, B., Segoni, L., Profumo, E., D'Arcangelo, D., *et al.* 2013. 7-Oxo-cholesterol potentiates pro-inflammatory signaling in human M1 and M2 macrophages. *Biochemical pharmacology*. 86:130-137.
- Cai, B., Liao, C., He, D., Chen, J., *et al.* 2022. Gasdermin E mediates photoreceptor damage by all-trans-retinal in the mouse retina. *J Biol Chem*. 298:101553.
- Calle, P., Munoz, A., Sola, A., and Hotter, G. 2019. CPT1a gene expression reverses the inflammatory and anti-phagocytic effect of 7-ketocholesterol in RAW264.7 macrophages. *Lipids in health and disease*. 18:215.
- Cano, M., Wang, L., Wan, J., Barnett, B.P., *et al.* 2014. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction and a protective unfolded protein response in RPE cells. *Free radical biology & medicine*. 69:1-14.

Bibliografia

- Clemons, T.E., Milton, R.C., Klein, R., Seddon, J.M., *et al.* 2005. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 112:533-539.
- Crabb, J.W., Miyagi, M., Gu, X., Shadrach, K., *et al.* 2002. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99:14682-14687.
- Curcio, C.A. 2018a. Antecedents of Soft Drusen, the Specific Deposits of Age-Related Macular Degeneration, in the Biology of Human Macula. *Investigative ophthalmology & visual science*. 59:AMD182-AMD194.
- Curcio, C.A. 2018b. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Investigative ophthalmology & visual science*. 59:AMD160-AMD181.
- Curcio, C.A., Johnson, M., Rudolf, M., and Huang, J.D. 2011. The oil spill in ageing Bruch membrane. *The British journal of ophthalmology*. 95:1638-1645.
- Curcio, C.A., and Millican, C.L. 1999. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology*. 117:329-339.
- Chakravarthy, U., Evans, J., and Rosenfeld, P.J. 2010. Age related macular degeneration. *BMJ*. 340:c981.
- Chang, M.C., Chen, Y.J., Liou, E.J., Tseng, W.Y., *et al.* 2016. 7-Ketocholesterol induces ATM/ATR, Chk1/Chk2, PI3K/Akt signalings, cytotoxicity and IL-8 production in endothelial cells. *Oncotarget*. 7:74473-74483.
- Chang, W., Noh, D.H., Sagong, M., and Kim, I.T. 2013. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. *Molecular vision*. 19:702-709.
- Chaudhary, V., Brent, M., Lam, W.C., Devenyi, R., *et al.* 2016. Genetic Risk Evaluation in Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment Response. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 236:88-94.
- Chen, K.W., Demarco, B., and Broz, P. 2020a. Beyond inflammasomes: emerging function of gasdermins during apoptosis and NETosis. *EMBO J*. 39:e103397.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., *et al.* 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 9:7204-7218.
- Chen, L., Messinger, J.D., Zhang, Y., Spaide, R.F., *et al.* 2020b. SUBRETINAL DRUSENOID DEPOSIT IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: Histologic Insights Into Initiation, Progression to Atrophy, and Imaging. *Retina*. 40:618-631.
- Cheng, M.L., Tang, H.Y., Wu, P.T., Yang, C.H., *et al.* 2021. 7-Ketocholesterol Induces Lipid Metabolic Reprogramming and Enhances Cholesterol Ester Accumulation in Cardiac Cells. *Cells*. 10.
- Cho, H.R., Kim, K., An, W.G., Eo, S.K., *et al.* 2018. 7-Oxygenated cholesterol molecules differentially affect the expression of zonula occludens-1 in vascular smooth muscle cells and monocyte/macrophage cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 497:521-526.
- Choudhary, M., Ismail, E.N., Yao, P.L., Tayyari, F., *et al.* 2020. LXRs regulate features of age-related macular degeneration and may be a potential therapeutic target. *JCI insight*. 5.
- Dasari, B., Prasanthi, J.R., Meiers, C., Singh, B.B., *et al.* 2013. Differential effects of the estrogen receptor agonist estradiol on toxicity induced by enzymatically-derived or autoxidation-derived oxysterols in human ARPE-19 cells. *Current eye research*. 38:1159-1171.
- De Schutter, E., Croes, L., Ibrahim, J., Pauwels, P., *et al.* 2021. GSDME and its role in cancer: From behind the scenes to the front of the stage. *Int J Cancer*. 148:2872-2883.
- Debbabi, M., Nury, T., Zarrouk, A., Mekahli, N., *et al.* 2016. Protective Effects of alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol and Oleic Acid, Three Compounds of Olive Oils, and No Effect of Trolox, on 7-Ketocholesterol-Induced Mitochondrial and Peroxisomal Dysfunction in Microglial BV-2 Cells. *International journal of molecular sciences*. 17.
- Deiana, M., Calfapietra, S., Incani, A., Atzeri, A., *et al.* 2017. Derangement of intestinal epithelial cell monolayer by dietary cholesterol oxidation products. *Free radical biology & medicine*. 113:539-550.
- Deng, Y., Qiao, L., Du, M., Qu, C., *et al.* 2022. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 9:62-79.
- Dugas, B., Charbonnier, S., Baarine, M., Ragot, K., *et al.* 2010. Effects of oxysterols on cell viability, inflammatory cytokines, VEGF, and reactive oxygen species production on human retinal cells: cytoprotective effects and prevention of VEGF secretion by resveratrol. *European journal of nutrition*. 49:435-446.
- Dunn, K.C., Aotaki-Keen, A.E., Putkey, F.R., and Hjelmeland, L.M. 1996. ARPE-19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties. *Experimental eye research*. 62:155-169.
- Dwyer, M.A., Kazmin, D., Hu, P., McDonnell, D.P., *et al.* 2011. Research resource: nuclear receptor atlas of human retinal pigment epithelial cells: potential relevance to age-related macular degeneration. *Molecular endocrinology*. 25:360-372.

- El-Darzi, N., Astafev, A., Mast, N., Saadane, A., *et al.* 2018. N,N-Dimethyl-3beta-hydroxycholeamide Reduces Retinal Cholesterol via Partial Inhibition of Retinal Cholesterol Biosynthesis Rather Than its Liver X Receptor Transcriptional Activity. *Frontiers in pharmacology*. 9:827.
- Erridge, C., Webb, D.J., and Spickett, C.M. 2007. Toll-like receptor 4 signalling is neither sufficient nor required for oxidised phospholipid mediated induction of interleukin-8 expression. *Atherosclerosis*. 193:77-85.
- Espinosa-Heidmann, D.G., Suner, I.J., Catanuto, P., Hernandez, E.P., *et al.* 2006. Cigarette smoke-related oxidants and the development of sub-RPE deposits in an experimental animal model of dry AMD. *Investigative ophthalmology & visual science*. 47:729-737.
- Farinha, C.V.L., Cachulo, M.L., Alves, D., Pires, I., *et al.* 2019. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in the Central Region of Portugal: The Coimbra Eye Study - Report 5. *Ophthalmic research*. 61:226-235.
- Fava, L.L., Bock, F.J., Geley, S., and Villunger, A. 2012. Caspase-2 at a glance. *J Cell Sci*. 125:5911-5915.
- Feng, S., Fox, D., and Man, S.M. 2018. Mechanisms of Gasdermin Family Members in Inflammasome Signaling and Cell Death. *J Mol Biol*. 430:3068-3080.
- Fliesler, S.J., Florman, R., Rapp, L.M., Pittler, S.J., *et al.* 1993. In vivo biosynthesis of cholesterol in the rat retina. *FEBS letters*. 335:234-238.
- Flores-Bellver, M., Bonet-Ponce, L., Barcia, J.M., Garcia-Verdugo, J.M., *et al.* 2014. Autophagy and mitochondrial alterations in human retinal pigment epithelial cells induced by ethanol: implications of 4-hydroxy-nonenal. *Cell death & disease*. 5:e1328.
- Fontaine, C., Rigamonti, E., Nohara, A., Gervois, P., *et al.* 2007. Liver X receptor activation potentiates the lipopolysaccharide response in human macrophages. *Circ Res*. 101:40-49.
- Freeman, N.E., Rusinol, A.E., Linton, M., Hachey, D.L., *et al.* 2005. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase promotes oxidized LDL/oxysterol-induced apoptosis in macrophages. *Journal of lipid research*. 46:1933-1943.
- Fritsche, L.G., Chen, W., Schu, M., Yaspan, B.L., *et al.* 2013. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nature genetics*. 45:433-439, 439e431-432.
- Fritsche, L.G., Fariss, R.N., Stambolian, D., Abecasis, G.R., *et al.* 2014. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annual review of genomics and human genetics*. 15:151-171.
- Fritsche, L.G., Igl, W., Bailey, J.N., Grassmann, F., *et al.* 2016. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature genetics*. 48:134-143.
- Fu, X., Huang, X., Li, P., Chen, W., *et al.* 2014. 7-Ketocholesterol inhibits isocitrate dehydrogenase 2 expression and impairs endothelial function via microRNA-144. *Free radical biology & medicine*. 71:1-15.
- Garcia-Garcia, J., Usategui-Martin, R., Sanabria, M.R., Fernandez-Perez, E., *et al.* 2022. Pathophysiology of Age-Related Macular Degeneration. Implications for Treatment. *Ophthalmic Res*.
- Gargiulo, S., Gamba, P., Testa, G., Sottero, B., *et al.* 2012. Molecular signaling involved in oxysterol-induced beta(1)-integrin over-expression in human macrophages. *International journal of molecular sciences*. 13:14278-14293.
- Gemenetzi, M., and Lotery, A.J. 2020. Epigenetics in age-related macular degeneration: new discoveries and future perspectives. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 77:807-818.
- Ghelli, A., Porcelli, A.M., Zanna, C., and Rugolo, M. 2002. 7-Ketocholesterol and staurosporine induce opposite changes in intracellular pH, associated with distinct types of cell death in ECV304 cells. *Arch Biochem Biophys*. 402:208-217.
- Ghemrawi, R., and Khair, M. 2020. Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 21.
- Girao, H., Pereira, P., Ramalho, J., Quinlan, R., *et al.* 2003. Cholesterol oxides mediated changes in cytoskeletal organisation involves Rho GTPases. *Experimental cell research*. 291:502-513.
- Gomez, F.E., Bauman, D.E., Ntambi, J.M., and Fox, B.G. 2003. Effects of sterculic acid on stearyl-CoA desaturase in differentiating 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 300:316-326.
- Gouras, P., Ivert, L., Landauer, N., Mattison, J.A., *et al.* 2008. Drusenoid maculopathy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): effects of age and gender. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 246:1395-1402.
- Gramajo, A.L., Zacharias, L.C., Neekhra, A., Luthra, S., *et al.* 2010. Mitochondrial DNA damage induced by 7-ketocholesterol in human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science*. 51:1164-1170.
- Griffiths, W.J., and Wang, Y. 2022. Cholesterol metabolism: from lipidomics to immunology. *J Lipid Res*. 63:100165.
- Grossniklaus, H.E., Geisert, E.E., and Nickerson, J.M. 2015. Introduction to the Retina. *Progress in molecular biology and translational science*. 134:383-396.
- Gupta, P.K. 2016. Fundamentals of toxicology : essential concepts and applications. xxiv, 398 pages pp.

Bibliografia

- Han, J.H., Kim, Y.J., Han, E.S., and Lee, C.S. 2007. Prevention of 7-ketocholesterol-induced mitochondrial damage and cell death by calmodulin inhibition. *Brain Res.* 1137:11-19.
- He, C., Zhu, H., Zhang, W., Okon, I., et al. 2013. 7-Ketocholesterol induces autophagy in vascular smooth muscle cells through Nox4 and Atg4B. *The American journal of pathology.* 183:626-637.
- Heesterbeek, T.J., Lores-Motta, L., Hoyng, C.B., Lechanteur, Y.T.E., et al. 2020. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians.* 40:140-170.
- Heo, G.Y., Bederman, I., Mast, N., Liao, W.L., et al. 2011. Conversion of 7-ketocholesterol to oxysterol metabolites by recombinant CYP27A1 and retinal pigment epithelial cells. *Journal of lipid research.* 52:1117-1127.
- Herrera-Meza, M.S., Mendoza-Lopez, M.R., Garcia-Barradas, O., Sanchez-Otero, M.G., et al. 2013. Dietary anhydrous milk fat naturally enriched with conjugated linoleic acid and vaccenic acid modify cardiovascular risk biomarkers in spontaneously hypertensive rats. *International journal of food sciences and nutrition.* 64:575-586.
- Herrera-Meza, S., Rodriguez-Landa, J.F., Martinez, A.J., Herrera-Meza, G., et al. 2017. Behavioral Effect of Sterculia apetala Seed Oil Consumption in Male Zucker Rats. *Journal of medicinal food.* 20:1133-1139.
- Hildebrand, G.D., and Fielder, A.R. 2011. Anatomy and physiology of the retina. In *Pediatric retina.* Springer. 39-65.
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., and Wong, R.O. 2014. Functional architecture of the retina: development and disease. *Progress in retinal and eye research.* 42:44-84.
- Houles, T., and Roux, P.P. 2018. Defining the role of the RSK isoforms in cancer. *Semin Cancer Biol.* 48:53-61.
- Hozoji, M., Munehira, Y., Ikeda, Y., Makishima, M., et al. 2008. Direct interaction of nuclear liver X receptor-beta with ABCA1 modulates cholesterol efflux. *The Journal of biological chemistry.* 283:30057-30063.
- Huang, J.D., Amaral, J., Lee, J.W., Larrayoz, I.M., et al. 2012. Sterculic acid antagonizes 7-ketocholesterol-mediated inflammation and inhibits choroidal neovascularization. *Biochimica et biophysica acta.* 1821:637-646.
- Huang, J.D., Amaral, J., Lee, J.W., and Rodriguez, I.R. 2014. 7-Ketocholesterol-induced inflammation signals mostly through the TLR4 receptor both in vitro and in vivo. *PLoS One.* 9:e100985.
- Hui, L., Bakiri, L., Mairhorfer, A., Schweifer, N., et al. 2007. p38alpha suppresses normal and cancer cell proliferation by antagonizing the JNK-c-Jun pathway. *Nat Genet.* 39:741-749.
- Hunter, A., Spechler, P.A., Cwanger, A., Song, Y., et al. 2012. DNA methylation is associated with altered gene expression in AMD. *Investigative ophthalmology & visual science.* 53:2089-2105.
- Iborra, R.T., Machado-Lima, A., Castilho, G., Nunes, V.S., et al. 2011. Advanced glycation in macrophages induces intracellular accumulation of 7-ketocholesterol and total sterols by decreasing the expression of ABCA-1 and ABCG-1. *Lipids in health and disease.* 10:172.
- Indaram, M., Ma, W., Zhao, L., Fariss, R.N., et al. 2015. 7-Ketocholesterol increases retinal microglial migration, activation, and angiogenicity: a potential pathogenic mechanism underlying age-related macular degeneration. *Scientific reports.* 5:9144.
- Ingueneau, C., Huynh, U.D., Marcheix, B., Athias, A., et al. 2009. TRPC1 is regulated by caveolin-1 and is involved in oxidized LDL-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Journal of cellular and molecular medicine.* 13:1620-1631.
- Jenkins, L.M., Durell, S.R., Mazur, S.J., and Appella, E. 2012. p53 N-terminal phosphorylation: a defining layer of complex regulation. *Carcinogenesis.* 33:1441-1449.
- Jessup, W., Wilson, P., Gaus, K., and Kritharides, L. 2002. Oxidized lipoproteins and macrophages. *Vascular pharmacology.* 38:239-248.
- Jiang, M., Qi, L., Li, L., and Li, Y. 2020. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer. *Cell Death Discov.* 6:112.
- Jonasson, F., Fisher, D.E., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, S., et al. 2014. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology.* 121:1766-1772.
- Kadegowda, A.K., Burns, T.A., Pratt, S.L., and Duckett, S.K. 2013. Inhibition of stearoyl-CoA desaturase 1 reduces lipogenesis in primary bovine adipocytes. *Lipids.* 48:967-976.
- Kanehisa, M., and Goto, S. 2000. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res.* 28:27-30.
- Kanehisa, M., Goto, S., Sato, Y., Kawashima, M., et al. 2014. Data, information, knowledge and principle: back to metabolism in KEGG. *Nucleic Acids Res.* 42:D199-205.
- Kerur, N., Hirano, Y., Tarallo, V., Fowler, B.J., et al. 2013. TLR-independent and P2X7-dependent signaling mediate Alu RNA-induced NLRP3 inflammasome activation in geographic atrophy. *Investigative ophthalmology & visual science.* 54:7395-7401.

- Kim, A., Nam, Y.J., and Lee, C.S. 2017. Taxifolin reduces the cholesterol oxidation product-induced neuronal apoptosis by suppressing the Akt and NF-kappaB activation-mediated cell death. *Brain research bulletin*. 134:63-71.
- Kim, D.E., Youn, Y.C., Kim, Y.K., Hong, K.M., *et al.* 2009. Glycyrrhizin prevents 7-ketocholesterol toxicity against differentiated PC12 cells by suppressing mitochondrial membrane permeability change. *Neurochem Res*. 34:1433-1442.
- Kim, E.K., and Choi, E.J. 2015. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Arch Toxicol*. 89:867-882.
- Kim, J.Y., Garcia-Carbonell, R., Yamachika, S., Zhao, P., *et al.* 2018. ER Stress Drives Lipogenesis and Steatohepatitis via Caspase-2 Activation of S1P. *Cell*. 175:133-145 e115.
- Koh, S.S., Ooi, S.C., Lui, N.M., Qiong, C., *et al.* 2021. Effect of Ergothioneine on 7-Ketocholesterol-Induced Endothelial Injury. *Neuromolecular Med*. 23:184-198.
- Kopp, R., Krautloher, A., Ramirez-Fernandez, A., and Nicke, A. 2019. P2X7 Interactions and Signaling - Making Head or Tail of It. *Front Mol Neurosci*. 12:183.
- Kyosseva, S.V. 2016. Targeting MAPK Signaling in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Eye Dis*. 8:23-30.
- Lamkanfi, M., D'Hondt, K., Vande Walle, L., van Gorp, M., *et al.* 2005. A novel caspase-2 complex containing TRAF2 and RIP1. *J Biol Chem*. 280:6923-6932.
- Larrayoz, I.M., de Luis, A., Rua, O., Velilla, S., *et al.* 2012. Molecular effects of doxycycline treatment on pterygium as revealed by massive transcriptome sequencing. *PLoS One*. 7:e39359.
- Larrayoz, I.M., Huang, J.D., Lee, J.W., Pascual, I., *et al.* 2010. 7-ketocholesterol-induced inflammation: involvement of multiple kinase signaling pathways via NFkappaB but independently of reactive oxygen species formation. *Investigative ophthalmology & visual science*. 51:4942-4955.
- Lechanteur, Y.T., van de Ven, J.P., Smailhodzic, D., Boon, C.J., *et al.* 2012. Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 53:5846-5852.
- Lee, J.W., Fuda, H., Javitt, N.B., Strott, C.A., *et al.* 2006. Expression and localization of sterol 27-hydroxylase (CYP27A1) in monkey retina. *Experimental eye research*. 83:465-469.
- Lee, J.W., Huang, J.D., and Rodriguez, I.R. 2015. Extra-hepatic metabolism of 7-ketocholesterol occurs by esterification to fatty acids via cPLA2alpha and SOAT1 followed by selective efflux to HDL. *Biochimica et biophysica acta*. 1851:605-619.
- Leonarduzzi, G., Vizio, B., Sottero, B., Verde, V., *et al.* 2006. Early involvement of ROS overproduction in apoptosis induced by 7-ketocholesterol. *Antioxidants & redox signaling*. 8:375-380.
- Leoni, V., Nury, T., Vejux, A., Zarrouk, A., *et al.* 2017. Mitochondrial dysfunctions in 7-ketocholesterol-treated 158N oligodendrocytes without or with alpha-tocopherol: Impacts on the cellular profile of tricarboxylic cycle-associated organic acids, long chain saturated and unsaturated fatty acids, oxysterols, cholesterol and cholesterol precursors. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 169:96-110.
- Levy, D., de Melo, T.C., Oliveira, B.A., Paz, J.L., *et al.* 2019. 7-Ketocholesterol and cholestane-triol increase expression of SMO and LXRalpha signaling pathways in a human breast cancer cell line. *Biochemistry and biophysics reports*. 19:100604.
- Li, Y.Q., Peng, J.J., Peng, J., and Luo, X.J. 2019. The deafness gene GSDME: its involvement in cell apoptosis, secondary necrosis, and cancers. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 392:1043-1048.
- Liang, J., Ke, X., Yang, R., Wang, X., *et al.* 2020. Notch pathway activation mediated the senescence of endothelial progenitor cells in hypercholesterolemic mice. *J Bioenerg Biomembr*. 52:431-440.
- Liao, W.L., Heo, G.Y., Dodder, N.G., Reem, R.E., *et al.* 2011. Quantification of cholesterol-metabolizing P450s CYP27A1 and CYP46A1 in neural tissues reveals a lack of enzyme-product correlations in human retina but not human brain. *Journal of proteome research*. 10:241-248.
- Liao, X.X., Dai, Y.Z., Zhao, Y.Z., and Nie, K. 2022. Gasdermin E: A Prospective Target for Therapy of Diseases. *Front Pharmacol*. 13:855828.
- Liao, Y., Zhang, H., He, D., Wang, Y., *et al.* 2019. Retinal Pigment Epithelium Cell Death Is Associated With NLRP3 Inflammasome Activation by All-trans Retinal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 60:3034-3045.
- Lin, J.B., Mast, N., Bederman, I.R., Li, Y., *et al.* 2016. Cholesterol in mouse retina originates primarily from in situ de novo biosynthesis. *Journal of lipid research*. 57:258-264.
- Liu, J., Netherland, C., Pickle, T., Sinensky, M.S., *et al.* 2009. Stimulation of Akt poly-ubiquitination and proteasomal degradation in P388D1 cells by 7-ketocholesterol and 25-hydroxycholesterol. *Archives of biochemistry and biophysics*. 487:54-58.
- Liu, Y., Colby, J.K., Zuo, X., Jaoude, J., *et al.* 2018. The Role of PPAR-delta in Metabolism, Inflammation, and Cancer: Many Characters of a Critical Transcription Factor. *International journal of molecular sciences*. 19.

Bibliografia

- Logette, E., Le Jossic-Corcoss, C., Masson, D., Solier, S., *et al.* 2005. Caspase-2, a novel lipid sensor under the control of sterol regulatory element binding protein 2. *Mol Cell Biol.* 25:9621-9631.
- Luthra, S., Dong, J., Gramajo, A.L., Chwa, M., *et al.* 2008. 7-Ketocholesterol activates caspases-3/7, -8, and -12 in human microvascular endothelial cells in vitro. *Microvascular research.* 75:343-350.
- Lyssenko, N.N., Haider, N., Picataggi, A., Cipollari, E., *et al.* 2018. Directional ABCA1-mediated cholesterol efflux and apoB-lipoprotein secretion in the retinal pigment epithelium. *Journal of lipid research.* 59:1927-1939.
- Major, C.A., Ryan, K., Bennett, A.J., Lock, A.L., *et al.* 2008. Inhibition of stearoyl CoA desaturase activity induces hypercholesterolemia in the cholesterol-fed hamster. *Journal of lipid research.* 49:1456-1465.
- Martinet, W., De Bie, M., Schrijvers, D.M., De Meyer, G.R., *et al.* 2004. 7-ketocholesterol induces protein ubiquitination, myelin figure formation, and light chain 3 processing in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 24:2296-2301.
- Martinet, W., Schrijvers, D.M., Timmermans, J.P., and Bult, H. 2008. Interactions between cell death induced by statins and 7-ketocholesterol in rabbit aorta smooth muscle cells. *British journal of pharmacology.* 154:1236-1246.
- Masland, R.H. 2001. The fundamental plan of the retina. *Nature neuroscience.* 4:877-886.
- Mast, N., Reem, R., Bederman, I., Huang, S., *et al.* 2011. Cholestenic Acid is an important elimination product of cholesterol in the retina: comparison of retinal cholesterol metabolism with that in the brain. *Investigative ophthalmology & visual science.* 52:594-603.
- Masuda, Y., Futamura, M., Kamino, H., Nakamura, Y., *et al.* 2006. The potential role of DFNA5, a hearing impairment gene, in p53-mediated cellular response to DNA damage. *J Hum Genet.* 51:652-664.
- Mazlo, A., Tang, Y., Jenei, V., Brauman, J., *et al.* 2022. Resolution Potential of Necrotic Cell Death Pathways. *Int J Mol Sci.* 24.
- Mazzoni, F., Safa, H., and Finnemann, S.C. 2014. Understanding photoreceptor outer segment phagocytosis: use and utility of RPE cells in culture. *Experimental eye research.* 126:51-60.
- Mehrzadi, S., Hemati, K., Reiter, R.J., and Hosseinzadeh, A. 2020. Mitochondrial dysfunction in age-related macular degeneration: melatonin as a potential treatment. *Expert opinion on therapeutic targets.* 24:359-378.
- Mishra, R., and Karande, A.A. 2014. Endoplasmic reticulum stress-mediated activation of p38 MAPK, Caspase-2 and Caspase-8 leads to abrin-induced apoptosis. *PLoS One.* 9:e92586.
- Mitter, S.K., Song, C., Qi, X., Mao, H., *et al.* 2014. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD. *Autophagy.* 10:1989-2005.
- Miyagishima, K.J., Wan, Q., Corneo, B., Sharma, R., *et al.* 2016. In Pursuit of Authenticity: Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for Clinical Applications. *Stem cells translational medicine.* 5:1562-1574.
- Miyashita, Y., Ozaki, H., Koide, N., Otsuka, M., *et al.* 2002. Oxysterol-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells is reduced by HMG-CoA reductase inhibitor, pravastatin. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 9:65-71.
- Moreira, E.F., Jaworski, C., Li, A., and Rodriguez, I.R. 2001. Molecular and biochemical characterization of a novel oxysterol-binding protein (OSBP2) highly expressed in retina. *The Journal of biological chemistry.* 276:18570-18578.
- Moreira, E.F., Larrayoz, I.M., Lee, J.W., and Rodriguez, I.R. 2009. 7-Ketocholesterol is present in lipid deposits in the primate retina: potential implication in the induction of VEGF and CNV formation. *Investigative ophthalmology & visual science.* 50:523-532.
- Neekhara, A., Tran, J., Esfahani, P.R., Schneider, K., *et al.* 2020. Memantine, Simvastatin, and Epicatechin Inhibit 7-Ketocholesterol-induced Apoptosis in Retinal Pigment Epithelial Cells But Not Neurosensory Retinal Cells In Vitro. *J Ophthalmic Vis Res.* 15:470-480.
- Ng, T.K., Liang, X.Y., Lai, T.Y., Ma, L., *et al.* 2016. HTRA1 promoter variant differentiates polypoidal choroidal vasculopathy from exudative age-related macular degeneration. *Scientific reports.* 6:28639.
- Nguyen, C.L., Oh, L.J., Wong, E., Wei, J., *et al.* 2018. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC ophthalmology.* 18:130.
- Nielsen, M.K., Subhi, Y., Molbech, C.R., Gronskov, K., *et al.* 2020. Distribution of risk alleles in patients with age-related macular degeneration. *Danish medical journal.* 67.
- Nikoletopoulou, V., Markaki, M., Palikaras, K., and Tavernarakis, N. 2013. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta.* 1833:3448-3459.
- Nury, T., Sghaier, R., Zarrouk, A., Menetrier, F., *et al.* 2018. Induction of peroxisomal changes in oligodendrocytes treated with 7-ketocholesterol: Attenuation by alpha-tocopherol. *Biochimie.* 153:181-202.

- Nury, T., Zarrouk, A., Mackrill, J.J., Samadi, M., *et al.* 2015. Induction of oxiaoptophagy on 158N murine oligodendrocytes treated by 7-ketocholesterol-, 7beta-hydroxycholesterol-, or 24(S)-hydroxycholesterol: Protective effects of alpha-tocopherol and docosahexaenoic acid (DHA; C22:6 n-3). *Steroids*. 99:194-203.
- Nury, T., Zarrouk, A., Vejux, A., Doria, M., *et al.* 2014. Induction of oxiaoptophagy, a mixed mode of cell death associated with oxidative stress, apoptosis and autophagy, on 7-ketocholesterol-treated 158N murine oligodendrocytes: impairment by alpha-tocopherol. *Biochemical and biophysical research communications*. 446:714-719.
- Oca, A.I., Perez-Sala, A., Pariente, A., Ochoa, R., *et al.* 2021. Predictive Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration Response to Anti-VEGF Treatment. *J Pers Med*. 11.
- Okabe, A., Urano, Y., Itoh, S., Suda, N., *et al.* 2013. Adaptive responses induced by 24S-hydroxycholesterol through liver X receptor pathway reduce 7-ketocholesterol-caused neuronal cell death. *Redox biology*. 2:28-35.
- Oliver, V.F., Jaffe, A.E., Song, J., Wang, G., *et al.* 2015. Differential DNA methylation identified in the blood and retina of AMD patients. *Epigenetics*. 10:698-707.
- Olivier, E., Dutot, M., Regazzetti, A., Leguillier, T., *et al.* 2016. P2X7-pannexin-1 and amyloid beta-induced oxysterol input in human retinal cell: Role in age-related macular degeneration? *Biochimie*. 127:70-78.
- Olkkonen, V.M., and Hynynen, R. 2009. Interactions of oxysterols with membranes and proteins. *Mol Aspects Med*. 30:123-133.
- Omarova, S., Charvet, C.D., Reem, R.E., Mast, N., *et al.* 2012. Abnormal vascularization in mouse retina with dysregulated retinal cholesterol homeostasis. *The Journal of clinical investigation*. 122:3012-3023.
- Op de Beeck, K., Van Camp, G., Thys, S., Cools, N., *et al.* 2011. The DFNA5 gene, responsible for hearing loss and involved in cancer, encodes a novel apoptosis-inducing protein. *Eur J Hum Genet*. 19:965-973.
- Orning, P., Lien, E., and Fitzgerald, K.A. 2019. Gasdermins and their role in immunity and inflammation. *J Exp Med*. 216:2453-2465.
- Ortinau, L.C., Nickelson, K.J., Stromsdorfer, K.L., Naik, C.Y., *et al.* 2013. Sterculic oil, a natural inhibitor of SCD1, improves the metabolic state of obese OLETF rats. *Obesity*. 21:344-352.
- Ortinau, L.C., Pickering, R.T., Nickelson, K.J., Stromsdorfer, K.L., *et al.* 2012. Sterculic Oil, a Natural SCD1 Inhibitor, Improves Glucose Tolerance in Obese ob/ob Mice. *ISRN endocrinology*. 2012:947323.
- Ouimet, M., Barrett, T.J., and Fisher, E.A. 2019. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res*. 124:1505-1518.
- Pallitto, P., Ablonczy, Z., Jones, E.E., Drake, R.R., *et al.* 2015. A2E and lipofuscin distributions in macaque retinal pigment epithelium are similar to human. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*. 14:1888-1895.
- Pariente, A., Pelaez, R., Perez-Sala, A., and Larrayoz, I.M. 2019. Inflammatory and cell death mechanisms induced by 7-ketocholesterol in the retina. Implications for age-related macular degeneration. *Experimental eye research*. 187:107746.
- Park, S.M., Kang, T.I., and So, J.S. 2021. Roles of XBP1s in Transcriptional Regulation of Target Genes. *Biomedicines*. 9.
- Park, U.C., Shin, J.Y., Kim, S.J., Shin, E.S., *et al.* 2014. Genetic factors associated with response to intravitreal ranibizumab in Korean patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 34:288-297.
- Parmar, V.M., Parmar, T., Arai, E., Perusek, L., *et al.* 2018. A2E-associated cell death and inflammation in retinal pigmented epithelial cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem cell research*. 27:95-104.
- Patergnani, S., Danese, A., Bouhamida, E., Aguiari, G., *et al.* 2020. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 21.
- Paz, J.L., Levy, D., Oliveira, B.A., de Melo, T.C., *et al.* 2019. 7-Ketocholesterol Promotes Oxiaoptophagy in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell from Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cells*. 8.
- Pedruzzi, E., Guichard, C., Ollivier, V., Driss, F., *et al.* 2004. NAD(P)H oxidase Nox-4 mediates 7-ketocholesterol-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human aortic smooth muscle cells. *Molecular and cellular biology*. 24:10703-10717.
- Pelaez, R., Pariente, A., Perez-Sala, A., and Larrayoz, I.M. 2020. Sterculic Acid: The Mechanisms of Action beyond Stearoyl-CoA Desaturase Inhibition and Therapeutic Opportunities in Human Diseases. *Cells*. 9.
- Pfeffer, B.A., Xu, L., Porter, N.A., Rao, S.R., *et al.* 2016. Differential cytotoxic effects of 7-dehydrocholesterol-derived oxysterols on cultured retina-derived cells: Dependence on sterol structure, cell type, and density. *Experimental eye research*. 145:297-316.
- Phan, H.T., Hata, T., Morita, M., Yoda, T., *et al.* 2013. The effect of oxysterols on the interaction of Alzheimer's amyloid beta with model membranes. *Biochimica et biophysica acta*. 1828:2487-2495.
- Pikuleva, I.A., and Curcio, C.A. 2014. Cholesterol in the retina: the best is yet to come. *Progress in retinal and eye research*. 41:64-89.

Bibliografia

- Pilgrim, M.G., Lengyel, I., Lanzirrotti, A., Newville, M., *et al.* 2017. Subretinal Pigment Epithelial Deposition of Drusen Components Including Hydroxyapatite in a Primary Cell Culture Model. *Investigative ophthalmology & visual science*. 58:708-719.
- Pokharel, S.M., Shil, N.K., Gc, J.B., Colburn, Z.T., *et al.* 2019. Integrin activation by the lipid molecule 25-hydroxycholesterol induces a proinflammatory response. *Nature communications*. 10:1482.
- Poli, G., Biasi, F., and Leonarduzzi, G. 2013. Oxysterols in the pathogenesis of major chronic diseases. *Redox biology*. 1:125-130.
- Pommier, A.J., Alves, G., Viennois, E., Bernard, S., *et al.* 2010. Liver X Receptor activation downregulates AKT survival signaling in lipid rafts and induces apoptosis of prostate cancer cells. *Oncogene*. 29:2712-2723.
- Prea, S.M., Chan, E.C., Dusting, G.J., Vingrys, A.J., *et al.* 2015. Gene Therapy with Endogenous Inhibitors of Angiogenesis for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Beyond Anti-VEGF Therapy. *Journal of ophthalmology*. 2015:201726.
- Ragot, K., Delmas, D., Athias, A., Nury, T., *et al.* 2011. alpha-Tocopherol impairs 7-ketocholesterol-induced caspase-3-dependent apoptosis involving GSK-3 activation and Mcl-1 degradation on 158N murine oligodendrocytes. *Chemistry and physics of lipids*. 164:469-478.
- Ragot, K., Mackrill, J.J., Zarrouk, A., Nury, T., *et al.* 2013. Absence of correlation between oxysterol accumulation in lipid raft microdomains, calcium increase, and apoptosis induction on 158N murine oligodendrocytes. *Biochemical pharmacology*. 86:67-79.
- Raju, P.K., and Reiser, R. 1967. Inhibition of fatty acyl desaturase by cyclopropene fatty acids. *The Journal of biological chemistry*. 242:379-384.
- Ramachandra Rao, S., and Fliesler, S.J. 2021. Cholesterol homeostasis in the vertebrate retina: biology and pathobiology. *Journal of lipid research*. 62:100057.
- Ravi, S., Duraisamy, P., Krishnan, M., Martin, L.C., *et al.* 2021. An insight on 7- ketocholesterol mediated inflammation in atherosclerosis and potential therapeutics. *Steroids*. 172:108854.
- Rayego-Mateos, S., Rodrigues-Diez, R., Morgado-Pascual, J.L., Valentijn, F., *et al.* 2018. Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Its Ligands in Kidney Inflammation and Damage. *Mediators Inflamm*. 2018:8739473.
- Reichert, C.O., de Freitas, F.A., Levy, D., and Bydlowski, S.P. 2021. Oxysterols and mesenchymal stem cell biology. *Vitam Horm*. 116:409-436.
- Rodriguez, F.J., Rios, H.A., Aguilar, M.C., Rosenstiehl, S.M., *et al.* 2019. Genetic association with intravitreal ranibizumab response for neovascular age-related macular degeneration in Hispanic population. *Taiwan J Ophthalmol*. 9:243-248.
- Rodriguez, I.R., Clark, M.E., Lee, J.W., and Curcio, C.A. 2014. 7-ketocholesterol accumulates in ocular tissues as a consequence of aging and is present in high levels in drusen. *Experimental eye research*. 128:151-155.
- Rodriguez, I.R., and Fliesler, S.J. 2009. Photodamage generates 7-keto- and 7-hydroxycholesterol in the rat retina via a free radical-mediated mechanism. *Photochemistry and photobiology*. 85:1116-1125.
- Rodriguez, I.R., and Larrayoz, I.M. 2010. Cholesterol oxidation in the retina: implications of 7KCh formation in chronic inflammation and age-related macular degeneration. *Journal of lipid research*. 51:2847-2862.
- Romeo, G.R., and Kazlauskas, A. 2008. Oxysterol and diabetes activate STAT3 and control endothelial expression of profilin-1 via OSBP1. *The Journal of biological chemistry*. 283:9595-9605.
- Rosales, C., Tang, D., and Geng, Y.J. 2015. CD1d serves as a surface receptor for oxidized cholesterol induction of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Atherosclerosis*. 239:224-231.
- Ruiz, J.L., Fernandes, L.R., Levy, D., and Bydlowski, S.P. 2013. Interrelationship between ATP-binding cassette transporters and oxysterols. *Biochemical pharmacology*. 86:80-88.
- Saadane, A., Mast, N., Dao, T., Ahmad, B., *et al.* 2016. Retinal Hypercholesterolemia Triggers Cholesterol Accumulation and Esterification in Photoreceptor Cells. *The Journal of biological chemistry*. 291:20427-20439.
- Saadane, A., Mast, N., Trichonas, G., Chakraborty, D., *et al.* 2019. Retinal Vascular Abnormalities and Microglia Activation in Mice with Deficiency in Cytochrome P450 46A1-Mediated Cholesterol Removal. *The American journal of pathology*. 189:405-425.
- Saadat, K.A., Murakami, Y., Tan, X., Nomura, Y., *et al.* 2014. Inhibition of autophagy induces retinal pigment epithelial cell damage by the lipofuscin fluorophore A2E. *FEBS open bio*. 4:1007-1014.
- Salminen, A., Kauppinen, A., Hyttinen, J.M., Toropainen, E., *et al.* 2010. Endoplasmic reticulum stress in age-related macular degeneration: trigger for neovascularization. *Mol Med*. 16:535-542.
- SanGiovanni, J.P., and Lee, P.H. 2013. AMD-associated genes encoding stress-activated MAPK pathway constituents are identified by interval-based enrichment analysis. *PLoS One*. 8:e71239.
- Sarks, S., Cherepanoff, S., Killingsworth, M., and Sarks, J. 2007. Relationship of Basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 48:968-977.

- Sato, Y., Ishihara, N., Nagayama, D., Saiki, A., *et al.* 2017. 7-ketocholesterol induces apoptosis of MC3T3-E1 cells associated with reactive oxygen species generation, endoplasmic reticulum stress and caspase-3/7 dependent pathway. *Molecular genetics and metabolism reports*. 10:56-60.
- Savouret, J.F., Antenos, M., Quesne, M., Xu, J., *et al.* 2001. 7-ketocholesterol is an endogenous modulator for the arylhydrocarbon receptor. *The Journal of biological chemistry*. 276:3054-3059.
- Savva, A., and Roger, T. 2013. Targeting toll-like receptors: promising therapeutic strategies for the management of sepsis-associated pathology and infectious diseases. *Frontiers in immunology*. 4:387.
- Seimon, T., and Tabas, I. 2009. Mechanisms and consequences of macrophage apoptosis in atherosclerosis. *Journal of lipid research*. 50 Suppl:S382-387.
- Shen, Y., Li, M., Liu, K., Xu, X., *et al.* 2020. Integrated bioinformatics analysis of aberrantly-methylated differentially-expressed genes and pathways in age-related macular degeneration. *BMC ophthalmology*. 20:119.
- Shi, G., Chen, S., Wandu, W.S., Ogbeifun, O., *et al.* 2015. Inflammasomes Induced by 7-Ketocholesterol and Other Stimuli in RPE and in Bone Marrow-Derived Cells Differ Markedly in Their Production of IL-1beta and IL-18. *Investigative ophthalmology & visual science*. 56:1658-1664.
- Sitnilska, V., Kersten, E., Altay, L., Schick, T., *et al.* 2020. Major predictive factors for progression of early to late age-related macular degeneration. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. Internationale journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*.
- Smith, L.L. 1990. Mechanisms of formation of oxysterols: a general survey. In *Free radicals, lipoproteins, and membrane lipids*. Springer. 115-132.
- Soh, S., and Ong, W.Y. 2022. Effect of Withanolide A on 7-Ketocholesterol Induced Cytotoxicity in hCMEC/D3 Brain Endothelial Cells. *Cells*. 11.
- Sohrabi, Y., Sonntag, G.V.H., Braun, L.C., Lagache, S.M.M., *et al.* 2020. LXR Activation Induces a Proinflammatory Trained Innate Immunity-Phenotype in Human Monocytes. *Frontiers in immunology*. 11:353.
- Sokolova, O., and Naumann, M. 2017. NF-kappaB Signaling in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)*. 9.
- Songstad, A.E., Worthington, K.S., Chirco, K.R., Giacalone, J.C., *et al.* 2017. Connective Tissue Growth Factor Promotes Efficient Generation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Choroidal Endothelium. *Stem Cells Transl Med*. 6:1533-1546.
- Spaide, R.F., and Curcio, C.A. 2010. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina*. 30:1441-1454.
- Spaide, R.F., Ooto, S., and Curcio, C.A. 2018. Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Survey of ophthalmology*. 63:782-815.
- Storti, F., Raphael, G., Griesser, V., Klee, K., *et al.* 2017. Regulated efflux of photoreceptor outer segment-derived cholesterol by human RPE cells. *Experimental eye research*. 165:65-77.
- Strauss, O. 2005. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiological reviews*. 85:845-881.
- Sudo, R., Sato, F., Azechi, T., and Wachi, H. 2015. 7-Ketocholesterol-induced lysosomal dysfunction exacerbates vascular smooth muscle cell calcification via oxidative stress. *Genes Cells*. 20:982-991.
- Sul, O.J., Li, G., Kim, J.E., Kim, E.S., *et al.* 2021. 7-ketocholesterol enhances autophagy via the ROS-TFEB signaling pathway in osteoclasts. *J Nutr Biochem*. 96:108783.
- Sung, S.C., Kim, K., Lee, K.A., Choi, K.H., *et al.* 2009. 7-Ketocholesterol upregulates interleukin-6 via mechanisms that are distinct from those of tumor necrosis factor-alpha, in vascular smooth muscle cells. *Journal of vascular research*. 46:36-44.
- Tabas, I. 2010. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature reviews. Immunology*. 10:36-46.
- Tall, A.R. 2008. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *Journal of internal medicine*. 263:256-273.
- Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., Vandenabeele, P., *et al.* 2019. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 29:347-364.
- Tani, M., Kamata, Y., Deushi, M., Osaka, M., *et al.* 2018. 7-Ketocholesterol enhances leukocyte adhesion to endothelial cells via p38MAPK pathway. *PLoS One*. 13:e0200499.
- Taylor, A. 2012. Introduction to the issue regarding research regarding age related macular degeneration. *Molecular aspects of medicine*. 33:291-294.
- Terasaka, N., Wang, N., Yvan-Charvet, L., and Tall, A.R. 2007. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 104:15093-15098.
- Tesoriere, L., Attanzio, A., Allegra, M., Gentile, C., *et al.* 2013. Phytochemical indicaxanthin suppresses 7-ketocholesterol-induced THP-1 cell apoptosis by preventing cytosolic Ca(2+) increase and oxidative stress. *The British journal of nutrition*. 110:230-240.
- Thoreson, W.B., and Dacey, D.M. 2019. Diverse Cell Types, Circuits, and Mechanisms for Color Vision in the Vertebrate Retina. *Physiological reviews*. 99:1527-1573.

Bibliografia

- Tian, B., Al-Moujahed, A., Bouzika, P., Hu, Y., *et al.* 2017. Atorvastatin Promotes Phagocytosis and Attenuates Pro-Inflammatory Response in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Scientific reports*. 7:2329.
- Tixeira, R., Shi, B., Parkes, M.A.F., Hodge, A.L., *et al.* 2018. Gasdermin E Does Not Limit Apoptotic Cell Disassembly by Promoting Early Onset of Secondary Necrosis in Jurkat T Cells and THP-1 Monocytes. *Front Immunol*. 9:2842.
- Tomany, S.C., Wang, J.J., Van Leeuwen, R., Klein, R., *et al.* 2004. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 111:1280-1287.
- Toomey, C.B., Kelly, U., Saban, D.R., and Bowes Rickman, C. 2015. Regulation of age-related macular degeneration-like pathology by complement factor H. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 112:E3040-3049.
- Tserentsoodol, N., Sztejn, J., Campos, M., Gordiyenko, N.V., *et al.* 2006. Uptake of cholesterol by the retina occurs primarily via a low density lipoprotein receptor-mediated process. *Molecular vision*. 12:1306-1318.
- Umeda, S., Suzuki, M.T., Okamoto, H., Ono, F., *et al.* 2005. Molecular composition of drusen and possible involvement of anti-retinal autoimmunity in two different forms of macular degeneration in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 19:1683-1685.
- van Leeuwen, E.M., Emri, E., Merle, B.M.J., Colijn, J.M., *et al.* 2018. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 67:56-86.
- Vejux, A., Abed-Vieillard, D., Hajji, K., Zarrouk, A., *et al.* 2020. 7-Ketocholesterol and 7beta-hydroxycholesterol: In vitro and animal models used to characterize their activities and to identify molecules preventing their toxicity. *Biochemical pharmacology*. 173:113648.
- Vejux, A., and Lizard, G. 2009. Cytotoxic effects of oxysterols associated with human diseases: Induction of cell death (apoptosis and/or oncosis), oxidative and inflammatory activities, and phospholipidosis. *Molecular aspects of medicine*. 30:153-170.
- Vigneswara, V., and Ahmed, Z. 2020. The Role of Caspase-2 in Regulating Cell Fate. *Cells*. 9.
- Vigneswara, V., Berry, M., Logan, A., and Ahmed, Z. 2012. Pharmacological inhibition of caspase-2 protects axotomised retinal ganglion cells from apoptosis in adult rats. *PLoS One*. 7:e53473.
- Wada, T., Stepniak, E., Hui, L., Leibbrandt, A., *et al.* 2008. Antagonistic control of cell fates by JNK and p38-MAPK signaling. *Cell Death Differ*. 15:89-93.
- Waddington, K.E., Jury, E.C., and Pineda-Torra, I. 2015. Liver X receptors in immune cell function in humans. *Biochem Soc Trans*. 43:752-757.
- Wang, B., and Tontonoz, P. 2018. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 14:452-463.
- Wang, H., Han, X., Kunz, E., and Hartnett, M.E. 2016. Thy-1 Regulates VEGF-Mediated Choroidal Endothelial Cell Activation and Migration: Implications in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 57:5525-5534.
- Wang, H., Ramshekar, A., Kunz, E., and Hartnett, M.E. 2021. 7-ketocholesterol induces endothelial-mesenchymal transition and promotes fibrosis: implications in neovascular age-related macular degeneration and treatment. *Angiogenesis*. 24:583-595.
- Wang, J., Zibetti, C., Shang, P., Sripathi, S.R., *et al.* 2018. ATAC-Seq analysis reveals a widespread decrease of chromatin accessibility in age-related macular degeneration. *Nature communications*. 9:1364.
- Wang, L., Clark, M.E., Crossman, D.K., Kojima, K., *et al.* 2010. Abundant lipid and protein components of drusen. *PLoS One*. 5:e10329.
- Wei, L., Liu, B., Tuo, J., Shen, D., *et al.* 2012. Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell reports*. 2:1151-1158.
- Wen, S., Wang, Z.H., Zhang, C.X., Yang, Y., *et al.* 2020. Caspase-3 Promotes Diabetic Kidney Disease Through Gasdermin E-Mediated Progression to Secondary Necrosis During Apoptosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 13:313-323.
- William, S., Duncan, T., and Redmond, T.M. 2022. Pretreatment of human retinal pigment epithelial cells with sterculic acid forestalls fenretinide-induced apoptosis. *Sci Rep*. 12:22442.
- Wu, T., Fujihara, M., Tian, J., Jovanovic, M., *et al.* 2010. Apolipoprotein B100 secretion by cultured ARPE-19 cells is modulated by alteration of cholesterol levels. *Journal of neurochemistry*. 114:1734-1744.
- Xiao, Q., Che, X., Cai, B., Tao, Z., *et al.* 2020. Macrophage autophagy regulates mitochondria-mediated apoptosis and inhibits necrotic core formation in vulnerable plaques. *Journal of cellular and molecular medicine*. 24:260-275.
- Xie, L., Gu, Q., Wu, X., and Yin, L. 2022. Activation of LXRs Reduces Oxysterol Lipotoxicity in RPE Cells by Promoting Mitochondrial Function. *Nutrients*. 14.

- Xu, Q., Cao, S., Rajapakse, S., and Matsubara, J.A. 2018. Understanding AMD by analogy: systematic review of lipid-related common pathogenic mechanisms in AMD, AD, AS and GN. *Lipids in health and disease*. 17:3.
- Yamagata, K., Tanaka, N., and Suzuki, K. 2013. Epigallocatechin 3-gallate inhibits 7-ketocholesterol-induced monocyte-endothelial cell adhesion. *Microvascular research*. 88:25-31.
- Yamine, A., Nury, T., Vejux, A., Latruffe, N., et al. 2020a. Prevention of 7-Ketocholesterol-Induced Overproduction of Reactive Oxygen Species, Mitochondrial Dysfunction and Cell Death with Major Nutrients (Polyphenols, omega3 and omega9 Unsaturated Fatty Acids) of the Mediterranean Diet on N2a Neuronal Cells. *Molecules*. 25.
- Yamine, A., Zarrouk, A., Nury, T., Vejux, A., et al. 2020b. Prevention by Dietary Polyphenols (Resveratrol, Quercetin, Apigenin) Against 7-Ketocholesterol-Induced Oxidative Phagocytosis in Neuronal N2a Cells: Potential Interest for the Treatment of Neurodegenerative and Age-Related Diseases. *Cells*. 9.
- Yan, Q., Ding, Y., Liu, Y., Sun, T., et al. 2018. Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration. *Human molecular genetics*. 27:929-940.
- Yanagisawa, R., He, C., Asai, A., Hellwig, M., et al. 2022. The Impacts of Cholesterol, Oxysterols, and Cholesterol Lowering Dietary Compounds on the Immune System. *Int J Mol Sci*. 23.
- Yang, C., Xie, L., Gu, Q., Qiu, Q., et al. 2019. 7-Ketocholesterol disturbs RPE cells phagocytosis of the outer segment of photoreceptor and induces inflammation through ERK signaling pathway. *Experimental eye research*. 189:107849.
- Yang, D. 2017. Targeting the P2X7 Receptor in Age-Related Macular Degeneration. *Vision (Basel)*. 1.
- Yip, J.L., Khawaja, A.P., Chan, M.P., Broadway, D.C., et al. 2015. Cross Sectional and Longitudinal Associations between Cardiovascular Risk Factors and Age Related Macular Degeneration in the EPIC-Norfolk Eye Study. *PLoS One*. 10:e0132565.
- Yiu, G., Chung, S.H., Mollhoff, I.N., Wang, Y., et al. 2020. Long-term Evolution and Remodeling of Soft Drusen in Rhesus Macaques. *Investigative ophthalmology & visual science*. 61:32.
- Yuan, X., Bhat, O.M., Meng, N., Lohner, H., et al. 2018. Protective Role of Autophagy in Nlrp3 Inflammasome Activation and Medial Thickening of Mouse Coronary Arteries. *The American journal of pathology*. 188:2948-2959.
- Yue, J., and Lopez, J.M. 2020. Understanding MAPK Signaling Pathways in Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 21.
- Zarrouk, A., Nury, T., Samadi, M., O'Callaghan, Y., et al. 2015. Effects of cholesterol oxides on cell death induction and calcium increase in human neuronal cells (SK-N-BE) and evaluation of the protective effects of docosahexaenoic acid (DHA; C22:6 n-3). *Steroids*. 99:238-247.
- Zaru, R., Edgar, A.J., Hanauer, A., and Watts, C. 2015. Structural and functional basis for p38-MK2-activated Rsk signaling in toll-like receptor-stimulated dendritic cells. *Mol Cell Biol*. 35:132-140.
- Zeeshan, H.M., Lee, G.H., Kim, H.R., and Chae, H.J. 2016. Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS. *Int J Mol Sci*. 17:327.
- Zeng, S., Whitmore, S.S., Sohn, E.H., Riker, M.J., et al. 2016. Molecular response of chorioretinal endothelial cells to complement injury: implications for macular degeneration. *J Pathol*. 238:446-456.
- Zhang, C., Baffi, J., Cousins, S.W., and Csaky, K.G. 2003. Oxidant-induced cell death in retinal pigment epithelium cells mediated through the release of apoptosis-inducing factor. *Journal of cell science*. 116:1915-1923.
- Zhang, N., Peairs, J.J., Yang, P., Tyrrell, J., et al. 2007. The importance of Bcl-xL in the survival of human RPE cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 48:3846-3853.
- Zhang, X., Alhasani, R.H., Zhou, X., Reilly, J., et al. 2021. Oxysterols and retinal degeneration. *Br J Pharmacol*. 178:3205-3219.
- Zhao, B., Wang, M., Xu, J., Li, M., et al. 2017. Identification of pathogenic genes and upstream regulators in age-related macular degeneration. *BMC ophthalmology*. 17:102.
- Zhao, L., Lei, W., Deng, C., Wu, Z., et al. 2021. The roles of liver X receptor alpha in inflammation and inflammation-associated diseases. *J Cell Physiol*. 236:4807-4828.
- Zhao, W., Zhang, L., Zhang, Y., Jiang, Z., et al. 2023. The CDK inhibitor AT7519 inhibits human glioblastoma cell growth by inducing apoptosis, pyroptosis and cell cycle arrest. *Cell Death Dis*. 14:11.
- Zheng, W., Reem, R.E., Omarova, S., Huang, S., et al. 2012. Spatial distribution of the pathways of cholesterol homeostasis in human retina. *PLoS One*. 7:e37926.
- Zhou, B., Ryder, C.B., Dubyak, G.R., and Abbott, D.W. 2022. Gasdermins and pannexin-1 mediate pathways of chemotherapy-induced cell lysis in hematopoietic malignancies. *Sci Signal*. 15:eabl6781.

Bibliografía

ANEXOS

1. PUBLICACIONES

1.1. Publicaciones derivadas de la tesis doctoral

Pariente, A., Pelaez, R., Perez-Sala, A. and Larrayoz I.M. 2019. Inflammatory and cell death mechanisms induced by 7-ketocholesterol in the retina. Implications for age-related macular degeneration. *Experimental eye research*. 187:107746. **DOI:** 10.1016/j.exer.2019.107746; **PMID:** 31394101.

Pelaez, R., Pariente, A., Perez-Sala, A., and Larrayoz I.M. 2020. Sterculic Acid: The Mechanisms of Action beyond Stearoyl-CoA Desaturase Inhibition and Therapeutic Opportunities in Human Diseases. *Cells*. 9. **DOI:** 10.3390/cells9010140; **PMID:** 31936134.

Pariente, A., Perez-Sala, A., Ochoa, R., Pelaez, R. and Larrayoz I.M. 2020. Genome-Wide Transcriptomic Analysis Identifies Pathways Regulated by Sterculic Acid in Retinal Pigmented Epithelium Cells. *Cells*. 9. **DOI:** 10.3390/cells9051187; **PMID:** 32403229.

Pariente, A., Perez-Sala, A., Ochoa, R., Bobadilla, M., Villanueva-Martinez, A., Pelaez, R. and Larrayoz I.M. 2023. Identification of 7-Ketocholesterol-modulated pathways and Sterculic Scid protective effect in Retinal Pigmented Epithelium Cells. **(En proceso de publicación)**.

1.2. Otras publicaciones

Pelaez, R., Pariente, A., Perez-Sala, A. and Larrayoz I.M. 2019. Integrins: Moonlighting Proteins in Invadosome Formation. *Cancers*. 11. **DOI:** 10.3390/cancers11050615; **PMID:** 31052560.

Pelaez, R., Ochoa, R., Pariente, A., Villanueva-Martinez, A., Perez-Sala, A. and Larrayoz I.M. 2021. Sterculic Acid Alters Adhesion Molecules Expression and Extracellular Matrix Compounds to Regulate Migration of Lung Cancer Cells. *Cancers*. 13. **DOI:** 10.3390/jpm11121329; **PMID:** 34945801.

Oca, A.I., Perez-Sala, A., Pariente, A., Ochoa, R., Velilla, S., Pelaez, R. and Larrayoz I.M. 2021. Predictive Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration Response to Anti-VEGF Treatment. *J Pers Med*. 11. **DOI:** 10.3390/jpm11121329; **PMID:** 34945801.

Bobadilla, M., Pariente, A., Oca, A.I., Pelaez, R., Perez-Sala, A. and Larrayoz I.M.2022. Biomarkers as Predictive Factors of Anti-VEGF Response. *Biomedicines*. 10. **DOI:** 10.3390/biomedicines10051003; **PMID:** 35625740.

2. TABLAS ANEXO

Tabla A.1. Genes alterados en células mRPE tratadas con 7KCh 15 μ M durante 24 h con respecto al control. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

ID Ensembl	ID NCBI	ID del Gen	Log2FC	FDR	Descripción del gen
ENSMMUG0000001226	702553	HMGCS1	-3,10	2,56E-51	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1</i>
ENSMMUG00000003535	706764	SQLE	-2,11	1,36E-44	<i>squalene epoxidase</i>
ENSMMUG00000022329	709227	LSS	-2,08	6,49E-44	<i>lanosterol synthase</i>
ENSMMUG00000039955	705106	MSMO1	-2,20	2,28E-42	<i>methylsterol monoxygenase 1</i>
ENSMMUG00000017115	710052	ID1	-2,27	5,27E-40	<i>isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1</i>
ENSMMUG00000014326	696865	MVD	-2,40	4,33E-37	<i>mevalonate diphosphate decarboxylase</i>
ENSMMUG00000038190	703490	CYP51A1	-1,85	4,36E-30	<i>lanosterol 14-alpha demethylase</i>
ENSMMUG00000044056	714315	EBP	-1,62	5,87E-28	<i>EBP cholesterol delta-isomerase</i>
ENSMMUG00000047977	718513	INSIG1	-2,09	9,80E-28	<i>insulin induced gene 1</i>
ENSMMUG00000019211	696396	FDFT1	-1,45	1,38E-26	<i>farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000018058	100423477	ABCG1	2,95	9,60E-21	<i>ATP binding cassette subfamily G member 1</i>
ENSMMUG00000021577	717022	DHCR24	-1,58	1,58E-20	<i>24-dehydrocholesterol reductase</i>
ENSMMUG00000023144	717761	FDPS	-1,25	2,49E-20	<i>farnesyl diphosphate synthase</i>
ENSMMUG00000023089	713480	PHGDH	2,90	6,43E-20	<i>phosphoglycerate dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000016698	712340	PNPLA3	-1,48	1,75E-19	<i>patatin like phospholipase domain containing 3</i>
ENSMMUG00000000006	705927	NEURL3	3,72	6,12E-19	<i>neuronalized E3 ubiquitin protein ligase 3</i>
ENSMMUG00000017932	705479	HMGCR	-1,65	3,23E-17	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase</i>
ENSMMUG00000006139	706703	ACSS2	-1,31	3,23E-17	<i>acyl-CoA synthetase short chain family member 2</i>
ENSMMUG00000011845	710479	HK2	1,70	8,68E-17	<i>hexokinase 2</i>
ENSMMUG00000013176	693333	NSDHL	-1,18	1,82E-16	<i>NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like</i>
ENSMMUG00000014520	696070	ITIH1	-3,68	6,68E-16	<i>inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 1</i>
ENSMMUG00000011976	106993167	DHCR7	-1,48	8,29E-15	<i>7-dehydrocholesterol reductase</i>
ENSMMUG00000001618	693838	ATP6V0D2	6,06	1,44E-14	<i>ATPase H+ transporting V0 subunit d2</i>
ENSMMUG00000020608	716146	ABCA1	1,83	1,91E-14	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
ENSMMUG00000003288	716305	GPT2	1,61	9,13E-14	<i>glutamic-pyruvic transaminase 2</i>
ENSMMUG00000018773	721985	TM7SF2	-1,30	5,37E-13	<i>transmembrane 7 superfamily member 2</i>
ENSMMUG00000009332	720399	HSD17B7	-1,08	7,85E-12	<i>3-keto-steroid reductase</i>
ENSMMUG00000018907	706226	ERFE	1,85	1,35E-10	<i>erythroferrone</i>
ENSMMUG00000011245	702193	CRISPLD2	-1,23	2,09E-10	<i>cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 2</i>
ENSMMUG00000011868	706387	PSAT1	3,00	2,27E-10	<i>phosphoserine aminotransferase 1</i>
ENSMMUG00000039289	706827	SC5D	-1,41	4,75E-10	<i>sterol-C5-desaturase</i>
ENSMMUG00000008140	713082	SGK1	1,31	1,28E-09	<i>serum/glucocorticoid regulated kinase 1</i>
ENSMMUG00000019653	713511	SLC7A8	-1,05	1,69E-09	<i>solute carrier family 7 member 8</i>
ENSMMUG00000005742	714333	CDCP1	1,92	5,05E-09	<i>CUB domain containing protein 1</i>
ENSMMUG00000021806	699034	VGLL4	-1,00	7,59E-09	<i>vestigial like family member 4</i>
ENSMMUG00000000484	100424440	C2CD4C	-2,28	1,04E-08	<i>C2 calcium dependent domain containing 4</i>
ENSMMUG00000012185	710832	ATF3	3,16	1,58E-08	<i>activating transcription factor 3</i>
ENSMMUG00000003273	714568	BCAM	-1,16	1,94E-08	<i>basal cell adhesion molecule</i>
ENSMMUG00000012811	715708	FASN	-1,17	2,21E-08	<i>fatty acid synthase</i>
ENSMMUG00000000567	710152	BAMBI	-1,01	4,50E-08	<i>MP and activin membrane bound inhibitor</i>
ENSMMUG00000011663	707645	MVK	-1,13	4,66E-08	<i>mevalonate kinase</i>
ENSMMUG00000018931	706654	STARD4	-1,28	7,19E-08	<i>StAR related lipid transfer domain containing 4</i>
ENSMMUG00000008563	708501	ACLY	-0,76	7,19E-08	<i>ATP citrate lyase</i>
ENSMMUG00000004504	574254	KITLG	3,19	9,75E-08	<i>KIT ligand</i>
ENSMMUG00000000327	719037	FADS2	-1,02	1,05E-07	<i>fatty acid desaturase 2</i>
ENSMMUG00000013610	700907	ETV5	1,42	1,33E-07	<i>ETS variant transcription factor 5</i>
ENSMMUG00000009289	100423684	CBS	1,26	1,76E-07	<i>cystathionine beta-synthase</i>
ENSMMUG00000002605	574198	UCP2	-1,00	1,84E-07	<i>uncoupling protein 2</i>
ENSMMUG00000013507	707971	LAD1	-1,26	2,26E-07	<i>ladinin 1</i>
ENSMMUG00000010817	710155	SCD	-0,93	2,26E-07	<i>stearoyl-CoA desaturase</i>
ENSMMUG00000009852	706568	CASP1	1,40	3,21E-07	<i>caspase-1</i>
ENSMMUG00000019157	696664	CTH	2,31	3,62E-07	<i>cystathionine gamma-lyase</i>
ENSMMUG00000019326	697232	ASNS	1,88	3,62E-07	<i>asparagine synthetase (glutamine-hydrolyzing)</i>
ENSMMUG00000011909	711582	RBP3	-1,16	6,97E-07	<i>retinol binding protein 3</i>
ENSMMUG00000041958	106997569	BHLHA15	3,97	7,70E-07	<i>basic helix-loop-helix family member a15</i>
ENSMMUG00000009022	695518	GDPD5	-1,09	8,06E-07	<i>glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5</i>
ENSMMUG00000009739	714974	MTHFD2	1,41	9,38E-07	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase</i>

Anexos

ENSMMUG00000038480	703628	EIF4EBP1	1,42	1,26E-06	<i>eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1</i>
ENSMMUG00000020322	709213	ALDOC	-1,09	1,32E-06	<i>aldolase, fructose-bisphosphate C</i>
ENSMMUG00000005947	574351	SAMD11	-1,14	1,53E-06	<i>sterile alpha motif domain containing 11</i>
ENSMMUG00000006269	714547	CSTA	2,21	2,31E-06	<i>cystatin A</i>
ENSMMUG00000019996	704577	ENC1	-0,92	2,60E-06	<i>ectodermal-neural cortex 1</i>
ENSMMUG00000006971	708598	FKBP11	0,99	3,06E-06	<i>FKBP prolyl isomerase 11</i>
ENSMMUG00000007090	698689	DOK5	1,22	3,48E-06	<i>docking protein 5</i>
ENSMMUG00000015474	702625	MYLIP	0,84	4,52E-06	<i>myosin regulatory light chain interacting protein</i>
ENSMMUG000000044653	713556	SLC38A10	-0,87	5,66E-06	<i>solute carrier family 38 member 10</i>
ENSMMUG00000003292	716808	CLDN4	2,75	5,66E-06	<i>claudin 4</i>
ENSMMUG00000009084	700147	TM6SF1	2,16	7,20E-06	<i>transmembrane 6 superfamily member 1</i>
ENSMMUG00000011593	698962	RGCC	3,60	8,50E-06	<i>regulator of cell cycle</i>
ENSMMUG00000001119	574245	UTS2R	-2,21	8,53E-06	<i>urotensin 2 receptor</i>
ENSMMUG000000040573	702789	PMAIP1	1,30	9,07E-06	<i>phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1</i>
ENSMMUG00000017561	701666	SLC43A2	-1,31	9,79E-06	<i>solute carrier family 43 member 2</i>
ENSMMUG000000014176	697677	CYTIP	1,16	1,03E-05	<i>cytohesin 1 interacting protein</i>
ENSMMUG00000022893	722019	VWF	-3,52	1,21E-05	<i>von Willebrand factor</i>
ENSMMUG00000007037	695317	UPP1	2,05	1,28E-05	<i>uridine phosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000012064	702988	C7H14orf1	-0,97	1,66E-05	<i>ergosterol biosynthesis 28 homolog</i>
ENSMMUG00000010927	699591	TNFAIP6	2,26	1,85E-05	<i>TNF alpha induced protein 6</i>
ENSMMUG00000013798	722343	FADS1	-0,82	1,86E-05	<i>fatty acid desaturase 1</i>
ENSMMUG00000005217	703193	HSPA5	1,36	1,94E-05	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 5</i>
ENSMMUG00000014542	705007	CHAC1	2,46	1,97E-05	<i>ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1</i>
ENSMMUG00000038425	701054	GADD45A	0,70	1,99E-05	<i>growth arrest and DNA damage inducible alpha</i>
ENSMMUG00000012718	712368	DPYSL2	-0,68	2,17E-05	<i>dihydropyrimidinase like 2</i>
ENSMMUG00000010601	100423556	PRG2	2,24	2,22E-05	<i>proteoglycan 2, pro eosinophil major basic protein</i>
ENSMMUG00000017169	696896	FAM107B	1,23	2,77E-05	<i>family with sequence similarity 107 member B</i>
ENSMMUG00000009223	718350	PPP1R15A	1,56	2,77E-05	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A</i>
ENSMMUG00000004771	712076	CXCL14	-1,03	3,50E-05	<i>C-X-C motif chemokine ligand 14</i>
ENSMMUG00000019992	694786	GRB10	1,64	3,53E-05	<i>growth factor receptor bound protein 10</i>
ENSMMUG00000017327	719781	SLAMF7	2,79	3,60E-05	<i>SLAM family member 7</i>
ENSMMUG00000017916	707997	LIPE	-0,91	3,88E-05	<i>lipase E, hormone sensitive type</i>
ENSMMUG00000009349	714218	ACACA	-0,69	4,43E-05	<i>acetyl-CoA carboxylase alpha</i>
ENSMMUG00000019777	700193	IL1A	2,85	4,87E-05	<i>interleukin 1 alpha</i>
ENSMMUG00000016230	702797	TMEM63B	-0,73	4,88E-05	<i>transmembrane protein 63B</i>
ENSMMUG000000041773	694626	MYC	0,78	4,90E-05	<i>MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
ENSMMUG00000014601	701009	FABP5	0,80	4,90E-05	<i>fatty acid binding protein 5</i>
ENSMMUG00000017470	699701	THRSF	-2,46	5,41E-05	<i>thyroid hormone responsive</i>
ENSMMUG00000007027	697367	ACTC1	-1,55	5,62E-05	<i>actin alpha cardiac muscle 1</i>
ENSMMUG00000020806	654489	ABCC9	2,48	6,32E-05	<i>ATP binding cassette subfamily C member 9</i>
ENSMMUG00000023801	697208	LCN2	4,72	6,55E-05	<i>lipocalin 2</i>
ENSMMUG000000023643	694844	NFKBIB	1,03	7,77E-05	<i>NFKB inhibitor beta</i>
ENSMMUG00000015851	699915	SFRP2	-0,69	8,87E-05	<i>secreted frizzled related protein 2</i>
ENSMMUG00000028717	699032	PTPRH	1,22	9,02E-05	<i>protein tyrosine phosphatase receptor type H</i>
ENSMMUG00000003874	703534	CTSD	-0,71	9,28E-05	<i>cathepsin D</i>
ENSMMUG00000004628	677705	IARS	0,72	9,60E-05	<i>isoleucyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000015314	711675	TSPAN15	-0,66	1,08E-04	<i>tetraspanin 15</i>
ENSMMUG00000013589	715963	ACBD4	-0,74	1,31E-04	<i>acyl-CoA binding domain containing 4</i>
ENSMMUG00000001048	714223	FAF2	1,11	1,44E-04	<i>ELL associated factor 2</i>
ENSMMUG00000013407	707778	ADAMTS1	0,78	1,65E-04	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1</i>
ENSMMUG000000047896	700632	TP53INP1	-0,80	1,69E-04	<i>tumor protein p53 inducible nuclear protein 1</i>
ENSMMUG00000007659	717375	XPOT	0,77	1,71E-04	<i>exportin for Trna</i>
ENSMMUG00000006127	704322	CEBPG	1,09	1,71E-04	<i>CCAAT enhancer binding protein gamma</i>
ENSMMUG00000015001	716614	LIMK2	-0,72	1,72E-04	<i>LIM domain kinase 2</i>
ENSMMUG00000004719	697526	GARS	1,02	1,75E-04	<i>glycyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000004706	716515	TBL2	0,85	1,75E-04	<i>transducin beta like 2</i>
ENSMMUG000000042454	719036	PHLDA1	1,15	1,75E-04	<i>pleckstrin homology like domain family A member 1</i>
ENSMMUG00000009093	719535	IGSF9	-0,80	1,75E-04	<i>immunoglobulin superfamily member 9</i>
ENSMMUG000000021120	696658	MAGED1	-0,80	1,83E-04	<i>MAGE family member D1</i>
ENSMMUG00000010189	696781	TMEM71	2,87	1,83E-04	<i>transmembrane protein 71</i>
ENSMMUG00000005618	697047	TNNC1	-0,79	1,83E-04	<i>troponin C1, slow skeletal and cardiac type</i>
ENSMMUG00000010164	719578	VEGF	1,71	1,88E-04	<i>VEGF nerve growth factor inducible</i>
ENSMMUG00000019945	712829	FGFR3	-1,18	1,95E-04	<i>fibroblast growth factor receptor 3</i>
ENSMMUG000000043586	710290	ID3	-1,05	1,97E-04	<i>inhibitor of DNA binding 3</i>
ENSMMUG000000040085	721420	SLC33A1	0,79	1,99E-04	<i>solute carrier family 33 member 1</i>

ENSMMUG00000003357	712307	SREBF2	-0,67	2,03E-04	<i>sterol regulatory element binding transcription factor 2</i>
ENSMMUG00000014072	701939	IER3	0,68	2,08E-04	<i>immediate early response 3</i>
ENSMMUG00000038454	709326	H2AFZ	0,61	2,15E-04	<i>H2A.Z variant histone 1</i>
ENSMMUG00000009247	705608	OTUD1	1,16	2,18E-04	<i>OTU deubiquitinase 1</i>
ENSMMUG00000000208	696275	NRG1	1,45	2,20E-04	<i>neuregulin 1</i>
ENSMMUG00000012889	715006	PCYT2	-0,65	2,34E-04	<i>phosphate cytidyltransferase 2, ethanolamine</i>
ENSMMUG00000004321	701313	LAMA3	-0,90	2,37E-04	<i>laminin subunit alpha 3</i>
ENSMMUG00000013290	714595	LURAP1L	1,34	2,37E-04	<i>leucine rich adaptor protein 1 like</i>
ENSMMUG00000016995	709830	LUM	-1,74	2,64E-04	<i>lumican</i>
ENSMMUG00000041372	697860	CD24	-1,08	2,77E-04	<i>CD24 molecule</i>
ENSMMUG00000006088	711169	KLF4	2,71	2,77E-04	<i>KLF transcription factor 4</i>
ENSMMUG00000018653	707129	KRT19	-0,95	3,01E-04	<i>keratin 19</i>
ENSMMUG00000017822	710266	PPL	-0,70	3,06E-04	<i>periplakin</i>
ENSMMUG00000019514	720116	UAP1	1,23	3,06E-04	<i>UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000013865	100428969	WARS	0,92	3,33E-04	<i>tryptophanyl-tRNA synthetase</i>
ENSMMUG00000019849	718330	BMP2	1,34	3,37E-04	<i>bone morphogenetic protein 2</i>
ENSMMUG00000041534	698870	ELOVL6	-1,12	3,39E-04	<i>ELOVL fatty acid elongase 6</i>
ENSMMUG00000047391	714997	SRXN1	1,41	3,47E-04	<i>sulfiredoxin 1</i>
ENSMMUG00000032072	-	N/A	1,28	3,47E-04	N/A
ENSMMUG00000045219	713191	CEBPB	1,44	3,54E-04	<i>CCAAT enhancer binding protein beta</i>
ENSMMUG00000013416	711023	PPP2R2C	1,16	3,58E-04	<i>protein phosphatase 2 regulatory subunit Bgamma</i>
ENSMMUG000000029123	709174	URB1	0,88	3,61E-04	<i>URB1 ribosome biogenesis homolog</i>
ENSMMUG00000010295	-	N/A	1,12	3,61E-04	N/A
ENSMMUG000000021653	709492	AARS	0,88	3,75E-04	<i>alanyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000007593	699764	PHKA1	0,70	3,78E-04	<i>phosphorylase kinase regulatory subunit alpha 1</i>
ENSMMUG00000018014	654415	MACO1	0,69	3,81E-04	<i>macoilin 1</i>
ENSMMUG00000003744	715866	SLC44A2	-0,66	3,84E-04	<i>solute carrier family 44 member 2</i>
ENSMMUG00000040398	-	N/A	1,34	3,87E-04	N/A
ENSMMUG00000012644	693569	OSMR	0,89	4,19E-04	<i>oncostatin M receptor</i>
ENSMMUG00000010662	700013	SLC16A9	-1,37	4,19E-04	<i>solute carrier family 16 member 9</i>
ENSMMUG00000001609	708500	AKAP1	0,68	4,19E-04	<i>A-kinase anchoring protein 1</i>
ENSMMUG000000021785	714433	SHMT2	0,96	4,19E-04	<i>serine hydroxymethyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000008911	714850	ALG2	0,68	4,19E-04	<i>ALG2 alpha-1,3/1,6-mannosyltransferase</i>
ENSMMUG000000021286	574131	COL3A1	-0,73	4,36E-04	<i>collagen type III alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000017215	711908	TM4SF1	-0,66	4,61E-04	<i>transmembrane 4 L six family member 1</i>
ENSMMUG00000016848	699062	SLCO4A1	1,00	4,81E-04	<i>solute carrier organic anion transporter family member 4A1</i>
ENSMMUG00000008918	719024	SRPRB	0,82	4,86E-04	<i>SRP receptor subunit beta</i>
ENSMMUG00000005875	695150	LRATD2	-0,77	4,89E-04	<i>LRAT domain containing 2</i>
ENSMMUG000000020707	700284	LONP1	0,65	4,89E-04	<i>lon peptidase 1, mitochondria</i>
ENSMMUG000000047109	708103	HSPA9	0,67	4,89E-04	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 9</i>
ENSMMUG00000040957	722211	SPSB1	1,39	4,89E-04	<i>splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000002052	-	N/A	-0,61	4,89E-04	N/A
ENSMMUG00000009914	694572	SMAD9	-0,99	4,91E-04	<i>SMAD family member 9</i>
ENSMMUG00000011038	705792	FZD2	-0,68	4,95E-04	<i>frizzled class receptor 2</i>
ENSMMUG00000016387	703305	ADM	0,87	4,96E-04	<i>adrenomedullin</i>
ENSMMUG00000020558	719169	STK38	-0,71	4,96E-04	<i>serine/threonine kinase 38</i>
ENSMMUG00000004600	697108	RCAN1	0,89	5,67E-04	<i>regulator of calcineurin 1</i>
ENSMMUG00000016294	100423232	SYCP2	1,09	5,67E-04	<i>synaptonemal complex protein 2</i>
ENSMMUG00000003582	705989	MXRA8	-0,69	5,92E-04	<i>matrix remodeling associated 8</i>
ENSMMUG00000014818	715422	MYLK	-0,78	5,92E-04	<i>myosin light chain kinase</i>
ENSMMUG00000003280	695559	HBEGF	0,84	5,95E-04	<i>heparin binding EGF like growth factor</i>
ENSMMUG00000023265	641446	AKAP12	1,18	5,96E-04	<i>A-kinase anchoring protein 12</i>
ENSMMUG00000022163	716843	SLC1A5	1,51	6,12E-04	<i>solute carrier family 1 member 5</i>
ENSMMUG00000003585	694836	ALG5	0,69	6,75E-04	<i>ALG5 dolichyl-phosphate beta-glucosyltransferase</i>
ENSMMUG00000038006	698501	OTX2	-0,68	7,37E-04	<i>orthodenticle homeobox 2</i>
ENSMMUG00000022481	678694	CYP1A1	2,43	8,03E-04	<i>cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1</i>
ENSMMUG00000004935	722330	PFKP	0,69	8,40E-04	<i>phosphofructokinase, platelet</i>
ENSMMUG00000032156	716086	C3AR1	1,27	8,49E-04	<i>complement C3a receptor 1</i>
ENSMMUG00000039317	697718	CREB5	1,75	8,52E-04	<i>cAMP responsive element binding protein 5</i>
ENSMMUG00000020839	710575	SEPHS2	0,94	8,52E-04	<i>selenophosphate synthetase 2</i>
ENSMMUG00000019570	-	N/A	-1,12	8,59E-04	N/A
ENSMMUG00000019268	715606	CD82	-0,70	8,61E-04	<i>CD82 molecule</i>
ENSMMUG00000008890	699472	NR1D1	1,46	8,71E-04	<i>nuclear receptor subfamily 1 group D member 1</i>
ENSMMUG00000002933	700913	GTPBP2	1,05	8,71E-04	<i>GTP binding protein 2</i>
ENSMMUG00000007428	716066	GAS6	-0,68	8,80E-04	<i>growth arrest specific 6</i>

Anexos

ENSMMUG0000006156	702898	TRPM3	-0,93	9,20E-04	<i>transient receptor potential cation channel subfamily M member 3</i>
ENSMMUG00000021837	695046	SARS	0,96	9,21E-04	<i>seryl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG0000008134	708783	DNAJA3	0,69	9,64E-04	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member A3</i>
ENSMMUG00000016938	703441	DFNA5	0,95	9,87E-04	<i>Non-syndromic hearing impairment protein 5 isoform A</i>
ENSMMUG00000019820	709970	SH3TC2	-0,82	9,88E-04	<i>SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2</i>
ENSMMUG00000001819	695422	LRRC17	-0,74	9,93E-04	<i>leucine rich repeat containing 17</i>
ENSMMUG00000012432	700141	ISG15	1,10	9,93E-04	<i>ISG15 ubiquitin like modifier</i>
ENSMMUG00000013303	698610	LRRC4	-0,98	1,05E-03	<i>leucine rich repeat containing 4</i>
ENSMMUG00000015436	702598	ALDH1A1	-0,70	1,05E-03	<i>aldehyde dehydrogenase 1 family member A1</i>
ENSMMUG0000008334	707120	GPR1	-0,78	1,05E-03	<i>chemerin chemokine-like receptor 2</i>
ENSMMUG00000017427	706513	ATP1A3	0,98	1,10E-03	<i>ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit alpha 3</i>
ENSMMUG00000000664	699700	RRAS2	0,74	1,14E-03	<i>RAS related 2</i>
ENSMMUG00000013059	694839	GPR180	0,88	1,21E-03	<i>G protein-coupled receptor 180</i>
ENSMMUG00000019873	694423	E2F7	0,69	1,30E-03	<i>E2F transcription factor 7</i>
ENSMMUG00000022846	705879	ST6GALNAC4	0,84	1,30E-03	<i>ST6 N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 4</i>
ENSMMUG00000015917	709290	CYP4B1	-0,86	1,30E-03	<i>cytochrome P450 family 4 subfamily B member 1</i>
ENSMMUG00000012672	718002	MYO10	-0,53	1,32E-03	<i>myosin X</i>
ENSMMUG00000001132	709209	CDKN2B	-0,74	1,33E-03	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 2B</i>
ENSMMUG00000015185	717751	ERN1	0,83	1,33E-03	<i>endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1</i>
ENSMMUG00000030891	707715	HYOU1	0,81	1,40E-03	<i>hypoxia up-regulated 1</i>
ENSMMUG00000003896	695814	TCF4	-0,68	1,42E-03	<i>transcription factor 4(</i>
ENSMMUG00000030838	701724	RAVER2	0,83	1,42E-03	<i>ribonucleoprotein, PTB binding 2</i>
ENSMMUG00000010203	709978	ARHGAP6	-0,62	1,42E-03	<i>Rho GTPase activating protein 6</i>
ENSMMUG00000018565	714374	PTPN6	-0,80	1,42E-03	<i>protein tyrosine phosphatase non-receptor type 6</i>
ENSMMUG00000012001	715957	GTF2A1L	-0,67	1,42E-03	<i>general transcription factor IIA subunit 1 like</i>
ENSMMUG00000046124	715915	SLC2A3	0,86	1,45E-03	<i>solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 3</i>
ENSMMUG00000011277	106994738	MARS	0,78	1,45E-03	<i>methionyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000012737	704044	PLXND1	-0,71	1,56E-03	<i>plexin D1</i>
ENSMMUG00000028737	718288	FGF21	2,60	1,64E-03	<i>fibroblast growth factor 21</i>
ENSMMUG00000007831	698024	HSPD1	0,60	1,65E-03	<i>heat shock protein family D (Hsp60) member 1</i>
ENSMMUG00000010489	710295	PTH1H	2,15	1,65E-03	<i>parathyroid hormone like hormone</i>
ENSMMUG00000010531	712798	ARHGAP1	-0,57	1,65E-03	<i>Rho GTPase activating protein 1</i>
ENSMMUG00000021771	717647	UBA5	0,63	1,65E-03	<i>ubiquitin like modifier activating enzyme 5</i>
ENSMMUG00000048558	722345	MXD4	-0,56	1,88E-03	<i>MAX dimerization protein 4</i>
ENSMMUG00000015817	712579	TMTC1	-0,74	1,89E-03	<i>transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherins 1</i>
ENSMMUG00000022921	707255	SLC2A12	-0,93	1,89E-03	<i>solute carrier family 2 member 12</i>
ENSMMUG00000012223	707321	BCAT1	1,43	1,90E-03	<i>branched chain amino acid transaminase 1</i>
ENSMMUG00000012069	703239	TGFB3	-0,80	1,91E-03	<i>transforming growth factor beta 3</i>
ENSMMUG00000019072	708395	FAM124A	-0,79	1,92E-03	<i>family with sequence similarity 124 member A</i>
ENSMMUG00000001480	719553	DAAM2	-0,55	1,92E-03	<i>dishevelled associated activator of morphogenesis 2</i>
ENSMMUG00000023257	704757	NFIL3	1,55	1,96E-03	<i>nuclear factor, interleukin 3 regulated</i>
ENSMMUG00000015370	702523	PLXDC2	-0,70	2,02E-03	<i>plexin domain containing 2</i>
ENSMMUG00000048779	694818	CYBRD1	-0,57	2,08E-03	<i>Cytochrome b reductase 1</i>
ENSMMUG00000046195	712202	MIS12	0,64	2,13E-03	<i>MIS12 kinetochore complex component</i>
ENSMMUG00000016399	717554	RGL1	-0,73	2,13E-03	<i>ral guanine nucleotide dissociation stimulator like 1</i>
ENSMMUG00000024570	114677864	LOC114677864	1,60	2,14E-03	<i>small nucleolar RNA SNORA70</i>
ENSMMUG00000041399	712948	UBAP1L	1,38	2,16E-03	<i>ubiquitin associated protein 1 like</i>
ENSMMUG00000007273	705300	DNM3	-1,42	2,21E-03	<i>dynammin 3</i>
ENSMMUG00000011719	707580	SERPINB9	-0,84	2,21E-03	<i>serpin family B member 9</i>
ENSMMUG00000005670	716899	RPS6KA2	0,95	2,22E-03	<i>ribosomal protein S6 kinase A2</i>
ENSMMUG00000048302	721945	AGFG2	-0,79	2,23E-03	<i>ArfGAP with FG repeats 2</i>
ENSMMUG00000006855	574360	TLR4	0,96	2,31E-03	<i>toll like receptor 4</i>
ENSMMUG00000009112	697011	ACOT2	-0,67	2,31E-03	<i>acyl-CoA thioesterase 2</i>
ENSMMUG00000039441	693948	MAB21L2	-0,67	2,35E-03	<i>mab-21 like 2</i>
ENSMMUG00000009063	715887	ETS2	1,01	2,36E-03	<i>ETS proto-oncogene 2, transcription factor</i>
ENSMMUG00000009097	699067	MMP11	-0,77	2,37E-03	<i>matrix metalloproteinase 11</i>
ENSMMUG00000017638	698319	EMP1	0,75	2,44E-03	<i>epithelial membrane protein 1</i>
ENSMMUG00000022581	700624	KCNMB1	-0,69	2,44E-03	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1</i>
ENSMMUG00000042787	-	N/A	2,35	2,51E-03	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000013797	574376	GFPT1	0,91	2,52E-03	<i>glutamine--fructose-6-phosphate transaminase 1</i>
ENSMMUG00000018116	718580	JAG1	1,32	2,55E-03	<i>jagged canonical Notch ligand 1</i>
ENSMMUG00000017631	697555	GPRC5A	0,87	2,61E-03	<i>G protein-coupled receptor class C group 5 member A</i>
ENSMMUG00000010981	712381	SLC2A6	-0,94	2,65E-03	<i>solute carrier family 2 member 6</i>

ENSMMUG00000000265	698341	ADAMTS9	1,41	2,67E-03	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 9</i>
ENSMMUG00000016666	706100	CHRD1	-0,63	2,67E-03	<i>chordin like 1</i>
ENSMMUG00000045506	700312	MAFF	1,47	2,67E-03	<i>MAF bZIP transcription factor F</i>
ENSMMUG00000005994	705908	ST6GALNAC5	-0,86	2,70E-03	<i>ST6 N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 5</i>
ENSMMUG00000014219	714549	OSGIN1	1,76	2,70E-03	<i>oxidative stress induced growth inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000019083	707513	TFAP4	0,74	2,74E-03	<i>transcription factor AP-4</i>
ENSMMUG00000044729	711024	SLC9B2	0,65	2,74E-03	<i>solute carrier family 9 member B2</i>
ENSMMUG00000031439	719121	FBXL2	-0,63	2,80E-03	<i>F-box and leucine rich repeat protein 2</i>
ENSMMUG00000006187	714204	ANGPTL7	-0,66	2,82E-03	<i>angiopoietin like 7</i>
ENSMMUG00000009831	715322	TBC1D2	-0,64	2,82E-03	<i>TBC1 domain family member 2</i>
ENSMMUG00000002517	707878	PTPDC1	2,44	2,85E-03	<i>protein tyrosine phosphatase domain containing 1</i>
ENSMMUG00000009251	721790	TSPAN9	-0,67	2,86E-03	<i>tetraspanin 9</i>
ENSMMUG00000023274	705606	SULF1	-0,83	2,88E-03	<i>sulfatase 1</i>
ENSMMUG00000009366	704061	DOCK2	-0,54	2,92E-03	<i>dedicator of cytokinesis 2</i>
ENSMMUG00000005136	705151	TCAF1	-0,62	2,95E-03	<i>TRPM8 channel associated factor 1</i>
ENSMMUG00000000511	694488	MSC	1,14	3,05E-03	<i>musculin</i>
ENSMMUG00000013531	697448	IPO5	0,56	3,05E-03	<i>importin 5</i>
ENSMMUG00000000947	701917	TEX30	0,70	3,05E-03	<i>testis expressed 30</i>
ENSMMUG00000000345	706502	CARS	0,92	3,05E-03	<i>cysteinyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000022066	712825	UTP25	0,63	3,05E-03	<i>UTP25 small subunit processor component</i>
ENSMMUG00000019126	704183	PNP	0,77	3,08E-03	<i>purine nucleoside phosphorylase</i>
ENSMMUG00000007284	704914	SUN2	-0,57	3,09E-03	<i>Sad1 and UNC84 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000011328	694357	CPEB1	0,65	3,10E-03	<i>cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1</i>
ENSMMUG00000003301	707009	TEF	-0,75	3,22E-03	<i>TEF transcription factor, PAR bZIP family member</i>
ENSMMUG00000020954	710858	CDC25A	0,69	3,22E-03	<i>cell division cycle 25A</i>
ENSMMUG00000005221	715608	ADAMTS15	0,89	3,22E-03	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 15</i>
ENSMMUG00000023810	698275	MARS2	0,97	3,22E-03	<i>methionyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000004475	698478	MMP2	-0,59	3,22E-03	<i>matrix metalloproteinase 2</i>
ENSMMUG00000023042	694179	SPCS2	0,61	3,35E-03	<i>signal peptidase complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000010685	720062	OLFML2B	-0,92	3,35E-03	<i>olfactomedin like 2B</i>
ENSMMUG00000039960	106998872	LOC106998872	1,82	3,42E-03	N/A
ENSMMUG00000013048	697245	NPR3	-1,39	3,58E-03	<i>natriuretic peptide receptor 3</i>
ENSMMUG00000013366	707769	JUP	-0,80	3,58E-03	<i>junction plakoglobin</i>
ENSMMUG00000007906	712377	CDC42EP3	0,60	3,63E-03	<i>CDC42 effector protein 3</i>
ENSMMUG00000001583	713824	FSCN2	-0,94	3,63E-03	<i>fascin actin-bundling protein 2, retinal</i>
ENSMMUG00000022963	693614	SLC25A38	0,71	3,65E-03	<i>solute carrier family 25 member 38</i>
ENSMMUG00000001850	712388	SPARC	-0,60	3,81E-03	<i>secreted protein acidic and cysteine rich</i>
ENSMMUG00000005915	714506	DYNC1I1	-0,71	3,83E-03	<i>dynein cytoplasmic 1 intermediate chain 1</i>
ENSMMUG00000011798	705696	LOC705696	0,58	3,96E-03	<i>eukaryotic translation initiation factor 3 subunit C</i>
ENSMMUG00000021590	714922	PKC2	0,94	3,96E-03	<i>phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000021074	100429172	RASGEF1B	1,55	3,97E-03	<i>RasGEF domain family member 1B</i>
ENSMMUG00000048864	706735	ROGDI	-0,64	4,06E-03	<i>rogdi atypical leucine zipper</i>
ENSMMUG00000017946	710161	RND1	2,49	4,06E-03	<i>Rho family GTPase 1</i>
ENSMMUG00000021296	718818	EML6	0,79	4,08E-03	<i>EMAP like 6</i>
ENSMMUG00000014175	705836	SPRY4	1,38	4,10E-03	<i>sprouty RTK signaling antagonist 4</i>
ENSMMUG00000023393	712499	LYAR	0,65	4,24E-03	<i>Ly1 antibody reactive</i>
ENSMMUG00000015799	705831	TLL1	-0,66	4,27E-03	<i>tollid like 1</i>
ENSMMUG00000046090	719693	ZNF488	-0,74	4,33E-03	<i>zinc finger protein 488</i>
ENSMMUG00000011907	-	RF02251	-0,86	4,33E-03	N/A
ENSMMUG00000011294	697892	LSR	0,62	4,34E-03	<i>lipolysis stimulated lipoprotein receptor</i>
ENSMMUG00000048483	-	RF00015	1,59	4,50E-03	<i>RNA, U4 small nuclear 2</i>
ENSMMUG00000009901	574283	LDLR	-0,80	4,65E-03	<i>low density lipoprotein receptor</i>
ENSMMUG00000003237	693394	ID2	-0,70	4,65E-03	<i>inhibitor of DNA binding 2</i>
ENSMMUG00000003611	705461	HMOX2	0,78	4,65E-03	<i>heme oxygenase 2</i>
ENSMMUG00000002295	718579	CRABP2	1,45	4,69E-03	<i>cellular retinoic acid binding protein 2</i>
ENSMMUG00000002182	716905	PISD	0,61	4,73E-03	<i>phosphatidylserine decarboxylase</i>
ENSMMUG00000003511	703565	CLIC5	-1,08	4,79E-03	<i>chloride intracellular channel 5</i>
ENSMMUG00000008924	704120	PLLP	-0,87	4,93E-03	<i>plasmolipin</i>
ENSMMUG00000012427	695089	FBXL13	-0,64	5,04E-03	<i>F-box and leucine rich repeat protein 13</i>
ENSMMUG00000014757	694130	SYT17	-0,67	5,10E-03	<i>synaptotagmin 17</i>
ENSMMUG00000004179	699463	LIMS2	-1,20	5,11E-03	<i>LIM zinc finger domain containing 2</i>
ENSMMUG00000015785	703186	AMPD3	0,78	5,17E-03	<i>adenosine monophosphate deaminase 3</i>
ENSMMUG00000039576	-	N/A	0,97	5,35E-03	N/A
ENSMMUG00000014784	694860	DSP	-0,57	5,38E-03	<i>desmoplakin</i>
ENSMMUG00000045851	-	N/A	0,93	5,42E-03	N/A

Anexos

ENSMMUG0000007231	707473	ZSCAN31	-0,76	5,49E-03	<i>zinc finger and SCAN domain containing 31</i>
ENSMMUG0000011999	702135	SLC38A1	0,83	5,49E-03	<i>solute carrier family 38 member 1</i>
ENSMMUG0000001952	717169	SRGAP1	1,40	5,88E-03	<i>SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1</i>
ENSMMUG00000018791	715633	MOCOS	0,78	5,93E-03	<i>molybdenum cofactor sulfurase</i>
ENSMMUG00000012068	100425123	SIPA1L2	2,01	6,09E-03	<i>signal induced proliferation associated 1 like 2</i>
ENSMMUG00000020987	701365	FABP3	-0,52	6,22E-03	<i>fatty acid binding protein 4</i>
ENSMMUG0000005093	709276	KLHL32	-0,81	6,32E-03	<i>kelch like family member 32</i>
ENSMMUG00000018880	703828	ABHD17B	-0,83	6,69E-03	<i>abhydrolase domain containing 17B, depalmitoylase</i>
ENSMMUG00000001183	712789	NOLC1	0,50	6,73E-03	<i>nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1</i>
ENSMMUG00000013808	693393	SH3BP4	0,62	6,82E-03	<i>SH3 domain binding protein 4</i>
ENSMMUG00000012634	701668	GTF2F2	0,57	6,92E-03	<i>general transcription factor IIF subunit 2</i>
ENSMMUG0000006057	716763	NTMT1	0,55	6,95E-03	<i>N-terminal Xaa-Pro-Lys N-methyltransferase 1</i>
ENSMMUG0000008003	696086	LRRC8C	0,80	6,99E-03	<i>leucine rich repeat containing 8 VRAC subunit C</i>
ENSMMUG0000008653	106993191	FOSL1	0,74	7,04E-03	<i>FOS like 1, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG0000000145	716250	PDPN	-0,58	7,13E-03	<i>podoplanin</i>
ENSMMUG0000005722	695345	PDCD4	-0,78	7,27E-03	<i>programmed cell death 4</i>
ENSMMUG00000001996	719824	F11R	-0,74	7,27E-03	<i>F11 receptor</i>
ENSMMUG00000017204	100426363	ADGRE5	-0,53	7,27E-03	<i>adhesion G protein-coupled receptor E5</i>
ENSMMUG0000004496	703747	MIEF1	0,55	7,30E-03	<i>mitochondrial elongation factor 1</i>
ENSMMUG00000016040	694168	RND3	0,70	7,34E-03	<i>Rho family GTPase 3</i>
ENSMMUG00000010114	701499	TMEM63A	-0,51	7,37E-03	<i>transmembrane protein 63A</i>
ENSMMUG00000005785	702775	RIN2	-0,61	7,37E-03	<i>Ras and Rab interactor 2</i>
ENSMMUG00000045396	716741	SELENBP1	-0,60	7,63E-03	<i>selenium binding protein 1</i>
ENSMMUG00000021247	706777	TGM2	-0,77	7,70E-03	<i>transglutaminase 2</i>
ENSMMUG00000018925	712772	ALS2CL	-0,60	7,70E-03	<i>ALS2 C-terminal like</i>
ENSMMUG00000013640	701797	ZBTB43	0,68	7,72E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 43</i>
ENSMMUG00000007401	719299	ARRDC2	-0,59	7,73E-03	<i>arrestin domain containing 2</i>
ENSMMUG00000022019	699868	CTSO	-0,49	7,74E-03	<i>cathepsin O</i>
ENSMMUG00000014372	706239	BMF	-0,74	7,92E-03	<i>Bcl2 modifying factor</i>
ENSMMUG00000007729	718086	ILVBL	-0,52	7,92E-03	<i>ilvB acetolactate synthase like</i>
ENSMMUG00000023491	701736	LGR4	-0,70	8,09E-03	<i>leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 4</i>
ENSMMUG00000008100	574143	SLC6A3	-0,58	8,35E-03	<i>solute carrier family 6 member 3</i>
ENSMMUG00000005198	707788	IRF1	0,67	8,35E-03	<i>interferon regulatory factor 1</i>
ENSMMUG00000010808	700408	PREB	0,63	8,42E-03	<i>prolactin regulatory element binding</i>
ENSMMUG00000002390	716453	C1H1orf43	0,53	8,42E-03	<i>chromosome 1 C1orf43 homolog</i>
ENSMMUG00000017300	698809	PFND4	0,54	8,43E-03	<i>prefoldin subunit 4</i>
ENSMMUG00000002640	695636	TRPC4	-0,86	8,48E-03	<i>transient receptor potential cation channel subfamily C member 4</i>
ENSMMUG00000003974	699672	EBNA1BP2	0,50	8,48E-03	<i>EBNA1 binding protein 2</i>
ENSMMUG00000013997	700655	GREB1L	-0,68	8,48E-03	<i>GREB1 like retinoic acid receptor coactivator</i>
ENSMMUG00000019270	712661	LOC712661	0,84	8,48E-03	<i>perilipin-2</i>
ENSMMUG00000022873	717688	MTO1	0,54	8,48E-03	<i>mitochondrial tRNA translation optimization 1</i>
ENSMMUG00000030786	100424017	SERPIN8	0,94	8,48E-03	<i>serpin family B member 8</i>
ENSMMUG00000015607	713420	SLC39A13	-0,46	8,52E-03	<i>solute carrier family 39 member 13</i>
ENSMMUG00000011557	711353	PDGFRB	-0,66	8,55E-03	<i>platelet derived growth factor receptor beta</i>
ENSMMUG00000021484	700835	NPC1	-0,49	8,63E-03	<i>NPC intracellular cholesterol transporter 1</i>
ENSMMUG00000001847	695271	GBP6	1,38	8,71E-03	<i>guanylate binding protein family member 6</i>
ENSMMUG00000020157	704763	CNTN4	2,55	8,71E-03	<i>contactin 4</i>
ENSMMUG00000042891	708784	QPRT	-0,87	8,71E-03	<i>quinolinate phosphoribosyltransferase</i>
ENSMMUG00000023621	703852	DDX27	0,54	9,13E-03	<i>DEAD-box helicase 27</i>
ENSMMUG00000003587	574146	KLRC1	1,97	9,20E-03	<i>killer cell lectin like receptor C1</i>
ENSMMUG00000024424	114679145	LOC114679145	2,38	9,30E-03	<i>small nucleolar RNA SNORD63</i>
ENSMMUG000000044591	-	N/A	-0,72	9,62E-03	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000003708	711783	PDE7B	0,93	9,92E-03	<i>phosphodiesterase 7B</i>
ENSMMUG00000004383	696215	ADGRF3	-0,64	9,95E-03	<i>adhesion G protein-coupled receptor F3</i>
ENSMMUG00000022750	713160	ID1	-0,77	9,97E-03	<i>inhibitor of DNA binding 1</i>
ENSMMUG00000004403	714759	ZBTB21	0,75	9,97E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 21</i>
ENSMMUG00000018053	721595	DPP7	-0,45	9,97E-03	<i>dipeptidyl peptidase 7</i>
ENSMMUG00000008633	702180	ANK2	-0,56	1,01E-02	<i>ankyrin 2</i>
ENSMMUG00000015968	708481	FKBP4	0,57	1,01E-02	<i>FKBP prolyl isomerase 4</i>
ENSMMUG00000007405	708602	CMPK2	1,17	1,01E-02	<i>cytidine/uridine monophosphate kinase 2</i>
ENSMMUG000000048768	-	N/A	-0,64	1,01E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000004751	702619	PLA2G15	-0,67	1,01E-02	<i>phospholipase A2 group XV</i>
ENSMMUG00000014685	704169	PDK2	-0,53	1,01E-02	<i>pyruvate dehydrogenase kinase 2</i>
ENSMMUG00000010147	714870	ALDH4A1	-0,65	1,01E-02	<i>aldehyde dehydrogenase 4 family member A1</i>
ENSMMUG00000003316	705480	MAN2A1	0,62	1,05E-02	<i>mannosidase alpha class 2A member 1</i>
ENSMMUG000000041440	-	N/A	1,25	1,05E-02	<i>N/A</i>

ENSMMUG00000012569	716854	TMEM132D	0,65	1,05E-02	<i>transmembrane protein 132D</i>
ENSMMUG00000039045	711681	NGF	0,60	1,05E-02	<i>nerve growth factor</i>
ENSMMUG00000013342	707583	HPSE	0,68	1,05E-02	<i>heparanase</i>
ENSMMUG00000004196	697003	MGARP	-1,06	1,07E-02	<i>mitochondria localized glutamic acid rich protein</i>
ENSMMUG00000019661	715338	TPST2	-0,51	1,08E-02	<i>tyrosylprotein sulfotransferase 2</i>
ENSMMUG00000023450	716694	PIK3IP1	-0,84	1,08E-02	<i>phosphoinositide-3-kinase interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000017017	574214	FYN	0,65	1,08E-02	<i>FYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000008793	704930	SPP1	-0,67	1,08E-02	<i>secreted phosphoprotein 1</i>
ENSMMUG00000014230	704074	FMO4	-0,55	1,10E-02	<i>flavin containing dimethylaniline monooxygenase 4</i>
ENSMMUG00000012138	717052	RORC	-0,49	1,11E-02	<i>RAR related orphan receptor C</i>
ENSMMUG00000001127	100427947	TIMP4	1,43	1,11E-02	<i>TIMP metalloproteinase inhibitor 4</i>
ENSMMUG00000023533	710413	SERINC5	-0,51	1,12E-02	<i>serine incorporator 5</i>
ENSMMUG00000010814	714636	TRIB3	1,55	1,13E-02	<i>tribbles pseudokinase 3</i>
ENSMMUG00000012600	716495	HAX1	0,62	1,13E-02	<i>HCLS1 associated protein X-1</i>
ENSMMUG00000005788	693799	LOC693799	1,15	1,14E-02	<i>mitochondrial import inner membrane translocase subunit Tim9</i>
ENSMMUG00000023365	694739	ME1	-0,53	1,15E-02	<i>malic enzyme 1</i>
ENSMMUG00000012592	696043	UROS	-0,51	1,15E-02	<i>uroporphyrinogen III synthase</i>
ENSMMUG00000021407	706619	LOC706619	-0,51	1,15E-02	<i>transducin-like enhancer protein 4</i>
ENSMMUG00000008539	716364	TRAF4	-0,50	1,15E-02	<i>TNF receptor associated factor 4</i>
ENSMMUG00000008033	702624	IFRD1	0,98	1,21E-02	<i>interferon related developmental regulator 1</i>
ENSMMUG00000002357	703378	TMEM2	-0,53	1,21E-02	<i>cell migration inducing hyaluronidase 2</i>
ENSMMUG00000022403	697438	LRRC32	-0,84	1,21E-02	<i>leucine rich repeat containing 32</i>
ENSMMUG00000010279	699288	SLC1A4	0,65	1,21E-02	<i>solute carrier family 1 member 4</i>
ENSMMUG00000046776	-	N/A	-1,19	1,21E-02	N/A
ENSMMUG00000047621	712063	TM4SF18	-0,99	1,23E-02	<i>transmembrane 4 L six family member 18</i>
ENSMMUG00000021225	697884	SAT1	0,96	1,24E-02	<i>spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000010813	697982	GAR1	0,85	1,24E-02	<i>GAR1 ribonucleoprotein</i>
ENSMMUG00000015329	709873	GTPBP4	0,55	1,24E-02	<i>GTP binding protein 4</i>
ENSMMUG00000008335	715186	MX1	1,73	1,24E-02	<i>MX dynamin like GTPase 1</i>
ENSMMUG00000029011	695825	UBXN8	0,56	1,24E-02	<i>UBX domain protein 8</i>
ENSMMUG00000040972	699287	KCNK3	-1,01	1,24E-02	<i>potassium two pore domain channel subfamily K member 3</i>
ENSMMUG00000044029	696468	C1QTNF6	-0,76	1,25E-02	<i>C1q and TNF related 6</i>
ENSMMUG00000016418	717683	CBX4	0,62	1,25E-02	<i>chromobox 4</i>
ENSMMUG00000021764	701793	MMP10	1,54	1,27E-02	<i>matrix metalloproteinase 10</i>
ENSMMUG00000012895	715182	PYCR1	0,82	1,28E-02	<i>pyrroline-5-carboxylate reductase 1</i>
ENSMMUG00000005431	719075	SLC25A1	-0,48	1,29E-02	<i>solute carrier family 25 member 1</i>
ENSMMUG00000007052	706523	MMP15	0,87	1,31E-02	<i>matrix metalloproteinase 15</i>
ENSMMUG00000011161	698147	STXBPSL	-0,61	1,35E-02	<i>syntaxin binding protein 5L</i>
ENSMMUG00000041731	703759	TMEM86A	-0,46	1,37E-02	<i>transmembrane protein 86A</i>
ENSMMUG00000002038	698004	ST3GAL1	0,74	1,38E-02	<i>ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000012531	717880	CEMIP	-0,75	1,38E-02	<i>cell migration inducing hyaluronidase 1</i>
ENSMMUG00000014498	718092	CACNA1E	1,06	1,38E-02	<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha1 E</i>
ENSMMUG00000015158	702346	SLC6A9	1,46	1,39E-02	<i>solute carrier family 6 member 9</i>
ENSMMUG00000000828	700367	GAB1	-0,60	1,45E-02	<i>GRB2 associated binding protein 1</i>
ENSMMUG00000010594	707535	PTGFR	1,36	1,45E-02	<i>prostaglandin F receptor</i>
ENSMMUG00000003189	574137	PIIF	0,75	1,46E-02	<i>peptidylprolyl isomerase F</i>
ENSMMUG00000044497	-	N/A	1,07	1,46E-02	N/A
ENSMMUG00000019850	703544	SLC47A1	0,61	1,48E-02	<i>solute carrier family 47 member 1</i>
ENSMMUG00000002700	716840	ALOXE3	1,79	1,48E-02	<i>arachidonate lipooxygenase 3</i>
ENSMMUG00000003289	717379	ITGB3	1,16	1,48E-02	<i>integrin subunit beta 3</i>
ENSMMUG00000019859	696308	PRKG2	-1,22	1,48E-02	<i>protein kinase cGMP-dependent 2</i>
ENSMMUG00000020408	697864	HPGD	-0,89	1,49E-02	<i>15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000014618	698440	SEC23B	0,51	1,49E-02	<i>SEC23 homolog B, COPII coat complex component</i>
ENSMMUG00000012878	698748	SPATA9	2,43	1,49E-02	<i>spermatogenesis associated 9</i>
ENSMMUG00000001213	712742	NDRG4	0,49	1,49E-02	<i>NDRG family member 4</i>
ENSMMUG00000004872	718008	TMEM220	-0,72	1,49E-02	<i>transmembrane protein 220</i>
ENSMMUG00000008869	704130	TNFAIP3	0,89	1,49E-02	<i>TNF alpha induced protein 3</i>
ENSMMUG00000004594	695231	CGRRF1	0,56	1,51E-02	<i>cell growth regulator with ring finger domain 1</i>
ENSMMUG00000020941	693438	LOC693438	0,89	1,52E-02	<i>heat shock 60kDa protein 1 (chaperonin)-like</i>
ENSMMUG00000022927	719315	RCAN3	-0,67	1,53E-02	<i>RCAN family member 3</i>
ENSMMUG00000002678	700454	ITGB6	-1,17	1,55E-02	<i>integrin subunit beta 6</i>
ENSMMUG00000010393	694699	RAC1	-0,58	1,55E-02	<i>Rac family small GTPase 1</i>
ENSMMUG00000010895	703324	CDH3	-0,68	1,55E-02	<i>cadherin 3</i>
ENSMMUG00000047800	713062	PFKFB3	0,64	1,55E-02	<i>6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3</i>
ENSMMUG00000011115	100423442	TYR	-0,60	1,55E-02	<i>tyrosinase</i>
ENSMMUG00000041795	106992794	CROCC2	-1,11	1,55E-02	<i>ciliary rootlet coiled-coil, rootletin family member 2</i>

Anexos

ENSMMUG0000001005	712432	DDX21	0,51	1,55E-02	<i>DExD-box helicase 21</i>
ENSMMUG00000009429	698769	FAM102B	-0,74	1,56E-02	<i>EEIG family member 2</i>
ENSMMUG00000000529	695367	GPC6	-0,67	1,61E-02	<i>glypican 6</i>
ENSMMUG00000016030	712588	TRIM25	0,62	1,61E-02	<i>tripartite motif containing 25</i>
ENSMMUG00000005790	718309	KLHL29	0,55	1,61E-02	<i>kelch like family member 29</i>
ENSMMUG00000009238	711893	IL1RL1	2,29	1,66E-02	<i>interleukin 1 receptor like 1</i>
ENSMMUG00000001694	708368	FZD8	-0,59	1,67E-02	<i>frizzled class receptor 8</i>
ENSMMUG00000007798	708098	CLMP	1,05	1,68E-02	<i>CXADR like membrane protein</i>
ENSMMUG00000009528	100430746	THSD1	0,89	1,71E-02	<i>thrombospondin type 1 domain containing</i>
ENSMMUG000000006284	693653	MBOAT2	-0,54	1,71E-02	<i>membrane bound O-acyltransferase domain containing 2</i>
ENSMMUG000000021037	709737	AK2	0,54	1,71E-02	<i>adenylate kinase 2</i>
ENSMMUG00000002103	710384	DNER	1,67	1,73E-02	<i>delta/notch like EGF repeat containing</i>
ENSMMUG00000003839	711222	MAPKBP1	-0,48	1,74E-02	<i>mitogen-activated protein kinase binding protein 1</i>
ENSMMUG000000020086	715888	POR	0,57	1,75E-02	<i>cytochrome p450 oxidoreductase</i>
ENSMMUG000000031911	700569	KRT18	0,52	1,76E-02	<i>keratin 18</i>
ENSMMUG00000000343	714673	SCN3B	2,30	1,76E-02	<i>sodium voltage-gated channel beta subunit 3</i>
ENSMMUG000000012100	695301	MYOM1	-0,68	1,77E-02	<i>myomesin 1</i>
ENSMMUG000000019892	712526	CDH15	-1,06	1,77E-02	<i>cadherin 15</i>
ENSMMUG000000040286	695318	NAPEPLD	-0,55	1,77E-02	<i>N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D</i>
ENSMMUG00000004236	-	N/A	-0,89	1,77E-02	N/A
ENSMMUG000000042378	708528	PEAK1	-0,53	1,79E-02	<i>pseudopodium enriched atypical kinase 1</i>
ENSMMUG000000018572	702691	GHITM	0,53	1,82E-02	<i>growth hormone inducible transmembrane protein</i>
ENSMMUG000000040044	708263	SEMA3A	-0,90	1,82E-02	<i>semaphorin 3A</i>
ENSMMUG000000007555	-	RF00056	1,43	1,82E-02	N/A
ENSMMUG000000020374	695335	NFKBIA	0,55	1,83E-02	<i>NFKB inhibitor alpha</i>
ENSMMUG000000016840	696417	SOWAHC	0,90	1,83E-02	<i>sosondowah ankyrin repeat domain family member C</i>
ENSMMUG000000017179	710415	MAP2K1	0,46	1,83E-02	<i>mitogen-activated protein kinase kinase 1</i>
ENSMMUG000000000980	708740	YPEL3	-0,50	1,83E-02	<i>yippee like 3</i>
ENSMMUG000000005220	717194	SYNM	-0,58	1,87E-02	<i>synemin</i>
ENSMMUG000000017588	697755	NRP1	-0,51	1,87E-02	<i>neuropilin 1</i>
ENSMMUG000000043224	702704	PRRX1	-0,52	1,89E-02	<i>paired related homeobox 1</i>
ENSMMUG000000017101	695498	CTPS1	0,49	1,91E-02	<i>CTP synthase 1</i>
ENSMMUG000000014992	708273	RAB2B	0,45	1,91E-02	<i>RAB2B, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG000000020365	711107	ARHGAP18	-0,62	1,91E-02	<i>Rho GTPase activating protein 18</i>
ENSMMUG000000043719	712259	C1H1orf216	-0,60	1,91E-02	<i>chromosome 1 open reading frame</i>
ENSMMUG000000011902	697283	OSTC	0,55	1,92E-02	<i>oligosaccharyltransferase complex non-catalytic subunit</i>
ENSMMUG000000007814	698488	GPM6A	-0,54	1,92E-02	<i>glycoprotein M6A</i>
ENSMMUG000000012848	716337	XPR1	-0,51	1,93E-02	<i>xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1</i>
ENSMMUG000000015676	714553	CDSN	-1,36	1,94E-02	<i>corneodesmosin</i>
ENSMMUG000000024764	114680488	LOC114680488	0,81	1,96E-02	<i>small nucleolar RNA SNORA72</i>
ENSMMUG000000018411	693911	INSL4	-0,94	1,97E-02	<i>insulin like 4</i>
ENSMMUG000000002614	715470	SLIT2	1,13	1,97E-02	<i>slit guidance ligand 2</i>
ENSMMUG000000003721	716386	KLF15	1,03	1,97E-02	<i>KLF transcription factor 15</i>
ENSMMUG000000015303	704976	ABCA7	-0,51	1,98E-02	<i>ATP binding cassette subfamily A member 7</i>
ENSMMUG000000045968	-	N/A	0,71	1,98E-02	N/A
ENSMMUG000000044239	708899	H3F3A	-0,59	1,99E-02	<i>histone H3.3</i>
ENSMMUG000000003569	695903	ARRDC3	-0,53	1,99E-02	<i>arrestin domain containing 3</i>
ENSMMUG000000048596	701261	HILPDA	0,72	1,99E-02	<i>hypoxia inducible lipid droplet associated</i>
ENSMMUG000000014514	702067	CXCL2	1,30	1,99E-02	<i>C-X-C motif chemokine ligand 2</i>
ENSMMUG000000000198	719980	COLGALT1	-0,56	1,99E-02	<i>collagen beta(1-O)galactosyltransferase 1</i>
ENSMMUG0000000020148	702101	BAG1	0,59	2,01E-02	<i>BAG cochaperone 1</i>
ENSMMUG000000003709	106998139	MTFR2	0,53	2,01E-02	<i>mitochondrial fission regulator 2</i>
ENSMMUG000000020324	106998314	SMIM14	0,51	2,02E-02	<i>small integral membrane protein 14</i>
ENSMMUG000000022301	711047	STK38L	-0,69	2,05E-02	<i>serine/threonine kinase 38 like</i>
ENSMMUG000000010028	716837	RAG2	-1,80	2,05E-02	<i>recombination activating 2</i>
ENSMMUG000000018268	717136	LZTS3	0,57	2,05E-02	<i>leucine zipper tumor suppressor family member 3</i>
ENSMMUG000000023248	718802	AHNAK	-0,48	2,05E-02	<i>AHNAK nucleoprotein</i>
ENSMMUG000000017252	703313	SPATA20	-0,44	2,09E-02	<i>spermatogenesis associated 20</i>
ENSMMUG000000021702	713391	CREB3L1	-0,60	2,09E-02	<i>cAMP responsive element binding protein 3 like 1</i>
ENSMMUG000000018571	718775	COA6	0,86	2,09E-02	<i>cytochrome c oxidase assembly factor 6</i>
ENSMMUG000000016897	716007	SECTM1	2,02	2,11E-02	<i>secreted and transmembrane 1</i>
ENSMMUG000000019774	705222	MTHFD1L	0,54	2,14E-02	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1 like</i>
ENSMMUG000000022693	574193	SLC8A1	-0,45	2,16E-02	<i>solute carrier family 8 member A1</i>
ENSMMUG000000015508	695203	OXNAD1	0,48	2,16E-02	<i>oxidoreductase NAD binding domain containing 1</i>
ENSMMUG000000016872	718984	EFEMP1	-0,44	2,19E-02	<i>EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1</i>
ENSMMUG000000004409	702182	ZNF608	-0,60	2,20E-02	<i>zinc finger protein 608</i>
ENSMMUG000000002147	693818	SSR1	0,47	2,21E-02	<i>signal sequence receptor subunit 1</i>

ENSMMUG00000047327	693564	IGFBP7	-0,51	2,21E-02	<i>insulin like growth factor binding protein 7</i>
ENSMMUG00000014011	703062	SLC38A11	-0,51	2,21E-02	<i>solute carrier family 38 member 11</i>
ENSMMUG00000048391	717226	DDRGK1	0,50	2,21E-02	<i>DDRGK domain containing 1</i>
ENSMMUG00000005009	106996872	LOC106996872	0,51	2,21E-02	<i>translocon-associated protein subunit gamma pseudogene</i>
ENSMMUG00000019018	714733	SMAD6	-1,10	2,23E-02	<i>SMAD family member 6</i>
ENSMMUG00000024487	114672518	LOC114672518	0,64	2,24E-02	<i>small nucleolar RNA SNORD22</i>
ENSMMUG00000013494	709075	EZH2	0,54	2,32E-02	<i>enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit</i>
ENSMMUG00000016970	706518	SSR3	0,49	2,32E-02	<i>signal sequence receptor subunit 3</i>
ENSMMUG00000028673	710110	TUBA1A	-0,42	2,35E-02	<i>tubulin alpha-1C chain</i>
ENSMMUG00000009788	2846631	ND5	-0,53	2,35E-02	<i>NADH ubiquinone oxidoreductase core subunit 5</i>
ENSMMUG00000041498	700583	TRAF1	0,82	2,35E-02	<i>TNF receptor associated factor 1</i>
ENSMMUG00000048076	716650	TNFRSF10B	0,60	2,36E-02	<i>TNF receptor superfamily member 10b</i>
ENSMMUG00000016009	723733	LOC723733	0,55	2,38E-02	<i>eukaryotic translation elongation factor 1 gamma-like</i>
ENSMMUG00000015093	574284	VLDLR	0,51	2,38E-02	<i>very low density lipoprotein receptor</i>
ENSMMUG00000015585	703122	GPT	-1,14	2,42E-02	<i>glutamic--pyruvic transaminase</i>
ENSMMUG00000003909	704776	ST7	0,49	2,45E-02	<i>suppression of tumorigenicity 7</i>
ENSMMUG00000021722	718964	FTL	0,60	2,45E-02	<i>ferritin light chain</i>
ENSMMUG00000048823	707033	RHBDF2	0,73	2,46E-02	<i>rhomboid 5 homolog 2</i>
ENSMMUG00000018973	-	N/A	-0,53	2,46E-02	N/A
ENSMMUG00000014414	699258	ABHD2	-0,49	2,47E-02	<i>abhydrolase domain containing 2, acylglycerol lipase</i>
ENSMMUG00000030744	709608	ARID5A	0,96	2,49E-02	<i>AT-rich interaction domain 5A</i>
ENSMMUG00000017123	697726	PLA2G12A	0,56	2,50E-02	<i>phospholipase A2 group XIIA</i>
ENSMMUG00000014430	706780	FICD	1,04	2,50E-02	<i>FIC domain protein adenyltransferase</i>
ENSMMUG00000008177	715896	FOSB	2,81	2,50E-02	<i>FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000018639	713441	MEX3B	-0,98	2,50E-02	<i>mex-3 RNA binding family member B</i>
ENSMMUG00000042580	696052	ARF1	0,47	2,50E-02	<i>ADP ribosylation factor 1</i>
ENSMMUG00000016053	711981	ZNF226	-0,56	2,50E-02	<i>zinc finger protein 226</i>
ENSMMUG00000047704	100430860	LIX1L	-0,51	2,50E-02	<i>limb and CNS expressed 1 like</i>
ENSMMUG00000017915	574318	PAEP	-1,17	2,50E-02	<i>progesterone-associated endometrial protein</i>
ENSMMUG00000046424	107001000	C11H12orf75	-0,47	2,54E-02	<i>chromosome 11 C12orf75 homolog</i>
ENSMMUG00000007665	700351	HCFC1R1	2,18	2,54E-02	<i>host cell factor C1 regulator 1</i>
ENSMMUG00000022672	722638	HTRA3	-1,38	2,54E-02	<i>Htra serine peptidase 3(HTRA3)</i>
ENSMMUG00000012618	703928	SERPING1	-0,48	2,55E-02	<i>serpin family G member 1</i>
ENSMMUG00000022394	613027	EGFR	0,62	2,55E-02	<i>epidermal growth factor receptor</i>
ENSMMUG00000042327	-	N/A	1,44	2,56E-02	N/A
ENSMMUG00000020208	692070	ELOVL4	0,99	2,57E-02	<i>ELOVL fatty acid elongase 4</i>
ENSMMUG00000007400	704206	TP53I3	0,65	2,57E-02	<i>tumor protein p53 inducible protein 3</i>
ENSMMUG00000001283	714309	ZFP36L1	-0,42	2,57E-02	<i>ZFP36 ring finger protein like 1</i>
ENSMMUG00000044603	716629	SIAH1	0,57	2,57E-02	<i>siah E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
ENSMMUG00000019994	705545	SDCCAG8	-0,46	2,57E-02	<i>SHH signaling and ciliogenesis regulator SDCCAG8</i>
ENSMMUG00000008094	714290	DUSP4	0,98	2,57E-02	<i>dual specificity phosphatase 4</i>
ENSMMUG00000014952	716115	NUP210L	0,79	2,58E-02	<i>nucleoporin 210 like</i>
ENSMMUG00000007918	574277	ZNHIT3	0,66	2,58E-02	<i>zinc finger HIT-type containing 3</i>
ENSMMUG00000022124	708331	STON2	-0,57	2,64E-02	<i>stonin 2</i>
ENSMMUG00000001031	711744	TMEM231	0,52	2,64E-02	<i>transmembrane protein 231</i>
ENSMMUG00000016074	716497	MYCL	1,10	2,64E-02	<i>MYCL proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
ENSMMUG00000016223	716821	ABHD5	0,66	2,64E-02	<i>abhydrolase domain containing 5, lysophosphatidic acid acyltransferase</i>
ENSMMUG00000001564	100428736	LFNG	-0,94	2,64E-02	<i>LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
ENSMMUG00000018379	703335	FAM13A	-0,56	2,65E-02	<i>family with sequence similarity 13 member A</i>
ENSMMUG00000010141	709670	DEPDC1B	0,83	2,65E-02	<i>DEP domain containing 1B</i>
ENSMMUG00000047033	694525	ULBP3	1,04	2,67E-02	<i>UL16-binding protein 3</i>
ENSMMUG00000008247	706214	MXRA5	-0,49	2,67E-02	<i>matrix remodeling associated 5</i>
ENSMMUG00000009615	702144	IMP4	0,51	2,67E-02	<i>IMP U3 small nucleolar ribonucleoprotein 4</i>
ENSMMUG00000001172	693608	SOHLH2	1,44	2,68E-02	<i>spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 2</i>
ENSMMUG00000005778	701062	TXNRD1	0,53	2,70E-02	<i>thioredoxin reductase 1</i>
ENSMMUG00000012091	722918	FOXC1	1,01	2,70E-02	<i>forkhead box C1</i>
ENSMMUG00000019106	708449	MCAM	0,63	2,74E-02	<i>melanoma cell adhesion molecule</i>
ENSMMUG00000018601	714233	DDR1	-0,49	2,74E-02	<i>discoidin domain receptor tyrosine kinase 1</i>
ENSMMUG00000004764	716475	CDC14A	0,84	2,74E-02	<i>cell division cycle 14A</i>
ENSMMUG00000047349	715377	UPK3B	-0,51	2,74E-02	<i>uroplakin 3B</i>
ENSMMUG00000042176	722072	ERRF1	0,86	2,75E-02	<i>ERBB receptor feedback inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000042036	100169972	GNG3	-2,24	2,75E-02	<i>G protein subunit gamma 3</i>
ENSMMUG00000017745	697017	ANGPT1	-1,01	2,77E-02	<i>angiopoietin 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000021645	704014	RORA	0,90	2,77E-02	<i>RAR related orphan receptor A</i>
ENSMMUG00000044139	706829	TAX1BP3	-0,40	2,77E-02	<i>Tax1 binding protein 3</i>
ENSMMUG00000011757	709939	CHST10	0,63	2,77E-02	<i>carbohydrate sulfotransferase 10</i>
ENSMMUG00000018192	710912	ERO1B	0,61	2,77E-02	<i>endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 beta</i>
ENSMMUG00000023390	720812	WWC3	-0,42	2,77E-02	<i>WWC family member 3</i>
ENSMMUG00000016290	722580	NUP188	0,45	2,77E-02	<i>nucleoporin 188</i>
ENSMMUG00000010405	712442	FAM171B	0,69	2,81E-02	<i>family with sequence similarity 171 member B</i>
ENSMMUG00000011262	714744	PDE7A	-0,61	2,82E-02	<i>phosphodiesterase 7A</i>
ENSMMUG00000031713	718700	TMEM19	-0,58	2,90E-02	<i>transmembrane protein 19</i>
ENSMMUG00000020948	106995399	LOC106995399	0,65	2,90E-02	<i>cytochrome c-like</i>
ENSMMUG00000012324	713150	LOC713150	0,60	2,90E-02	<i>aldo-keto reductase family 1 member B10-like</i>
ENSMMUG00000022386	711846	NXT1	0,62	2,96E-02	<i>nuclear transport factor 2 like export factor 1</i>
ENSMMUG00000006582	704071	PLK3	1,08	2,97E-02	<i>polo like kinase 3</i>
ENSMMUG00000012511	695877	GNL3	0,42	2,99E-02	<i>G protein nucleolar 3</i>
ENSMMUG00000018485	693894	METTL7A	-0,48	3,01E-02	<i>methyltransferase like 7A</i>
ENSMMUG00000013020	699705	GSN	-0,41	3,06E-02	<i>gelsolin</i>
ENSMMUG00000009012	701159	FAM3A	-0,43	3,07E-02	<i>FAM3 metabolism regulating signaling molecule A</i>
ENSMMUG00000018901	705396	LRRC59	0,54	3,07E-02	<i>leucine rich repeat containing 59</i>
ENSMMUG00000017234	712132	FGD6	-0,51	3,07E-02	<i>FYVE, RhoGEF and PH domain containing 6</i>
ENSMMUG00000010653	713171	MFS12	-0,48	3,07E-02	<i>major facilitator superfamily domain containing 12</i>
ENSMMUG00000010514	714045	SLC6A20	-0,70	3,07E-02	<i>solute carrier family 6 member 20</i>
ENSMMUG00000017856	705718	APH1B	-0,50	3,10E-02	<i>Aph-1 homolog B, gamma-secretase subunit</i>
ENSMMUG00000018683	700813	TNS2	-0,49	3,10E-02	<i>tensin 2</i>
ENSMMUG00000000318	713097	NOP2	0,55	3,10E-02	<i>NOP2 nucleolar protein</i>
ENSMMUG00000001151	702990	MTUS1	-0,57	3,10E-02	<i>microtubule associated scaffold protein 1</i>
ENSMMUG00000016552	706242	INF2	-0,55	3,11E-02	<i>inverted formin 2</i>
ENSMMUG00000011497	710598	WDR44	-0,47	3,12E-02	<i>WD repeat domain 44</i>
ENSMMUG00000006657	695451	MYPN	0,81	3,12E-02	<i>myopalladin</i>
ENSMMUG00000006867	722348	FEN1	0,50	3,12E-02	<i>flap structure-specific endonuclease 1</i>
ENSMMUG00000021517	718263	SCARA3	-0,48	3,14E-02	<i>scavenger receptor class A member 3</i>
ENSMMUG00000001955	717230	C11H12orf66	0,84	3,15E-02	<i>KICSTOR subunit 2</i>
ENSMMUG00000013587	715924	PLCD3	-0,44	3,15E-02	<i>phospholipase C delta 3</i>
ENSMMUG00000022404	694164	APAF1	-0,45	3,16E-02	<i>apoptotic peptidase activating factor 1</i>
ENSMMUG00000021189	-	RF02216	0,81	3,18E-02	NA
ENSMMUG00000042971	693402	CD59	-0,45	3,18E-02	<i>CD59 molecule (CD59 blood group)</i>
ENSMMUG00000011305	100425105	TMTC2	-0,52	3,18E-02	<i>transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherins 2</i>
ENSMMUG00000011209	574106	BICDL1	-0,50	3,19E-02	<i>BICD family like cargo adaptor 1</i>
ENSMMUG00000006984	699629	FBXO33	-0,52	3,19E-02	<i>F-box protein 33</i>
ENSMMUG00000015929	-	N/A	-1,33	3,19E-02	N/A
ENSMMUG00000020912	718761	SMOX	0,99	3,20E-02	<i>spermine oxidase</i>
ENSMMUG00000001690	709538	CNN3	-0,46	3,22E-02	<i>calponin 3</i>
ENSMMUG00000021847	711778	MYLPF	-0,82	3,24E-02	<i>myosin light chain, phosphorylatable, fast skeletal muscle</i>
ENSMMUG00000020354	722218	SLC3A2	0,90	3,27E-02	<i>solute carrier family 3 member 2</i>
ENSMMUG00000023251	716191	KANK2	-0,42	3,28E-02	<i>KN motif and ankyrin repeat domains 2</i>
ENSMMUG00000015125	694885	PBLD	-0,43	3,30E-02	<i>phenazine biosynthesis like protein domain containing</i>
ENSMMUG00000010180	697999	SOX7	0,64	3,30E-02	<i>SRY-box transcription factor 7</i>
ENSMMUG00000004103	706840	TXNL4B	0,71	3,35E-02	<i>thioredoxin like 4B</i>
ENSMMUG00000004898	712753	COL11A1	-0,49	3,35E-02	<i>collagen type XI alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000023225	697311	E2F6	0,57	3,35E-02	<i>E2F transcription factor 6</i>
ENSMMUG00000020226	706172	WBS1	-0,47	3,35E-02	<i>WD repeat and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000014183	701884	PLEKHF2	-0,66	3,39E-02	<i>pleckstrin homology and FYVE domain containing 2</i>
ENSMMUG00000022242	574209	VEGFA	0,74	3,42E-02	<i>vascular endothelial growth factor A</i>
ENSMMUG00000004577	698603	MECOM	-0,65	3,42E-02	<i>MDS1 and EVI1 complex locus</i>
ENSMMUG00000012821	701760	PCYT1B	-1,61	3,46E-02	<i>phosphate cytidyltransferase 1B, choline</i>
ENSMMUG00000002404	721582	MINK1	-0,42	3,47E-02	<i>misshapen like kinase 1</i>
ENSMMUG00000019369	698408	PLEKHG2	-0,62	3,48E-02	<i>pleckstrin homology and RhoGEF domain containing G2</i>
ENSMMUG00000010944	722199	GATA6	-0,52	3,52E-02	<i>GATA binding protein 6</i>
ENSMMUG00000004416	694976	BYSL	0,50	3,56E-02	<i>bystin like</i>
ENSMMUG00000020119	702959	IFRD2	0,46	3,56E-02	<i>interferon related developmental regulator 2</i>
ENSMMUG00000004559	701535	SLC16A4	-0,60	3,59E-02	<i>solute carrier family 16 member 4</i>
ENSMMUG00000008710	704124	TFEC	-0,86	3,59E-02	<i>transcription factor EC</i>
ENSMMUG00000015022	711997	KCND1	-1,61	3,59E-02	<i>potassium voltage-gated channel subfamily D member 1</i>
ENSMMUG00000038489	106998973	PCDH1	0,57	3,59E-02	<i>protocadherin 1</i>
ENSMMUG00000031161	705092	GMNC	-1,15	3,59E-02	<i>geminin coiled-coil domain containing</i>
ENSMMUG00000003100	100430540	CHML	-0,57	3,59E-02	<i>CHM like Rab escort protein</i>
ENSMMUG00000001895	705102	NDUFA4	0,42	3,59E-02	<i>NADH:ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 4</i>

ENSMMUG00000018843	712208	TMEM39A	0,73	3,59E-02	<i>transmembrane protein 39A</i>
ENSMMUG00000012010	-	N/A	1,75	3,59E-02	N/A
ENSMMUG00000039762	701663	MYORG	-0,62	3,62E-02	<i>Myogenesis regulating glycosidase (putative)</i>
ENSMMUG00000019974	695872	NARS	0,50	3,62E-02	<i>asparaginyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000013718	708636	TRAM2	-0,51	3,63E-02	<i>translocation associated membrane protein 2</i>
ENSMMUG00000013848	708839	FUT8	-0,44	3,66E-02	<i>fucosyltransferase 8</i>
ENSMMUG00000008101	699458	SPATS2L	-0,40	3,69E-02	<i>spermatogenesis associated serine rich 2 like</i>
ENSMMUG00000004020	718252	FUT1	1,50	3,70E-02	<i>fucosyltransferase 1 (H blood group)</i>
ENSMMUG00000012254	712096	ARHGEF12	-0,49	3,71E-02	<i>Rho guanine nucleotide exchange factor 12</i>
ENSMMUG00000009511	693459	TRIB1	0,95	3,75E-02	<i>tribbles pseudokinase 1</i>
ENSMMUG00000002116	696716	ASB1	0,73	3,75E-02	<i>ankyrin repeat and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000004885	710579	BTG3	0,43	3,75E-02	<i>BTG anti-proliferation factor 3</i>
ENSMMUG00000021759	721768	QSOX2	0,53	3,75E-02	<i>quiescin sulfhydryl oxidase 2</i>
ENSMMUG00000015414	705534	FAM160B1	-0,51	3,75E-02	<i>FHF complex subunit HOOK interacting protein 2A</i>
ENSMMUG00000020664	709329	FLRT2	-0,46	3,75E-02	<i>fibronectin leucine rich transmembrane protein 2</i>
ENSMMUG00000005573	714710	LMBRD1	-0,49	3,78E-02	<i>LMBR1 domain containing 1</i>
ENSMMUG00000015860	708382	C11H12orf29	0,69	3,79E-02	<i>chromosome 11 C12orf29 homolog</i>
ENSMMUG00000018095	708593	EIF2S2	0,46	3,81E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 2 subunit beta</i>
ENSMMUG00000013984	722653	ABLIM2	-0,70	3,83E-02	<i>actin binding LIM protein family member 2</i>
ENSMMUG00000005355	574357	TIMP2	-0,50	3,86E-02	<i>TIMP metalloproteinase inhibitor 2</i>
ENSMMUG00000001811	694477	FMN1	-0,64	3,86E-02	<i>formin 1</i>
ENSMMUG00000001511	711300	SMIM3	0,45	3,86E-02	<i>small integral membrane protein 3</i>
ENSMMUG00000040546	716533	KIF20A	-0,89	3,86E-02	<i>kinesin family member 20A</i>
ENSMMUG00000020823	721921	VCL	-0,53	3,86E-02	<i>vinculin</i>
ENSMMUG00000040229	-	N/A	-1,34	3,89E-02	N/A
ENSMMUG00000023406	699954	HID1	0,56	3,89E-02	<i>HID1 domain containing</i>
ENSMMUG00000017232	708120	BMPER	0,76	3,90E-02	<i>BMP binding endothelial regulator</i>
ENSMMUG00000046717	100427851	LOC100427851	0,92	3,92E-02	<i>Ferritin light chain pseudogene</i>
ENSMMUG00000016810	695746	PAX6	-0,41	3,94E-02	<i>paired box 6</i>
ENSMMUG00000015352	712072	ECHDC1	-0,51	3,96E-02	<i>ethylmalonyl-CoA decarboxylase 1</i>
ENSMMUG00000015925	721754	GRK2	0,41	3,96E-02	<i>G protein-coupled receptor kinase 2</i>
ENSMMUG00000012563	699726	IFNAR2	0,45	3,97E-02	<i>interferon alpha and beta receptor subunit 2</i>
ENSMMUG00000012243	701342	APBB2	-0,40	3,97E-02	<i>amyloid beta precursor protein binding family B member 2</i>
ENSMMUG00000022702	704926	GART	0,43	3,97E-02	<i>phosphoribosylglycinamide formyltransferase</i>
ENSMMUG00000003956	716420	FAM76A	-0,47	3,97E-02	<i>family with sequence similarity 76 member A</i>
ENSMMUG00000000123	703448	NHSL1	0,69	3,98E-02	<i>NHS like 1</i>
ENSMMUG00000021813	693441	NDUFAF2	0,65	3,99E-02	<i>NADH:ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 2</i>
ENSMMUG00000047687	-	RF01871	-0,68	3,99E-02	N/A
ENSMMUG00000009926	713883	SERPINE1	0,57	4,00E-02	<i>serpin family E member 1</i>
ENSMMUG00000009559	704028	MCMBP	0,44	4,02E-02	<i>minichromosome maintenance complex binding protein</i>
ENSMMUG00000015540	704916	BTBD11	-0,47	4,05E-02	<i>BTB domain containing 11</i>
ENSMMUG000000037904	693565	PGRMC2	-0,46	4,05E-02	<i>progesterone receptor membrane component 2</i>
ENSMMUG00000000427	718694	BUD31	0,51	4,07E-02	<i>BUD31 homolog</i>
ENSMMUG00000030046	100430357	FNIP2	0,82	4,07E-02	<i>folliculin interacting protein 2</i>
ENSMMUG00000023056	694497	CLCN5	0,64	4,10E-02	<i>chloride voltage-gated channel 5</i>
ENSMMUG00000022060	711684	ARHGAP9	1,57	4,11E-02	<i>Rho GTPase activating protein 9</i>
ENSMMUG00000006841	700922	MYOF	-0,39	4,12E-02	<i>myoferlin</i>
ENSMMUG00000013782	696685	LAMA4	-0,37	4,14E-02	<i>laminin subunit alpha 4</i>
ENSMMUG00000032084	715499	PARS2	0,51	4,14E-02	<i>prolyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000021243	100428359	ZBTB47	-0,48	4,15E-02	<i>zinc finger and BTB domain containing 47</i>
ENSMMUG00000004408	696739	SEC11C	0,48	4,16E-02	<i>SEC11 homolog C, signal peptidase complex subunit</i>
ENSMMUG00000003154	708333	SLC39A4	-0,61	4,16E-02	<i>solute carrier family 39 member 4</i>
ENSMMUG00000000750	106993960	RFFL	0,53	4,16E-02	<i>ring finger and FYVE like domain containing E3 ubiquitin protein ligase</i>
ENSMMUG00000013888	718202	NOP56	0,54	4,16E-02	<i>NOP56 ribonucleoprotein</i>
ENSMMUG00000002100	695537	MITF	-0,59	4,17E-02	<i>melanocyte inducing transcription factor</i>
ENSMMUG00000011665	708973	MMAB	-0,49	4,21E-02	<i>metabolism of cobalamin associated B</i>
ENSMMUG00000017161	698722	ANKRD11	0,45	4,22E-02	<i>ankyrin repeat domain containing 11</i>
ENSMMUG00000040952	100428553	TIGD7	-1,11	4,22E-02	<i>tigger transposable element derived 7</i>
ENSMMUG00000009549	698472	CLDND1	0,50	4,24E-02	<i>claudin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000011218	715516	SERPINA3	1,66	4,24E-02	<i>serpin family A member 3</i>
ENSMMUG00000001941	694746	CXXC5	-0,42	4,25E-02	<i>CXXC finger protein 5</i>
ENSMMUG00000021181	695100	PCDH10	-1,63	4,25E-02	<i>protocadherin 10</i>
ENSMMUG00000004930	696936	MAP3K8	0,89	4,25E-02	<i>mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8</i>
ENSMMUG00000001420	699329	SESN3	-0,50	4,25E-02	<i>sestrin 3</i>
ENSMMUG00000023149	710885	MFAP2	-0,79	4,25E-02	<i>microfibril associated protein 2</i>

Anexos

ENSMMUG00000009394	719475	LRRC25	1,42	4,25E-02	<i>leucine rich repeat containing 25</i>
ENSMMUG00000005469	717415	ERMP1	-0,55	4,29E-02	<i>endoplasmic reticulum metalloproteinase 1</i>
ENSMMUG000000046631	706153	RFLNA	-0,59	4,29E-02	<i>refilin A</i>
ENSMMUG00000005959	707531	GK	0,74	4,30E-02	<i>glycerol kinase</i>
ENSMMUG000000020147	694328	CSRNP1	0,76	4,30E-02	<i>glycerol kinase</i>
ENSMMUG000000013716	708517	EFHC1	-0,43	4,34E-02	<i>cysteine and serine rich nuclear protein 1</i>
ENSMMUG000000028670	574136	FGF2	0,57	4,34E-02	<i>EF-hand domain containing 1</i>
ENSMMUG00000007419	700615	GASK1B	-0,70	4,37E-02	<i>fibroblast growth factor 2</i>
ENSMMUG00000008547	2846625	CYT8	-0,51	4,37E-02	<i>golgi associated kinase 1B</i>
ENSMMUG000000019238	695816	RNPS1	0,42	4,37E-02	<i>Cytochrome b</i>
ENSMMUG000000019634	705854	RRP12	0,67	4,40E-02	<i>RNA binding protein with serine rich domain 1</i>
ENSMMUG00000009833	714611	SHC4	1,14	4,40E-02	<i>ribosomal RNA processing 12 homolog</i>
ENSMMUG000000019993	716904	SES2	1,00	4,42E-02	<i>SHC adaptor protein 4</i>
ENSMMUG000000047956	708885	CDC42SE2	0,47	4,43E-02	<i>sestrin 2</i>
ENSMMUG000000001134	709988	LOC709988	-0,43	4,44E-02	<i>CDC42 small effector 2</i>
ENSMMUG000000018870	709210	C15H9orf64	0,55	4,47E-02	<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
ENSMMUG000000015758	708454	GLIS2	-0,80	4,51E-02	<i>chromosome 15 C9orf64 homolog</i>
ENSMMUG000000015774	712300	NPM3	0,45	4,51E-02	<i>GLIS family zinc finger 2</i>
ENSMMUG000000020359	713419	SPTBN2	-0,62	4,51E-02	<i>nucleophosmin/nucleoplamin 3</i>
ENSMMUG000000017133	697536	SLC12A6	-0,43	4,51E-02	<i>spectrin beta, non-erythrocytic 2</i>
ENSMMUG000000020935	-	N/A	0,53	4,52E-02	<i>solute carrier family 12 member 6</i>
ENSMMUG000000019269	693539	ACTR8	0,44	4,52E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG000000011513	712365	VCAN	-0,55	4,57E-02	<i>actin related protein 8</i>
ENSMMUG000000014122	704449	CAV1	-0,53	4,62E-02	<i>versican</i>
ENSMMUG00000000873	695986	TRPV2	-0,50	4,64E-02	<i>caveolin 1</i>
ENSMMUG000000015614	705421	RABGGTB	0,50	4,66E-02	<i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 2</i>
ENSMMUG000000007367	700485	RARB	-0,79	4,66E-02	<i>Rab geranylgeranyltransferase subunit beta</i>
ENSMMUG000000030573	699173	ADIRF	-0,43	4,67E-02	<i>retinoic acid receptor beta</i>
ENSMMUG000000020074	714824	PKDCC	-0,47	4,69E-02	<i>adipogenesis regulatory factor</i>
ENSMMUG000000019746	709003	YARS	0,48	4,69E-02	<i>protein kinase domain containing, cytoplasmic</i>
ENSMMUG000000013359	701025	SLC11A1	-0,60	4,74E-02	<i>tyrosyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG000000006553	100423838	DVL3	-0,45	4,75E-02	<i>solute carrier family 11 member 1</i>
ENSMMUG000000020965	694149	EFNB1	-0,42	4,77E-02	<i>dishevelled segment polarity protein 3</i>
ENSMMUG000000006548	704682	SH2D4A	-0,60	4,79E-02	<i>ephrin B1</i>
ENSMMUG000000000129	710668	KIAA1549	-0,53	4,81E-02	<i>SH2 domain containing 4A</i>
ENSMMUG000000021053	711612	ANXA6	-0,43	4,81E-02	<i>KIAA1549</i>
ENSMMUG000000041923	702498	NFKBIE	0,54	4,82E-02	<i>annexin A6</i>
ENSMMUG000000022689	715418	NANS	0,45	4,83E-02	<i>NFkB inhibitor epsilon</i>
ENSMMUG000000015072	714351	PREX1	0,56	4,83E-02	<i>N-acetylneuraminase synthase</i>
ENSMMUG000000041404	574359	LYNX1	-0,40	4,84E-02	<i>phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate dependent Rac exchange factor 1</i>
ENSMMUG000000042262	693527	PMP22	-0,42	4,85E-02	<i>Ly6/neurotoxin 1</i>
ENSMMUG000000002206	720378	NOS1AP	-1,11	4,85E-02	<i>peripheral myelin protein 22</i>
ENSMMUG000000003036	720380	GMIP	-0,72	4,85E-02	<i>nitric oxide synthase 1 adaptor protein</i>
ENSMMUG000000019393	700541	TNS3	-0,39	4,86E-02	<i>GEM interacting protein</i>
ENSMMUG000000021553	710755	DHRS13	0,90	4,90E-02	<i>tensin 3</i>
ENSMMUG000000044197	702734	INHBA	-0,73	4,91E-02	<i>dehydrogenase/reductase 13</i>
ENSMMUG000000006069	696464	FNDC11	-0,81	4,95E-02	<i>inhibin subunit beta A</i>
ENSMMUG000000019983	705819	IL6	1,36	4,98E-02	<i>fibronectin type III domain containing 11</i>
ENSMMUG000000001226	702553	HMGCS1	-3,10	4,98E-02	<i>interleukin 6</i>

Tabla A.2. Genes alterados en células mRPE tratadas con 7KCh 20 μ M durante 24 h con respecto al control. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

ID Ensembl	ID NCBI	ID del Gen	Log2FC	FDR	Descripción del gen
ENSMMUG00000014430	715896	FOSB	10,71	4,97E-54	<i>FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000050122	719466	GDF15	5,80	5,49E-51	<i>growth differentiation factor 15</i>
ENSMMUG00000011593	698962	RGCC	7,68	1,99E-48	<i>regulator of cell cycle</i>
ENSMMUG00000057050	693838	ATP6V0D2	7,16	1,47E-45	<i>ATPase H+ transporting VO subunit d2</i>
ENSMMUG00000019326	696664	CTH	4,05	2,45E-42	<i>cystathionine gamma-lyase</i>
ENSMMUG00000060156	613028	CXCL8	5,68	5,98E-42	<i>C-X-C motif chemokine ligand 8</i>
ENSMMUG00000000006	705927	NEURL3	7,89	1,41E-41	<i>neutralized E3 ubiquitin protein ligase 3</i>
ENSMMUG00000006088	711169	KLF4	6,32	3,66E-36	<i>KLF transcription factor 4</i>
ENSMMUG00000055069	716786	EGR1	4,41	9,42E-36	<i>early growth response 1</i>
ENSMMUG00000012185	710832	ATF3	5,35	3,40E-34	<i>activating transcription factor 3</i>
ENSMMUG00000011868	706387	PSAT1	4,71	1,40E-33	<i>phosphoserine aminotransferase 1</i>
ENSMMUG00000010927	694699	TNFAIP6	7,16	5,20E-33	<i>TNF alpha induced protein 6</i>
ENSMMUG00000010189	696781	TMEM71	4,07	1,73E-32	<i>transmembrane protein 71</i>
ENSMMUG00000057793	698178	DUSP5	4,69	1,76E-32	<i>dual specificity phosphatase 5</i>
ENSMMUG00000011286	714901	DDIT3	4,18	4,46E-32	<i>DNA damage inducible transcript 3</i>
ENSMMUG00000028737	718288	FGF21	8,42	7,48E-31	<i>fibroblast growth factor 21</i>
ENSMMUG00000041958	106997569	BHLHA15	5,40	2,41E-29	<i>Basic helix-loop-helix family member a15</i>
ENSMMUG00000023089	713480	PHGDH	5,11	3,98E-28	<i>phosphoglycerate dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000018058	100423477	ABCG1	4,50	4,51E-28	<i>ATP binding cassette subfamily G member 1</i>
ENSMMUG00000007037	695317	UPP1	4,52	9,79E-28	<i>uridine phosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000059336	702981	DUSP1	4,82	1,32E-27	<i>dual specificity phosphatase 1</i>
ENSMMUG00000040100	702077	FOS	5,70	8,37E-27	<i>Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000052787	700193	IL1A	5,44	9,22E-27	<i>interleukin 1 alpha</i>
ENSMMUG00000010601	706267	PRG2	4,95	9,23E-27	<i>proteoglycan 2, pro eosinophil major basic protein</i>
ENSMMUG00000019157	697232	ASNS	3,13	1,74E-26	<i>asparagine synthetase (glutamine-hydrolyzing)</i>
ENSMMUG00000014542	705007	CHAC1	5,23	1,74E-26	<i>ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1</i>
ENSMMUG00000022481	678694	CYP1A1	5,71	2,56E-26	<i>cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1</i>
ENSMMUG00000004379	705056	DUSP10	3,81	1,31E-25	<i>dual specificity phosphatase 10</i>
ENSMMUG00000051444	702067	CXCL2	3,84	2,61E-25	<i>uncharacterized LOC702067</i>
ENSMMUG00000045506	700312	MAFF	3,73	5,37E-25	<i>MAF bZIP transcription factor F</i>
ENSMMUG00000009849	714549	OSGIN1	4,07	1,32E-24	<i>oxidative stress induced growth inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000053367	712388	SPARC	-1,05	1,32E-24	<i>secreted protein acidic and cysteine rich</i>
ENSMMUG00000015158	702346	SLC6A9	4,63	1,33E-24	<i>solute carrier family 6 member 9</i>
ENSMMUG00000045219	713191	CEBPB	3,86	1,18E-23	<i>CCAAT enhancer binding protein beta</i>
ENSMMUG00000060575	703628	EIF4EBP1	3,32	3,48E-23	<i>eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1</i>
ENSMMUG00000012600	714636	TRIB3	4,25	3,93E-23	<i>tribbles pseudokinase 3</i>
ENSMMUG00000009739	714974	MTHFD2	2,80	3,98E-23	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase</i>
ENSMMUG00000019992	694786	GRB10	3,34	9,45E-23	<i>growth factor receptor bound protein 10</i>
ENSMMUG00000062934	699130	GEM	3,45	1,25E-22	<i>GTP binding protein overexpressed in skeletal muscle</i>
ENSMMUG00000054968	708907	DUSP6	2,54	1,44E-21	<i>dual specificity phosphatase 6</i>
ENSMMUG00000009247	705608	OTUD1	3,13	3,75E-21	<i>OTU deubiquitinase 1</i>
ENSMMUG00000023257	704757	NFIL3	3,52	3,83E-21	<i>nuclear factor, interleukin 3 regulated</i>
ENSMMUG00000008869	704130	TNFAIP3	3,57	4,80E-21	<i>TNF alpha induced protein 3</i>
ENSMMUG00000005217	703193	HSPA5	2,59	1,39E-20	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 5</i>
ENSMMUG00000044653	716808	CLDN4	5,12	2,30E-20	<i>claudin 4</i>
ENSMMUG00000047391	714997	SRXN1	2,78	2,01E-19	<i>sulfiredoxin 1</i>
ENSMMUG00000059326	716452	JUN	3,60	2,21E-19	<i>Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000016353	107000561	LOC107000561	-6,29	2,26E-19	<i>RIMS-binding protein 3A</i>
ENSMMUG00000011845	710479	HK2	3,37	1,06E-18	<i>hexokinase 2</i>
ENSMMUG00000008140	713082	SGK1	2,70	1,14E-18	<i>serum/glucocorticoid regulated kinase 1</i>
ENSMMUG00000038702	722000	ZFP36	4,37	4,72E-18	<i>ZFP36 ring finger protein</i>
ENSMMUG00000013764	696868	IGFBP3	-0,92	8,07E-18	<i>insulin like growth factor binding protein 3</i>
ENSMMUG00000022922	696797	NR4A1	3,60	1,01E-17	<i>nuclear receptor subfamily 4 group A member 1</i>
ENSMMUG00000009063	715887	ETS2	2,83	1,30E-17	<i>ETS proto-oncogene 2, transcription factor</i>
ENSMMUG00000049822	700719	MT2A	3,14	1,39E-17	<i>metallothionein 2A</i>
ENSMMUG00000045201	696844	NCR3LG1	2,88	3,71E-17	<i>natural killer cell cytotoxicity receptor 3 ligand 1</i>
ENSMMUG00000007027	697367	ACTC1	-2,94	4,03E-17	<i>actin alpha cardiac muscle 1</i>
ENSMMUG00000013610	700907	ETV5	2,69	5,75E-17	<i>ETS variant transcription factor 5</i>
ENSMMUG00000022262	695414	TNIK	3,74	9,42E-17	<i>TRAF2 and NCK interacting kinase</i>
ENSMMUG00000050757	700141	ISG15	3,44	1,27E-16	<i>ISG15 ubiquitin like modifier</i>

Anexos

ENSMMUG00000021074	100429172	RASGEF1B	3,46	1,61E-16	<i>RasGEF domain family member 1B</i>
-	707371	LOC707371	3,04	2,66E-16	<i>wiskott-Aldrich syndrome protein family member 2-like</i>
ENSMMUG00000008653	106993191	FOSL1	2,89	3,35E-16	<i>FOS like 1, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG000000064103	719036	PHLDA1	2,34	4,96E-16	<i>pleckstrin homology like domain family A member 1</i>
ENSMMUG00000015768	721208	CBARP	3,72	6,77E-16	<i>CACN subunit beta associated regulatory protein</i>
ENSMMUG00000011264	718876	MFS2A	3,51	1,08E-15	<i>major facilitator superfamily domain containing 2A</i>
ENSMMUG00000023801	697208	LCN2	3,56	1,23E-15	<i>lipocalin 2</i>
ENSMMUG00000031976	709827	PRPH	5,68	1,29E-15	<i>peripherin</i>
ENSMMUG00000003288	716305	GPT2	3,09	1,31E-15	<i>glutamic--pyruvic transaminase 2</i>
ENSMMUG000000038012	107001036	HRK	7,48	1,46E-15	<i>Harakiri, BCL2 interacting protein</i>
ENSMMUG00000018116	718580	JAG1	3,75	1,68E-15	<i>jagged canonical Notch ligand 1</i>
ENSMMUG00000016814	702132	THBD	3,10	1,72E-15	<i>thrombomodulin</i>
ENSMMUG000000064421	702789	PMAIP1	2,14	2,91E-15	<i>phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1</i>
ENSMMUG00000022163	716843	SLC1A5	3,35	4,21E-15	<i>solute carrier family 1 member 5</i>
ENSMMUG000000062582	704985	PTX3	2,70	5,76E-15	<i>pentraxin 3</i>
ENSMMUG00000009223	718350	PPP1R15A	3,55	5,99E-15	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A</i>
ENSMMUG00000021590	714922	PCK2	2,44	1,10E-14	<i>phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000004719	697526	GARS1	2,22	1,41E-14	<i>glycyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000002052	722211	SPSB1	3,47	1,86E-14	<i>splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000017310	711179	TM4SF19	3,20	1,96E-14	<i>transmembrane 4 L six family member 19</i>
ENSMMUG00000002037	703653	MMP1	4,50	2,27E-14	<i>matrix metalloproteinase 1</i>
ENSMMUG00000007090	698689	DOK5	2,36	2,86E-14	<i>docking protein 5</i>
ENSMMUG00000008890	700913	GTPBP2	2,54	4,42E-14	<i>GTP binding protein 2</i>
ENSMMUG000000042176	722072	ERRFI1	1,98	6,37E-14	<i>ERBB receptor feedback inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000001127	100427947	TIMP4	3,10	6,38E-14	<i>TIMP metalloproteinase inhibitor 4</i>
ENSMMUG00000022403	697438	LRRC32	-2,06	7,35E-14	<i>leucine rich repeat containing 32</i>
ENSMMUG000000058033	720591	PIM3	3,48	9,04E-14	<i>Pim-3 proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
ENSMMUG000000032156	716086	C3AR1	2,02	1,28E-13	<i>complement C3a receptor 1</i>
ENSMMUG000000019377	702856	CPA4	-1,19	2,30E-13	<i>carboxypeptidase A4</i>
ENSMMUG000000060742	695559	HBEGF	2,56	2,71E-13	<i>heparin binding EGF like growth factor</i>
ENSMMUG000000049590	712617	RGS2	2,84	2,77E-13	<i>regulator of G protein signaling 2</i>
ENSMMUG00000013997	712661	LOC712661	2,64	2,87E-13	<i>perilipin-2</i>
ENSMMUG00000008055	698950	SMYD1	-2,22	2,88E-13	<i>SET and MYND domain containing 1</i>
ENSMMUG000000051340	574254	KITLG	3,37	4,05E-13	<i>KIT ligand</i>
ENSMMUG00000019189	703210	HERPUD1	2,42	4,20E-13	<i>homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain 1</i>
ENSMMUG000000005742	714333	CDCP1	3,44	7,54E-13	<i>CUB domain containing protein 1</i>
ENSMMUG00000021785	714433	SHMT2	2,52	7,91E-13	<i>serine hydroxymethyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000022873	100424017	SERPINF8	2,25	9,38E-13	<i>serpin family B member 8</i>
ENSMMUG000000049727	714290	DUSP4	2,17	9,40E-13	<i>dual specificity phosphatase 4</i>
ENSMMUG000000046124	715915	SLC2A3	2,21	1,02E-12	<i>solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 3</i>
ENSMMUG00000001226	702553	HMGCS1	-2,86	1,16E-12	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1</i>
ENSMMUG00000002933	699472	NR1D1	3,03	1,65E-12	<i>nuclear receptor subfamily 1 group D member 1</i>
ENSMMUG00000020806	654489	ABCC9	4,02	1,98E-12	<i>ATP binding cassette subfamily C member 9</i>
ENSMMUG00000002295	718579	CRABP2	3,44	2,20E-12	<i>cellular retinoic acid binding protein 2</i>
ENSMMUG00000019983	705819	IL6	3,13	2,39E-12	<i>interleukin 6</i>
ENSMMUG00000017383	712752	LMO4	1,85	3,87E-12	<i>LIM domain only 4</i>
ENSMMUG00000021759	693459	TRIB1	2,79	3,99E-12	<i>tribbles pseudokinase 1</i>
ENSMMUG00000016848	699062	SLCO4A1	2,57	5,41E-12	<i>solute carrier organic anion transporter family member 4A1</i>
ENSMMUG00000020823	721921	VCL	-0,99	5,91E-12	<i>vinculin</i>
ENSMMUG000000039317	697718	CREB5	2,65	6,82E-12	<i>cAMP responsive element binding protein 5</i>
ENSMMUG00000017123	706780	FICD	1,72	1,23E-11	<i>FIC domain protein adenyltransferase</i>
ENSMMUG00000019200	694316	CDRT1	2,20	1,27E-11	<i>F-box and WD repeat domain containing 10B</i>
ENSMMUG000000054674	715772	SOCS2	2,82	1,49E-11	<i>suppressor of cytokine signaling 2</i>
ENSMMUG00000000511	706502	CARS1	2,19	1,67E-11	<i>cysteinyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000023810	698275	MARS2	2,06	1,92E-11	<i>methionyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000004577	574209	VEGFA	2,15	1,92E-11	<i>vascular endothelial growth factor A</i>
ENSMMUG00000004429	699664	LARP6	2,27	2,26E-11	<i>La ribonucleoprotein 6, translational regulator</i>
ENSMMUG00000020354	722218	SLC3A2	2,42	2,74E-11	<i>solute carrier family 3 member 2</i>
ENSMMUG00000015185	717751	ERN1	2,20	3,03E-11	<i>endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1</i>
ENSMMUG00000007028	697250	GJD2	-3,81	3,41E-11	<i>gap junction protein delta 2</i>
ENSMMUG00000020608	716146	ABCA1	2,29	3,45E-11	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
ENSMMUG000000054196	106993901	TRIM16	2,13	3,71E-11	<i>tripartite motif containing 16</i>
ENSMMUG00000021055	705481	SQSTM1	2,19	5,52E-11	<i>sequestosome 1</i>
ENSMMUG00000016702	695095	PRSS35	-2,28	5,74E-11	<i>serine protease 35</i>

ENSMMUG00000019054	699477	LIPG	1,73	6,91E-11	<i>lipase G, endothelial type</i>
ENSMMUG00000005093	709276	KLHL32	-2,16	8,41E-11	<i>kelch like family member 32</i>
ENSMMUG00000055940	694488	MSC	3,07	8,56E-11	<i>musculin</i>
ENSMMUG00000064718	701009	FABP5	1,82	9,09E-11	<i>fatty acid binding protein 5</i>
ENSMMUG00000020147	694328	CSRNP1	3,17	9,32E-11	<i>cysteine and serine rich nuclear protein 1</i>
ENSMMUG00000041498	700583	TRAF1	2,24	9,39E-11	<i>TNF receptor associated factor 1</i>
ENSMMUG00000010164	719578	VEGF	4,40	1,02E-10	<i>VEGF nerve growth factor inducible</i>
ENSMMUG00000030891	707715	HYOU1	1,96	1,06E-10	<i>hypoxia up-regulated 1</i>
ENSMMUG00000048864	710161	RND1	5,34	1,07E-10	<i>Rho family GTPase 1</i>
ENSMMUG00000018464	106993248	C14H11orf96	6,87	1,17E-10	<i>chromosome 14 C11orf96 homolog</i>
ENSMMUG00000049493	715459	NANS	1,85	1,22E-10	<i>N-acetylneuraminate synthase</i>
ENSMMUG00000008033	702624	IFRD1	2,00	1,37E-10	<i>interferon related developmental regulator 1</i>
-	699282	N/A	2,74	1,48E-10	N/A
ENSMMUG00000018487	706226	ERFE	3,32	1,51E-10	<i>erythroferrone</i>
ENSMMUG00000001817	698434	HES4	2,87	1,70E-10	<i>hes family bHLH transcription factor 4</i>
-	697810	LOC697810	2,41	1,70E-10	<i>serine--tRNA ligase, cytoplasmic</i>
ENSMMUG00000000265	698341	ADAMTS9	2,29	1,71E-10	<i>ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 9</i>
ENSMMUG00000009289	100423684	CBS	2,12	1,78E-10	<i>cystathionine beta-synthase</i>
ENSMMUG00000028717	699032	PTPRH	2,79	2,21E-10	<i>protein tyrosine phosphatase receptor type H</i>
ENSMMUG00000014176	697677	CYTIP	2,05	2,25E-10	<i>cytohesin 1 interacting protein</i>
ENSMMUG00000012895	715182	PYCR1	2,04	2,38E-10	<i>pyrroline-5-carboxylate reductase 1</i>
ENSMMUG00000020157	695271	GBP6	2,13	2,39E-10	<i>guanylate binding protein family member 6</i>
ENSMMUG00000009238	711893	IL1RL1	3,50	2,39E-10	<i>interleukin 1 receptor like 1</i>
ENSMMUG00000007191	574190	PPARG	1,65	2,42E-10	<i>peroxisome proliferator activated receptor gamma</i>
ENSMMUG00000001952	717169	SRGAP1	2,52	2,42E-10	<i>SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1</i>
ENSMMUG00000016938	703441	DFNA5	2,08	2,43E-10	<i>deafness associated tumor suppressor</i>
ENSMMUG00000013290	714595	LURAP1L	2,16	2,44E-10	<i>leucine rich adaptor protein 1 like</i>
ENSMMUG00000001587	705236	TPM1	-1,54	2,92E-10	<i>tropomyosin 1</i>
ENSMMUG00000020912	718761	SMOX	2,58	3,16E-10	<i>spermine oxidase</i>
ENSMMUG00000010696	710784	KLF6	1,94	3,70E-10	<i>KLF transcription factor 6</i>
ENSMMUG00000000129	704682	SH2D4A	-1,92	3,94E-10	<i>SH2 domain containing 4A</i>
ENSMMUG00000002320	712934	UBC	1,65	4,03E-10	<i>ubiquitin C</i>
ENSMMUG00000003535	706764	SQLE	-1,93	4,86E-10	<i>squalene epoxidase</i>
ENSMMUG00000038371	720182	JUND	2,33	5,07E-10	<i>JunD proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000012010	712208	TMEM39A	1,78	5,22E-10	<i>transmembrane protein 39A</i>
-	106998451	N/A	-2,23	5,55E-10	N/A
ENSMMUG00000016387	703305	ADM	2,30	5,93E-10	<i>adrenomedullin</i>
ENSMMUG00000014601	694626	MYC	2,05	6,76E-10	<i>MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
-	100426884	LOC100426884	1,98	6,78E-10	N/A
ENSMMUG000000021837	695046	SARS1	2,32	7,49E-10	<i>seryl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG000000023042	720062	OLFML2B	-2,12	7,78E-10	<i>olfactomedin like 2B</i>
ENSMMUG00000012531	698004	ST3GAL1	2,05	7,90E-10	<i>ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000021653	709492	AARS1	2,21	7,98E-10	<i>alanyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000061127	696848	ADORA2B	1,64	8,21E-10	<i>adenosine A2b receptor</i>
ENSMMUG00000016418	717683	CBX4	2,28	8,99E-10	<i>chromobox 4</i>
ENSMMUG00000021553	710755	DHRS13	2,69	8,99E-10	<i>dehydrogenase/reductase 13</i>
ENSMMUG00000017169	696896	FAM107B	2,33	9,27E-10	<i>family with sequence similarity 107 member B</i>
ENSMMUG00000017631	697555	GPRC5A	2,12	1,02E-09	<i>G protein-coupled receptor class C group 5 member A</i>
ENSMMUG00000003511	703565	CLIC5	-2,17	1,04E-09	<i>chloride intracellular channel 5</i>
-	712675	LOC712675	2,05	1,04E-09	N/A
ENSMMUG00000000663	695158	LOC695158	2,07	1,14E-09	<i>guanylate-binding protein 6-like</i>
ENSMMUG00000006582	704071	PLK3	2,15	1,35E-09	<i>polo like kinase 3</i>
ENSMMUG00000009901	705461	HMOX2	2,33	1,40E-09	<i>heme oxygenase 2</i>
ENSMMUG00000003974	700655	GREB1L	-2,03	1,42E-09	<i>GREB1 like retinoic acid receptor coactivator</i>
ENSMMUG00000064170	718330	BMP2	1,95	1,66E-09	<i>bone morphogenetic protein 2</i>
ENSMMUG00000015865	711033	ARG2	2,39	1,72E-09	<i>arginase 2</i>
ENSMMUG00000020374	695335	NFKBIA	2,01	1,73E-09	<i>NFKB inhibitor alpha</i>
ENSMMUG00000047109	695150	LRATD2	-1,92	2,25E-09	<i>LRAT domain containing 2</i>
ENSMMUG00000021577	717022	DHCR24	-1,88	2,26E-09	<i>24-dehydrocholesterol reductase</i>
ENSMMUG00000001480	708395	FAM124A	-1,71	2,31E-09	<i>family with sequence similarity 124 member A</i>
ENSMMUG00000063700	701094	DNAJB9	1,94	2,33E-09	<i>DnaJ heat shock protein family member B9</i>
ENSMMUG00000059881	706855	WARS1	2,15	2,52E-09	<i>tryptophanyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000042500	717232	IER2	2,40	2,64E-09	<i>Immediate early response 2</i>
ENSMMUG00000060580	697884	SAT1	1,90	3,82E-09	<i>spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000055780	703965	ATF4	2,26	4,18E-09	<i>activating transcription factor 4</i>
ENSMMUG00000007221	719266	HMOX1	2,25	4,66E-09	<i>heme oxygenase 1</i>
ENSMMUG00000000208	696275	NRG1	1,77	4,66E-09	<i>neuregulin 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000013416	711023	PPP2R2C	2,27	4,68E-09	<i>protein phosphatase 2 regulatory subunit Bgamma</i>
ENSMMUG00000018565	701724	RAVER2	1,82	5,52E-09	<i>ribonucleoprotein, PTB binding 2</i>
ENSMMUG00000052576	710735	FAM71A	4,90	5,84E-09	<i>golgi associated RAB2 interactor family member 4</i>
ENSMMUG00000009027	712408	BRIP1	-2,15	6,50E-09	<i>BRCA1 interacting helicase 1</i>
ENSMMUG00000056258	714547	CSTA	2,57	6,63E-09	<i>cystatin A</i>
ENSMMUG00000047162	701584	FGF10	-2,96	8,88E-09	<i>fibroblast growth factor 10</i>
ENSMMUG00000052851	695886	SLC7A5	2,51	1,00E-08	<i>solute carrier family 7 member 5</i>
ENSMMUG00000022921	707255	SLC2A12	-2,13	1,12E-08	<i>solute carrier family 2 member 12</i>
ENSMMUG00000042320	706223	CMKLR1	2,20	1,22E-08	<i>chemerin chemokine-like receptor 1</i>
ENSMMUG00000050694	698870	ELOVL6	-2,26	1,30E-08	<i>ELOVL fatty acid elongase 6</i>
ENSMMUG00000020839	710575	SEPHS2	2,21	1,34E-08	<i>Selenophosphate synthetase 2</i>
ENSMMUG00000005778	722918	FOXC1	2,26	1,53E-08	<i>forkhead box C1</i>
ENSMMUG00000018390	574103	KCNMA1	1,93	1,60E-08	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M alpha 1(KCNMA1)</i>
ENSMMUG00000003587	574146	KLRC1	2,87	1,83E-08	<i>killer cell lectin like receptor C1</i>
ENSMMUG00000008911	700013	SLC16A9	-2,49	1,84E-08	<i>solute carrier family 16 member 9</i>
ENSMMUG00000055289	703840	FAM110B	1,97	1,86E-08	<i>family with sequence similarity 110 member B</i>
ENSMMUG00000007490	699309	PDE4B	2,54	1,91E-08	<i>phosphodiesterase 4B</i>
-	720502	LOC720502	2,26	1,99E-08	<i>high mobility group protein HMG-I/HMG-Y-like</i>
ENSMMUG00000013366	697245	NPR3	-2,53	1,99E-08	<i>natriuretic peptide receptor 3</i>
ENSMMUG00000021567	702846	NFKBIZ	1,73	2,16E-08	<i>NFKB inhibitor zeta</i>
ENSMMUG00000061521	719232	LOC719232	2,05	2,18E-08	<i>serine/threonine-protein kinase pim-1</i>
ENSMMUG00000001371	708634	SLC22A23	-1,57	2,27E-08	<i>solute carrier family 22 member 23</i>
-	100424064	LOC100424064	2,69	2,32E-08	<i>growth-regulated alpha protein-like</i>
ENSMMUG00000059043	722908	FOXQ1	2,97	2,57E-08	<i>forkhead box Q1</i>
ENSMMUG00000045660	100429026	FAM83G	2,45	2,60E-08	<i>family with sequence similarity 83 member G</i>
ENSMMUG00000013865	100428969	SLC25A47	2,04	2,66E-08	<i>solute carrier family 25 member 47</i>
ENSMMUG00000014175	705836	SPRY4	3,93	2,66E-08	<i>sprouty RTK signaling antagonist 4</i>
ENSMMUG00000010256	698132	EGR2	2,85	2,68E-08	<i>early growth response 2</i>
ENSMMUG00000021056	705595	MRNIP	2,32	2,82E-08	<i>MRN complex interacting protein</i>
ENSMMUG00000014818	715422	MYLK	-1,67	2,86E-08	<i>myosin light chain kinase</i>
ENSMMUG00000019993	716904	SESN2	2,10	3,02E-08	<i>sestrin 2</i>
ENSMMUG00000002517	707878	PTPDC1	3,92	3,35E-08	<i>protein tyrosine phosphatase domain containing 1</i>
ENSMMUG00000007669	698376	ISG20	2,02	3,73E-08	<i>interferon stimulated exonuclease gene 20</i>
ENSMMUG00000016223	716497	MYCL	2,15	4,01E-08	<i>MYCL proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
ENSMMUG00000057593	717991	ADPRM	-1,69	4,13E-08	<i>ADP-ribose/CDP-alcohol diphosphatase, manganese dependent</i>
ENSMMUG00000006996	702385	RASSF1	1,80	4,37E-08	<i>Ras association domain family member 1</i>
ENSMMUG00000011918	707329	CXCR4	1,53	4,46E-08	<i>C-X-C motif chemokine receptor 4</i>
ENSMMUG00000006432	706573	PXK	1,72	4,83E-08	<i>PX domain containing serine/threonine kinase like</i>
ENSMMUG00000023265	641446	AKAP12	1,99	4,93E-08	<i>A-kinase anchoring protein 12</i>
ENSMMUG00000020289	701825	CD83	1,92	5,96E-08	<i>CD83 molecule</i>
ENSMMUG00000017327	719781	SLAMF7	6,35	6,15E-08	<i>SLAM family member 7</i>
ENSMMUG00000015001	718351	RNF185	1,79	6,58E-08	<i>ring finger protein 185</i>
ENSMMUG00000012701	694082	SH3RF1	1,56	7,20E-08	<i>SH3 domain containing ring finger 1</i>
-	100426310	LOC100426310	-2,18	7,77E-08	<i>rootletin-like</i>
ENSMMUG00000039015	708688	C4H6orf141	1,80	8,02E-08	<i>chromosome 4 C6orf141 homolog</i>
ENSMMUG00000023566	695163	DYRK3	2,01	8,16E-08	<i>dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 3</i>
-	106993454	CARD16	1,82	8,33E-08	<i>caspase recruitment domain family member 16</i>
ENSMMUG00000011373	700343	PLEKHF1	2,42	8,44E-08	<i>pleckstrin homology and FYVE domain containing 1</i>
-	106992868	LOC106992868	1,91	8,58E-08	N/A
ENSMMUG00000001609	693569	OSMR	1,43	8,90E-08	<i>oncostatin M receptor</i>
ENSMMUG00000001848	708752	SPRY1	1,72	9,10E-08	<i>sprouty RTK signaling antagonist 1</i>
ENSMMUG00000044344	100426861	VASN	-1,77	9,46E-08	<i>vasorin</i>
ENSMMUG00000019746	709003	YARS1	1,91	1,01E-07	<i>tyrosyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000010279	699288	SLC1A4	1,70	1,23E-07	<i>solute carrier family 1 member 4</i>
ENSMMUG00000019892	695301	MYOM1	-1,89	1,24E-07	<i>myomesin 1</i>
ENSMMUG00000001124	714695	INHBE	4,77	1,28E-07	<i>Inhibin subunit beta E</i>
ENSMMUG00000019836	694992	MEF2C	-2,35	1,39E-07	<i>myocyte enhancer factor 2C</i>
ENSMMUG00000002232	715374	HACD2	-1,65	1,40E-07	<i>3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 2</i>
ENSMMUG00000005550	715660	SLFN12	-2,10	1,50E-07	<i>schlafen family member 12</i>
ENSMMUG00000055481	715599	RGS16	1,80	1,55E-07	<i>regulator of G protein signaling 16</i>
ENSMMUG00000009022	695518	GDPD5	-1,58	1,62E-07	<i>glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5</i>
ENSMMUG00000019514	720116	UAP1	2,32	1,76E-07	<i>UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1</i>
-	716576	LOC716576	2,76	1,81E-07	<i>sodium-dependent lysophosphatidylcholine symporter 1-like</i>

ENSMMUG00000041399	712948	UBAP1L	1,89	1,91E-07	<i>Ubiquitin associated protein 1 like</i>
ENSMMUG00000016897	716007	SECTM1	3,75	1,94E-07	<i>Secreted and transmembrane 1 [</i>
ENSMMUG00000019126	704183	PNP	1,76	2,87E-07	<i>purine nucleoside phosphorylase</i>
ENSMMUG00000017425	706078	MBOAT1	-1,48	3,06E-07	<i>membrane bound O-acyltransferase domain containing 1</i>
ENSMMUG00000015785	703186	AMPD3	1,64	3,13E-07	<i>adenosine monophosphate deaminase 3</i>
ENSMMUG00000014372	706239	BMF	-1,84	3,22E-07	<i>Bcl2 modifying factor</i>
-	712840	LOC712840	2,37	3,24E-07	<i>perilipin-2 pseudogene</i>
-	106997048	LOC106997048	-2,16	3,25E-07	N/A
ENSMMUG00000004983	100428993	NOCT	1,48	3,52E-07	<i>nocturnin</i>
ENSMMUG00000004935	722330	PFKP	2,04	3,57E-07	<i>phosphofructokinase, platelet</i>
ENSMMUG00000018894	710243	FTSJ1	1,32	3,85E-07	<i>FtsJ RNA 2'-O-methyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000010596	713062	PFKFB3	2,19	3,85E-07	<i>6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3</i>
ENSMMUG00000050449	700659	MANF	1,40	3,90E-07	<i>mesencephalic astrocyte derived neurotrophic factor</i>
ENSMMUG00000011574	694299	CAVIN2	-1,95	4,05E-07	<i>caveolae associated protein 2</i>
ENSMMUG00000028568	100315514	MIR147B	2,43	4,06E-07	<i>microRNA mir-147b</i>
ENSMMUG000000062413	704322	CEBPG	1,93	4,76E-07	<i>CCAAT enhancer binding protein gamma</i>
ENSMMUG000000002122	708963	SPOCK2	2,40	4,90E-07	<i>SPARC (osteonectin), cwcv and kazal like domains proteoglycan 2</i>
ENSMMUG00000012893	715132	MAFG	1,56	5,82E-07	<i>MAF bZIP transcription factor G</i>
ENSMMUG00000021833	698216	SLC25A25	1,66	6,29E-07	<i>solute carrier family 25 member 25</i>
ENSMMUG00000012069	703239	TGFB3	-1,65	6,29E-07	<i>transforming growth factor beta 3</i>
ENSMMUG00000016829	698515	RTKN2	-1,91	6,41E-07	<i>rhotekin 2</i>
ENSMMUG000000040546	711300	SMIM3	1,54	6,50E-07	<i>Small integral membrane protein 3</i>
ENSMMUG00000010531	710295	PTHLH	2,96	6,69E-07	<i>parathyroid hormone like hormone</i>
ENSMMUG00000015799	705831	TLL1	-1,72	6,69E-07	<i>tolloid like 1</i>
ENSMMUG00000030838	715957	GTF2A1L	-1,84	6,94E-07	<i>general transcription factor IIA subunit 1 like</i>
ENSMMUG00000052636	712081	SUPV3L1	1,30	7,00E-07	<i>Suv3 like RNA helicase</i>
ENSMMUG00000001923	706900	LMOD1	-1,49	7,29E-07	<i>leiomodrin 1</i>
ENSMMUG00000007206	100426344	ZFAND2A	1,67	7,30E-07	<i>zinc finger AN1-type containing 2A</i>
ENSMMUG00000001892	699500	UGDH	1,60	7,47E-07	<i>UDP-glucose 6-dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000053633	694752	SELENOS	1,62	8,15E-07	<i>selenoprotein S</i>
ENSMMUG00000009341	100427024	ACTA2	-1,19	8,68E-07	<i>actin alpha 2, smooth muscle</i>
ENSMMUG00000001583	713824	FSCN2	-1,46	8,69E-07	<i>fascin actin-bundling protein 2, retinal</i>
ENSMMUG00000017703	697122	COL25A1	-3,47	9,45E-07	<i>collagen type XXV alpha 1 chain</i>
ENSMMUG000000004321	701313	LAMA3	-1,94	9,80E-07	<i>laminin subunit alpha 3</i>
ENSMMUG000000009548	714274	CDK5R1	1,67	1,05E-06	<i>cyclin dependent kinase 5 regulatory subunit 1</i>
-	100428054	LOC100428054	2,92	1,05E-06	<i>bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, mitochondrial-like</i>
ENSMMUG00000011277	714744	MARS1	1,82	1,05E-06	<i>methionyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000011305	697892	TMTC2	-1,72	1,05E-06	<i>transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherins 2</i>
ENSMMUG00000016453	701174	PSMD9	1,54	1,06E-06	<i>proteasome 26S subunit, non-ATPase 9</i>
ENSMMUG00000013441	694530	SYT15	-6,12	1,07E-06	<i>synaptotagmin 15</i>
ENSMMUG00000048355	722817	IL11	3,82	1,17E-06	<i>interleukin 11</i>
ENSMMUG00000010814	716495	HAX1	1,60	1,24E-06	<i>HCLS1 associated protein X-1</i>
ENSMMUG00000001048	714223	EAF2	2,07	1,25E-06	<i>ELL associated factor 2</i>
ENSMMUG00000047506	100427106	UAP1L1	2,03	1,25E-06	<i>UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1 like 1</i>
ENSMMUG000000045491	713453	NCKAP5	-1,82	1,36E-06	<i>NCK associated protein 5</i>
ENSMMUG00000011265	721436	MKNK2	1,72	1,44E-06	<i>MAPK interacting serine/threonine kinase 2</i>
ENSMMUG00000010038	708195	ELAVL2	-2,21	1,46E-06	<i>ELAV like RNA binding protein 2</i>
ENSMMUG00000003201	698138	MID1IP1	1,81	1,47E-06	<i>MID1 interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000012058	699692	GEN1	-1,89	1,53E-06	<i>GEN1 Holliday junction 5' flap endonuclease</i>
ENSMMUG00000021798	721948	PER1	2,14	1,69E-06	<i>period circadian regulator 1</i>
ENSMMUG00000010295	709174	URB1	1,61	1,76E-06	<i>URB1 ribosome biogenesis homolog</i>
ENSMMUG00000014073	700993	ALPK1	1,36	1,77E-06	<i>alpha kinase 1</i>
-	106993449	N/A	-2,58	1,77E-06	N/A
ENSMMUG00000007555	708263	SEMA3A	-2,33	1,84E-06	<i>semaphorin 3A</i>
ENSMMUG00000022524	698641	ABLIM1	-1,87	1,89E-06	<i>actin binding LIM protein 1</i>
ENSMMUG00000005086	694580	TGIF1	1,54	1,90E-06	<i>TGFB induced factor homeobox 1</i>
ENSMMUG00000018592	693529	ABCA6	-2,07	1,95E-06	<i>ATP binding cassette subfamily A member 6</i>
ENSMMUG00000014182	700713	SERPINB5	-2,69	1,95E-06	<i>serpin family B member 5</i>
ENSMMUG00000012644	708500	AKAP1	1,54	2,10E-06	<i>A-kinase anchoring protein 1</i>
ENSMMUG00000001119	574245	UTS2R	-2,95	2,25E-06	<i>urotensin 2 receptor</i>
ENSMMUG000000009511	696716	ASB1	1,42	2,26E-06	<i>ankyrin repeat and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000007628	714039	SLC6A20	-1,44	2,26E-06	<i>cell adhesion associated, oncogene regulated</i>
ENSMMUG00000029475	704782	ZBTB2	1,64	2,26E-06	<i>zinc finger and BTB domain containing 2</i>
ENSMMUG000000031911	700569	KRT18	1,84	2,27E-06	<i>keratin 18</i>
ENSMMUG000000011124	714640	INHBC	4,34	2,29E-06	<i>inhibin subunit beta C</i>

Anexos

ENSMMUG00000048816	696881	HAND2	-1,63	2,32E-06	<i>heart and neural crest derivatives expressed 2</i>
ENSMMUG0000003214	719154	RAB44	2,56	2,32E-06	<i>RAB44, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000022429	718815	KCNK1	1,64	2,43E-06	<i>potassium two pore domain channel subfamily K member 1</i>
ENSMMUG00000008918	719024	SRPRB	1,41	2,44E-06	<i>SRP receptor subunit beta</i>
ENSMMUG00000019945	712829	FGFR3	-1,51	2,54E-06	<i>fibroblast growth factor receptor 3</i>
ENSMMUG00000021181	719475	LRRC25	2,39	2,86E-06	<i>leucine rich repeat containing 25</i>
ENSMMUG00000048261	711451	CRIM1	-1,20	2,91E-06	<i>cysteine rich transmembrane BMP regulator 1</i>
ENSMMUG00000049151	704606	EIF1	1,53	2,94E-06	<i>eukaryotic translation initiation factor 1</i>
ENSMMUG00000023643	694844	NFKBIB	2,07	3,02E-06	<i>NFKB inhibitor beta</i>
ENSMMUG00000009109	707142	GINS3	1,60	3,19E-06	<i>GINS complex subunit 3</i>
ENSMMUG00000051949	716246	ITPRIP	1,78	3,33E-06	<i>inositol 1,4,5-trisphosphate receptor interacting protein</i>
ENSMMUG00000018379	709670	DEPDC1B	1,89	3,34E-06	<i>DEP domain containing 1B</i>
ENSMMUG00000009443	714208	ENO2	1,54	3,40E-06	<i>enolase 2</i>
ENSMMUG00000017665	702759	FLVCR2	-1,34	3,41E-06	<i>FLVCR heme transporter 2</i>
ENSMMUG00000021247	712772	ALS2CL	-1,47	3,44E-06	<i>ALS2 C-terminal like</i>
ENSMMUG00000020707	700284	LONP1	1,81	3,44E-06	<i>lon peptidase 1, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000038454	709326	H2AFZ	1,42	3,58E-06	<i>H2A.Z variant histone 1</i>
ENSMMUG00000009093	716515	TBL2	1,61	3,70E-06	<i>transducin beta like 2</i>
ENSMMUG00000007601	702316	CENPI	-1,77	3,72E-06	<i>centromere protein I</i>
ENSMMUG00000014024	697604	DCHS2	-2,44	3,93E-06	<i>dachsous cadherin-related 2</i>
ENSMMUG00000015733	696139	SORBS2	-1,94	3,99E-06	<i>sorbin and SH3 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000021722	704776	ST7	1,27	4,18E-06	<i>suppression of tumorigenicity 7</i>
ENSMMUG00000011410	717560	NR4A3	3,54	4,20E-06	<i>nuclear receptor subfamily 4 group A member 3</i>
ENSMMUG00000022301	718802	AHNAK	-0,90	4,37E-06	<i>AHNAK nucleoprotein</i>
ENSMMUG00000046717	100427851	LOC100427851	1,94	4,37E-06	<i>Ferritin light chain pseudogene</i>
-	106993077	LOC106993077	-2,61	4,43E-06	N/A
ENSMMUG00000004590	714800	DDX31	1,20	4,50E-06	<i>DEAD-box helicase 31</i>
ENSMMUG00000021400	699132	RHOBTB1	-1,39	4,57E-06	<i>Rho related BTB domain containing 1</i>
ENSMMUG00000058672	707140	HES1	1,84	4,61E-06	<i>hes family bHLH transcription factor 1</i>
ENSMMUG00000047033	694135	ULBP16	2,06	4,90E-06	<i>UL16-binding protein 3</i>
ENSMMUG00000045520	707225	RASGRP3	-2,02	4,93E-06	<i>RAS guanyl releasing protein 3</i>
ENSMMUG00000002680	702532	CSF1	1,76	5,16E-06	<i>colony stimulating factor 1</i>
ENSMMUG00000011798	705696	LOC705696	1,61	5,16E-06	<i>eukaryotic translation initiation factor 3 subunit C</i>
ENSMMUG00000041129	714379	CAVIN4	-1,88	5,21E-06	<i>Caveolae associated protein 4</i>
ENSMMUG00000017510	698092	MAGI1	-1,58	5,46E-06	<i>membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 1</i>
ENSMMUG00000018242	716185	TMCC3	1,35	5,48E-06	<i>transmembrane and coiled-coil domain family 3</i>
ENSMMUG00000003909	718964	FTL	1,62	5,55E-06	<i>ferritin light chain</i>
ENSMMUG00000016993	710087	PKHD1	-2,56	5,65E-06	<i>PKHD1 ciliary IPT domain containing fibrocystin/polyductin</i>
-	699779	LOC699779	1,55	5,67E-06	<i>putative uncharacterized protein LRRC75A-AS1, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000060819	710030	GPR12	-3,28	5,72E-06	<i>G protein-coupled receptor 12</i>
ENSMMUG00000002621	719575	IQGAP3	1,60	5,96E-06	<i>IQ motif containing GTPase activating protein 3</i>
ENSMMUG00000007367	700485	RARB	-1,79	6,24E-06	<i>retinoic acid receptor beta</i>
-	106999150	LOC106999150	-1,66	6,28E-06	N/A
ENSMMUG00000004706	719535	IGSF9	-1,41	6,43E-06	<i>immunoglobulin superfamily member 9</i>
-	106995181	LOC106995181	-1,80	6,71E-06	<i>dystrophin-like</i>
ENSMMUG00000010292	717799	DAGLB	1,65	6,91E-06	<i>diacylglycerol lipase beta</i>
ENSMMUG00000020148	702101	BAG1	1,42	7,09E-06	<i>BAG cochaperone 1</i>
ENSMMUG00000016251	703502	CCNB1IP1	1,93	7,12E-06	<i>cyclin B1 interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000023611	702456	FIGN	-1,74	7,74E-06	<i>fidgetin, microtubule severing factor</i>
ENSMMUG00000059630	697656	CYSTM1	1,52	7,84E-06	<i>cysteine rich transmembrane module containing 1</i>
ENSMMUG00000012587	717030	LOC717030	-1,88	7,88E-06	<i>zinc finger protein 69</i>
ENSMMUG00000051514	708165	THBS2	1,91	7,88E-06	<i>thrombospondin 2</i>
ENSMMUG00000030838	106992942	STON1	-1,73	8,50E-06	<i>stonin 1</i>
ENSMMUG00000011170	708314	HDAC9	-1,66	8,59E-06	<i>histone deacetylase 9</i>
ENSMMUG00000012089	694820	MLPH	1,23	8,71E-06	<i>melanophilin</i>
-	701962	LOC701962	1,36	8,89E-06	<i>histone H2A.Z-like</i>
ENSMMUG00000063153	700082	CDR2L	1,53	9,41E-06	<i>cerebellar degeneration related protein 2 like</i>
ENSMMUG00000008924	704120	PLLP	-1,60	9,51E-06	<i>plasmolipin</i>
ENSMMUG00000008633	702180	ANK2	-1,55	9,55E-06	<i>ankyrin 2</i>
ENSMMUG00000041217	713204	GPAT3	1,16	1,00E-05	<i>glycerol-3-phosphate acyltransferase 3</i>
ENSMMUG00000005875	714506	HSPA9	1,33	1,03E-05	<i>heat shock protein family A member 9</i>
ENSMMUG00000018488	704576	HSPB3	-1,72	1,04E-05	<i>heat shock protein family B member 3</i>
ENSMMUG00000017115	710052	IDI1	-1,89	1,05E-05	<i>isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1</i>
ENSMMUG00000007309	718945	WIP1	1,34	1,06E-05	<i>WD repeat domain, phosphoinositide interacting 1</i>

ENSMMUG00000039101	100427242	PELO	1,42	1,07E-05	<i>pelota mRNA surveillance and ribosome rescue factor</i>
-	106994425	LOC106994425	-2,57	1,08E-05	N/A
ENSMMUG00000008710	106998973	PCDH1	1,60	1,15E-05	<i>protocadherin 1</i>
ENSMMUG00000021135	694217	SLC34A2	-2,65	1,16E-05	<i>solute carrier family 34 member 2</i>
ENSMMUG00000012878	698440	SEC23B	1,28	1,17E-05	<i>SEC23 homolog B, COPII coat complex component</i>
ENSMMUG00000000495	698776	ZBTB26	-1,95	1,19E-05	<i>zinc finger and BTB domain containing 26</i>
ENSMMUG00000000289	695864	CACNB1	1,78	1,20E-05	<i>calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 1</i>
ENSMMUG00000018925	706777	TGM2	-1,43	1,24E-05	<i>transglutaminase 2</i>
ENSMMUG00000030420	717612	AIMP2	1,33	1,25E-05	<i>aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 2</i>
ENSMMUG00000023441	712623	ASPHD2	1,63	1,25E-05	<i>aspartate beta-hydroxylase domain containing 2</i>
ENSMMUG00000016975	710156	SLC38A5	2,91	1,25E-05	<i>solute carrier family 38 member 5</i>
ENSMMUG00000017234	705396	LRRC59	1,54	1,27E-05	<i>leucine rich repeat containing 59</i>
ENSMMUG00000013466	714876	TTC39B	1,65	1,27E-05	<i>tetratricopeptide repeat domain 39B</i>
ENSMMUG00000016167	695220	PTGER4	1,22	1,33E-05	<i>prostaglandin E receptor 4</i>
ENSMMUG00000022144	715747	CYP27B1	2,29	1,35E-05	<i>cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1</i>
ENSMMUG00000019996	704577	ENC1	-1,48	1,36E-05	<i>ectodermal-neural cortex 1</i>
ENSMMUG00000062238	698319	EMP1	1,26	1,37E-05	<i>epithelial membrane protein 1</i>
ENSMMUG00000010594	707535	PTGFR	1,66	1,43E-05	<i>prostaglandin F receptor</i>
ENSMMUG00000022273	707237	ST6GALNAC2	1,76	1,47E-05	<i>ST6 N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000004852	716010	EEF1A1	0,43	1,49E-05	<i>eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1</i>
-	106997934	LOC106997934	-1,95	1,49E-05	N/A
ENSMMUG00000054234	106997040	SERP1	1,28	1,49E-05	<i>stress associated endoplasmic reticulum protein 1</i>
ENSMMUG00000063579	716470	BCL7B	1,43	1,56E-05	<i>BAF chromatin remodeling complex subunit BCL7B</i>
ENSMMUG00000023406	699954	HID1	1,59	1,60E-05	<i>HID1 domain containing</i>
ENSMMUG00000021798	574134	VAMP2	2,08	1,63E-05	<i>vesicle associated membrane protein 2</i>
ENSMMUG00000030744	709608	ARID5A	1,96	1,68E-05	<i>AT-rich interaction domain 5A</i>
ENSMMUG00000000923	694341	LOC694341	2,09	1,68E-05	<i>NKG2D ligand 1-like</i>
ENSMMUG00000012569	716854	TMEM132D	1,26	1,73E-05	<i>transmembrane protein 132D</i>
ENSMMUG00000008134	708783	DNAJA3	1,70	1,75E-05	<i>DnaJ heat shock protein family member A3</i>
ENSMMUG00000061466	702734	INHBA	-1,96	1,76E-05	<i>inhibin subunit beta A</i>
ENSMMUG00000013100	714038	LRP4	2,80	1,82E-05	<i>LDL receptor related protein 4</i>
ENSMMUG00000005396	714176	FAM53C	1,53	1,83E-05	<i>family with sequence similarity 53 member C</i>
ENSMMUG00000003998	705775	PPP1R12B	-1,61	1,83E-05	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B</i>
ENSMMUG00000008702	704894	SYNPO2	-2,00	1,83E-05	<i>synaptopodin 2</i>
ENSMMUG00000059626	702431	RAB32	1,55	1,86E-05	<i>RAB32, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000004404	702852	RBMS3	-1,63	1,88E-05	<i>RNA binding motif single stranded interacting protein 3</i>
ENSMMUG00000008100	707788	IRF1	1,54	1,93E-05	<i>interferon regulatory factor 1</i>
ENSMMUG00000022246	705358	PDLIM5	-1,43	1,96E-05	<i>PDZ and LIM domain 5</i>
-	106999862	LOC106999862	3,24	2,03E-05	N/A
ENSMMUG00000064232	718486	LOC718486	1,27	2,11E-05	<i>uncharacterized LOC718486</i>
ENSMMUG00000022963	693614	SLC25A38	1,47	2,14E-05	<i>solute carrier family 25 member 38</i>
ENSMMUG00000019634	705854	RRP12	1,74	2,16E-05	<i>ribosomal RNA processing 12 homolog</i>
ENSMMUG00000004872	718008	TMEM220	-1,78	2,16E-05	<i>transmembrane protein 220</i>
ENSMMUG00000064405	717943	MYH3	-1,76	2,17E-05	<i>myosin heavy chain 3</i>
ENSMMUG00000011328	694357	CPEB1	1,44	2,18E-05	<i>cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1</i>
ENSMMUG00000063959	701767	CNIH4	1,23	2,21E-05	<i>cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 4</i>
-	718408	LOC718408	5,82	2,24E-05	<i>endoplasmic reticulum chaperone BiP-like</i>
ENSMMUG00000018562	722059	PER3	-1,47	2,24E-05	<i>period circadian regulator 3</i>
ENSMMUG00000022689	702498	NFKBIE	1,58	2,33E-05	<i>NFKB inhibitor epsilon</i>
ENSMMUG00000006345	695065	CRB2	-2,31	2,40E-05	<i>crumbs cell polarity complex component 2</i>
-	106998584	LOC106998584	-1,93	2,43E-05	N/A
ENSMMUG00000017766	701888	DEPDC1	-2,13	2,56E-05	<i>DEP domain containing 1</i>
ENSMMUG00000019250	704343	SLC25A27	-2,00	2,61E-05	<i>solute carrier family 25 member 27</i>
ENSMMUG00000000750	106993960	RFFL	1,26	2,66E-05	<i>ring finger and FYVE like domain containing E3 ubiquitin protein ligase</i>
ENSMMUG00000009703	702048	OXTR	-2,95	2,67E-05	<i>oxytocin receptor</i>
ENSMMUG00000038140	100429705	LOC100429705	-2,75	2,69E-05	<i>Putative zinc finger protein 66</i>
ENSMMUG00000056003	693421	SELENOK	1,20	2,73E-05	<i>selenoprotein K</i>
ENSMMUG00000006524	711949	PPP1R10	1,39	2,75E-05	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 10</i>
ENSMMUG00000011094	718903	SLC16A6	-1,92	2,76E-05	<i>solute carrier family 16 member 6</i>
ENSMMUG00000008045	711873	AGO2	1,46	2,77E-05	<i>argonaute RISC catalytic component 2</i>
ENSMMUG00000010035	708683	LOC708683	-1,76	2,77E-05	<i>zinc finger protein 92</i>
ENSMMUG00000022846	694423	E2F7	1,56	2,78E-05	<i>E2F transcription factor 7</i>
ENSMMUG00000020160	696019	SEMA5A	-1,55	2,83E-05	<i>semaphorin 5A</i>
ENSMMUG00000018781	716698	SYVN1	1,54	2,83E-05	<i>synoviolin 1</i>
ENSMMUG00000048076	716650	TNFRSF10B	1,38	2,93E-05	<i>TNF receptor superfamily member 10b</i>

Anexos

ENSMMUG00000013945	710385	CYP1B1	1,95	2,97E-05	cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1
ENSMMUG00000017828	703880	SETMAR	-1,33	3,02E-05	SET domain and mariner transposase fusion gene
ENSMMUG00000021813	693441	NDUFAF2	1,52	3,05E-05	NADH:ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 2
ENSMMUG00000047454	709783	SYNC	-1,49	3,05E-05	syncoilin, intermediate filament protein
ENSMMUG00000005786	693835	MAP3K9	-1,24	3,10E-05	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 9
ENSMMUG00000018011	710441	SPHK1	2,72	3,19E-05	sphingosine kinase 1
ENSMMUG00000030046	100430357	FNIP2	1,46	3,20E-05	folliculin interacting protein 2
ENSMMUG000000049565	700529	NUAK2	1,59	3,24E-05	NUAK family kinase 2
ENSMMUG00000009106	699450	SLC2A11	-1,35	3,28E-05	solute carrier family 2 member 11
ENSMMUG00000014806	700074	MAML2	-1,45	3,32E-05	mastermind like transcriptional coactivator 2
ENSMMUG00000008343	700333	MAMDC2	-1,32	3,33E-05	MAM domain containing 2
ENSMMUG00000023778	704804	FBXO32	1,27	3,42E-05	F-box protein 32
ENSMMUG00000013186	695103	SRD5A1	1,87	3,49E-05	steroid 5 alpha-reductase 1
ENSMMUG00000008847	717509	SH2D5	1,56	3,50E-05	SH2 domain containing 5
ENSMMUG00000042046	708608	C14H11orf87	-1,40	3,52E-05	chromosome 14 C11orf87 homolog
ENSMMUG00000021547	703693	MARCHF3	1,55	3,52E-05	membrane associated ring-CH-type finger 3
ENSMMUG00000008129	721162	TIMM22	1,63	3,62E-05	translocase of inner mitochondrial membrane 22
ENSMMUG00000008661	712410	SLC7A1	1,42	3,76E-05	solute carrier family 7 member 1
ENSMMUG00000001635	698000	ZNF703	1,54	3,80E-05	zinc finger protein 703
ENSMMUG000000064297	701939	IER3	1,52	3,96E-05	immediate early response 3
ENSMMUG00000041509	695645	LOC695645	-4,10	3,96E-05	ranslation machinery-associated protein 7
ENSMMUG00000004409	702182	ZNF608	-1,44	4,14E-05	zinc finger protein 608
ENSMMUG00000006035	705413	THBS1	-1,11	4,23E-05	thrombospondin 1
ENSMMUG00000002390	700408	PREB	1,40	4,30E-05	prolactin regulatory element binding
ENSMMUG00000049583	695086	RRAD	2,04	4,30E-05	RRAD, Ras related glycolysis inhibitor and calcium channel regulator
ENSMMUG00000004574	699462	SLC20A1	1,33	4,34E-05	solute carrier family 20 member 1
ENSMMUG00000002057	703138	RRM2	-1,78	4,39E-05	ribonucleotide reductase regulatory subunit M2
ENSMMUG00000017588	697755	NRP1	-1,36	4,42E-05	neuropilin 1
ENSMMUG00000019018	714733	SMAD6	-1,53	4,42E-05	SMAD family member 6
ENSMMUG00000011245	715516	CRISPLD2	-1,38	4,47E-05	cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 2
-	106999268	LOC106999268	-2,24	4,82E-05	N/A
ENSMMUG00000014414	699258	ABHD2	-1,37	4,89E-05	abhydrolase domain containing 2, acylglycerol lipase
ENSMMUG00000007231	707473	ZSCAN31	-1,87	4,89E-05	zinc finger and SCAN domain containing 31
ENSMMUG00000008547	700615	GASK1B	-1,94	4,91E-05	golgi associated kinase 1B
ENSMMUG000000057228	106993880	SOX15	-1,80	5,29E-05	SRY-box transcription factor 15
ENSMMUG00000011907	719693	ZNF488	-1,40	5,38E-05	Zinc finger protein 488
ENSMMUG00000022394	613027	EGFR	1,29	5,50E-05	epidermal growth factor receptor
ENSMMUG00000003956	706012	IL10RB	1,34	5,57E-05	interleukin 10 receptor subunit beta
-	106992782	LOC106992782	1,73	5,57E-05	N/A
ENSMMUG00000060050	712206	UBE2M	1,25	5,62E-05	ubiquitin conjugating enzyme E2 M
ENSMMUG00000017958	694434	HPS5	-1,59	5,78E-05	HPS5 biogenesis of lysosomal organelles complex 2 subunit 2
ENSMMUG00000020341	698231	SGO1	-2,45	5,78E-05	shugoshin 1
ENSMMUG00000020208	692070	ELOVL4	1,59	5,81E-05	ELOVL fatty acid elongase 4
ENSMMUG00000000123	703448	NHS1	1,62	5,85E-05	NHS like 1
ENSMMUG00000007842	701550	RAB30	-1,56	5,86E-05	RAB30, member RAS oncogene family
ENSMMUG00000011557	711353	PDGFRB	-1,20	6,01E-05	platelet derived growth factor receptor beta
ENSMMUG00000012957	699138	ERCC6L	-2,56	6,03E-05	ERCC excision repair 6 like, spindle assembly checkpoint helicase
-	114673819	LOC114673819	2,68	6,28E-05	N/A
ENSMMUG00000024570	114677864	LOC114677864	1,92	6,39E-05	small nucleolar RNA SNORA70
ENSMMUG00000014235	696354	MALT1	-1,72	6,39E-05	MALT1 paracaspase
ENSMMUG00000021764	701793	MMP10	3,80	6,56E-05	matrix metalloproteinase 10
ENSMMUG00000032084	715499	PARS2	1,33	6,63E-05	prolyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial
ENSMMUG00000013797	574376	GFPT1	1,51	6,64E-05	glutamine--fructose-6-phosphate transaminase 1
-	106995026	LOC106995026	1,58	6,72E-05	N/A
ENSMMUG00000017274	712554	CLCF1	1,61	6,86E-05	Cardiotrophin like cytokine factor 1
ENSMMUG00000054637	100429881	TPPP3	4,02	6,87E-05	tubulin polymerization promoting protein family member 3
ENSMMUG00000020046	696323	ALG6	-1,58	6,99E-05	ALG6 alpha-1,3-glucosyltransferase
ENSMMUG00000008367	574222	CXCL1	3,27	6,99E-05	C-X-C motif chemokine ligand 1
ENSMMUG00000021806	699034	VGLL4	-1,13	7,10E-05	vestigial like family member 4
ENSMMUG00000014757	694130	SYT17	-1,26	7,12E-05	synaptotagmin 17
ENSMMUG00000022865	694158	JPH2	-1,25	7,16E-05	junctionophilin 2
ENSMMUG00000012672	718002	MYO10	-1,31	7,63E-05	myosin X
ENSMMUG00000004020	718252	FUT1	2,26	7,70E-05	fucosyltransferase 1 (H blood group)

ENSMMUG00000015917	705879	ST6GALNAC4	1,66	7,78E-05	<i>ST6 N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 4</i>
ENSMMUG00000013059	694839	GPR180	1,62	7,88E-05	<i>G protein-coupled receptor 180</i>
ENSMMUG00000020558	719169	STK38	-1,38	8,23E-05	<i>serine/threonine kinase 38</i>
ENSMMUG00000004074	696948	BMP7	1,33	8,25E-05	<i>bone morphogenetic protein 7</i>
ENSMMUG00000013516	703803	DERL1	1,26	8,50E-05	<i>derlin 1</i>
ENSMMUG00000000245	711153	ASPM	-1,89	8,63E-05	<i>assembly factor for spindle microtubules</i>
ENSMMUG00000017561	701666	SLC43A2	-1,37	8,90E-05	<i>solute carrier family 43 member 2</i>
ENSMMUG00000004416	694976	BYSL	1,44	8,92E-05	<i>bystin like</i>
ENSMMUG000000062827	695619	ARL6IP6	1,19	8,97E-05	<i>ADP ribosylation factor like GTPase 6 interacting protein 6</i>
ENSMMUG00000011197	706058	SLC31A1	1,14	8,97E-05	<i>solute carrier family 31 member 1</i>
ENSMMUG00000053039	696348	ZPR1	1,20	9,12E-05	<i>ZPR1 zinc finger</i>
ENSMMUG00000050210	694369	GPRIN2	-1,55	9,32E-05	<i>G protein regulated inducer of neurite outgrowth 2</i>
ENSMMUG00000017973	702166	ZNF263	1,37	9,37E-05	<i>zinc finger protein 263</i>
ENSMMUG00000019097	694575	KLF12	-1,35	9,52E-05	<i>KLF transcription factor 12</i>
ENSMMUG00000015225	700617	SKP2	-2,00	9,52E-05	<i>S-phase kinase associated protein 2</i>
-	106992531	LOC106992531	-1,43	9,72E-05	N/A
-	705885	LOC705885	-1,63	9,96E-05	N/A
ENSMMUG00000005959	707531	GK	1,40	9,97E-05	<i>glycerol kinase</i>
ENSMMUG00000019820	709970	SH3TC2	-1,55	1,00E-04	<i>SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2</i>
-	106997190	LOC106997190	2,49	1,00E-04	N/A
ENSMMUG00000009390	710620	CENPC	-1,57	1,03E-04	<i>centromere protein C</i>
ENSMMUG00000009852	706568	CASP1	1,40	1,05E-04	<i>caspase-1</i>
ENSMMUG00000046848	698808	MRGBP	1,31	1,05E-04	<i>MRG domain binding protein</i>
ENSMMUG00000016195	708962	SNAI2	-2,70	1,08E-04	<i>snail family transcriptional repressor 2</i>
ENSMMUG00000059038	696317	HTR7	3,15	1,08E-04	<i>5-hydroxytryptamine receptor 7</i>
ENSMMUG00000012466	717955	BBC3	1,40	1,09E-04	<i>BCL2 binding component 3</i>
ENSMMUG00000005670	716899	RPS6KA2	1,63	1,09E-04	<i>ribosomal protein S6 kinase A2</i>
ENSMMUG00000012580	694339	DOP1A	-1,75	1,10E-04	<i>DOP1 leucine zipper like protein A</i>
-	698288	LOC698288	-1,82	1,13E-04	<i>26S proteasome regulatory subunit 8 pseudogene</i>
ENSMMUG00000020359	713419	SPTBN2	-1,87	1,17E-04	<i>spectrin beta, non-erythrocytic 2</i>
ENSMMUG00000022516	698252	AEN	1,39	1,18E-04	<i>apoptosis enhancing nuclease</i>
ENSMMUG00000055131	709614	UBALD2	1,81	1,21E-04	<i>UBA like domain containing 2</i>
-	106998995	LOC106998995	-2,79	1,23E-04	N/A
ENSMMUG00000010092	712720	TRIM35	1,28	1,26E-04	<i>tripartite motif containing 35</i>
ENSMMUG00000011513	712365	VCAN	-1,47	1,26E-04	<i>versican</i>
ENSMMUG00000003193	705289	VIM	0,54	1,28E-04	<i>vimentin</i>
ENSMMUG00000007688	707701	AMOT	-1,41	1,29E-04	<i>angiomin</i>
ENSMMUG00000013485	696152	KIF20B	-1,79	1,33E-04	<i>kinesin family member 20B</i>
ENSMMUG00000014887	695229	KIF23	-1,54	1,33E-04	<i>kinesin family member 23</i>
ENSMMUG00000012969	709510	PSAP	0,94	1,34E-04	<i>prosaposin</i>
ENSMMUG00000043424	693694	LOC693694	-1,97	1,35E-04	<i>acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member E pseudogene</i>
ENSMMUG00000018661	709787	SEC61A1	1,38	1,40E-04	<i>SEC61 translocon subunit alpha 1</i>
ENSMMUG00000007405	708481	FKBP4	1,20	1,43E-04	<i>FKBP prolyl isomerase 4</i>
ENSMMUG00000000683	711591	KCNG1	3,10	1,43E-04	<i>potassium voltage-gated channel modifier subfamily G member 1</i>
ENSMMUG00000011580	705873	RAB43	1,31	1,48E-04	<i>RAB43, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000048910	708271	KNL1	-1,85	1,49E-04	<i>kinetochore scaffold 1</i>
ENSMMUG00000014498	718092	CACNA1E	1,98	1,50E-04	<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha1 E</i>
ENSMMUG00000064761	697324	CKS2	1,15	1,54E-04	<i>CDC28 protein kinase regulatory subunit 2</i>
ENSMMUG00000008334	707120	CMKLR2	-1,47	1,54E-04	<i>chemerin chemokine-like receptor 2</i>
ENSMMUG00000015856	106994360	NALCN	-1,22	1,57E-04	<i>sodium leak channel, non-selective</i>
ENSMMUG00000019068	711051	HACD4	-1,64	1,58E-04	<i>3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 4</i>
ENSMMUG00000003565	697290	LGALS3	1,30	1,60E-04	<i>galectin 3</i>
ENSMMUG00000059111	710512	GRPEL2	1,25	1,61E-04	<i>GrpE like 2, mitochondrial</i>
-	100463453	TRNAH-GUG	2,71	1,61E-04	<i>transfer RNA histidine(anticodon GUG)</i>
ENSMMUG00000009267	708389	ZNF214	-2,47	1,72E-04	<i>zinc finger protein 214</i>
ENSMMUG00000018109	703159	MINDY2	-1,38	1,73E-04	<i>MINDY lysine 48 deubiquitinase 2</i>
ENSMMUG00000008672	702842	RNF126	1,43	1,74E-04	<i>ring finger protein 126</i>
ENSMMUG00000004236	695318	NAPEPLD	-1,73	1,76E-04	<i>N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D</i>
ENSMMUG00000005352	710393	USP36	1,29	1,79E-04	<i>ubiquitin specific peptidase 36</i>
ENSMMUG00000007590	710069	CNNM4	1,41	1,80E-04	<i>cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 4</i>
ENSMMUG00000000750	718665	RAD51D	1,16	1,80E-04	<i>RAD51 paralog D</i>
ENSMMUG00000059591	106998769	CSPG4BP	-1,87	1,83E-04	<i>chondroitin sulfate proteoglycan family member 4B, pseudogene</i>

Anexos

ENSMMUG00000062822	720666	ADM2	5,62	1,83E-04	adrenomedullin 2
ENSMMUG00000031183	721925	FAM89B	1,31	1,84E-04	family with sequence similarity 89 member B
ENSMMUG00000005220	717194	SYNM	-1,15	1,85E-04	synemin
ENSMMUG00000001167	718227	TRMT1	1,38	1,85E-04	tRNA methyltransferase 1
ENSMMUG00000062232	711151	SYDE2	-1,73	1,86E-04	synapse defective Rho GTPase homolog 2
ENSMMUG00000014691	705825	ID4	2,26	1,89E-04	inhibitor of DNA binding 4
ENSMMUG00000006164	693771	TMEM51	1,29	1,90E-04	transmembrane protein 51
ENSMMUG00000014618	712742	NDRG4	1,42	1,92E-04	NDRG family member 4
ENSMMUG00000016206	720006	FCGR3	2,99	1,93E-04	Fc-gamma RIII
ENSMMUG000000063520	717226	DDRKG1	1,24	1,94E-04	DDRKG domain containing 1
ENSMMUG00000013716	708517	EFHC1	-1,35	1,95E-04	EF-hand domain containing 1
ENSMMUG00000001564	711744	TMEM231	1,25	1,96E-04	transmembrane protein 231
ENSMMUG00000042378	708528	PEAK1	-1,45	1,98E-04	pseudopodium enriched atypical kinase 1
ENSMMUG000000050246	694155	EFHD2	1,43	2,02E-04	EF-hand domain family member D2
-	106998940	N/A	1,71	2,04E-04	N/A
ENSMMUG00000003825	709663	PCBP3	1,20	2,09E-04	poly(rC) binding protein 3
ENSMMUG000000044121	697883	MKI67	-2,33	2,10E-04	marker of proliferation Ki-67
ENSMMUG00000009499	703327	MEST	-1,15	2,10E-04	mesoderm specific transcript
ENSMMUG00000021371	705551	GATA2	1,63	2,10E-04	GATA binding protein 2
ENSMMUG00000012797	713398	ZNF233	-1,48	2,12E-04	zinc finger protein 233
ENSMMUG00000014886	695109	PAQR5	-1,89	2,14E-04	progesterin and adipon receptor family member 5
ENSMMUG00000019653	713511	SLC7A8	-1,30	2,14E-04	solute carrier family 7 member 8
ENSMMUG00000010926	722937	PXDC1	1,15	2,15E-04	PX domain containing 1
ENSMMUG00000048322	710843	EVA1A	1,19	2,17E-04	eva-1 homolog A, regulator of programmed cell death
ENSMMUG00000002357	703378	CEMIP2	-1,29	2,18E-04	cell migration inducing hyaluronidase 2
ENSMMUG00000009925	696309	CEP135	-2,02	2,20E-04	centrosomal protein 135
ENSMMUG00000018824	697759	ACOT9	1,12	2,22E-04	acyl-CoA thioesterase 9
-	106992340	LOC106992340	3,08	2,23E-04	receptor-type tyrosine-protein phosphatase H-like
-	100463434	TRNAS-AGA	1,67	2,23E-04	transfer RNA serine (anticodon AGA)
ENSMMUG00000005424	706394	LRRC8E	1,85	2,24E-04	leucine rich repeat containing 8 VRAC subunit E
ENSMMUG000000064827	717161	RASGRF1	-1,39	2,25E-04	Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1
ENSMMUG00000018192	704014	RORA	1,65	2,25E-04	RAR related orphan receptor A
ENSMMUG00000023051	706609	KLHL23	-1,66	2,27E-04	kelch like family member 23
ENSMMUG000000046328	718701	CSKMT	1,28	2,29E-04	citrate synthase lysine methyltransferase
ENSMMUG00000006527	707050	CALD1	-1,79	2,30E-04	caldesmon 1
-	106995179	N/A	-3,99	2,30E-04	N/A
ENSMMUG00000006506	705344	NOB1	1,27	2,30E-04	NIN1 binding protein 1 homolog
ENSMMUG00000006225	712257	CTNBP1	1,31	2,30E-04	Calsyntenin 1
ENSMMUG00000010818	710056	PKD2L1	5,64	2,31E-04	polycystin 2 like 1, transient receptor potential cation channel
ENSMMUG00000003896	709978	ARHGAP6	-1,22	2,36E-04	Rho GTPase activating protein 6
ENSMMUG00000011090	696742	EOGT	-1,37	2,36E-04	EGF domain specific O-linked N-acetylglucosamine transferase
-	106992899	N/A	-2,32	2,40E-04	N/A
ENSMMUG00000000203	700448	PUS7L	-1,57	2,40E-04	pseudouridine synthase 7 like
ENSMMUG00000000429	694618	BMP4	-1,14	2,46E-04	bone morphogenetic protein 4
ENSMMUG00000019994	705545	SDCCAG8	-1,49	2,47E-04	SHH signaling and ciliogenesis regulator SDCCAG8
ENSMMUG00000012293	695487	CDH10	-1,70	2,49E-04	cadherin 10
-	107000841	LOC107000841	-1,72	2,51E-04	N/A
ENSMMUG00000009562	718651	MACF1	-1,52	2,56E-04	microtubule actin crosslinking factor 1
ENSMMUG00000015961	706129	TRIM27	1,27	2,56E-04	tripartite motif containing 27
ENSMMUG000000060016	715582	ZNF697	1,33	2,60E-04	zinc finger protein 697
ENSMMUG00000009871	710480	NPAS2	1,35	2,62E-04	neuronal PAS domain protein 2
ENSMMUG000000022589	695968	PMEPA1	1,09	2,68E-04	prostate transmembrane protein, androgen induced 1
-	106994268	LOC106994268	-2,55	2,69E-04	N/A
ENSMMUG00000010014	712488	WSCD1	1,14	2,71E-04	WSC domain containing 1
ENSMMUG00000010032	706150	EDEM2	1,23	2,72E-04	ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 2
ENSMMUG00000015421	697975	GCC1	1,15	2,72E-04	GRIP and coiled-coil domain containing 1
ENSMMUG00000009615	702144	IMP4	1,35	2,78E-04	IMP U3 small nucleolar ribonucleoprotein 4
ENSMMUG00000018368	100568437	MEF2B	2,73	2,80E-04	myocyte enhancer factor 2B
ENSMMUG000000056680	699700	RRAS2	1,20	2,81E-04	RAS related 2
ENSMMUG00000000381	693521	IKZF2	-1,86	2,82E-04	IKAROS family zinc finger 2
ENSMMUG00000011898	696011	PCDH7	-1,46	2,83E-04	protocadherin 7
ENSMMUG000000020733	710145	CMYA5	-2,06	2,86E-04	cardiomyopathy associated 5
ENSMMUG00000005005	715908	CRTC2	1,53	2,86E-04	CREB regulated transcription coactivator 2
ENSMMUG00000009251	721790	TSPAN9	-1,26	2,86E-04	tetraspanin 9
-	710866	LOC710866	1,42	2,91E-04	putative olfactory receptor 211

ENSMMUG00000029215	712251	BDKRB1	1,93	2,91E-04	<i>Bradykinin receptor B1</i>
ENSMMUG0000001930	100427816	ZNF607	-2,71	2,92E-04	<i>zinc finger protein 607</i>
ENSMMUG00000021990	717910	SANBR	-1,54	2,94E-04	<i>SANT and BTB domain regulator of CSR</i>
ENSMMUG00000017017	574214	FYN	1,18	2,96E-04	<i>FYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000064286	106999852	LOC106999852	-1,74	2,96E-04	<i>uncharacterized LOC106999852</i>
ENSMMUG00000002824	700914	AKIRIN2	1,25	3,01E-04	<i>akirin 2</i>
ENSMMUG00000013833	722074	SCO1	-1,39	3,04E-04	<i>synthesis of cytochrome C oxidase 1</i>
-	708967	N/A	-1,13	3,11E-04	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000014153	714677	RELB	1,78	3,15E-04	<i>RELB proto-oncogene, NF-kB subunit</i>
ENSMMUG00000019529	718536	HMGA1	1,56	3,17E-04	<i>high mobility group AT-hook 1</i>
ENSMMUG00000049832	718705	IRF2BP2	1,14	3,19E-04	<i>interferon regulatory factor 2 binding protein 2</i>
ENSMMUG00000003611	574283	LDLR	1,25	3,25E-04	<i>low density lipoprotein receptor</i>
-	106998583	N/A	-5,39	3,25E-04	<i>N/A</i>
-	106998417	N/A	-2,77	3,26E-04	<i>N/A</i>
-	106995180	LOC106995180	-1,67	3,33E-04	<i>dystrophin-like</i>
ENSMMUG00000028855	719492	KLF2	1,84	3,37E-04	<i>KLF transcription factor 2</i>
ENSMMUG00000002214	710146	ADRB2	-1,32	3,37E-04	<i>adrenoreceptor beta 2</i>
ENSMMUG00000053997	701193	EHHADH	-1,23	3,39E-04	<i>enoyl-CoA hydratase and 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000038489	704124	TFEC	-2,29	3,41E-04	<i>transcription factor EC</i>
ENSMMUG00000012001	695814	TCF4	-1,46	3,42E-04	<i>transcription factor 4</i>
ENSMMUG00000011714	701907	CNTF	-1,61	3,44E-04	<i>ciliary neurotrophic factor</i>
ENSMMUG00000011999	702135	SLC38A1	1,36	3,45E-04	<i>solute carrier family 38 member 1</i>
ENSMMUG00000022383	706766	THNSL1	-1,62	3,47E-04	<i>threonine synthase like 1</i>
ENSMMUG00000022124	708331	STON2	-1,39	3,51E-04	<i>stonin 2</i>
ENSMMUG00000020033	707201	PI4K2A	1,26	3,55E-04	<i>phosphatidylinositol 4-kinase type 2 alpha</i>
ENSMMUG00000000828	700367	GAB1	-1,49	3,55E-04	<i>GRB2 associated binding protein 1</i>
ENSMMUG00000017204	695345	PDCD4	-1,83	3,55E-04	<i>programmed cell death 4</i>
ENSMMUG00000022411	720764	JMJD6	1,28	3,61E-04	<i>jumonji domain containing 6, arginine demethylase and lysine hydroxylase</i>
-	100425266	LOC100425266	-2,24	3,63E-04	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000058432	719959	ZDHHC18	1,09	3,65E-04	<i>zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 18</i>
ENSMMUG00000016635	100425961	NIP7	1,07	3,65E-04	<i>nucleolar pre-rRNA processing protein NIP7</i>
ENSMMUG00000016457	715328	DMPK	-1,14	3,68E-04	<i>DM1 protein kinase</i>
ENSMMUG00000019610	721492	ZMYND19	1,32	3,68E-04	<i>zinc finger MYND-type containing 19</i>
ENSMMUG00000001008	706759	SYNE2	-2,02	3,68E-04	<i>spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2</i>
ENSMMUG00000018653	707129	KRT19	-1,41	3,78E-04	<i>keratin 19</i>
ENSMMUG00000039326	711092	SKA2	-1,55	3,81E-04	<i>spindle and kinetochore associated complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000005720	714869	BCL10	1,19	3,81E-04	<i>BCL10 immune signaling adaptor</i>
-	106999504	LOC106999504	-1,17	3,81E-04	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000005723	718822	DDX39A	1,25	3,82E-04	<i>DExD-box helicase 39A</i>
-	106997714	FAM131B-AS2	1,27	3,82E-04	<i>FAM131B antisense RNA 2</i>
ENSMMUG00000009690	700464	ARNTL	1,32	3,85E-04	<i>aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like</i>
ENSMMUG000000047139	106994858	CDC42EP5	1,58	3,87E-04	<i>CDC42 effector protein 5</i>
ENSMMUG00000022617	711200	PDZD7	-1,61	3,88E-04	<i>PDZ domain containing 7</i>
ENSMMUG00000005964	574186	CMAH	-1,71	3,94E-04	<i>cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase</i>
ENSMMUG00000011294	106994738	LSR	1,39	4,00E-04	<i>lipolysis stimulated lipoprotein receptor</i>
ENSMMUG00000000427	718694	BUD31	1,04	4,14E-04	<i>BUD31 homolog</i>
ENSMMUG00000002456	714950	MAPK8IP1	1,35	4,19E-04	<i>mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000021152	705134	FAM117B	-1,69	4,22E-04	<i>family with sequence similarity 117 member B</i>
ENSMMUG00000018918	706499	SCG2	1,80	4,22E-04	<i>secretogranin II</i>
ENSMMUG00000022532	698229	EPM2AIP1	-1,55	4,27E-04	<i>EPM2A interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000000492	574271	HSPA2	-1,09	4,35E-04	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 2</i>
-	107000232	LOC107000232	-1,54	4,37E-04	<i>1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase epsilon-1-like</i>
-	706187	N/A	0,97	4,37E-04	<i>aldo-keto reductase family 1 member B10</i>
ENSMMUG00000056078	700824	PNPLA2	1,66	4,37E-04	<i>patatin like phospholipase domain containing 2</i>
ENSMMUG00000015001	716614	LIMK2	-1,14	4,37E-04	<i>LIM domain kinase 2</i>
ENSMMUG00000000145	716250	PDPN	-1,26	4,37E-04	<i>podoplanin</i>
ENSMMUG00000017745	697017	ANGPT1	-1,87	4,44E-04	<i>angiopoietin 1</i>
ENSMMUG00000000345	701917	TEX30	1,31	4,44E-04	<i>testis expressed 30</i>
ENSMMUG00000007215	713863	XBP1	1,20	4,47E-04	<i>X-box binding protein 1</i>
ENSMMUG00000010352	710960	NEXN	-1,90	4,52E-04	<i>nexilin F-actin binding protein</i>
ENSMMUG00000021286	574131	COL3A1	-1,07	4,53E-04	<i>collagen type III alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000001475	694555	TMEFF2	-1,05	4,58E-04	<i>transmembrane protein with EGF like and two follistatin like domains 2</i>
ENSMMUG00000011785	708633	SEMA3C	-1,48	4,65E-04	<i>semaphorin 3C</i>

Anexos

ENSMMUG00000060184	716898	SEC61G	1,07	4,69E-04	<i>SEC61 translocon subunit gamma</i>
ENSMMUG0000003118	694730	ADCY7	1,11	4,74E-04	<i>adenylate cyclase 7</i>
ENSMMUG00000020919	699613	SHROOM3	-1,17	4,75E-04	<i>shroom family member 3</i>
ENSMMUG00000006840	699748	MEIS2	-1,39	4,75E-04	<i>Meis homeobox 2</i>
-	106999492	N/A	-1,91	4,76E-04	N/A
ENSMMUG00000051003	696048	BEX2	2,13	4,78E-04	<i>brain expressed X-linked 2</i>
ENSMMUG00000062353	714584	C1H1orf21	1,23	4,78E-04	<i>chromosome 1 C1orf21 homolog</i>
ENSMMUG00000012539	699039	MTURN	-1,45	4,78E-04	<i>maturin, neural progenitor differentiation regulator homolog</i>
ENSMMUG00000021825	702185	SEMA7A	1,46	4,78E-04	<i>semaphorin 7A</i>
ENSMMUG00000030786	695636	TRPC4	-1,72	4,83E-04	<i>transient receptor potential cation channel subfamily C member 4</i>
ENSMMUG00000011242	711984	ZC3H7A	-1,13	4,83E-04	<i>zinc finger CCH-type containing 7A</i>
ENSMMUG00000020139	718725	ZNF789	-1,23	4,83E-04	<i>zinc finger protein 789</i>
ENSMMUG00000018952	696232	NDC80	-1,96	4,85E-04	<i>NDC80 kinetochore complex component</i>
ENSMMUG00000002365	693655	TMEM216	1,21	4,88E-04	<i>transmembrane protein 216</i>
ENSMMUG00000015448	715859	PARVB	1,21	4,94E-04	<i>parvin beta</i>
ENSMMUG00000002975	714383	DUSP14	1,19	4,95E-04	<i>dual specificity phosphatase 14</i>
ENSMMUG00000022086	100426612	ACTA1	-2,51	4,95E-04	<i>actin alpha 1, skeletal muscle</i>
ENSMMUG00000002811	709244	SNTG1	2,38	4,98E-04	<i>syntrophin gamma 1</i>
ENSMMUG00000006971	708598	FKBP11	1,20	5,00E-04	<i>FKBP prolyl isomerase 11</i>
ENSMMUG00000000645	700175	SLC35D1	-1,20	5,06E-04	<i>solute carrier family 35 member D1</i>
ENSMMUG00000010919	697403	CIAO2B	1,32	5,07E-04	<i>cytosolic iron-sulfur assembly component 2B</i>
ENSMMUG00000016212	713214	STK40	1,32	5,13E-04	<i>serine/threonine kinase 40</i>
ENSMMUG00000015370	702523	PLXDC2	-1,50	5,14E-04	<i>plexin domain containing 2</i>
ENSMMUG00000058619	717429	ABTB2	2,26	5,16E-04	<i>ankyrin repeat and BTB domain containing 2</i>
ENSMMUG00000057840	715030	LRRC37A	-1,56	5,16E-04	<i>leucine-rich repeat-containing protein 37A3</i>
ENSMMUG00000006156	702898	TRPM3	-1,53	5,17E-04	<i>transient receptor potential cation channel subfamily M member 3</i>
ENSMMUG00000062180	711681	NGF	1,26	5,18E-04	<i>nerve growth factor</i>
ENSMMUG00000001283	704206	TP53I3	1,41	5,31E-04	<i>tumor protein p53 inducible protein 3</i>
-	106993405	LOC106993405	-2,45	5,33E-04	<i>origin recognition complex subunit 3 pseudogene</i>
ENSMMUG00000020408	697864	HPGD	-1,33	5,54E-04	<i>15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000000906	712917	COX17	1,08	5,56E-04	<i>cytochrome c oxidase copper chaperone COX17</i>
-	106997440	LOC106997440	-1,77	5,61E-04	N/A
ENSMMUG00000018268	716837	RAG2	-2,03	5,63E-04	<i>recombination activating 2</i>
ENSMMUG00000012396	707677	ZSCAN23	-1,70	5,73E-04	<i>zinc finger and SCAN domain containing 23</i>
ENSMMUG00000040263	711495	DIRAS1	1,60	5,73E-04	<i>DIRAS family GTPase 1</i>
ENSMMUG00000019089	711186	CENPE	-1,72	5,79E-04	<i>centromere protein E</i>
ENSMMUG00000001172	106994229	SOHLH2	5,26	5,79E-04	<i>Spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 2</i>
ENSMMUG00000003047	707132	DAZAP1	1,13	5,81E-04	<i>DAZ associated protein 1</i>
ENSMMUG00000017300	698809	PFDN4	1,01	5,85E-04	<i>prefoldin subunit 4</i>
-	107000406	LOC107000406	1,59	5,89E-04	N/A
ENSMMUG00000002100	695537	MITF	-1,64	5,90E-04	<i>melanocyte inducing transcription factor</i>
ENSMMUG00000053859	695725	UCK2	1,23	6,00E-04	<i>uridine-cytidine kinase 2</i>
ENSMMUG00000022625	702329	PRX	3,20	6,05E-04	<i>periaxin</i>
ENSMMUG00000020086	715888	POR	1,82	6,10E-04	<i>cytochrome p450 oxidoreductase</i>
ENSMMUG00000019774	705222	MTHFD1L	1,16	6,18E-04	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1 like</i>
-	100430878	LOC100430878	1,03	6,23E-04	N/A
ENSMMUG00000021730	707146	SEMA3D	-1,79	6,24E-04	<i>semaphorin 3D</i>
ENSMMUG00000002042	710268	ZNF107	-1,43	6,33E-04	<i>zinc finger protein 107</i>
ENSMMUG00000004913	697658	MIDEAS	1,21	6,42E-04	<i>mitotic deacetylase associated SANT domain protein</i>
ENSMMUG00000004122	574327	MAPT	1,44	6,53E-04	<i>microtubule associated protein tau</i>
ENSMMUG00000008407	704086	SCN1A	-1,98	6,55E-04	<i>sodium voltage-gated channel alpha subunit 1</i>
ENSMMUG00000001186	712721	PPRC1	1,14	6,58E-04	<i>PPARG related coactivator 1</i>
ENSMMUG00000053101	696022	FEM1C	1,26	6,59E-04	<i>fem-1 homolog C</i>
ENSMMUG00000002242	698603	MECOM	-1,69	6,72E-04	<i>MDS1 and EVI1 complex locus</i>
ENSMMUG00000007758	714889	EPB41L2	-1,38	6,86E-04	<i>erythrocyte membrane protein band 4.1 like 2</i>
ENSMMUG00000008416	709699	RILPL1	1,13	6,96E-04	<i>Rab interacting lysosomal protein like 1</i>
ENSMMUG00000007570	696026	UACA	-1,89	7,04E-04	<i>uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin repeats</i>
ENSMMUG00000023226	707923	POLR3D	1,08	7,10E-04	<i>RNA polymerase III subunit D</i>
-	694122	LOC694122	2,00	7,11E-04	<i>60S ribosomal protein L18-like</i>
ENSMMUG00000015970	696213	CCDC150	-1,57	7,16E-04	<i>coiled-coil domain containing 150</i>
ENSMMUG00000015414	705534	FHIP2A	-1,24	7,38E-04	<i>FHF complex subunit HOOK interacting protein 2A</i>
ENSMMUG00000023274	705606	SULF1	-1,69	7,46E-04	<i>sulfatase 1</i>

ENSMMUG00000003624	700477	MAP3K10	1,41	7,47E-04	<i>mitogen-activated protein kinase kinase kinase 10</i>
ENSMMUG00000012457	694549	CSRNP2	1,08	7,50E-04	<i>cysteine and serine rich nuclear protein 2</i>
-	702796	LOC702796	-2,27	7,50E-04	N/A
ENSMMUG00000020551	707759	TET3	1,20	7,59E-04	<i>tet methylcytosine dioxygenase 3</i>
ENSMMUG00000001312	697648	LMO7	-1,38	7,65E-04	<i>LIM domain 7</i>
ENSMMUG00000020223	694501	RNF113A	1,26	7,65E-04	<i>ring finger protein 113A</i>
-	107000481	LOC107000481	-1,27	7,71E-04	N/A
ENSMMUG00000006918	703857	LOC703857	-1,73	7,82E-04	<i>histamine N-methyltransferase-like</i>
ENSMMUG00000012427	695089	FBXL13	-1,31	8,19E-04	<i>F-box and leucine rich repeat protein 13</i>
ENSMMUG00000002919	707452	UBASH3B	1,30	8,23E-04	<i>ubiquitin associated and SH3 domain containing B</i>
-	696140	LOC696140	-1,34	8,25E-04	N/A
ENSMMUG00000001929	707937	ELF3	-2,16	8,28E-04	<i>E74 like ETS transcription factor 3</i>
ENSMMUG00000005688	717837	JUNB	1,27	8,29E-04	<i>JunB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000020067	694485	SIPA1L1	-1,10	8,35E-04	<i>signal induced proliferation associated 1 like 1</i>
ENSMMUG00000006077	710797	HDAC4	1,16	8,37E-04	<i>histone deacetylase 4</i>
ENSMMUG00000042262	720378	NOS1AP	-1,44	8,51E-04	<i>nitric oxide synthase 1 adaptor protein</i>
ENSMMUG00000000931	711077	SLC35A3	-1,51	8,58E-04	<i>solute carrier family 35 member A3</i>
ENSMMUG00000001049	574375	SLC15A2	1,55	8,65E-04	<i>solute carrier family 15 member 2</i>
ENSMMUG00000005280	718435	STX5	1,15	8,75E-04	<i>syntaxin 5</i>
ENSMMUG00000015392	696954	ATG101	1,39	8,82E-04	<i>autophagy related 101</i>
ENSMMUG00000022603	703141	ARHGAP42	-1,77	8,95E-04	<i>Rho GTPase activating protein 42</i>
ENSMMUG00000018779	718460	WDR74	1,31	8,98E-04	<i>WD repeat domain 74</i>
ENSMMUG00000009234	695691	ZNF684	-1,50	9,06E-04	<i>zinc finger protein 684</i>
ENSMMUG00000014303	713297	TOMM40	1,18	9,07E-04	<i>translocase of outer mitochondrial membrane 40</i>
ENSMMUG00000015817	712579	TMTC1	-1,07	9,11E-04	<i>transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherins 1</i>
ENSMMUG00000016507	700592	UBE2S	1,32	9,21E-04	<i>ubiquitin conjugating enzyme E2 S</i>
ENSMMUG00000009268	693340	KIF5C	-1,73	9,23E-04	<i>kinesin family member 5C</i>
ENSMMUG00000022656	693610	PLIN4	-1,04	9,24E-04	<i>perilipin 4</i>
ENSMMUG00000014183	701884	PLEKHF2	-1,58	9,36E-04	<i>pleckstrin homology and FYVE domain containing 2</i>
ENSMMUG00000007065	709397	MUSK	-2,25	9,40E-04	<i>muscle associated receptor tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000017706	722078	ITPKC	1,37	9,47E-04	<i>inositol-trisphosphate 3-kinase C</i>
ENSMMUG00000017938	703756	GMPPA	1,18	9,55E-04	<i>GDP-mannose pyrophosphorylase A</i>
ENSMMUG00000018683	713097	NOP2	1,31	9,69E-04	<i>NOP2 nucleolar protein</i>
ENSMMUG000000062110	716568	TPD52L1	-1,13	9,74E-04	<i>TPD52 like 1</i>
-	106995021	CRNDE	1,40	9,76E-04	<i>colorectal neoplasia differentially expressed</i>
ENSMMUG00000022507	693538	GXYLT2	-1,21	9,77E-04	<i>glucoside xylosyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000017291	702615	SMC4	-1,82	9,77E-04	<i>structural maintenance of chromosomes 4</i>
ENSMMUG00000025809	114672525	LOC114672525	1,91	9,82E-04	<i>small nucleolar RNA SNORA3/SNORA45 family</i>
ENSMMUG00000003062	709868	FSTL4	1,41	9,84E-04	<i>folliculin like 4</i>
-	106992613	LOC106992613	1,92	9,84E-04	<i>nuclear migration protein nudC pseudogene</i>
ENSMMUG00000019656	710895	TTC14	-1,25	9,86E-04	<i>tetratricopeptide repeat domain 14</i>
ENSMMUG00000021598	694841	CCDC68	-2,05	9,93E-04	<i>coiled-coil domain containing 68</i>
ENSMMUG00000012754	695051	EIF3D	1,19	1,00E-03	<i>eukaryotic translation initiation factor 3 subunit D</i>
ENSMMUG00000018292	702103	SPRY2	0,94	1,00E-03	<i>sprouty RTK signaling antagonist 2</i>
ENSMMUG00000019873	709290	CYP4B1	-1,22	1,01E-03	<i>cytochrome P450 family 4 subfamily B member 1</i>
ENSMMUG00000016609	701445	NUFIP1	1,02	1,02E-03	<i>nuclear FMR1 interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000039058	701749	FAM149A	-1,12	1,03E-03	<i>family with sequence similarity 149 member A</i>
ENSMMUG00000008634	701245	BDNF	1,00	1,03E-03	<i>brain derived neurotrophic factor</i>
ENSMMUG00000006139	705479	HMGCR	-1,29	1,03E-03	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase</i>
ENSMMUG00000009970	694500	GPRASP2	-1,08	1,04E-03	<i>G protein-coupled receptor associated sorting protein 2</i>
ENSMMUG00000014640	677695	RP1	-2,38	1,04E-03	<i>RP1 axonemal microtubule associated</i>
ENSMMUG00000014869	706300	OCIAD2	1,18	1,04E-03	<i>OCIA domain containing 2</i>
ENSMMUG00000009009	704088	BMPR2	-1,19	1,05E-03	<i>bone morphogenetic protein receptor type 2</i>
ENSMMUG00000012733	698061	FBXO42	1,05	1,05E-03	<i>F-box protein 42</i>
ENSMMUG00000004865	100423274	SWI5	1,07	1,05E-03	<i>SWI5 homologous recombination repair protein</i>
ENSMMUG00000006609	715141	MICB	1,08	1,05E-03	<i>MHC class I polypeptide-related sequence B</i>
ENSMMUG00000017562	718122	PES1	1,19	1,06E-03	<i>pesca-dillo ribosomal biogenesis factor 1</i>
ENSMMUG00000008474	711895	TBRG1	0,95	1,06E-03	<i>transforming growth factor beta regulator 1</i>
ENSMMUG00000018051	702800	FAT1	-1,14	1,06E-03	<i>FAT atypical cadherin 1</i>
-	106995314	LOC106995314	-1,57	1,06E-03	<i>tyrosine-protein kinase Fer-like</i>
ENSMMUG00000012832	700974	FHIT	1,85	1,08E-03	<i>fragile histidine triad diadenosine triphosphatase</i>
ENSMMUG00000009152	574363	RPLP0	0,85	1,08E-03	<i>ribosomal protein lateral stalk subunit P0</i>
-	706646	LOC706646	1,00	1,08E-03	<i>aldo-keto reductase family 1 member B10-like</i>
ENSMMUG00000003604	708526	RACK1	0,93	1,09E-03	<i>receptor for activated C kinase 1</i>
ENSMMUG00000006800	700624	KCNMB1	-1,04	1,09E-03	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1</i>
ENSMMUG00000018368	100568436	BORCS8	2,67	1,10E-03	<i>BLOC-1 related complex subunit 8</i>

Anexos

ENSMMUG00000019485	699377	MNS1	-1,98	1,14E-03	<i>meiosis specific nuclear structural 1</i>
ENSMMUG0000004239	714451	FBN1	-0,87	1,14E-03	<i>fibrillin 1</i>
ENSMMUG00000042611	721695	NUDT8	1,20	1,15E-03	<i>nudix hydrolase 8</i>
-	713322	LOC713322	1,30	1,15E-03	<i>aldose 1-epimerase-like</i>
ENSMMUG00000015904	718861	PPARD	1,34	1,16E-03	<i>peroxisome proliferator activated receptor delta</i>
ENSMMUG00000031161	100430540	CHML	-1,72	1,16E-03	<i>CHM like Rab escort protein</i>
ENSMMUG00000016018	713186	ESCO2	-1,82	1,18E-03	<i>establishment of sister chromatid cohesion N-acetyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000004616	710662	PLAUR	1,28	1,18E-03	<i>plasminogen activator, urokinase receptor</i>
ENSMMUG00000031826	701140	UBAP1	1,17	1,18E-03	<i>ubiquitin associated protein 1</i>
ENSMMUG00000006284	709737	AK2	1,15	1,19E-03	<i>adenylate kinase 2</i>
ENSMMUG00000054055	720434	LOC720434	-1,48	1,19E-03	<i>zinc finger protein 93</i>
ENSMMUG00000041919	701933	NRF1	1,50	1,20E-03	<i>nuclear respiratory factor 1</i>
ENSMMUG00000005790	712588	TRIM25	1,06	1,20E-03	<i>tripartite motif containing 25</i>
ENSMMUG00000015223	700369	LMBRD2	-1,58	1,21E-03	<i>LMBR1 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000015855	100428847	OR651	-5,14	1,21E-03	<i>Olfactory receptor 651</i>
ENSMMUG00000022727	697233	KMT2E	-1,48	1,22E-03	<i>lysine methyltransferase 2E (inactive)</i>
-	107000270	LOC107000270	5,13	1,23E-03	<i>high mobility group protein B3-like</i>
ENSMMUG00000012366	704212	CTNND1	-0,98	1,23E-03	<i>catenin delta 1</i>
-	100423656	LOC100423656	-1,44	1,23E-03	N/A
ENSMMUG00000003780	699586	TJP2	-1,03	1,24E-03	<i>tight junction protein 2</i>
ENSMMUG00000005372	100424180	YRDC	1,30	1,24E-03	<i>yrdC N6-threonylcarbamoyltransferase domain containing</i>
ENSMMUG00000004802	712386	ALDH8A1	5,59	1,25E-03	<i>aldehyde dehydrogenase 8 family member A1</i>
ENSMMUG00000017838	100423681	PEA15	1,10	1,26E-03	<i>proliferation and apoptosis adaptor protein 15</i>
ENSMMUG00000022066	712825	UTP25	0,98	1,27E-03	<i>UTP25 small subunit processome component</i>
ENSMMUG00000028809	100423287	LOC100423287	-1,78	1,27E-03	<i>zinc finger protein 85-like</i>
ENSMMUG00000050865	702704	PRRX1	-1,59	1,27E-03	<i>paired related homeobox 1</i>
ENSMMUG00000022948	707383	APBB1IP	1,38	1,28E-03	<i>amyloid beta precursor protein binding family B member 1 interacting protein</i>
ENSMMUG00000020033	706661	HOGA1	1,11	1,28E-03	<i>4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1</i>
ENSMMUG00000050983	700444	PADI1	1,77	1,29E-03	<i>peptidyl arginine deiminase 1</i>
ENSMMUG00000003298	708359	ATXN2L	1,18	1,30E-03	<i>ataxin 2 like</i>
ENSMMUG00000022348	100429963	SURF4	1,12	1,30E-03	<i>surfeit 4</i>
ENSMMUG00000032252	714320	UBIAD1	1,11	1,30E-03	<i>UbiA prenyltransferase domain containing 1</i>
ENSMMUG00000038587	717085	PATE2	-1,67	1,30E-03	<i>prostate and testis expressed 2</i>
ENSMMUG000000041041	706928	DEDD2	1,14	1,30E-03	<i>death effector domain containing 2</i>
ENSMMUG00000023621	703852	DDX27	0,96	1,31E-03	<i>DEAD-box helicase 27</i>
ENSMMUG00000004600	697108	RCAN1	1,21	1,32E-03	<i>regulator of calcineurin 1</i>
ENSMMUG00000006499	704987	PAM16	1,45	1,33E-03	<i>Presequence translocase associated motor 16</i>
ENSMMUG00000008870	699953	SLC35B1	0,99	1,34E-03	<i>solute carrier family 35 member B1</i>
ENSMMUG00000002614	715470	SLIT2	2,26	1,35E-03	<i>slit guidance ligand 2</i>
ENSMMUG00000003686	693803	LOC693803	-1,68	1,35E-03	<i>zinc finger protein 708</i>
ENSMMUG00000006918	706713	HNMT	-1,62	1,35E-03	<i>histamine N-methyltransferase</i>
ENSMMUG00000050631	710112	BTG1	1,12	1,35E-03	<i>BTG anti-proliferation factor 1</i>
ENSMMUG00000010028	717136	LZTS3	1,39	1,36E-03	<i>leucine zipper tumor suppressor family member 3</i>
ENSMMUG00000003608	697140	LDB3	-1,53	1,38E-03	<i>LIM domain binding 3</i>
ENSMMUG00000020258	696864	E2F4	1,17	1,39E-03	<i>E2F transcription factor 4</i>
ENSMMUG00000002182	716905	PISD	1,33	1,40E-03	<i>phosphatidylserine decarboxylase</i>
ENSMMUG00000000137	697484	SNCB	5,58	1,40E-03	<i>synuclein beta</i>
-	106992395	LOC106992395	-1,53	1,40E-03	<i>arf-GAP with GTPase, ANK repeat and PH domain-containing protein 5-like</i>
ENSMMUG00000020377	719331	COL6A5	-1,81	1,41E-03	<i>collagen type VI alpha 5 chain</i>
-	106995350	N/A	-1,27	1,42E-03	N/A
ENSMMUG00000005051	708611	EDF1	1,32	1,43E-03	<i>endothelial differentiation related factor 1</i>
ENSMMUG00000011995	707840	ARL15	-1,15	1,43E-03	<i>ADP ribosylation factor like GTPase 15</i>
ENSMMUG00000008724	704483	PLPP4	1,16	1,44E-03	<i>phospholipid phosphatase 4</i>
ENSMMUG00000007752	706160	PHLDA2	1,65	1,45E-03	<i>pleckstrin homology like domain family A member 2</i>
ENSMMUG00000023319	700496	TJAP1	1,23	1,45E-03	<i>tight junction associated protein 1</i>
ENSMMUG00000058108	710152	BAMBI	-1,04	1,46E-03	<i>BMP and activin membrane bound inhibitor</i>
ENSMMUG00000012223	707321	BCAT1	1,53	1,46E-03	<i>branched chain amino acid transaminase 1</i>
ENSMMUG00000002416	712337	CLIC4	-1,22	1,46E-03	<i>chloride intracellular channel 4</i>
ENSMMUG00000018341	707243	PLCH1	-1,47	1,47E-03	<i>phospholipase C eta 1</i>
ENSMMUG000000064464	705023	TMEM53	1,68	1,48E-03	<i>transmembrane protein 53</i>
ENSMMUG00000023266	699174	KIF11	-1,64	1,48E-03	<i>kinesin family member 11</i>
ENSMMUG00000020218	706248	AK5	-1,09	1,51E-03	<i>adenylate kinase 5</i>
-	106993785	N/A	-2,07	1,51E-03	N/A
ENSMMUG00000023029	107000661	PGD	1,19	1,51E-03	<i>phosphogluconate dehydrogenase</i>

ENSMMUG0000003047	706175	CIRBP	1,04	1,52E-03	<i>cold inducible RNA binding protein</i>
ENSMMUG0000004103	712753	COL11A1	-1,39	1,54E-03	<i>collagen type XI alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000055492	100429385	ZNF622	1,05	1,54E-03	<i>zinc finger protein 622</i>
ENSMMUG00000012079	574120	RHAG	2,51	1,54E-03	<i>Rh associated glycoprotein</i>
-	106995392	LOC106995392	-2,20	1,55E-03	<i>protein SCO1 homolog, mitochondrial pseudogene</i>
ENSMMUG00000021469	100424339	ZNF224	-1,43	1,55E-03	<i>zinc finger protein 224</i>
ENSMMUG00000019488	100533986	FPGT	-1,39	1,56E-03	<i>fucose-1-phosphate guanylyltransferase</i>
ENSMMUG00000020002	696224	BUD13	0,98	1,56E-03	<i>BUD13 homolog</i>
ENSMMUG00000003839	711222	MAPKBP1	-0,98	1,56E-03	<i>mitogen-activated protein kinase binding protein 1</i>
ENSMMUG00000011675	100424938	ZSCAN12	-1,77	1,56E-03	<i>zinc finger and SCAN domain containing 12</i>
ENSMMUG00000022934	713932	BLOC1S3	1,07	1,58E-03	<i>biogenesis of lysosomal organelles complex 1 subunit 3</i>
ENSMMUG00000009429	698769	FAM102B	-1,40	1,58E-03	<i>EEIG family member 2</i>
-	106997663	LOC106997663	1,35	1,60E-03	N/A
ENSMMUG00000018721	714995	GPN2	1,01	1,62E-03	<i>GPN-loop GTPase 2</i>
ENSMMUG00000016207	700457	PASK	-1,23	1,62E-03	<i>PAS domain containing serine/threonine kinase</i>
-	106993911	LOC106993911	-1,21	1,63E-03	N/A
ENSMMUG00000010808	716453	C1H1orf43	1,08	1,63E-03	<i>chromosome 1 C1orf43 homolog</i>
ENSMMUG00000024847	114677884	LOC114677884	1,47	1,63E-03	<i>small nucleolar RNA SNORA33</i>
ENSMMUG00000012156	705172	ZCCHC17	0,93	1,64E-03	<i>zinc finger CCHC-type containing 17</i>
ENSMMUG00000008248	713253	GALM	1,12	1,64E-03	<i>galactose mutarotase</i>
ENSMMUG00000022616	711362	TCEANC	-1,19	1,64E-03	<i>transcription elongation factor A N-terminal and central domain containing</i>
ENSMMUG00000010961	712338	CLSPN	-2,22	1,65E-03	<i>claspin</i>
ENSMMUG00000031286	718339	IER5	1,22	1,67E-03	<i>immediate early response 5</i>
ENSMMUG00000022613	694043	RECK	-1,04	1,68E-03	<i>reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs</i>
ENSMMUG00000004305	716423	STK35	1,10	1,70E-03	<i>serine/threonine kinase 35</i>
ENSMMUG00000022060	711684	ARHGAP9	2,86	1,71E-03	<i>Rho GTPase activating protein 9</i>
ENSMMUG00000021256	713302	UFSP1	1,72	1,71E-03	<i>UFM1 specific peptidase 1</i>
ENSMMUG00000016027	701562	SERTAD1	1,29	1,73E-03	<i>SERTA domain containing 1</i>
ENSMMUG00000008759	703760	WEE1	1,00	1,73E-03	<i>WEE1 G2 checkpoint kinase</i>
ENSMMUG00000063044	705013	ANXA13	3,60	1,74E-03	<i>annexin A13</i>
ENSMMUG00000009097	699067	MMP11	-1,18	1,75E-03	<i>matrix metalloproteinase 11</i>
ENSMMUG00000015608	716406	NUDT19	1,44	1,77E-03	<i>nudix hydrolase 19</i>
ENSMMUG00000009817	707259	CCNA2	-1,54	1,79E-03	<i>cyclin A2</i>
ENSMMUG00000053022	693635	HIST3H2BB	2,23	1,79E-03	<i>H2B clustered histone 26</i>
ENSMMUG00000032300	702927	FGFRL1	1,24	1,80E-03	<i>fibroblast growth factor receptor like 1</i>
ENSMMUG00000002081	720932	BEND7	0,93	1,80E-03	<i>BEN domain containing 7</i>
ENSMMUG00000020474	704555	POLR2C	1,08	1,83E-03	<i>RNA polymerase II subunit C</i>
ENSMMUG00000032119	699317	LOC699317	1,25	1,83E-03	<i>H4 histone 16</i>
ENSMMUG00000030867	708809	GPATCH11	-1,44	1,85E-03	<i>G-patch domain containing 11</i>
ENSMMUG00000023081	703321	SCHIP1	-1,02	1,86E-03	<i>schwannomin interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000008591	710743	SLC16A14	-1,28	1,86E-03	<i>solute carrier family 16 member 14</i>
ENSMMUG00000006952	714954	PTPRD	-1,35	1,87E-03	<i>protein tyrosine phosphatase receptor type D</i>
ENSMMUG00000001715	716945	ZNF441	-1,41	1,88E-03	<i>zinc finger protein 441</i>
ENSMMUG00000012848	716337	XPR1	-1,27	1,89E-03	<i>xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1</i>
ENSMMUG00000021557	710932	SEZ6	-1,73	1,91E-03	<i>seizure related 6 homolog</i>
ENSMMUG00000012452	715854	TGM1	-1,32	1,91E-03	<i>transglutaminase 1</i>
ENSMMUG00000018572	702691	GHITM	1,01	1,92E-03	<i>growth hormone inducible transmembrane protein</i>
ENSMMUG00000050209	710523	RNF19B	1,14	1,92E-03	<i>ring finger protein 19B</i>
ENSMMUG00000005947	100430343	SAMD11	-1,03	1,92E-03	<i>sterile alpha motif domain containing 11</i>
ENSMMUG00000015080	707310	PIK3R3	-1,62	1,93E-03	<i>phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 3</i>
ENSMMUG00000023676	722532	ESPN	-1,19	1,95E-03	<i>espin</i>
ENSMMUG00000000519	719328	VGLL3	-1,23	1,95E-03	<i>vestigial like family member 3</i>
ENSMMUG00000031468	707869	LOC707869	1,47	1,96E-03	<i>zinc finger HIT domain-containing protein 3 pseudogene</i>
-	709175	LOC709175	-1,82	1,96E-03	<i>zinc finger protein 85-like</i>
ENSMMUG00000028950	100425016	CDC34	1,27	1,96E-03	<i>cell division cycle 34, ubiquitin conjugating enzyme</i>
ENSMMUG000000063127	699110	LOC699110	1,11	1,98E-03	<i>H4 clustered histone 8</i>
ENSMMUG00000056040	705106	MSMO1	-1,37	2,00E-03	<i>methylsterol monooxygenase 1</i>
ENSMMUG00000010528	699759	ZNF33B	-1,61	2,02E-03	<i>zinc finger protein 33B</i>
ENSMMUG00000037672	100427291	C12H2orf88	-1,63	2,02E-03	<i>chromosome 12 C2orf88 homolog</i>
ENSMMUG00000023494	712161	TFE3	1,20	2,03E-03	<i>transcription factor binding to IGHM enhancer 3</i>
ENSMMUG00000007428	716066	GAS6	-1,18	2,03E-03	<i>growth arrest specific 6</i>
ENSMMUG00000021389	698726	PDK4	-1,40	2,05E-03	<i>pyruvate dehydrogenase kinase 4</i>
ENSMMUG00000015471	701227	LOC701227	-1,26	2,05E-03	<i>zinc finger protein 33A</i>
ENSMMUG00000013808	693393	SH3BP4	1,14	2,06E-03	<i>SH3 domain binding protein 4</i>
ENSMMUG00000005092	719369	ARHGEF2	1,30	2,06E-03	<i>Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor 2</i>
ENSMMUG00000018245	692343	EPHA2	1,25	2,06E-03	<i>EPH receptor A2</i>
ENSMMUG00000009648	100429091	PAX9	5,02	2,08E-03	<i>paired box 9</i>

Anexos

ENSMMUG00000017427	706513	ATP1A3	1,72	2,09E-03	<i>ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit alpha 3</i>
-	106998332	LOC106998332	-3,52	2,09E-03	<i>cGMP-dependent protein kinase 2-like</i>
ENSMMUG00000017447	710515	LCTL	1,29	2,10E-03	<i>lactase like</i>
ENSMMUG00000014122	704449	CAV1	-1,24	2,10E-03	<i>caveolin 1</i>
ENSMMUG00000063818	703650	IGSF22	-1,02	2,10E-03	<i>immunoglobulin superfamily member 22</i>
ENSMMUG00000015508	574193	SLC8A1	-1,16	2,10E-03	<i>solute carrier family 8 member A1</i>
ENSMMUG00000009227	697816	YTHDF1	0,99	2,11E-03	<i>YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1</i>
ENSMMUG00000018429	698891	GLRX3	0,96	2,16E-03	<i>glutaredoxin 3</i>
ENSMMUG00000017282	705146	IFT80	-1,56	2,17E-03	<i>intraflagellar transport 80</i>
ENSMMUG00000013040	705731	PLEKHA1	-1,38	2,17E-03	<i>pleckstrin homology domain containing A1</i>
ENSMMUG00000013712	717725	CIZ1	1,29	2,18E-03	<i>CDKN1A interacting zinc finger protein 1</i>
ENSMMUG00000054066	100429005	PSENE1	1,10	2,18E-03	<i>presenilin enhancer, gamma-secretase subunit</i>
ENSMMUG00000012628	704563	TMEM139	-1,51	2,18E-03	<i>transmembrane protein 139</i>
ENSMMUG00000019850	716840	ALOXE3	3,24	2,19E-03	<i>arachidonate lipoxygenase 3</i>
ENSMMUG00000005292	698644	BCOR	-0,94	2,20E-03	<i>BCL6 corepressor</i>
ENSMMUG00000009033	677713	FSTL5	-1,51	2,20E-03	<i>follistatin like 5</i>
ENSMMUG00000013219	717424	SLC50A1	1,08	2,21E-03	<i>solute carrier family 50 member 1</i>
ENSMMUG00000018201	710184	NID2	-1,02	2,21E-03	<i>nidogen 2</i>
ENSMMUG00000049383	708125	IL21	-1,84	2,25E-03	<i>interleukin 21</i>
ENSMMUG00000018955	106996971	EEF1AKMT4	2,02	2,25E-03	<i>EEF1A lysine methyltransferase 4</i>
-	696055	LOC696055	-5,21	2,25E-03	<i>nucleolar protein 56-like</i>
ENSMMUG00000021186	706404	ANLN	-1,87	2,26E-03	<i>anillin, actin binding protein</i>
ENSMMUG00000016644	697882	DCLRE1A	-1,30	2,26E-03	<i>DNA cross-link repair 1A</i>
ENSMMUG00000007513	700463	SLC25A22	1,23	2,26E-03	<i>solute carrier family 25 member 22</i>
ENSMMUG00000015942	698663	KCTD5	1,01	2,26E-03	<i>potassium channel tetramerization domain containing 5</i>
ENSMMUG00000012254	712096	ARHGEF12	-1,18	2,28E-03	<i>Rho guanine nucleotide exchange factor 12</i>
ENSMMUG00000064114	100427466	LOC100427466	-1,31	2,28E-03	<i>zinc finger protein 709</i>
ENSMMUG00000011051	706951	TRIM9	1,32	2,28E-03	<i>tripartite motif containing 9</i>
ENSMMUG00000023192	710564	CHKA	0,97	2,33E-03	<i>choline kinase alpha</i>
ENSMMUG00000037167	100628322	MIR762-3	2,10	2,35E-03	<i>microRNA mir-762-3</i>
ENSMMUG00000005620	677696	PCDH9	1,61	2,35E-03	<i>protocadherin 9</i>
ENSMMUG00000002740	699385	HEY1	1,08	2,36E-03	<i>hes related family bHLH transcription factor with YRPW motif 1</i>
-	106993579	LOC106993579	1,67	2,37E-03	<i>60S ribosomal protein L10-like</i>
-	107000865	LINC02874	-2,98	2,37E-03	<i>long intergenic non-protein coding RNA 2874</i>
ENSMMUG00000013374	706729	ZNF574	1,25	2,38E-03	<i>zinc finger protein 574</i>
ENSMMUG00000005187	709856	KCNMB3	-2,51	2,38E-03	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 3</i>
ENSMMUG00000017564	700153	TBCCD1	0,98	2,40E-03	<i>TBC domain containing 1</i>
ENSMMUG00000013081	106995097	CMC2	0,90	2,42E-03	<i>C-X9-C motif containing 2</i>
ENSMMUG00000045296	704079	RPS19BP1	1,21	2,43E-03	<i>ribosomal protein S19 binding protein 1</i>
ENSMMUG00000023326	714641	EPAS1	0,87	2,43E-03	<i>endothelial PAS domain protein 1</i>
ENSMMUG00000010207	722122	EMG1	0,97	2,45E-03	<i>EMG1 N1-specific pseudouridine methyltransferase</i>
ENSMMUG00000016334	695750	NPR2	1,35	2,46E-03	<i>natriuretic peptide receptor 2</i>
ENSMMUG00000003707	697826	ACVR1C	-1,46	2,50E-03	<i>activin A receptor type 1C</i>
ENSMMUG00000009796	710591	NKX3-1	1,87	2,51E-03	<i>NK3 homeobox 1</i>
ENSMMUG00000057946	713293	COPRS	1,10	2,53E-03	<i>coordinator of PRMT5 and differentiation stimulator</i>
ENSMMUG00000003871	718253	PFDN6	0,94	2,53E-03	<i>prefoldin subunit 6</i>
ENSMMUG00000000737	703206	HAGH	1,12	2,54E-03	<i>hydroxyacylglutathione hydrolase</i>
ENSMMUG00000060871	719886	PFDN2	1,04	2,55E-03	<i>prefoldin subunit 2</i>
ENSMMUG00000039360	702112	ATP6V1F	1,26	2,60E-03	<i>ATPase H⁺ transporting V1 subunit F</i>
ENSMMUG00000019438	699498	UTRN	-1,40	2,61E-03	<i>utrophin</i>
ENSMMUG00000059667	106994646	MISP3	1,55	2,62E-03	<i>MISP family member 3</i>
ENSMMUG00000002739	703173	PDGFB	-1,01	2,63E-03	<i>platelet derived growth factor subunit B</i>
ENSMMUG0000004448	700866	TMEM144	-1,14	2,69E-03	<i>transmembrane protein 144</i>
ENSMMUG00000011278	720586	CRELD2	0,89	2,71E-03	<i>cysteine rich with EGF like domains 2</i>
ENSMMUG00000017592	696968	MPPED2	-1,20	2,71E-03	<i>metallophosphoesterase domain containing 2</i>
-	710605	N/A	1,15	2,71E-03	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000002293	710546	KLHL13	-1,30	2,71E-03	<i>kelch like family member 13</i>
ENSMMUG00000020207	718430	TTK	-1,64	2,72E-03	<i>TTK protein kinase</i>
ENSMMUG00000002560	704203	SPOPL	-1,17	2,72E-03	<i>speckle type BTB/POZ protein like</i>
-	107000371	LOC107000371	0,90	2,73E-03	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000011711	714370	CD55	0,99	2,75E-03	<i>CD55 molecule</i>
ENSMMUG00000003644	699421	RRP9	1,24	2,78E-03	<i>ribosomal RNA processing 9, U3 small nucleolar RNA binding protein</i>
ENSMMUG00000049530	100429607	LOC100429607	-1,45	2,78E-03	<i>zinc finger protein 626-like</i>
ENSMMUG00000006411	704688	PAPSS2	0,91	2,78E-03	<i>3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2</i>
ENSMMUG00000005790	708103	COIL	0,98	2,78E-03	<i>coilin</i>

ENSMMUG00000002925	713367	FSTL1	-0,85	2,79E-03	<i>follistatin like 1</i>
-	106997991	LOC106997991	-1,43	2,79E-03	<i>translation initiation factor IF-2-like</i>
ENSMMUG00000003589	699518	ANK3	-1,23	2,79E-03	<i>ankyrin 3</i>
ENSMMUG00000000037	718621	ISG20L2	0,95	2,81E-03	<i>interferon stimulated exonuclease gene 20 like 2</i>
ENSMMUG00000021242	717392	NKTR	-1,42	2,81E-03	<i>natural killer cell triggering receptor</i>
ENSMMUG00000032005	100424707	HEG1	-1,07	2,83E-03	<i>heart development protein with EGF like domains 1</i>
ENSMMUG00000005198	574143	SLC6A3	-0,94	2,87E-03	<i>solute carrier family 6 member 3</i>
ENSMMUG00000044474	699970	TNFRSF12A	1,29	2,87E-03	<i>TNF receptor superfamily member 12A</i>
ENSMMUG00000039447	703415	VPS37B	1,21	2,89E-03	<i>VPS37B subunit of ESCRT-I</i>
ENSMMUG00000019261	717820	COL12A1	-1,31	2,91E-03	<i>collagen type XII alpha 1 chain</i>
-	106999549	LOC106999549	-2,64	2,91E-03	N/A
ENSMMUG00000057219	700632	TP53INP1	-1,46	2,91E-03	<i>tumor protein p53 inducible nuclear protein 1</i>
ENSMMUG00000023491	701736	LGR4	-1,68	2,93E-03	<i>leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 4</i>
ENSMMUG00000023653	106997549	STEAP2	-2,43	2,96E-03	<i>STEAP2 metalloreductase</i>
ENSMMUG00000042444	694390	RYBP	1,13	3,02E-03	<i>RING1 and YY1 binding protein</i>
ENSMMUG00000021083	701426	JOSD1	0,87	3,02E-03	<i>Josephin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000017188	699847	PSMC4	0,96	3,04E-03	<i>proteasome 26S subunit, ATPase 4</i>
ENSMMUG00000008740	717903	MAST1	3,09	3,05E-03	<i>microtubule associated serine/threonine kinase 1</i>
ENSMMUG00000016265	100423494	RNASEK	1,23	3,07E-03	<i>Ribonuclease K</i>
ENSMMUG00000003041	699592	MYO5B	-1,05	3,09E-03	<i>myosin VB</i>
ENSMMUG00000009528	100430746	THSD1	1,34	3,10E-03	<i>thrombospondin type 1 domain containing 1</i>
-	106999949	N/A	-1,05	3,14E-03	N/A
ENSMMUG00000054889	696529	GPR68	2,05	3,16E-03	<i>G protein-coupled receptor 68</i>
ENSMMUG00000022570	700451	NFYB	-1,23	3,16E-03	<i>nuclear transcription factor Y subunit beta</i>
ENSMMUG00000052736	711908	TM4SF1	-1,22	3,17E-03	<i>transmembrane 4 L six family member 1</i>
ENSMMUG00000060294	696629	HIST1H2AC	1,03	3,24E-03	<i>H2A clustered histone 6</i>
ENSMMUG00000056289	100428001	PIP4P1	0,99	3,27E-03	<i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 4-phosphatase 1</i>
-	100430377	LOC100430377	-1,41	3,29E-03	<i>zinc finger protein 43</i>
ENSMMUG00000007305	705592	PDE5A	-1,68	3,31E-03	<i>phosphodiesterase 5A</i>
ENSMMUG00000010661	717815	SEC61B	0,85	3,32E-03	<i>SEC61 translocon subunit beta</i>
ENSMMUG00000013495	719383	SSR2	1,11	3,32E-03	<i>signal sequence receptor subunit 2</i>
ENSMMUG00000064898	719536	CTU1	1,19	3,33E-03	<i>cytosolic thiouridylase subunit 1</i>
ENSMMUG00000063098	695977	RNF181	1,18	3,34E-03	<i>ring finger protein 181</i>
ENSMMUG00000014987	710357	CCDC126	-1,16	3,38E-03	<i>coiled-coil domain containing 126</i>
ENSMMUG00000010943	100425255	PRKAG2	-0,94	3,38E-03	<i>protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2</i>
ENSMMUG00000019345	708073	DMD	-1,83	3,38E-03	<i>dystrophin</i>
ENSMMUG00000010904	705195	MAP2K3	1,17	3,41E-03	<i>mitogen-activated protein kinase kinase 3</i>
ENSMMUG00000000574	708812	LIPT1	-1,47	3,42E-03	<i>Lipoyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000050701	702125	LOC702125	1,23	3,42E-03	<i>ATPase family AAA domain-containing protein 3A</i>
ENSMMUG00000017715	714447	TBC1D32	-1,23	3,43E-03	<i>TBC1 domain family member 32</i>
ENSMMUG00000012121	712140	NSRP1	-1,21	3,43E-03	<i>nuclear speckle splicing regulatory protein 1</i>
ENSMMUG00000019859	696308	PRKG2	-1,49	3,44E-03	<i>protein kinase cGMP-dependent 2</i>
ENSMMUG00000013067	717867	EMP3	1,13	3,44E-03	<i>epithelial membrane protein 3</i>
ENSMMUG00000060210	695756	KCTD12	-1,28	3,47E-03	<i>potassium channel tetramerization domain containing 12</i>
ENSMMUG00000049718	701005	TIMM9	1,04	3,47E-03	<i>translocase of inner mitochondrial membrane 9</i>
ENSMMUG00000012288	717873	CAPS2	-1,53	3,48E-03	<i>calcyphosine 2</i>
ENSMMUG00000021669	717586	AATF	0,88	3,49E-03	<i>apoptosis antagonizing transcription factor</i>
ENSMMUG00000004376	701842	CIB1	1,08	3,51E-03	<i>calcium and integrin binding 1</i>
ENSMMUG00000018996	719827	YDJC	1,20	3,52E-03	<i>YdjC chitoooligosaccharide deacetylase homolog</i>
ENSMMUG00000031594	699285	NT5DC3	-0,98	3,53E-03	<i>5'-nucleotidase domain containing 3</i>
ENSMMUG00000003304	701811	EPHB3	-1,13	3,56E-03	<i>EPH receptor B3</i>
ENSMMUG00000016317	699338	SLITRK6	-3,45	3,57E-03	<i>SLIT and NTRK like family member 6</i>
ENSMMUG00000018944	698835	AQP11	1,10	3,58E-03	<i>aquaporin 11</i>
ENSMMUG00000040273	694388	LOC694388	-1,40	3,58E-03	<i>zinc finger protein 257</i>
ENSMMUG00000023248	711047	STK38L	-1,49	3,58E-03	<i>serine/threonine kinase 38 like</i>
ENSMMUG00000022150	106992768	TIGD1	-1,34	3,62E-03	<i>tigger transposable element derived 1</i>
ENSMMUG00000016471	713519	LIMA1	-1,25	3,63E-03	<i>LIM domain and actin binding 1</i>
ENSMMUG00000001955	717230	KICS2	1,00	3,65E-03	<i>KICSTOR subunit 2</i>
ENSMMUG00000011069	702511	CLK3	1,04	3,65E-03	<i>CDC like kinase 3</i>
ENSMMUG00000010387	698807	MPC2	0,97	3,69E-03	<i>mitochondrial pyruvate carrier 2</i>
ENSMMUG00000022338	703991	ZNF787	1,17	3,69E-03	<i>zinc finger protein 787</i>
ENSMMUG00000011589	718905	USE1	1,13	3,73E-03	<i>unconventional SNARE in the ER 1</i>
ENSMMUG00000022280	700281	COL4A1	-0,92	3,73E-03	<i>collagen type IV alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000001745	699325	OSBP	0,86	3,74E-03	<i>oxysterol binding protein</i>
ENSMMUG00000018014	654415	MACO1	0,97	3,74E-03	<i>macoillin 1</i>
ENSMMUG00000000662	694538	LOC694538	-1,56	3,74E-03	<i>guanylate-binding protein 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000012550	695547	GGCT	-2,41	3,78E-03	<i>gamma-glutamylcyclotransferase</i>
ENSMMUG00000045427	693665	LOC693665	-1,44	3,78E-03	<i>zinc finger protein 429</i>
ENSMMUG00000010763	708765	BRWD3	-1,41	3,79E-03	<i>bromodomain and WD repeat domain containing 3</i>
ENSMMUG00000000121	696548	OTOGL	-1,28	3,82E-03	<i>otogelin like</i>
ENSMMUG00000004930	696936	MAP3K8	1,49	3,83E-03	<i>mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8</i>
ENSMMUG00000057657	702625	MYLIP	0,87	3,85E-03	<i>myosin regulatory light chain interacting protein</i>
ENSMMUG00000012764	719973	ZNF175	-1,23	3,89E-03	<i>zinc finger protein 175</i>
ENSMMUG00000018053	714759	ZBTB21	1,17	3,91E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 21</i>
ENSMMUG00000002700	703544	SLC47A1	0,99	3,92E-03	<i>solute carrier family 47 member 1</i>
-	693688	LOC693688	-3,43	3,92E-03	<i>ubiquitin-conjugating enzyme E2 C</i>
ENSMMUG00000059443	703702	C8H8orf82	1,27	3,92E-03	<i>chromosome 8 C8orf82 homolog</i>
ENSMMUG00000011161	100423442	STXBPSL	-1,32	3,93E-03	<i>syntaxin binding protein 5L</i>
ENSMMUG00000004950	703477	CBX5	-1,09	3,95E-03	<i>chromobox 5</i>
ENSMMUG00000056103	701054	GADD45A	1,07	3,96E-03	<i>growth arrest and DNA damage inducible alpha</i>
ENSMMUG00000006120	700212	CAMK1	1,07	3,97E-03	<i>calcium/calmodulin dependent protein kinase I</i>
ENSMMUG00000031973	708556	COL27A1	-1,00	3,98E-03	<i>collagen type XXVII alpha 1 chain</i>
ENSMMUG000000009831	715322	TBC1D2	-0,99	4,04E-03	<i>TBC1 domain family member 2</i>
ENSMMUG00000018280	699718	JAGN1	0,88	4,06E-03	<i>jagunal homolog 1</i>
ENSMMUG00000001663	706588	IL1RAPL1	-2,07	4,06E-03	<i>interleukin 1 receptor accessory protein like 1</i>
ENSMMUG00000064514	697931	LOC697931	1,62	4,06E-03	<i>keratin, type II cuticular Hb1</i>
ENSMMUG00000019661	716694	PIK3IP1	-1,00	4,06E-03	<i>phosphoinositide-3-kinase interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000020263	697228	TMEM208	1,11	4,06E-03	<i>transmembrane protein 208</i>
ENSMMUG00000056365	693495	TTC9	-0,87	4,06E-03	<i>tetratricopeptide repeat domain 9</i>
ENSMMUG00000031106	711716	UFD1	0,88	4,06E-03	<i>ubiquitin recognition factor in ER associated degradation 1</i>
ENSMMUG00000002314	702396	AREG	5,19	4,07E-03	<i>amphiregulin</i>
ENSMMUG00000009926	713883	SERPINE1	1,06	4,07E-03	<i>serpin family E member 1</i>
ENSMMUG00000003736	710324	NFKB1	0,91	4,08E-03	<i>nuclear factor kappa B subunit 1</i>
ENSMMUG00000008320	718483	CC2D1A	1,22	4,11E-03	<i>coiled-coil and C2 domain containing 1A</i>
ENSMMUG000000019549	710553	GALE	1,14	4,13E-03	<i>UDP-galactose-4-epimerase</i>
ENSMMUG00000038492	693649	LYPD6	-1,32	4,13E-03	<i>LY6/PLAUR domain containing 6</i>
ENSMMUG00000041535	700406	C12H2orf69	-1,37	4,15E-03	<i>chromosome 12 C2orf69 homolog</i>
-	697389	LOC697389	-2,07	4,15E-03	<i>methyltransferase-like protein 7A pseudogene</i>
ENSMMUG00000005073	706803	DIPK1A	-1,41	4,17E-03	<i>divergent protein kinase domain 1A</i>
ENSMMUG000000040310	697195	SLC35F6	1,02	4,17E-03	<i>solute carrier family 35 member F6</i>
ENSMMUG00000052432	696052	ARF1	1,05	4,18E-03	<i>ADP ribosylation factor 1</i>
ENSMMUG000000044826	719791	C1H1orf109	0,99	4,18E-03	<i>chromosome 1 C1orf109 homolog</i>
ENSMMUG00000061405	718698	PEAR1	-1,65	4,18E-03	<i>platelet endothelial aggregation receptor 1</i>
ENSMMUG00000003869	718220	WDR46	1,06	4,22E-03	<i>WD repeat domain 46</i>
ENSMMUG00000055322	706295	EPHA1	1,50	4,23E-03	<i>EPH receptor A1</i>
ENSMMUG00000020479	697385	ITGB1BP2	-1,93	4,23E-03	<i>integrin subunit beta 1 binding protein 2</i>
ENSMMUG00000030145	698116	CCDC152	-3,40	4,30E-03	<i>coiled-coil domain containing 152</i>
ENSMMUG00000058594	702468	BIRC3	1,41	4,30E-03	<i>baculoviral IAP repeat containing 3</i>
ENSMMUG00000062024	715283	NFKBIL1	1,08	4,30E-03	<i>NFKB inhibitor like 1</i>
ENSMMUG00000042150	105274303	MRLN	-2,39	4,30E-03	<i>myoregulin</i>
ENSMMUG00000006550	106997687	ZC3HAV1	-0,90	4,31E-03	<i>zinc finger CCCH-type containing, antiviral 1</i>
ENSMMUG00000001126	702366	TIA1	-1,48	4,33E-03	<i>TIA1 cytotoxic granule associated RNA binding protein</i>
ENSMMUG00000031977	708051	WHRN	1,66	4,34E-03	<i>whirlin</i>
ENSMMUG00000021221	718180	HJURP	-1,04	4,36E-03	<i>Holliday junction recognition protein</i>
ENSMMUG00000015546	704772	C3H7orf26	1,35	4,37E-03	<i>integrator complex subunit 15</i>
ENSMMUG00000018976	697794	ADGRV1	-1,29	4,37E-03	<i>adhesion G protein-coupled receptor V1</i>
ENSMMUG00000005893	712519	EEF1AKMT3	0,98	4,37E-03	<i>EEF1A lysine methyltransferase 3</i>
ENSMMUG00000009833	714611	SHC4	1,44	4,37E-03	<i>SHC adaptor protein 4</i>
ENSMMUG00000016869	716213	DHPS	1,07	4,38E-03	<i>deoxyhypusine synthase</i>
-	100423915	LOC100423915	-1,05	4,38E-03	<i>sulfated surface glycoprotein 185-like</i>
ENSMMUG00000041923	715418	TRIM14	0,90	4,39E-03	<i>tripartite motif containing 14</i>
ENSMMUG00000043586	710290	ID3	-1,08	4,39E-03	<i>inhibitor of DNA binding 3</i>
ENSMMUG00000019369	698408	PLEKHG2	-1,07	4,39E-03	<i>pleckstrin homology and RhoGEF domain containing G2</i>
ENSMMUG00000012432	695422	LRRC17	-1,64	4,40E-03	<i>leucine rich repeat containing 17</i>
ENSMMUG00000058544	703223	NAP1L5	-1,19	4,41E-03	<i>nucleosome assembly protein 1 like 5</i>
ENSMMUG00000065330	711683	PHF5A	0,87	4,42E-03	<i>PHD finger protein 5A</i>
ENSMMUG00000019268	715606	CD82	-1,03	4,47E-03	<i>CD82 molecule</i>
ENSMMUG00000054055	720418	LOC720418	-1,13	4,47E-03	<i>zinc finger protein 253</i>
ENSMMUG00000007201	721999	PDS5B	-1,35	4,48E-03	<i>PDS5 cohesin associated factor B</i>
ENSMMUG00000007976	713430	PLSCR4	-1,00	4,48E-03	<i>phospholipid scramblase 4</i>
ENSMMUG00000014582	705693	AMIGO3	1,05	4,48E-03	<i>adhesion molecule with Ig like domain 3</i>
ENSMMUG00000017104	695722	SCMH1	0,94	4,48E-03	<i>Scm polycomb group protein homolog 1</i>
ENSMMUG00000002566	704535	SELENOH	1,19	4,55E-03	<i>selenoprotein H</i>

ENSMMUG00000041308	693768	HIST3H2A	1,11	4,55E-03	<i>histone cluster 3, H2a</i>
ENSMMUG00000000775	713328	ZNF132	-1,08	4,56E-03	<i>zinc finger protein 132</i>
ENSMMUG00000048824	708681	EVA1C	1,86	4,56E-03	<i>eva-1 homolog C</i>
ENSMMUG00000005225	714344	GJA1	-1,22	4,56E-03	<i>gap junction protein alpha 1</i>
ENSMMUG00000045362	700134	LOC700134	0,92	4,58E-03	<i>40S ribosomal protein S20 pseudogene</i>
ENSMMUG00000015696	705951	KIFC3	1,11	4,60E-03	<i>kinesin family member C3</i>
ENSMMUG00000023791	701894	SCAF11	-1,60	4,61E-03	<i>SR-related CTD associated factor 11</i>
ENSMMUG00000022498	712659	FMNL3	0,98	4,61E-03	<i>formin like 3</i>
ENSMMUG00000026846	100315149	MIR19A	4,81	4,61E-03	<i>microRNA mir-19a</i>
ENSMMUG00000058396	709145	EGR3	2,32	4,62E-03	<i>early growth response 3</i>
ENSMMUG00000000826	717738	STOX1	-1,69	4,66E-03	<i>storkhead box 1</i>
ENSMMUG00000008797	574307	ABCG2	1,13	4,68E-03	<i>ATP binding cassette subfamily G member 2</i>
-	106997127	LOC106997127	1,09	4,68E-03	<i>nuclear migration protein nudC-like</i>
ENSMMUG00000003544	705365	LACTB	-1,03	4,71E-03	<i>lactamase beta</i>
ENSMMUG00000001031	716821	ABHD5	1,04	4,72E-03	<i>abhydrolase domain containing 5, lysophosphatidic acid acyltransferase</i>
ENSMMUG00000022685	703031	SLC29A1	-0,93	4,72E-03	<i>solute carrier family 29 member 1 (Augustine blood group)</i>
ENSMMUG00000008529	704143	C7H15orf39	1,09	4,75E-03	<i>chromosome 7 C15orf39 homolog</i>
ENSMMUG00000012563	701342	APBB2	-1,18	4,80E-03	<i>amyloid beta precursor protein binding family B member 2</i>
ENSMMUG00000008003	696086	LRRC8C	1,15	4,80E-03	<i>leucine rich repeat containing 8 VRAC subunit C</i>
ENSMMUG00000005669	707436	OPN3	-1,10	4,81E-03	<i>opsin 3</i>
ENSMMUG00000015924	713636	BCAR3	0,97	4,82E-03	<i>BCAR3 adaptor protein, NSP family member</i>
ENSMMUG00000003514	702688	ARID4A	-1,38	4,83E-03	<i>AT-rich interaction domain 4A</i>
ENSMMUG00000005136	705151	TCAF1	-1,41	4,83E-03	<i>TRPM8 channel associated factor 1</i>
ENSMMUG00000022825	697524	CES2	1,12	4,83E-03	<i>carboxylesterase 2</i>
ENSMMUG00000013507	707971	LAD1	-1,18	4,85E-03	<i>ladinin 1</i>
ENSMMUG00000022767	721806	EEF2	0,78	4,85E-03	<i>eukaryotic translation elongation factor 2</i>
ENSMMUG00000015024	715816	SLC44A1	-1,48	4,85E-03	<i>solute carrier family 44 member 1</i>
ENSMMUG00000023269	705560	ITPRIPL1	1,17	4,86E-03	<i>ITPRIP like 1</i>
ENSMMUG00000001677	721581	TPRN	1,08	4,87E-03	<i>taperin</i>
ENSMMUG00000015192	700727	POLR1C	0,87	4,91E-03	<i>RNA polymerase I and III subunit C</i>
ENSMMUG00000020860	722758	EVC2	0,86	4,92E-03	<i>EvC ciliary complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000056629	698318	NOL12	1,12	4,92E-03	<i>nucleolar protein 12</i>
ENSMMUG00000011839	709676	ACSBG1	-1,89	4,94E-03	<i>acyl-CoA synthetase bubblegum family member 1</i>
ENSMMUG00000014888	695442	RPLP1	1,01	4,97E-03	<i>ribosomal protein lateral stalk subunit P1</i>
ENSMMUG00000001908	100426408	NAV1	-4,83	4,99E-03	<i>neuron navigator 1</i>
ENSMMUG000000061522	100315330	MIR616	1,98	5,02E-03	<i>microRNA mir-616</i>
ENSMMUG00000001151	702990	MTUS1	-1,19	5,02E-03	<i>microtubule associated scaffold protein 1</i>
-	106997904	LOC106997904	-1,55	5,06E-03	<i>protein phosphatase inhibitor 2 pseudogene</i>
ENSMMUG00000020979	704983	INKA1	-2,60	5,12E-03	<i>inka box actin regulator 1</i>
ENSMMUG00000031015	703140	RASSF10	-1,52	5,12E-03	<i>Ras association domain family member 10</i>
ENSMMUG00000017902	706709	DHX37	1,25	5,14E-03	<i>DEAH-box helicase 37</i>
-	710164	N/A	1,36	5,14E-03	N/A
-	106994912	LOC106994912	1,12	5,20E-03	N/A
ENSMMUG00000020779	701072	ENHO	-3,40	5,25E-03	<i>energy homeostasis associated</i>
ENSMMUG00000029785	694477	FMN1	-1,42	5,26E-03	<i>formin 1</i>
ENSMMUG00000003003	717103	CCDC88A	-1,98	5,28E-03	<i>coiled-coil domain containing 88A</i>
ENSMMUG00000021533	695894	REV3L	-1,62	5,30E-03	<i>REV3 like, DNA directed polymerase zeta catalytic subunit</i>
ENSMMUG00000008173	716348	KDM6B	1,50	5,30E-03	<i>lysine demethylase 6B</i>
ENSMMUG00000003221	694421	DENND5B	1,36	5,32E-03	<i>DENN domain containing 5B</i>
-	106998557	LOC106998557	-2,19	5,32E-03	N/A
ENSMMUG00000015554	702907	MTHFD2L	1,04	5,33E-03	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2 like</i>
ENSMMUG00000005369	106996941	ZNF852	-1,38	5,34E-03	<i>zinc finger protein 852</i>
ENSMMUG00000041996	100429866	LOC100429866	1,62	5,34E-03	N/A
ENSMMUG00000020195	696394	PAPLN	-0,92	5,34E-03	<i>papilin, proteoglycan like sulfated glycoprotein</i>
ENSMMUG00000003633	718393	SLC4A11	-1,14	5,35E-03	<i>solute carrier family 4 member 11</i>
ENSMMUG00000004628	677705	IARS1	1,02	5,39E-03	<i>isoleucyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG000000050219	708088	DES1	1,00	5,40E-03	<i>desumoylating isopeptidase 1</i>
ENSMMUG00000020737	711726	IL1R1	-1,35	5,40E-03	<i>interleukin 1 receptor type 1</i>
-	106995290	N/A	-4,87	5,40E-03	N/A
ENSMMUG00000005618	697047	TNNC1	-0,93	5,40E-03	<i>troponin C1, slow skeletal and cardiac type</i>
ENSMMUG00000020725	695567	RIPK2	1,00	5,40E-03	<i>receptor interacting serine/threonine kinase 2</i>
ENSMMUG00000004233	716344	LRIG3	-0,95	5,40E-03	<i>leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 3</i>
ENSMMUG00000018487	695848	KLHL30	-1,14	5,45E-03	<i>kelch like family member 30</i>
ENSMMUG00000039375	114680396	LOC114680396	-1,87	5,45E-03	<i>beta-defensin 4A-like</i>

Anexos

ENSMMUG00000023591	703497	ZGRF1	-1,95	5,46E-03	<i>zinc finger GRF-type containing 1</i>
ENSMMUG00000023317	695843	LRP6	-1,18	5,48E-03	<i>LDL receptor related protein 6</i>
ENSMMUG00000011262	702193	PDE7A	-1,00	5,48E-03	<i>phosphodiesterase 7A</i>
ENSMMUG00000014784	694860	DSP	-1,31	5,48E-03	<i>desmoplakin</i>
ENSMMUG00000014411	711818	CORO6	-0,98	5,52E-03	<i>coronin 6</i>
ENSMMUG00000000556	698880	HAPLN3	-0,87	5,52E-03	<i>hyaluronan and proteoglycan link protein 3</i>
ENSMMUG00000011778	704134	TRAM1L1	-2,81	5,53E-03	<i>translocation associated membrane protein 1 like 1</i>
ENSMMUG000000045482	717581	GOS2	-0,97	5,56E-03	<i>G0/G1 switch 2</i>
ENSMMUG00000014287	696596	DRC1	1,32	5,57E-03	<i>dynein regulatory complex subunit 1</i>
ENSMMUG000000049387	703890	PERP	-0,95	5,58E-03	<i>p53 apoptosis effector related to PMP22</i>
ENSMMUG00000009602	713425	XAF1	-1,48	5,60E-03	<i>XIAP associated factor 1</i>
ENSMMUG00000013303	702598	ALDH1A1	-0,89	5,61E-03	<i>aldehyde dehydrogenase 1 family member A1</i>
ENSMMUG00000001210	106997762	LOC106997762	1,49	5,62E-03	<i>Elongation factor 1-alpha 1 pseudogene</i>
-	707412	LOC707412	2,00	5,63E-03	<i>liver carboxylesterase 1</i>
ENSMMUG00000003718	707336	TLE1	0,88	5,64E-03	<i>TLE family member 1, transcriptional corepressor</i>
-	712177	LOC712177	4,81	5,68E-03	N/A
ENSMMUG00000008942	695080	CNDP2	1,03	5,68E-03	<i>carnosine dipeptidase 2</i>
-	106998903	LOC106998903	1,17	5,68E-03	<i>ragulator complex protein LAMTOR5</i>
ENSMMUG000000041316	703539	TMEM268	0,94	5,68E-03	<i>transmembrane protein 268</i>
ENSMMUG00000010273	106993233	FAM111B	-1,66	5,70E-03	<i>FAM111 trypsin like peptidase B</i>
ENSMMUG000000049232	700069	AMMECR1L	0,85	5,73E-03	<i>AMMECR1 like</i>
ENSMMUG000000019454	106998065	DYNLT1	0,95	5,73E-03	<i>dynein light chain Tctex-type 1</i>
ENSMMUG000000042289	701301	LOC701301	-1,51	5,73E-03	<i>glycine N-acyltransferase-like protein 1</i>
ENSMMUG000000042059	716813	S1PR1	1,39	5,76E-03	<i>sphingosine-1-phosphate receptor 1</i>
ENSMMUG00000005662	701543	THAP4	1,03	5,82E-03	<i>THAP domain containing 4</i>
ENSMMUG00000018232	700232	SESN1	-1,29	5,83E-03	<i>sestrin 1</i>
ENSMMUG00000008295	710488	PRXL2C	0,83	5,83E-03	<i>peroxiredoxin like 2C</i>
ENSMMUG00000018617	703432	ARF4	0,88	5,83E-03	<i>ADP ribosylation factor 4</i>
ENSMMUG000000051799	106993842	LOC106993842	-1,21	5,84E-03	<i>uncharacterized LOC106993842</i>
ENSMMUG00000019860	695737	PRKAB1	0,97	5,85E-03	<i>protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit beta 1</i>
ENSMMUG00000010050	716578	SNRPB	1,15	5,85E-03	<i>small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1</i>
ENSMMUG00000013940	695574	KIF4A	-1,68	5,85E-03	<i>kinesin family member 4A</i>
ENSMMUG00000018087	714301	TSPOAP1	-0,90	5,87E-03	<i>TSPO associated protein 1</i>
ENSMMUG000000023375	706972	SREBF1	1,13	5,92E-03	<i>sterol regulatory element binding transcription factor 1</i>
-	106994319	LOC106994319	4,80	5,92E-03	N/A
ENSMMUG00000019470	694094	PCNX1	-1,13	5,93E-03	<i>pecanex 1</i>
ENSMMUG000000022425	696592	ANKRD44	-1,16	5,94E-03	<i>ankyrin repeat domain 44</i>
ENSMMUG000000031755	715563	GLDC	-0,94	5,94E-03	<i>glycine decarboxylase</i>
ENSMMUG000000045241	706757	PPIB	0,91	5,99E-03	<i>peptidylprolyl isomerase B</i>
ENSMMUG000000007180	705422	EPHX4	-1,30	6,01E-03	<i>epoxide hydrolase 4</i>
ENSMMUG000000021915	714019	SNX13	-1,21	6,02E-03	<i>sorting nexin 13</i>
ENSMMUG000000038989	714546	EPOR	1,14	6,05E-03	<i>erythropoietin receptor</i>
ENSMMUG0000000051497	705930	TIMM10	0,89	6,09E-03	<i>translocase of inner mitochondrial membrane 10</i>
ENSMMUG000000009494	702974	CPA5	-0,85	6,11E-03	<i>carboxypeptidase A5</i>
ENSMMUG000000037975	702903	SLC7A6	-0,83	6,11E-03	<i>solute carrier family 7 member 6</i>
ENSMMUG00000017831	694137	TET2	-1,46	6,11E-03	<i>tet methylcytosine dioxygenase 2</i>
ENSMMUG00000013681	706145	PLEKH01	1,18	6,12E-03	<i>pleckstrin homology domain containing O1</i>
ENSMMUG000000022469	722347	YBX3	1,01	6,12E-03	<i>Y-box binding protein 3</i>
ENSMMUG000000009242	714702	P4HB	0,72	6,17E-03	<i>prolyl 4-hydroxylase subunit beta</i>
ENSMMUG000000000605	100424087	AXIN1	1,05	6,20E-03	<i>axin 1</i>
ENSMMUG00000018597	702962	NUBP2	1,14	6,22E-03	<i>NUBP iron-sulfur cluster assembly factor 2, cytosolic</i>
ENSMMUG000000051450	700191	PLA2R1	-1,21	6,23E-03	<i>phospholipase A2 receptor 1</i>
ENSMMUG000000008400	707811	TTC21B	-1,36	6,25E-03	<i>tetratricopeptide repeat domain 21B</i>
-	100423115	LOC100423115	-1,04	6,25E-03	N/A
ENSMMUG000000060713	710315	EMP2	-0,90	6,27E-03	<i>epithelial membrane protein 2</i>
-	106993347	LOC106993347	-1,90	6,27E-03	N/A
ENSMMUG000000050676	699649	LRRC75A	-0,81	6,27E-03	<i>leucine rich repeat containing 75A</i>
ENSMMUG000000055927	100430287	TMEM267	1,56	6,27E-03	<i>transmembrane protein 267</i>
ENSMMUG00000019577	703129	GLA	0,84	6,29E-03	<i>galactosidase alpha</i>
ENSMMUG000000006411	704362	MINPP1	0,85	6,34E-03	<i>multiple inositol-polyphosphate phosphatase 1</i>
ENSMMUG000000003867	706414	RPS18	0,76	6,34E-03	<i>ribosomal protein S18</i>
ENSMMUG00000010989	706382	KBTBD3	-1,46	6,36E-03	<i>kelch repeat and BTB domain containing 3</i>
ENSMMUG000000008155	700530	POU2F1	-1,26	6,40E-03	<i>POU class 2 homeobox 1</i>
ENSMMUG000000003061	708504	CCDC80	-1,00	6,42E-03	<i>coiled-coil domain containing 80</i>
-	106998779	LOC106998779	-1,90	6,42E-03	N/A
ENSMMUG00000013233	708287	COL4A4	-1,33	6,46E-03	<i>collagen type IV alpha 4 chain</i>
ENSMMUG000000008393	703526	CSRN3	-1,81	6,46E-03	<i>cysteine and serine rich nuclear protein 3</i>

ENSMMUG00000005929	694340	USP45	-1,09	6,46E-03	<i>ubiquitin specific peptidase 45</i>
ENSMMUG00000011587	713648	ZFP1	-0,98	6,46E-03	<i>ZFP1 zinc finger protein</i>
ENSMMUG00000000058	719067	CDV3	-0,97	6,46E-03	<i>CDV3 homolog</i>
-	100463468	TRNAR-CCG	1,79	6,46E-03	<i>transfer RNA arginine (anticodon CCG)</i>
ENSMMUG00000010662	714850	ALG2	0,85	6,46E-03	<i>ALG2 alpha-1,3/1,6-mannosyltransferase</i>
ENSMMUG00000022186	704477	VPS13B	-1,25	6,46E-03	<i>vacuolar protein sorting 13 homolog B</i>
ENSMMUG00000049865	710865	LYRM4	0,84	6,47E-03	<i>LYR motif containing 4</i>
ENSMMUG00000003682	718518	TMEM179B	0,90	6,48E-03	<i>transmembrane protein 179B</i>
ENSMMUG00000058176	100169969	DEFB4	-1,82	6,49E-03	<i>b-defensin2-like</i>
ENSMMUG00000016872	718984	EFEMP1	-0,83	6,50E-03	<i>EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1</i>
ENSMMUG00000004496	703747	MIEF1	0,94	6,52E-03	<i>mitochondrial elongation factor 1</i>
ENSMMUG00000002054	702323	KLF11	0,99	6,55E-03	<i>KLF transcription factor 11</i>
ENSMMUG00000029463	697652	LRP11	0,96	6,55E-03	<i>LDL receptor related protein 11</i>
ENSMMUG00000012235	716043	CD274	1,06	6,56E-03	<i>CD274 molecule</i>
ENSMMUG00000021417	710049	PALS1	-1,37	6,58E-03	<i>protein associated with LIN7 1, MAGUK p55 family member</i>
ENSMMUG00000012668	700200	CNTRL	-1,39	6,60E-03	<i>centriolin</i>
ENSMMUG00000064545	704829	TRIM59	-1,18	6,61E-03	<i>tripartite motif containing 59</i>
ENSMMUG00000042837	100424604	MED26	1,11	6,62E-03	<i>mediator complex subunit 26</i>
ENSMMUG00000022364	100426741	STK32C	1,49	6,63E-03	<i>serine/threonine kinase 32C</i>
ENSMMUG00000006057	716763	NTMT1	1,14	6,63E-03	<i>N-terminal Xaa-Pro-Lys N-methyltransferase 1</i>
-	707687	IRF1-AS1	1,12	6,65E-03	<i>IRF1 antisense RNA 1</i>
ENSMMUG00000002504	699974	SPATA2L	1,44	6,65E-03	<i>spermatogenesis associated 2 like</i>
ENSMMUG00000001132	709209	CDKN2B	-1,18	6,65E-03	<i>Cyclin dependent kinase inhibitor 2B</i>
ENSMMUG00000041960	708539	LOC708539	2,83	6,65E-03	<i>40S ribosomal protein S10-like</i>
ENSMMUG00000056199	709882	TNNT2	-1,14	6,69E-03	<i>troponin T2, cardiac type</i>
-	106997552	LOC106997552	-2,86	6,73E-03	<i>heat shock cognate 71 kDa protein pseudogene</i>
ENSMMUG00000007973	713828	POLQ	-1,29	6,82E-03	<i>DNA polymerase theta</i>
ENSMMUG00000009736	702740	BACH2	1,33	6,87E-03	<i>BTB domain and CNC homolog 2</i>
ENSMMUG00000017817	709341	MAGI3	-1,16	6,87E-03	<i>membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 3</i>
ENSMMUG00000047691	699863	SF3B5	1,13	6,96E-03	<i>splicing factor 3b subunit 5</i>
ENSMMUG00000001258	708337	ZNF182	-1,72	6,98E-03	<i>zinc finger protein 182</i>
ENSMMUG00000021299	619181	RTN4	0,75	7,02E-03	<i>reticulon 4</i>
ENSMMUG00000021441	710910	AGL	-1,38	7,03E-03	<i>amylo-alpha-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase</i>
ENSMMUG00000003926	718981	BCL2L12	1,33	7,04E-03	<i>BCL2 like 12</i>
ENSMMUG00000010522	704224	GJB2	2,56	7,04E-03	<i>gap junction protein beta 2</i>
ENSMMUG00000016399	717554	RGL1	-1,17	7,05E-03	<i>ral guanine nucleotide dissociation stimulator like 1</i>
ENSMMUG00000000949	705813	FGF12	-1,01	7,06E-03	<i>fibroblast growth factor 12</i>
ENSMMUG00000044500	106996913	HYAL3	1,07	7,07E-03	<i>hyaluronidase 3</i>
ENSMMUG00000018404	711504	GAL3ST4	-1,33	7,08E-03	<i>galactose-3-O-sulfotransferase 4</i>
ENSMMUG00000011719	707580	SERPINB9	-1,58	7,13E-03	<i>serpin family B member 9</i>
ENSMMUG00000053277	701794	BRINP1	-1,29	7,16E-03	<i>BMP/retinoic acid inducible neural specific 1</i>
ENSMMUG00000014940	700362	PNRC1	1,02	7,16E-03	<i>proline rich nuclear receptor coactivator 1</i>
ENSMMUG00000004581	715190	SGCD	-1,43	7,16E-03	<i>sarcoglycan delta</i>
ENSMMUG00000019744	702143	CCDC121	-1,22	7,19E-03	<i>coiled-coil domain containing 121</i>
ENSMMUG00000050621	703440	RALA	0,97	7,19E-03	<i>RAS like proto-oncogene A</i>
ENSMMUG00000012696	712991	ZNF300	-1,48	7,21E-03	<i>zinc finger protein 300</i>
-	106997709	LOC106997709	-1,29	7,23E-03	N/A
ENSMMUG00000012238	715572	GALNT11	-1,04	7,24E-03	<i>polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 11</i>
ENSMMUG00000065003	700227	BTN3A1	-0,98	7,28E-03	<i>butyrophilin subfamily 3 member A1</i>
ENSMMUG00000011757	722580	NUP188	0,88	7,28E-03	<i>nucleoporin 188</i>
ENSMMUG00000061706	706980	CAV2	-1,18	7,39E-03	<i>caveolin 2</i>
-	106993605	LOC106993605	-1,48	7,41E-03	<i>ribose-phosphate pyrophosphokinase 1 pseudogene</i>
-	718979	LOC718979	0,98	7,41E-03	<i>60S acidic ribosomal protein P0 pseudogene</i>
ENSMMUG00000029265	694129	ZNF598	1,18	7,41E-03	<i>zinc finger protein 598, E3 ubiquitin ligase</i>
ENSMMUG00000009182	702294	CASP8AP2	-1,35	7,43E-03	<i>caspase 8 associated protein 2</i>
ENSMMUG00000008065	721873	SART1	0,93	7,51E-03	<i>spliceosome associated factor 1, recruiter of U4/U6.U5 tri-snRNP</i>
ENSMMUG00000006542	709800	TIMM44	1,11	7,51E-03	<i>translocase of inner mitochondrial membrane 44</i>
ENSMMUG00000020052	574301	NRP2	-1,31	7,59E-03	<i>neuropilin 2</i>
ENSMMUG00000031591	699533	C11H12orf73	1,08	7,60E-03	<i>chromosome 11 C12orf73 homolog</i>
ENSMMUG00000002013	702714	RBM45	-1,03	7,60E-03	<i>RNA binding motif protein 45</i>
ENSMMUG00000009655	696281	FANK1	-1,65	7,62E-03	<i>fibronectin type III and ankyrin repeat domains 1</i>
ENSMMUG00000016698	712340	PNPLA3	-0,86	7,64E-03	<i>patatin like phospholipase domain containing 3</i>
ENSMMUG00000057651	710796	FZD5	1,28	7,66E-03	<i>frizzled class receptor 5</i>
ENSMMUG00000013793	712248	BOD1	0,91	7,70E-03	<i>biorientation of chromosomes in cell division 1</i>

Anexos

ENSMMUG0000007551	574314	RPL13A	0,82	7,71E-03	<i>ribosomal protein L13a</i>
ENSMMUG0000009400	702934	COBLL1	-0,97	7,73E-03	<i>cordon-bleu WH2 repeat protein like 1</i>
ENSMMUG00000017144	719316	GNB1L	1,40	7,73E-03	<i>G protein subunit beta 1 like</i>
-	106999403	N/A	-4,90	7,78E-03	N/A
ENSMMUG0000000465	701400	ARAP3	1,17	7,82E-03	<i>ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 3</i>
-	106994407	LOC106994407	-0,99	7,84E-03	<i>growth arrest-specific protein 6-like</i>
-	106999924	LOC106999924	-2,96	7,88E-03	N/A
ENSMMUG00000003577	711835	ATG13	-1,16	7,90E-03	<i>autophagy related 10</i>
ENSMMUG00000015774	712300	NPM3	0,90	7,96E-03	<i>nucleophosmin/nucleoplasm 3</i>
ENSMMUG00000007197	721981	BRCA2	-1,88	7,97E-03	<i>BRCA2 DNA repair associated</i>
ENSMMUG00000010180	697999	SOX7	1,00	8,00E-03	<i>SRY-box transcription factor 7</i>
ENSMMUG00000022965	693293	RPSA	0,90	8,02E-03	<i>ribosomal protein SA</i>
ENSMMUG00000053002	709378	ENO1	0,73	8,03E-03	<i>enolase 1</i>
-	106999250	LOC106999250	-2,45	8,05E-03	N/A
ENSMMUG00000008009	713567	FAM13B	-0,90	8,06E-03	<i>family with sequence similarity 13 member B</i>
ENSMMUG00000012944	722115	VEGFB	1,01	8,07E-03	<i>vascular endothelial growth factor B</i>
ENSMMUG00000010948	712677	PLEKH02	1,08	8,08E-03	<i>pleckstrin homology domain containing O2</i>
ENSMMUG00000053206	721304	MEX3D	1,03	8,09E-03	<i>mex-3 RNA binding family member D</i>
ENSMMUG00000009914	694572	SMAD9	-0,80	8,09E-03	<i>SMAD family member 9</i>
ENSMMUG00000003381	106995622	CDK3	1,22	8,10E-03	<i>cyclin dependent kinase 3</i>
ENSMMUG00000006923	715127	NTNG2	5,05	8,10E-03	<i>netrin G2</i>
ENSMMUG00000000736	715987	SKIV2L	1,03	8,12E-03	<i>SKI2 subunit of superkiller complex</i>
ENSMMUG00000040113	694985	MFAP3L	-1,37	8,14E-03	<i>microfibril associated protein 3 like</i>
ENSMMUG00000018831	714236	SLC24A5	-1,36	8,19E-03	<i>solute carrier family 24 member 5</i>
ENSMMUG00000019647	717676	TRMT112	0,92	8,20E-03	<i>tRNA methyltransferase activator subunit 11-2</i>
ENSMMUG00000009915	714849	GTF3C4	0,82	8,22E-03	<i>general transcription factor IIC subunit 4</i>
ENSMMUG00000008729	711259	RPS5	1,01	8,22E-03	<i>ribosomal protein S5</i>
ENSMMUG00000057835	698801	TMSB15B	-1,04	8,22E-03	<i>thymosin beta 15B</i>
ENSMMUG00000001531	700033	LRIG1	-1,17	8,25E-03	<i>leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 1</i>
ENSMMUG00000008074	713488	PLEKHH2	-1,16	8,26E-03	<i>pleckstrin homology, MyTH4 and FERM domain containing H2</i>
ENSMMUG00000048503	717524	KRTCAP2	0,93	8,31E-03	<i>keratinocyte associated protein 2</i>
ENSMMUG00000016840	710415	MAP2K1	0,84	8,36E-03	<i>mitogen-activated protein kinase kinase 1</i>
ENSMMUG00000014555	574205	STX1A	1,25	8,36E-03	<i>syntaxin 1A</i>
ENSMMUG00000005009	703062	SLC38A11	-0,99	8,37E-03	<i>solute carrier family 38 member 11</i>
ENSMMUG000000018875	714013	RMI1	-1,28	8,40E-03	<i>RecQ mediated genome instability 1</i>
ENSMMUG00000022774	711191	WDR76	-1,36	8,40E-03	<i>WD repeat domain 76</i>
ENSMMUG00000006495	699083	PEMT	1,14	8,43E-03	<i>phosphatidylethanolamine N-methyltransferase</i>
ENSMMUG00000008164	714610	PROM1	-1,32	8,43E-03	<i>prominin 1</i>
ENSMMUG00000009156	694116	LIMS1	-1,17	8,44E-03	<i>LIM zinc finger domain containing 1</i>
ENSMMUG000000010649	718337	PHF1	1,00	8,47E-03	<i>PHD finger protein 1</i>
-	106992798	LOC106992798	-1,50	8,48E-03	<i>translation initiation factor IF-2-like</i>
ENSMMUG00000021678	708685	PCLO	-1,53	8,50E-03	<i>piccolo presynaptic cytomatrix protein</i>
ENSMMUG00000001522	716168	ASS1	1,00	8,51E-03	<i>argininosuccinate synthase 1</i>
ENSMMUG00000061245	701074	SMCR8	0,85	8,52E-03	<i>SMCR8-C9orf72 complex subunit</i>
ENSMMUG00000017450	720951	MOB2	1,06	8,53E-03	<i>MOB kinase activator 2</i>
ENSMMUG00000043999	722288	TMEM201	1,27	8,53E-03	<i>transmembrane protein 201</i>
ENSMMUG00000018013	701863	H2AJ	1,12	8,57E-03	<i>H2A.J histone</i>
ENSMMUG00000004287	717590	DAXX	0,97	8,62E-03	<i>death domain associated protein</i>
ENSMMUG00000011916	694593	LOC694593	1,14	8,63E-03	<i>enolase 1-like</i>
ENSMMUG00000007418	715919	RELA	1,17	8,64E-03	<i>RELA proto-oncogene, NF-kB subunit</i>
ENSMMUG00000023132	720960	DUSP8	1,48	8,64E-03	<i>dual specificity phosphatase 8</i>
ENSMMUG00000012216	713917	NGEF	1,14	8,64E-03	<i>neuronal guanine nucleotide exchange factor</i>
ENSMMUG00000018208	709602	EIF6	1,17	8,65E-03	<i>eukaryotic translation initiation factor 6</i>
ENSMMUG00000007180	705652	LOC705652	-1,24	8,75E-03	<i>AP2-interacting clathrin-endocytosis protein</i>
ENSMMUG000000057257	710926	RNF149	0,83	8,75E-03	<i>ring finger protein 149</i>
ENSMMUG00000022859	708817	MYBBP1A	1,06	8,79E-03	<i>MYB binding protein 1a</i>
ENSMMUG00000061208	713717	MAP3K7CL	-0,94	8,79E-03	<i>MAP3K7 C-terminal like</i>
-	106992659	LOC106992659	-1,64	8,81E-03	N/A
ENSMMUG00000010685	694179	SPCS2	0,86	8,81E-03	<i>signal peptidase complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000047189	705496	ARHGAP19	-1,15	8,81E-03	<i>Rho GTPase activating protein 19</i>
ENSMMUG00000058393	717109	EIF1B	0,81	8,83E-03	<i>eukaryotic translation initiation factor 1B</i>
ENSMMUG00000005558	698382	RBM12B	-1,33	8,87E-03	<i>RNA binding motif protein 12B</i>
ENSMMUG00000000798	714420	BAG3	0,98	8,88E-03	<i>BAG cochaperone 3</i>
ENSMMUG00000003075	717144	CCDC9	1,43	8,88E-03	<i>coiled-coil domain containing 9</i>
ENSMMUG00000020077	713303	GNL1	1,01	8,88E-03	<i>G protein nucleolar 1 (putative)</i>
-	106998154	N/A	2,10	8,88E-03	N/A

ENSMMUG0000001676	699869	IL7R	2,55	8,90E-03	<i>interleukin 7 receptor</i>
ENSMMUG00000019531	718551	SMIM29	1,07	8,92E-03	<i>small integral membrane protein 29</i>
ENSMMUG00000005946	701278	NLRP3	3,61	8,97E-03	<i>NLR family pyrin domain containing 3</i>
ENSMMUG00000001795	705568	SRP68	0,79	8,97E-03	<i>signal recognition particle 68</i>
ENSMMUG00000001172	693608	SOHLH2	3,61	8,97E-03	<i>spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 2</i>
-	100426950	LOC100426950	-1,23	9,01E-03	N/A
ENSMMUG000000052476	701797	ZBTB43	0,85	9,01E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 43</i>
ENSMMUG000000018967	710529	UBE2O	0,97	9,02E-03	<i>ubiquitin conjugating enzyme E2 O</i>
ENSMMUG000000020023	718365	MR1	-0,83	9,09E-03	<i>major histocompatibility complex, class I-related</i>
ENSMMUG000000023365	706619	LOC706619	-0,83	9,12E-03	<i>transducin-like enhancer protein 4</i>
ENSMMUG00000001608	701758	PLCE1	-1,12	9,14E-03	<i>phospholipase C epsilon 1</i>
ENSMMUG00000002854	705032	SLITRK5	-1,02	9,18E-03	<i>SLIT and NTRK like family member 5</i>
ENSMMUG000000006076	707561	IFT74	-1,41	9,21E-03	<i>intraflagellar transport 74</i>
-	106997292	LOC106997292	1,20	9,21E-03	N/A
ENSMMUG000000049114	715936	LOC715936	-1,49	9,24E-03	<i>Zinc finger protein 721</i>
ENSMMUG00000007696	715226	PDIAS	1,12	9,24E-03	<i>protein disulfide isomerase family A member 5</i>
ENSMMUG000000022019	699868	CTSO	-1,13	9,26E-03	<i>cathepsin O</i>
ENSMMUG00000000330	693443	APC	-1,63	9,26E-03	<i>APC regulator of WNT signaling pathway</i>
ENSMMUG00000003668	712449	GAPVD1	0,93	9,26E-03	<i>GTPase activating protein and VPS9 domains 1</i>
ENSMMUG000000040524	694445	RAB27B	-1,37	9,26E-03	<i>RAB27B, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG000000014134	703767	SLC47A2	-1,88	9,26E-03	<i>solute carrier family 47 member 2</i>
ENSMMUG000000048391	106996872	LOC106996872	0,92	9,28E-03	<i>Translocon-associated protein subunit gamma pseudogene</i>
ENSMMUG000000002990	714689	LOC714689	1,20	9,31E-03	<i>nuclear factor NF-kappa-B p100 subunit</i>
ENSMMUG000000013730	700546	WDR17	-1,32	9,31E-03	<i>WD repeat domain 17</i>
ENSMMUG000000004027	699127	BTBD7	-0,93	9,34E-03	<i>BTB domain containing 7</i>
ENSMMUG000000001549	114674453	LOC114674453	1,13	9,34E-03	<i>ATPase family AAA domain-containing protein 3A-like</i>
ENSMMUG000000002848	710901	RPS14	0,90	9,35E-03	<i>ribosomal protein S14</i>
ENSMMUG000000012243	716420	FAM76A	-1,03	9,35E-03	<i>family with sequence similarity 76 member A</i>
ENSMMUG000000005494	700795	RPL10	0,89	9,36E-03	<i>ribosomal protein L10</i>
ENSMMUG000000016001	100424563	VAT1	1,03	9,36E-03	<i>vesicle amine transport 1</i>
-	106995302	LOC106995302	-1,55	9,38E-03	<i>peroxisomal targeting signal 1 receptor-like</i>
ENSMMUG000000008018	708252	AKNA	1,27	9,39E-03	<i>AT-hook transcription factor</i>
ENSMMUG000000044029	696468	C1QTNF6	-1,82	9,49E-03	<i>C1q and TNF related 6</i>
ENSMMUG000000057395	711640	CDK2AP2	1,14	9,50E-03	<i>cyclin dependent kinase 2 associated protein 2</i>
-	703774	N/A	0,95	9,50E-03	N/A
ENSMMUG000000013053	114674203	SPACA6	-1,79	9,51E-03	<i>sperm acrosome associated 6</i>
-	100430574	LOC100430574	-2,07	9,55E-03	<i>quinone oxidoreductase pseudogene</i>
ENSMMUG000000006584	717133	FLAD1	0,83	9,56E-03	<i>flavin adenine dinucleotide synthetase 1</i>
ENSMMUG000000022508	698636	CREM	0,82	9,56E-03	<i>cAMP responsive element modulator</i>
ENSMMUG000000004343	701560	TTC39C	-0,88	9,57E-03	<i>tetratricopeptide repeat domain 39C</i>
ENSMMUG000000003567	696772	DLGAP5	-1,43	9,59E-03	<i>DLG associated protein 5</i>
ENSMMUG000000029827	715446	CLIC1	1,03	9,62E-03	<i>chloride intracellular channel 1</i>
-	100428697	LOC100428697	-1,39	9,64E-03	<i>TBC1 domain family member 25-like</i>
ENSMMUG000000006209	700777	NR2F1	-1,16	9,64E-03	<i>nuclear receptor subfamily 2 group F member 1</i>
ENSMMUG000000009982	708510	PPP4C	1,03	9,68E-03	<i>protein phosphatase 4 catalytic subunit</i>
ENSMMUG000000000413	712466	SLC7A7	1,23	9,68E-03	<i>solute carrier family 7 member 7</i>
ENSMMUG000000009829	714557	CEP152	-1,44	9,73E-03	<i>centrosomal protein 152</i>
ENSMMUG000000011326	715289	LOC715289	-1,34	9,74E-03	<i>golgin subfamily A member 6-like protein 4</i>
ENSMMUG000000014778	716540	SLC16A7	-1,12	9,75E-03	<i>solute carrier family 16 member 7</i>
ENSMMUG000000049848	701645	LAMTOR5	0,87	9,77E-03	<i>late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 5</i>
ENSMMUG000000047412	100430953	LOC100430953	-1,27	9,79E-03	<i>zinc finger protein 28</i>
ENSMMUG000000007141	718320	ARID4B	-1,23	9,79E-03	<i>AT-rich interaction domain 4B</i>
ENSMMUG000000018815	693458	KLF10	1,00	9,84E-03	<i>KLF transcription factor 10</i>
ENSMMUG000000042118	106997447	LOC106997447	-1,38	9,85E-03	<i>Thioredoxin-related transmembrane protein 1 pseudogene</i>
ENSMMUG000000014921	721892	MBD5	-1,04	9,86E-03	<i>methyl-CpG binding domain protein 5</i>
ENSMMUG000000018057	714707	UMODL1	3,00	9,86E-03	<i>uromodulin like 1</i>
ENSMMUG000000000025	714156	ZNRF3	0,89	9,86E-03	<i>zinc and ring finger 3</i>
ENSMMUG000000001565	708179	RABGAP1L	-1,22	9,90E-03	<i>RAB GTPase activating protein 1 like</i>
ENSMMUG000000049227	722564	IER5L	1,28	9,91E-03	<i>immediate early response 5 like</i>
ENSMMUG000000010290	719986	NUDC	0,98	9,91E-03	<i>nuclear distribution C, dynein complex regulator</i>
ENSMMUG000000015314	711675	TSPAN15	-1,02	9,92E-03	<i>tetraspanin 15</i>
ENSMMUG000000007598	106999073	TRIM52	-1,23	9,96E-03	<i>tripartite motif containing 52</i>
ENSMMUG000000008898	705573	DZIP3	-1,30	1,00E-02	<i>DAZ interacting zinc finger protein 3</i>
ENSMMUG000000004337	713366	ZNF790	-1,25	1,00E-02	<i>zinc finger protein 790</i>

Anexos

ENSMMUG00000009129	106994168	FO XK2	1,43	1,01E-02	<i>forkhead box K2</i>
ENSMMUG00000023647	708697	SKIDA1	-2,51	1,01E-02	<i>SKI/DACH domain containing 1</i>
ENSMMUG00000009509	694893	URB2	0,78	1,01E-02	<i>URB2 ribosome biogenesis homolog</i>
ENSMMUG00000008028	711359	DOCK5	-1,15	1,01E-02	<i>dedicator of cytokinesis 5</i>
ENSMMUG00000052642	702156	POGLUT2	-0,92	1,02E-02	<i>protein O-glucosyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000002745	705130	ARHGAP40	1,30	1,02E-02	<i>Rho GTPase activating protein 40</i>
ENSMMUG00000006632	696653	ANKRD1	-1,00	1,03E-02	<i>ankyrin repeat domain 1</i>
-	106995695	LOC106995695	-1,45	1,03E-02	N/A
ENSMMUG00000007524	100429040	POLR2H	0,92	1,03E-02	<i>RNA polymerase II, I and III subunit H</i>
ENSMMUG00000054920	702226	ATP6V1FNB	2,43	1,03E-02	<i>ATP6V1F neighbor</i>
ENSMMUG00000019879	694349	DAB2	-0,93	1,03E-02	<i>DAB adaptor protein 2</i>
ENSMMUG00000020478	696584	CRKL	0,78	1,03E-02	<i>CRK like proto-oncogene, adaptor protein</i>
ENSMMUG00000000663	694801	GBP7	2,68	1,03E-02	<i>guanylate binding protein 7</i>
ENSMMUG00000020467	704478	ATAD2	-1,47	1,04E-02	<i>ATPase family AAA domain containing 2</i>
ENSMMUG00000012724	711829	MEPCE	0,86	1,04E-02	<i>methylphosphate capping enzyme</i>
ENSMMUG00000013429	706281	RPS19	0,86	1,04E-02	<i>ribosomal protein S19</i>
ENSMMUG00000010180	701523	PINX1	0,95	1,04E-02	<i>PIN2 interacting telomerase inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000019469	701281	PPP1R3D	0,98	1,04E-02	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 3D</i>
ENSMMUG0000005925	694075	PNISR	-1,41	1,04E-02	<i>PNN interacting serine and arginine rich protein</i>
ENSMMUG00000007371	677709	TOP2B	-1,46	1,04E-02	<i>DNA topoisomerase II beta</i>
ENSMMUG00000013678	699400	EMD	0,98	1,04E-02	<i>emerin</i>
ENSMMUG00000023316	696110	UBB	0,89	1,05E-02	<i>ubiquitin B</i>
ENSMMUG00000000751	715324	NLE1	1,11	1,05E-02	<i>notchless homolog 1</i>
ENSMMUG00000013673	706035	VPS45	-0,89	1,05E-02	<i>vacuolar protein sorting 45 homolog</i>
ENSMMUG00000023077	696143	PTTG1	0,82	1,05E-02	<i>PTTG1 regulator of sister chromatid separation, securin</i>
ENSMMUG00000004393	717979	RAD23A	1,03	1,05E-02	<i>RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein</i>
ENSMMUG00000020372	714229	SDR42E1	-0,83	1,05E-02	<i>short chain dehydrogenase/reductase family 42E, member 1</i>
ENSMMUG00000001979	707673	SEMA3E	-1,40	1,06E-02	<i>semaphorin 3E</i>
ENSMMUG00000007948	106998232	RNF4	0,83	1,06E-02	<i>ring finger protein 4</i>
-	694675	DHR SX	0,96	1,07E-02	<i>dehydrogenase/reductase X-linked</i>
ENSMMUG00000050623	699128	PPP1R3B	-0,89	1,07E-02	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B</i>
ENSMMUG00000011852	696898	BMPR1A	-1,24	1,07E-02	<i>bone morphogenetic protein receptor type 1A</i>
ENSMMUG00000004668	700760	ROR1	-0,90	1,07E-02	<i>receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1</i>
ENSMMUG00000001805	715669	RSPH4A	-2,07	1,07E-02	<i>radial spoke head component 4A</i>
ENSMMUG00000016571	693919	TSEN34	0,95	1,07E-02	<i>tRNA splicing endonuclease subunit 34</i>
ENSMMUG00000017607	701704	N4BP3	3,35	1,07E-02	<i>NEDD4 binding protein 3</i>
ENSMMUG00000008338	696326	WNT9A	1,26	1,07E-02	<i>Wnt family member 9A</i>
ENSMMUG00000013785	696960	TNS1	-1,18	1,07E-02	<i>tensin 1</i>
ENSMMUG00000014745	713209	PPP1R3E	2,43	1,08E-02	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 3E</i>
ENSMMUG00000004604	706210	ZSWIM8	1,00	1,08E-02	<i>zinc finger SWIM-type containing 8</i>
ENSMMUG00000014584	705454	GMPPB	1,03	1,08E-02	<i>GDP-mannose pyrophosphorylase B</i>
ENSMMUG00000061368	706255	TNFSF4	1,15	1,08E-02	<i>TNF superfamily member 4</i>
ENSMMUG00000015532	705629	ZSCAN5A	1,10	1,08E-02	<i>zinc finger and SCAN domain containing 5A</i>
ENSMMUG00000019914	705427	CEP170	-1,57	1,08E-02	<i>centrosomal protein 170</i>
ENSMMUG00000023567	695044	MAPKAPK2	0,98	1,08E-02	<i>MAPK activated protein kinase 2</i>
ENSMMUG00000001193	712493	ZNF180	-1,39	1,08E-02	<i>zinc finger protein 180</i>
ENSMMUG00000019057	711877	CDKN2C	-1,19	1,08E-02	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 2C</i>
ENSMMUG00000003128	699494	LIMK1	0,98	1,08E-02	<i>LIM domain kinase 1</i>
ENSMMUG00000007953	694059	NOXO1	1,88	1,09E-02	<i>NADPH oxidase organizer 1</i>
-	106997891	LOC106997891	1,53	1,09E-02	N/A
ENSMMUG00000047855	106994598	KLF16	1,26	1,09E-02	<i>KLF transcription factor 16</i>
ENSMMUG00000018955	702851	LOC702851	1,59	1,10E-02	<i>endothelin-converting enzyme 2</i>
ENSMMUG00000003851	715567	KALRN	-1,09	1,10E-02	<i>kalirin RhoGEF kinase</i>
ENSMMUG00000017822	710266	PPL	-1,04	1,10E-02	<i>periplakin</i>
ENSMMUG00000022100	721215	MIDN	1,00	1,10E-02	<i>midnolin</i>
ENSMMUG00000006737	702214	ZNF142	0,98	1,10E-02	<i>zinc finger protein 142</i>
ENSMMUG00000017907	704729	SLC44A5	-1,17	1,11E-02	<i>solute carrier family 44 member 5</i>
ENSMMUG00000018698	706915	ZNF195	-1,05	1,11E-02	<i>zinc finger protein 195</i>
-	106994756	LOC106994756	0,88	1,11E-02	N/A
-	700786	LOC700786	-0,89	1,11E-02	<i>heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1-like</i>
ENSMMUG00000018191	708336	ANOS1	-1,46	1,12E-02	<i>anosmin 1</i>
ENSMMUG00000036583	114673307	LOC114673307	1,21	1,12E-02	<i>small Cajal body-specific RNA 16</i>
ENSMMUG00000018681	712900	IFFO1	0,90	1,12E-02	<i>intermediate filament family orphan 1</i>
ENSMMUG00000018070	715235	NCAPG	-1,61	1,12E-02	<i>non-SMC condensin I complex subunit G</i>
ENSMMUG00000006135	693525	GNE	0,86	1,13E-02	<i>glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase</i>
ENSMMUG00000022893	722012	ANO2	-0,90	1,13E-02	<i>anoctamin 2</i>

ENSMMUG00000005226	708649	LRRC28	0,90	1,13E-02	<i>leucine rich repeat containing 28</i>
ENSMMUG00000017637	698194	GSG1	1,35	1,13E-02	<i>germ cell associated 1</i>
ENSMMUG00000039094	697284	TMEM154	0,96	1,14E-02	<i>transmembrane protein 154</i>
ENSMMUG00000016099	712333	HHAT	-0,85	1,14E-02	<i>hedgehog acyltransferase</i>
ENSMMUG00000005469	717415	ERMP1	-1,00	1,14E-02	<i>endoplasmic reticulum metalloproteinase 1</i>
ENSMMUG00000015608	702953	TDRD12	1,30	1,15E-02	<i>tudor domain containing 12</i>
ENSMMUG00000015275	715253	SUMF2	0,86	1,15E-02	<i>sulfatase modifying factor 2</i>
ENSMMUG00000014530	696170	PRPF19	0,90	1,15E-02	<i>pre-mRNA processing factor 19</i>
ENSMMUG00000029682	698668	BICRAL	-1,09	1,15E-02	<i>BICRA like chromatin remodeling complex associated protein</i>
ENSMMUG00000015150	702123	DPH2	1,27	1,15E-02	<i>diphthamide biosynthesis 2</i>
ENSMMUG00000011130	694994	TRIM36	-1,23	1,16E-02	<i>tripartite motif containing 36</i>
ENSMMUG00000043727	693862	ZNF654	-0,95	1,16E-02	<i>zinc finger protein 654</i>
ENSMMUG00000004805	100428425	ZNF581	0,97	1,16E-02	<i>zinc finger protein 581</i>
ENSMMUG00000052338	721870	PPP1R26	0,86	1,16E-02	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 26</i>
ENSMMUG00000049532	100426567	LOC100426567	-1,03	1,16E-02	<i>zinc finger protein 271</i>
ENSMMUG00000014230	704074	FMO4	-1,10	1,17E-02	<i>flavin containing dimethylaniline monooxygenase 4</i>
ENSMMUG00000011126	698652	DBI	0,90	1,17E-02	<i>diazepam binding inhibitor, acyl-CoA binding protein</i>
ENSMMUG00000012008	702826	PTPRN	1,20	1,17E-02	<i>protein tyrosine phosphatase receptor type N</i>
ENSMMUG00000060977	719135	ZFP14	-1,17	1,18E-02	<i>ZFP14 zinc finger protein</i>
ENSMMUG00000011816	716732	ASB6	0,95	1,18E-02	<i>ankyrin repeat and SOCS box containing 6</i>
ENSMMUG00000003291	718666	TEPSIN	0,94	1,18E-02	<i>TEPSIN adaptor related protein complex 4 accessory protein</i>
ENSMMUG00000008655	715271	DRAP1	0,99	1,18E-02	<i>DR1 associated protein 1</i>
ENSMMUG00000011116	705931	NOX4	-1,53	1,19E-02	<i>NADPH oxidase 4</i>
ENSMMUG00000018299	716252	OSBP2	4,56	1,19E-02	<i>oxysterol binding protein 2</i>
ENSMMUG00000055913	700692	WNT10A	-0,94	1,19E-02	<i>Wnt family member 10A</i>
ENSMMUG00000012068	100425123	SIPA1L2	-4,61	1,19E-02	<i>signal induced proliferation associated 1 like 2</i>
ENSMMUG00000004745	696449	BCLAF3	-1,25	1,20E-02	<i>BCLAF1 and THRAP3 family member 3</i>
ENSMMUG00000011835	703611	TRPC6	-1,32	1,20E-02	<i>transient receptor potential cation channel subfamily C member 6</i>
ENSMMUG00000002038	717880	CEMIP	-1,00	1,20E-02	<i>cell migration inducing hyaluronidase 1</i>
ENSMMUG00000018433	699763	POLA1	-1,19	1,20E-02	<i>DNA polymerase alpha 1, catalytic subunit</i>
ENSMMUG00000011779	716984	HEATR5A	-1,20	1,20E-02	<i>HEAT repeat containing 5A</i>
-	720688	KLHDC7B	4,64	1,20E-02	<i>kelch domain containing 7B</i>
ENSMMUG00000022341	722215	RPL7A	0,77	1,20E-02	<i>ribosomal protein L7a</i>
ENSMMUG00000003664	698815	ATF7IP	-1,35	1,20E-02	<i>activating transcription factor 7 interacting protein</i>
ENSMMUG00000051774	705429	MUL1	0,95	1,20E-02	<i>mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
ENSMMUG00000006182	702780	BAZ2B	-1,31	1,21E-02	<i>bromodomain adjacent to zinc finger domain 2B</i>
ENSMMUG00000023626	706760	ALKBH1	0,93	1,21E-02	<i>alkB homolog 1, histone H2A dioxygenase</i>
ENSMMUG00000003269	710201	PHC2	1,01	1,21E-02	<i>polyhomeotic homolog 2</i>
-	106997233	LOC106997233	1,53	1,21E-02	N/A
ENSMMUG00000012192	706945	EPB41L4A	-0,95	1,22E-02	<i>erythrocyte membrane protein band 4.1 like 4A</i>
ENSMMUG00000001306	700190	ORAI1	1,10	1,22E-02	<i>ORAI calcium release-activated calcium modulator 1</i>
-	703153	LOC703153	-1,84	1,22E-02	<i>T cell receptor beta variable 30-like</i>
ENSMMUG00000023443	715195	SRRD	0,98	1,22E-02	<i>SRR1 domain containing</i>
ENSMMUG00000059191	698458	STOML2	0,99	1,22E-02	<i>stomatin like 2</i>
ENSMMUG00000038006	698501	OTX2	-1,14	1,22E-02	<i>orthodenticle homeobox 2</i>
ENSMMUG00000012623	699928	ADRM1	1,05	1,23E-02	<i>ADRM1 26S proteasome ubiquitin receptor</i>
-	709065	N/A	-2,07	1,23E-02	<i>condensin complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000030415	704335	KDEL2	0,80	1,23E-02	<i>KDEL endoplasmic reticulum protein retention receptor 2</i>
-	106999081	LOC106999081	-1,17	1,23E-02	N/A
ENSMMUG00000057331	694568	RCL1	0,77	1,23E-02	<i>RNA terminal phosphate cyclase like 1</i>
ENSMMUG00000013995	712896	RGS18	2,61	1,23E-02	<i>regulator of G protein signaling 18</i>
ENSMMUG00000021037	693653	MBOAT2	-1,24	1,24E-02	<i>membrane bound O-acyltransferase domain containing 2</i>
ENSMMUG00000039441	693948	MAB21L2	-0,76	1,24E-02	<i>mab-21 like 2</i>
ENSMMUG00000004922	712636	KATNAL1	-0,85	1,24E-02	<i>katanin catalytic subunit A1 like 1</i>
ENSMMUG00000002368	574320	CCND1	-0,60	1,25E-02	<i>cyclin D1</i>
ENSMMUG00000023748	696872	H1-4	1,16	1,25E-02	<i>H1.4 linker histone, cluster member</i>
ENSMMUG00000016450	703430	PTBP1	1,11	1,25E-02	<i>polypyrimidine tract binding protein 1</i>
ENSMMUG00000007614	100425457	ZNF658	-1,31	1,25E-02	<i>zinc finger protein 658</i>
ENSMMUG00000002806	694658	SLC9A3R2	-1,77	1,25E-02	<i>SLC9A3 regulator 2</i>
ENSMMUG00000002959	718729	HELZ	-1,15	1,25E-02	<i>helicase with zinc finger</i>
ENSMMUG00000005291	100427780	ARMCX5	-0,86	1,26E-02	<i>armadillo repeat containing X-linked 5</i>
ENSMMUG00000010647	722191	ICOSLG	-0,83	1,26E-02	<i>inducible T cell costimulator ligand</i>
ENSMMUG00000002209	699478	RELCH	-1,11	1,26E-02	<i>RAB11 binding and LisH domain, coiled-coil and HEAT repeat containing</i>
ENSMMUG00000013718	708636	TRAM2	-0,80	1,26E-02	<i>translocation associated membrane protein 2</i>

Anexos

-	106998720	GDNF-AS1	-3,20	1,26E-02	<i>GDNF antisense RNA 1</i>
ENSMMUG00000058644	709767	NUPR1	1,11	1,27E-02	<i>nuclear protein 1, transcriptional regulator</i>
ENSMMUG00000011026	717339	DNAH5	-0,98	1,27E-02	<i>dynein axonemal heavy chain 5</i>
ENSMMUG00000007903	709732	TMOD4	2,71	1,27E-02	<i>tropomodulin 4</i>
ENSMMUG00000056626	699997	LOX	-0,89	1,27E-02	<i>lysyl oxidase</i>
ENSMMUG00000002910	701360	EIF2B2	0,81	1,27E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 2B subunit beta</i>
ENSMMUG00000003089	721750	ENTR1	0,95	1,27E-02	<i>endosome associated trafficking regulator 1</i>
ENSMMUG00000000722	707982	RHBDD1	0,76	1,28E-02	<i>rhomboid domain containing 1</i>
ENSMMUG00000004396	713576	SUFU	-1,16	1,28E-02	<i>SUFU negative regulator of hedgehog signaling</i>
ENSMMUG000000043581	709419	AFAP1	0,92	1,28E-02	<i>actin filament associated protein 1</i>
ENSMMUG00000012493	715472	TM9SF1	0,86	1,28E-02	<i>Transmembrane 9 superfamily member 1</i>
ENSMMUG00000017763	712845	KIAA0753	-1,82	1,29E-02	<i>KIAA0753</i>
ENSMMUG00000017294	715921	ALKBH3	0,77	1,29E-02	<i>alkB homolog 3, alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase</i>
ENSMMUG00000000761	698834	CYP2R1	-1,41	1,29E-02	<i>cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1</i>
ENSMMUG00000007576	694364	EYA1	-1,47	1,29E-02	<i>EYA transcriptional coactivator and phosphatase 1</i>
ENSMMUG000000064614	701455	FAM107A	-1,20	1,30E-02	<i>family with sequence similarity 107 member A</i>
ENSMMUG00000002380	721254	WDR81	1,12	1,30E-02	<i>WD repeat domain 81</i>
ENSMMUG00000011702	706537	TSPAN5	-0,80	1,30E-02	<i>tetraspanin 5</i>
ENSMMUG00000003301	715608	ADAMTS15	1,58	1,30E-02	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 15</i>
ENSMMUG00000005625	712741	FBRS	1,05	1,30E-02	<i>fibrosin</i>
ENSMMUG00000005216	711473	NEK2	-1,55	1,30E-02	<i>NIMA related kinase 2</i>
-	106999088	LOC106999088	-4,59	1,31E-02	N/A
ENSMMUG00000022818	694955	ING1	1,19	1,31E-02	<i>inhibitor of growth family member 1</i>
ENSMMUG00000002562	704421	MED19	0,91	1,31E-02	<i>mediator complex subunit 19</i>
ENSMMUG00000013189	713853	TENT4A	0,82	1,31E-02	<i>terminal nucleotidyltransferase 4A</i>
ENSMMUG00000018756	697870	GRAMD2A	-4,66	1,31E-02	<i>GRAM domain containing 2A</i>
ENSMMUG00000020119	702959	IFRD2	0,90	1,31E-02	<i>interferon related developmental regulator 2</i>
ENSMMUG00000008787	114676442	BBX	-1,50	1,32E-02	<i>BBX high mobility group box domain containing</i>
ENSMMUG00000000343	714673	SCN3B	1,72	1,33E-02	<i>sodium voltage-gated channel beta subunit 3</i>
ENSMMUG00000013347	715356	RNF130	0,79	1,33E-02	<i>ring finger protein 130</i>
ENSMMUG00000014087	715553	TRABD	1,01	1,33E-02	<i>TraB domain containing</i>
-	719752	LOC719752	1,02	1,34E-02	<i>multidrug resistance-related protein</i>
ENSMMUG00000010002	697190	KRT80	-0,96	1,34E-02	<i>keratin 80</i>
ENSMMUG00000016666	706100	CHRD1	-0,92	1,34E-02	<i>chordin like 1</i>
-	707203	LOC707203	0,80	1,34E-02	<i>cytochrome c oxidase subunit 7A-related protein, mitochondrial pseudogene</i>
ENSMMUG00000009710	710257	AP1S3	0,91	1,34E-02	<i>adaptor related protein complex 1 subunit sigma 3</i>
ENSMMUG00000024242	114675042	LOC114675042	-1,69	1,34E-02	<i>small nucleolar RNA SNORD79</i>
ENSMMUG00000001809	719117	GPCPD1	-1,08	1,34E-02	<i>glycerophosphocholine phosphodiesterase 1</i>
ENSMMUG00000001380	715193	ODF2L	-1,48	1,34E-02	<i>outer dense fiber of sperm tails 2 like</i>
ENSMMUG000000017946	706735	ROGDI	-0,79	1,34E-02	<i>rogdi atypical leucine zipper</i>
ENSMMUG00000011651	704817	ERI3	0,82	1,35E-02	<i>ERI1 exoribonuclease family member 3</i>
ENSMMUG00000013514	709345	KMT5A	0,75	1,35E-02	<i>lysine methyltransferase 5A</i>
ENSMMUG00000004749	711027	PPARGC1B	-0,76	1,35E-02	<i>PPARG coactivator 1 beta</i>
ENSMMUG00000003295	699397	RPS4X	0,68	1,35E-02	<i>ribosomal protein S4 X-linked</i>
ENSMMUG00000052592	106994967	LOC106994967	1,05	1,35E-02	<i>mpv17-like protein</i>
ENSMMUG00000018039	717115	RNPC3	-1,05	1,35E-02	<i>RNA binding region (RNP1, RRM) containing 3</i>
ENSMMUG00000012801	713459	ZNF235	-1,26	1,35E-02	<i>zinc finger protein 235</i>
ENSMMUG00000022874	701920	LOC701920	-1,12	1,36E-02	<i>serpin peptidase inhibitor, clade B, member 6-like</i>
ENSMMUG00000010515	711485	ACADL	-1,29	1,36E-02	<i>acyl-CoA dehydrogenase long chain</i>
ENSMMUG00000017287	699207	PAT1	0,81	1,36E-02	<i>PAT1 homolog 1, processing body mRNA decay factor</i>
ENSMMUG00000016563	701974	PIK3C2B	-0,82	1,36E-02	<i>phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase catalytic subunit type 2 beta</i>
ENSMMUG00000057209	715388	LOC715388	1,17	1,36E-02	<i>ADP-ribosylation factor 2-like</i>
ENSMMUG00000011148	698047	COQ6	0,87	1,36E-02	<i>coenzyme Q6, monoxygenase</i>
ENSMMUG00000001389	704386	IRX3	0,87	1,36E-02	<i>iroquois homeobox 3</i>
ENSMMUG00000051644	694872	MED10	0,98	1,36E-02	<i>mediator complex subunit 10</i>
ENSMMUG00000006648	714961	RNF7	0,76	1,36E-02	<i>ring finger protein 7</i>
ENSMMUG00000004540	722912	FOXF2	0,94	1,37E-02	<i>forkhead box F2</i>
ENSMMUG00000031357	706361	ARL8A	0,87	1,37E-02	<i>ADP ribosylation factor like GTPase 8A</i>
ENSMMUG00000002211	693566	DCLK2	-0,83	1,37E-02	<i>doublecortin like kinase 2</i>
ENSMMUG00000004390	716878	FARSA	0,95	1,37E-02	<i>phenylalanyl-tRNA synthetase subunit alpha</i>
ENSMMUG00000045184	106998173	LOC106998173	-4,68	1,38E-02	N/A
ENSMMUG00000043450	709765	LOC709765	-1,31	1,38E-02	<i>Leucine-rich repeat flightless-interacting protein 1 pseudogene</i>
ENSMMUG00000003771	712491	UBL3	-1,11	1,39E-02	<i>ubiquitin like 3</i>

ENSMMUG00000056369	714400	SAP30L	0,88	1,39E-02	SAP30 like
-	107000940	LOC107000940	-1,09	1,40E-02	N/A
-	704056	LOC704056	4,50	1,40E-02	eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 2 pseudogene
ENSMMUG00000017906	718890	DNAJB1	0,83	1,42E-02	DnaJ heat shock protein family member B1
ENSMMUG00000012690	700247	MYZAP	-2,13	1,42E-02	myocardial zonula adherens protein
ENSMMUG00000016637	704333	SNTB2	-1,13	1,42E-02	syntrophin beta 2
ENSMMUG00000015689	613233	ADGRG1	1,23	1,42E-02	adhesion G protein-coupled receptor G1
-	106997532	LOC106997532	-1,20	1,42E-02	N/A
ENSMMUG00000011607	697077	NR4A2	2,88	1,43E-02	nuclear receptor subfamily 4 group A member 2
ENSMMUG00000000615	695881	CAPN15	0,95	1,43E-02	calpain 15
ENSMMUG00000007549	718844	RPS11	0,86	1,43E-02	ribosomal protein S11
ENSMMUG00000022874	702046	LOC702046	-1,04	1,43E-02	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 6-like
ENSMMUG00000002974	715071	ACP5	1,08	1,43E-02	acid phosphatase 5, tartrate resistant
-	717090	LOC717090	-1,80	1,43E-02	zinc finger protein 709-like
ENSMMUG00000021938	721973	NDEL1	0,80	1,44E-02	nudE neurodevelopment protein 1 like 1
ENSMMUG00000011042	701080	CD70	2,09	1,44E-02	CD70 molecule
ENSMMUG00000018399	703854	ENDOU	-1,58	1,44E-02	endonuclease, poly(U) specific
ENSMMUG00000013908	703030	ELOVL2	-0,97	1,44E-02	ELOVL fatty acid elongase 2
ENSMMUG000000041731	703759	TMEM86A	-0,86	1,44E-02	transmembrane protein 86A
ENSMMUG000000040816	704973	MRPL38	1,11	1,45E-02	mitochondrial ribosomal protein L38
ENSMMUG00000006828	715537	VARS1	1,03	1,45E-02	valyl-tRNA synthetase 1
ENSMMUG000000021012	698323	GPR155	-1,35	1,45E-02	G protein-coupled receptor 155
-	718752	LOC718752	-0,85	1,45E-02	leucine-rich repeat-containing protein 37A3-like
ENSMMUG00000015107	707809	SSH1	-0,82	1,45E-02	slingshot protein phosphatase 1
ENSMMUG00000010114	702775	RIN2	-0,86	1,45E-02	Ras and Rab interactor 2
ENSMMUG00000007189	703739	VSIG1	2,67	1,45E-02	V-set and immunoglobulin domain containing 1
ENSMMUG00000020803	701572	SAMD9L	-1,74	1,45E-02	sterile alpha motif domain containing 9 like
ENSMMUG000000059501	716657	PTGES	1,04	1,45E-02	prostaglandin E synthase
ENSMMUG00000019553	697991	HMMR	-1,54	1,45E-02	hyaluronan mediated motility receptor
ENSMMUG00000021718	677717	ANKS1A	-0,77	1,46E-02	ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1A
ENSMMUG00000005659	699516	RAD54B	-1,19	1,46E-02	RAD54 homolog B
ENSMMUG000000059619	697203	GVQW3	-2,19	1,46E-02	GVQW motif containing 3
ENSMMUG00000000974	718017	MSH2	-1,40	1,46E-02	mutS homolog 2
ENSMMUG00000001111	719751	METRNL	1,07	1,46E-02	meteorin like, glial cell differentiation regulator
ENSMMUG00000020034	706860	MORN4	1,25	1,46E-02	MORN repeat containing 4
ENSMMUG00000009420	713457	DHRS12	-1,11	1,46E-02	dehydrogenase/reductase 12
ENSMMUG00000017440	697968	IRX5	2,18	1,46E-02	iroquois homeobox 5
ENSMMUG00000003084	710485	CARD9	3,32	1,47E-02	caspase recruitment domain family member 9
ENSMMUG000000048630	715456	LIF	0,86	1,47E-02	LIF interleukin 6 family cytokine
ENSMMUG000000051397	696991	DCUN1D3	0,77	1,47E-02	defective in cullin neddylation 1 domain containing 3
ENSMMUG00000013071	701579	UCHL1	0,86	1,47E-02	ubiquitin C-terminal hydrolase L1
-	106999488	LOC106999488	-1,33	1,47E-02	thioredoxin, mitochondrial pseudogene
ENSMMUG00000037667	713250	LOC713250	-1,00	1,47E-02	high mobility group protein B1-like
-	717763	LOC717763	1,59	1,49E-02	40S ribosomal protein S28 pseudogene
-	698792	LOC698792	1,07	1,50E-02	40S ribosomal protein SA-like
ENSMMUG00000018884	709955	ZNF559	-0,91	1,50E-02	zinc finger protein 559
ENSMMUG00000015466	693782	PGAM5	0,89	1,51E-02	PGAM family member 5, mitochondrial serine/threonine protein phosphatase
ENSMMUG00000061268	696149	PLAG1	-1,22	1,51E-02	PLAG1 zinc finger
ENSMMUG00000002505	700355	VPS9D1	1,02	1,51E-02	VPS9 domain containing 1
-	106997897	LOC106997897	4,47	1,51E-02	N/A
ENSMMUG00000004112	697439	GPR83	-0,99	1,52E-02	G protein-coupled receptor 83
-	106995288	N/A	-1,68	1,53E-02	N/A
ENSMMUG000000045507	700543	SMIM8	-1,14	1,53E-02	small integral membrane protein 8
ENSMMUG00000023310	693680	TSPAN12	-1,12	1,53E-02	tetraspanin 12
-	714656	LOC714656	1,28	1,53E-02	40S ribosomal protein SA-like
ENSMMUG00000008833	714385	HGS	1,04	1,53E-02	hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate
ENSMMUG00000018265	716934	PRR5L	-0,78	1,54E-02	proline rich 5 like
ENSMMUG00000006598	722274	EEF1G	0,75	1,54E-02	eukaryotic translation elongation factor 1 gamma
ENSMMUG00000006984	699629	FBXO33	-0,88	1,54E-02	F-box protein 33
ENSMMUG00000014287	698276	SELENOI	1,20	1,54E-02	selenoprotein I
ENSMMUG000000049301	722350	DAGLA	-0,80	1,54E-02	diacylglycerol lipase alpha
ENSMMUG00000006525	713694	MRPS18B	0,86	1,55E-02	mitochondrial ribosomal protein S18B
ENSMMUG00000013888	718202	NOP56	0,76	1,55E-02	NOP56 ribonucleoprotein

Anexos

ENSMMUG00000021663	710587	PCYOX1L	-1,15	1,56E-02	<i>prenylcysteine oxidase 1 like</i>
ENSMMUG0000000485	721021	SHC2	1,01	1,56E-02	<i>SHC adaptor protein 2</i>
ENSMMUG00000014256	710959	TMSB4X	-0,45	1,56E-02	<i>thymosin beta 4 X-linked</i>
ENSMMUG00000019414	701524	ZFH4	-1,06	1,56E-02	<i>zinc finger homeobox 4</i>
ENSMMUG00000052336	709333	CHST3	0,87	1,56E-02	<i>carbohydrate sulfotransferase 3</i>
ENSMMUG00000042066	707162	AKAP5	-1,33	1,56E-02	<i>A-kinase anchoring protein 5</i>
ENSMMUG00000015580	707704	TXLNA	0,79	1,56E-02	<i>taxilin alpha</i>
ENSMMUG00000002316	677708	PCMTD2	-0,96	1,56E-02	<i>protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase domain containing 2</i>
ENSMMUG00000022598	722044	RASGRP2	-3,20	1,57E-02	<i>RAS guanyl releasing protein 2</i>
ENSMMUG00000010576	697998	CEP170B	0,92	1,57E-02	<i>centrosomal protein 170B</i>
ENSMMUG00000031831	712627	IL23A	1,88	1,57E-02	<i>interleukin 23 subunit alpha</i>
-	106997921	LOC106997921	-1,50	1,57E-02	<i>10 kDa heat shock protein, mitochondrial pseudogene</i>
ENSMMUG00000060033	694567	PSMB7	0,98	1,57E-02	<i>proteasome 20S subunit beta 7</i>
ENSMMUG00000023136	719851	ZNF613	-1,40	1,57E-02	<i>zinc finger protein 613</i>
ENSMMUG00000001996	719824	F11R	-0,81	1,57E-02	<i>F11 receptor</i>
ENSMMUG00000003332	706188	ZKSCAN8	-1,33	1,57E-02	<i>zinc finger with KRAB and SCAN domains 8</i>
ENSMMUG00000039762	701663	MYORG	-0,87	1,58E-02	<i>myogenesis regulating glycosidase</i>
-	106994587	N/A	4,59	1,58E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000001511	716533	KIF20A	-1,06	1,59E-02	<i>kinesin family member 20A</i>
ENSMMUG00000000529	695367	GPC6	-0,99	1,59E-02	<i>glypican 6</i>
ENSMMUG00000061265	100429989	CISD2	0,73	1,59E-02	<i>CDGSH iron sulfur domain 2</i>
ENSMMUG00000015084	715265	LAMC1	-0,75	1,59E-02	<i>laminin subunit gamma 1</i>
ENSMMUG00000023587	713829	CXCR6	-1,35	1,59E-02	<i>C-X-C motif chemokine receptor 6</i>
ENSMMUG00000016479	711551	ZMYM1	-1,02	1,59E-02	<i>zinc finger MYM-type containing 1</i>
-	106994834	N/A	-4,49	1,60E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000002899	707102	FUBP1	-1,04	1,60E-02	<i>far upstream element binding protein 1</i>
ENSMMUG00000009108	100428978	LOC100428978	1,20	1,60E-02	<i>macrophage migration inhibitory factor-like</i>
ENSMMUG00000060597	710123	ZNF367	-1,23	1,60E-02	<i>zinc finger protein 367</i>
ENSMMUG00000020935	697536	SLC12A6	-0,85	1,60E-02	<i>solute carrier family 12 member 6</i>
ENSMMUG00000009180	701834	THAP6	-1,08	1,60E-02	<i>THAP domain containing 6</i>
ENSMMUG00000021571	712507	ERH	0,73	1,61E-02	<i>ERH mRNA splicing and mitosis factor</i>
ENSMMUG00000020226	706172	WSB1	-1,03	1,61E-02	<i>WD repeat and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000015744	706279	ZNF302	-1,25	1,61E-02	<i>zinc finger protein 302</i>
ENSMMUG00000002131	710020	AUP1	0,89	1,61E-02	<i>AUP1 lipid droplet regulating VLDL assembly factor</i>
ENSMMUG00000014509	701039	IMPDH1	0,86	1,61E-02	<i>inosine monophosphate dehydrogenase 1</i>
ENSMMUG00000049373	703993	LRRN1	-1,12	1,61E-02	<i>leucine rich repeat neuronal 1</i>
ENSMMUG00000008387	654491	DPP4	-1,13	1,61E-02	<i>dipeptidyl peptidase 4</i>
ENSMMUG00000014106	715745	MAPK12	1,30	1,61E-02	<i>mitogen-activated protein kinase 12</i>
ENSMMUG00000040207	100428427	DCDC2B	-1,54	1,62E-02	<i>doublecortin domain containing 2B</i>
ENSMMUG00000047960	709478	SVEP1	-0,88	1,62E-02	<i>sushi, von Willebrand factor type A, EGF and pentraxin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000023418	719210	NR1H2	1,02	1,62E-02	<i>nuclear receptor subfamily 1 group H member 2</i>
ENSMMUG00000019104	718782	FAM200A	-1,04	1,63E-02	<i>family with sequence similarity 200 member A</i>
ENSMMUG00000023236	701720	CHIC1	-1,12	1,63E-02	<i>cysteine rich hydrophobic domain 1</i>
ENSMMUG00000012056	699570	SMC6	-1,55	1,63E-02	<i>structural maintenance of chromosomes 6</i>
ENSMMUG00000006720	717258	RTCB	0,88	1,63E-02	<i>RNA 2',3'-cyclic phosphate and 5'-OH ligase</i>
ENSMMUG00000039944	711350	RASGRF2	-1,18	1,63E-02	<i>Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 2</i>
ENSMMUG00000018776	716761	FAU	1,04	1,64E-02	<i>FAU ubiquitin like and ribosomal protein S30 fusion</i>
-	100463440	TRNAP-UGG	2,14	1,64E-02	<i>transfer RNA proline (anticodon UGG)</i>
ENSMMUG00000044229	694640	POU6F1	1,27	1,65E-02	<i>POU class 6 homeobox 1</i>
ENSMMUG00000000431	712929	MAB21L3	2,39	1,65E-02	<i>mab-21 like 3</i>
ENSMMUG00000000350	100426213	BIVM	-1,26	1,66E-02	<i>basic, immunoglobulin-like variable motif containing</i>
ENSMMUG00000064975	100423743	ZNF221	-1,24	1,66E-02	<i>zinc finger protein 221</i>
ENSMMUG00000002187	703299	FKBP7	-1,63	1,66E-02	<i>FKBP prolyl isomerase 7</i>
ENSMMUG00000011810	711867	FAT4	-1,14	1,67E-02	<i>FAT atypical cadherin 4</i>
ENSMMUG00000042832	716825	ZFP62	-1,06	1,67E-02	<i>ZFP62 zinc finger protein</i>
ENSMMUG00000031391	696583	RBM38	1,14	1,67E-02	<i>RNA binding motif protein 38</i>
ENSMMUG00000010976	713680	CACFD1	-1,89	1,67E-02	<i>Calcium channel flower domain containing 1</i>
ENSMMUG00000021259	710830	CGN	-1,10	1,67E-02	<i>cingulin</i>
ENSMMUG00000021364	694999	GLCE	-1,27	1,67E-02	<i>glucuronic acid epimerase</i>
ENSMMUG00000000320	698140	RENBP	1,21	1,67E-02	<i>renin binding protein</i>
-	100463446	TRNAA-AGC	1,21	1,67E-02	<i>transfer RNA alanine (anticodon AGC)</i>
ENSMMUG00000015744	106992423	ZNF181	-1,20	1,67E-02	<i>zinc finger protein 181</i>
ENSMMUG00000001690	709538	CNN3	-0,88	1,67E-02	<i>calponin 3</i>
ENSMMUG00000019462	707756	ITGAV	-1,17	1,68E-02	<i>integrin subunit alpha V</i>
ENSMMUG00000001992	703789	FAM8A1	-0,96	1,68E-02	<i>family with sequence similarity 8 member A1</i>
ENSMMUG00000012276	695823	ARHGAP11A	-1,38	1,68E-02	<i>Rho GTPase activating protein 11A</i>

-	106998375	LOC106998375	-1,03	1,69E-02	N/A
ENSMMUG00000021600	695091	BMP6	-1,21	1,69E-02	<i>bone morphogenetic protein 6</i>
ENSMMUG00000048526	695593	CLIP2	1,12	1,69E-02	<i>CAP-Gly domain containing linker protein 2</i>
ENSMMUG00000048710	721284	HIC1	1,90	1,69E-02	<i>HIC ZBTB transcriptional repressor 1</i>
ENSMMUG00000007510	720828	TALDO1	0,98	1,69E-02	<i>transaldolase 1</i>
ENSMMUG00000013099	706783	PAPPA	0,98	1,70E-02	<i>pappalysin 1</i>
ENSMMUG00000015260	704461	PRSS12	-0,98	1,70E-02	<i>serine protease 12</i>
ENSMMUG000000052198	711996	FBXW4	0,97	1,70E-02	<i>F-box and WD repeat domain containing 4</i>
ENSMMUG00000056663	715882	MLANA	1,16	1,70E-02	<i>melan-A</i>
-	106996344	LOC106996344	1,32	1,70E-02	N/A
ENSMMUG00000013767	709565	BIRC5	-1,14	1,71E-02	<i>baculoviral IAP repeat containing 5</i>
ENSMMUG00000006039	701115	GPR176	0,85	1,71E-02	<i>G protein-coupled receptor 176</i>
ENSMMUG00000015533	693611	LOC693611	-1,27	1,71E-02	<i>zinc finger protein 493</i>
ENSMMUG00000006609	100141395	MIC1	0,96	1,71E-02	<i>MIC class I antigen</i>
ENSMMUG000000005119	713216	HM13	1,00	1,72E-02	<i>histocompatibility minor 13</i>
ENSMMUG00000020694	697741	RAB27A	-1,35	1,72E-02	<i>RAB27A, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000004387	705118	RNF19A	-1,09	1,72E-02	<i>ring finger protein 19A, RBR E3 ubiquitin protein ligase</i>
-	707966	LOC707966	-1,23	1,73E-02	<i>dystrophin-like</i>
ENSMMUG00000002818	708564	CCDC66	-0,99	1,74E-02	<i>coiled-coil domain containing 66</i>
ENSMMUG00000002212	693823	LRBA	-0,95	1,74E-02	<i>LPS responsive beige-like anchor protein</i>
ENSMMUG00000019689	709063	CCDC141	-1,64	1,75E-02	<i>Coiled-coil domain containing 141</i>
ENSMMUG00000007661	693315	EDIL3	-1,07	1,75E-02	<i>EGF like repeats and discoidin domains 3</i>
ENSMMUG00000057796	700316	HCFC2	-1,10	1,75E-02	<i>host cell factor C2</i>
ENSMMUG00000010615	714287	GALNT10	-0,67	1,76E-02	<i>polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 10</i>
ENSMMUG00000002728	709107	INO80B	0,94	1,76E-02	<i>INO80 complex subunit B</i>
ENSMMUG00000012819	699394	PDK3	-1,01	1,77E-02	<i>pyruvate dehydrogenase kinase 3</i>
ENSMMUG00000015417	693454	RGS20	1,33	1,77E-02	<i>regulator of G protein signaling 20</i>
ENSMMUG000000050185	100429145	LOC100429145	1,34	1,77E-02	<i>contactin-associated protein-like 4</i>
ENSMMUG00000023416	700598	IGF2BP2	0,72	1,77E-02	<i>insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2</i>
ENSMMUG00000001143	716771	CLDN3	3,15	1,78E-02	<i>claudin 3</i>
ENSMMUG00000020530	714878	ZNF397	-1,05	1,78E-02	<i>zinc finger protein 397</i>
ENSMMUG00000000886	711788	RRS1	0,97	1,78E-02	<i>ribosome biogenesis regulator 1 homolog</i>
ENSMMUG00000044784	697196	SPRED2	1,05	1,78E-02	<i>sprouty related EVH1 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000040144	706002	RNF141	-1,30	1,78E-02	<i>ring finger protein 141</i>
ENSMMUG00000013866	700176	INTS11	0,96	1,79E-02	<i>integrator complex subunit 11</i>
ENSMMUG00000015585	703122	GPT	-2,57	1,79E-02	<i>glutamic--pyruvic transaminase</i>
ENSMMUG00000021531	706251	ANP32E	-1,31	1,79E-02	<i>acidic nuclear phosphoprotein 32 family member E</i>
ENSMMUG00000005283	699445	SFT2D2	-0,82	1,79E-02	<i>SFT2 domain containing 2</i>
-	711295	LOC711295	0,83	1,80E-02	N/A
ENSMMUG00000017111	718576	LOC718576	-0,84	1,80E-02	<i>caspase recruitment domain-containing protein 8</i>
ENSMMUG00000002197	717640	GABARAPL1	0,82	1,80E-02	<i>GABA type A receptor associated protein like 1</i>
ENSMMUG00000023227	701467	CDKL2	-1,29	1,80E-02	<i>cyclin dependent kinase like 2</i>
ENSMMUG00000022404	694164	APAF1	-0,97	1,80E-02	<i>apoptotic peptidase activating factor 1</i>
ENSMMUG00000009332	720399	LOC720399	-0,82	1,80E-02	<i>3-keto-steroid reductase</i>
ENSMMUG00000018703	699919	IRAK1	0,95	1,80E-02	<i>interleukin 1 receptor associated kinase 1</i>
ENSMMUG00000048882	100429459	KIAA0408	-1,43	1,81E-02	<i>KIAA0408</i>
ENSMMUG00000043369	696475	PGAP1	-1,21	1,81E-02	<i>post-GPI attachment to proteins inositol deacylase 1</i>
ENSMMUG00000009038	703527	TTN	-1,65	1,82E-02	<i>titin</i>
ENSMMUG00000000382	694114	SPAG16	-0,86	1,82E-02	<i>sperm associated antigen 16</i>
-	100429116	LOC100429116	-4,64	1,82E-02	<i>small integral membrane protein 15-like</i>
ENSMMUG00000023272	720244	LOC720244	-1,21	1,82E-02	<i>zinc finger protein 83</i>
ENSMMUG00000040085	721420	SLC33A1	0,85	1,82E-02	<i>solute carrier family 33 member 1</i>
ENSMMUG00000000712	695557	CDH6	-0,92	1,83E-02	<i>cadherin 6</i>
ENSMMUG00000003383	574173	NXPH3	-2,12	1,83E-02	<i>neurexophilin 3</i>
ENSMMUG00000003124	695871	HAUS1	-1,09	1,83E-02	<i>HAUS augmin like complex subunit 1</i>
ENSMMUG00000007057	106995225	SPIN4	-1,73	1,83E-02	<i>spindlin family member 4</i>
-	106992473	LOC106992473	-1,95	1,83E-02	<i>A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 7</i>
ENSMMUG00000021156	710708	ULK2	-0,84	1,83E-02	<i>unc-51 like autophagy activating kinase 2</i>
-	106994260	LOC106994260	-1,35	1,84E-02	N/A
-	107001017	LOC107001017	4,40	1,84E-02	<i>putative uncharacterized protein C1orf196</i>
ENSMMUG00000025560	114674252	LOC114674252	4,76	1,84E-02	<i>small nucleolar RNA SNORD37</i>
-	695543	LOC695543	1,00	1,84E-02	<i>cocaine esterase</i>
ENSMMUG00000017211	100533472	PPAN	1,04	1,84E-02	<i>Peter pan homolog</i>
ENSMMUG00000042809	695477	MYDGF	0,92	1,85E-02	<i>myeloid derived growth factor</i>
ENSMMUG00000010205	714693	PHB2	0,87	1,85E-02	<i>prohibitin 2</i>
ENSMMUG00000041101	722026	PPP2R5B	0,89	1,85E-02	<i>protein phosphatase 2 regulatory subunit B'beta</i>
ENSMMUG00000020743	693376	CETN2	-0,88	1,85E-02	<i>centrin 2</i>

Anexos

ENSMMUG00000014066	708036	ZNF81	-1,22	1,85E-02	<i>zinc finger protein 81</i>
ENSMMUG00000016485	701850	TNFRSF11B	-1,49	1,86E-02	<i>TNF receptor superfamily member 11b</i>
ENSMMUG00000022148	715796	METTL1	0,94	1,87E-02	<i>methyltransferase 1, tRNA methylguanosine</i>
ENSMMUG00000040177	713616	ATAD5	-1,31	1,87E-02	<i>ATPase family AAA domain containing 5</i>
ENSMMUG00000021914	699833	SPON1	1,18	1,87E-02	<i>spodin 1</i>
ENSMMUG00000019376	697583	TIMM50	1,02	1,87E-02	<i>translocase of inner mitochondrial membrane 50</i>
ENSMMUG00000020213	712550	LTBR	0,95	1,87E-02	<i>lymphotoxin beta receptor</i>
-	702386	LOC702386	-1,83	1,88E-02	<i>keratin, type II cytoskeletal 8 pseudogene</i>
ENSMMUG00000023490	699208	CCDC34	-1,45	1,88E-02	<i>coiled-coil domain containing 34</i>
ENSMMUG00000048737	697835	GADD45G	1,27	1,88E-02	<i>growth arrest and DNA damage inducible gamma</i>
-	106997494	LOC106997494	-2,09	1,88E-02	<i>GTP:AMP phosphotransferase AK3</i>
ENSMMUG00000000943	698126	ERLIN2	-0,77	1,88E-02	<i>ER lipid raft associated 2</i>
ENSMMUG00000006356	694229	CORO2B	0,77	1,88E-02	<i>coronin 2B</i>
-	106998312	LOC106998312	-2,12	1,88E-02	N/A
ENSMMUG00000006641	100430610	C2CD5	-1,12	1,88E-02	<i>C2 calcium dependent domain containing 5</i>
ENSMMUG00000002768	712463	NREP	-0,81	1,89E-02	<i>neuronal regeneration related protein</i>
ENSMMUG00000010495	701320	MAPKAPK3	0,93	1,89E-02	<i>MAPK activated protein kinase 3</i>
ENSMMUG00000038861	711014	TIMM13	0,91	1,89E-02	<i>Translocase of inner mitochondrial membrane 13</i>
ENSMMUG00000007390	716769	IL20RB	4,42	1,89E-02	<i>interleukin 20 receptor subunit beta</i>
ENSMMUG00000018321	705437	RPN1	0,80	1,90E-02	<i>ribophorin I</i>
ENSMMUG00000013237	708419	RPS12	0,75	1,90E-02	<i>ribosomal protein S12</i>
ENSMMUG00000019290	708524	STK32A	1,52	1,90E-02	<i>serine/threonine kinase 32A</i>
ENSMMUG00000003697	699738	INPP4B	-1,26	1,91E-02	<i>inositol polyphosphate-4-phosphatase type II B</i>
ENSMMUG000000046999	100423566	LOC100423566	0,79	1,91E-02	<i>Coatomer subunit gamma-1 pseudogene</i>
ENSMMUG00000021762	574378	TLR3	-1,58	1,92E-02	<i>toll like receptor 3</i>
ENSMMUG00000000937	722202	ADAMTS13	-1,84	1,92E-02	<i>ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 13</i>
ENSMMUG00000004341	708228	MAX	0,77	1,92E-02	<i>MYC associated factor X</i>
ENSMMUG00000009850	704864	CASP4	0,75	1,92E-02	<i>caspase 4</i>
ENSMMUG000000061296	700038	ZNF391	-1,30	1,92E-02	<i>zinc finger protein 391</i>
ENSMMUG00000008230	698589	PGM5	-0,93	1,94E-02	<i>phosphoglucomutase 5</i>
ENSMMUG00000019902	699972	AMFR	0,88	1,94E-02	<i>autocrine motility factor receptor</i>
ENSMMUG00000022520	714643	KLC2	1,02	1,95E-02	<i>kinesin light chain 2</i>
ENSMMUG00000006063	693281	FBX03	-1,11	1,96E-02	<i>F-box protein 3</i>
ENSMMUG00000009019	695748	RPS3	0,95	1,97E-02	<i>ribosomal protein S3</i>
ENSMMUG00000015175	701211	MCCC2	-0,73	1,98E-02	<i>methylcrotonyl-CoA carboxylase subunit 2</i>
ENSMMUG00000011038	712381	FZD2	-0,83	1,98E-02	<i>frizzled class receptor 2</i>
ENSMMUG00000023159	693477	ZNF738	-1,04	1,98E-02	<i>zinc finger protein 431-like</i>
ENSMMUG00000005430	707483	NR2F2	-0,83	1,98E-02	<i>nuclear receptor subfamily 2 group F member 2</i>
ENSMMUG00000002069	100423536	MSI2	-0,88	1,98E-02	<i>musashi RNA binding protein 2</i>
ENSMMUG00000019884	704595	NKAIN1	1,18	1,99E-02	<i>sodium/potassium transporting ATPase interacting 1</i>
ENSMMUG00000016180	701699	MRPS30	0,74	2,00E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein S30</i>
ENSMMUG00000017211	100533473	P2RY11	2,02	2,00E-02	<i>purinergic receptor P2Y11</i>
ENSMMUG00000014573	711395	DDAH1	-1,07	2,00E-02	<i>dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1</i>
ENSMMUG00000030244	708215	CACNA2D1	-1,15	2,01E-02	<i>calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 1</i>
ENSMMUG00000001097	705723	GSTZ1	0,80	2,01E-02	<i>glutathione S-transferase zeta 1</i>
ENSMMUG000000056894	717164	CKS1B	0,98	2,01E-02	<i>CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B</i>
ENSMMUG00000004553	711587	SLC35A2	0,86	2,02E-02	<i>solute carrier family 35 member A2</i>
ENSMMUG00000043585	699276	STAG2	-1,30	2,02E-02	<i>stromal antigen 2</i>
ENSMMUG00000001792	718011	KCNJ14	1,76	2,02E-02	<i>potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 14</i>
ENSMMUG00000019742	702324	ZNF512	-0,86	2,02E-02	<i>zinc finger protein 512</i>
ENSMMUG00000010582	711581	CDCA2	-1,35	2,02E-02	<i>cell division cycle associated 2</i>
ENSMMUG00000008795	702179	PKD2	-0,99	2,02E-02	<i>polycystin 2, transient receptor potential cation channel</i>
ENSMMUG00000021072	695775	CEP162	-1,62	2,02E-02	<i>centrosomal protein 162</i>
ENSMMUG00000018648	711492	ZNF594	-1,12	2,03E-02	<i>zinc finger protein 594</i>
ENSMMUG00000005509	699352	TMEM50B	-0,85	2,04E-02	<i>transmembrane protein 50B</i>
ENSMMUG00000001715	716820	ZNF627	-1,04	2,04E-02	<i>zinc finger protein 627</i>
ENSMMUG00000006754	715451	TTC4	0,79	2,04E-02	<i>tetratricopeptide repeat domain 4</i>
-	696192	LOC696192	-1,95	2,05E-02	<i>arf-GAP with GTPase, ANK repeat and PH domain-containing protein 5-lik</i>
ENSMMUG00000006957	706816	UNG	0,85	2,05E-02	<i>uracil DNA glycosylase</i>
ENSMMUG00000013501	715923	CD68	0,82	2,05E-02	<i>CD68 molecule</i>
ENSMMUG00000015422	702506	FCHO2	-0,99	2,07E-02	<i>FCH and mu domain containing endocytic adaptor 2</i>
ENSMMUG00000002779	713994	CHST2	1,13	2,07E-02	<i>carbohydrate sulfotransferase 2</i>
ENSMMUG00000006842	696721	DCDC1	-2,03	2,07E-02	<i>doublecortin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000019995	714717	AKT3	-0,99	2,08E-02	<i>AKT serine/threonine kinase 3</i>

ENSMMUG00000022386	711846	NXT1	1,27	2,08E-02	<i>nuclear transport factor 2 like export factor 1</i>
ENSMMUG00000003164	720361	GATAD2A	0,89	2,09E-02	<i>GATA zinc finger domain containing 2A</i>
ENSMMUG00000029276	697174	ACOT6	-1,71	2,09E-02	<i>acyl-CoA thioesterase 6</i>
ENSMMUG00000004708	716230	SUPT6H	0,86	2,09E-02	<i>SPT6 homolog, histone chaperone and transcription elongation factor</i>
ENSMMUG00000006656	100689487	TMEM258	0,91	2,09E-02	<i>transmembrane protein 258</i>
ENSMMUG00000009428	713182	MTMR10	-0,91	2,09E-02	<i>myotubularin related protein 10</i>
ENSMMUG00000005526	712415	HLTF	-1,37	2,09E-02	<i>helicase like transcription factor</i>
ENSMMUG00000016856	698688	OGFR	0,93	2,09E-02	<i>opioid growth factor receptor</i>
ENSMMUG000000062729	714230	WDR4	0,81	2,09E-02	<i>WD repeat domain 4</i>
ENSMMUG00000022329	709227	LSS	-0,84	2,10E-02	<i>lanosterol synthase</i>
ENSMMUG00000007470	703442	CDK14	-1,25	2,10E-02	<i>cyclin dependent kinase 14</i>
ENSMMUG00000006973	705405	DYNC211	-0,97	2,10E-02	<i>dynein 2 intermediate chain 1</i>
ENSMMUG00000020580	697345	RPGRIP1L	-1,18	2,11E-02	<i>RPGRIP1 like</i>
ENSMMUG00000014086	701700	RGMB	0,80	2,11E-02	<i>repulsive guidance molecule BMP co-receptor b</i>
ENSMMUG00000012590	694598	RWDD2A	0,83	2,11E-02	<i>RWD domain containing 2A</i>
ENSMMUG00000012799	719330	RFNG	0,97	2,11E-02	<i>RFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
ENSMMUG00000051869	718912	ARSG	-1,02	2,12E-02	<i>arylsulfatase G</i>
ENSMMUG00000023165	695019	GALNT6	-1,42	2,13E-02	<i>polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6</i>
ENSMMUG00000004860	707420	FST	-0,88	2,13E-02	<i>folistatin</i>
ENSMMUG00000016335	710731	PALMD	-1,30	2,13E-02	<i>palmdephin</i>
ENSMMUG00000022296	720296	TFPT	1,10	2,13E-02	<i>TCF3 fusion partner</i>
ENSMMUG00000013069	699101	UBE2E2	0,88	2,13E-02	<i>ubiquitin conjugating enzyme E2 E2</i>
ENSMMUG00000019420	712610	ELK1	0,85	2,14E-02	<i>ETS transcription factor ELK1</i>
ENSMMUG00000006855	697011	ACOT2	-0,91	2,16E-02	<i>acyl-CoA thioesterase 2</i>
ENSMMUG00000018901	712132	FGD6	-0,92	2,16E-02	<i>FYVE, RhoGEF and PH domain containing 6</i>
ENSMMUG00000016549	708084	MMP9	-1,53	2,16E-02	<i>matrix metalloproteinase 9</i>
-	699522	N/A	0,75	2,16E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000020037	702822	AMHR2	4,41	2,16E-02	<i>anti-Mullerian hormone receptor type 2</i>
ENSMMUG00000000735	716913	NELFE	0,89	2,16E-02	<i>negative elongation factor complex member E</i>
ENSMMUG00000011789	699012	HHEX	0,81	2,16E-02	<i>hematopoietically expressed homeobox</i>
-	106993361	LOC106993361	-1,14	2,17E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000005417	696331	IL2RB	4,97	2,17E-02	<i>interleukin 2 receptor subunit beta</i>
ENSMMUG00000022685	702293	HSP90AB1	0,51	2,17E-02	<i>heat shock protein 90 alpha family class B member 1</i>
-	106992912	LOC106992912	-1,45	2,18E-02	<i>N/A</i>
-	106994840	LOC106994840	-1,04	2,18E-02	<i>zinc finger protein 813-like</i>
ENSMMUG00000001359	693594	CAPRIN2	-1,01	2,18E-02	<i>caprin family member 2</i>
ENSMMUG00000000446	699118	DNAJC21	-0,96	2,18E-02	<i>DnaJ heat shock protein family member C21</i>
ENSMMUG00000004013	711352	C6H5orf24	-0,99	2,18E-02	<i>chromosome 6 C5orf24 homolog</i>
ENSMMUG00000001949	710219	CCDC191	-1,14	2,19E-02	<i>coiled-coil domain containing 191</i>
ENSMMUG00000009672	713752	APBA3	1,05	2,19E-02	<i>amyloid beta precursor protein binding family A member 3</i>
ENSMMUG00000006567	702111	LAMB1	-0,95	2,19E-02	<i>laminin subunit beta 1</i>
ENSMMUG00000019443	699733	STX11	0,90	2,20E-02	<i>syntaxin 11</i>
ENSMMUG00000022339	714097	MED22	0,88	2,20E-02	<i>mediator complex subunit 22</i>
ENSMMUG00000010847	702997	DKK1	0,70	2,20E-02	<i>dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1</i>
-	100427274	LOC100427274	-1,07	2,20E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG000000061392	706054	TUB	-0,84	2,21E-02	<i>TUB bipartite transcription factor</i>
ENSMMUG00000003216	710132	ZMAT3	-1,19	2,21E-02	<i>zinc finger matrin-type 3</i>
ENSMMUG00000013650	698900	SLC6A15	4,69	2,21E-02	<i>solute carrier family 6 member 15</i>
ENSMMUG00000019270	717688	MTO1	0,69	2,22E-02	<i>mitochondrial tRNA translation optimization 1</i>
ENSMMUG00000008287	700322	EIF2B4	0,87	2,22E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 2B subunit delta</i>
ENSMMUG00000020948	718700	TMEM19	-0,89	2,22E-02	<i>transmembrane protein 19</i>
ENSMMUG00000001121	710861	ZNF747	0,90	2,23E-02	<i>zinc finger protein 747</i>
ENSMMUG00000020511	706154	FASTKD1	-0,94	2,24E-02	<i>FAST kinase domains 1</i>
ENSMMUG00000028923	704686	NTAQ1	1,09	2,24E-02	<i>N-terminal glutamine amidase 1</i>
ENSMMUG00000005346	700363	PHACTR2	-1,24	2,24E-02	<i>phosphatase and actin regulator 2</i>
ENSMMUG00000056624	704173	LOC704173	0,98	2,24E-02	<i>ras-related protein Rab-4B</i>
ENSMMUG00000020234	719951	LOC719951	-1,08	2,25E-02	<i>zinc finger protein 610</i>
ENSMMUG00000008121	697236	RTN4IP1	-1,04	2,25E-02	<i>reticulon 4 interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000017217	714726	EIF3G	0,90	2,26E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 3 subunit G</i>
ENSMMUG00000007292	704667	METTL14	-1,32	2,26E-02	<i>methyltransferase 14, N6-adenosine-methyltransferase subunit</i>
ENSMMUG00000010514	714045	HSF1	0,91	2,27E-02	<i>solute carrier family 6 member 20</i>
ENSMMUG00000000397	715685	LOC715685	-0,94	2,27E-02	<i>AFG3-like protein 1</i>
ENSMMUG00000008966	716070	LOC716070	-1,12	2,27E-02	<i>Fanconi anemia group D2 protein</i>
ENSMMUG00000013499	106993879	EIF4A1	0,69	2,27E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 4A1</i>

Anexos

ENSMMUG00000057828	705970	FGF1	-0,98	2,27E-02	<i>fibroblast growth factor 1</i>
ENSMMUG00000022305	722198	ARHGEF1	0,92	2,27E-02	<i>Rho guanine nucleotide exchange factor 1</i>
ENSMMUG00000009111	664735	TCOF1	0,77	2,27E-02	<i>treacle ribosome biogenesis factor 1</i>
ENSMMUG00000020930	697390	REEP1	-1,51	2,27E-02	<i>receptor accessory protein 1</i>
ENSMMUG00000014907	703490	CYP51A1	-1,05	2,27E-02	<i>cytochrome P450 family 51 subfamily A member 1</i>
ENSMMUG00000010478	664732	DSTYK	-0,79	2,27E-02	<i>dual serine/threonine and tyrosine protein kinase</i>
ENSMMUG00000005300	698473	DUSP7	0,89	2,28E-02	<i>dual specificity phosphatase 7</i>
ENSMMUG00000007109	705864	DVL1	0,88	2,28E-02	<i>dishevelled segment polarity protein 1</i>
ENSMMUG00000009477	702237	KIF26A	4,68	2,28E-02	<i>kinesin family member 26A</i>
ENSMMUG00000008214	707845	NEMF	-1,11	2,28E-02	<i>nuclear export mediator factor</i>
ENSMMUG00000048072	717805	FKBP2	0,82	2,28E-02	<i>FKBP prolyl isomerase 2</i>
-	106998368	N/A	0,79	2,28E-02	N/A
ENSMMUG00000000422	707504	RPL12	0,81	2,29E-02	<i>ribosomal protein L12</i>
ENSMMUG00000020005	717939	SLC23A2	0,79	2,29E-02	<i>solute carrier family 23 member 2</i>
-	106998655	N/A	-1,33	2,30E-02	N/A
ENSMMUG00000013753	106992260	USP9X	-1,33	2,30E-02	<i>ubiquitin specific peptidase 9 X-linked</i>
ENSMMUG00000007338	698683	TXNIP	-0,51	2,30E-02	<i>thioredoxin interacting protein</i>
ENSMMUG00000000477	703967	RAPGEF3	-0,97	2,30E-02	<i>Rap guanine nucleotide exchange factor 3</i>
ENSMMUG00000016746	696072	ERI2	-1,06	2,31E-02	<i>ERI1 exoribonuclease family member 2</i>
-	106999468	LOC106999468	3,02	2,31E-02	N/A
ENSMMUG00000039735	100498655	FLYWCH2	0,91	2,31E-02	<i>FLYWCH family member 2</i>
ENSMMUG00000005357	701878	MAST4	0,75	2,31E-02	<i>microtubule associated serine/threonine kinase family member 4</i>
ENSMMUG000000056425	694200	NCEH1	-0,86	2,31E-02	<i>neutral cholesterol ester hydrolase 1</i>
ENSMMUG00000007213	707859	SPATA17	-4,38	2,31E-02	<i>spermatogenesis associated 17</i>
ENSMMUG00000019112	698571	GRIN2B	-1,79	2,32E-02	<i>glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B</i>
ENSMMUG00000013582	711220	FER	-1,20	2,32E-02	<i>FER tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000002907	697898	CTDSPL	-0,81	2,32E-02	<i>CTD small phosphatase like</i>
ENSMMUG00000007255	710514	MAP1A	-0,75	2,32E-02	<i>microtubule associated protein 1A</i>
ENSMMUG00000003569	695903	ARRDC3	-1,07	2,32E-02	<i>arrestin domain containing 3</i>
ENSMMUG00000001722	697127	FAM172A	-0,95	2,32E-02	<i>family with sequence similarity 172 member A</i>
ENSMMUG00000008727	708312	GABPA	-1,11	2,32E-02	<i>GA binding protein transcription factor subunit alpha</i>
ENSMMUG00000013367	703874	IFT88	-0,96	2,32E-02	<i>intraflagellar transport 88</i>
ENSMMUG00000014814	707941	PARD3B	-0,85	2,32E-02	<i>par-3 family cell polarity regulator beta</i>
ENSMMUG00000022950	698484	SOBP	-0,98	2,32E-02	<i>sine oculis binding protein homolog</i>
ENSMMUG00000001342	693922	IQSEC1	-0,87	2,34E-02	<i>IQ motif and Sec7 domain ArfGEF 1</i>
ENSMMUG000000056925	711652	LOC711652	-1,01	2,34E-02	<i>zinc finger protein 223</i>
ENSMMUG00000007659	717375	XPOT	1,13	2,34E-02	<i>exportin for tRNA</i>
ENSMMUG00000010761	695342	DPYS	-4,53	2,35E-02	<i>dihydropyrimidinase</i>
ENSMMUG00000001671	705217	CHCHD3	0,71	2,35E-02	<i>coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 3</i>
ENSMMUG00000013541	716794	SPTBN1	-0,64	2,35E-02	<i>spectrin beta, non-erythrocytic 1</i>
ENSMMUG00000014244	100425392	ANTXR1	-0,84	2,35E-02	<i>ANTXR cell adhesion molecule 1</i>
ENSMMUG00000031572	706046	SELPLG	2,57	2,36E-02	<i>selectin P ligand</i>
ENSMMUG000000061544	703910	ARHGAP39	1,13	2,36E-02	<i>Rho GTPase activating protein 39</i>
ENSMMUG000000052399	694203	GFER	1,05	2,36E-02	<i>growth factor, augments of liver regeneration</i>
ENSMMUG00000039337	698123	SSTR1	1,76	2,36E-02	<i>somatostatin receptor 1</i>
ENSMMUG000000045740	712170	ACER2	-0,84	2,36E-02	<i>alkaline ceramidase 2</i>
ENSMMUG00000003541	703939	B3GALNT1	-1,03	2,36E-02	<i>beta-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000015969	708720	RSAD2	-1,36	2,36E-02	<i>radical S-adenosyl methionine domain containing 2</i>
ENSMMUG00000009006	693814	RSBN1L	-0,91	2,37E-02	<i>round spermatid basic protein 1 like</i>
ENSMMUG000000059717	701099	MAD2L1BP	0,71	2,37E-02	<i>MAD2L1 binding protein</i>
ENSMMUG00000013028	715871	LGI3	1,93	2,37E-02	<i>leucine rich repeat LGI family member 3</i>
ENSMMUG00000004112	697566	MRE11	-0,91	2,38E-02	<i>MRE11 homolog, double strand break repair nuclease</i>
ENSMMUG00000015058	696652	KIF5B	-1,16	2,38E-02	<i>kinesin family member 5B</i>
ENSMMUG000000031089	698399	HIC2	1,34	2,38E-02	<i>HIC ZBTB transcriptional repressor 2</i>
ENSMMUG00000013490	100568287	TRIM34	-1,14	2,39E-02	<i>tripartite motif containing 34</i>
ENSMMUG00000007093	717748	LDLRAD3	0,75	2,39E-02	<i>low density lipoprotein receptor class A domain containing 3</i>
ENSMMUG000000045044	703588	MIR1915HG	-1,39	2,40E-02	<i>MIR1915 host gene</i>
ENSMMUG00000009318	100428938	BCL9L	-0,83	2,40E-02	<i>BCL9 like</i>
ENSMMUG00000005032	716634	MYO6	-1,03	2,40E-02	<i>myosin VI</i>
ENSMMUG00000002819	706612	ALMS1	-1,19	2,41E-02	<i>ALMS1 centrosome and basal body associated protein</i>
ENSMMUG000000055602	693402	CD59	-0,74	2,41E-02	<i>CD59 molecule (CD59 blood group)</i>
ENSMMUG00000010496	715724	RBM19	0,81	2,42E-02	<i>RNA binding motif protein 19</i>
ENSMMUG00000017222	696414	DGKQ	0,88	2,42E-02	<i>diacylglycerol kinase theta</i>
ENSMMUG00000018946	714129	EIF5B	-1,10	2,42E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 5B</i>
ENSMMUG00000002350	106999327	IFI44	-0,91	2,42E-02	<i>interferon induced protein 44</i>
ENSMMUG000000047089	719582	PIGM	-1,02	2,42E-02	<i>phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class M</i>

ENSMMUG00000020976	715114	SSBP3	-0,89	2,42E-02	<i>single stranded DNA binding protein 3</i>
ENSMMUG00000012202	708164	MANEA	-1,14	2,43E-02	<i>mannosidase endo-alpha</i>
-	106998897	LOC106998897	-1,23	2,43E-02	N/A
ENSMMUG00000007533	719106	PPFIA3	1,76	2,44E-02	<i>PTPRF interacting protein alpha 3</i>
ENSMMUG00000012120	712151	POLR1H	0,93	2,45E-02	<i>RNA polymerase I subunit H</i>
ENSMMUG000000053625	706827	SC5D	-1,15	2,46E-02	<i>sterol-C5-desaturase</i>
ENSMMUG00000012199	100424943	SP140L	-0,75	2,46E-02	<i>SP140 nuclear body protein like</i>
ENSMMUG00000005597	702544	KHSRP	0,86	2,47E-02	<i>KH-type splicing regulatory protein</i>
ENSMMUG00000017548	695641	LPIN2	0,67	2,47E-02	<i>lipin 2</i>
ENSMMUG00000002204	699219	PIGN	-1,11	2,48E-02	<i>phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class N</i>
ENSMMUG000000022574	705735	ATRX	-1,45	2,48E-02	<i>ATRX chromatin remodeler</i>
ENSMMUG00000018332	106999137	FAM98B	-1,00	2,48E-02	<i>family with sequence similarity 98 member B</i>
ENSMMUG000000031463	719360	PUS1	0,96	2,48E-02	<i>pseudouridine synthase 1</i>
ENSMMUG00000013411	717679	TANC2	0,74	2,50E-02	<i>tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2</i>
ENSMMUG00000011497	710598	WDR44	-1,00	2,50E-02	<i>WD repeat domain 44</i>
ENSMMUG00000010117	703662	LUC7L3	-1,55	2,50E-02	<i>LUC7 like 3 pre-mRNA splicing factor</i>
ENSMMUG00000004594	695231	CGRRF1	0,79	2,50E-02	<i>cell growth regulator with ring finger domain 1</i>
ENSMMUG00000019678	704085	MPHOSPH9	-1,16	2,51E-02	<i>M-phase phosphoprotein 9</i>
-	rna67620	N/A	0,51	2,51E-02	N/A
ENSMMUG00000020088	715846	TMEM120A	1,11	2,51E-02	<i>transmembrane protein 120A</i>
ENSMMUG00000018618	708181	ZBTB40	0,74	2,51E-02	<i>zinc finger and BTB domain containing 40</i>
ENSMMUG00000021868	706234	TRAP1	0,88	2,52E-02	<i>TNF receptor associated protein 1</i>
ENSMMUG00000049346	719604	NAT16	1,47	2,52E-02	<i>N-acetyltransferase 16 (putative)</i>
ENSMMUG00000000019	695978	CCDC86	1,22	2,52E-02	<i>coiled-coil domain containing 86</i>
ENSMMUG00000018640	698117	DMXL1	-1,18	2,52E-02	<i>Dmx like 1</i>
ENSMMUG00000059838	711409	ADAM1	-1,36	2,52E-02	<i>a disintegrin and metalloproteinase domain 1</i>
ENSMMUG00000031027	719524	DUS3L	0,85	2,52E-02	<i>dihydrouridine synthase 3 like</i>
ENSMMUG00000020923	707195	TNPO1	-1,11	2,53E-02	<i>transportin 1</i>
ENSMMUG00000012702	697636	NAP1L3	-1,17	2,53E-02	<i>nucleosome assembly protein 1 like 3</i>
ENSMMUG00000000521	712628	NTN4	-0,93	2,54E-02	<i>netrin 4</i>
ENSMMUG00000038892	100423412	ZNF853	0,91	2,54E-02	<i>zinc finger protein 853</i>
ENSMMUG00000029598	712987	LOC712987	-4,34	2,55E-02	<i>60S ribosomal protein L21-like</i>
-	100315328	MIR612	1,43	2,55E-02	<i>microRNA mir-612</i>
-	106994362	N/A	-2,27	2,55E-02	N/A
ENSMMUG00000005371	714741	C1H1orf122	0,87	2,55E-02	<i>chromosome 1 C1orf122 homolog</i>
ENSMMUG00000006936	716192	GIPR	-1,96	2,55E-02	<i>gastric inhibitory polypeptide receptor</i>
ENSMMUG00000017725	698604	EEF2K	-0,71	2,56E-02	<i>eukaryotic elongation factor 2 kinase</i>
ENSMMUG00000012752	717266	CEP63	-0,95	2,56E-02	<i>centrosomal protein 63</i>
ENSMMUG00000057531	697743	MRPS11	0,87	2,58E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein S11</i>
ENSMMUG00000064406	694774	SMAGP	1,62	2,58E-02	<i>small cell adhesion glycoprotein</i>
ENSMMUG00000047336	695038	PJA1	0,71	2,58E-02	<i>praja ring finger ubiquitin ligase 1</i>
ENSMMUG00000043892	693405	ARPC5L	0,81	2,58E-02	<i>actin related protein 2/3 complex subunit 5 like</i>
ENSMMUG00000008638	697811	CDC42BPA	-1,25	2,58E-02	<i>CDC42 binding protein kinase alpha</i>
ENSMMUG00000001012	718418	PLCB4	-1,38	2,59E-02	<i>phospholipase C beta 4</i>
ENSMMUG00000040826	106995356	CXHXorf40B	1,37	2,59E-02	<i>chromosome X open reading frame</i>
ENSMMUG00000004662	697954	THOC1	-0,94	2,59E-02	<i>THO complex subunit 1</i>
ENSMMUG00000002364	702970	AKAP9	-1,51	2,59E-02	<i>A-kinase anchoring protein 9</i>
ENSMMUG00000007052	706523	MMP15	1,18	2,59E-02	<i>matrix metalloproteinase 15</i>
ENSMMUG00000012636	701916	KCTD4	4,35	2,60E-02	<i>potassium channel tetramerization domain containing 4</i>
ENSMMUG00000011924	714829	TNRC6C	-0,84	2,60E-02	<i>trinucleotide repeat containing adaptor 6C</i>
ENSMMUG00000008604	713110	EVI2A	0,85	2,60E-02	<i>ecotropic viral integration site 2A</i>
-	100463420	TRNAL-UAA	1,05	2,60E-02	<i>transfer RNA leucine (anticodon UAA)</i>
ENSMMUG00000008654	715318	C14H11orf68	0,80	2,60E-02	<i>chromosome 14 C11orf68 homolog</i>
ENSMMUG00000013510	721889	FXR2	0,86	2,60E-02	<i>FMR1 autosomal homolog 2</i>
ENSMMUG00000014643	716137	TSPYL4	-0,74	2,60E-02	<i>TSPY like 4</i>
ENSMMUG00000009981	717923	LOC717923	0,76	2,61E-02	<i>misato mitochondrial distribution and morphology regulator 1</i>
ENSMMUG00000012388	699262	UNC79	-2,30	2,61E-02	<i>unc-79 homolog, NALCN channel complex subunit</i>
ENSMMUG00000052973	713059	TLNRD1	0,88	2,62E-02	<i>talin rod domain containing 1</i>
ENSMMUG00000022288	710695	MARK1	-1,04	2,62E-02	<i>microtubule affinity regulating kinase 1</i>
-	106994379	LOC106994379	-2,08	2,62E-02	N/A
ENSMMUG00000021660	709282	AFAP1L1	0,89	2,63E-02	<i>actin filament associated protein 1 like 1</i>
ENSMMUG00000001457	694553	ZNF605	-1,30	2,63E-02	<i>zinc finger protein 605</i>
-	106997433	LOC106997433	2,99	2,63E-02	N/A
ENSMMUG00000008941	700707	TOP2A	-1,78	2,63E-02	<i>DNA topoisomerase II alpha</i>
ENSMMUG00000029267	719984	RPS2	0,98	2,63E-02	<i>ribosomal protein S2</i>
ENSMMUG00000004902	718296	BGLAP	2,12	2,63E-02	<i>bone gamma-carboxyglutamate protein</i>

Anexos

ENSMMUG00000022445	100426120	BNIP3	0,72	2,64E-02	<i>BCL2 interacting protein 3</i>
ENSMMUG00000002257	697901	POLR3E	0,74	2,64E-02	<i>RNA polymerase III subunit E</i>
ENSMMUG00000015436	698610	LRRC4	-1,12	2,65E-02	<i>leucine rich repeat containing 4</i>
ENSMMUG00000010987	705794	GRIA4	-2,02	2,66E-02	<i>glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 4</i>
ENSMMUG00000009701	693417	LENG1	1,21	2,66E-02	<i>leukocyte receptor cluster member 1</i>
-	rna67627	N/A	-1,39	2,66E-02	N/A
ENSMMUG00000017928	700603	RPL13	0,84	2,66E-02	<i>ribosomal protein L13</i>
ENSMMUG00000015603	703020	BLVRB	0,89	2,66E-02	<i>biliverdin reductase B</i>
ENSMMUG00000045439	100426104	PLN	-1,20	2,66E-02	<i>Phospholamban</i>
ENSMMUG00000006158	718985	PLEKHB2	0,82	2,67E-02	<i>pleckstrin homology domain containing B2</i>
-	106997747	LOC106997747	-1,93	2,67E-02	<i>putative uncharacterized protein encoded by LINC01006</i>
ENSMMUG00000009015	700759	SLC10A3	0,92	2,67E-02	<i>solute carrier family 10 member 3</i>
ENSMMUG00000047793	699210	ENDOD1	-0,90	2,67E-02	<i>endonuclease domain containing 1</i>
ENSMMUG00000015761	706392	MTCL1	0,74	2,67E-02	<i>microtubule crosslinking factor 1</i>
ENSMMUG00000011713	702033	LPXN	1,51	2,68E-02	<i>leupaxin</i>
ENSMMUG00000020051	711982	TRIM28	0,95	2,68E-02	<i>tripartite motif containing 28</i>
ENSMMUG00000023560	718845	DEF6	-2,99	2,68E-02	<i>DEF6 guanine nucleotide exchange factor</i>
ENSMMUG00000004813	114674213	RAB4B	0,93	2,68E-02	<i>RAB4B, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000022995	716200	DAB1	-0,98	2,68E-02	<i>DAB adaptor protein 1</i>
ENSMMUG00000020317	696516	SLC7A11	0,91	2,68E-02	<i>solute carrier family 7 member 11</i>
ENSMMUG00000003826	700344	ZNF780A	-1,20	2,68E-02	<i>zinc finger protein 780A</i>
ENSMMUG00000010658	718364	CUTA	0,90	2,68E-02	<i>cutA divalent cation tolerance homolog</i>
ENSMMUG00000016293	708778	LRCH1	-0,71	2,68E-02	<i>leucine rich repeats and calponin homology domain containing 1</i>
ENSMMUG00000005761	718643	UBXN1	0,87	2,69E-02	<i>UBX domain protein 1</i>
ENSMMUG00000009254	699575	EIF2AK3	0,83	2,71E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3</i>
-	106994675	LOC106994675	-1,91	2,72E-02	<i>zinc finger protein 431-like</i>
ENSMMUG00000007457	698875	WWC1	-0,77	2,73E-02	<i>WW and C2 domain containing 1</i>
ENSMMUG00000001761	694510	MYO1B	-1,25	2,74E-02	<i>myosin IB</i>
ENSMMUG00000005964	719199	CDKN1A	0,57	2,74E-02	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 1A</i>
ENSMMUG00000008237	710125	PGS1	0,78	2,74E-02	<i>phosphatidylglycerophosphate synthase 1</i>
ENSMMUG00000024424	114679145	LOC114679145	4,80	2,75E-02	<i>small nucleolar RNA SNORD63</i>
ENSMMUG00000023784	100428142	RNF220	0,80	2,75E-02	<i>ring finger protein 220</i>
ENSMMUG00000015682	714141	TCF19	-1,42	2,75E-02	<i>transcription factor 19</i>
ENSMMUG00000006635	700657	ALPK2	-4,60	2,75E-02	<i>alpha kinase 2</i>
ENSMMUG00000000321	696029	TTC7B	0,73	2,76E-02	<i>tetratricopeptide repeat domain 7B</i>
ENSMMUG000000030802	702967	CHCHD2	0,84	2,77E-02	<i>coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2</i>
-	713709	LOC713709	1,12	2,77E-02	<i>protein FAN pseudogene</i>
ENSMMUG00000038056	720128	ZNF841	-1,06	2,77E-02	<i>zinc finger protein 841</i>
ENSMMUG00000002965	700287	BRSK1	1,16	2,77E-02	<i>BR serine/threonine kinase 1</i>
ENSMMUG00000014151	710140	ENPP1	-1,30	2,78E-02	<i>ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1</i>
ENSMMUG00000011560	713308	STARD5	1,00	2,78E-02	<i>StAR related lipid transfer domain containing 5</i>
ENSMMUG000000064031	714482	C11H12orf57	0,89	2,78E-02	<i>chromosome 11 C12orf57 homolog</i>
ENSMMUG00000002433	706977	CAMK2B	2,44	2,79E-02	<i>calcium/calmodulin dependent protein kinase II beta</i>
ENSMMUG00000017424	700209	POP4	0,82	2,80E-02	<i>POP4 homolog, ribonuclease P/MRP subunit</i>
ENSMMUG00000018930	696476	PER2	1,01	2,82E-02	<i>period circadian regulator 2</i>
ENSMMUG00000014314	709552	ANKAR	-1,40	2,82E-02	<i>ankyrin and armadillo repeat containing</i>
ENSMMUG00000001518	704154	ZNF518A	-1,15	2,82E-02	<i>zinc finger protein 518A</i>
ENSMMUG00000019489	708371	MAOA	-0,74	2,82E-02	<i>monoamine oxidase A</i>
ENSMMUG00000005915	574351	DYNC111	-1,31	2,83E-02	<i>dynein cytoplasmic 1 intermediate chain 1</i>
ENSMMUG00000001285	718099	LOC718099	0,96	2,83E-02	<i>endonuclease V</i>
-	106995131	N/A	-2,12	2,83E-02	N/A
ENSMMUG00000014992	708273	RAB2B	0,69	2,83E-02	<i>RAB2B, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000013228	709644	RDH5	-0,70	2,83E-02	<i>retinol dehydrogenase 5</i>
ENSMMUG00000011767	716908	CRAT	0,84	2,83E-02	<i>carnitine O-acetyltransferase</i>
ENSMMUG00000011153	574285	ACTB	-0,49	2,83E-02	<i>actin beta</i>
ENSMMUG00000008763	707212	WDR64	-2,23	2,84E-02	<i>WD repeat domain 64</i>
ENSMMUG00000004656	698223	ROCK1	-1,16	2,84E-02	<i>Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1</i>
-	698651	LOC698651	0,77	2,85E-02	<i>ankyrin repeat and LEM domain-containing protein 2-like</i>
-	100423229	LOC100423229	-1,24	2,86E-02	N/A
-	715959	LOC715959	-1,39	2,86E-02	<i>SEC14-like protein 1 pseudogene</i>
ENSMMUG00000007212	716753	KMT2C	-1,00	2,86E-02	<i>lysine methyltransferase 2C</i>
ENSMMUG00000019917	696258	TBP	0,68	2,86E-02	<i>TATA-box binding protein</i>
ENSMMUG00000004633	703598	HMGGB3	-0,84	2,86E-02	<i>high mobility group box 3</i>
ENSMMUG00000004522	710253	PRIM1	-1,28	2,87E-02	<i>DNA primase subunit 1</i>
ENSMMUG00000003669	717617	MSRB3	-0,81	2,88E-02	<i>methionine sulfoxide reductase B3</i>
ENSMMUG000000051876	706238	ENPP5	-1,06	2,88E-02	<i>ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 5</i>

ENSMMUG00000009789	700899	ZNF268	-1,17	2,89E-02	<i>zinc finger protein 268</i>
-	106993515	N/A	-0,96	2,89E-02	<i>keratin, type I cytoskeletal 18 pseudogene</i>
ENSMMUG00000011531	708713	CCDC134	0,89	2,89E-02	<i>coiled-coil domain containing 134</i>
ENSMMUG00000023297	716427	SLC25A45	-1,18	2,91E-02	<i>solute carrier family 25 member 45</i>
ENSMMUG00000020598	716013	ZNF596	-1,08	2,91E-02	<i>zinc finger protein 596</i>
ENSMMUG00000011367	720121	BUD23	0,84	2,93E-02	<i>BUD23 rRNA methyltransferase and ribosome maturation factor</i>
ENSMMUG00000014424	704359	ARFGEF1	-1,13	2,93E-02	<i>ADP ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 1</i>
ENSMMUG00000012176	696925	CENPU	-1,52	2,93E-02	<i>centromere protein U</i>
ENSMMUG00000016868	716260	WDR83	1,14	2,93E-02	<i>WD repeat domain 83</i>
ENSMMUG00000003578	711914	RPS23	0,76	2,93E-02	<i>ribosomal protein S23</i>
ENSMMUG00000019590	702138	GCA	-1,10	2,93E-02	<i>granalcin</i>
ENSMMUG00000037622	106992850	OSR1	1,71	2,94E-02	<i>odd-skipped related transcription factor 1</i>
ENSMMUG00000014282	707773	ZNF548	-0,77	2,94E-02	<i>zinc finger protein 548</i>
ENSMMUG00000007927	714443	ATR	-1,27	2,96E-02	<i>ATR serine/threonine kinase</i>
ENSMMUG00000008025	697392	CEP295	-1,25	2,96E-02	<i>centrosomal protein 295</i>
ENSMMUG00000012681	705972	NUSAP1	-1,38	2,96E-02	<i>nucleolar and spindle associated protein 1</i>
ENSMMUG00000023294	719647	HOMER3	0,91	2,96E-02	<i>homer scaffold protein 3</i>
ENSMMUG00000018015	699435	LTBP2	-1,18	2,97E-02	<i>latent transforming growth factor beta binding protein 2</i>
ENSMMUG00000019812	712930	NCDN	0,90	2,97E-02	<i>neurochondrin</i>
ENSMMUG00000022693	695203	OXNAD1	0,76	2,97E-02	<i>oxidoreductase NAD binding domain containing 1</i>
ENSMMUG00000013163	705387	COPG1	0,80	2,98E-02	<i>COPI coat complex subunit gamma 1</i>
ENSMMUG00000006728	717317	FBXO7	0,75	2,98E-02	<i>F-box protein 7</i>
ENSMMUG00000000268	721843	FSD1	1,40	2,98E-02	<i>fibronectin type III and SPRY domain containing 1</i>
ENSMMUG00000013379	708535	RPL8	1,01	2,98E-02	<i>ribosomal protein L8</i>
ENSMMUG00000014514	701261	HILPDA	1,01	2,98E-02	<i>hypoxia inducible lipid droplet associated</i>
ENSMMUG00000021777	704346	COMMDB	-0,97	2,99E-02	<i>COMM domain containing 8</i>
ENSMMUG00000011678	703796	RPP25	2,50	2,99E-02	<i>Ribonuclease P and MRP subunit p25</i>
ENSMMUG00000008652	715413	CCDC85B	1,11	2,99E-02	<i>coiled-coil domain containing 85B</i>
ENSMMUG00000028767	693536	EIF3K	0,88	2,99E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 3 subunit K</i>
-	106994618	LOC106994618	-1,27	2,99E-02	N/A
-	708686	LOC708686	0,92	2,99E-02	N/A
ENSMMUG00000021225	697982	GAR1	0,85	2,99E-02	<i>GAR1 ribonucleoprotein</i>
ENSMMUG00000013787	698019	RRBP1	0,81	3,00E-02	<i>ribosome binding protein 1</i>
ENSMMUG00000002605	574198	UCP2	-0,85	3,00E-02	<i>uncoupling protein 2</i>
-	106997789	LOC106997789	1,50	3,00E-02	N/A
ENSMMUG00000000457	708930	GALNT1	-1,23	3,01E-02	<i>polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000007731	710929	ARFIP2	0,82	3,01E-02	<i>ADP ribosylation factor interacting protein 2</i>
-	100429848	LOC100429848	-4,25	3,01E-02	<i>fatty acid-binding protein, brain pseudogene</i>
ENSMMUG00000021844	709961	CD2BP2	0,85	3,02E-02	<i>CD2 cytoplasmic tail binding protein 2</i>
ENSMMUG00000008557	708866	ZNF618	-0,70	3,02E-02	<i>zinc finger protein 618</i>
ENSMMUG00000007412	715930	CALHM5	-4,24	3,03E-02	<i>calcium homeostasis modulator family member 5</i>
ENSMMUG00000022744	697097	MBNL2	-1,00	3,03E-02	<i>muscleblind like splicing regulator 2</i>
ENSMMUG00000023096	694413	OBSCN	0,92	3,03E-02	<i>obscurin, cytoskeletal calmodulin and titin-interacting RhoGEF</i>
ENSMMUG00000009651	697617	MIPOL1	-1,17	3,03E-02	<i>mirror-image polydactyly 1</i>
ENSMMUG00000015891	706737	CFAP20	0,72	3,03E-02	<i>cilia and flagella associated protein 20</i>
ENSMMUG00000023716	721004	PLPP2	0,86	3,05E-02	<i>Phospholipid phosphatase 2</i>
ENSMMUG00000005306	694150	TRIM11	0,97	3,05E-02	<i>tripartite motif containing 11</i>
ENSMMUG00000043099	697589	C3H21orf140	-4,37	3,06E-02	<i>chromosome 3 C21orf140 homolog</i>
ENSMMUG00000012669	698293	KDR	3,41	3,08E-02	<i>kinase insert domain receptor</i>
ENSMMUG00000000694	709353	PHLDB2	-1,02	3,08E-02	<i>pleckstrin homology like domain family B member 2</i>
ENSMMUG00000001035	712718	PRMT5	0,77	3,08E-02	<i>protein arginine methyltransferase 5</i>
ENSMMUG00000001483	708166	RPUSD2	0,88	3,08E-02	<i>RNA pseudouridine synthase domain containing 2</i>
ENSMMUG00000008059	100425987	ZNF625	-1,15	3,08E-02	<i>Zinc finger protein 625</i>
ENSMMUG00000015663	100430853	AP3D1	0,90	3,09E-02	<i>adaptor related protein complex 3 subunit delta 1</i>
ENSMMUG00000063718	700585	KLF9	-1,08	3,09E-02	<i>KLF transcription factor 9</i>
ENSMMUG00000000389	702596	NOL6	0,83	3,09E-02	<i>nucleolar protein 6</i>
ENSMMUG00000012941	717864	NUDT22	0,87	3,09E-02	<i>nudix hydrolase 22</i>
ENSMMUG00000012019	106997590	POLR2J	0,79	3,09E-02	<i>RNA polymerase II subunit J</i>
ENSMMUG00000005260	693604	RPL35	0,87	3,09E-02	<i>ribosomal protein L35</i>
ENSMMUG00000018768	716932	ZFPL1	1,05	3,09E-02	<i>zinc finger protein like 1</i>
ENSMMUG00000007206	696867	C3H7orf50	0,83	3,09E-02	<i>chromosome 3 C7orf50 homolog</i>
ENSMMUG00000001329	712634	BRCA1	-1,04	3,10E-02	<i>BRCA1 DNA repair associated</i>
ENSMMUG00000017239	709571	MED12L	-1,25	3,11E-02	<i>mediator complex subunit 12L</i>
ENSMMUG00000021567	702612	NXPE3	-0,84	3,11E-02	<i>neurexophilin and PC-esterase domain family member 3</i>
ENSMMUG00000017864	693338	OSBPL8	-1,30	3,11E-02	<i>oxysterol binding protein like 8</i>

Anexos

ENSMMUG00000000302	695910	WDHD1	-1,17	3,11E-02	<i>WD repeat and HMG-box DNA binding protein 1</i>
ENSMMUG00000014874	708820	GTPBP8	-0,92	3,12E-02	<i>GTP binding protein 8</i>
ENSMMUG00000017932	706703	ACSS2	-0,76	3,12E-02	<i>acyl-CoA synthetase short chain family member 2</i>
ENSMMUG00000016517	100498659	ALG11	-1,08	3,12E-02	<i>ALG11 alpha-1,2-mannosyltransferase</i>
ENSMMUG00000044346	100424672	C10H22orf39	-0,99	3,12E-02	<i>Chromosome 10 open reading frame, human C22orf39</i>
ENSMMUG00000005067	713512	ELP3	0,67	3,12E-02	<i>elongator acetyltransferase complex subunit 3</i>
-	106994219	LOC106994219	-1,74	3,13E-02	N/A
ENSMMUG00000019936	697339	SEC13	0,76	3,13E-02	<i>SEC13 homolog, nuclear pore and COPII coat complex component</i>
ENSMMUG00000003744	715866	SLC44A2	-0,81	3,13E-02	<i>solute carrier family 44 member 2</i>
ENSMMUG00000017983	704550	TRNT1	-1,05	3,13E-02	<i>tRNA nucleotidyl transferase 1</i>
ENSMMUG00000019136	707955	TXLNB	-1,15	3,13E-02	<i>taxilin beta</i>
ENSMMUG00000054473	719150	ATF5	0,74	3,13E-02	<i>activating transcription factor 5</i>
ENSMMUG00000021330	705179	KYNU	1,06	3,13E-02	<i>kynureninase</i>
ENSMMUG00000023423	705858	AMMECR1	-1,05	3,13E-02	<i>AMMECR nuclear protein 1</i>
ENSMMUG00000019976	695994	ATP8B1	-0,80	3,14E-02	<i>ATPase phospholipid transporting 8B1</i>
ENSMMUG00000017186	716810	PHIP	-1,21	3,14E-02	<i>pleckstrin homology domain interacting protein</i>
ENSMMUG00000019151	708727	SLC46A1	-1,30	3,14E-02	<i>solute carrier family 46 member 1</i>
ENSMMUG00000062766	106994751	ZNF260	-1,20	3,15E-02	<i>zinc finger protein 260</i>
ENSMMUG00000005777	703402	SMYD3	0,89	3,15E-02	<i>SET and MYND domain containing 3</i>
ENSMMUG00000022037	713589	LDHD	-1,11	3,17E-02	<i>lactate dehydrogenase D</i>
ENSMMUG00000019172	711142	SPTB	-1,49	3,17E-02	<i>spectrin beta, erythrocytic</i>
ENSMMUG00000003853	697929	GGA1	0,85	3,17E-02	<i>golgi associated, gamma adaptin ear containing, ARF binding protein 1</i>
ENSMMUG00000021941	701476	PCDHB15	-1,59	3,17E-02	<i>protocadherin beta 15</i>
ENSMMUG00000049400	711020	UBD	0,80	3,18E-02	<i>ubiquitin D</i>
ENSMMUG00000001941	694746	CXXC5	-0,71	3,18E-02	<i>CXXC finger protein 5</i>
ENSMMUG00000058025	713165	C13H2orf49	-0,76	3,18E-02	<i>chromosome 13 C2orf49 homolog</i>
ENSMMUG00000039874	694533	LOC694533	-0,99	3,19E-02	<i>zinc finger protein 260</i>
ENSMMUG000000011902	697283	OSTC	0,87	3,19E-02	<i>oligosaccharyltransferase complex non-catalytic subunit</i>
ENSMMUG00000002181	716833	SFI1	0,92	3,19E-02	<i>SFI1 centrin binding protein</i>
ENSMMUG00000007839	719637	CLDN15	0,97	3,19E-02	<i>claudin 15</i>
ENSMMUG00000023234	716180	CERS2	0,86	3,20E-02	<i>ceramide synthase 2</i>
ENSMMUG00000016931	708705	KCNK2	-0,77	3,20E-02	<i>potassium two pore domain channel subfamily K member 2</i>
ENSMMUG00000021358	707686	AGGF1	-1,28	3,21E-02	<i>angiogenic factor with G-patch and FHA domains 1</i>
ENSMMUG00000019621	703866	EED	-0,85	3,21E-02	<i>embryonic ectoderm development</i>
ENSMMUG00000020560	711398	LPGAT1	-1,12	3,21E-02	<i>lysophosphatidylglycerol acyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000003263	718529	STAG1	-1,14	3,22E-02	<i>stromal antigen 1</i>
ENSMMUG00000015978	693455	NCOA2	-0,93	3,23E-02	<i>nuclear receptor coactivator 2</i>
ENSMMUG00000002936	710619	GMPR	0,81	3,23E-02	<i>guanosine monophosphate reductase</i>
-	107000761	LOC107000761	1,63	3,24E-02	N/A
ENSMMUG00000007943	693864	TBL3	0,82	3,24E-02	<i>transducin beta like 3</i>
-	106995059	N/A	-1,96	3,24E-02	N/A
ENSMMUG00000006119	708145	EIF3I	0,83	3,25E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I</i>
ENSMMUG00000008301	716194	CCDC14	-0,96	3,25E-02	<i>coiled-coil domain containing 14</i>
ENSMMUG00000018929	695300	ANKRD10	0,78	3,26E-02	<i>ankyrin repeat domain 10</i>
ENSMMUG000000051373	694333	CLEC19A	-0,75	3,26E-02	<i>C-type lectin domain containing 19A</i>
ENSMMUG00000008149	715452	ILF2	0,78	3,26E-02	<i>interleukin enhancer binding factor 2</i>
ENSMMUG000000041976	701034	LOC701034	-1,14	3,26E-02	<i>zinc finger protein 780B</i>
ENSMMUG00000021828	708863	RPL27A	0,74	3,26E-02	<i>ribosomal protein L27a</i>
ENSMMUG00000011414	714699	STX17	-1,16	3,27E-02	<i>syntaxin 17</i>
ENSMMUG00000023128	708714	ITPR2	-0,94	3,27E-02	<i>inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2</i>
ENSMMUG00000005159	694132	TMEM106B	-1,04	3,27E-02	<i>transmembrane protein 106B</i>
-	703675	ZNF860	-1,00	3,27E-02	<i>zinc finger protein 860</i>
ENSMMUG00000015885	704605	MEGF9	-1,08	3,28E-02	<i>multiple EGF like domains 9</i>
ENSMMUG00000000297	712823	MAP7D3	-1,05	3,28E-02	<i>MAP7 domain containing 3</i>
ENSMMUG000000044796	701636	PEX2	-1,07	3,28E-02	<i>peroxisomal biogenesis factor 2</i>
ENSMMUG00000019804	716119	SLC35E4	1,19	3,28E-02	<i>solute carrier family 35 member E4</i>
ENSMMUG00000016517	709657	UTP14C	-1,19	3,28E-02	<i>UTP14C small subunit processome component</i>
ENSMMUG00000064204	719583	KLHL26	1,28	3,29E-02	<i>kelch like family member 26</i>
ENSMMUG00000024619	100429884	TERC	0,94	3,30E-02	<i>Telomerase RNA component</i>
-	106997665	N/A	-4,42	3,30E-02	N/A
ENSMMUG000000005008	715951	CREB3L4	0,76	3,31E-02	<i>cAMP responsive element binding protein 3 like 4</i>
ENSMMUG00000023293	720303	DDX49	0,98	3,31E-02	<i>DEAD-box helicase 49</i>
ENSMMUG00000015085	696770	THAP10	0,98	3,31E-02	<i>THAP domain containing 10</i>
ENSMMUG000000003745	697668	THOC2	-1,00	3,31E-02	<i>THO complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000018903	716675	VEZT	-1,32	3,31E-02	<i>vezatin, adherens junctions transmembrane protein</i>

ENSMMUG00000018551	705043	ANGEL1	0,70	3,31E-02	<i>angel homolog 1</i>
ENSMMUG00000006544	705806	ELAVL1	0,70	3,31E-02	<i>ELAV like RNA binding protein 1</i>
ENSMMUG00000010526	695172	CACNB4	-1,67	3,32E-02	<i>calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 4</i>
-	100426929	LOC100426929	2,23	3,32E-02	<i>translation initiation factor IF-2-like</i>
ENSMMUG00000044157	722281	PHLDB3	1,07	3,33E-02	<i>pleckstrin homology like domain family B member 3</i>
ENSMMUG00000012304	713435	RRP1	0,86	3,34E-02	<i>ribosomal RNA processing 1</i>
ENSMMUG00000002430	699606	YKT6	0,84	3,36E-02	<i>YKT6 v-SNARE homolog</i>
-	100425331	LOC100425331	2,02	3,36E-02	<i>interferon omega-1-like</i>
ENSMMUG00000003029	719419	PRMT1	0,85	3,37E-02	<i>protein arginine methyltransferase 1</i>
ENSMMUG000000061556	698529	ANKLE2	0,68	3,37E-02	<i>ankyrin repeat and LEM domain containing 2</i>
ENSMMUG00000009951	100428619	MARCKSL1	0,89	3,37E-02	<i>MARCKS like 1</i>
ENSMMUG00000016791	722071	DCLK1	4,21	3,38E-02	<i>doublecortin like kinase 1</i>
ENSMMUG00000032295	716693	ZNF595	-1,16	3,39E-02	<i>zinc finger protein 595</i>
ENSMMUG00000020960	100329142	CPNE1	0,84	3,39E-02	<i>copine 1</i>
ENSMMUG00000020761	694057	EAF1	0,70	3,39E-02	<i>ELL associated factor 1</i>
ENSMMUG00000020324	106998314	SMIM14	0,77	3,40E-02	<i>small integral membrane protein 14</i>
ENSMMUG00000032017	722628	BBLN	0,85	3,40E-02	<i>bublin coiled coil protein</i>
-	698080	LOC698080	1,75	3,40E-02	<i>coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 3 pseudogene</i>
ENSMMUG00000062270	700243	PCDH3	-1,03	3,41E-02	<i>protocadherin beta 3</i>
ENSMMUG00000016844	710590	RPL4	0,50	3,41E-02	<i>ribosomal protein L4</i>
-	106995098	LOC106995098	-2,95	3,41E-02	N/A
ENSMMUG00000001245	701146	ZNF532	-0,73	3,42E-02	<i>zinc finger protein 532</i>
ENSMMUG00000014163	574294	TICAM1	1,10	3,42E-02	<i>toll like receptor adaptor molecule 1</i>
-	703029	LOC703029	0,88	3,43E-02	<i>immunoglobulin lambda-1 light chain-like</i>
ENSMMUG00000022227	715227	ZNF445	-0,77	3,43E-02	<i>zinc finger protein 445</i>
-	106996947	LOC106996947	-1,50	3,43E-02	N/A
ENSMMUG00000022158	718136	RPL18	0,87	3,44E-02	<i>ribosomal protein L18</i>
ENSMMUG00000051442	709416	OR2A1	-3,00	3,45E-02	<i>olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 1</i>
ENSMMUG00000007400	716629	SIAH1	0,72	3,45E-02	<i>siah E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
-	106995956	LOC106995956	1,90	3,46E-02	<i>protein SET pseudogene</i>
ENSMMUG00000013782	696685	LAMA4	-0,97	3,47E-02	<i>laminin subunit alpha 4</i>
ENSMMUG00000022900	700236	PDGFC	-0,90	3,47E-02	<i>platelet derived growth factor C</i>
ENSMMUG00000037597	721769	MAFK	0,79	3,47E-02	<i>MAF bZIP transcription factor K</i>
ENSMMUG00000014611	721498	CENPJ	-0,98	3,47E-02	<i>centromere protein J</i>
ENSMMUG00000063622	717038	MRPS26	0,91	3,47E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein S26</i>
ENSMMUG00000006599	712051	DERL2	0,66	3,47E-02	<i>derlin 2</i>
ENSMMUG00000019597	100424290	TBL1XR1	-1,12	3,48E-02	<i>TBL1X/Y related 1</i>
ENSMMUG00000013772	705185	TSSC4	0,83	3,48E-02	<i>tumor suppressing subtransferable candidate 4</i>
ENSMMUG00000023554	711838	GABRA5	0,99	3,48E-02	<i>gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha5</i>
ENSMMUG00000007504	695333	MYO5C	-0,94	3,48E-02	<i>myosin VC</i>
-	106996899	N/A	-1,14	3,48E-02	N/A
ENSMMUG00000000338	713814	TRIM22	-1,04	3,49E-02	<i>tripartite motif containing 22</i>
-	107000754	LOC107000754	-1,15	3,50E-02	<i>C-type lectin domain family 2 member E-like</i>
ENSMMUG00000021535	707969	OLFML3	-0,68	3,50E-02	<i>olfactomedin like 3</i>
ENSMMUG00000015748	701208	WWC2	-0,94	3,50E-02	<i>WW and C2 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000006549	710768	ZC3HAV1L	-1,14	3,50E-02	<i>zinc finger CCCH-type containing, antiviral 1 like</i>
ENSMMUG00000006867	695451	MYPN	1,86	3,50E-02	<i>myopalladin</i>
ENSMMUG00000016890	702269	SLC37A4	0,69	3,51E-02	<i>solute carrier family 37 member 4</i>
ENSMMUG00000047704	711981	ZNF226	-0,93	3,51E-02	<i>zinc finger protein 226</i>
ENSMMUG00000018582	712568	KIAA1586	-1,17	3,51E-02	<i>KIAA1586 ortholog</i>
ENSMMUG00000061909	710673	SMLR1	-4,25	3,51E-02	<i>small leucine rich protein 1</i>
ENSMMUG00000004829	718472	BCKDHB	-0,76	3,51E-02	<i>branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit beta</i>
ENSMMUG00000005294	715807	CSNK2B	0,82	3,51E-02	<i>casein kinase 2 beta</i>
ENSMMUG00000011434	699808	PYCR2	0,82	3,52E-02	<i>pyrroline-5-carboxylate reductase 2</i>
ENSMMUG00000025472	114671610	LOC114671610	1,29	3,52E-02	<i>small nucleolar RNA SNORA41</i>
ENSMMUG00000018577	696667	MANSC1	-0,77	3,53E-02	<i>MANSC domain containing 1</i>
ENSMMUG00000021849	714453	DHRS2	-1,12	3,53E-02	<i>dehydrogenase/reductase 2</i>
ENSMMUG00000012961	708438	MIB2	0,86	3,53E-02	<i>MIB E3 ubiquitin protein ligase 2</i>
-	704618	LOC704618	-4,23	3,53E-02	<i>radixin-like</i>
ENSMMUG00000021518	100429296	CLCN7	0,83	3,54E-02	<i>chloride voltage-gated channel 7</i>
-	106996772	N/A	-4,39	3,55E-02	N/A
ENSMMUG00000000740	702817	SPATA2	0,85	3,55E-02	<i>spermatogenesis associated 2</i>
ENSMMUG00000021971	699983	BTN3A3	-0,69	3,55E-02	<i>butyrophilin subfamily 3 member A3</i>
ENSMMUG00000018737	695561	THOC3	0,73	3,55E-02	<i>THO complex subunit 3</i>
ENSMMUG00000018398	704351	EFNA5	-0,76	3,56E-02	<i>ephrin A5</i>
ENSMMUG00000003468	711257	GADD45B	0,96	3,56E-02	<i>growth arrest and DNA damage inducible beta</i>
ENSMMUG00000012526	695999	GLT8D1	-0,78	3,56E-02	<i>glycosyltransferase 8 domain containing 1</i>

Anexos

-	106997520	LOC106997520	-1,42	3,56E-02	N/A
ENSMMUG00000018240	106992521	RPS27	0,76	3,56E-02	ribosomal protein S27
ENSMMUG00000049254	710897	LOC710897	-1,09	3,56E-02	zinc finger protein 736
ENSMMUG00000011506	696720	RIC8A	0,79	3,56E-02	RIC8 guanine nucleotide exchange factor A
ENSMMUG00000058428	715680	SOCS3	0,96	3,56E-02	suppressor of cytokine signaling 3
ENSMMUG00000053276	695790	RPS20	0,73	3,57E-02	ribosomal protein S20
ENSMMUG00000019214	695735	PPP1R12A	-1,20	3,57E-02	protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A
-	106992927	LOC106992927	-0,68	3,57E-02	N/A
ENSMMUG00000042218	701138	TENM4	-0,76	3,57E-02	teneurin transmembrane protein 4
ENSMMUG00000004902	106992266	SLC25A44	0,81	3,57E-02	solute carrier family 25 member 44
ENSMMUG000000062156	697941	ETAA1	-1,21	3,57E-02	ETAA1 activator of ATR kinase
ENSMMUG00000010731	704126	KIF13A	-1,00	3,58E-02	kinesin family member 13A
ENSMMUG00000009981	717842	LOC717842	0,83	3,58E-02	protein misato homolog 1
ENSMMUG00000007967	713821	RNF135	0,85	3,58E-02	ring finger protein 135
ENSMMUG00000012117	706308	HERC1	-0,95	3,58E-02	HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase family member 1
ENSMMUG00000006347	699023	STAB2	-1,63	3,58E-02	stabilin 2
ENSMMUG00000018474	717811	SIRPA	0,77	3,59E-02	signal regulatory protein alpha
ENSMMUG00000014326	696865	MVD	-0,83	3,59E-02	mevalonate diphosphate decarboxylase
ENSMMUG00000003442	696575	ZNF326	-1,01	3,59E-02	zinc finger protein 326
ENSMMUG00000010716	711193	ADAMTS7	-1,09	3,59E-02	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 7
ENSMMUG00000052581	709660	USF3	-1,09	3,60E-02	upstream transcription factor family member 3
ENSMMUG00000008135	709441	SGSM3	0,85	3,61E-02	small G protein signaling modulator 3
ENSMMUG00000023020	713899	GAREM1	0,79	3,61E-02	GRB2 associated regulator of MAPK1 subtype 1
ENSMMUG00000020452	710759	ZNF562	-1,62	3,61E-02	Zinc finger protein 561
ENSMMUG00000006033	706797	ADAM32	1,84	3,62E-02	ADAM metalloproteinase domain 32
ENSMMUG00000044949	694426	RBM43	-1,05	3,62E-02	RNA binding motif protein 43
-	114672125	LOC114672125	1,17	3,63E-02	N/A
ENSMMUG00000021280	718286	LRTOMT	-0,92	3,63E-02	leucine rich transmembrane and O-methyltransferase domain containing
ENSMMUG00000001214	696470	LOC696470	-0,95	3,65E-02	dol-P-Glc:GlcGlcNAc(2)-PP-Dol alpha-1,2-glucosyltransferase
ENSMMUG00000013713	713498	B3GLCT	-0,71	3,65E-02	beta 3-glucosyltransferase
ENSMMUG00000016030	718309	KLHL29	0,80	3,65E-02	kelch like family member 29
ENSMMUG00000054937	711723	LANCL1	-0,91	3,65E-02	LanC like glutathione S-transferase 1
ENSMMUG00000010783	720791	LOC720791	0,96	3,65E-02	ribonuclease inhibitor
ENSMMUG00000008293	700695	PPM1G	0,76	3,65E-02	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1G
ENSMMUG00000011327	106992275	RPS17L	0,85	3,65E-02	ribosomal protein S17
ENSMMUG00000002701	700445	TMEM184B	0,86	3,65E-02	transmembrane protein 184B
ENSMMUG00000010405	712442	FAM171B	1,09	3,65E-02	family with sequence similarity 171 member B
ENSMMUG00000041827	702362	TTC30A	-1,03	3,66E-02	tetratricopeptide repeat domain 30A
ENSMMUG00000054528	720251	LOC720251	-1,04	3,66E-02	zinc finger protein 813-like
ENSMMUG00000056751	717961	MACROD1	0,88	3,66E-02	mono-ADP ribosylhydrolase 1
ENSMMUG00000014048	712790	ACE2	-1,33	3,67E-02	angiotensin converting enzyme 2
ENSMMUG00000021586	711707	TRIM55	-0,87	3,67E-02	tripartite motif containing 55
ENSMMUG00000056886	720855	C15H9orf116	1,38	3,67E-02	piercer of microtubule wall 1
ENSMMUG00000008730	711420	ZNF584	0,90	3,67E-02	zinc finger protein 584
ENSMMUG00000015949	715211	CYB5RL	-0,76	3,67E-02	cytochrome b5 reductase-like
ENSMMUG000000007694	702409	SNX16	0,97	3,67E-02	sorting nexin 16
-	100463465	TRNAC-GCA	1,09	3,68E-02	transfer RNA cysteine (anticodon GCA)
ENSMMUG00000001693	718456	UXS1	-0,66	3,68E-02	UDP-glucuronate decarboxylase 1
ENSMMUG00000012561	701102	NSUN7	-0,92	3,68E-02	NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 7
ENSMMUG00000023438	706598	KHDRBS1	-0,67	3,69E-02	KH RNA binding domain containing, signal transduction associated 1
ENSMMUG00000018650	706493	WNK1	-0,88	3,69E-02	WNK lysine deficient protein kinase 1
ENSMMUG00000005331	715104	MON1B	0,69	3,69E-02	MON1 homolog B, secretory trafficking associated
-	106993138	LOC106993138	1,00	3,69E-02	serine/arginine repetitive matrix protein 3-like
ENSMMUG000000063759	695744	TMEM185B	0,79	3,69E-02	transmembrane protein 185B
ENSMMUG00000017312	703513	ZRANB2	-1,21	3,69E-02	zinc finger RANBP2-type containing 2
ENSMMUG000000060429	707823	ZNF358	0,79	3,71E-02	zinc finger protein 358
-	709799	N/A	-4,37	3,72E-02	N/A
-	106997064	LOC106997064	-2,49	3,72E-02	keratin, type I cytoskeletal 18 pseudogene
ENSMMUG00000011344	711253	SLC52A1	-0,95	3,72E-02	solute carrier family 52 member 1
ENSMMUG00000004793	701017	NAP1L2	-1,07	3,72E-02	nucleosome assembly protein 1 like 2
ENSMMUG00000000620	717185	MRM1	0,98	3,73E-02	mitochondrial rRNA methyltransferase 1
ENSMMUG00000010444	702799	RNF150	-1,04	3,73E-02	ring finger protein 150
ENSMMUG000000047028	706318	POMK	-0,75	3,73E-02	protein O-mannose kinase

-	106995245	LOC106995245	-1,20	3,73E-02	N/A
ENSMMUG00000018690	716286	CNOT6	-0,87	3,73E-02	CCR4-NOT transcription complex subunit 6
ENSMMUG00000002781	717095	PXDNL	-0,73	3,73E-02	peroxidasin like
ENSMMUG00000002667	700365	N4BP2	-1,15	3,74E-02	NEDD4 binding protein 2
ENSMMUG00000023062	710524	UBR3	-1,07	3,74E-02	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 3
ENSMMUG00000042545	701212	LOC701212	0,84	3,74E-02	elongation factor 2 pseudogene
-	100463438	TRNAP-AGG	1,66	3,74E-02	transfer RNA proline (anticodon AGG)
ENSMMUG00000021790	698536	IRS2	0,81	3,74E-02	insulin receptor substrate 2
ENSMMUG00000006592	711817	C1QBP	0,73	3,74E-02	complement C1q binding protein
ENSMMUG00000016103	706202	IMP3	0,78	3,75E-02	IMP U3 small nucleolar ribonucleoprotein 3
ENSMMUG00000005000	711401	ZMYM6	-0,93	3,75E-02	zinc finger MYM-type containing 6
ENSMMUG00000001547	708021	ZNF106	-1,01	3,75E-02	zinc finger protein 106
ENSMMUG00000015146	574118	FTH1	0,70	3,76E-02	ferritin heavy chain 1
-	106998872	LOC106998872	2,42	3,76E-02	N/A
ENSMMUG00000022170	693509	PFKFB2	-0,84	3,76E-02	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 2
ENSMMUG00000005577	714809	COL9A1	2,28	3,77E-02	collagen type IX alpha 1 chain
ENSMMUG00000016277	715091	EML4	-1,05	3,77E-02	EMAP like 4
ENSMMUG00000012064	702988	ERG28	-0,77	3,77E-02	ergosterol biosynthesis 28 homolog
ENSMMUG00000013963	708288	FEZ2	-0,97	3,77E-02	fasciculation and elongation protein zeta 2
ENSMMUG00000058242	722722	LOC722722	-1,11	3,77E-02	zinc finger protein 160
ENSMMUG00000011089	713312	SYNJ2BP	-0,73	3,77E-02	synaptotagmin 2 binding protein
ENSMMUG00000018664	694248	COL9A2	-1,11	3,78E-02	collagen type IX alpha 2 chain
ENSMMUG00000022569	715591	PARP14	-1,03	3,78E-02	poly(ADP-ribose) polymerase family member 14
ENSMMUG00000022326	697136	GDAP1	-1,28	3,78E-02	ganglioside induced differentiation associated protein 1
ENSMMUG00000049051	703655	ATP6V1G1	0,65	3,78E-02	ATPase H+ transporting V1 subunit G1
ENSMMUG00000006762	693674	EMC8	0,76	3,78E-02	ER membrane protein complex subunit 8
ENSMMUG00000042360	697973	JAZF1	-1,07	3,78E-02	JAZF zinc finger 1
ENSMMUG00000058815	695767	CBFB	-0,69	3,79E-02	core-binding factor subunit beta
ENSMMUG00000063166	701575	LYRM2	-0,87	3,79E-02	LYR motif containing 2
ENSMMUG00000020624	700951	CRACR2B	-1,48	3,80E-02	calcium release activated channel regulator 2B
ENSMMUG00000016019	713242	PBK	-1,09	3,80E-02	PDZ binding kinase
ENSMMUG00000000895	715103	ARMC5	0,90	3,80E-02	armadillo repeat containing 5
-	106999009	LOC106999009	1,98	3,80E-02	N/A
ENSMMUG00000052913	699688	SGO2	-1,20	3,80E-02	shugoshin 2
ENSMMUG00000023056	694497	CLCN5	0,82	3,81E-02	chloride voltage-gated channel 5
ENSMMUG00000011663	707645	MVK	-1,01	3,81E-02	mevalonate kinase
ENSMMUG00000010836	701929	DDX28	1,05	3,82E-02	DEAD-box helicase 28
ENSMMUG00000010702	706642	EEDP1	0,96	3,82E-02	endonuclease/exonuclease/phosphatase family domain containing 1
ENSMMUG00000008177	697726	PLA2G12A	0,68	3,82E-02	phospholipase A2 group XIIA
ENSMMUG00000006661	717439	SH3BP5	0,67	3,82E-02	SH3 domain binding protein 5
ENSMMUG000000062571	698953	STX3	0,71	3,82E-02	syntaxin 3
ENSMMUG00000014307	710114	MSTN	-1,08	3,82E-02	myostatin
ENSMMUG00000055504	694818	CYBRD1	-0,88	3,82E-02	cytochrome b reductase 1
ENSMMUG00000000899	714281	RUSF1	0,85	3,83E-02	RUS family member 1
ENSMMUG00000029510	705523	SERAC1	-0,87	3,83E-02	serine active site containing 1
ENSMMUG00000010846	693302	ARL4A	-0,96	3,83E-02	ADP ribosylation factor like GTPase 4A
ENSMMUG00000017025	703196	ZC3H13	-1,06	3,83E-02	zinc finger CCCH-type containing 13
ENSMMUG00000014544	695939	FBXO27	0,87	3,83E-02	F-box protein 17
ENSMMUG00000019870	721711	FZR1	0,86	3,85E-02	fizzy and cell division cycle 20 related 1
ENSMMUG00000004648	718005	KHDC4	0,66	3,85E-02	KH domain containing 4, pre-mRNA splicing factor
ENSMMUG00000049850	694707	PRRG4	-1,55	3,85E-02	proline rich and Gla domain 4
ENSMMUG00000045059	706802	LOC706802	0,89	3,86E-02	Ferritin heavy chain pseudogene
ENSMMUG00000064485	720243	UBA52	0,81	3,86E-02	ubiquitin A-52 residue ribosomal protein fusion product 1
ENSMMUG00000040746	720495	ICAM5	-0,82	3,87E-02	intercellular adhesion molecule 5
ENSMMUG00000005179	699876	CGNL1	-0,79	3,87E-02	cingulin like 1
ENSMMUG00000040203	705353	MMS22L	-1,37	3,87E-02	MMS22 like, DNA repair protein
ENSMMUG00000007787	703458	PPIP5K2	-1,20	3,88E-02	diphosphoinositol pentakisphosphate kinase 2
-	106992328	LOC106992328	1,17	3,88E-02	N/A
ENSMMUG00000002616	705975	CDKL1	-1,02	3,89E-02	cyclin dependent kinase like 1
ENSMMUG00000053972	705180	SPC25	-1,69	3,89E-02	SPC25 component of NDC80 kinetochore complex
ENSMMUG00000015493	711387	NDUFB9	0,82	3,90E-02	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B9
ENSMMUG00000023333	698618	USP46	-0,84	3,90E-02	ubiquitin specific peptidase 46
ENSMMUG00000050845	719290	CENPX	0,90	3,90E-02	centromere protein X
ENSMMUG00000017255	701598	HELLS	-1,06	3,90E-02	helicase, lymphoid specific
ENSMMUG00000000797	708097	POGLUT3	-0,90	3,91E-02	protein O-glucosyltransferase 3
-	106999761	LOC106999761	1,21	3,92E-02	translation initiation factor IF-2
ENSMMUG00000006837	100430470	CDIN1	-0,70	3,92E-02	CDAN1 interacting nuclease 1

Anexos

ENSMMUG00000019754	705323	VPS13A	-1,21	3,92E-02	<i>vacuolar protein sorting 13 homolog A</i>
ENSMMUG00000019009	696862	SATB1	-0,75	3,93E-02	<i>SATB homeobox 1</i>
ENSMMUG00000017767	574312	ITGB1	-0,91	3,93E-02	<i>integrin subunit beta 1</i>
ENSMMUG00000006268	699211	MPZL3	-1,45	3,93E-02	<i>myelin protein zero like 3</i>
ENSMMUG00000052387	703426	SRR	-0,70	3,94E-02	<i>serine racemase</i>
ENSMMUG00000007556	702579	KNTC1	-1,29	3,94E-02	<i>kinetochore associated 1</i>
ENSMMUG00000020727	713870	ZDHC24	0,90	3,94E-02	<i>zinc finger DHHC-type containing 24</i>
ENSMMUG00000004979	708267	PRMT9	-1,01	3,96E-02	<i>protein arginine methyltransferase 9</i>
ENSMMUG00000041875	713746	PUS3	-1,05	3,97E-02	<i>pseudouridine synthase 3</i>
ENSMMUG00000017198	700065	KCNS3	-0,79	3,97E-02	<i>potassium voltage-gated channel modifier subfamily S member 3</i>
ENSMMUG00000022812	700763	AAMP	0,84	3,97E-02	<i>angio associated migratory cell protein</i>
ENSMMUG00000004984	696760	ELF2	-0,83	3,97E-02	<i>E74 like ETS transcription factor 2</i>
ENSMMUG00000028928	721829	ANKRD24	2,90	3,98E-02	<i>ankyrin repeat domain 24</i>
ENSMMUG00000009549	698472	CLDND1	0,73	3,99E-02	<i>claudin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000046563	703853	LOC703853	4,27	3,99E-02	<i>60S ribosomal protein L37</i>
ENSMMUG00000023669	714527	MAD2L2	0,83	3,99E-02	<i>mitotic arrest deficient 2 like 2</i>
ENSMMUG00000001689	712392	SH3BGR1	-1,15	3,99E-02	<i>SH3 domain binding glutamate rich protein like</i>
ENSMMUG00000015273	721792	NMRK2	-4,15	3,99E-02	<i>nicotinamide riboside kinase 2</i>
-	106993345	LOC106993345	-3,24	4,00E-02	N/A
ENSMMUG00000003060	707662	REEP6	1,11	4,00E-02	<i>receptor accessory protein 6</i>
ENSMMUG00000030213	693528	MRPL45	0,61	4,00E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein L45</i>
ENSMMUG00000020273	707670	TMEM219	0,76	4,00E-02	<i>transmembrane protein 219</i>
ENSMMUG00000016825	703608	RBMS1	-1,00	4,00E-02	<i>RNA binding motif single stranded interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000004109	100430417	CDK18	-1,24	4,01E-02	<i>cyclin dependent kinase 18</i>
ENSMMUG00000056548	714456	F3	-0,76	4,01E-02	<i>coagulation factor III, tissue factor(F3)</i>
ENSMMUG00000006418	704415	CARF	-0,96	4,02E-02	<i>calcium responsive transcription factor</i>
ENSMMUG00000001361	693514	IPO8	-1,01	4,03E-02	<i>importin 8</i>
ENSMMUG00000008487	707675	NQO2	0,72	4,03E-02	<i>N-ribosylidihydroxynicotinamide:quinone reductase 2</i>
ENSMMUG00000023177	710872	ZFYVE16	-1,07	4,03E-02	<i>zinc finger FYVE-type containing 16</i>
ENSMMUG00000018547	700788	DOCK1	-0,93	4,04E-02	<i>dedicator of cytokinesis 1</i>
ENSMMUG00000022458	700157	ZNF292	-1,07	4,04E-02	<i>zinc finger protein 292</i>
ENSMMUG00000045531	700750	SLC35G1	-0,77	4,05E-02	<i>solute carrier family 35 member G1</i>
ENSMMUG00000019813	712454	NBEAL2	-0,86	4,07E-02	<i>neurobeachin like 2</i>
ENSMMUG00000020799	100426724	BID	0,69	4,07E-02	<i>BH3 interacting domain death agonist</i>
ENSMMUG00000011142	703047	CAPN2	-0,60	4,07E-02	<i>calpain 2</i>
-	701975	LOC701975	-0,94	4,07E-02	<i>ankyrin repeat domain-containing protein 36B pseudogene</i>
-	699246	LOC699246	0,77	4,07E-02	<i>40S ribosomal protein S2 pseudogene</i>
-	106997150	LOC106997150	-4,14	4,09E-02	N/A
ENSMMUG00000021786	714483	NDUFA4L2	2,43	4,09E-02	<i>NDUFA4 mitochondrial complex associated like 2</i>
-	106996873	LOC106996873	-1,78	4,09E-02	N/A
-	106997344	N/A	-2,07	4,09E-02	N/A
ENSMMUG00000022309	722195	ERFL	2,90	4,10E-02	<i>ETS repressor factor like</i>
ENSMMUG00000051112	712622	PDRG1	0,85	4,10E-02	<i>p53 and DNA damage regulated 1</i>
-	106999030	N/A	-0,80	4,11E-02	<i>dedicator of cytokinesis protein 2-like</i>
ENSMMUG00000013842	678699	NRXN3	-1,32	4,13E-02	<i>neurexin 3</i>
ENSMMUG00000013556	707625	SPTLC2	-0,75	4,13E-02	<i>serine palmitoyltransferase long chain base subunit 2</i>
ENSMMUG00000007841	701440	DDIAS	-1,62	4,14E-02	<i>DNA damage induced apoptosis suppressor</i>
ENSMMUG00000023305	702516	DICER1	-1,17	4,14E-02	<i>dicer 1, ribonuclease III</i>
-	106994531	LOC106994531	-2,02	4,14E-02	<i>39S ribosomal protein L37, mitochondrial-like</i>
ENSMMUG00000010274	701070	FAM111A	-0,96	4,15E-02	<i>FAM111 trypsin like peptidase A</i>
ENSMMUG00000021486	695136	MRPL10	0,73	4,16E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein L10</i>
ENSMMUG00000020862	699140	DIAPH2	-0,87	4,16E-02	<i>diaphanous related formin 2</i>
ENSMMUG00000012658	715068	GPATCH8	0,66	4,16E-02	<i>G-patch domain containing 8</i>
ENSMMUG00000009520	709677	GPHN	-0,83	4,17E-02	<i>gephyrin</i>
ENSMMUG00000020990	709753	AGPAT2	0,83	4,17E-02	<i>1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000042260	703680	ENPP4	-1,08	4,17E-02	<i>ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 4</i>
ENSMMUG00000051597	710770	TMEM200A	-0,96	4,17E-02	<i>transmembrane protein 200A</i>
ENSMMUG00000012480	715430	REC8	1,77	4,17E-02	<i>REC8 meiotic recombination protein</i>
ENSMMUG00000007773	702748	SLCO4C1	4,47	4,17E-02	<i>solute carrier organic anion transporter family member 4C1</i>
ENSMMUG00000018510	574119	SCN9A	-2,42	4,18E-02	<i>sodium voltage-gated channel alpha subunit 9</i>
ENSMMUG00000013098	706293	LOC706293	0,74	4,18E-02	<i>Aldo-keto reductase family 1 member B10</i>
ENSMMUG00000021560	699449	C10H22orf23	-0,70	4,19E-02	<i>chromosome 10 C22orf23 homolog</i>
ENSMMUG00000011714	701788	ZFP91	-0,96	4,20E-02	<i>ZFP91 zinc finger protein, atypical E3 ubiquitin ligase</i>
ENSMMUG00000013546	713993	GOLGB1	-1,36	4,21E-02	<i>golgin B1</i>
ENSMMUG00000004599	709773	PPP3CA	-0,92	4,21E-02	<i>protein phosphatase 3 catalytic subunit alpha</i>

ENSMMUG00000020389	710099	STIL	-1,09	4,21E-02	<i>STIL centriolar assembly protein</i>
ENSMMUG00000014076	700733	AFF1	-0,73	4,21E-02	<i>ALF transcription elongation factor 1</i>
ENSMMUG00000016880	710142	SLC39A8	-1,24	4,22E-02	<i>solute carrier family 39 member 8</i>
ENSMMUG00000006823	574269	GTF2I	-0,87	4,22E-02	<i>general transcription factor Iii</i>
-	695461	TREX2	0,90	4,23E-02	<i>three prime repair exonuclease 2</i>
ENSMMUG00000018773	721985	TM7SF2	-0,67	4,23E-02	<i>transmembrane 7 superfamily member 2</i>
ENSMMUG00000001994	705188	AKIP1	-0,65	4,24E-02	<i>A-kinase interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000012744	696663	BCAP31	0,81	4,24E-02	<i>B cell receptor associated protein 31</i>
ENSMMUG00000018269	716798	IFTAP	-0,95	4,24E-02	<i>intraflagellar transport associated protein</i>
ENSMMUG00000005353	704310	PDGFD	-1,04	4,24E-02	<i>platelet derived growth factor D</i>
ENSMMUG00000019401	702072	FGF18	4,41	4,24E-02	<i>fibroblast growth factor 18</i>
ENSMMUG00000009094	711235	MRPL9	0,66	4,24E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein L9</i>
-	100426413	LOC100426413	0,94	4,24E-02	N/A
ENSMMUG00000015249	712095	BCO2	-1,20	4,25E-02	<i>beta-carotene oxygenase 2</i>
ENSMMUG00000020954	710858	CDC25A	0,71	4,26E-02	<i>cell division cycle 25A</i>
ENSMMUG00000014599	709170	ERF	0,82	4,26E-02	<i>ETS2 repressor factor</i>
ENSMMUG00000022116	718787	PIH1D1	0,80	4,26E-02	<i>PIH1 domain containing 1</i>
ENSMMUG00000011580	705746	ISY1	0,71	4,27E-02	<i>ISY1 splicing factor homolog</i>
ENSMMUG00000043859	698796	LOC698796	-1,68	4,27E-02	<i>arf-GAP with GTPase, ANK repeat and PH domain-containing protein 5-like</i>
ENSMMUG00000005619	696916	NISCH	-0,70	4,27E-02	<i>nischarin</i>
ENSMMUG00000007814	698488	GPM6A	-1,00	4,27E-02	<i>glycoprotein M6A</i>
ENSMMUG00000012541	698413	ZNRF2	-0,71	4,27E-02	<i>zinc and ring finger 2</i>
-	698935	LOC698935	-1,05	4,28E-02	N/A
ENSMMUG00000021426	696944	SLC41A1	0,61	4,28E-02	<i>solute carrier family 41 member 1</i>
ENSMMUG00000050884	713304	CCDC69	1,00	4,28E-02	<i>coiled-coil domain containing 69</i>
ENSMMUG00000023552	714842	THO5	0,73	4,29E-02	<i>THO complex subunit 5</i>
ENSMMUG00000015749	713699	SQOR	0,87	4,29E-02	<i>sulfide quinone oxidoreductase</i>
ENSMMUG00000014941	700497	SRSF12	1,00	4,29E-02	<i>serine and arginine rich splicing factor 12</i>
ENSMMUG00000058349	696076	CYP2U1	-0,76	4,29E-02	<i>cytochrome P450 family 2 subfamily U member 1</i>
ENSMMUG00000016278	106992283	LOC106992283	0,66	4,29E-02	<i>cytochrome c oxidase subunit 7A-related protein, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000055808	705837	OIP5	-2,22	4,29E-02	<i>Opa interacting protein 5</i>
ENSMMUG00000018535	712682	UXT	0,73	4,29E-02	<i>ubiquitously expressed prefoldin like chaperone</i>
ENSMMUG00000008213	708127	RCN2	-0,84	4,29E-02	<i>reticulocalbin 2</i>
ENSMMUG00000005656	708307	IMPDH2	0,81	4,29E-02	<i>inosine monophosphate dehydrogenase 2</i>
ENSMMUG00000003409	100424484	DBNDD2	0,80	4,29E-02	<i>dysbindin domain containing 2</i>
ENSMMUG00000042870	107000765	LOC107000765	-4,11	4,29E-02	<i>taste receptor type 2 member 46-like</i>
ENSMMUG00000018880	703828	ABHD17B	-0,79	4,31E-02	<i>abhydrolase domain containing 17B, depalmitoylase</i>
ENSMMUG00000014708	699890	CEP55	-1,30	4,31E-02	<i>centrosomal protein 55</i>
ENSMMUG00000059353	698582	LOC698582	1,08	4,31E-02	<i>phosphatidylserine synthase 2</i>
ENSMMUG00000009865	707780	DPY19L1	-0,87	4,32E-02	<i>dpy-19 like C-mannosyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000015884	700909	FLYWCH1	0,77	4,32E-02	<i>FLYWCH-type zinc finger 1</i>
ENSMMUG00000040741	100169970	TMX2	0,70	4,32E-02	<i>thioredoxin related transmembrane protein 2</i>
ENSMMUG00000002810	694291	TOX2	1,78	4,32E-02	<i>TOX high mobility group box family member 2</i>
ENSMMUG00000006705	705707	FRYL	-1,15	4,33E-02	<i>FRY like transcription coactivator</i>
ENSMMUG00000016149	702068	EMB	-0,96	4,33E-02	<i>embigin</i>
-	106996800	LOC106996800	-2,37	4,34E-02	N/A
ENSMMUG00000042245	706284	MB21D2	-0,67	4,34E-02	<i>Mab-21 domain containing 2</i>
-	106993411	LOC106993411	-1,10	4,35E-02	N/A
ENSMMUG00000004816	698517	MARCHF5	0,71	4,36E-02	<i>membrane associated ring-CH-type finger 5</i>
ENSMMUG00000062026	719242	LOC719242	0,90	4,36E-02	<i>60S ribosomal protein L18a</i>
ENSMMUG00000000963	703841	SDC2	-0,66	4,37E-02	<i>syndecan 2</i>
ENSMMUG00000017733	702630	ATP8A1	-1,60	4,37E-02	<i>ATPase phospholipid transporting 8A1</i>
ENSMMUG00000018308	704215	DYNC2H1	-1,19	4,38E-02	<i>dynein cytoplasmic 2 heavy chain 1</i>
ENSMMUG00000002599	702994	MRPL13	-0,86	4,38E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein L13</i>
ENSMMUG00000023156	106997260	MRP56	0,69	4,39E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein S6</i>
ENSMMUG00000060300	718240	MRPL48	0,64	4,39E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein L48</i>
ENSMMUG00000007767	706034	RHOC	0,93	4,40E-02	<i>ras homolog family member C</i>
ENSMMUG00000038221	721897	PSMD8	0,80	4,41E-02	<i>proteasome 26S subunit, non-ATPase 8</i>
ENSMMUG00000043091	703414	H1FX	0,89	4,41E-02	<i>H1.10 linker histone</i>
ENSMMUG00000007673	695566	TRMT61A	0,98	4,41E-02	<i>tRNA methyltransferase 61A</i>
ENSMMUG00000008697	703934	TRIP10	0,65	4,42E-02	<i>thyroid hormone receptor interactor 10</i>
-	106997591	LOC106997591	-1,28	4,42E-02	<i>60S ribosomal protein L19 pseudogene</i>
ENSMMUG00000009106	574298	MIF	0,86	4,42E-02	<i>macrophage migration inhibitory factor</i>
ENSMMUG00000013083	697590	PSMG3	0,75	4,42E-02	<i>proteasome assembly chaperone 3</i>
ENSMMUG00000030445	710317	LOC710317	0,81	4,42E-02	<i>60S ribosomal protein L36 pseudogene</i>
ENSMMUG00000007499	696719	CLASP1	-0,70	4,43E-02	<i>cytoplasmic linker associated protein 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000014703	696008	HACE1	-1,24	4,43E-02	<i>HECT domain and ankyrin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
ENSMMUG00000022222	709005	IL17RA	0,78	4,45E-02	<i>interleukin 17 receptor A</i>
ENSMMUG00000012430	697715	APRT	0,80	4,45E-02	<i>adenine phosphoribosyltransferase</i>
ENSMMUG00000002708	695417	IQCK	1,11	4,45E-02	<i>IQ motif containing K</i>
-	106999269	N/A	-4,09	4,45E-02	N/A
ENSMMUG00000052322	698496	PYGO1	-0,91	4,45E-02	<i>pygopus family PHD finger 1</i>
ENSMMUG00000062341	709404	SHISA2	2,93	4,45E-02	<i>shisa family member 2</i>
ENSMMUG00000015453	701157	ZEB1	-1,07	4,46E-02	<i>zinc finger E-box binding homeobox 1</i>
ENSMMUG000000000313	696816	HEATR4	4,21	4,47E-02	<i>HEAT repeat containing 4</i>
ENSMMUG00000001653	698760	ZC2HC1A	-0,87	4,47E-02	<i>zinc finger C2HC-type containing 1A</i>
ENSMMUG00000007273	705300	DNM3	-1,11	4,48E-02	<i>dynamain 3</i>
ENSMMUG00000010862	702306	PRPF39	-1,20	4,48E-02	<i>pre-mRNA processing factor 39</i>
ENSMMUG000000022192	697008	LOC697008	0,79	4,48E-02	<i>pyrroline-5-carboxylate reductase 2-like</i>
-	106994802	LOC106994802	1,13	4,49E-02	N/A
-	106994592	LOC106994592	0,94	4,49E-02	N/A
ENSMMUG00000053044	712891	TXNDC12	0,63	4,51E-02	<i>thioredoxin domain containing 12</i>
ENSMMUG00000023137	719864	ZNF350	-0,92	4,54E-02	<i>zinc finger protein 350</i>
ENSMMUG00000060102	720247	CRLF1	1,02	4,54E-02	<i>cytokine receptor like factor 1</i>
ENSMMUG00000005576	702251	DSN1	-0,83	4,54E-02	<i>DSN1 component of MIS12 kinetochore complex</i>
ENSMMUG00000020097	702334	RNGTT	-0,94	4,55E-02	<i>RNA guanylyltransferase and 5'-phosphatase</i>
ENSMMUG00000017151	711489	ZNF462	-0,82	4,55E-02	<i>zinc finger protein 462</i>
ENSMMUG00000002697	699815	PICK1	0,82	4,55E-02	<i>protein interacting with PRKCA 1</i>
ENSMMUG00000005095	701066	KRTCAP3	-4,08	4,56E-02	<i>keratinocyte associated protein 3</i>
ENSMMUG00000013014	701658	IL1RN	4,22	4,56E-02	<i>interleukin 1 receptor antagonist</i>
ENSMMUG00000017371	574232	MCHR1	0,90	4,56E-02	<i>melanin concentrating hormone receptor 1</i>
-	100463426	TRNAI-AAU	1,13	4,58E-02	<i>transfer RNA isoleucine (anticodon AAU)</i>
ENSMMUG00000004351	718261	HMG3	-0,87	4,62E-02	<i>high mobility group nucleosomal binding domain 3</i>
ENSMMUG00000024450	114679139	LOC114679139	0,90	4,62E-02	<i>small nucleolar RNA SNORA74</i>
ENSMMUG000000019807	699625	RGS14	-0,78	4,62E-02	<i>regulator of G protein signaling 14</i>
ENSMMUG00000012871	705857	ATP7A	-0,93	4,62E-02	<i>ATPase copper transporting alpha</i>
ENSMMUG00000016810	695746	PAX6	-0,88	4,62E-02	<i>paired box 6</i>
ENSMMUG00000062689	706708	ALKBH2	0,78	4,62E-02	<i>alkB homolog 2, alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase</i>
-	714359	LOC714359	1,08	4,62E-02	<i>transmembrane protein 231-like</i>
ENSMMUG00000011746	698684	LOC698684	4,04	4,62E-02	<i>60S ribosomal protein L26-like</i>
ENSMMUG00000021657	709180	ABLIM3	2,12	4,63E-02	<i>actin binding LIM protein family member 3</i>
ENSMMUG00000000763	574142	CNR1	1,08	4,63E-02	<i>cannabinoid receptor 1</i>
ENSMMUG00000020124	700467	C5	-2,82	4,63E-02	<i>complement C5(C5)</i>
ENSMMUG000000003200	701541	FAP	-1,26	4,63E-02	<i>fibroblast activation protein alpha</i>
-	693481	LOC693481	-1,09	4,64E-02	<i>lipoma-preferred partner-like</i>
ENSMMUG00000001121	711017	ZNF689	0,84	4,64E-02	<i>zinc finger protein 689</i>
ENSMMUG00000014858	717360	KCNMB4	-0,64	4,64E-02	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 4</i>
ENSMMUG00000011149	707382	LOC707382	-1,47	4,64E-02	<i>Dihydrofolate reductase</i>
ENSMMUG00000018630	708482	SSPN	-0,82	4,65E-02	<i>sarcospan</i>
ENSMMUG00000017049	714570	TSPAN13	0,62	4,65E-02	<i>tetraspanin 13</i>
-	106993745	LOC106993745	-2,08	4,65E-02	N/A
ENSMMUG00000015432	699542	SND1	0,78	4,65E-02	<i>staphylococcal nuclease and tudor domain containing 1</i>
ENSMMUG00000004598	706741	BPGM	-0,84	4,65E-02	<i>bisphosphoglycerate mutase</i>
ENSMMUG00000017949	721477	OAZ1	0,73	4,66E-02	<i>ornithine decarboxylase antizyme 1</i>
ENSMMUG00000020021	716157	STX6	-0,75	4,66E-02	<i>syntaxin 6</i>
ENSMMUG00000018834	716153	MYEF2	-0,85	4,67E-02	<i>myelin expression factor 2</i>
ENSMMUG00000022881	695815	RPL22L1	0,70	4,67E-02	<i>ribosomal protein L22 like 1</i>
ENSMMUG00000008579	702908	DCUN1D4	-0,96	4,68E-02	<i>defective in cullin neddylation 1 domain containing 4</i>
ENSMMUG00000030970	720673	LMF2	0,84	4,69E-02	<i>lipase maturation factor 2</i>
ENSMMUG00000003653	698623	PRTG	-0,89	4,69E-02	<i>protogenin</i>
ENSMMUG00000020386	718341	POLR1D	0,66	4,70E-02	<i>RNA polymerase I and III subunit D</i>
ENSMMUG00000002030	713117	KAT8	0,72	4,70E-02	<i>lysine acetyltransferase 8</i>
ENSMMUG00000003585	694836	ALG5	0,85	4,72E-02	<i>ALG5 dolichyl-phosphate beta-glucosyltransferase</i>
ENSMMUG00000038349	698282	CRYBG3	-1,04	4,73E-02	<i>crystallin beta-gamma domain containing 3</i>
ENSMMUG00000064854	715058	ZMAT5	0,82	4,73E-02	<i>zinc finger matrin-type 5</i>
ENSMMUG00000002939	699717	CMS1	0,85	4,74E-02	<i>cms1 ribosomal small subunit homolog</i>
ENSMMUG00000010468	711897	RPAIN	0,68	4,75E-02	<i>RPA interacting protein</i>
-	106998888	N/A	-1,01	4,76E-02	N/A
ENSMMUG00000039560	693875	CFL2	-0,88	4,76E-02	<i>cofilin 2</i>
ENSMMUG00000024869	114674503	LOC114674503	2,83	4,76E-02	<i>small nucleolar RNA MBII-202</i>
ENSMMUG00000012547	695655	NOD1	-0,75	4,79E-02	<i>nucleotide binding oligomerization domain containing 1</i>

ENSMMUG00000006203	710730	SSX2IP	-1,29	4,81E-02	<i>SSX family member 2 interacting protein</i>
ENSMMUG00000013788	706485	GPR37L1	-2,37	4,81E-02	<i>G protein-coupled receptor 37 like 1</i>
ENSMMUG00000007593	699764	PHKA1	0,65	4,81E-02	<i>phosphorylase kinase regulatory subunit alpha 1</i>
ENSMMUG00000029407	106999368	LOC106999368	0,91	4,81E-02	<i>magnesium-dependent phosphatase 1</i>
ENSMMUG00000017675	701038	AUTS2	-0,93	4,82E-02	<i>activator of transcription and developmental regulator</i> <i>AUTS2</i>
ENSMMUG00000013573	701787	MZT2B	0,83	4,83E-02	<i>mitotic spindle organizing protein 2B</i>
ENSMMUG00000000560	693512	DGCR6L	0,80	4,83E-02	<i>DiGeorge syndrome critical region gene 6 like</i>
ENSMMUG00000007683	700429	ERBIN	-1,06	4,83E-02	<i>erbb2 interacting protein</i>
-	100426879	LOC100426879	4,21	4,83E-02	<i>40S ribosomal protein S10 pseudogene</i>
ENSMMUG00000039959	715580	COA7	0,68	4,84E-02	<i>cytochrome c oxidase assembly factor 7</i>
ENSMMUG00000008848	709907	NEURL1B	-3,22	4,84E-02	<i>neuralized E3 ubiquitin protein ligase 1B</i>
ENSMMUG00000018937	698717	ACSBG2	-1,28	4,84E-02	<i>acyl-CoA synthetase bubblegum family member 2</i>
ENSMMUG00000002053	697321	SIDT2	-0,71	4,84E-02	<i>SID1 transmembrane family member 2</i>
ENSMMUG00000016703	695216	SNAP91	-0,79	4,85E-02	<i>synaptosome associated protein 91</i>
ENSMMUG00000053480	106998081	LOC106998081	-1,08	4,86E-02	<i>UL-16 binding protein 5</i>
-	106999866	LOC106999866	-0,94	4,86E-02	N/A
ENSMMUG00000014872	703538	DPAGT1	0,70	4,87E-02	<i>dolichyl-phosphate N-</i> <i>acetylglucosaminophosphotransferase 1</i>
-	720570	LOC720570	1,12	4,88E-02	<i>queuine tRNA-ribosyltransferase-like</i>
ENSMMUG00000017551	717165	RALGPS2	-1,14	4,88E-02	<i>Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2</i>
-	100427190	LOC100427190	0,81	4,88E-02	<i>ATPase family AAA domain-containing protein 3C-like</i>
ENSMMUG00000042510	704695	F5	-4,03	4,90E-02	<i>coagulation factor V</i>
ENSMMUG00000018984	718946	BAHCC1	-0,81	4,90E-02	<i>BAH domain and coiled-coil containing 1</i>
ENSMMUG00000007628	714039	CDON	-0,74	4,90E-02	<i>cell adhesion associated, onco regulated</i>
ENSMMUG00000041051	100426725	TMEM178B	0,84	4,91E-02	<i>transmembrane protein 178B</i>
ENSMMUG00000016653	710050	CHMP7	0,67	4,91E-02	<i>charged multivesicular body protein 7</i>
ENSMMUG00000015925	721754	GRK2	0,91	4,92E-02	<i>G protein-coupled receptor kinase 2</i>
ENSMMUG00000009081	713910	TPR	-1,33	4,92E-02	<i>TPR translocated promoter region, nuclear basket protein</i>
ENSMMUG00000046195	712202	MIS12	0,98	4,92E-02	<i>MIS12 kinetochore complex component</i>
ENSMMUG00000016585	709572	DLG1	-1,05	4,93E-02	<i>discs large MAGUK scaffold protein 1</i>
ENSMMUG00000017063	696126	GET4	0,84	4,93E-02	<i>guided entry of tail-anchored proteins factor 4</i>
ENSMMUG00000045903	106994048	CAVIN1	-0,71	4,94E-02	<i>caveolae associated protein 1</i>
ENSMMUG00000060467	700204	MRM3	0,75	4,94E-02	<i>mitochondrial rRNA methyltransferase 3</i>
ENSMMUG00000011654	707233	HSDL2	-0,99	4,94E-02	<i>hydroxysteroid dehydrogenase like 2</i>
ENSMMUG00000009789	695509	ZNF10	-1,14	4,94E-02	<i>zinc finger protein 10</i>
ENSMMUG00000012005	700214	GRM2	4,15	4,96E-02	<i>glutamate metabotropic receptor 2</i>
ENSMMUG00000001880	693567	DDX60	-0,92	4,96E-02	<i>DExD/H-box helicase 60</i>
ENSMMUG00000017364	704305	ICA1L	-0,96	4,96E-02	<i>islet cell autoantigen 1 like</i>
ENSMMUG00000023304	708100	DNAC25	0,76	4,97E-02	<i>DnaJ homolog, subfamily C, member 25</i>
ENSMMUG00000017014	694056	ECT2	-1,17	4,97E-02	<i>epithelial cell transforming 2</i>
ENSMMUG00000058590	708613	IDNK	-0,88	4,97E-02	<i>IDNK gluconokinase</i>
ENSMMUG00000049618	709253	HMGN5	-1,42	4,98E-02	<i>high mobility group nucleosome binding domain 5</i>
ENSMMUG00000021314	695327	RPS20	0,73	4,98E-02	<i>Macaca mulatta 40S ribosomal protein S20-like</i>
ENSMMUG00000058334	704037	VMA21	-1,00	4,98E-02	<i>vacuolar ATPase assembly factor VMA21</i>
ENSMMUG00000004336	693715	SATL1	-4,08	4,98E-02	<i>spermidine/spermine N1-acetyl transferase like 1</i>
ENSMMUG00000045118	712893	AMY2B	-2,07	4,99E-02	<i>amylase, alpha 2B (pancreatic)</i>
ENSMMUG00000009194	706941	ANXA5	0,64	4,99E-02	<i>annexin A5</i>
ENSMMUG00000000797	708977	EXPH5	-1,72	4,99E-02	<i>exophilin 5</i>
ENSMMUG00000050641	715853	THG1L	0,82	4,99E-02	<i>tRNA-histidine guanylyltransferase 1 like</i>
ENSMMUG00000057356	714330	TMEM205	0,75	4,99E-02	<i>transmembrane protein 205</i>
ENSMMUG00000008945	695303	ZNF407	-0,88	4,99E-02	<i>zinc finger protein 407</i>
ENSMMUG00000018767	721998	CDC45	-1,51	4,99E-02	<i>cell division cycle associated 5</i>
ENSMMUG00000015352	712072	ECHDC1	-0,98	5,00E-02	<i>ethylmalonyl-CoA decarboxylase 1</i>

Tabla A.3. Genes alterados en células mRPE tratadas con 7KCh 8 μ M durante 24 h con respecto al control. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

ID Ensembl	ID NCBI	ID del Gen	Log2FC	FDR	Descripción del gen
ENSMMUG00000047977	718513	<i>INSIG1</i>	-2,42	1,36E-13	<i>insulin induced gene 1</i>
ENSMMUG00000003611	574283	<i>LDLR</i>	-2,11	8,41E-11	<i>low density lipoprotein receptor</i>
ENSMMUG00000003535	706764	<i>SQLE</i>	-1,84	2,27E-08	<i>squalene epoxidase</i>
ENSMMUG00000001226	702553	<i>HMGCS1</i>	-2,54	2,41E-08	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1</i>
ENSMMUG000000039955	705106	<i>MSMO1</i>	-2,11	9,23E-07	<i>methylsterol monooxygenase 1</i>
ENSMMUG000000014326	696865	<i>MVD</i>	-1,82	8,17E-06	<i>mevalonate diphosphate decarboxylase</i>
ENSMMUG000000014907	703490	<i>CYP51A1</i>	-2,00	8,17E-06	<i>lanosterol 14-alpha demethylase</i>
ENSMMUG000000022329	709227	<i>LSS</i>	-1,72	1,82E-05	<i>lanosterol synthase</i>
ENSMMUG000000011976	106993167	<i>DHCR7</i>	-1,79	4,37E-05	<i>7-dehydrocholesterol reductase</i>
ENSMMUG000000017115	710052	<i>IDI1</i>	-1,91	2,27E-04	<i>isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1</i>
ENSMMUG000000010817	710155	<i>SCD</i>	-1,29	3,51E-04	<i>stearoyl-CoA desaturase</i>
ENSMMUG000000048768	100424198	LOC100424198	-1,20	9,39E-04	<i>uncharacterized LOC100424198</i>
ENSMMUG000000021577	717022	<i>DHCR24</i>	-1,26	9,39E-04	<i>24-dehydrocholesterol reductase</i>
ENSMMUG000000018058	100423477	<i>ABCG1</i>	1,76	1,09E-03	<i>ATP binding cassette subfamily G member 1</i>
ENSMMUG000000044056	714315	<i>EBP</i>	-1,46	1,41E-03	<i>emopamil binding protein</i>
ENSMMUG000000023144	717761	<i>FDPS</i>	-1,34	1,48E-03	<i>farnesyl diphosphate synthase</i>
ENSMMUG000000020608	716146	<i>ABCA1</i>	1,41	1,66E-03	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
ENSMMUG000000013798	722343	<i>FADS1</i>	-1,25	2,00E-03	<i>fatty acid desaturase 1</i>
ENSMMUG000000019211	696396	<i>FDFT1</i>	-1,30	3,90E-03	<i>farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1</i>
ENSMMUG000000047534	698870	<i>ELOVL6</i>	-1,39	4,92E-03	<i>ELOVL fatty acid elongase 6</i>
ENSMMUG000000006139	705479	<i>HMGCR</i>	-1,36	5,10E-03	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase</i>
ENSMMUG000000019054	699477	<i>LIPG</i>	-1,10	6,23E-03	<i>lipase G, endothelial type</i>
ENSMMUG000000013176	693333	<i>NSDHL</i>	-1,04	4,23E-02	<i>NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like</i>
ENSMMUG000000016018	713186	<i>ESCO2</i>	1,27	4,73E-02	<i>establishment of sister chromatid cohesion N-acetyltransferase 2</i>

Tabla A.4. Genes alterados en células mRPE tratadas con SA 10 μ M durante 24 h con respecto al control. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

ID Ensembl	ID NCBI	ID del Gen	Log2FC	FDR	Descripción del gen
ENSMMUG0000001810	574176	GREM1	-2,48	5,58E-51	<i>gremlin 1</i>
ENSMMUG00000041480	696339	IGFBP5	-2,31	1,62E-50	<i>insulin like growth factor binding protein 5</i>
ENSMMUG00000021286	574131	COL3A1	-1,66	2,74E-21	<i>collagen type III alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000021290	712935	COL5A2	-0,73	3,23E-20	<i>collagen type V alpha 2 chain</i>
ENSMMUG0000000902	712705	PLA1A	-1,51	3,72E-20	<i>phospholipase A1 member A</i>
ENSMMUG00000021267	712383	KCNN4	-2,09	4,77E-17	<i>potassium calcium-activated channel subfamily N member 4</i>
ENSMMUG00000010393	703324	CDH3	-2,29	3,50E-15	<i>cadherin 3</i>
ENSMMUG00000011170	708314	HDAC9	-2,02	1,84E-14	<i>histone deacetylase 9</i>
ENSMMUG0000000698	711693	ANGPTL4	4,58	1,11E-13	<i>angiopoietin like 4</i>
ENSMMUG00000006169	698339	TNNT1	-1,07	1,80E-13	<i>troponin T1, slow skeletal type</i>
ENSMMUG00000013446	694628	ANXA8	-1,47	3,04E-13	<i>annexin A8</i>
ENSMMUG00000014122	704449	CAV1	-1,52	5,87E-13	<i>caveolin 1</i>
ENSMMUG00000001780	709837	CPT1A	0,97	1,07E-12	<i>carnitine palmitoyltransferase 1A</i>
ENSMMUG00000020987	717237	FABP3	-1,50	1,07E-12	<i>fatty acid binding protein 4</i>
ENSMMUG00000023138	717893	BRD2	0,57	2,52E-12	<i>bromodomain containing 2</i>
ENSMMUG00000007087	707590	SLC22A5	0,85	6,83E-12	<i>solute carrier family 22 member 5</i>
ENSMMUG00000013507	707971	LAD1	-2,42	1,15E-11	<i>ladinin 1</i>
ENSMMUG00000008055	698950	SMYD1	-3,59	1,23E-11	<i>SET and MYND domain containing 1</i>
ENSMMUG00000014420	699510	RLBP1	-1,11	4,04E-11	<i>retinaldehyde binding protein 1</i>
ENSMMUG000000048526	695593	CLIP2	0,87	1,99E-10	<i>CAP-Gly domain containing linker protein 2</i>
ENSMMUG00000022581	700624	KCNMB1	-1,60	1,99E-10	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1</i>
ENSMMUG00000017215	711908	TM4SF1	-1,23	2,22E-10	<i>transmembrane 4 L six family member 1</i>
ENSMMUG00000016104	713086	CSPG4	-1,27	2,55E-10	<i>chondroitin sulfate proteoglycan 4</i>
ENSMMUG00000023398	706149	COL16A1	-1,82	2,78E-10	<i>collagen type XVI alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000001803	701163	GJA5	-4,06	1,00E-09	<i>gap junction protein alpha 5</i>
ENSMMUG000000003610	693500	SORCS3	-1,11	1,02E-09	<i>sortilin related VPS10 domain containing receptor 3</i>
ENSMMUG00000021931	701024	AOX1	-0,73	1,99E-09	<i>aldehyde oxidase 1</i>
ENSMMUG00000013798	722343	FADS1	-1,25	3,38E-09	<i>fatty acid desaturase 1</i>
ENSMMUG00000014984	700060	KRT4	-2,43	3,38E-09	<i>keratin, type II cytoskeletal 4</i>
ENSMMUG00000004233	716344	LRIG3	-0,87	3,42E-09	<i>leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 3</i>
ENSMMUG00000008610	703555	OSBPL10	-0,54	3,42E-09	<i>oxysterol binding protein like 10</i>
ENSMMUG00000018488	704576	HSPB3	-1,94	5,65E-09	<i>heat shock protein family B (small) member 3</i>
ENSMMUG00000007338	698683	TXNIP	0,7	7,94E-09	<i>thioredoxin interacting protein</i>
ENSMMUG00000045591	-	N/A	-25,86	1,94E-08	N/A
ENSMMUG00000014782	703900	STC2	-1,23	1,96E-08	<i>stanniocalcin 2</i>
ENSMMUG00000021389	698726	PDK4	2,07	2,88E-08	<i>pyruvate dehydrogenase kinase 4</i>
ENSMMUG00000006955	721836	TMEM151A	-27,48	3,35E-08	<i>transmembrane protein 151A</i>
ENSMMUG000000044640	106993175	MYEOV	-1,65	5,13E-08	<i>myeloma overexpressed</i>
ENSMMUG00000013297	712799	CAVIN3	-0,92	6,57E-08	<i>caveolae associated protein 3</i>
ENSMMUG00000040385	711020	UBD	-1,08	6,61E-08	<i>ubiquitin D</i>
ENSMMUG00000044432	715339	RASSF3	-0,70	6,80E-08	<i>Ras association domain family member 3</i>
ENSMMUG00000000623	704118	P3H2	0,55	7,13E-08	<i>prolyl 3-hydroxylase 2</i>
ENSMMUG00000005631	702196	NOV	-1,74	8,74E-08	<i>cellular communication network factor 3</i>
ENSMMUG00000048768	-	N/A	-1,36	8,96E-08	N/A
ENSMMUG00000048823	-	STATH	-1,18	1,59E-07	N/A
ENSMMUG00000002038	717880	CEMIP	-1,28	1,67E-07	<i>cell migration inducing hyaluronidase 1</i>
ENSMMUG00000013831	718871	ASRGL1	0,93	2,41E-07	<i>asparaginase and isoaspartyl peptidase 1</i>
ENSMMUG00000039654	700359	COL1A2	-0,96	2,61E-07	<i>collagen type I alpha 2 chain</i>
ENSMMUG00000018653	707129	KRT19	-1,87	2,63E-07	<i>keratin, type I cytoskeletal 19</i>
ENSMMUG00000015115	715455	FAM46B	-2,88	2,70E-07	<i>terminal nucleotidyltransferase 5B</i>
ENSMMUG00000018265	716934	PRR5L	-1,11	2,91E-07	<i>proline rich 5 like</i>
ENSMMUG00000021329	694815	NAV3	-0,73	3,38E-07	<i>neuron navigator 3</i>
ENSMMUG00000044056	714315	EBP	-0,75	4,75E-07	<i>cholesterol delta-isomerase</i>
ENSMMUG00000004347	699609	ADTRP	-0,76	4,97E-07	<i>androgen dependent TFPI regulating protein</i>
ENSMMUG00000015051	718479	PDE2A	-1,09	5,25E-07	<i>phosphodiesterase 2A</i>
ENSMMUG00000018815	693458	KLF10	0,7	5,48E-07	<i>Kruppel like factor 10</i>
ENSMMUG00000012716	711154	NID1	-1,20	5,69E-07	<i>nidogen 1</i>
ENSMMUG00000004330	717140	PAMR1	-1,18	5,69E-07	<i>peptidase domain containing associated with muscle regeneration 1</i>
ENSMMUG00000030384	719871	RASA4	-0,80	5,69E-07	<i>RAS p21 protein activator 4B</i>

Anexos

ENSMMUG00000013067	717867	EMP3	-0,76	6,93E-07	<i>epithelial membrane protein 3</i>
ENSMMUG00000011377	720360	EPB41	-0,52	7,37E-07	<i>erythrocyte membrane protein band 4.1</i>
ENSMMUG00000028743	716804	FKRP	0,7	8,30E-07	<i>fukutin related protein</i>
ENSMMUG00000004321	701313	LAMA3	-0,98	8,32E-07	<i>laminin subunit alpha 3</i>
ENSMMUG000000044910	-	N/A	-0,90	1,08E-06	N/A
ENSMMUG00000005618	697047	TNNC1	-1,31	1,31E-06	<i>troponin C1, slow skeletal and cardiac type</i>
ENSMMUG00000013786	695969	DSTN	-0,53	1,33E-06	<i>destrin, actin depolymerizing factor</i>
ENSMMUG00000006265	718562	NES	-1,06	1,33E-06	<i>nestin</i>
ENSMMUG00000022170	693509	PFKFB2	-0,86	1,33E-06	<i>6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 2</i>
ENSMMUG00000000613	722300	RAB11FIP3	0,65	1,33E-06	<i>RAB11 family interacting protein 3</i>
ENSMMUG00000013288	714646	TYRP1	-1,27	1,73E-06	<i>tyrosinase related protein 1</i>
ENSMMUG00000007143	707250	WRNIP1	0,54	1,73E-06	<i>WRN helicase interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000008334	707120	GPR1	-1,01	1,76E-06	<i>G protein-coupled receptor 1</i>
ENSMMUG00000015575	696307	CAGE1	-21,51	2,29E-06	<i>cancer antigen 1</i>
ENSMMUG00000000327	719037	FADS2	-1,10	2,29E-06	<i>fatty acid desaturase 2</i>
ENSMMUG00000001616	711044	PADI2	-3,32	2,29E-06	<i>peptidyl arginine deiminase 2</i>
ENSMMUG00000018925	706777	TGM2	-1,25	2,35E-06	<i>transglutaminase 2</i>
ENSMMUG00000008633	702180	ANK2	-0,77	2,69E-06	<i>ankyrin 2</i>
ENSMMUG00000013764	696868	IGFBP3	-0,93	2,69E-06	<i>insulin like growth factor binding protein 3</i>
ENSMMUG00000021586	711707	TRIM55	-1,21	2,69E-06	<i>tripartite motif containing 55</i>
ENSMMUG00000000311	100425172	JSRP1	-0,84	2,80E-06	<i>junctional sarcoplasmic reticulum protein 1</i>
ENSMMUG000000007069	717920	MARCH11	-24,23	2,80E-06	<i>membrane associated ring-CH-type finger 11</i>
ENSMMUG00000003893	-	N/A	-23,95	3,10E-06	N/A
ENSMMUG00000012161	701444	ANGPTL2	-0,76	3,10E-06	<i>angiopoietin like 2</i>
ENSMMUG00000015799	705831	TLL1	-0,89	3,13E-06	<i>tolloid like 1</i>
ENSMMUG00000003370	714785	NFATC4	-2,04	3,29E-06	<i>nuclear factor of activated T cells 4</i>
ENSMMUG000000047195	-	KCNQ1OT1_3	-22,57	3,31E-06	N/A
ENSMMUG00000019892	695301	MYOM1	-1,07	3,46E-06	<i>myomesin 1</i>
ENSMMUG00000020392	698179	SMS	-0,63	3,54E-06	<i>spermine synthase</i>
ENSMMUG00000010682	704896	FBN2	-0,66	3,75E-06	<i>fibrillin 2</i>
ENSMMUG00000037887	100424767	RBMXL1	-0,66	3,85E-06	<i>RBMX like 1</i>
ENSMMUG00000022329	709227	LSS	-0,77	3,89E-06	<i>lanosterol synthase</i>
ENSMMUG000000042385	-	N/A	-22,58	4,16E-06	N/A
ENSMMUG00000006734	574381	TIMP3	-1,03	4,32E-06	<i>TIMP metalloproteinase inhibitor 3</i>
ENSMMUG00000015418	709029	SLC25A20	0,82	4,61E-06	<i>solute carrier family 25 member 20</i>
ENSMMUG000000023144	717761	FDPS	-0,51	4,83E-06	<i>farnesyl diphosphate synthase</i>
ENSMMUG00000023274	705606	SULF1	-1,24	4,83E-06	<i>sulfatase 1</i>
ENSMMUG00000008924	704120	PLLP	-1,69	4,99E-06	<i>plasmalipin</i>
ENSMMUG00000002429	717406	CAT	0,7	5,71E-06	<i>catalase</i>
ENSMMUG00000004837	721025	SYT8	-1,49	5,87E-06	<i>synaptotagmin 8</i>
ENSMMUG00000015971	712784	SORD	-0,62	6,06E-06	<i>sorbitol dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000003061	708504	CCDC80	-0,71	6,40E-06	<i>coiled-coil domain containing 80</i>
ENSMMUG000000022369	699755	MRPS28	-0,60	6,52E-06	<i>tumor protein D52</i>
ENSMMUG00000039944	711350	RASGRF2	-0,57	6,58E-06	<i>Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 2</i>
ENSMMUG00000033817	-	N/A	-23,36	6,75E-06	N/A
ENSMMUG00000014307	710114	MSTN	-2,18	6,81E-06	<i>myostatin</i>
ENSMMUG00000015614	695986	TRPV2	-1,35	6,84E-06	<i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 2</i>
ENSMMUG00000006855	697011	ACOT2	-1,26	6,85E-06	<i>acyl-CoA thioesterase 2</i>
ENSMMUG00000009349	714218	ACACA	-0,47	6,86E-06	<i>acetyl-CoA carboxylase alpha</i>
ENSMMUG00000004439	-	N/A	-0,48	6,90E-06	N/A
ENSMMUG00000015179	695617	PAWR	-0,59	7,69E-06	<i>pro-apoptotic WT1 regulator</i>
ENSMMUG000000044197	702734	INHBA	-1,50	9,02E-06	<i>inhibin subunit beta A</i>
ENSMMUG00000002700	703544	SLC47A1	0,99	9,02E-06	<i>solute carrier family 47 member 1</i>
ENSMMUG00000008855	694038	TRABD2A	-1,51	9,02E-06	<i>TraB domain containing 2A</i>
ENSMMUG00000016997	709933	DCN	-1,03	9,13E-06	<i>decorin</i>
ENSMMUG00000012874	706325	PGK1	-0,51	9,13E-06	<i>phosphoglycerate kinase 1</i>
ENSMMUG00000000567	710152	BAMBI	0,89	9,46E-06	<i>BMP and activin membrane bound inhibitor</i>
ENSMMUG00000009341	100427024	ACTA2	-1,51	9,82E-06	<i>actin alpha 2, smooth muscle</i>
ENSMMUG00000033718	-	mml-mir-1262	-22,76	1,12E-05	<i>mml-mir-1262</i>
ENSMMUG000000046346	-	N/A	-22,85	1,17E-05	N/A
ENSMMUG00000002605	574198	UCP2	-0,90	1,30E-05	<i>uncoupling protein 2</i>
ENSMMUG00000003535	706764	SQLE	-0,50	1,41E-05	<i>squalene epoxidase</i>
ENSMMUG00000021252	106997578	TRIP6	-0,69	1,45E-05	<i>thyroid hormone receptor interactor 6</i>
ENSMMUG00000022895	699081	DNAJB5	-0,86	1,51E-05	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B5</i>
ENSMMUG00000000729	106997899	C2	-0,46	1,55E-05	<i>complement factor B</i>
ENSMMUG00000015503	707273	ZFYVE27	0,51	1,56E-05	<i>zinc finger FYVE-type containing 27</i>

ENSMMUG00000040660	716742	HDFG	-0,57	1,59E-05	<i>heparin binding growth factor</i>
ENSMMUG00000010538	714326	ACADVL	0,58	1,63E-05	<i>acyl-CoA dehydrogenase very long chain</i>
ENSMMUG00000001547	708021	ZNF106	-0,73	1,69E-05	<i>zinc finger protein 106</i>
ENSMMUG00000012406	714225	PCOLCE2	-0,48	1,86E-05	<i>procollagen C-endopeptidase enhancer 2</i>
ENSMMUG00000045697	-	Y_RNA	-22,26	1,95E-05	N/A
ENSMMUG00000018487	695848	KLHL30	-1,63	2,04E-05	<i>kelch like family member 30</i>
ENSMMUG00000017049	714570	TSPAN13	0,69	2,13E-05	<i>tetraspanin 13</i>
ENSMMUG00000018349	-	N/A	-0,53	2,25E-05	N/A
ENSMMUG00000014699	709354	COL7A1	-1,04	2,25E-05	<i>collagen, type VII, alpha 1</i>
ENSMMUG00000004998	711238	DLGAP3	-2,32	2,25E-05	<i>DLG associated protein 3</i>
ENSMMUG00000017115	710052	IDI1	-0,86	2,25E-05	<i>isopentenyl-diphosphate δ isomerase 1</i>
ENSMMUG00000010847	702997	DKK1	-0,75	2,99E-05	<i>dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000022478	700126	FGFR1	0,53	2,99E-05	<i>fibroblast growth factor receptor 1</i>
ENSMMUG00000010817	710155	SCD	-1,18	3,18E-05	<i>Stearoyl-CoA Desaturase</i>
ENSMMUG00000022439	694737	TAS2R4	-21,82	3,19E-05	<i>taste 2 receptor member 4</i>
ENSMMUG00000048037	-	Y_RNA	-21,98	3,19E-05	N/A
ENSMMUG00000002935	100423514	COL8A1	-0,62	3,38E-05	<i>collagen type VIII alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000002779	713994	CHST2	1,14	3,64E-05	<i>carbohydrate sulfotransferase 2</i>
ENSMMUG00000011160	699750	POLG	0,46	3,64E-05	<i>DNA polymerase gamma, catalytic subunit</i>
ENSMMUG00000018918	706499	SCG2	-1,77	3,89E-05	<i>secretogranin II</i>
ENSMMUG00000049206	-	N/A	-0,40	4,38E-05	N/A
ENSMMUG00000017683	707447	ACTG2	-1,34	4,38E-05	<i>actin gamma 2, smooth muscle</i>
ENSMMUG00000014150	714520	CTGF	1,01	4,49E-05	<i>cellular communication network factor 2</i>
ENSMMUG00000022218	697239	ANXA3	-0,82	4,62E-05	<i>annexin A3</i>
ENSMMUG00000033545	100315331	mml-mir-619	-21,51	4,62E-05	<i>microRNA mir-619</i>
ENSMMUG00000009584	705160	NEO1	0,86	4,62E-05	<i>neogenin 1</i>
ENSMMUG00000029123	-	N/A	1,33	4,80E-05	N/A
ENSMMUG00000048901	-	N/A	-0,92	5,02E-05	N/A
ENSMMUG00000004692	709977	CHAT	-2,43	5,02E-05	<i>choline O-acetyltransferase</i>
ENSMMUG00000004554	706980	CAV2	-0,68	5,24E-05	<i>caveolin 2</i>
ENSMMUG000000037491	-	U6	-21,33	5,24E-05	N/A
ENSMMUG00000003500	696826	TCEAL1	-0,73	5,28E-05	<i>transcription elongation factor A like 1</i>
ENSMMUG00000009274	696363	CLDN11	-21,33	5,34E-05	<i>claudin 11</i>
ENSMMUG00000011253	708520	ADH7	-1,03	5,35E-05	<i>alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide</i>
ENSMMUG00000016102	712190	KCNH1	-0,99	5,87E-05	<i>potassium voltage-gated channel subfamily H member 1</i>
ENSMMUG000000047454	709783	SYNC	-0,71	6,70E-05	<i>syncoilin, intermediate filament protein</i>
ENSMMUG00000009674	106992354	ELANE	-21,08	7,20E-05	<i>elastase, neutrophil expressed</i>
ENSMMUG00000029263	694905	PKD1	0,65	7,32E-05	<i>polycystin 1, transient receptor potential channel interacting</i>
ENSMMUG00000001420	710885	MFAP2	-1,94	7,37E-05	<i>microfibril associated protein 2</i>
ENSMMUG00000001328	703870	ALDH3A1	-1,06	7,97E-05	<i>aldehyde dehydrogenase 3 family member A1</i>
ENSMMUG00000021724	722421	NUP214	0,45	7,97E-05	<i>nucleoporin 214</i>
ENSMMUG000000046424	107001000	C12orf75	-0,57	8,11E-05	<i>chromosome 11 C12orf75 homolog</i>
ENSMMUG00000009638	718956	GLIPR1	-0,78	8,17E-05	<i>GLI pathogenesis related 1</i>
ENSMMUG00000022961	693986	SLC11A2	-0,39	8,30E-05	<i>solute carrier family 11 member 2</i>
ENSMMUG000000031534	713647	ANKUB1	-20,90	8,47E-05	<i>ankyrin repeat and ubiquitin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000012889	715006	PCYT2	-0,61	9,09E-05	<i>phosphate cytidylyltransferase 2, ethanolamine</i>
ENSMMUG00000003135	716568	TPD52L1	-1,15	9,36E-05	<i>TPD52 like 1</i>
ENSMMUG00000016461	693990	EFR3B	1,31	9,54E-05	<i>EFR3 homolog B</i>
ENSMMUG00000008341	699614	ARHGAP24	-0,82	9,74E-05	<i>Rho GTPase activating protein 24</i>
ENSMMUG00000001467	574201	COL1A1	-1,37	9,76E-05	<i>collagen type I alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000000040	717342	EGLN3	-1,15	9,76E-05	<i>egl-9 family hypoxia inducible factor 3</i>
ENSMMUG00000010979	715115	S100A4	-0,75	9,91E-05	<i>S100 calcium binding protein A4</i>
ENSMMUG00000009312	713038	LTA4H	0,38	9,95E-05	<i>leukotriene A4 hydrolase</i>
ENSMMUG00000014149	698553	LYN	0,71	1,07E-04	<i>LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase</i>
ENSMMUG000000031129	718662	LRRN4CL	-1,49	1,11E-04	<i>LRRN4 C-terminal like</i>
ENSMMUG00000018664	694248	COL9A2	-2,11	1,27E-04	<i>collagen type IX alpha 2 chain</i>
ENSMMUG00000001245	701146	ZNF532	-0,38	1,32E-04	<i>zinc finger protein 532</i>
ENSMMUG00000048520	-	N/A	-20,44	1,34E-04	N/A
ENSMMUG00000043332	704656	LAT	-1,07	1,34E-04	<i>linker for activation of T cells</i>
ENSMMUG00000003674	693558	TREM1	-1,03	1,35E-04	<i>triggering receptor expressed on myeloid cells 1</i>
ENSMMUG00000000108	705782	NCKAP1L	-2,15	1,43E-04	<i>NCK associated protein 1 like</i>
ENSMMUG000000004103	712753	COL11A1	-0,63	1,45E-04	<i>collagen type XI alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000010551	714647	CLDN7	-17,26	1,46E-04	<i>claudin 7</i>
ENSMMUG00000016726	694851	PDP2	-0,62	1,47E-04	<i>pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 2</i>
ENSMMUG00000012933	100429961	MYO1E	-0,32	1,54E-04	<i>myosin IE</i>
ENSMMUG00000001141	713291	BNC2	-0,53	1,57E-04	<i>basonuclin 2</i>

Anexos

ENSMMUG00000018268	716837	RAG2	-2,75	1,61E-04	<i>recombination activating 2</i>
ENSMMUG00000017033	703429	LCP1	-1,20	1,63E-04	<i>lymphocyte cytosolic protein 1</i>
ENSMMUG00000022903	707986	INPP4A	0,55	1,63E-04	<i>inositol polyphosphate-4- phosphatase type I A</i>
ENSMMUG00000008329	697231	CHN2	-1,24	1,64E-04	<i>chimerin 2</i>
ENSMMUG00000023620	721865	POLR2A	0,6	1,64E-04	<i>RNA polymerase II subunit A</i>
ENSMMUG00000015868	711195	RDH11	-0,40	1,64E-04	<i>retinol dehydrogenase 11</i>
ENSMMUG00000000896	714172	TGFB11	-0,85	1,64E-04	<i>transforming growth factor beta 1induced transcript 1</i>
ENSMMUG00000019085	711108	BDH2	-0,59	1,68E-04	<i>3-hydroxybutyrate dehydrogenase 2</i>
ENSMMUG00000015569	700156	ABCC10	0,54	1,74E-04	<i>ATP binding cassette subfamily C member 10</i>
ENSMMUG00000023081	703321	SCHIP1	-0,78	1,78E-04	<i>schwannomin interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000043691	699128	PPP1R3B	-0,65	1,85E-04	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B</i>
ENSMMUG00000015851	699915	SFRP2	-0,83	1,85E-04	<i>secreted frizzled related protein 2</i>
ENSMMUG00000020694	697741	RAB27A	-0,97	1,94E-04	<i>RAB27A, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000046062	719937	DOK7	-1,19	1,97E-04	<i>docking protein 7</i>
ENSMMUG00000014520	696070	ITIH1	-2,38	2,00E-04	<i>inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 1</i>
ENSMMUG00000047299	710053	SLC18A3	-2,01	2,00E-04	<i>solute carrier family 18 member A3</i>
ENSMMUG00000031427	711879	TRAF5	-0,54	2,00E-04	<i>TNF receptor associated factor 5</i>
ENSMMUG00000047012	-	N/A	-20,12	2,07E-04	N/A
ENSMMUG00000003734	703946	SLC10A6	-20,06	2,09E-04	<i>solute carrier family 10 member 6</i>
ENSMMUG00000039700	696629	HIST2H2AA3	0,69	2,10E-04	<i>H2A clustered histone 18</i>
ENSMMUG00000031161	100430540	CHML	-1,27	2,19E-04	<i>CHM like Rab escort protein</i>
ENSMMUG00000021559	694100	JCAD	1,14	2,19E-04	<i>junctional cadherin 5 associated</i>
ENSMMUG00000004771	712076	CXCL14	-0,94	2,24E-04	<i>C-X-C motif chemokine ligand 14</i>
ENSMMUG00000015783	719428	TPM4	-0,43	2,37E-04	<i>tropomyosin 4</i>
ENSMMUG00000022221	115945144	CHD3	-0,55	2,43E-04	<i>chromodomain helicase DNA binding protein 3</i>
ENSMMUG00000012452	715854	TGM1	-1,06	2,57E-04	<i>transglutaminase 1</i>
ENSMMUG00000002138	709834	LOXL3	-1,13	2,64E-04	<i>lysyl oxidase like 3</i>
ENSMMUG00000007593	699764	PHKA1	0,65	2,64E-04	<i>phosphorylase kinase regulatory subunit alpha 1</i>
ENSMMUG00000030786	695636	TRPC4	-1,19	2,64E-04	<i>transient receptor potential catión channel subfamily C member 4</i>
ENSMMUG00000034946	-	Y_RNA	-19,83	2,68E-04	N/A
ENSMMUG00000014176	697677	CYTIP	-1,56	2,73E-04	<i>cytohesin 1 interacting protein</i>
ENSMMUG00000018386	707158	SH3RF2	-0,82	2,78E-04	<i>SH3 domain containing ring finger 2</i>
ENSMMUG00000000671	700892	IDS	0,48	2,83E-04	<i>iduronate 2-sulfatase</i>
ENSMMUG00000005669	707436	OPN3	-0,73	2,83E-04	<i>opsin 3</i>
ENSMMUG00000022112	708056	DPPA2	-0,86	2,87E-04	<i>developmental pluripotency associated 2</i>
ENSMMUG000000016485	701850	TNFRSF11B	-1,89	2,87E-04	<i>TNF receptor superfamily member 11b</i>
ENSMMUG00000019751	707763	PPFIBP2	-0,66	2,95E-04	<i>PPFIA binding protein 2</i>
ENSMMUG00000020956	703481	PARVA	-0,33	2,97E-04	<i>parvin alpha</i>
ENSMMUG00000037043	-	U5	-19,63	3,04E-04	<i>U5 spliceosomal RNA</i>
ENSMMUG00000013099	706783	PAPPA	-1,33	3,24E-04	<i>pappalysin 1</i>
ENSMMUG00000006262	717037	ABL2	-0,49	3,24E-04	<i>ABL proto-oncogene 2, non-receptor tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000040249	100426726	PXT1	-19,58	3,25E-04	<i>peroxisomal testis enriched protein 1</i>
ENSMMUG00000000242	697381	PPP1R3C	-0,51	3,54E-04	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 3C</i>
ENSMMUG00000004019	718234	IZUMO1	-19,47	3,76E-04	<i>izumo sperm-egg fusion 1</i>
ENSMMUG00000017963	695056	MREG	-0,67	3,85E-04	<i>melanoregulin</i>
ENSMMUG00000015775	712370	MGEA5	0,65	3,87E-04	<i>O-GlcNAcase</i>
ENSMMUG00000047499	107001041	VSIG10	0,69	3,95E-04	<i>V-set and immunoglobulin domain containing 10</i>
ENSMMUG00000019481	696567	SLC26A7	-1,36	4,12E-04	<i>solute carrier family 26 member 7</i>
ENSMMUG00000034752	-	U6	19,24	4,23E-04	<i>U6 spliceosomal RNA</i>
ENSMMUG000000005515	704326	ABCC5	0,55	4,25E-04	<i>ATP binding cassette subfamily C member 5</i>
ENSMMUG00000019268	715606	CD82	-0,70	4,25E-04	<i>CD82 molecule</i>
ENSMMUG00000019111	705796	TRIM29	-0,93	4,25E-04	<i>tripartite motif containing 29</i>
ENSMMUG00000012321	613269	FN1	-0,86	4,27E-04	<i>fibronectin 1</i>
ENSMMUG00000018663	705784	EEFSEC	0,67	4,34E-04	<i>eukaryotic elongation factor, selenocysteine- tRNA specific</i>
ENSMMUG00000011850	704387	CDH1	-1,38	4,37E-04	<i>cadherin 1</i>
ENSMMUG00000015407	695779	PDLIM3	-1,00	4,37E-04	<i>PDZ and LIM domain 3</i>
ENSMMUG00000008847	717509	SH2D5	-1,03	4,37E-04	<i>SH2 domain containing 5</i>
ENSMMUG00000022086	100426612	ACTA1	-1,80	4,52E-04	<i>actin alpha 1, skeletal muscle</i>
ENSMMUG00000013197	714970	CYR61	0,58	4,57E-04	<i>cellular communication network factor 1</i>
ENSMMUG00000016711	710107	H6PD	0,52	4,80E-04	<i>hexose-6-phosphate dehydrogenase/glucose 1- dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000009738	717444	SLC25A29	-0,73	4,81E-04	<i>solute carrier family 25 member 29</i>
ENSMMUG00000027221	100315466	mml-mir-593	-19,11	4,90E-04	<i>mml-mir-593</i>
ENSMMUG00000039240	-	N/A	18,96	5,40E-04	N/A
ENSMMUG00000002163	700449	KRT8	-0,69	5,40E-04	<i>keratin 8</i>
ENSMMUG00000015101	100424549	SHISA8	-19,07	5,40E-04	<i>shisa family member 8</i>
ENSMMUG00000017222	696414	DGKQ	0,6	5,63E-04	<i>diacylglycerol kinase theta</i>

ENSMMUG00000003749	714292	NT5C2	0,41	6,16E-04	<i>5'-nucleotidase, cytosolic II</i>
ENSMMUG00000014646	721988	NTF3	-0,48	6,16E-04	<i>neurotrophin 3</i>
ENSMMUG00000020283	700517	EIF3H	-0,34	6,21E-04	<i>eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H</i>
ENSMMUG00000037580	714282	HSD17B2	-0,80	6,34E-04	<i>hydroxysteroid 17-β dehydrogenase 2</i>
ENSMMUG00000022227	715227	ZNF445	0,44	6,34E-04	<i>zinc finger protein 445</i>
ENSMMUG00000013098	706187	AKR1B10	0,62	6,44E-04	<i>aldo-keto reductase family 1 member B10</i>
ENSMMUG00000014024	697604	DCHS2	-1,09	6,46E-04	<i>dachsous cadherin-related 2</i>
ENSMMUG00000022771	100429911	PASD1	-18,87	6,46E-04	<i>PAS domain containing repressor 1</i>
ENSMMUG00000019925	100423715	DGCR2	0,49	6,56E-04	<i>DiGeorge syndrome critical region gene 2</i>
ENSMMUG00000007542	716826	TNFRSF10A	-0,52	6,56E-04	<i>TNF receptor superfamily member 10a</i>
ENSMMUG00000017745	697017	ANGPT1	-2,10	6,66E-04	<i>angiopoietin 1</i>
ENSMMUG00000010115	693845	CHST15	0,56	6,66E-04	<i>carbohydrate sulfotransferase 15</i>
ENSMMUG00000019357	713524	ELP1	0,43	6,80E-04	<i>elongator complex protein 1</i>
ENSMMUG00000017954	106997962	ADGRF2	-2,97	6,97E-04	<i>adhesion G protein-coupled receptor F2</i>
ENSMMUG00000019891	722485	AKR1C8P	-1,05	7,06E-04	<i>aldo-keto reductase family 1 member C15</i>
ENSMMUG00000012039	705093	CY5B	-0,34	7,18E-04	<i>cytochrome b5 type B (outer mitochondrial membrane)</i>
ENSMMUG00000037990	-	N/A	-18,68	7,27E-04	N/A
ENSMMUG00000012400	699882	ASB2	-1,01	7,32E-04	<i>ankyrin repeat and SOCS box containing 2</i>
ENSMMUG00000002054	702323	KLF11	0,44	7,32E-04	<i>Kruppel like factor 11</i>
ENSMMUG00000001742	705053	TGFB3	-0,70	7,36E-04	<i>transforming growth factor beta receptor 3</i>
ENSMMUG00000004838	721041	TNNI2	-3,28	7,49E-04	<i>troponin I2, fast skeletal type</i>
ENSMMUG00000003721	716386	KLF15	-1,83	7,54E-04	<i>Kruppel like factor 15</i>
ENSMMUG00000037604	-	N/A	-18,63	7,63E-04	N/A
ENSMMUG00000010002	697190	KRT80	-0,85	7,81E-04	<i>keratin 80</i>
ENSMMUG00000008872	714455	INA	0,47	7,92E-04	<i>internexin neuronal intermediate filament protein alpha</i>
ENSMMUG00000009160	100428498	UBE2Q2	-0,42	7,98E-04	<i>ubiquitin conjugating enzyme E2 Q2</i>
ENSMMUG00000007814	698488	GPM6A	-0,61	8,16E-04	<i>glycoprotein M6A</i>
ENSMMUG00000017567	699348	AHSG	-18,52	8,31E-04	<i>alpha 2-HS glycoprotein</i>
ENSMMUG00000010453	718405	FOLR2	-18,52	8,31E-04	<i>folate receptor beta</i>
ENSMMUG00000016804	715385	NUDT4	-0,42	8,58E-04	<i>nudix hydrolase 4</i>
ENSMMUG00000008749	721968	ARHGEF15	-18,48	8,59E-04	<i>Rho guanine nucleotide Exchange factor 15</i>
ENSMMUG00000006546	710162	ATP6V0A2	0,43	8,59E-04	<i>ATPase H+ transporting V0 subunit a2</i>
ENSMMUG00000005646	714210	DGKD	0,56	8,59E-04	<i>diacylglycerol kinase delta</i>
ENSMMUG000000037596	-	U6	-18,44	8,99E-04	<i>U6 spliceosomal RNA</i>
ENSMMUG00000015325	-	COL17A1	-2,91	9,06E-04	<i>collagen type XVII alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000017131	718187	XYLT1	18,36	9,06E-04	<i>xylosyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000015689	613233	ADGRG1	-1,24	9,12E-04	<i>adhesion G protein-coupled receptor G1</i>
ENSMMUG00000041050	-	N/A	18,3	9,25E-04	N/A
ENSMMUG00000009289	100423684	CBS	-1,13	9,25E-04	<i>cystathionine beta-synthase</i>
ENSMMUG00000040765	-	N/A	18,34	9,31E-04	N/A
ENSMMUG00000014167	106992350	ESRRG	-18,35	9,58E-04	<i>estrogen related receptor gamma</i>
ENSMMUG000000021516	677866	CLU	0,46	9,85E-04	<i>clusterin</i>
ENSMMUG00000012864	706781	PDIA6	-0,39	9,85E-04	<i>protein disulfide isomerase family A member 6</i>
ENSMMUG00000018378	718412	PRKCA	0,49	9,99E-04	<i>protein kinase C alpha</i>
ENSMMUG00000003193	705289	VIM	-0,34	9,99E-04	<i>vimentin</i>
ENSMMUG00000002264	709848	LPO	-18,32	1,01E-03	<i>lactoperoxidase</i>
ENSMMUG000000041799	100423738	DYNLL2	0,46	1,01E-03	<i>dynein light chain LC8-type 2</i>
ENSMMUG00000016214	695960	EDN2	-1,67	1,01E-03	<i>endothelin 2</i>
ENSMMUG000000021847	711778	MYLPP	-1,31	1,05E-03	<i>myosin light chain, phosphorylatable, fast skeletal muscle</i>
ENSMMUG00000018341	707243	PLCH1	-0,80	1,05E-03	<i>phospholipase C eta 1</i>
ENSMMUG000000030590	710423	C10orf128	-18,12	1,11E-03	<i>transmembrane protein 273</i>
ENSMMUG00000004598	706741	BPGM	-0,51	1,11E-03	<i>bisphosphoglycerate mutase</i>
ENSMMUG00000019211	696396	FDFT1	-0,31	1,14E-03	<i>farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000000261	707865	ADORA2A	-1,07	1,15E-03	<i>adenosine A2a receptor</i>
ENSMMUG000000031026	696294	CACNG2	18,05	1,19E-03	<i>calcium voltage-gated channel auxiliary subunit gamma 2</i>
ENSMMUG000000045439	100426104	PLN	-1,79	1,21E-03	<i>phospholamban</i>
ENSMMUG00000015966	707585	ADH6	18,06	1,21E-03	<i>alcohol dehydrogenase 6 (class V)</i>
ENSMMUG000000042362	717347	CLEC2B	-0,99	1,21E-03	<i>C-type lectin domain family 2 member B</i>
ENSMMUG00000001522	716168	ASS1	-0,61	1,24E-03	<i>argininosuccinate synthase 1</i>
ENSMMUG00000018931	708501	ACLY	-0,42	1,25E-03	<i>ATP citrate lyase</i>
ENSMMUG00000015330	705459	CCDC50	-0,45	1,26E-03	<i>coiled-coil domain containing 50</i>
ENSMMUG00000001609	693569	OSMR	0,77	1,26E-03	<i>oncostatin M receptor</i>
ENSMMUG000000047171	100424100	CLU1	-18,02	1,27E-03	<i>chronic lymphocytic leukemia up-regulated 1</i>
ENSMMUG00000002456	714950	MAPK8IP1	0,58	1,28E-03	<i>mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1</i>
ENSMMUG000000009001	696761	TMEM131L	0,44	1,30E-03	<i>transmembrane 131 like</i>
ENSMMUG000000032243	695727	FBLIM1	-0,72	1,39E-03	<i>filamin binding LIM protein 1</i>
ENSMMUG00000010238	697273	LGALS1	-0,61	1,45E-03	<i>galectin like</i>
ENSMMUG00000000492	574271	HSPA2	-1,01	1,48E-03	<i>heat shock protein family A member 2</i>

Anexos

ENSMMUG00000037684	715912	SIRPB1	-1,22	1,51E-03	<i>signal-regulatory protein beta-1</i>
ENSMMUG00000014347	705336	B3GNT8	-17,90	1,53E-03	<i>UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 8</i>
ENSMMUG00000031282	707716	TSPAN4	-0,53	1,54E-03	<i>tetraspanin 4</i>
ENSMMUG00000016658	717197	ENTPD4	-0,30	1,57E-03	<i>ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 4</i>
ENSMMUG00000017568	710930	DLAT	-0,44	1,57E-03	<i>dihydrolipoamide S-acetyltransferase</i>
ENSMMUG00000006659	694231	ALDH1A3	-0,43	1,62E-03	<i>aldehyde dehydrogenase 1 family member A3</i>
ENSMMUG000000035721	-	N/A	-17,83	1,62E-03	N/A
ENSMMUG000000039139	694926	RIMS3	-0,67	1,64E-03	<i>regulating synaptic membrane exocytosis 3</i>
ENSMMUG00000009842	574345	FGF7	-1,55	1,69E-03	<i>fibroblast growth factor 7</i>
ENSMMUG00000012307	695528	POSTN	-2,11	1,69E-03	<i>periostin</i>
ENSMMUG00000009475	693727	LYPD6B	-0,74	1,70E-03	<i>LY6/PLAUR domain containing 6B</i>
ENSMMUG00000002825	696595	KCNF1	17,63	1,72E-03	<i>potassium voltage-gated channel modifier subfamily F member 1</i>
ENSMMUG000000044620	-	N/A	17,56	1,86E-03	N/A
ENSMMUG000000023518	705368	KCNH5	-0,36	1,99E-03	<i>potassium voltage-gated channel subfamily H member 5</i>
ENSMMUG000000038101	-	N/A	17,49	2,02E-03	N/A
ENSMMUG00000010104	100427195	GATAD1	0,44	2,02E-03	<i>GATA zinc finger domain containing 1</i>
ENSMMUG00000013343	100427935	MPRIIP	0,41	2,02E-03	<i>myosin phosphatase Rho interacting protein</i>
ENSMMUG00000014181	693396	B3GNT2	-0,49	2,06E-03	<i>UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000010743	574191	CHRNA5	1,63	2,07E-03	<i>cholinergic receptor nicotinic alpha 5 subunit</i>
ENSMMUG00000004552	699933	DDT	-0,44	2,07E-03	<i>D-dopachrome tautomerase</i>
ENSMMUG00000011588	114669840	MYO9B	0,46	2,10E-03	<i>myosin IXB</i>
ENSMMUG00000010113	696381	SRD5A3	0,64	2,15E-03	<i>steroid 5 alpha-reductase 3</i>
ENSMMUG00000019156	706472	PARD3	-0,32	2,21E-03	<i>par-3 family cell polarity regulator</i>
ENSMMUG00000017490	706321	C10orf10	-1,31	2,21E-03	N/A
ENSMMUG00000001633	697137	GSDMD	-0,59	2,21E-03	<i>gasdermin D</i>
ENSMMUG00000013540	717206	RANGRF	-1,00	2,21E-03	<i>RAN guanine nucleotide release factor</i>
ENSMMUG000000016757	717927	STRADA	0,42	2,21E-03	<i>STE20 related adaptor alpha</i>
ENSMMUG000000047833	714896	ARPC5	-0,33	2,22E-03	<i>actin related protein 2/3 complex subunit 5</i>
ENSMMUG00000003595	708506	PEX5L	17,32	2,29E-03	<i>peroxisomal biogenesis factor 5 like</i>
ENSMMUG00000002021	709490	BDH1	-0,66	2,31E-03	<i>3-hydroxybutyrate dehydrogenase 1</i>
ENSMMUG00000020942	718661	LGR5	-1,78	2,31E-03	<i>leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5</i>
ENSMMUG000000026873	-	mml-mir-378a	17,29	2,31E-03	<i>microRNA 378a</i>
ENSMMUG00000017187	700896	LGALS1	-0,48	2,32E-03	<i>galectin 1</i>
ENSMMUG00000007027	697367	ACTC1	-1,41	2,33E-03	<i>actin alpha cardiac muscle 1</i>
ENSMMUG00000019082	702876	SFRP1	-0,50	2,34E-03	<i>secreted frizzled related protein 1</i>
ENSMMUG00000012776	711048	DHH	17,29	2,36E-03	<i>desert hedgehog signaling molecule</i>
ENSMMUG00000007490	699309	PDE4B	-1,36	2,36E-03	<i>phosphodiesterase 4B</i>
ENSMMUG00000019298	699680	SMCO3	-17,30	2,37E-03	<i>single-pass membrane protein with coiled-coil domains 3</i>
ENSMMUG000000047999	-	N/A	16,57	2,37E-03	N/A
ENSMMUG00000008886	709458	CRTC3	0,43	2,37E-03	<i>CREB regulated transcription coactivator 3</i>
ENSMMUG00000024417	-	U6	17,2	2,38E-03	<i>U6 spliceosomal RNA</i>
ENSMMUG00000009703	702048	OXTR	-2,16	2,43E-03	<i>oxytocin receptor</i>
ENSMMUG00000003310	715122	TTC7A	0,49	2,46E-03	<i>tetratricopeptide repeat domain 7A</i>
ENSMMUG000000047533	-	N/A	-1,51	2,52E-03	N/A
ENSMMUG00000003896	709978	ARHGAP6	-0,61	2,57E-03	<i>Rho GTPase activating protein 6</i>
ENSMMUG00000000792	704378	FAM134A	0,39	2,60E-03	<i>reticulophagy regulator family member 2</i>
ENSMMUG00000010807	718569	C1orf189	-17,25	2,62E-03	N/A
ENSMMUG00000009499	703327	MEST	-0,75	2,65E-03	<i>mesoderm specific transcript</i>
ENSMMUG00000019967	708779	KLHL1	-17,16	2,65E-03	<i>kelch like family member 1</i>
ENSMMUG000000037083	-	NRON	-17,19	2,77E-03	N/A
ENSMMUG00000001043	707402	PRUNE2	-0,68	2,77E-03	<i>prune homolog 2 with BCH domain</i>
ENSMMUG000000046668	-	N/A	-0,88	2,92E-03	N/A
ENSMMUG00000004009	100429474	OPLAH	-0,69	2,92E-03	<i>5-oxoprolinase, ATP-hydrolysing</i>
ENSMMUG00000017581	114680172	DEFB135	-17,07	3,03E-03	<i>defensin beta 135</i>
ENSMMUG000000045482	717581	G0S2	-1,19	3,05E-03	<i>G0/G1 switch 2</i>
ENSMMUG00000004210	613032	HTR2A	-0,76	3,07E-03	<i>5-hydroxytryptamine receptor 2A</i>
ENSMMUG00000003292	713556	SLC38A10	0,57	3,07E-03	<i>solute carrier family 38 member 10</i>
ENSMMUG00000009048	718140	RIMBP2	-1,93	3,10E-03	<i>RIMS binding protein 2</i>
ENSMMUG00000010536	714273	DLG4	-1,03	3,13E-03	<i>discs large MAGUK scaffold protein 4</i>
ENSMMUG000000048898	719900	SPRN	-16,98	3,13E-03	<i>shadow of prion protein</i>
ENSMMUG00000002925	713367	FSTL1	-0,35	3,16E-03	<i>folliculin like 1</i>
ENSMMUG000000041616	700606	GNG11	-0,47	3,18E-03	<i>G protein subunit gamma 11</i>
ENSMMUG000000028736	106994816	HSD17B14	-0,83	3,19E-03	<i>hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 14</i>
ENSMMUG00000004688	693789	NCAM1	-0,27	3,20E-03	<i>neural cell adhesion molecule 1</i>

ENSMMUG00000034354	-	5S_rRNA	16,87	3,21E-03	N/A
ENSMMUG00000039371	-	N/A	-16,98	3,22E-03	N/A
ENSMMUG00000047579	714049	C1QTNF7	-16,93	3,22E-03	<i>C1q and TNF related 7</i>
ENSMMUG00000006111	697637	MORF4L2	-0,43	3,23E-03	<i>mortality factor 4 like 2</i>
ENSMMUG00000006026	694606	SH3D19	-0,43	3,27E-03	<i>SH3 domain containing 19</i>
ENSMMUG00000034102	-	N/A	-16,85	3,42E-03	N/A
ENSMMUG00000039591	-	N/A	-16,85	3,42E-03	N/A
ENSMMUG00000040141	-	N/A	-16,85	3,42E-03	N/A
ENSMMUG00000040313	-	N/A	-16,85	3,42E-03	N/A
ENSMMUG00000043077	-	N/A	-16,85	3,42E-03	N/A
ENSMMUG00000045938	-	N/A	-16,85	3,42E-03	N/A
ENSMMUG00000036114	-	7SK	-16,85	3,42E-03	<i>RN7SK pseudogene 27</i>
ENSMMUG00000013561	710431	ACP6	-0,58	3,42E-03	<i>acid phosphatase 6, lysophosphatidic</i>
ENSMMUG00000000323	100428012	ARHGAP4	-0,87	3,42E-03	<i>Rho GTPase activating protein 4</i>
ENSMMUG00000010306	712123	CLCA4	-16,85	3,42E-03	<i>calcium-activated chloride channel regulator 4</i>
ENSMMUG00000005964	574186	CMAH	-0,98	3,42E-03	<i>cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase</i>
ENSMMUG00000019337	100428384	FABP12	-16,92	3,42E-03	<i>fatty acid binding protein 12</i>
ENSMMUG00000045223	719783	FAM110D	-16,85	3,42E-03	<i>family with sequence similarity 110 member D</i>
ENSMMUG00000013539	100426279	PALM3	-16,85	3,42E-03	<i>paralemmin 3</i>
ENSMMUG000000037196	114680500	SNORA32	-16,85	3,42E-03	<i>small nucleolar RNA, H/ACA box 32</i>
ENSMMUG00000002317	707674	WDR91	0,72	3,42E-03	<i>WD repeat domain 91</i>
ENSMMUG000000044779	-	N/A	-16,80	3,44E-03	N/A
ENSMMUG000000039926	-	N/A	-1,12	3,44E-03	N/A
ENSMMUG00000023038	702415	CALY	-16,85	3,44E-03	<i>calcyon neuron specific vesicular protein</i>
ENSMMUG00000048066	711466	TRAPPC9	0,56	3,53E-03	<i>trafficking protein particle complex 9</i>
ENSMMUG00000022808	700536	ARPC2	-0,26	3,55E-03	<i>actin related protein 2/3 complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000003697	699738	INPP4B	-0,83	3,55E-03	<i>inositol polyphosphate-4- phosphatase type II B</i>
ENSMMUG00000020218	706248	AK5	-0,99	3,63E-03	<i>adenylate kinase 5</i>
ENSMMUG00000014982	100425096	KRT3	-16,74	3,65E-03	<i>keratin 3</i>
ENSMMUG00000000519	719328	VGLL3	-0,91	3,66E-03	<i>vestigial like family member 3</i>
ENSMMUG00000011428	711688	TMEM131	0,4	3,67E-03	<i>transmembrane protein 131</i>
ENSMMUG00000009144	106999785	NKAIN3	-16,72	3,67E-03	<i>sodium/potassium transporting ATPase interacting 3</i>
ENSMMUG00000003029	719419	PRMT1	-0,44	3,71E-03	<i>protein arginine methyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000013176	693333	NSDHL	-0,53	3,74E-03	<i>NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like</i>
ENSMMUG00000030744	709608	ARID5A	1,26	3,84E-03	<i>AT-rich interaction domain 5A</i>
ENSMMUG000000046550	704391	CCDC125	-1,13	3,84E-03	<i>coiled-coil domain containing 125</i>
ENSMMUG00000017371	574232	MCHR1	-0,95	3,86E-03	<i>melanin concentrating hormone receptor 1</i>
ENSMMUG00000021330	705179	KYNU	-1,22	3,88E-03	<i>kynureninase</i>
ENSMMUG00000015733	696139	SORBS2	-0,80	3,88E-03	<i>sorbin and SH3 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000000526	717701	ACKR4	-1,64	3,93E-03	<i>atypical chemokine receptor 4</i>
ENSMMUG000000031911	700569	KRT18	-0,58	4,01E-03	<i>keratin 18</i>
ENSMMUG00000010164	719578	VGF	1,5	4,04E-03	<i>VGF nerve growth factor inducible</i>
ENSMMUG000000048135	721155	GRIN3B	-0,56	4,09E-03	<i>glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 3B</i>
ENSMMUG00000020664	709329	FLRT2	-0,53	4,11E-03	<i>fibronectin leucine rich transmembrane protein 2</i>
ENSMMUG00000047922	-	N/A	-16,58	4,15E-03	N/A
ENSMMUG00000007052	706523	MMP15	0,86	4,18E-03	<i>matrix metalloproteinase 15</i>
ENSMMUG00000000740	702817	SPATA2	0,57	4,20E-03	<i>spermatogenesis associated 2</i>
ENSMMUG00000011980	711378	ADGRG5	-16,55	4,23E-03	<i>adhesion G protein-coupled receptor G5</i>
ENSMMUG00000013366	697245	NPR3	-1,48	4,23E-03	<i>natriuretic peptide receptor 3</i>
ENSMMUG00000021476	709825	BCL2L13	-0,34	4,26E-03	<i>BCL2 like 13</i>
ENSMMUG00000010336	695420	DOPEY2	0,43	4,26E-03	<i>DOP1 leucine zipper like protein B</i>
ENSMMUG00000047391	714997	SRXN1	1,1	4,29E-03	<i>sulfiredoxin 1</i>
ENSMMUG00000016457	716486	DMWD	-0,74	4,35E-03	<i>DM1 protein kinase</i>
ENSMMUG00000000549	717041	AVPR1A	-16,50	4,39E-03	<i>arginine vasopressin receptor 1A</i>
ENSMMUG00000019820	709970	SH3TC2	-0,63	4,66E-03	<i>SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2</i>
ENSMMUG00000001016	723811	APOBEC3H	-1,19	4,66E-03	<i>apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3H</i>
ENSMMUG00000047873	719379	IFI30	-0,47	4,68E-03	<i>IFI30 lysosomal thiol reductase</i>
ENSMMUG00000010519	711561	MYL1	-1,07	4,69E-03	<i>myosin light chain 1</i>
ENSMMUG00000012592	694739	ME1	-0,54	4,76E-03	<i>malic enzyme 1</i>
ENSMMUG00000014305	714623	APOE	-0,61	4,81E-03	<i>apolipoprotein E</i>
ENSMMUG0000001594	713621	RABL3	-0,55	4,92E-03	<i>RAB, member of RAS oncogene family like 3</i>
ENSMMUG000000043959	711857	MARCH2	0,59	5,04E-03	<i>membrane associated ring-CH-type finger 2</i>
ENSMMUG00000015546	704772	C7orf26	0,56	5,11E-03	<i>chromosome 3 C7orf26 homolog</i>
ENSMMUG00000014780	100423523	C3orf20	-2,03	5,23E-03	<i>chromosome 2 C3orf20 homolog</i>
ENSMMUG00000035543	-	U6	-16,27	5,34E-03	N/A
ENSMMUG00000004042	720016	FCRLA	16,3	5,35E-03	<i>Fc receptor like A</i>

Anexos

ENSMMUG00000003262	716964	PCCB	-0,39	5,40E-03	<i>propionyl-CoA carboxylase subunit beta</i>
ENSMMUG00000003073	713416	NACA	-0,47	5,73E-03	<i>nascent polypeptide associated complex subunit alpha</i>
ENSMMUG000000020648	698196	ACADS	0,5	5,76E-03	<i>acyl-CoA dehydrogenase short chain</i>
ENSMMUG00000006768	709591	CCDC196	-16,18	5,89E-03	<i>coiled-coil domain containing 196</i>
ENSMMUG00000014726	710904	ANK1	-1,11	5,90E-03	<i>ankyrin 1</i>
ENSMMUG00000022037	713589	LDHD	-1,03	5,96E-03	<i>lactate dehydrogenase D</i>
ENSMMUG00000000168	100429242	MGLL	-0,65	5,99E-03	<i>monoglyceride lipase</i>
ENSMMUG00000006243	701635	TDRD9	-16,12	6,01E-03	<i>tudor domain containing 9</i>
ENSMMUG00000023318	707047	TRRAP	0,29	6,01E-03	<i>transformation/transcription domain associated protein</i>
ENSMMUG00000008547	700615	FAM198B	-0,97	6,04E-03	<i>golgi associated kinase 1B</i>
ENSMMUG00000004600	697108	RCAN1	0,97	6,08E-03	<i>regulator of calcineurin 1</i>
ENSMMUG00000009156	694116	LIMS1	-0,51	6,18E-03	<i>LIM zinc finger domain containing 1</i>
ENSMMUG00000046558	-	N/A	-16,12	6,18E-03	N/A
ENSMMUG00000023986	-	Y_RNA	16,12	6,19E-03	Y RNA
ENSMMUG00000022992	716114	C8A	16,07	6,19E-03	<i>complement C8 alpha chain</i>
ENSMMUG00000000022	695745	ZP1	16,06	6,19E-03	<i>zona pellucida glycoprotein 1</i>
ENSMMUG00000011574	694299	CAVIN2	-1,74	6,23E-03	<i>caveolae associated protein 2</i>
ENSMMUG00000019067	711414	IFNB1	-16,05	6,26E-03	<i>interferon beta 1</i>
ENSMMUG00000013445	694492	LOC694492	-16,10	6,28E-03	<i>neuropeptide Y receptor type 4</i>
ENSMMUG00000014182	700713	SERPINB5	-2,00	6,44E-03	<i>serpin family B member 5</i>
ENSMMUG00000022087	706349	PRAG1	0,94	6,57E-03	<i>PEAK1 related, kinase-activating pseudokinase 1</i>
ENSMMUG00000012324	713150	LOC713150	0,67	6,82E-03	<i>aldo-keto reductase family 1 member B10-like</i>
ENSMMUG00000012109	703028	TSPAN33	1,69	6,82E-03	<i>tetraspanin 33</i>
ENSMMUG00000015293	717228	CLEC2D	-4,34	6,84E-03	<i>C-type lectin domain family 2 member D</i>
ENSMMUG00000000754	693954	DMXL2	1,52	6,85E-03	<i>Dmx like 2</i>
ENSMMUG00000021247	712772	ALS2CL	-0,69	6,95E-03	<i>ALS2 C-terminal like</i>
ENSMMUG00000017819	707208	PHTF1	0,26	6,99E-03	<i>putative homeodomain transcription factor 1</i>
ENSMMUG00000004918	698512	ZFAT	-0,87	7,09E-03	<i>zinc finger and AT-hook domain containing</i>
ENSMMUG000000047162	701584	FGF10	-1,82	7,13E-03	<i>fibroblast growth factor 10</i>
ENSMMUG00000005093	709276	KLHL32	-0,93	7,13E-03	<i>kelch like family member 32</i>
ENSMMUG00000012036	700732	RBM47	-0,37	7,32E-03	<i>RNA binding motif protein 47</i>
ENSMMUG00000020322	709213	ALDOC	-0,98	7,37E-03	<i>aldolase, fructose-bisphosphate C</i>
ENSMMUG00000003448	717378	RPL26	-0,30	7,37E-03	<i>ribosomal protein L26</i>
ENSMMUG00000038719	574097	SOD2	-0,71	7,52E-03	<i>superoxide dismutase 2</i>
ENSMMUG00000003718	707336	TLE1	0,51	7,52E-03	<i>TLE family member 1, transcriptional corepressor</i>
ENSMMUG00000012588	704467	HDAC3	0,51	7,64E-03	<i>histone deacetylase 3</i>
ENSMMUG00000012972	709530	ULK3	0,49	7,70E-03	<i>unc-51 like kinase 3</i>
ENSMMUG00000004907	714457	FAM46C	2,43	7,71E-03	<i>terminal nucleotidyltransferase 5C</i>
ENSMMUG00000009937	711090	PIPOX	-0,92	7,79E-03	<i>pipecolic acid and sarcosine oxidase</i>
ENSMMUG00000020066	696572	MCF2	-15,82	7,94E-03	<i>MCF.2 cell line derived transforming sequence</i>
ENSMMUG000000045847	702314	PAGE2B	-15,76	7,97E-03	<i>PAGE family member 2B</i>
ENSMMUG000000000963	703841	SDC2	-0,44	7,97E-03	<i>syndecan 2</i>
ENSMMUG00000021374	714432	EWSR1	-0,25	8,09E-03	<i>EWS RNA binding protein 1</i>
ENSMMUG00000012138	717052	RORC	-0,73	8,15E-03	<i>RAR related orphan receptor C</i>
ENSMMUG00000010442	695676	NRDE2	-0,39	8,15E-03	<i>NRDE-2, necessary for RNA interference, domain containing</i>
ENSMMUG00000007678	708383	ANKRD13A	0,4	8,19E-03	<i>ankyrin repeat domain 13A</i>
ENSMMUG00000014230	704074	FMO4	-0,53	8,22E-03	<i>flavin containing dimethylaniline monooxygenase 4</i>
ENSMMUG00000002781	717095	PXDNL	-0,49	8,22E-03	<i>peroxidasin like</i>
ENSMMUG00000021436	709607	LTBP1	1,2	8,25E-03	<i>latent transforming growth factor beta binding protein 1</i>
ENSMMUG00000011115	705792	TYR	-0,81	8,29E-03	<i>tyrosinase</i>
ENSMMUG00000043239	-	MIR4736	15,68	8,47E-03	<i>microRNA 4736</i>
ENSMMUG00000018360	696800	RCN1	-0,38	8,47E-03	<i>reticulocalbin 1</i>
ENSMMUG00000007246	705542	MTMR11	-0,74	8,54E-03	<i>myotubularin related protein 11</i>
ENSMMUG000000045520	707225	RASGRP3	-0,78	8,54E-03	<i>RAS guanyl releasing protein 3</i>
ENSMMUG00000014123	712203	AARSD1	-0,52	8,55E-03	<i>alanyl-tRNA editing protein Aarsd1</i>
ENSMMUG00000002712	703298	SCN2A	15,66	8,56E-03	<i>sodium channel protein type 2 subunit alpha</i>
ENSMMUG000000037338	114675242	SNORA35	15,66	8,56E-03	<i>small nucleolar RNA, H/ACA box 35</i>
ENSMMUG00000004415	709178	TNIP3	-1,35	8,61E-03	<i>TNFAIP3 interacting protein 3</i>
ENSMMUG00000011835	703611	TRPC6	-0,78	8,62E-03	<i>transient receptor potential cation channel subfamily C member 6</i>
ENSMMUG000000032643	100315351	mml-mir-675	-1,20	8,83E-03	<i>mml-mir-675</i>
ENSMMUG00000011714	701788	ZFP91	-0,36	8,93E-03	<i>ZFP91 zinc finger protein</i>
ENSMMUG000000029510	705523	SERAC1	-0,47	8,96E-03	<i>serine active site containing 1</i>
ENSMMUG00000018411	693911	INSL4	-1,26	9,04E-03	<i>insulin like 4</i>
ENSMMUG00000007376	100425836	ADCK5	0,39	9,08E-03	<i>aarF domain containing kinase 5</i>
ENSMMUG00000000194	719140	SLC27A1	0,5	9,08E-03	<i>solute carrier family 27 member 1</i>
ENSMMUG00000022573	720996	DIRC2	0,44	9,12E-03	<i>solute carrier family 49 member 4</i>

ENSMMUG00000005782	700180	EPHX1	0,77	9,12E-03	<i>epoxide hydrolase 1</i>
ENSMMUG00000005601	574252	OPTN	-0,35	9,12E-03	<i>optineurin</i>
ENSMMUG00000007959	710068	PCYOX1	0,36	9,12E-03	<i>prenylcysteine oxidase 1</i>
ENSMMUG00000047311	-	N/A	-0,52	9,16E-03	N/A
ENSMMUG00000049102	696190	C8orf88	-0,89	9,16E-03	<i>chromosome 8 C8orf88 homolog</i>
ENSMMUG00000016321	696604	TPM2	-0,77	9,20E-03	<i>tropomyosin 2</i>
ENSMMUG00000040221	-	N/A	0,41	9,28E-03	N/A
ENSMMUG00000014720	709410	NCKIPSD	0,45	9,28E-03	<i>NCK interacting protein with SH3 domain</i>
ENSMMUG00000010225	707462	RAB11B	0,73	9,28E-03	<i>RAB11B, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000005227	698441	PPM1F	0,51	9,33E-03	<i>protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent 1F</i>
ENSMMUG00000001537	694029	APOL2	-0,69	9,37E-03	<i>apolipoprotein L2</i>
ENSMMUG00000043241	-	N/A	0,96	9,54E-03	N/A
ENSMMUG00000047793	699210	ENDOD1	0,46	9,54E-03	<i>endonuclease domain containing 1</i>
ENSMMUG00000005214	106992272	MYL6B	-0,39	9,63E-03	<i>myosin light chain 6B</i>
ENSMMUG00000019611	721003	ARRDC1	0,45	9,67E-03	<i>arrestin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000022865	694158	JPH2	-0,72	9,73E-03	<i>junctophilin 2</i>
ENSMMUG00000002246	705358	PDLIM5	-0,43	9,73E-03	<i>PDZ and LIM domain 5</i>
ENSMMUG00000002847	708931	REXO1	0,54	9,73E-03	<i>RNA exonuclease 1 homolog</i>
ENSMMUG00000000419	706084	ARHGAP26	-0,58	9,79E-03	<i>Rho GTPase activating protein 26</i>
ENSMMUG00000014143	693452	SARAF	0,29	9,89E-03	<i>store-operated calcium entry associated regulatory factor</i>
ENSMMUG00000009188	693719	CAP1	-0,33	9,97E-03	<i>cyclase associated actin cytoskeleton regulatory protein 1</i>
ENSMMUG00000019742	702324	ZNF512	-0,38	9,99E-03	<i>zinc finger protein 512</i>
ENSMMUG00000013331	694849	GDE1	0,41	1,00E-02	<i>Glycerophosphodiester phosphodiesterase 1</i>
ENSMMUG00000005633	693783	MMADHC	-0,37	1,01E-02	<i>metabolism of cobalamin associated D</i>
ENSMMUG00000021183	719487	ISYNA1	-0,49	1,01E-02	<i>inositol-3-phosphate synthase 1</i>
ENSMMUG00000014833	701480	IDH2	-0,61	1,02E-02	<i>isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2</i>
ENSMMUG00000018087	714301	TSPOAP1	-0,49	1,02E-02	<i>TSPO associated protein 1</i>
ENSMMUG00000020582	701508	RPL38	-0,34	1,03E-02	<i>ribosomal protein L38</i>
ENSMMUG00000011870	721900	RPS7	-0,28	1,03E-02	<i>ribosomal protein S7</i>
ENSMMUG00000017932	706703	ACSS2	-0,55	1,03E-02	<i>acyl-CoA synthetase short chain family member 2</i>
ENSMMUG00000015386	698270	SLITRK4	-15,39	1,04E-02	<i>SLIT and NTRK like family member 4</i>
ENSMMUG00000012349	698021	TST	0,7	1,05E-02	<i>thiosulfate sulfurtransferase</i>
ENSMMUG00000016308	697393	UNC13B	0,26	1,05E-02	<i>unc-13 homolog B</i>
ENSMMUG00000018001	702203	NDP	-1,52	1,06E-02	<i>norrin cystine knot growth factor NDP</i>
ENSMMUG000000035188	-	5S_rRNA	-15,34	1,08E-02	N/A
ENSMMUG00000021534	696132	SLC16A10	15,3	1,08E-02	<i>solute carrier family 16 member 10</i>
ENSMMUG000000038976	-	N/A	-1,39	1,09E-02	N/A
ENSMMUG00000000484	100424440	C2CD4C	-2,20	1,09E-02	<i>C2 calcium dependent domain containing 4C</i>
ENSMMUG000000039441	693948	MAB21L2	-0,74	1,09E-02	<i>mab-21 like 2</i>
ENSMMUG00000022882	703404	HES2	-0,64	1,10E-02	<i>hes family bHLH transcription factor 2</i>
ENSMMUG00000019390	700445	TMEM184B	0,4	1,10E-02	<i>transmembrane protein 184B</i>
ENSMMUG000000003291	718666	TEPSIN	0,53	1,11E-02	<i>TEPSIN adaptor related protein complex 4 accessory protein</i>
ENSMMUG00000016264	713748	ALOX12	0,63	1,11E-02	<i>arachidonate 12-lipoxygenase, 12S type</i>
ENSMMUG00000012449	703187	SYTL2	-0,58	1,11E-02	<i>synaptotagmin like 2</i>
ENSMMUG00000014703	696008	HACE1	-0,72	1,12E-02	<i>HECT domain and ankyrin repeat containing E3 ubiquitin p rotein ligase 1</i>
ENSMMUG00000002854	705032	SLITRK5	-0,96	1,12E-02	<i>SLIT and NTRK like family member 5</i>
ENSMMUG00000010556	712944	SRCAP	0,45	1,12E-02	<i>Snf2 related CREBBP activator protein</i>
ENSMMUG00000002063	699996	ERAP1	-0,37	1,13E-02	<i>endoplasmic reticulum aminopeptidase 1</i>
ENSMMUG00000010405	712442	FAM171B	1,09	1,13E-02	<i>family with sequence similarity 171 member B</i>
ENSMMUG00000001226	702553	HMGCS1	-0,87	1,13E-02	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1</i>
ENSMMUG00000011038	712381	FZD2	-0,62	1,14E-02	<i>frizzled class receptor 2</i>
ENSMMUG00000011513	712365	VCAN	-1,18	1,14E-02	<i>versican</i>
ENSMMUG00000018621	699871	CDK7	-0,56	1,16E-02	<i>cyclin dependent kinase 7</i>
ENSMMUG00000018198	699889	CCDC6	-0,32	1,17E-02	<i>coiled-coil domain containing 6</i>
ENSMMUG000000037980	721220	CDKN1C	-2,15	1,18E-02	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 1C</i>
ENSMMUG00000022644	677865	ATP6V0A1	0,37	1,18E-02	<i>ATPase H⁺ transporting V0 subunit a1</i>
ENSMMUG00000008691	704257	VDAC2	-0,23	1,18E-02	<i>voltage dependent anion channel 2</i>
ENSMMUG00000015260	704461	PRSS12	-0,53	1,19E-02	<i>serine protease 12</i>
ENSMMUG00000002811	709244	SNTG1	-2,48	1,19E-02	<i>syntrophin gamma 1</i>
ENSMMUG00000029821	-	N/A	0,38	1,19E-02	N/A
ENSMMUG00000023702	694257	SEMA6B	-0,49	1,19E-02	<i>semaphorin 6B</i>
ENSMMUG000000031367	-	N/A	-0,47	1,20E-02	N/A
ENSMMUG000000035344	-	5S_rRNA	15,11	1,20E-02	N/A
ENSMMUG00000012364	704857	EPHA4	15,12	1,20E-02	<i>EPH receptor A4</i>
ENSMMUG00000001062	700688	EIF4B	-0,34	1,21E-02	<i>eukaryotic translation initiation factor 4B</i>
ENSMMUG00000000188	718420	NXF1	0,45	1,21E-02	<i>nuclear RNA export factor 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000019358	703491	AHCYL2	0,39	1,22E-02	<i>adenosylhomocysteinase like 2</i>
ENSMMUG00000010499	701675	C3orf18	-1,73	1,23E-02	<i>chromosome 2 C3orf18 homolog</i>
ENSMMUG00000016180	701699	MRPS30	-0,45	1,26E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein S30</i>
ENSMMUG00000006066	707128	PCTP	0,73	1,26E-02	<i>phosphatidylcholine transfer protein</i>
ENSMMUG00000020558	719169	STK38	-0,39	1,27E-02	<i>serine/threonine kinase 38</i>
ENSMMUG00000001134	709988	CDKN2A	-0,62	1,27E-02	<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
ENSMMUG00000018571	713391	CREB3L1	-0,68	1,29E-02	<i>cAMP responsive element binding protein 3 like 1</i>
ENSMMUG00000022909	708094	MGAT4A	2,32	1,29E-02	<i>alpha-1,3-mannosyl-glycoprotein 4-beta-N-acetylglucosaminyltransferase A</i>
ENSMMUG00000044474	699970	TNFRSF12A	0,45	1,29E-02	<i>TNF receptor superfamily member 12A</i>
ENSMMUG00000015059	702381	RPL24	-0,28	1,29E-02	<i>ribosomal protein L24</i>
ENSMMUG00000003755	574315	ITGA5	-0,64	1,29E-02	<i>integrin subunit alpha 5</i>
ENSMMUG00000021536	707969	OLFML3	-1,65	1,31E-02	<i>olfactomedin like 3</i>
ENSMMUG00000008203	705603	RHOJ	-1,21	1,32E-02	<i>ras homolog family member J</i>
ENSMMUG00000022964	713813	DDB2	-0,66	1,32E-02	<i>DDB2</i>
ENSMMUG00000045396	716741	SELENBP1	-0,68	1,32E-02	<i>selenium binding protein 1</i>
ENSMMUG00000016754	574289	TLR1	-1,82	1,35E-02	<i>toll like receptor 1</i>
ENSMMUG00000039955	705106	MSMO1	-0,61	1,35E-02	<i>methylesterol monooxygenase 1</i>
ENSMMUG00000003563	-	N/A	14,94	1,36E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000004300	709322	NCAM2	14,94	1,36E-02	<i>neural cell adhesion molecule 2</i>
ENSMMUG00000003041	699592	MYO5B	-0,58	1,37E-02	<i>myosin VB</i>
ENSMMUG00000014863	702300	FAM174A	0,47	1,37E-02	<i>family with sequence similarity 174 member A</i>
ENSMMUG00000012235	716043	CD274	-0,82	1,39E-02	<i>CD274 molecule</i>
ENSMMUG00000015396	100424147	WDR13	-0,49	1,40E-02	<i>WD repeat domain 13</i>
ENSMMUG00000000951	710577	ITGB2	-0,36	1,41E-02	<i>integrin subunit beta 2</i>
ENSMMUG00000015317	716491	HDDC2	-0,36	1,42E-02	<i>HD domain containing 2</i>
ENSMMUG00000020394	704988	CCDC102A	-0,48	1,43E-02	<i>coiled-coil domain containing 102A</i>
ENSMMUG00000019684	705635	NQO1	0,46	1,44E-02	<i>NAD(P)H quinone dehydrogenase 1</i>
ENSMMUG00000018371	700311	RALGAP2	0,36	1,44E-02	<i>Ral GTPase activating protein catalytic alpha subunit 2</i>
ENSMMUG00000015142	702007	IPO13	0,37	1,44E-02	<i>importin 13</i>
ENSMMUG00000004657	715813	FURIN	0,47	1,45E-02	<i>furin, paired basic amino acid cleaving enzyme</i>
ENSMMUG00000003100	705092	GMNC	-1,63	1,47E-02	<i>geminin coiled-coil domain containing</i>
ENSMMUG00000015123	708838	CDAN1	0,47	1,48E-02	<i>codanin 1</i>
ENSMMUG00000016975	710156	SLC38A5	-1,50	1,49E-02	<i>solute carrier family 38 member 5</i>
ENSMMUG00000009384	700963	IGFBP4	-0,59	1,50E-02	<i>insulin like growth factor binding protein 4</i>
ENSMMUG00000007627	709616	SUSD5	1,13	1,50E-02	<i>sushi domain containing 5</i>
ENSMMUG000000040683	100428813	ANKRD63	14,78	1,51E-02	<i>ankyrin repeat domain 63</i>
ENSMMUG00000007576	694364	EYA1	-0,80	1,51E-02	<i>EYA transcriptional coactivator and phosphatase 1</i>
ENSMMUG00000015256	722244	FOXJ2	0,34	1,51E-02	<i>forkhead box J2</i>
ENSMMUG00000013101	722623	TAF3	0,57	1,52E-02	<i>TATA-box binding protein associated factor 3</i>
ENSMMUG00000010864	714562	STAMPB	-0,35	1,52E-02	<i>STAM binding protein</i>
ENSMMUG00000019489	708371	MAOA	-0,47	1,53E-02	<i>monoamine oxidase A</i>
ENSMMUG00000003013	710236	NIPA1	0,55	1,55E-02	<i>NIPA magnesium transporter 1</i>
ENSMMUG00000003708	711783	PDE7B	-1,16	1,57E-02	<i>phosphodiesterase 7B</i>
ENSMMUG00000001940	100533957	NME1-NME2	-0,38	1,58E-02	<i>NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 2</i>
ENSMMUG00000012293	695487	CDH10	-1,50	1,60E-02	<i>cadherin 10</i>
ENSMMUG00000017841	719645	DCAF8	0,28	1,61E-02	<i>DDB1 and CUL4 associated factor 8</i>
ENSMMUG00000018109	703159	MINDY2	-0,62	1,61E-02	<i>MINDY lysine 48 deubiquitinase 2</i>
ENSMMUG000000044175	697505	FOXO6	-1,00	1,62E-02	<i>forkhead box O6</i>
ENSMMUG00000003591	706470	PLEKHA2	-0,40	1,62E-02	<i>pleckstrin homology domain containing A2</i>
ENSMMUG000000020365	711107	ARHGAP18	-0,72	1,63E-02	<i>Rho GTPase activating protein 18</i>
ENSMMUG00000008702	704894	SYNPO2	-0,74	1,63E-02	<i>synaptopodin 2</i>
ENSMMUG00000011264	718876	MFSD2A	-1,36	1,63E-02	<i>major facilitator superfamily domain containing 2A</i>
ENSMMUG00000013997	712661	PLIN2	0,7	1,63E-02	<i>perilipin-2</i>
ENSMMUG00000004902	719424	SLC25A44	0,39	1,63E-02	<i>bone gamma-carboxyglutamate protein</i>
ENSMMUG000000043224	702704	PRRX1	-0,58	1,64E-02	<i>paired related homeobox 1</i>
ENSMMUG00000019118	705664	ST13	-0,21	1,64E-02	<i>ST13 Hsp70 interacting protein</i>
ENSMMUG000000020736	700635	HACD1	-0,55	1,65E-02	<i>3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 1</i>
ENSMMUG00000039715	-	H19_1	-1,18	1,70E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000009343	712354	ICAM4	-0,79	1,70E-02	<i>intercellular adhesion molecule 4 (Landsteiner-Wiener blood group)</i>
ENSMMUG00000022732	697351	SRPK2	-0,38	1,70E-02	<i>SRSF protein kinase 2</i>
ENSMMUG00000003902	717572	THBS3	-0,34	1,73E-02	<i>thrombospondin 3</i>
ENSMMUG00000014111	694183	NRSA1	14,6	1,74E-02	<i>nuclear receptor subfamily 5 group A member 1</i>
ENSMMUG00000002359	701652	MGST1	-0,49	1,76E-02	<i>microsomal glutathione S-transferase 1</i>
ENSMMUG00000038237	-	N/A	-1,63	1,77E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000044591	-	N/A	-0,70	1,78E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000018404	711504	GAL3ST4	-1,13	1,78E-02	<i>galactose-3-O-sulfotransferase 4</i>

ENSMMUG00000014256	710959	TMSB4X	-0,40	1,78E-02	thymosin beta 4 X-linked
ENSMMUG00000016931	708705	KCNK2	-0,70	1,80E-02	potassium two pore domain channel subfamily K member 2
ENSMMUG00000019826	708982	MAZ	-0,44	1,81E-02	MYC associated zinc finger protein
ENSMMUG00000018551	705043	ANGEL1	0,29	1,82E-02	angel homolog 1
ENSMMUG00000016187	699436	SYBU	-1,21	1,82E-02	syntabulin
ENSMMUG00000004885	721768	QSOX2	0,45	1,82E-02	quiescin sulfhydryl oxidase 2
ENSMMUG00000004638	718125	ASP	-2,61	1,83E-02	asporin
ENSMMUG00000001938	717075	CTC1	0,6	1,83E-02	CST telomere replication complex component 1
ENSMMUG00000023375	706972	SREBF1	-0,79	1,83E-02	sterol regulatory element binding transcription factor 1
ENSMMUG00000005035	-	N/A	14,49	1,87E-02	N/A
ENSMMUG00000014523	695305	ITIH4	14,49	1,87E-02	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4
ENSMMUG00000027367	-	Y_RNA	14,49	1,87E-02	Y RNA
ENSMMUG000000041505	-	N/A	14,47	1,90E-02	N/A
ENSMMUG00000006943	710457	ZNF706	-0,35	1,94E-02	zinc finger protein 706
ENSMMUG00000011951	713047	KRI1	0,6	1,96E-02	KRI1 homolog
ENSMMUG00000015849	697243	RNF175	-1,43	1,98E-02	ring finger protein 175
ENSMMUG00000019836	694992	MEF2C	-1,36	2,00E-02	myocyte enhancer factor 2C
ENSMMUG00000000458	694363	RBPMS	-0,38	2,00E-02	RNA binding protein, mRNA processing factor
ENSMMUG00000002739	703173	PDGFB	-0,88	2,05E-02	platelet derived growth factor subunit B
ENSMMUG00000016139	721712	FLT3	-14,42	2,05E-02	fms related tyrosine kinase 3
ENSMMUG00000011126	698652	DBI	-0,39	2,06E-02	diazepam binding inhibitor, acyl-CoA binding protein
ENSMMUG00000007039	715376	COTL1	-0,48	2,07E-02	coactosin like F-actin binding protein 1
ENSMMUG00000016067	704723	RSU1	-0,35	2,07E-02	Ras suppressor protein 1
ENSMMUG00000015832	703436	NSMCE1	-0,53	2,10E-02	NSE1 homolog, SMC5-SMC6 complex component
ENSMMUG00000016350	705483	RPS27L	-0,38	2,10E-02	ribosomal protein S27 like
ENSMMUG00000038082	708679	MT1M	0,72	2,11E-02	Metallothionein 1M
ENSMMUG00000004869	100428434	NPTXR	1,02	2,12E-02	neuronal pentraxin receptor
ENSMMUG00000012924	700072	ANO3	-3,25	2,15E-02	anoctamin 3
ENSMMUG00000012001	695814	TCF4	-0,59	2,15E-02	transcription factor 4
ENSMMUG00000019136	707955	TXLNB	-1,27	2,15E-02	taxilin beta
ENSMMUG00000013166	716590	ZNF687	0,41	2,17E-02	zinc finger protein 687
ENSMMUG00000014257	698513	FAM83H	-0,58	2,18E-02	family with sequence similarity 83 member H
ENSMMUG00000038190	703490	CYP51A1	-0,47	2,18E-02	Cytochrome P450 Family 51 Subfamily A Member 1
ENSMMUG00000012811	715708	FASN	-0,62	2,18E-02	fatty acid synthase
ENSMMUG000000048816	696881	HAND2	-1,85	2,18E-02	heart and neural crest derivatives expressed 2
ENSMMUG00000006617	704749	LBH	0,84	2,18E-02	LBH regulator of WNT signaling pathway
ENSMMUG00000022283	717374	ATRN	0,27	2,24E-02	attractin
ENSMMUG00000012895	715182	PYCR1	-0,90	2,24E-02	pyrroline-5-carboxylate reductase 1
ENSMMUG00000002917	100425060	SIGIRR	-1,57	2,25E-02	single Ig IL-1-related receptor
ENSMMUG00000036913	-	U7	14,23	2,25E-02	U7 small nuclear RNA
ENSMMUG000000048077	709805	ATXN1L	0,26	2,25E-02	ataxin 1 like
ENSMMUG00000013324	697446	GPRC5C	-0,62	2,28E-02	G protein-coupled receptor class C group 5 member C
ENSMMUG000000048418	719608	PPDPF	0,7	2,29E-02	pancreatic progenitor cell differentiation and proliferation factor
ENSMMUG00000018232	700232	SESN1	-0,40	2,29E-02	sestrin 1
ENSMMUG00000007557	-	N/A	0,61	2,29E-02	N/A
ENSMMUG00000010246	696776	TTI2	0,31	2,30E-02	TELO2 interacting protein 2
ENSMMUG00000008724	704483	PPAPDC1A	-0,77	2,31E-02	phospholipid phosphatase 4
ENSMMUG000000048545	710764	SUMO3	-0,48	2,31E-02	small ubiquitin like modifier 3
ENSMMUG00000013193	695120	MMP16	-0,53	2,31E-02	matrix metalloproteinase 16
ENSMMUG00000000250	692060	COX7A1	-0,49	2,32E-02	cytochrome c oxidase subunit 7A1
ENSMMUG000000043393	-	N/A	-14,17	2,36E-02	N/A
ENSMMUG00000003998	705775	PPP1R12B	-0,59	2,39E-02	protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B
ENSMMUG000000049145	711167	CKB	-1,68	2,40E-02	creatine kinase B
ENSMMUG00000001593	713499	HGD	-2,81	2,42E-02	homogentisate 1,2-dioxygenase
ENSMMUG00000014717	700879	HGH1	0,52	2,42E-02	HGH1 homolog
ENSMMUG00000002517	707878	PTPDC1	-3,64	2,46E-02	protein tyrosine phosphatase domain containing 1
ENSMMUG000000002589	114671897	SULT1C3	14,09	2,46E-02	sulfotransferase 1C3-like
ENSMMUG000000031865	695699	TMEM8B	1,03	2,46E-02	transmembrane protein 8B
ENSMMUG000000039499	-	N/A	14,11	2,46E-02	N/A
ENSMMUG000000045408	-	H19_2	-1,51	2,49E-02	N/A
ENSMMUG000000003502	696453	TCEAL4	-0,38	2,51E-02	transcription elongation factor A like 4
ENSMMUG00000008265	708601	GULP1	-1,29	2,52E-02	GULP PTB domain containing engulfment adaptor 1
ENSMMUG00000001029	715666	ANO10	0,26	2,53E-02	anoctamin 10
ENSMMUG00000000149	696210	KCTD17	0,42	2,54E-02	potassium channel tetramerization domain containing 17
ENSMMUG00000013405	707672	ADAMTSS5	-0,96	2,54E-02	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5
ENSMMUG00000012132	712180	PDE4D	-0,84	2,54E-02	phosphodiesterase 4D

Anexos

ENSMMUG00000020625	-	N/A	0,82	2,54E-02	N/A
ENSMMUG0000002945	699594	FILIP1L	-0,89	2,56E-02	<i>filamin A interacting protein 1 like</i>
ENSMMUG00000017134	712041	SEPT5	-0,63	2,56E-02	<i>septin 5</i>
ENSMMUG00000023669	714527	MAD2L2	0,45	2,57E-02	<i>mitotic arrest deficient 2 like 2</i>
ENSMMUG00000021135	694217	SLC34A2	-2,92	2,58E-02	<i>solute carrier family 34 member 2</i>
ENSMMUG00000002183	708349	OSBPL6	0,55	2,59E-02	<i>oxysterol binding protein like 6</i>
ENSMMUG00000016845	705439	ZEB2	-0,61	2,59E-02	<i>zinc finger E-box binding homeobox 2</i>
ENSMMUG00000046927	708861	IGKC	-1,07	2,60E-02	<i>immunoglobulin kappa constant</i>
ENSMMUG00000015710	716058	ZMYND8	-0,45	2,61E-02	<i>zinc finger MYND-type containing 8</i>
ENSMMUG00000042653	716319	ZFP36L2	0,5	2,61E-02	<i>ZFP36 ring finger protein like 2</i>
ENSMMUG00000038179	619185	NRXN1	-14,03	2,63E-02	<i>neurexin 1</i>
ENSMMUG00000041958	106997569	BHLHA15	-3,79	2,65E-02	<i>basic helix-loop-helix family member A15</i>
ENSMMUG00000006758	700192	CYP27A1	-0,93	2,69E-02	<i>cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1</i>
ENSMMUG00000018627	705104	TXK	13,94	2,69E-02	<i>TXK tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000013407	707778	ADAMTS1	-0,96	2,71E-02	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1</i>
ENSMMUG00000008120	697117	CRYBG1	-0,38	2,73E-02	<i>crystallin beta-gamma domain containing 1</i>
ENSMMUG00000001731	715826	GFPT2	1,27	2,73E-02	<i>glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2</i>
ENSMMUG00000018123	700432	PPP1R13B	0,43	2,73E-02	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 13B</i>
ENSMMUG00000001313	701179	FARP2	0,38	2,75E-02	<i>FERM, ARH/RhoGEF and pleckstrin domain protein 2</i>
ENSMMUG00000023218	698537	ONECUT2	-13,96	2,76E-02	<i>one cut homeobox 2</i>
ENSMMUG00000007838	701305	PRCP	0,39	2,76E-02	<i>prolylcarboxypeptidase</i>
ENSMMUG00000040809	722049	VAMP1	-0,51	2,76E-02	<i>vesicle associated membrane protein 1</i>
ENSMMUG00000009690	700464	ARNTL	-1,03	2,78E-02	<i>aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like</i>
ENSMMUG00000014633	709349	ETV4	-0,91	2,78E-02	<i>ETS variant 4</i>
ENSMMUG00000021629	695940	LENG8	0,42	2,78E-02	<i>leukocyte receptor cluster member 8</i>
ENSMMUG00000012297	114669838	PARP4	0,23	2,83E-02	<i>protein mono-ADP-ribosyltransferase PARP4</i>
ENSMMUG00000023802	696615	SAMD4B	0,4	2,83E-02	<i>sterile alpha motif domain containing 4B</i>
ENSMMUG00000021796	698578	CHRNA1	-1,17	2,84E-02	<i>cholinergic receptor nicotinic alpha 1 subunit</i>
ENSMMUG00000005580	-	N/A	-2,94	2,86E-02	N/A
ENSMMUG00000005858	-	SPATA5L1	0,57	2,86E-02	<i>spermatogenesis associated 5 like 1</i>
ENSMMUG00000003143	574276	THBS4	-13,90	2,86E-02	<i>thrombospondin 4</i>
ENSMMUG00000042820	-	N/A	-13,89	2,87E-02	N/A
ENSMMUG00000002861	700594	TMEM45A	-0,67	2,87E-02	<i>transmembrane protein 45A</i>
ENSMMUG00000021833	698216	SLC25A25	-0,40	2,88E-02	<i>solute carrier family 25 member 25</i>
ENSMMUG00000017259	698682	DNAJC6	-0,41	2,90E-02	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C6</i>
ENSMMUG00000015084	715265	LAMC1	-0,32	2,90E-02	<i>laminin subunit gamma 1</i>
ENSMMUG00000023452	715435	CRYBB1	13,85	2,90E-02	<i>crystallin beta B1</i>
ENSMMUG00000015570	706125	KIAA0556	0,4	2,95E-02	<i>KIAA0556</i>
ENSMMUG00000017701	717173	MYRIP	-0,83	2,95E-02	<i>myosin VIIA and Rab interacting protein</i>
ENSMMUG00000015133	713858	CD34	-13,84	2,96E-02	<i>CD34 molecule</i>
ENSMMUG00000010661	717815	SEC61B	-0,44	2,96E-02	<i>SEC61 translocon beta subunit</i>
ENSMMUG00000019266	693805	CHDH	-0,47	2,97E-02	<i>choline dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000004236	695318	NAPEPLD	-0,50	2,97E-02	<i>N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D</i>
ENSMMUG00000020274	707777	TAOK2	0,31	2,99E-02	<i>TAO kinase 2</i>
ENSMMUG00000019368	707902	ALDH5A1	0,55	3,00E-02	<i>aldehyde dehydrogenase 5 family member A1</i>
ENSMMUG00000011841	712045	THUMP2	-0,52	3,00E-02	<i>THUMP domain containing 2</i>
ENSMMUG00000014753	703785	FAM220A	0,29	3,00E-02	<i>small integral membrane protein 10-like protein 2A</i>
ENSMMUG00000014742	712147	PTH1R	-1,77	3,00E-02	<i>parathyroid hormone 1 receptor</i>
ENSMMUG00000006391	100425207	TYSND1	0,48	3,00E-02	<i>trypsin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000014326	696865	MVD	-0,66	3,06E-02	<i>mevalonate diphosphate decarboxylase</i>
ENSMMUG00000008105	100426871	GPR75	0,45	3,07E-02	<i>G protein-coupled receptor 75</i>
ENSMMUG00000000338	713814	TRIM22	-0,97	3,08E-02	<i>tripartite motif containing 22</i>
ENSMMUG00000007565	703879	CBLB	-0,36	3,09E-02	<i>Cbl proto-oncogene B</i>
ENSMMUG00000006687	715080	SMARCD3	-0,51	3,11E-02	<i>SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 3</i>
ENSMMUG00000001923	706900	LMOD1	-0,90	3,15E-02	<i>leiomodrin 1</i>
ENSMMUG00000003846	707376	EHD4	-0,34	3,18E-02	<i>EH domain containing 4</i>
ENSMMUG00000031296	702781	CASP8	-0,36	3,20E-02	<i>caspase 8</i>
ENSMMUG00000006867	695451	MYPN	-1,58	3,20E-02	<i>myopalladin</i>
ENSMMUG00000004303	700810	KDEL3	-0,59	3,21E-02	<i>KDEL endoplasmic reticulum protein retention receptor 3</i>
ENSMMUG00000017483	720824	EPS8L2	-0,73	3,22E-02	<i>EPS8 like 2</i>
ENSMMUG00000020476	695841	P2RX6	-1,42	3,23E-02	<i>purinergic receptor P2X 6</i>
ENSMMUG00000000118	715625	PLAGL2	0,45	3,23E-02	<i>PLAG1 like zinc finger 2</i>
ENSMMUG00000012473	715288	PSME2	-0,39	3,23E-02	<i>proteasome activator subunit 2</i>
ENSMMUG00000000789	705226	COX18	-0,36	3,23E-02	<i>cytochrome c oxidase assembly factor COX18</i>
ENSMMUG00000014299	106992709	C2orf80	13,67	3,23E-02	<i>chromosome 12 C2orf80 homolog</i>

ENSMMUG0000001819	700141	ISG15	-0,87	3,25E-02	<i>ISG15 ubiquitin like modifie</i>
ENSMMUG00000015777	694603	HNRNPDL	-0,53	3,28E-02	<i>heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like</i>
ENSMMUG00000004596	100427251	GRK5	1,33	3,30E-02	<i>G protein-coupled receptor kinase 5</i>
ENSMMUG00000020113	696762	CMBL	-0,48	3,30E-02	<i>carboxymethylenebutenolidase homolog</i>
ENSMMUG00000042891	708784	QPRT	-0,89	3,30E-02	<i>Quinolinate phosphoribosyltransferase</i>
ENSMMUG00000014010	693642	RBFOX2	-0,66	3,30E-02	<i>RNA binding fox-1 homolog 2</i>
ENSMMUG00000002374	-	N/A	0,37	3,32E-02	N/A
ENSMMUG00000006231	701455	FAM107A	-2,01	3,33E-02	<i>family with sequence similarity 107 member A</i>
ENSMMUG00000005052	716863	FBXL18	0,57	3,33E-02	<i>F-box and leucine rich repeat protein 18</i>
ENSMMUG000000038836	695502	SMIM1	-0,63	3,33E-02	<i>small integral membrane protein 1 (Vel blood group)</i>
ENSMMUG00000002672	715679	TMEM38B	0,7	3,35E-02	<i>transmembrane protein 38B</i>
ENSMMUG00000007433	712133	RPL6	-0,20	3,36E-02	<i>ribosomal protein L6</i>
ENSMMUG00000011023	720613	PANX2	-13,63	3,36E-02	<i>pannexin 2</i>
ENSMMUG00000002675	695288	CAPG	-0,41	3,38E-02	<i>capping actin protein, gelsolin like</i>
ENSMMUG00000009852	706568	CASP1	-0,86	3,38E-02	<i>caspase-1</i>
ENSMMUG00000016270	718333	ANAPC15	-0,49	3,39E-02	<i>anaphase promoting complex subunit 15</i>
ENSMMUG000000009199	705777	PYGB	0,37	3,39E-02	<i>glycogen phosphorylase B</i>
ENSMMUG00000012102	712670	SLC22A31	-13,61	3,40E-02	<i>solute carrier family 22 member 31</i>
ENSMMUG00000005790	712588	TRIM25	0,53	3,43E-02	<i>tripartite motif containing 25</i>
ENSMMUG00000011907	719693	ZNF488	-0,75	3,46E-02	<i>zinc finger protein 488</i>
ENSMMUG00000039030	100425521	GSR	0,32	3,48E-02	<i>glutathione-disulfide reductase</i>
ENSMMUG00000007284	704914	SUN2	-0,46	3,50E-02	<i>Sad1 and UNC84 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000003494	100430829	RBM6	0,28	3,50E-02	<i>RNA binding motif protein 6</i>
ENSMMUG000000006906	709208	LPAR1	-0,97	3,51E-02	<i>lysophosphatidic acid receptor 1</i>
ENSMMUG00000017336	100423990	PDHA1	-0,32	3,52E-02	<i>pyruvate dehydrogenase E1 alpha 1 subunit</i>
ENSMMUG00000007752	706160	PHLDA2	-0,80	3,53E-02	<i>pleckstrin homology like domain family A member 2</i>
ENSMMUG00000006147	704132	AGPAT4	-0,67	3,53E-02	<i>1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 4</i>
ENSMMUG00000003511	703565	CLIC5	-0,93	3,53E-02	<i>chloride intracellular channel 5</i>
ENSMMUG000000008101	699458	SPATS2L	-0,28	3,53E-02	<i>spermatogenesis associated serine rich 2 like</i>
ENSMMUG00000004255	700167	YLPM1	0,31	3,53E-02	<i>YLP motif containing 1</i>
ENSMMUG00000005430	707483	NR2F2	-0,44	3,55E-02	<i>nuclear receptor subfamily 2 group F member 2</i>
ENSMMUG00000017360	696679	NTSDC2	-0,47	3,56E-02	<i>5'-nucleotidase domain containing 2</i>
ENSMMUG00000020074	714824	PKDCC	0,58	3,59E-02	<i>protein kinase domain containing, cytoplasmic</i>
ENSMMUG00000022253	709589	CCNDBP1	0,44	3,59E-02	<i>cyclin D1 binding protein 1</i>
ENSMMUG00000000662	694684	GBP2	-0,63	3,60E-02	<i>guanylate-binding protein 1</i>
ENSMMUG000000009332	720399	HSD17B7	-0,28	3,60E-02	<i>3-keto-steroid reductase</i>
ENSMMUG00000021730	707146	SEMA3D	-1,00	3,60E-02	<i>semaphorin 3D</i>
ENSMMUG00000019330	713163	RBMS2	-0,45	3,60E-02	<i>RNA binding motif single stranded interacting protein 2</i>
ENSMMUG00000015267	702868	CSK	0,42	3,62E-02	<i>C-terminal Src kinase</i>
ENSMMUG00000009366	704061	DOCK2	-0,33	3,62E-02	<i>dedicator of cytokinesis 2</i>
ENSMMUG00000006069	696464	FNDC11	-0,81	3,62E-02	<i>fibronectin type III domain containing 11</i>
ENSMMUG00000013257	697687	IFITM1	-0,49	3,62E-02	<i>interferon induced transmembrane protein 1</i>
ENSMMUG000000048425	698552	CALM1	0,24	3,64E-02	<i>calmodulin 1</i>
ENSMMUG000000047461	714964	LOC714964	-0,28	3,66E-02	<i>HLA class I histocompatibility antigen, B-67 alpha chain-like</i>
ENSMMUG00000023018	711227	RP2	-0,75	3,70E-02	<i>RP2 activator of ARL3 GTPase</i>
ENSMMUG00000020935	697536	SLC12A6	0,32	3,72E-02	<i>solute carrier family 12 member 6</i>
ENSMMUG00000018671	704442	CLDN16	-1,46	3,74E-02	<i>claudin 16</i>
ENSMMUG00000010280	697890	SKI	0,59	3,74E-02	<i>SKI proto-oncogene</i>
ENSMMUG00000018289	699097	PRRT3	0,85	3,77E-02	<i>proline rich transmembrane protein 3</i>
ENSMMUG00000017040	716295	PRDM2	0,35	3,77E-02	<i>PR/SET domain 2</i>
ENSMMUG00000023286	720288	UPF1	0,3	3,81E-02	<i>UPF1 RNA helicase and ATPase</i>
ENSMMUG00000015774	712300	NPM3	-0,40	3,83E-02	<i>nucleophosmin/nucleoplamin 3</i>
ENSMMUG00000006257	707209	ECM1	-0,34	3,83E-02	<i>extracellular matrix protein 1</i>
ENSMMUG00000003046	721263	GAMT	0,54	3,84E-02	<i>Guanidinoacetate N- methyltransferase</i>
ENSMMUG000000002975	714383	DUSP14	0,49	3,84E-02	<i>dual specificity phosphatase 14</i>
ENSMMUG00000040348	701337	HIST1H2BJ	1,02	3,87E-02	<i>histone cluster 1, H2bj</i>
ENSMMUG00000016585	709572	DLG1	-0,51	3,87E-02	<i>discs large MAGUK scaffold protein 1</i>
ENSMMUG00000023676	722532	ESPN	-1,20	3,96E-02	<i>espin</i>
ENSMMUG00000022161	718066	CA11	-0,45	3,96E-02	<i>carbonic anhydrase 11</i>
ENSMMUG00000021448	-	N/A	-0,55	3,96E-02	N/A
ENSMMUG00000016698	712340	PNPLA3	-0,55	4,04E-02	<i>patatin like phospholipase domain containing 3</i>
ENSMMUG00000001814	702382	LMCD1	-1,15	4,04E-02	<i>LIM and cysteine rich domains 1</i>
ENSMMUG00000020027	706211	PGAM1	-0,35	4,04E-02	<i>phosphoglycerate mutase 1</i>
ENSMMUG00000043141	-	N/A	-2,24	4,06E-02	N/A
ENSMMUG00000006475	713591	CHST12	0,68	4,09E-02	<i>carbohydrate sulfotransferase 12</i>
ENSMMUG00000016715	700580	PIDD1	-0,83	4,09E-02	<i>p53-induced death domain protein 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000004843	707134	SCN1B	0,51	4,09E-02	<i>sodium voltage-gated channel beta subunit 1</i>
ENSMMUG000000041930	719600	TMEM38A	0,6	4,09E-02	<i>transmembrane protein 38A</i>
ENSMMUG000000038997	100427970	ZAR1L	-13,30	4,09E-02	<i>zygote arrest 1 like</i>
ENSMMUG000000040135	715243	PDCL3	-0,43	4,10E-02	<i>phosducin like 3</i>
ENSMMUG00000005263	699271	CXorf38	0,29	4,12E-02	<i>chromosome X CXorf38 homolog</i>
ENSMMUG00000015892	712455	CSNK2A2	0,56	4,15E-02	<i>casein kinase 2 alpha 2</i>
ENSMMUG000000040897	-	N/A	13,25	4,16E-02	N/A
ENSMMUG00000000706	702732	FLNB	-0,48	4,16E-02	<i>filamin B</i>
ENSMMUG000000014932	709352	MEGF8	0,48	4,17E-02	<i>multiple EGF like domains 8</i>
ENSMMUG000000021165	702554	RHOBTB3	-0,42	4,17E-02	<i>Rho related BTB domain containing 3</i>
ENSMMUG00000003909	718964	FTL	0,57	4,17E-02	<i>ferritin light chain</i>
ENSMMUG00000017423	711791	RBM10	0,33	4,20E-02	<i>RNA binding motif protein 10</i>
ENSMMUG00000004963	703996	LXN	0,85	4,21E-02	<i>latexin</i>
ENSMMUG000000044603	714309	ZFP36L1	-0,36	4,22E-02	<i>ZFP36 ring finger protein like 1</i>
ENSMMUG00000010446	699364	ZNF330	-0,39	4,22E-02	<i>zinc finger protein 330</i>
ENSMMUG000000018119	715704	SNX19	0,24	4,25E-02	<i>sorting nexin 19</i>
ENSMMUG000000001250	710025	PTPN3	0,36	4,29E-02	<i>protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3</i>
ENSMMUG00000004087	699605	BRAT1	0,32	4,30E-02	<i>BRCA1 associated ATM activator 1</i>
ENSMMUG00000014163	574294	TICAM1	0,71	4,31E-02	<i>toll like receptor adaptor molecule 1</i>
ENSMMUG00000016921	711664	CYTL1	-0,71	4,34E-02	<i>cytokine like 1</i>
ENSMMUG00000000208	696275	NRG1	-1,13	4,34E-02	<i>neuregulin 1</i>
ENSMMUG00000016522	696884	NLN	-0,41	4,35E-02	<i>neurolysin</i>
ENSMMUG00000016167	695220	PTGER4	-0,94	4,35E-02	<i>prostaglandin E receptor 4</i>
ENSMMUG00000005856	713306	GATM	-0,56	4,35E-02	<i>glycine amidinotransferase</i>
ENSMMUG00000000296	697044	STAC2	-13,19	4,35E-02	<i>SH3 and cysteine rich domain 2</i>
ENSMMUG00000010032	706150	EDEM2	0,46	4,36E-02	<i>ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 2</i>
ENSMMUG00000000996	696362	OXSRI	-0,33	4,36E-02	<i>oxidative stress responsive kinase 1</i>
ENSMMUG00000021429	707990	PTGDS	-0,43	4,36E-02	<i>prostaglandin D2 synthase</i>
ENSMMUG000000045584	718626	LUZP1	0,42	4,40E-02	<i>leucine zipper protein 1</i>
ENSMMUG000000040973	703465	LRRC24	0,6	4,45E-02	<i>leucine rich repeat containing 24</i>
ENSMMUG00000021162	706649	CDS1	1,26	4,46E-02	<i>CDP-diacylglycerol synthase 1</i>
ENSMMUG000000044290	717215	RAB3IP	-0,42	4,47E-02	<i>RAB3A interacting protein</i>
ENSMMUG00000017164	100430981	FRMD4A	-0,40	4,48E-02	<i>FERM domain containing 4A</i>
ENSMMUG00000012432	695422	LRRC17	-0,78	4,48E-02	<i>leucine rich repeat containing 17</i>
ENSMMUG00000022222	709005	IL17RA	0,32	4,49E-02	<i>interleukin 17 receptor A</i>
ENSMMUG000000040761	-	N/A	13,11	4,49E-02	N/A
ENSMMUG00000023765	709334	DNMBP	0,42	4,49E-02	<i>dynamitin binding protein</i>
ENSMMUG00000011512	722012	ANO2	-0,74	4,50E-02	<i>anoctamin 2</i>
ENSMMUG000000044472	716356	DDAH2	-0,49	4,50E-02	<i>Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2</i>
ENSMMUG00000003669	717617	MSRB3	-0,32	4,50E-02	<i>methionine sulfoxide reductase B3</i>
ENSMMUG00000022467	696540	MBTPS2	0,59	4,53E-02	<i>membrane bound transcription factor peptidase, site 2</i>
ENSMMUG00000019423	703864	ZNF2	0,58	4,54E-02	<i>zinc finger protein 2</i>
ENSMMUG000000000453	710493	SPPL2B	0,41	4,59E-02	<i>signal peptide peptidase-like 2B</i>
ENSMMUG00000009383	722845	CC2D2A	-0,53	4,61E-02	<i>coiled-coil and C2 domain containing 2A</i>
ENSMMUG00000022677	710834	GJB3	-2,05	4,61E-02	<i>gap junction protein beta 3</i>
ENSMMUG000000042349	700629	IFI27L2	-0,36	4,61E-02	<i>interferon alpha inducible protein 27 like 2</i>
ENSMMUG000000044304	694594	AASS	-0,56	4,62E-02	<i>aminoadipate-semialdehyde synthase</i>
ENSMMUG000000006527	707050	CALD1	-0,65	4,62E-02	<i>caldesmon 1</i>
ENSMMUG000000045509	721738	NAALADL2	0,79	4,62E-02	<i>N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase like 2</i>
ENSMMUG000000041160	719959	ZDHHC18	0,57	4,64E-02	<i>Zinc Finger DHHC-Type Palmitoyltransferase 18</i>
ENSMMUG00000016096	719414	LMNA	-0,36	4,65E-02	<i>lamin A/C</i>
ENSMMUG00000008487	707675	NQO2	0,39	4,65E-02	<i>N-ribosylidihydronicotinamide: quinone reductase 2</i>
ENSMMUG00000008934	694077	MARCKS	-0,23	4,68E-02	<i>myristoylated alanine rich protein kinase C substrate</i>
ENSMMUG000000048072	717805	FKBP2	-0,28	4,69E-02	<i>FKBP prolyl isomerase 2</i>
ENSMMUG000000009617	702266	PTPN18	0,45	4,69E-02	<i>protein tyrosine phosphatase non-receptor type 18</i>
ENSMMUG00000020861	711266	EVC	0,3	4,72E-02	<i>EvC ciliary complex subunit 1</i>
ENSMMUG000000016508	706828	C9orf72	-0,58	4,73E-02	<i>chromosome 15 C9orf72 homolog</i>
ENSMMUG00000012100	712526	CDH15	-1,22	4,74E-02	<i>cadherin 15</i>
ENSMMUG00000008790	702311	ZMIZ1	0,6	4,75E-02	<i>zinc finger MIZ-type containing 1</i>
ENSMMUG00000015708	707166	ANXA7	-0,19	4,79E-02	<i>annexin A7</i>
ENSMMUG00000016074	100428736	LFNG	1,06	4,80E-02	<i>LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
ENSMMUG00000011245	715516	CRISPLD2	-0,76	4,82E-02	<i>cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 2</i>
ENSMMUG00000001641	708992	NAPRT	-0,44	4,82E-02	<i>nicotinate phosphoribosyltransferase</i>
ENSMMUG00000005547	715552	SF3A1	0,34	4,88E-02	<i>splicing factor 3a subunit 1</i>
ENSMMUG00000001473	716681	CNN1	-2,28	4,90E-02	<i>calponin 1</i>
ENSMMUG00000014465	711836	H2AFY	-0,23	4,91E-02	<i>H2A histone family, member Y</i>

ENSMMUG00000005199	710144	LPCAT1	0,6	4,94E-02	<i>Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1</i>
ENSMMUG0000000556	698880	HAPLN3	-0,47	4,95E-02	<i>hyaluronan and proteoglycan link protein 3</i>
ENSMMUG00000043967	-	N/A	-1,55	4,96E-02	N/A
ENSMMUG00000013290	714595	LURAP1L	-0,93	4,96E-02	<i>leucine rich adaptor protein 1 like</i>
ENSMMUG00000006770	711104	LUC7L2	-0,26	5,00E-02	<i>putative RNA-binding protein Luc7-like 2</i>

Tabla A.5. Genes alterados en células mRPE tratadas con CAY10566 100 nM durante 24 h con respecto al control. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

ID Ensembl	ID NCBI	ID del Gen	Log2FC	FDR	Descripción del gen
ENSMMUG00000002038	717880	CEMP1	0,45	1,57E-06	<i>cell migration inducing hyaluronidase 1</i>
ENSMMUG00000003589	699518	ANK3	-0,76	8,88E-06	<i>ankyrin 3</i>
ENSMMUG00000000706	702732	FLNB	0,38	4,45E-05	<i>filamin B</i>
ENSMMUG000000058462	710155	SCD	0,48	4,54E-05	<i>stearoyl-CoA desaturase</i>
ENSMMUG000000008247	706214	MXRA5	0,59	7,21E-05	<i>matrix remodeling associated 5</i>
ENSMMUG000000013446	694628	ANXA8	-0,44	3,15E-04	<i>annexin A8</i>
ENSMMUG000000019082	702876	SFRP1	0,37	3,15E-04	<i>secreted frizzled related protein 1</i>
ENSMMUG000000001328	703870	ALDH3A1	-0,42	6,82E-04	<i>aldehyde dehydrogenase 3 family member A1</i>
ENSMMUG0000000046124	715915	SLC2A3	-0,54	6,94E-04	<i>solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 3</i>
ENSMMUG000000010200	697752	NDRG1	-0,58	7,81E-04	<i>N-myc downstream regulated 1</i>
ENSMMUG000000012054	713687	ACTG1	-0,27	1,14E-03	<i>actin gamma 1</i>
ENSMMUG000000008702	704894	SYNPO2	0,34	1,14E-03	<i>synaptopodin 2</i>
ENSMMUG000000056699	707083	BHLHE40	0,41	1,34E-03	<i>basic helix-loop-helix family member e40</i>
ENSMMUG000000000327	719037	FADS2	0,49	1,37E-03	<i>fatty acid desaturase 2</i>
ENSMMUG000000013057	716092	ALDH1B1	0,45	2,11E-03	<i>aldehyde dehydrogenase 1 family member B1</i>
ENSMMUG000000000777	100430705	DST	-0,29	4,24E-03	<i>dystonin</i>
ENSMMUG000000014454	706531	SOX4	0,45	4,29E-03	<i>SRY-box transcription factor 4</i>
ENSMMUG000000015851	699915	SFRP2	0,4	6,89E-03	<i>secreted frizzled related protein 2</i>
ENSMMUG000000013945	710385	CYP1B1	-0,95	7,64E-03	<i>cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1</i>
ENSMMUG0000000041480	696339	IGFBP5	0,24	1,11E-02	<i>insulin like growth factor binding protein 5</i>
ENSMMUG000000023248	711047	STK38L	0,39	1,16E-02	<i>serine/threonine kinase 38 like</i>
ENSMMUG000000005136	705151	TCAF1	-0,39	1,16E-02	<i>TRPM8 channel associated factor 1</i>
ENSMMUG000000016872	718984	EFEMP1	0,24	1,17E-02	<i>EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1</i>
ENSMMUG000000005220	717194	SYNM	0,30	1,29E-02	<i>synemin</i>
ENSMMUG000000006340	701172	SLC6A6	0,48	1,30E-02	<i>solute carrier family 6 member 6</i>
ENSMMUG000000002368	574320	CCND1	0,26	1,60E-02	<i>cyclin D1</i>
ENSMMUG0000000020953	701439	MICAL2	0,27	1,91E-02	<i>F-actin-monooxygenase MICAL2</i>
ENSMMUG000000003755	574315	ITGA5	0,29	1,96E-02	<i>integrin subunit alpha 5</i>
ENSMMUG000000003638	706464	LOXL1	0,33	2,01E-02	<i>lysyl oxidase like 1</i>
ENSMMUG000000015001	716614	LIMK2	0,33	2,34E-02	<i>LIM domain kinase 2</i>
ENSMMUG000000009906	705853	PLAU	0,34	2,34E-02	<i>plasminogen activator, urokinase</i>
ENSMMUG0000000031024	694309	LDHA	-0,29	2,79E-02	<i>lactate dehydrogenase A</i>
ENSMMUG000000011274	707927	P4HA1	-0,41	3,21E-02	<i>prolyl 4-hydroxylase subunit alpha 1</i>
ENSMMUG000000007805	707416	LIMCH1	-0,38	3,26E-02	<i>LIM and calponin homology domains 1</i>
ENSMMUG0000000064405	717912	MYH2	0,44	3,28E-02	<i>myosin-8</i>
ENSMMUG000000011245	715516	CRISPLD2	0,58	3,38E-02	<i>cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 2</i>
ENSMMUG000000015877	722884	GBE1	-0,36	3,46E-02	<i>1,4-alpha-glucan branching enzyme 1</i>
ENSMMUG000000016803	696370	SCRN1	-0,38	3,53E-02	<i>secernin 1</i>
ENSMMUG000000011952	716958	PPM1H	0,32	3,54E-02	<i>protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent 1H</i>
ENSMMUG000000016939	703212	OSBPL3	0,31	3,81E-02	<i>oxysterol binding protein like 3</i>
ENSMMUG000000009425	705671	LOC705671	-0,23	3,94E-02	<i>actin, cytoplasmic 2-like</i>
ENSMMUG000000015314	711675	TSPAN15	0,26	3,94E-02	<i>tetraspanin 15</i>
ENSMMUG0000000052424	-	N/A	-0,27	4,08E-02	N/A
ENSMMUG000000010615	714287	GALNT10	0,24	4,25E-02	<i>polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 10</i>
ENSMMUG000000057432	696908	STK17B	-0,43	4,35E-02	<i>serine/threonine kinase 17b</i>
ENSMMUG000000010767	711994	ACTN1	0,21	4,99E-02	<i>actinin alpha 1</i>
ENSMMUG0000000020772	709693	CSRP1	0,21	4,99E-02	<i>cysteine and glycine rich protein 1</i>
ENSMMUG000000013546	713993	GOLGB1	-0,30	4,99E-02	<i>golgin B1</i>
ENSMMUG000000003565	697290	LGALS3	-0,36	4,99E-02	<i>galectin 3</i>
ENSMMUG000000003572	698609	NAMPT	0,42	4,99E-02	<i>nicotinamide phosphoribosyltransferase</i>
ENSMMUG000000001587	705236	TPM1	0,20	4,99E-02	<i>tropomyosin 1</i>

Tabla A.6. Genes modulados por el tratamiento conjunto de SA 10 μM y 7KCh 15 μM durante 24 h en células mRPE con respecto al tratamiento con 7KCh 15 μM en solitario. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

ID Ensembl	ID NCBI	ID del Gen	Log2FC	FDR	Descripción del gen
ENSMMUG0000001618	693838	ATP6V0D2	-4,77	4,67E-60	<i>ATPase H+ transporting V0 subunit D2</i>
ENSMMUG0000001810	574176	GREM1	-2,42	1,54E-35	<i>gremlin 1, DAN family BMP antagonist</i>
ENSMMUG00000012185	710832	ATF3	-2,36	2,29E-30	<i>activating transcription factor 3</i>
ENSMMUG00000041480	696339	IGFBP5	-2,19	2,29E-30	<i>insulin like growth factor binding protein 5</i>
ENSMMUG0000000208	696275	NRG1	-2,28	4,08E-30	<i>neuregulin 1</i>
ENSMMUG00000014984	700060	KRT4	-3,53	7,51E-30	<i>keratin 4</i>
ENSMMUG00000011593	698962	RGCC	-3,57	1,62E-29	<i>regulator of cell cycle</i>
ENSMMUG00000000006	705927	NEURL3	-4,23	8,12E-28	<i>neutralized E3 ubiquitin protein ligase 3</i>
ENSMMUG00000019777	700193	IL1A	-3,07	7,81E-25	<i>interleukin 1 alpha</i>
ENSMMUG00000013945	710385	CYP1B1	-1,87	8,97E-25	<i>cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1</i>
ENSMMUG00000009842	574345	FGF7	-2,21	9,03E-24	<i>fibroblast growth factor 7</i>
ENSMMUG00000010189	696781	TMEM71	-2,68	5,16E-23	<i>transmembrane protein 71</i>
ENSMMUG00000008941	700707	TOP2A	2,11	6,54E-23	<i>DNA topoisomerase II alpha</i>
ENSMMUG00000001511	716533	KIF20A	2,00	1,62E-21	<i>kinesin family member 20A</i>
ENSMMUG00000009852	706568	CASP1	-2,10	4,20E-21	<i>caspase-1</i>
ENSMMUG00000014176	697677	CYTIP	-2,69	7,14E-21	<i>cytohesin 1 interacting protein</i>
ENSMMUG00000028701	-	N/A	-0,27	8,00E-21	N/A
ENSMMUG00000000245	711153	ASPM	1,98	1,97E-20	<i>assembly factor for spindle microtubules</i>
ENSMMUG00000044121	697883	MKI67	1,97	3,76E-20	<i>marker of proliferation Ki-67</i>
ENSMMUG00000021267	712383	KCNN4	-2,28	1,42E-19	<i>potassium calcium-activated channel subfamily N member 4</i>
ENSMMUG00000023801	697208	LCN2	-2,65	2,27E-19	<i>lipocalin 2</i>
ENSMMUG00000045506	700312	MAFF	-1,79	3,47E-19	<i>MAF bZIP transcription factor F</i>
ENSMMUG00000014430	715896	FOSB	-4,42	5,08E-19	<i>FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000021330	705179	KYNU	-1,76	1,05E-18	<i>kynureninase</i>
ENSMMUG00000013446	694628	LOC694628	-1,61	1,78E-18	<i>annexin A8</i>
ENSMMUG00000041958	106997569	BHLHA15	-4,03	2,53E-18	<i>basic helix-loop-helix family member a15</i>
ENSMMUG00000019326	696664	CTH	-1,71	2,83E-18	<i>cystathionine gamma-lyase</i>
ENSMMUG00000007037	695317	UPP1	-1,71	3,54E-18	<i>uridine phosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000048910	708271	KNL1	1,79	7,93E-18	<i>kinetochore scaffold 1</i>
ENSMMUG00000040385	711020	UBD	-1,66	1,10E-17	<i>ubiquitin D</i>
ENSMMUG00000021929	705381	KIF2C	1,72	1,28E-17	<i>kinesin family member 2C</i>
ENSMMUG00000021023	709380	UBE2C	1,82	2,44E-17	<i>ubiquitin conjugating enzyme E2 C</i>
ENSMMUG00000012681	705972	NUSAP1	1,72	3,17E-17	<i>nucleolar and spindle associated protein 1</i>
ENSMMUG00000006018	709400	SPAG5	1,71	3,49E-17	<i>sperm associated antigen 5</i>
ENSMMUG00000044653	716808	CLDN4	-2,58	6,60E-17	<i>claudin 4</i>
ENSMMUG00000043098	704845	HIST2H3A	1,69	9,23E-17	<i>histone H3.2</i>
ENSMMUG00000040348	701337	HIST1H2BJ	1,66	1,31E-16	<i>histone cluster 1, H2bj</i>
ENSMMUG00000008335	697884	SAT1	-1,60	1,42E-16	<i>spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000013767	709565	BIRC5	1,74	1,43E-16	<i>baculoviral IAP repeat containing 5</i>
ENSMMUG00000003708	711783	PDE7B	-2,11	1,45E-16	<i>phosphodiesterase 7B</i>
ENSMMUG00000017653	696598	BUB1	1,66	1,76E-16	<i>BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase</i>
ENSMMUG00000021867	709403	TK1	1,64	1,81E-16	<i>thymidine kinase 1</i>
ENSMMUG00000048243	100430668	N/A	1,66	2,11E-16	<i>histone H3.1-like</i>
ENSMMUG00000042224	695427	N/A	1,68	2,37E-16	<i>histone H3.1</i>
ENSMMUG00000037912	-	N/A	1,68	3,35E-16	N/A
ENSMMUG00000013290	714595	LURAP1L	-1,92	9,56E-16	<i>leucine rich adaptor protein 1 like</i>
ENSMMUG00000047399	107000818	N/A	1,62	1,36E-15	<i>histone H4</i>
ENSMMUG00000005109	710182	PRC1	1,68	2,05E-15	<i>protein regulator of cytokinesis 1</i>
ENSMMUG00000009817	707259	CCNA2	1,63	2,38E-15	<i>cyclin A2</i>
ENSMMUG00000048355	722817	IL11	-3,30	2,49E-15	<i>interleukin 11</i>
ENSMMUG00000042975	-	N/A	1,63	2,94E-15	N/A
ENSMMUG00000019861	695846	CIT	1,63	6,19E-15	<i>citron rho-interacting serine/threonine kinase</i>
ENSMMUG00000002037	703653	MMP1	-2,81	9,74E-15	<i>matrix metalloproteinase 1</i>
ENSMMUG00000011191	712898	TACC3	1,55	1,01E-14	<i>transforming acidic coiled-coil containing protein 3</i>
ENSMMUG00000001328	703870	ALDH3A1	-1,46	1,03E-14	<i>aldehyde dehydrogenase 3 family member A1</i>
ENSMMUG00000003567	696772	DLGAP5	1,76	1,64E-14	<i>DLG associated protein 5</i>
ENSMMUG00000000338	713814	TRIM22	-1,56	1,93E-14	<i>tripartite motif containing 22</i>
ENSMMUG00000048596	702067	CXCL2	-2,07	1,94E-14	<i>C-X-C motif chemokine ligand 2</i>
ENSMMUG00000009223	718350	PPP1R15A	-1,53	2,09E-14	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A</i>
ENSMMUG00000039830	701574	N/A	1,55	2,36E-14	<i>histone H2A type 1</i>

Anexos

ENSMMUG0000006867	695451	MYPN	-2,62	2,88E-14	<i>myopalladin</i>
ENSMMUG0000002057	703138	RRM2	1,57	3,01E-14	<i>ribonucleotide reductase regulatory subunit M2</i>
ENSMMUG0000006088	711169	KLF4	-2,12	3,03E-14	<i>Kruppel like factor 4</i>
ENSMMUG00000043826	696808	N/A	1,55	3,18E-14	<i>histone H2B type 1</i>
ENSMMUG0000004504	574254	KITLG	-2,23	4,19E-14	<i>KIT ligand</i>
ENSMMUG00000014708	699890	CEP55	1,72	4,59E-14	<i>centrosomal protein 55</i>
ENSMMUG0000004403	713160	ID1	1,46	6,12E-14	<i>inhibitor of DNA binding 1, HLH protein</i>
ENSMMUG00000020806	654489	ABCC9	-2,05	7,20E-14	<i>ATP binding cassette subfamily C member 9</i>
ENSMMUG00000019157	697232	ASNS	-1,42	8,22E-14	<i>asparagine synthetase (glutamine-hydrolyzing)</i>
ENSMMUG00000023266	699174	KIF11	1,53	9,75E-14	<i>kinesin family member 11</i>
ENSMMUG00000018137	694693	MYBL2	1,49	9,85E-14	<i>MYB proto-oncogene like 2</i>
ENSMMUG00000018292	702103	SPRY2	-1,48	9,85E-14	<i>sprouty RTK signaling antagonist 2</i>
ENSMMUG00000017766	701888	DEPDC1	1,59	1,09E-13	<i>DEP domain containing 1</i>
ENSMMUG00000013940	695574	KIF4A	1,62	1,09E-13	<i>kinesin family member 4A</i>
ENSMMUG00000011253	708520	ADH7	-1,47	1,33E-13	<i>alcohol dehydrogenase 7 (class IV)</i>
ENSMMUG00000040506	107000817	H2BC18	1,51	1,56E-13	<i>histone H2B</i>
ENSMMUG00000001442	705100	H1-5	1,51	1,98E-13	<i>H1.5 linker histone, cluster member</i>
ENSMMUG00000044257	780935	MX2	-2,89	2,02E-13	<i>MX dynamin like GTPase 2</i>
ENSMMUG00000008869	704130	TNFAIP3	-1,77	2,26E-13	<i>TNF alpha induced protein 3</i>
ENSMMUG00000029628	702184	CCNB2	1,65	2,65E-13	<i>cyclin B2</i>
ENSMMUG00000016485	701850	TNFRSF11B	-1,97	4,76E-13	<i>TNF receptor superfamily member 11b</i>
ENSMMUG00000019876	699269	CDK1	1,49	4,89E-13	<i>cyclin dependent kinase 1</i>
ENSMMUG00000046025	702227	HIST1H2BO	1,44	5,31E-13	<i>histone cluster 1, H2bo</i>
ENSMMUG00000046125	703889	N/A	1,42	7,23E-13	<i>histone H3.1</i>
ENSMMUG00000047143	701826	N/A	1,42	8,03E-13	<i>histone H2A type 1-H</i>
ENSMMUG00000003611	574283	LDLR	-1,47	8,03E-13	<i>low density lipoprotein receptor</i>
ENSMMUG00000018720	693531	CKAP2	1,49	8,67E-13	<i>cytoskeleton associated protein 2</i>
ENSMMUG00000022021	702136	ESPL1	1,51	1,00E-12	<i>extra spindle pole bodies like 1, separase</i>
ENSMMUG00000018070	715235	NCAPG	1,50	1,12E-12	<i>non-SMC condensin I complex subunit G</i>
ENSMMUG000000041744	-	N/A	1,44	1,27E-12	<i>histone H2A</i>
ENSMMUG00000047851	704994	N/A	1,41	1,36E-12	<i>histone H2A type 1-H-like</i>
ENSMMUG00000009047	706346	MXD3	1,84	1,51E-12	<i>MAX dimerization protein 3</i>
ENSMMUG00000010817	710155	SCD	-1,24	1,89E-12	<i>stearoyl-CoA desaturase</i>
ENSMMUG00000048028	-	N/A	1,40	2,48E-12	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000001569	711365	IFI44L	-2,87	3,00E-12	<i>interferon induced protein 44 like</i>
ENSMMUG00000044496	703073	H2AFX	1,39	3,59E-12	<i>H2A histone family, member X</i>
ENSMMUG00000020157	695271	GBP6	-1,94	3,77E-12	<i>guanylate binding protein family member 6</i>
ENSMMUG00000015329	715186	MX1	-2,29	4,73E-12	<i>MX dynamin like GTPase 1</i>
ENSMMUG00000038730	712617	RGS2	-2,23	4,96E-12	<i>regulator of G protein signaling 2</i>
ENSMMUG00000007477	717800	KIFC1	1,40	5,56E-12	<i>kinesin family member C1</i>
ENSMMUG00000010582	711581	CDCA2	1,53	6,15E-12	<i>cell division cycle associated 2</i>
ENSMMUG00000013099	706783	PAPPA	-2,21	9,96E-12	<i>pappalysin 1</i>
ENSMMUG00000021186	706404	ANLN	1,45	1,01E-11	<i>anillin actin binding protein</i>
ENSMMUG00000003721	716386	KLF15	-2,49	1,07E-11	<i>Kruppel like factor 15</i>
ENSMMUG00000023778	704804	FBXO32	-1,31	1,45E-11	<i>F-box protein 32</i>
ENSMMUG00000015689	613233	ADGRG1	-1,77	1,55E-11	<i>adhesion G protein-coupled receptor G1</i>
ENSMMUG00000011868	706387	PSAT1	-1,28	1,93E-11	<i>phosphoserine aminotransferase 1</i>
ENSMMUG00000005216	711473	NEK2	1,82	2,44E-11	<i>NIMA related kinase 2</i>
ENSMMUG00000048625	697115	N/A	1,37	2,46E-11	<i>histone H4</i>
ENSMMUG00000010927	694699	TNFAIP6	-2,04	2,54E-11	<i>TNF alpha induced protein 6</i>
ENSMMUG00000005191	722088	CDCA3	1,55	2,55E-11	<i>cell division cycle associated 3</i>
ENSMMUG00000023089	713480	PHGDH	-1,46	2,64E-11	<i>phosphoglycerate dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000016040	694168	RND3	-1,27	2,64E-11	<i>Rho family GTPase 3</i>
ENSMMUG00000019385	708805	FOXM1	1,44	3,58E-11	<i>forkhead box M1</i>
ENSMMUG00000001616	711044	PADI2	-3,62	4,01E-11	<i>peptidyl arginine deiminase 2</i>
ENSMMUG00000006441	698943	OASL	-3,76	5,69E-11	<i>2'-5'-oligoadenylate synthetase like</i>
ENSMMUG00000032119	699317	H4C16	1,26	9,45E-11	<i>histone H4</i>
ENSMMUG00000016975	710156	SLC38A5	-2,81	9,47E-11	<i>solute carrier family 38 member 5</i>
ENSMMUG00000016686	100423079	BUB1B	1,34	1,24E-10	<i>BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B</i>
ENSMMUG00000042180	696463	N/A	1,26	1,25E-10	<i>histone H2A type 2-A</i>
ENSMMUG00000006227	708907	DUSP6	-1,27	1,33E-10	<i>dual specificity phosphatase 6</i>
ENSMMUG00000012089	694820	MLPH	-1,25	1,48E-10	<i>melanophilin</i>
ENSMMUG00000031088	700977	MT1E	1,29	1,60E-10	<i>metallothionein 1E</i>
ENSMMUG00000007420	708421	NUDT6	-1,32	1,67E-10	<i>nudix hydrolase 6</i>
ENSMMUG00000014699	-	N/A	-1,30	1,81E-10	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000012600	714636	TRIB3	-1,23	1,93E-10	<i>tribbles pseudokinase 3</i>
ENSMMUG00000043700	714818	HIST2H2BE	1,30	2,14E-10	<i>histone H2B type 2-E</i>
ENSMMUG00000041140	695092	HIST1H3D	1,24	2,26E-10	<i>histone cluster 1, H3d</i>

ENSMMUG00000008136	714207	GTSE1	1,59	2,31E-10	<i>G2 and S-phase expressed 1</i>
ENSMMUG00000014122	704449	CAV1	-1,23	4,81E-10	<i>caveolin 1</i>
ENSMMUG00000045038	698482	HIST1H2BH	1,24	5,34E-10	<i>histone cluster 1, H2bh</i>
ENSMMUG00000017533	695683	IFIT1	-1,87	5,85E-10	<i>interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 1</i>
ENSMMUG00000013764	696868	IGFBP3	-0,79	5,97E-10	<i>insulin like growth factor binding protein 3</i>
ENSMMUG00000009690	700464	ARNTL	-1,72	6,27E-10	<i>aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like</i>
ENSMMUG00000013113	713072	KIF18B	1,64	7,17E-10	<i>kinesin family member 18B</i>
ENSMMUG00000044640	106993175	MYEOV	-1,80	8,35E-10	<i>myeloma overexpressed</i>
ENSMMUG00000012276	695823	ARHGAP11A	1,27	8,35E-10	<i>Rho GTPase activating protein 11A</i>
ENSMMUG00000045439	100426104	PLN	-2,29	8,55E-10	<i>phospholamban</i>
ENSMMUG00000012376	716009	SHCBP1	1,34	8,55E-10	<i>SHC binding and spindle associated 1</i>
ENSMMUG00000043203	695551	HIST1H2AE	1,25	1,13E-09	<i>Histone cluster 1, H2ae</i>
ENSMMUG00000019983	705819	IL6	-2,28	1,16E-09	<i>interleukin 6</i>
ENSMMUG00000013485	696152	KIF20B	1,27	1,28E-09	<i>kinesin family member 20B</i>
ENSMMUG00000009666	712961	TPX2	1,24	1,29E-09	<i>TPX2 microtubule nucleation factor</i>
ENSMMUG00000004420	722320	INCENP	1,29	1,32E-09	<i>inner centromere protein</i>
ENSMMUG00000004379	705056	DUSP10	-1,48	1,68E-09	<i>dual specificity phosphatase 10</i>
ENSMMUG00000008505	712401	OAS2	-2,41	1,68E-09	<i>2'-5'-oligoadenylate synthetase 2</i>
ENSMMUG00000019089	711186	CENPE	1,29	1,73E-09	<i>centromere protein E</i>
ENSMMUG00000007490	699309	PDE4B	-1,88	1,78E-09	<i>phosphodiesterase 4B</i>
ENSMMUG00000043751	-	N/A	1,20	2,18E-09	N/A
ENSMMUG00000005947	100430343	SAMD11	1,33	2,24E-09	<i>sterile alpha motif domain containing 11</i>
ENSMMUG00000016938	703441	GSDME	-1,21	2,60E-09	<i>gasdermin E</i>
ENSMMUG00000001420	710885	MFAP2	-2,20	2,64E-09	<i>microfibril Associated Protein 2</i>
ENSMMUG00000013798	722343	FADS1	-1,20	2,65E-09	<i>fatty acid desaturase 1</i>
ENSMMUG00000048883	696996	N/A	1,20	2,65E-09	<i>histone H2B type 1-like</i>
ENSMMUG00000019996	704577	ENC1	1,21	2,90E-09	<i>ectodermal-neural cortex 1</i>
ENSMMUG00000018653	707129	KRT19	-1,45	2,90E-09	<i>keratin 19</i>
ENSMMUG00000048768	-	N/A	-1,53	3,10E-09	N/A
ENSMMUG00000014420	699510	RLBP1	-1,19	3,10E-09	<i>retinaldehyde binding protein 1</i>
ENSMMUG00000046231	696506	N/A	1,22	3,27E-09	<i>Histone H2B type 1</i>
ENSMMUG00000000001	696745	CCNF	1,28	3,42E-09	<i>cyclin F</i>
ENSMMUG00000019048	711782	SYNE1	-1,18	3,83E-09	<i>spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1</i>
ENSMMUG00000018952	696232	NDC80	1,49	4,24E-09	<i>NDC80 kinetochore complex component</i>
ENSMMUG00000037540	705054	HIST2H2AC	1,18	4,67E-09	<i>histone cluster 2, H2ac</i>
ENSMMUG00000007973	713828	POLQ	1,29	4,84E-09	<i>DNA polymerase theta</i>
ENSMMUG00000023257	704757	NFIL3	-1,41	4,91E-09	<i>nuclear factor, interleukin 3 regulated</i>
ENSMMUG00000042454	719036	PHLDA1	-1,15	4,91E-09	<i>pleckstrin homology like domain family A member 1</i>
ENSMMUG00000022050	698238	H1-3	1,21	5,39E-09	<i>H1.3 linker histone, cluster member</i>
ENSMMUG00000022031	716541	POLA2	1,18	5,42E-09	<i>DNA polymerase alpha 2, accessory subunit</i>
ENSMMUG00000011574	694299	CAVIN2	-2,10	5,50E-09	<i>caveolae associated protein 2</i>
ENSMMUG00000000070	698190	AURKA	1,26	5,56E-09	<i>aurora kinase A</i>
ENSMMUG00000048823	-	N/A	-1,21	5,93E-09	N/A
ENSMMUG00000019773	704381	CKAP2L	1,34	6,00E-09	<i>cytoskeleton associated protein 2 like</i>
ENSMMUG00000008033	702624	IFRD1	-1,16	6,55E-09	<i>interferon related developmental regulator 1</i>
ENSMMUG00000000947	694488	MSC	-1,16	6,56E-09	<i>musculin</i>
ENSMMUG00000022481	678694	CYP1A1	-2,54	7,50E-09	<i>cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1</i>
ENSMMUG00000048363	695452	IFIT2	-1,20	7,78E-09	<i>Interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 2</i>
ENSMMUG00000019481	696567	SLC26A7	-1,48	8,36E-09	<i>solute carrier family 26 member 7</i>
ENSMMUG00000000327	719037	FADS2	-1,18	8,72E-09	<i>fatty acid desaturase 2</i>
ENSMMUG00000010601	100423556	PRG2	-1,58	8,81E-09	<i>proteoglycan 2, pro eosinophil major basic protein</i>
ENSMMUG00000015158	702346	SLC6A9	-1,32	8,81E-09	<i>solute carrier family 6 member 9</i>
ENSMMUG00000021221	718180	HJURP	1,19	9,53E-09	<i>Holliday junction recognition protein</i>
ENSMMUG00000010961	712338	CLSPN	1,32	9,74E-09	<i>claspin</i>
ENSMMUG00000004490	719253	IFI16	-1,17	9,74E-09	<i>interferon gamma inducible protein 16</i>
ENSMMUG00000037560	705220	N/A	1,17	9,84E-09	<i>Histone H3.1t-like</i>
ENSMMUG00000007556	702579	KNTC1	1,18	9,95E-09	<i>kinetochore associated 1</i>
ENSMMUG00000042816	704241	N/A	1,15	1,13E-08	<i>Histone H2B type 1-F/I/L</i>
ENSMMUG00000012957	699138	ERCC6L	1,34	1,18E-08	<i>ERCC excision repair 6 like, spindle assembly checkpoint helicase</i>
ENSMMUG00000032156	716086	C3AR1	-1,53	1,20E-08	<i>complement C3a receptor 1</i>
ENSMMUG00000009289	100423684	CBS	-1,47	1,20E-08	<i>cystathionine beta-synthase</i>
ENSMMUG00000048107	-	N/A	1,13	1,25E-08	N/A
ENSMMUG00000014340	719808	CDCA8	1,45	1,27E-08	<i>cell division cycle associated 8</i>
ENSMMUG00000001819	700141	ISG15	-1,32	1,29E-08	<i>ISG15 ubiquitin like modifier</i>
ENSMMUG00000042117	574222	CXCL1	-2,22	1,36E-08	<i>C-X-C motif chemokine ligand 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000023550	714126	E2F1	1,21	1,45E-08	<i>E2F transcription factor 1</i>
ENSMMUG00000022218	697239	ANXA3	-1,12	1,75E-08	<i>annexin A3</i>
ENSMMUG00000007601	702316	CENPI	1,21	1,82E-08	<i>centromere protein I</i>
ENSMMUG00000000567	710152	BAMBI	1,20	2,30E-08	<i>BMP and activin membrane bound inhibitor</i>
ENSMMUG00000002997	721955	AURKB	1,34	2,38E-08	<i>aurora kinase B</i>
ENSMMUG00000015128	717455	AKAP6	-1,11	2,46E-08	<i>A-kinase anchoring protein 6</i>
ENSMMUG00000019553	697991	HMMR	1,27	3,15E-08	<i>hyaluronan mediated motility receptor</i>
ENSMMUG00000016019	713242	PBK	1,38	3,34E-08	<i>PDZ binding kinase</i>
ENSMMUG00000020207	718430	TTK	1,28	3,39E-08	<i>TTK protein kinase</i>
ENSMMUG00000019704	719053	WDR62	1,36	3,46E-08	<i>WD repeat domain 62</i>
ENSMMUG00000002038	717880	CEMIP	-1,13	3,62E-08	<i>cell migration inducing hyaluronidase 1</i>
ENSMMUG00000001742	705053	TGFBR3	-1,09	3,66E-08	<i>transforming growth factor beta receptor 3</i>
ENSMMUG00000006269	714547	CSTA	-2,05	3,69E-08	<i>cystatin A</i>
ENSMMUG00000009084	700147	TM6SF1	-2,72	3,98E-08	<i>transmembrane 6 superfamily member 1</i>
ENSMMUG00000018142	699504	CCNB1	1,13	4,32E-08	<i>cyclin B1</i>
ENSMMUG00000021054	717548	MCM5	1,10	4,88E-08	<i>minichromosome maintenance complex component 5</i>
ENSMMUG00000012667	702946	ANXA1	-0,90	4,94E-08	<i>annexin A1</i>
ENSMMUG00000013507	707971	LAD1	-1,80	5,48E-08	<i>ladinin 1</i>
ENSMMUG00000040817	715335	IRF9	-1,16	6,79E-08	<i>interferon regulatory factor 9</i>
ENSMMUG00000043231	704006	HIST1H2AK	1,09	7,38E-08	<i>Histone cluster 1 H2A family member k</i>
ENSMMUG00000015051	718479	PDE2A	-1,14	9,81E-08	<i>Phosphodiesterase 2A</i>
ENSMMUG00000019189	703210	HERPUD1	-1,09	9,99E-08	<i>homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain 1</i>
ENSMMUG00000042320	706223	CMKLR1	-1,81	1,05E-07	<i>chemerin chemokine-like receptor 1</i>
ENSMMUG00000019993	716904	SESN2	-1,05	1,35E-07	<i>sestrin 2</i>
ENSMMUG00000020317	696516	SLC7A11	-1,10	1,35E-07	<i>solute carrier family 7 member 11</i>
ENSMMUG00000010847	702997	DKK1	-1,05	1,39E-07	<i>dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000009684	706401	KIF22	1,08	1,47E-07	<i>kinesin family member 22</i>
ENSMMUG00000005314	699506	ELL2	-1,06	1,53E-07	<i>elongation factor for RNA polymerase II 2</i>
ENSMMUG000000040100	702077	FOS	-1,47	1,55E-07	<i>Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000002431	699091	RNF152	-1,30	1,55E-07	<i>Ring finger protein 152</i>
ENSMMUG00000045219	713191	CEBPB	-1,20	1,58E-07	<i>CCAAT enhancer binding protein beta</i>
ENSMMUG00000017169	696896	FAM107B	-1,33	1,58E-07	<i>family with sequence similarity 107 member B</i>
ENSMMUG00000012132	712180	PDE4D	-1,61	1,58E-07	<i>phosphodiesterase 4D</i>
ENSMMUG00000018677	712834	NCAPD2	1,07	1,62E-07	<i>non-SMC condensin I complex subunit D2</i>
ENSMMUG00000020050	722303	SIK1	-1,05	1,64E-07	<i>salt inducible kinase 1</i>
ENSMMUG00000004266	709293	KIF14	1,50	1,73E-07	<i>kinesin family member 14</i>
ENSMMUG00000002621	719575	IQGAP3	1,09	1,74E-07	<i>IQ motif containing GTPase activating protein 3</i>
ENSMMUG00000038618	705170	HIST2H2AB	1,14	1,77E-07	<i>Histone cluster 2, H2ab</i>
ENSMMUG00000005001	695344	IFIT3	-1,08	1,79E-07	<i>interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3</i>
ENSMMUG00000016167	695220	PTGER4	-1,27	1,85E-07	<i>prostaglandin E receptor 4</i>
ENSMMUG00000021904	711800	CDC45	1,17	1,89E-07	<i>cell division cycle 45</i>
ENSMMUG00000022376	702198	ZWINT	1,06	2,12E-07	<i>ZW10 interacting kinetochore protein</i>
ENSMMUG00000012432	695422	LRRC17	-1,05	2,17E-07	<i>leucine rich repeat containing 17</i>
ENSMMUG00000011845	710479	HK2	-1,09	2,31E-07	<i>hexokinase 2</i>
ENSMMUG00000016848	699062	SLCO4A1	-1,06	2,38E-07	<i>solute carrier organic anion transporter family member 4A1</i>
ENSMMUG00000045210	-	N/A	1,04	2,39E-07	N/A
ENSMMUG00000013610	700907	ETV5	-1,04	2,50E-07	<i>ETS variant transcription factor 5</i>
ENSMMUG00000018767	721998	CDC45	1,36	2,73E-07	<i>cell division cycle associated 5</i>
ENSMMUG00000022873	100424017	SERPINB8	-1,19	2,75E-07	<i>serpin family B member 8</i>
ENSMMUG00000007090	698689	DOK5	-1,10	2,90E-07	<i>docking protein 5</i>
ENSMMUG00000042362	717347	CLEC2B	-1,33	3,00E-07	<i>C-type lectin domain family 2 member B</i>
ENSMMUG00000046783	704452	HIST1H2BM	1,10	3,00E-07	<i>Histone cluster 1, H2bm</i>
ENSMMUG00000018925	706777	TGM2	-1,05	3,01E-07	<i>transglutaminase 2</i>
ENSMMUG00000041839	697469	N/A	1,12	3,17E-07	<i>Histone H2B type 1</i>
ENSMMUG00000016018	713186	ESCO2	1,22	3,20E-07	<i>establishment of sister chromatid cohesion N-acetyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000019992	694786	GRB10	-1,63	3,32E-07	<i>growth factor receptor bound protein 10</i>
ENSMMUG00000038041	-	N/A	1,05	3,42E-07	N/A
ENSMMUG00000012176	696925	CENPU	1,29	3,46E-07	<i>centromere protein U</i>
ENSMMUG00000044197	702734	INHBA	-1,03	3,58E-07	<i>inhibin subunit beta A</i>
ENSMMUG00000012307	695528	POSTN	-2,38	3,59E-07	<i>periostin</i>
ENSMMUG00000003610	693500	SORCS3	-1,17	3,98E-07	<i>sortilin related VPS10 domain containing receptor 3</i>
ENSMMUG00000008140	713082	SGK1	-1,01	4,12E-07	<i>serum/glucocorticoid regulated kinase 1</i>
ENSMMUG00000023269	705560	ITPR1L1	1,21	4,23E-07	<i>ITPRIP like 1</i>
ENSMMUG00000000815	711574	FAM83B	-2,36	4,89E-07	<i>family with sequence similarity 83 member B</i>

ENSMMUG00000000265	698341	ADAMTS9	-1,34	5,22E-07	<i>ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 9</i>
ENSMMUG000000005909	703459	CREBRF	-1,13	6,10E-07	<i>CREB3 regulatory factor</i>
ENSMMUG000000007669	698376	ISG20	-1,62	6,10E-07	<i>interferon stimulated exonuclease gene 20</i>
ENSMMUG000000039576	-	N/A	-1,00	6,78E-07	N/A
ENSMMUG000000013797	574376	GFPT1	-1,01	8,26E-07	<i>glutamine--fructose-6-phosphate transaminase 1</i>
ENSMMUG000000023780	700513	IFI27	-1,78	8,71E-07	<i>interferon alpha inducible protein 27</i>
ENSMMUG000000013442	710766	MCM7	1,04	9,28E-07	<i>minichromosome maintenance complex component 7</i>
ENSMMUG000000019849	718330	BMP2	-1,30	9,44E-07	<i>bone morphogenetic protein 2</i>
ENSMMUG000000002052	722211	SPSB1	-1,22	9,48E-07	<i>splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000001152	693637	NUF2	1,39	9,62E-07	<i>NUF2 component of NDC80 kinetochore complex</i>
ENSMMUG00000000526	717701	ACKR4	-2,06	9,73E-07	<i>Atypical chemokine receptor 4</i>
ENSMMUG000000014150	714520	CCN2	1,02	1,05E-06	<i>cellular communication network factor 2</i>
ENSMMUG000000037580	714282	HSD17B2	-0,99	1,05E-06	<i>hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 2</i>
ENSMMUG000000016214	695960	EDN2	-1,48	1,06E-06	<i>endothelin 2</i>
ENSMMUG000000006288	707708	GDF11	1,89	1,15E-06	<i>growth differentiation factor 11</i>
ENSMMUG000000004577	574209	VEGFA	-0,97	1,15E-06	<i>vascular endothelial growth factor A</i>
ENSMMUG000000015634	709000	CENPF	1,09	1,17E-06	<i>centromere protein F</i>
ENSMMUG000000005631	702196	CCN3	-1,41	1,17E-06	<i>cellular communication network factor 3</i>
ENSMMUG000000001880	693567	DDX60	-1,46	1,24E-06	<i>DExD/H-box helicase 60</i>
ENSMMUG000000014591	718528	LIG1	0,99	1,26E-06	<i>DNA ligase 1</i>
ENSMMUG000000008924	704120	PLLP	-1,69	1,38E-06	<i>plasmolipin</i>
ENSMMUG000000040347	704341	N/A	1,01	1,39E-06	<i>Histone H4</i>
ENSMMUG000000008265	708601	GULP1	-1,80	1,44E-06	<i>GULP PTB domain containing engulfment adaptor 1</i>
ENSMMUG000000021286	574131	COL3A1	-1,08	1,47E-06	<i>collagen type III alpha 1 chain</i>
ENSMMUG000000009383	722845	CC2D2A	-1,06	1,50E-06	<i>coiled-coil and C2 domain containing 2A</i>
ENSMMUG000000012321	613269	FN1	-0,99	1,54E-06	<i>fibronectin 1</i>
ENSMMUG000000019054	699477	LIPG	-1,01	1,65E-06	<i>lipase G, endothelial type</i>
ENSMMUG000000007221	719266	HMOX1	-1,01	1,82E-06	<i>heme oxygenase 1</i>
ENSMMUG000000009914	694572	SMAD9	1,30	1,82E-06	<i>SMAD family member 9</i>
ENSMMUG000000013059	694839	GPR180	-0,97	1,83E-06	<i>G protein-coupled receptor 180</i>
ENSMMUG000000014216	703019	TUBB4A	1,02	1,95E-06	<i>tubulin beta 4A class IVa</i>
ENSMMUG000000046727	704127	HIST1H2AJ	1,06	1,96E-06	<i>Histone cluster 1, H2aj</i>
ENSMMUG000000039982	695323	N/A	0,99	1,96E-06	<i>Histone H4</i>
ENSMMUG000000003612	714043	SPC24	1,00	2,10E-06	<i>SPC24 component of NDC80 kinetochore complex</i>
ENSMMUG000000005602	695568	MCM10	1,02	2,13E-06	<i>minichromosome maintenance 10 replication initiation factor</i>
ENSMMUG000000004214	699350	PKMYT1	1,06	2,38E-06	<i>protein kinase, membrane associated tyrosine/threonine 1</i>
ENSMMUG000000000644	714264	CEP85	0,96	2,75E-06	<i>centrosomal protein 85</i>
ENSMMUG000000014073	700993	ALPK1	-1,10	3,10E-06	<i>alpha kinase 1</i>
ENSMMUG000000010393	703324	CDH3	-1,56	3,10E-06	<i>cadherin 3</i>
ENSMMUG000000018001	702203	NDP	-1,73	3,26E-06	<i>norrin cystine knot growth factor NDP</i>
ENSMMUG000000003370	714785	NFATC4	-1,65	3,26E-06	<i>nuclear factor of activated T cells 4</i>
ENSMMUG000000018100	696021	ADAMTS6	-1,06	3,29E-06	<i>ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 6</i>
ENSMMUG000000020467	704478	ATAD2	1,00	3,29E-06	<i>ATPase family AAA domain containing 2</i>
ENSMMUG000000020608	716146	ABCA1	-0,96	3,65E-06	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
ENSMMUG000000015463	698023	POLE	0,95	4,30E-06	<i>DNA polymerase epsilon, catalytic subunit</i>
ENSMMUG000000022864	717040	DDX11	1,26	4,41E-06	<i>DEAD/H-box helicase 11</i>
ENSMMUG000000014307	710114	MSTN	-1,36	4,43E-06	<i>myostatin</i>
ENSMMUG000000008761	706902	EXO1	0,99	4,43E-06	<i>exonuclease 1</i>
ENSMMUG000000007028	697250	GJD2	1,73	4,43E-06	<i>gap junction protein delta 2</i>
ENSMMUG000000013288	714646	N/A	-1,04	4,43E-06	<i>Tyrosinase related protein 1</i>
ENSMMUG000000004347	699609	ADTRP	-0,94	4,77E-06	<i>androgen dependent TFPI regulating protein</i>
ENSMMUG000000015588	703354	RECQL4	1,13	4,90E-06	<i>RecQ like helicase 4</i>
ENSMMUG000000023785	708415	TUBB2B	0,97	5,26E-06	<i>tubulin beta 2B class IIb</i>
ENSMMUG000000040573	702789	PMAIP1	-1,13	5,38E-06	<i>phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1</i>
ENSMMUG000000012164	693889	TUBB1	0,89	5,49E-06	<i>tubulin beta 1 class VI</i>
ENSMMUG000000045838	-	N/A	0,94	5,57E-06	N/A
ENSMMUG000000001952	717169	SRGAP1	-1,31	5,76E-06	<i>SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1</i>
ENSMMUG000000001803	701163	GJA5	-2,11	7,21E-06	<i>gap junction protein alpha 5</i>
ENSMMUG000000001031	716821	ABHD5	-0,91	7,26E-06	<i>abhydrolase domain containing 5, lysophosphatidic acid acyltransferase</i>
ENSMMUG000000018256	100430009	LOC644661	0,96	7,47E-06	<i>importin subunit alpha-1-like</i>
ENSMMUG000000031161	100430540	CHML	-0,94	7,75E-06	<i>CHM like Rab escort protein</i>
ENSMMUG000000015031	710244	EDA2R	-0,99	7,79E-06	<i>ectodysplasin A2 receptor</i>

Anexos

ENSMMUG00000017954	106997962	ADGRF2	-2,78	8,08E-06	<i>Adhesion G protein-coupled receptor F2</i>
ENSMMUG00000004579	708579	RAD51	1,01	8,13E-06	<i>RAD51 recombinase</i>
ENSMMUG00000000843	698475	CHTF18	1,12	8,21E-06	<i>chromosome transmission fidelity factor 18</i>
ENSMMUG00000000320	698140	RENBP	-1,64	8,68E-06	<i>renin binding protein</i>
ENSMMUG00000000002	696863	TEDC2	1,16	8,77E-06	<i>tubulin epsilon and delta complex 2</i>
ENSMMUG00000007102	700276	NCAPD3	0,91	8,93E-06	<i>non-SMC condensin II complex subunit D3</i>
ENSMMUG00000002517	707878	PTPDC1	-2,16	9,59E-06	<i>protein tyrosine phosphatase domain containing 1</i>
ENSMMUG00000007197	721981	BRCA2	1,10	9,92E-06	<i>BRCA2 DNA repair associated</i>
ENSMMUG00000004210	613032	HTR2A	-0,91	1,03E-05	<i>5-hydroxytryptamine receptor 2A</i>
ENSMMUG00000002398	706149	COL16A1	-1,49	1,05E-05	<i>collagen type XVI alpha 1 chain</i>
ENSMMUG000000021590	714922	PCK2	-0,96	1,12E-05	<i>phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, mitochondrial</i>
ENSMMUG000000021759	693459	TRIB1	-1,01	1,20E-05	<i>tribbles pseudokinase 1</i>
ENSMMUG000000043586	710290	ID3	0,93	1,21E-05	<i>inhibitor of DNA binding 3, HLH protein</i>
ENSMMUG000000007419	574136	FGF2	-1,01	1,21E-05	<i>fibroblast growth factor 2</i>
ENSMMUG000000004755	700081	CDC6	0,92	1,23E-05	<i>cell division cycle 6</i>
ENSMMUG000000041399	712948	UBAP1L	-2,03	1,26E-05	<i>ubiquitin associated protein 1 like</i>
ENSMMUG000000002933	699472	NR1D1	-1,30	1,33E-05	<i>nuclear receptor subfamily 1 group D member 1</i>
ENSMMUG000000045482	717581	G0S2	-1,26	1,35E-05	<i>G0/G1 switch 2</i>
ENSMMUG00000010514	714045	SLC6A20	0,92	1,37E-05	<i>solute carrier family 6 member 20</i>
ENSMMUG00000012648	704990	GNPMB	-0,61	1,47E-05	<i>glycoprotein nmb</i>
ENSMMUG00000014219	714549	OSGIN1	-1,04	1,47E-05	<i>oxidative stress induced growth inhibitor 1</i>
ENSMMUG000000022225	716660	CNTROB	0,89	1,51E-05	<i>centrobin, centriole duplication and spindle assembly protein</i>
ENSMMUG000000023748	696872	H1-4	0,92	1,51E-05	<i>H1.4 linker histone, cluster member</i>
ENSMMUG000000005217	703193	HSPA5	-0,86	1,69E-05	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 5</i>
ENSMMUG00000017490	706321	DEPP1	-1,11	1,70E-05	<i>DEPP1 autophagy regulator</i>
ENSMMUG000000045201	696844	NCR3LG1	-1,19	1,73E-05	<i>natural killer cell cytotoxicity receptor 3 ligand 1</i>
ENSMMUG000000008604	713110	EVI2A	-1,42	1,85E-05	<i>ecotropic viral integration site 2A</i>
ENSMMUG000000013719	693816	NCAPG2	0,91	1,87E-05	<i>non-SMC condensin II complex subunit G2</i>
ENSMMUG000000019057	711877	CDKN2C	0,98	1,93E-05	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 2C</i>
ENSMMUG000000008966	716070	LOC716070	0,90	1,93E-05	<i>Fanconi anemia group D2 protein</i>
ENSMMUG000000021149	708320	MCM3	0,91	1,93E-05	<i>minichromosome maintenance complex component 3</i>
ENSMMUG000000007976	713430	PLSCR4	-1,03	1,95E-05	<i>phospholipid scramblase 4</i>
ENSMMUG000000003711	702578	TCP11L2	-0,96	1,96E-05	<i>t-complex 11 like 2</i>
ENSMMUG000000008341	699614	ARHGAP24	-0,91	2,00E-05	<i>Rho GTPase activating protein 24</i>
ENSMMUG000000000519	719328	VGLL3	-0,88	2,06E-05	<i>vestigial like family member 3</i>
ENSMMUG000000012895	715182	PYCR1	-0,92	2,08E-05	<i>pyrroline-5-carboxylate reductase 1</i>
ENSMMUG000000000823	703575	LMNB1	0,95	2,09E-05	<i>lamin B1</i>
ENSMMUG000000032643	100315351	MIR675	-1,47	2,09E-05	<i>microRNA mir-675</i>
ENSMMUG00000010316	702743	HERC5	-2,31	2,11E-05	<i>HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 5</i>
ENSMMUG000000021764	701793	MMP10	-1,42	2,29E-05	<i>matrix metalloproteinase 10</i>
ENSMMUG00000015934	697312	CENPA	1,26	2,36E-05	<i>centromere protein A</i>
ENSMMUG000000011850	704387	CDH1	-1,44	2,38E-05	<i>cadherin 1</i>
ENSMMUG000000023808	695781	CARD6	-0,88	2,43E-05	<i>caspase recruitment domain family member 6</i>
ENSMMUG000000038719	574097	SOD2	-0,90	2,44E-05	<i>Superoxide dismutase 2</i>
ENSMMUG000000009341	100427024	ACTA2	-0,76	2,58E-05	<i>actin alpha 2, smooth muscle</i>
ENSMMUG000000040447	698105	N/A	0,89	2,58E-05	<i>Histone H3.1</i>
ENSMMUG000000047105	-	RF02217	-1,20	2,64E-05	<i>N/A</i>
ENSMMUG000000020463	713359	SMC2	0,91	2,67E-05	<i>structural maintenance of chromosomes 2</i>
ENSMMUG000000041727	106997853	LOC106997853	0,89	2,71E-05	<i>histone H2B type 1-M</i>
ENSMMUG000000006366	707914	PIF1	1,56	2,73E-05	<i>PIF1 5'-to-3' DNA helicase</i>
ENSMMUG00000015115	715455	TENT5B	-1,52	2,73E-05	<i>terminal nucleotidyltransferase 5B</i>
ENSMMUG000000022516	698252	AEN	-0,88	2,86E-05	<i>apoptosis enhancing nuclease</i>
ENSMMUG00000011999	702135	SLC38A1	-0,87	2,97E-05	<i>solute carrier family 38 member 1</i>
ENSMMUG000000048076	716650	TNFRSF10B	-0,88	2,97E-05	<i>TNF receptor superfamily member 10b</i>
ENSMMUG000000022163	716843	SLC1A5	-0,86	3,18E-05	<i>solute carrier family 1 member 5</i>
ENSMMUG000000029067	721746	FANCA	0,94	3,28E-05	<i>FA complementation group A</i>
ENSMMUG00000012235	716043	CD274	-0,96	3,28E-05	<i>CD274 molecule</i>
ENSMMUG000000009703	702048	OXTR	-2,02	3,33E-05	<i>oxytocin receptor</i>
ENSMMUG00000018907	706226	ERFE	-1,12	3,39E-05	<i>erythroferrone</i>
ENSMMUG00000017232	708120	BMPER	-1,37	3,56E-05	<i>BMP binding endothelial regulator</i>
ENSMMUG00000018664	694248	COL9A2	-1,68	3,64E-05	<i>collagen type IX alpha 2 chain</i>
ENSMMUG000000003320	710233	PLK4	1,05	3,65E-05	<i>polo like kinase 4</i>
ENSMMUG00000019628	702583	TUBA4A	0,85	3,75E-05	<i>tubulin alpha 4a</i>
ENSMMUG000000003187	697057	HMGB2	0,87	3,75E-05	<i>high mobility group box 2</i>
ENSMMUG00000017215	711908	TM4SF1	-0,92	4,04E-05	<i>transmembrane 4 L Six Family Member 1</i>
ENSMMUG000000029059	699231	TUBB3	0,85	4,09E-05	<i>tubulin beta chain</i>

ENSMMUG00000039926	-	N/A	-1,25	4,33E-05	N/A
ENSMMUG00000009499	703327	MEST	-0,97	4,36E-05	<i>mesoderm specific transcript</i>
ENSMMUG00000045851	-	N/A	-0,86	4,54E-05	N/A
ENSMMUG00000015902	717183	CDK17	-0,87	4,58E-05	<i>cyclin dependent kinase 17</i>
ENSMMUG00000007659	717375	XPOT	-0,87	4,68E-05	<i>exportin for tRNA</i>
ENSMMUG00000030046	100430357	FNIP2	-0,86	5,00E-05	<i>folliculin interacting protein 2</i>
ENSMMUG00000020389	710099	STIL	1,01	5,17E-05	<i>STIL centriolar assembly protein</i>
ENSMMUG00000022369	704186	TPD52	-0,85	5,21E-05	<i>tumor protein D52</i>
ENSMMUG00000005742	714333	CDCP1	-0,99	5,23E-05	<i>CUB domain containing protein 1</i>
ENSMMUG00000009238	715887	ETS2	-0,84	5,27E-05	<i>ETS proto-oncogene 2, transcription factor</i>
ENSMMUG00000018192	704014	RORA	-1,24	5,41E-05	<i>RAR related orphan receptor A</i>
ENSMMUG00000007544	709931	TROAP	1,22	5,42E-05	<i>trophinin associated protein</i>
ENSMMUG00000015851	699915	SFRP2	-0,89	5,54E-05	<i>secreted frizzled related protein 2</i>
ENSMMUG00000003200	701541	FAP	-0,86	5,65E-05	<i>fibroblast activation protein alpha</i>
ENSMMUG00000003782	716875	MELK	1,03	5,71E-05	<i>maternal embryonic leucine zipper kinase</i>
ENSMMUG00000029123	-	N/A	0,88	5,75E-05	N/A
ENSMMUG00000009238	711893	IL1RL1	-1,43	5,80E-05	<i>interleukin 1 receptor like 1</i>
ENSMMUG00000014782	703900	STC2	-0,84	5,80E-05	<i>stanniocalcin 2</i>
ENSMMUG00000020694	697741	RAB27A	-0,85	5,84E-05	<i>RAB27A, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000017233	106994002	EME1	1,07	5,85E-05	<i>essential meiotic structure-specific endonuclease 1</i>
ENSMMUG00000041498	700583	TRAF1	-0,92	5,92E-05	<i>TNF receptor associated factor 1</i>
ENSMMUG00000010000	697425	KRT7	-0,67	6,12E-05	<i>keratin 7</i>
ENSMMUG00000000902	712705	PLA1A	-1,06	6,12E-05	<i>phospholipase A1 member A</i>
ENSMMUG00000003701	698480	ATP5PO	0,96	6,31E-05	<i>ATP synthase peripheral stalk subunit OSCP</i>
ENSMMUG00000020341	698231	SGO1	1,16	6,35E-05	<i>shugoshin 1</i>
ENSMMUG00000013780	695990	DIAPH3	0,90	6,45E-05	<i>diaphanous related formin 3</i>
ENSMMUG00000023151	714704	KIF15	1,00	6,45E-05	<i>kinesin family member 15</i>
ENSMMUG00000009602	713425	XAF1	-1,30	6,58E-05	<i>XIAP associated factor 1</i>
ENSMMUG00000008367	574222	CXCL3	-3,20	7,09E-05	<i>C-X-C motif chemokine ligand 3</i>
ENSMMUG00000016461	693990	EFR3B	1,21	7,09E-05	<i>EFR3 homolog B</i>
ENSMMUG00000039654	700359	COL1A2	-0,82	7,16E-05	<i>collagen type I alpha 2 chain</i>
ENSMMUG00000009025	714115	CDC25C	1,09	7,85E-05	<i>cell division cycle 25C</i>
ENSMMUG00000010314	705525	HERC6	-1,69	7,85E-05	<i>HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase family member 6</i>
ENSMMUG00000011401	699838	APBA1	0,83	7,89E-05	<i>amyloid beta precursor protein binding family A member 1</i>
ENSMMUG00000021526	707875	UGCG	-0,84	7,89E-05	<i>UDP-glucose ceramide glucosyltransferase</i>
ENSMMUG00000000040	717342	EGLN3	-1,01	8,51E-05	<i>egl-9 family hypoxia inducible factor 3</i>
ENSMMUG00000017683	707447	ACTG2	-1,02	8,57E-05	<i>actin gamma 2, smooth muscle</i>
ENSMMUG00000003565	697290	LGALS3	-0,80	8,82E-05	<i>galectin 3</i>
ENSMMUG00000016223	716497	MYCL	-1,11	8,82E-05	<i>MYCL proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
ENSMMUG00000021081	574194	TUBA1A	0,77	8,82E-05	<i>tubulin alpha 1a</i>
ENSMMUG00000004837	721025	SYT8	-1,34	9,08E-05	<i>synaptotagmin 8</i>
ENSMMUG00000049074	-	RF02216	-1,07	9,33E-05	N/A
ENSMMUG00000012485	698157	POC1A	0,94	9,58E-05	<i>POC1 centriolar protein A</i>
ENSMMUG00000002935	100423514	COL8A1	-0,70	9,58E-05	<i>collagen type VIII alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000039900	-	N/A	0,91	9,58E-05	N/A
ENSMMUG00000023265	641446	AKAP12	-0,82	9,82E-05	<i>A-kinase anchoring protein 12</i>
ENSMMUG00000031911	700569	KRT18	-0,83	1,03E-04	<i>keratin 18</i>
ENSMMUG00000020955	701439	MICAL2	-1,71	1,05E-04	<i>Microtubule associated monoxygenase, calponin and LIM domain containing 2</i>
ENSMMUG00000000108	705782	NCKAP1L	-1,92	1,05E-04	<i>NCK associated protein 1 like</i>
ENSMMUG00000040203	705353	MMS22L	0,99	1,11E-04	<i>MMS22 like, DNA repair protein</i>
ENSMMUG00000014636	694873	PSD2	-2,00	1,13E-04	<i>pleckstrin and Sec7 domain containing 2</i>
ENSMMUG00000048630	715456	LIF	-0,82	1,14E-04	<i>LIF interleukin 6 family cytokine</i>
ENSMMUG00000014542	705007	CHAC1	-1,06	1,17E-04	<i>ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1</i>
ENSMMUG00000044910	-	N/A	-0,95	1,18E-04	N/A
ENSMMUG00000006127	704322	CEBPG	-0,87	1,23E-04	<i>CCAAT enhancer binding protein gamma</i>
ENSMMUG00000017291	702615	SMC4	0,85	1,30E-04	<i>structural maintenance of chromosomes 4</i>
ENSMMUG00000000826	717738	STOX1	1,11	1,32E-04	<i>storkhead box 1</i>
ENSMMUG00000016507	700592	UBE2S	0,82	1,32E-04	<i>ubiquitin conjugating enzyme E2 S</i>
ENSMMUG00000010002	697190	KRT80	-0,80	1,37E-04	<i>keratin 80</i>
ENSMMUG00000008705	705228	USP53	-0,83	1,37E-04	<i>ubiquitin specific peptidase 53</i>
ENSMMUG00000004331	717833	FJX1	-0,87	1,44E-04	<i>four-jointed box kinase 1</i>
ENSMMUG00000029263	694905	PKD1	0,80	1,44E-04	<i>polycystin 1, transient receptor potential channel interacting</i>
ENSMMUG00000013131	697915	SYTL5	-1,88	1,47E-04	<i>synaptotagmin like 5</i>

Anexos

ENSMMUG00000019203	693912	CDRT4	-0,80	1,53E-04	<i>CMT1A duplicated region transcript 4</i>
ENSMMUG00000044497	-	C15orf48	-1,21	1,55E-04	<i>chromosome 15 open reading frame 48</i>
ENSMMUG00000019072	719553	DAAM2	0,81	1,55E-04	<i>dishevelled associated activator of morphogenesis 2</i>
ENSMMUG00000018488	704576	HSPB3	-1,18	1,55E-04	<i>heat shock protein family B (small) member 3</i>
ENSMMUG00000019850	716840	ALOXE3	-1,78	1,56E-04	<i>arachidonate lipoxygenase 3</i>
ENSMMUG00000016997	709933	DCN	-0,91	1,59E-04	<i>decorin</i>
ENSMMUG00000048370	697857	N/A	0,82	1,59E-04	<i>Histone H2B type 1</i>
ENSMMUG00000041377	701464	HIST1H2BK	0,82	1,64E-04	<i>Histone cluster 1, H2bk</i>
ENSMMUG00000031925	697931	N/A	-1,50	1,68E-04	<i>Keratin, type II cuticular Hb1</i>
ENSMMUG00000021837	695046	SARS1	-0,82	1,69E-04	<i>seryl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000030384	719871	RASA4B	-0,80	1,70E-04	<i>RAS p21 protein activator 4B</i>
ENSMMUG00000013995	712896	RGS18	-4,00	1,80E-04	<i>regulator of G protein signaling 18</i>
ENSMMUG00000011115	705792	TYR	-0,83	1,82E-04	<i>tyrosinase</i>
ENSMMUG00000014887	695229	KIF23	0,82	1,89E-04	<i>kinesin family member 23</i>
ENSMMUG00000006265	718562	NES	-0,80	1,89E-04	<i>nestin</i>
ENSMMUG00000022774	711191	WDR76	0,83	1,89E-04	<i>WD repeat domain 76</i>
ENSMMUG00000010176	711236	DTL	0,86	1,90E-04	<i>denticless E3 ubiquitin protein ligase homolog</i>
ENSMMUG00000047425	106997862	N/A	0,89	1,93E-04	<i>Histone H4</i>
ENSMMUG00000048816	696881	HAND2	-1,43	2,02E-04	<i>heart and neural crest derivatives expressed 2</i>
ENSMMUG00000012589	694464	PGM3	-0,80	2,11E-04	<i>phosphoglucomutase 3</i>
ENSMMUG00000021689	711887	RACGAP1	0,99	2,14E-04	<i>Rac GTPase activating protein 1</i>
ENSMMUG00000013795	705911	UBE2T	1,07	2,14E-04	<i>ubiquitin conjugating enzyme E2 T</i>
ENSMMUG00000012466	717955	BBC3	-1,20	2,18E-04	<i>BCL2 binding component 3</i>
ENSMMUG00000005131	697329	EDNRB	-1,73	2,20E-04	<i>endothelin receptor type B</i>
ENSMMUG00000001467	574201	COL1A1	-1,01	2,22E-04	<i>collagen type I alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000040972	699287	KCNK3	1,24	2,31E-04	<i>potassium two pore domain channel subfamily K member 3</i>
ENSMMUG00000009926	713883	SERPINE1	0,67	2,41E-04	<i>serpin family E member 1</i>
ENSMMUG00000008055	698950	SMYD1	-1,23	2,42E-04	<i>SET and MYND domain containing 1</i>
ENSMMUG00000008847	717509	SH2D5	-0,99	2,49E-04	<i>SH2 domain containing 5</i>
ENSMMUG00000000323	100428012	ARHGAP4	-1,19	2,52E-04	<i>Rho GTPase activating protein 4</i>
ENSMMUG00000007752	706160	PHLDA2	-1,19	2,53E-04	<i>pleckstrin homology like domain family A member 2</i>
ENSMMUG00000005690	716701	RNASEH2A	0,86	2,53E-04	<i>Ribonuclease H2 subunit A</i>
ENSMMUG00000015979	693669	NUP210	0,78	2,58E-04	<i>nucleoporin 210</i>
ENSMMUG00000017327	719781	SLAMF7	-2,39	2,59E-04	<i>SLAM family member 7</i>
ENSMMUG00000012010	712208	TMEM39A	-0,79	2,61E-04	<i>transmembrane protein 39A</i>
ENSMMUG00000006035	705413	THBS1	-0,60	2,72E-04	<i>thrombospondin 1</i>
ENSMMUG00000001696	-	N/A	-0,89	2,75E-04	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000020942	718661	LGR5	-2,11	2,80E-04	<i>leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5</i>
ENSMMUG00000015260	704461	PRSS12	-0,76	2,85E-04	<i>serine protease 12</i>
ENSMMUG00000009448	613026	TFPI	-0,78	2,88E-04	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
ENSMMUG00000001128	712904	IQCD	1,10	2,91E-04	<i>IQ motif containing D</i>
ENSMMUG00000010594	707535	PTGFR	-0,99	2,96E-04	<i>prostaglandin F receptor</i>
ENSMMUG00000013823	711530	CDT1	0,90	3,04E-04	<i>chromatin licensing and DNA replication factor 1</i>
ENSMMUG00000005506	696907	PARPBP	1,12	3,05E-04	<i>PARP1 binding protein</i>
ENSMMUG00000006971	708716	ARF3	-0,93	3,22E-04	<i>ADP ribosylation factor 3</i>
ENSMMUG00000046325	709502	JMY	-0,77	3,32E-04	<i>junction mediating and regulatory protein, p53 cofactor</i>
ENSMMUG00000014952	716115	NUP210L	-0,98	3,51E-04	<i>Nucleoporin 210 like</i>
ENSMMUG00000015380	698060	PSRC1	1,10	3,54E-04	<i>proline and serine rich coiled-coil 1</i>
ENSMMUG00000018918	706499	SCG2	-1,52	3,63E-04	<i>secretogranin II</i>
ENSMMUG00000020197	693345	NTM	-1,17	3,65E-04	<i>neurotrimin</i>
ENSMMUG00000019126	704183	PNP	-0,76	3,65E-04	<i>purine nucleoside phosphorylase</i>
ENSMMUG00000039985	705837	OIP5	1,10	3,66E-04	<i>Opa interacting protein 5</i>
ENSMMUG00000003385	697925	FAM83D	0,78	3,84E-04	<i>family with sequence similarity 83 member D</i>
ENSMMUG00000007574	705887	SLX4	1,05	3,84E-04	<i>SLX4 structure-specific endonuclease subunit</i>
ENSMMUG00000047819	699110	N/A	0,78	3,85E-04	<i>Histone H4</i>
ENSMMUG00000003390	711254	PRR11	0,80	3,89E-04	<i>proline rich 11</i>
ENSMMUG00000022881	695815	RPL22L1	-0,76	3,94E-04	<i>ribosomal protein L22 like 1</i>
ENSMMUG00000049050	-	RF00017	0,78	4,04E-04	<i>RNA, 7SL, cytoplasmic 471, pseudogene</i>
ENSMMUG00000013407	707778	ADAMTS1	-0,95	4,34E-04	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1</i>
ENSMMUG00000045458	-	RF02167	-1,08	4,36E-04	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000022268	704047	WDR43	-0,77	4,58E-04	<i>WD repeat domain 43</i>
ENSMMUG00000003210	719199	CDKN1A	-0,68	4,70E-04	<i>Cyclin dependent kinase inhibitor 1A</i>
ENSMMUG000000030780	700030	FOXO1	-0,78	4,70E-04	<i>forkhead box O1</i>
ENSMMUG00000039047	-	N/A	1,05	4,70E-04	<i>HORMA domain-containing protein</i>

ENSMMUG00000021189	-	RF02216	-1,06	4,70E-04	N/A
ENSMMUG00000008572	707211	CENPL	1,05	4,75E-04	centromere protein L
ENSMMUG00000001825	700520	LG1	-1,08	4,78E-04	leucine rich glioma inactivated 1
ENSMMUG00000028743	716804	FKRP	0,75	4,85E-04	fukutin related protein
ENSMMUG00000001731	715826	GFPT2	1,45	4,87E-04	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2
ENSMMUG00000005092	719369	ARHGEF2	-0,77	4,87E-04	Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor 2
ENSMMUG00000012058	699692	GEN1	0,92	4,90E-04	GEN1 Holliday junction 5' flap endonuclease
ENSMMUG00000015682	714141	TCF19	1,07	4,98E-04	transcription factor 19
ENSMMUG00000015817	712579	TMTC1	0,77	5,14E-04	transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherins 1
ENSMMUG00000004598	706741	BPGM	-0,75	5,52E-04	bisphosphoglycerate mutase
ENSMMUG00000007841	701440	DDIAS	1,02	5,54E-04	DNA damage induced apoptosis suppressor
ENSMMUG00000002680	702532	CSF1	-0,75	5,58E-04	colony stimulating factor 1
ENSMMUG00000008407	704086	SCN1A	-1,97	5,70E-04	sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
ENSMMUG00000016418	717683	CBX4	-0,79	5,80E-04	chromobox 4
ENSMMUG00000016706	721861	CHAF1A	0,75	5,95E-04	chromatin assembly factor 1 subunit A
ENSMMUG00000009739	714974	MTHFD2	-0,77	6,06E-04	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase
ENSMMUG00000015360	714686	MCM4	0,78	6,17E-04	minichromosome maintenance complex component 4
ENSMMUG00000008329	697231	CHN2	-1,24	6,22E-04	chimerin 2
ENSMMUG00000006231	701455	FAM107A	-2,14	6,22E-04	Family with sequence similarity 107 member A
ENSMMUG00000002090	703646	ATP6V1B1	-2,41	6,64E-04	ATPase H+ transporting V1 subunit B1
ENSMMUG00000008634	701245	BDNF	-0,80	6,64E-04	brain derived neurotrophic factor
ENSMMUG00000018726	701030	KIF24	0,89	7,08E-04	kinesin family member 24
ENSMMUG00000016074	100428736	LFNG	1,19	7,22E-04	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase
ENSMMUG00000012894	714180	NHS	-1,15	7,38E-04	NHS actin remodeling regulator
ENSMMUG00000005920	704019	NAT1	1,05	7,40E-04	arylamine N-acetyltransferase
ENSMMUG00000019377	702856	CPA4	0,51	7,43E-04	carboxypeptidase A4
ENSMMUG00000004838	721041	TNNI2	-3,15	7,60E-04	troponin I2, fast skeletal type
ENSMMUG00000047299	710053	SLC18A3	-2,08	7,64E-04	solute carrier family 18 member A3
ENSMMUG00000002025	719132	VRK2	-0,86	7,72E-04	VRK serine/threonine kinase 2
ENSMMUG00000022390	696529	GPR68	-1,07	7,72E-04	G protein-coupled receptor 68
ENSMMUG00000003100	705092	GMNC	-1,46	7,72E-04	geminin Coiled-Coil Domain Containing
ENSMMUG000000041662	-	N/A	-0,77	7,75E-04	N/A
ENSMMUG00000017486	707651	MCM6	0,74	7,76E-04	minichromosome maintenance complex component 6
ENSMMUG00000006169	698339	TNNT1	-0,74	7,79E-04	troponin T1, slow skeletal type
ENSMMUG00000017760	712701	PIMREG	1,12	7,80E-04	PICALM interacting mitotic regulator
ENSMMUG00000002394	710938	ARHGAP33	1,30	7,99E-04	Rho GTPase activating protein 33
ENSMMUG00000011294	106994738	LSR	-0,72	8,12E-04	lipolysis stimulated lipoprotein receptor
ENSMMUG00000006659	694231	ALDH1A3	-0,71	8,52E-04	aldehyde dehydrogenase 1 family member A3
ENSMMUG00000003962	717990	RRM1	0,77	8,63E-04	ribonucleotide reductase catalytic subunit M1
ENSMMUG00000010531	710295	PTHLH	-1,81	8,80E-04	parathyroid hormone like hormone
ENSMMUG00000004719	697526	GARS1	-0,73	8,95E-04	glycyl-tRNA synthetase 1
ENSMMUG00000001192	100426602	LMNB2	0,75	9,00E-04	lamin B2
ENSMMUG00000039375	114680396	LOC114680396	-2,39	9,08E-04	beta-defensin 4A-like
ENSMMUG00000007805	707416	LIMCH1	-0,72	9,09E-04	LIM and calponin homology domains 1
ENSMMUG00000000664	699700	RRAS2	-0,74	9,23E-04	RAS related 2
ENSMMUG00000010696	710784	KLF6	-0,73	9,60E-04	Kruppel like factor 6
ENSMMUG00000001043	707402	PRUNE2	-0,61	9,60E-04	prune homolog 2 with BCH domain
ENSMMUG00000039210	722253	LOC722253	-0,78	9,65E-04	putative pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 7
ENSMMUG00000018159	100429237	SNPH	1,00	1,01E-03	syntaphilin
ENSMMUG00000043275	703698	BDKRB2	-1,81	1,01E-03	bradykinin receptor B2
ENSMMUG00000011170	708314	HDAC9	-0,92	1,02E-03	histone deacetylase 9
ENSMMUG00000009027	712408	BRIP1	0,81	1,03E-03	BRCA1 interacting helicase 1
ENSMMUG00000002607	703245	SNTB1	-1,07	1,04E-03	syntrophin beta 1
ENSMMUG00000007798	708098	CLMP	-1,30	1,04E-03	CXADR like membrane protein
ENSMMUG00000003360	709006	CENPM	0,82	1,04E-03	centromere protein M
ENSMMUG00000012223	707321	BCAT1	-1,00	1,04E-03	branched chain amino acid transaminase 1
ENSMMUG00000015189	710918	RAD51AP1	0,94	1,04E-03	RAD51 associated protein 1
ENSMMUG00000001522	716168	ASS1	-0,73	1,06E-03	argininosuccinate synthase 1
ENSMMUG00000021785	714433	SHMT2	-0,70	1,08E-03	serine hydroxymethyltransferase 2
ENSMMUG00000011695	708743	NT5C3A	-0,73	1,08E-03	5'-nucleotidase, cytosolic IIIA
ENSMMUG00000011568	707740	RAD54L	1,01	1,08E-03	RAD54 like
ENSMMUG00000018053	714759	ZBTB21	-0,71	1,08E-03	zinc finger and BTB domain containing 21
ENSMMUG00000039700	696629	HIST1H2AC	0,73	1,09E-03	Histone cluster 1, H2ac
ENSMMUG00000011713	702033	LPXN	-1,29	1,11E-03	leupaxin

Anexos

ENSMMUG00000021790	698536	IRS2	-0,91	1,12E-03	<i>insulin receptor substrate 2</i>
ENSMMUG00000013640	701797	ZBTB43	-0,72	1,13E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 43</i>
ENSMMUG00000043959	711857	MARCHF2	0,71	1,14E-03	<i>membrane associated ring-CH-type finger 2</i>
ENSMMUG00000027278	100315314	MIR572	1,64	1,14E-03	<i>microRNA mir-572</i>
ENSMMUG00000017306	697686	PLK1	0,72	1,17E-03	<i>polo like kinase 1</i>
ENSMMUG00000016104	713086	CSPG4	-0,72	1,17E-03	<i>chondroitin sulfate proteoglycan 4</i>
ENSMMUG00000019753	711258	APLP1	1,44	1,18E-03	<i>amyloid beta precursor like protein 1</i>
ENSMMUG00000002362	696063	PUM3	-0,72	1,18E-03	<i>pumilio RNA binding family member 3</i>
ENSMMUG00000003843	693548	RFC2	0,77	1,18E-03	<i>replication factor C subunit 2</i>
ENSMMUG000000047446	721546	MRGPRF	-2,47	1,18E-03	<i>MAS related GPR family member F</i>
ENSMMUG00000004522	710253	PRIM1	0,92	1,22E-03	<i>DNA primase subunit 1</i>
ENSMMUG00000002235	698444	IGF1	-2,65	1,22E-03	<i>insulin like growth factor 1</i>
ENSMMUG00000002739	703173	PDGFB	-0,82	1,26E-03	<i>platelet derived growth factor subunit B</i>
ENSMMUG00000014498	718092	CACNA1E	-1,24	1,26E-03	<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha1 E</i>
ENSMMUG00000019974	695872	NARS1	-0,71	1,29E-03	<i>asparaginyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000016077	710019	IDH1	-0,73	1,31E-03	<i>isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1</i>
ENSMMUG00000015338	716246	ITPRIP	-0,80	1,32E-03	<i>Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor interacting protein</i>
ENSMMUG00000005875	714506	HSPA9	-0,66	1,33E-03	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 9</i>
ENSMMUG00000003292	713556	SLC38A10	0,71	1,33E-03	<i>solute carrier family 38 member 10</i>
ENSMMUG00000009123	703350	GINS4	0,86	1,34E-03	<i>GINS complex subunit 4</i>
ENSMMUG00000007678	708383	ANKRD13A	0,65	1,36E-03	<i>ankyrin repeat domain 13A</i>
ENSMMUG000000022964	713813	DDB2	-0,71	1,36E-03	<i>Damage specific DNA binding protein 2</i>
ENSMMUG00000019018	714733	SMAD6	0,94	1,36E-03	<i>SMAD family member 6</i>
ENSMMUG000000042900	718379	CYP4F12	-2,58	1,38E-03	<i>Cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 12</i>
ENSMMUG000000022581	700624	KCNMB1	-1,02	1,39E-03	<i>potassium calcium-Activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1</i>
ENSMMUG00000019076	703219	FBX05	0,77	1,40E-03	<i>F-box protein 5</i>
ENSMMUG00000015024	715816	SLC44A1	0,72	1,40E-03	<i>solute carrier family 44 member 1</i>
ENSMMUG000000042879	-	N/A	1,00	1,44E-03	N/A
ENSMMUG00000002429	717406	CAT	0,72	1,44E-03	<i>catalase</i>
ENSMMUG00000017631	697555	N/A	-0,77	1,45E-03	<i>G protein-coupled receptor class C group 5 member A</i>
ENSMMUG000000022066	712825	UTP25	-0,78	1,45E-03	<i>UTP25 small subunit processor component</i>
ENSMMUG00000006697	703051	AKR7L	0,70	1,45E-03	<i>aldo-keto reductase family 7 like</i>
ENSMMUG000000039955	705106	MSMO1	-0,72	1,49E-03	<i>methylsterol monooxygenase 1</i>
ENSMMUG00000017399	718872	P4HA3	-1,06	1,51E-03	<i>prolyl 4-hydroxylase subunit alpha 3</i>
ENSMMUG000000007906	712377	CDC42EP3	-0,72	1,51E-03	<i>CDC42 effector protein 3</i>
ENSMMUG00000014135	717646	ASF1B	0,74	1,54E-03	<i>anti-silencing function 1B histone chaperone</i>
ENSMMUG00000018265	716934	PRR5L	-0,70	1,54E-03	<i>proline rich 5 like</i>
ENSMMUG00000018058	100423477	ABCG1	-0,73	1,54E-03	<i>ATP binding cassette subfamily G member 1</i>
ENSMMUG00000002788	702520	DSCC1	0,98	1,54E-03	<i>DNA replication and sister chromatid cohesion 1</i>
ENSMMUG00000018172	716612	RPA2	0,72	1,54E-03	<i>replication protein A2</i>
ENSMMUG00000013865	100428969	SLC25A47	-0,71	1,54E-03	<i>solute carrier family 25 member 47</i>
ENSMMUG000000008392	700306	HTT	0,72	1,55E-03	<i>huntingtin</i>
ENSMMUG00000012751	695695	FOXRED2	0,84	1,56E-03	<i>FAD dependent oxidoreductase domain containing 2</i>
ENSMMUG00000016560	702839	SKA3	0,95	1,56E-03	<i>spindle and kinetochore associated complex subunit 3</i>
ENSMMUG00000011942	716175	ORC6	0,77	1,56E-03	<i>origin recognition complex subunit 6</i>
ENSMMUG00000003214	719154	RAB44	-1,42	1,56E-03	<i>RAB44, member RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000014604	574321	DNMT1	0,72	1,56E-03	<i>DNA methyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000012634	701668	GTF2F2	-0,69	1,57E-03	<i>general transcription factor IIF subunit 2</i>
ENSMMUG00000012400	699882	ASB2	-1,06	1,58E-03	<i>ankyrin repeat and SOCS box containing 2</i>
ENSMMUG000000042014	697721	N/A	0,72	1,59E-03	<i>Histone H4</i>
ENSMMUG000000020160	696019	SEMA5A	0,72	1,60E-03	<i>semaphorin 5A</i>
ENSMMUG000000009513	714837	NYNRIN	-4,22	1,61E-03	<i>NYN domain and retroviral integrase containing</i>
ENSMMUG000000003062	709868	FSTL4	-1,13	1,62E-03	<i>folliculin like 4</i>
ENSMMUG00000018621	699871	CDK7	-0,70	1,68E-03	<i>cyclin dependent kinase 7</i>
ENSMMUG00000001892	699500	UGDH	-0,79	1,75E-03	<i>UDP-glucose 6-dehydrogenase</i>
ENSMMUG000000048526	695593	CLIP2	0,76	1,81E-03	<i>CAP-Gly domain containing linker protein 2</i>
ENSMMUG00000001915	704330	CLDN1	-0,71	1,81E-03	<i>claudin 1</i>
ENSMMUG00000014740	709328	TRIP13	0,79	1,81E-03	<i>thyroid hormone receptor interactor 13</i>
ENSMMUG000000008547	700615	GASK1B	-0,72	1,84E-03	<i>golgi associated kinase 1B</i>
ENSMMUG000000037755	100425252	SPTSSB	-1,44	1,84E-03	<i>serine palmitoyltransferase small subunit B</i>
ENSMMUG00000014891	574263	CA2	-1,07	1,84E-03	<i>carbonic anhydrase 2</i>
ENSMMUG00000015740	720959	PIR	-0,70	1,85E-03	<i>pirin</i>
ENSMMUG00000014926	700208	EPSTI1	-3,38	1,87E-03	<i>epithelial stromal interaction 1</i>
ENSMMUG00000016294	100423232	SYCP2	-1,02	1,87E-03	<i>synaptonemal complex protein 2</i>
ENSMMUG000000005987	717505	ODF2	0,68	1,89E-03	<i>outer dense fiber of sperm tails 2</i>
ENSMMUG00000019270	717688	MTO1	-0,69	1,93E-03	<i>mitochondrial tRNA translation optimization 1</i>

ENSMMUG00000009778	717912	MYH2	1,65	1,95E-03	<i>Myosin heavy chain 2</i>
ENSMMUG00000048865	706887	MALRD1	-2,81	2,00E-03	<i>MAM and LDL receptor class A domain containing 1</i>
ENSMMUG00000042787	-	N/A	-2,55	2,04E-03	N/A
ENSMMUG00000010147	702619	PLA2G15	0,82	2,04E-03	<i>phospholipase A2 group XV</i>
ENSMMUG00000006640	700320	CLK1	-0,69	2,05E-03	<i>CDC like kinase 1</i>
ENSMMUG00000004233	716344	LRIG3	-0,68	2,07E-03	<i>leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 3</i>
ENSMMUG00000010623	704050	PHF19	0,79	2,08E-03	<i>PHD finger protein 19</i>
ENSMMUG00000020726	715672	DPYD	-0,69	2,14E-03	<i>dihydropyrimidine dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000046927	-	IGKC	-1,29	2,14E-03	<i>Immunoglobulin kappa constant</i>
ENSMMUG00000038012	107001036	HRK	-2,40	2,16E-03	<i>Harakiri, BCL2 interacting protein</i>
ENSMMUG00000040286	-	N/A	1,10	2,16E-03	N/A
ENSMMUG00000018116	718580	JAG1	-0,89	2,17E-03	<i>jagged canonical Notch ligand 1</i>
ENSMMUG00000040361	693840	ATP6V1C1	-0,70	2,18E-03	<i>ATPase H+ transporting V1 subunit C1</i>
ENSMMUG00000016102	712190	KCNH1	-0,87	2,18E-03	<i>potassium voltage-gated channel subfamily H member 1</i>
ENSMMUG00000007727	718743	TBC1D15	-0,75	2,23E-03	<i>TBC1 domain family member 15</i>
ENSMMUG00000004843	707134	SCN1B	0,73	2,27E-03	<i>sodium voltage-gated channel beta subunit 1</i>
ENSMMUG00000001516	693963	TRAM1	-0,70	2,27E-03	<i>translocation associated membrane protein 1</i>
ENSMMUG00000012109	703028	TSPAN33	1,22	2,30E-03	<i>tetraspanin 33</i>
ENSMMUG00000040920	710112	BTG1	-0,68	2,34E-03	<i>BTG anti-proliferation factor 1</i>
ENSMMUG00000029475	704782	ZBTB2	-0,80	2,37E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 2</i>
ENSMMUG00000029603	100423080	PCLAF	0,97	2,38E-03	<i>PCNA clamp associated factor</i>
ENSMMUG00000004764	708449	MCAM	0,67	2,38E-03	<i>melanoma cell adhesion molecule</i>
ENSMMUG00000016180	701699	MRPS30	-0,67	2,39E-03	<i>mitochondrial ribosomal protein S30</i>
ENSMMUG00000009096	716968	TDRKH	1,04	2,39E-03	<i>tudor and KH domain containing</i>
ENSMMUG00000007208	696750	GPR146	1,56	2,42E-03	<i>G protein-coupled receptor 146</i>
ENSMMUG00000005093	709276	KLHL32	-0,88	2,42E-03	<i>kelch like family member 32</i>
ENSMMUG00000023282	711440	LOC711440	-0,67	2,43E-03	<i>aldo-keto reductase family 1 member C3 homolog</i>
ENSMMUG00000012161	701444	ANGPTL2	-0,68	2,53E-03	<i>angiopoietin like 2</i>
ENSMMUG00000006009	713241	CDH24	0,80	2,58E-03	<i>cadherin 24</i>
ENSMMUG00000010404	706770	ZNF41	-0,71	2,62E-03	<i>zinc finger protein 41</i>
ENSMMUG00000005778	722918	FOXC1	-1,03	2,63E-03	<i>forkhead box C1</i>
ENSMMUG00000000754	693954	DMXL2	1,58	2,68E-03	<i>Dmx like 2</i>
ENSMMUG00000001254	700248	TICRR	0,97	2,71E-03	<i>TOPBP1 interacting checkpoint and replication regulator</i>
ENSMMUG00000014720	709410	NCKIPSD	0,74	2,79E-03	<i>NCK interacting protein with SH3 domain</i>
ENSMMUG00000029416	712570	CENPW	0,87	2,80E-03	<i>centromere protein W</i>
ENSMMUG00000041773	701009	FABP5	-0,66	2,80E-03	<i>fatty acid binding protein 5</i>
ENSMMUG00000013892	721604	CCDC77	0,97	2,81E-03	<i>coiled-coil domain containing 77</i>
ENSMMUG00000048135	721155	GRIN3B	-0,79	2,85E-03	<i>glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 3B</i>
ENSMMUG00000010589	702764	NEBL	-1,17	2,87E-03	<i>nebulin</i>
ENSMMUG00000017781	694554	NMI	-0,75	2,87E-03	<i>N-myc and STAT interactor</i>
ENSMMUG00000007294	707521	SEC24D	-0,68	2,87E-03	<i>SEC24 homolog D, COP11 coat complex component</i>
ENSMMUG00000009963	708711	PLTP	-0,76	2,88E-03	<i>phospholipid transfer protein</i>
ENSMMUG00000023085	695272	GUK1	0,66	2,90E-03	<i>guanylate kinase 1</i>
ENSMMUG00000021931	701024	AOX1	-0,68	3,01E-03	<i>aldehyde oxidase 1</i>
ENSMMUG00000000698	711693	ANGPTL4	1,83	3,10E-03	<i>angiopoietin like 4</i>
ENSMMUG00000005101	702098	FNDC4	1,23	3,11E-03	<i>fibronectin type III domain containing 4</i>
ENSMMUG00000012716	711154	NID1	-0,83	3,14E-03	<i>nidogen 1</i>
ENSMMUG00000003674	693558	TREM1	-0,91	3,17E-03	<i>triggering receptor expressed on myeloid cells 1</i>
ENSMMUG00000016237	713769	TXLNG	-0,67	3,23E-03	<i>taxilin gamma</i>
ENSMMUG00000006906	709208	LPAR1	-0,95	3,25E-03	<i>lysophosphatidic acid receptor 1</i>
ENSMMUG00000021096	718613	CEP131	0,82	3,32E-03	<i>centrosomal protein 131</i>
ENSMMUG00000020385	698947	CYRIA	-1,26	3,45E-03	<i>CYFIP related Rac1 interactor A</i>
ENSMMUG00000008094	-	DUSP4	-1,00	3,49E-03	<i>dual specificity phosphatase 4</i>
ENSMMUG00000044706	709643	TUBA1B	0,56	3,49E-03	<i>Tubulin, alpha 1b</i>
ENSMMUG00000012705	695531	UHRF1	0,67	3,50E-03	<i>ubiquitin like with PHD and ring finger domains 1</i>
ENSMMUG00000009330	720124	DDR2	-0,67	3,52E-03	<i>discoidin domain receptor tyrosine kinase 2</i>
ENSMMUG00000045285	703064	FZD7	1,28	3,57E-03	<i>frizzled class receptor 7</i>
ENSMMUG00000002350	106999327	IFI44	-0,96	3,59E-03	<i>interferon induced protein 44</i>
ENSMMUG00000012924	700072	ANO3	-3,34	3,59E-03	<i>anoctamin 3</i>
ENSMMUG00000047475	709643	SNRNP25	0,65	3,59E-03	<i>Small nuclear ribonucleoprotein U11/U12 subunit 25</i>
ENSMMUG00000022872	703776	LRP3	0,81	3,62E-03	<i>LDL receptor related protein 3</i>
ENSMMUG00000008890	700913	GTPBP2	-0,67	3,67E-03	<i>GTP binding protein 2</i>
ENSMMUG00000020431	702777	EPS8	-0,67	3,70E-03	<i>epidermal growth factor receptor pathway substrate 8</i>
ENSMMUG00000007559	698037	B3GNT9	-1,28	3,70E-03	<i>UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 9</i>

Anexos

ENSMMUG00000001389	704386	IRX3	-0,95	3,73E-03	<i>iroquois homeobox 3</i>
ENSMMUG00000008652	715413	CCDC85B	0,76	3,78E-03	<i>coiled-coil domain containing 85B</i>
ENSMMUG00000006342	702096	GRIP2	-2,93	3,78E-03	<i>glutamate receptor interacting protein 2</i>
ENSMMUG00000011802	710380	CCDC91	-0,78	3,79E-03	<i>coiled-coil domain containing 91</i>
ENSMMUG000000046185	-	N/A	-4,03	3,79E-03	N/A
ENSMMUG00000005213	713069	BRI3BP	0,80	3,86E-03	<i>BRI3 binding protein</i>
ENSMMUG00000020084	717943	MYH3	1,06	3,96E-03	<i>Myosin-3</i>
ENSMMUG00000017255	701598	HELLS	0,67	3,96E-03	<i>helicase, lymphoid specific</i>
ENSMMUG00000022862	701549	DKK3	-1,32	3,99E-03	<i>dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 3</i>
ENSMMUG000000014305	714623	APOE	-0,66	3,99E-03	<i>apolipoprotein E</i>
ENSMMUG00000009504	711093	C1QTNF1	-1,75	4,02E-03	<i>C1q and TNF related 1</i>
ENSMMUG00000011116	705931	NOX4	-1,56	4,04E-03	<i>NADPH oxidase 4</i>
ENSMMUG00000023378	709102	ATP2B1	-0,67	4,06E-03	<i>ATPase plasma membrane Ca²⁺ transporting 1</i>
ENSMMUG00000000692	709171	PLCXD2	-0,74	4,09E-03	<i>Phosphatidylinositol specific phospholipase C X domain containing 2</i>
ENSMMUG00000005529	712210	CP	-0,66	4,11E-03	<i>ceruloplasmin</i>
ENSMMUG00000000511	706502	CARS1	-0,64	4,11E-03	<i>cysteinyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000001329	712634	BRCA1	0,67	4,21E-03	<i>BRCA1 DNA repair associated</i>
ENSMMUG00000019514	720116	UAP1	-0,67	4,24E-03	<i>UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000016931	708705	KCNK2	-0,85	4,27E-03	<i>potassium two pore domain channel subfamily K member 2</i>
ENSMMUG00000028736	106994816	HSD17B14	-0,71	4,27E-03	<i>hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 14</i>
ENSMMUG00000000123	703448	NHSL1	-0,86	4,27E-03	<i>NHS like 1</i>
ENSMMUG00000021074	100429172	RASGEF1B	-0,88	4,27E-03	<i>RasGEF domain family member 1B</i>
ENSMMUG00000015409	699237	HBP1	-0,65	4,28E-03	<i>HMG-box transcription factor 1</i>
ENSMMUG00000004628	677705	IARS1	-0,63	4,28E-03	<i>isoleucyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000029194	-	N/A	-3,37	4,31E-03	N/A
ENSMMUG00000003500	696826	TCEAL1	-0,67	4,34E-03	<i>transcription elongation factor A like 1</i>
ENSMMUG00000013831	718871	ASRGL1	0,83	4,38E-03	<i>asparaginase and isoaspartyl peptidase 1</i>
ENSMMUG00000007996	710123	ZNF367	0,67	4,40E-03	<i>Zinc finger protein 367</i>
ENSMMUG00000013974	703351	MYBL1	0,73	4,40E-03	<i>MYB proto-oncogene like 1</i>
ENSMMUG00000000729	716809	CFB	-0,62	4,41E-03	<i>complement factor B</i>
ENSMMUG00000016323	696846	ARHGEF39	0,90	4,48E-03	<i>Rho guanine nucleotide exchange factor 39</i>
ENSMMUG00000010979	715115	S100A4	-0,53	4,48E-03	<i>S100 calcium binding protein A4</i>
ENSMMUG00000015924	713636	BCAR3	-0,65	4,52E-03	<i>BCAR3 adaptor protein, NSP family member</i>
ENSMMUG00000001780	709837	CPT1A	0,65	4,55E-03	<i>carnitine palmitoyltransferase 1A</i>
ENSMMUG00000003998	705775	PPP1R12B	-0,68	4,56E-03	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B</i>
ENSMMUG00000002777	716195	PTP4A1	-0,64	4,58E-03	<i>protein tyrosine phosphatase 4A1</i>
ENSMMUG00000009060	714862	FAM135A	-0,67	4,75E-03	<i>family with sequence similarity 135 member A</i>
ENSMMUG00000041616	700606	GNG11	-0,65	4,75E-03	<i>G protein subunit gamma 11</i>
ENSMMUG00000000158	710888	MCM2	0,66	4,81E-03	<i>minichromosome maintenance complex component 2</i>
ENSMMUG00000021568	702846	NFKBIZ	-0,75	4,91E-03	<i>NFKB inhibitor zeta</i>
ENSMMUG00000039007	707484	DIO2	-1,89	4,97E-03	<i>Macaca mulatta iodothyronine deiodinase 2 (DIO2), transcript variant 1, mRNA</i>
ENSMMUG00000007785	697694	BACE1	0,65	4,98E-03	<i>beta-secretase 1</i>
ENSMMUG00000017447	710515	LCTL	-1,12	4,98E-03	<i>lactase like</i>
ENSMMUG00000004150	695153	BEX4	-1,03	5,00E-03	<i>brain expressed X-linked 4</i>
ENSMMUG00000011161	100423442	STXBP5L	-0,66	5,01E-03	<i>syntaxin binding protein 5L</i>
ENSMMUG00000004633	703598	HMGB3	0,66	5,05E-03	<i>high mobility group box 3</i>
ENSMMUG000000019926	704141	CPEB4	-0,66	5,06E-03	<i>cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4</i>
ENSMMUG00000003587	574146	KLRC1	-1,33	5,12E-03	<i>killer cell lectin like receptor C1</i>
ENSMMUG00000031526	715184	ZBTB38	-0,64	5,12E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 38</i>
ENSMMUG00000039850	711421	N/A	0,89	5,15E-03	<i>Non-histone chromosomal protein HMG-17</i>
ENSMMUG000000045978	-	RF02169	-0,95	5,15E-03	N/A
ENSMMUG00000023081	703321	SCHIP1	-0,63	5,15E-03	<i>schwannomin interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000021878	712835	TIMELESS	0,67	5,15E-03	<i>timeless circadian regulator</i>
ENSMMUG00000014211	709866	ELOVL7	-0,77	5,25E-03	<i>ELOVL fatty acid elongase 7</i>
ENSMMUG00000008724	704483	PLPP4	-0,79	5,33E-03	<i>phospholipid phosphatase 4</i>
ENSMMUG00000048710	721284	HIC1	-1,14	5,36E-03	<i>HIC ZBTB transcriptional repressor 1</i>
ENSMMUG00000017763	712845	KIAA0753	-1,19	5,36E-03	<i>KIAA0753</i>
ENSMMUG00000001397	697733	MCTP1	-0,88	5,46E-03	<i>multiple C2 and transmembrane domain containing 1</i>
ENSMMUG00000008539	696043	UROS	0,63	5,47E-03	<i>uroporphyrinogen III synthase</i>
ENSMMUG00000019884	704595	NKAIN1	1,30	5,49E-03	<i>sodium/potassium transporting ATPase interacting 1</i>
ENSMMUG00000021329	694815	NAV3	-0,64	5,50E-03	<i>neuron navigator 3</i>
ENSMMUG00000010911	693999	POLI	-0,72	5,57E-03	<i>DNA polymerase iota</i>
ENSMMUG00000003697	699738	INPP4B	-0,65	5,57E-03	<i>inositol polyphosphate-4-phosphatase type II B</i>
ENSMMUG00000006066	707128	PCTP	0,90	5,57E-03	<i>phosphatidylcholine transfer protein</i>
ENSMMUG00000019327	701925	SLC4A7	-0,66	5,61E-03	<i>solute carrier family 4 member 7</i>

ENSMMUG00000006615	704532	YPEL5	-0,64	5,65E-03	<i>yippee like 5</i>
ENSMMUG00000045689	-	N/A	0,91	5,72E-03	N/A
ENSMMUG00000017297	698508	NSMAF	-0,63	5,72E-03	<i>neutral sphingomyelinase activation associated factor</i>
ENSMMUG00000016889	693496	ANKRD9	0,70	5,73E-03	<i>ankyrin repeat domain 9</i>
ENSMMUG00000002945	699594	FILIP1L	-0,64	5,74E-03	<i>filamin A interacting protein 1 like</i>
ENSMMUG00000014175	705836	SPRY4	-0,90	5,78E-03	<i>sprouty RTK signaling antagonist 4</i>
ENSMMUG00000013496	715084	DTWD1	-0,81	6,14E-03	<i>DTW domain containing 1</i>
ENSMMUG00000015179	695617	PAWR	-0,63	6,14E-03	<i>pro-apoptotic WT1 regulator</i>
ENSMMUG00000015418	709029	SLC25A20	0,66	6,21E-03	<i>solute carrier family 25 member 20</i>
ENSMMUG00000007338	698683	TXNIP	0,52	6,32E-03	<i>thioredoxin interacting protein</i>
ENSMMUG00000010647	722191	ICOSLG	0,64	6,42E-03	<i>inducible T cell costimulator ligand</i>
ENSMMUG00000000290	715667	RBP1	-0,62	6,48E-03	<i>retinol binding protein 1</i>
ENSMMUG00000013100	714038	LRP4	-2,08	6,56E-03	<i>LDL receptor related protein 4</i>
ENSMMUG00000047406	715772	SOCS2	-1,33	6,56E-03	<i>Suppressor of cytokine signaling 2</i>
ENSMMUG00000013082	713624	CENPN	0,72	6,59E-03	<i>centromere protein N</i>
ENSMMUG00000049055	-	N/A	-3,94	6,68E-03	N/A
ENSMMUG00000008679	709518	ANKRD52	0,62	6,68E-03	<i>ankyrin repeat domain 52</i>
ENSMMUG00000012588	704467	HDAC3	0,62	6,77E-03	<i>histone deacetylase 3</i>
ENSMMUG00000003149	702317	CDC20	0,64	6,77E-03	<i>cell division cycle 20</i>
ENSMMUG00000019200	694316	CDRT1	-0,77	6,84E-03	<i>CMT1A duplicated region transcript 1</i>
ENSMMUG00000003585	694836	ALG5	-0,66	6,95E-03	<i>ALG5 dolichyl-phosphate beta-glucosyltransferase</i>
ENSMMUG000000020191	698837	FANCG	0,71	7,12E-03	<i>FA complementation group G</i>
ENSMMUG00000018274	707266	FRMD6	-0,64	7,14E-03	<i>FERM domain containing 6</i>
ENSMMUG00000015185	717751	ERN1	-0,66	7,18E-03	<i>endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1</i>
ENSMMUG00000008653	106993191	FOSL1	-0,69	7,18E-03	<i>FOS like 1, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000017890	100427967	LOC100427967	-1,07	7,20E-03	<i>galectin-9</i>
ENSMMUG00000021820	698806	PARP1	0,62	7,23E-03	<i>poly(ADP-ribose) polymerase 1</i>
ENSMMUG00000023169	100424761	EIF4EBP2	0,64	7,23E-03	<i>Eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 2</i>
ENSMMUG00000016190	710168	TAF4B	-0,88	7,23E-03	<i>TATA-box binding protein associated factor 4b</i>
ENSMMUG00000041910	-	N/A	-2,49	7,34E-03	N/A
ENSMMUG00000012446	706052	PRADC1	0,71	7,34E-03	<i>Protease associated domain containing 1</i>
ENSMMUG00000000258	719201	MCRIP1	0,62	7,53E-03	<i>MAPK regulated corepressor interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000046870	-	N/A	-0,72	7,57E-03	N/A
ENSMMUG00000004290	712861	NCOA7	-0,66	7,63E-03	<i>nuclear receptor coactivator 7</i>
ENSMMUG00000001049	574375	SLC15A2	-1,07	7,65E-03	<i>solute carrier family 15 member 2</i>
ENSMMUG00000046625	694566	VPS26B	0,70	7,67E-03	<i>VPS26, retromer complex component B</i>
ENSMMUG00000017801	698878	RFX7	-0,73	7,71E-03	<i>regulatory factor X7</i>
ENSMMUG00000018433	699763	POLA1	0,63	7,71E-03	<i>DNA polymerase alpha 1, catalytic subunit</i>
ENSMMUG00000021344	717301	IL33	-1,80	7,75E-03	<i>interleukin 33</i>
ENSMMUG00000047793	699210	ENDOD1	0,62	7,78E-03	<i>endonuclease domain containing 1</i>
ENSMMUG00000017609	694569	CTSL	-0,57	7,85E-03	<i>cathepsin L</i>
ENSMMUG0000004692	709977	CHAT	-1,56	7,85E-03	<i>choline O-acetyltransferase</i>
ENSMMUG00000023375	706972	SREBF1	-0,64	7,85E-03	<i>sterol regulatory element binding transcription factor 1</i>
ENSMMUG00000047499	107001041	VSIG10	0,66	7,85E-03	<i>V-set and immunoglobulin domain containing 10</i>
ENSMMUG00000002029	701292	N/A	-0,88	7,88E-03	<i>40S ribosomal protein S3a pseudogene</i>
ENSMMUG00000017889	694758	CNGB3	-0,76	7,90E-03	<i>cyclic nucleotide gated channel subunit beta 3</i>
ENSMMUG00000022170	693509	PFKFB2	-0,69	7,91E-03	<i>6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 2</i>
ENSMMUG00000018817	711002	CDK2	0,61	7,91E-03	<i>Cyclin dependent kinase 2</i>
ENSMMUG00000016508	706828	C15H9orf72	-0,62	7,94E-03	<i>chromosome 15 C9orf72 homolog</i>
ENSMMUG00000006548	710668	KIAA1549	0,80	7,94E-03	<i>KIAA1549</i>
ENSMMUG00000029588	710680	ZWILCH	0,70	8,06E-03	<i>zwilch kinetochore protein</i>
ENSMMUG00000010914	694192	C18H18orf54	1,05	8,07E-03	<i>chromosome 18 C18orf54 homolog</i>
ENSMMUG00000013067	717867	EMP3	-0,61	8,15E-03	<i>epithelial membrane protein 3</i>
ENSMMUG00000014611	721498	CENPJ	0,82	8,18E-03	<i>centromere protein J</i>
ENSMMUG00000021429	707990	PTGDS	-0,64	8,18E-03	<i>Prostaglandin D2 synthase</i>
ENSMMUG00000047189	705496	ARHGAP19	0,74	8,26E-03	<i>Rho GTPase activating protein 19</i>
ENSMMUG00000049102	696190	C8H8orf88	-0,84	8,35E-03	<i>chromosome 8 C8orf88 homolog</i>
ENSMMUG00000021525	707990	LOC719262	0,61	8,40E-03	<i>transcription factor Spi-B</i>
ENSMMUG00000016207	700457	PASK	0,69	8,40E-03	<i>PAS domain containing serine/threonine kinase</i>
ENSMMUG00000021290	712935	COL5A2	-0,54	8,44E-03	<i>collagen type V alpha 2 chain</i>
ENSMMUG00000000424	698639	ARID5B	-0,61	8,49E-03	<i>AT-rich interaction domain 5B</i>
ENSMMUG00000009038	703527	TTN	-0,64	8,58E-03	<i>titin</i>
ENSMMUG00000013331	694849	GDE1	0,63	8,59E-03	<i>glycerophosphodiester phosphodiesterase 1</i>
ENSMMUG00000019462	707756	ITGAV	-0,55	8,65E-03	<i>integrin subunit alpha V</i>
ENSMMUG0000001048	714223	EAF2	-0,81	8,77E-03	<i>ELL associated factor 2</i>
ENSMMUG00000021754	706378	NLRCA	-3,85	8,90E-03	<i>NLR family CARD domain containing 4</i>

Anexos

ENSMMUG0000008633	702180	ANK2	-0,56	8,95E-03	<i>ankyrin 2</i>
ENSMMUG0000009156	694116	LIMS1	-0,62	9,01E-03	<i>LIM zinc finger domain containing 1</i>
ENSMMUG00000022413	708105	SRSF2	0,61	9,03E-03	<i>Serine and arginine rich splicing factor 2</i>
ENSMMUG00000002368	574320	CCND1	-0,52	9,07E-03	<i>cyclin D1</i>
ENSMMUG00000023803	721979	MYH10	1,11	9,11E-03	<i>myosin heavy chain 10</i>
ENSMMUG00000011209	698147	BICDL1	0,70	9,15E-03	<i>BICD family like cargo adaptor 1</i>
ENSMMUG00000007394	699618	NEIL3	0,74	9,21E-03	<i>nei like DNA glycosylase 3</i>
ENSMMUG00000007400	716629	SIAH1	-0,63	9,25E-03	<i>siah E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
ENSMMUG00000045276	100426646	MUC22	-3,19	9,35E-03	<i>Mucin 22</i>
ENSMMUG000000023719	693387	TMPO	0,63	9,37E-03	<i>thymopoietin</i>
ENSMMUG00000023077	696143	PTTG1	0,63	9,52E-03	<i>PTTG1 regulator of sister chromatid separation, securin</i>
ENSMMUG00000001392	701994	SLF1	0,78	9,72E-03	<i>SMC5-SMC6 complex localization factor 1</i>
ENSMMUG00000006617	704749	LBH	0,62	9,73E-03	<i>LBH regulator of WNT signaling pathway</i>
ENSMMUG000000045408	-	RF01973	-1,09	9,73E-03	N/A
ENSMMUG000000047345	-	N/A	-0,99	9,74E-03	N/A
ENSMMUG00000001005	712432	DDX21	-0,61	9,78E-03	<i>DExD-box helicase 21</i>
ENSMMUG000000017423	711791	RBM10	0,60	9,82E-03	<i>RNA binding motif protein 10</i>
ENSMMUG00000017393	698111	SCFD2	0,64	1,03E-02	<i>sec1 family domain containing 2</i>
ENSMMUG00000012054	713687	ACTG1	0,35	1,03E-02	<i>actin gamma 1</i>
ENSMMUG00000011513	712365	VCAN	-0,66	1,03E-02	<i>versican</i>
ENSMMUG00000001702	702855	SUGCT	-1,18	1,04E-02	<i>succinyl-CoA:glutarate-CoA transferase</i>
ENSMMUG00000004063	710956	ARHGAP22	-0,92	1,04E-02	<i>Rho GTPase activating protein 22</i>
ENSMMUG000000043224	702704	PRRX1	-0,61	1,05E-02	<i>Paired related homeobox 1</i>
ENSMMUG00000013862	704910	ACAP3	0,60	1,09E-02	<i>ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 3</i>
ENSMMUG00000017677	701956	C7H14orf28	-0,78	1,09E-02	<i>chromosome 7 C14orf28 homolog</i>
ENSMMUG00000013531	697448	IPO5	-0,58	1,09E-02	<i>importin 5</i>
ENSMMUG000000038489	704124	TFEC	-0,77	1,11E-02	<i>transcription factor EC</i>
ENSMMUG000000021606	695426	EEF1E1	-0,64	1,11E-02	<i>Eukaryotic translation elongation factor 1 epsilon 1</i>
ENSMMUG00000016726	694851	PDP2	-0,66	1,12E-02	<i>pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 2</i>
ENSMMUG00000005376	719682	TBCD	0,60	1,13E-02	<i>tubulin folding cofactor D</i>
ENSMMUG00000005669	707436	OPN3	-0,61	1,13E-02	<i>opsin 3</i>
ENSMMUG00000012209	695652	CYLD	-0,60	1,16E-02	<i>CYLD lysine 63 deubiquitinase</i>
ENSMMUG000000030028	574113	TUBB	0,61	1,16E-02	<i>tubulin beta class I</i>
ENSMMUG000000048120	-	N/A	-1,56	1,16E-02	N/A
ENSMMUG00000008003	696086	LRRC8C	-0,59	1,17E-02	<i>leucine rich repeat containing 8 VRAC subunit C</i>
ENSMMUG000000020365	711107	ARHGAP18	-0,61	1,18E-02	<i>Rho GTPase activating protein 18</i>
ENSMMUG00000018283	711268	DHFR	0,83	1,18E-02	<i>dihydrofolate reductase</i>
ENSMMUG000000023770	693866	NRIP1	-0,61	1,18E-02	<i>Nuclear receptor interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000016804	715385	NUDT4	-0,61	1,20E-02	<i>Nudix hydrolase 4</i>
ENSMMUG00000004574	699462	SLC20A1	-0,61	1,20E-02	<i>solute carrier family 20 member 1</i>
ENSMMUG000000009833	714611	SHC4	-1,12	1,22E-02	<i>SHC adaptor protein 4</i>
ENSMMUG000000015992	714270	B4GAT1	0,59	1,22E-02	<i>beta-1,4-glucuronyltransferase 1</i>
ENSMMUG000000049216	107000658	PDXP	0,63	1,22E-02	<i>Pyridoxal phosphatase</i>
ENSMMUG000000020737	711726	IL1R1	1,13	1,22E-02	<i>interleukin 1 receptor type 1</i>
ENSMMUG00000014193	718284	MDM2	-0,62	1,25E-02	<i>MDM2 proto-oncogene</i>
ENSMMUG000000006161	707121	SERPINE2	-0,61	1,25E-02	<i>serpin family E member 2</i>
ENSMMUG000000045714	710890	FAM178B	-0,93	1,26E-02	<i>family with sequence similarity 178 member B</i>
ENSMMUG000000001341	713374	HS3ST1	-1,08	1,26E-02	<i>heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 1</i>
ENSMMUG000000043332	704656	LAT	-0,81	1,26E-02	<i>linker for activation of T cells</i>
ENSMMUG00000017921	716584	CALM3	0,60	1,26E-02	<i>calmodulin 3</i>
ENSMMUG000000020147	694328	CSRNP1	-0,68	1,26E-02	<i>cysteine and serine rich nuclear protein 1</i>
ENSMMUG000000022950	698484	SOBP	0,80	1,27E-02	<i>sine oculis binding protein homolog</i>
ENSMMUG000000000492	574271	HSPA2	-0,60	1,29E-02	<i>Heat shock protein family A (Hsp70) member 2</i>
ENSMMUG00000011575	719249	CCDC167	0,72	1,29E-02	<i>coiled-coil domain containing 167</i>
ENSMMUG000000002116	710579	BTG3	-0,59	1,29E-02	<i>BTG anti-proliferation factor 3</i>
ENSMMUG000000003245	694085	RASA1	-0,60	1,29E-02	<i>RAS p21 protein activator 1</i>
ENSMMUG000000044447	712450	DGKE	-0,96	1,29E-02	<i>diacylglycerol kinase epsilon</i>
ENSMMUG000000004020	718252	FUT1	-1,23	1,30E-02	<i>fucosyltransferase 1 (H blood group)</i>
ENSMMUG000000020052	574301	NRP2	-0,88	1,32E-02	<i>neuropilin 2</i>
ENSMMUG000000000896	714172	TGFB11	-0,59	1,32E-02	<i>transforming growth factor beta 1 induced transcript 1</i>
ENSMMUG000000020091	694660	HSPA13	-0,59	1,33E-02	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 13</i>
ENSMMUG000000001083	701437	LOC701437	-1,38	1,34E-02	<i>glycine N-acyltransferase-like protein 1</i>
ENSMMUG000000001083	701547	LOC701547	-1,38	1,34E-02	<i>glycine N-acyltransferase-like protein 1</i>
ENSMMUG000000047091	708886	GCHFR	1,72	1,35E-02	<i>GTP cyclohydrolase 1 feedback regulatory protein</i>
ENSMMUG00000010813	709873	GTPBP4	-0,58	1,36E-02	<i>GTP binding protein 4</i>
ENSMMUG000000020668	700589	CCNE1	0,76	1,37E-02	<i>cyclin E1</i>

ENSMMUG00000009599	693599	CENPO	0,76	1,37E-02	<i>centromere protein O</i>
ENSMMUG00000013491	714316	RPGR	-0,84	1,37E-02	<i>retinitis pigmentosa GTPase regulator</i>
ENSMMUG00000023518	705368	KCNH5	-0,58	1,39E-02	<i>potassium voltage-gated channel subfamily H member 5</i>
ENSMMUG00000012293	695487	CDH10	-1,31	1,40E-02	<i>cadherin 10</i>
ENSMMUG0000000477	703967	RAPGEF3	-0,98	1,40E-02	<i>Rap guanine nucleotide exchange factor 3</i>
ENSMMUG00000026224	-	RF00019	1,71	1,40E-02	N/A
ENSMMUG00000000653	719733	STMN1	0,61	1,44E-02	<i>stathmin 1</i>
ENSMMUG00000005577	714809	COL9A1	-3,15	1,44E-02	<i>collagen type IX alpha 1 chain</i>
ENSMMUG00000018584	700529	NUAK2	-0,64	1,44E-02	<i>NUAK family kinase 2</i>
ENSMMUG00000003540	702049	PPM1L	1,79	1,45E-02	<i>protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1L</i>
ENSMMUG00000011442	718171	RAP1B	-0,60	1,45E-02	<i>RAP1B, member of RAS oncogene family</i>
ENSMMUG00000003560	697276	UCHL3	-0,58	1,45E-02	<i>ubiquitin C-terminal hydrolase L3</i>
ENSMMUG00000015438	715663	FOXA3	3,06	1,46E-02	<i>forkhead box A3</i>
ENSMMUG00000015774	712300	NPM3	-0,58	1,47E-02	<i>nucleophosmin/nucleoplasmin 3</i>
ENSMMUG00000006469	718622	TSPAN8	-1,87	1,48E-02	<i>tetraspanin 8</i>
ENSMMUG00000000332	712503	TGFB1	0,92	1,48E-02	<i>transforming growth factor beta induced</i>
ENSMMUG00000017383	712752	LMO4	-0,70	1,49E-02	<i>LIM domain only 4</i>
ENSMMUG00000045565	715307	DDIT4	-0,60	1,49E-02	<i>DNA damage inducible transcript 4</i>
ENSMMUG00000004335	693763	APOOL	-0,65	1,49E-02	<i>apolipoprotein O like</i>
ENSMMUG00000017129	700939	SLC41A2	0,81	1,50E-02	<i>solute carrier family 41 member 2</i>
ENSMMUG00000003873	721010	IFITM10	0,94	1,50E-02	<i>Interferon induced transmembrane protein 10</i>
ENSMMUG00000011155	699878	FANCI	0,59	1,52E-02	<i>FA complementation group I</i>
ENSMMUG00000021825	702185	SEMA7A	-0,89	1,54E-02	<i>semaphorin 7A</i>
ENSMMUG00000040848	-	RF02168	-0,86	1,55E-02	N/A
ENSMMUG00000022317	709493	COL6A2	-0,59	1,56E-02	<i>collagen type VI alpha 2 chain</i>
ENSMMUG00000013049	719782	FPR1	-2,12	1,56E-02	<i>formyl peptide receptor 1</i>
ENSMMUG00000000302	695910	WDHD1	0,60	1,56E-02	<i>WD repeat and HMG-box DNA binding protein 1</i>
ENSMMUG00000021062	711291	CD177	-0,85	1,57E-02	<i>CD177 molecule</i>
ENSMMUG00000024570	114677864	LOC114677864	-1,22	1,58E-02	<i>small nucleolar RNA SNORA70</i>
ENSMMUG00000007406	716000	PCNX3	0,57	1,58E-02	<i>pecanex 3</i>
ENSMMUG00000048418	719608	PPDPF	0,72	1,59E-02	<i>pancreatic progenitor cell differentiation and proliferation factor</i>
ENSMMUG00000031732	711213	CSPG5	1,01	1,62E-02	<i>chondroitin sulfate proteoglycan 5</i>
ENSMMUG00000010273	106993233	FAM111B	0,65	1,63E-02	<i>FAM111 trypsin like peptidase B</i>
ENSMMUG00000010408	716080	FYB2	-2,17	1,63E-02	<i>FYN binding protein 2</i>
ENSMMUG00000005923	693945	FAXC	0,89	1,63E-02	<i>failed axon connections homolog, metaxin like GST domain containing</i>
ENSMMUG00000046390	-	RF02166	-0,83	1,63E-02	N/A
ENSMMUG00000046821	709714	ZNF469	-0,58	1,64E-02	<i>zinc finger protein 469</i>
ENSMMUG00000016602	704650	IL17RD	1,23	1,64E-02	<i>interleukin 17 receptor D</i>
ENSMMUG00000009829	714557	CEP152	0,70	1,64E-02	<i>centrosomal protein 152</i>
ENSMMUG00000012849	706926	RNF138	-0,76	1,65E-02	<i>ring finger protein 138</i>
ENSMMUG00000001537	694029	APOL2	-0,73	1,67E-02	<i>apolipoprotein L2</i>
ENSMMUG00000048912	693583	ECHDC3	-0,78	1,69E-02	<i>Enoyl-CoA hydratase domain containing 3</i>
ENSMMUG00000039960	-	N/A	-1,62	1,70E-02	N/A
ENSMMUG00000005964	574186	CMAH	-0,80	1,70E-02	<i>CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase</i>
ENSMMUG00000000007	700492	BET1	-0,57	1,71E-02	<i>Bet1 golgi vesicular membrane trafficking protein</i>
ENSMMUG00000031884	-	N/A	-1,56	1,72E-02	N/A
ENSMMUG00000010235	694166	RFCS	0,66	1,72E-02	<i>replication factor C subunit 5</i>
ENSMMUG00000008560	705153	HIVEP1	-0,57	1,73E-02	<i>HIVEP zinc finger 1</i>
ENSMMUG00000002968	719564	SYF2	-0,58	1,73E-02	<i>SYF2 pre-mRNA splicing factor</i>
ENSMMUG00000020736	700635	HACD1	-0,73	1,74E-02	<i>3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 1</i>
ENSMMUG00000047796	711218	CSH4orf54	-3,15	1,75E-02	<i>chromosome 5 C4orf54 homolog</i>
ENSMMUG00000014024	697604	DCHS2	-0,83	1,75E-02	<i>dachsous cadherin-related 2</i>
ENSMMUG00000006983	-	N/A	-3,67	1,76E-02	N/A
ENSMMUG00000010358	707332	SLC35F2	-0,58	1,77E-02	<i>solute carrier family 35 member F2</i>
ENSMMUG00000006375	716362	CCDC15	0,87	1,78E-02	<i>coiled-coil domain containing 15</i>
ENSMMUG00000006291	705232	PCDH12	-1,72	1,78E-02	<i>protocadherin 12</i>
ENSMMUG00000005527	698441	PPM1F	0,68	1,80E-02	<i>protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1F</i>
ENSMMUG00000011520	718957	FKBP5	0,67	1,81E-02	<i>FKBP prolyl isomerase 5</i>
ENSMMUG00000007376	100425836	ADCK5	0,61	1,81E-02	<i>aarF domain containing kinase 5</i>
ENSMMUG00000005483	721731	RPS6KB2	0,59	1,81E-02	<i>ribosomal protein S6 kinase B2</i>
ENSMMUG00000019535	709767	NUPR1	-0,58	1,82E-02	<i>Nuclear protein 1, transcriptional regulator</i>
ENSMMUG00000017590	697201	ARL14EP	-0,57	1,82E-02	<i>ADP ribosylation factor like GTPase 14 effector protein</i>
ENSMMUG00000011918	707329	CXCR4	-0,59	1,82E-02	<i>C-X-C motif chemokine receptor 4</i>
ENSMMUG00000037810	716271	DUSP28	0,76	1,82E-02	<i>dual specificity phosphatase 28</i>
ENSMMUG00000042112	703842	THEM6	0,65	1,82E-02	<i>thioesterase superfamily member 6</i>

Anexos

ENSMMUG0000004240	711310	SASS6	0,76	1,87E-02	<i>SAS-6 centriolar assembly protein</i>
ENSMMUG0000021376	714530	GAS2L1	0,57	1,87E-02	<i>growth arrest specific 2 like 1</i>
ENSMMUG0000003073	713416	NACA	-0,56	1,88E-02	<i>nascent polypeptide associated complex subunit alpha</i>
ENSMMUG00000038690	696870	C1GALT1	-0,57	1,89E-02	<i>Core 1 synthase, glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000000719	700712	SKA1	0,80	1,91E-02	<i>spindle and kinetochore associated complex subunit 1</i>
ENSMMUG00000014462	702867	IVD	0,57	1,95E-02	<i>isovaleryl-CoA dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000000311	100425172	JSRP1	-0,56	1,97E-02	<i>junctional sarcoplasmic reticulum protein 1</i>
ENSMMUG00000015142	702007	IPO13	0,56	1,97E-02	<i>importin 13</i>
ENSMMUG00000011789	699012	HHEX	-0,75	1,98E-02	<i>hematopoietically expressed homeobox</i>
ENSMMUG00000010749	693559	IBTK	-0,58	1,98E-02	<i>inhibitor of Bruton tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000022394	613027	EGFR	-0,56	1,98E-02	<i>epidermal growth factor receptor</i>
ENSMMUG00000004330	717140	PAMR1	-0,75	1,99E-02	<i>peptidase domain containing associated with muscle regeneration 1</i>
ENSMMUG00000023669	714527	MAD2L2	0,57	2,00E-02	<i>mitotic arrest deficient 2 like 2</i>
ENSMMUG00000023591	703497	ZGRF1	0,75	2,01E-02	<i>zinc finger GRF-type containing 1</i>
ENSMMUG00000005739	698592	TMEM104	0,58	2,01E-02	<i>transmembrane protein 104</i>
ENSMMUG00000013147	699522	N/A	-0,59	2,01E-02	<i>V-type proton ATPase subunit G 1</i>
ENSMMUG00000015066	707005	CCDC28B	-1,00	2,03E-02	<i>coiled-coil domain containing 28B</i>
ENSMMUG00000007181	709612	RGS3	0,79	2,03E-02	<i>regulator of G protein signaling 3</i>
ENSMMUG00000001799	705037	CCM2	0,56	2,04E-02	<i>CCM2 scaffold protein</i>
ENSMMUG00000047454	709783	SYNC	-0,56	2,08E-02	<i>syncoilin, intermediate filament protein</i>
ENSMMUG00000018773	721985	TM7SF2	0,58	2,08E-02	<i>transmembrane 7 superfamily member 2</i>
ENSMMUG00000002655	100430257	TONSL	0,59	2,08E-02	<i>tonsoku like, DNA repair protein</i>
ENSMMUG00000008005	613237	FOXP2	-0,78	2,11E-02	<i>forkhead box P2</i>
ENSMMUG00000007863	716258	MAP3K14	0,80	2,11E-02	<i>mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14</i>
ENSMMUG000000043691	699128	PPP1R3B	-0,56	2,11E-02	<i>Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B</i>
ENSMMUG00000010342	703671	SLC38A3	-0,93	2,12E-02	<i>solute carrier family 38 member 3</i>
ENSMMUG00000012001	695814	TCF4	-0,63	2,14E-02	<i>transcription factor 4</i>
ENSMMUG00000006262	717037	ABL2	-0,57	2,15E-02	<i>ABL proto-oncogene 2, non-receptor tyrosine kinase</i>
ENSMMUG00000011051	706951	TRIM9	-1,04	2,15E-02	<i>tripartite motif containing 9</i>
ENSMMUG00000011342	720125	CFAP45	-2,67	2,16E-02	<i>cilia and flagella associated protein 45</i>
ENSMMUG00000001008	706759	SYNE2	0,58	2,16E-02	<i>spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2</i>
ENSMMUG000000022207	714388	PLPPR2	0,62	2,17E-02	<i>phospholipid phosphatase related 2</i>
ENSMMUG000000041006	712099	FAM171A2	0,73	2,18E-02	<i>family with sequence similarity 171 member A2</i>
ENSMMUG00000008855	694038	TRABD2A	-0,72	2,18E-02	<i>TraB domain containing 2A</i>
ENSMMUG000000020029	705982	ZDHHC16	0,62	2,18E-02	<i>zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 16</i>
ENSMMUG00000038702	722000	ZFP36	-0,74	2,18E-02	<i>ZFP36 ring finger protein</i>
ENSMMUG00000009945	717016	YWHAH	0,57	2,19E-02	<i>Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein eta</i>
ENSMMUG00000003566	701032	PSTPIP2	-0,82	2,19E-02	<i>proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 2</i>
ENSMMUG00000000792	704378	RETREG2	0,56	2,19E-02	<i>reticulophagy regulator family member 2</i>
ENSMMUG00000007189	703739	VSIG1	-2,03	2,19E-02	<i>V-set and immunoglobulin domain containing 1</i>
ENSMMUG00000008040	693917	TNFSF13B	-1,72	2,19E-02	<i>TNF superfamily member 13b</i>
ENSMMUG00000044488	-	N/A	0,56	2,22E-02	N/A
ENSMMUG00000003273	714568	BCAM	0,62	2,27E-02	<i>basal cell adhesion molecule (Lutheran blood group)</i>
ENSMMUG00000006734	574381	TIMP3	-0,53	2,28E-02	<i>TIMP metallopeptidase inhibitor 3</i>
ENSMMUG000000021847	711778	MYLPF	-1,00	2,28E-02	<i>myosin light chain, phosphorylatable, fast skeletal muscle</i>
ENSMMUG00000003634	693749	DDX60L	-1,01	2,29E-02	<i>DExD/H-box 60 like</i>
ENSMMUG00000029504	701954	GDPGP1	0,80	2,29E-02	<i>GDP-D-glucose phosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000029011	695825	UBXN8	-0,70	2,29E-02	<i>UBX domain protein 8</i>
ENSMMUG00000017782	702162	PCNP	-0,55	2,31E-02	<i>PEST proteolytic signal containing nuclear protein</i>
ENSMMUG00000048868	106998374	HTN1	-1,07	2,31E-02	<i>histatin 1</i>
ENSMMUG000000040608	-	N/A	-0,64	2,33E-02	N/A
ENSMMUG00000020839	710575	SEPHS2	-0,65	2,33E-02	<i>selenophosphate synthetase 2</i>
ENSMMUG00000022028	697541	ZRANB1	-0,55	2,33E-02	<i>zinc finger RANBP2-type containing 1</i>
ENSMMUG00000016775	708559	FBF1	0,58	2,34E-02	<i>Fas binding factor 1</i>
ENSMMUG000000040545	-	N/A	-1,52	2,34E-02	N/A
ENSMMUG000000047560	-	N/A	-3,55	2,34E-02	N/A
ENSMMUG00000029652	694998	MAPK6	-0,56	2,35E-02	<i>mitogen-activated protein kinase 6</i>
ENSMMUG00000003288	716305	GPT2	-0,64	2,35E-02	<i>glutamic--pyruvic transaminase 2</i>
ENSMMUG00000019710	707594	CEP128	0,75	2,35E-02	<i>centrosomal protein 128</i>
ENSMMUG00000013169	100424635	WDR90	0,65	2,35E-02	<i>WD repeat domain 90</i>
ENSMMUG00000011160	699750	POLG	0,56	2,35E-02	<i>DNA polymerase gamma, catalytic subunit</i>
ENSMMUG00000001929	707937	ELF3	-2,08	2,39E-02	<i>E74 like ETS transcription factor 3</i>
ENSMMUG00000005620	677696	PCDH9	-0,70	2,39E-02	<i>protocadherin 9</i>

ENSMMUG00000004600	697108	RCAN1	0,56	2,39E-02	<i>regulator of calcineurin 1</i>
ENSMMUG00000013257	697687	IFITM1	-0,58	2,39E-02	<i>interferon-induced transmembrane protein 1</i>
ENSMMUG00000014801	699703	MTMR2	-0,55	2,39E-02	<i>myotubularin related protein 2</i>
ENSMMUG00000030321	722015	SPDYE4	3,80	2,39E-02	<i>speedy/RINGO cell cycle regulator family member E4</i>
ENSMMUG00000011832	710200	E2F2	0,79	2,39E-02	<i>E2F transcription factor 2</i>
ENSMMUG00000031260	695463	LOC695463	-1,16	2,44E-02	<i>60S ribosomal protein L7 pseudogene</i>
ENSMMUG00000001669	706384	ANAPC2	0,58	2,44E-02	<i>anaphase promoting complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000003201	698138	MID1IP1	-0,57	2,44E-02	<i>MID1 interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000014518	695376	OSGIN2	-0,56	2,44E-02	<i>oxidative stress induced growth inhibitor family member 2</i>
ENSMMUG00000003060	707662	REEP6	0,81	2,44E-02	<i>receptor accessory protein 6</i>
ENSMMUG00000000485	721021	SHC2	-0,82	2,44E-02	<i>SHC adaptor protein 2</i>
ENSMMUG000000037667	713250	N/A	0,71	2,45E-02	<i>High mobility group protein B1-like</i>
ENSMMUG00000000923	694341	MRPL48	-0,88	2,47E-02	<i>mitochondrial ribosomal protein L48</i>
ENSMMUG00000020408	697864	HPGD	0,80	2,48E-02	<i>15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000023610	693306	TENT5A	-0,55	2,48E-02	<i>terminal nucleotidyltransferase 5A</i>
ENSMMUG00000023469	699568	HSP90B1	-0,50	2,48E-02	<i>heat shock protein 90 beta family member 1</i>
ENSMMUG00000028568	100315514	MIR147B	-1,13	2,48E-02	<i>microRNA mir-147b</i>
ENSMMUG00000004706	719535	IGSF9	0,57	2,49E-02	<i>immunoglobulin superfamily member 9</i>
ENSMMUG00000019092	699616	IL15	-0,81	2,50E-02	<i>interleukin 15</i>
ENSMMUG00000001228	706973	LLGL2	0,61	2,50E-02	<i>LLGL scribble cell polarity complex component 2</i>
ENSMMUG00000009012	701159	FAM3A	0,56	2,50E-02	<i>FAM3 metabolites regulating signaling molecule A</i>
ENSMMUG00000013003	706167	CEP78	0,66	2,51E-02	<i>centrosomal protein 78</i>
ENSMMUG00000040177	713616	ATAD5	0,65	2,52E-02	<i>ATPase family AAA domain containing 5</i>
ENSMMUG00000013151	714577	CEBPD	-0,58	2,52E-02	<i>CCAAT enhancer binding protein delta</i>
ENSMMUG00000019751	707763	PPFIBP2	-0,72	2,52E-02	<i>PPFIA binding protein 2</i>
ENSMMUG00000002936	710619	GMPT	0,62	2,53E-02	<i>guanosine monophosphate reductase</i>
ENSMMUG00000003272	718792	USP18	-0,79	2,53E-02	<i>ubiquitin specific peptidase 18</i>
ENSMMUG00000002502	695887	RABGEF1	-0,73	2,54E-02	<i>RAB guanine nucleotide exchange factor 1</i>
ENSMMUG00000000056	705275	AZ1	-0,54	2,54E-02	<i>5-azacytidine induced 2</i>
ENSMMUG00000022060	711684	ARHGAP9	-1,86	2,55E-02	<i>Rho GTPase activating protein 9</i>
ENSMMUG00000014601	694626	MYC	-0,56	2,55E-02	<i>MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
ENSMMUG00000015219	695783	C1QTNF2	1,15	2,55E-02	<i>C1q and TNF related 2</i>
ENSMMUG00000011589	718905	USE1	-0,69	2,57E-02	<i>unconventional SNARE in the ER 1</i>
ENSMMUG00000019981	722677	CASZ1	1,28	2,57E-02	<i>castor zinc finger 1</i>
ENSMMUG00000011953	713172	CDKN2D	0,88	2,57E-02	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 2D</i>
ENSMMUG00000021763	703770	ITGB4	-0,55	2,61E-02	<i>integrin subunit beta 4</i>
ENSMMUG00000019689	709063	CCDC141	-0,55	2,63E-02	<i>coiled-coil domain-containing protein 141</i>
ENSMMUG00000000168	100429242	MGLL	-0,56	2,63E-02	<i>monoglyceride lipase</i>
ENSMMUG00000021755	713232	PLSCR1	-0,54	2,63E-02	<i>phospholipid scramblase 1</i>
ENSMMUG00000017298	704829	TRIM59	0,62	2,64E-02	<i>Tripartite motif containing 59</i>
ENSMMUG00000029871	693640	FITM2	0,75	2,64E-02	<i>fat storage inducing transmembrane protein 2</i>
ENSMMUG00000000261	707865	ADORA2A	-0,75	2,65E-02	<i>Adenosine A2a receptor</i>
ENSMMUG00000013027	707267	REEP4	0,74	2,67E-02	<i>Receptor accessory protein 4</i>
ENSMMUG00000001143	716771	CLDN3	2,96	2,68E-02	<i>claudin 3</i>
ENSMMUG00000046572	714776	TEX14	-1,04	2,70E-02	<i>testis expressed 14, intercellular bridge forming factor</i>
ENSMMUG00000037271	-	RF00100	-3,60	2,72E-02	N/A
ENSMMUG00000019774	705222	MTHFD1L	-0,54	2,72E-02	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1 like</i>
ENSMMUG00000010238	697273	LGALS1	-0,58	2,74E-02	<i>Galectin like</i>
ENSMMUG00000015777	694603	HNRNPDL	-0,56	2,75E-02	<i>heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like</i>
ENSMMUG00000009199	705777	PYGB	0,55	2,76E-02	<i>glycogen phosphorylase B</i>
ENSMMUG00000014717	700879	HGH1	0,64	2,76E-02	<i>HGH1 homolog</i>
ENSMMUG00000010890	719290	CENPX	0,59	2,76E-02	<i>Centromere protein X</i>
ENSMMUG00000047740	-	N/A	-1,67	2,77E-02	N/A
ENSMMUG00000021070	701706	DAAM1	-0,54	2,77E-02	<i>dishevelled associated activator of morphogenesis 1</i>
ENSMMUG00000005046	708922	AJM1	1,44	2,77E-02	<i>apical junction component 1 homolog</i>
ENSMMUG00000019467	707870	IRS1	-0,55	2,78E-02	<i>insulin receptor substrate 1</i>
ENSMMUG00000022603	703141	ARHGAP42	-0,56	2,80E-02	<i>Rho GTPase activating protein 42</i>
ENSMMUG00000004683	706179	DAG1	0,51	2,82E-02	<i>dystroglycan 1</i>
ENSMMUG00000023225	697311	E2F6	-0,69	2,83E-02	<i>E2F transcription factor 6</i>
ENSMMUG00000006475	713591	CHST12	0,69	2,86E-02	<i>carbohydrate sulfotransferase 12</i>
ENSMMUG00000039707	-	RF02170	-0,80	2,86E-02	N/A
ENSMMUG00000023761	708844	ENTPD7	-0,61	2,86E-02	<i>ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7</i>
ENSMMUG00000044671	-	N/A	-2,32	2,86E-02	N/A
ENSMMUG00000002388	698700	ABHD1	-1,32	2,87E-02	<i>abhydrolase domain containing 1</i>
ENSMMUG00000003347	717131	PCMTD1	-0,57	2,87E-02	<i>protein-L-isospartate (D-aspartate) O-methyltransferase domain containing 1</i>

Anexos

ENSMMUG00000012548	711947	INTS1	0,55	2,87E-02	<i>integrator complex subunit 1</i>
ENSMMUG0000004657	715813	FURIN	0,55	2,89E-02	<i>furin, paired basic amino acid cleaving enzyme</i>
ENSMMUG00000042827	-	N/A	0,69	2,91E-02	N/A
ENSMMUG00000010336	695420	DOP1B	0,53	2,95E-02	<i>DOP1 leucine zipper like protein B</i>
ENSMMUG00000013412	717700	CYB561	-0,74	2,97E-02	<i>cytochrome b561</i>
ENSMMUG00000017520	696009	MFS4B	0,56	2,97E-02	<i>Major facilitator superfamily domain containing 4B</i>
ENSMMUG00000016515	702644	MIS18BP1	0,63	2,98E-02	<i>MIS18 binding protein 1</i>
ENSMMUG00000012065	703116	TTL5	0,57	3,02E-02	<i>tubulin tyrosine ligase like 5</i>
ENSMMUG00000012715	677718	RBBP8	-0,54	3,02E-02	<i>RB binding protein 8, endonuclease</i>
ENSMMUG00000015759	695147	AIMP1	-0,53	3,02E-02	<i>aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 1</i>
ENSMMUG0000002916	694694	FLRT3	-0,55	3,03E-02	<i>fibronectin leucine rich transmembrane protein 3</i>
ENSMMUG00000013848	708839	FUT8	0,57	3,03E-02	<i>fucosyltransferase 8</i>
ENSMMUG00000023071	693830	SPATA24	-0,89	3,04E-02	<i>spermatogenesis associated 24</i>
ENSMMUG00000038454	709326	H2AFZ	0,55	3,06E-02	<i>H2A histone family, member Z</i>
ENSMMUG00000023470	708940	GNAI1	-0,54	3,07E-02	<i>G protein subunit alpha i1</i>
ENSMMUG00000017991	716003	PDCD1LG2	-2,40	3,07E-02	<i>programmed cell death 1 ligand 2</i>
ENSMMUG00000014707	709315	CELSR3	1,92	3,08E-02	<i>cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 3</i>
ENSMMUG0000002726	708913	MOGS	0,56	3,11E-02	<i>mannosyl-oligosaccharide glucosidase</i>
ENSMMUG00000010870	717262	ZER1	0,54	3,13E-02	<i>zyg-11 related cell cycle regulator</i>
ENSMMUG00000018974	697655	LYSMD3	-0,57	3,14E-02	<i>LysM domain containing 3</i>
ENSMMUG00000022114	-	N/A	0,59	3,14E-02	N/A
ENSMMUG00000013984	722653	ABLIM2	0,81	3,15E-02	<i>actin binding LIM protein family member 2</i>
ENSMMUG00000003456	706665	GPC4	1,40	3,15E-02	<i>glypican 4</i>
ENSMMUG00000045546	696149	PLAG1	-0,80	3,15E-02	<i>PLAG1 zinc finger</i>
ENSMMUG00000014130	703661	ALDH3A2	-0,53	3,16E-02	<i>aldehyde dehydrogenase 3 family member A2</i>
ENSMMUG00000007565	703879	CBLB	-0,56	3,16E-02	<i>Cbl proto-oncogene B</i>
ENSMMUG00000009112	574360	TLR4	-0,80	3,17E-02	<i>toll like receptor 4</i>
ENSMMUG00000019891	722485	LOC722485	-0,78	3,20E-02	<i>aldo-keto reductase family 1 member C15</i>
ENSMMUG00000019819	703331	RUNX2	-0,79	3,21E-02	<i>RUNX family transcription factor 2</i>
ENSMMUG00000016872	718984	EFEMP1	-0,42	3,22E-02	<i>EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1</i>
ENSMMUG00000015679	714021	CCHCR1	0,60	3,23E-02	<i>coiled-coil alpha-helical rod protein 1</i>
ENSMMUG00000015917	705879	ST6GALNAC4	-0,56	3,23E-02	<i>ST6 N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 4</i>
ENSMMUG00000001134	709988	LOC709988	-0,54	3,24E-02	<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
ENSMMUG00000038855	-	RF00017	3,59	3,24E-02	N/A
ENSMMUG00000017495	708416	GMNN	0,63	3,24E-02	<i>geminin DNA replication inhibitor</i>
ENSMMUG00000013392	696533	NECAB1	-0,61	3,24E-02	<i>N-terminal EF-hand calcium binding protein 1</i>
ENSMMUG00000011281	707485	FAM149B1	0,63	3,28E-02	<i>family with sequence similarity 149 member B1</i>
ENSMMUG00000012472	700538	PIP5K1B	0,97	3,29E-02	<i>phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 1 beta</i>
ENSMMUG00000041490	-	N/A	-1,32	3,29E-02	N/A
ENSMMUG00000002811	709244	SNTG1	-1,51	3,30E-02	<i>syntrophin gamma 1</i>
ENSMMUG00000016022	693579	TCEA1	-0,54	3,30E-02	<i>transcription elongation factor A1</i>
ENSMMUG00000006761	712848	RPTOR	0,53	3,31E-02	<i>regulatory associated protein of MTOR complex 1</i>
ENSMMUG00000004002	702752	CLK4	-0,61	3,35E-02	<i>CDC like kinase 4</i>
ENSMMUG00000016368	694604	SRP72	-0,54	3,36E-02	<i>signal recognition particle 72</i>
ENSMMUG00000006514	100430901	DEXI	0,55	3,38E-02	<i>Dexi homolog</i>
ENSMMUG00000005301	707709	ABC89	0,80	3,38E-02	<i>ATP binding cassette subfamily B member 9</i>
ENSMMUG00000008126	711830	KDM7A	-0,71	3,42E-02	<i>lysine demethylase 7A</i>
ENSMMUG00000021942	717689	ANKH	0,57	3,42E-02	<i>ANKH inorganic pyrophosphate transport regulator</i>
ENSMMUG00000030891	707715	HYOU1	-0,53	3,42E-02	<i>hypoxia up-regulated 1</i>
ENSMMUG00000004918	698512	ZFAT	-0,65	3,43E-02	<i>zinc finger and AT-hook domain containing</i>
ENSMMUG00000021446	713198	DGKZ	0,52	3,43E-02	<i>diacylglycerol kinase zeta</i>
ENSMMUG00000002488	713532	ADAMTS2	0,54	3,44E-02	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 2</i>
ENSMMUG00000048099	-	N/A	-0,69	3,46E-02	N/A
ENSMMUG00000016290	720812	WWC3	0,52	3,46E-02	<i>WWC family member 3</i>
ENSMMUG00000015355	712288	RSPO3	-2,57	3,47E-02	<i>R-spondin 3</i>
ENSMMUG00000010685	694179	SPCS2	-0,53	3,47E-02	<i>signal peptidase complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000022359	702253	SLC38A2	-0,54	3,50E-02	<i>solute carrier family 38 member 2</i>
ENSMMUG00000003926	718981	BCL2L12	0,70	3,51E-02	<i>BCL2 like 12</i>
ENSMMUG00000039701	710358	ZNF783	-0,74	3,54E-02	N/A
ENSMMUG00000040973	703465	LRRC24	0,69	3,55E-02	<i>leucine rich repeat containing 24</i>
ENSMMUG00000020773	700651	FAM219A	0,55	3,55E-02	<i>family with sequence similarity 219 member A</i>
ENSMMUG00000020520	699222	TMEM86B	0,52	3,55E-02	<i>transmembrane protein 86B</i>
ENSMMUG00000009298	707372	PDLIM4	-0,69	3,58E-02	<i>PDZ and LIM domain 4</i>
ENSMMUG00000003256	706787	ZNF667	-0,77	3,58E-02	<i>zinc finger protein 667</i>
ENSMMUG00000037875	710105	ZNF672	0,56	3,61E-02	<i>zinc finger protein 672</i>

ENSMMUG00000007542	716826	TNFRSF10A	-0,55	3,67E-02	<i>TNF receptor superfamily member 10a</i>
ENSMMUG00000017946	706735	ROGDI	0,52	3,68E-02	<i>rogdi atypical leucine zipper</i>
ENSMMUG000000022770	711580	SERF2	-0,64	3,70E-02	<i>small EDRK-rich factor 2</i>
ENSMMUG00000006561	720273	TRNAU1AP	0,53	3,70E-02	<i>tRNA selenocysteine 1 associated protein 1</i>
ENSMMUG00000000990	696743	ACAA1	0,54	3,70E-02	<i>acetyl-CoA acyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000015968	708602	CMPK2	-0,89	3,70E-02	<i>cytidine/uridine monophosphate kinase 2</i>
ENSMMUG00000039383	-	N/A	3,53	3,70E-02	N/A
ENSMMUG00000039972	100427279	STEAP3	-0,82	3,70E-02	<i>STEAP3 metalloredutase</i>
ENSMMUG00000017860	707453	NPDC1	0,60	3,71E-02	<i>neural proliferation, differentiation and control 1</i>
ENSMMUG00000001763	716120	NCAPH2	0,52	3,71E-02	<i>non-SMC condensin II complex subunit H2</i>
ENSMMUG00000006661	717439	SH3BP5	-0,52	3,71E-02	<i>SH3 domain binding protein 5</i>
ENSMMUG00000011149	707382	LOC707382	0,73	3,72E-02	<i>dihydrofolate reductase</i>
ENSMMUG00000012177	694871	ACSL1	-0,53	3,72E-02	<i>acyl-CoA synthetase long chain family member 1</i>
ENSMMUG00000023390	706829	TAX1BP3	0,53	3,77E-02	<i>tax1 binding protein 3</i>
ENSMMUG00000019357	713524	ELP1	0,52	3,81E-02	<i>elongator acetyltransferase complex subunit 1</i>
ENSMMUG00000020703	100425666	UQCC2	0,53	3,81E-02	<i>ubiquinol-cytochrome c reductase complex assembly factor 2</i>
ENSMMUG00000004998	711238	DLGAP3	-1,24	3,84E-02	<i>DLG associated protein 3</i>
ENSMMUG00000007516	708068	CDCA4	0,53	3,85E-02	<i>cell division cycle associated 4</i>
ENSMMUG00000004865	100423274	N/A	0,59	3,86E-02	<i>DNA repair protein SWI5 homolog</i>
ENSMMUG000000021395	718781	HAUS5	0,68	3,87E-02	<i>HAUS augmin like complex subunit 5</i>
ENSMMUG00000008100	707788	IRF1	-0,53	3,87E-02	<i>interferon regulatory factor 1</i>
ENSMMUG00000014932	709352	MEGF8	0,52	3,87E-02	<i>multiple EGF like domains 8</i>
ENSMMUG00000018268	716837	RAG2	-1,16	3,87E-02	<i>recombination activating 2</i>
ENSMMUG000000045150	-	N/A	-0,74	3,89E-02	N/A
ENSMMUG00000014764	699042	WASF1	-0,79	3,93E-02	<i>WASP family member 1</i>
ENSMMUG00000003202	702024	IFIH1	-0,66	3,93E-02	<i>Interferon induced with helicase C domain 1</i>
ENSMMUG00000039944	711350	RASGRF2	-0,53	3,94E-02	<i>Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 2</i>
ENSMMUG00000003386	704379	LRRFIP1	-0,53	3,94E-02	<i>LRR binding FLII interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000016310	696367	CHD9	-0,54	3,95E-02	<i>chromodomain helicase DNA binding protein 9</i>
ENSMMUG00000047824	697905	NUP43	0,61	3,97E-02	<i>nucleoporin 43</i>
ENSMMUG00000000335	574288	TRIM5	-0,51	4,02E-02	<i>tripartite motif containing 5</i>
ENSMMUG000000004670	706420	WDR36	-0,52	4,05E-02	<i>WD repeat domain 36</i>
ENSMMUG00000040293	709133	LAMTOR3	-0,51	4,07E-02	<i>late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 3</i>
ENSMMUG00000013333	701273	DIRAS3	-3,39	4,07E-02	<i>DIRAS family GTPase 3</i>
ENSMMUG00000012842	703717	SETD1B	0,73	4,08E-02	<i>SET domain containing 1B, histone lysine methyltransferase</i>
ENSMMUG00000038480	703628	EIF4EBP1	-0,51	4,12E-02	<i>eukaryotic translation initiation Factor 4E Binding Protein 1</i>
ENSMMUG00000010161	696458	GPSM2	0,67	4,12E-02	<i>G protein signaling modulator 2</i>
ENSMMUG00000045898	-	N/A	-3,39	4,12E-02	N/A
ENSMMUG00000014132	718632	PRKACA	0,52	4,12E-02	<i>protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha</i>
ENSMMUG00000000866	694079	SCD5	0,65	4,16E-02	<i>Stearoyl-CoA desaturase 5</i>
ENSMMUG00000042262	720378	NOS1AP	0,96	4,17E-02	<i>nitric oxide synthase 1 adaptor protein</i>
ENSMMUG00000007013	701924	NPRL2	0,60	4,17E-02	<i>NPR2 like, GATOR1 complex subunit</i>
ENSMMUG00000014726	710904	ANK1	-0,82	4,17E-02	<i>ankyrin 1</i>
ENSMMUG00000003866	716918	TP53I13	0,55	4,17E-02	<i>tumor protein p53 inducible protein 13</i>
ENSMMUG00000005670	716899	RPS6KA2	-0,65	4,20E-02	<i>ribosomal protein S6 kinase A2</i>
ENSMMUG00000001226	702553	HMGCS1	-0,58	4,20E-02	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1</i>
ENSMMUG00000017745	697017	ANGPT1	-1,20	4,21E-02	<i>angiopoietin 1</i>
ENSMMUG00000017945	706521	SEPTIN12	-3,36	4,21E-02	<i>septin 12</i>
ENSMMUG000000004249	703762	MMP3	-0,79	4,21E-02	<i>matrix metallopeptidase 3</i>
ENSMMUG00000040975	100425348	KCNK15	-3,38	4,22E-02	<i>Potassium two pore domain channel subfamily K member 15</i>
ENSMMUG00000018057	714707	UMODL1	-1,74	4,25E-02	<i>uromodulin like 1</i>
ENSMMUG00000021780	704785	NFXL1	-0,70	4,26E-02	<i>nuclear transcription factor, X-box binding like 1</i>
ENSMMUG00000012511	695877	GNL3	-0,53	4,26E-02	<i>G protein nucleolar 3</i>
ENSMMUG00000029787	706792	LARS1	-0,53	4,26E-02	<i>leucyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000014376	701650	RBL1	0,53	4,26E-02	<i>RB transcriptional corepressor like 1</i>
ENSMMUG00000044472	716356	DDAH2	-0,54	4,26E-02	<i>dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2</i>
ENSMMUG00000034265	-	RF00100	-3,38	4,27E-02	<i>RN7SK pseudogene 230</i>
ENSMMUG00000020693	697612	RSL24D1	-0,51	4,29E-02	<i>ribosomal L24 domain containing 1</i>
ENSMMUG00000044627	700404	RASSF9	-0,94	4,31E-02	<i>Ras association domain family member 9</i>
ENSMMUG00000020648	698196	ACADS	0,52	4,33E-02	<i>acyl-CoA dehydrogenase short chain</i>
ENSMMUG00000006795	709237	DMGDH	-1,58	4,33E-02	<i>dimethylglycine dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000021515	712926	EPHX2	0,62	4,33E-02	<i>epoxide hydrolase 2</i>

Anexos

ENSMMUG00000022403	697438	LRRC32	-0,82	4,33E-02	<i>leucine rich repeat containing 32</i>
ENSMMUG00000013048	707769	JUP	-0,78	4,35E-02	<i>junction plakoglobin</i>
ENSMMUG00000017064	696246	ADAP1	2,20	4,35E-02	<i>ArfGAP with dual PH domains 1</i>
ENSMMUG00000039942	-	N/A	0,57	4,38E-02	N/A
ENSMMUG00000036646	114679808	LOC114679808	-3,36	4,38E-02	<i>U6 spliceosomal RNA</i>
ENSMMUG00000009600	693523	ADCY3	0,64	4,39E-02	<i>adenylate cyclase 3</i>
ENSMMUG00000011328	694357	CPEB1	-0,62	4,40E-02	<i>cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1</i>
ENSMMUG00000044603	714309	ZFP36L1	-0,52	4,40E-02	<i>ZFP36 ring finger protein like 1</i>
ENSMMUG00000001283	704206	TP53I3	-0,51	4,43E-02	<i>tumor protein p53 inducible protein 3</i>
ENSMMUG00000023543	100427126	NECAB3	0,76	4,43E-02	<i>N-terminal EF-hand calcium binding protein 3</i>
ENSMMUG00000015407	695779	PDLIM3	-0,66	4,43E-02	<i>PDZ and LIM domain 3</i>
ENSMMUG00000023678	703518	PLEKHG5	-0,77	4,43E-02	<i>pleckstrin homology and RhoGEF domain containing G5</i>
ENSMMUG00000008835	706037	PINK1	0,51	4,43E-02	<i>PTEN induced kinase 1</i>
ENSMMUG00000007540	716607	RHOBTB2	0,61	4,43E-02	<i>Rho related BTB domain containing 2</i>
ENSMMUG00000007052	706523	MMP15	0,72	4,47E-02	<i>matrix metalloproteinase 15</i>
ENSMMUG00000012469	722762	KIAA2013	0,52	4,48E-02	<i>KIAA2013</i>
ENSMMUG00000022037	713589	LDHD	-0,78	4,48E-02	<i>lactate dehydrogenase D</i>
ENSMMUG00000038237	-	N/A	-1,14	4,48E-02	N/A
ENSMMUG00000018611	698509	PKIA	-0,65	4,49E-02	<i>cAMP-dependent protein kinase inhibitor alpha</i>
ENSMMUG00000001172	693608	SOHLH2	-1,29	4,49E-02	<i>spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 2</i>
ENSMMUG00000004009	100429474	OPLAH	-0,58	4,50E-02	<i>5-oxoprolinase, ATP-hydrolysing</i>
ENSMMUG00000021393	705980	CAMK2G	0,53	4,50E-02	<i>calcium/calmodulin dependent protein kinase II gamma</i>
ENSMMUG00000000081	708981	PRKAR2A	0,51	4,50E-02	<i>protein kinase cAMP-dependent type II regulatory subunit alpha</i>
ENSMMUG00000020354	722218	SLC3A2	-0,48	4,52E-02	<i>solute carrier family 3 member 2</i>
ENSMMUG00000011156	613023	RHCE	1,68	4,53E-02	<i>Rh blood group, CcEe antigens</i>
ENSMMUG00000044958	706017	ADGRG6	-0,51	4,58E-02	<i>adhesion G protein-coupled receptor G6</i>
ENSMMUG00000018671	704442	CLDN16	-1,11	4,59E-02	<i>claudin 16</i>
ENSMMUG00000037594	-	N/A	-3,32	4,60E-02	<i>secreted protein</i>
ENSMMUG00000004851	695281	FGD4	-0,56	4,60E-02	<i>FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4</i>
ENSMMUG00000018036	106992831	ITGB1BP1	0,52	4,61E-02	<i>integrin subunit beta 1 binding protein 1</i>
ENSMMUG00000014218	714992	TCEANC2	0,69	4,61E-02	<i>transcription elongation factor A N-terminal and central domain containing 2</i>
ENSMMUG00000022181	710286	RPF1	-0,51	4,64E-02	<i>Ribosome production factor 1 homolog</i>
ENSMMUG00000015569	700156	ABCC10	0,51	4,65E-02	<i>ATP binding cassette subfamily C member 10</i>
ENSMMUG00000011874	705663	ENTPD6	0,60	4,65E-02	<i>Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 6</i>
ENSMMUG00000016905	711312	TTF2	0,52	4,65E-02	<i>transcription termination factor 2</i>
ENSMMUG00000044736	717999	WTIP	0,54	4,65E-02	<i>WT1 interacting protein</i>
ENSMMUG000000038082	708679	MT1M	0,64	4,68E-02	<i>Metallothionein 1M</i>
ENSMMUG000000037672	100427291	C12H2orf88	-1,36	4,68E-02	<i>chromosome 12 C2orf88 homolog</i>
ENSMMUG00000021055	705481	SQSTM1	-0,44	4,69E-02	<i>sequestosome 1</i>
ENSMMUG00000004663	700031	COLEC12	0,79	4,69E-02	<i>collectin subfamily member 12</i>
ENSMMUG00000018385	708284	RASSF8	-0,56	4,69E-02	<i>Ras association domain family member 8</i>
ENSMMUG00000003061	708504	CCDC80	-0,49	4,73E-02	<i>coiled-coil domain containing 80</i>
ENSMMUG00000002616	705975	CDKL1	-0,78	4,74E-02	<i>cyclin dependent kinase like 1</i>
ENSMMUG00000017906	718890	DNAJB1	0,51	4,77E-02	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B1</i>
ENSMMUG00000008830	719064	OXL1	0,76	4,77E-02	<i>Oxidoreductase like domain containing 1</i>
ENSMMUG00000021653	709492	AARS1	-0,51	4,78E-02	<i>alanyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000017834	695947	SGMS2	-0,51	4,78E-02	<i>sphingomyelin synthase 2</i>
ENSMMUG00000022140	708766	N/A	0,50	4,78E-02	<i>translation initiation factor IF-2-like</i>
ENSMMUG00000016224	701519	TARS1	-0,52	4,80E-02	<i>threonyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000001304	714952	TGFBR1	-0,53	4,80E-02	<i>transforming growth factor beta receptor 1</i>
ENSMMUG00000015970	696213	CCDC150	0,76	4,82E-02	<i>coiled-coil domain containing 150</i>
ENSMMUG00000046482	114671625	LOC114671625	0,75	4,82E-02	<i>U4atac minor spliceosomal RNA</i>
ENSMMUG00000015583	719047	NAP1L1	-0,51	4,84E-02	<i>nucleosome assembly protein 1 like 1</i>
ENSMMUG00000011206	710949	SLC9B1	-3,32	4,84E-02	<i>solute carrier family 9 member B1</i>
ENSMMUG00000020465	706988	PPP2R2B	0,59	4,86E-02	<i>protein phosphatase 2 regulatory subunit Bbeta</i>
ENSMMUG00000014778	716540	SLC16A7	-0,59	4,88E-02	<i>solute carrier family 16 member 7</i>
ENSMMUG00000009140	700239	TAF9	-0,50	4,89E-02	<i>TATA-box binding protein associated factor 9</i>
ENSMMUG00000009368	706412	AH1	-0,50	4,90E-02	<i>Abelson helper integration site 1</i>
ENSMMUG00000017421	709463	TSPAN2	-0,50	4,90E-02	<i>tetraspanin 2</i>
ENSMMUG00000005700	694301	BARD1	0,60	4,91E-02	<i>BRCA1 associated RING domain 1</i>
ENSMMUG00000001016	723811	APOBEC3H	-0,77	4,93E-02	<i>apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3H</i>
ENSMMUG00000015494	711465	MTSS1	-0,77	4,93E-02	<i>MTSS I-BAR domain containing 1</i>

ENSMMUG00000016549	708084	MMP9	-0,87	4,95E-02	<i>matrix metalloproteinase 9</i>
ENSMMUG00000043348	709916	PDZK1IP1	-1,01	4,96E-02	<i>PDZK1 interacting protein 1</i>
ENSMMUG00000045541	705099	RNF144B	-0,59	4,96E-02	<i>Ring finger protein 144B</i>
ENSMMUG00000005904	696707	ZHX3	0,54	4,96E-02	<i>zinc fingers and homeoboxes 3</i>
ENSMMUG00000020644	693657	CHRD2	-3,28	4,96E-02	<i>chordin like 2</i>
ENSMMUG00000043492	722133	C1R	-0,60	4,96E-02	<i>complement C1r</i>
ENSMMUG00000014100	720629	TUBGCP6	0,57	4,96E-02	<i>tubulin gamma complex associated protein 6</i>

Tabla A.7. Genes alterados por el tratamiento de 7KCh 15 μ M en células mRPE cuya modulación es revertida con el tratamiento conjunto de SA 10 μ M y 7KCh 15 μ M. Los valores de Log2FC y FDR corresponden a la comparación del tratamiento combinado con respecto al 7KCh en solitario. Valores de Log2FC positivos o negativos indican un incremento o disminución de la expresión del gen, respectivamente. FC, *Fold Change*; FDR, tasa de descubrimientos falsos.

ID Ensembl	ID NCBI	ID del Gen	Log2FC	FDR	Descripción del gen
ENSMMUG0000001618	693838	ATP6V0D2	-4,77	4,67E-60	<i>ATPase H+ transporting V0 subunit D2</i>
ENSMMUG00000012185	710832	ATF3	-2,36	2,29E-30	<i>activating transcription factor 3</i>
ENSMMUG0000000208	696275	NRG1	-2,28	4,08E-30	<i>neuregulin 1</i>
ENSMMUG00000011593	698962	RGCC	-3,57	1,62E-29	<i>regulator of cell cycle</i>
ENSMMUG0000000006	705927	NEURL3	-4,23	8,12E-28	<i>neutralized E3 ubiquitin protein ligase 3</i>
ENSMMUG00000019777	700193	IL1A	-3,07	7,81E-25	<i>interleukin 1 alpha</i>
ENSMMUG00000010189	696781	TMEM71	-2,68	5,16E-23	<i>transmembrane protein 71</i>
ENSMMUG00000001511	716533	KIF20A	2,00	1,62E-21	<i>kinesin family member 20A</i>
ENSMMUG00000009852	706568	CASP1	-2,10	4,20E-21	<i>caspase-1</i>
ENSMMUG00000014176	697677	CYTIP	-2,69	7,14E-21	<i>cytohesin 1 interacting protein</i>
ENSMMUG00000023801	697208	LCN2	-2,65	2,27E-19	<i>lipocalin 2</i>
ENSMMUG00000045506	700312	MAFF	-1,79	3,47E-19	<i>MAF bZIP transcription factor F</i>
ENSMMUG00000014430	715896	FOSB	-4,42	5,08E-19	<i>FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000041958	106997569	BHLHA15	-4,03	2,53E-18	<i>basic helix-loop-helix family member a15</i>
ENSMMUG00000019326	696664	CTH	-1,71	2,83E-18	<i>cystathionine gamma-lyase</i>
ENSMMUG00000007037	695317	UPP1	-1,71	3,54E-18	<i>uridine phosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000044653	716808	CLDN4	-2,58	6,60E-17	<i>claudin 4</i>
ENSMMUG00000008335	697884	SAT1	-1,60	1,42E-16	<i>spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1</i>
ENSMMUG00000003708	711783	PDE7B	-2,11	1,45E-16	<i>phosphodiesterase 7B</i>
ENSMMUG00000013290	714595	LURAP1L	-1,92	9,56E-16	<i>leucine rich adaptor protein 1 like</i>
ENSMMUG000000048596	702067	CXCL2	-2,07	1,94E-14	<i>C-X-C motif chemokine ligand 2</i>
ENSMMUG00000009223	718350	PPP1R15A	-1,53	2,09E-14	<i>protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A</i>
ENSMMUG00000006867	695451	MYPN	-2,62	2,88E-14	<i>myopalladin</i>
ENSMMUG00000006088	711169	KLF4	-2,12	3,03E-14	<i>Kruppel like factor 4</i>
ENSMMUG00000004504	574254	KITLG	-2,23	4,19E-14	<i>KIT ligand</i>
ENSMMUG00000004403	713160	ID1	1,46	6,12E-14	<i>inhibitor of DNA binding 1, HLH protein</i>
ENSMMUG000000020806	654489	ABCC9	-2,05	7,20E-14	<i>ATP binding cassette subfamily C member 9</i>
ENSMMUG00000019157	697232	ASNS	-1,42	8,22E-14	<i>asparagine synthetase (glutamine-hydrolyzing)</i>
ENSMMUG00000008869	704130	TNFAIP3	-1,77	2,26E-13	<i>TNF alpha induced protein 3</i>
ENSMMUG00000020157	695271	GBP6	-1,94	3,77E-12	<i>guanylate binding protein family member 6</i>
ENSMMUG00000015329	715186	MX1	-2,29	4,73E-12	<i>MX dynamin like GTPase 1</i>
ENSMMUG00000003721	716386	KLF15	-2,49	1,07E-11	<i>Kruppel like factor 15</i>
ENSMMUG00000011868	706387	PSAT1	-1,28	1,93E-11	<i>phosphoserine aminotransferase 1</i>
ENSMMUG00000010927	694699	TNFAIP6	-2,04	2,54E-11	<i>TNF alpha induced protein 6</i>
ENSMMUG00000016040	694168	RND3	-1,27	2,64E-11	<i>Rho family GTPase 3</i>
ENSMMUG00000023089	713480	PHGDH	-1,46	2,64E-11	<i>phosphoglycerate dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000012600	714636	TRIB3	-1,23	1,93E-10	<i>tribbles pseudokinase 3</i>
ENSMMUG00000019983	705819	IL6	-2,28	1,16E-09	<i>interleukin 6</i>
ENSMMUG00000005947	100430343	SAMD11	1,33	2,24E-09	<i>sterile alpha motif domain containing 11</i>
ENSMMUG00000016938	703441	DFNA5	-1,21	2,60E-09	<i>gasdermin E</i>
ENSMMUG00000019996	704577	ENC1	1,21	2,90E-09	<i>ectodermal-neural cortex 1</i>
ENSMMUG00000023257	704757	NFIL3	-1,41	4,91E-09	<i>nuclear factor, interleukin 3 regulated</i>
ENSMMUG00000042454	719036	PHLDA1	-1,15	4,91E-09	<i>pleckstrin homology like domain family A member 1</i>
ENSMMUG00000008033	702624	IFRD1	-1,16	6,55E-09	<i>interferon related developmental regulator 1</i>
ENSMMUG00000000947	694488	MSC	-1,16	6,56E-09	<i>musculin</i>
ENSMMUG00000022481	678694	CYP1A1	-2,54	7,50E-09	<i>cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1</i>
ENSMMUG00000015158	702346	SLC6A9	-1,32	8,81E-09	<i>solute carrier family 6 member 9</i>
ENSMMUG00000010601	100423556	PRG2	-1,58	8,81E-09	<i>proteoglycan 2, pro eosinophil major basic protein</i>
ENSMMUG00000032156	716086	C3AR1	-1,53	1,20E-08	<i>complement C3a receptor 1</i>
ENSMMUG00000009289	100423684	CBS	-1,47	1,20E-08	<i>cystathionine beta-synthase</i>
ENSMMUG00000001819	700141	ISG15	-1,32	1,29E-08	<i>ISG15 ubiquitin like modifier</i>
ENSMMUG00000000567	710152	BAMBI	1,20	2,30E-08	<i>BMP and activin membrane bound inhibitor</i>
ENSMMUG00000006269	714547	CSTA	-2,05	3,69E-08	<i>cystatin A</i>
ENSMMUG00000009084	700147	TM6SF1	-2,72	3,98E-08	<i>transmembrane 6 superfamily member 1</i>
ENSMMUG00000019993	716904	SESN2	-1,05	1,35E-07	<i>sestrin 2</i>
ENSMMUG00000045219	713191	CEBPB	-1,20	1,58E-07	<i>CCAAT enhancer binding protein beta</i>
ENSMMUG00000017169	696896	FAM107B	-1,33	1,58E-07	<i>family with sequence similarity 107 member B</i>
ENSMMUG00000011845	710479	HK2	-1,09	2,31E-07	<i>hexokinase 2</i>
ENSMMUG00000016848	699062	SLCO4A1	-1,06	2,38E-07	<i>solute carrier organic anion transporter family member 4A1</i>

ENSMMUG00000013610	700907	ETV5	-1,04	2,50E-07	<i>ETS variant transcription factor 5</i>
ENSMMUG00000022873	100424017	SERPINB8	-1,19	2,75E-07	<i>serpin family B member 8</i>
ENSMMUG00000007090	698689	DOK5	-1,10	2,90E-07	<i>docking protein 5</i>
ENSMMUG00000019992	694786	GRB10	-1,63	3,32E-07	<i>growth factor receptor bound protein 10</i>
ENSMMUG00000008140	713082	SGK1	-1,01	4,12E-07	<i>serum/glucocorticoid regulated kinase 1</i>
ENSMMUG00000000265	698341	ADAMTS9	-1,34	5,22E-07	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 9</i>
ENSMMUG00000039576	-	N/A	-1,00	6,78E-07	N/A
ENSMMUG00000013797	574376	GFPT1	-1,01	8,26E-07	<i>glutamine--fructose-6-phosphate transaminase 1</i>
ENSMMUG00000019849	718330	BMP2	-1,30	9,44E-07	<i>bone morphogenetic protein 2</i>
ENSMMUG00000002052	722211	SPSB1	-1,22	9,48E-07	<i>splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1</i>
ENSMMUG00000004577	574209	VEGFA	-0,97	1,15E-06	<i>vascular endothelial growth factor A</i>
ENSMMUG00000009914	694572	SMAD9	1,30	1,82E-06	<i>SMAD family member 9</i>
ENSMMUG00000013059	694839	GPR180	-0,97	1,83E-06	<i>G protein-coupled receptor 180</i>
ENSMMUG00000020608	716146	ABCA1	-0,96	3,65E-06	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
ENSMMUG00000040573	702789	PMAIP1	-1,13	5,38E-06	<i>phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1</i>
ENSMMUG00000001952	717169	SRGAP1	-1,31	5,76E-06	<i>SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1</i>
ENSMMUG00000001031	716821	ABHD5	-0,91	7,26E-06	<i>abhydrolase domain containing 5, lysophosphatidic acid acyltransferase</i>
ENSMMUG00000002517	707878	PTPDC1	-2,16	9,59E-06	<i>protein tyrosine phosphatase domain containing 1</i>
ENSMMUG00000021590	714922	PCK2	-0,96	1,12E-05	<i>phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, mitochondrial</i>
ENSMMUG00000021759	693459	TRIB1	-1,01	1,20E-05	<i>tribbles pseudokinase 1</i>
ENSMMUG00000043586	710290	ID3	0,93	1,21E-05	<i>inhibitor of DNA binding 3, HLH protein</i>
ENSMMUG00000007419	574136	FGF2	-1,01	1,21E-05	<i>fibroblast growth factor 2</i>
ENSMMUG00000041399	712948	UBAP1L	-2,03	1,26E-05	<i>ubiquitin associated protein 1 like</i>
ENSMMUG00000002933	699472	NR1D1	-1,30	1,33E-05	<i>nuclear receptor subfamily 1 group D member 1</i>
ENSMMUG00000010514	714045	SLC6A20	0,92	1,37E-05	<i>solute carrier family 6 member 20</i>
ENSMMUG00000014219	714549	OSGIN1	-1,04	1,47E-05	<i>oxidative stress induced growth inhibitor 1</i>
ENSMMUG00000005217	703193	HSPA5	-0,86	1,69E-05	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 5</i>
ENSMMUG00000012895	715182	PYCR1	-0,92	2,08E-05	<i>pyrroline-5-carboxylate reductase 1</i>
ENSMMUG00000011999	702135	SLC38A1	-0,87	2,97E-05	<i>solute carrier family 38 member 1</i>
ENSMMUG00000048076	716650	TNFRSF10B	-0,88	2,97E-05	<i>TNF receptor superfamily member 10b</i>
ENSMMUG00000022163	716843	SLC1A5	-0,86	3,18E-05	<i>solute carrier family 1 member 5</i>
ENSMMUG00000018907	706226	ERFE	-1,12	3,39E-05	<i>erythroferrone</i>
ENSMMUG00000017232	708120	BMPER	-1,37	3,56E-05	<i>BMP binding endothelial regulator</i>
ENSMMUG00000045851	-	N/A	-0,86	4,54E-05	N/A
ENSMMUG00000007659	717375	XPOT	-0,87	4,68E-05	<i>exportin for tRNA</i>
ENSMMUG00000030046	100430357	FNIP2	-0,86	5,00E-05	<i>folliculin interacting protein 2</i>
ENSMMUG00000005742	714333	CDCP1	-0,99	5,23E-05	<i>CUB domain containing protein 1</i>
ENSMMUG00000009063	715887	ETS2	-0,84	5,27E-05	<i>ETS proto-oncogene 2, transcription factor</i>
ENSMMUG00000018192	704014	RORA	-1,24	5,41E-05	<i>RAR related orphan receptor A</i>
ENSMMUG00000009238	711893	IL1RL1	-1,43	5,80E-05	<i>interleukin 1 receptor like 1</i>
ENSMMUG00000041498	700583	TRAF1	-0,92	5,92E-05	<i>TNF receptor associated factor 1</i>
ENSMMUG00000016223	716497	MYCL	-1,11	8,82E-05	<i>MYCL proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
ENSMMUG00000023265	641446	AKAP12	-0,82	9,82E-05	<i>A-kinase anchoring protein 12</i>
ENSMMUG00000031911	700569	KRT18	-0,83	1,03E-04	<i>keratin 18</i>
ENSMMUG00000014542	705007	CHAC1	-1,06	1,17E-04	<i>ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1</i>
ENSMMUG00000006127	704322	CEBPG	-0,87	1,23E-04	<i>CCAAT enhancer binding protein gamma</i>
ENSMMUG00000019072	719553	DAAM2	0,81	1,55E-04	<i>dishevelled associated activator of morphogenesis 2</i>
ENSMMUG00000044497	-	C15orf48	-1,21	1,55E-04	<i>chromosome 15 open reading frame 48</i>
ENSMMUG00000019850	716840	ALOXE3	-1,78	1,56E-04	<i>arachidonate lipoxygenase 3</i>
ENSMMUG00000021837	695046	SARS1	-0,82	1,69E-04	<i>seryl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000040972	699287	KCNK3	1,24	2,31E-04	<i>potassium two pore domain channel subfamily K member 3</i>
ENSMMUG00000017327	719781	SLAMF7	-2,39	2,59E-04	<i>SLAM family member 7</i>
ENSMMUG00000012010	712208	TMEM39A	-0,79	2,61E-04	<i>transmembrane protein 39A</i>
ENSMMUG00000010594	707535	PTGFR	-0,99	2,96E-04	<i>prostaglandin F receptor</i>
ENSMMUG00000006971	708716	ARF3	-0,93	3,22E-04	<i>ADP ribosylation factor 3</i>
ENSMMUG00000014952	716115	NUP210L	-0,98	3,51E-04	<i>Nucleoporin 210 like</i>
ENSMMUG00000019126	704183	PNP	-0,76	3,65E-04	<i>purine nucleoside phosphorylase</i>
ENSMMUG00000013407	707778	ADAMTS1	-0,95	4,34E-04	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1</i>
ENSMMUG00000021189	-	RF02216	-1,06	4,70E-04	N/A
ENSMMUG00000015817	712579	TMTC1	0,77	5,14E-04	<i>transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherins 1</i>
ENSMMUG00000016418	717683	CBX4	-0,79	5,80E-04	<i>chromobox 4</i>

ENSMMUG00000009739	714974	MTHFD2	-0,77	6,06E-04	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase</i>
ENSMMUG00000016074	100428736	LFNG	1,19	7,22E-04	<i>LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
ENSMMUG00000011294	106994738	LSR	-0,72	8,12E-04	<i>lipolysis stimulated lipoprotein receptor</i>
ENSMMUG00000010531	710295	PTHLH	-1,81	8,80E-04	<i>parathyroid hormone like hormone</i>
ENSMMUG00000004719	697526	GARS1	-0,73	8,95E-04	<i>glycyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000000664	699700	RRAS2	-0,74	9,23E-04	<i>RAS related 2</i>
ENSMMUG00000007798	708098	CLMP	-1,30	1,04E-03	<i>CXADR like membrane protein</i>
ENSMMUG00000012223	707321	BCAT1	-1,00	1,04E-03	<i>branched chain amino acid transaminase 1</i>
ENSMMUG00000021785	714433	SHMT2	-0,70	1,08E-03	<i>serine hydroxymethyltransferase 2</i>
ENSMMUG00000018053	714759	ZBTB21	-0,71	1,08E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 21</i>
ENSMMUG00000013640	701797	ZBTB43	-0,72	1,13E-03	<i>zinc finger and BTB domain containing 43</i>
ENSMMUG00000014498	718092	CACNA1E	-1,24	1,26E-03	<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha1 E</i>
ENSMMUG00000019974	695872	NARS1	-0,71	1,29E-03	<i>asparaginyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000005875	714506	HSPA9	-0,66	1,33E-03	<i>heat shock protein family A (Hsp70) member 9</i>
ENSMMUG00000003292	713556	SLC38A10	0,71	1,33E-03	<i>solute carrier family 38 member 10</i>
ENSMMUG00000019018	714733	SMAD6	0,94	1,36E-03	<i>SMAD family member 6</i>
ENSMMUG00000017631	697555	NA	-0,77	1,45E-03	<i>secreted protein</i>
ENSMMUG00000022066	712825	UTP25	-0,78	1,45E-03	<i>UTP25 small subunit processor component</i>
ENSMMUG00000007906	712377	CDC42EP3	-0,72	1,51E-03	<i>CDC42 effector protein 3</i>
ENSMMUG00000018058	100423477	ABCG1	-0,73	1,54E-03	<i>ATP binding cassette subfamily G member 1</i>
ENSMMUG00000013865	100428969	SLC25A47	-0,71	1,54E-03	<i>solute carrier family 25 member 47</i>
ENSMMUG00000012634	701668	GTF2F2	-0,69	1,57E-03	<i>general transcription factor IIF subunit 2</i>
ENSMMUG00000016294	100423232	SYCP2	-1,02	1,87E-03	<i>synaptonemal complex protein 2</i>
ENSMMUG00000019270	717688	MTO1	-0,69	1,93E-03	<i>mitochondrial tRNA translation optimization 1</i>
ENSMMUG00000010147	702619	PLA2G15	0,82	2,04E-03	<i>phospholipase A2 group XV</i>
ENSMMUG000000042787	-	N/A	-2,55	2,04E-03	<i>N/A</i>
ENSMMUG000000040286	-	N/A	1,10	2,16E-03	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000018116	718580	JAG1	-0,89	2,17E-03	<i>jagged canonical Notch ligand 1</i>
ENSMMUG00000005778	722918	FOXC1	-1,03	2,63E-03	<i>forkhead box C1</i>
ENSMMUG000000041773	701009	FABP5	-0,66	2,80E-03	<i>fatty acid binding protein 5</i>
ENSMMUG00000008094	714290	DUSP4	-1,00	3,49E-03	<i>dual specificity phosphatase 4</i>
ENSMMUG00000008890	700913	GTPBP2	-0,67	3,67E-03	<i>GTP binding protein 2</i>
ENSMMUG00000000511	706502	CARS1	-0,64	4,11E-03	<i>cysteinyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG000000019514	720116	UAP1	-0,67	4,24E-03	<i>UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1</i>
ENSMMUG00000000123	703448	NHSL1	-0,86	4,27E-03	<i>NHS like 1</i>
ENSMMUG00000021074	100429172	RASGEF1B	-0,88	4,27E-03	<i>RasGEF domain family member 1B</i>
ENSMMUG00000004628	677705	IARS1	-0,63	4,28E-03	<i>isoleucyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000003587	574146	KLRC1	-1,33	5,12E-03	<i>killer cell lectin like receptor C1</i>
ENSMMUG00000008539	696043	UROS	0,63	5,47E-03	<i>uroporphyrinogen III synthase</i>
ENSMMUG000000014175	705836	SPRY4	-0,90	5,78E-03	<i>sprouty RTK signaling antagonist 4</i>
ENSMMUG00000003585	694836	ALG5	-0,66	6,95E-03	<i>ALG5 dolichyl-phosphate beta-glucosyltransferase</i>
ENSMMUG00000015185	717751	ERN1	-0,66	7,18E-03	<i>endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1</i>
ENSMMUG00000008653	106993191	FOSL1	-0,69	7,18E-03	<i>FOS like 1, AP-1 transcription factor subunit</i>
ENSMMUG00000006548	710668	KIAA1549	0,80	7,94E-03	<i>KIAA1549</i>
ENSMMUG00000001048	714223	EAF2	-0,81	8,77E-03	<i>ELL associated factor 2</i>
ENSMMUG00000011209	698147	BICDL1	0,70	9,15E-03	<i>BICD family like cargo adaptor 1</i>
ENSMMUG000000007400	716629	SIAH1	-0,63	9,25E-03	<i>siah E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
ENSMMUG00000001005	712432	DDX21	-0,61	9,78E-03	<i>DEXD-box helicase 21</i>
ENSMMUG00000013531	697448	IPO5	-0,58	1,09E-02	<i>importin 5</i>
ENSMMUG00000008003	696086	LRRC8C	-0,59	1,17E-02	<i>leucine rich repeat containing 8 VRAC subunit C</i>
ENSMMUG00000020365	711107	ARHGAP18	-0,61	1,18E-02	<i>Rho GTPase activating protein 18</i>
ENSMMUG00000009833	714611	SHC4	-1,12	1,22E-02	<i>SHC adaptor protein 4</i>
ENSMMUG00000020147	694328	CSRNP1	-0,68	1,26E-02	<i>cysteine and serine rich nuclear protein 1</i>
ENSMMUG00000002116	710579	BTG3	-0,59	1,29E-02	<i>BTG anti-proliferation factor 3</i>
ENSMMUG00000004020	718252	FUT1	-1,23	1,30E-02	<i>fucosyltransferase 1 (H blood group)</i>
ENSMMUG00000010813	709873	GTPBP4	-0,58	1,36E-02	<i>GTP binding protein 4</i>
ENSMMUG00000015774	712300	NPM3	-0,58	1,47E-02	<i>nucleophosmin/nucleoplasmin 3</i>
ENSMMUG00000024570	114677864	LOC114677864	-1,22	1,58E-02	<i>small nucleolar RNA SNORA70</i>
ENSMMUG000000039960	-	N/A	-1,62	1,70E-02	<i>N/A</i>
ENSMMUG00000022394	613027	EGFR	-0,56	1,98E-02	<i>epidermal growth factor receptor</i>
ENSMMUG000000018773	721985	TM7SF2	0,58	2,08E-02	<i>transmembrane 7 superfamily member 2</i>
ENSMMUG00000003273	714568	BCAM	0,62	2,27E-02	<i>basal cell adhesion molecule (Lutheran blood group)</i>
ENSMMUG00000029011	695825	UBXN8	-0,70	2,29E-02	<i>UBX domain protein 8</i>
ENSMMUG00000020839	710575	SEPHS2	-0,65	2,33E-02	<i>selenophosphate synthetase 2</i>
ENSMMUG00000003288	716305	GPT2	-0,64	2,35E-02	<i>glutamic--pyruvic transaminase 2</i>

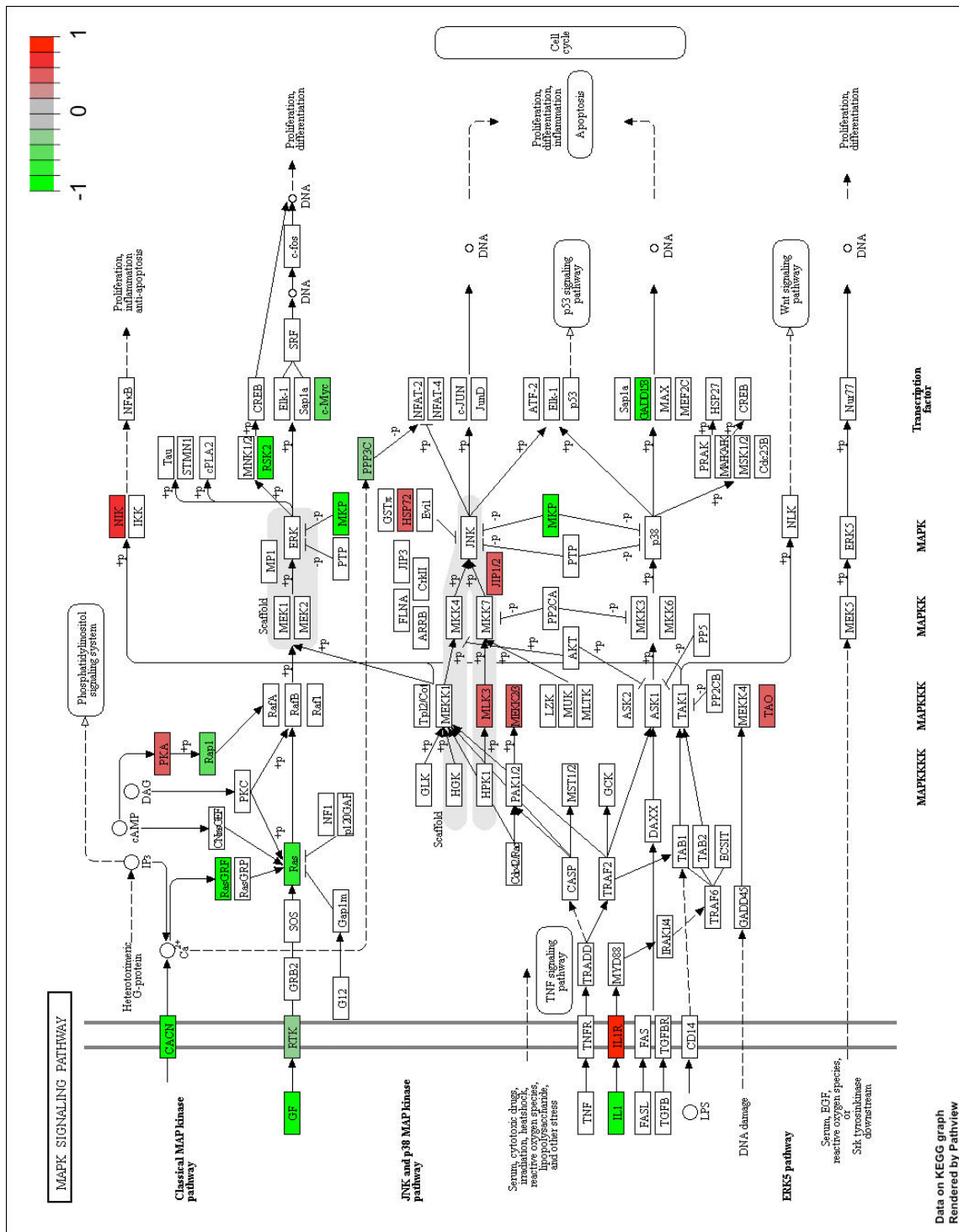
ENSMMUG00000020408	697864	HPGD	0,80	2,48E-02	<i>15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase</i>
ENSMMUG00000004706	719535	IGSF9	0,57	2,49E-02	<i>immunoglobulin superfamily member 9</i>
ENSMMUG00000009012	701159	FAM3A	0,56	2,50E-02	<i>FAM3 metabolism regulating signaling molecule A</i>
ENSMMUG00000022060	711684	ARHGAP9	-1,86	2,55E-02	<i>Rho GTPase activating protein 9</i>
ENSMMUG00000014601	694626	MYC	-0,56	2,55E-02	<i>MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
ENSMMUG00000019774	705222	MTHFD1L	-0,54	2,72E-02	<i>methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1 like</i>
ENSMMUG00000023225	697311	E2F6	-0,69	2,83E-02	<i>E2F transcription factor 6</i>
ENSMMUG00000013848	708839	FUT8	0,57	3,03E-02	<i>fucosyltransferase 8</i>
ENSMMUG00000013984	722653	ABLIM2	0,81	3,15E-02	<i>actin binding LIM protein family member 2</i>
ENSMMUG00000009112	574360	TLR4	-0,80	3,17E-02	<i>toll like receptor 4</i>
ENSMMUG00000015917	705879	ST6GALNAC4	-0,56	3,23E-02	<i>ST6 N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 4</i>
ENSMMUG00000030891	707715	HYOU1	-0,53	3,42E-02	<i>hypoxia up-regulated 1</i>
ENSMMUG00000016290	720812	WWC3	0,52	3,46E-02	<i>WWC family member 3</i>
ENSMMUG00000010685	694179	SPCS2	-0,53	3,47E-02	<i>signal peptidase complex subunit 2</i>
ENSMMUG00000017946	706735	ROGDI	0,52	3,68E-02	<i>rogdi atypical leucine zipper</i>
ENSMMUG00000015968	708602	CMPK2	-0,89	3,70E-02	<i>cytidine/uridine monophosphate kinase 2</i>
ENSMMUG00000023390	706829	TAX1BP3	0,53	3,77E-02	N/A
ENSMMUG00000008100	707788	IRF1	-0,53	3,87E-02	<i>interferon regulatory factor 1</i>
ENSMMUG00000038480	703628	EIF4EBP1	-0,51	4,12E-02	N/A
ENSMMUG00000042262	720378	NOS1AP	0,96	4,17E-02	<i>nitric oxide synthase 1 adaptor protein</i>
ENSMMUG00000005670	716899	RPS6KA2	-0,65	4,20E-02	<i>ribosomal protein S6 kinase A2</i>
ENSMMUG00000012511	695877	GNL3	-0,53	4,26E-02	<i>G protein nucleolar 3</i>
ENSMMUG00000011328	694357	CPEB1	-0,62	4,40E-02	<i>cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1</i>
ENSMMUG00000001283	704206	TP53I3	-0,51	4,43E-02	<i>tumor protein p53 inducible protein 3</i>
ENSMMUG00000001172	693608	SOHLH2	-1,29	4,49E-02	<i>spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 2</i>
ENSMMUG00000020354	722218	SLC3A2	-0,48	4,52E-02	<i>solute carrier family 3 member 2</i>
ENSMMUG00000021653	709492	AARS1	-0,51	4,78E-02	<i>alanyl-tRNA synthetase 1</i>
ENSMMUG00000001618	693838	ATP6V0D2	-4,77	4,67E-60	<i>ATPase H+ transporting V0 subunit D2</i>

FE DE ERRATAS

Se ha detectado el siguiente error en la tesis doctoral de Ana Pariente Delgado titulada "Mecanismo de acción del 7-Ketocolesterol y el Ácido Estercúlico en células del epitelio pigmentario de la retina", y depositada en la Universidad de La Rioja el 28 de marzo de 2023:

Página 105, Figura R.36:

La imagen que aparece es errónea, aunque el pie de figura es correcto. En su lugar debería aparecer la siguiente imagen:



FE DE ERRATAS

Se ha detectado el siguiente error en la tesis doctoral de Ana Pariente Delgado titulada “Mecanismo de acción del 7-Ketocolesterol y el Ácido Estercúlico en células del epitelio pigmentario de la retina”, y depositada en la Universidad de La Rioja el 28 de marzo de 2023:

Página 105, Figura R.36:

La imagen que aparece es errónea, aunque el pie de figura es correcto. En su lugar debería aparecer la siguiente imagen:

