



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Metasíntesis de las implicaciones
metabólicas de las terapias para el
tratamiento de la Leucemia Linfoblástica
Aguda**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:
ALINE RUIZ LÓPEZ

ASESOR:
Dr. Raúl Sampieri Cabrera
COASESOR
Dr. Gustavo López Toledo

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE VOTOS APROBATORIOS



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



VOTO APROBATORIO
UNAM
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN
DE TITULACIÓN de la FES Cuautitlán.

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN ALDERRAMA BRAVO

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional**.

Metasíntesis de las implicaciones metabólicas de las terapias para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

Que presenta la pasante: **Aline Ruiz López**

Con número de cuenta: **313345773** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Octubre de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Juan Manuel Aceves Hernández	
VOCAL	M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
SECRETARIO	Dr. Raúl Sampieri Cabrera	
1er. SUPLENTE	M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	
2do. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

Aline Ruiz López

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Rocelia y Mariano quienes son los amores de mi vida, por educarme con tanto amor y dedicación, con los valores que siempre he tomado y tomaré en cuenta. Nunca me cansaré de agradecerles por que han sido magníficos seres humanos y un gran ejemplo a seguir. A mi amado hermano David quien ha sido mi compañero y mejor amigo durante toda mi vida.

A mi alma mater la Universidad Nacional Autónoma de México, a mi amado CCH Azcapotzalco y a mi querida FES Cuautitlán, las cuales no solo me brindaron educación de calidad, si no me dieron los mejores momentos y personas de mi vida.

A mis asesores el Dr Raul Sampieri Cabrera y Dr. Gustavo Lòpez Toledo por su paciencia y compromiso con el presente trabajo. Agradezco a la Licenciada Ana Luisa Arredondo Martínez por su apoyo técnico en la búsqueda y selección de información para este trabajo.

A mis amigos, Karla mi mejor amiga, mi alma gemela, muchas gracias por todos estos años de amistad, por quedarte y por existir; a Viri siempre has sabido escucharme, aconsejarme y ser amorosa. Alma mi primera amiga en la FESC, siempre has estado en los mejores y peores momentos, brindándome tu apoyo y amor a tu

manera, de verdad muchas gracias. A Paty siempre me ayudaste de todas las maneras posibles, me animaste cuando ya no podía continuar, gracias por brindarme tu amistad. A David por todas esas platicas profundas en el transporte, gracias por escucharme.

A mis primos Adal, Gus, Rulo y Efrén, porque siempre me dieron ánimos, sus mejores deseos y me inspiraron a continuar con nuestro pequeño legado por la FESC. A Gus y a Rulo por siempre mis ejemplos a seguir, por todo lo que han hecho por mi, por cuidarme, no me alcanzaría la vida para agradecerles.

Para mis hermanos Adal y Karla, no hay día que no los extrañe, siempre vivirán en mi corazón, los amo.

Por último, gracias a dios por poner a las personas correctas en mi camino, espero que permanezcan por mucho tiempo en mi vida.

ÍNDICE

HOJA DE VOTOS APROBATORIOS.....	2
AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ÍNDICE DE TABLAS	11
ABREVIATURAS.....	12
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	17
1. INTRODUCCIÓN	18
2. OBJETIVO GENERAL.....	20
3. OBJETIVOS PARTICULARES	20
4. HIPÓTESIS.....	21
5. JUSTIFICACIÓN	22
6. MARCO TEORICO.....	23
6.1. ¿Qué es el cáncer?.....	23
6.2. Leucemia Linfoblástica Aguda (Generalidades)	23
6.2.1.Sangre	23
6.2.2.Mecanismos que regulan la LLA	24
6.2.3.Signos y síntomas de la LLA	26
6.2.4.Diagnóstico.....	27
6.2.5.Tratamiento en pacientes infantiles	28

6.2.5.1 Tratamiento de mantenimiento en la LLA	29
6.3. Mitocondria.....	37
6.3.1.Estructura de la mitocondria	37
6.3.2.Membrana externa.....	38
6.3.3.Membrana interna	39
6.3.4.Matriz mitocondrial.....	39
6.3.5.Generación de energía.....	39
6.3.6.Fosforilación oxidativa.....	41
6.3.7.Cadena de electrones	43
6.3.8.Quimiósmosis	47
6.3.9.ATP sintasa.....	48
6.4. Reacciones adversas asociadas a la quimioterapia	50
6.4.1.Daño mitocondrial.....	51
6.4.2.Estrés oxidante	52
6.4.3.Mitocondria y Síndrome metabólico	55
6.4.4.Efecto Warburg	56
6.4.5.Tipos de muerte celular	57
6.4.5.1. Apoptosis	57
6.4.5.2. Necrosis	60
6.4.5.3. Autofagia	61

7. METODOLOGÍA	63
7.1. Revisión bibliográfica.....	63
7.2. Análisis bioinformático (Expresión génica).....	65
8. RESULTADOS.....	67
8.1. Búsqueda bibliográfica sobre las relaciones de la administración de MP o MTX en el desarrollo de síndrome metabólico	67
8.2. Análisis bioinformático de la expresión diferencial de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP o MTX e identificación de procesos funcionales alterados.....	72
9. DISCUSIÓN	85
9.1. Relación entre la administración de MP o MTX y el desarrollo de síndrome metabólico	85
9.2. Procesos funcionales identificados en células de pacientes con LLA posterior a la administración de MP o HDMTX (Análisis <i>in silico</i>).....	91
10. CONCLUSIONES	102
11. MATERIAL SUPLEMENTARIO	103
12. REFERENCIAS.....	242

ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1.** Células de Leucemia Linfoblástica Aguda.....25
- **Figura 2.** Metabolismos de la 6-Mercaptopurina.....31
- **Figura 3.** Mecanismo de acción antitumoral del Metotrexato...34
- **Figura 4.** Estructura de la mitocondria eucariota.....38
- **Figura 5.** Metabolismo energético en la mitocondria.....41
- **Figura 6.** Fosforilación oxidativa.....42
- **Figura 7.** Cadena Respiratoria.....47
- **Figura 8.** Estructura de la ATPasa.....49
- **Figura 9.** Mecanismo de cambio de unión en la síntesis de ATP.....50
- **Figura 10.** Generación de radicales libres del oxígeno.....54
- **Figura 11.** Esquema de las principales vías de señalización que conducen a la apoptosis o supervivencia de las células.....59
- **Figura 12.** Mecanismo general de la necrosis.....60
- **Figura 13.** Mecanismo general de la Autofagia.....62
- **Figura 14.** Homogenización de datos de expresión derivados del arreglo de expresión a partir de células de pacientes con LLA previas y posterior al tratamiento con mercaptopurina (1 g/m² IV).....73
- **Figura 15.** Homogenización de datos de expresión derivados del arreglo de expresión a partir de células de pacientes con LLA previas y posterior al tratamiento con metotrexato (1 g/m² IV)..73

- **Figura 16.** Gráfico de volcán de los genes expresados diferencialmente (DEG), regulados al alza y a la baja al comparar muestras de células con LLA previas al tratamiento con MP y posterior al tratamiento con MP.....75
- **Figura 17.** Gráfico de volcán de los genes expresados diferencialmente (DEG), regulados al alza y a la baja al comparar muestras de células con LLA previas al tratamiento con HDMTX y posterior al tratamiento con HDMTX.....75
- **Figura 18.** Interactoma de genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con mercaptopurina.....80
- **Figura 19.** Interactoma de genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con alta dosis de metotrexato.....81
- **Figura 20.** Diagramas de flujos de terminaciones GO para la búsqueda de procesos funcionales a partir de un perfil de expresión proteica.....82
- **Figura 21.** Genes y procesos alterados en el perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP.....83
- **Figura 22.** Genes y procesos alterados en el perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX.....84
- **Figura suplementaria 1.** Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a fosforilación oxidativa (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP.....236

- **Figura suplementaria 2.** Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a despolarización de membrana mitocondrial (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP.....237
- **Figura suplementaria 3.** Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a homeostasis de carbohidratos (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP.....238
- **Figura suplementaria 4.** Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a fosforilación oxidativa (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX.....239
- **Figura suplementaria 5.** Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a despolarización de membrana mitocondrial (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX.....240
- **Figura suplementaria 6.** Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a homeostasis de carbohidratos (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX.....241

ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Numero de artículos analizados en la búsqueda bibliográfica.....68
- **Tabla 2.** Síntesis de hallazgos principales.....69
- **Tabla suplementaria 1.** Genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con mercaptopurina.....117
- **Tabla suplementaria 2.** Genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con alta dosis de metotrexato.....164

ABREVIATURAS

Abreviatura	Nombre	Abreviatura	Nombre
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda	CoQ	Ubiquinona
GEO2	Gene Expression Omnibus 2	FMN	Mononucleótido de flavina
Notch1	Receptor de Notch 1	CoQH₂	Ubiquinona reducida
IL-7	Interleucina 7	Fe	Hierro
IL-7R	Receptor de Interleucina 7	S	Azufre
pre-TCR	Receptor de antígeno de pre-células T	O₂	Superóxido
AZA	Azatioprina	H⁺	Hidrogeno ion
6-MP	6-Mercaptopurina	H₂O	Agua
XO	Xantina Oxidasa	Cu²⁺	Cobre ion
TPMT	Tiopurin-metil-transferasa	NADH	Nicotamida adenina dinucleótico reducida
HPRT	Hipoxantina fosforribosil-transferasa	CTE	Cadena de transporte de electrones
6-TGN	6- tioguanina nucleótidos	Pi	Fosforo inorganico
IMPDH	Inosina-monofosfato dehidrogenasa	OH⁻	Hidróxido
6-MMPR	6- metilmercaptopurina ribonucleotido	F₀	Dominio membranal
6-TG	6-tioguanina	F₁	Dominio extrínseco de membrana
MTG	Nucleótidos metilados de tioguanina	SOD	Super oxido dismutasa

ADN	Ácido desoxirribonucleico	GPx	Glutación peroxidasa
DHFR	Dihidrofolato reductasa	H₂O₂	Peróxido de hidrogeno
TH₄	Tetrahidrofolato	ERO	Especies reactivas de oxígeno
TH₂	Dihidrofolato	NK	Natural Killer
ARN	Ácido ribonucleico	CD8	Cumulo de diferenciación 8
5,10CH₂FH₄	5,10-metil-tetrahidrofolato	M1	Estado proinflamatorio
AICAR	Icoadenosín-imidazol-carboxamida-ribonucleótido	SM	Síndrome metabólico
CAR	Formaimido-imidazol-carboxamida-ribonucleótido	PPP	Vía de la pentosa fosfato
dTMP	desoxitimidina monofosfato	BAX	Proteína X asociada a Bcl-2
FAI	Desoxiuridina monofosfato	Apaf-1	Factor 1 activador de proteasas apoptóticas
MTX Glu(n):	Metotrexato poliglutamato	TNF	Factor de necrosis tumoral
Ca²⁺	Calcio iónico	Atg5	Proteína relacionada con la autofagia 5
NAD	Nicotamida adenina dinucleótico	Agt12	Proteína relacionada con la autofagia 12
Bcl-2	Proteína 2 del linfoma de células B	Atg16L1	Proteína relacionada con la autofagia 16 como 1
AMP	Adenosín monofosfato	LC3	Cadena ligera 1A/1B asociada a microtúbulos 3B

ADP	Adenosín difosfato	Atg4	Proteína relacionada con la autofagia 4
ATP	Adenosín trifosfato	Atg8	Proteína relacionada con la autofagia 8
FADH, FADH₂	Flavín adenín dinucleótido reducida	MP	Mercaptopurina
MTX	Metotrexato	HDMTX	Dosis alta de metotrexato
1C	1 carbón	GCS	Sistema de escisión de glicina
MMP	Potencial de membrana mitocondrial	PARP-1	Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1
(NF-κB)	Factor nuclear kappa B	IL-6	Interleucina 6
SAPHO	Síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis	C-LDL	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
TG	Trigliceridos	IL-10	Interleucina 10
p53	Proteína tumoral 53	Tx	Tratamiento
DEG	Expresión diferencial de genes	DEA	Análisis de expresión diferencial
GO	Gen ontology	GPD2	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2
DLST	Dihydrolipoamide S-succinyltransferase	POLG	DNA polymerase gamma, catalytic subunit
UQCRCFS1	Ubiquinol-cytochrome c reductase, Rieske iron-sulfur polypeptide 1	NDUFS5	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit S5
PDHA1	Pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1	PDHA2	Pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 2
CYP1A2	Cytochrome P450 family 1	MECP2	Methyl-CpG binding

	subfamily A member 2		protein 2
NR4A3	Nuclear receptor subfamily 4 group A member 3	GPD2	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2
SLC25A36	Solute carrier family 25 member 36	TUSC2	Tumor suppressor candidate 2
ABL1	ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	BNIP3L	BCL2 interacting protein 3 like
LEP	Leptin	IRS1	Insulin receptor substrate 1
PDK4	Pyruvate dehydrogenase kinase 4	HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A
PTH1R	Parathyroid hormone 1 receptor	COX6B1	Cytochrome c oxidase subunit 6B1
NDUFB3	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B3	COX6A1	Cytochrome c oxidase subunit 6A1
UQCRCQ	Ubiquinol-cytochrome c reductase complex III subunit VII	COX10	COX10, heme A: farnesyltransferase cytochrome c oxidase assembly factor
COX6C	Cytochrome c oxidase subunit 6C	ETFB	Electron transfer flavoprotein beta subunit
ETFFA	Electron transfer flavoprotein alpha subunit	PDHB	Pyruvate dehydrogenase (lipoamide) beta
MDH2	Malate dehydrogenase 2	IDH2	Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2, mitochondrial
OGDH	Oxoglutarate dehydrogenase	MAPT	Microtubule associated protein tau
BCL2L1	BCL2 like 1	BAD	BCL2 associated agonist of cell death

BAK1	BCL2 antagonist/killer 1	IFI6	Interferon alpha inducible protein 6
ADORA2	Adenosine A2a receptor	STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1
PDK3	Pyruvate dehydrogenase kinase 3	DDB1	Damage specific DNA binding protein 1
NFE2L1	Nuclear factor, erythroid 2 like 1	HIF-1	Factor 1 inducible por hipoxia
SDH	Succinato deshidrogenasa	NO	Oxido nitrico
COX	Citocromo c oxidasa	TAU	Tubulin associated unit

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El trabajo presenta algunas limitaciones que es preciso declarar:

1. En título de la tesis hace referencia a los tratamientos farmacológicos en LLA, sin embargo, solo nos enfocamos a las farmacoterapias de mantenimiento en pacientes infantiles en particular metotrexato y mercaptopurina.

2. Si bien la tesis está escrita en español algunas palabras se mantuvieron en inglés debido a que los genes y proteínas se codifican en inglés y para su búsqueda es necesario conservar el idioma de origen.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo (Hanahan & Weinberg, 2011).

Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen y/o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan. En el cáncer, este proceso ordenado se descontrola y las células cambian su patrón de diferenciación y proliferación, dividiéndose sin interrupción y formando masas de tejido conocidos como tumores. Muchos cánceres forman tumores sólidos, sin embargo, los cánceres hematológicos en general no se comportan así (NIH, 2021).

Los tumores hematológicos o hemopatías malignas tienen origen en el tejido sanguíneo que incluye a la médula ósea y a los ganglios linfáticos. Ejemplos de cáncer hematológico son la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple.

En México se diagnostican de 2600 a 3120 casos por año de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años, el 25% de estos casos de cáncer se deben a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (Jiménez-Morales

et al., 2017), la cual es una transformación maligna con proliferación de células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Muchas terapias contra el cáncer producen efectos secundarios tóxicos incluyendo la terapia para la LLA en niños, se ha reportado que los efectos secundarios adversos inducidos por la quimioterapia están, en muchos casos, mediados por el daño mitocondrial (Gorini et al., 2018), sin embargo, el mecanismo aún permanece desconocido.

Por ello, el presente trabajo, busca documentar el papel de la mitocondria a nivel molecular en el tratamiento farmacológico para la LLA y los efectos a largo plazo de esta terapia anticancerígena mediante un análisis *in silico* de expresión génica y proteica.

2. OBJETIVO GENERAL

Establecer el papel del Metotrexato y Mercaptopurina en la homeostasis mitocondrial mediante una investigación bibliográfica y bioinformática para determinar su relación con el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes en remisión de LLA.

3. OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar una búsqueda bibliográfica mediante la selección de bases de datos y artículos de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión para identificar trabajos de investigación que evidencien el papel del Metotrexato y Mercaptopurina en la LLA.
- Seleccionar un arreglo de expresión génica en células linfoblásticas de pacientes con LLA en tratamiento con Metotrexato y Mercaptopurina, y la combinación de ambos utilizando la base de datos Geo2, para identificar los cambios de expresión génica entre los grupos de tratamiento y pacientes control.
- Analizar los genes identificados en la expresión diferencial con ayuda de la base de datos *String* para modelar interactomas de los genes seleccionados e identificar sus procesos funcionales y relacionar los genes seleccionados con la homeostasis mitocondrial en los grupos de trabajo.

4. HIPÓTESIS

Los fármacos Metotrexato y Mercaptopurina ejercen cambios en el mecanismo de control de la mitocondria, impactando en la terapia y en el estado fisiológico del paciente.

5. JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda es uno de los cánceres más frecuentes en pacientes menores de 18 años, el tratamiento principal para esta afección es la quimioterapia, una vez que el cáncer está atenuado, se dice que el paciente está en remisión, sin embargo, se ha reportado que jóvenes que sufrieron cáncer infantil presentan trastornos en el metabolismo de la glucosa, lípidos y reactividad, que pueden derivar en diabetes y síndrome metabólico, entre otros, que pueden estar asociadas a la quimioterapia. Dado que los padecimientos son graves y a corta edad del paciente estos generan un gran impacto en su entorno y la calidad de vida.

Por lo que es importante no solo tener el enfoque terapéutico de la quimioterapia si no considerar el mecanismo por el cual se presentan complicaciones metabólicas y si tienen impacto a nivel terapéutico o en el estado fisiológico del paciente.

6. MARCO TEORICO

6.1. ¿Qué es el cáncer?

El cáncer se caracteriza por el crecimiento celular descontrolado y la adquisición de propiedades metastásicas. En la mayoría de los casos, la activación de oncogenes y/o la desactivación de genes supresores de tumores conducen a una progresión descontrolada del ciclo celular y a la inactivación de los mecanismos apoptóticos (Sarkar et al., 2013).

El cáncer en sus diversas variedades inicialmente es asintomático, de tal manera que cuando presenta manifestaciones clínicas ya tiene tiempo en su evolución (Macías, 2009). Este conjunto de enfermedades representa un problema de salud pública debido a su alta incidencia. A su vez en poblaciones infantiles la leucemia linfoblástica aguda constituye la forma más común y 25 % de todos los cánceres en la infancia (González Gilart et al., 2011).

6.2. Leucemia Linfoblástica Aguda (Generalidades)

6.2.1. Sangre

La sangre contiene diferentes tipos de células con distintas funciones como los eritrocitos, que transportan oxígeno; las plaquetas, que median la coagulación sanguínea; y los granulocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos, que resultan indispensables al igual que los

monocitos para establecer los mecanismos de defensa contra microorganismos (Pérez & Almaguer, 2012).

La inmunidad mediada por células requiere la presencia en número y función normal de los linfocitos T, las células citolíticas naturales y las células dendríticas, todas las cuales funcionan como células presentadoras de antígenos, además de participar en la inmunidad celular. Asimismo, se identifican los linfocitos B, que son las células productoras de anticuerpos para la respuesta humoral (Pérez & Almaguer, 2012).

Los linfocitos se originan en las células troncales de la médula ósea. Las células B completan su maduración en la médula ósea, en tanto que las células T la abandonan en un estadio inmaduro y completan su desarrollo en el timo (Parham, 2006).

6.2.2. Mecanismos que regulan la LLA

La falla de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a la sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente. Las células malignas individuales maduran de manera incompleta; el tiempo de su ciclo celular a menudo es prolongado y la mayoría de dichas células incompetentes sobrevive más que las normales, sin tener un papel fisiológico (Figura 1) (Ruiz-Delgado GJ, 2005).

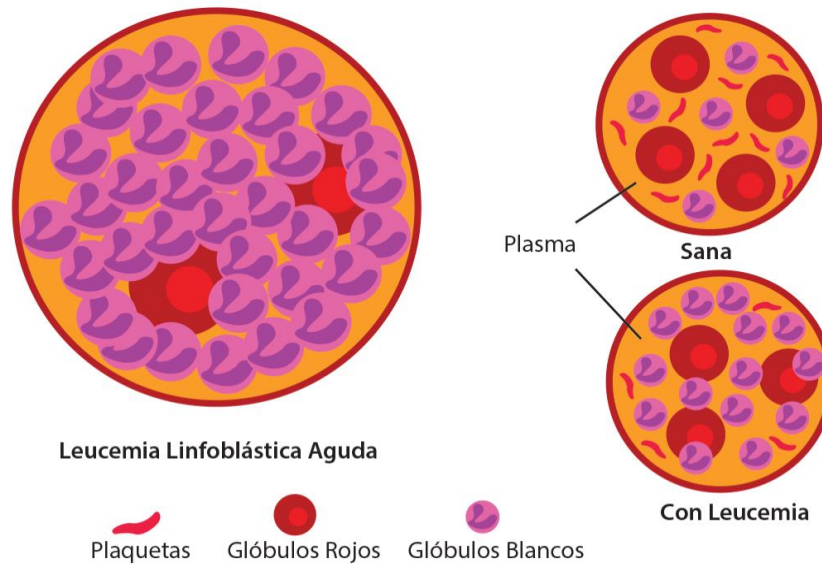


Figura 1. Células de Leucemia Linfoblástica Aguda. En la LLA existe un predominio de células inmaduras precursoras de los linfocitos, impidiendo el crecimiento de otras células sanguíneas (AEAL, 2017).

De manera detallada, hay una estrecha relación entre las vías de señalización molecular implicadas en la fisiología y la patología de las células T. Ambos procesos requieren la participación del Receptor de Notch 1, un regulador crucial de la proliferación celular en dos momentos críticos de la timopoyesis. Notch1 controla la expansión de los progenitores intratímicos dependiente de interleucina 7 (IL-7), mediante la inducción de la expresión de su receptor, IL-7R. Posteriormente, Notch1 coopera con el complejo pre-TCR (Receptor-Célula T) e induce la expansión de los progenitores que han iniciado con éxito el programa de maduración del linaje T. La desregulación de Notch1 en estas etapas determina

la transformación de las células T y la generación de leucemia (González Gilart et al., 2011).

Por lo tanto, la LLA es consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación (Lassaletta-Atienza., 2012).

6.2.3. Signos y síntomas de la LLA

La presencia de los blastos leucémicos impide la producción de las células normales. Como resultado, cuando se diagnostica un caso de LLA, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de lo normal.

Como consecuencia de la producción insuficiente de células normales en la médula ósea es posible que la persona se canse con más frecuencia y que le falte el aliento durante las actividades físicas normales. Otros signos y síntomas son agrandamiento del bazo, del hígado o de los ganglios linfáticos, sangrados, moretones, petequias, molestias en los huesos o las articulaciones e infecciones menores de manera frecuente, entre otras (Leukemia-&-Lymphoma-Society, 2016).

6.2.4. Diagnóstico

El estudio principal para solicitar en un paciente con sospecha de Leucemia es la biometría hemática. Es importante saber que el 5-10% de los pacientes con leucemia pueden tener una biometría hemática normal. Los hallazgos más importantes son anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis.

Esta enfermedad se puede diagnosticar con urgencias oncológicas, como la hiperleucocitosis que conlleva riesgo de leucostacia, el síndrome de lisis tumoral, el síndrome de compresión medular y síndrome de compresión en algún otro órgano.

El diagnóstico de sospecha entonces se integra con las manifestaciones clínicas, la exploración física y los hallazgos de laboratorio.

Algunas pruebas y procedimientos utilizados para diagnosticar la LLA comprenden (Mayo-Clinic, 2018):

- Análisis de médula ósea.
- Pruebas de diagnóstico por imágenes.
- Pruebas de líquido cefalorraquídeo.
- Análisis morfológicos e inmunofenotípicos.

6.2.5. Tratamiento en pacientes infantiles

El reconocimiento de que la LLA es una enfermedad heterogénea ha llevado a un tratamiento dirigido de acuerdo con fenotipo, genotipo, riesgo, características del paciente e historia clínica. Hay diferentes tipos de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda infantil, en general se usan cuatro tipos de tratamiento estándar:

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Quimioterapia con trasplante de células madre
- Terapia dirigida

Los enfoques de tratamiento con quimioterapia en la LLA infantil difieren, pero enfatizan consistentemente la terapia de inducción a la remisión, seguido de terapia de intensificación (o consolidación) y tratamiento de mantenimiento (Pui & Evans, 2006).

Inducción a la remisión: La meta es destruir las células leucémicas de la sangre y la médula ósea. Esto pone la leucemia en estado de remisión, es breve e intensiva y por lo general dura alrededor de un mes

Consolidación e intensificación: Comienza una vez que la leucemia está en remisión. La meta de la terapia de consolidación e

intensificación es destruir las células leucémicas que quedan en el cuerpo y que tal vez produzcan una recaída, también es intensiva, por lo general dura unos meses

Mantenimiento: esta es la tercera fase del tratamiento. La meta es destruir toda célula leucémica restante que pudiera regenerarse y producir una recaída, es menos intensiva, por lo general dura alrededor de 2 años (NIH, 2023)

6.2.5.1 Tratamiento de mantenimiento en la LLA

Durante la terapia de mantenimiento, los pacientes reciben dosis menores de medicamentos quimioterapéuticos y algunos medicamentos son administrados por vía oral. La mayoría de los regímenes terapéuticos de mantenimiento incluyen 6-mercaptopurina, metotrexato, vincristina y corticoesteroides.

6-Mercaptopurina

Mecanismo de acción

La azatioprina oral (AZA) es rápidamente convertida a 6-mercaptopurina (6-MP) por un proceso no-enzimático. Las transformaciones iniciales de la 6-MP ocurren por competencia catabólica (XO, xantina oxidasa) produciendo ácido 6-tiourico, TPMT (tiopurin-metil-transferasa) y anabólica mediante vías enzimáticas (HPRT, hipoxantina fosforribosil-transferasa). Se

produce 6 tiinosina-monofosfato que puede ser transformada ya sea en 6- tioguanina nucleótidos (6-TGN) por la vía enzimática inosina-monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) o metilada a 6-metilmercaptapurina ribonucleotido (6-MMPR). Las transformaciones iniciales de 6-tioguanina (6-TG) ocurren por dos vías metabólicas competitivas. La vía anabólica convierte 6-TG directamente a 6- TGN. La vía competitiva catabólica (TPMT) produce concentraciones mínimas de nucleótidos metilados de tioguanina (MTG) (Integramed. 2023)

Los metabolitos resultantes de ambas vías se incorporan al ADN inhibiendo la síntesis de purina con lo cual se evita la proliferación celular y con ello se inhiben las funciones de los linfocitos.

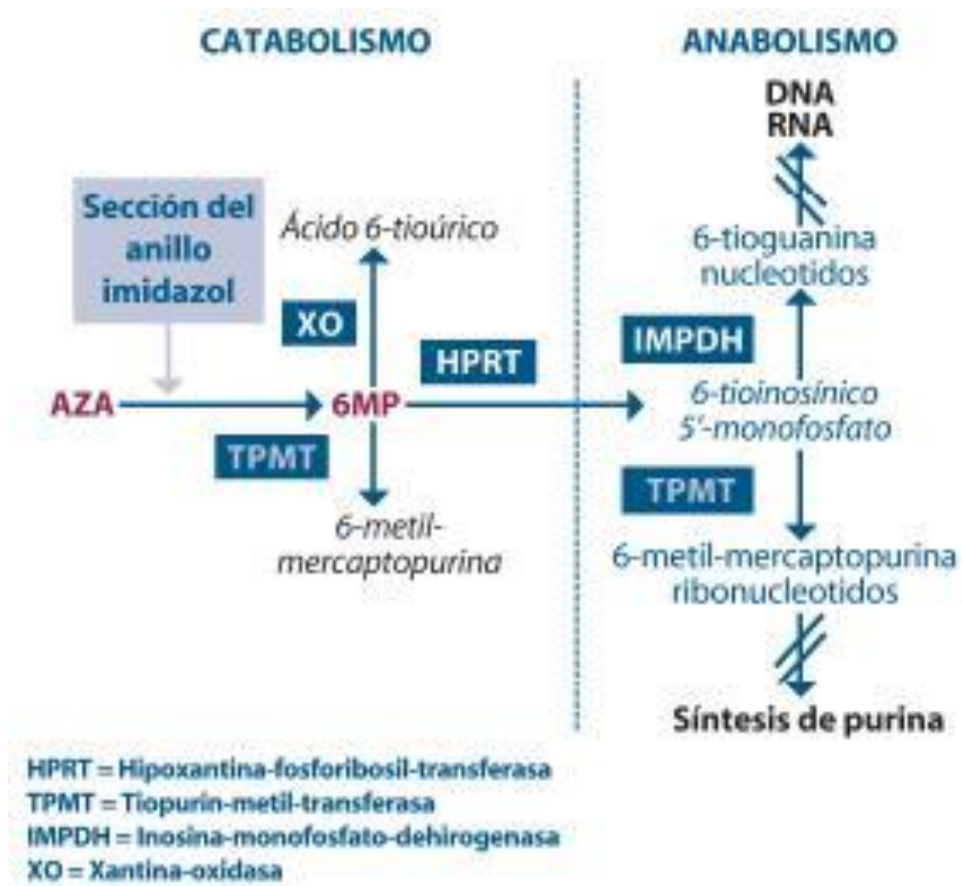


Figura 2. Metabolismos de la 6-Mercaptopurina. La 6- Mercaptopurina es un derivado de la azatioprina, después de que esta se exponga a los nucleófilos como el glutatión, se desdobla hasta la forma de 6-MP, la cual a su vez se convierte en metabolitos que inhiben la síntesis de Novo de las purinas (Brunton et al., 2019).

Dosis y vía de administración.

La dosis habitual tanto para adultos como para niños es de 2.5 mg/kg/día o de 50 a 75 mg/m² al día vía oral, sin embargo, la dosis y la duración del tratamiento dependerán de la naturaleza de la patología, de la administración de otros agentes citotóxicos empleados simultáneamente con Mercaptopurina, la toxicidad hematológica y la historia clínica del paciente (PLM, 2023).

Reacciones adversas

Según lo indicado en Oncolink dentro de las reacciones más comunes se encuentran:

- Recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia o neutropenia)
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- Bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia)
- Diarrea
- Nauseas o vomito
- Fatiga
- Cambios en la piel como salpullido, resequedad o hiperpigmentación.
- Disminución del apetito o cambios en el sentido del gusto

- Pérdida o adelgazamiento del cuero cabelludo y del vello corporal (alopecia)

Las reacciones menos comunes pero importantes son:

- Toxicidad hepática.
- Síndrome de lisis tumoral Esto sucede cuando las células tumorales mueren demasiado rápido y los desechos se apoderan del organismo.
- Problemas sexuales y para la reproducción.

Metotrexato

Mecanismo de acción

La dihidrofolato reductasa (DHFR) reduce primero el folato en tetrahidrofolato (FH₄) a fin de funcionar como un cofactor en reacciones de transferencia de un carbono en varias configuraciones y así poder participar en reacciones de síntesis específicas. El Metotrexato es un inhibidor con una afinidad alta por la DHFR, impide la formación de FH₄ y permite una alta acumulación de poliglutamato de dihidrofolato (FH₂), suprimiendo reacciones de transferencia de un carbono, cruciales para la síntesis *de novo* de nucleótidos de purina y timidilato, con interrupción subsecuente de la síntesis de ADN y ARN (Brunton et al., 2019).

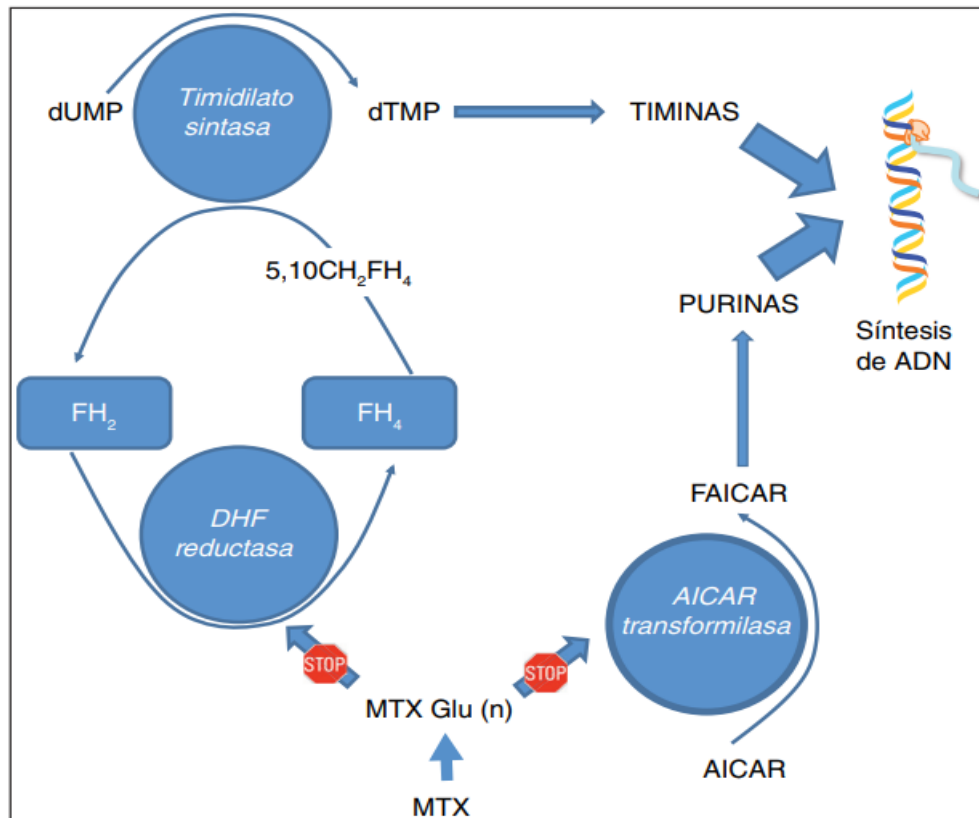


Figura 3. Mecanismo de acción antitumoral del Metotrexato. El MTX bloquea la síntesis de las proteínas necesarias para la síntesis de material genético y la duplicación celular actuando como falso sustrato (antimetabolito) de la DHF reductasa y la AICAR transformilasa. 5,10CH₂FH₄: 5,10-metil-tetrahidrofolato; AICAR: icoadenosín-imidazol-carboxamida-ribonucleótido; CAR: formaimido-imidazol-carboxamida-ribonucleótido; dTMP: desoxitimidina monofosfato; FAI: desoxiuridina monofosfato; FH₂: dihidrofolato; MTX Glu(n): metotrexato poliglutamato; FH₄: tetrahidrofolato (Goicochea, 2016)

Dosis y vía de administración

En general la dosis se basa en el peso corporal, el estado de salud y la pauta posológica que el médico utilice.

Vías oral o intramuscular: Adultos y niños: 3.3 mg/m² i.m. diariamente durante 4—6 semanas o hasta que se produzca la remisión, seguida de una dosis de mantenimiento de 20—30 mg/m² i.m. dos veces por semana. Los niños que reciban las dosis de 20-30 mg/m²/semana (0.65—1 mg/kg/semana) pueden tener una mejor absorción y menos efectos secundarios gastrointestinales si el metotrexato se administra por vía i.m. o s.c.

Vía intravenosa: Adultos y niños: 3.3 mg/m² i.v. diariamente durante 4—6 semanas o hasta que se produzca la remisión; seguidamente se administraran dosis de mantenimiento de 2.5 mg/kg i.v. cada 14 días o 30 mg/m² i.m. semanalmente (IQB, 2014).

La administración intravenosa podrá ser en bolo, infusión de corta duración o en perfusión continua y dependerá del esquema del tratamiento a utilizar. En caso de utilizar altas dosis de metotrexato, el tratamiento deberá asociar rescate con leucovorina (PLM, 2023).

Reacciones adversas

Según lo indicado en Oncolink dentro de las reacciones más comunes se encuentran:

- Infección y recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia o neutropenia)
- Náuseas o vómitos
- Llagas bucales (mucositis)
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- Diarrea
- Bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia)
- Fatiga
- Pérdida o adelgazamiento del cuero cabelludo y del vello corporal (alopecia)
- Cambios en las uñas y la piel como oscurecimiento y resequedad.
- Neoplasias malignas secundarias
- Problemas renales.
- Síndrome de lisis tumoral

Los efectos secundarios menos frecuentes pero importantes pueden incluir:

- Cambios pulmonares
- Toxicidad hepática
- Problemas oculares
- Cambios neurológicos
- Problemas sexuales y para la reproducción

6.3.Mitocondria

Las mitocondrias son pequeños organelos intracelulares presentes en el citoplasma de las células aeróbicas, cuya función principal es la producción de energía necesaria para la célula. Varían considerablemente en número, tamaño y forma dependiendo del tipo y estado metabólico de la célula (Luis-Menéndez, 2015).

Juega un papel central en diversas funciones celulares, como son: la producción de energía, la modulación del estado redox, el balance osmótico, la regulación y homeostasis de Ca^{2+} y la comunicación entre los organelos. Además, interviene en la respuesta celular ante múltiples y variadas situaciones de estrés fisiológico y genético, así como en la proliferación celular y la senescencia (Lopategui Cabezas & Herrera Batista, 2010).

6.3.1. Estructura de la mitocondria

Cada mitocondria está delimitada por dos membranas muy especializadas que desempeñan un papel esencial en sus actividades. Las membranas interna y externa definen dos compartimentos: un espacio de gran tamaño denominado matriz y un espacio intermembrana mucho más estrecho (Figura 4)

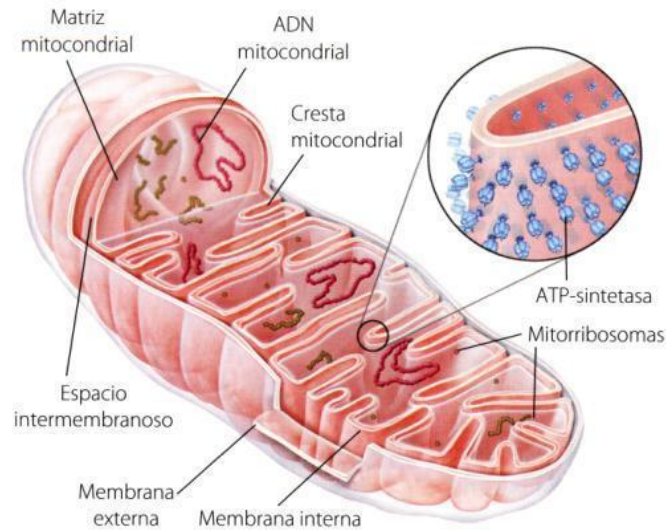


Figura 4. Estructura de la mitocondria eucariota. Las mitocondrias están delimitadas por dos capas lipídicas, una interna y otra externa, en consecuencia, de ambas capas existe un espacio mitocondrial y formación de crestas en donde se llevan a cabo procesos respiratorios (Paniagua, 2007).

6.3.2. Membrana externa

Entre las proteínas se encuentran transportadores de electrones (citocromo b5 y la reductasa de b5-NADH), una enzima que oxida monoaminas a aldehídos (monoaminoxidasa), enzimas que intervienen en la degradación oxidativa de los lípidos (acil-CoA sintetasa y fosfolipasa A), enzimas que fosforilan nucleósidos (nucleósido difosfatasa cinasa), el complejo para la inserción en la mitocondria de proteínas sintetizadas en el citosol, proteínas de la familia Bcl-2 que regulan la apoptosis, y múltiples copias de una proteína llamada porina (Paniagua, 2007).

6.3.3. Membrana interna

El alto contenido en cardiolipina la hace impermeable a los iones y a la sacarosa. Contiene el complejo para la inserción de proteínas sintetizadas en el citosol o en la matriz, enzimas de oxidación de ácidos grasos, transferasas, todos los componentes de la cadena transportadora de electrones y la enzima ATP sintetasa, que realiza la fosforilación oxidativa. En el espacio peri-mitocondrial se encuentra la enzima adenilato cinasa que fosforila el AMP en ADP a partir del ATP (Paniagua, 2007).

6.3.4. Matriz mitocondrial

La matriz mitocondrial contiene gránulos densos que están constituidos por cationes divalentes, principalmente Ca^{2+} , y son muy abundantes en células transportadoras de iones y agua. Entre los componentes no visibles están la enzima superóxido dismutasa, las enzimas implicadas en la β oxidación de los ácidos grasos y las enzimas del ciclo de Krebs (Paniagua, 2007).

6.3.5. Generación de energía

Las membranas funcionan con el propósito de las mitocondrias, que es esencialmente producir energía. Esa energía se produce al hacer que los químicos dentro de la célula pasen por vías, como la fosforilación oxidativa y la quimiósmosis. El proceso de esa conversión produce energía en forma de ATP, porque el fosfato es

un enlace de alta energía y proporciona energía para otras reacciones dentro de la célula. Entonces, el propósito de las mitocondrias es producir esa energía. Algunas células diferentes tienen diferentes cantidades de mitocondrias dependiendo de las necesidades de energía (National-Human-Genome-Research-Institute, 2022).

De manera general en la matriz mitocondrial se oxidan metabolitos en rutas como el ciclo de Krebs, o la β -oxidación de ácidos grasos. En estas oxidaciones se obtienen además de un número reducido de ATP, coenzimas reducidas como el NADH o el FADH, los cuales ceden sus electrones a la cadena de transporte de electrones, en la cual a través de una serie de reacciones redox y gracias al acoplamiento con la fosforilación oxidativa permiten la obtención de energía necesaria para la síntesis de ATP (Figura 5).

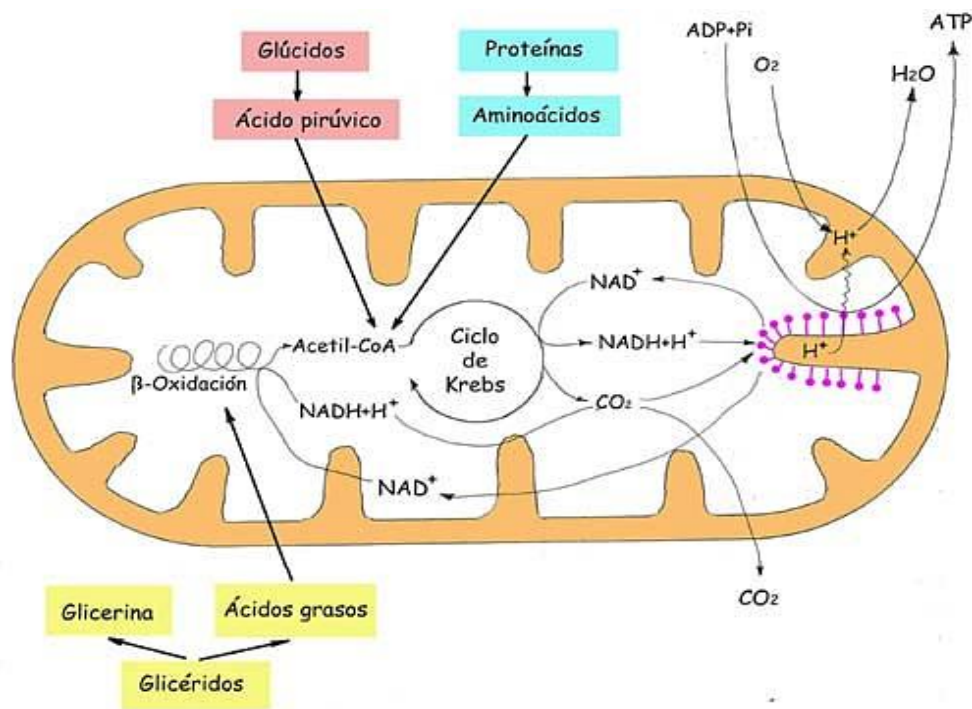


Figura 5. Metabolismo energético en la mitocondria. La mitocondria realiza la mayor parte de las oxidaciones que tienen lugar en la célula y genera la mayor de la energía en forma de ATP, en este organelo se llevan a cabo procesos como el ciclo de Krebs, la β -oxidación de ácidos grasos y la fosforilación oxidativa (Flandez, 2011).

6.3.6. Fosforilación oxidativa

Es el proceso por el cual la síntesis de ATP se acopla al movimiento de electrones a través de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y al consumo asociado de oxígeno. La energía libre liberada por las reacciones de oxidación escalonada entre NADH, FADH₂ y ubiquinol bombea protones desde la matriz mitocondrial, a través de la membrana interna mitocondrial y hacia el espacio

intermembrana. Esta acción de bombeo crea un tremendo desequilibrio de concentración de protones entre el espacio intermembrana y la matriz. La energía potencial almacenada en este gradiente de protones se usa luego para impulsar el ADP que fosforila la ATP sintasa para generar ATP (Figura 6) (Blears, 2022).

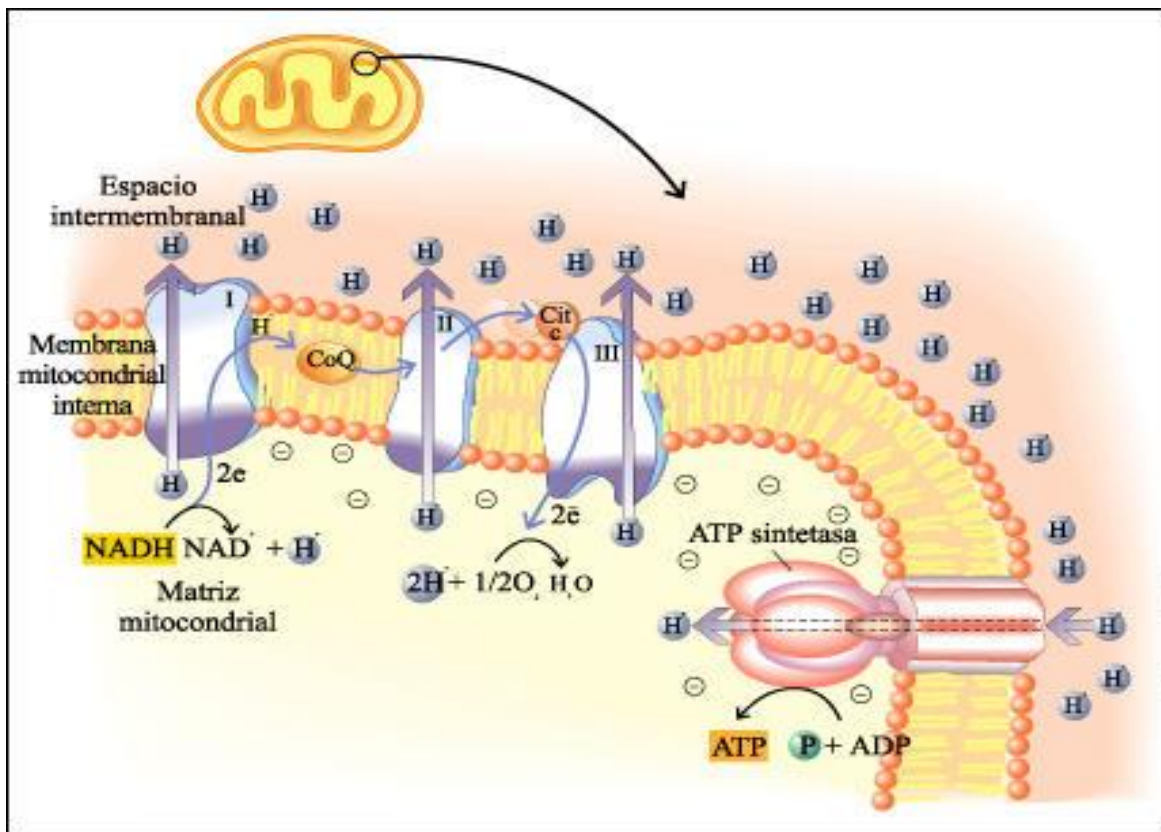


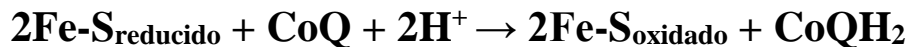
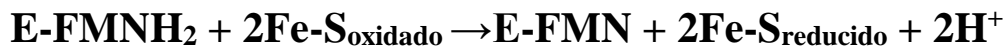
Figura 6. Fosforilación oxidativa. La fosforilación oxidativa es llevada a cabo en la membrana interna y el espacio intermembrana, se compone de dos procesos: transporte de electrones y quimiósmosis en los cuales por reacciones redox y el gradiente de protones es generada energía (Lucero, 2009).

6.3.7. Cadena de electrones

- **Complejo I. NADH-CoQ oxidoreductasa**, cataliza la transferencia de electrones del NADH a la coenzima (CoQ). Este complejo incluye varias proteínas que contienen un grupo de hierro-azufre y la flavoproteína que oxida al NADH. La flavoproteína tiene una coenzima flavina, llamada mononucleótido de flavina o FMN. El primer paso es la transferencia de electrones del NADH a la porción de flavina de la flavoproteína:



La notación E-FMN indica que la flavina está unida de forma covalente con la enzima. En el segundo paso la flavoproteína reducida se oxida por segunda vez, y la forma oxidada de la proteína hierro-azufre se reduce. La proteína hierro-azufre dona sus electrones a la coenzima Q, la cual se reduce a CoQH₂.

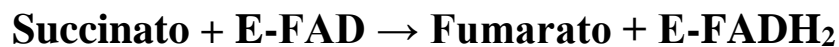


La notación Fe-S indica los grupos de hierro azufre. La ecuación general para la reacción es:

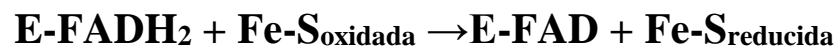


La coenzima Q es móvil tiene libertad para desplazarse hasta la membrana y transferir los electrones que ha adquirido a un tercer complejo para que sean transportados al oxígeno.

- **Complejo II. Succinato-CoQ oxidorreductasa**, también cataliza la transferencia de electrones a la CoQ. En este caso el sustrato es succinato del ciclo del ácido cítrico, el cual es oxidado a fumarato por la enzima flavina:



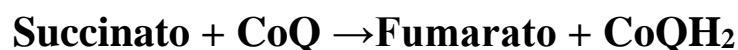
La notación E-FAD indica que la porción de la flavina está unida de una manera covalente con la enzima. El grupo flavina se re-oxida en la siguiente etapa de la reacción, conforme otra proteína de hierro-azufre se reduce:



Esta proteína reducida de hierro-azufre dona entonces sus electrones a la coenzima Q oxidada, y la coenzima Q se reduce:

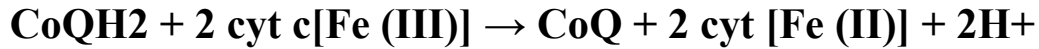


La reacción global es:



- **Complejo III. CoQH₂-citocromo c oxidorreductasa**, cataliza la oxidación de la coenzima Q reducida (CoQH₂). Los

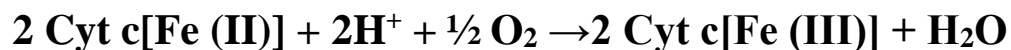
electrones que se producen en esta reacción de oxidación son transferidos al citocromo c. La reacción general es:



La CoQ es capaz de aceptar y ceder dos electrones mientras que el citocromo c solo acepta y cede un electrón (debido a la reducción de Fe (III) a Fe (II)). Por lo cual se requieren dos moléculas de citocromo c por cada molécula de CoQ.

Los componentes de este complejo incluyen el citocromo b, al citocromo c y proteínas de hierro-azufre. Cuando la CoQH₂ se oxida a CoQ, los iones hidrogeno salen al espacio intermembrana.

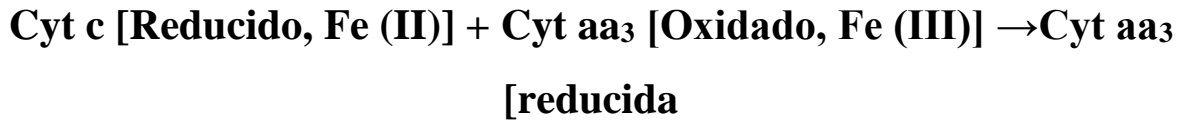
- **Complejo IV Citocromo c oxidasa**, cataliza los pasos finales del transporte electrónico, la transferencia de electrones del citocromo c al oxígeno. La reacción global es:



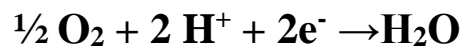
La citocromo oxidasa forma parte integral de la membrana mitocondrial interna y contiene los citocromos a y a₃ y también dos iones de Cu²⁺ que participan en el proceso de transporte electrónico. En el flujo de electrones, los iones de cobre constituyen receptores intermediarios de electrones y se encuentran entre los dos citocromos tipo a en la secuencia:



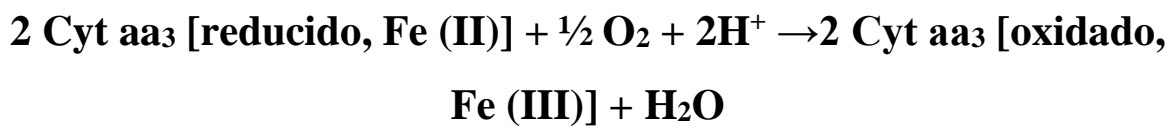
para demostrar las reacciones de los citocromos en forma más explícita,



Los citocromos a y a₃ tomados en conjunto, forman el complejo conocido como citocromo oxidasa. El citocromo oxidasa reducida es oxidada posteriormente por el oxígeno, el cual se reduce a H₂O. La semirreacción para la reducción del oxígeno (donde el oxígeno actúa como agente oxidante es:



La reacción global es:



Las reacciones de oxidación con liberación de energía dan lugar al bombeo de protones que serán aprovechados posteriormente en el proceso de quimiósmosis. (Figura 7) (Campell et al., 2016).

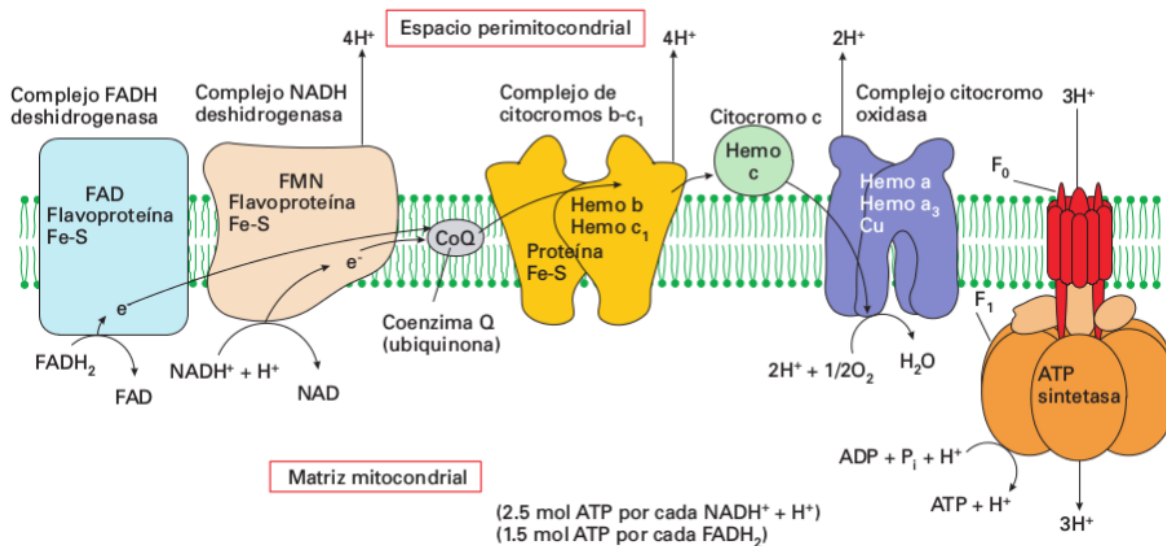


Figura 7. Cadena Respiratoria. El primer paso de la fosforilación oxidativa es ionizar los átomos de hidrógeno extraídos hasta ese momento de los sustratos alimentarios. Se libera el otro átomo de H unido al NAD y éste último se reutiliza una y otra vez para captar H. Los electrones extraídos de los átomos de H para su ionización entran inmediatamente en la CTE. Cada electrón es lanzado desde uno de estos aceptores hasta el siguiente hasta que se alcanza finalmente el citocromo-oxidasa, llamado así porque es capaz de ceder 2 electrones y de reducir el oxígeno elemental para formar oxígeno iónico, que luego se combina con los hidrogeniones dando agua (Paniagua, 2007).

6.3.8. Quimiósmosis

Los cuatro postulados básicos de la quimiósmosis son (1) que la ATPasa localizada en la membrana acopla reversiblemente la translocación de protones a través de la membrana al flujo de equivalentes de enlace anhidro entre el agua y la pareja trifosfato de adenosina (ATP)/(adenosina difosfatasa (ADP) + P_i); (2) que la cadena respiratoria localizada en la membrana cataliza el flujo de

equivalentes reductores, acoplando reversiblemente la translocación de protones a través de la membrana al flujo de equivalentes reductores durante la oxidorreducción; (3) que la membrana interna mitocondrial tiene transportadores específicos que permiten los intercambios de anión OH^- y catión H^+ que regulan el pH y el diferencial osmótico a través de la membrana, y permiten el flujo de metabolitos esenciales sin colapsar el potencial de membrana; y (4) que los sistemas de los primeros tres postulados están ubicados en una membrana de acoplamiento especializada que tiene una baja permeabilidad a los protones ya los aniones y cationes en general (Bernardi & Di Lisa, 2015).

6.3.9. ATP sintasa

Las $F_1 F_0$ - ATPasas, se organizan en dos regiones estructural y funcionalmente distintas: a) un dominio membranal (F_0), que participa en la translocación de iones (protones o sodio) y está compuesto básicamente por dos subunidades (a y c); y b) un dominio extrínseco de membrana (F_1), que contiene los sitios catalíticos (subunidades α y β) el canal de protones F_0 y la parte catalítica F_1 se acoplan estructural y funcionalmente, en donde los protones atraviesan la membrana por un hemicanal formado entre las subunidades a y la subunidad c, los residuos funcionalmente importantes son la arginina o glutamina 239 de la subunidad a y el aspártico o glutámico 61 del anillo de subunidades de c, provocando

el giro del anillo de proteo lípidos formado por la subunidad c (Figura 8) (Faccenda & Campanella, 2012).

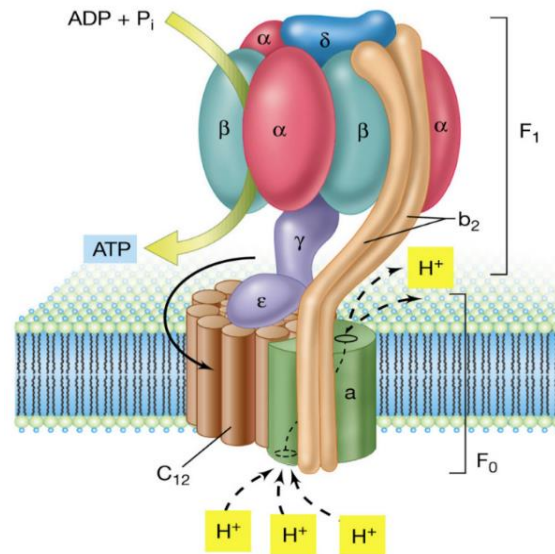


Figura 8. Estructura de la ATPasa. La ATPasa está organizada por dos complejos, un dominio membranoso (F_0), y un dominio extrínseco (F_1), ambos son funcionalmente diferentes (Dreyfus, 2015).

Esta rotación hace girar al tallo central (subunidades α y β) en movimientos sucesivos de 120° , provocando cambios conformacionales alternados y consecutivos en las subunidades catalíticas (subunidades α y β) e induciendo la unión de los substratos (ADP y P_i (fosforo inorgánico)) así como la síntesis y la liberación del ATP (Figura 9) (Sánchez-Vásquez & González-Halphen, 2017)..

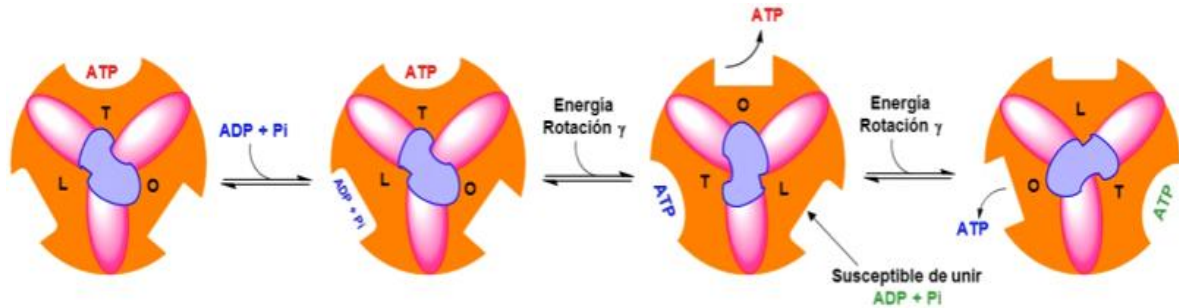


Figura 9. Mecanismo de cambio de unión en la síntesis de ATP. La síntesis de ATP está acoplada a un gradiente de potencial electroquímico de protones, que es generado por los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria durante la oxidación de sustratos. Cuando los protones atraviesan la membrana por un conducto formado en el dominio F_0 (entre las subunidades a y c) provocan un giro de un anillo de proteo lípidos formado por la subunidad c. Esta rotación hace girar al tallo central (subunidades g y ϵ) en movimientos de 120° , provocando cambios conformacionales consecutivos en las subunidades catalíticas (subunidades α y β) e induciendo la unión de sustratos (ADP + Pi), la síntesis de ATP y su liberación (González-Halphen, 2011).

6.4.Reacciones adversas asociadas a la quimioterapia

Los agentes quimioterapéuticos interfieren con la generación y el crecimiento celular, dañan las células del endotelio vascular y aumentan el riesgo cardiovascular. Además, los agentes quimioterapéuticos inducen estrés oxidante, que también induce el síndrome metabólico. La inactividad física causada por el tratamiento del cáncer o el cáncer en sí mismo, las restricciones dietéticas y el uso frecuente de antibióticos también pueden ser factores de riesgo para el síndrome metabólico (Chueh & Yoo, 2017).

El síndrome metabólico es un conjunto de características que incluyen: dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión y obesidad, especialmente obesidad central. El síndrome metabólico es un factor de riesgo para el posterior desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. De acuerdo con una declaración de la American Heart Association, los sobrevivientes del tratamiento post canceroso se clasificaron en el nivel III, lo que significa un aumento de los factores de riesgo cardiovascular con evidencia epidemiológica de enfermedad cardiovascular manifiesta en la edad adulta temprana (Sohn et al., 2011).

Las mitocondrias desempeñan un papel central en la tumorigénesis y el uso de fármacos dirigidos a las mitocondrias proporciona un enfoque anticancerígeno atractivo, aunque a menudo alteran la función mitocondrial en las células sanas (Ferreira et al., 2018).

6.4.1. Daño mitocondrial

Las disfunciones mitocondriales desempeñan un papel destacado en la patogenia de varias enfermedades y, además, los efectos secundarios de varios fármacos (cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, etc.) a menudo están mediados por el daño mitocondrial. Hay células como las musculares que utilizan una enorme cantidad de ATP, por lo que se encuentran en un estado contráctil que consume energía constantemente. Dado que las mitocondrias son los orgánulos productores de ATP, las mitocondrias dañadas se reemplazan

continuamente por otras recién sintetizadas para mantener la necesidad constante de ATP. Es probable que los fármacos que interfieren con la funcionalidad mitocondrial determinen el agotamiento de los depósitos de ATP y, finalmente, conduzcan a una disfunción subsiguiente (Gorini et al., 2018).

La administración de ciertos fármacos produce estrés oxidante excesivo, los mecanismos antioxidantes celulares pueden ser incapaces de prevenir los efectos adversos impacto de las especies reactivas de oxígeno en procesos celulares críticos. Las Especies reactivas de Oxígeno puede interactuar con macromoléculas celulares, incluyendo ADN, proteínas y lípidos, e interfieren con funciones celulares vitales (Kenneth y Conklin, 2004).

6.4.2. Estrés oxidante

Existen especies químicas que contienen uno o más electrones que realizan su recorrido orbital de forma o manera impar, lo cual trae consigo una gran inestabilidad del equilibrio molecular que sólo se restablece cuando de sus proximidades logran sustraer el electrón requerido para constituir la indispensable paridad electrónica. A estas sustancias químicas que contienen electrones libres o impares, se les denomina radicales libres (Viada Pupo et al., 2017).

En condiciones normales, los mecanismos antioxidantes, incluidos los antioxidantes de peso molecular pequeño y los sistemas de

enzimas antioxidantes, eliminan los radicales libres y protegen el organismo. de los efectos dañinos de la oxidación. Estos pueden originarse por fallas en el proceso mitocondrial de la respiración aeróbica, el estrés es una disminución en la capacidad reductora de los pares redox celulares como el glutatión. El estrés oxidante severo puede causar la muerte celular y aún una oxidación moderada puede desencadenar la apoptosis, mientras que si es muy intensa puede provocar la necrosis (Viada Pupo et al., 2017).

En muchos casos con la quimioterapia se pierde el equilibrio entre compuestos oxidantes y defensas antioxidantes, dando lugar a una situación de estrés oxidante (Figura 10).

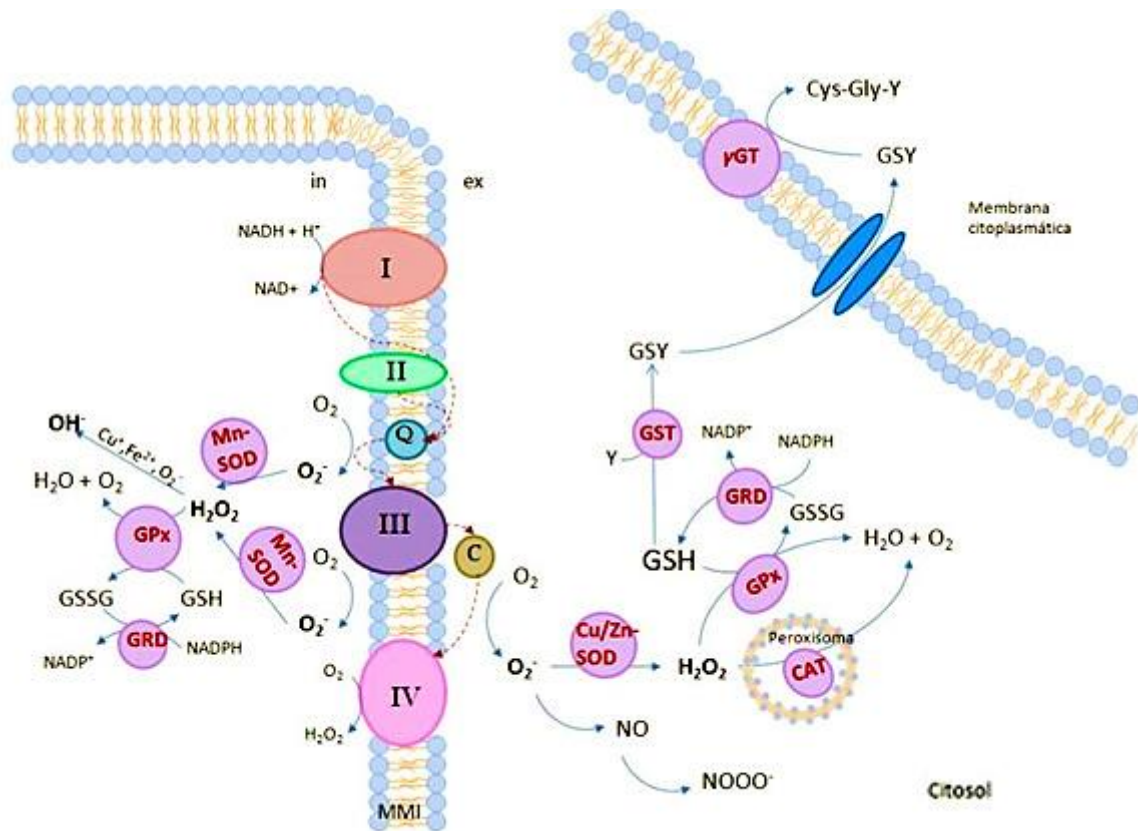


Figura 10. Generación de radicales libres del oxígeno. Las células cuentan con un sistema antioxidante, es decir anti radicales. El primer sistema es el de la SOD, una enzima que necesita cobre y zinc o manganeso para funcionar. Transforma al radical superóxido en H₂O₂ también inestable. El segundo sistema transforma el H₂O₂ en agua, llamado GPx el cual utiliza el selenio como cofactor y el glutatión reducido como reactivo. Si este funcionamiento es perturbado el H₂O₂ se acumula y, espontáneamente, va a arrancar un electrón de un átomo vecino. H₂O₂ se transforma entonces en radical hidroxilo, el cual tiende a oxidar el ADN, lo que conduce a mutaciones (Díaz-Hung et al., 2015).

6.4.3. Mitocondria y Síndrome metabólico

La producción excesiva de ERO abruma los sistemas de defensa antioxidante, lo que conduce al estrés oxidativo. Las células sometidas a estrés oxidativo expresan marcadores de estrés que son reconocidos por las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos CD8. Estas células producen interferón- γ lo que conduce a un cambio en los macrófagos del tejido a un estado antiinflamatorio o M2 a un estado proinflamatorio o M1 que inicia la inflamación. El aumento del estrés oxidativo conduce a una mayor disminución de la función mitocondrial al dañar los componentes de CTE y otros componentes mitocondriales, lo que en última instancia conduce a la fragmentación mitocondrial y a una mayor disminución de la fosforilación oxidativa, así como al agravamiento de la generación de ERO. Por lo tanto, se crea un círculo vicioso que conduce finalmente a la apoptosis. La apoptosis desencadena la proliferación de macrófagos M1, la liberación de mediadores inflamatorios y la progresión de la inflamación local y sistémica que exacerba la resistencia a la insulina.

Además de la lesión celular, la generación excesiva de ERO también afecta la señalización intracelular. Se plantea la hipótesis de que el aumento de los niveles de superóxido inhibe el ciclo tricarboxílico de la enzima aconitasa y, por lo tanto, favorece la acumulación de citrato que se desvía a la síntesis de grasas. El aumento del peróxido

de hidrógeno en las mitocondrias también inhibe la oxidación β grasa. El efecto general de esta reprogramación metabólica es un aumento del almacenamiento de grasa y una mayor resistencia a la insulina.

La disfunción mitocondrial por la generación excesiva de ERO es cruciales en la patogénesis del SM (Pankaj, 2020).

6.4.4. Efecto Warburg

Este fenómeno, observado inicialmente por Otto Warburg, describe que las células cancerosas utilizan la glucólisis para generar lactato (a lo que Warburg se refería como fermentación), aun en condiciones de normoxia celular. Un aspecto muy relevante es que estas células no solo utilizan esta vía para la producción de energía y sustratos, sino que también para la biosíntesis de macromoléculas, mediante la producción de intermediarios glucolíticos que actúan como precursores de nucleótidos, aminoácidos y lípidos por medio de las vías de la pentosa fosfato (PPP), serina y triacilglicerol, respectivamente. Así, el metabolismo alterado de la glucosa favorece la conversión de esta en biomasa y sostiene la naturaleza altamente proliferativa del cáncer.

6.4.5. Tipos de muerte celular

6.4.5.1. Apoptosis

La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso celular genéticamente controlado por que las células inducen su propia muerte en respuesta a determinados estímulos. Ocurre de manera fisiológica durante la morfogénesis, la renovación tisular y en la regulación del sistema inmunitario (Pérez Machado & Lie Concepción, 2012).

Durante el proceso apoptótico hay una alteración en el transporte de electrones y del metabolismo energético, el daño se produce por estrés oxidante y redox celular; así como, por permeabilidad del poro mitocondrial. El citoplasma se condensa, hay agregación las mitocondrias y ribosomas, condensación nuclear, agregación de la cromatina, reducción del potencial de membrana mitocondrial, acidificación intracelular, generación de radicales libres y liberación de residuos de fosfatidilserina. La cascada bioquímica incluye proteínas como Bcl-2, Bax y Apaf-1, caspasas la 3, 7 y 9; así como otros mecanismos de fagocitosis (Figura 11) (Rodríguez-Violante M, 2010).

Se puede dar por dos mecanismos:

- **Vía extrínseca o mediada por receptor.** Establece conexiones con el espacio extracelular, recibiendo señales pro-

apoptóticas desde el exterior y de las células vecinas. Dos familias de receptores se han identificado con estas características: la proteína Fas y el factor de necrosis tumoral (Elmore, 2007).

- **Vía intrínseca o mitocondrial.** Las proteínas de la familia de Bcl-2 regulan la apoptosis ejerciendo su acción sobre la mitocondria. La activación de proteínas pro-apoptóticas de la familia de Bcl-2 produce un poro en la membrana externa de las mitocondrias que permite la liberación de numerosas proteínas del espacio intermembrana (Elmore, 2007).

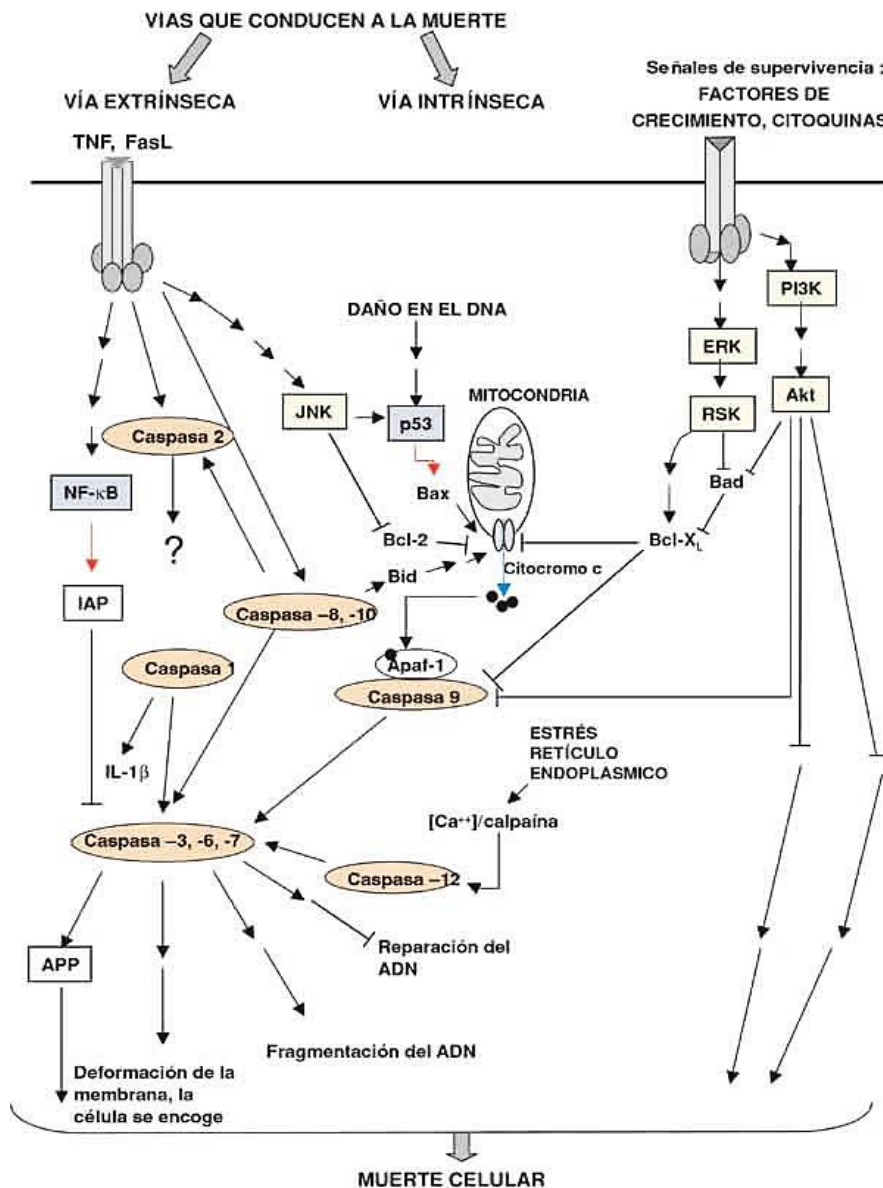


Figura 11. Esquema de las principales vías de señalización que conducen a la apoptosis o supervivencia de las células. Los estímulos que conducen a la apoptosis de la célula pueden ser intracelulares (vía intrínseca) o extracelulares (vía extrínseca). Un paso clave en la vía intrínseca es la salida de citocromo c desde la mitocondria y, por lo tanto, la salida de citocromo c desde la mitocondria está regulada por miembros de la familia Bcl-2. La vía extrínseca se activa tras la unión de un ligando, polipéptido de la familia del TNF, a su receptor esto activa a las caspasas iniciadoras (García & Vecino, 2003).

6.4.5.2. Necrosis

La necrosis es un proceso de muerte celular no controlada que promueve reacciones inflamatorias en los tejidos circundantes y puede favorecer la diseminación de patógenos en un hospedero susceptible. Tempranamente hay alteraciones en la transición de la permeabilidad mitocondrial como hiperpolarización y despolarización que llevan a la disminución del ATP y la aparición de la necrosis (Figura 12) (Ramírez Agudelo & Rojas López, 2010).

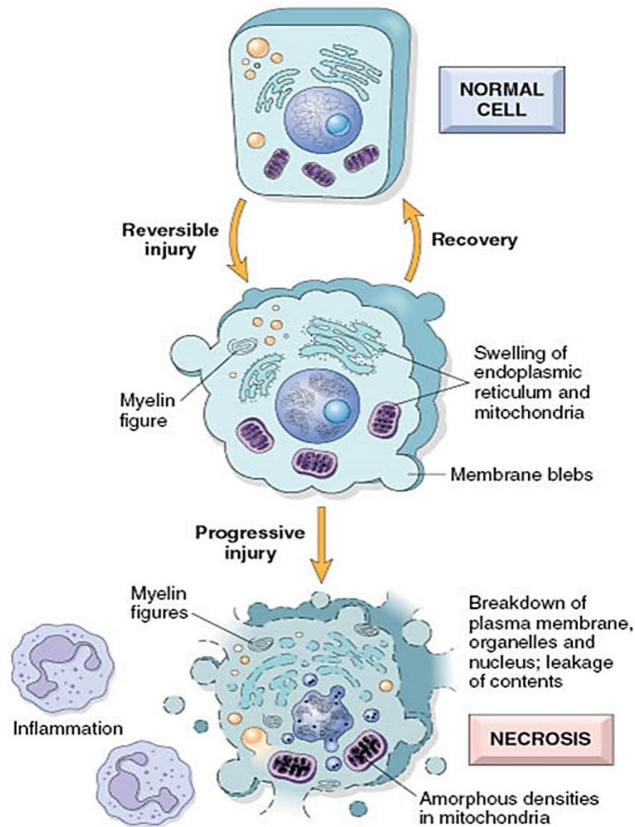


Figura 12. Mecanismo general de la necrosis. La necrosis comienza con la inflamación celular, lo que resulta en la ruptura de la membrana celular y la liberación de contenido citoplásmico celular en el espacio extracelular. Estas moléculas liberadas reclutan células inmunitarias, que pueden provocar reacciones inflamatorias (Lee et al., 2018)

6.4.5.3. Autofagia

La autofagia es un proceso de autodegradación que es importante para equilibrar las fuentes de energía en momentos críticos del desarrollo y en respuesta al estrés nutricional. La autofagia también desempeña un papel de limpieza en la eliminación de proteínas mal plegadas o agregadas, limpiando orgánulos dañados, como las mitocondrias, el retículo endoplásmico y los peroxisomas, así como eliminando patógenos intracelulares (Figura 13) (Glick et al., 2010).

Implica los siguientes pasos clave:

- Control de la formación de fagóforos por Beclina-1/VPS34 en el retículo endoplásmico y otras membranas en respuesta a vías de señalización de estrés.
- Conjugación Atg5-Atg12, interacción con Atg16L1 y multimerización en el fagóforo.
- Procesamiento e inserción de LC3 en la membrana del fagóforo que se extiende.
- Captura de objetivos aleatorios o selectivos para la degradación, finalización del autofagosoma acompañada del reciclaje de algunos LC3-II/ATG8 por ATG4.

- Fusión del autofagosoma con el lisosoma y degradación proteolítica por proteasas lisosomales de moléculas envueltas.

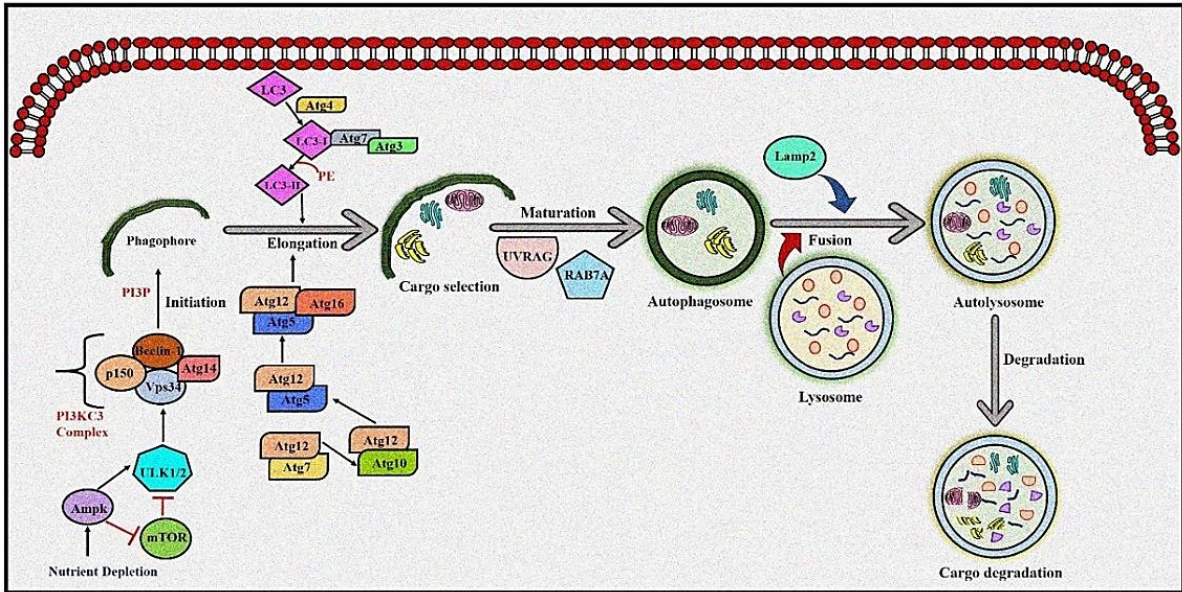


Figura 13. Mecanismo general de la Autofagia. La autofagia es una vía catabólica que media en la degradación y el reciclaje de los componentes intracelulares, incluidos los orgánulos completos, para mantener la homeostasis celular (Hasan et al., 2022).

7. METODOLOGÍA

7.1.Revisión bibliográfica

Proceso de búsqueda de información significativa para el trabajo:

1. Utilizar las siguientes bases de datos para la búsqueda: PubMed, Scopus, Research gate, Science Direct, Drugbank, Springer Nature, Web of Science, Biomedcentral.com y SN Scigraph. Solo se considerar los artículos en inglés y español.
 - a. Las palabras clave para realizar la búsqueda: mitocondria, daño mitocondrial, disfunción mitocondrial, mercaptopurina, metotrexato, especies reactivas de oxígeno, potencial de membrana, fosforilación oxidante, pH mitocondrial, calcio mitocondrial, en inglés y español, emplear el operador booleano “AND”.
2. Resultados combinados de la búsqueda: recopilar todos los resultados de las diferentes bases de datos.
3. Duplicados removidos: Eliminar los artículos o estudios duplicados de los resultados combinados.
4. Filtrar artículos con base al título y al resumen: Evaluar los artículos según su título y resumen para corroborar si son relevantes para el tema de la revisión.

5. Descartar artículos después de aplicar los criterios de exclusión: Los artículos que no cumplan con ciertos criterios deben ser excluidos de cualquier consideración adicional.
 - a. **Criterios de exclusión:** artículos de reacciones adversas no metabólicas asociadas a la quimioterapia.
6. Evaluar artículos a texto completo para su elegibilidad: Examinar los artículos restantes en su totalidad para determinar si debían ser incluidos en la revisión.
7. Revisar textos aplicando los criterios de inclusión: Ratificar que solo los artículos que cumplan con todos los criterios de inclusión sean considerados.
 - a. **Criterios de inclusión:** artículos o estudios con menos de 10 años de publicación, a menos que sean representativos en el tema, en español e inglés. Preferencia por artículos de trabajos experimentales y en pacientes con pocas patologías. Preferencia por artículos relacionados a Metotrexato y Mercaptopurina.
8. Estudios incluidos en la revisión: Obtener la lista final de estudios que se incluyeron en la revisión sistemática.

7.2. Análisis bioinformático (Expresión génica)

Proceso de análisis de expresión génica en células de pacientes con LLA tratados con dos medicamentos: metotrexato y mercaptopurina:

1. Búsqueda en GEO2 Database: A partir de la base de datos GEO2, buscar estudios de expresión génica de muestras celulares de pacientes con LLA que fueron tratados con metotrexato y mercaptopurina.
2. Uso de Matriz de Expresión Génica: Emplear una matriz de expresión génica para determinar la discriminación de respuesta farmacológica in vitro en células de leucemia linfoblástica aguda según el estudio de Cheek et al., 2003 con la plataforma GSE412.
3. Análisis de los Grupos: De los cuatro grupos mencionados en el estudio de Cheek et al., 2003, se analizar dos:
 - a. Células de pacientes con LLA antes y después del tratamiento con Mercaptopurina a 1 g/m^2 intravenoso.
 - b. Células de pacientes con LLA antes y después del tratamiento con una dosis alta de Metotrexato a 1 g/m^2 intravenoso.
4. Evaluación de la Dispersión de Datos: Evaluar la dispersión de los datos de expresión en cada grupo mediante la construcción de histogramas.

5. Análisis de Expresión Diferencial: Realizar un análisis para determinar las diferencias en la expresión génica entre los grupos antes y después del tratamiento.
6. Identificación de procesos funcionales modificados tras el tratamiento: Basándose en los genes expresados diferencialmente, analizar la lista y construir interactomas con ayuda de String database para identificar posibles funcionalidades modificadas tras el tratamiento farmacológico, como fosforilación oxidativa y potencial de membrana mitocondrial de glucosa.
7. Cotejar en la literatura si los genes expresados diferencialmente entre los grupos de tratamiento se encuentran asociados a el estrés mitocondrial y la predisposición al desarrollo de enfermedades metabólicas.

8. RESULTADOS

8.1. Búsqueda bibliográfica sobre las relaciones de la administración de MP o MTX en el desarrollo de síndrome metabólico

Una vez realizada la primera revisión de los artículos resultado de la búsqueda bibliográfica, se leyeron los resúmenes y se seleccionaron los artículos que presentaban relación con el tema de investigación de esta tesis (Tabla 1), posteriormente los artículos fueron revisados por los tutores de la tesis quienes leyeron los resúmenes y profundizaron en la lectura de metodología y resultados, lo que dio como resultado veintinueve artículos que fueron sintetizados en la Tabla 2. Los artículos descartados se encuentran en el anexo A.

Tabla 1. Numero de artículos analizados en la búsqueda bibliográfica. Se muestran los resultados de la búsqueda de información bibliográfica, la columna número de artículos finales representa los artículos que sustentan la pregunta de investigación de este trabajo.

Base de datos	Palabras clave	Fecha	No. artículos	No. Artículos después de primera revisión	No. De Artículos finales
PubMed	Methotrexate AND Mitochondria	2017- 2022	31	10	10
Scopus		2017- 2022	120	22	7
PubMed	Methotrexate AND Metabolic syndrome	2017- 2022	70	11	7
Scopus		2017- 2022	432	30	0
PubMed	6 mercaptopuri ne AND mitochondria	2017- 2022	5	2	0
Scopus		2000- 2022	59	13	5
PubMed	6 mercaptopuri ne AND metabolic syndrome	2000- 2022	12	1	0
Scopus		2017- 2022	33	4	0

Tabla 2. Síntesis de hallazgos principales. Se muestran los resultados consistentes de los veintiocho artículos seleccionados para sustentar la pregunta de investigación de esta tesis, estos artículos fueron seleccionados después de revisión de los trabajos por directores de tesis.

No. de artículo	Hallazgo
Efectos del metotrexato (MTX) a nivel mitocondrial	
<p><u>1</u>, <u>11</u>, <u>13</u>, <u>14</u>, <u>16</u></p>	<p>El metotrexato inhibe la producción de ácido tetrahidrofólico e influye en la captación de oxígeno mitocondrial y la actividad de varias enzimas en las reacciones en cadena respiratoria, que utilizan sustratos de nicotinamida adenina dinucleótido ligados (ligados a NAD). Además, el metotrexato genera reducción de las enzimas del ciclo del ácido tricarboxílico (CAT), es decir, succinato deshidrogenasa, malato deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa. Las acciones de los complejos de la cadena de transporte de electrones también se disminuyen con el MTX.</p> <p>MTX agota el suministro de 1C mitocondrial. Además, el MTX inhibe la generación de formiato a partir del sistema de escisión de glicina (GCS) de las mitocondrias, tanto in vitro como in vivo.</p>
<p><u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>6</u>, <u>7</u>, <u>9</u>, <u>15</u>, <u>17</u></p>	<p>El metotrexato contribuye a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y una disminución en el potencial de membrana mitocondrial (MMP), lo que contribuye al estrés oxidativo y lesión mitocondrial. Además, ocasiona aumento en la actividad de las deshidrogenasas mitocondriales y el contenido de glutatión y ATP mitocondrial, disminuyen, mientras que la peroxidación lipídica y la permeabilización mitocondrial</p>

	aumentan.
<u>5</u> , <u>8</u> , <u>10</u> , <u>12</u>	El metotrexato activa la vía apoptótica mitocondrial, evidenciado por un incremento en la expresión de citocromo c, caspasas 3 y 9 y PARP-1. Además, el metotrexato contribuye a la sobreexpresión de factores proinflamatorios como el factor nuclear kappa B (NF-κB) y la interleucina 6 (IL-6).
Relación entre metotrexato (MTX) y síndrome metabólico	
<u>18</u> , <u>19</u> , <u>20</u> , <u>21</u> ,	<p>El uso de MTX a bajas dosis en pacientes con síndrome metabólico se asocia con aumentos pequeños a moderados en los riesgos de cáncer de piel y efectos adversos gastrointestinales, infecciosos, pulmonares y hematológicos. El MTX a bajas dosis (como en tratamiento contra artritis) presenta efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa.</p> <p>El MTX incrementa los niveles séricos de enzimas hepáticas pacientes con síndrome metabólico tratados con metotrexato.</p> <p>Pacientes con síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) tratados con MTX presentan niveles de C-LDL y TG más altos más elevados en comparación con los no tratados con MTX.</p>
<u>22</u> , <u>23</u> , <u>24</u> ,	<p>El MTX tiene efectos favorables sobre los marcadores del síndrome metabólico a corto plazo y bajas dosis disminuye la PCR (efecto antiinflamatorio) y aumenta el endocan y la IL-10 (papel protector potencial).</p> <p>El MTX en pacientes con artritis psoriásica y síndrome metabólico no parece tener efectos hiperglucémicos a corto plazo y puede usarse de forma segura en pacientes con síndrome metabólico y diabetes.</p>

	Los pacientes con artritis reumatoide con síndrome metabólico que tienen un alto índice de masa corporal e hígado graso tienen un mayor riesgo de fibrosis hepática inducida por MTX.
Efectos de la 6-Mercaptopurina (6-MP) a nivel mitocondrial	
<u>25</u> , <u>26</u> , <u>27</u> , <u>29</u>	A través de análisis proteómico se ha demostrado alteración en rutas metabólicas la glucólisis, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, con medicamentos como la mercaptopurina. Además, se ha documentado un aumento significativo en la citotoxicidad inducida por 6-MP y la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), potencial de membrana mitocondrial y daño lisosomal.
<u>28</u>	La 6-MP induce la apoptosis mediada por p53.

8.2. Análisis bioinformático de la expresión diferencial de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP o MTX e identificación de procesos funcionales alterados

Se analizaron las diferencias transcripcionales de los datos normalizados y reportados por el grupo de (Cheok et al., 2003) con número de accesión GSE412 para la plataforma GEO (Gene Expression Omnibus, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), de la cuantificación de las lecturas de genes derivados de las muestras de células linfoblásticas de pacientes con LLA previas al tratamiento con mercaptopurina (Previo al Tx MP LLA) y posterior al tratamiento con MP (Posterior al Tx MP LLA), asimismo se comparó la expresión de los datos de las células linfoblásticas previas al tratamiento con metotrexato (Previo al Tx HDMTX LLA) y posterior al tratamiento con dosis alta de MTX (Posterior al Tx HDMTX LLA). El análisis mostró una distribución normal en el nivel de expresión y una mediana similar en todas las muestras entre los 2 grupos comparados (previo y posterior) tanto para la situación con mercaptopurina como para el metotrexato (Figuras 14 y 15). Lo anterior indicó que el proceso metodológico del arreglo de expresión de las células con LLA previas y posterior al tratamiento con alguno de los 2 fármacos (MP o HDMTX) eran adecuadas para un

análisis estadístico de comparación de expresión diferencial de genes (DEG) (Figuras 16 y 17).

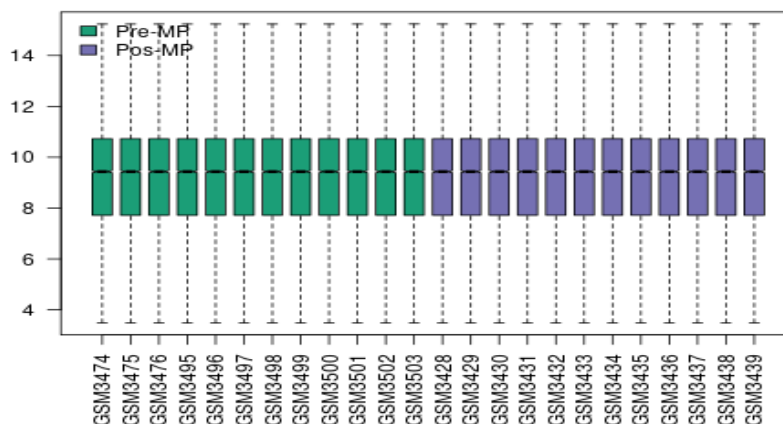


Figura 14. Homogenización de datos de expresión derivados del arreglo de expresión a partir de células de pacientes con LLA previas y posterior al tratamiento con mercaptopurina (1 g/m² IV). Diagramas de Tukey con distribución del valor de la expresión en escala logarítmica de cada sujeto en ambos grupos (Previo al Tx MP LLA; Posterior al Tx MP LLA).

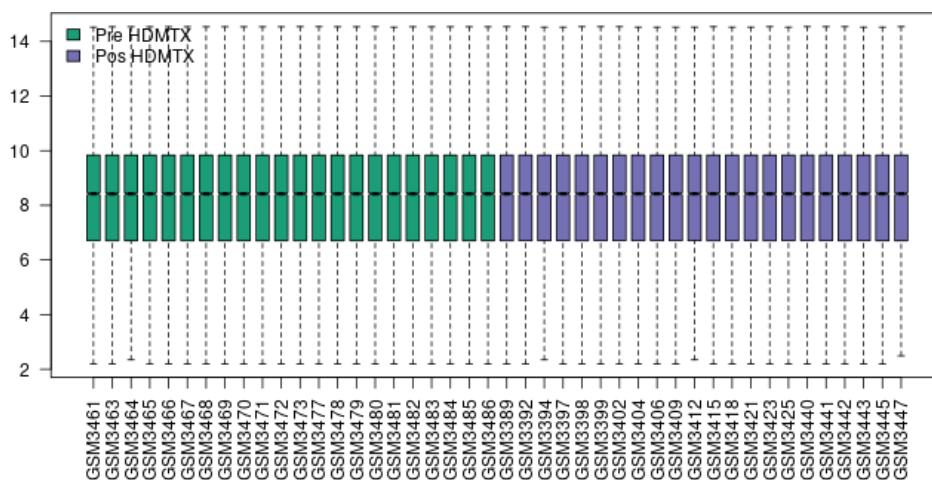


Figura 15. Homogenización de datos de expresión derivados del arreglo de expresión a partir de células de pacientes con LLA previas y posterior al tratamiento con metotrexato (1 g/m² IV). Diagramas de Tukey con distribución del valor de la expresión en escala logarítmica de cada sujeto en ambos grupos (Previo al Tx HDMTX LLA; Posterior al Tx HDMTX LLA).

El análisis de expresión diferencial (DEA) para evaluar los cambios en el perfil transcripcional entre el grupo previo al tratamiento con mercaptopurina y el grupo posterior al tratamiento mostró 1173 genes expresados diferencialmente entre cambios al alza y a la baja (Figura 16). Los resultados mostraron 664 DEG regulados negativamente y 510 regulados positivamente (Tabla Suplementaria 1). Mientras que la expresión diferencial del grupo previo a la administración con alta dosis de metotrexato y posterior a la administración de HDMTX mostró un mayor número de DEG aproximadamente de 2000 genes (Figura 17), se identificaron 950 genes regulados al alza y 1050 a la baja (Tabla suplementaria 2). Con la nomenclatura génica de la expresión diferencial se procedió a construir el interactoma de la relación funcional entre los genes (Redes de asociación de proteínas funcionales) empleando la sección Multiple Protein by Name de la base de datos String (<https://string-db.org/>) (Figura 18 y 19), seleccionando en los interactomas grupos de proteínas basadas en su función celular siendo de particular interés aquellas asociadas a procesos metabólicos, procesos metabólicos primarios, regulación primaria de procesos metabólicos y procesos metabólicos celulares tanto en el grupo posterior a la administración de MP (Figura suplementaria 1) y el grupo posterior a la administración de HDMTX (Figura suplementaria 4).

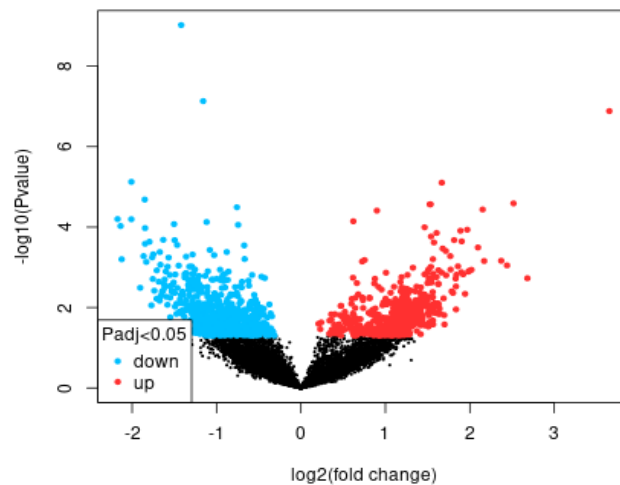


Figura 16. Gráfico de volcán de los genes expresados diferencialmente (DEG), regulados al alza y a la baja al comparar muestras de células con LLA previas al tratamiento con MP y posterior al tratamiento con MP. Los genes con cambio no significativo se definen por valores $-0.250 > \text{valor de cambio} < 0.250$ (puntos negros), y los genes con cambio significativo con valores $0.250 > \text{valor de cambio} < -0.250$ y valor de p ajustado (adj.P.val) < 0.05 (puntos rojos = genes al alza, puntos azules = genes a la baja).

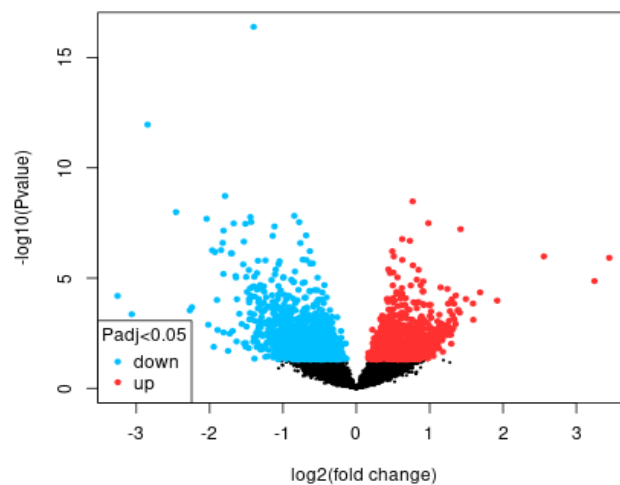


Figura 17. Gráfico de volcán de los genes expresados diferencialmente (DEG), regulados al alza y a la baja al comparar muestras de células con LLA previas al tratamiento con HDMTX y posterior al tratamiento con HDMTX. Los genes con cambio no significativo se definen por valores $-0.250 > \text{valor de cambio} < 0.250$ (puntos negros), y los genes con cambio significativo con valores $0.250 > \text{valor de cambio} < -0.250$ y valor de p ajustado (adj.P.val) < 0.05 (puntos rojos = genes al alza, puntos azules = genes a la baja).

El interactoma (Figura 18) generado a partir de los genes expresados diferencialmente (1173) tras la administración de mercaptopurina mostró un valor de enriquecimiento de $10E-16$, así como el interactoma (Figura 19) generado a partir de los 2000 genes expresados diferencialmente tras la administración de una alta dosis de metotrexato en células linfoblásticas. Esto significa que las proteínas tienen más interacciones entre sí de lo que se esperaría de un conjunto aleatorio de proteínas del mismo tamaño y del grado de distribución extraídas del genoma. Tal enriquecimiento indica que las proteínas están al menos parcialmente conectadas biológicamente, como un grupo.

A partir de los interactomas generados se buscaron procesos funcionales asociados a fosforilación oxidativa, potencial de membrana mitocondrial y homeostasis de carbohidratos como procesos relacionados con el metabolismo y de particular interés como alteraciones al desarrollo de síndrome metabólico, para ello se buscaron las rutas de las terminaciones GO (Gene ontology) (Figura 20) partiendo de los perfiles de expresión diferencial de los genes identificados en los arreglos de expresión tras el tratamiento con Mercaptopurina o Metotrexato.

El perfil de expresión de las células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP (Figuras suplementarias 1, 2 y 3) o MTX (Figuras 4, 5 y 6) se sometió a análisis dentro de la plataforma String

para identificar elementos funcionales asociados a fosforilación oxidativa, despolarización mitocondrial y homeostasis de carbohidratos, los diagramas de flujo en retroceso fueron mostrando disminución de elementos hasta llegar al proceso funcional de interés.

La administración de MP a células de pacientes con LLA mostró que existen alteraciones en genes asociadas a procesos funcionales de la mitocondria (Figura 21) como la respiración celular (GPD2, DLST, POLG2, UQCRFS1, NDUFS5, PDHA1, PDHA2, CYP1A2, MECP2 y NR4A3), el transporte mitocondrial de electrones (UQCRFS1, MECP2, GPD2, POLG2 y NDUFS5), la vía de ubiquinol y citocromo C (UQCRFS1 y MECP2), síntesis de ATP mitocondrial (UQCRFS1, NDUFS5 y MECP2) y procesos metabólico de glucosa (GPD2, PDHA1 y PDHA2) . Mientras que el proceso relacionado a regulación de potencial de membrana (Figura 21) mostró cambios en genes relacionados con la regulación del potencial de membrana mitocondrial (SLC25A36, TUSC2, ABL1, BAX y BNIP3L) como la regulación negativa del potencial de membrana mitocondrial (BAX y BNIP3L), la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (BAX y BNIP3L), el transporte mitocondrial (BAX, BNIP3L y SLC25A36) y la señalización apoptótica (BAX, BNIP3L y ABL1). Finalmente para el proceso funcional relacionado con la homeostasis de carbohidratos se

identificaron genes relacionados con cambios en la regulación positiva de la señalización mediado por el receptor de insulina (LEP y IRS1), la regulación de la oxidación de ácidos grasos (PDK4 y IRS1), la señalización de la vía de fosfoinositol 3- cinasa (IRS1 y HTR2A), la regulación positiva de procesos metabólicos de carbohidratos (IRS1, PTH1R y HTR2A), la regulación de la importación de glucosa (IRS1 y LEP) y la respuesta de ácidos grasos (IRS1 y PDK4) (Figura 21).

Por otro lado, la administración de HDMTX a células de pacientes con LLA mostró que existen alteraciones en genes vinculados con procesos funcionales asociados a respiración celular (Figura 22) (COX6B1, NDUFB3, COX6A1, UQCRQ, COX10, COX6C, UQCRFS1, ETFB, ETFA, DLST, PDHB, MDH2, IDH2, OGDH y PDHA2) como el transporte mitocondrial de electrones de citocromo C a oxígeno (COX6B1, COX6A1, COX10, COX6C), la vía de ubiquinol y citocromo C (UQCRQ, y UQCRFS1), cadena de transporte de electrones (COX6B1, NDUFB3, COX6A1, UQCRQ, COX10, COX6C, UQCRFS1, ETFB, ETFA), síntesis de ATP mitocondrial acoplado al transporte de electrones (COX6B1, NDUFB3, COX6A1, UQCRQ, COX10, COX6C, UQCRFS1), procesos metabólicos de ATP (COX6B1, NDUFB3, COX6A1, UQCRQ, COX10, COX6C, UQCRFS1, y OGDH) y procesos metabólico de glucosa (PDHB, MDH2 y PDHA2). Mientras que se

identificaron genes asociados a regulación en el potencial de membrana mitocondrial (Figura 22) (MAPT, ABL1, BCL2L1, BAD, BAX, BAK1, BNIP3L, IFI6, ADORA2 y ENSP00000480012), como la regulación negativa del potencial de membrana (MAPT, BNIP3L, y BAX) y la despolarización mitocondrial (ABL1 y ENSP00000480012). Por último, se identificaron genes relacionados con el proceso funcional de la homeostasis de carbohidratos (STAT, LEP, PDK3, PDK4, PTH1R, DDB1, NFE2L1 y BAD), como la regulación negativa de la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDK3 y PDK4), respuesta a ácidos grasos (PDK3, PDK4 y BAD, regulación metabólica de ácidos grasos genes (PDK3, PDK4 y NFE2L1) y la respuesta a monosacáridos (LEP, PDK3 y BAD (Figura 22)).

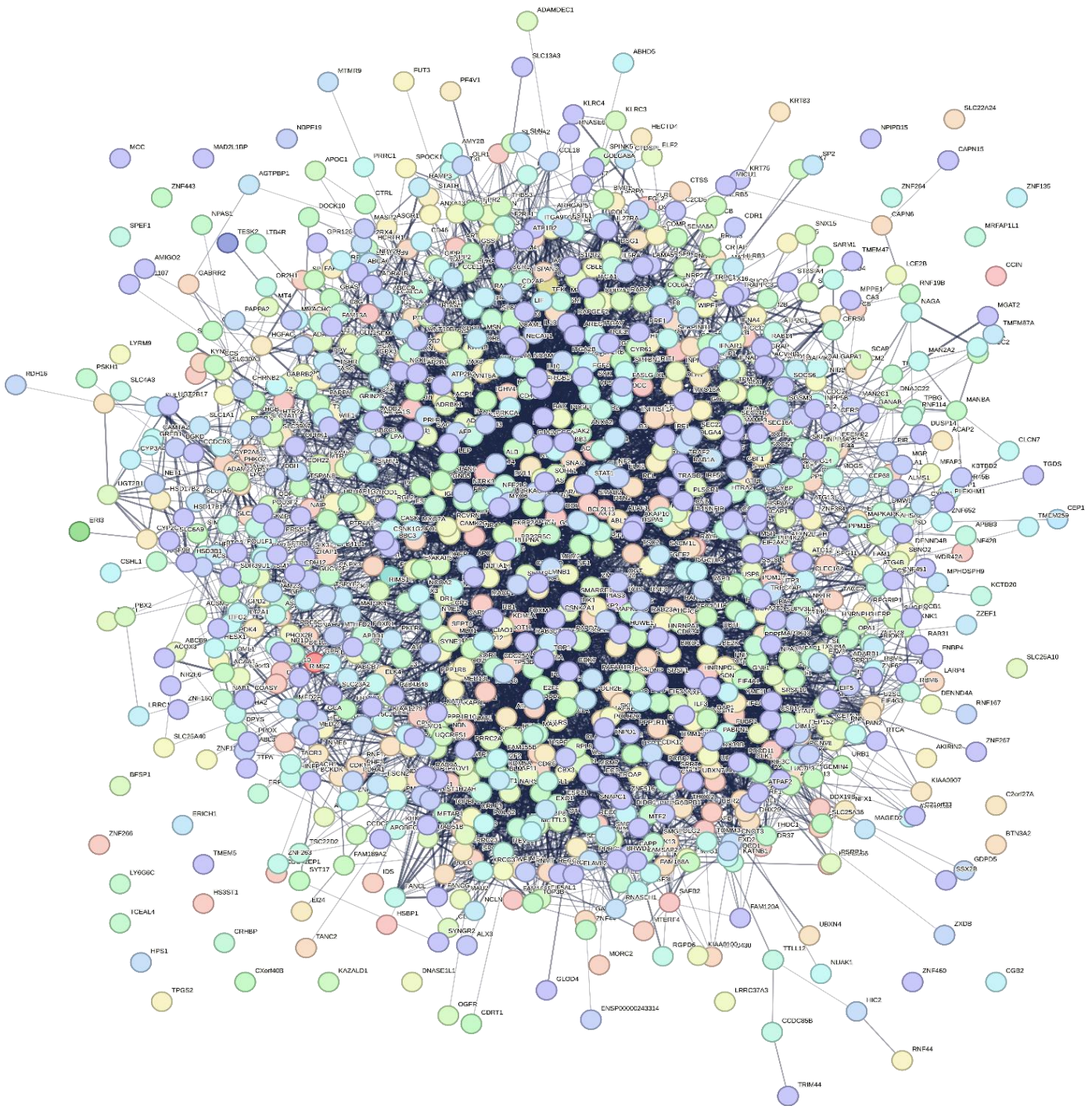


Figura 18. Interactoma de genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con mercaptopurina. Los genes identificados en el análisis de expresión diferencial de las células con LLA tratadas con MP comparadas con células previas al tratamiento de la MP se analizaron en la plataforma de base de datos *String* para la búsqueda de interactomas basados en las asociaciones funcionales y físicas. **(Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/10051968))**

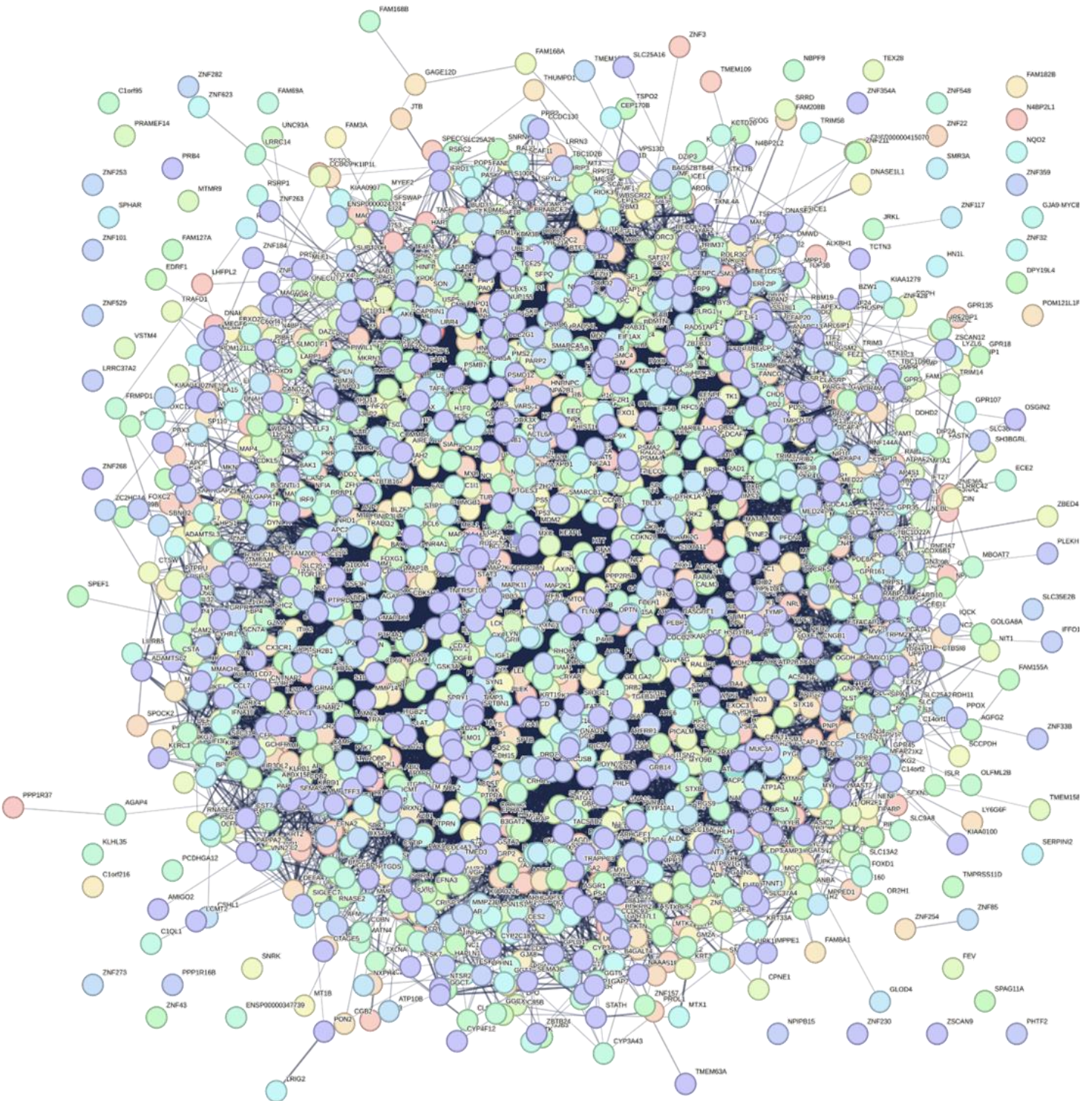


Figura 19. Interactoma de genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con alta dosis de metotrexato. Los genes identificados en el análisis de expresión diferencial de las células con LLA tratadas con HDMTX comparadas con células previas al tratamiento de HDMTX se analizaron en la plataforma de base de datos *String* para la búsqueda de interactomas basados en las asociaciones funcionales y físicas (**Información disponible:** [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/10051968))

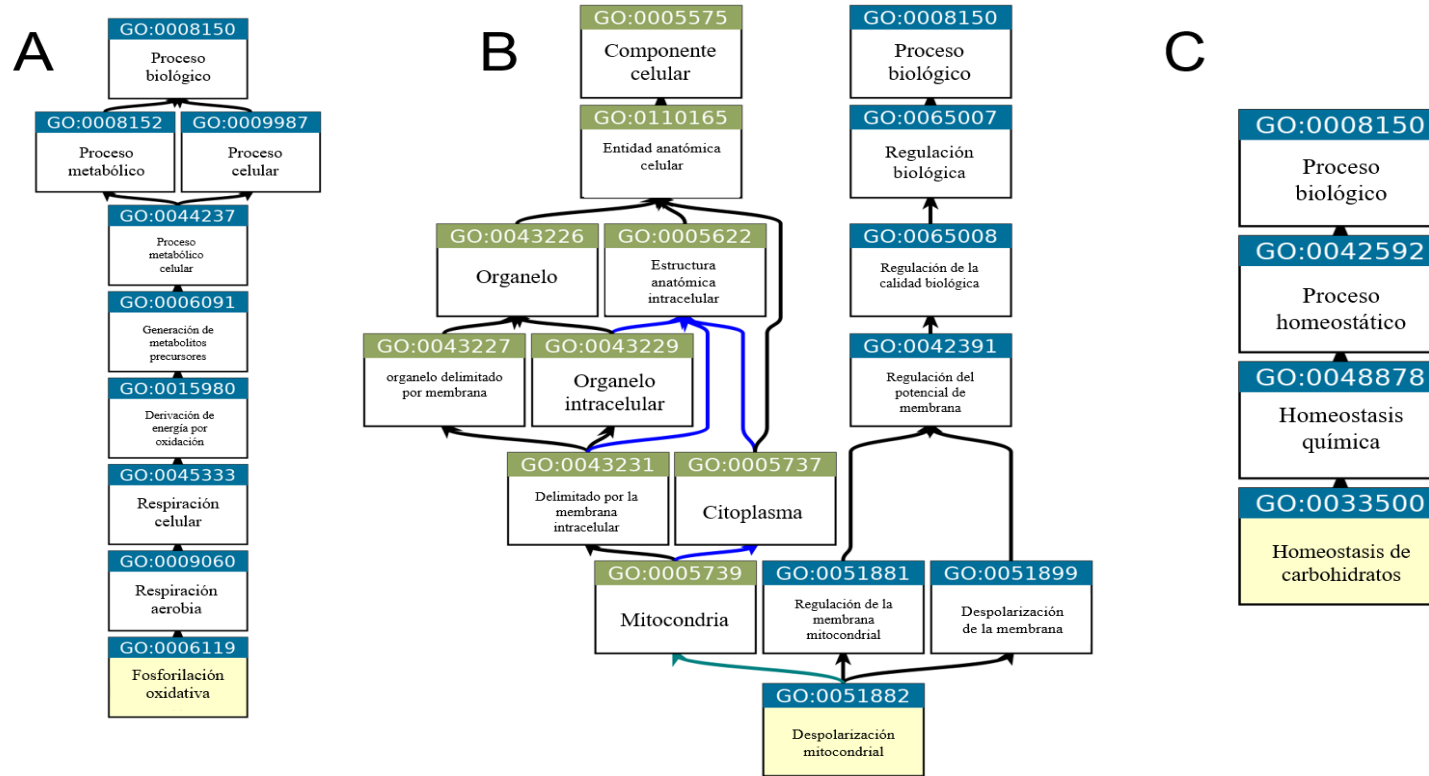
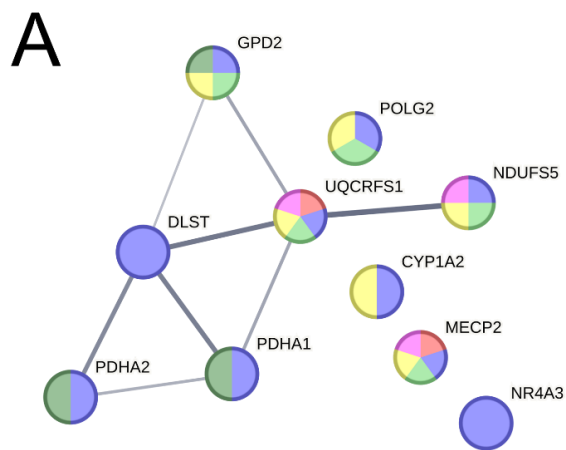
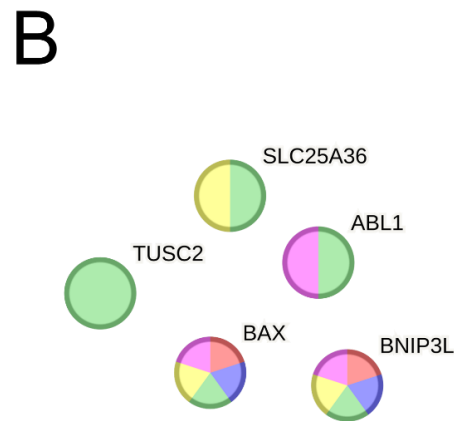


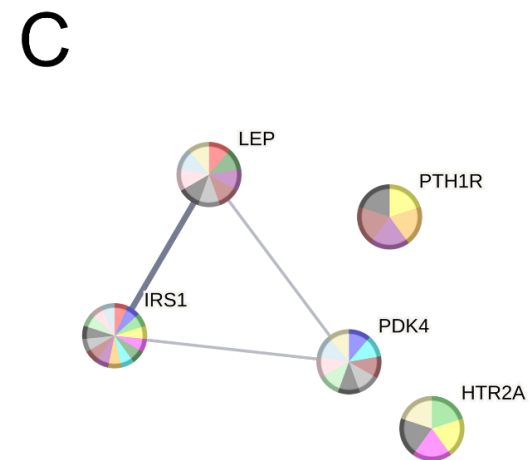
Figura 20. Diagramas de flujos de terminaciones GO para la búsqueda de procesos funcionales a partir de un perfil de expresión proteica. El perfil de expresión génica de las células de pacientes con LLA tras el tratamiento con MP o HDMTX fue sometido a los siguientes flujos para la búsqueda elementos asociados a fosforilación oxidativa, despolarización mitocondrial y homeostasis de carbohidratos. **A.** Diagrama de flujo de terminaciones GO para la búsqueda de elementos asociados a fosforilación oxidativa partiendo desde proceso funcional. **B.** Diagrama de flujo de terminaciones GO para la búsqueda de elementos asociados a despolarización mitocondrial partiendo desde proceso funcional o componente celular. **C.** Diagrama de flujo de terminaciones GO para la búsqueda de elementos asociados a homeostasis de carbohidratos partiendo desde proceso funcional. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/10051968))



COLOR	TERM ID	TERM DESCRIPTION	OBSERVED GENE COUNT	BACKGROUND GENE COUNT	STRENGTH	FALSE DISCOVERY RATE
red	GO:0006122	Mitochondrial electron transport, ubiquinol to cytochrome c	2	14	2.245	0.0150
blue	GO:0045333	Cellular respiration	10	158	2.09	2.12e-17
light green	GO:0022904	Respiratory electron transport chain	5	107	1.96	2.96e-06
yellow	GO:0022900	Electron transport chain	6	174	1.83	2.91e-07
pink	GO:0042775	Mitochondrial ATP synthesis coupled electron transport	3	87	1.83	0.0090
dark green	GO:0006006	Glucose metabolic process	3	116	1.7	0.0149



COLOR	TERM ID	TERM DESCRIPTION	OBSERVED GENE COUNT	BACKGROUND GENE COUNT	STRENGTH	FALSE DISCOVERY RATE
red	GO:0010917	Negative Regulation of mitochondrial membrane potential	2	13	2.78	0.0235
blue	GO:0097345	Mitochondrial outer membrane permeabilization	2	15	2.72	0.0235
light green	GO:0051881	Regulation of mitochondrial membrane potential	5	75	2.42	1.29e-08
yellow	GO:0006839	Mitochondrial transport	3	225	1.72	0.0235
pink	GO:0097190	Apoptotic signaling pathway	3	286	1.61	0.0286



COLOR	TERM ID	TERM DESCRIPTION	OBSERVED GENE COUNT	BACKGROUND GENE COUNT	STRENGTH	FALSE DISCOVERY RATE
red	GO:0046628	Positive Regulation of insulin receptor signaling pathway	2	24	2.51	0.0112
blue	GO:0046628	Regulation of fatty acid oxidation	2	32	2.39	0.0150
light green	GO:0046320	Phosphatidylinositol 3-kinase signaling	2	36	2.34	0.0174
yellow	GO:0045913	Positive Regulation of carbohydrate metabolic process	3	80	2.17	0.0020
pink	GO:1903727	Regulation of phospholipid metabolic process	2	53	2.17	0.0268
dark green	GO:0046324	Regulation of glucose import	2	56	2.15	0.0283
sky blue	GO:0071398	Cellular response to fatty acid	2	58	2.13	0.0295

Figura 21. Genes y procesos alterados en el perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP. A. Genes y procesos funcionales asociados a fosforilación oxidativa, **B.** Genes y procesos funcionales asociados a potencial de membrana mitocondrial y **C.** Genes y procesos funcionales asociados a la homeostasis de carbohidratos. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/10051968))

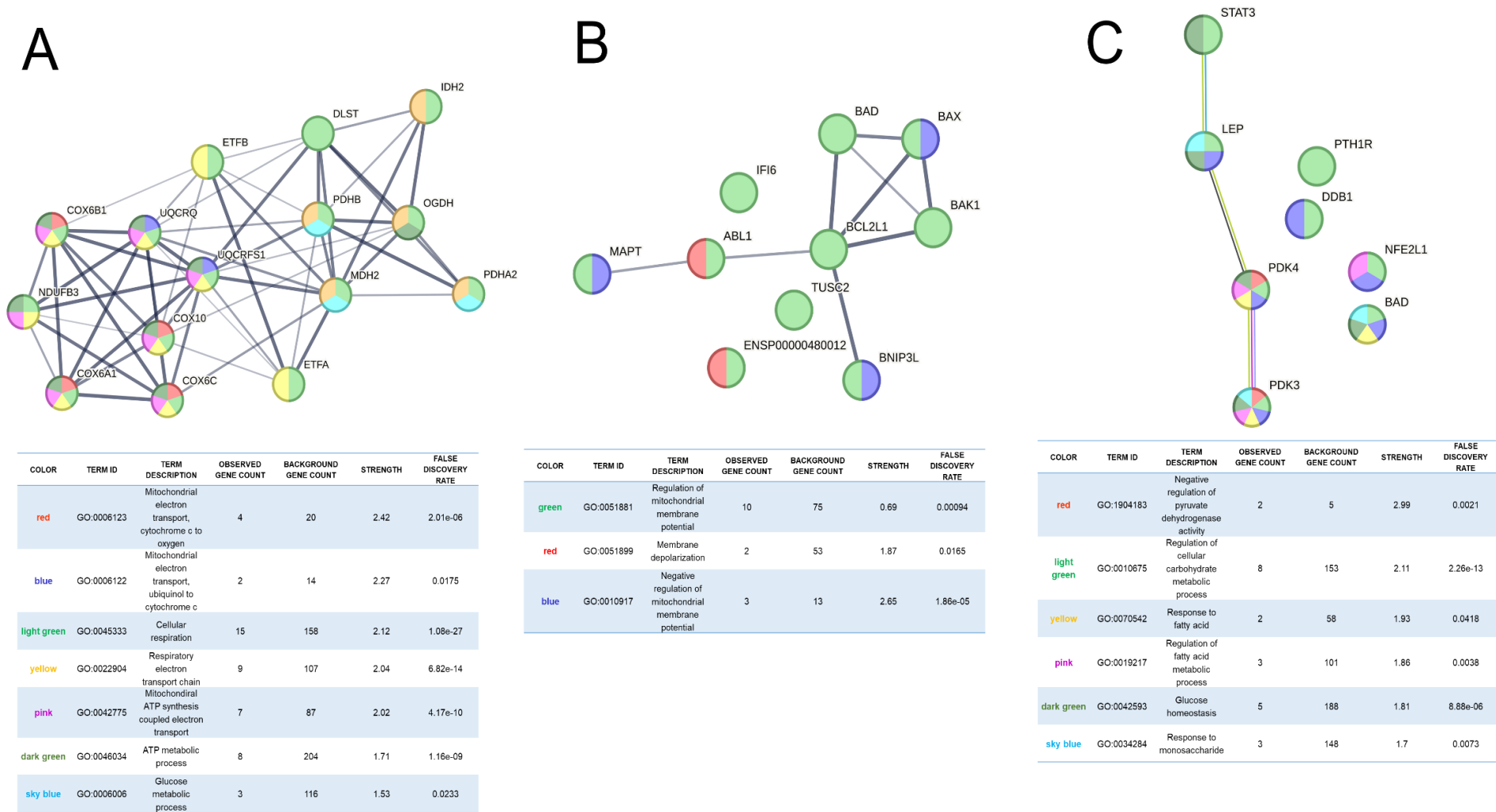


Figura 22. Genes y procesos alterados en el perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX. A. Genes y procesos funcionales asociados a fosforilación oxidativa, **B.** Genes y procesos funcionales asociados a potencial de membrana mitocondrial y **C.** Genes y proceso funcionales asociados a la homeostasis de carbohidratos. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://doi.org/10.5281/zenodo.10051968))

9. DISCUSIÓN

9.1. Relación entre la administración de MP o MTX y el desarrollo de síndrome metabólico

En la actualidad se han reconocido universalmente diez características principales del cáncer, incluida la multiplicación ilimitada, la evasión de los supresores del crecimiento, la promoción de la invasión y la metástasis, la resistencia a la apoptosis, la estimulación de la angiogénesis, el mantenimiento de la señalización proliferativa, la eliminación de la limitación de la energía celular, la evasión de la destrucción inmune, la inestabilidad del genoma y la mutación, y la inflamación tumoral aumentada (Wang et al., 2017).

Las células cancerosas en su mayoría presentan desregulaciones en el metabolismo de la glucosa, en comparación con las células sanas, las cancerosas presentan un incremento en la captación de la glucosa y anormalidades en la glucólisis (Hanahan, 2022). El aumento del consumo de energía tiene como consecuencia la producción de una mayor cantidad de metabolitos glucolíticos incrementando así la cantidad de ATP generado por la glucólisis (Freyre-Bernal et al., 2018). En 1930, Warburg sugirió que la disfunción mitocondrial en el cáncer da como resultado un fenotipo metabólico característico, es decir, la glucólisis aeróbica (Vander Heiden et al., 2009). Durante muchos años no se le dio importancia al efecto Warburg, sin

embargo, la hipótesis metabólica del cáncer ha sido reavivada recientemente. Gatenby y Gillies quienes propusieron que debido a que la carcinogénesis temprana ocurre en un microambiente hipóxico, las células transformadas inicialmente tienen que depender de la glucólisis para la producción de energía (Gatenby & Gillies, 2004). Esta adaptación metabólica podría parecer simple, sin embargo, también ofrece ventajas proliferativas: los subproductos de la glucólisis como el lactato y la acidosis contribuyen a la descomposición de la matriz extracelular, facilitan la movilidad celular y aumentan el potencial metastásico (Jiang, 2017). Como se ha mencionado, la carcinogénesis inicial se encuentra en un microambiente hipóxico, la proteína de factor inducible de hipoxia (HIF-1) se activa normalmente en respuesta a ciertas crisis celulares como la falta de oxígeno. Los mecanismos normales y tumorales encargados de estimular la expresión de HIF-1 son perpetuados cuando hay señales de daño al gen llamado SDH (succinato deshidrogenasa) el cual es generado a partir de la célula con directrices de oncogenes para poder llevar una homeostasis única para el cáncer, consiste en suplir los altos niveles de glucosa y oxígeno que se presentan con el objetivo de poder replicarse sin control. Existiendo una interacción entre los genes relacionados a la hipoxia y el desarrollo y aparición de la LLA, lo que, a su vez, evidencia la relación entre los mecanismos mitocondriales de

respuesta a la hipoxia, principalmente desregulación de la cadena respiratoria.

A su vez es necesario mencionar que las vías metabólicas y apoptóticas que convergen en las mitocondrias no son independientes entre sí, y parece que el fenotipo glucolítico está asociado con un estado de resistencia a la apoptosis (Bonnet et al., 2007). Se ha reconocido que muchas enzimas glucolíticas también regulan la apoptosis, y varias oncoproteínas inducen la expresión de la enzima glucolítica. La relación que guardan las principales proteínas apoptóticas en el LLA se relaciona con eventos del metabolismo energético, además, cuando los genes mutan y generan proteínas con acción anti apoptosis, la célula presenta una actividad de proliferación y supervivencia elevada; de esa forma se crea una actividad de hiperpolarización en la mitocondria para realizar los procesos de fermentación y regulación energética de la mitocondria oncogénica. A su vez, la mutación de estos genes posibilita que la célula pueda producir un desequilibrio aumentando en su producción de radicales libres, en la permeabilidad de los poros sin inducir a la apoptosis ni dañarla (Freyre-Bernal et al., 2018)

De acuerdo con las evidencias se ha propuesto que los protooncogenes y los supresores tumorales se adaptaron para regular el metabolismo, un ejemplo es Myc, un oncogén y, por otro lado, p53 un supresor tumoral que bloquea este efecto; este

Aline Ruiz López

comportamiento antagónico refuerza el concepto de la actividad reguladora del metabolismo por parte de estas moléculas y que su actividad no se limita a promover la proliferación celular (Mendiola & Cruz, 2014). Todas esas evidencias apoyan el concepto de que el metabolismo alterado es el resultado de la reprogramación activa por oncogenes y supresores de tumores alterados, que codifican para componentes de las vías de transducción de señales, y que las adaptaciones metabólicas pueden ser seleccionadas durante la tumorigénesis.

Para producir dos células hijas viables en la mitosis, una célula en proliferación debe replicar todos sus contenidos celulares. Esto impone un gran requerimiento de nucleótidos, aminoácidos y lípidos. Durante el crecimiento, la glucosa se usa para generar biomasa y producir ATP (Vander Heiden et al., 2009).

Hacer los bloques de construcción de la célula incurre en un costo energético y no puede explicar completamente el efecto Warburg. La biosíntesis, además de causar un aumento inherente en la demanda de ATP para ejecutar reacciones sintéticas, también debería causar una disminución en el suministro de ATP a medida que se desvían varios intermedios del ciclo de Krebs y glucolíticos (Hsu & Sabatini, 2008).

Los resultados de la revisión bibliográfica sustentan los mecanismos del metotrexato y 6-mercaptopurina (6-MP) en el desacople de la membrana mitocondrial, aumento de especies reactivas de oxígeno y activación de apoptosis (Tabla 2). Por un lado, la 6-mercaptopurina en la mitocondria, es metabolizada por la xantina oxidasa (XO) a ácido tiourico, una reacción que también produce ERO. Otras dos rutas alternativas deciden el destino de 6-MP; La 6-MP puede ser inactivada por la tiopurina metiltransferasa (TPMT) o convertida en metabolitos citotóxicos de 6-TG por la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HPRT) y reacciones posteriores. El 6-TG se metaboliza a monofosfato de 6-tioguanosina por la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HPRT), luego se fosforila a 6-tioguanosina trifosfato a través de una serie de reacciones enzimáticas y luego se incorpora al DNA genómico. En el ADN, el 6-TG incorporado es además metilado por S-adenosilmetionina para formar S6-metiltioguanina. S6-metiltioguanina se asocia con la timina y su pareja normal, la citosina, durante la replicación posterior del ADN. Las reparaciones erróneas inducidas por 6-TG se procesan mediante la reparación de desajuste de ADN, lo que conduce a un paro inicial prolongado del ciclo celular seguido de apoptosis y autofagia, como se ilustra en las Tablas suplementarias 1 y 2 y las figuras 21 y 22, existe una interacción entre los genes asociados con eventos de mitofagia, en pacientes con LLA y

tratamiento con mercaptopurina, esto puede implicar la participación de un mecanismo alterado de regulación celular, que se debe tener presente en los tratamientos quimioterapéuticos (Chaabane & Appell, 2016).

Por otro lado, la partición del metotrexato en los mecanismos mitocondriales es basta, al ser un inhibidor del dihidrofolato reductasa y timidilato sintasa: contribuye a la vía de biosíntesis de timidilato mitocondrial de novo. Se cree que puede ser una fuente prominente de generación de superóxido a través de la reducción de un electrón del oxígeno molecular, y que puede catalizar la producción de óxido nítrico (NO) mediante la reducción de nitrito a NO con NADH o aldehído como donador de electrones. Además, el metotrexato es un sustrato del transportador de monocarboxilato acoplado a protones, que cataliza el transporte rápido a través de la membrana plasmática de muchos monocarboxilatos como lactato, piruvato, oxoácidos de cadena ramificada derivados de leucina, valina e isoleucina, y los cuerpos cetónicos acetoacetato, beta-hidroxi butirato y acetato.

Es muy importante considerar que en la LLA existe una desregulación de los mecanismo mitocondriales y que los fármacos de elección para su tratamiento por sí mismos ejercen un papel importante en los principales mecanismos de control mitocondrial, por lo que, se debe seguir investigando las posibles implicaciones en

el estado de salud del paciente bajo este esquema terapéutico y como se reestablecen los mecanismos una vez el paciente ingresa en remisión, debido a los posibles cambios genéticos y adaptativos en la terapia.

9.2. Procesos funcionales identificados en células de pacientes con LLA posterior a la administración de MP o HDMTX (Análisis *in silico*)

- **LLA posterior al tratamiento con MP**
 - *Genes asociados al proceso de fosforilación oxidativa: UQCRFS1, MECP2*

En la figura 21A se observan diversos genes relacionados procesos de fosforilación oxidativa, en particular los genes UQCRFS1, MECP2 son interesantes en el contexto del perfil de expresión génica de células de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) después del tratamiento con MP, por un lado, UQCRFS1 es un gen que codifica la subunidad S1 del complejo de citocromo b-c1 de la cadena de transporte de electrones (complejo III) en la fosforilación oxidativa. La subunidad S1, junto con otras subunidades del complejo III, está involucrada en la transferencia de electrones durante el proceso de generación de ATP en la cadena respiratoria. La alteración de UQCRFS1 puede afectar la función del complejo III y, por lo tanto, la eficiencia de la fosforilación

oxidativa. Por otro lado, el gen MECP2 codifica la proteína Methyl-CpG Binding Protein 2, que desempeña un papel importante en la regulación de la expresión génica y la estructura de la cromatina. Aunque MECP2 no está directamente relacionado con la fosforilación oxidativa, su alteración puede tener un impacto indirecto en los procesos metabólicos celulares, incluyendo la fosforilación oxidativa (Pecorelli et al., 2013).

○ *Genes asociados al potencial de membrana mitocondrial:
BAX y BNIP3L*

Los genes BAX y BNIP3L están involucrados en la regulación de la apoptosis y juegan un papel importante en la función de las mitocondrias y el potencial de membrana mitocondrial (Figura 21B). El gen BAX codifica la proteína Bcl-2-associated X (BAX), que pertenece a la familia de proteínas Bcl-2. BAX es conocido como un regulador clave de la apoptosis, un proceso programado de muerte celular. BAX tiene la capacidad de promover la liberación de citocromo C desde las mitocondrias hacia el citosol, lo que desencadena una cascada de eventos que conducen a la activación de la apoptosis. La activación de BAX se produce en respuesta a señales proapoptóticas y contribuye a la eliminación de células dañadas o no deseadas. El gen BNIP3L codifica la proteína Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3-like (BNIP3L), también conocida como Nix. BNIP3L es otro miembro de la familia

de proteínas Bcl-2 y está implicado en la regulación de la apoptosis y la homeostasis mitocondrial. BNIP3L juega un papel en la eliminación selectiva de mitocondrias disfuncionales a través de un proceso conocido como mitofagia. Además, BNIP3L puede interactuar con otras proteínas como Bcl-2 y contribuir a la permeabilización de la membrana mitocondrial externa durante la apoptosis. El potencial de membrana mitocondrial (MMP, por sus siglas en inglés) se refiere a la diferencia de carga eléctrica a través de la membrana interna de las mitocondrias. Es un indicador clave de la salud y la función mitocondrial. Tanto BAX como BNIP3L pueden influir en el potencial de membrana mitocondrial de las células. BAX, al activarse durante la apoptosis, promueve la permeabilización de la membrana mitocondrial y la liberación de factores proapoptóticos, lo que puede llevar a la disminución del potencial de membrana mitocondrial. Por otro lado, BNIP3L, a través de su participación en la mitofagia y la interacción con otras proteínas Bcl-2, puede contribuir a mantener un adecuado potencial de membrana mitocondrial y la eliminación de mitocondrias disfuncionales (Imazu et al., 1999).

○ *Genes asociados a la homeostasis de carbohidratos: IRS1, LEP y PDK4*

Los genes IRS1, LEP y PDK4 están asociados a la homeostasis de carbohidratos y juegan roles importantes en la regulación de la glucosa y el metabolismo de los carbohidratos en el cuerpo (Figura 21C). El gen IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1) codifica una proteína que actúa como un sustrato para el receptor de insulina. Cuando la insulina se une a su receptor en las células, desencadena una cascada de señalización intracelular en la cual IRS1 juega un papel esencial. IRS1 transmite las señales de la insulina dentro de la célula, lo que resulta en la captación de glucosa por parte de las células y el metabolismo adecuado de los carbohidratos. Mutaciones o alteraciones en el gen IRS1 pueden interferir con la respuesta a la insulina y contribuir al desarrollo de trastornos relacionados con la homeostasis de carbohidratos, como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

El gen PDK4 (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4) codifica una enzima llamada piruvato deshidrogenasa cinasa 4. Esta enzima juega un papel clave en la regulación del metabolismo de carbohidratos. PDK4 inhibe la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH), una enzima que convierte el piruvato en acetil-CoA, el cual es necesario para entrar en el ciclo del ácido cítrico y generar energía. Al inhibir la PDH, PDK4 desvía el metabolismo hacia otras vías, como la

glucólisis anaeróbica o la producción de cuerpos cetónicos. La activación de PDK4 se produce en condiciones de ayuno o ejercicio prolongado para preservar los niveles de glucosa en sangre y adaptar el metabolismo a la disponibilidad de sustratos. En resumen, los genes IRS1, LEP y PDK4 desempeñan funciones críticas en la homeostasis de carbohidratos. IRS1 está involucrado en la señalización de la insulina y la captación de glucosa, LEP regula el apetito y el gasto energético, y PDK4 controla el metabolismo de carbohidratos y la utilización de glucosa. Alteraciones en estos genes pueden contribuir a trastornos metabólicos relacionados con los carbohidratos (Zhang et al., 2014).

- **LLA posterior al tratamiento con altas dosis de MTX**

- *Genes asociados al proceso de fosforilación oxidativa: UQCRQ, UQCRFS1, COX10, COX6C, COX6A1, NDUFB3, COX6B1*

Por otro lado, encontramos genes y procesos alterados en el perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con altas dosis de MTX. En particular los genes UQCRQ, UQCRFS1, COX10, COX6C, COX6A1, NDUFB3, COX6B1 se relacionan con el proceso de fosforilación oxidativa (Figura 22A), un proceso fundamental en la producción de energía en las células. Estos genes codifican proteínas que forman parte de

los complejos proteicos involucrados en la cadena respiratoria mitocondrial, la cual es responsable de la generación de ATP mediante la fosforilación oxidativa. El gen UQCRCQ codifica la subunidad Rieske del complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial. Esta subunidad, también conocida como proteína de unión al hierro-azufre Rieske, juega un papel esencial en la transferencia de electrones en el complejo III. El gen UQCRFS1 codifica la subunidad de hierro-sulfuro UQCRFS1 del complejo III. Esta subunidad es esencial para la función y estabilidad del complejo III, y participa en la transferencia de electrones a lo largo de la cadena respiratoria. El gen COX10 codifica la proteína COX10, que es una enzima clave en la biosíntesis del citocromo c oxidasa (COX), un complejo enzimático que participa en la última etapa de la cadena respiratoria. COX10 cataliza una reacción crucial en la incorporación de grupos hemo al citocromo c oxidasa. El gen COX6C codifica la subunidad C del citocromo c oxidasa (COX). Esta subunidad es esencial para la estructura y función adecuadas de la COX. El gen COX6A1 codifica la subunidad A1 de la citocromo c oxidasa (COX). Esta subunidad también es esencial para la estructura y función adecuadas de la COX. El gen NDUFB3 codifica la subunidad B3 del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Esta subunidad está involucrada en la transferencia de electrones desde NADH hacia el complejo I. El gen COX6B1

codifica la subunidad B1 de la citocromo c oxidasa (COX). Esta subunidad es esencial para la estructura y función adecuadas de la COX.

Estos genes están implicados en diferentes etapas y complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. La cadena respiratoria es el proceso mediante el cual los electrones liberados por moléculas como el NADH y el FADH₂ son transferidos a través de una serie de complejos proteicos, incluyendo los complejos I, III y IV, hasta llegar al oxígeno molecular. Durante esta transferencia de electrones, se genera un gradiente electroquímico que impulsa la síntesis de ATP a través de la fosforilación oxidativa (Ferroni et al., 2020; Hock et al., 2020; Signes & Fernandez-Vizarra, 2018).

○ *Genes asociados a potencial de membrana mitocondrial*
Bax, MAPT, BNIP3L, BAK1

El gen Bax codifica una proteína que pertenece a la familia de proteínas Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) y desempeña un papel clave en la regulación de la apoptosis o muerte celular programada. Bax promueve la apoptosis al inducir la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, lo que resulta en la liberación de moléculas proapoptóticas desde las mitocondrias hacia el citosol. Esta liberación contribuye a la disminución del potencial de membrana mitocondrial y la activación de cascadas apoptóticas. El gen MAPT (Microtubule-associated protein tau) codifica la proteína

tau, que está involucrada en la estabilización y organización de los microtúbulos en las células. Aunque principalmente se encuentra en el sistema nervioso central, la proteína TAU también se encuentra en las mitocondrias y se ha relacionado con la función y el mantenimiento de la integridad del potencial de membrana mitocondrial. Las alteraciones en la proteína tau pueden afectar la dinámica mitocondrial y contribuir a la disfunción mitocondrial. El gen BNIP3L (BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3-like) codifica una proteína que pertenece a la familia de proteínas Bcl-2 y se localiza en las membranas mitocondriales externas. BNIP3L está involucrada en la regulación de la apoptosis y en la respuesta adaptativa de las mitocondrias al estrés celular. La proteína BNIP3L desempeña un papel en la modulación del potencial de membrana mitocondrial y la regulación de la homeostasis mitocondrial. El gen BAK1 (BCL2-antagonist/killer 1) codifica una proteína que también pertenece a la familia de proteínas Bcl-2. Es una proteína proapoptótica que, al igual que Bax, contribuye a la permeabilización de la membrana mitocondrial externa durante la apoptosis. Esta permeabilización resulta en la liberación de proteínas proapoptóticas y la disminución del potencial de membrana mitocondrial, desencadenando la cascada apoptótica.

Los genes Bax, MAPT, BNIP3L y BAK1 (Figura 22B) están asociados al potencial de membrana mitocondrial y desempeñan

roles importantes en la regulación de la apoptosis, la homeostasis mitocondrial y la integridad de las mitocondrias. Estas proteínas participan en mecanismos que controlan el estado funcional de las mitocondrias (Parrado et al., 2004; Su et al., 2009; Thomadaki & Scorilas, 2006).

○ *Genes asociados a la homeostasis de carbohidratos:
PDK3, PDK4, BAD, NFE2L1*

Los genes PDK3, PDK4, BAD y NFE2L1 están asociados a la homeostasis de carbohidratos y juegan roles importantes en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y la respuesta celular a la disponibilidad de glucosa. Los genes PDK3 (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 3) y PDK4 (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4) codifican las enzimas piruvato deshidrogenasa cinasa 3 y piruvato deshidrogenasa cinasa 4, respectivamente. Estas enzimas están involucradas en la regulación de la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH), una enzima clave en el metabolismo de los carbohidratos. La PDH convierte el piruvato, producto final de la glucólisis, en acetil-CoA, que ingresa al ciclo del ácido cítrico para la generación de energía. Las quinasas PDK3 y PDK4 inactivan la PDH al fosforilarla, lo que reduce la entrada de piruvato en el ciclo del ácido cítrico y desvía el metabolismo hacia otras vías, como la glucólisis anaeróbica o la producción de cuerpos cetónicos. Estas acciones permiten una regulación fina de la utilización de glucosa y

la producción de energía en respuesta a las necesidades metabólicas del organismo. El gen BAD (Bcl-2-associated death promoter) codifica una proteína que se encuentra en la familia de proteínas Bcl-2 y está involucrada en la regulación de la apoptosis o muerte celular programada. BAD se une y antagoniza a las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, liberando a las proteínas proapoptóticas Bax y Bak para inducir la apoptosis. Además de su papel en la apoptosis, se ha demostrado que BAD también puede afectar la homeostasis de carbohidratos. BAD puede ser regulado por la disponibilidad de glucosa y la señalización de insulina, lo que sugiere su participación en la respuesta celular a la glucosa y en la regulación de la homeostasis de carbohidratos. El gen NFE2L1 (Nuclear factor, erythroid 2-like 1) codifica un factor de transcripción que pertenece a la familia Nrf2 (factor 2 relacionado con el eritroide, tipo 2). NFE2L1 desempeña un papel clave en la respuesta antioxidante y de defensa celular frente al estrés oxidativo. Además de su función en la respuesta antioxidante, NFE2L1 también se ha asociado con la regulación del metabolismo de los carbohidratos. NFE2L1 puede influir en la expresión de genes implicados en la gluconeogénesis (la producción de glucosa a partir de sustratos no glucídicos) y la sensibilidad a la insulina, lo que afecta la homeostasis de carbohidratos.

Por lo tanto, los genes PDK3, PDK4, BAD y NFE2L1 (Figura 22C) desempeñan roles importantes en la homeostasis de carbohidratos. PDK3 y PDK4 están involucrados en la regulación de la entrada de piruvato al ciclo del ácido cítrico, desviando el metabolismo de los carbohidratos hacia otras vías metabólicas, según las necesidades energéticas del organismo. BAD participa en la regulación de la apoptosis y también se ha relacionado con la respuesta celular a la disponibilidad de glucosa, lo que sugiere su implicación en la homeostasis de carbohidratos. Por último, NFE2L1 desempeña un papel en la respuesta antioxidante y puede influir en la expresión de genes relacionados con el metabolismo de los carbohidratos, como la gluconeogénesis y la sensibilidad a la insulina, contribuyendo así a la regulación de la homeostasis de carbohidratos. En conjunto, estos genes desempeñan funciones clave en la adaptación metabólica y la respuesta celular frente a cambios en la disponibilidad de carbohidratos (Li et al., 2021; Qiu et al., 2022).

10. CONCLUSIONES

- 1) Se estableció el papel del Metotrexato y Mercaptopurina en la homeostasis mitocondrial mediante una investigación bibliográfica y bioinformática y se determinó su relación con el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes en remisión de LLA siendo la desregulación de la cadena mitocondrial e implicaciones en el metabolismo energético las principales causas.
- 2) Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la selección de bases de datos y artículos de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión y se identificaron trabajos de investigación que evidenciaron el papel del Metotrexato y Mercaptopurina en la LLA.
- 3) Se seleccionó un arreglo de expresión génica en células linfoblásticas de pacientes con LLA en tratamiento con Metotrexato y Mercaptopurina, y la combinación de ambos utilizando la base de datos Geo2 y se identificaron los cambios de expresión génica entre los grupos de tratamiento y pacientes control.
- 4) Se analizaron los genes identificados en la expresión diferencial con ayuda de la base de datos *String* con los cuales se modelaron interactomas de los genes seleccionados y se identificaron sus procesos funcionales además se relacionaron los genes seleccionados con la homeostasis mitocondrial en los grupos de trabajo.

11. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Artículos descartados

PUBMED

- Solomon, D. H., Glynn, R. J., Karlson, E. W., Lu, F., Corrigan, C., Colls, J., Xu, C., MacFadyen, J., Barbhaiya, M., Berliner, N., Dellaripa, P. F., Everett, B. M., Pradhan, A. D., Hammond, S. P., Murray, M., Rao, D. A., Ritter, S. Y., Rutherford, A., Sparks, J. A., Stratton, J., ... Ridker, P. M. (2020). Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*, 172(6), 369–380. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.7326/M19-3369>
- Atzeni, F., Gerratana, E., Francesco Masala, I., Bongiovanni, S., Sarzi-Puttini, P., & Rodríguez-Carrio, J. (2021). Psoriatic Arthritis and Metabolic Syndrome: Is There a Role for Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs?. *Frontiers in medicine*, 8, 735150. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fmed.2021.735150>
- Gisondi, P., Bellinato, F., Bruni, M., De Angelis, G., & Girolomoni, G. (2020). Methotrexate vs secukinumab safety in psoriasis patients with metabolic syndrome. *Dermatologic therapy*, 33(6), e14281. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/dth.14281>
- Przepiera-Będzak, H., Fischer, K., & Brzosko, M. (2018). Serum interleukin-23 protects, whereas methotrexate treatment stimulates selected components of the metabolic syndrome in patients with SAPHO syndrome. *Archives of medical science : AMS*, 17(1), 120–126. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.5114/aoms.2018.76953>
- Owczarczyk-Saczonek, A., Drozdowski, M., Maciejewska-Radomska, A., Choszcz, D., & Placek, W. (2018). The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients - preliminary report. *Postepy dermatologii i alergologii*, 35(1), 53–59. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.5114/ada.2017.71358>
- Dehpouri, T., Rokni, G. R., Narenjbon, N. A., Goldust, M., Yamauchi, P. S., Wollina, U., Lotti, T., Kircik, L., Lernia, V. G. D., Sonthalia, S.,

Vojvodic, A., Szepietowski, J., Bahadoran, P., Errichetti, E., Cantisani, C., Atzori, L., Rezaee, E., Kutlubay, Z., Engin, B., Nisticò, S., ... Tchernev, G. (2019). Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. *Dermatology reports*, 11(1), 7965. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.4081/dr.2019.7965>

- Lertnawapan, R., Chonprasertsuk, S., & Siramolpiwat, S. (2019). Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *International journal of rheumatic diseases*, 22(2), 214–221. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/1756-185X.13442>

SCOPUS

Ningún paper seleccionado

METHOTREXATE AND ALL

- Wu, C., & Li, W. (2018). Genomics and pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Critical reviews in oncology/hematology*, 126, 100–111. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.critrevonc.2018.04.002>
- Østergaard, A., Bohnstedt, C., Grell, K., Degn, M., Zeller, B., Taskinen, M., Hafsteinsdottir, S., Björgvinsdóttir, H., Heyman, M., Hoogerbrugge, P., Schmiegelow, K., & Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) (2021). Acute lymphoblastic leukemia and down syndrome: 6-mercaptopurine and methotrexate metabolites during maintenance therapy. *Leukemia*, 35(3), 863–866. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41375-020-0946-2>
- Abedi, M., Rahgozar, S., & Esmaeili, A. (2020). Iron protects childhood acute lymphoblastic leukemia cells from methotrexate cytotoxicity. *Cancer medicine*, 9(10), 3537–3550. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/cam4.2982>

- Nakano, T., Kobayashi, R., Matsushima, S., Hori, D., Yanagi, M., Suzuki, D., & Kobayashi, K. (2021). Risk factors for delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *International journal of hematology*, 113(5), 744–750. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s12185-020-03071-w>
- Sari, N. M., Rakhmilla, L. E., Bashari, M. H., Zazuli, Z., Suryawan, N., Susanah, S., Reniarti, L., Raspati, H., Supriyadi, E., Kaspers, G. J. L., & Idjradinata, P. (2021). Monitoring Of High-Dose Methotrexate (Mtx)-Related Toxicity and Mtx Levels in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot-Study in Indonesia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 22(7), 2025–2031. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.31557/APJCP.2021.22.7.2025>
- Hu, Y. H., Zhou, L., Wang, S. S., Jing, X., Guo, H. L., Sun, F., Zhang, Y., Chen, F., Xu, J., & Ji, X. (2019). Methotrexate Disposition in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: What Have We Learnt From the Genetic Variants of Drug Transporters. *Current pharmaceutical design*, 25(6), 627–634. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2174/1381612825666190329141003>
- Teshima, K., Kume, M., Kondo, R., Shibata, K., Abe, K., Aono, H., Fushimi, S., Takahashi, S., Takahashi, S., Saito, M., & Takahashi, N. (2021). Methotrexate-induced Transient Encephalopathy in an Adolescent and Young Adult Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 60(13), 2115–2118. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2169/internalmedicine.5937-20>
- Cheng, Y., Chen, M. H., Zhuang, Q., Lin, B. J., Chen, Y. Y., Yang, L., Liu, M. B., Que, W. C., & Qiu, H. Q. (2021). Genetic factors involved in delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 68(5), e28858. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/pbc.28858>
- Taylor, O. A., Brown, A. L., Brackett, J., Dreyer, Z. E., Moore, I. K., Mitby, P., Hooke, M. C., Hockenberry, M. J., Lupo, P. J., & Scheurer, M. E. (2018). Disparities in Neurotoxicity Risk and Outcomes among

Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(20), 5012–5017. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1158/1078-0432.CCR-18-0939>

- Gervasini, G., & Mota-Zamorano, S. (2019). Clinical Implications of Methotrexate Pharmacogenetics in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Current drug metabolism*, 20(4), 313–330. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2174/1389200220666190130161758>
- Latoch, E., Konończuk, K., Taranta-Janusz, K., Muszyńska-Roślan, K., Szymczak, E., Wasilewska, A., & Krawczuk-Rybak, M. (2020). Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 86(6), 741–749. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00280-020-04164-3>
- Śliwa-Tytko, P., Kaczmarska, A., Lejman, M., & Zawitkowska, J. (2022). Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5515. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/ijms23105515>
- Kodidela, S., Dorababu, P., Thakkar, D. N., Dubashi, B., Sundaram, R., Muralidharan, N., Nidanapu, R. P., Aribandi, A., Pradhan, S. C., & Uppugunduri, C. R. S. (2020). Association of NUDT15*3 and FPGS 2572C>T Variants with the Risk of Early Hematologic Toxicity During 6-MP and Low-Dose Methotrexate-Based Maintenance Therapy in Indian Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes*, 11(6), 594. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/genes11060594>
- Garrocho-Rangel, J. A., Herrera-Moncada, M., Márquez-Preciado, R., Tejeda-Nava, F., Ortiz-Zamudio, J. J., & Pozos-Guillén, A. (2018). Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *European journal of paediatric dentistry*, 19(3), 239–242. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.23804/ejpd.2018.19.03.13>

- Matsumoto, K., Takeuchi, T., Sakaguchi, H., Yoshida, N., & Hama, A. (2021). Acute myelopathy during chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 63(6), 736–738. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/ped.14500>
- Mahmoud, L. B., Mdhaffar, M., Frikha, R., Ghozzi, H., Hakim, A., Sahnoun, Z., Elloumi, M., & Zeghal, K. (2018). Use of MTHFR C677T polymorphism and plasma pharmacokinetics to predict methotrexate toxicity in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 27(8), 1061–1068. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.17219/acem/69802>
- Khera, S., Sharma, G., Negi, V., & Shaw, S. C. (2022). Hypoalbuminemia and not undernutrition predicts high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia in resource-constrained centers. *Pediatric blood & cancer*, 69(9), e29738. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/pbc.29738>
- Nielsen, S. N., Toksvang, L. N., Grell, K., Nersting, J., Abrahamsson, J., Lund, B., Kanerva, J., Jónsson, Ó. G., Vaitkeviciene, G., Pruunsild, K., Appell, M. L., Hjalgrim, L. L., & Schmiegelow, K. (2021). No association between relapse hazard and thiopurine methyltransferase geno- or phenotypes in non-high risk acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 sub-study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 88(2), 271–279. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00280-021-04281-7>
- Krull, K. R., Li, C., Phillips, N. S., Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Wilson, C. L., Armstrong, G. T., Khan, R. B., Merchant, T. E., Sabin, N. D., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., Sklar, C. A., & Chemaitilly, W. (2019). Growth hormone deficiency and neurocognitive function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 125(10), 1748–1755. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/cncr.31975>

- Larsen, R. H., Utke Rank, C., Grell, K., Nørgaard Møller, L., Malthe Overgaard, U., Kampmann, P., Nersting, J., Degn, M., Nygaard Nielsen, S., Holst, H., Klug Albertsen, B., Skov Wehner, P., Thude Callesen, M., Kanerva, J., Leth Frandsen, T., Als-Nielsen, B., Lyngsie Hjalgrim, L., & Schmiegelow, K. (2021). Increments in DNA-thioguanine level during thiopurine-enhanced maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 106(11), 2824–2833. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3324/haematol.2020.278166>
- Mullikin, D., Ranch, D., Khalfe, Y., Lucari, B., Zobeck, M. C., Assanasen, C., Gramatges, M. M., Scheurer, M. E., & Schafer, E. S. (2020). Hispanic ethnicity is associated with prolonged clearance of high dose methotrexate and severe nephrotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 61(11), 2771–2774. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/10428194.2020.1783445>
- Gutierrez-Camino, A., Umerez, M., Santos, B., Martin-Guerrero, I., García de Andoin, N., Sastre, A., Navajas, A., Astigarraga, I., & Garcia-Orad, A. (2018). Pharmacoeigenetics in childhood acute lymphoblastic leukemia: involvement of miRNA polymorphisms in hepatotoxicity. *Epigenomics*, 10(4), 409–417. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2217/epi-2017-0138>
- Wang, S. M., Zeng, W. X., Wu, W. S., Sun, L. L., & Yan, D. (2018). Association between a microRNA binding site polymorphism in SLCO1A2 and the risk of delayed methotrexate elimination in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia research*, 65, 61–66. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.leukres.2018.01.004>
- Zahra, F. T., Nahid, N. A., Islam, M. R., Al-Mamun, M. M. A., Apu, M. N. H., Nahar, Z., Kabir, A. L., Biswas, S. K., Ahmed, M. U., Islam, M. S., & Hasnat, A. (2020). Pharmacogenetic Variants in MTHFR Gene are Significant Predictors of Methotrexate Toxicities in Bangladeshi Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 20(2), e58–e65. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.clml.2019.11.020>

- Kotur, N., Lazic, J., Ristivojevic, B., Stankovic, B., Gasic, V., Dokmanovic, L., Krstovski, N., Milosevic, G., Janic, D., Zukic, B., & Pavlovic, S. (2020). Pharmacogenomic Markers of Methotrexate Response in the Consolidation Phase of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Genes*, 11(4), 468. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/genes11040468>
- Ramalingam, R., Kaur, H., Scott, J. X., Sneha, L. M., Arunkumar, G., Srinivasan, A., & Paul, S. F. D. (2022). Evaluation of cytogenetic and molecular markers with MTX-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 89(3), 393–400. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00280-022-04405-7>
- Schulte, R. R., Choi, L., Utreja, N., Van Driest, S. L., Stein, C. M., & Ho, R. H. (2021). Effect of SLCO1B1 Polymorphisms on High-Dose Methotrexate Clearance in Children and Young Adults With Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Clinical and translational science*, 14(1), 343–353. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/cts.12879>
- Shen, Y. Q., Wang, Z. J., Wu, X. Y., Li, K., Wang, Z. J., Xu, W. F., Zhou, F., & Jin, R. M. (2022). Dose-individualization Efficiently Maintains Sufficient Exposure to Methotrexate without Additional Toxicity in High-dose Methotrexate Regimens for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current medical science*, 42(4), 769–777. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s11596-022-2589-1>
- Sajith, M., Pawar, A., Bafna, V., & Bartakke, S. (2020). High-dose methotrexate-induced fulminant hepatic failure and pancytopenia in an acute lymphoblastic leukaemia paediatric patient. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*, 27(3), 178–180. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/ejhpharm-2019-001944>
- Asano, T., Iguchi, A., & Miyasho, T. (2020). Interleukin-6-Mediated Inflammation May Cause Methotrexate-Induced Leukoencephalopathy. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the*

International Society for Interferon and Cytokine Research, 40(7), 341–348. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1089/jir.2020.0012>

- Frikha, R., Rebai, T., Lobna, B. M., Frikha, F., Mdhaffar, M., Frikha, I., Elloumi, M., & Bouayed, N. (2019). Comprehensive analysis of Methylenetetrahydrofolate reductase C677T in younger acute lymphoblastic leukemia patients: A single-center experience. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 25(5), 1182–1186. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1177/1078155218818244>
- Qin, F. L., Sang, G. Y., Zou, X. Q., & Cheng, D. H. (2022). Drug-Induced Liver Injury during Consolidation Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia as Assessed for Causality Using the Updated RUCAM. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2022, 5914593. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1155/2022/5914593>
- Valer, J. B., Curra, M., Gabriel, A. F., Schmidt, T. R., Ferreira, M. B. C., Roesler, R., Evangelista, J. M. C., Martins, M. A. T., Gregianin, L., & Martins, M. D. (2021). Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *International journal of paediatric dentistry*, 31(2), 238–246. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/ipd.12718>
- Wang, S. M., Li, M., Wu, W. S., Sun, L. L., & Yan, D. (2020). Methylation analysis of the SLC19A1 promoter region in Chinese children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 45(4), 646–651. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jcpt.13171>
- Elens, I., Deprez, S., Billiet, T., Sleurs, C., Labarque, V., Uyttebroeck, A., Van Gool, S., Lemiere, J., & D'Hooge, R. (2021). Methylene tetrahydrofolate reductase A1298C polymorphisms influence the adult sequelae of chemotherapy in childhood-leukemia survivors. *PloS one*, 16(4), e0250228. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1371/journal.pone.0250228>

- Spencer Noakes, T. L., Przybycien, T. S., Forwell, A., Nicholls, C., Zhou, Y. Q., Butcher, D. T., Weksberg, R., Guger, S. L., Spiegler, B. J., Schachar, R. J., Hitzler, J., Ito, S., van der Plas, E., & Nieman, B. J. (2018). Brain Development and Heart Function after Systemic Single-Agent Chemotherapy in a Mouse Model of Childhood Leukemia Treatment. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(23), 6040–6052. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1158/1078-0432.CCR-18-0551>
- Higuchi, K., Sawada, A., Kondo, O., Okada, Y., Tsujimoto, H., Ioi, A., Mayumi, A., Shimizu, M., Sato, M., Goto, K., Inoue, S., Yasui, M., & Inoue, M. (2022). HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning with very low-dose antithymocyte globulin for relapsed/refractory acute leukemia in pediatric patients: a single-institution retrospective analysis. *International journal of hematology*, 115(3), 406–413. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s12185-021-03270-z>
- Ebid, A. I. M., Hossam, A., El Gammal, M. M., Soror, S., Mangoud, N. O. M., & Mahmoud, M. A. (2022). High dose methotrexate in adult Egyptian patients with hematological malignancies: impact of ABCB1 3435C > T rs1045642 and MTHFR 677C > T rs1801133 polymorphisms on toxicities and delayed elimination. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 34(6), 381–390. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/1120009X.2021.2009723>
- Eldem, İ., Yavuz, D., Cumaogullari, Ö., İleri, T., Ünal İnce, E., Ertem, M., Doğanay Erdoğan, B., Bindak, R., Özdağ, H., Şatiroğlu-Tufan, N. L., & Uysal, L. Z. (2018). SLCO1B1 Polymorphisms are Associated With Drug Intolerance in Childhood Leukemia Maintenance Therapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 40(5), e289–e294. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MPH.0000000000001153>
- Daetwyler, E., Bargetzi, M., Otth, M., & Scheinemann, K. (2022). Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors- a systematic review. *BMC cancer*, 22(1), 267. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1186/s12885-021-09145-0>

6-MP AND ALL

- Wu, C., & Li, W. (2018). Genomics and pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Critical reviews in oncology/hematology*, 126, 100–111. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.critrevonc.2018.04.002>
- Ramalingam, R., Kaur, H., Scott, J. X., Sneha, L. M., Arun Kumar, G. P., Srinivasan, A., & Paul, S. F. (2021). Pharmacogenetic evaluation of 6-mercaptopurine-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients from a South Indian population. *Pharmacogenomics*, 22(7), 401–411. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2217/pgs-2020-0193>
- Kamojjala, R., & Bostrom, B. (2021). Allopurinol to Prevent Mercaptopurine Adverse Effects in Children and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 43(3), 95–100. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MPH.0000000000002117>
- Naushad, S. M., Dorababu, P., Rupasree, Y., Pavani, A., Raghunadharao, D., Hussain, T., Alrokayan, S. A., & Kutala, V. K. (2019). Classification and regression tree-based prediction of 6-mercaptopurine-induced leucopenia grades in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 83(5), 875–880. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00280-019-03803-8>
- Cohen, G., Cooper, S., Sison, E. A., Annesley, C., Bhuiyan, M., & Brown, P. (2020). Allopurinol use during pediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy safely corrects skewed 6-mercaptopurine metabolism, improving inadequate myelosuppression and reducing gastrointestinal toxicity. *Pediatric blood & cancer*, 67(11), e28360. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/pbc.28360>
- Zhou, Y., Wang, L., Zhai, X. Y., Wen, L., Tang, F., Yang, F., Liu, X. T., Dong, L., Zhi, L. J., Shi, H. Y., Hao, G. X., Zheng, Y., Jacqz-Aigrain, E., Wang, T. Y., & Zhao, W. (2020). Precision therapy of 6-mercaptopurine in Chinese children with acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of*

clinical pharmacology, 86(8), 1519–1527. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/bcp.14258>

- Nghia, H., Than, H. H., Dong, C. V., Oanh, T. T. K., Truc, V. T. T., Ngan, C. T. T., Ngon, H. T., Binh, N. T., Dung, P. C., Anh Vu, H., & Xinh, P. T. (2022). The effects of NUDT15 and TPMT variants on mercaptopurine treatment in Vietnamese pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Pediatric hematology and oncology*, 39(6), 561–570. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/08880018.2022.2035027>
- Whiley, A. C., Price, V., & MacDonald, T. (2021). An exploration of mercaptopurine/methotrexate tolerance during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 27(7), 1631–1636. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1177/1078155220963550>
- Rebelo, A., Oliveira, J., & Sousa, C. (2020). Severe mercaptopurine-induced hypoglycemia in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*, 37(3), 245–247. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/08880018.2020.1713940>
- Correa-Jimenez, O., Yunis, J. J., Linares-Ballesteros, A., & Sarmiento-Urbina, I. (2021). Susceptibility to thiopurine toxicity by TPMT and NUDT15 variants in Colombian children with acute lymphoblastic leukemia. *Colombia medica (Cali, Colombia)*, 52(3), e2074569. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.25100/cm.v52i3.4569>
- Mohamed, A., Bolen, C., Morgan, J., Rice, P. A., Speas, M., Abdelmonem, A., & Russo, C. (2021). Reducing Morning Hypoglycemia Among Children Undergoing Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *JCO oncology practice*, 17(6), e901–e907. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1200/OP.20.00652>
- Khera, S., Trehan, A., Bhatia, P., Singh, M., Bansal, D., & Varma, N. (2019). Prevalence of TPMT, ITPA and NUDT 15 genetic polymorphisms and their relation to 6MP toxicity in north Indian children with acute

- lymphoblastic leukemia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 83(2), 341–348. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00280-018-3732-3>
- Newcome, J., Geib, K. B., Thompson, P., Gold, S., & Alexander, T. B. (2022). Acral Skin Rash Caused by Altered Mercaptopurine Metabolism in Maintenance Therapy for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 44(7), 398–401. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MPH.0000000000002434>
 - Yoshida, M., Brown, S. A., Moriyama, T., Nishii, R., Tsujimoto, S. I., Yamada, Y., Yoshida, K., Shirai, R., Osumi, T., Utano, T., Fukano, R., Kudo, K., Sakaguchi, K., Arakawa, Y., Koh, K., Sekiguchi, M., Sekimizu, M., Miyamura, T., Ishida, H., Inukai, T., ... Yang, J. J. (2022). Low NUDT15 expression levels due to biallelic NUDT15 variants and 6-mercaptopurine intolerance. *British journal of haematology*, 199(2), 270–276. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/bjh.18375>
 - Song, Z., Li, J., Cao, J., Zhang, L., Zhang, Z., Feng, S., Zhong, D., Yue, M., Hu, M., & Liu, R. (2022). Analysis of Multiple Vitamins Serum Levels and Disease-Related Factors in Children with Acute Leukemia. *Journal of healthcare engineering*, 2022, 5330563. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1155/2022/5330563>
 - Vasta, L. M., Zanetti, R. C., Parekh, D. S., Warwick, A. B., & Lieuw, K. (2021). A Retrospective Review of Mercaptopurine Metabolism Reveals High Rate of Patients With Suboptimal Metabolites Successfully Corrected With Allopurinol. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 43(7), e1003–e1009. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MPH.0000000000001939>
 - Barrett J. (2022). Screening for mercaptopurine intolerance in ALL - target the genes or their product?. *British journal of haematology*, 199(2), 173–174. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/bjh.18451>
 - Eldem, İ., Yavuz, D., Cumaogullari, Ö., İleri, T., Ünal İnce, E., Ertem, M., Doğanay Erdoğan, B., Bindak, R., Özdağ, H., Şatiroğlu-Tufan, N. L., & Uysal, L. Z. (2018). SLCO1B1 Polymorphisms are Associated With Drug Intolerance in Childhood Leukemia Maintenance Therapy. *Journal of*

pediatric hematology/oncology, 40(5), e289–e294. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MPH.0000000000001153>

- Miller, M. B., Brackett, J., Schafer, E. S., & Rau, R. E. (2019). Prevention of mercaptopurine-induced hypoglycemia using allopurinol to reduce methylated thiopurine metabolites. *Pediatric blood & cancer*, 66(4), e27577. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/pbc.27577>
- Nishii, R., Moriyama, T., Janke, L. J., Yang, W., Suiter, C. C., Lin, T. N., Li, L., Kihira, K., Toyoda, H., Hofmann, U., Schwab, M., Takagi, M., Morio, T., Manabe, A., Kham, S., Jiang, N., Rabin, K. R., Kato, M., Koh, K., Yeoh, A. E., ... Yang, J. J. (2018). Preclinical evaluation of NUDT15-guided thiopurine therapy and its effects on toxicity and antileukemic efficacy. *Blood*, 131(22), 2466–2474. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1182/blood-2017-11-815506>
- Pham, R., Hoeft, A., Roberts, C., Hamby, T., Maloy, C., & Ray, A. (2020). Mutation of CEP72 Gene May Predispose Patients to Hepatotoxicity. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 42(7), e634–e636. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MPH.0000000000001568>
- 6-MP AND METABOLIC SYNDROME
- Doré, M., Frenette, A. J., Mansour, A. M., Troyanov, Y., & Bégin, J. (2014). Febuxostat as a novel option to optimize thiopurines' metabolism in patients with inadequate metabolite levels. *The Annals of pharmacotherapy*, 48(5), 648–651. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1177/1060028014521389>

6-MP AND MITOCHONDRIA

- Soares, N. C., Ali, A., Srinivasulu, V., Sharaf, B. M., Giddey, A. D., Okendo, J., . . . Al-Tel, T. H. (2022). Unveiling the mechanism of action of nature-inspired anti-cancer compounds using a multi-omics approach. *Journal of Proteomics*, 265 doi:10.1016/j.jprot.2022.104660
- Salimi, A., Rahmandoost, M., & Pourahmad, J. (2016). Toxicity evaluation of 6-mercaptopurine using accelerated cytotoxicity mechanism screening

(ACMS) techniques. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences, 12(3), 65-74. Retrieved from www.scopus.com

- Chaabane, W., & Appell, M. L. (2016). Interconnections between apoptotic and autophagic pathways during thiopurine-induced toxicity in cancer cells: The role of reactive oxygen species. *Oncotarget*, 7(46), 75616-75634. doi:10.18632/oncotarget.12313
- H. Kanemitsu, H. Yamauchi, M. Komatsu, S. Yamamoto, S. Okazaki, K. Uchida, H. Nakayama, 6-Mercaptopurine (6-MP) induces p53-mediated apoptosis of neural progenitor cells in the developing fetal rodent brain, *Neurotoxicology and Teratology*, Volume 31, Issue 4, 2009, Pages 198-202, ISSN 0892-0362, <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.02.006>.
- Tapner, M. J., Jones, B. E., Wu, W. M., & Farrell, G. C. (2004). Toxicity of low dose azathioprine and 6-mercaptopurine in rat hepatocytes. roles of xanthine oxidase and mitochondrial injury. *Journal of Hepatology*, 40(3), 454-463. doi:10.1016/j.jhep.2003.11.024

Tabla suplementaria 1. Genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con mercaptopurina. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/105281))

GENE	DESCRIPCIÓN	FOLD CHANGE
CSHL1	chorionic somatomammotropin hormone like 1	3.652
FOS	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	2.681
ATP1B2	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit beta 2	2.518
FOS	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	2.44
HHLA1	HERV-H LTR-associating 1	2.372
AFDN	afadin, adherens junction formation factor	2.17
DSG1	desmoglein 1	2.152
BCL2L11	BCL2 like 11	2.097
GJA1	gap junction protein alpha 1	2.019
FOS	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	1.993
FRMPD4	FERM and PDZ domain containing 4	1.983
KRT83	keratin 83	1.969
PF4V1	platelet factor 4 variant 1	1.943
NF1	neurofibromin 1 pseudogene 9///neurofibromin 1	1.921
CRHBP	corticotropin releasing hormone binding protein	1.904
HSPA4L	heat shock protein family A (Hsp70) member 4 like	1.9
CAMSAP2	calmodulin regulated spectrin associated protein family member 2	1.889
TANC2	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2	1.859
ABL1	ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	1.837
EYA4	EYA transcriptional coactivator and phosphatase 4	1.832

ADAM23	ADAM metallopeptidase domain 23	1.814
F2RL1	F2R like trypsin receptor 1	1.801
TACR3	tachykinin receptor 3	1.786
SOCS6	suppressor of cytokine signaling 6	1.773
UGT2B17	UDP glucuronosyltransferase family 2 member B17	1.769
FGF4	fibroblast growth factor 4	1.719
PAPPA	pappalysin 1	1.715
SEMA3C	semaphorin 3C	1.7
CGB2	chorionic gonadotropin beta subunit 2///chorionic gonadotropin beta subunit 1///chorionic gonadotropin beta subunit 8///chorionic gonadotropin beta subunit 7///chorionic gonadotropin beta subunit 5///chorionic gonadotropin beta subunit 3	1.696
CYP3A43	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 43///cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5	1.689
YME1L1	YME1 like 1 ATPase	1.679
SLC9A3R2	SLC9A3 regulator 2	1.668
SORT1	sortilin 1	1.665
ITGAV	integrin subunit alpha V	1.649
PTH1R	parathyroid hormone 1 receptor	1.64
SSX2B	SSX family member 2B///SSX family member 4B///SSX family member 4///SSX family member 2	1.63
F8	coagulation factor VIII	1.628
PKLR	pyruvate kinase, liver and RBC	1.627
ADAM12	ADAM metallopeptidase domain 12	1.627
RGS2	regulator of G-protein signaling 2	1.625
NEUROD1	neuronal differentiation 1	1.624
KIAA0430	KIAA0430	1.621
IRS1	insulin receptor substrate 1	1.615

FCGR2A	Fc fragment of IgG receptor IIa	1.609
COMP	cartilage oligomeric matrix protein	1.606
F13B	coagulation factor XIII B chain	1.59
CHGB	chromogranin B	1.589
SKIL	SKI-like proto-oncogene	1.581
IL5RA	interleukin 5 receptor subunit alpha	1.575
WIF1	WNT inhibitory factor 1	1.57
PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase 4	1.569
IL13	interleukin 13	1.565
IRS1	insulin receptor substrate 1	1.565
MSH4	mutS homolog 4	1.563
TPTEP1	transmembrane phosphatase with tensin homology pseudogene 1	1.563
PRDM2	PR/SET domain 2	1.562
DCT	dopachrome tautomerase	1.562
AREG	amphiregulin	1.56
TRHR	thyrotropin releasing hormone receptor	1.552
GFRA1	GDNF family receptor alpha 1	1.547
JUN	Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	1.546
NKTR	natural killer cell triggering receptor	1.546
TUBB2B	tubulin beta 2B class IIb	1.541
LILRB5	leukocyte immunoglobulin like receptor B5	1.539
SEL1L2	SEL1L2 ERAD E3 ligase adaptor subunit///G protein-coupled receptor 37	1.533
FAP	fibroblast activation protein alpha	1.528
LPAR1	lysophosphatidic acid receptor 1	1.524
RIMS1	regulating synaptic membrane exocytosis 1	1.522
TSC22D2	TSC22 domain family member 2	1.516
CSF2RB	colony stimulating factor 2 receptor beta common	1.512

	subunit	
DNAJC22	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C22	1.511
HSD3B1	hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 1	1.505
ARFGEF2	ADP ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 2	1.503
CDK13	cyclin dependent kinase 13	1.502
YME1L1	YME1 like 1 ATPase	1.499
GSS	glutathione synthetase	1.49
SOCS7	suppressor of cytokine signaling 7	1.475
RND3	Rho family GTPase 3	1.473
PAK3	p21 (RAC1) activated kinase 3	1.47
NF2	neurofibromin 2	1.465
BMP1	bone morphogenetic protein 1	1.463
TSHR	thyroid stimulating hormone receptor	1.459
ADD2	adducin 2	1.457
BFSP1	beaded filament structural protein 1	1.449
CRTAP	cartilage associated protein	1.448
ALB	albumin	1.443
F3	coagulation factor III, tissue factor	1.442
KRT18	keratin 18	1.438
LEP	leptin	1.437
KIAA1107	KIAA1107	1.436
PIP	prolactin induced protein	1.435
TNNT2	troponin T2, cardiac type	1.43
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A	1.429
C2orf27A	chromosome 2 open reading frame 27A	1.425
PDHA2	pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 2	1.421
ITGA1	integrin subunit alpha 1	1.42

MASP2	mannan binding lectin serine peptidase 2	1.42
APOC1	apolipoprotein C1	1.42
MYO1D	myosin ID	1.419
ERVH-6	endogenous retrovirus group H member 6	1.418
DPP4	dipeptidyl peptidase 4	1.418
WNT5A	Wnt family member 5A	1.417
AFP	alpha fetoprotein	1.414
NRG1	neuregulin 1	1.411
ANKRD1	ankyrin repeat domain 1	1.411
VEGFA	vascular endothelial growth factor A	1.41
UGT2B15	UDP glucuronosyltransferase family 2 member B15	1.409
CEP170B	centrosomal protein 170B	1.404
POU1F1	POU class 1 homeobox 1	1.402
SNAI2	snail family transcriptional repressor 2	1.395
SERPING1	serpin family G member 1	1.395
SERPINA7	serpin family A member 7	1.392
OPRK1	opioid receptor kappa 1	1.39
VIPR1	vasoactive intestinal peptide receptor 1	1.387
HNMT	histamine N-methyltransferase	1.386
NFIB	nuclear factor I B	1.378
SGCB	sarcoglycan beta	1.372
GLRX3	glutaredoxin 3	1.369
PIR	pirin	1.367
MYBL1	MYB proto-oncogene like 1	1.364
CYR61	cysteine rich angiogenic inducer 61	1.361
RAD51B	RAD51 paralog B	1.36
NFASC	neurofascin	1.357
ABHD5	abhydrolase domain containing 5	1.355
CDRT1	CMT1A duplicated region transcript 1	1.354
EXPH5	exophilin 5	1.354

RAB3GAP2	RAB3 GTPase activating non-catalytic protein subunit 2///aurora kinase A pseudogene 1	1.352
USP6	ubiquitin specific peptidase 6	1.352
KALRN	kalirin, RhoGEF kinase	1.352
RNASE6	ribonuclease A family member k6	1.349
CNOT9	CCR4-NOT transcription complex subunit 9	1.347
IL17A	interleukin 17A	1.343
FAM155B	family with sequence similarity 155 member B	1.341
CD1A	CD1a molecule	1.34
SFRP1	secreted frizzled related protein 1	1.339
CDR1	cerebellar degeneration related protein 1	1.338
NFASC	neurofascin	1.335
POU3F2	POU class 3 homeobox 2	1.333
MAP3K1	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1	1.331
ABCC3	ATP binding cassette subfamily C member 3	1.329
NF1	neurofibromin 1 pseudogene 9///neurofibromin 1	1.326
sep-10	septin 10	1.326
KLRC4	KLRC4-KLRK1 readthrough///killer cell lectin like receptor K1///killer cell lectin like receptor C4	1.325
SLC6A3	solute carrier family 6 member 3	1.324
CHGA	chromogranin A	1.321
ADH7	alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide	1.317
MATN1	matrilin 1, cartilage matrix protein	1.311
VCAN	versican	1.31
SMAD6	SMAD family member 6	1.309
HGF	hepatocyte growth factor	1.303
PAPPA2	pappalysin 2	1.302
DUX1	double homeobox 1	1.299
ABCC9	ATP binding cassette subfamily C member 9	1.299

RIMS2	regulating synaptic membrane exocytosis 2	1.299
CPN1	carboxypeptidase N subunit 1	1.297
NTRK3	neurotrophic receptor tyrosine kinase 3	1.291
NPY2R	neuropeptide Y receptor Y2	1.29
KAZALD1	Kazal type serine peptidase inhibitor domain 1	1.289
PRKCA	protein kinase C alpha	1.287
PDE6C	phosphodiesterase 6C	1.285
MAP3K13	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 13	1.283
PCK1	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1	1.282
sep-11	septin 11	1.281
PTGIR	prostaglandin I2 (prostacyclin) receptor (IP)	1.28
CDH12	cadherin 12	1.273
EPHA3	EPH receptor A3	1.272
HHLA1	HERV-H LTR-associating 1	1.272
SIRPA	signal regulatory protein alpha	1.269
FSCN2	fascin actin-bundling protein 2, retinal	1.267
RABL3	RAB, member of RAS oncogene family like 3	1.266
CAPN6	calpain 6	1.263
DKK3	dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 3	1.262
GTPBP1	GTP binding protein 1	1.262
MAML3	mastermind like transcriptional coactivator 3	1.261
NCAM1	neural cell adhesion molecule 1	1.261
GPX3	glutathione peroxidase 3	1.26
CTNNA1	catenin alpha 1	1.259
CA3	carbonic anhydrase 3	1.257
MPP3	membrane palmitoylated protein 3	1.256
WNT10B	Wnt family member 10B	1.251
S1PR2	sphingosine-1-phosphate receptor 2	1.251
PHOX2B	paired like homeobox 2b	1.251
TAT	tyrosine aminotransferase	1.251

TACC2	transforming acidic coiled-coil containing protein 2	1.251
CTSS	cathepsin S	1.249
PDHA1	pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1	1.245
PIGA	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A	1.244
CYP2A6	cytochrome P450 family 2 subfamily A member 6	1.242
APBB1	amyloid beta precursor protein binding family B member 1	1.24
FASLG	Fas ligand	1.236
FOSB	FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	1.235
NR4A3	nuclear receptor subfamily 4 group A member 3	1.235
TMEM47	transmembrane protein 47	1.234
PTPRJ	protein tyrosine phosphatase, receptor type J	1.234
CYP1A2	cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2	1.232
LCE2B	late cornified envelope 2B	1.232
ACVR2A	activin A receptor type 2A	1.232
CYB5A	cytochrome b5 type A	1.232
ETV1	ETS variant 1	1.229
MT4	metallothionein 4	1.228
SIM1	single-minded family bHLH transcription factor 1	1.225
MAGEA9B	MAGE family member A9B//MAGE family member A9	1.225
FOXD1	forkhead box D1	1.224
MYO6	myosin VI	1.223
ACSM3	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	1.222
POM121L8P	POM121 transmembrane nucleoporin like 8, pseudogene//POM121 transmembrane nucleoporin like 9, pseudogene//POM121 transmembrane	1.221

	nucleoporin like 1, pseudogene	
RYR2	ryanodine receptor 2	1.221
GAGE12D	G antigen 12D///G antigen 8///G antigen 12F///G antigen 2A///G antigen 12H///G antigen 12E///G antigen 12B///G antigen 12C///G antigen 2D///G antigen 12J///G antigen 12G///G antigen 13///G antigen 2E///G antigen 12I///G antigen 7///G antigen 6///G antigen 5///G antigen 4///G antigen 2C///G antigen 1	1.218
TTPA	alpha tocopherol transfer protein	1.215
SKP2	S-phase kinase-associated protein 2, E3 ubiquitin protein ligase	1.215
SP1	Sp1 transcription factor	1.214
PRKAB2	protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit beta 2	1.214
ABCA6	ATP binding cassette subfamily A member 6	1.211
ADAM22	ADAM metallopeptidase domain 22	1.209
DZIP1	DAZ interacting zinc finger protein 1	1.207
ADGRV1	adhesion G protein-coupled receptor V1	1.206
EPB41L1	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 1	1.206
NR2F6	nuclear receptor subfamily 2 group F member 6	1.206
NCR1	natural cytotoxicity triggering receptor 1	1.205
CPVL	carboxypeptidase, vitellogenic like	1.205
SLC13A3	solute carrier family 13 member 3	1.204
TEK	TEK receptor tyrosine kinase	1.201
DHX34	DEAH-box helicase 34	1.199
ELK4	ELK4, ETS transcription factor	1.199
EEF1E1	eukaryotic translation elongation factor 1 epsilon 1	1.198
KLF6	Kruppel like factor 6	1.195
TPBG	trophoblast glycoprotein	1.193

SPEF1	sperm flagellar 1	1.192
EMP1	epithelial membrane protein 1	1.191
PART1	prostate androgen-regulated transcript 1 (non-protein coding)	1.187
ITGA9	integrin subunit alpha 9	1.187
CERS6	ceramide synthase 6	1.187
HGFAC	HGF activator	1.185
ENPP2	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	1.185
CNTN6	contactin 6	1.184
OLR1	oxidized low density lipoprotein receptor 1	1.184
GABRR2	gamma-aminobutyric acid type A receptor rho2 subunit	1.182
REL	REL proto-oncogene, NF-kB subunit	1.182
EIF2AK2	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2	1.178
CASK	calcium/calmodulin dependent serine protein kinase	1.177
FGL2	fibrinogen like 2	1.176
ITGB1	integrin subunit beta 1	1.175
SNX7	sorting nexin 7	1.174
SPINK5	serine peptidase inhibitor, Kazal type 5	1.174
TMPRSS15	transmembrane protease, serine 15	1.172
ASMT	acetylserotonin O-methyltransferase	1.17
HIST1H2AH	histone cluster 1, H2ah	1.169
STATH	statherin	1.169
MUC3A	mucin 3A, cell surface associated	1.166
TPM3	tropomyosin 3	1.165
AKAP5	A-kinase anchoring protein 5	1.162
THPO	thrombopoietin	1.159
GSTTP1	glutathione S-transferase theta pseudogene 1	1.157
DOT1L	DOT1 like histone lysine methyltransferase	1.157

EPB41	erythrocyte membrane protein band 4.1	1.155
CSN3	casein kappa	1.155
RIOK3	RIO kinase 3	1.153
GLP1R	glucagon like peptide 1 receptor	1.15
FUT3	fucosyltransferase 3 (Lewis blood group)	1.149
AGTPBP1	ATP/GTP binding protein 1	1.147
APOBEC3B	apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3B	1.147
AKIRIN2	akirin 2	1.146
ADARB1	adenosine deaminase, RNA specific B1	1.146
OSM	oncostatin M	1.144
KLRC2	killer cell lectin like receptor C2//killer cell lectin like receptor C1	1.134
TRPC1	transient receptor potential cation channel subfamily C member 1	1.134
MAP1LC3B	microtubule associated protein 1 light chain 3 beta	1.13
ADRB1	adrenoceptor beta 1	1.129
LOC102723551	uncharacterized LOC102723551	1.129
OSMR	oncostatin M receptor	1.127
GREB1	growth regulation by estrogen in breast cancer 1	1.127
CFLAR	CASP8 and FADD like apoptosis regulator	1.126
SLC4A3	solute carrier family 4 member 3	1.125
CD69	CD69 molecule	1.123
NUAK1	NUAK family kinase 1	1.122
CHRM3	cholinergic receptor muscarinic 3	1.122
MMACHC	methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblC type, with homocystinuria	1.121
SNAPC1	small nuclear RNA activating complex polypeptide 1	1.12
ARHGEF12	Rho guanine nucleotide exchange factor 12	1.118
KRT14	keratin 14	1.116

PRRC1	proline rich coiled-coil 1	1.115
SPTBN1	spectrin beta, non-erythrocytic 1	1.115
CDH22	cadherin 22	1.114
FAM13A	family with sequence similarity 13 member A	1.112
SLC17A7	solute carrier family 17 member 7	1.11
ABCC9	ATP binding cassette subfamily C member 9	1.109
ECM2	extracellular matrix protein 2	1.109
FAM189A2	family with sequence similarity 189 member A2	1.108
GRIN2D	glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2D	1.107
NEK1	NIMA related kinase 1	1.106
RDH16	retinol dehydrogenase 16 (all-trans)	1.105
AXL	AXL receptor tyrosine kinase	1.104
ANXA13	annexin A13	1.103
TSPAN8	tetraspanin 8	1.102
KCND3	potassium voltage-gated channel subfamily D member 3	1.101
THRA1	uncharacterized LOC105371807	1.1
CACNA1S	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S	1.1
AAK1	AP2 associated kinase 1	1.1
NPAS1	neuronal PAS domain protein 1	1.094
PTRF	polymerase I and transcript release factor	1.094
MGAT2	mannosyl (alpha-1,6-)-glycoprotein beta-1,2-N- acetylglucosaminyltransferase	1.094
VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1	1.093
ERICH1	glutamate rich 1	1.092
UBE2K	ubiquitin conjugating enzyme E2 K	1.092
GABRG2	gamma-aminobutyric acid type A receptor gamma2 subunit	1.091
CTDSPL	CTD small phosphatase like	1.091

RPGRIP1	retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1	1.09
COL2A1	collagen type II alpha 1 chain	1.09
TRPM2	transient receptor potential cation channel subfamily M member 2	1.09
PRF1	perforin 1	1.084
PTP4A1	protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1	1.084
IFT140	intraflagellar transport 140	1.081
TANK	TRAF family member associated NFkB activator	1.081
SULT2A1	sulfotransferase family 2A member 1	1.08
ZNF460	zinc finger protein 460	1.077
SYNPO	synaptopodin	1.075
ATP7B	ATPase copper transporting beta	1.075
PAX2	paired box 2	1.073
ADAM10	ADAM metallopeptidase domain 10	1.071
NCAM1	neural cell adhesion molecule 1	1.07
FLT1	fms related tyrosine kinase 1	1.067
DCC	DCC netrin 1 receptor	1.067
FYN	FYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	1.064
ACVR1B	activin A receptor type 1B	1.062
SGCD	sarcoglycan delta	1.059
CCL11	C-C motif chemokine ligand 11	1.059
TNFRSF9	TNF receptor superfamily member 9	1.058
CCL18	C-C motif chemokine ligand 18	1.057
HRH1	histamine receptor H1	1.055
COMP	cartilage oligomeric matrix protein	1.053
GZMB	granzyme B	1.052
TSPAN6	tetraspanin 6	1.052
DPYS	dihydropyrimidinase	1.052
NOS1AP	nitric oxide synthase 1 adaptor protein	1.051

MED12	mediator complex subunit 12	1.051
SYT17	synaptotagmin 17	1.05
CUL3	cullin 3	1.05
SPC25	SPC25, NDC80 kinetochore complex component	1.05
RCVRN	recoverin	1.043
ETV3	ETS variant 3	1.041
KRT75	keratin 75	1.038
ARFGEF2	ADP ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 2	1.035
CYP2C18	cytochrome P450 family 2 subfamily C member 18	1.032
MYO7A	myosin VIIA	1.032
CETN1	centrin 1	1.027
GUCY2F	guanylate cyclase 2F, retinal	1.027
ADRA1B	adrenoceptor alpha 1B	1.026
TESK2	testis-specific kinase 2	1.025
BTG3	BTG anti-proliferation factor 3	1.021
WT1-AS	WT1 antisense RNA	1.02
DRD3	dopamine receptor D3	1.019
C1R	complement C1r subcomponent	1.017
MYO7A	myosin VIIA	1.016
KHK	ketoheokinase	1.016
ERBB3	erb-b2 receptor tyrosine kinase 3	1.013
TP63	tumor protein p63	1.012
NRAS	neuroblastoma RAS viral oncogene homolog	1.006
CCL19	C-C motif chemokine ligand 19	1.002
EXD2	exonuclease 3'-5' domain containing 2	1.001
VAPB	VAMP associated protein B and C	1.001
ATP2B2	ATPase plasma membrane Ca ²⁺ transporting 2	1
GAGE12D	G antigen 12D///G antigen 8///G antigen 12F///G antigen 2A///G antigen 12H///G antigen 12E///G	0.999

	antigen 12B///G antigen 12C///G antigen 2D///G antigen 12J///G antigen 12G///G antigen 13///G antigen 2E///G antigen 12I///G antigen 7///G antigen 6///G antigen 5///G antigen 4///G antigen 2C///G antigen 1	
PRLR	prolactin receptor	0.998
SAG	S-antigen visual arrestin	0.994
IFNA4	interferon alpha 4	0.993
NET1	neuroepithelial cell transforming 1	0.988
PI4KB	phosphatidylinositol 4-kinase beta	0.987
ATP5B	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, beta polypeptide	0.982
TNNC1	troponin C1, slow skeletal and cardiac type	0.976
SLC1A1	solute carrier family 1 member 1	0.973
CHRNA2	cholinergic receptor nicotinic beta 2 subunit	0.971
SLC22A24	solute carrier family 22 member 24	0.965
NR4A1	nuclear receptor subfamily 4 group A member 1	0.965
ACAN	aggrecan	0.965
NRP2	neuropilin 2	0.959
DNAH9	dynein axonemal heavy chain 9	0.958
INSM1	INSM transcriptional repressor 1	0.955
PTPRN	protein tyrosine phosphatase, receptor type N	0.955
HSD17B2	hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 2	0.953
RBPM5	RNA binding protein with multiple splicing	0.949
ITGA2	integrin subunit alpha 2	0.945
PITPNA	phosphatidylinositol transfer protein alpha	0.943
PDGFRA	platelet derived growth factor receptor alpha	0.94
GDPD5	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5	0.938
SPOCK1	sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains	0.937

	proteoglycan (testican) 1	
SNX15	ARL2-SNX15 readthrough (NMD candidate)///sorting nexin 15	0.934
EAPP	E2F associated phosphoprotein	0.931
TET1	tet methylcytosine dioxygenase 1	0.927
IGF2	INS-IGF2 readthrough///insulin like growth factor 2	0.923
KRT31	keratin 31	0.921
SOD3	superoxide dismutase 3, extracellular	0.919
CALCA	calcitonin related polypeptide alpha	0.918
ASGR1	asialoglycoprotein receptor 1	0.918
AMIGO2	adhesion molecule with Ig like domain 2	0.917
HSD17B1	hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 1	0.911
S100A4	S100 calcium binding protein A4	0.909
IL10	interleukin 10	0.907
GLI1	GLI family zinc finger 1	0.904
ELK1	ELK1, ETS transcription factor	0.903
GIPR	gastric inhibitory polypeptide receptor	0.899
PRPF19	pre-mRNA processing factor 19	0.883
CCDC85B	coiled-coil domain containing 85B	0.883
CST7	cystatin F	0.881
LOC145678	uncharacterized LOC145678	0.878
GNL1	G protein nucleolar 1 (putative)	0.876
HAP1	huntingtin associated protein 1	0.87
ATCB9	ATP binding cassette subfamily B member 9	0.87
MCC	mutated in colorectal cancers	0.864
IRF5	interferon regulatory factor 5	0.864
MRFAP1L1	Morf4 family associated protein 1 like 1	0.86
MGP	matrix Gla protein	0.859
CD8B	putative T-cell surface glycoprotein CD8 beta-2 chain-like///CD8b molecule	0.857

MYL2	myosin light chain 2	0.855
RALB	RALB Ras like proto-oncogene B	0.847
PSD	pleckstrin and Sec7 domain containing	0.847
FLT3LG	fms related tyrosine kinase 3 ligand	0.832
ATXN7L3B	ataxin 7 like 3B	0.829
ALX3	ALX homeobox 3	0.827
OR2H1	olfactory receptor family 2 subfamily H member 1///olfactory receptor family 2 subfamily H member 2	0.826
EIF5AL1	eukaryotic translation initiation factor 5A-like 1	0.826
KIF3C	kinesin family member 3C	0.823
MUC5B	mucin 5B, oligomeric mucus/gel-forming	0.823
SLN	sarcolipin	0.822
TOP3B	topoisomerase (DNA) III beta	0.815
DMWD	dystrophia myotonica, WD repeat containing	0.813
FPR2	formyl peptide receptor 2	0.811
SERPINH1	serpin family H member 1	0.807
SIX3	SIX homeobox 3	0.802
KYNU	kynureninase	0.802
HSPA6	heat shock protein family A (Hsp70) member 6	0.798
ACVRL1	activin A receptor like type 1	0.785
POU2F2	POU class 2 homeobox 2	0.777
LINC00847	long intergenic non-protein coding RNA 847	0.766
RAP1GAP	RAP1 GTPase activating protein	0.761
IGSF9B	immunoglobulin superfamily member 9B	0.754
COL4A3	collagen type IV alpha 3 chain	0.747
SLC30A3	solute carrier family 30 member 3	0.736
CCNF	cyclin F	0.734
SLC6A9	solute carrier family 6 member 9	0.732
RAB31	RAB31, member RAS oncogene family	0.73

HSPA5	heat shock protein family A (Hsp70) member 5	0.727
GRK2	G protein-coupled receptor kinase 2	0.725
CREB3	cAMP responsive element binding protein 3	0.704
ISG15	ISG15 ubiquitin-like modifier	0.696
LRRC23	leucine rich repeat containing 23	0.696
ANAPC13	anaphase promoting complex subunit 13	0.679
SFPQ	splicing factor proline and glutamine rich	0.668
SLC24A1	solute carrier family 24 member 1	0.665
RBBP8	RB binding protein 8, endonuclease	0.662
COL6A1	collagen type VI alpha 1 chain	0.662
RTN2	reticulon 2	0.656
ARTN	artemin	0.656
CCNG2	cyclin G2	0.649
HNRNPDL	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like	0.645
CSHL1	chorionic somatomammotropin hormone like 1	0.641
KLF10	Kruppel like factor 10	0.629
SLC7A11	solute carrier family 7 member 11	0.628
NCKIPSD	NCK interacting protein with SH3 domain	0.626
UTP3	UTP3, small subunit processome component homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	0.625
CEP170B	centrosomal protein 170B	0.621
ACP1	acid phosphatase 1, soluble	0.62
CD44	CD44 molecule (Indian blood group)	0.617
MIR6883///PER1	microRNA 6883///period circadian clock 1	0.616
TFF3	trefoil factor 3	0.616
GPR161	G protein-coupled receptor 161	0.616
IRF6	interferon regulatory factor 6	0.611
PIGCP1	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class C pseudogene 1	0.602
SMARCE1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent	0.598

	regulator of chromatin, subfamily e, member 1	
LY6G6C	lymphocyte antigen 6 complex, locus G6C	0.596
ANXA2	annexin A2 pseudogene 3///annexin A2 pseudogene 1///annexin A2	0.573
PAX8	paired box 8	0.567
GPRIN2	G protein regulated inducer of neurite outgrowth 2	0.567
EPOR	erythropoietin receptor	0.56
RAMP3	receptor (G protein-coupled) activity modifying protein 3	0.546
TAF11	TATA-box binding protein associated factor 11	0.541
JUND	JunD proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	0.534
NPIP15	nuclear pore complex interacting protein family member B15	0.52
GLRX	glutaredoxin	0.513
SEC22B	SEC22 homolog B, vesicle trafficking protein (gene/pseudogene)	0.509
U2AF2	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 2	0.498
JUND	JunD proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	0.492
AIMP2	aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 2	0.482
SYNPO	synaptopodin	0.477
H3F3A	microRNA 4738///H3 histone, family 3B///H3 histone, family 3A	0.474
HMGB1	high mobility group box 1	0.474
NMI	N-myc and STAT interactor	0.473
EFNA3	ephrin A3	0.463
NME1	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 1	0.46
SFN	stratifin	0.452

HSBP1	heat shock factor binding protein 1	0.451
HTRA2	HtrA serine peptidase 2	0.45
SLC6A7	solute carrier family 6 member 7	0.446
PSMD6	proteasome 26S subunit, non-ATPase 6	0.438
TXNL4A	thioredoxin like 4A	0.424
MIR4271	microRNA 4271///chromosome 3 open reading frame 62///ubiquitin specific peptidase 4	0.415
CTNNB1	catenin beta 1	0.402
SPINT2	serine peptidase inhibitor, Kunitz type 2	0.393
NDUFS5	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit S5	0.389
RAB14	RAB14, member RAS oncogene family	0.387
ATP5H	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial Fo complex subunit D	0.385
UQCRCF1	ubiquinol-cytochrome c reductase, Rieske iron-sulfur polypeptide 1	0.365
FBL	fibrillarlin	0.361
ATP6V0B	ATPase H ⁺ transporting V0 subunit b	0.359
PHC1	mannose-6-phosphate receptor, cation dependent///polyhomeotic homolog 1	0.348
SYNGR2	synaptogyrin 2	0.344
TCPI1	small nucleolar RNA, H/ACA box 29///t-complex 1	0.338
E2F4	E2F transcription factor 4	0.337
RPL8	ribosomal protein L8	0.241
PTMA	prothymosin alpha///microRNA 1244-2///microRNA 1244-3///microRNA 1244-1///prothymosin alpha- like///prothymosin, alpha	0.229
RPS3	ribosomal protein S3	0.207
SNRNP200	U5 small nuclear ribonucleoprotein 200 kDa helicase pseudogene///small nuclear ribonucleoprotein U5 subunit 200	-0.315

NXF1	nuclear RNA export factor 1	-0.331
MSN	moesin	-0.336
GTF2IP4	general transcription factor Iii pseudogene 4///general transcription factor Iii pseudogene 1///general transcription factor Iii	-0.344
MCM7	minichromosome maintenance complex component 7	-0.347
SUGP2	SURP and G-patch domain containing 2	-0.355
SRSF1	serine and arginine rich splicing factor 1	-0.355
CSNK1D	casein kinase 1 delta	-0.36
SON	SON DNA binding protein	-0.367
U2AF1	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1	-0.375
ARAF	A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	-0.377
PAFAH1B1	platelet activating factor acetylhydrolase 1b regulatory subunit 1	-0.389
NARS	asparaginyl-tRNA synthetase	-0.389
TARDBP	TAR DNA binding protein	-0.398
TUBGCP2	tubulin gamma complex associated protein 2	-0.398
HNRNPA1	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	-0.406
DGKD	diacylglycerol kinase delta	-0.407
MSL1	male specific lethal 1 homolog	-0.408
EIF4A1	uncharacterized LOC101928634///SEN3-EIF4A1 readthrough (NMD candidate)///small nucleolar RNA, C/D box 10///small nucleolar RNA, H/ACA box 48///small nucleolar RNA, H/ACA box 67///eukaryotic translation initiation factor 4A1	-0.412
CHD1	chromodomain helicase DNA binding protein 1	-0.413
HNRNPH3	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H3	-0.414
CBX3	chromobox 3	-0.417
EIF4A2	microRNA 1248///small nucleolar RNA, H/ACA box 81///small nucleolar RNA, H/ACA box 4///small	-0.428

	nucleolar RNA, C/D box 2///small nucleolar RNA, H/ACA box 63///eukaryotic translation initiation factor 4A2	
SDR39U1	short chain dehydrogenase/reductase family 39U member 1	-0.441
CRLF3	cytokine receptor like factor 3	-0.441
TOP1	topoisomerase (DNA) I	-0.442
ERP29	endoplasmic reticulum protein 29	-0.442
METAP1	methionyl aminopeptidase 1	-0.443
SAFB2	scaffold attachment factor B2	-0.453
ARHGEF1	uncharacterized LOC100505585///Rho guanine nucleotide exchange factor 1	-0.454
TARS	threonyl-tRNA synthetase	-0.455
ARF5	ADP ribosylation factor 5	-0.459
ADNP	activity dependent neuroprotector homeobox	-0.465
ANAPC5	anaphase promoting complex subunit 5	-0.467
FNTA	farnesyltransferase, CAAX box, alpha	-0.469
LUC7L3	LUC7 like 3 pre-mRNA splicing factor	-0.486
DYNC1H1	dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1	-0.486
PNN	pinin, desmosome associated protein	-0.492
CTCF	CCCTC-binding factor	-0.492
PPP1R10	protein phosphatase 1 regulatory subunit 10	-0.498
PTPN11	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11	-0.5
CHERP	calcium homeostasis endoplasmic reticulum protein	-0.503
RNF4	ring finger protein 4	-0.506
ZNF638	ZNF638 intronic transcript 1///zinc finger protein 638	-0.507
SMC1A	structural maintenance of chromosomes 1A	-0.507
ERH	enhancer of rudimentary homolog (Drosophila)	-0.507
HERC2P2	hect domain and RLD 2 pseudogene 9///hect domain	-0.507

	and RLD 2 pseudogene 2	
XPO7	exportin 7	-0.508
RNF44	ring finger protein 44	-0.514
TSPAN3	tetraspanin 3	-0.515
FOXG1	forkhead box G1	-0.518
PMS2P1	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 9///PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 5///PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 4///PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 2///PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 1	-0.521
ILF3	interleukin enhancer binding factor 3	-0.523
DDX39B	ATP6V1G2-DDX39B readthrough (NMD candidate)///small nucleolar RNA, C/D box 84///DEAD-box helicase 39B	-0.525
ATXN2L	ataxin 2 like	-0.529
CLCN7	chloride voltage-gated channel 7	-0.529
KIAA0100	KIAA0100	-0.53
TSC2	tuberous sclerosis 2	-0.534
ARHGAP4	Rho GTPase activating protein 4	-0.54
DDX17	DEAD-box helicase 17	-0.542
PTOV1	prostate tumor overexpressed 1	-0.543
RAPGEF2	Rap guanine nucleotide exchange factor 2	-0.544
NBN	nibrin	-0.544
ASMTL	acetylserotonin O-methyltransferase-like	-0.547
PPP1R11	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 11	-0.547
SRRM2	serine/arginine repetitive matrix 2	-0.548
MED12	mediator complex subunit 12	-0.548

FAM168B	family with sequence similarity 168 member B	-0.548
EIF5	eukaryotic translation initiation factor 5	-0.549
MAN2C1	mannosidase alpha class 2C member 1	-0.55
CNPY3	canopy FGF signaling regulator 3	-0.551
NT5C2	5'-nucleotidase, cytosolic II	-0.551
VPS52	VPS52, GARP complex subunit	-0.554
RBM6	RNA binding motif protein 6	-0.555
LRRFIP1	LRR binding FLII interacting protein 1	-0.555
MAML1	mastermind like transcriptional coactivator 1	-0.556
CLK1	CDC like kinase 1	-0.557
UPF2	UPF2 regulator of nonsense transcripts homolog (yeast)	-0.56
AP1G2	adaptor related protein complex 1 gamma 2 subunit	-0.568
SRSF11	serine and arginine rich splicing factor 11	-0.571
POM121	POM121 transmembrane nucleoporin	-0.571
SPEN	spen family transcriptional repressor	-0.576
KBTBD2	kelch repeat and BTB domain containing 2	-0.578
GANAB	glucosidase II alpha subunit	-0.579
PPP2R5C	protein phosphatase 2 regulatory subunit B'gamma	-0.581
TUG1	taurine up-regulated 1 (non-protein coding)	-0.582
MBTPS1	membrane bound transcription factor peptidase, site 1	-0.582
DIDO1	death inducer-obliterator 1	-0.583
FNBP4	formin binding protein 4	-0.591
WDR45B	WD repeat domain 45B	-0.591
BNIP3L	BCL2 interacting protein 3 like	-0.592
RBCK1	RANBP2-type and C3HC4-type zinc finger containing 1	-0.595
ZNF451	zinc finger protein 451	-0.597
TBCC	tubulin folding cofactor C	-0.601

UPF1	UPF1, RNA helicase and ATPase	-0.602
PAPD7	poly(A) RNA polymerase D7, non-canonical	-0.606
FRYL	FRY like transcription coactivator	-0.607
SRRT	serrate, RNA effector molecule	-0.608
BTN3A2	butyrophilin subfamily 3 member A2	-0.609
PABPN1	BCL2L2-PABPN1 readthrough///poly(A) binding protein nuclear 1	-0.61
EIF4G3	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 3	-0.612
WSB1	WD repeat and SOCS box containing 1	-0.615
RBM5	RNA binding motif protein 5	-0.616
TRAPPC3	trafficking protein particle complex 3	-0.618
RNF114	ring finger protein 114	-0.62
AKAP17A	A-kinase anchoring protein 17A	-0.622
CD46	CD46 molecule	-0.629
BRD2	bromodomain containing 2	-0.63
SBF1	SET binding factor 1	-0.63
ECD	ecdysoneless cell cycle regulator	-0.636
UBA7	microRNA 5193///ubiquitin like modifier activating enzyme 7	-0.637
LARP4	La ribonucleoprotein domain family member 4	-0.637
MYO18A	myosin XVIII A///TGFB1-induced anti-apoptotic factor 1	-0.638
NR2C1	nuclear receptor subfamily 2 group C member 1	-0.639
MFAP1	microfibrillar associated protein 1	-0.642
CSNK1G2	casein kinase 1 gamma 2	-0.645
STX16	syntaxin 16	-0.646
MTF2	metal response element binding transcription factor 2	-0.647
HUWE1	HECT, UBA and WWE domain containing 1, E3 ubiquitin protein ligase	-0.647
NAB1	NGFI-A binding protein 1	-0.648

MTHFD2	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase	-0.654
FANCG	Fanconi anemia complementation group G	-0.655
SBNO2	strawberry notch homolog 2	-0.66
RAD23A	RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein	-0.66
TP53BP1	tumor protein p53 binding protein 1	-0.662
RNF167	ring finger protein 167	-0.663
OCRL	OCRL, inositol polyphosphate-5-phosphatase	-0.665
DDX19B	DEAD-box helicase 19B	-0.666
EIF5	eukaryotic translation initiation factor 5	-0.667
TMED10	transmembrane p24 trafficking protein 10	-0.668
OTUD4	OTU deubiquitinase 4	-0.668
PCBP2	poly(rC) binding protein 2	-0.669
ZNF384	zinc finger protein 384	-0.672
RFC4	replication factor C subunit 4	-0.673
UBE2I	ubiquitin conjugating enzyme E2 I	-0.673
ENTPD4	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 4	-0.674
POLA2	DNA polymerase alpha 2, accessory subunit	-0.675
PMS1	PMS1 homolog 1, mismatch repair system component	-0.676
KAT6A	lysine acetyltransferase 6A	-0.677
PKMYT1	protein kinase, membrane associated tyrosine/threonine 1	-0.677
LMO1	LIM domain only 1	-0.68
CDC42EP1	CDC42 effector protein 1	-0.682
FOXM1	forkhead box M1	-0.686
EMD	emerin	-0.697
SFPQ	splicing factor proline and glutamine rich	-0.699

TIMM17B	translocase of inner mitochondrial membrane 17 homolog B (yeast)	-0.7
SMPD4	sphingomyelin phosphodiesterase 4, neutral membrane (neutral sphingomyelinase-3) pseudogene///sphingomyelin phosphodiesterase 4	-0.701
AHSA2	AHA1, activator of heat shock 90kDa protein ATPase homolog 2 (yeast)	-0.702
BRD2	bromodomain containing 2	-0.703
KDM1A	lysine demethylase 1A	-0.704
SCAP	SREBF chaperone	-0.707
FKBP2	FK506 binding protein 2	-0.708
GABPB1	GA binding protein transcription factor beta subunit 1	-0.708
PPP4R1	protein phosphatase 4 regulatory subunit 1	-0.711
UBXN4	UBX domain protein 4	-0.711
HNRNPA3	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A3	-0.712
LAS1L	LAS1 like, ribosome biogenesis factor	-0.712
PMS2P3	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 3	-0.713
ACAA1	acetyl-CoA acyltransferase 1	-0.719
USP24	ubiquitin specific peptidase 24	-0.72
WARS	tryptophanyl-tRNA synthetase	-0.723
APIG2	adaptor related protein complex 1 gamma 2 subunit	-0.725
STAU1	staufen double-stranded RNA binding protein 1	-0.725
TTL12	tubulin tyrosine ligase like 12	-0.726
MPPE1	metallophosphoesterase 1	-0.727
ATG4B	autophagy related 4B cysteine peptidase	-0.728
CACNB1	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 1	-0.73
RNF126	ring finger protein 126	-0.731

DAPK3	microRNA 637///death associated protein kinase 3	-0.732
ZMPSTE24	zinc metallopeptidase STE24	-0.735
EXOSC10	exosome component 10	-0.735
SMCHD1	structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1	-0.736
RANBP2	RAN binding protein 2	-0.74
RNMT	RNA guanine-7 methyltransferase	-0.74
MICB	MHC class I polypeptide-related sequence B	-0.743
ARHGEF1	uncharacterized LOC100505585///Rho guanine nucleotide exchange factor 1	-0.743
SEPT9	septin 9	-0.744
NSUN5P1	NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 5 pseudogene 2///NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 5 pseudogene 1	-0.744
ATG14	autophagy related 14	-0.747
LOC103344931	uncharacterized LOC103344931	-0.749
SEPT6	septin 6	-0.749
CBFA2T2	CBFA2/RUNX1 translocation partner 2	-0.752
LIF	leukemia inhibitory factor	-0.755
ZMYND11	zinc finger MYND-type containing 11	-0.756
PPOX	protoporphyrinogen oxidase	-0.757
SACM1L	SAC1 suppressor of actin mutations 1-like (yeast)	-0.758
ZNF217	zinc finger protein 217	-0.759
PPP1R8	protein phosphatase 1 regulatory subunit 8	-0.759
FUS	FUS RNA binding protein	-0.759
TRADD	TNFRSF1A associated via death domain	-0.76
KATNB1	katanin regulatory subunit B1	-0.762
CAMK2G	calcium/calmodulin dependent protein kinase II gamma	-0.763
IRF1	interferon regulatory factor 1	-0.765

OGFR	opioid growth factor receptor	-0.766
SETDB1	SET domain bifurcated 1	-0.768
TOPBP1	topoisomerase (DNA) II binding protein 1	-0.769
CIAO1	cytosolic iron-sulfur assembly component 1	-0.769
PAN2	PAN2 poly(A) specific ribonuclease subunit	-0.771
ZNF134	zinc finger protein 134	-0.771
TRAPPC8	trafficking protein particle complex 8	-0.772
DHX30	DEAH-box helicase 30	-0.777
HECTD4	HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 4	-0.777
RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2	-0.78
METTL3	methyltransferase like 3	-0.786
RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2	-0.788
C2CD5	C2 calcium dependent domain containing 5	-0.789
DDB2	damage specific DNA binding protein 2	-0.79
SLC25A36	solute carrier family 25 member 36	-0.791
KAT8	lysine acetyltransferase 8	-0.793
MAPRE2	microtubule associated protein RP/EB family member 2	-0.795
BPTF	bromodomain PHD finger transcription factor	-0.796
SEC24B	SEC24 homolog B, COPII coat complex component	-0.801
UBTF	upstream binding transcription factor, RNA polymerase I	-0.803
HPS1	HPS1, biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 1	-0.804
BAP1	BRCA1 associated protein 1	-0.804
GBAS	glioblastoma amplified sequence	-0.806
CAMTA2	calmodulin binding transcription activator 2	-0.806
MAGED2	MAGE family member D2	-0.807
KIF1BP	KIF1 binding protein	-0.808
HCRTR1	hypocretin receptor 1	-0.818

DGKZ	diacylglycerol kinase zeta	-0.82
PHF2	PHD finger protein 2	-0.821
LYRM9	LYR motif containing 9	-0.824
CDC34	cell division cycle 34	-0.825
FANCL	Fanconi anemia complementation group L	-0.827
LTB4R	leukotriene B4 receptor	-0.827
NVL	nuclear VCP-like	-0.828
HNRNPH2	RPL36A-HNRNPH2 readthrough//heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H2 (H')	-0.828
ACAP1	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1	-0.829
U2SURP	U2 snRNP associated SURP domain containing	-0.829
SAG	S-antigen visual arrestin	-0.831
ZNF266	zinc finger protein 266	-0.833
NECAP1	NECAP endocytosis associated 1	-0.833
ALAS1	5'-aminolevulinate synthase 1	-0.834
SLC23A2	solute carrier family 23 member 2	-0.835
ATPAF2	ATP synthase mitochondrial F1 complex assembly factor 2	-0.835
MED24	microRNA 6884//mediator complex subunit 24	-0.836
PCGF3	polycomb group ring finger 3	-0.836
MAPK8IP3	mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 3	-0.836
DDX17	DEAD-box helicase 17	-0.836
ELF2	E74 like ETS transcription factor 2	-0.836
POLE	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit	-0.838
IL16	interleukin 16	-0.839
PNISR	PNN interacting serine and arginine rich protein	-0.841
TIAL1	TIA1 cytotoxic granule-associated RNA binding protein-like 1	-0.842

GYS1	glycogen synthase 1	-0.844
SPHK2	sphingosine kinase 2	-0.845
CERS1	ceramide synthase 1///growth differentiation factor 1	-0.847
SKIV2L	Ski2 like RNA helicase	-0.848
TUSC2	tumor suppressor candidate 2	-0.848
TNFRSF1A	TNF receptor superfamily member 1A	-0.849
EDRF1	erythroid differentiation regulatory factor 1	-0.851
INPP5B	inositol polyphosphate-5-phosphatase B	-0.852
BLM	Bloom syndrome RecQ like helicase	-0.854
ZNF267	zinc finger protein 267	-0.854
SPG11	spastic paraplegia 11 (autosomal recessive)	-0.855
PPF1A1	PTPRF interacting protein alpha 1	-0.855
CDK1	cyclin dependent kinase 1	-0.857
MED22	mediator complex subunit 22	-0.858
CLK1	CDC like kinase 1	-0.859
AKAP8L	A-kinase anchoring protein 8 like	-0.863
SFPQ	splicing factor proline and glutamine rich	-0.865
CCS	copper chaperone for superoxide dismutase	-0.866
DVL1	dishevelled segment polarity protein 1	-0.867
TIA1	TIA1 cytotoxic granule-associated RNA binding protein	-0.867
NFX1	nuclear transcription factor, X-box binding 1	-0.867
AURKA	aurora kinase A	-0.868
ZNF44	zinc finger protein ZnFP12///zinc finger protein 44	-0.868
KNTC1	kinetochore associated 1	-0.868
SEC62	SEC62 homolog, preprotein translocation factor	-0.868
ATP6V1A	ATPase H ⁺ transporting V1 subunit A	-0.87
REV3L	REV3 like, DNA directed polymerase zeta catalytic subunit	-0.87
CXorf40B	chromosome X open reading frame	-0.871

	40B///chromosome X open reading frame 40A	
HMG20B	high mobility group 20B	-0.872
RAB1A	RAB1A, member RAS oncogene family	-0.875
UBR2	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 2	-0.878
KIAA0430	KIAA0430	-0.879
GNB5	G protein subunit beta 5	-0.879
RECQL	RecQ like helicase	-0.881
PHKG2	phosphorylase kinase catalytic subunit gamma 2	-0.882
ACAA1	acetyl-CoA acyltransferase 1	-0.885
CLCN6	chloride voltage-gated channel 6	-0.886
IL27RA	interleukin 27 receptor subunit alpha	-0.89
NCOA2	nuclear receptor coactivator 2	-0.891
PSKH1	protein serine kinase H1	-0.895
BRD2	bromodomain containing 2	-0.899
BACH1	GRIK1 antisense RNA 2///BTB domain and CNC homolog 1	-0.902
SNX13	sorting nexin 13	-0.902
RSRP1	arginine and serine rich protein 1	-0.902
ATG13	autophagy related 13	-0.903
CD2AP	CD2 associated protein	-0.906
USP8	ubiquitin specific peptidase 8	-0.906
TXN2	thioredoxin 2	-0.912
ZXDB	zinc finger, X-linked, duplicated B///zinc finger, X-linked, duplicated A	-0.912
PLEKHM1	pleckstrin homology and RUN domain containing M1	-0.913
GABRB2	gamma-aminobutyric acid type A receptor beta2 subunit	-0.914
TRIM44	tripartite motif containing 44	-0.914
INPP5E	inositol polyphosphate-5-phosphatase E	-0.915

STOML1	stomatin like 1	-0.916
ESR2	estrogen receptor 2	-0.918
SRSF10	serine and arginine rich splicing factor 10	-0.918
CLUH	clustered mitochondria homolog	-0.919
JAK2	Janus kinase 2	-0.92
COL7A1	collagen type VII alpha 1 chain	-0.922
THBS3	thrombospondin 3	-0.924
COG2	component of oligomeric golgi complex 2	-0.927
PDIA3	protein disulfide isomerase family A member 3	-0.927
ABL1	ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	-0.928
BCKDK	branched chain ketoacid dehydrogenase kinase	-0.93
CDK7	cyclin dependent kinase 7	-0.93
CBX6	chromobox 6	-0.931
SULT1A2	SLX1B-SULT1A4 readthrough (NMD candidate)///SLX1A-SULT1A3 readthrough (NMD candidate)///sulfotransferase family 1A member 4///sulfotransferase family 1A member 3///sulfotransferase family 1A member 1///sulfotransferase family 1A member 2	-0.932
EIF3A	eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A	-0.933
RIPK1	receptor interacting serine/threonine kinase 1	-0.934
MTG1	mitochondrial ribosome associated GTPase 1	-0.937
RGL2	ral guanine nucleotide dissociation stimulator like 2	-0.937
CPQ	carboxypeptidase Q	-0.938
NUP160	nucleoporin 160	-0.938
TGDS	TDP-glucose 4,6-dehydratase	-0.938
TROAP	trophinin associated protein	-0.941
KDM5A	lysine demethylase 5A	-0.944
MKNK1	MAP kinase interacting serine/threonine kinase 1	-0.945
NME6	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 6	-0.946

ZNF443	zinc finger protein 799///zinc finger protein 443	-0.946
CLASRP	CLK4 associating serine/arginine rich protein	-0.947
AAMP	angio associated migratory cell protein	-0.947
CDK3	TEN1-CDK3 readthrough (NMD candidate)///cyclin dependent kinase 3	-0.948
MICU1	mitochondrial calcium uptake 1	-0.95
CDC25A	cell division cycle 25A	-0.95
TRPC4AP	transient receptor potential cation channel subfamily C member 4 associated protein	-0.952
MTMR9	myotubularin related protein 9	-0.953
RGPD6	RANBP2-like and GRIP domain containing 6///RANBP2-like and GRIP domain containing 8///RANBP2-like and GRIP domain containing 3///RANBP2-like and GRIP domain containing 4///RANBP2-like and GRIP domain containing 5///GRIP and coiled-coil domain containing 2	-0.954
SYMPK	symplekin	-0.958
LPCAT3	lysophosphatidylcholine acyltransferase 3	-0.958
AKAP10	A-kinase anchoring protein 10	-0.958
RPP30	ribonuclease P/MRP subunit p30	-0.958
THOC1	THO complex 1	-0.96
GRN	granulin	-0.96
CSNK2A1	casein kinase 2 alpha 1	-0.961
IFI44	interferon induced protein 44	-0.961
DBH	dopamine beta-hydroxylase	-0.962
DYRK2	dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 2	-0.962
TNIP1	TNFAIP3 interacting protein 1	-0.966
CYHR1	cysteine and histidine rich 1	-0.967
RRN3P1	RRN3 homolog, RNA polymerase I transcription	-0.968

	factor pseudogene 1	
ADAMDEC1	ADAM like decysin 1	-0.968
PBX2	PBX homeobox 2	-0.969
WDR13	WD repeat domain 13	-0.969
RAB5C	RAB5C, member RAS oncogene family	-0.97
BICDL1	BICD family like cargo adaptor 1	-0.971
RNASEH1	ribonuclease H1	-0.972
DDIT4	DNA damage inducible transcript 4	-0.972
KIAA0556	KIAA0556	-0.973
TNPO1	transportin 1	-0.973
FYN	FYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	-0.974
AREL1	apoptosis resistant E3 ubiquitin protein ligase 1	-0.977
ZNF160	zinc finger protein 160	-0.981
FUBP1	far upstream element binding protein 1	-0.981
KIAA0907	KIAA0907	-0.983
SS18L1	SS18L1, nBAF chromatin remodeling complex subunit	-0.984
HUWE1	HECT, UBA and WWE domain containing 1, E3 ubiquitin protein ligase	-0.984
UCHL3	ubiquitin C-terminal hydrolase L3	-0.984
FAM120A	family with sequence similarity 120A	-0.985
CNOT3	CCR4-NOT transcription complex subunit 3	-0.989
CDK16	cyclin dependent kinase 16	-0.99
RECQL4	RecQ like helicase 4	-0.99
POLR2C	RNA polymerase II subunit C	-0.992
RNF19B	ring finger protein 19B	-0.994
ILF3	interleukin enhancer binding factor 3	-0.996
ZFC3H1	zinc finger C3H1-type containing	-0.997
C8G	complement component 8, gamma polypeptide	-0.999
ACAP2	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH	-1

	domains 2	
KIAA0754	KIAA0754	-1.001
MED21	uncharacterized LOC101928625///mediator complex subunit 21	-1.001
ESPL1	extra spindle pole bodies like 1, separase	-1.001
KRIT1	KRIT1, ankyrin repeat containing	-1.002
SUCO	SUN domain containing ossification factor	-1.002
GNL1	G protein nucleolar 1 (putative)	-1.003
ACTG1P4	actin gamma 1 pseudogene 4///amylase, alpha 2B (pancreatic)///amylase, alpha 2A (pancreatic)///amylase, alpha 1C (salivary)///amylase, alpha 1B (salivary)///amylase, alpha 1A (salivary)	-1.005
RB1	RB transcriptional corepressor 1	-1.007
ERI3	ERI1 exoribonuclease family member 3	-1.007
FOLR1	folate receptor 1	-1.009
IQCB1	IQ motif containing B1	-1.012
CCDC93	coiled-coil domain containing 93	-1.012
HS3ST1	heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 1	-1.012
TYK2	tyrosine kinase 2	-1.014
TESK1	testis-specific kinase 1	-1.016
POLG	DNA polymerase gamma, catalytic subunit	-1.018
GNAI3	G protein subunit alpha i3	-1.019
MAP4K2	mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 2	-1.021
USP10	ubiquitin specific peptidase 10	-1.022
LIG1	DNA ligase 1	-1.024
PLSCR1	phospholipid scramblase 1	-1.024
CDK1	cyclin dependent kinase 1	-1.024
HRAS	HRas proto-oncogene, GTPase	-1.029
DCAF8	DDB1 and CUL4 associated factor 8	-1.029

ZFYVE16	zinc finger FYVE-type containing 16	-1.031
ITFG2	uncharacterized LOC100507424///integrin alpha FG-GAP repeat containing 2	-1.031
MGA	MGA, MAX dimerization protein	-1.032
TOM1	target of myb1 membrane trafficking protein	-1.032
HINFP	histone H4 transcription factor	-1.034
SMARCA2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2	-1.035
CLEC16A	C-type lectin domain family 16 member A	-1.037
POLG2	DNA polymerase gamma 2, accessory subunit	-1.039
FGFR1OP	FGFR1 oncogene partner	-1.041
ACOX1	acyl-CoA oxidase 1	-1.043
NMT1	N-myristoyltransferase 1	-1.045
PI3	peptidase inhibitor 3	-1.046
SEMA6A	semaphorin 6A	-1.048
GNRHR	gonadotropin releasing hormone receptor	-1.05
CDK18	cyclin dependent kinase 18	-1.051
ALMS1	ALMS1, centrosome and basal body associated protein	-1.051
DENND4A	DENN domain containing 4A	-1.052
ZNF148	zinc finger protein 148	-1.053
MSI1	musashi RNA binding protein 1	-1.054
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-1.055
ZNF263	long intergenic non-protein coding RNA 921///zinc finger protein 263	-1.056
COPS7A	COP9 signalosome subunit 7A	-1.057
ZNF516	zinc finger protein 516	-1.057
HIC2	hypermethylated in cancer 2	-1.057
ZNF263	long intergenic non-protein coding RNA 921///zinc finger protein 263	-1.058

PIP4K2A	phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase type 2 alpha	-1.058
ATP2C1	ATPase secretory pathway Ca ²⁺ transporting 1	-1.061
PIAS3	protein inhibitor of activated STAT 3	-1.062
MDM2	MDM2 proto-oncogene	-1.064
RFC2	replication factor C subunit 2	-1.066
INPPL1	inositol polyphosphate phosphatase like 1	-1.067
NAGA	alpha-N-acetylgalactosaminidase	-1.067
OSBPL2	oxysterol binding protein like 2	-1.067
ACVR1B	activin A receptor type 1B	-1.069
TSPOAP1	TSPO associated protein 1	-1.07
CDR2	cerebellar degeneration-related protein 2///cerebellar degeneration related protein 2	-1.07
MAP3K4	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4	-1.073
COASY	Coenzyme A synthase	-1.08
TMEM5	transmembrane protein 5	-1.08
MTERF4	mitochondrial transcription termination factor 4	-1.081
RCOR1	REST corepressor 1	-1.081
RAB2A	RAB2A, member RAS oncogene family	-1.082
SBNO2	strawberry notch homolog 2	-1.083
GLOD4	glyoxalase domain containing 4	-1.083
TDRD3	tudor domain containing 3	-1.087
ITGA2B	integrin subunit alpha 2b	-1.088
ATG12	autophagy related 12	-1.089
DUSP14	dual specificity phosphatase 14	-1.091
RALGAPA1	Ral GTPase activating protein catalytic alpha subunit 1	-1.092
CCIN	calicin	-1.093
C4A	complement component 4B (Chido blood group), copy 2///complement component 4B (Chido blood	-1.093

	group)///complement component 4A (Rodgers blood group)	
MAPKAPK3	mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 3	-1.094
DHX29	DEAH-box helicase 29	-1.094
KCTD20	potassium channel tetramerization domain containing 20	-1.095
SYNE1	spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1	-1.096
RAP2B	RAP2B, member of RAS oncogene family///RAP2A, member of RAS oncogene family	-1.097
SERPINB9	serpin family B member 9	-1.098
XRCC3	X-ray repair cross complementing 3	-1.098
TOMM34	translocase of outer mitochondrial membrane 34	-1.099
C9orf3	chromosome 9 open reading frame 3	-1.099
DOCK10	dedicator of cytokinesis 10	-1.1
EI24	EI24, autophagy associated transmembrane protein	-1.103
APBB3	microRNA 6831///amyloid beta precursor protein binding family B member 3	-1.104
MANBA	mannosidase beta	-1.105
NCAPH	non-SMC condensin I complex subunit H	-1.105
QDPR	quinoid dihydropteridine reductase	-1.106
GCA	grancalcin	-1.108
USP33	ubiquitin specific peptidase 33	-1.109
PDE10A	phosphodiesterase 10A	-1.109
DNASE1L1	deoxyribonuclease 1 like 1	-1.109
EFEMP2	EGF containing fibulin like extracellular matrix protein 2	-1.11
PPM1B	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent 1B	-1.112
CARM1	coactivator associated arginine methyltransferase 1	-1.112
NFE2L2	nuclear factor, erythroid 2 like 2	-1.112

WDR82	WD repeat domain 82	-1.114
NCLN	nicalin	-1.114
EPN2	EPN2 intronic transcript 1///epsin 2	-1.115
TAF15	TATA-box binding protein associated factor 15	-1.117
SMAD5	SMAD family member 5	-1.129
DHFR	dihydrofolate reductase	-1.132
CDK16	cyclin dependent kinase 16	-1.133
KPNA6	karyopherin subunit alpha 6	-1.138
POLR2E	RNA polymerase II subunit E	-1.139
MFAP3	microfibrillar associated protein 3	-1.142
SPC25	SPC25, NDC80 kinetochore complex component	-1.142
PITPNB	phosphatidylinositol transfer protein beta	-1.145
SAFB	scaffold attachment factor B	-1.145
AKT3	AKT serine/threonine kinase 3	-1.148
IFNAR1	interferon alpha and beta receptor subunit 1	-1.151
APAF1	apoptotic peptidase activating factor 1	-1.151
POU2F1	POU class 2 homeobox 1	-1.153
TULP3	tubby like protein 3	-1.155
POLD1	DNA polymerase delta 1, catalytic subunit	-1.156
CCDC86	coiled-coil domain containing 86	-1.157
EEF2	eukaryotic translation elongation factor 2	-1.159
OLFM4	olfactomedin 4	-1.161
SUPV3L1	Suv3 like RNA helicase	-1.162
ITGAL	integrin subunit alpha L	-1.164
GNL1	G protein nucleolar 1 (putative)	-1.168
LOC101930392	cytoplasmic protein NCK2-like	-1.171
MPHOSPH9	M-phase phosphoprotein 9	-1.173
KALRN	kalirin, RhoGEF kinase	-1.177
CDK12	cyclin dependent kinase 12	-1.177
INPP4A	inositol polyphosphate-4-phosphatase type I A	-1.178

EIF4G1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	-1.18
PMS2P5	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 5	-1.18
SFTPB	surfactant protein B	-1.183
KATNA1	katanin catalytic subunit A1	-1.193
ACSL4	acyl-CoA synthetase long-chain family member 4	-1.194
TNFRSF25	TNF receptor superfamily member 25	-1.194
CEP152	centrosomal protein 152	-1.195
PRPS1	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1	-1.197
OPA1	OPA1, mitochondrial dynamin like GTPase	-1.199
SETBP1	SET binding protein 1	-1.2
RAD9A	RAD9 checkpoint clamp component A	-1.201
GOSR2	golgi SNAP receptor complex member 2	-1.201
WDR37	WD repeat domain 37	-1.205
BBC3	microRNA 3190///microRNA 3191///BCL2 binding component 3	-1.208
OGT	O-linked N-acetylglucosamine (GlcNAc) transferase	-1.208
DDIT3	DNA damage inducible transcript 3	-1.209
THOC2	THO complex 2	-1.211
PPRC1	peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator-related 1	-1.213
NKRF	NFKB repressing factor	-1.213
TMEM87A	transmembrane protein 87A	-1.213
HESX1	HESX homeobox 1	-1.214
CBLB	Cbl proto-oncogene B	-1.214
CACYBP	calcyclin binding protein	-1.215
GSK3B	glycogen synthase kinase 3 beta	-1.218
SMAD2	SMAD family member 2	-1.221
ATF1	activating transcription factor 1	-1.222
ZNF264	zinc finger protein 264	-1.223

DENND4B	DENN domain containing 4B	-1.224
GPD2	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2	-1.225
METTL3	methyltransferase like 3	-1.226
USP6	coiled-coil domain containing 144B (pseudogene)///ubiquitin specific peptidase 32 pseudogene 2///ubiquitin specific peptidase 32 pseudogene 1///ubiquitin specific peptidase 32///ubiquitin specific peptidase 6	-1.228
RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2	-1.228
NBPF14	neuroblastoma breakpoint family member 1///neuroblastoma breakpoint family member 25, pseudogene///neuroblastoma breakpoint family member 26///neuroblastoma breakpoint family member 19///neuroblastoma breakpoint family member 20///neuroblastoma breakpoint family member 10///neuroblastoma breakpoint family member 8///neuroblastoma breakpoint family member 9///neuroblastoma breakpoint family member 15///neuroblastoma breakpoint family member 11///neuroblastoma breakpoint family member 12///neuroblastoma breakpoint family member 1///neuroblastoma breakpoint family member 14	-1.23
C21orf33	chromosome 21 open reading frame 33	-1.231
SLC25A40	solute carrier family 25 member 40	-1.233
TLR2	toll like receptor 2	-1.236
MECP2	methyl-CpG binding protein 2	-1.239
GOLGA8A	golgin A8 family member A	-1.239
NKTR	natural killer cell triggering receptor	-1.241
BRWD1	bromodomain and WD repeat domain containing 1	-1.244
BICD1	BICD cargo adaptor 1	-1.25

URB1	URB1 ribosome biogenesis 1 homolog (S. cerevisiae)	-1.25
RAB4A	S-phase response (cyclin related)///RAB4A, member RAS oncogene family	-1.253
FAM175B	family with sequence similarity 175 member B	-1.255
SLC4A7	solute carrier family 4 member 7	-1.256
ZZEF1	zinc finger ZZ-type and EF-hand domain containing 1	-1.256
KLRC3	killer cell lectin like receptor C3///killer cell lectin like receptor C2///killer cell lectin like receptor C1	-1.257
MAN2A2	mannosidase alpha class 2A member 2	-1.259
SP2	Sp2 transcription factor	-1.261
TRAF2	TNF receptor associated factor 2	-1.262
CTRL	chymotrypsin like	-1.264
ADGRA3	adhesion G protein-coupled receptor A3	-1.265
POLE	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit	-1.266
MED13L	mediator complex subunit 13 like	-1.27
TPGS2	tubulin polyglutamylase complex subunit 2	-1.271
TWF1	twinfilin actin binding protein 1	-1.275
MFAP3	microfibrillar associated protein 3	-1.277
CASK	calcium/calmodulin dependent serine protein kinase	-1.279
KAT2B	lysine acetyltransferase 2B	-1.28
PRKD3	protein kinase D3	-1.28
SARM1	sterile alpha and TIR motif containing 1	-1.283
ZNF428	zinc finger protein 428	-1.284
UBXN7	UBX domain protein 7	-1.287
MAX	MYC associated factor X	-1.288
GEMIN4	gem nuclear organelle associated protein 4	-1.291
LILRB3	leukocyte immunoglobulin like receptor B3	-1.292
MTRR	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine	-1.294

	methyltransferase reductase	
SMG5	SMG5, nonsense mediated mRNA decay factor	-1.294
WIPF1	WAS/WASL interacting protein family member 1	-1.296
FAM168A	family with sequence similarity 168 member A	-1.299
PPY	pancreatic polypeptide	-1.307
FZD2	frizzled class receptor 2	-1.308
MAX	MYC associated factor X	-1.311
CLDN7	claudin 7	-1.316
SYK	spleen associated tyrosine kinase	-1.316
TPM2	tropomyosin 2 (beta)	-1.321
SGSM3	small G protein signaling modulator 3	-1.322
PDCD11	programmed cell death 11	-1.324
IGH	immunoglobulin heavy locus	-1.328
SLC39A7	solute carrier family 39 member 7	-1.329
POR	cytochrome p450 oxidoreductase	-1.331
PCK2	phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, mitochondrial	-1.335
GOLGA4	golgin A4	-1.336
DIMT1	DIM1 dimethyladenosine transferase 1 homolog	-1.339
DPY19L2P2	DPY19L2 pseudogene 2	-1.348
IDS	iduronate 2-sulfatase	-1.352
GOLGA2	golgin A2	-1.354
MAN2A2	mannosidase alpha class 2A member 2	-1.36
ERF	ETS2 repressor factor	-1.36
LRRC17	leucine rich repeat containing 17	-1.361
HEXA	hexosaminidase subunit alpha	-1.362
ZNF135	zinc finger protein 135	-1.363
ADGRG6	adhesion G protein-coupled receptor G6	-1.37
PRRC2A	proline rich coiled-coil 2A	-1.377
SH2B2	SH2B adaptor protein 2	-1.377

FSTL1	follistatin like 1	-1.381
MORC2	MORC family CW-type zinc finger 2	-1.392
DR1	down-regulator of transcription 1	-1.394
MPHOSPH9	M-phase phosphoprotein 9	-1.403
BRF1	BRF1, RNA polymerase III transcription initiation factor 90 kDa subunit	-1.409
TSPYL2	TSPY like 2	-1.413
TPM2	tropomyosin 2 (beta)	-1.416
UBE2I	ubiquitin conjugating enzyme E2 I	-1.418
ELP4	elongator acetyltransferase complex subunit 4	-1.421
ABCB7	ATP binding cassette subfamily B member 7	-1.423
RTCA	RNA 3'-terminal phosphate cyclase	-1.428
GRAP	GRB2-related adaptor protein	-1.431
RRBP1	ribosome binding protein 1	-1.443
CNTRL	centriolin	-1.448
ACOX3	acyl-CoA oxidase 3, pristanoyl	-1.452
ACP2	acid phosphatase 2, lysosomal	-1.463
GBF1	golgi brefeldin A resistant guanine nucleotide exchange factor 1	-1.466
TCEAL4	transcription elongation factor A like 4	-1.474
CSNK1G2	casein kinase 1 gamma 2	-1.474
SLC25A10	mitochondrial ribosomal protein L12///solute carrier family 25 member 10	-1.488
ELAVL2	ELAV like neuron-specific RNA binding protein 2	-1.492
CAPN15	calpain 15	-1.496
MED6	mediator complex subunit 6	-1.497
MOGS	mannosyl-oligosaccharide glucosidase	-1.503
PRKACA	protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha	-1.509
LIN37	lin-37 DREAM MuvB core complex component	-1.522

NR2F6	nuclear receptor subfamily 2 group F member 6	-1.525
NR2C2	nuclear receptor subfamily 2 group C member 2	-1.529
TMEM259	transmembrane protein 259	-1.548
LAMA5	laminin subunit alpha 5	-1.55
ST8SIA4	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 4	-1.551
ARHGAP5	Rho GTPase activating protein 5	-1.552
MAD2L1BP	MAD2L1 binding protein	-1.568
MAU2	MAU2 sister chromatid cohesion factor	-1.58
ELL2	elongation factor for RNA polymerase II 2	-1.581
NAIP	NLR family apoptosis inhibitory protein	-1.597
UGCG	UDP-glucose ceramide glucosyltransferase	-1.6
CCR1	C-C motif chemokine receptor 1	-1.609
EXO1	exonuclease 1	-1.611
SH3YL1	SH3 and SYLF domain containing 1	-1.615
DLST	dihydrolipoamide S-succinyltransferase	-1.625
SEC16A	SEC16 homolog A, endoplasmic reticulum export factor	-1.631
ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	-1.633
SCAI	suppressor of cancer cell invasion	-1.645
CDC6	cell division cycle 6	-1.659
P2RX4	purinergic receptor P2X 4	-1.664
CEP68	centrosomal protein 68	-1.672
SMG1	putative uncharacterized SMG1-like protein///bo1A family member 2///SMG1, nonsense mediated mRNA decay associated PI3K related kinase	-1.673
ORC2	origin recognition complex subunit 2	-1.684
SLC7A5	solute carrier family 7 member 5	-1.707
MLH1	mutL homolog 1	-1.709
LRRC37A3	leucine rich repeat containing 37 member A3	-1.737

OPTN	optineurin	-1.751
STAT1	signal transducer and activator of transcription 1	-1.755
TOB2	transducer of ERBB2, 2	-1.762
ZNF652	zinc finger protein 652	-1.771
FZD2	frizzled class receptor 2	-1.795
IFNAR2	interferon alpha and beta receptor subunit 2	-1.832
ZBTB48	zinc finger and BTB domain containing 48	-1.846
MAP3K14	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14	-1.846
LMNB1	lamin B1	-1.851
THOC2	THO complex 2	-1.864
NEAT1	microRNA 612///nuclear paraspeckle assembly transcript 1 (non-protein coding)	-1.904
APC	APC, WNT signaling pathway regulator	-2.009
AP2B1	adaptor related protein complex 2 beta 1 subunit	-2.009
SLC26A2	solute carrier family 26 member 2	-2.124
BAX	BCL2 associated X, apoptosis regulator	-2.137
TNPO1	transportin 1	-2.172

Tabla suplementaria 2. Genes expresados diferencialmente en células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con alta dosis de metotrexato. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://doi.org/10.5281/zenodo.10051968))

GENE	DESCRIPTION	FOLD CHANGE
FOS	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	3.45
CSHL1	chorionic somatomammotropin hormone like 1	1.921
JUN	Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	1.688
LUM	lumican	1.595
PAPPA2	pappalysin 2	1.494
SFPQ	splicing factor proline and glutamine rich	1.421
IFNA10	interferon alpha 10	1.41
ITIH2	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 2	1.39
C10orf12	chromosome 10 open reading frame 12	1.383
NF2	neurofibromin 2	1.356
ITGA1	integrin subunit alpha 1	1.352
UGT2B17	UDP glucuronosyltransferase family 2 member B17	1.335
FOSB	FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	1.333
RPS14	ribosomal protein S14	1.321
SPICE1	spindle and centriole associated protein 1	1.309
PTPRD	protein tyrosine phosphatase, receptor type D	1.305
MAP1B	microtubule associated protein 1B	1.301
BCL11A	B-cell CLL/lymphoma 11A	1.29
CRHR1	corticotropin releasing hormone receptor 1	1.278
PLIN1	perilipin 1	1.276
GRB14	growth factor receptor bound protein 14	1.264
RASGRF1	Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1	1.262

COL4A3	collagen type IV alpha 3 chain	1.259
MAPT	microtubule associated protein tau	1.253
IGHG1	immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m marker)	1.252
MYOG	myogenin (myogenic factor 4)	1.242
ACVRL1	activin A receptor like type 1	1.241
PIK3R3	phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 3	1.238
ERBB3	erb-b2 receptor tyrosine kinase 3	1.236
LEP	leptin	1.233
CASP10	caspase 10	1.204
HLF	HLF, PAR bZIP transcription factor	1.199
HIST1H2BJ	histone cluster 1, H2bj	1.179
TMPRSS11D	transmembrane protease, serine 11D	1.176
ZNF365	zinc finger protein 365	1.175
MYF5	myogenic factor 5	1.166
MDM2	MDM2 proto-oncogene	1.164
RUNX2	runt related transcription factor 2	1.148
NXPH4	neurexophilin 4	1.134
MGP	matrix Gla protein	1.131
GGCX	gamma-glutamyl carboxylase	1.13
DYNC1I1	dynein cytoplasmic 1 intermediate chain 1	1.126
PRB4	proline rich protein BstNI subfamily 4	1.122
ACAT1	acetyl-CoA acetyltransferase 1	1.122
CXCL2	C-X-C motif chemokine ligand 2	1.118
BCKDHB	branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit beta	1.112
HHLA1	HERV-H LTR-associating 1	1.107
STX2	syntaxin 2	1.103
LPAR1	lysophosphatidic acid receptor 1	1.1
RIMS1	regulating synaptic membrane exocytosis 1	1.097

FGF2	fibroblast growth factor 2	1.087
UNC93A	unc-93 homolog A (C. elegans)	1.085
CDKL5	cyclin dependent kinase like 5	1.082
EIF2A	eukaryotic translation initiation factor 2A	1.074
NR1D2	nuclear receptor subfamily 1 group D member 2	1.073
FGF2	fibroblast growth factor 2	1.07
PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase 4	1.068
GRIP1	glutamate receptor interacting protein 1	1.053
ZC2HC1A	zinc finger C2HC-type containing 1A	1.053
PCDH17	protocadherin 17	1.05
CYP3A4	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4	1.046
CNNM2	cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 2	1.046
TRAC	T-cell receptor alpha constant	1.046
HSP90AB1	heat shock protein 90 alpha family class B member 1	1.044
TMEM47	transmembrane protein 47	1.04
H1F0	H1 histone family member 0	1.04
DCAF4	DDB1 and CUL4 associated factor 4	1.035
SPRY1	sprouty RTK signaling antagonist 1	1.031
JUNB	JunB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	1.028
MSX2P1	msh homeobox 2 pseudogene 1	1.027
ZNF529	zinc finger protein 529	1.022
EIF2AK2	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2	1.02
MCCC2	methylcrotonoyl-CoA carboxylase 2	1.019
FRRS1L	ferric chelate reductase 1 like	1.019
CDH8	cadherin 8	1.016
CGGBP1	CGG triplet repeat binding protein 1	1.016
CDC20	cell division cycle 20	1.012
CUBN	cubilin	1.01

COL11A2	collagen type XI alpha 2 chain	1.008
IFNB1	interferon beta 1	1.006
CCIN	calicin	1.006
NTRK3	neurotrophic receptor tyrosine kinase 3	1.002
MAGEA1	MAGE family member A1	1.002
UGT2B15	UDP glucuronosyltransferase family 2 member B15	1.002
SERPINI2	serpin family I member 2	1.001
PRKG1	protein kinase, cGMP-dependent, type I	0.996
ANXA9	annexin A9	0.994
IGH	immunoglobulin heavy locus	0.992
NLGN1	neuroligin 1	0.989
IGFBP5	insulin like growth factor binding protein 5	0.988
POM121L1P	POM121 transmembrane nucleoporin like 1, pseudogene	0.988
HNF4A	hepatocyte nuclear factor 4 alpha	0.987
FRZB	frizzled-related protein	0.987
ABL1	ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	0.984
PLP1	proteolipid protein 1	0.984
ADRB1	adrenoceptor beta 1	0.983
SFTPB	surfactant protein B	0.983
CDKL5	cyclin dependent kinase like 5	0.983
GNL1	G protein nucleolar 1 (putative)	0.981
MUC3A	mucin 3A, cell surface associated	0.98
MAP2	microtubule associated protein 2	0.973
PCDHGA12	protocadherin gamma subfamily A, 12	0.972
MSLN	mesothelin	0.971
KALRN	kalirin, RhoGEF kinase	0.971
SLC26A3	solute carrier family 26 member 3	0.948
PHIP	pleckstrin homology domain interacting protein	0.947
BBS9	Bardet-Biedl syndrome 9	0.947

CD69	CD69 molecule	0.947
ROR2	receptor tyrosine kinase like orphan receptor 2	0.945
HTR1E	5-hydroxytryptamine receptor 1E	0.943
CSN1S1	casein alpha s1	0.942
HRG	histidine rich glycoprotein	0.939
CAMTA1	calmodulin binding transcription activator 1	0.939
HIST1H2AH	histone cluster 1, H2ah	0.933
MECOM	MDS1 and EVI1 complex locus	0.929
GSTTP1	glutathione S-transferase theta pseudogene 1	0.927
C14orf132	chromosome 14 open reading frame 132	0.926
KRT33B	keratin 33B	0.923
RXRG	retinoid X receptor gamma	0.921
RBL2	RB transcriptional corepressor like 2	0.921
MSX1	msh homeobox 1	0.921
DHX34	DEAH-box helicase 34	0.92
SEMA3F	semaphorin 3F	0.92
CDR2L	cerebellar degeneration related protein 2 like	0.92
LAMC2	laminin subunit gamma 2	0.919
MMP15	matrix metalloproteinase 15	0.917
AFM	afamin	0.917
RAB1A	RAB1A, member RAS oncogene family	0.916
LINC00869	long intergenic non-protein coding RNA 869	0.914
CTSF	cathepsin F	0.914
CFAP20	cilia and flagella associated protein 20	0.913
ARF6	ADP ribosylation factor 6	0.912
MIR483	microRNA 483	0.909
TACSTD2	tumor-associated calcium signal transducer 2	0.908
TUBB2B	tubulin beta 2B class IIb	0.908
DDX51	DEAD-box helicase 51	0.902
JAKMIP1	janus kinase and microtubule interacting protein 1	0.901

PEX11A	peroxisomal biogenesis factor 11 alpha	0.901
GNAO1	G protein subunit alpha o1	0.899
ACOX2	acyl-CoA oxidase 2	0.899
CHRNA4	cholinergic receptor nicotinic alpha 4 subunit	0.896
SGCD	sarcoglycan delta	0.895
GNGT1	G protein subunit gamma transducin 1	0.895
MRPL33	mitochondrial ribosomal protein L33	0.894
ARHGAP35	Rho GTPase activating protein 35	0.893
SAP30	Sin3A associated protein 30	0.893
KLHL35	kelch like family member 35	0.89
CNOT8	CCR4-NOT transcription complex subunit 8	0.89
HUS1	HUS1 checkpoint clamp component	0.889
MYO1D	myosin ID	0.888
MYEF2	myelin expression factor 2	0.886
SLC4A4	solute carrier family 4 member 4	0.886
TRIM31	tripartite motif containing 31	0.883
SSTR2	somatostatin receptor 2	0.881
PPP1R15A	protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A	0.879
MATN4	matrilin 4	0.878
MIR124-1	long intergenic non-protein coding RNA 599	0.878
MAGEA6	MAGE family member A6//MAGE family member A3	0.876
UTP3	UTP3, small subunit processome component homolog (S. cerevisiae)	0.876
FDX1	ferredoxin 1	0.875
STATH	statherin	0.875
FRMPD4	FERM and PDZ domain containing 4	0.874
ARHGEF16	Rho guanine nucleotide exchange factor 16	0.873
PPY	pancreatic polypeptide	0.873
ADAMTSL3	ADAMTS like 3	0.871

PLK1	polo like kinase 1	0.867
BMP1	bone morphogenetic protein 1	0.867
SIGLEC7	sialic acid binding Ig like lectin 7	0.866
SEC61A1	Sec61 translocon alpha 1 subunit	0.865
SERPINA4	serpin family A member 4	0.864
HTR4	5-hydroxytryptamine receptor 4	0.864
MAP3K13	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 13	0.864
ASCL1	achaete-scute family bHLH transcription factor 1	0.864
BTF3P12	basic transcription factor 3 pseudogene 12	0.863
KALRN	kalirin, RhoGEF kinase	0.862
SNRK	SNF related kinase	0.862
FOXD1	forkhead box D1	0.861
PLN	phospholamban	0.861
NFASC	neurofascin	0.859
ACAN	aggrecan	0.859
MXRA7	matrix remodeling associated 7	0.858
NCAM1	neural cell adhesion molecule 1	0.858
CYP2C18	cytochrome P450 family 2 subfamily C member 18	0.857
SPTB	spectrin beta, erythrocytic	0.857
MOCS1	molybdenum cofactor synthesis 1	0.857
CKM	creatine kinase, M-type	0.856
HTR2C	5-hydroxytryptamine receptor 2C	0.856
LINC01314	long intergenic non-protein coding RNA 1314	0.855
NFAT5	nuclear factor of activated T-cells 5	0.854
LAMB2	laminin subunit beta 2	0.854
MECOM	MDS1 and EVI1 complex locus	0.852
PDHA2	pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 2	0.852
MST1L	macrophage stimulating 1 like	0.85
GIPR	gastric inhibitory polypeptide receptor	0.849
MYC	v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene	0.848

	homolog	
VGF	VGF nerve growth factor inducible	0.848
LYZL6	lysozyme like 6	0.846
PIK3CD	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta	0.846
PAEP	progesterone associated endometrial protein	0.845
SGCD	sarcoglycan delta	0.843
AIRE	autoimmune regulator	0.841
PLXNA3	plexin A3	0.841
EGR2	early growth response 2	0.841
CD5L	CD5 molecule like	0.841
GPR143	G protein-coupled receptor 143	0.836
MUC5AC	mucin 5AC, oligomeric mucus/gel-forming	0.833
R3HCC1L	R3H domain and coiled-coil containing 1 like	0.833
TAF6L	TATA-box binding protein associated factor 6 like	0.831
PTPRU	protein tyrosine phosphatase, receptor type U	0.83
MAGI1	membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 1	0.829
SCGB2A2	secretoglobin family 2A member 2	0.828
ADCY8	adenylate cyclase 8	0.826
MAGI1	membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 1	0.825
OR2H1	olfactory receptor family 2 subfamily H member 1	0.824
ZNF117	zinc finger protein 117	0.824
MAP2K7	mitogen-activated protein kinase kinase 7	0.824
MMP16	matrix metalloproteinase 16	0.823
EPHB1	EPH receptor B1	0.822
PDYN	prodynorphin	0.82
JRKL	JRK-like	0.818
TAT	tyrosine aminotransferase	0.818

COL8A1	collagen type VIII alpha 1 chain	0.818
DLGAP1	DLG associated protein 1	0.818
IL24	interleukin 24	0.817
MAT1A	methionine adenosyltransferase 1A	0.816
ZNF157	zinc finger protein 157	0.816
PIWIL1	piwi like RNA-mediated gene silencing 1	0.814
CP	ceruloplasmin (ferroxidase)	0.814
OSGIN2	oxidative stress induced growth inhibitor family member 2	0.814
PSCA	prostate stem cell antigen	0.811
CACNA1S	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S	0.811
CCL7	C-C motif chemokine ligand 7	0.811
PTH1R	parathyroid hormone 1 receptor	0.811
MASP1	mannan binding lectin serine peptidase 1	0.81
PAK3	p21 (RAC1) activated kinase 3	0.809
CYP3A43	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 43	0.807
ESR1	estrogen receptor 1	0.806
TMEM158	transmembrane protein 158 (gene/pseudogene)	0.806
LOC729966	phosphodiesterase 4C	0.806
MPPED1	metallophosphoesterase domain containing 1	0.804
PTPRN	protein tyrosine phosphatase, receptor type N	0.804
MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	0.803
ACSM3	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	0.8
PTPRS	protein tyrosine phosphatase, receptor type S	0.799
ABCE1	ATP binding cassette subfamily E member 1	0.799
MKL1	megakaryoblastic leukemia (translocation) 1	0.796
HAPLN1	hyaluronan and proteoglycan link protein 1	0.796
SLC5A1	solute carrier family 5 member 1	0.795
CCNF	cyclin F	0.794
NR2E1	nuclear receptor subfamily 2 group E member 1	0.793

GPM6A	glycoprotein M6A	0.792
SIKE1	suppressor of IKBKE 1	0.792
SLC25A4	solute carrier family 25 member 4	0.791
GPR37L1	G protein-coupled receptor 37 like 1	0.791
PYY	peptide YY	0.791
MTDH	metadherin	0.79
SCN7A	sodium voltage-gated channel alpha subunit 7	0.788
TRPM1	transient receptor potential cation channel subfamily M member 1	0.786
FAM155A	family with sequence similarity 155 member A	0.784
FOLH1B	folate hydrolase 1B	0.782
MUC5AC	mucin 5AC, oligomeric mucus/gel-forming	0.782
PLPPR4	phospholipid phosphatase related 4	0.782
OLIG2	oligodendrocyte lineage transcription factor 2	0.781
PLIN3	perilipin 3	0.78
APOF	apolipoprotein F	0.777
APOBEC1	apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 1	0.777
POM121L2	POM121 transmembrane nucleoporin like 2	0.776
FMO1	flavin containing monooxygenase 1	0.776
SEMA5A	semaphorin 5A	0.776
PNPLA4	patatin like phospholipase domain containing 4	0.775
SMPD1	sphingomyelin phosphodiesterase 1	0.775
NPR3	natriuretic peptide receptor 3	0.774
BIRC5	baculoviral IAP repeat containing 5	0.774
MMACHC	methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblC type, with homocystinuria	0.773
MMP19	matrix metalloproteinase 19	0.773
RGS9	regulator of G-protein signaling 9	0.772
ZSCAN12	zinc finger and SCAN domain containing 12	0.772

SEC22B	SEC22 homolog B, vesicle trafficking protein (gene/pseudogene)	0.772
MIR4738	H3 histone, family 3A	0.768
UPK1B	uroplakin 1B	0.768
JUNB	JunB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	0.767
ASGR1	asialoglycoprotein receptor 1	0.767
NCAM1	neural cell adhesion molecule 1	0.766
STXBP5L	syntaxin binding protein 5 like	0.765
MPP3	membrane palmitoylated protein 3	0.765
MLF1	myeloid leukemia factor 1	0.764
USP2	ubiquitin specific peptidase 2	0.764
SPAG11A	sperm associated antigen 11A	0.764
TUBGCP2	tubulin gamma complex associated protein 2	0.764
PPP1R2	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 2	0.763
EFS	embryonal Fyn-associated substrate	0.762
GPR161	G protein-coupled receptor 161	0.761
PPP1R37	protein phosphatase 1 regulatory subunit 37	0.761
ABAT	4-aminobutyrate aminotransferase	0.759
NKX2-1	NK2 homeobox 1	0.758
NOS1	nitric oxide synthase 1	0.758
NENF	neudesin neurotrophic factor	0.757
FGFR2	fibroblast growth factor receptor 2	0.756
CRABP2	cellular retinoic acid binding protein 2	0.755
WISP1	WNT1 inducible signaling pathway protein 1	0.755
RBMS3	RNA binding motif single stranded interacting protein 3	0.754
GRPR	gastrin releasing peptide receptor	0.753
WNT2B	Wnt family member 2B	0.753
MEG3	maternally expressed 3 (non-protein coding)	0.753

DAZL	deleted in azoospermia like	0.752
DPT	dermatopontin	0.752
MSX2	msh homeobox 2	0.752
MKNK2	MAP kinase interacting serine/threonine kinase 2	0.751
PAPPA	pappalysin 1	0.751
KLF6	Kruppel like factor 6	0.75
NTRK3	neurotrophic receptor tyrosine kinase 3	0.749
GAST	gastrin	0.747
MUC3A	mucin 3A, cell surface associated	0.747
GJA8	gap junction protein alpha 8	0.746
CRLF1	cytokine receptor like factor 1	0.746
DRP2	dystrophin related protein 2	0.745
USH1C	USH1 protein network component harmonin	0.745
CDKN2B	cyclin dependent kinase inhibitor 2B	0.744
CTSB	cathepsin B	0.744
CACNA1C	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C	0.744
CPNE6	copine 6	0.743
SOD3	superoxide dismutase 3, extracellular	0.743
SLC6A9	solute carrier family 6 member 9	0.742
HOXA11	homeobox A11	0.742
STUM	stum, mechanosensory transduction mediator homolog	0.742
ALPPL2	alkaline phosphatase, placental like 2	0.742
NRG1	neuregulin 1	0.739
IL1RL1	interleukin 1 receptor like 1	0.739
XYLB	xylulokinase	0.738
PHF21A	PHD finger protein 21A	0.738
CAMSAP1	calmodulin regulated spectrin associated protein 1	0.736
RECQL5	RecQ like helicase 5	0.734
POLE	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit	0.734
TOP2B	topoisomerase (DNA) II beta	0.733

DCX	doublecortin	0.733
DICER1	dicer 1, ribonuclease III	0.733
MLLT1	MLLT1, super elongation complex subunit	0.732
KLHDC3	kelch domain containing 3	0.731
EIF4H	eukaryotic translation initiation factor 4H	0.731
AQP8	aquaporin 8	0.73
KRT75	keratin 75	0.728
HNF4A	hepatocyte nuclear factor 4 alpha	0.728
SMCP	sperm mitochondria associated cysteine rich protein	0.728
RLBP1	retinaldehyde binding protein 1	0.726
TRIM58	tripartite motif containing 58	0.726
LOC728488	POM121 membrane glycoprotein (rat) pseudogene	0.726
CCDC85B	coiled-coil domain containing 85B	0.726
GSTA2	glutathione S-transferase alpha 2	0.724
EPHA5	EPH receptor A5	0.722
PSG7	pregnancy specific beta-1-glycoprotein 7 (gene/pseudogene)	0.722
NFIX	nuclear factor I X	0.722
BCL2L1	BCL2 like 1	0.721
AAK1	AP2 associated kinase 1	0.721
NRXN2	neurexin 2	0.72
KLK13	kallikrein related peptidase 13	0.719
NEBL	nebulin	0.719
CEP170B	centrosomal protein 170B	0.719
MASP2	mannan binding lectin serine peptidase 2	0.718
SLC25A26	solute carrier family 25 member 26	0.718
ELF3	E74 like ETS transcription factor 3	0.718
FGF2	fibroblast growth factor 2	0.718
BTF3P13	basic transcription factor 3 pseudogene 13	0.717
FAM69A	family with sequence similarity 69 member A	0.717

PLRG1	pleiotropic regulator 1	0.717
FAM27B	family with sequence similarity 27 member B	0.717
GAGE12D	G antigen 12D	0.716
CNTNAP2	contactin associated protein-like 2	0.715
FEV	FEV, ETS transcription factor	0.712
LOC101929524	uncharacterized LOC101929524	0.712
ABI2	abl-interactor 2	0.71
TNPO1	transportin 1	0.71
S100A2	S100 calcium binding protein A2	0.709
CEP68	centrosomal protein 68	0.709
RARB	retinoic acid receptor beta	0.709
PLA2G1B	phospholipase A2 group IB	0.707
GPR3	G protein-coupled receptor 3	0.706
DMTN	dematin actin binding protein	0.706
LHX2	LIM homeobox 2	0.706
YAF2	YY1 associated factor 2	0.706
HTR4	5-hydroxytryptamine receptor 4	0.704
OR7E12P	olfactory receptor family 7 subfamily E member 12 pseudogene	0.704
TNFRSF25	TNF receptor superfamily member 25	0.702
TEX28	testis expressed 28	0.7
MYB	MYB proto-oncogene, transcription factor	0.696
PTENP1	phosphatase and tensin homolog pseudogene 1	0.696
PPP1R1A	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 1A	0.696
EXO2	endo/exonuclease (5'-3'), endonuclease G-like	0.695
TNS2	tensin 2	0.695
IHH	indian hedgehog	0.694
KRT19	keratin 19	0.694
CNGB1	cyclic nucleotide gated channel beta 1	0.693
NFIA	nuclear factor I A	0.693

FLOT1	flotillin 1	0.692
ZNF23	zinc finger protein 23	0.69
KLK3	kallikrein related peptidase 3	0.69
FOXE1	forkhead box E1	0.69
CKS2	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2	0.689
NXPH3	neurexophilin 3	0.687
C8G	complement component 8, gamma polypeptide	0.687
ACVR1B	activin A receptor type 1B	0.687
STK35	serine/threonine kinase 35	0.686
CHAD	chondroadherin	0.686
MPP2	membrane palmitoylated protein 2	0.684
MECOM	MDS1 and EVI1 complex locus	0.683
DIO2	deiodinase, iodothyronine, type II	0.683
TOP3B	topoisomerase (DNA) III beta	0.683
VCY1B	variable charge, Y-linked 1B	0.683
F11	coagulation factor XI	0.682
CPB2	carboxypeptidase B2	0.682
INHA	inhibin alpha subunit	0.681
PCDH9	protocadherin 9	0.681
KRT2	keratin 2	0.68
CCNF	cyclin F	0.679
IQCK	IQ motif containing K	0.679
TCF25	transcription factor 25	0.679
FRMPD1	FERM and PDZ domain containing 1	0.679
THRA	thyroid hormone receptor, alpha	0.677
KDM3B	lysine demethylase 3B	0.677
ADD2	adducin 2	0.676
TMPO	thymopoietin	0.674
TNNT1	troponin T1, slow skeletal type	0.674
CYP2F1	cytochrome P450 family 2 subfamily F member 1	0.673

B3GAT2	beta-1,3-glucuronyltransferase 2	0.672
TMOD1	tropomodulin 1	0.669
CCNB1	cyclin B1	0.668
GFRA3	GDNF family receptor alpha 3	0.666
KRT7	keratin 7	0.665
GMPR	guanosine monophosphate reductase	0.664
ALOX15B	arachidonate 15-lipoxygenase, type B	0.664
MMP2	matrix metalloproteinase 2	0.664
GCG	glucagon	0.664
BCAM	basal cell adhesion molecule (Lutheran blood group)	0.664
VSTM4	V-set and transmembrane domain containing 4	0.664
PXN	paxillin	0.663
RPL36A-HNRNPH2	RPL36A-HNRNPH2 readthrough	0.663
MAGEC1	MAGE family member C1	0.662
ATP10B	ATPase phospholipid transporting 10B (putative)	0.662
N4BP2L2-IT2	N4BPL2 intronic transcript 2	0.66
ADH1A	alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide	0.66
HSD17B1	hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 1	0.657
CACNA1G	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 G	0.656
BDKRB2	bradykinin receptor B2	0.655
DRD2	dopamine receptor D2	0.655
SLC13A2	solute carrier family 13 member 2	0.654
MOCS3	molybdenum cofactor synthesis 3	0.654
PARD3	par-3 family cell polarity regulator	0.654
PDCD1	programmed cell death 1	0.651
DKK1	dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1	0.651
H1FX	H1 histone family member X	0.648
HMGB1	high mobility group box 1	0.647
H1F0	H1 histone family member 0	0.647

ONECUT2	one cut homeobox 2	0.646
HIST2H2BE	histone cluster 2, H2be	0.645
PTP4A1	protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1	0.645
BEST1	bestrophin 1	0.644
DHRS2	dehydrogenase/reductase 2	0.643
APOC3	apolipoprotein C3	0.642
WBSCR22	Williams-Beuren syndrome chromosome region 22	0.642
GPR135	G protein-coupled receptor 135	0.641
MEOX2	mesenchyme homeobox 2	0.641
PRAMEF14	PRAME family member 14	0.64
PTCH1	patched 1	0.64
HOXC11	homeobox C11	0.639
DLX2	distal-less homeobox 2	0.639
SOX2	SRY-box 2	0.637
CNGB1	cyclic nucleotide gated channel beta 1	0.637
FEZ1	fasciculation and elongation protein zeta 1	0.637
HBE1	hemoglobin subunit epsilon 1	0.637
CDH15	cadherin 15	0.636
PRDM1	PR/SET domain 1	0.635
RALYL	RALY RNA binding protein-like	0.634
TANC2	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2	0.633
IGSF9B	immunoglobulin superfamily member 9B	0.631
PAK2	p21 (RAC1) activated kinase 2	0.63
ATP2C2	ATPase secretory pathway Ca ²⁺ transporting 2	0.63
IFI6	interferon alpha inducible protein 6	0.628
MARCH6	membrane associated ring-CH-type finger 6	0.627
RPL15	ribosomal protein L15	0.626
GPLD1	glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1	0.626

H6PD	hexose-6-phosphate dehydrogenase/glucose 1-dehydrogenase	0.625
PIK3CD	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta	0.624
PFDN4	prefoldin subunit 4	0.624
SAP18	Sin3A associated protein 18	0.623
EN2	engrailed homeobox 2	0.622
KLK3	kallikrein related peptidase 3	0.621
CSHL1	chorionic somatomammotropin hormone like 1	0.621
FBXW4P1	F-box and WD repeat domain containing 4 pseudogene 1	0.621
EPHA1	EPH receptor A1	0.619
LRRC14	leucine rich repeat containing 14	0.619
MMP16	matrix metallopeptidase 16	0.618
BTF3P13	basic transcription factor 3 pseudogene 13	0.618
ZBTB33	zinc finger and BTB domain containing 33	0.618
LTK	leukocyte receptor tyrosine kinase	0.617
REEP1	receptor accessory protein 1	0.615
SLC9A3R2	SLC9A3 regulator 2	0.614
CNOT8	CCR4-NOT transcription complex subunit 8	0.614
DNAH3	dynein axonemal heavy chain 3	0.613
IGHG1	immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m marker)	0.613
SPINK1	serine peptidase inhibitor, Kazal type 1	0.611
BNIP3L	BCL2 interacting protein 3 like	0.611
MYL3	myosin light chain 3	0.611
EPOR	erythropoietin receptor	0.61
TMSB4Y	thymosin beta 4, Y-linked	0.609
OBSL1	obscurin like 1	0.609
MAGEA10-	MAGEA10-MAGEA5 readthrough	0.608

MAGEA5		
OCLN	occludin	0.607
CHD5	chromodomain helicase DNA binding protein 5	0.604
HDGF	hepatoma-derived growth factor	0.604
PDGFRA	platelet derived growth factor receptor alpha	0.603
SLC7A11	solute carrier family 7 member 11	0.602
TRPM2	transient receptor potential cation channel subfamily M member 2	0.6
HOMER3	homer scaffolding protein 3	0.598
MTR	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	0.598
KRT33A	keratin 33A	0.596
DLGAP5	DLG associated protein 5	0.595
CRYAB	crystallin alpha B	0.594
CCNB1	cyclin B1	0.594
NF1P9	neurofibromin 1	0.592
UPK2	uroplakin 2	0.591
SLC6A3	solute carrier family 6 member 3	0.591
SF3A2	splicing factor 3a subunit 2	0.59
HIST1H2BC	histone cluster 1, H2bc	0.589
PAX9	paired box 9	0.586
TSPYL1	TSPY like 1	0.586
ACKR2	atypical chemokine receptor 2	0.585
MAPT	microtubule associated protein tau	0.585
SUPT20H	SPT20 homolog, SAGA complex component	0.583
HSPE1	heat shock protein family E (Hsp10) member 1	0.581
CYP4F12	cytochrome P450 family 4 subfamily F member 12	0.579
MIR636	serine and arginine rich splicing factor 2	0.577
DNAH17	dynein axonemal heavy chain 17	0.575
SPTBN1	spectrin beta, non-erythrocytic 1	0.575

MSX1	msh homeobox 1	0.574
LY6G6F	lymphocyte antigen 6 complex, locus G6F	0.573
DNTT	DNA nucleotidylexotransferase	0.571
XRCC6	X-ray repair cross complementing 6	0.57
SLC25A5	solute carrier family 25 member 5	0.57
GNA12	G protein subunit alpha 12	0.57
ASIC2	acid sensing ion channel subunit 2	0.569
ABCB8	ATP binding cassette subfamily B member 8	0.568
CCKAR	cholecystokinin A receptor	0.567
GREM1	gremlin 1, DAN family BMP antagonist	0.567
CYP3A5	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5	0.566
SRSF5	serine and arginine rich splicing factor 5	0.566
CNTN2	contactin 2	0.565
AANAT	aralkylamine N-acetyltransferase	0.565
SHBG	sex hormone binding globulin	0.564
TSPO2	translocator protein 2	0.563
PAX8	paired box 8	0.562
PROP1	PROP paired-like homeobox 1	0.562
COQ7	coenzyme Q7, hydroxylase	0.561
CRYBA4	crystallin beta A4	0.56
WDR13	WD repeat domain 13	0.56
LYZL6	lysozyme like 6	0.559
TIMP3	TIMP metalloproteinase inhibitor 3	0.557
ARC	activity regulated cytoskeleton associated protein	0.557
SPEF1	sperm flagellar 1	0.556
MYB	MYB proto-oncogene, transcription factor	0.554
UPK1A	uroplakin 1A	0.554
GALNT18	polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 18	0.551
MYBPC1	myosin binding protein C, slow type	0.55
UBC	ubiquitin C	0.548

NHLH1	nescient helix-loop-helix 1	0.548
ARL6IP1	ADP ribosylation factor like GTPase 6 interacting protein 1	0.548
SON	SON DNA binding protein	0.547
COL6A1	collagen type VI alpha 1 chain	0.547
NR4A1	nuclear receptor subfamily 4 group A member 1	0.543
RBP3	retinol binding protein 3	0.542
MFAP2	microfibrillar associated protein 2	0.539
GPR45	G protein-coupled receptor 45	0.537
TLX2	T-cell leukemia homeobox 2	0.537
MMP14	matrix metalloproteinase 14	0.531
FGF12	fibroblast growth factor 12	0.53
MPP1	membrane palmitoylated protein 1	0.529
ISLR	immunoglobulin superfamily containing leucine rich repeat	0.529
UBE3B	ubiquitin protein ligase E3B	0.528
CEP170P1	centrosomal protein 170 pseudogene 1	0.526
MMP25	matrix metalloproteinase 25	0.526
EPOR	erythropoietin receptor	0.526
GJB3	gap junction protein beta 3	0.526
ZNF273	zinc finger protein 273	0.524
PARP2	poly(ADP-ribose) polymerase 2	0.522
ESR1	estrogen receptor 1	0.521
SLC30A3	solute carrier family 30 member 3	0.521
PDGFB	platelet derived growth factor subunit B	0.519
IRF2BP1	interferon regulatory factor 2 binding protein 1	0.518
LRIG2	leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 2	0.517
TP53	tumor protein p53	0.515
TUB	tubby bipartite transcription factor	0.513

RRBP1	ribosome binding protein 1	0.512
APC2	APC2, WNT signaling pathway regulator	0.511
HNRNPA1P10	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 pseudogene 10	0.511
CDX2	caudal type homeobox 2	0.509
ZNF254	zinc finger protein 254	0.508
DCAF7	DDB1 and CUL4 associated factor 7	0.507
SLC31A1	solute carrier family 31 member 1	0.507
DNAJA3	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member A3	0.506
NPIP15	nuclear pore complex interacting protein family member B15	0.506
GPRIN2	G protein regulated inducer of neurite outgrowth 2	0.505
BTF3	basic transcription factor 3	0.504
TERF2IP	TERF2 interacting protein	0.504
LOC100510710	glucosylceramidase-like	0.503
NRL	neural retina leucine zipper	0.503
C1QL1	complement C1q like 1	0.503
RAMP3	receptor (G protein-coupled) activity modifying protein 3	0.502
TSC22D3	TSC22 domain family member 3	0.502
KDM6B	lysine demethylase 6B	0.501
MYCLP1	MYCL pseudogene 1	0.5
S1PR2	sphingosine-1-phosphate receptor 2	0.5
CD40	CD40 molecule	0.5
PTGDS	prostaglandin D2 synthase	0.499
SFPQ	splicing factor proline and glutamine rich	0.498
LUZP1	leucine zipper protein 1	0.498
ACP1	acid phosphatase 1, soluble	0.497
PRSS16	protease, serine 16	0.497
TP53	tumor protein p53	0.496

CENPF	centromere protein F	0.496
SBNO2	strawberry notch homolog 2	0.495
CERS1	ceramide synthase 1	0.495
OPRPN	opiorphin prepropeptide	0.494
CAMK2G	calcium/calmodulin dependent protein kinase II gamma	0.494
LPO	lactoperoxidase	0.494
ZNF253	zinc finger protein 253	0.494
DKFZP434A062	uncharacterized LOC26102	0.493
HTR4	5-hydroxytryptamine receptor 4	0.493
HNRNPA2B1	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1	0.491
SULT4A1	sulfotransferase family 4A member 1	0.49
EFNA3	ephrin A3	0.49
PRPH	peripherin	0.49
HDGF	hepatoma-derived growth factor	0.49
TFF3	trefoil factor 3	0.49
GRK2	G protein-coupled receptor kinase 2	0.487
HNRNPR	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R	0.487
KRT17	keratin 17	0.483
TNNT3	troponin T3, fast skeletal type	0.483
SYNCRIP	synaptotagmin binding cytoplasmic RNA interacting protein	0.483
HIST1H2BM	histone cluster 1, H2bm	0.48
RAB8A	RAB8A, member RAS oncogene family	0.479
XDH	xanthine dehydrogenase	0.476
GGT5	gamma-glutamyltransferase 5	0.476
RSU1	Ras suppressor protein 1	0.473
PSMA1	proteasome subunit alpha 1	0.473
ADAMTSL2	ADAMTS like 2	0.472
AMIGO2	adhesion molecule with Ig like domain 2	0.471

RAP1GAP	RAP1 GTPase activating protein	0.469
NECTIN1	nectin cell adhesion molecule 1	0.469
HIC1	hypermethylated in cancer 1	0.468
KCTD20	potassium channel tetramerization domain containing 20	0.468
SAR1A	secretion associated Ras related GTPase 1A	0.468
FOXG1	forkhead box G1	0.467
HOXD9	homeobox D9	0.467
SLC1A7	solute carrier family 1 member 7	0.465
GRM4	glutamate metabotropic receptor 4	0.465
HYAL2	hyaluronoglucosaminidase 2	0.464
FBLN1	fibulin 1	0.464
SPRR2C	small proline rich protein 2C (pseudogene)	0.463
CNNM2	cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 2	0.463
SFN	stratifin	0.461
PAXIP1	PAX interacting protein 1	0.459
LOC101928747	RNA binding motif protein, X-linked	0.459
JUND	JunD proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	0.458
SOX4	SRY-box 4	0.456
CECR7	cat eye syndrome chromosome region, candidate 7 (non-protein coding)	0.455
ZNF85	zinc finger protein 85	0.455
PPP3CC	protein phosphatase 3 catalytic subunit gamma	0.453
SHC2	SHC adaptor protein 2	0.453
GAB2	GRB2 associated binding protein 2	0.452
SCAF11	SR-related CTD associated factor 11	0.452
TPPP	tubulin polymerization promoting protein	0.452
PCDHA2///PCDH	protocadherin alpha 2	0.449

A3		
CYP11A1	cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1	0.448
VAR5	valyl-tRNA synthetase	0.448
UBE2E1	ubiquitin conjugating enzyme E2 E1	0.446
IGF1	insulin like growth factor 1	0.445
SEC61G	Sec61 translocon gamma subunit	0.443
SERBP1	SERPINE1 mRNA binding protein 1	0.443
GALNS	galactosamine (N-acetyl)-6-sulfatase	0.442
MIR6132	microRNA 6132	0.442
XPO1	exportin 1	0.441
HNRNPU	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U	0.441
CITED2	Cbp/p300 interacting transactivator with Glu/Asp rich carboxy-terminal domain 2	0.44
MAGEA9B	MAGE family member A9B	0.44
OR2F1	olfactory receptor family 2 subfamily F member 1 (gene/pseudogene)	0.439
PEBP1	phosphatidylethanolamine binding protein 1	0.437
LOC100506248	prothymosin alpha	0.437
CALM3	calmodulin 3	0.433
BTF3	basic transcription factor 3	0.431
NCR2	natural cytotoxicity triggering receptor 2	0.43
IL1RL1	interleukin 1 receptor like 1	0.43
HIPK3	homeodomain interacting protein kinase 3	0.43
KLK3	kallikrein related peptidase 3	0.429
SF3B1	splicing factor 3b subunit 1	0.429
MYB	MYB proto-oncogene, transcription factor	0.428
MYB	MYB proto-oncogene, transcription factor	0.428
LOC102724197	inactive gamma-glutamyltranspeptidase 2-like	0.428
ECE2	endothelin converting enzyme 2	0.427
PRELP	proline and arginine rich end leucine rich repeat	0.427

	protein	
RNF41	ring finger protein 41	0.427
CPNE1	copine 1	0.427
DDX3X	DEAD-box helicase 3, X-linked	0.427
NCKIPSD	NCK interacting protein with SH3 domain	0.426
TFAP4	transcription factor AP-4	0.426
HNRNPDL	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like	0.426
LOC102724364	vesicle-trafficking protein SEC22b-like	0.426
LMO1	LIM domain only 1	0.423
TAF5	TATA-box binding protein associated factor 5	0.423
TGFB1	transforming growth factor beta 1	0.423
GUCA1A	guanylate cyclase activator 1A	0.42
ALDOC	aldolase, fructose-bisphosphate C	0.42
HSPE1-MOB4	HSPE1-MOB4 readthrough	0.419
RALBP1	ralA binding protein 1	0.418
SYT5	synaptotagmin 5	0.418
AGFG2	ArfGAP with FG repeats 2	0.417
ZNF330	zinc finger protein 330	0.417
SMARCE1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily e, member 1	0.416
HN1L	hematological and neurological expressed 1 like	0.416
DTX2P1- UPK3BP1- PMS2P11	DTX2P1-UPK3BP1-PMS2P11 readthrough, transcribed pseudogene	0.414
FOXC2	forkhead box C2	0.413
ZFP36L2	ZFP36 ring finger protein like 2	0.413
ESD	esterase D	0.413
SFPQ	splicing factor proline and glutamine rich	0.413
AIMP2	aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 2	0.413

DCK	deoxycytidine kinase	0.413
AK6	adenylate kinase 6	0.409
S100A4	S100 calcium binding protein A4	0.409
SRRD	SRR1 domain containing	0.406
CXCR4	C-X-C motif chemokine receptor 4	0.405
CGB2	chorionic gonadotropin beta subunit 2	0.404
ZNF22	zinc finger protein 22	0.403
AQP7P5	aquaporin 7 pseudogene 5	0.403
MEGF6	multiple EGF like domains 6	0.403
ARVCF	armadillo repeat gene deleted in velocardiofacial syndrome	0.402
BUB3	BUB3, mitotic checkpoint protein	0.402
AMD1	adenosylmethionine decarboxylase 1	0.402
RBBP4	RB binding protein 4, chromatin remodeling factor	0.402
LOC101060581	arf-GAP with GTPase, ANK repeat and PH domain-containing protein 5-like	0.4
CREB1	cAMP responsive element binding protein 1	0.4
DYRK1A	dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A	0.399
NCOA4	nuclear receptor coactivator 4	0.399
PCGF1	polycomb group ring finger 1	0.398
SOX3	SRY-box 3	0.396
USP34	ubiquitin specific peptidase 34	0.396
SUMO4	small ubiquitin-like modifier 4	0.395
HNRNPL	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L	0.395
GNB2	G protein subunit beta 2	0.394
ARF4	ADP ribosylation factor 4	0.393
SKI	SKI proto-oncogene	0.393
DPH2	DPH2 homolog	0.392
RIOK3	RIO kinase 3	0.391

SSR1	signal sequence receptor subunit 1	0.391
FPR2	formyl peptide receptor 2	0.391
UNG	uracil DNA glycosylase	0.391
SMARCB1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1	0.391
ITGA3	integrin subunit alpha 3	0.391
CAPRN1	cell cycle associated protein 1	0.39
H1FX	H1 histone family member X	0.388
TGIF1	TGFB induced factor homeobox 1	0.387
EIF1	eukaryotic translation initiation factor 1	0.387
UBE2G1	ubiquitin conjugating enzyme E2 G1	0.385
IGHMBP2	immunoglobulin mu binding protein 2	0.384
SNORD14D	small nucleolar RNA, C/D box 14D	0.384
AMFR	autocrine motility factor receptor	0.383
MAPKAPK2	mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2	0.382
CSN2	casein beta	0.38
DMWD	dystrophia myotonica, WD repeat containing	0.377
SMARCA5	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5	0.377
MMP25	matrix metalloproteinase 25	0.376
USP5	ubiquitin specific peptidase 5	0.375
SMC4	structural maintenance of chromosomes 4	0.375
SYN1	synapsin I	0.374
RBM3	RNA binding motif (RNP1, RRM) protein 3	0.374
PRELID3A	PRELI domain containing 3A	0.372
TGOLN2	trans-golgi network protein 2	0.371
ATP1B3	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit beta 3	0.371
HLTF	helicase like transcription factor	0.369
YME1L1	YME1 like 1 ATPase	0.369

JUND	JunD proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	0.368
PDS5B	PDS5 cohesin associated factor B	0.368
RANBP3	RAN binding protein 3	0.368
DTX4	deltex E3 ubiquitin ligase 4	0.367
NAPA	NSF attachment protein alpha	0.365
HNRNPK	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	0.365
FZR1	fizzy/cell division cycle 20 related 1	0.365
KCNJ4	potassium voltage-gated channel subfamily J member 4	0.363
SSTR5	somatostatin receptor 5	0.362
SSB	Sjogren syndrome antigen B	0.361
BYSL	bystin like	0.361
EIF5A	eukaryotic translation initiation factor 5A	0.361
CAPZA2	capping actin protein of muscle Z-line alpha subunit 2	0.36
COPS5	COP9 signalosome subunit 5	0.359
RSRC2	arginine and serine rich coiled-coil 2	0.359
ARSE	arylsulfatase E (chondrodysplasia punctata 1)	0.359
TMEM109	transmembrane protein 109	0.357
HMG3	high mobility group nucleosomal binding domain 3	0.355
EEF1A1	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1	0.355
FOLR1	folate receptor 1	0.355
GDI2	GDP dissociation inhibitor 2	0.355
LOC100506248	prothymosin alpha	0.354
NTSR2	neurotensin receptor 2	0.352
PCBP3	poly(rC) binding protein 3	0.352
AFF1	AF4/FMR2 family member 1	0.35
CDK5R1	cyclin dependent kinase 5 regulatory subunit 1	0.349
GM2A	GM2 ganglioside activator	0.348
TUBGCP4	tubulin gamma complex associated protein 4	0.347

NR1H2	nuclear receptor subfamily 1 group H member 2	0.346
DDB1	damage specific DNA binding protein 1	0.345
TAF7	TATA-box binding protein associated factor 7	0.345
LMTK2	lemur tyrosine kinase 2	0.345
C14orf2	chromosome 14 open reading frame 2	0.345
HNRNPA3	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A3	0.344
TNFRSF25	TNF receptor superfamily member 25	0.344
ANP32A	acidic nuclear phosphoprotein 32 family member A	0.343
FUBP3	far upstream element binding protein 3	0.341
PARG	poly(ADP-ribose) glycohydrolase	0.341
HNRNPDL	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like	0.341
SIAH2	siah E3 ubiquitin protein ligase 2	0.34
TRA2A	transformer 2 alpha homolog	0.338
MARCH7	membrane associated ring-CH-type finger 7	0.337
KDM5A	lysine demethylase 5A	0.336
ZNF43	zinc finger protein 43	0.336
HNRNPA0	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0	0.335
PRKAR1A	protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha	0.335
MKRN1	makorin ring finger protein 1	0.334
SRSF3	serine and arginine rich splicing factor 3	0.334
CARD10	caspase recruitment domain family member 10	0.334
XRCC5	X-ray repair cross complementing 5	0.333
KHSRP	KH-type splicing regulatory protein	0.332
THUMPD1	THUMP domain containing 1	0.331
LPCAT3	lysophosphatidylcholine acyltransferase 3	0.33
CCT5	chaperonin containing TCP1 subunit 5	0.33
RAB11A	RAB11A, member RAS oncogene family	0.329
E2F4	E2F transcription factor 4	0.329
MYL12B	myosin light chain 12B	0.329

RAB14	RAB14, member RAS oncogene family	0.328
PSMA4	proteasome subunit alpha 4	0.327
MYB	MYB proto-oncogene, transcription factor	0.327
WNK1	WNK lysine deficient protein kinase 1	0.327
CDK8	cyclin dependent kinase 8	0.327
PSMA5	proteasome subunit alpha 5	0.326
ARPP19	cAMP regulated phosphoprotein 19	0.324
STRAP	serine/threonine kinase receptor associated protein	0.322
UBE2N	ubiquitin conjugating enzyme E2 N	0.322
ANAPC13	anaphase promoting complex subunit 13	0.322
H2AFV	H2A histone family member V	0.322
ATP5C1	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1	0.322
MRPL33	mitochondrial ribosomal protein L33	0.321
ZNF32	zinc finger protein 32	0.32
G3BP1	G3BP stress granule assembly factor 1	0.32
UBC	ubiquitin C	0.318
TBC1D5	TBC1 domain family member 5	0.316
PTGES3	prostaglandin E synthase 3	0.315
STXBP3	syntaxin binding protein 3	0.314
GPR161	G protein-coupled receptor 161	0.314
RRP9	ribosomal RNA processing 9, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast)	0.313
SAP18	Sin3A associated protein 18	0.312
GTF2F1	general transcription factor IIF subunit 1	0.312
KPNA2	karyopherin subunit alpha 2	0.312
UBE2D3	ubiquitin conjugating enzyme E2 D3	0.312
GTF3A	general transcription factor IIIA	0.311
UTF1	undifferentiated embryonic cell transcription factor 1	0.31
TBC1D22A	TBC1 domain family member 22A	0.309

GHITM	growth hormone inducible transmembrane protein	0.309
GSK3A	glycogen synthase kinase 3 alpha	0.308
GNPAT	glyceronephosphate O-acyltransferase	0.307
ZFAND5	zinc finger AN1-type containing 5	0.307
USP9X	ubiquitin specific peptidase 9, X-linked	0.304
C1D	C1D nuclear receptor corepressor	0.3
DNAJB1	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B1	0.299
PSMA2	proteasome subunit alpha 2	0.298
ATP6V1G1	ATPase H ⁺ transporting V1 subunit G1	0.298
CALCOCO2	calcium binding and coiled-coil domain 2	0.298
ACTL6A	actin like 6A	0.298
CSF1	colony stimulating factor 1	0.297
RAN	RAN, member RAS oncogene family	0.296
PKD2	polycystin 2, transient receptor potential cation channel	0.296
DDX3X	DEAD-box helicase 3, X-linked	0.295
YY1	YY1 transcription factor	0.295
PDHB	pyruvate dehydrogenase (lipoamide) beta	0.294
ETFA	electron transfer flavoprotein alpha subunit	0.294
MT1B	metallothionein 1B	0.292
PCGF2	polycomb group ring finger 2	0.29
PSMD6	proteasome 26S subunit, non-ATPase 6	0.29
ARPC4	actin related protein 2/3 complex subunit 4	0.289
NCL	nucleolin	0.287
UBE2L3	ubiquitin conjugating enzyme E2 L3	0.286
PSME4	proteasome activator subunit 4	0.286
N4BP2L1	NEDD4 binding protein 2 like 1	0.285
MVK	mevalonate kinase	0.285
SNORD14D	heat shock protein family A (Hsp70) member 8	0.283
HNRNPC	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C (C1/C2)	0.282

RAD23B	RAD23 homolog B, nucleotide excision repair protein	0.281
CEBPZ	CCAAT/enhancer binding protein zeta	0.28
SNORA29	small nucleolar RNA, H/ACA box 29///t-complex 1	0.28
BZW1	basic leucine zipper and W2 domains 1	0.279
CSNK2A1	casein kinase 2 alpha 1	0.278
SIAH1	siah E3 ubiquitin protein ligase 1	0.277
SRSF3	serine and arginine rich splicing factor 3	0.277
SH3BGR1	SH3 domain binding glutamate rich protein like	0.277
GPR35	G protein-coupled receptor 35	0.276
GTF2A2	general transcription factor IIA subunit 2	0.275
TXNL4A	thioredoxin like 4A	0.273
MEN1	menin 1	0.272
EIF1AX	eukaryotic translation initiation factor 1A, X-linked	0.272
LYPLA2	lysophospholipase II	0.271
RBM8A	RNA binding motif protein 8A	0.271
WNT6	Wnt family member 6	0.27
ACTR2	ARP2 actin related protein 2 homolog	0.27
TMSB10	thymosin beta 10	0.266
LOC101927673	OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1	0.266
TRAFD1	TRAF-type zinc finger domain containing 1	0.263
MAPK1IP1L	mitogen-activated protein kinase 1 interacting protein 1 like	0.263
SERBP1	SERPINE1 mRNA binding protein 1	0.263
PMS2P1	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 1	0.262
LOC100509764	keratin 86	0.262
SDC3	syndecan 3	0.261
GRIK5	glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 5	0.261
ZBED4	zinc finger BED-type containing 4	0.259
SPN	sialophorin	0.255

COX6A1	cytochrome c oxidase subunit 6A1	0.253
TRIM27	tripartite motif containing 27	0.25
AP2A2	adaptor related protein complex 2 alpha 2 subunit	0.25
SLC25A3	solute carrier family 25 member 3	0.25
PICALM	phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein	0.249
HNRNPD	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D	0.248
GJA9-MYCBP	MYC binding protein	0.241
PGK1	phosphoglycerate kinase 1	0.241
SUMO1	small ubiquitin-like modifier 1	0.24
BTF3	basic transcription factor 3	0.24
C11orf58	chromosome 11 open reading frame 58	0.236
SSNA1	SS nuclear autoantigen 1	0.235
CCT4	chaperonin containing TCP1 subunit 4	0.235
DHPS	deoxyhypusine synthase	0.235
FAM89B	family with sequence similarity 89 member B	0.234
COX6C	cytochrome c oxidase subunit 6C	0.231
DYRK1A	dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A	0.229
SRSF6	serine and arginine rich splicing factor 6	0.229
DHPS	deoxyhypusine synthase	0.229
CCT2	chaperonin containing TCP1 subunit 2	0.228
MTX1	metaxin 1	0.224
XRCC5	X-ray repair cross complementing 5	0.221
SNORD96A	small nucleolar RNA, C/D box 96A	0.219
STIP1	stress induced phosphoprotein 1	0.218
SKP1	S-phase kinase-associated protein 1	0.214
PSMB7	proteasome subunit beta 7	0.211
PSMB7	proteasome subunit beta 7	0.208
NDUFB3	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B3	0.206
TUBB4A	tubulin beta 4A class IVa	0.206

CCT7	chaperonin containing TCP1 subunit 7	0.205
UQCRRF1	ubiquinol-cytochrome c reductase, Rieske iron-sulfur polypeptide 1	0.204
ARMC2-AS1	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial Fo complex subunit F2	0.194
UQCRCQ	ubiquinol-cytochrome c reductase complex III subunit VII	-0.24
MAEA	macrophage erythroblast attacher	-0.253
RPS9	ribosomal protein S9	-0.254
EEF1D	eukaryotic translation elongation factor 1 delta	-0.254
SFSWAP	splicing factor SWAP homolog	-0.256
RAF1	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	-0.258
UBR2	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 2	-0.259
SH2B1	SH2B adaptor protein 1	-0.259
RPS21	ribosomal protein S21	-0.261
COG4	component of oligomeric golgi complex 4	-0.261
NPRL2	NPR2-like, GATOR1 complex subunit	-0.261
JTB	jumping translocation breakpoint	-0.261
MADD	MAP kinase activating death domain	-0.265
TSC2	tuberous sclerosis 2	-0.265
ZNF24	zinc finger protein 24	-0.267
P4HB	prolyl 4-hydroxylase subunit beta	-0.268
PSMB5	proteasome subunit beta 5	-0.27
TXLNA	taxilin alpha	-0.272
UBAC1	UBA domain containing 1	-0.272
COX6B1	cytochrome c oxidase subunit 6B1	-0.272
EZH1	enhancer of zeste 1 polycomb repressive complex 2 subunit	-0.273
ZFC3H1	zinc finger C3H1-type containing	-0.274
SCAP	SREBF chaperone	-0.276

PTPRA	protein tyrosine phosphatase, receptor type A	-0.279
BUD31	BUD31 homolog	-0.279
LSM3	LSM3 homolog, U6 small nuclear RNA and mRNA degradation associated	-0.28
TRAF4	TNF receptor associated factor 4	-0.282
GNAS	GNAS complex locus	-0.284
SDF2	stromal cell derived factor 2	-0.284
UFD1L	ubiquitin fusion degradation 1 like (yeast)	-0.285
DHX30	DEAH-box helicase 30	-0.286
PPP3CB	protein phosphatase 3 catalytic subunit beta	-0.286
ILK	integrin linked kinase	-0.287
TP53BP1	tumor protein p53 binding protein 1	-0.288
TMEM109	transmembrane protein 109	-0.289
JOSD1	Josephin domain containing 1	-0.29
MACF1	microtubule-actin crosslinking factor 1	-0.292
DDHD2	DDHD domain containing 2	-0.295
MCL1	BCL2 family apoptosis regulator	-0.296
DHX16	DEAH-box helicase 16	-0.298
FKBP2	FK506 binding protein 2	-0.3
BAG5	BCL2 associated athanogene 5	-0.3
DAP3	death associated protein 3	-0.302
RUSC1	RUN and SH3 domain containing 1	-0.303
SGSM2	small G protein signaling modulator 2	-0.303
RPN2	ribophorin II	-0.305
ATP6V0E2	ATPase H ⁺ transporting V0 subunit e2	-0.307
NISCH	nischarin	-0.307
SPG11	spastic paraplegia 11 (autosomal recessive)	-0.307
PTOV1	prostate tumor overexpressed 1	-0.307
FDPS	farnesyl diphosphate synthase	-0.308
MTG1	mitochondrial ribosome associated GTPase 1	-0.309

RERE	arginine-glutamic acid dipeptide repeats	-0.31
CD46	CD46 molecule	-0.311
CBX5	chromobox 5	-0.313
GLOD4	glyoxalase domain containing 4	-0.315
IP6K1	inositol hexakisphosphate kinase 1	-0.318
KIAA0907	KIAA0907	-0.319
ESYT1	extended synaptotagmin 1	-0.319
MFAP1	microfibrillar associated protein 1	-0.32
KIAA0100	KIAA0100	-0.321
ERCC3	ERCC excision repair 3, TFIIH core complex helicase subunit	-0.322
UBTF	upstream binding transcription factor, RNA polymerase I	-0.323
N4BP2L2	NEDD4 binding protein 2 like 2	-0.325
ECD	ecdysoneless cell cycle regulator	-0.325
DCAF8	DDB1 and CUL4 associated factor 8	-0.326
STK10	serine/threonine kinase 10	-0.326
PSMC5	proteasome 26S subunit, ATPase 5	-0.327
CDK11A	cyclin dependent kinase 11A	-0.328
HUWE1	HECT, UBA and WWE domain containing 1, E3 ubiquitin protein ligase	-0.328
COPS3	COP9 signalosome subunit 3	-0.328
ICAM2	intercellular adhesion molecule 2	-0.331
LOC150776	sphingomyelin phosphodiesterase 4, neutral membrane (neutral sphingomyelinase-3) pseudogene	-0.332
MGRN1	mahogunin ring finger 1	-0.333
RAP1GAP2	RAP1 GTPase activating protein 2	-0.334
STX4	syntaxin 4	-0.334
MICB	MHC class I polypeptide-related sequence B	-0.335
EZH2	enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2	-0.336

	subunit	
BTA1	B-TFIID TATA-box binding protein associated factor 1	-0.336
BCL7B	BCL tumor suppressor 7B	-0.337
MAN2A2	mannosidase alpha class 2A member 2	-0.338
FDXR	ferredoxin reductase	-0.339
PCNA	proliferating cell nuclear antigen	-0.341
TAF6	TATA-box binding protein associated factor 6	-0.341
EIF3B	eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B	-0.342
PAF1	PAF1 homolog, Paf1/RNA polymerase II complex component	-0.344
RBM5	RNA binding motif protein 5	-0.344
CEP250	centrosomal protein 250	-0.344
PMM1	phosphomannomutase 1	-0.344
PIBF1	progesterone immunomodulatory binding factor 1	-0.345
XPC	XPC complex subunit, DNA damage recognition and repair factor	-0.346
PIEZO1	piezo type mechanosensitive ion channel component 1	-0.347
GNL1	G protein nucleolar 1 (putative)	-0.348
MTOR	mechanistic target of rapamycin	-0.35
FLOT1	flotillin 1	-0.351
FTL	ferritin light chain	-0.352
IFITM2	interferon induced transmembrane protein 2	-0.354
DGKA	diacylglycerol kinase alpha	-0.355
RBBP6	RB binding protein 6, ubiquitin ligase	-0.355
RFC4	replication factor C subunit 4	-0.357
FLII	FLII, actin remodeling protein	-0.357
PNPLA6	patatin like phospholipase domain containing 6	-0.357
SLF2	SMC5-SMC6 complex localization factor 2	-0.358
SUGP1	SURP and G-patch domain containing 1	-0.36

CYLD	CYLD lysine 63 deubiquitinase	-0.361
TCF25	transcription factor 25	-0.361
SPEN	spen family transcriptional repressor	-0.362
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	-0.362
POLE	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit	-0.362
PLEKHM1	pleckstrin homology and RUN domain containing M1	-0.363
IFFO1	intermediate filament family orphan 1	-0.363
GGCT	gamma-glutamylcyclotransferase	-0.364
SCCPDH	saccharopine dehydrogenase (putative)	-0.365
XPNPEP1	X-prolyl aminopeptidase 1	-0.365
GOLGA3	golgin A3	-0.366
NEK9	NIMA related kinase 9	-0.366
PURA	purine rich element binding protein A	-0.367
TRIOBP	TRIO and F-actin binding protein	-0.369
GRIK1-AS2	GRIK1 antisense RNA 2	-0.371
RAB22A	RAB22A, member RAS oncogene family	-0.373
LIMK2	LIM domain kinase 2	-0.373
DENND4B	DENN domain containing 4B	-0.375
IDH2	isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2, mitochondrial	-0.376
MKL1	megakaryoblastic leukemia (translocation) 1	-0.376
CLINT1	clathrin interactor 1	-0.376
FANCG	Fanconi anemia complementation group G	-0.377
PKMYT1	protein kinase, membrane associated tyrosine/threonine 1	-0.379
NFATC3	nuclear factor of activated T-cells 3	-0.38
MAPK8IP3	mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 3	-0.38
TTI1	TELO2 interacting protein 1	-0.381
USP4	ubiquitin specific peptidase 4	-0.382
PGD	phosphogluconate dehydrogenase	-0.382

ATXN2L	ataxin 2 like	-0.384
RRM1	ribonucleotide reductase catalytic subunit M1	-0.386
MTMR1	myotubularin related protein 1	-0.388
ADIPOR2	adiponectin receptor 2	-0.388
ICAM2	intercellular adhesion molecule 2	-0.389
RBM14	RNA binding motif protein 14	-0.39
LOC100996919	putative T-cell surface glycoprotein CD8 beta-2 chain-like	-0.391
MAD2L1BP	MAD2L1 binding protein	-0.391
SMG7	SMG7, nonsense mediated mRNA decay factor	-0.392
RNF167	ring finger protein 167	-0.393
TNFRSF13B	TNF receptor superfamily member 13B	-0.398
TM7SF2	transmembrane 7 superfamily member 2	-0.399
ESPL1	extra spindle pole bodies like 1, separase	-0.399
MAP2K1	mitogen-activated protein kinase kinase 1	-0.4
COMMD4	COMM domain containing 4	-0.4
VPS45	vacuolar protein sorting 45 homolog	-0.401
MPV17	MPV17, mitochondrial inner membrane protein	-0.401
TRIM14	tripartite motif containing 14	-0.402
GUSB	glucuronidase beta	-0.405
UBR4	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 4	-0.406
SLC35E2B	solute carrier family 35 member E2B	-0.406
TYMS	thymidylate synthetase	-0.407
MEA1	male-enhanced antigen 1	-0.407
ZNF428	zinc finger protein 428	-0.407
ARHGAP45	Rho GTPase activating protein 45	-0.408
UBE4A	ubiquitination factor E4A	-0.408
FAM8A1	family with sequence similarity 8 member A1	-0.408
AP1G2	adaptor related protein complex 1 gamma 2 subunit	-0.409
N4BP1	NEDD4 binding protein 1	-0.41

GPS2	G protein pathway suppressor 2	-0.41
MINK1	misshapen like kinase 1	-0.41
MED20	mediator complex subunit 20	-0.412
RBM5	RNA binding motif protein 5	-0.413
CLK1	CDC like kinase 1	-0.413
LOC100505585	Rho guanine nucleotide exchange factor 1	-0.413
MAP4K1	mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 1	-0.414
LPCAT1	lysophosphatidylcholine acyltransferase 1	-0.415
CLEC16A	C-type lectin domain family 16 member A	-0.417
GTF2H1	general transcription factor IIH subunit 1	-0.417
ZNF271P	zinc finger protein 271, pseudogene	-0.42
IMMT	inner membrane mitochondrial protein	-0.421
ACADM	acyl-CoA dehydrogenase, C-4 to C-12 straight chain	-0.423
RFC5	replication factor C subunit 5	-0.424
RANGAP1	Ran GTPase activating protein 1	-0.425
ARHGAP25	Rho GTPase activating protein 25	-0.425
ICE1	interactor of little elongation complex ELL subunit 1	-0.426
XPO6	exportin 6	-0.427
STARD3	StAR related lipid transfer domain containing 3	-0.427
RECQL	RecQ like helicase	-0.428
MTF1	metal regulatory transcription factor 1	-0.428
BRPF1	bromodomain and PHD finger containing 1	-0.43
HLA-E	major histocompatibility complex, class I, E	-0.431
PRMT2	protein arginine methyltransferase 2	-0.432
LARP1	La ribonucleoprotein domain family member 1	-0.432
GANAB	glucosidase II alpha subunit	-0.433
CDK16	cyclin dependent kinase 16	-0.434
RABGGTA	Rab geranylgeranyltransferase alpha subunit	-0.436
FAU	FAU, ubiquitin like and ribosomal protein S30 fusion	-0.436

MKNK1	MAP kinase interacting serine/threonine kinase 1	-0.436
RUBCN	RUN and cysteine rich domain containing beclin 1 interacting protein	-0.438
VPS13B	vacuolar protein sorting 13 homolog B	-0.438
TUSC2	tumor suppressor candidate 2	-0.438
NFATC3	nuclear factor of activated T-cells 3	-0.438
PHLPP2	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 2	-0.439
CHD4	chromodomain helicase DNA binding protein 4	-0.439
GNL1	G protein nucleolar 1 (putative)	-0.44
ESRRA	estrogen related receptor alpha	-0.44
DEGS1	delta 4-desaturase, sphingolipid 1	-0.441
VPS9D1	VPS9 domain containing 1	-0.441
RPA1	replication protein A1	-0.441
EI24	EI24, autophagy associated transmembrane protein	-0.442
POU2F1	POU class 2 homeobox 1	-0.443
FADS2	fatty acid desaturase 2	-0.444
INPP4A	inositol polyphosphate-4-phosphatase type I A	-0.444
TMPPE	transmembrane protein with metallophosphoesterase domain	-0.445
PMS1	PMS1 homolog 1, mismatch repair system component	-0.445
EXOSC10	exosome component 10	-0.447
LCPI1	lymphocyte cytosolic protein 1	-0.447
PSAP	prosaposin	-0.449
CD63	CD63 molecule	-0.449
MPPE1	metallophosphoesterase 1	-0.45
TP53BP2	tumor protein p53 binding protein 2	-0.451
NPC1	NPC intracellular cholesterol transporter 1	-0.451
SLC7A6	solute carrier family 7 member 6	-0.454
LZTR1	leucine zipper like transcription regulator 1	-0.456

LOC391322	D-dopachrome tautomerase-like	-0.456
PSIP1	PC4 and SFRS1 interacting protein 1	-0.456
IVNS1ABP	influenza virus NS1A binding protein	-0.458
RAC1	ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (rho family, small GTP binding protein Rac1)	-0.459
TUBG1	tubulin gamma 1	-0.459
TACC1	transforming acidic coiled-coil containing protein 1	-0.459
POP5	POP5 homolog, ribonuclease P/MRP subunit	-0.461
DNAL4	dynein axonemal light chain 4	-0.462
UVRAG	UV radiation resistance associated	-0.462
RER1	retention in endoplasmic reticulum sorting receptor 1	-0.462
NR2C1	nuclear receptor subfamily 2 group C member 1	-0.462
RAD1	RAD1 checkpoint DNA exonuclease	-0.464
PPP2R5D	protein phosphatase 2 regulatory subunit B'delta	-0.465
AURKA	aurora kinase A	-0.467
MAU2	MAU2 sister chromatid cohesion factor	-0.467
ITGB3BP	integrin subunit beta 3 binding protein	-0.467
PPWD1	peptidylprolyl isomerase domain and WD repeat containing 1	-0.467
NAB1	NGFI-A binding protein 1	-0.468
TBL1X	transducin (beta)-like 1X-linked	-0.472
RNF4	ring finger protein 4	-0.472
AKAP10	A-kinase anchoring protein 10	-0.472
MTMR4	myotubularin related protein 4	-0.472
ATG14	autophagy related 14	-0.472
KIAA0101	KIAA0101	-0.473
STX16	syntaxin 16	-0.473
AKAP10	A-kinase anchoring protein 10	-0.475
PEX1	peroxisomal biogenesis factor 1	-0.475
EDRF1	erythroid differentiation regulatory factor 1	-0.476

SUCO	SUN domain containing ossification factor	-0.476
CFLAR	CASP8 and FADD like apoptosis regulator	-0.477
LOC101060275	putative NPIP-like protein	-0.477
SPHAR	RAB4A, member RAS oncogene family	-0.48
ATG4B	autophagy related 4B cysteine peptidase	-0.48
ZNF623	zinc finger protein 623	-0.48
TMCO1	transmembrane and coiled-coil domains 1	-0.482
HERPUD1	homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain 1	-0.482
LOC101060181	zinc finger protein ZnFP12	-0.483
CUL9	cullin 9	-0.483
MDH2	malate dehydrogenase 2	-0.484
EED	embryonic ectoderm development	-0.485
ZBTB14	zinc finger and BTB domain containing 14	-0.485
PARP2	poly(ADP-ribose) polymerase 2	-0.485
MAGED2	MAGE family member D2	-0.485
PRRC2A	proline rich coiled-coil 2A	-0.487
PARP2	poly(ADP-ribose) polymerase 2	-0.487
PPOX	protoporphyrinogen oxidase	-0.487
RGL2	ral guanine nucleotide dissociation stimulator like 2	-0.487
ACADVL	acyl-CoA dehydrogenase, very long chain	-0.488
POLD2	DAN polymerase delta 2, accessory subunit	-0.489
PBX3	PBX homeobox 3	-0.491
IRF9	interferon regulatory factor 9	-0.491
RGPD6	RANBP2-like and GRIP domain containing 6	-0.491
KIAA0430	KIAA0430	-0.492
UBXN7	UBX domain protein 7	-0.492
PLK4	polo like kinase 4	-0.492
ZBTB24	zinc finger and BTB domain containing 24	-0.494
MAP4	microtubule associated protein 4	-0.498

MAP3K7	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7	-0.499
CLK1	CDC like kinase 1	-0.5
GPR107	G protein-coupled receptor 107	-0.5
ACAP1	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1	-0.5
TOB1	transducer of ERBB2, 1	-0.501
FAM20B	family with sequence similarity 20 member B	-0.502
ZNF282	zinc finger protein 282	-0.502
SLC22A18	solute carrier family 22 member 18	-0.505
POU2F1	POU class 2 homeobox 1	-0.506
ECI1	enoyl-CoA delta isomerase 1	-0.506
PDE8A	phosphodiesterase 8A	-0.507
HDAC1	histone deacetylase 1	-0.507
SAT1	spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1	-0.509
BCKDK	branched chain ketoacid dehydrogenase kinase	-0.509
MYO9B	myosin IXB	-0.509
SEC11A	SEC11 homolog A, signal peptidase complex subunit	-0.511
RAB13	RAB13, member RAS oncogene family	-0.512
MGAT5	mannosyl (alpha-1,6)-glycoprotein beta-1,6-N-acetylglucosaminyltransferase	-0.514
RANBP9	RAN binding protein 9	-0.514
FEN1	flap structure-specific endonuclease 1	-0.516
S100A4	S100 calcium binding protein A4	-0.516
ITPK1	inositol-tetrakisphosphate 1-kinase	-0.517
SLC37A4	solute carrier family 37 member 4	-0.518
NSUN5P2	NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 5 pseudogene 2	-0.52
MDC1	mediator of DNA damage checkpoint 1	-0.525
PICK1	protein interacting with PRKCA 1	-0.525
FOXP3	forkhead box N3	-0.527

STIM1	stromal interaction molecule 1	-0.527
IL2RG	interleukin 2 receptor subunit gamma	-0.528
MED13L	mediator complex subunit 13 like	-0.528
AARS	alanyl-tRNA synthetase	-0.529
PPIH	peptidylprolyl isomerase H	-0.529
UPF1	UPF1, RNA helicase and ATPase	-0.529
EFNA2	ephrin A2	-0.53
LINC00921	zinc finger protein 263	-0.53
DIDO1	death inducer-obliterator 1	-0.531
TNPO3	transportin 3	-0.533
ALKBH1	alkB homolog 1, histone H2A dioxygenase	-0.533
TMBIM6	transmembrane BAX inhibitor motif containing 6	-0.536
TRAPPC3	trafficking protein particle complex 3	-0.536
FAN1	FANCD2/FANCI-associated nuclease 1	-0.536
MAPK9	mitogen-activated protein kinase 9	-0.536
PPT2-EGFL8	PPT2-EGFL8 readthrough (NMD candidate)	-0.538
AAMP	angio associated migratory cell protein	-0.538
MED22	mediator complex subunit 22	-0.541
ELF4	E74 like ETS transcription factor 4	-0.543
SMPD1	sphingomyelin phosphodiesterase 1	-0.543
SMG5	SMG5, nonsense mediated mRNA decay factor	-0.543
TGFBR2	transforming growth factor beta receptor 2	-0.544
YIPF6	Yip1 domain family member 6	-0.544
RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2	-0.544
TBC1D2B	TBC1 domain family member 2B	-0.544
TYMS	thymidylate synthetase	-0.545
ZNF184	zinc finger protein 184	-0.545
COL6A2	collagen type VI alpha 2 chain	-0.545
LSM7	LSM7 homolog, U6 small nuclear RNA and mRNA degradation associated	-0.545

VRK2	vaccinia related kinase 2	-0.547
SAC3D1	SAC3 domain containing 1	-0.547
TMEM63A	transmembrane protein 63A	-0.548
PCGF3	polycomb group ring finger 3	-0.549
NADK	NAD kinase	-0.549
DLGAP4	DLG associated protein 4	-0.55
RBMS1	RNA binding motif single stranded interacting protein 1	-0.551
NFATC3	nuclear factor of activated T-cells 3	-0.551
ATPAF2	ATP synthase mitochondrial F1 complex assembly factor 2	-0.551
UCHL3	ubiquitin C-terminal hydrolase L3	-0.552
ATP2C1	ATPase secretory pathway Ca ²⁺ transporting 1	-0.554
TBC1D9B	TBC1 domain family member 9B	-0.556
WDR7	WD repeat domain 7	-0.556
ERP29	endoplasmic reticulum protein 29	-0.558
SNTB2	syntrophin beta 2	-0.558
DNASE1L1	deoxyribonuclease 1 like 1	-0.561
ZBTB48	zinc finger and BTB domain containing 48	-0.561
MCM4	minichromosome maintenance complex component 4	-0.561
SLC38A10	solute carrier family 38 member 10	-0.563
RABGGTA	Rab geranylgeranyltransferase alpha subunit	-0.565
ITSN2	intersectin 2	-0.565
FOXM1	forkhead box M1	-0.565
NRDC	nardilysin convertase	-0.566
TGFB1I1	transforming growth factor beta 1 induced transcript 1	-0.566
DNAJB2	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B2	-0.567
ALG8	ALG8, alpha-1,3-glucosyltransferase	-0.568
EMD	emerin	-0.57
DYNC1I2	dynein cytoplasmic 1 intermediate chain 2	-0.57

STAT5A	signal transducer and activator of transcription 5A	-0.571
GUSBP9	glucuronidase, beta pseudogene 9	-0.573
DHFR	dihydrofolate reductase	-0.573
IFT27	intraflagellar transport 27	-0.575
SS18L1	SS18L1, nBAF chromatin remodeling complex subunit	-0.577
HSPB11	heat shock protein family B (small) member 11	-0.577
STK38	serine/threonine kinase 38	-0.577
BLM	Bloom syndrome RecQ like helicase	-0.578
HPS1	HPS1, biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 1	-0.578
MAPK11	mitogen-activated protein kinase 11	-0.579
MTMR9	myotubularin related protein 9	-0.58
PMPCA	peptidase, mitochondrial processing alpha subunit	-0.581
TMEM106C	transmembrane protein 106C	-0.581
KPNA6	karyopherin subunit alpha 6	-0.581
UBE3C	ubiquitin protein ligase E3C	-0.584
TNRC6B	trinucleotide repeat containing 6B	-0.584
CYHR1	cysteine and histidine rich 1	-0.586
GCHFR	GTP cyclohydrolase I feedback regulator	-0.586
MANBA	mannosidase beta	-0.588
OLFML2B	olfactomedin like 2B	-0.589
IL4R	interleukin 4 receptor	-0.59
VPS13D	vacuolar protein sorting 13 homolog D	-0.591
ADGRL1	adhesion G protein-coupled receptor L1	-0.591
C4B_2	complement component 4B (Chido blood group), copy 2	-0.592
SPECC1L	sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains 1 like	-0.593
TTF2	transcription termination factor 2	-0.593

BAP1	BRCA1 associated protein 1	-0.593
CEL	carboxyl ester lipase	-0.593
MRPL12	mitochondrial ribosomal protein L12	-0.593
ZHX3	zinc fingers and homeoboxes 3	-0.593
BRF1	BRF1, RNA polymerase III transcription initiation factor 90 kDa subunit	-0.594
MIR637	death associated protein kinase 3	-0.595
SEC16A	SEC16 homolog A, endoplasmic reticulum export factor	-0.595
CD48	CD48 molecule	-0.595
AMPD3	adenosine monophosphate deaminase 3	-0.596
DYNLT1	dynein light chain Tctex-type 1	-0.596
GM2A	GM2 ganglioside activator	-0.597
AGAP2	ArfGAP with GTPase domain, ankyrin repeat and PH domain 2	-0.599
RPA1	replication protein A1	-0.6
RRBP1	ribosome binding protein 1	-0.602
IFRD1	interferon related developmental regulator 1	-0.604
SH3GL1	SH3 domain containing GRB2 like 1, endophilin A2	-0.604
HARS2	histidyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial	-0.608
LPIN1	lipin 1	-0.608
SH3YL1	SH3 and SYLF domain containing 1	-0.61
FEN1	flap structure-specific endonuclease 1	-0.611
ABCF3	ATP binding cassette subfamily F member 3	-0.612
SKIV2L	Ski2 like RNA helicase	-0.613
ASAH1	N-acylsphingosine amidohydrolase 1	-0.615
GTSE1	G2 and S-phase expressed 1	-0.617
SFI1	SFI1 centrin binding protein	-0.618
PIK3R4	phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 4	-0.618
RSRP1	arginine and serine rich protein 1	-0.618

PSMC3IP	PSMC3 interacting protein	-0.619
CCDC94	coiled-coil domain containing 94	-0.619
SBF1	SET binding factor 1	-0.619
ICMT	isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase	-0.619
CENPC	centromere protein C	-0.619
NIT1	nitrilase 1	-0.621
RABIF	RAB interacting factor	-0.622
MPG	N-methylpurine DNA glycosylase	-0.623
TRIM37	tripartite motif containing 37	-0.624
TMF1	TATA element modulatory factor 1	-0.624
ACADS	acyl-CoA dehydrogenase, C-2 to C-3 short chain	-0.625
PCNX2	pecanex homolog 2 (Drosophila)	-0.626
IGKV1OR2-118	immunoglobulin kappa variable 1/OR2-118 (pseudogene)	-0.627
KCNAB2	potassium voltage-gated channel subfamily A regulatory beta subunit 2	-0.627
CDK11A	cyclin dependent kinase 11A	-0.627
GLMN	glomulin, FKBP associated protein	-0.628
ATP1A1	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit alpha 1	-0.629
FBXO28	F-box protein 28	-0.629
TK1	thymidine kinase 1	-0.631
AXIN1	axin 1	-0.632
UBN1	ubiquitin 1	-0.633
DDX27	DEAD-box helicase 27	-0.633
ATXN2L	ataxin 2 like	-0.633
SIPA1	signal-induced proliferation-associated 1	-0.633
RRM2	ribonucleotide reductase regulatory subunit M2	-0.633
MAST3	microtubule associated serine/threonine kinase 3	-0.634
NFKBIL1	NFKB inhibitor like 1	-0.635
FUS	FUS RNA binding protein	-0.635

FADD	Fas associated via death domain	-0.636
JMJD6	arginine demethylase and lysine hydroxylase	-0.637
KIF3B	kinesin family member 3B	-0.639
OGDH	oxoglutarate dehydrogenase	-0.639
STRA13	stimulated by retinoic acid 13	-0.64
NCAPD2	non-SMC condensin I complex subunit D2	-0.641
TRAPPC10	trafficking protein particle complex 10	-0.641
PRCP	prolylcarboxypeptidase	-0.642
NUP133	nucleoporin 133	-0.642
CLIP1	CAP-Gly domain containing linker protein 1	-0.646
CYTH1	cytohesin 1	-0.646
SERPINH1	serpin family H member 1	-0.646
DHRS7	dehydrogenase/reductase 7	-0.647
DNAJC7	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C7	-0.647
SMC2	structural maintenance of chromosomes 2	-0.648
SLC2A3	solute carrier family 2 member 3	-0.65
POLR3G	RNA polymerase III subunit G	-0.651
AIF1	allograft inflammatory factor 1	-0.651
COX10	COX10, heme A:farnesyltransferase cytochrome c oxidase assembly factor	-0.651
CDC25A	cell division cycle 25A	-0.655
AMT	aminomethyltransferase	-0.656
TFCP2	transcription factor CP2	-0.658
MIR4800	MAX dimerization protein 4	-0.659
RAD54L	RAD54-like (<i>S. cerevisiae</i>)	-0.659
ARHGAP35	Rho GTPase activating protein 35	-0.66
ZNF646	zinc finger protein 646	-0.66
B3GNTL1	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase-like 1	-0.661
IER3	immediate early response 3	-0.664

BRD8	bromodomain containing 8	-0.664
KIF1BP	KIF1 binding protein	-0.665
SOS2	SOS Ras/Rho guanine nucleotide exchange factor 2	-0.666
ZNF160	zinc finger protein 160	-0.666
MIR1178	citron rho-interacting serine/threonine kinase	-0.667
NUP155	nucleoporin 155	-0.667
CRIP1	cysteine rich protein 1	-0.668
FGFR1OP	FGFR1 oncogene partner	-0.668
RBM19	RNA binding motif protein 19	-0.67
RAD51C	RAD51 paralog C	-0.67
LYN	LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	-0.671
DNASE1L1	deoxyribonuclease 1 like 1	-0.672
TRIM33	tripartite motif containing 33	-0.673
CHKB-CPT1B	carnitine palmitoyltransferase 1B	-0.674
XCL2	X-C motif chemokine ligand 2	-0.676
PLAUR	plasminogen activator, urokinase receptor	-0.677
TM9SF4	transmembrane 9 superfamily member 4	-0.678
SKAP1	src kinase associated phosphoprotein 1	-0.678
MALT1	MALT1 paracaspase	-0.679
OPTN	optineurin	-0.679
TMED9	transmembrane p24 trafficking protein 9	-0.681
MPHOSPH9	M-phase phosphoprotein 9	-0.681
ZNF211	zinc finger protein 211	-0.685
UBE2I	ubiquitin conjugating enzyme E2 I	-0.685
MAN2A1	mannosidase alpha class 2A member 1	-0.685
LOC101060373	NODAL modulator 3	-0.688
EXOC3	exocyst complex component 3	-0.689
GUSBP3	glucuronidase, beta pseudogene 3	-0.689
SYNJ1	synaptojanin 1	-0.689
IL17RA	interleukin 17 receptor A	-0.69

APC	APC, WNT signaling pathway regulator	-0.691
CTBS	chitinase	-0.692
NFE2L1	nuclear factor, erythroid 2 like 1	-0.692
MBOAT7	membrane bound O-acyltransferase domain containing 7	-0.695
PHKG2	phosphorylase kinase catalytic subunit gamma 2	-0.695
TESK1	testis-specific kinase 1	-0.697
TCEB3	transcription elongation factor B subunit 3	-0.697
ETFB	electron transfer flavoprotein beta subunit	-0.698
ACP5	acid phosphatase 5, tartrate resistant	-0.7
KIAA0753	KIAA0753	-0.702
PTS	6-pyruvoyltetrahydropterin synthase	-0.703
ITGAL	integrin subunit alpha L	-0.703
RAB5C	RAB5C, member RAS oncogene family	-0.704
SFXN3	sideroflexin 3	-0.704
SORL1	sortilin related receptor 1	-0.705
FMO4	flavin containing monooxygenase 4	-0.705
KEAP1	kelch like ECH associated protein 1	-0.705
MIR7109	phosphatidylserine decarboxylase	-0.705
SMARCA2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2	-0.705
RBL1	RB transcriptional corepressor like 1	-0.706
ERF	ETS2 repressor factor	-0.706
MTHFD2	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase	-0.708
TRAF3IP3	TRAF3 interacting protein 3	-0.709
ZNF101	zinc finger protein 101	-0.71
ATM	ATM serine/threonine kinase	-0.711
STAMPB	STAM binding protein	-0.712
CBX7	chromobox 7	-0.714

TRAF1	TNF receptor associated factor 1	-0.714
KLF7	Kruppel like factor 7	-0.715
PHTF2	putative homeodomain transcription factor 2	-0.715
CCDC93	coiled-coil domain containing 93	-0.715
RALGAPA1	Ral GTPase activating protein catalytic alpha subunit 1	-0.717
ERCC6	ERCC excision repair 6, chromatin remodeling factor	-0.718
NCF2	neutrophil cytosolic factor 2	-0.718
BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6	-0.72
DOK1	docking protein 1	-0.72
MAP2K4	mitogen-activated protein kinase kinase 4	-0.723
LINC00894	long intergenic non-protein coding RNA 894	-0.723
ZSCAN9	zinc finger and SCAN domain containing 9	-0.723
TSTD2	tropomodulin 1	-0.727
GOLGA8A	golgin A8 family member A	-0.727
BLOC1S1-RDH5	BLOC1S1-RDH5 readthrough	-0.728
EP400	E1A binding protein p400	-0.728
MMP23A	matrix metalloproteinase 23A (pseudogene)	-0.729
NAAA	N-acyl ethanolamine acid amidase	-0.73
DDB2	damage specific DNA binding protein 2	-0.731
RHOC	ras homolog family member C	-0.731
MAPK7	mitogen-activated protein kinase 7	-0.731
ARPC1B	actin related protein 2/3 complex subunit 1B	-0.731
HSD17B4	hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 4	-0.732
PIGCP1	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class C pseudogene 1	-0.732
TNF	tumor necrosis factor	-0.733
SGSM3	small G protein signaling modulator 3	-0.733
RALA	RALA Ras like proto-oncogene A	-0.735
ZNF548	zinc finger protein 548	-0.736
SPOP	speckle type BTB/POZ protein	-0.736

CST7	cystatin F	-0.737
PER2	period circadian clock 2	-0.737
IL6	interleukin 6	-0.737
MAP3K3	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3	-0.738
PMS2CL	PMS2 C-terminal like pseudogene	-0.738
TRAF3IP3	TRAF3 interacting protein 3	-0.738
MED24	mediator complex subunit 24	-0.74
NQO2	NAD(P)H quinone dehydrogenase 2	-0.74
FAM3A	family with sequence similarity 3 member A	-0.741
IFI30	IFI30, lysosomal thiol reductase	-0.742
PAN2	PAN2 poly(A) specific ribonuclease subunit	-0.743
ARSA	arylsulfatase A	-0.743
RDH11	retinol dehydrogenase 11 (all-trans/9-cis/11-cis)	-0.743
FAM168B	family with sequence similarity 168 member B	-0.743
BTN3A1	butyrophilin subfamily 3 member A1	-0.744
CEP131	centrosomal protein 131	-0.744
MCC	mutated in colorectal cancers	-0.744
AQP1	aquaporin 1 (Colton blood group)	-0.745
RECQL4	RecQ like helicase 4	-0.745
RAD23A	RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein	-0.746
TSPYL2	TSPY like 2	-0.747
BET1	Bet1 golgi vesicular membrane trafficking protein	-0.748
SBNO2	strawberry notch homolog 2	-0.75
TAF12	TATA-box binding protein associated factor 12	-0.75
ATF6	activating transcription factor 6	-0.751
AGFG1	ArfGAP with FG repeats 1	-0.754
TOR1B	torsin family 1 member B	-0.755
RPP14	ribonuclease P/MRP subunit p14	-0.757
CLTCL1	clathrin heavy chain like 1	-0.757
GATAD1	GATA zinc finger domain containing 1	-0.759

ARFRP1	ADP ribosylation factor related protein 1	-0.76
TCIRG1	T-cell immune regulator 1, ATPase H ⁺ transporting V0 subunit a3	-0.76
NUP210	nucleoporin 210	-0.761
ZNF559-ZNF177	ZNF559-ZNF177 readthrough	-0.762
DGKZ	diacylglycerol kinase zeta	-0.763
MGST3	microsomal glutathione S-transferase 3	-0.763
TMED3	transmembrane p24 trafficking protein 3	-0.763
BAK1	BCL2 antagonist/killer 1	-0.763
PRICKLE3	prickle planar cell polarity protein 3	-0.765
CCDC9	coiled-coil domain containing 9	-0.766
RBM38	RNA binding motif protein 38	-0.767
FAM65B	family with sequence similarity 65 member B	-0.769
ITGB3BP	integrin subunit beta 3 binding protein	-0.769
HOXB2	homeobox B2	-0.771
LRRC42	leucine rich repeat containing 42	-0.772
HMGCS1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1	-0.774
TAP2	transporter 2, ATP binding cassette subfamily B member	-0.774
BAD	BCL2 associated agonist of cell death	-0.776
ITGB7	integrin subunit beta 7	-0.776
CDT1	chromatin licensing and DNA replication factor 1	-0.776
PSMD12	proteasome 26S subunit, non-ATPase 12	-0.777
CDKN1A	cyclin dependent kinase inhibitor 1A	-0.778
PKP4	plakophilin 4	-0.778
PEA15	phosphoprotein enriched in astrocytes 15	-0.779
EEF2	eukaryotic translation elongation factor 2	-0.779
ATN1	atrophin 1	-0.782
LRRC37A2	leucine rich repeat containing 37 member A2	-0.783
VAPB	VAMP associated protein B and C	-0.783

CDC25C	cell division cycle 25C	-0.785
CALR	calreticulin	-0.785
HK3	hexokinase 3	-0.785
NKG7	natural killer cell granule protein 7	-0.786
PASK	PAS domain containing serine/threonine kinase	-0.786
VNN2	vanin 2	-0.787
TK1	thymidine kinase 1	-0.787
MIR3190	microRNA 3190///microRNA 3191///BCL2 binding component 3	-0.788
KIFC1	kinesin family member C1	-0.788
ASAP2	ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 2	-0.788
SLC20A1	solute carrier family 20 member 1	-0.789
EIF4EBP1	eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1	-0.789
AKAP10	A-kinase anchoring protein 10	-0.789
SPOCK2	sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan (testican) 2	-0.789
GOSR2	golgi SNAP receptor complex member 2	-0.79
TRAC	T-cell receptor alpha constant	-0.791
CCNE1	cyclin E1	-0.791
PRMT3	protein arginine methyltransferase 3	-0.791
TCTN3	tectonic family member 3	-0.791
CEBPB	CCAAT/enhancer binding protein beta	-0.792
MAP4K4	mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 4	-0.793
CNP	2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase	-0.793
RLF	rearranged L-myc fusion	-0.793
RUNX3	runt related transcription factor 3	-0.794
BHMT	betaine--homocysteine S-methyltransferase	-0.794

RNF144A	ring finger protein 144A	-0.794
SYNE2	spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2	-0.795
BRAP	BRCA1 associated protein	-0.796
APITD1-CORT	APITD1-CORT readthrough	-0.797
CFP	complement factor properdin	-0.797
MAF	MAF bZIP transcription factor	-0.797
TXN2	thioredoxin 2	-0.8
MAP3K8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	-0.803
TRIM3	tripartite motif containing 3	-0.803
PLEK	pleckstrin	-0.803
ATF5	activating transcription factor 5	-0.804
ACTN1	actinin alpha 1	-0.804
MAX	MYC associated factor X	-0.804
PHTF2	putative homeodomain transcription factor 2	-0.806
TIPARP	TCDD inducible poly(ADP-ribose) polymerase	-0.806
ERF	ETS2 repressor factor	-0.807
C9orf3	chromosome 9 open reading frame 3	-0.807
TRIM52	tripartite motif containing 52	-0.809
GAMT	guanidinoacetate N-methyltransferase	-0.81
CTNNBIP1	catenin beta interacting protein 1	-0.81
PRKAR2A	protein kinase cAMP-dependent type II regulatory subunit alpha	-0.811
PHF20	PHD finger protein 20	-0.811
DUSP14	dual specificity phosphatase 14	-0.812
PRR3	proline rich 3	-0.813
CD7	CD7 molecule	-0.813
B4GAT1	beta-1,4-glucuronyltransferase 1	-0.814
TXK	TXK tyrosine kinase	-0.815
KIFC1	kinesin family member C1	-0.817
APEX2	apurinic/aprimidinic endodeoxyribonuclease 2	-0.818

KIFC1	kinesin family member C1	-0.819
MYLK	myosin light chain kinase	-0.822
BRMS1	breast cancer metastasis suppressor 1	-0.822
RAD9A	RAD9 checkpoint clamp component A	-0.823
SP110	SP110 nuclear body protein	-0.823
ADCY7	adenylate cyclase 7	-0.823
IFNAR2	interferon alpha and beta receptor subunit 2	-0.826
SLC23A2	solute carrier family 23 member 2	-0.826
AP4S1	adaptor related protein complex 4 sigma 1 subunit	-0.828
GPR18	G protein-coupled receptor 18	-0.829
GTF2H2B	general transcription factor IIH subunit 2B (pseudogene)	-0.829
CLASRP	CLK4 associating serine/arginine rich protein	-0.83
LRP8	LDL receptor related protein 8	-0.83
KDM4A	lysine demethylase 4A	-0.832
TNFRSF10B	TNF receptor superfamily member 10b	-0.832
SYK	spleen associated tyrosine kinase	-0.832
CTSW	cathepsin W	-0.832
CASC7	cancer susceptibility candidate 7 (non-protein coding)	-0.833
IFI44	interferon induced protein 44	-0.835
HTATIP2	HIV-1 Tat interactive protein 2	-0.836
SLX1B-SULT1A4	SLX1B-SULT1A4 readthrough (NMD candidate)	-0.837
STAT4	signal transducer and activator of transcription 4	-0.837
YIPF1	Yip1 domain family member 1	-0.839
TNPO1	transportin 1	-0.84
IFITM1	interferon induced transmembrane protein 1	-0.84
IL2RB	interleukin 2 receptor subunit beta	-0.842
SLC25A20	solute carrier family 25 member 20	-0.842
CEP152	centrosomal protein 152	-0.844
KIR2DL5B	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig	-0.844

	domains and long cytoplasmic tail 5B	
TBC1D31	TBC1 domain family member 31	-0.844
PURA	purine rich element binding protein A	-0.846
CADM1	cell adhesion molecule 1	-0.847
SMAP1	small ArfGAP 1	-0.848
FYN	FYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	-0.848
DZIP3	DAZ interacting zinc finger protein 3	-0.849
FCGR3A	Fc fragment of IgG receptor IIIa	-0.851
APBA2	amyloid beta precursor protein binding family A member 2	-0.851
GYG1	glycogenin 1	-0.851
GNLY	granulysin	-0.853
KIF22	kinesin family member 22	-0.854
CCR2	C-C motif chemokine receptor 2	-0.854
DDI2	DNA damage inducible 1 homolog 2	-0.855
PCK2	phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, mitochondrial	-0.855
ZNF3	zinc finger protein 3	-0.855
FAM168A	family with sequence similarity 168 member A	-0.856
CD44	CD44 molecule (Indian blood group)	-0.857
SKIL	SKI-like proto-oncogene	-0.857
TFF3	trefoil factor 3	-0.857
TMEM106C	transmembrane protein 106C	-0.859
FUT9	fucosyltransferase 9	-0.861
CD247	CD247 molecule	-0.863
PPIC	peptidylprolyl isomerase C	-0.865
MAN2B2	mannosidase alpha class 2B member 2	-0.866
BCL10	B-cell CLL/lymphoma 10	-0.867
QKI	QKI, KH domain containing RNA binding	-0.868
TTF1	transcription termination factor 1	-0.87
TIAM1	T-cell lymphoma invasion and metastasis 1	-0.87

SMR3A	submaxillary gland androgen regulated protein 3A	-0.875
ACTG1P4	actin gamma 1 pseudogene 4	-0.875
FASTKD2	FAST kinase domains 2	-0.875
RBFOX2	RNA binding protein, fox-1 homolog 2	-0.875
SNRNP35	small nuclear ribonucleoprotein U11/U12 subunit 35	-0.875
RASA2	RAS p21 protein activator 2	-0.877
VILL	villin like	-0.877
LCK	LCK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	-0.881
ZNF230	zinc finger protein 230	-0.881
ZFX	zinc finger protein, X-linked	-0.881
HOXA4	homeobox A4	-0.881
SOCS1	suppressor of cytokine signaling 1	-0.882
KAT2B	lysine acetyltransferase 2B	-0.883
PON2	paraoxonase 2	-0.884
HRAS	HRas proto-oncogene, GTPase	-0.885
TAF15	TATA-box binding protein associated factor 15	-0.887
ST3GAL1	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1	-0.887
IFNAR2	interferon alpha and beta receptor subunit 2	-0.888
LRRN3	leucine rich repeat neuronal 3	-0.889
WIPF1	WAS/WASL interacting protein family member 1	-0.89
CRK	CRK proto-oncogene, adaptor protein	-0.89
PTPN1	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1	-0.89
NBR2	neighbor of BRCA1 gene 2 (non-protein coding)	-0.893
INPP5F	inositol polyphosphate-5-phosphatase F	-0.893
C1orf216	chromosome 1 open reading frame 216	-0.893
ORC3	origin recognition complex subunit 3	-0.894
GZMA	granzyme A	-0.896
GZMB	granzyme B	-0.897
IL18R1	interleukin 18 receptor 1	-0.899
GOLIM4	golgi integral membrane protein 4	-0.899

MINOS1P1	mitochondrial inner membrane organizing system 1 pseudogene 1	-0.901
SF1	splicing factor 1	-0.904
NFKB2	nuclear factor kappa B subunit 2	-0.904
CTDSPL	CTD small phosphatase like	-0.905
KIAA0754	KIAA0754	-0.907
RRAGD	Ras related GTP binding D	-0.907
LIN37	lin-37 DREAM MuvB core complex component	-0.907
ARHGAP33	Rho GTPase activating protein 33	-0.908
LTB4R	leukotriene B4 receptor	-0.908
MSH5-SAPCD1	MSH5-SAPCD1 readthrough (NMD candidate)	-0.909
DMC1	DNA meiotic recombinase 1	-0.91
CTSA	cathepsin A	-0.911
ACAA1	acetyl-CoA acyltransferase 1	-0.913
HIRIP3	HIRA interacting protein 3	-0.917
TPM1	tropomyosin 1 (alpha)	-0.917
KAT6A	lysine acetyltransferase 6A	-0.917
C14orf1	chromosome 14 open reading frame 1	-0.919
HDAC9	histone deacetylase 9	-0.92
ADRB2	adrenoceptor beta 2	-0.92
RNASE6	ribonuclease A family member k6	-0.921
P2RX4	purinergic receptor P2X 4	-0.922
C6orf47	chromosome 6 open reading frame 47	-0.922
KAT5	lysine acetyltransferase 5	-0.922
IFNAR1	interferon alpha and beta receptor subunit 1	-0.924
CLTB	clathrin light chain B	-0.927
RAB31	RAB31, member RAS oncogene family	-0.928
SPAG1	sperm associated antigen 1	-0.928
NAT1	N-acetyltransferase 1	-0.928
ENO3	enolase 3	-0.928

HINFP	histone H4 transcription factor	-0.929
CYTIP	cytohesin 1 interacting protein	-0.929
TEP1	telomerase associated protein 1	-0.931
PTPN4	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 4	-0.932
PMF1-BGLAP	PMF1-BGLAP readthrough	-0.934
SYT11	synaptotagmin 11	-0.936
PRUNE2	prune homolog 2	-0.937
LTB	lymphotoxin beta	-0.938
CCR7	C-C motif chemokine receptor 7	-0.939
PPP1R16B	protein phosphatase 1 regulatory subunit 16B	-0.939
NFKB2	nuclear factor kappa B subunit 2	-0.939
NEMP1	nuclear envelope integral membrane protein 1	-0.944
SNHG3	small nucleolar RNA host gene 3	-0.945
CRISP1	cysteine rich secretory protein 1	-0.949
PYGL	phosphorylase, glycogen, liver	-0.949
BRCA1	BRCA1, DNA repair associated	-0.951
OSGIN2	oxidative stress induced growth inhibitor family member 2	-0.952
MDF1	MyoD family inhibitor	-0.954
PLEKHO2	pleckstrin homology domain containing O2	-0.956
CX3CR1	C-X3-C motif chemokine receptor 1	-0.956
CRISP3	cysteine rich secretory protein 3	-0.957
FLOT2	flotillin 2	-0.959
DPY19L4	dpy-19 like 4 (C. elegans)	-0.959
NPY2R	neuropeptide Y receptor Y2	-0.96
CEACAM8	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 8	-0.962
APOBEC3B	apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3B	-0.962
VIPR1	vasoactive intestinal peptide receptor 1	-0.965

DFFB	DNA fragmentation factor subunit beta	-0.965
STAT1	signal transducer and activator of transcription 1	-0.966
ZNF268	zinc finger protein 268	-0.971
ZFHX3	zinc finger homeobox 3	-0.972
TRBC1	T cell receptor beta constant 1	-0.975
LHFPL2	lipoma HMGIC fusion partner-like 2	-0.975
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-0.978
TMEM63A	transmembrane protein 63A	-0.978
MFHAS1	malignant fibrous histiocytoma amplified sequence 1	-0.978
CDC45	cell division cycle 45	-0.979
SLC1A4	solute carrier family 1 member 4	-0.98
IPO13	importin 13	-0.981
MIR548F5	mab-21 like 1	-0.983
TIAL1	TIA1 cytotoxic granule-associated RNA binding protein-like 1	-0.983
ZNF354A	zinc finger protein 354A	-0.984
IL27RA	interleukin 27 receptor subunit alpha	-0.984
NEMF	nuclear export mediator factor	-0.985
MAST2	microtubule associated serine/threonine kinase 2	-0.986
CLCN4	chloride voltage-gated channel 4	-0.988
EIF5B	eukaryotic translation initiation factor 5B	-0.989
RASA4B	RAS p21 protein activator 4B	-0.992
SLC25A16	solute carrier family 25 member 16	-0.992
INPP1	inositol polyphosphate-1-phosphatase	-0.992
PDIA3	protein disulfide isomerase family A member 3	-0.993
GOLGA2	golgin A2	-0.995
SEC31B	SEC31 homolog B, COPII coat complex component	-0.995
TYMP	thymidine phosphorylase	-0.997
LMNB1	lamin B1	-0.997
PGLYRP1	peptidoglycan recognition protein 1	-0.999

YES1	YES proto-oncogene 1, Src family tyrosine kinase	-1
LIG1	DNA ligase 1	-1.001
ACPP	acid phosphatase, prostate	-1.002
TGDS	TDP-glucose 4,6-dehydratase	-1.003
LSR	lipolysis stimulated lipoprotein receptor	-1.008
KIAA0556	KIAA0556	-1.01
ZNF195	zinc finger protein 195	-1.01
CCL5	C-C motif chemokine ligand 5	-1.011
ZYX	zyxin	-1.011
CES2	carboxylesterase 2	-1.013
ZNF137P	zinc finger protein 137, pseudogene	-1.017
ICAM3	intercellular adhesion molecule 3	-1.02
PHF20	PHD finger protein 20	-1.025
TOP3A	topoisomerase (DNA) III alpha	-1.027
CKAP4	cytoskeleton associated protein 4	-1.028
CSTA	cystatin A	-1.028
TRAF1	TNF receptor associated factor 1	-1.028
CFDP1	craniofacial development protein 1	-1.029
NECAP1	NECAP endocytosis associated 1	-1.03
SYMPK	symplekin	-1.032
REL	REL proto-oncogene, NF-kB subunit	-1.036
PSTPIP1	proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1	-1.037
IL15	interleukin 15	-1.04
TYROBP	TYRO protein tyrosine kinase binding protein	-1.043
INVS	inversin	-1.047
ANXA6	annexin A6	-1.047
CYBB	cytochrome b-245 beta chain	-1.049
LY96	lymphocyte antigen 96	-1.05
LRRC37A3	leucine rich repeat containing 37 member A3	-1.05

TIMP1	TIMP metalloproteinase inhibitor 1	-1.052
ALMS1	ALMS1, centrosome and basal body associated protein	-1.052
BRD3	bromodomain containing 3	-1.054
FZD6	frizzled class receptor 6	-1.054
SPAG9	sperm associated antigen 9	-1.055
ARL4C	ADP ribosylation factor like GTPase 4C	-1.056
IFI35	interferon induced protein 35	-1.056
SPECC1L- ADORA2A	adenosine A2a receptor	-1.058
L3MBTL1	l(3)mbt-like 1 (Drosophila)	-1.058
PMVK	phosphomevalonate kinase	-1.06
TUBA4A	tubulin alpha 4a	-1.061
HTT	huntingtin	-1.061
LINC00342	long intergenic non-protein coding RNA 342	-1.061
CCDC130	coiled-coil domain containing 130	-1.062
IGFBP4	insulin like growth factor binding protein 4	-1.064
LYN	LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	-1.066
KCNS3	potassium voltage-gated channel modifier subfamily S member 3	-1.067
SLC7A5	solute carrier family 7 member 5	-1.071
ATP2B1	ATPase plasma membrane Ca ²⁺ transporting 1	-1.072
TRBC1	T cell receptor beta constant 1	-1.075
EXO1	exonuclease 1	-1.078
CLGN	calmegin	-1.081
LYZ	lysozyme	-1.083
PAK1	p21 (RAC1) activated kinase 1	-1.085
MIR6778	serine hydroxymethyltransferase 1	-1.086
ITK	IL2 inducible T-cell kinase	-1.09
GPR18	G protein-coupled receptor 18	-1.094
LAT	linker for activation of T-cells	-1.096

TRADD	TNFRSF1A associated via death domain	-1.099
CLC	Charcot-Leyden crystal galectin	-1.1
TNFRSF25	TNF receptor superfamily member 25	-1.102
POLD1	DAN polymerase delta 1, catalytic subunit	-1.104
NUCB1	nucleobindin 1	-1.104
RAD51AP1	RAD51 associated protein 1	-1.105
ITK	IL2 inducible T-cell kinase	-1.107
SEMA3C	semaphorin 3C	-1.108
LOC102724250	neuroblastoma breakpoint family member 1	-1.11
SLC39A7	solute carrier family 39 member 7	-1.112
HCK	HCK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	-1.112
RAD9A	RAD9 checkpoint clamp component A	-1.114
SLC22A1	solute carrier family 22 member 1	-1.114
LILRB5	leukocyte immunoglobulin like receptor B5	-1.115
ACSL1	acyl-CoA synthetase long-chain family member 1	-1.115
DLST	dihydrolipoamide S-succinyltransferase	-1.117
SLA	Src-like-adaptor	-1.127
ITGB2	integrin subunit beta 2	-1.13
FAM127A	family with sequence similarity 127 member A	-1.131
GNL1	G protein nucleolar 1 (putative)	-1.132
CD47	CD47 molecule	-1.132
KRIT1	KRIT1, ankyrin repeat containing	-1.133
FKTN	fukutin	-1.133
TUBA4A	tubulin alpha 4a	-1.136
CEACAM1	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 1	-1.136
MAX	MYC associated factor X	-1.14
MOGS	mannosyl-oligosaccharide glucosidase	-1.14
ZNF33B	zinc finger protein 33B	-1.148
RAD54L	RAD54-like (<i>S. cerevisiae</i>)	-1.149

ZBTB16	zinc finger and BTB domain containing 16	-1.152
PKD3	pyruvate dehydrogenase kinase 3	-1.153
DNASE2	deoxyribonuclease 2, lysosomal	-1.154
WAPL	WAPL cohesin release factor	-1.155
MFAP3	microfibrillar associated protein 3	-1.156
FAM50A	family with sequence similarity 50 member A	-1.156
NBEAL2	neurobeachin like 2	-1.157
ABLIM1	actin binding LIM protein 1	-1.157
IQSEC1	IQ motif and Sec7 domain 1	-1.162
GADD45G	growth arrest and DNA damage inducible gamma	-1.162
BLZF1	basic leucine zipper nuclear factor 1	-1.166
SLA	Src-like-adaptor	-1.173
SCAI	suppressor of cancer cell invasion	-1.173
SND1-IT1	SND1 intronic transcript 1	-1.178
SNRPD1	small nuclear ribonucleoprotein D1 polypeptide	-1.183
LOC101928623	histidyl-tRNA synthetase	-1.187
KLRC3	killer cell lectin like receptor C3	-1.19
FANCA	Fanconi anemia complementation group A	-1.196
PWAR5	Prader Willi/Angelman region RNA 5	-1.197
CAND2	cullin associated and neddylation dissociated 2 (putative)	-1.198
CTAGE5	CTAGE family member 5, ER export factor	-1.201
CD3D	CD3d molecule	-1.203
STK17B	serine/threonine kinase 17b	-1.221
SERPINA1	serpin family A member 1	-1.223
TYRO3	TYRO3 protein tyrosine kinase	-1.226
STAT1	signal transducer and activator of transcription 1	-1.23
ALOX5AP	arachidonate 5-lipoxygenase activating protein	-1.23
GRN	granulin	-1.232
TRAF2	TNF receptor associated factor 2	-1.24

MMP9	matrix metalloproteinase 9	-1.241
SVIL	supervillin	-1.243
SETBP1	SET binding protein 1	-1.247
S100P	S100 calcium binding protein P	-1.248
WNK1	WNK lysine deficient protein kinase 1	-1.256
FLNA	filamin A	-1.258
RAD54L2	RAD54-like 2 (<i>S. cerevisiae</i>)	-1.262
BATF	basic leucine zipper ATF-like transcription factor	-1.262
MARCH2	membrane associated ring-CH-type finger 2	-1.274
ANXA2	annexin A2	-1.278
CCNE2	cyclin E2	-1.286
MPHOSPH9	M-phase phosphoprotein 9	-1.293
FCN1	ficolin 1	-1.298
ARMC8	armadillo repeat containing 8	-1.302
CDC6	cell division cycle 6	-1.304
PCSK7	proprotein convertase subtilisin/kexin type 7	-1.304
CHI3L1	chitinase 3 like 1	-1.304
RPARP-AS1	RPARP antisense RNA 1	-1.307
S100A11	S100 calcium binding protein A11	-1.308
FCER1G	Fc fragment of IgE receptor Ig	-1.31
MNDA	myeloid cell nuclear differentiation antigen	-1.311
SLC9A8	solute carrier family 9 member A8	-1.311
MAP3K8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	-1.314
LCMT2	leucine carboxyl methyltransferase 2	-1.316
MIR612	microRNA 612	-1.321
CSF3R	colony stimulating factor 3 receptor	-1.323
TAF1B	TATA-box binding protein associated factor, RNA polymerase I subunit B	-1.329
PLCG1	phospholipase C gamma 1	-1.33
LRP5	LDL receptor related protein 5	-1.335

MICA	MHC class I polypeptide-related sequence A	-1.341
BAX	BCL2 associated X, apoptosis regulator	-1.342
CCL5	C-C motif chemokine ligand 5	-1.353
INPPL1	inositol polyphosphate phosphatase like 1	-1.356
MAX	MYC associated factor X	-1.358
CTSG	cathepsin G	-1.359
ITGAM	integrin subunit alpha M	-1.362
KDM4C	lysine demethylase 4C	-1.366
MAP3K5	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5	-1.382
YIPF3	Yip1 domain family member 3	-1.384
TRIB2	tribbles pseudokinase 2	-1.39
ATM	ATM serine/threonine kinase	-1.391
LOC157562	uncharacterized LOC157562	-1.392
NRGN	neurogranin	-1.396
FAM208B	family with sequence similarity 208 member B	-1.398
UBE2I	ubiquitin conjugating enzyme E2 I	-1.401
IL32	interleukin 32	-1.405
BIRC3	baculoviral IAP repeat containing 3	-1.412
KLRD1	killer cell lectin like receptor D1	-1.428
CLPTM1	CLPTM1, transmembrane protein	-1.435
SEMA3C	semaphorin 3C	-1.444
GBF1	golgi brefeldin A resistant guanine nucleotide exchange factor 1	-1.444
HLA-DRB6	major histocompatibility complex, class II, DR beta 6 (pseudogene)	-1.449
LPCAT4	lysophosphatidylcholine acyltransferase 4	-1.449
UPP1	uridine phosphorylase 1	-1.454
ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	-1.457
AVL9	AVL9 cell migration associated	-1.461
GRAP	GRB2-related adaptor protein	-1.463

GBAP1	glucosylceramidase beta	-1.465
LOC149684	permeability-increasing protein	-1.467
PLXNC1	plexin C1	-1.49
LILRB1	leukocyte immunoglobulin like receptor B1	-1.496
CCNE1	cyclin E1	-1.502
ANXA3	annexin A3	-1.507
RNASE2	ribonuclease A family member 2	-1.509
B4GALT4	beta-1,4-galactosyltransferase 4	-1.512
S100A12	S100 calcium binding protein A12	-1.531
THOC2	THO complex 2	-1.533
RBMS1	RNA binding motif single stranded interacting protein 1	-1.542
ABCA2	ATP binding cassette subfamily A member 2	-1.562
KLRB1	killer cell lectin like receptor B1	-1.595
PTK7	protein tyrosine kinase 7 (inactive)	-1.628
DEFA4	defensin alpha 4	-1.633
NFKB2	nuclear factor kappa B subunit 2	-1.641
KIR3DL2	killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains and long cytoplasmic tail 2	-1.645
BAX	BCL2 associated X, apoptosis regulator	-1.673
OLFM4	olfactomedin 4	-1.687
NUP58	nucleoporin 58	-1.697
PRPS1	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1	-1.709
PTPN22	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22	-1.726
AZU1	azuroidin 1	-1.75
GTF2H4	general transcription factor IIH subunit 4	-1.791
MPDU1	mannose-P-dolichol utilization defect 1	-1.811
LTF	lactotransferrin	-1.812
MAP3K14	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14	-1.813
ACP2	acid phosphatase 2, lysosomal	-1.822

DDIT3	DNA damage inducible transcript 3	-1.845
CAMP	cathelicidin antimicrobial peptide	-1.892
GZMM	granzyme M	-1.9
DDIT3	DNA damage inducible transcript 3	-1.929
ELANE	elastase, neutrophil expressed	-1.945
NAIP	NLR family apoptosis inhibitory protein	-1.965
S100A8	S100 calcium binding protein A8	-2.019
BAX	BCL2 associated X, apoptosis regulator	-2.041
LCN2	lipocalin 2	-2.242
S100A9	S100 calcium binding protein A9	-2.27
MIR6787	solute carrier family 16 member 3	-2.459
AP2B1	adaptor related protein complex 2 beta 1 subunit	-2.847
DEFA1B	defensin alpha 1B	-3.063

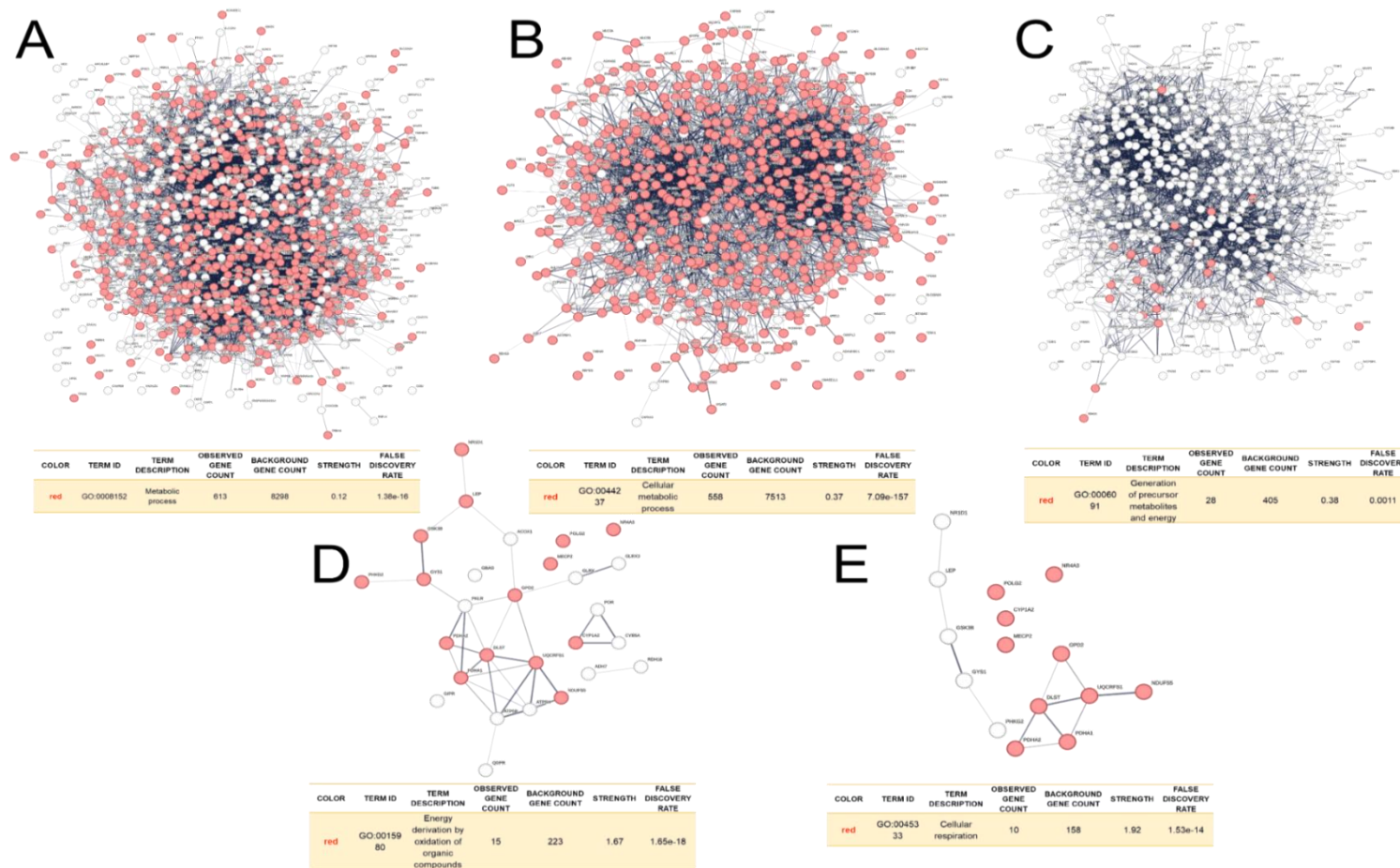


Figura suplementaria 1. Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a fosforilación oxidativa (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP. Se inició en la clasificación de proceso biológico y seleccionando A. Metabolic process, se identificaron 613 elementos proteicos, posteriormente del proceso previamente seleccionado se subseleccionó B. Cellular metabolic process, identificando 558 elementos, de este subproceso se seleccionó C. Generation of precursor of metabolic and energy, identificando 29 elementos funcionales, después se seleccionó de este subproceso D. Energy derivation by oxidation of organic of compounds con 15 elementos, y como último proceso funcional se seleccionó E. Cellular respiration identificando 10 proteínas asociadas a respiración celular. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/10051968))

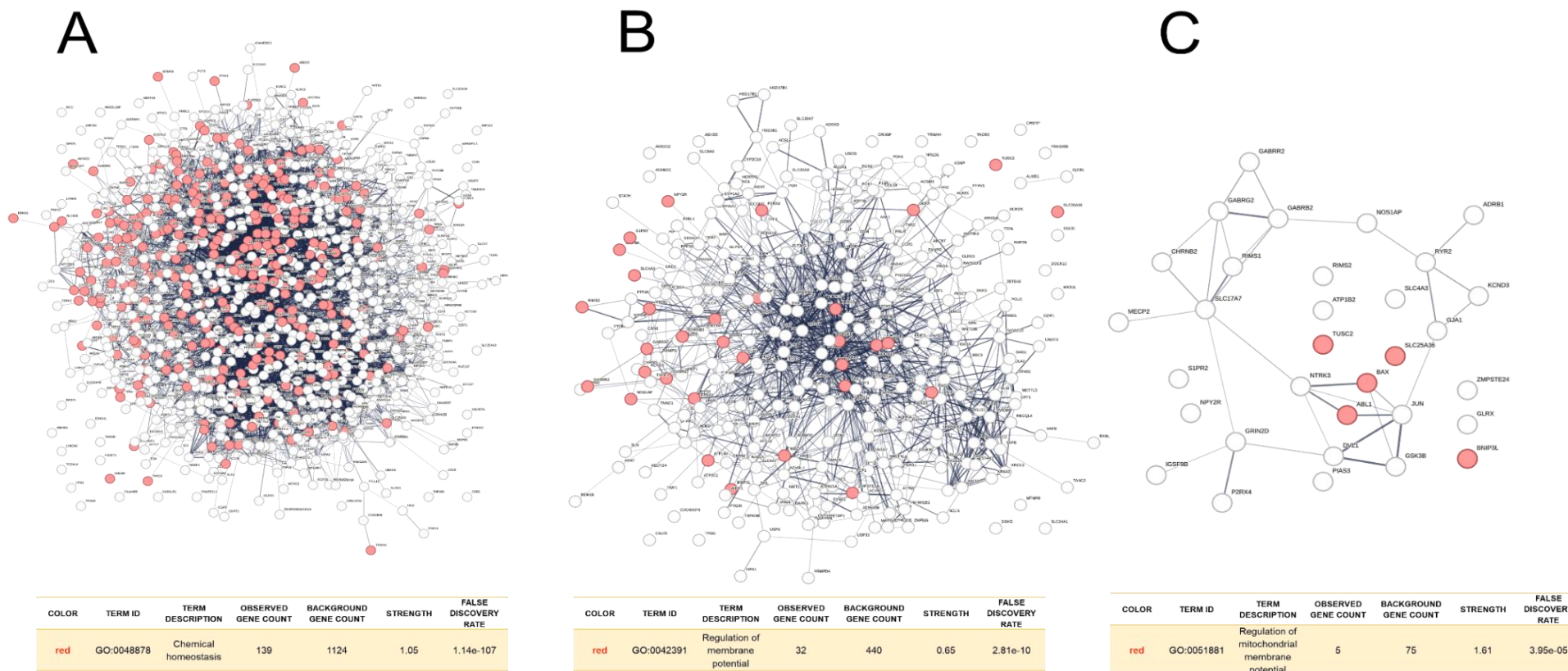


Figura suplementaria 2. Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a despolarización de membrana mitocondrial (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP. Se inició en la clasificación de proceso biológico y seleccionando **A. Chemical homeostasis, se identificaron 139 elementos proteicos, posteriormente del proceso previamente seleccionado se subseleccionó **B**. Regulation of membrane potential, identificando 32 elementos, de este subproceso se seleccionó **C**. Regulation of mitochondrial membrane potential, identificando 5 elementos asociadas a la regulación de potencial de membrana mitocondrial. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://doi.org/10.5281/zenodo.10051968)).**

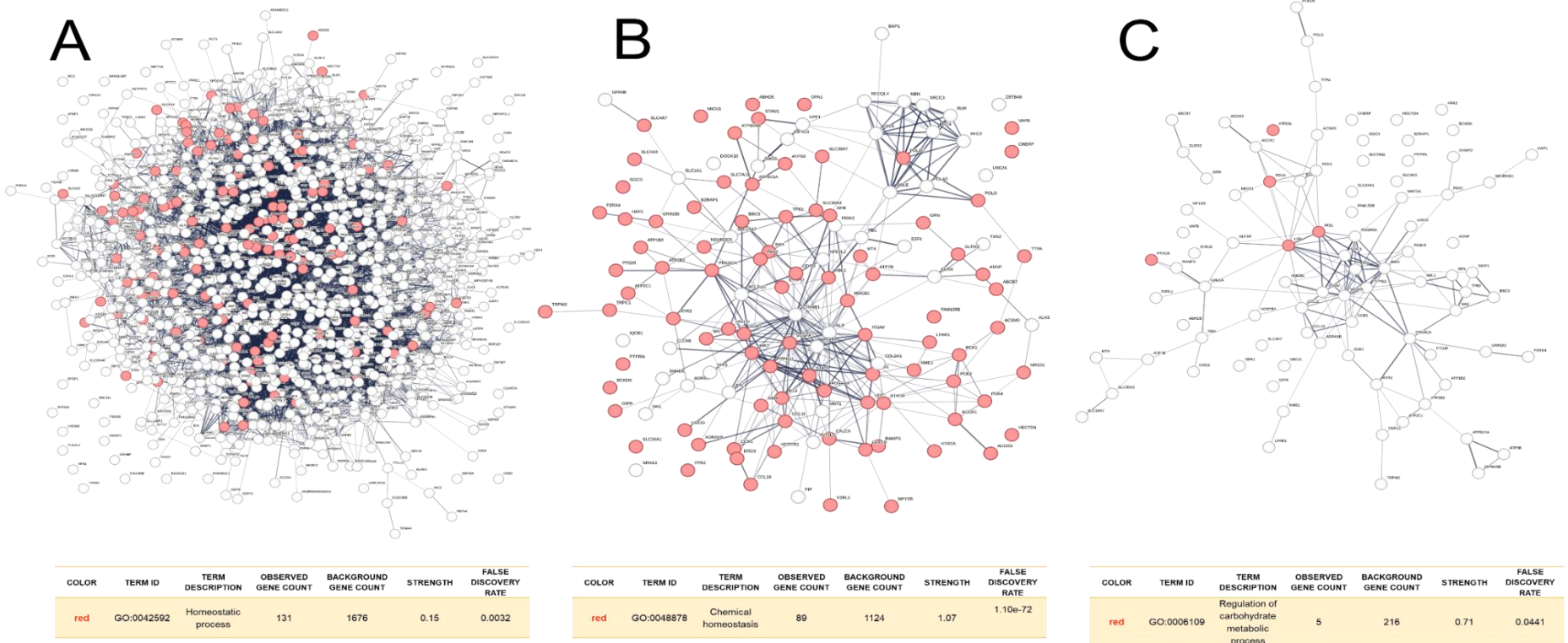


Figura suplementaria 3. Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a homeostasis de carbohidratos (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con MP. Se inició en la clasificación de proceso biológico y seleccionando A. Homeostatic process, se identificaron 131 elementos proteicos, posteriormente del proceso previamente seleccionado se subseleccionó B. Chemical homeostasis, identificando 89 elementos, de este subproceso se seleccionó C. Regulation of carbohydrate metabolic process, identificando 5 elementos asociadas a la regulación homeostática de carbohidratos y el uso de glucosa. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/10051968))

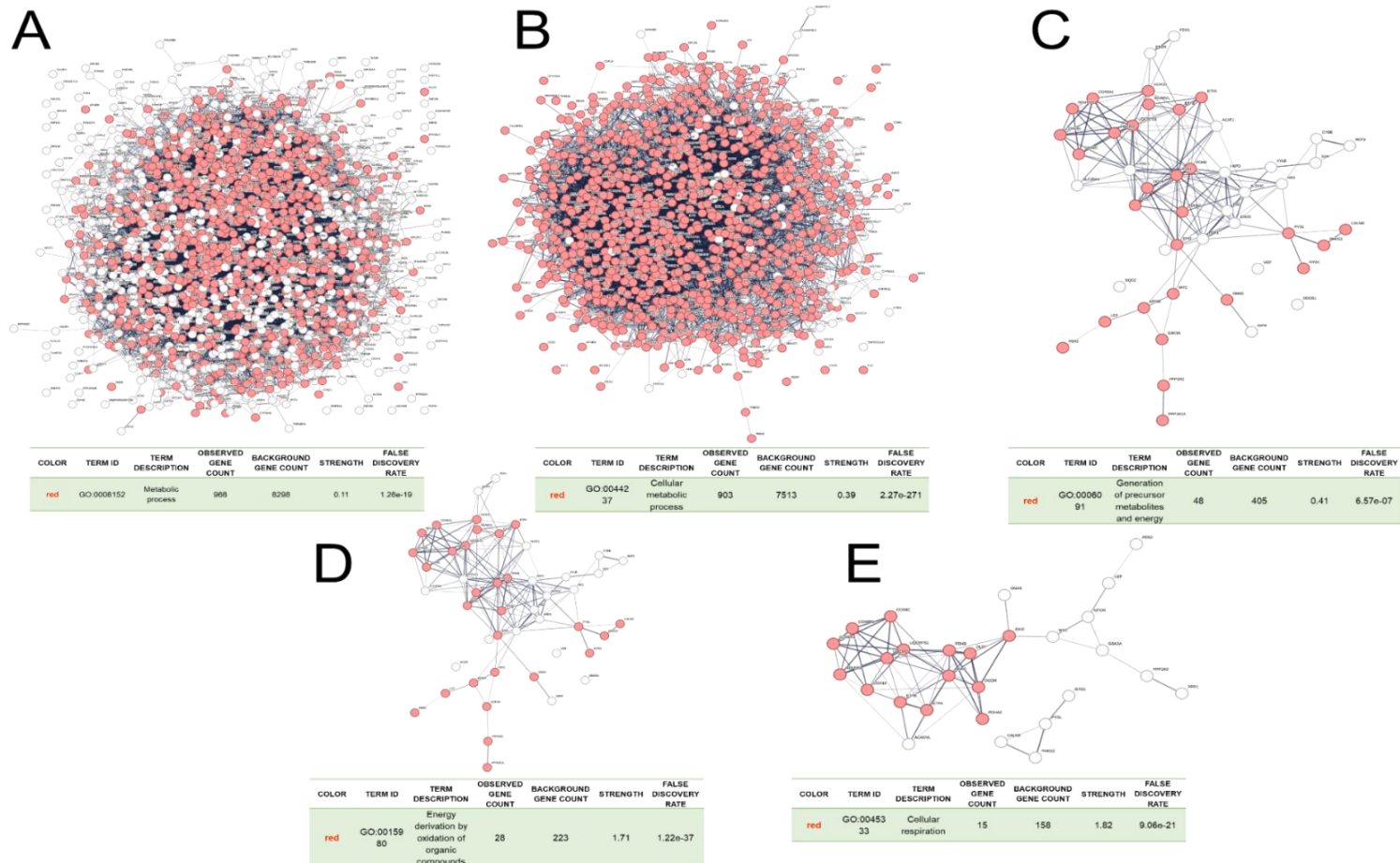


Figura suplementaria 4. Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a fosforilación oxidativa (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX. Se inició en la clasificación de proceso biológico y seleccionando A. Metabolic process, se identificaron 698 elementos proteicos, posteriormente del proceso previamente seleccionado se subseleccionó B. Cellular metabolic process, identificando 903 elementos, de este subproceso se seleccionó C. Generation of precursor of metabolic and energy, identificando 48 elementos funcionales, después se seleccionó de este subproceso D. Energy derivation by oxidation of organic of compounds con 28 elementos, y como último proceso funcional se seleccionó E. Cellular respiration identificando 15 proteínas asociadas a respiración celular. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://doi.org/10.5281/zenodo.10051968))

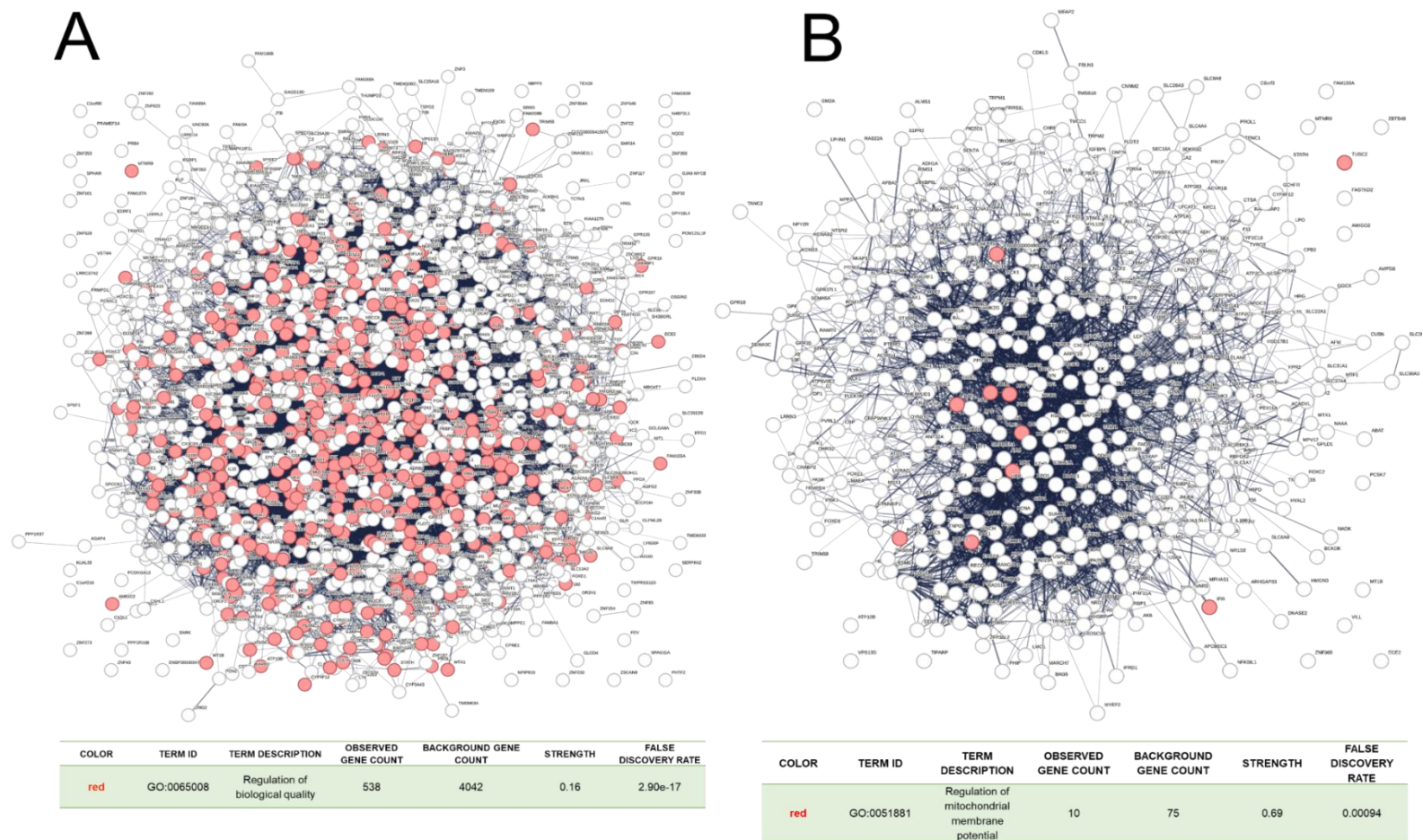


Figura suplementaria 5. Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a despolarización de membrana mitocondrial (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX. Se inició en la clasificación de proceso biológico y seleccionando **A. Regulation of biological quality, se identificaron 538 elementos proteicos, posteriormente del proceso previamente seleccionado se subseleccionó, **B**. Regulation of mitochondrial membrane potential, identificando 10 elementos asociadas a la regulación de potencial de membrana mitocondrial. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://doi.org/10.5281/zenodo.10051968))**

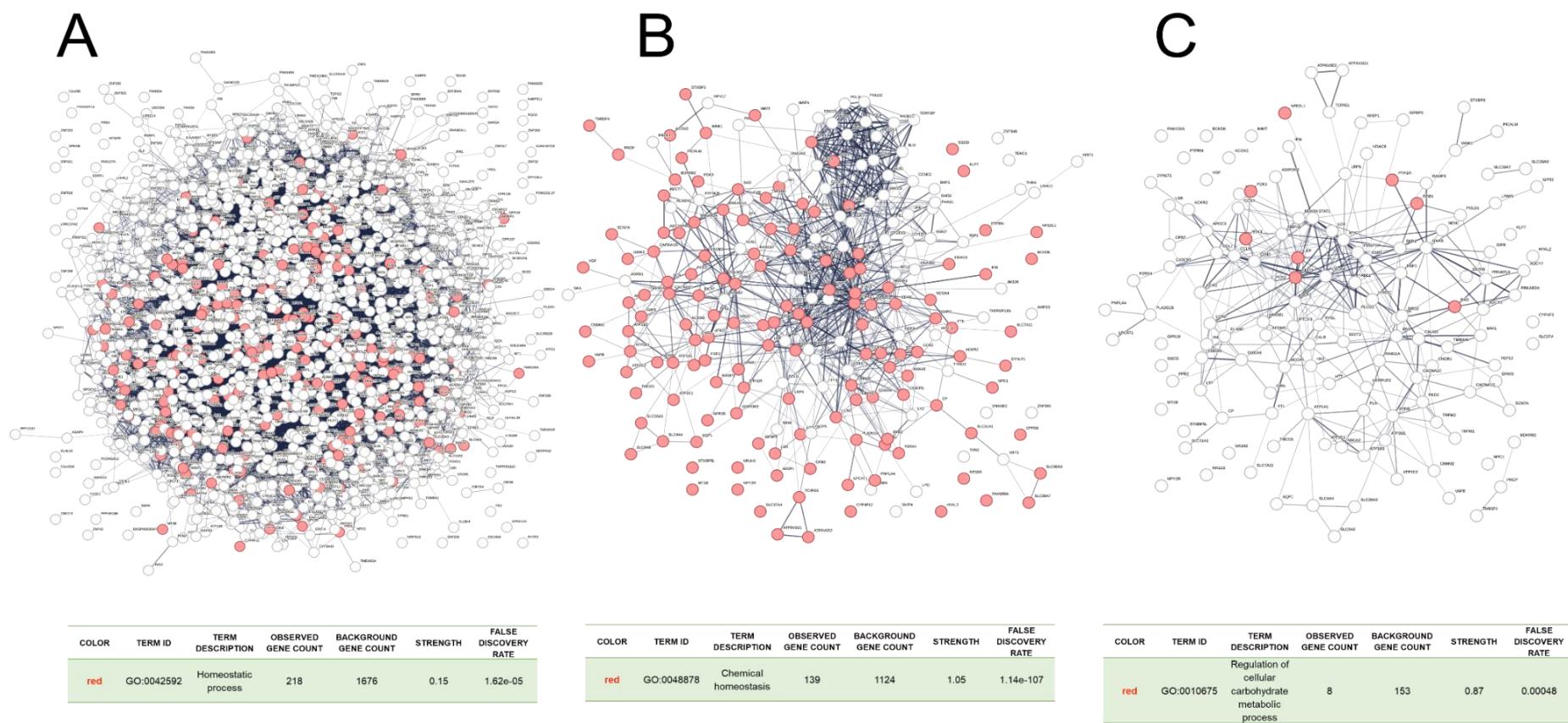


Figura suplementaria 6. Desglose de elementos proteicos derivado del seguimiento del diagrama de flujo para identificar proceso funcional asociado a homeostasis de carbohidratos (GO term) a partir del perfil de expresión génica de células de pacientes con LLA posterior al tratamiento con HDMTX. Se inició en la clasificación de proceso biológico y seleccionando **A. Homeostatic process, se identificaron 218 elementos proteicos, posteriormente del proceso previamente seleccionado se subseleccionó, **B**. Chemical homeostasis, identificando 139 elementos, de este subproceso se seleccionó **C**. Regulation of carbohydrate metabolic process, identificando 8 elementos asociadas a la regulación homeostática de carbohidratos y el uso de glucosa. (Información disponible: [10.5281/zenodo.10051968](https://zenodo.org/record/10051968))**

12. REFERENCIAS

- 1) AEAL. (2017). *¿Qué es la Leucemia Linfoblástica Aguda?*
<http://www.aeal.es/leucemia-linfoblastica-aguda-espana/2-que-es-la-leucemia-linfoblastica-aguda/>
- 2) Bach, C. (2023) Methotrexate (Mexate®, Folex®, Rheumatrex®, Amethopterin, MTX) Retrieved from [Methotrexate \(Mexate®, Folex®, Rheumatrex®, Amethopterin, MTX\) | OncoLink](#)
- 3) Bernardi, P., & Di Lisa, F. (2015). The mitochondrial permeability transition pore: molecular nature and role as a target in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*, 78, 100-106.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.09.023>
- 4) Blears, E. E. (2022). Metabolism in Surgical Patients In.
<https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323640626000050>
- 5) Bonnet, S., Archer, S. L., Allalunis-Turner, J., Haromy, A., Beaulieu, C., Thompson, R., Lee, C. T., Lopaschuk, G. D., Puttagunta, L., Bonnet, S., Harry, G., Hashimoto, K., Porter, C. J., Andrade, M. A., Thebaud, B., & Michelakis, E. D. (2007). A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell*, 11(1), 37-51.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.020>
- 6) Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B. C., & Baldi, C. T. (2019). *Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw-Hill Interamericana.
<https://books.google.com.mx/books?id=MyCPwgEACAAJ>
- 7) Chaabane, W., & Appell, M. L. (2016). Interconnections between apoptotic and autophagic pathways during thiopurine-induced toxicity in cancer cells: the role of reactive oxygen species.

- Oncotarget*, 7(46), 75616-75634.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12313>
- 8) Cheok, M. H., Yang, W., Pui, C. H., Downing, J. R., Cheng, C., Naeve, C. W., Relling, M. V., & Evans, W. E. (2003). Treatment-specific changes in gene expression discriminate in vivo drug response in human leukemia cells. *Nat Genet*, 34(1), 85-90.
<https://doi.org/10.1038/ng1151>
- 9) Chueh, H. W., & Yoo, J. H. (2017). Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 22(2), 82-89.
<https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.82>
- 10) Díaz-Hung, M.-L., González Fragueta, M. E., & Blanco Lezcano, L. (2015). El sistema antioxidante del glutati3n en la etiopatolog3a de la disfunci3n nigro-estriatal. *Revista Cubana de Investigaciones Biom3dicas*, 34, 168-186.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000200007&nrm=iso
- 11) Dreyfus, G. (2015). *La ATP sintasa, un viejo amor del doctor G3mez Puyou*. <https://www.revista.unam.mx/vol.16/num1/art03/>
- 12) Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 35(4), 495-516.
<https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- 13) Faccenda, D., & Campanella, M. (2012). Molecular Regulation of the Mitochondrial F(1)F(o)-ATPsynthase: Physiological and Pathological Significance of the Inhibitory Factor 1 (IF(1)). *Int J Cell Biol*, 2012, 367934. <https://doi.org/10.1155/2012/367934>
- 14) Ferreira, L. L., Coelho, A. R., Oliveira, P. J., & Cunha-Oliveira, T. (2018). Mitochondrial Toxicity Induced by Chemotherapeutic Drugs. In *Mitochondrial Dysfunction Caused*

- by *Drugs and Environmental Toxicants* (pp. 593-612).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119329725.ch40>
- 15) Ferroni, L., Zago, M., Patergnani, S., Campbell, S. E., Hebert, L., Nielsen, M., Scarpa, C., Bassetto, F., Pinton, P., & Zavan, B. (2020). Fluorescent Light Energy (FLE) Acts on Mitochondrial Physiology Improving Wound Healing. *J Clin Med*, 9(2).
<https://doi.org/10.3390/jcm9020559>
- 16) Flandez, R. (2011). *Anabolismo y catabolismo*.
<http://rochitafla.blogspot.com/2010/07/anabolismo-y-catabolismo.html>
- 17) Freyre-Bernal, S. I., Saavedra-Torres, J. S., Zúñiga-Cerón, L. F., Díaz-Córdoba, W. J., & Pinzón-Fernández, M. V. (2018). Cancer and mitochondrial function. *Revista de la Facultad de Medicina*, 66, 83-86.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112018000100083&nrm=iso
- 18) García, M., & Vecino, E. (2003). Vías de señalización intracelular que conducen a la apoptosis de las células de la retina. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 78, 351-364.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912003000700004&nrm=iso
- 19) Gatenby, R. A., & Gillies, R. J. (2004). Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews Cancer*, 4(11), 891-899.
<https://doi.org/10.1038/nrc1478>
- 20) Glick, D., Barth, S., & Macleod, K. F. (2010). Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*, 221(1), 3-12.
<https://doi.org/10.1002/path.2697>
- 21) Goicochea, C. (2016) Farmacología del metotrexato Retrieved October

- 22) González-Halphen, A. C.-E. y. D. (2011). F1 F0-ATP SINTASA Y SUS DIFERENCIAS ESTRUCTURALES. *Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular*.
<https://biblat.unam.mx/hevila/REBRevistadeeducacionbioquimica/2011/vol30/no3/2.pdf>
- 23) González Gilart, G., Salmon Gainza, S. L., Querol Betancourt, N., Jiménez Portuondo, N., & Sell Lluveras, M. (2011). Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. *MEDISAN*, 15, 1714-1719.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011001200005&nrm=iso
- 24) Gorini, S., De Angelis, A., Berrino, L., Malara, N., Rosano, G., & Ferraro, E. (2018). Chemotherapeutic Drugs and Mitochondrial Dysfunction: Focus on Doxorubicin, Trastuzumab, and Sunitinib. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 7582730.
<https://doi.org/10.1155/2018/7582730>
- 25) Healy, M. (2023) Mercaptopurine (Purinethol®, 6-MP, Purixan®) Retrieved October from [Mercaptopurine \(Purinethol®, 6-MP, Purixan®\) | OncoLink](#)
- 26) Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-21-1059>
- 27) Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- 28) Hasan, A., Rizvi, S. F., Parveen, S., Pathak, N., Nazir, A., & Mir, S. S. (2022). Crosstalk Between ROS and Autophagy in Tumorigenesis: Understanding the Multifaceted Paradox. *Front Oncol*, 12, 852424. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852424>

- 29) Hock, D. H., Robinson, D. R. L., & Stroud, D. A. (2020). Blackout in the powerhouse: clinical phenotypes associated with defects in the assembly of OXPHOS complexes and the mitoribosome. *Biochem J*, 477(21), 4085-4132. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190767>
- 30) Hsu, P. P., & Sabatini, D. M. (2008). Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 134(5), 703-707. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.021>
- 31) Imazu, T., Shimizu, S., Tagami, S., Matsushima, M., Nakamura, Y., Miki, T., Okuyama, A., & Tsujimoto, Y. (1999). Bcl-2/E1B 19 kDa-interacting protein 3-like protein (Bnip3L) interacts with bcl-2/Bcl-xL and induces apoptosis by altering mitochondrial membrane permeability. *Oncogene*, 18(32), 4523-4529. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202722>
- 32) Integremed (2023) Antimetabolitos análogos de las purinas en la enfermedad inflamatoria intestinal Retrieved October from [Antimetabolitos análogos de las purinas en la enfermedad inflamatoria intestinal - Artículos - IntraMed](#)
- 33) IQB (2014) Metotrexato Retrieved October from [METOTREXATO EN VADEMECUM \(iqb.es\)](#)
- 34) Jiang, B. (2017). Aerobic glycolysis and high level of lactate in cancer metabolism and microenvironment. *Genes Dis*, 4(1), 25-27. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.02.003>
- 35) Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A., & Ramírez-Bello, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(1), 13-26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2016.07.007>
- 36) Lassaletta-Atienza., A. (2012). Leucemia. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Pediatría Integral*, XVI.

<https://www.pediatrintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda/#:~:text=La%20LLA%20es%20la%20consecuencia,un%20punto%20de%20su%20diferenciaci%C3%B3n>

- 37) Leukemia-&-Lymphoma-Society. (2016). *Leucemia linfoblástica aguda*. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_all.pdf
- 38) Li, J., Yang, C., Ran, J., Yu, C., Yin, L., Li, Z., & Liu, Y. (2021). The age-dependent variations for fatty acid composition and sensory quality of chicken meat and associations between gene expression patterns and meat quality. *Livestock Science*, 254, 104736. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.livsci.2021.104736>
- 39) Lopategui Cabezas, I., & Herrera Batista, A. (2010). Papel crucial de la mitocondria en la muerte celular programada. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 29, 294-301. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000200011&nrm=iso
- 40) Lucero. (2009). *Fosforilación oxidativa*. <http://lucero-bioquimica.blogspot.com/2009/04/fosforilacion-oxidativa.html>
- 41) Luis-Menéndez, J. (2015). *Mitocondria. Estructura y composición*. <https://www.asturnatura.com/articulos/organulos-energeticos/mitocondria-estructura-composicion.php>
- 42) Macías, R. M. (2009). *Fundamentos de Oncología: Fundamentos de Oncología*. Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. <https://books.google.com.mx/books?id=b3eAAgAAQBAJ>
- 43) Mayo-Clinic. (2018). *Leucemia linfocítica aguda*. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acute-lymphocytic-leukemia/diagnosis-treatment/drc-20369083>

- 44) Mendiola, A. V., & Cruz, I. S. (2014). Metabolismo energético y cáncer. *Vertientes Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 17(2), 108-113.
- 45) National-Human-Genome-Research-Institute. (2022). *MITOCHONDRIA*. [https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mitochondria#:~:text=%E2%80%8BMitochondria&text=Mitochondria%20are%20membrane%2Dbound%20cell,called%20adenosine%20triphosphate%20\(ATP](https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mitochondria#:~:text=%E2%80%8BMitochondria&text=Mitochondria%20are%20membrane%2Dbound%20cell,called%20adenosine%20triphosphate%20(ATP)
- 46) NIH. (2021). *What is cancer?* Retrieved September from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#:~:text=Pittsburgh%20Cancer%20Institute-,The%20Definition%20of%20Cancer,other%20parts%20of%20the%20body>.
- 47) NIH. (2023) Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)–Versión para pacientes Retrieved October from [Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil - NCI \(cancer.gov\)](Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil - NCI (cancer.gov))
- 48) Paniagua, R. (2007). *Biología celular, 3a edición*. McGraw-Hill Interamericana. <https://books.google.com.mx/books?id=uqZtGQAACAAJ>
- 49) Pankaj, P. (2020) Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Volume 1866, Issue 10, 165838, ISSN 0925-4439, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165838>.
- 50) Parham, P. (2006). *Inmunología*. Editorial Medica Panamericana Sa de. https://books.google.com.ec/books?id=IX3Sqib_1ooC
- 51) Parrado, A., Robledo, M., Moya-Quiles, M. R., Marin, L. A., Chomienne, C., Padua, R. A., & Alvarez-Lopez, M. R. (2004). The promyelocytic leukemia zinc finger protein down-regulates

- apoptosis and expression of the proapoptotic BID protein in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(7), 1898-1903. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308358100>
- 52) Pecorelli, A., Leoni, G., Cervellati, F., Canali, R., Signorini, C., Leoncini, S., Cortelazzo, A., De Felice, C., Ciccoli, L., Hayek, J., & Valacchi, G. (2013). Genes related to mitochondrial functions, protein degradation, and chromatin folding are differentially expressed in lymphomonocytes of Rett syndrome patients. *Mediators Inflamm*, 2013, 137629. <https://doi.org/10.1155/2013/137629>
- 53) Pérez, J. C. J., & Almaguer, D. G. (2012). *Hematología: la sangre y sus enfermedades*. McGraw-Hill. <https://books.google.com.mx/books?id=aaeHBwAAQBAJ>
- 54) Pérez Machado, J., & Lie Concepción, A. E. (2012). Apoptosis, mecanismo de acción [apoptosis]. 2012, 18(2), 16. <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/572>
- 55) PLM (2023) Purinethol tabletas Retrieved October from [PURINETHOL - PLM \(medicamentosplm.com\)](http://www.medicamentosplm.com)
- 56) PLM (2023) METOTREXATO Polvo liofilizado para solución inyectable Retrieved October from [METOTREXATO - PLM \(medicamentosplm.com\)](http://www.medicamentosplm.com)
- 57) Pui, C. H., & Evans, W. E. (2006). Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 354(2), 166-178. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052603>
- 58) Qiu, L., Yang, Q., Zhao, W., Xing, Y., Li, P., Zhou, X., Ning, H., Shi, R., Gou, S., Chen, Y., Zhai, W., Wu, Y., Li, G., Chen, Z., Ren, Y., Gao, Y., Zhang, Y., & Qi, Y. (2022). Dysfunction of the energy sensor NFE2L1 triggers uncontrollable AMPK signaling and glucose metabolism reprogramming. *Cell Death Dis*, 13(5), 501. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04917-3>

- 59) Ramírez Agudelo, M. E., & Rojas López, M. (2010). La necrosis, un mecanismo regulado de muerte celular. *Iatreia*, 23, 166-177.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000200008&nrm=iso
- 60) Rodríguez-Violante M, C.-A. A., Vargas-Cañas S, Corona T. (2010). Papel de la función mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas. *Archivos de Neurociencias*.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26442>
- 61) Ruiz-Delgado GJ, R. S.-S. R. (2005). Un caso de leucemia aguda linfoblástica. *Mediagraphic*, 12.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=1805>
- 62) Sánchez-Vásquez, L., & González-Halphen, D. (2017). TOPOLOGÍA Y FUNCIÓN DE LAS SUBUNIDADES INTRÍNSECAS DE LA MEMBRANA DE LAS F1FO-ATP SINTASA MITOCONDRIALES. *TIP*, 20(2), 29-47.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.recqb.2017.04.004>
- 63) Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., & Longacre, M. (2013). Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci*, 14(10), 21087-21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>
- 64) Signes, A., & Fernandez-Vizarra, E. (2018). Assembly of mammalian oxidative phosphorylation complexes I-V and supercomplexes. *Essays Biochem*, 62(3), 255-270.
<https://doi.org/10.1042/EBC20170098>
- 65) Sohn, Y. B., Kim, S. J., Park, S. W., Kim, S. H., Cho, S. Y., Lee, S. H., Yoo, K. H., Sung, K. W., Chung, J. H., Koo, H. H., & Jin, D. K. (2011). The metabolic syndrome and body composition

- in childhood cancer survivors. *Korean J Pediatr*, 54(6), 253-259.
<https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.6.253>
- 66) Su, D. M., Zhang, Q., Wang, X., He, P., Zhu, Y. J., Zhao, J., Rennert, O. M., & Su, Y. A. (2009). Two types of human malignant melanoma cell lines revealed by expression patterns of mitochondrial and survival-apoptosis genes: implications for malignant melanoma therapy. *Mol Cancer Ther*, 8(5), 1292-1304.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-08-1030>
- 67) Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*, 7(6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
- 68) Thomadaki, H., & Scorilas, A. (2006). BCL2 family of apoptosis-related genes: functions and clinical implications in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 43(1), 1-67.
<https://doi.org/10.1080/10408360500295626>
- 69) Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324(5930), 1029-1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
- 70) Viada Pupo, E., Gómez Robles, L., & Campaña Marrero, I. R. (2017). Estrés oxidativo. 2017, 21(1).
<http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2173/985>
- 71) Wang, M., Zhao, J., Zhang, L., Wei, F., Lian, Y., Wu, Y., Gong, Z., Zhang, S., Zhou, J., Cao, K., Li, X., Xiong, W., Li, G., Zeng, Z., & Guo, C. (2017). Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer*, 8(5), 761-773.
<https://doi.org/10.7150/jca.17648>
- 72) Zhang, S., Hulver, M. W., McMillan, R. P., Cline, M. A., & Gilbert, E. R. (2014). The pivotal role of pyruvate dehydrogenase

kinases in metabolic flexibility. *Nutr Metab (Lond)*, 11(1), 10.
<https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-10>