



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



Doktora Tezi

**PRİSTİMERİNİN SERVİKAL KANSER HÜCRE HATLARINDA
HÜCRE ÖLÜM YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
BİYOİNFORMATİK ARAÇLAR ile DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe Müge ALDIRAN

Biyoloji Anabilim Dalı

Genel Biyoloji Programı

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatma Gül ÖZCAN**

Temmuz, 2024

İSTANBUL

Bu çalışma, 30.07.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı, Genel Biyoloji Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Fatma Gül ÖZCAN(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Kadir TURAN
Marmara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Ali KARAGÖZ
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Özge ÇELİK
İstanbul Kültür Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi

Doç. Dr. Murat PEKMEZ
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

İntihal Programı Beyanı

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Proje Destekleri

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FDK-2020-36922 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri

Aldıran, A. M. ve Özcan, G., 2024, *Kanserde Hücre Ölüm Yolaklarının Önemi*, Biyolojide Yeni Gelişmeler Işığında Güncel Konular, In: Bilgili, A. (ed.), Bölüm 3, Bidge Yayınları, Ankara, 978-625-372-186-2, 74-118

ÖNSÖZ

Bu doktora tez çalışmasında İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 'Moleküler Kanser Biyolojisi ve Biyoinformatik Araştırma Laboratuvarı' olanakları kullanılmıştır.

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle çalışmalarımı yönlendiren, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, ilgisini, sabrını ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Fatma Gül ÖZCAN' a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Doktora tez çalışmam boyunca benden desteğini esirgemeyen Dr. ATHOUMANI ALI Souandaou' ya teşekkürlerimi sunarım.

Her koşulda yanımda olup benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen değerli annem Serap ŞAHİN, babam Bülent Serdar ŞAHİN, kardeşim Özge ŞAHİN ve eşim Necdet ALDIRAN' a en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2024

Ayşe Müge ALDIRAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--------------------------------------------------------------------|----------|
| ÖNSÖZ | iv |
| İÇİNDEKİLER..... | v |
| ŞEKİL LİSTESİ | ix |
| TABLO LİSTESİ..... | xiv |
| SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ | xv |
| ÖZET | xix |
| SUMMARY | xxi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL KISIMLAR..... | 4 |
| 2.1. KANSER | 4 |
| 2.1.1. Servikal Kanser ve HPV | 6 |
| 2.1.2. Hücre Siklusunun Kontrol Noktaları ve Kanser Genetiği | 8 |
| 2.2. HÜCRE ÖLÜM YOLAKLARI | 12 |
| 2.2.1. Apoptoz | 13 |
| 2.2.1.1. Apoptoz Morfolojisi | 14 |
| 2.2.1.2. Apoptozun İndüklenmesi | 15 |
| 2.2.1.3. İntrinsik Yolak..... | 16 |
| 2.2.1.4. Ekstrinsik Yolak | 17 |
| 2.2.1.5. Endoplazmik Retikulum Aracılı Yolak | 17 |
| 2.2.1.6. PERK Sinyal Yolağı..... | 18 |
| 2.2.1.7. ATF6 Sinyal Yolağı..... | 18 |
| 2.2.1.8. IRE-1 Sinyal Yolağı | 18 |
| 2.2.1.9. Apoptozda Bcl 2 Ailesinin Rolü | 20 |
| 2.2.1.10. Apoptozda p53' ün Rolü | 21 |
| 2.2.1.11. Apoptozda Kaspaz Aktivitesi..... | 23 |
| 2.2.2. Anokis | 24 |
| 2.2.3. Otofaji..... | 27 |
| 2.2.4. Entoz..... | 28 |
| 2.2.5. Mitoptoz | 29 |
| 2.2.6. Ferroptoz..... | 29 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.7. Piroptoz..... | 29 |
| 2.2.8. Nekroptoz | 31 |
| 2.2.9. Paraptoz | 33 |
| 2.2.10. Methuosis | 34 |
| 2.2.11. Parthanatos | 35 |
| 2.2.12. NETosis | 36 |
| 2.2.13. Programsız Hücre Ölümü: Nekroz | 36 |
| 2.3. HÜCRESEL SİNYAL YOLAKLARI | 37 |
| 2.3.1. MAPK Sinyal Yolağı | 37 |
| 2.3.2. FoxO Sinyal Yolağı..... | 39 |
| 2.3.3. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolağı..... | 40 |
| 2.3.4. TNF Sinyal Yolağı | 41 |
| 2.4. PRİSTİMERİN..... | 42 |
| 2.4.1. Pristimerinin Apoptotik Etkisi..... | 43 |
| 2.4.2. Pristimerinin Hücre Siklusuna Etkisi | 44 |
| 3. MALZEME VE YÖNTEM..... | 46 |
| 3.1. HÜCRE KÜLTÜRÜNÜN OPTİMİZASYONU..... | 46 |
| 3.2. HÜCRE HATLARININ PASAJ İŞLEMİ | 46 |
| 3.3. HÜCRELERİN EKİM İŞLEMİ..... | 47 |
| 3.4. PRİSTİMERİN DOZLARININ HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI | 47 |
| 3.5. SİTOTOKSİSİTE ANALİZLERİ..... | 47 |
| 3.5.1. Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi | 47 |
| 3.5.2. Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi | 48 |
| 3.6. TERAPÖTİK İNDEKS | 49 |
| 3.7. MOLEKÜLER ANALİZLER..... | 50 |
| 3.7.1. RNA Düzeyinin Belirlenmesi..... | 50 |
| 3.7.2. RNA İzolasyonu | 50 |
| 3.7.2.1. Total RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması | 50 |
| 3.7.3. Biyoinformatik Analizler: RNA Sekanslama | 51 |
| 3.7.3.1. Sekanslama Kütüphanesinin Oluşturulması | 51 |
| 3.7.3.2. Veri Analizi ve Kalite Kontrolü | 51 |
| 3.7.3.3. Veri Normalleştirme ve Diferansiyel Analizi..... | 52 |
| 3.7.3.4. Yolak Zenginleştirme Analizi..... | 53 |
| 3.7.3.5. Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) Zenginleştirme Analizi Yolakları | 53 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.7.3.6. <i>Protein-Protein Etkileşimleri</i> | 53 |
| 3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME | 53 |
| 4. BULGULAR | 54 |
| 4.1. SİTOTOKSİSİTE ANALİZLERİ..... | 54 |
| 4.1.1. Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi Verileri..... | 54 |
| 4.1.1.1. <i>HeLa Hücre Hattı</i> | 54 |
| 4.1.1.2. <i>C-4 I Hücre Hattı</i> | 55 |
| 4.1.2. Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi Verileri..... | 57 |
| 4.1.2.1. <i>HeLa Hücre Hattı</i> | 57 |
| 4.1.2.2. <i>C-4 I Hücre Hattı</i> | 58 |
| 4.1.3. Pristimerinin IC ₇₀ Dozunun Belirlenmesi | 60 |
| 4.1.3.1. <i>HeLa Hücre Hattı</i> | 60 |
| 4.1.3.2. <i>C-4 I Hücre Hattı</i> | 61 |
| 4.2. TERAPÖTİK İNDEKS VERİLERİ..... | 63 |
| 4.3. MOLEKÜLER ANALİZLER..... | 64 |
| 4.3.1. RNA'ların Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi..... | 64 |
| 4.3.2. Biyoinformatik Analiz: RNA Sekanslamasının Genel Değerlendirilmesi..... | 65 |
| 4.3.3. Örneklerin Pearson Korelasyon Katsayısı (PCC) Analizi..... | 65 |
| 4.3.4. PCA Analizi..... | 66 |
| 4.3.5. Boxplot | 67 |
| 4.3.6. Diferansiyel Ekspresyon Gen (DEG) Analizi | 68 |
| 4.3.7. Venn Diyagramı | 70 |
| 4.3.8. Kümeleme Analizi..... | 71 |
| 4.3.9. KEGG Genel Yolak Analizi..... | 72 |
| 4.3.9.1. <i>HeLa Hücre Hattı</i> | 75 |
| 4.3.9.2. <i>C-4 I Hücre Hattı</i> | 75 |
| 4.3.10. KDA Analizi..... | 76 |
| 4.3.11. Hücre Ölümü ile İlişkili Sinyal Yolaklarının Analizi..... | 77 |
| 4.3.11.1. <i>Protein-Protein Etkileşimleri</i> | 77 |
| 4.3.11.2. <i>KEGG Genel Yolak Analizi</i> | 80 |
| 4.3.12. Pristimerinin HeLa ve C-4 I Hücre Hatlarında İndüklediği Hücre Ölüm Yolakları | 93 |
| 4.3.12.1. <i>HeLa Kontrol/HeLa IC₇₀</i> | 95 |
| 4.3.12.2. <i>C-4 I Kontrol/C-4 I IC₇₀</i> | 98 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 102 |

| | |
|-------------------------------------------------|------------|
| KAYNAKLAR | 120 |
| EKLER | 142 |
| Ek 1. RNA Sekanslamada İfade Edilen Genler..... | 142 |
| ÖZGEÇMİŞ | 231 |



ŞEKİL LİSTESİ

| | Sayfa No |
|----------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 2.1: Kanser hücrelerinde metastaz..... | 5 |
| Şekil 2.2: Kanser hücrelerinin özellikleri..... | 6 |
| Şekil 2.3: İnsan papilloma virüsü | 7 |
| Şekil 2.4: E6 ve E7 proteinlerinin kanserleşmedeki rolü | 8 |
| Şekil 2.5: Hücre siklusunda siklin ve CDK aktivitesi | 9 |
| Şekil 2.6: Hücre siklusunda INK ve Cip/Kip ailesi..... | 10 |
| Şekil 2.7: Hücre siklusunda ATM/CHK2 ve ATR/CHK1 yolları..... | 11 |
| Şekil 2.8: Hücre ölüm yolları..... | 13 |
| Şekil 2.9: Apoptoz morfolojisi | 15 |
| Şekil 2.10: Apoptozda intrinsik ve ekstrinsik yolak..... | 16 |
| Şekil 2.11: PERK, ATF, IRE-1 yolağı aracılı apoptoz..... | 19 |
| Şekil 2.12: Endoplazmik retikulum stresi aracılı apoptoz | 20 |
| Şekil 2.13: p53' ün etkilediğı mekanizmalar..... | 22 |
| Şekil 2.14: p53' ün apoptozdaki rolü | 23 |
| Şekil 2.15: Fonksiyonel kaspaz çeşitleri | 24 |
| Şekil 2.16: Anoikis mekanizması | 26 |
| Şekil 2.17: Otofaji morfolojisi..... | 27 |
| Şekil 2.18: Otofaji yolları | 28 |
| Şekil 2.19: Piroptoz mekanizması | 30 |
| Şekil 2.20: Apoptoz ve nekroptoz mekanizmaları..... | 32 |
| Şekil 2.21: Paraptosis mekanizması | 33 |
| Şekil 2.22: Methuosis mekanizması | 34 |
| Şekil 2.23: Parthanatos, apoptoz ve nekroz mekanizmaları | 35 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.24: Apoptoz ve nekroz morfolojilerinin karşılaştırılması | 37 |
| Şekil 2.25: Pristimerinin hücrede indüklediği yollar ve etkileri | 43 |
| Şekil 2.26: Pristimerinin hücresel süreçlere etkisi ve indüklediği ölüm yollarının mekanizması | 45 |
| Şekil 4.1: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri..... | 55 |
| Şekil 4.2: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin % inhibisyon değerleri..... | 56 |
| Şekil 4.3: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri..... | 58 |
| Şekil 4.4: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin % inhibisyon değerleri..... | 59 |
| Şekil 4.5: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri ve IC ₇₀ dozunun saptanması..... | 60 |
| Şekil 4.6: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri ve IC ₇₀ dozunun saptanması..... | 61 |
| Şekil 4.7: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin % inhibisyon değerleri ve IC ₇₀ dozunun saptanması..... | 62 |
| Şekil 4.8: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin % inhibisyon değerleri ve IC ₇₀ dozunun saptanması..... | 63 |
| Şekil 4.9: İzole edilen RNA' ların ölçüm ve jel elektroforez görüntüleri..... | 64 |
| Şekil 4.10: Örnekler arasındaki pearson korelasyon katsayısı değerleri | 66 |
| Şekil 4.11: PCA analiz şeması..... | 67 |
| Şekil 4.12: Box Plot grafiği..... | 68 |
| Şekil 4.13: Pristimerinin IC ₇₀ dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa ve C-4 I hücre hatlarında ifade edilen genlerdeki değişiklikler ve volcano plot şeması..... | 70 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.14: Pristimerin IC ₇₀ dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa ve C-4 I hücre hatlarında ifade edilen genler arasındaki benzerlik ve farklılıklar..... | 71 |
| Şekil 4.15: DEG gruplarının karşılaştırılmalı kümeleme analizi..... | 72 |
| Şekil 4.16: KEGG ana grupları: HeLa IC ₇₀ /HeLa Kontrol..... | 73 |
| Şekil 4.17: KEGG ana grupları: C-4 I IC ₇₀ /C-4 I Kontrol..... | 74 |
| Şekil 4.18: Pristimerinin IC ₇₀ dozu uygulanan HeLa hücre hattında ifade edilen genlerin KEGG fonksiyonel yolları..... | 75 |
| Şekil 4.19: Pristimerinin IC ₇₀ dozu uygulanan C-4 I hücre hattında ifade edilen genlerin KEGG fonksiyonel yolları..... | 76 |
| Şekil 4.20: HeLa Kontrol/HeLa IC ₇₀ ve C-4 I Kontrol/C-4 I IC ₇₀ deney gruplarının KDA analizi | 77 |
| Şekil 4.21: HeLa Kontrol/HeLa IC ₇₀ grubunda MAPK, PI3K-AKT ve mTOR sinyal yollarının PPI ağları..... | 78 |
| Şekil 4.22: HeLa Kontrol/HeLa IC ₇₀ grubunda FoxO, TNF ve p53 sinyal yollarının PPI ağları..... | 78 |
| Şekil 4.23: C-4 I Kontrol/C-4 I IC ₇₀ grubunda MAPK, TNF ve PI3K- AKT sinyal yollarının PPI ağları..... | 79 |
| Şekil 4.24: C-4 I Kontrol/C-4 I IC ₇₀ grubunda FoxO ve p53 sinyal yollarının PPI ağları | 80 |
| Şekil 4.25: HeLa Kontrol/ HeLa IC ₇₀ grubunda MAPK sinyal yolağının KEGG haritası..... | 81 |
| Şekil 4.26: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC ₇₀ grubunda MAPK sinyal yolağının KEGG haritası..... | 82 |
| Şekil 4.27: HeLa Kontrol/ HeLa IC ₇₀ grubunda PI3K-AKT sinyal yolağının KEGG haritası..... | 83 |
| Şekil 4.28: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC ₇₀ grubunda PI3K-AKT sinyal yolağının KEGG haritası..... | 84 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 4.29: HeLa Kontrol/ HeLa IC ₇₀ grubunda TNF sinyal yolağının KEGG haritası..... | 85 |
| Şekil 4.30: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC ₇₀ grubunda TNF sinyal yolağının KEGG haritası..... | 86 |
| Şekil 4.31: HeLa Kontrol/ HeLa IC ₇₀ grubunda FoxO sinyal yolağının KEGG haritası..... | 87 |
| Şekil 4.32: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC ₇₀ grubunda FoxO sinyal yolağının KEGG haritası..... | 88 |
| Şekil 4.33: HeLa Kontrol/ HeLa IC ₇₀ grubunda p53 sinyal yolağının KEGG haritası..... | 89 |
| Şekil 4.34: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC ₇₀ grubunda p53 sinyal yolağının KEGG haritası..... | 90 |
| Şekil 4.35: HeLa Kontrol/ HeLa IC ₇₀ grubunda mTOR sinyal yolağının KEGG haritası..... | 91 |
| Şekil 4.36: HeLa Kontrol/ HeLa IC ₇₀ grubunda hücre siklusunun KEGG haritası..... | 92 |
| Şekil 4.37: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC ₇₀ grubunda hücre siklusunun KEGG haritası..... | 93 |
| Şekil 4.38: Pristimerinin IC ₇₀ dozu uygulanan HeLa hücrelerinde meydana gelen (A) apoptoz ve (B) nekroptoz ölüm tiplerinin PPI ağları..... | 96 |
| Şekil 4.39: HeLa Kontrol/HeLa IC ₇₀ grubunda (A) apoptoz ve (B) nekroptozun kümeleme analizleri..... | 96 |
| Şekil 4.40: Pristimerinin IC ₇₀ dozunun HeLa hücre hattında indüklediği apoptozun Kegg yolak haritası..... | 97 |
| Şekil 4.41: Pristimerinin IC ₇₀ dozunun HeLa hücre hattında indüklediği nekroptozun Kegg yolak haritası | 98 |
| Şekil 4.42: Pristimerinin IC ₇₀ dozu uygulanan C-4 I hücrelerinde meydana gelen (A) apoptoz ve (B) nekroptoz ölüm tiplerinin PPI ağları | 99 |
| Şekil 4.43: C-4 I Kontrol/C-4 I IC ₇₀ grubunda (A) apoptoz ve (B) nekroptozun kümeleme analizleri | 99 |
| Şekil 4.44: Pristimerinin IC ₇₀ dozunun C-4 I hücre hattında indüklediği apoptozun Kegg yolak haritası | 100 |

Şekil 4.45: Pristimerinin IC₇₀ dozunun C-4 I hücre hattında indüklediği nekrotozun Kegg yolak haritası..... 101



TABLO LİSTESİ

| | Sayfa No |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tablo 4.1: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin absorbens değerleri..... | 54 |
| Tablo 4.2: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin absorbens değerleri..... | 56 |
| Tablo 4.3: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücre hatlarının absorbens değerleri..... | 57 |
| Tablo 4.4: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücre hatlarının absorbens değerleri..... | 59 |
| Tablo 4.5: Kontrol ve deney gruplarına göre örneklerin kodlanması..... | 65 |
| Tablo 4.6: Kontrol ve deney gruplarında ifade edilen gen sayıları..... | 69 |
| Tablo 4.7: Pristimerinin IC ₇₀ dozunun HeLa hücre hatlarında indüklediği ölüm yolakları ve ifade edilen genler..... | 94 |
| Tablo 4.8: Pristimerinin IC ₇₀ dozunun C-4 I hücre hatlarında indüklediği ölüm yolakları ve ifade edilen genler..... | 95 |

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

| Simgeler | Açıklama |
|------------------------|---------------------|
| μg | : Mikrogram |
| μl | : Mikrolitre |
| μM | : Mikromolar |
| Ca | : Kalsiyum |
| cm^2 | : Santimetre kare |
| CO_2 | : Karbondioksit |
| H_2O_2 | : Hidrojen peroksit |
| ml | : Mililitre |
| mM | : Milimolar |
| Na | : Sodyum |
| NaHCO_3 | : Sodyum bikarbonat |
| nm | : Nanometre |
| O_2 | : Singlet oksijen |
| $^\circ\text{C}$ | : Santigrat derece |

| Kısaltmalar | Açıklama |
|--------------------|-------------------------------------------------|
| AIF | : Apoptoz indükleyici faktör |
| AKT | : Protein kinaz B |
| APAF | : Apoptotik proteaz aktive edici faktör |
| ATF6 | : Aktive edici transkripsiyon faktörü 6 |
| ATM | : Ataksia telenjiektazi proteini |
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| ATR | : Ataksiya telenjiektazi- Rad3 ilişkili protein |
| ATRIP | : ATR ile etkileşen protein |
| CARD | : Kaspaz alım bölgesi |
| CDK | : Siklin bağımlı kinaz |
| CDKI | : Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri |

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| cDNA | : Tamamlayıcı DNA |
| CHK | : Kontrol noktası kinaz |
| Ciap | : Hüresel apoptoz inhibitör proteini |
| DAPI | : 4',6-diamidino-2-fenilindol |
| DAPk | : Ölümle ilişkili protein kinaz |
| DD | : Ölüm bölgesi |
| DED | : Ölüm efektör domaini |
| DEG | : Diferansiyel ekspresyon gen |
| DISC | : Ölümü İndükleyen Sinyal Kompleksi |
| DK | : Dakika |
| DMSO | : Dimetil sülfoksit |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| DR | : Ölüm yanıtı |
| ER | : Endoplazmik retikulum |
| ERK | : Hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz |
| FADD | : Fas ile ilişkili ölüm alanı |
| FasL | : Fas ligandı |
| FBS | : Fetal sığır serumu |
| FDR | : Yanlış keşik oranı |
| Fox | : Forkhead Box |
| GSDM | : Gasdermin |
| HDAC | : Histon deasetilaz |
| HPV | : İnsan papilloma virüsü |
| HRR | : Homolog rekombinasyon onarımı |
| IAP | : Apoptoz inhibitörü |
| IC | : İnhibitör konsantrasyonu |
| IGF | : İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| JNK | : c-Jun N-terminal kinaz |
| KDA | : Anahtar sürücü analizi |
| KEGG | : Genler ve Genomlar Ansiklopedisi |
| LDH | : Laktat Dehidrogenaz Enzimi |
| MADD | : Mitojenle aktifleşen ölüm bölgesi |
| MAPK | : Mitojenle aktifleşen protein kinaz |
| MEM | : Minimum esansiyel besiyeri |

| | |
|----------------|--------------------------------------------------------------|
| MKP | : Mitojenle aktifleşen protein kinaz fosfataz |
| MMP | : Matris metaloproteinaz |
| mRNA | : Mesajcı RNA |
| MTT | : Mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesi |
| NAD | : Nikotinamid adenin dinükleotid |
| NETs | : Nötrofil ekstrasellüler tuzakları |
| NF-κB | : Nükleer Faktör-Kappa B |
| NHEJ | : Homolog olmayan son birleşme |
| OMM | : Dış mitokondriyal membran |
| PARP | : Poli(ADP-riboz) polimeraz |
| PCA | : Temel bileşen analizi |
| PCC | : Pearson korelasyon katsayısı |
| PCR | : Polimeraz zincir reaksiyonu |
| PERK | : PKR-benzeri endoplazmik retikulum kinaz |
| PI3K | : Fosfatidilinozitol 3-kinaz |
| PPI | : Protein-protein etkileşimi |
| pRb | : Retinoblastoma |
| PS | : Fosfatidilserin |
| RAIDD | : Ölüm alanı içeren RIP-ilişkili ICH-1/CED-3 benzeri protein |
| RHD | : Rel homoloji bölgesi |
| RIP | : Reseptör etkileşimli protein |
| RIPK | : Reseptör etkileşimli protein kinaz |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| RNA-seq | : RNA sekanslama |
| ROS | : Reaktif oksijen türleri |
| RPM | : Dakika başına devir |
| RTK | : Reseptör tirozin kinaz |
| SAPK | : Stresle aktive olan protein kinaz |
| TI | : Terapötik İndeks |
| TLR | : Toll-benzeri reseptör |
| TNF | : Tümör nekroz faktörü |
| TNFR1 | : TNF tip 1 reseptörü |
| TRADD | : TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı |
| TRAF | : TNF reseptörü ile ilişkili faktör 2 |

TRAIL : Tumor nekroz faktörü ile ilişkili apoptozu indükleyen ligandı
UPR : Katlanmamış protein yanıtı
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

PRİSTİMERİNİN SERVİKAL KANSER HÜCRE HATLARINDA HÜCRE ÖLÜM YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN BİYOİNFORMATİK ARAÇLAR ile DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Ayşe Müge ALDIRAN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Fatma Gül ÖZCAN

Kanser, günümüzde en sık rastlanılan hastalıklardan biri olup çevresel ve kalıtsal faktörlerle tetiklenebilmektedir. Mutajenler, kimyasallar, virüsler, radyasyon, genetik faktörler sebebiyle meydana gelebilen kanser; radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi müdahale ile tedavi edilebilmektedir.

Günümüzde, terapötik etkisi olan doğal bileşiklerin kanser tedavisinde kullanımı ön plana çıkmaktadır. Doğal bileşiklerin, kanser tedavisi sırasında meydana gelen yan etkileri minimuma indirmesi ve kanser hücrelerinin tedaviye duyarlılığını artırması terapötik açıdan umut verici olmaktadır.

Celastraceae ve Hippocrateaceae ailelerinin farklı çeşitlerinden üretilen bir kinonmetit triterpenoid olan pristimerinin, çeşitli kanser hücre hatlarında antiproliferatif, sitotoksik ve apoptotik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda pristimerinin insan servikal kanseri kökenli HeLa ve C-4 I hücre hatlarında oluşturduğu sitotoksikite ve indüklediği ölüm yollarının moleküler mekanizmasında rol oynayan molekül ya da molekül gruplarının biyoinformatik araçlar ile araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda pristimerinin 6 farklı dozu (9 µM, 12 µM, 15 µM, 20 µM, 25 µM, 30 µM) insan servikal kanseri kökenli HeLa ve C-4 I hücre hatlarına 24 saat süre ile uygulanmıştır. Pristimerinin hücre hatlarında meydana getirdiği sitotoksik etkinin ve IC₇₀ dozunun belirlenebilmesi için Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi (MTT) ve Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi (LDH) analizleri kullanılmıştır. Pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa ve C- 4 I hücre hatlarında indüklediği hücre ölüm yolları ve bu yollarda rol oynayan moleküller mRNA sekanslama biyoinformatik analizler ile değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda pristimerinin farklı dozlarının HeLa ve C-4 I hücre hatlarında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) sitotoksik bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Biyoinformatik analizler neticesinde pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa ve C-4 I hücre hatlarında MAPK, FoxO, TNF, PI3K-AKT, p53 yolları; ilaveten HeLa hücre hattında mTOR yolu ile apoptoz ve nekroptozu indüklediği tespit edilmiştir. Pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa hücre hattında TNF, kaspaz 8 ve kaspaz 10 aktivitesi ile ekstrinsik apoptoz; C-4 I hücre hattında kaspaz 12, JNK, CHOP, IRE1 aktivitesi ile endoplazmik retikulum aracılı apoptozu regüle ettiği ortaya konmuştur. Ayrıca, pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa hücre hattında FADD, TNF α , RIPK1, RIPK3, MLKL; C-4 I hücre hattında TNF α , MLKL, CYLD genleri aracılığı ile nekroptozu indüklediği gösterilmiştir. Buna ek olarak, HeLa ve C-4 I hücre hatlarında DNA hasarı ve hücre siklusunun blokajının meydana geldiği belirlenmiştir. Duyarlılık seviyeleri farklı olan insan servikal kanseri kökenli hücre hatları ile gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, pristimerinin çeşitli yollar ile farklı hücre ölüm yollarını teşvik etmiş olması tedavi açısından önemli farklılıkların göz önünde bulundurulması gerekliliğini göstermektedir. Çalışmamızda vardığımız sonuçlar ileride yapılması gerekli olan *in vivo* ve prelinik araştırmaların sonuçları ile beraber pristimerinin servikal kanseri tedavisi için literatürde ilk olacak umut vaat eden doğal bir bileşik olduğunu ortaya koymuştur.

Temmuz 2024, 253 sayfa.

Anahtar kelimeler: Biyoinformatik, Apoptoz, Nekroptoz, Sitotoksik, Servikal

SUMMARY

EVALUATION of the EFFECTS of PRISTIMERIN on CELL DEATH PATHWAYS in CERVICAL CANCER CELL LINES USING BIOINFORMATICS TOOLS

Ph.D. THESIS

Ayşe Müge ALDIRAN

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Sciences

Department of Biology

Supervisor : Prof. Dr. Fatma Gül ÖZCAN

Cancer, one of the most common diseases today, can be triggered by environmental and hereditary factors. Mutagens, chemicals, viruses, radiation, and genetic factors can lead to cancer, which can be treated with radiotherapy, chemotherapy, and surgical operation.

In recent times, the use of therapeutic natural compounds in cancer treatment has come to the forefront. Natural compounds are promising therapeutically due to their ability to minimize side effects during cancer treatment and increase the sensitivity of cancer cells to therapy.

Pristimerin, a quinonemethide triterpenoid derived from various species of the Celastraceae and Hippocrateaceae families, is known to have antiproliferative, cytotoxic, and apoptotic effects on various cancer cell lines. In this context, our study aims to investigate the cytotoxicity induced by pristimerin and the molecular mechanisms of the death pathways involved in human cervical cancer-derived HeLa and C-4 I cell lines using bioinformatics tools.

In our study, six different doses of pristimerin (9 μ M, 12 μ M, 15 μ M, 20 μ M, 25 μ M, 30 μ M) were applied to human cervical cancer-derived HeLa and C-4 I cell lines for 24 hours. To determine the cytotoxic effect of pristimerin on the cell lines and its IC₇₀ dose, Mitochondrial Dehydrogenase Enzyme Activity (MTT) and Lactate Dehydrogenase Enzyme Activity (LDH) assays were used. The cell death pathways and the molecules involved in these pathways induced by the IC₇₀ dose of pristimerin in HeLa and C-4 I cell lines were evaluated using mRNA sequencing bioinformatics analyses.

As a result, our study determined that different doses of pristimerin have a statistically significant ($p < 0.05$) cytotoxic effect on HeLa and C-4 I cell lines. Bioinformatics analyses revealed that the IC₇₀ dose of pristimerin induces the MAPK, FoxO, TNF, PI3K-AKT, and p53 pathways in HeLa and C-4 I cell lines; additionally, in HeLa cell lines, it induces the mTOR pathway along with apoptosis and necroptosis. It was found that the IC₇₀ dose of pristimerin regulates extrinsic apoptosis in HeLa cell lines through TNF, caspase 8, and caspase 10 activity, and endoplasmic reticulum-mediated apoptosis in C-4 I cell lines through caspase 12, JNK, CHOP, and IRE1 activity. Furthermore, it was shown that the IC₇₀ dose of pristimerin induces necroptosis via FADD, TNF α , RIPK1, RIPK3, MLKL in HeLa cell lines, and via TNF α , MLKL, CYLD genes in C-4 I cell lines. Additionally, DNA damage and cell cycle blockade were observed in both HeLa and C-4 I cell lines. This study, conducted with human cervical cancer-derived cell lines with different sensitivity levels, demonstrates the necessity of considering the significant therapeutic differences that pristimerin promotes various cell death pathways through different pathways. The results of our study, together with the outcomes of future necessary in vivo and preclinical studies, reveal that pristimerin is a promising natural compound for cervical cancer treatment, marking a first in the literature.

July 2024, 253 pages.

Keywords: Bioinformatics, Apoptosis, Necroptosis, Cytotoxic, Cervical

1. GİRİŞ

Çok hücreli canlılar homeostazisini koruyabilmek için mitoz, farklılaşma, hücre ölümü gibi süreçlerden geçmektedirler. Canlılarda iç dengenin stabilizasyonu ve yaşamsal süreçlerin hatasız gerçekleşebilmesi için her gün binlerce hücre ölümü gerçekleşirken çeşitli hastalıklarda bu mekanizma bozulmuş durumdadır (Chiong ve diğ., 2011).

Hücre ölümleri, programlı ve programsız olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Programlı hücre ölümleri içerisinde en iyi karakterize edileni apoptoz olup programsız hücre ölüm biçimi ise nekroz olarak adlandırılmaktadır (Ishikawa ve diğ., 2015). Programlı hücre ölümlerinde inflamasyon görülmeyip hücre içeriği hücreler arası boşluğa dağılmamaktadır. Programsız hücre ölümünde ise inflamasyon söz konusudur (Malireddi ve diğ., 2019). Ayrıca, bazı programlı hücre ölüm çeşitlerinde kaspaz yollarının aktivasyonu mevcuttur. Hücrede zar bütünlüğünün kaybı, nukleusun parçalanması ve atıkların fagositozla yok edilmesi hücre ölümlerinin bazı belirteçleridir. (Del Re ve diğ., 2019; Medina ve diğ., 2020; Chen ve diğ., 2019). Yapılan çalışmalar sonucunda; hücre ölümlerinin oldukça karmaşık sinyal yolları, ifadesi artmış çeşitli genler ve birbiriyle bağlantılı, iç içe geçmiş mekanizmalar içerdiği belirlenmiştir.

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasıyla karakterize olan bir hastalık grubu olup çevresel ve genetik faktörlerle indüklenebilmektedir (Mendoza-Almanza ve diğ.,2020). Dünyadaki ölüm sebepleri içerisinde ikinci sırada yer alan kanser, uzun zamandır medikal ve genetik çalışmaların merkezi olmaktadır (Brisson ve diğ., 2019).

Günümüzde servikal kanser, tanılama ve kitlesel aşılama uygulamalarına rağmen dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Servikal kanser, kadınlar arasında en sık rastlanan dördüncü malignitedir (Brisson ve diğ., 2020; Koliopoulos ve diğ., 2017). Servikal kanser vakalarının neredeyse tümü insan papilloma virüsü (HPV) kaynaklıdır. HPV, çok sayıda alt tür içeren papillomavirüs familyasına dahildir. HPV tarafından kodlanan E6 ve E7 proteinleri proliferasyonu indüklemekte ve apoptozu inhibe etmektedir (Isidean ve diğ., 2016; Arbyn ve diğ., 2020).

Çeşitli kanser tiplerine özgü gen ve molekül düzeyinde ortaya konabilen mekanizmalar, kanserin potansiyel tanı ve tedavisi konusunda oldukça başarılı sonuçlar vermektedir (Canfell ve diğ., 2020). Bu nedenle, kanser hücrelerinde ölüm yollarının moleküler mekanizmasındaki değişikliklerin aydınlatılması önem teşkil etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün paylaştığı verilere göre gerekli önlemler alınmazsa, 2030 yılında 22 milyon yeni kanser vakasının ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, kanser tedavisi için yeni sentezlenen maddelerin ve bitki ekstresi gibi doğal bileşiklerin hücre ölüm yolları üzerindeki etkilerinin araştırılması umut vaat etmektedir (Zhang ve diğ.,2018).

Pristimerin, Celastraceae ve Hippocrateaceae familyasına ait anti-inflamatuar, anti-anjiyogenik, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-fungal ve anti-tümör etkilere sahip bir triterpenoiddir (Liu ve diğ., 2020). Yapılan son araştırmalar, pristimerinin çeşitli kanser hücre hatlarında antiproliferatif ve sitotoksik etkiler meydana getirdiğini göstermektedir (Avilla ve diğ., 2000). Pristimerin uygulanan kanser hücrelerinin invazyon, göç, anjiyogenez ve metastaz yetenekleri azalmakta, ilaç duyarlılıkları artmaktadır. Pristimerin, temel olarak hücrede serbest oksijen radikali (ROS) birikimine sebep olarak endoplazmik retikulum (ER) stresi meydana getirmektedir (Khan ve diğ., 2021; Jin ve diğ., 2016). Ayrıca, hücrede proapoptotik genlerin ifadesini artırırken anti apoptotik genleri inhibe ederek hücreyi apoptoza teşvik etmektedir. Bunun yanı sıra, pristimerinin siklusu G1 fazında durdurduğu ve otofajik genlerin anlatımını güçlendirdiği de bilinmektedir (Nizer ve diğ., 2021). Bu bağlamda, pristimerinin kanser hücre hatlarında başka hangi yolları indüklediğinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Pristimerinin indüklediği moleküler mekanizma ve yollar, kanser hücrelerinin çoklu ilaç direncini tersine çevirmekte ve çeşitli kemoterapötik ilaçlarla sinerjik etkiler göstermektedir (Murayama ve diğ., 2007; Luo ve diğ., 2005). Günümüzde kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi müdahale uygulanmakta olup bu yöntemler kanser hücrelerinde ilaç direncine ve sağlıklı hücrelerin hasarlanmasına neden olmaktadır. Son yıllarda, ilaç direncinin önlenmesi ve oluşabilecek yan etkinin minimuma indirilmesi gibi nedenlerle kanser tedavisinde pristimerin gibi doğal terapötik bileşiklerin kullanımı ön plana çıkmaktadır (Yan ve diğ., 2020; Zhao ve diğ., 2009).

Bu tez çalışmasında, doğal bir bileşik olan pristimerinin insan servikal kanseri kökenli HeLa ve C-4 I hücre hatlarında oluşturduğu sitotoksik etki araştırılmıştır. Pristimerinin belirlenen dozlarının HeLa ve C-4 I hücre hatlarında oluşturduğu sitotoksik etki Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi (MTT) ve Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi (LDH) analizleri ile incelenmiştir. Ayrıca, pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa ve C-4 I hücre hatlarında indüklediği ölüm yollarının moleküler mekanizmalarında rol oynayan molekül gruplarının gen anlatımları RNA sekanslama biyoinformatik analizler ile belirlenmiştir.

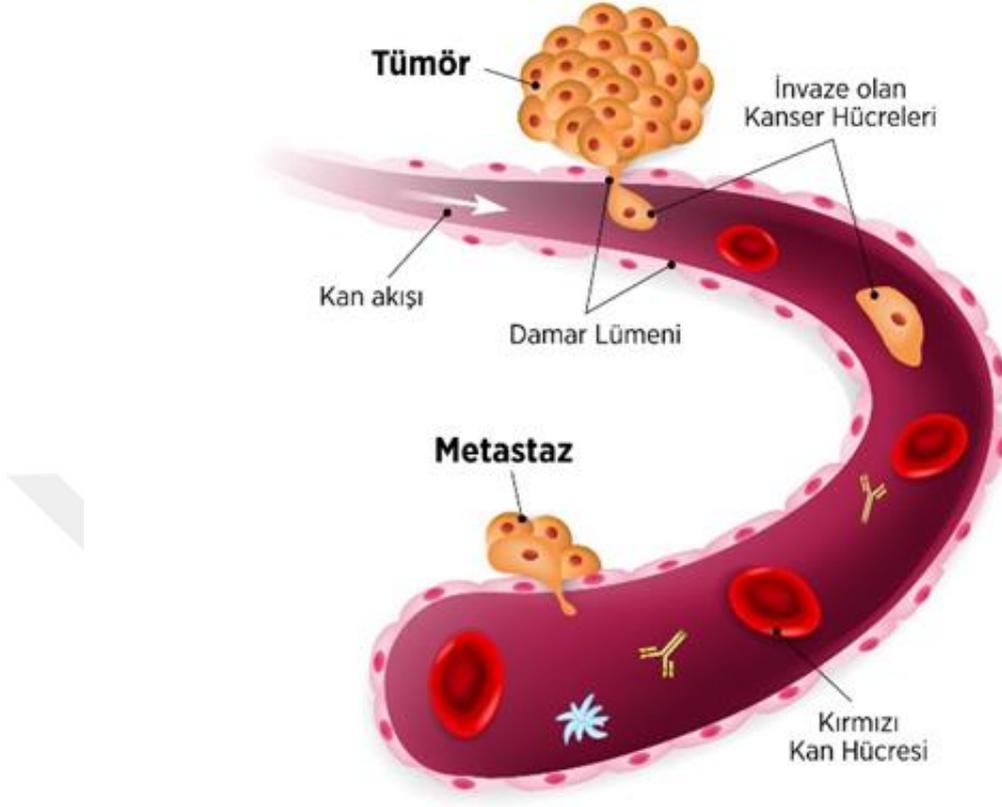


2. GENEL KISIMLAR

2.1. KANSER

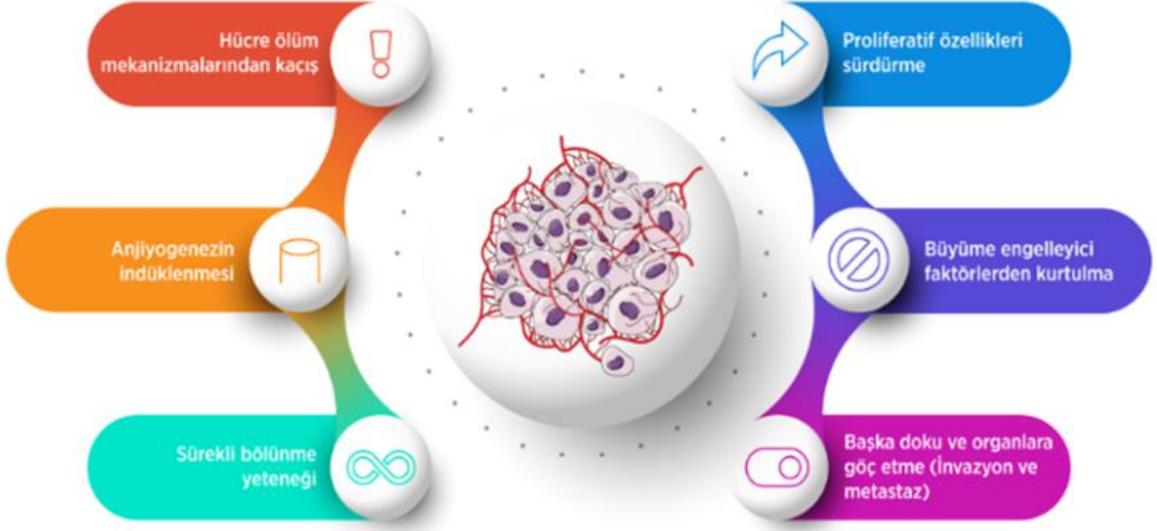
Kanser, doku büyümesinin düzenlenmesindeki hatalardan kaynaklanan bir hastalık olarak tanımlanmakta olup dünyadaki başlıca ölüm nedenlerinden biridir. DNA' da meydana gelen anomaliler kanser oluşumunu tetiklemektedir (Yılmaz, 2018). Kanser, kalıtsal olarak iletilen bir hastalık olmasının yanı sıra mutajenler, kimyasallar, virüsler, radyasyon, serbest radikaller ve replikasyonda meydana gelen hatalar nedeniyle de oluşabilmektedir (Dong ve Xing, 2018). Bunun yanı sıra; sigara kullanımı, beslenme tarzı, çevre kirliliği gibi faktörler de kanseri tetikleyebilmektedir. Çevresel faktörlerin kanseri tetikleme olasılığı genetik faktörlere göre çok daha yüksektir (Lytle ve diğ., 2018). Tümör süpresör genlerdeki hatalar da kanserleşmeye sebep olabilmektedir. Meme, rahim, lösemi gibi kanser türlerinde genetik aktarımın kanser oluşumuna katkısı diğer kanser türlerine göre daha yüksektir.

Hızlı mitoz geçiren kök hücreler, replikasyonla daha fazla genetik aktarım gerçekleştirdiği için kanserleşmenin hedef bölgeleridir. Tümör oluşumu sırasında, neoplastik transformasyon ve neoplastik gelişim gerçekleşmektedir (Moore ve diğ., 2020). Normal bir hücrenin farklılaşarak kanser hücresine dönüşmesi neoplastik transformasyon olarak tanımlanmaktadır. Farklılaşan hücre, yüksek oranda glikoz kullanmaya ve glikolizle ATP üretmeye başlamaktadır (Barker ve diğ., 2009). Neoplastik transformasyonun temel nedeni, DNA eşlenmesi sırasında meydana gelen hatalar ve hücre siklusu kontrol noktalarının işlevini kaybetmesidir. Proto-onkogenler, tümör süpresör genler ve büyümeyi düzenleyen proteinlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda hücre anormal çoğalma yeteneği kazanmaktadır (Şekil 2.1) (Xu ve Goldkorn, 2016).



Şekil 2.1: Kanser hücrelerinde metastaz (Eling ve diğ., 2015)

Kanserleşen hücrede, bölünme esnasında kontrol noktalarından kaçma ve programlı hücre ölümüne uğramama söz konusudur (Ribatti ve diğ., 2020). Kanser hücrelerinin kontakt inhibisyon mekanizmaları ortadan kalkmış olup diğer hücrelerle temas ettiklerinde çoğalmayı sürdürmektedirler (Manz ve diğ., 2016). Bu nedenle, hasarlı hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmakta anjiyogenez yaparak dolaşım yoluyla önce çevre dokulara ardından uzak dokulara yayılım göstermektedir. (Eling ve diğ., 2015). Kanserleşmenin bu aşamasına neoplastik gelişim denmektedir (Şekil 2.2). Bağışıklık sistemi, anormal ve hasarlı hücreleri ortadan kaldırırken kanser hücreleri bu durumdan etkilenmemektedir (Fares ve diğ., 2020).



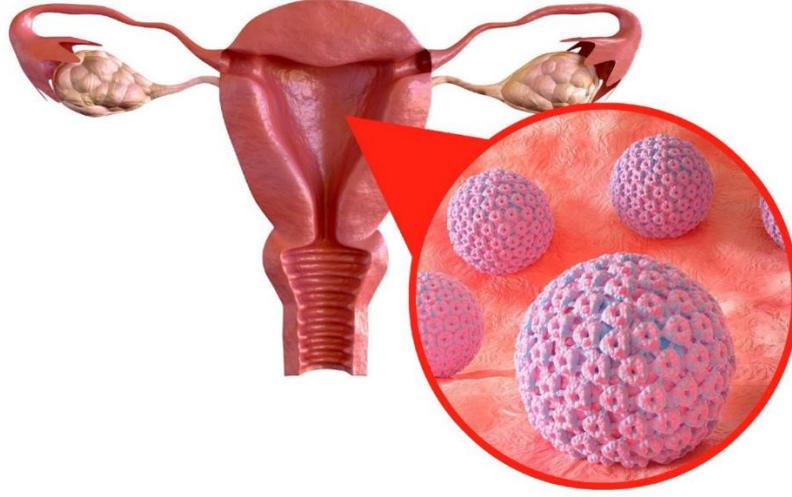
Şekil 2.2: Kanser hüresinin özellikleri (Fares ve diğ., 2020)

2.1.1. Servikal Kanser ve HPV

Servikal (rahim ağzı) kanser, dünyada kadınlarda en çok rastlanan kanser çeşididir. Kadınlarda en sık rastlanan kanser türleri meme, kalın bağırsak ve akciğer kanserinin ardından servikal kanseridir (Bray ve diğ., 2018). Servikal kanseri, çoğunlukla fakir ülkelerde görülmekte olup bunun nedeni kadınların aşı ve tanı imkanlarına ulaşamamasıdır (Willemsen ve Bravo, 2019).

Servikal kanserine neden olan en önemli faktör insan papilloma virüsüdür (HPV). Günümüzde, HPV aşısı ve erken tanılama ile servikal kanserinden korunmak mümkün olup yüksek gelirli ülkelerde servikal kanserine yakalanma ihtimali oldukça azalmaktadır (Cruz-Gregorio ve diğ., 2020).

Günümüzde uygulanan HPV DNA testi yinelenabilir ve objektif bir yöntem olup servikal kanseri için erken tanıya olanak sağlamaktadır. Bu yöntem ile servikal kanseri arasında yüksek bir korelasyon bulunmakta olup hastaların neredeyse tümünde HPV DNA mevcudiyeti görülmektedir (Liu ve diğ., 2020).

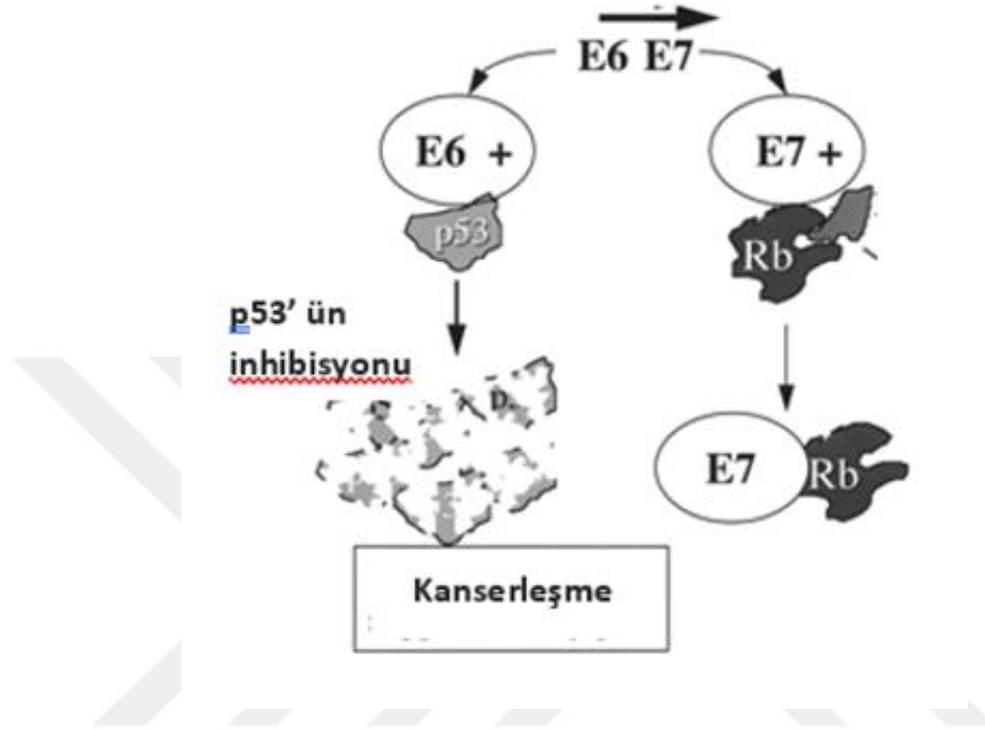


Şekil 2.3: İnsan papilloma virüsü (Yang ve diğ., 2018)

İnsan papilloma virüsü (HPV), papillomaviridae familyasında yer almaktadır. Bu virüsler, protein kılıfla çevrili çift sarmallı DNA içermekte ve 50-55 nm boyutunda olmaktadır (Şekil 2.3) (Graham, 2017). Sınıflandırmaları ise DNA yapısına göre ve keşfedildikleri sıraya göre yapılmaktadır (Mix ve diğ., 2020). Günümüzde, keşfedilen 200'den fazla HPV çeşidi bulunmaktadır. HPV, risk kapasitesine göre üç grupta sınıflandırılmaktadır. Bu gruplar; düşük risk barındıran HPV' ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV' ler (26,53 ve 66) ve yüksek risk barındıran HPV' ler (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) dir (Arbyn ve diğ., 2020; Yang ve diğ., 2018).

HPV, bağışıklık sisteminden etkilenmediği için canlıda çeşitli bozukluklara sebep olmakta ve bu süreçte hücrelerde meydana gelen değişiklikler kanseri tetiklemektedir. HPV yalnız başına servikal kanserine neden olamamakta fakat, enfeksiyon sonucu oluşan hasarlar çeşitli faktörler etkisiyle kanseri tetiklemektedir (Jain ve diğ., 2017). HPV, konakçıyı istila ettiğinde hücrede çeşitli hasarlar oluşmaya başlamaktadır (Kou ve diğ., 2020). Konakçı hücre, DNA tamir mekanizmasıyla bu hasarlardan kaçınmaya çalışmaktadır (Huang ve diğ., 2020). Fakat onkoproteinler olan E6 ve E7, HPV ile ilişkili kanserlerin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. E6 ve E7, konakçı hücrede sırasıyla tümör baskılayıcı pRb ve p53 ile reaksiyona girerek karsinogenezi indüklemektedir (Lanciano ve diğ., 2005). E6, p53'ü ve apoptozu inhibe ederek genomik istikrarsızlığın indüklenmesine ve hücrel mutasyonların

birikmesine neden olmakta ve bu durum, kanserleşme sürecini başlatmaktadır (Şekil 2.4) (Pal ve Kundu, 2020).



Şekil 2.4: E6 ve E7 proteinlerinin kanserleşmedeki rolü (Lanciano ve diğ., 2005)

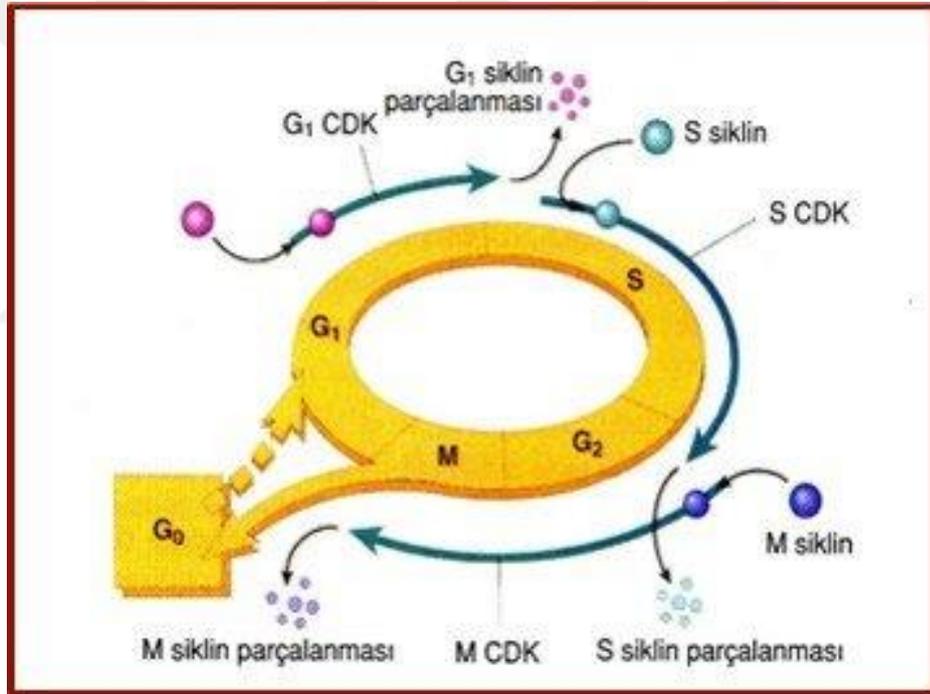
2.1.2. Hücre Siklusunun Kontrol Noktaları ve Kanser Genetiği

Bir hücrenin bölünmeye başlamasından yeni bir hücre oluşana kadar geçen süre hücre siklusu olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, interfaz evresi ve mitotik evreden oluşmaktadır (Sako ve diğ., 2022). İnterfaz evresinde hücre bölünmek için gerekli hazırlıkları yapmaktadır. Bunlar; DNA eşlenmesi, hücrenin yeterli büyüklüğe ulaşması, protein, organel, ATP sentezi gibi olayları kapsamaktadır. Mitotik evrede ise çekirdek ve sitoplazma bölünmeleri gerçekleşmektedir (Bogdan ve diğ., 2016).

Hücre siklusunda G1/S, G2/M ve M kontrol noktaları bulunmaktadır. G1 ve G2 kontrol noktaları interfaz, M kontrol noktası ise metafaz evresindedir. G1/S kontrol noktasında, DNA hasarı olup olmadığı kontrol edilmekte ve DNA hasarlıysa tamir mekanizmaları aktive olmaktadır (Li ve diğ., 2022). Hasarlanma onarılamayacak boyuttaysa hücre, programlı hücre ölümüne sevk edilmektedir (Riffle ve diğ., 2017). G2/M kontrol noktasında; DNA

replikasyonunun tamamlanıp tamamlanmadığı, hücre büyüklüğü ve hücrenin mitoza başlama yeterliliği denetlenmektedir. M kontrol noktasında ise kromozomların iç ipliklerine tutunup tutunmadığına bakılmaktadır (Livingston ve diğ., 2023).

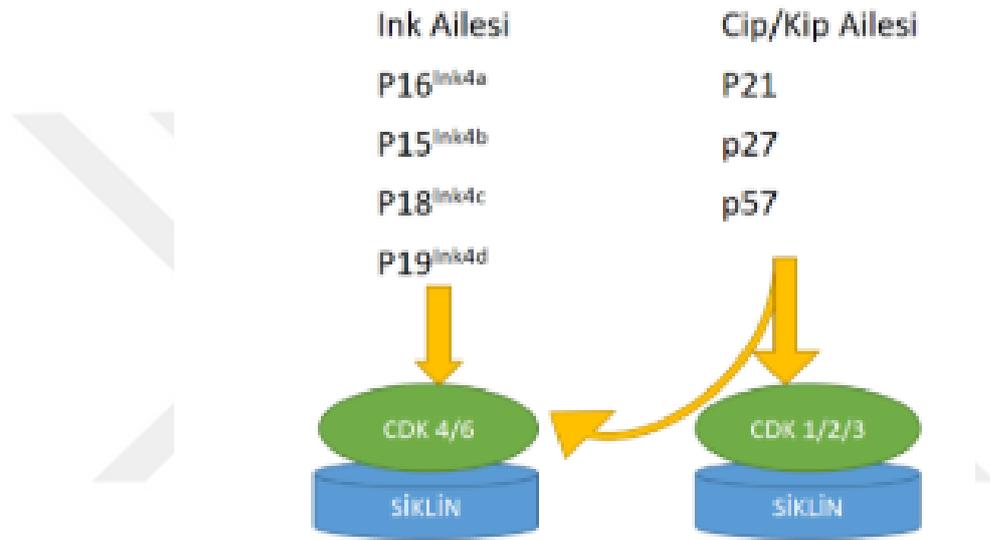
Siklusun ilerlemesi siklin, siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKI) tarafından kontrol edilmektedir (Trypathy ve diğ., 2017). Siklin bağımlı kinazlar, döngünün ilerlemesi için gerekli olan proteinlerin fosforilasyonunu sağlamaktadır (Nie ve diğ., 2020). Siklinler, hücre döngüsünde belirli evrelerde sentezlenerek inaktif formdaki siklin bağımlı kinazlara bağlanmakta ve bu proteinleri aktive etmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Hücre siklusunda siklin ve CDK aktivitesi (Trypathy ve diğ., 2017)

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ise, siklin-siklin bağımlı kinaz aktivitesini denetlemektedir. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, CIP/KIP ailesi ve INK 4/ARF ailesidir (Şekil 2.6) (Lima ve diğ., 2017). Bu inhibitörlerin tümör baskılayıcı özellikleri bulunmaktadır. CIP/KIP ailesi p21, p27 ve p57 genlerinden oluşmaktadır. Bu proteinler, siklin ve siklin bağımlı kinazları inaktive etmektedir (Rizzolio ve diğ., 2010). Özellikle, p21' in aktivitesi p53' ün varlığına bağlıdır.

Hasarlı hücrelerde siklusu durdurarak hücreyi programlı hücre ölümüne yönlendiren p53 proteini, kanser hücrelerinin çoğunda mutasyona uğramıştır (Levine, 2020). INK 4/ARF ailesi ise; p16INK4a, p14ARF, p15INK4b, p18INK4c, p19INK4d proteinlerini kodlamaktadır. Bu proteinler de hasarlı hücrelerde siklusu durdurmakta ve tümör baskılayıcı özellik göstermektedir (Tan ve diğ., 2021). p16INK4a, siklin bağımlı kinazlara siklinden önce bağlanarak siklusu G1 evresinde bloke etmektedir (Zilfou ve Lowe, 2009). P14ARF ise p53 ün bozunumunu önleyerek döngüyü durdurmaktadır.

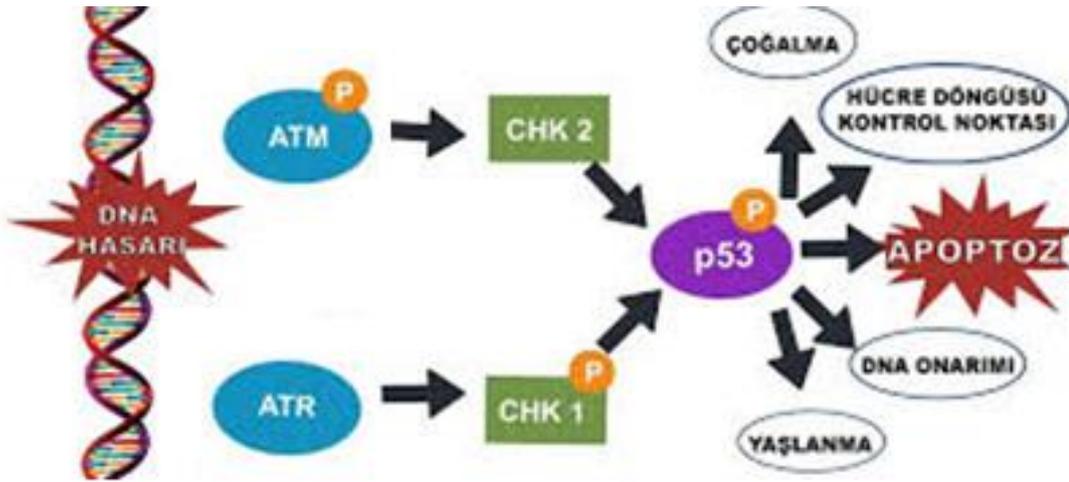


Şekil 2.6: Hücre siklusunda INK ve Cip/Kip ailesi (Zilfou ve Lowe, 2009)

Kontrol noktalarının çalışabilmesi için DNA hasar yanıtını algılayabilen sensörlere, sinyal yollarına ve onarım mekanizmalarına ihtiyaç vardır. Hasar yanıtında birbirleriyle bağlantılı proteinler iş birliği halinde çalışmaktadır (Wynford-Thomas, 1997). Hasar oluştuğunda öncelikle sensörler tarafından bu durum algılanmakta, efektör proteinlere hasarın çeşidi ve bulunduğu bölge hakkında bilgi verilmektedir. Efektör proteinler, DNA hasarının tamirini ve siklusun ilerlemesini denetlemektedir (Rundle ve diğ., 2017).

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda ATM-CHK2 ve ATR-CHK1 yolları aktive olmaktadır (Şekil 2.7). DNA hasarı meydana geldiğinde Ataksia Telenjiiktazi proteini (ATM) ve Ataksiya Telenjiiktazi- Rad3 ilişkili protein (ATR) aktifleşerek sinyal ileticisi olarak çalışmaktadır. Bu proteinler, kontrol noktası kinaz 2 (CHK2) ve kontrol noktası kinaz 1

(CHK1)'i aktifleştirmektedir (Kurz ve diğ., 2004). Bu kinazlar ise hücre siklusu ve DNA hasarının onarımında görevli moleküllerdir. CHK2' nin tümör baskılayıcı fonksiyonu bulunmaktadır (Leong ve diğ., 2010). Döngünün G1 evresinde DNA hasarı mevcutsa CHK2, CDC25' in inhibisyonuna neden olup siklin/siklin bağımlı kinaz kompleksini inaktive etmektedir. Dolayısıyla, G1/S kontrol noktası aktive olmaktadır (Wu ve diğ., 1997).



Şekil 2.7: Hücre siklusunda ATM/CHK2 ve ATR/CHK1 yolları (Kurz ve diğ., 2004)

ATM/CHK2, DNA hasarlandığında H2AX, MRE11-RAD51-NBS1 (MRN) komplekslerini aktifleştirmektedir. CHK2, homolog olmayan son birleşme (NHEJ) ve homolog rekombinasyon onarımını (HRR) başlatmaktadır. NHEJ, HRR' ye göre daha hızlı çalışsa da HRR' nin hata riski çok daha azdır. HRR, sadece S ve G2 evrelerinde çalışmaktadır ve bunun için DNA işlenmelidir. ATM, HRR için bu görevi üstlenmektedir. (Matsuoka ve diğ., 2007).

ATR/CHK1, DNA' da çift zincir hasarı oluştuğunda, DNA eşlenmesini durdurmaktadır. ATR ve ATR ile etkileşen protein (ATRIP) aracılığı ile tek zincirli DNA' nın onarımını sağlamaktadır (Savic ve diğ., 2009). ATR, Histon H2AX ve CHK1 gibi birçok kompleksi etkilemektedir. CHK1 ise DNA hasarlandığında transkripsiyonu bloke etmektedir. Ayrıca, bu yolak DNA tamirinin yanı sıra siklusun sürmesini de sağlamaktadır (Salimi ve diğ., 2012).

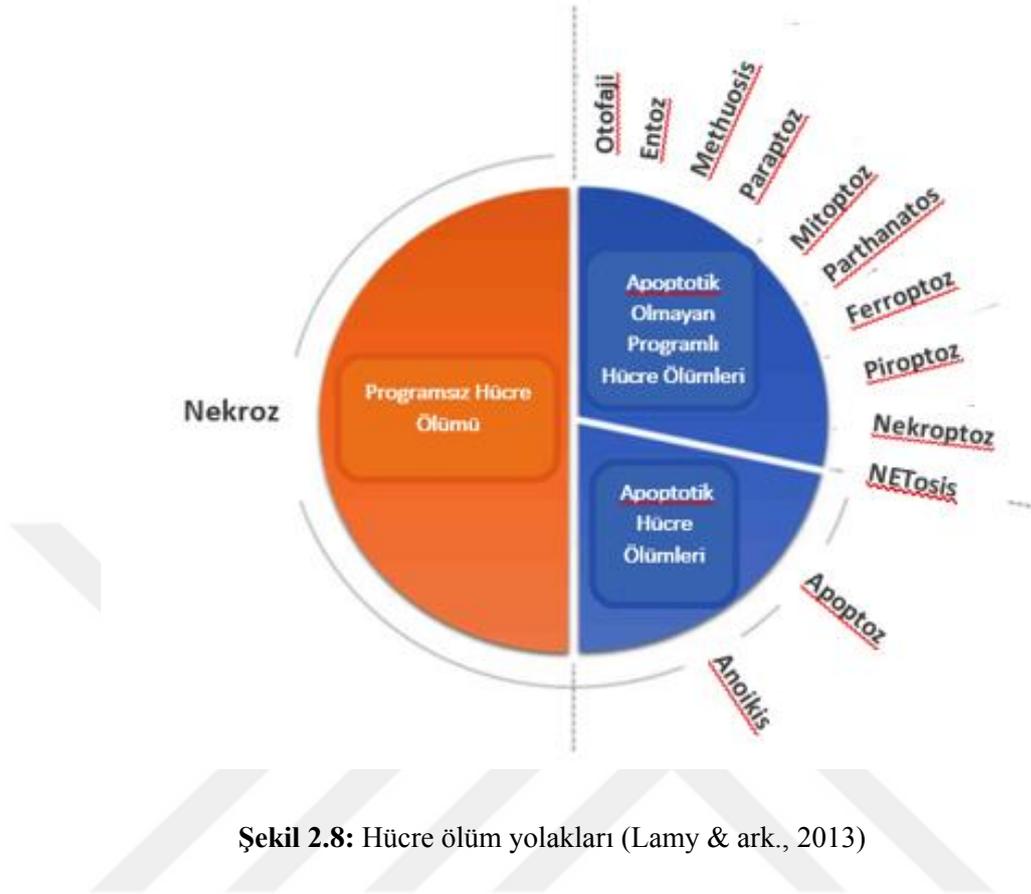
Sonuç olarak, siklin ve siklin bağımlı kinazlar hücre döngüsünü kontrol etmektedir. Bu nedenle, hasarlanmaları hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve kanserleşmeye neden olmaktadır. Kanser hücrelerinin çoğunda bu moleküller mutasyona uğramış durumdadır. Bu nedenle; siklin, CDK ve CHK' ler kanser tedavisinde hedef moleküller olarak ön plana çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda, siklin D ve E' nin birçok kanser türünde yüksek ifade edildiği görülmüştür (Goto ve diğ., 2012). Ayrıca, CDK inhibitörlerinin mutasyona uğradığı tespit edilmiştir. Özellikle, INK4/ARF ailesi inhibitörler ve p16INK4a mutasyonları pankreas, mesane, baş, boyun, özefagus kanserlerinde öne çıkmaktadır. Mutasyona uğramış p16INK4a proteinleri siklin D-CDK4 kompleksini inaktive etme özelliklerini kaybettiklerinden siklusu durdurmakta başarısız olmaktadır (Lara ve diğ., 2005).

G1/S kontrol noktası ile p53 proteinin ilişkili olduğu bilinmektedir. DNA hasarı meydana geldiğinde p53, G1/S kontrol noktasını aktive ederek döngüyü durdurmaktadır. Böylece, DNA tamir mekanizmasının aktivasyonu için gerekli sinyaller oluşmaktadır (Hirao ve diğ., 2000). Genellikle kanser hücrelerinde p53 geni mutasyona uğradığı için G1/S kontrol noktası aktive edilememektedir. Bu nedenle, kanser hücrelerinde apoptozdan kaçma, hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve mutasyona uğramış genlerin sonraki hücrelere aktarımı söz konusudur (Batey ve diğ., 2013).

2.2. HÜCRE ÖLÜM YOLAKLARI

Canlılar; büyüme, gelişme, farklılaşma gibi süreçlerden geçerken homeostazisini korumak durumdadır. Hücre ölümleri, homeostaziye koruyan ve hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan önemli bir mekanizmadır. Hücre ölüm yollarının mekanizmalarının anlaşılması başta kanser olmak üzere birçok hastalığın tedavisi için umut vaat etmektedir (Danial & Korsmeyer, 2004).

Hücre ölüm yollarının farklı çeşitleri bulunmaktadır. Bu yollar, programlı ve programsız hücre ölümü (nekroz) olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.8).



Programlı hücre ölümünde birbiri ile bağlantılı sinyal yolları bulunmaktadır. Programlı hücre ölüm yolları apoptotik ve apoptotik olmayan hücre ölümü şeklinde sınıflandırılmaktadır. Apoptoz ve anoiikis apoptotik hücre ölüm yollarıdır. Otofaji, entoz, mitoptoz, ferroptoz, piroptoz, nekroptoz, paraptoz, methuosis, parthanatos, NETosis ise apoptotik olmayan hücre ölüm yollarıdır (Lamy & ark., 2013).

2.2.1. Apoptoz

Çok hücreli canlılarda embriyonik dönemden itibaren apoptotik ölüm yolağı işlevseldir. Bu yolak doku ve organların şekillenmesi, hasarlı hücrelerin yok edilmesi gibi metabolik olaylarla canlının homeostazisinin korunmasını sağlamaktadır (Green, 2018). Apoptotik hücre ölümü, hasarlı DNA'ya sahip hücreleri yok eden ve enfeksiyonlara karşı savaşan bir yolak olup ileride kanserleşip metastaz yapabilecek hücrelerin yok edilmesi açısından önemlidir (Huang ve diğ., 2011). Kanser hücrelerinin çoğunda apoptoz mekanizması bozulmuş durumda olup hasarlı hücrelerin anormal çoğalması görülmektedir (Berthelet & Dubrez, 2013).

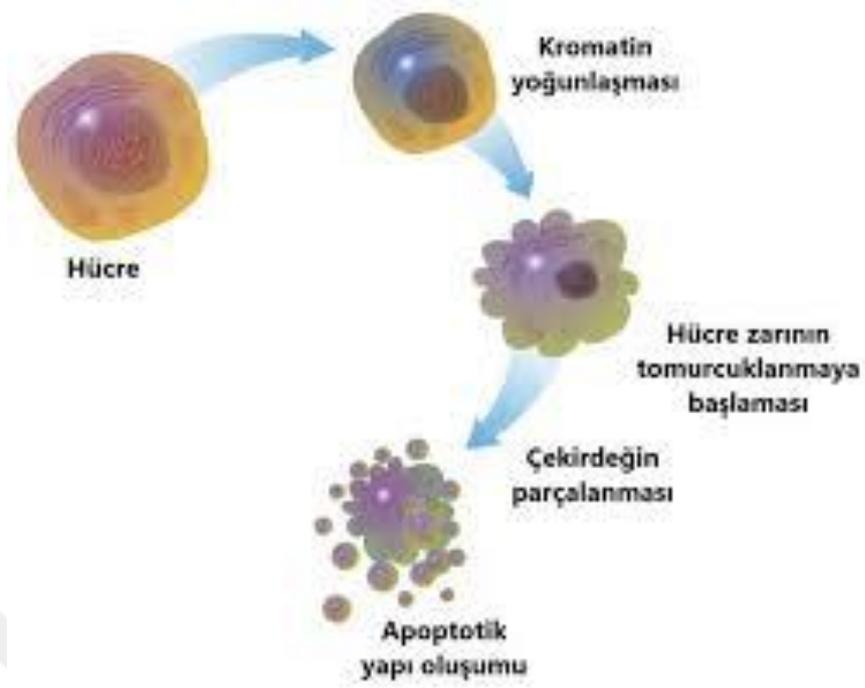
Apoptoz mekanizması hasarlı hücreleri yok ettiği için kanser oluşumunu engelleyen en önemli silahlardan biridir. Hücrelerin apoptoza girme yeteneğinin kaybolması kanserin en önemli belirtisidir (Alcaide ve diğ., 2013). Hücrelerin apoptozdan kaçması yalnızca kanser gelişimi değil, aynı zamanda ilerlemesi ve tedaviye direnç oluşturmaya da neden olmaktadır (Bose, 2015). Bu nedenle, kanser tedavisinde hücrelerin apoptoz yeteneğinin yeniden kazandırılması hedeflenmektedir.

Yapılan araştırmalarda, kanser hücrelerinde Bcl-2 ve Bcl-xl ifadesinin arttığı, Bax ve Bcl-Xs gibi proapoptotik proteinlerdeki dengesizliklerin tümör oluşumunu tetiklediği belirlenmiştir (Feng ve diğ., 2017). Ayrıca, bazı kanser türlerinde kaspaz 8 ifadesinin olmadığı ve intrinsik yolda Apaf-1' in ifadesinin azaldığı görülmüştür (Fulda & Meyer, 2000).

2.2.1.1. Apoptoz Morfolojisi

Apoptotik hücrelerde morfolojik olarak sitoplazma miktarının azalması yoğunluğunun artması, hücrenin büzülmesi, organellerin kaybolması ve DNA' nın parçalanması gözlenmektedir. Hücre komşu hücrelerden bağımsız hale gelmekte ve piknotik bir görüntüye kavuşmaktadır (Lockshin & Zakeri, 2001). Ardından nükleus parçalanıp membranla çevrili apoptotik cisimcikleri oluşturmaktadır (Şekil 2.9). Makrofajlar ise fagositozla apoptotik cisimcikleri yok etmektedir. Apoptozun diğer önemli özelliklerinden biri yangısal tepkiye neden olmamasıdır (Beer ve diğ., 2000). Bu durum, hücre içeriğinin hücreler arası boşluğa yayılmayıp diğer hücreleri etkilememesinin bir sonucudur (Wong, 2011).

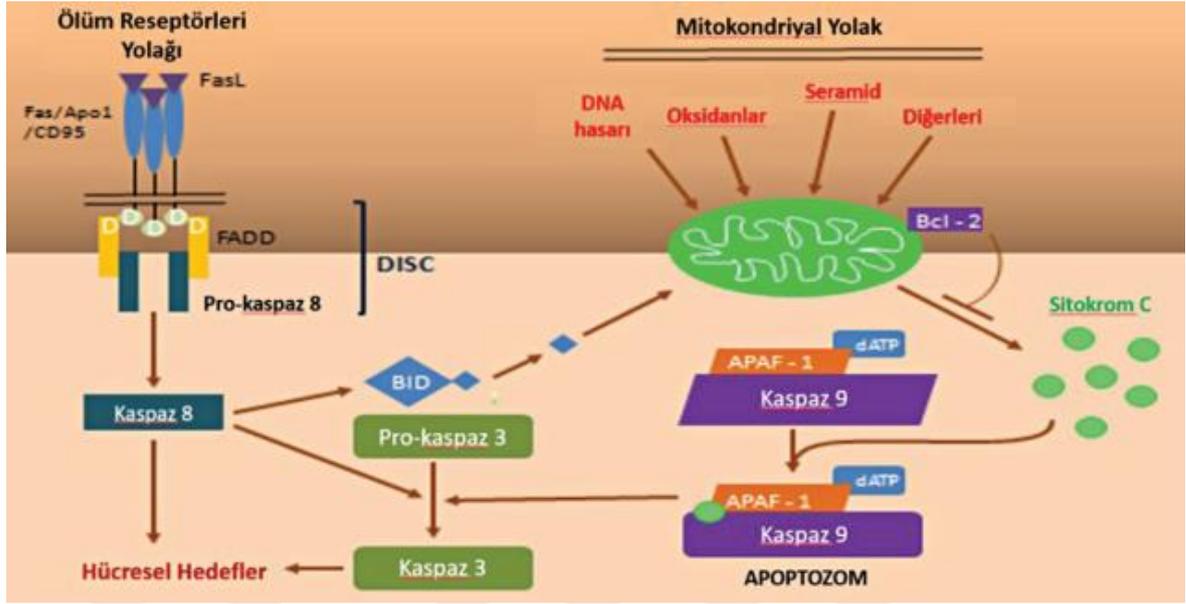
Apoptotik hücre ölümünde bazı biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerden bazıları kaspaz mekanizmasının aktive olması, DNA' nın parçalanması, plazma zarında bulunan fosfatidilserinin zarın dışına aktarımı ve mitokondri dış zarının bozunması nedeniyle sitokrom c' nin sitoplazmaya geçişidir (Kahlos ve diğ., 2000). Fosfatidilserinin zarın dışına aktarımı bağışıklıkta görevli hücreleri uyararak fagositozun gerçekleşmesini sağlamaktadır (Saraste & Pulkki, 2000).



Şekil 2.9: Apoptoz morfolojisi (Beer ve diğ., 2000)

2.2.1.2. Apoptozun İndüklenmesi

Apoptoz; intrinsik, ekstrinsik ve endoplazmik aracılı yolak olmak üzere üç farklı mekanizma yolu ile gerçekleşebilmektedir (Ford ve diğ., 2015). Bu üç yolak farklı mekanizmalar tarafından indüklenmekte ancak tamamıyla birbirinden bağımsız olarak gerçekleşmemektedir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Apoptozda intrinsik ve ekstrinsik yolak (Ford ve diğ., 2015)

2.2.1.3. İnrinsik Yolak

İnrinsik yol, mitokondriyal apoptoz olarak da adlandırılmaktadır. DNA hasarı, serbest radikaller, hücre bölünmesi sırasında meydana gelen hatalar intrinsik apoptozu neden olabilmektedir (Magistrelli ve diğ., 2006). Mitokondri aracılı gerçekleşen intrinsik ölüm yolağında ilk olarak mitokondriyal zar potansiyeli kaybı gözlenmektedir. Bunun sonucu olarak ATP sentezlenmemektedir (Tang ve diğ., 2019). ATP sentezlenmediği durumda ROS üretiminde artış olmakta ve apoptoz tetiklenmektedir.

İnrinsik yolda kaspaz 9 aktive olmakta ve mitokondriyal proteinler işlev görmektedir. Bax, Bak gibi Bcl 2 proteinleri mitokondrinin dış zarındaki APAF1'e bağlı bulunmaktadır (Green, 2018). Bax ve Bak, hücre hasarlandığında mitokondri dış zarını etkileyerek apoptozu tetiklemekte ve APAF1 Bcl 2' den ayrılmaktadır (Galluzzi ve diğ., 2018). Bunun sonucunda, elektron taşıma sisteminde görevli sitokrom c gibi maddelerin sitoplazmaya aktarımını sağlamaktadır. Sitokrom c, prokaspaz 9'u aktive etmekte, kaspaz 9 ve APAF1 ile birleşerek apoptozomu oluşturmaktadır. Apoptozom; kaspaz 3 ü aktive ederek kaspaz şelalesini başlatmaktadır. Kaspaz 6 ve 7 aktive olmakta ve organeller parçalanmaktadır (Adamkov, 2019). Ayrıca, endoplazmik retikulumun zar geçirgenliğini artırmakta ve mitokondri ile

arasındaki kalsiyum transferini sağlamaktadır. Bunun sonucunda, intrinsik apoptoz gerçekleşmektedir.

2.2.1.4. Ekstrinsik Yolak

Ekstrinsik apoptozda hücre ölüm reseptörü Fas, tümör nekroz faktör reseptörü ailesi üyeleri (TNFR1, Fas, TRAIL1, TRAIL2, DR3, DR6) rol oynamaktadır (Zhao ve diğ., 2018). Ekstrinsik apoptozun başlaması ölüm reseptörleri olan TNFR-1 ve Fas'ın reseptörlere bağlanması ile gerçekleşmektedir. Bu süreçte ligandlara bağlanmış reseptörler, DD (death domain- ölüm bölgesi) vasıtası ile DISC (ölüm sinyal kompleksi)'e eklenerek değişime uğramaktadır. Bu kompleks prokaspaz-8 tarafından tanınarak DISC'e bağlanmakta ve kaspaz-8 aktif hale gelmektedir (Kakarla ve diğ., 2020). Lenfosit içeren bazı tip hücrelerde aktif kaspaz 8 direkt olarak kaspaz 3, 6 ve 7'nin proteolitik olgunlaşmasını tetikleyerek mitokondriyal bağımsız durumda kaspaz bağımlı apoptozu başlatmaktadır. Kaspaz 8, Bid'i aktive ederek sitokrom c'nin salınımına neden olmakta ve apoptozom oluşumu gerçekleşmektedir. Ardından, kaspaz 3 ve diğer kaspazlar aktive olarak ekstrinsik yolağı gerçekleştirmektedir (Geske ve diğ., 2000). Kaspazların aktive olması nükleazların DNA'yı parçalaması, zarın deforme edilmesi, apoptotik cisimlerin oluşması ve fagositozun gerçekleşmesine neden olmaktadır (Susan & Brad, 2005).

2.2.1.5. Endoplazmik Retikulum Aracılı Yolak

Endoplazmik retikulum (ER), zar yapısına katılacak ve hücre dışına salgılanacak proteinleri sentezleyen bol miktarda kalsiyum içeren bir organeldir. Dışarı salgılanacak ya da zar yapısına katılacak proteinler, ER üzerinde bulunan ribozomlar tarafından ER'a taşınmaktadır (Lebeaupin ve diğ., 2018). ER'da üretilen proteinler çeşitli modifikasyonlar aracılığı ile katlanmaktadır. Katlanma sürecinin hatasız gerçekleşebilmesi için çeşitli moleküller görev almaktadır. Bunlar; Grp 78, Grp 94 gibi moleküler şaperonlar, kalneksin ve kalretikulin gibi lektin benzeri proteinlerdir (Guo ve Li, 2014).

Katlanma süreci oldukça komplike bir süreç olup bu esnada hasar oluşma ihtimali çok fazladır. Kalsiyum dengesindeki düzensizlikler, düşük oksijen seviyesi, serbest radikaller ER stresine neden olarak proteinlerin katlanması sırasında hata oluşumuna sebep olabilmektedir (Hosokawa ve diğ., 2020). Bu durumda, katlanamayan proteinlerin birikimi hücrede toksik etki oluşturmaktadır. Hücreler, bu durumla baş edebilmek için UPR sinyal yollarından

yararlanmaktadır (Shibusawa ve diğ., 2019). UPR sinyal yolları, protein birikimini önlemek için yanıt oluşturmakta ve ER homeostazisini sağlamaktadır. Buna rağmen, protein birikimi sürer ve denge sağlanamazsa hücre apoptoza girmektedir (Petito-da-Silva ve diğ., 2019).

UPR aktivitesi; PERK, ATF6 ve IRE1 olmak üzere üç çeşit aracı tarafından düzenlenmektedir (Şekil 2.11). Protein yapılı bu araçlar, yanlış katlanan protein birikimi sonucu oluşan ER stresine karşı aşağı akış sinyal yollarını aktive etmektedir (Gonzalez-Rodriguez ve diğ., 2014).

2.2.1.6. PERK Sinyal Yolağı

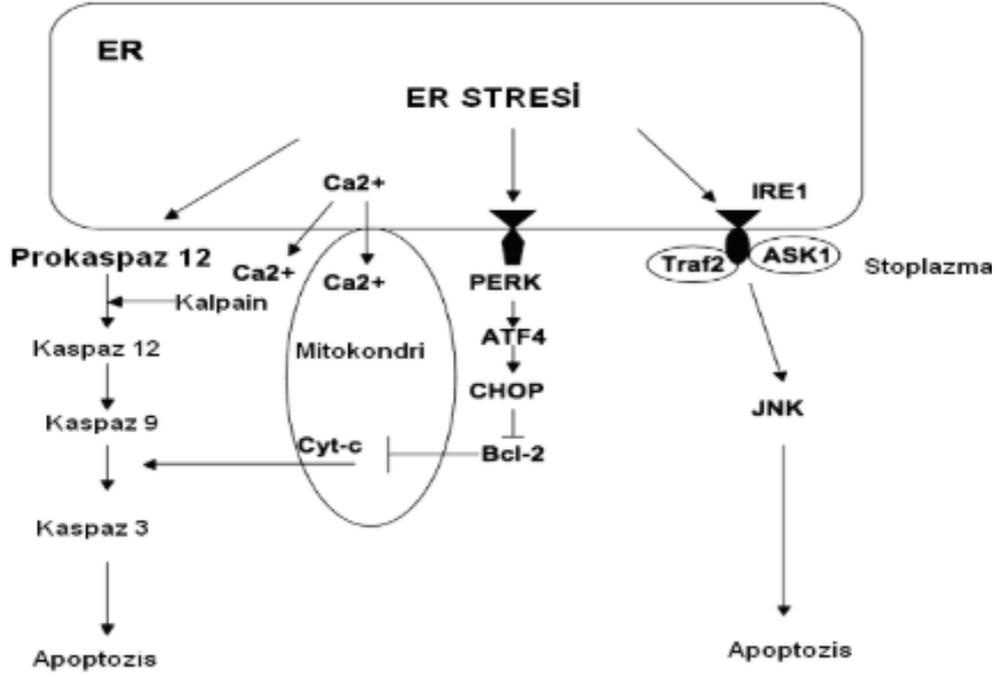
PERK, protein sentezi sırasında okunmayı yavaşlatan bir transmembran proteindir. ER stresi sonucu aktive olan UPR, PERK sinyal yolağı aracılığı ile okunmayı yavaşlatmaktadır. ER stresi meydana geldiğinde GRP78, lümene aktarılmakta ve PERK aktive olmaktadır (Athanasiou ve diğ., 2017). PERK aktivasyonu sonucu, Eif2a fosforillenmekte ve protein sentezinin okunması durmaktadır (Hou ve diğ., 2019). Sentezlenmekte olan protein miktarı azaldığı için ER' nin protein yükü azalmakta ve yanlış katlanan proteinlerin onarımı gerçekleşmektedir. Fakat, ATF4 gibi bazı mRNA' ların sentezi sürmekte ve ATF4 tarafından aktiveleştirilen CHOP, hücreyi apoptoza yönlendirmektedir (Wang ve diğ., 2014).

2.2.1.7. ATF6 Sinyal Yolağı

ATF6; bZIP, TAD ve BİP'le ilişkili tip II transmembran proteindir. ER stresi sonucu Grp78 lümene aktarılmakta ve ATF6 golgi cisimciğine iletilerek aktive olmaktadır. Ardından çekirdeğe geçerek GRP78, GRP94, protein disülfid izomeraz, CHOP, XBP1, kalretikulin ve Herp' i aktive etmektedir (Terrinoni ve diğ., 2004).

2.2.1.8. IRE-1 Sinyal Yolağı

IRE-1, tip I transmembranı bir enzimdir. Memeli canlılarda α ve β olarak 2 çeşidi bulunmaktadır. IRE-I α tüm vücutta ifade edilirken, IRE-I β sadece bağırsak epitel hücrelerinde ifade edilmektedir (Lombardi ve Elrod, 2017).



Şekil 2.11: PERK, ATF, IRE-1 yolağı aracılı apoptoz (Gonzalez-Rodriguez ve diğ., 2014)

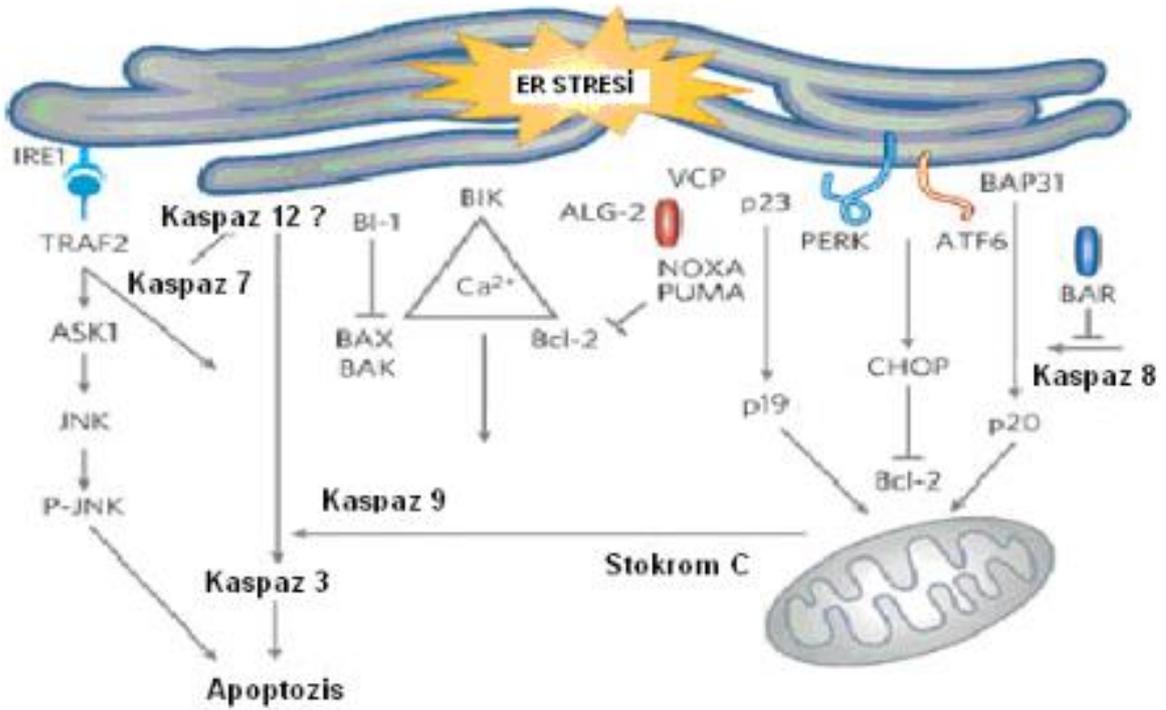
PERK, ATF6 ve IRE1; yalnızca ER stresine karşı baş etmekle kalmamakta bunun yanı sıra, hücreyi apoptoza da teşvik etmektedir (Şekil 2.11). Hücre ER stresi ile karşı karşıya kaldığında apoptotik yollar aktive olmakta, fakat hücre ölümü doğrudan gerçekleşmemektedir. ER stresi sonucu tetiklenen apoptozda CHOP, JNK, BCL2 ailesi ve kaspazlar rol almaktadır (Jang ve diğ., 2022).

CHOP' un yüksek oranda ifade edilmesinin apoptozu tetiklediği ve CHOP' un proapoptotik bir protein olduğu bilinmektedir. Hücrede ER stres oluştuğunda CHOP çok yüksek oranda indüklenebilen bir gen dir (Jeong ve diğ., 2014). ER' da bulunan PERK, ATF6 ve IRE1 proteinleri CHOP' un ifade edilmesini sağlamaktadır. PERK, ER stresi karşısında protein sentezini önleyerek yanlış katlanmış proteinlerinin düzeltilmesini sağlasa da ileri stres durumunda, PERK-eIF2a-ATF4 yolağı aktive olmaktadır. Bu aktivasyon, CHOP' un ifadesini artırarak hücreyi apoptoza teşvik etmektedir (Han ve diğ., 2013).

ER stresi karşısında c-jun NH2- terminal kinaz (JNK)' nin aktivasyonu hücreyi apoptoza teşvik etmektedir. JNK, ER stresi karşısında hücrenin yaşamayı sürdürmesi ya da apoptoza teşvik edilmesi kararını vermektedir (Qi ve diğ., 2020). JNK, UPR'nin IRE1-TRAF2-ASK1

kompleksi yoluyla aktifleşmektedir. IRE1, JNK mekanizmasını aktifleştirerek hücreyi apoptoza yönlendirmektedir (Wang ve Kaufman, 2014).

Bcl 2 ailesi üyeleri (Bcl2, Bax, Bak, Bık) hem intrinsik hem de ER aracılı apoptotik yolda rol oynamaktadır. Bax ve Bak, mitokondriden proapoptotik proteinlerin ve ER' dan kalsiyumun salınımını sağlamaktadır (English ve Voeltz, 2013). Kalsiyum salınımı, prokaspaz 12' yi aktifleştirmektedir. Kaspaz 12 ise prokaspaz 9' u aktifleştirerek kaspaz şalesini başlatmaktadır. Bir diğer yolda ise, mitokondriden sitokrom c salınımı gerçekleşmekte ve kaspaz 9 aktive olmaktadır (Şekil 2.12) (Martinvalet, 2018).



Şekil 2.12: Endoplazmik retikulum stresi aracılı apoptoz (Wang ve Kaufman, 2014)

2.2.1.9. Apoptozda Bcl 2 Ailesinin Rolü

Bir hücrenin apoptoza teşvik edilip edilmemesi Bcl 2 ailesine bağlıdır. Bcl 2 ailesi, apoptozu aktive eden ya da baskılayan çeşitli genlere sahiptir. Bcl 2 ailesinde zıt görevler üstlenen proapoptotik ve antiapoptotik üyeler olmak üzere iki ayrı grup bulunmaktadır. Proapoptotik genlerin ifadesi fazlaysa hücre apoptoza teşvik edilmektedir (Voss ve Strasser, 2020). Bık,

Bim, Puma, Noxa, Bad, Bax ve Bak proapoptotik genlerdir. Bcl 2, Bcl-x1, Bcl-w ve Mcl-1 ise antiapoptotik genlerdir. Sitoplazmada bulunan proapoptotik proteinler, sitokrom c ve AIF (apoptoz indükleyici faktör) ün salınımını sağlayarak hücreyi apoptoza teşvik etmektedir (Czabotar ve diğ., 2014).

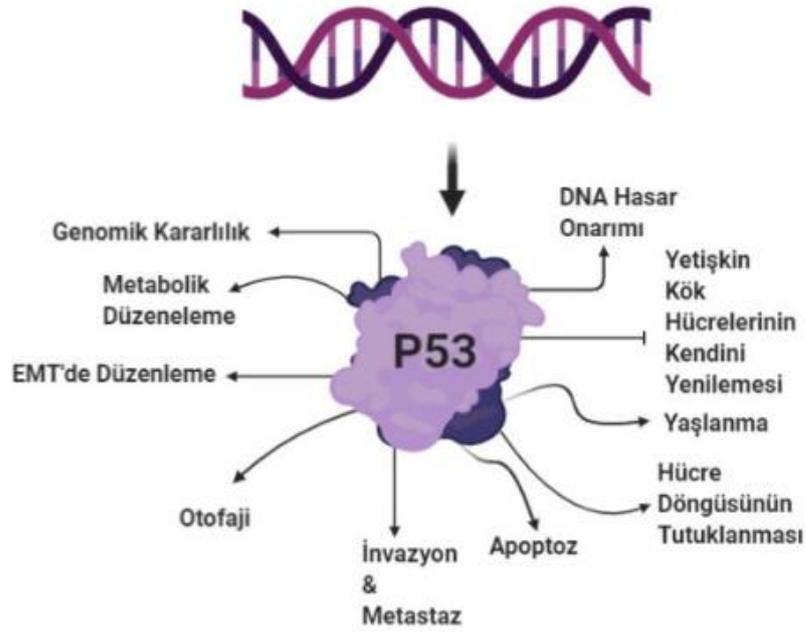
Antiapoptotik proteinler ise, mitokondri dışı membranı, nükleus zarı ve endoplazmik retikulumla yerleşmiş durumdadır. Bu genler, iyon geçişi ve hücredeki kalsiyum seviyesini denetlemektedir. Aynı zamanda, AIF ve sitokrom c salınımını önlemektedir (Uren ve diğ., 2017).

2.2.1.10. Apoptozda p53' ün Rolü

p53, tümör baskılayıcı bir gen olup hücre döngüsünü G1 evresinde durdurarak hasarın tamir edilmesini ya da bunun mümkün olmadığı durumlarda apoptozu tetiklemektedir (Şekil 2.13) (Almeida ve diğ., 2021). p53, Bax, Apaf-1 ve Fas sentezini uyararak Bcl-2 ve Bcl-xL 'nin inhibisyonunu sağlayarak apoptozu indüklemektedir (Aubrey ve diğ., 2022).

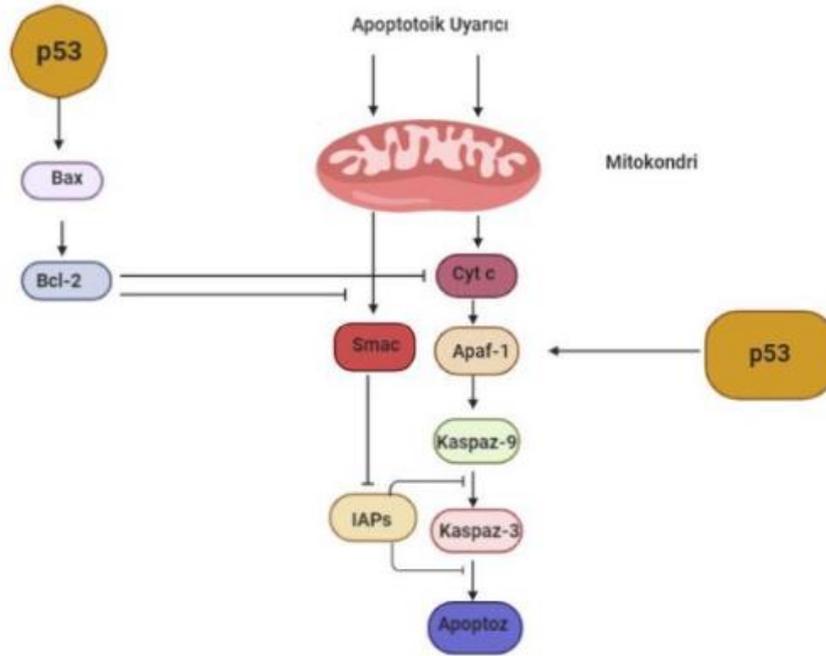
Kanser hücrelerinin çoğunda p53 mutasyona uğramıştır. Mutasyona uğramış p53, hücrenin kanserleşmesine neden olabilmektedir. Bundan dolayı, hasarlı hücrelerin kontrolsüz çoğalması söz konusu olmaktadır (Safta ve diğ., 2015). Mutasyona uğramamış hücrelerde ise p53 geninin kaybı görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda p53 genine sahip kanser hücrelerinde kemoterapi sonrası yaşlanmanın görüldüğü, p53' e sahip olmayan kanser hücrelerinde ise kemoterapi sonrası hücrelerin yaşlanmak yerine öldüğü belirlenmiştir (Sobhani ve diğ., 2020).



Şekil 2.13: p53' ün etkilediği mekanizmalar (Safta ve diğ., 2015)

p53 geni, intrinsik ve ekstrinsik apoptozda rol oynamaktadır. Apoptozu baskılayan Bcl2' yi inhibe ederek Bax genini aktive etmektedir (Bowen ve Attardi, 2019). Böylece, sitokrom c sitoplazmaya geçerek apoptozu başlatmaktadır (Şekil 2.14). Ayrıca, p53, p21 sentezini sağlamaktadır. İfadesi artan p21, siklin bağımlı kinaz 2 ile etkileşerek siklusu durdurmaktadır (Contreras ve diğ., 2013). Böylece, hücre G1 kontrol noktasından S evresine geçememektedir (Levine ve Oren, 2009).



Şekil 2.14: p53' ün apoptozdaki rolü (Bowen ve Attardi, 2019)

2.2.1.11. Apoptozda Kaspaz Aktivitesi

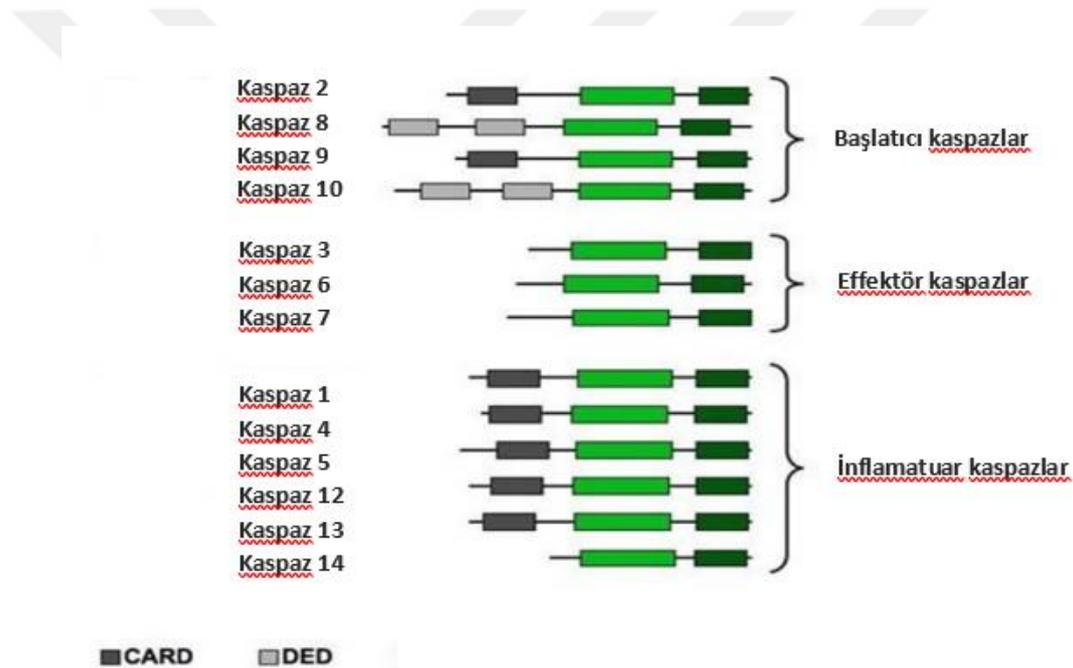
Apoptozda görevli olan kaspazlar, normalde inaktif halde olup apoptoz sırasında aktifleşmektedir. Kaspazlar sistein içermekte ve proteaz olarak görev almaktadır (Riedl ve Shi, 2004).

Kaspazlar, yapısal ve fonksiyonel olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir. Kinazlar ve hücre iskeleti elemanlar yapısal kaspazları oluşturmaktadır. Fonksiyonel kaspazlar ise bağışıklıkta görevli hücrelerin aktivasyonu, proteinlerin çapraz bağlanması ve diğer kaspazları uyarmakta görevlidir (Tomes, 2003).

Fonksiyonel kaspazlar, başlatıcı (kaspaz 2,8,9,10), efektör (kaspaz 3,6,7) ve inflamatuvar (1,4,5,11,12,13,14) kaspazlar olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.15) (Mccomb ve diğ., 2019). Efektör kaspazlar; DNA' nın parçalanması, çekirdek proteinlerinin yıkımı, fagositoz yapan hücrelerin aktivasyonunu ve apoptotik cisimciklerin oluşumunu sağlamaktadır (Rahmanian ve diğ., 2016).

Başlatıcı kaspazlar, kendiliğinden aktifleşebilirken efektör kaspazlar ise kaspaz 8,9 ve 10 aracılığı ile aktifleştirilmektedir. Efektör kaspazlar, performin/granzim mekanizması ile direkt aktive edilebilmektedir (Wang ve diğ., 2017). Kaspazların aktivasyonu; performin/granzim yolu ile de doğrudan başlatılabilmektedir. Kaspaz 2 ve 9, kaspaz alım bölgesini (CARD), kaspaz 8 ve 10 ise ölüm efektör bölgesini (DED) içermektedir. Bu bölgeler, kaspazların aktivasyon bölgeleri olarak görev almaktadır. Kaspaz-8 ve 10, DISC' i; kaspaz 9 ise APAF1, apoptozom ve p53' ü barındırmaktadır (Vickers ve diğ., 2013).

Kaspaz 1,4,5,11,12,13,14 ise, inflamatuvar kaspazlar olup inflamatuvar süreçlerde görev almaktadır (Elvas ve diğ., 2019).



Şekil 2.15: Fonksiyonel kaspaz çeşitleri (Mccomb ve diğ., 2019)

Kanser tedavisinde hücrelerde apoptoz hedeflenirken kaspaz yolları da dolaylı olarak etkilenmektedir. Yeni tedavi yöntemlerinde ise, kaspaz inhibitörleri baskılanarak kaspazların ekspresyonunun artırılması amaçlanmaktadır.

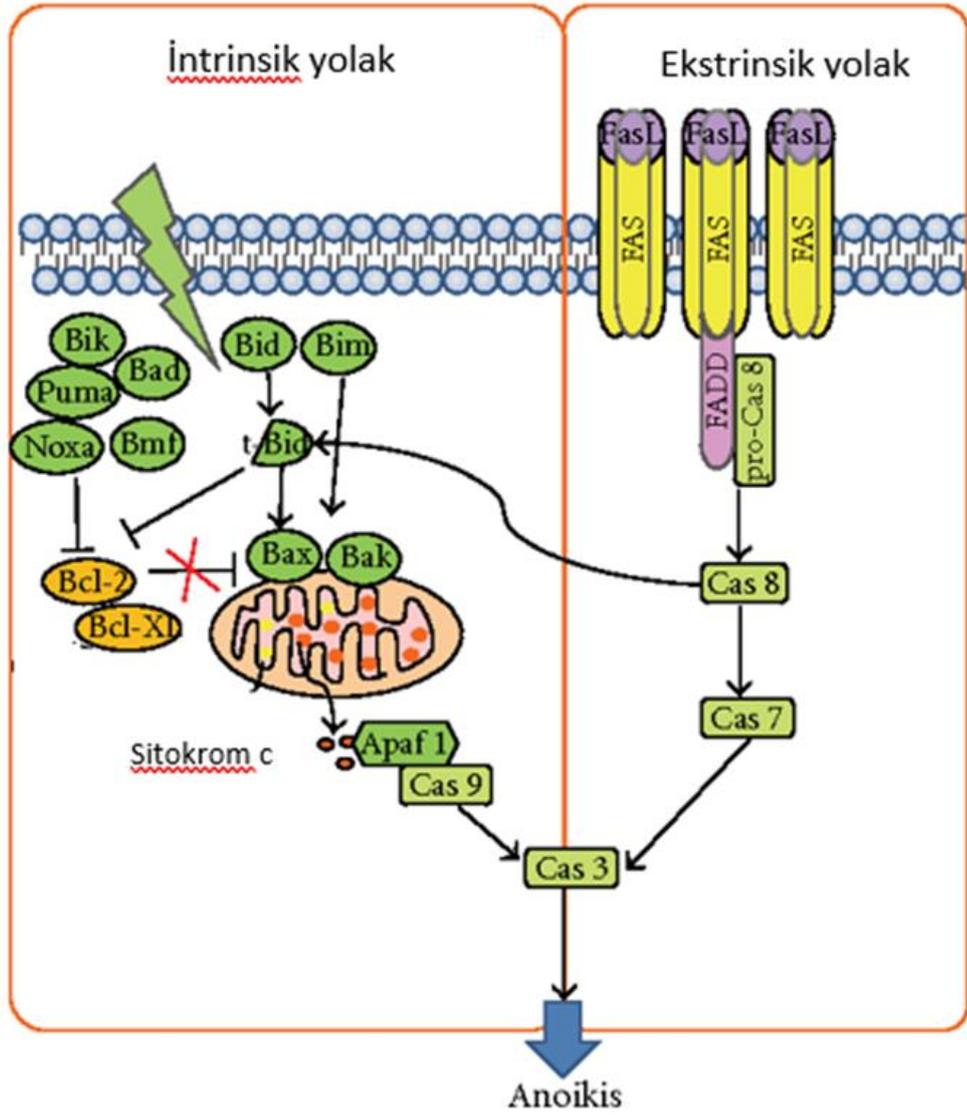
2.2.2. Anoikis

Yunanca 'evsizlik' kelimesinden gelen anoikis, hücrelerin birbirine tutunamaması nedeniyle oluşan özel bir apoptotik ölümdür. Anoikis, benzersiz tanımına rağmen aslında apoptotik bir

süreçtir. Hücrenin, hücre dışı matris proteinlerine yapışması hücrenin doğru konumda olup olmadığının belirlenmesi için gereklidir (Kim ve diğ., 2012). Anoikis sırasında evsizleşen hücrelerin matrislere yeniden bağlanmaları ve displastik büyümeleri önlenmektedir. Anoikisin başlatılması ve yürütülmesi, kaspazların aktivasyonuna ve DNA fragmantasyonuna bağlı olarak gerçekleşmektedir (Raeisi ve diğ., 2022). Klasik apoptoza uygun olarak anoikis, mitokondrinin bozulması nedeniyle intrinsik veya hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri tarafından tetiklenen ekstrinsik yolu izleyebilmektedir (Şekil 2.16) (Simpson ve diğ., 2008).

İntrinsik yolda kaspaz aktivasyonu, dış mitokondriyal membranda (OMM) oligomerlerin oluşması nedeniyle mitokondriyal geçirgenliğin artışı sonucu meydana gelmektedir. Böylece kanallar oluşturularak membran geçirgenliği artmaktadır (Taddei ve diğ., 2012). OMM' nin bozulması, sitokrom c'nin salınmasına yol açmaktadır. Kaspaz-9 ve apoptoz proteaz aktive edici faktör (APAF) aracılığıyla 'apoptozom' oluşmaktadır. Ardından efektör kaspaz-3' ün aktivasyonu ile apoptoz gerçekleşmektedir (Moro ve diğ., 2009).

Ekstrinsik yolak, Fas Ligandı (FasL) veya tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) gibi hücre dışı ölüm ligandlarının, transmembran reseptörleri olan Fas ve TNF-a' ya (TNFR) bağlanmasıyla başlatılmakta ve bunun sonucunda hücre ölümüne neden olan sinyal kompleksi oluşmaktadır (DISC). DISC, Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) aracılığıyla, prokaspaz-8' i aktive etmektedir (Malagobadan ve diğ., 2020). Kaspaz-8 ise kaspaz-3 ve 7' yi proteolitik olarak aktive etmekte ve bunun sonucunda, substrat proteolizi ve hücre ölümü gerçekleşmektedir.



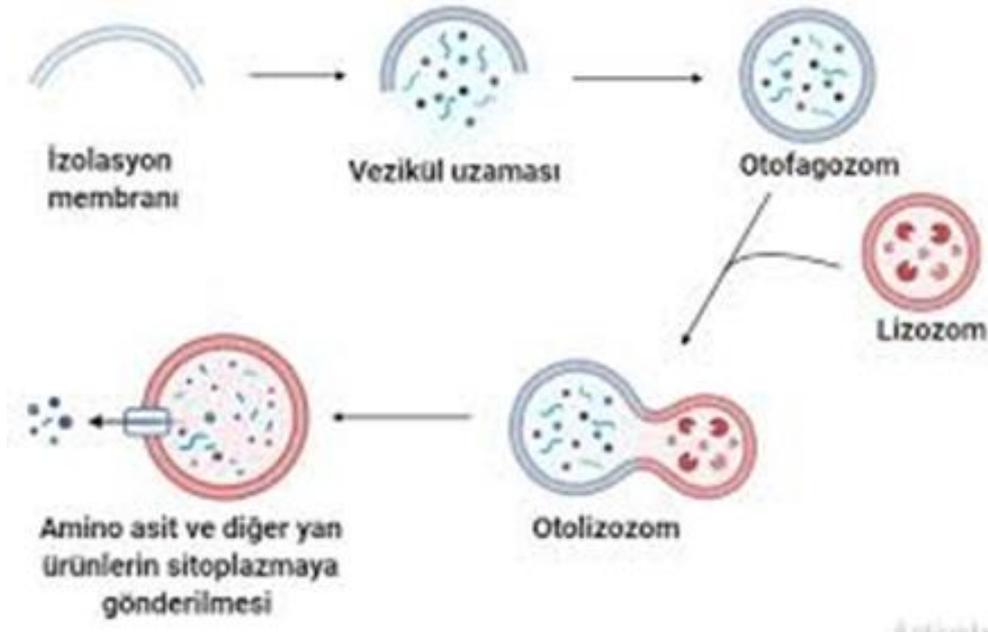
Şekil 2.16: Anoikis mekanizması (Taddei ve diğ., 2012)

Sağlıklı hücrelerde hücreler arası matriks bağlantısının kopması anoikisi tetiklemektedir. Fakat, kanser hücrelerinde anoikise karşı direnç geliştirilebilmektedir (Tajbakhsh ve diğ., 2019). Kanser hücrelerinde anoikise karşı geliştirilen direnç metastaz yeteneklerini artırmaktadır. Metastaz yeteneği artan kanser hücreleri uzak dokularda kolonileşebilmektedir (Flores-Peredo ve diğ., 2017).

2.2.3. Otofaji

Otofaji, programlı bir hücre ölüm çeşidi olup organellerin ve polimerlerin zar içerisinde lizozomla birleşerek parçalanmasıdır. Parçalanma sonucu oluşan monomerler, hücre içinde yeniden kullanılabilir. İlk araştırmalarda otofajinin hücrenin olumsuz koşullarda hayatta kalmak ve besin elde etmek için tercih edilen bir yol olduğu ortaya çıkarılmıştır (Kim ve diğ., 2011). Sonraki çalışmalarda ise otofajinin homeostazi, farklılaşma, hücre savunması, yaşlanma ve hücre ölümünde etkili olduğu gösterilmiştir.

Otofaji, kaspaz bağımsız bir programlı hücre ölüm çeşididir. Bu yolakta kromatin iplikler dağılır, membran genişlemekte, makromoleküller parçalanmakta ve kesecikler oluşmaktadır. Protein ve enzimler, lizozom aracılığıyla kesecikler içerisinde parçalandığı için hücre zarar görmemektedir (Şekil 2.17) (Aburto, 2012). Otofaji anomalileri kanser, sinir sisteminde hasarlanma, gelişimsel bozukluklarına neden olmaktadır.

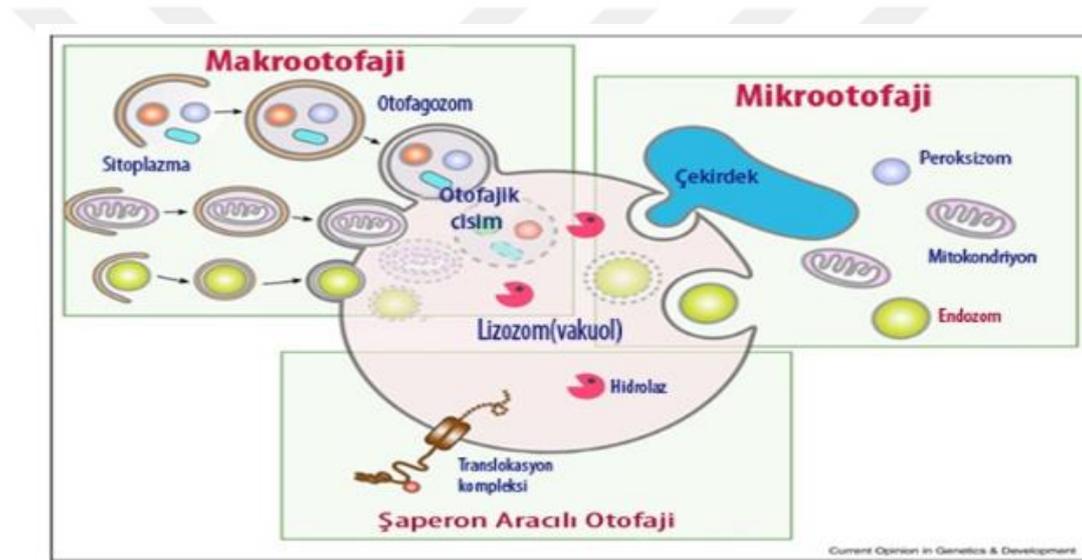


Şekil 2.17: Otofaji morfolojisi (Aburto, 2012)

Otofaji mekanizmasında bazı tümör baskılayıcı genler ve birtakım onkogenlerin de işlevsel olduğu belirlenmiştir. Örneğin, DAPk protein kinazın kanser hücrelerindeki yukarı regülasyonu otofajiyi tetikleyerek hücre ölümüne neden olmaktadır (Axe ve diğ., 2008). Yapılan çalışmalarda DAPk' nin apoptoz ve otofajiyi birden fazla yolakla düzenlediği

belirlenmiştir. Ayrıca DAPk protein kinaz, bazı onkogenlerin p53' ü aktive etmesi için önemli rol oynamaktadır.

Otofajinin makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji gibi çeşitleri bulunmaktadır (Şekil 2.18) (Klionsky ve diğ., 2021). Makrotofaji, makromoleküllerin ve organellerin yıkımında oldukça önemlidir. Oluşan zar, parçalanacak yapıları çevrelemekte ve otofagozom oluşmaktadır (Suzuki ve diğ., 2007). Otofagozomda tutulan yapılar lizozomla birleşmektedir. Mikrotofajide özellikle lizozom aktivitesi ön plandadır. Lizozomal zar, invajinasyon yoluyla yayılıp organeller ve sitozol içeriğini parçalamaktadır (Bento ve diğ., 2016). Şaperon aracılı otofajide ise yanlış katlanmış proteinler şaperonlar aracılığı ile lizozoma yönlendirilmektedir.



Şekil 2.18: Otofaji yolları (Klionsky ve diğ., 2021)

2.2.4. Entoz

Entozda bir hücre başka bir hücre tarafından istila edilmektedir. Bunun sonucunda istila edilen hücre konakçı hücreyi sindirmektedir. Bu yolla, fagozom oluşumu gerçekleşmekte ve hücre lizozom tarafından parçalanmaktadır. Entozun gerçekleşebilmesi için iki hücrenin de aynı tür olması gerekmektedir (Kisurina-Evgenieva ve diğ., 2019). Bazı durumlarda ise yutulan hücre, diğer hücrenin içinde bölünüp hücre dışına çıkabilmektedir.

Başlangıçta entozun tümör süpresör etkisi olduğu varsayılsa da çeşitli incelemeler sonucunda kanser hücrelerinde çok sayıda entotik figüre rastlanmıştır. Ayrıca, kanser tedavisinde

kullanılan bazı kematerapötik ilaçların entozu tetiklediği gösterilmiştir (Garanina ve diğ., 2017). Kanser tedavisinde entotik hücre olumsuz faktörlerden kaçıp konakçı hücreyi sağlam bırakarak kanserin yayılmasına ve tedavinin başarısız olmasına sebep olabilmektedir (Zeng ve diğ., 2020). Bu nedenle, entoz kanser hücrelerinde proliferasyonu artırmakta ve tümörün ilerlemesine neden olabilmektedir (Kroemer ve Perfettini, 2014). Bu durum, kanser tedavisinin başarısız olmasına ve kanserin nüksetmesi ile ilişkilendirilmektedir.

2.2.5. Mitoptoz

Mitoptoz, mitokondriyal ölüm yolağıdır. Bu ölüm yolağında mitokondri programlanmış bir şekilde bozunuma uğramaktadır. Bu yolakta, mitoptotik cisimcik ya da otofagozom oluşumu görülmektedir. Mitoptoz bir hücre ölüm yolağı olmamasına rağmen mitokondriyal fisyon hücre ölümüne sebep olabilmektedir (Skulachev, 2006).

2.2.6. Ferroptoz

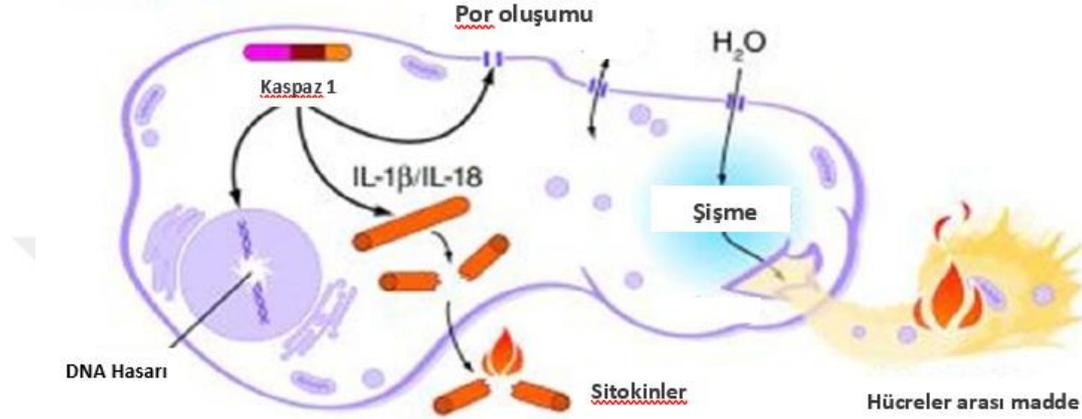
Ferroptozda, demir bağımlı lipid peroksit birikimi söz konusudur. Bu yolakta, kalıtsal madde yoğunlaşmamakta ve nukleusta morfolojik bir değişiklik meydana gelmemektedir. Ayrıca, hücre zarında bozulma gerçekleşmemektedir (Dixon ve diğ., 2012). Fakat; hücrenin hacmi azalmakta, mitokondrinin zar yoğunluğu artmakta, mitokondrinin iç zarı büzüşmekte ve mitokondri küçülmektedir (Shen ve diğ., 2020).

Kanser hücrelerinde serbest radikallerin ve demir metabolizması sonucu oluşan lipid peroksidasyon moleküllerinin birikimi, protein kinazların aktivasyonunu ve endoplazmik retikulum stresini artırarak ferroptozu tetiklemektedir (Eling ve diğ., 2015). Buna bağlı olarak, yapılan çalışmalarda ferroptozu indükleyen bazı ilaçlar geliştirilmektedir.

2.2.7. Piroptoz

Piroptoz, inflamasyon ile kendini gösteren programlı bir hücre ölüm yolağıdır. Mikroorganizmalar tarafından enfekte olmuş bağışıklık hücrelerinde ve inflamatuvar hastalıklar kaynaklı hücre ölümlerinde görülmektedir (Xia ve diğ., 2019). Piroptoz morfolojisi nukleus yoğunlaşması, kaspaz bağımlılığı ve DNA kırılması gibi yönleriyle apoptoza benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda piroptozun Gasdermin D proteinleri (GSDMD), tarafından gerçekleştirildiği belirlenmiştir. GSDMD, membran zarında porlar

oluşturarak inflamatuvar sitokin salgılanmasına neden olmaktadır (Shi ve diğ., 2015). Sitokin salınımı, zar bütünlüğüne zarar vererek piroptozu ve enflamasyona neden olmaktadır (Şekil 2.19). Aynı zamanda inflamatuvar kaspazlar (kaspaz 1, kaspaz 4, kaspaz 5 ve kaspaz 11) ve apoptotik kaspazlar (kaspaz 3, kaspaz 6 ve kaspaz 8) da piroptozda önemli rol oynamaktadır (Sollberger ve diğ., 2014).



Şekil 2.19: Piroptoz mekanizması (Shi ve diğ., 2015)

Piroptoz, kanonik yolak ve kanonik olmayan yolak olmak üzere iki şekilde gerçekleşebilir. Kanonik yolak, kaspaz 1 bağımlı olarak gerçekleşirken kanonik olmayan yolak kaspaz 4-5 ve 11 aracılı gerçekleşmektedir (Bergsbaken ve diğ., 2009).

Kanonik yolakta inflamozom ve kaspaz 1 aktivasyonu görülmektedir. Mikroorganizmalara karşı enflamasyonu başlatan ve kaspaz 1 aktivesini düzenleyen bağışıklık sistemi elemanlarına inflamozom denmektedir (Franchi ve diğ., 2006). Kaspaz 1, bağışıklık sistemi aktivasyonu için oldukça önemlidir. Aktive olan kaspaz 1, GSDMD'yi bölmekte, ardından interlökin salınımı görülmektedir. İnterlökin, akyuvarlar tarafından üretilen bir sitokin grubudur (Kovacs ve Miao, 2017).

Kanonik olmayan yolakta kaspaz 4-5 ve 11 aktivasyonu gerçekleşmektedir. Kaspaz 4-5 ve 11, kaspaz 1 gibi GSDMD'yi bölerek membran zarında por oluşumu gerçekleştirmektedir (Aglietti ve diğ., 2016).

Ayrıca, apoptotik kaspazlar olan kaspaz 3-6 ve 8 de GSDM'yi bölerek piroptozu tetikleyebilmektedir. Kaspaz 3, GSDME'ye bağımlı piroptozu başlatırken kaspaz 8,

GSDMD' ye bağımlı piroptozu neden olmaktadır (Sborgi ve diğ., 2016). Kaspaz 6 ise kaspaaz 1 aracılı sinyalizasyonu aktifleştirerek piroptoz yolağını düzenlemektedir.

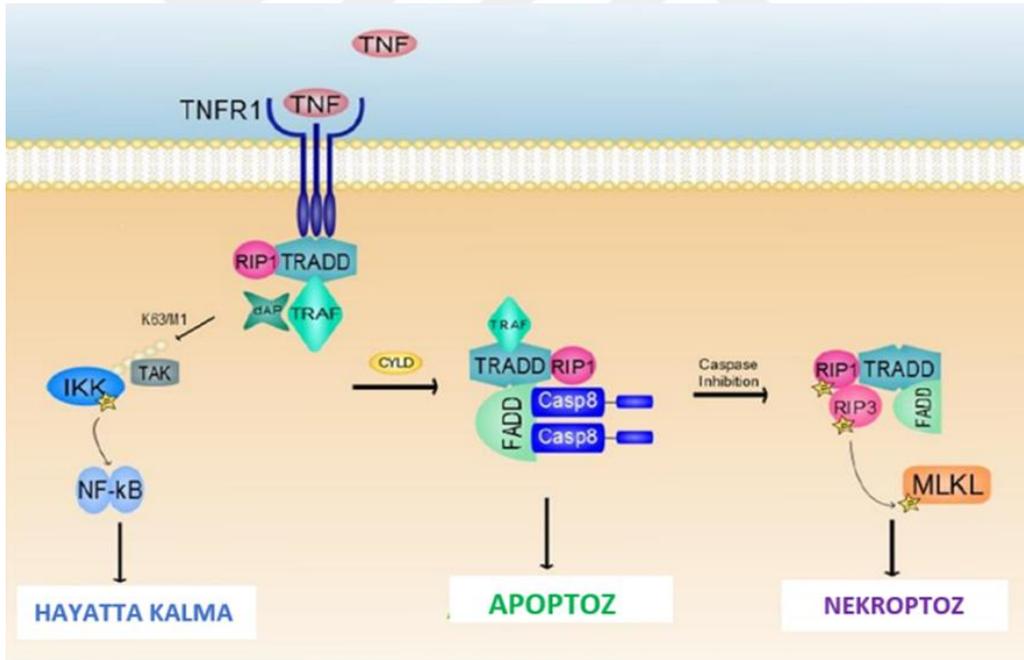
Piroptoz yolağı; farklı kanser türlerinde hücre ölümünü uyarmakta, proliferasyon ve metastazı önlemektedir. Ayrıca, bazı kanser türlerinde piroptozla ilişkili proteinlerin ifadesi azalmış durumdadır. Bu nedenle, kanser tedavisinde piroptoz yolağının hedeflenmesi tedavi etkinliğini artırabilmektedir (Hachim ve diğ., 2020).

2.2.8. Nekroptoz

Nekroptoz, hücre içi veya dışarısında anomaliler meydana geldiğinde görülen programlı nekrozdur. Çok sayıda sinyal yolağı aracılığı sonucu reseptör etkileşimli protein kinaz aktivasyonu gerçekleşmektedir (He ve diğ., 2009). Nekrozomun ana proteinleri olan RIPK1 ve RIPK3, reseptör etkileşimli protein kinazlar tarafından aktive edilmektedir. Morfolojik olarak görülen membran yırtılması ve organel kaybı yönüyle nekroza benzemektedir (Cho ve diğ., 2009).

Nekroptoz; TNF ailesi reseptörleri, TLR3, TLR4 ve interferon reseptörleri tarafından başlatılabilmektedir. Nekroptoz üç kategoriye ayrılmaktadır. Ekstrinsik nekroptoz, TNFa tarafından uyarılırken intrinsik nekroptoz, reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından uyarılmaktadır (Murphy ve diğ., 2013). Ayrıca, iskemi aracılı intrinsik nekroptoz şeklinde de gerçekleşebilmektedir. TNFa aracılı nekroptoz; TRADD, FADD, RIPK1, TRAF2/TRAF5 ve cIAP1/cIAP2'yi içeren kısa ömürlü membran sinyal kompleksinin (kompleks I olarak bilinir) oluşumuna yol açan klasik bir nekroptozdur. TRADD, RIPK1'i TNFR1'e bağlayan bir adaptör moleküldür (Sedger ve McDermott, 2014). Daha sonra cIAP'ler ve TRAF2/3/5 kompleks I e dahil edilmektedir. Aktivasyon üzerine cIAP1/2 ve TRAF2/5, RIPK1'in yaygınlaşmasına aracılık etmekte ve stabil kompleks I in oluşmasıyla sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda, NF-κB- ve MAPK aracılı yolu içeren hücre hayatta kalma yolu ile sonuçlanan alternatif yolu başlatmaktadır (Kalliolias ve Ivashkiv, 2016). NF-κB sinyallemesi, TNFa' nın sitotoksik etkisine karşı koymada anahtar bir rol oynamakta ve NF-κB'nin hayatta kalma etkisine cIAP1/2 ve cFLIPL (hücreSEL FLICE benzeri inhibitör protein) aracılık etmektedir. Bu nedenle kompleks I, hücrenin hayatta kalması ve nekroptoz için çok önemli bir kontrol noktasıdır (Kaczmarek, ve diğ., 2013).

Nekroptozda kaspaz-8' in inhibisyonu, RIPK1'in aktivasyonuna yol açmaktadır. Böylece, kompleks I 'in stabilitesi bozulmaktadır. Ubikuitin zincirinin RIPK1' den çıkarılması; bunun FADD, TRADD, RIPK3 ve kaspaz ile etkileşimine yol açarak kompleks II' nin oluşumunu sonuçlanmaktadır (Moriwaki ve Chan, 2016). RIPK1, reseptör homoloji alanı (RHD) yoluyla RIPK3 ile etkileşime girerek nekrozom oluşumuna yol açmakta ve bu da nekroptoz ile sonuçlanan aşağı akış sinyalini başlatmaktadır (Şekil 2.20). Nekroptozun indüksiyonu için hem RIPK3 hem de RIPK1 gerekli olmasına rağmen, RIPK3 hücrelerde aşırı eksprese edildiğinde tek başına nekroptozu destekleyebilmektedir (Duprez ve diğ., 2011). Aktivasyon üzerine RIPK3, nekroptozun indüklenmesinde anahtar rol oynayan psödokinaz MLKL'yi (karışık soy kinaz alanı benzeri protein) fosforile etmektedir (Han ve diğ., 2011). MLKL iki şekilde etki etmektedir: Na⁺ iyonu ya da Ca⁺⁺ kanallarının toplanması için plazma zarında platform görevi görmekte ya da fosfotidil inositol fosfatın amino terminali ile etkileşime girerek plazma zarında gözenek oluşumunu desteklemektedir (Man ve diğ., 2013).



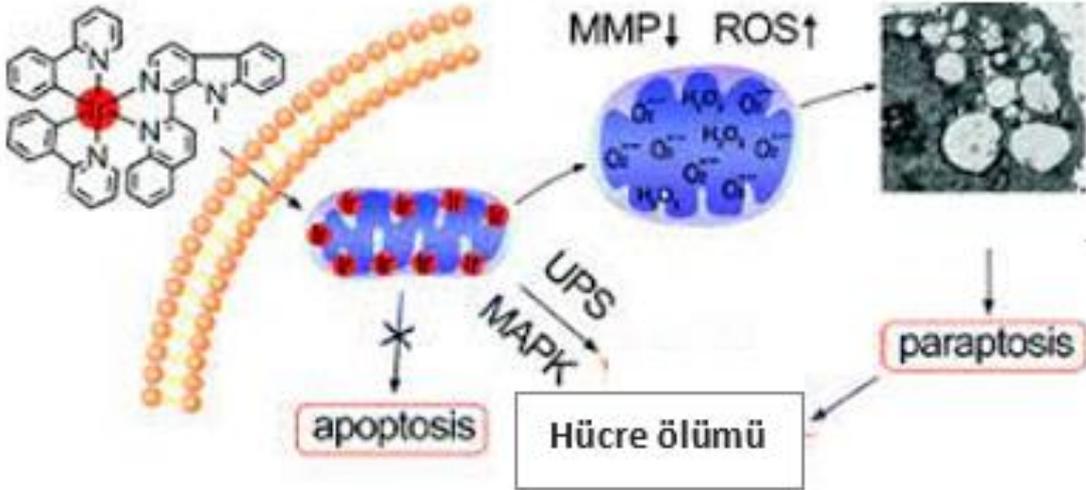
Şekil 2.20: Apoptoz ve nekroptoz mekanizmaları (Duprez ve diğ., 2011)

Yapılan çalışmalarda nekroptozun, apoptoz mekanizması bozulmuş kanser hücrelerinde tümör baskılayıcı rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, son yıllarda kanser tedavisinde nekroptozu hedeflemek oldukça dikkat çekmektedir (Xuan ve Hu, 2009).

2.2.9. Paraptoz

Paraptoz, kaspaz bağımsız programlı bir hücre ölüm yoludur. Paraptozun gerçekleşmesi için MAP kinaz aktivasyonu gereklidir. Bu yolak, endoplazmik retikulum ve mitokondri zarının genişlemesini içeren geniş sitoplazmik vakuolasyon ile karakterizedir (Yokoi ve diğ., 2022). Paraptozun, insülin büyüme faktörü 1 reseptörünün (IGF1R) ekspresyonu, proteazom inhibisyonu, endoplazmik retikulum stresi, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, mitokondriye kalsiyum akışı ve iyon kanallarının açılması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla indüklendiği rapor edilmiştir (Şekil 2.21) (Lee ve diğ., 2022).

Apoptozdan farklı olarak paraptoz, kaspazların aktivasyonunu veya apoptotik cisimciklerin oluşumunu içermemekte ve kaspaz inhibitörlerinden veya Bcl-2 benzeri anti-apoptotik proteinlerin aşırı ekspresyonundan etkilenmemektedir (Lee ve diğ., 2017). Öte yandan paraptozun, mitojenle aktifleşen protein kinaz 2 (MEK-2), c-Jun N-terminal protein kinaz 1 (JNK1) gibi mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ailesi üyelerine bağlı olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.21: Paraptoz mekanizması (Lee ve diğ., 2017)

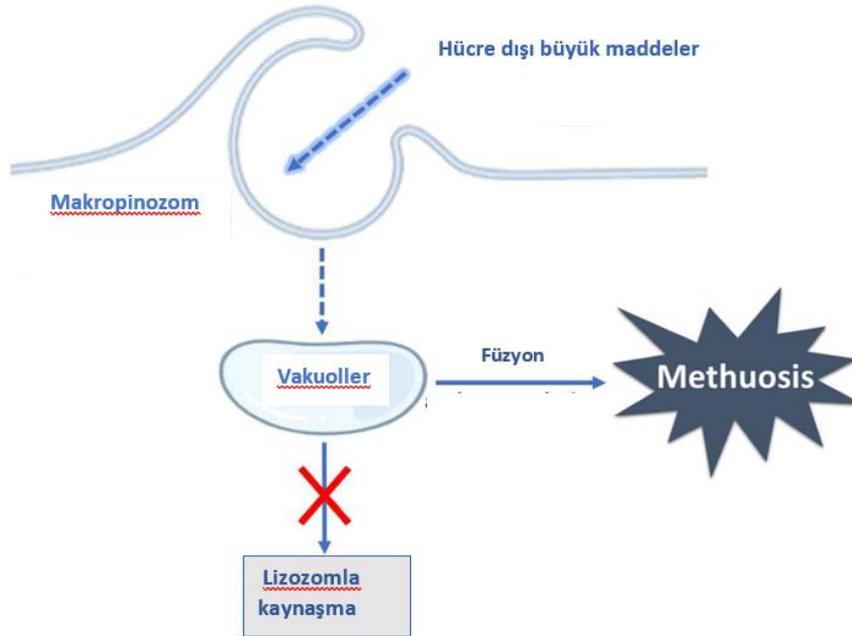
Kanser hücrelerinde paraptoz mekanizmasının bozulması; ilaç direnci, anjiyogenez, proliferasyon, metastaz yeteneğinde artışa neden olabilmektedir (Petrillo ve diğ., 2018). Buna

bağlı olarak, kanser hücrelerinde paraptosisin hedeflenmesi tedavi etkinliğini artırma potansiyeline sahip olup klinik olarak araştırılmaktadır (Zhu ve diğ., 2019).

2.2.10. Methuosis

Methuosisin en önemli özelliği, hücrenin makropinozomlar yoluyla çok fazla büyük sıvı dolu vakuoller oluşturmasıdır. Makropinozomlar lizozomlarla kaynaşmamakta, fakat birbirleriyle kaynaşarak dev vakuoller oluşturmaktadır (Maltese ve Overmeyer, 2014). Bu durum, plazma zarının yırtılmasına neden olmaktadır. Hücre ölümü sırasında hücre büzülmesi ve nükleer parçalanma gerçekleşmemektedir. Zar bütünlüğünün kaybolması yönüyle nekroza benzemektedir (Overmeyer ve diğ., 2011). Methuosis, makropinozomlardan türetilen sitoplazmik vakuollerin birikmesi, ardından metabolik yetmezlik ve plazma zarının yırtılması ile karakterize edilmektedir (Şekil 2.22).

Kanser tedavisinde, makropinozomlar tarafından alınabilen maddelerin üretilmesi hücre içi molekülleri hedefleme için umut vaat etmektedir (Cho ve diğ., 2018). Benzer şekilde, hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanabilen ve makropinozomlarla hücreye alınabilen nanopartiküller gibi ilaç taşıyıcılarının geliştirilmesi terapötik açıdan önemli olmaktadır (Trabbic ve diğ., 2014).

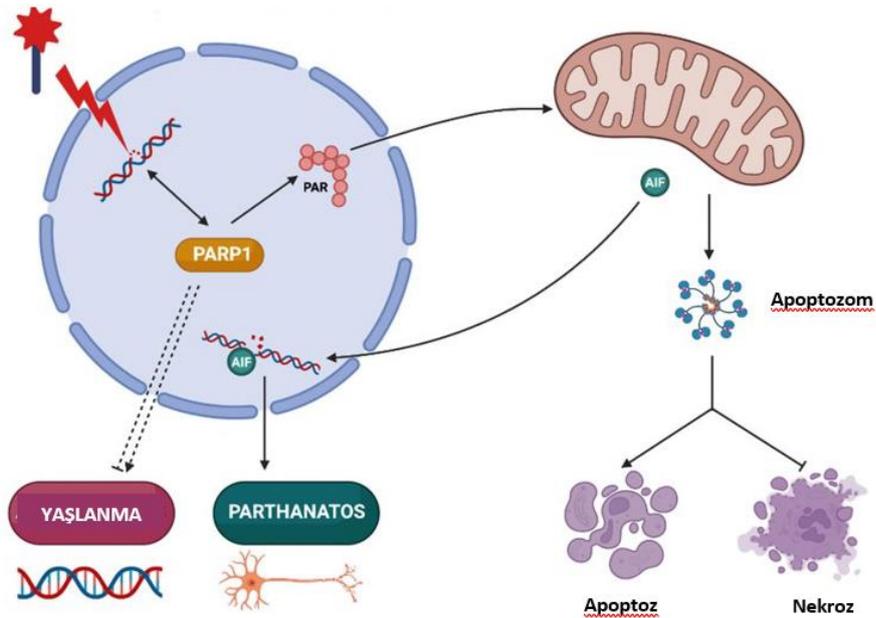


Şekil 2.22: Methuosis mekanizması (Maltese ve Overmeyer, 2014)

2.2.11. Parthanatos

Parthanatos, PARP1' in aşırı üretimi ile karakterize edilmektedir. PAR polimerinin mitokondriden çekirdeğe translokasyonunu indükleyerek PARP-1 aracılı hücre ölümünün temelini oluşturmaktadır (Robinson ve diğ., 2019). Parthanatos, bazı morfolojik özellikleri paylaşmasına rağmen apoptoz ve nekrozdan ayrıdır. Bu yol kaspazdan bağımsızdır, bu da onu apoptozdan farklı kılmaktadır (Andrabi ve diğ., 2008). Ancak 2007'de "parthanatos" keşfedilmeden önce yaygın olarak apoptozun kaspazdan bağımsız bir formu olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde parthanatos, membran bütünlüğünün kaybı ve hücresel enerji depolarının tükenmesi gibi nekrozla örtüşen özelliklere sahiptir (David ve diğ., 2019). Bununla birlikte kanonik nekrozdan farklı olarak parthanatos aracılığı ile ölen hücreler, hücre zarlarında şişme ve yırtılma olmaksızın düzenlenmiş bir süreç olarak kromatinolize uğramaktadır (Şekil 2.23).

Bazı kanser türleri üzerinde yapılan çalışmalarda, parthanatosun gerçekleştiği hastaların hayatta kalma oranlarının parthanatosun gerçekleşmediği hastaların hayatta kalma oranlarına göre istatistiki olarak olumlu olduğu belirlenmiştir (Kong ve diğ., 2017). Bu sonuçlar, kanser tedavisinde parthanatos aktivitesinin uyarılmasının olumlu bir etkisinin olabileceğini göstermektedir (Liu ve diğ., 2021).



Şekil 2.23: Parthanatos, apoptoz ve nekroz mekanizmaları (Andrabi ve diğ., 2008)

2.2.12. NETosis

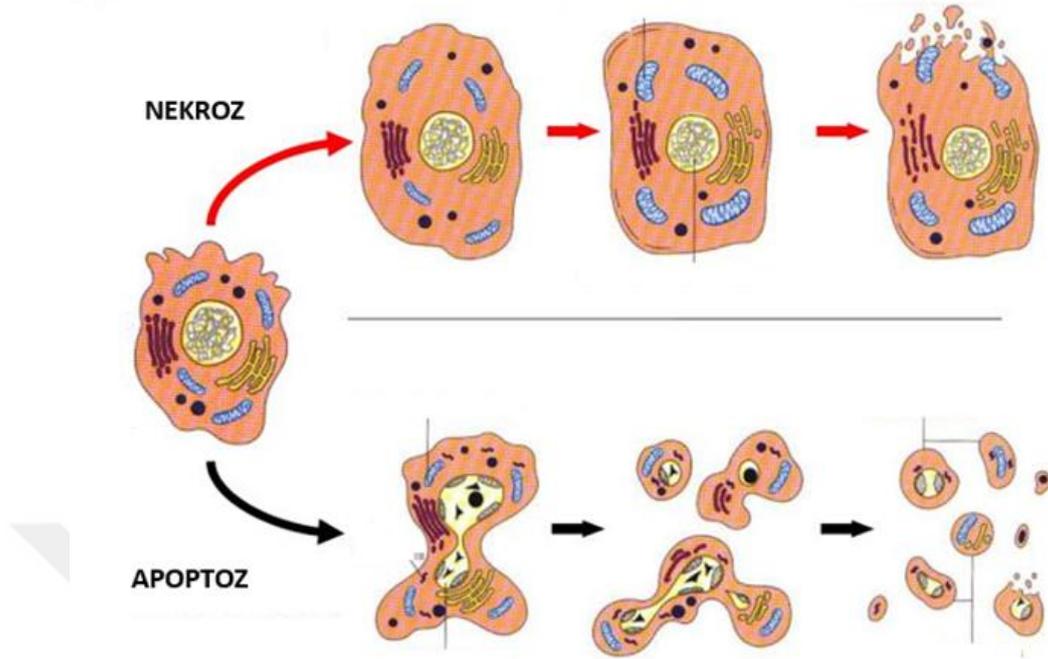
Bir akyuvar çeşidi olan nötrofiller doğal bağışıklıkta görevlidir. Nötrofiller, mikroorganizmaların vücuda yayılımını önlemekte ve fagositoz yaparak onları yok etmektedir (Adrover ve diğ., 2020). Aynı zamanda, NETosis adı verilen yolakla vücutu savunmaktadır. Mikroorganizmayla karşılaşan nötrofil, nükleus içeriğini ekstrasellular matrikse salgılayarak hücre dışı tuzakları (NETs) oluşturmaktadır. Bu mekanizma, mikroorganizmaları çevreleyip yayılımını önlemeyi amaçlamaktadır (Berends ve diğ., 2010). Ayrıca; histonlar, bazı enzim ve sitoplazmik proteinler ile antimikrobiyal bir etki oluşturmaktadır (Bianchi ve diğ., 2009).

2.2.13. Programsız Hücre Ölümü: Nekroz

Hücrenin aniden hasarlanması durumunda programlanmamış hücre ölümü olan nekroz meydana gelmektedir. Hipoksi, ağır metaller, kimyasal maddeler, radyasyon, hasarlanma, enfeksiyon gibi faktörler nekroza sebep olabilmektedir. Ciddi şekilde hasarlanan ve onarımı mümkün olmayan hücrede, rastgele ve gen kontrolünden bağımsız bir ölüm yolağı olan nekroz gelişmektedir (Golstein ve Kroemer, 2007).

Nekrozda hücre zarı parçalanmakta ve hücre içeriği hücreler arası bölgeye yayılıp enflamasyon ve doku hasarına neden olmaktadır. Nekrozda mitokondride serbest radikal oluşumu görülmekte, apoptotik olmayan proteazlar aktive olmakta, kalsiyum geçirgenliği artmaktadır (Nicotera ve diğ., 2004).

Nekroz sırasında hasarlanan hücrenin iyon dengesi bozulmaktadır. PARP (Poli ADP-riboz polimeraz), oksidatif fosforilasyonda görevli olan NAD⁺ 'ı bölerek NAD miktarının azalmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı, yeteri kadar ATP sentezlenememekte ve iyonlar aktif taşıma ile dışarı atılamamaktadır. Hücre aşırı derecede sıvı alarak şişerek hemolize uğramaktadır (Şekil 2.24) (Warny ve diğ., 2000). Hücre içeriği hücreler arası bölgeye yayılmaktadır. Bu durum, enflamasyona ve doku hasarına neden olmaktadır. Bağışıklıkta görevli hücreler, nekrotik bölgeye göç ederek fagositoz gerçekleştirmektedir (Shimizu ve diğ., 2000).



Şekil 2.24: Apoptoz ve nekroz morfolojilerinin karşılaştırılması (Warny ve diğ., 2000)

Yapılan çalışmalarda nekroz sonucu hücreler arası bölgeye yayılan içeriğin kanser hücrelerinin hayatta kalma şansını, anjiyogenezi ve metastaz yapma yeteneğini artırdığı ortaya çıkarılmıştır (Fink ve diğ., 2015). Bu nedenle, nekroz sonucu yayılan faktörlerin hedeflenmesinin kanser tedavisinde hayatta kalma başarısını artırabileceği düşünülmektedir.

2.3. HÜCRESEL SİNYAL YOLAKLARI

2.3.1. MAPK Sinyal Yolağı

Mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) kaskadı; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve göçü dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlevlerde rol oynayan yüksek oranda korunmuş bir modüldür. MAPK yolağı; komşu bir proteini fosforile ederek sinyal ileten birçok geni kapsamaktadır (Keshet ve diğ., 2010).

MAPK sinyal yolağı; inflamasyon, hücre stres tepkisi, farklılaşma, hücre bölünmesi, proliferasyon, metabolik aktiviteler ve apoptoz gibi birçok hücresel sürecin düzenlenmesinde esastır. MAPK yolunun kanser, bağışıklık bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklarda oldukça önemli bir rolü bulunmaktadır.

Memeliler, hücre dışı sinyalle ilişkili kinazlar (ERK)-1/2, Jun amino-terminal kinazlar (JNK1/2/3), p38 proteinleri (p38alfa/beta/gama/delta) ve ERK5 olmak üzere en az dört MAPK grubunu eksprese etmektedir (Sabio ve diğ., 2014).

MAPK sinyalleşme basamakları oldukça karmaşık ve iç içedir. MAPK basamakları ve diğer sinyalleşme ağları içerisinde çapraz etkileşimler mevcuttur (Plotnikov ve diğ., 2011). Örneğin; MAPK, PI3K ağları, NFκB yolu ve JAK-STAT yolunun aracıları arasında oldukça kuvvetli etkileşimler bulunmaktadır.

MAPK sinyal yolu hücre çoğalması ve farklılaşmasıyla yakından ilişkilidir. Birçok kötü huylu tümörde MAPK sinyallerinin sürekli aktivasyonu bulunmaktadır. Hücre çoğalması büyük ölçüde tümör oluşumuna katkıda bulunmakta, metastaz ve istilaya neden olmaktadır (Eblen ve diğ., 2018). Memeli MAPK yolları arasında ERK yolu; kanser hücrelerinin çoğalmasında, farklılaşmasında, metastazında ve istilasında önemli bir rol oynamaktadır. ERK yolu, p38/MAPK yoluyla p53 genini etkisiz hale getirmekte ve kanser oluşumunu tetiklemektedir.

Ayrıca, birçok çalışmada p38 MAPK yolunun, hücre dışı uyaranlar tarafından üretilen MMP'lerde (matris metaloproteinazlar) önemli düzenleyici işlevler uyguladığını gösterilmiştir (Roskoski ve diğ., 2012). MMP'ler, tümör istilası ve göçüyle sıkı bir şekilde ilişkili olan bir tür proteolitik enzimdir. Ayrıca p38 MAPK yolu, tümör hücresi büyümesini sürdürmek için gerekli olan tümör anjiyogenezini desteklemektedir.

Kanser sıklıkla oksijen yoksunluğu ve iltihaplanma gibi çeşitli stres koşullarına maruz kalır. Birçok MAPK yolu stres sinyalleşmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle; bazı kinazlar kanserde inflamasyona, DNA hasarına ve apoptoza yanıt olarak stresle aktive edilmektedir. Ayrıca, MKP-1 c-Jun'u etkinleştiren SAPK/JNK'leri etkinleştirmektedir. Aktif c-Jun, kanser hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalması için önemli olan birden fazla aşağı yöndeki gen transkripsiyonunu desteklemektedir (Wortzel ve diğ., 2011).

Yapılan çalışmalarda nekroptozun çeşitli mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiği ve protein kinaz C (PKC)/MAPK'/c-Jun sinyal yolunun aracılık ettiği belirlenmiştir. Nekroptozun sinyal yolu, nükleer transkripsiyon faktörü kappa B (NF-κB), c-Jun, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK), c'-den oluşan mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) basamaklarını içerdiği bilinmektedir (Seternes ve diğ., 2019).

MAPK sinyallemedeki anormallikler, karsinogenez sürecini ve ilerlemesini etkilemektedir. Reseptör tirozin kinazların aşırı ekspresyonu, reseptör tirozin kinazlardaki aktive edici mutasyonlar, Ras mutasyonları ve B-Raf mutasyonları gibi kanserle ilişkili lezyonların çoğu; ERK sinyallemesinin yapısal aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. JNK aktivitesinin ve c-Jun'un fosforilasyonunun Ras kaynaklı tümör oluşumunda kritik bir rol oynadığı bilinmektedir (Yao ve diğ., 2004).

2.3.2. FoxO Sinyal Yolağı

Forkhead box (FoxO) ailesi, Fox genlerinin 19 alt sınıfından oluşmaktadır. Bu süper ailenin üyeleri yüksek oranda korunmuş bir DNA bağlayıcı Fox alanını paylaşmaktadır. FoxO transkripsiyon faktörleri hücrel farklılaşmayı, büyümeyi, hayatta kalmayı, hücre döngüsünü, metabolizmayı, stresi ve tümör baskılama yollarını düzenlemektedir (Lee ve diğ., 2013).

FoxO1, FoxO3 ve FoxO4 memelilerde tüm dokularda eksprese edilirken FoxO6 mRNA ağırlıklı olarak beyinde eksprese edilmektedir. FoxO proteinleri, çekirdekteki DNA bağlayıcı Fox alanı aracılığıyla hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmekte veya baskılamaktadır (Sinha ve diğ., 2015). FoxO' ların hücre içi lokalizasyonu ve transkripsiyonel fonksiyonları sıklıkla fosforilasyon, asetilasyon ve ubikuitinasyon gibi translayon sonrası modifikasyonlar tarafından düzenlenmektedir (Yeh ve diğ., 2013).

Yapılan çalışmalarda, FoxO alt ailesi üyelerinin doku homeostazisinin korunmasında önemli rol oynadığı ve kanserde sıklıkla düzensiz oldukları gösterilmiştir. FoxO' nun aşırı ekspresyonu, kanserde tümör büyümesini inhibe ederek FoxO' ların nükleer lokalizasyonu sonucu hücre döngüsü ilerlemesini bloke etmekte, apoptozu teşvik etmekte ve anjiyogenezi inhibe etmektedir (Greer ve diğ., 2005).

Bazı çalışmalarda, FoxO' nun antitümoral ve tümör baskılayıcı özellikleri gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, FoxO alt ailesinin ana üyeleri FoxO1, FoxO3a ve FoxO4 'ten yoksun bireylerde, kanser gelişimi eğiliminin arttığı tespit edilmiştir (Vurusaner ve diğ., 2012). FoxO' lar, PI3K/Akt yolunun aşırı aktivasyonu nedeniyle insan kanserlerinin çoğunda inaktive edilmekte olup tümör baskılayıcılar ve apoptoz indükleyiciler olarak güçlü bir şekilde tanımlanmaktadır. Apoptoz süresince FoxO' lar, Fas ligandı, TNF apoptoz ligandı ve Bcl XL, BNIP3, Bcl-2 ailesinin proteinleri gibi ölüm reseptör ligandlarının ekspresyonunu tetikleyen mitokondriye bağımlı ve bağımsız süreçlerde rol oynamaktadır (Gomes ve diğ., 2008).

2.3.3. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolağı

PI3K/Akt/mTOR yolağı hücre döngüsü, protein sentezi, büyüme, metabolizma ve anjiyogenez gibi kritik olaylarda görev alan önemli bir sinyal akım sistemidir. Hücreler ve dokular, insülin, glikoz, büyüme faktörleri, sitokinler, integrinler, B ve T hücresi reseptörleri, hormonlar ve kemokinler gibi çeşitli moleküllerin tirozin kinaza (RTK'ler) bağlanması yoluyla birbirleriyle iletişim kurmaktadır (Manning ve diğ., 2007). Bu durum, sınıf I fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/Protein kinaz B (AKT) sinyal yolunun aktivasyonuna yol açmaktadır.

PI3K'ler, her biri dört homolog bölgeye sahip olan ve kinaz alanının en fazla korunan bölge olduğu üç sınıfa ayrılmaktadır. Ayrıca, PI3K sınıf I' in iki alt sınıfı bulunmaktadır (Tian ve diğ., 2023). Bu alt sınıf genleri; kanser hücrelerinin hayatta kalması ve istilasında rol oynamaktadır. PI3K, fosforilasyon aracılığı ile AKT aktivasyonuna yol açmaktadır.

Ökaryotlarda AKT kinazın yüksek homolojiye sahip AKT1, AKT2 ve AKT3 olmak üzere üç izoformu bulunmaktadır (Ahmad ve diğ., 2023). AKT aktivasyonu, tuberoskleroz protein 2 (TSC2) inhibisyonunu indüklemekte ve TSC1 ile etkileşimini bozmaktadır. TSC1 hücre büyümesi ve proliferasyonu, hayatta kalma ve otofajide rol oynamaktadır. Aktive edildikten sonra AKT, mTOR aktivasyonu, TSC1 ve TSC2 inhibisyonu yoluyla protein sentezini ve hücre büyümesini indüklemektedir (Janku ve diğ., 2018).

mTOR yolu; hücre büyümesi, proliferasyon, protein sentezi ve otofajiyi düzenleyen memeli metabolizmasının ana düzenleyicisidir. mTOR; hücre büyümesi, farklılaşması ve fonksiyonlarını uyararak apoptoz ve nekroptozun düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Mohan ve diğ., 2016). Büyüme faktörleri, besin enerjisi, stres, normal veya düzensiz süreçleri tetikleyen mTOR'u etkinleştirebilmekte veya etkisiz hale getirebilmektedir.

PI3K/AKT/mTOR, insan kanserlerinde en fazla mutasyona uğramış sinyal yollarından biridir ve tümör oluşumu sırasında AKT1 zıt etkilere sahip olabilmektedir (Lee ve diğ., 2019). Apoptozu baskılayan bir pro-onkogenik faktör olarak görev yapabilmekte veya tümör istilasını kısıtlayabilmektedir. AKT2 ile ilgili olarak, bu izoform hücre gn ve istilasını desteklerken AKT3 tümör gnde rol oynamaktadır (Tewari ve diğ., 2022).

Bu nedenle, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu hücrenin hayatta kalması, büyümesi, çoğalması, metabolizması ve hareketliliğinde önemli roller oynamaktadır (Hoxhaj ve diğ., 2020). Ayrıca bu protein kinazlar, fosforilasyon süreçleri yoluyla transkripsiyon ve translasyon gibi çeşitli hücre işlevlerinde rol oynamaktadır (Yang ve diğ., 2019).

2.3.4. TNF Sinyal Yolağı

TNF sinyal yolu; hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz, immün yanıtların modülasyonu ve inflamasyonun indüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır (Wong ve diğ., 2011). TNF (Tümör Nekroz Faktörü); lipid metabolizması, pıhtılaşma, insülin direnci ve endotel fonksiyonu üzerinde etkileri olan çok işlevli bir proinflamatuvar sitokindir. Keşfinden bu yana TNF, kanser karşıtı bir ajan olarak kabul edilmekte olup TNFR (TNF Reseptör) süper ailesinin üyeleri, hem hayatta kalma hem de ölüm sinyalleri oluşturabilmektedir (Bose, 2015).

TNF; TNFR1 (TNF Reseptör-1) ve TNFR2 (TNF Reseptör-2) olmak üzere iki reseptör aracılığıyla etki etmektedir. TNFR1, tüm insan dokuları tarafından eksprese edilmekte ve TNF alfa için ana sinyal reseptörüdür. TNFR2 çoğunlukla bağışıklık hücrelerinde eksprese edilmekte ve sınırlı biyolojik tepkilere aracılık etmektedir (Nagasaki ve diğ., 2010).

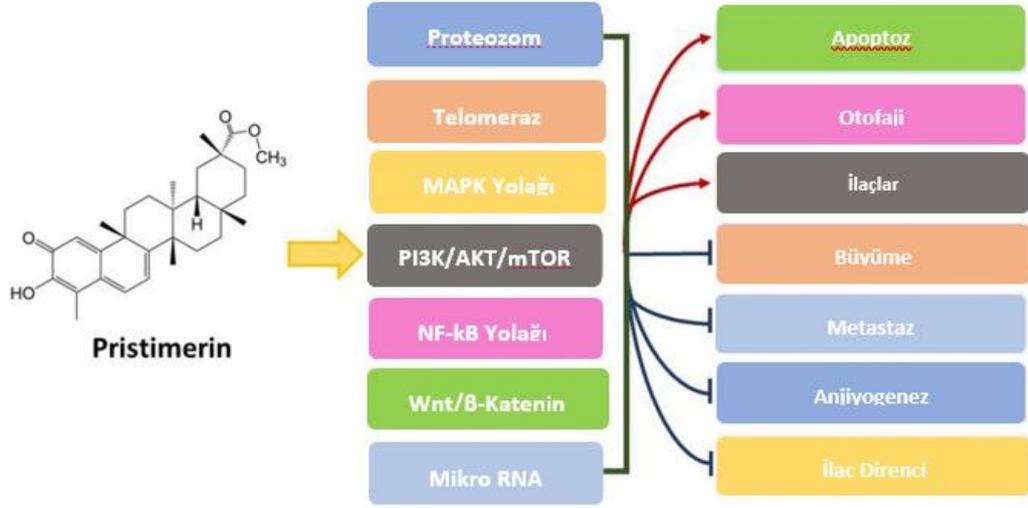
Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF alfa; inflamasyona, enfeksiyona ve diğer çevresel streslere yanıt olarak makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve keratinositler dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilmektedir. TNF alfa, hücre tipine göre heterojen bir dizi biyolojik etkiyi indüklemektedir (Zhang ve diğ., 2009). TNF alfa, hücre yüzeyindeki reseptörleri TNFR1 (p55) ve TNFR2'ye (p75) bağlanarak etki etmekte olup çoğu hücre, TNF alfanın sitotoksitesinin ana aracısı olan TNFR1'i eksprese etmektedir. TNF alfanın iki reseptörüne (TNFR1 ve TNFR2) bağlanması, en az üç farklı efektörü aktive eden sinyal dönüştürücülerin görevlendirilmesiyle sonuçlanmaktadır. Karmaşık sinyalleşme basamakları ve ağları aracılığıyla bu efektörler, kaspazların ve transkripsiyon faktörlerinin, Aktivasyon Protein-1 ve NF-Kappa B' nin (Nükleer Faktör-Kappa B) aktivasyonuna yol açmaktadır (Kalliolias ve diğ., 2016). Başlangıçta TRADD (TNFR-İlişkili Ölüm Alanı) proteini TNFR1'e bağlanmakta, daha sonra TRADD, FADD (Fas-İlişkili Ölüm Alanı), RAIDD (RIP-İlişkili ICH-1/CED-3-ölüm Alanına sahip homolog protein), MADD (MAPK Aktive Eden Ölüm Alanı) ve RIP'ı (Reseptör-Etkileşimli Protein) aktive etmektedir. TRADD ve FADD'ın

TNFR1'e bağlanması kaspaz 8'in aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktive edilmiş kaspaz 8, diğer kaspazları (kaspaz 3, 6 ve 7) içeren bir proteolitik kaskadı başlatarak apoptozu indüklemektedir. Kaspaz 8, BID' i kesmekte ve sitokrom c' nin salınımıyla dış mitokondriyal membranı bozmaktadır. Zarlar arası boşluktan salınan sitokrom c, APAF1'e (Apoptotik Proteaz Aktive Edici Faktör-1) bağlanmakta ve apoptozu indüklemektedir (Nagasaki ve diğ., 2010).

2.4. PRİSTİMERİN

Son yıllarda terapötik doğal bileşikler, kimyasal ilaçlara göre daha güvenli bulunması nedeniyle insan hastalıklarının tedavisinde ilgi görmektedir. Pristimerin, (20a-3-hidroksi-2-okso-24-nor-friedela-1-10,3,5,7-tetraen-karboksilik asit-29-metilester, moleküler formül: C₃₀H₄₀O₄), Celastraceae ve Hippocrateaceae ailelerinin farklı çeşitlerinden üretilen bir kinonmetit triterpenoiddir. Pristimerin, ilk kez 1951 yılında *Pristimeria indica* ve *P. grahmi*'den izole edilmiş ve 1954'te tanımlanmıştır. Pristimerin, antioksidan ve antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra kanser tedavisinde de farmakolojik etkilere sahip bir bileşiktir (Zhao ve diğ., 2019; Liu ve diğ., 2019).

Yapılan çalışmalarda, pristimerinin; ağız, kalın bağırsak, lösemi, meme, akciğer ve prostat gibi farklı kanser türlerinde terapötik etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Yousef ve diğ., 2016). Bu çalışmalarda pristimerinin intrinsik apoptoz ve otofajiyi indüklediği; nükleer faktör kappa B (NF-κB), PI3K/Akt/mTOR yolağı, proteozom, telomeraz, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK), Wnt/β- Katenin yolakları ile etkileşime girerek güçlü antiproliferatif etkiler oluşturduğu ispatlanmıştır (Wu ve diğ., 2019). Pristimerin; siklusu G1 kontrol noktasında durdurmakta, apoptoz ve otofaji aracılığı ile kanser hücresinin yayılımını önlemekte ve ayrıca, hücre yapışması ile anjiyogenezi önleyerek kanser metastazını engellemektedir (Şekil 2.25) (Costa ve diğ., 2008). Ayrıca diğer çalışmalarda, pristimerinin farklı kemoterapötik ilaçlarla sinerjistik etkiler oluşturduğu da belirlenmiştir. Dolayısıyla, pristimerin çok amaçlı bir kanser ilacı geliştirilmesi için oldukça büyük bir potansiyele sahiptir (Deeb ve diğ., 2014).



Şekil 2.25: Pristimerinin hücrede indüklediği yollar ve etkileri (Costa ve diğ., 2008)

2.4.1. Pristimerinin Apoptotik Etkisi

Pristimerin, çok çeşitli insan tümörlerinde güçlü bir büyüme inhibisyonu ve apoptotik etkiye neden olmaktadır. Pristimerin; intrinsik ve ekstrinsik kaspazları aktive ederek, poli ADP-riboz polimerazı (PARP) bölerek ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olarak apoptozu tetiklemektedir (Yang ve diğ., 2018). Pristimerin, Bcl 2' yi inhibe ederek mitokondri geçirgenliğini artırmakta, Bax ve Bak aracılı sitokrom c' nin salınımıyla apoptozu teşvik etmektedir. Yapılan çalışmalarda, kaspaz inhibisyonunun pristimerinin etkisini engellemekte başarısız olduğu ve pristimerinin öldürücü etkisinin kaspaza bağımlı olmayabileceği gösterilmiştir (Hayashi ve diğ., 2020).

Pristimerin uygulanan kanser hücre hatlarında kromatin yoğunlaşması, hücre büzülmesi ve nukleusun parçalanması gibi apoptozda görülen morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir (Zhang ve diğ., 2019). Bu morfolojik değişiklikler; intrinsik, ekstrinsik ve ER aracılı apoptozun belirteçleri olarak kabul edilmektedir (Zhao ve diğ., 2021).

Pristimerin, hücrede serbest radikal oluşumunu uyarıp mitokondri zar potansiyeli kaybına neden olabilmektedir. Bu durum, intrinsik (mitokondri aracılı) apoptotik yolağı tetiklemekte ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (Mu ve diğ., 2012). İntrinsik apoptotik yolda mitokondriyal zar geçirgenliğinin artması nedeniyle sitokrom c, Apaf 1 ve diğer apoptotik

moleküller mitokondriden sitozole salınmakta ve kaspaz aktivasyonu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, pristimerinin sitokrom c salınımını teşvik ederek intrinsik apoptoza yol açtığı belirlenmiştir (Huang ve diğ., 2019).

Sitoplazmadaki sitokrom c, Apaf 1 ve kaspaz 9 birleşerek apoptozom oluşturmakta ve kaspaz 3 ü aktifleştirerek PARP' ın bölünmesini teşvik etmektedir. PARP' ın bölünmesi, apoptoz indükleyici faktörün (AIF) mitokondriden çekirdeğe geçişini sağlayarak apoptozu desteklemektedir (Lee ve diğ., 2013). Pristimerinin, sitokrom c salınımının yanı sıra kaspaz 3 ü aktive ederek PARP' ın bölünmesine ve AIF salınımına neden olduğu bilinmektedir.

Bcl-2 ailesi, pro-apoptotik (Bax, Bak, Noxa) ve anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) genlerle intrinsik apoptotik yolağı düzenlemektedir. Yapılan çalışmalarda, pristimerinin Bcl-2 ve Bcl-xL ifadesini azaltıp Bax ifadesini artırdığı belirlenmiştir (Lee ve diğ., 2016). Noxa' nın mitokondriye geçişi; sitokrom c' nin salınımı ve kaspaz aktivasyonu ile ilişkilidir. Pristimerin, Noxa ve Mcl-1' i uyarıp apoptozu teşvik edebilmektedir. Ayrıca, pristimerinin apoptoz inhibitörlerini baskılayıp proapoptotik genlerin ifadesini artırdığı bilinmektedir (Şekil 2.26) (Tu ve diğ., 2018).

Yapılan bazı çalışmalarda ise, pristimerinin apoptoza ek olarak nekroptozla da uyumlu morfolojik özelliklere neden olduğu gözlemlenmiştir. Pristimerin ile tedavi edilen kanser hücrelerinde, kaspaz bağımlı apoptoz yerine AIF' ye bağılı nekroptozun tetiklendiği de belirlenmiştir (Huang ve diğ., 2015).

2.4.2. Pristimerinin Hücre Siklusuna Etkisi

Hücre siklusu interfaz evresi ve mitotik evreden oluşmaktadır. İnterfaz evresi ise G1, S ve G2 evrelerini içermektedir. İnterfazın S fazında replikasyon gerçekleşirken M evresinde ise hücre bölünmesi gerçekleşmektedir (Shu ve diğ., 2020). Siklus sırasında hücre, G1' den S evresine geçemezse G0 denilen fazda beklemektedir. Yapılan araştırmalarda, pristimerinin döngüyü G0/G1 evresinde bloke ettiği ve bu durumun kanser hücresi üzerinde antiproliferatif etkiler oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca, pristimerinin kanser hücrelerinde siklin D1, siklin E ve CDK4/6, CDK 2/4/6 seviyelerini düşürdüğü; CDK 4/6 inhibisyonunun retinoblastoma (Rb) protein fosforilasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (Lu ve diğ., 2023; Xu ve diğ., 2019).

3. MALZEME VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, Celastraceae ve Hippocrateaceae ailelerinin farklı çeşitlerinden üretilen bir kinonmetit triterpenoid olan pristimerinin 6 farklı dozu 24 saat süre ile insan kökenli servikal kanserinin dirençli ve duyarlı soyları HeLa ve C-4 I hücre hatlarına uygulanmıştır. Pristimerinin kanser hücre hatlarında indüklediği sitotoksosite Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim aktivitesi (MTT) ve Laktat Dehidrogenaz Enzim aktivitesi (LDH) analizleri ile araştırılmıştır. HeLa ve C-4 I hücre hatlarına 24 saat süre ile uygulanan pristimerinin IC₇₀ dozunun indüklediği hücre ölüm yolları ve gen anlatımları biyoinformatik metotlarla belirlenmiştir.

3.1. HÜCRE KÜLTÜRÜNÜN OPTİMİZASYONU

Çalışmamızda insan servikal kanseri kökenli HeLa (ATCC, CCL-2) ve C-4 I (ATCC, CRL-1594) hücre hatları kullanılmıştır. HeLa hücre hatları; 100 µg/ml penisilin, 100 µg/ml ve %10 Foetal Bovine Serum (FBS, Gibco Lab.) ilave edilen MEM besiyerinde yetiştirilmiştir. Besiyeri pH' ı, %4,4'lük NaHCO₃ takviyesiyle 7.2' de dengelenmiştir. Hücre kültürü; 37 °C sıcaklıkta %5 CO₂ ve %95 hava içeren ortamda tek tabaka olacak şekilde sürdürülmüştür. Hücre kültürlerinin haftada iki kez rutin pasajları yapılarak optimizasyon sağlanmıştır. C4-I hücre hatları ise Waymouth's MB 752/1 (Sigma) besiyeri kullanılarak aynı şartlarda yetiştirilmiştir (Ozcan ve diğ., 2016).

3.2. HÜCRE HATLARININ PASAJ İŞLEMİ

Çalışmamızda, HeLa ve C-4 I hücre hatları yetiştirildikleri kültür kaplarında tek tabaka olduklarında pasajlanarak hücre kültürü sürdürülmüştür. Pasaj işlemi sırasında, kültür kabındaki besiyeri uzaklaştırılıp 3 dk boyunca tripsinle inkübe edilerek hücreler yüzeyden kaldırılmıştır. Yapışıkları yüzeyden kalkan hücreler, santrifüj tüpüne alındıktan sonra besiyeri eklenip 1500 rpm' de 3 dk boyunca santrifüj edilmiştir. Süpernatant atıldıktan sonra, taze besiyeri eklenen hücreler kültür kaplarına ekilmiştir.

3.3. HÜCRELERİN EKİM İŞLEMİ

HeLa ve C-4 I hücre hatlarının ekim işlemi, MTT ve LDH analizleri için 96 kuyucuklu kültür kaplarına hücre sayısı kuyucuk başına $3 \times 10^4 / 200 \mu\text{l}$ olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Kuyucukların toplam hacmi, besiyeri ile 2 ml' ye tamamlanıp 37 °C sıcaklıkta %5 CO₂ ve %95 hava içeren ortamda inkübe edilmiştir. HeLa ve C-4 I hücre hatlarının RNA izolasyonu için ise, 25 cm²' lik kültür kaplarına 2×10^6 hücre ekildikten sonra 37⁰ C' de, %5 CO₂ ve %95 hava içeren ortamda 24 saat süre ile inkübe edilmiştir.

3.4. PRİSTİMERİN DOZLARININ HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI

Çalışmamızda, pristimerin dimetil sülfoksit (DMSO; CAS: 67-68-5; Lot: 5B5F263D) ile çözdürülerek 1 mM' lik ana stok hazırlanmıştır. HeLa ve C-4 I hücre hatlarına uygulanacak pristimerinin ana stoğu deneylerde kullanılacak olan dozların eldesi için %10 FBS içeren besiyeri ile sulandırılmıştır. Elde edilen dozlar, (D1: 9 μM , D2: 12 μM , D3: 15 μM , D4: 20 μM , D5: 25 μM , D6: 30 μM) HeLa ve C-4 I hücre hatlarına 24 saat süre ile uygulanmıştır.

3.5. SİTOTOKSİSİTE ANALİZLERİ

3.5.1. Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi

Pristimerinin HeLa ve C-4 I hücre hatlarında oluşturduğu sitotoksik etki ve pristimerinin IC₇₀ dozu MTT analizi ile belirlenmiştir. Sonuçlar, 3 farklı deneyin ortalamaları alınarak değerlendirilmiştir.

Mitokondriyal dehidrogenaz enzimi, canlı hücrelerde bulunmakta olup hidrofilik MTT tuzunu hidrofobik mavi-mor renkteki formazan bileşiklerine dönüştürmektedir. Canlı hücrelerin sayısı ne kadar fazlaysa mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesi de o kadar fazla olmaktadır. Dolayısıyla, hücre kültüründeki canlı hücre sayısı ile formazan bileşiklerinin miktarı arasında doğru orantı mevcuttur (Tokur ve Aksoy, 2017).

MTT analizi sırasında, toz MTT (Sigma M5655) PBS ile seyreltilip steril filtreden geçirilmiştir. Kültür kaplarına ekilmiş olan HeLa ve C-4 I hücre hatlarının kontrol ve deney grupları üzerindeki besiyeri 24 saat inkübasyon sonrası uzaklaştırılıp her kuyucuğa 40 μl MTT solüsyonu eklenip karanlık ortamda 4 saat boyunca inkübe edilmiştir. Ardından, her kuyucuğa 160 μl DMSO eklenip karanlık ortamda bir gece inkübasyona bırakılmıştır. Kontrol

ve deney gruplarının absorbans değerleri, spektrofotometrede 570 nm-690 nm dalga boyunda ölçülerek belirlenmiştir (μ Quant, Bio-Tek Instruments INC).

3.5.2. Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi

Laktat dehidrogenaz, vücutta enerji üretiminde önemli rol oynayan bir enzim olup hücre hasarı veya hücre ölümü sırasında serbest bırakılmaktadır. LDH analizi, hücre kültürlerinde sitotoksisiteyi belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup hücrelerin membran bütünlüğünün bozulduğunu, dolayısıyla hücrelerin hasar gördüğünü veya öldüğünü göstermektedir. Bu nedenle, LDH seviyeleri sitotoksisite ve hücre lizi gibi olayların bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Holmes ve diğ., 2009).

Laktat dehidrogenaz (LDH), tüm hücrelerde bulunan stabil bir sitoplazmik enzimdir. Hüresel hasara maruz kalan hücrelerin önemli bir özelliği olan plazma zarı hasar gördüğünde LDH hızla hücre kültürü süpernatantına salınmaktadır. LDH aktivitesi; laktatın piruvata dönüştürülmesi sırasında üretilen NADH kullanılarak birleştirilmiş bir reaksiyonda ikinci bir bileşiğin, kolayca niceliği belirlenebilen özelliklere sahip bir ürüne indirgenmesiyle kolaylıkla ölçülebilmektedir. Bu protokol, sarı bir tetrazolyum tuzu olan INT'nin NADH tarafından 492 nm'de absorbans yoluyla kırmızı, suda çözünür formazan sınıfı bir boyaya indirgenmesini ölçmektedir. Formazan miktarı kültürdeki LDH miktarıyla doğru orantılıdır, bu da ölü veya hasarlı hücre sayısı ile doğru orantılıdır (Kumar ve diğ., 2018).

Çalışmamızda, pristimerinin farklı dozlarının HeLa ve C-4 I hücre hatlarında oluşturduğu sitotoksisitenin ve pristimerinin IC₇₀ dozunun belirlenebilmesi için LDH analizinden yararlanılmıştır. Bu bağlamda kit protokol adımları izlenmiştir (Cytotoxicity Detection Kit, Roche, Ref :11644793001; Lot :51751400).

Çalışmamızda, HeLa ve C4-I hücre süspansiyonlarından 3×10^4 hücre/200 μ l olacak şekilde 96 kuyucuklu kültür kaplarına ekim gerçekleştirilip 24 saat süre ile %5 CO₂ ve %95 hava içeren nemli atmosferde inkübe edilmiştir. Ardından besiyerleri çekilip pristimerinin 6 farklı dozu 200 μ l besiyeri içerisinde olacak şekilde uygulanmıştır. Kontrol gruplarında ise besiyeri uzaklaştırılıp yerine taze besiyeri ilave edilmiştir. Pristimerin 24 saat süresince inkübe edildikten sonra hücrelerin besiyerinden 100 μ l çekilip 96'lık kültür kaplarına aktarılmıştır. Ardından kit içerisinde bulunan 100 μ l taze hazırlanmış reaksiyon karışımı kuyucuklara eklendikten sonra karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında 30 dk bekletilmiştir. İnkübasyon

süresi bitiminde, μ Quant ELISA Plate okuyucusunda (μ Quant, Bio-tek Instruments, INC.) 630 nm dalga boyu referans alınarak 490-492 nm dalga boyundaki absorbans değerleri okunmuştur.

3.6. TERAPÖTİK İNDEKS

Terapötik indeks (TI), bir ilacın güvenilirliğini değerlendirmek için kullanılan farmakolojik bir ölçüttür. Genellikle bir ilacın etkili dozunun toksik dozuna oranı olarak tanımlanmaktadır. Terapötik indeks, bir ilacın terapötik etkisinin meydana geldiği doz ile toksik etkilerin görüldüğü doz arasındaki aralığı tanımlamaktadır (Ho ve diğ., 2005).

Yüksek bir terapötik indeks, ilacın etkili dozu ile toksik dozu arasında geniş bir güvenilir aralık olduğunu göstermekte olup ilaç kullanımının daha az risk taşıdığını ifade etmektedir. Düşük bir terapötik indeks ise, ilacın toksik ve etkili dozları arasındaki farkın küçük olduğunu dolayısıyla doz aşımına karşı daha dikkatli olunması gerektiğini belirtmektedir (Lanfear ve diğ., 2005).

Terapötik indeks, bir ilacın güvenilir aralığını gösteren önemli bir parametredir ve ilaçların klinik kullanımı sırasında dozlama stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Klinik uygulamada, bir ilacın güvenli kullanım aralığını belirlemek ve potansiyel toksik etkileri en aza indirmek için terapötik indeks göz önünde bulundurulmalıdır (Antons ve diğ., 2006). Bu bağlamda, terapötik indeksin farmakoloji ve klinik uygulamadaki öneminin anlaşılması, ilaçların güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlamada kritik bir rol oynamaktadır (Zhou ve diğ., 2006).

Çalışmamızda MTT ve LDH analizleri sonucu elde edilen inhibisyon değerleri kullanılarak doz-yanıt eğrisi oluşturulmuş ve pristimerinin HeLa ve C-4 I hücre hatlarındaki IC₉₀ dozları belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, pristimerinin HeLa ve C-4 I hücre hatlarındaki terapötik indeks değerleri hesaplanmıştır.

3.7. MOLEKÜLER ANALİZLER

3.7.1. RNA Düzeyinin Belirlenmesi

Pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa ve C-4 I hücre hatlarında oluşturduğu sitotoksik etkinin ve indüklediği hücre ölüm yollarının belirlenebilmesi amacıyla, RNA örnekleri hazırlanıp biyoinformatik analizler için RNA sekanslama yöntemi kullanılmıştır.

3.7.2. RNA İzolasyonu

HeLa ve C-4 I hücre hatlarına pristimerinin IC₇₀ dozu uygulandıktan 24 saat sonra, hücre RNA'larının izolasyonu için RNA izolasyon kiti (Gene JETTM RNA purification Kit #K0731; Fermentas) kullanılmıştır. Bu bağlamda, kit protokol adımları izlenmiştir.

Kültür kaplarına her deney grubu için 2×10^6 hücre ekildikten sonra 37⁰ C' de, %5 CO₂ ve %95 hava içeren ortamda 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Deney gruplarına pristimerin belirlenen dozda uygulanıp 24 saat süre ile inkübe edildikten sonra yüzeye yapışan hücreler tripsinle kaldırılmıştır. Süspansiyon edilen hücreler, santrifüj tüplerinde 500 rpm devirde 5 dk. boyunca santrifüj edilmiştir. Süpernatant atılıp hücreler, 600µl Lizis tampon ile hücreler süspansiyon edilmiş ve vortekslenmiştir. Çözeltiye 360 µl etanol eklenip tekrar vortekslenildikten sonra lizat kolona yüklenmiş ve ≥ 12000 rpm'de 1dk. santrifüj edilmiştir. Süpernatant uzaklaştırılıp lizat kolona yüklenerek tekrar santrifüj edilmiştir. Akıntı uzaklaştırıldıktan sonra 2ml'lik toplama tüpüne yerleştirilmiştir. RNA izolasyonu için örnekler 3 kez yıkanmıştır. İlk yıkama için tampon I kullanılmış olup ≥ 12000 rpm devirde 1 dk. santrifüj edilmiştir. İkinci yıkama için tampon II kullanılıp ≥ 12000 rpm'de 1dk. santrifüj edilmiştir. Üçüncü yıkama için ise tekrar tampon 2 kullanılıp ≥ 12000 rpm'de 2dk. santrifüj edilmiştir. Akıntı uzaklaştırılıp kolon yeni bir ependorfa yerleştirilmiştir. 50-100 nükleaz içermeyen sıvı kolona yavaşça ilave edildikten sonra ≥ 12000 rpm'de 1dk. santrifüj edilmiştir. İzole edilen total RNA -80°C' de saklanmıştır.

3.7.2.1. Total RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması

Elde edilen total RNA'ların spektrofotometrede (Cintra 20, GBC) 260 nm ve 280 nm dalga boyunda ölçümleri yapılmıştır. RNA bantları, jel elektroforezde görüntülenmiştir (BGI, Çin).

3.7.3. Biyoinformatik Analizler: RNA Sekanslama

3.7.3.1. Sekanslama Kütüphanesinin Oluşturulması

Biyoinformatik analizlerin gerçekleştirilmesi için RNA izole edildikten sonra RNA çeşidi seçilmeli ve NGS platformları arasında değişebilen RNA sekanslama kütüphanesi oluşturulmalıdır.

mRNA kütüphanesi oluşturmak için izlenen adımlar şunlardır:

mRNA' nın poli A ucuna oligo dT boncukları ilave edilerek mRNA' nın saflaştırılması amaçlanmıştır.

cDNA sentezi için RNA parçalanıp N6-primer kullanılarak cDNA' nın birinci zinciri sentezlenmiştir. Ardından dTTP yerine dUTP kullanımıyla cDNA' nın ikinci zinciri üretilmiştir.

cDNA' nın, 3' ucuna adenin bazı eklenip cDNA fragmentleri adaptörler ile bağlanmıştır.

dUTP etiketli zincir, urasil-DNA glikosilaz (UDG) aracılığıyla parçalanmıştır. Arta kalan şerit, cDNA kütüphanesi elde etmek için çoğaltılmıştır. cDNA, PCR primerleri aracılığıyla amplifike edilmiştir.

PCR'de üretilen ürünün denatürasyonu gerçekleştirildikten sonra, tek zincirli DNA splint oligo ve DNA ligaz ile siklize edilmiştir.

Ardından, DNA nanotop (Nanoball) sentezlenip DNBSEQ sekanslama platformu elde edilmiştir.

3.7.3.2. Veri Analizi ve Kalite Kontrolü

RNA dizileme veri analizi için; ham verilerin kalite kontrolü, okuma hizalaması ve transkript derlemesi, ifade niceliği ve diferansiyel ifade analizleri yapılmaktadır. Ham görüntü verileri, baz çağırma aracılığı ile ham sekans verilerine entegre edildikten sonra FASTQ (kısaca fq) dosya formatında saklanmıştır. Ham okumaların üzerinde kalite kontrolü (QC) yapıldıktan sonra QC' den sonra temiz okumalar referans dizisine sıralanmıştır (SOAPnuker Version

v1.5.2; <https://github.com/BGIflexlab/SOAPnuke>) (Cock ve diğ., 2010). Ardından, temiz okumalar bir genom veya transkriptom ile eşlenmektedir.

Eşleştirme seviyelerinin istatistikleri ve referans dizisindeki okumaların dağılımı Transkriptlerin Eklenmiş Hizalaması için Hiyerarşik İndeksleme (Hierarchical Indexing for Spliced Alignment of Transcripts; HISAT2; v2.0.4; <http://www.ccb.jhu.edu/software/hisat>) aracılığıyla yapılmıştır. Ardından, ikinci hizalamalar gerçekleştirilmiştir.

Temiz okumaları referans gen dizisine (transkriptom) entegre etmek amacıyla Bowtie2 kullanılmıştır. Gen ifade düzeylerini belirlemek amacıyla RSEM (v1.2.8; <http://deweylab.biostat.wisc.edu/rsem/rsem-calculate-expression.html>) kullanılmıştır. Ardından, gen korelasyon ve diferansiyel gen taraması gerçekleştirilmiştir. Gen taramasında diferansiyel olarak ifade edilen genler (DEGs) üzerinde; Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG), kümeleme analizi ve Protein-Protein etkileşimi (PPI) analizleri yapılmıştır.

3.7.3.3. Veri Normalleştirme ve Diferansiyel Analizi

Veri normalleştirme için, sıralama derinlikleri örnekler için farklılık göstermektedir. Dolayısıyla, örnekler birbirleri arasında doğrudan karşılaştırılmamaktadır. Bu farklılıkları normalleştirmek için, toplam okuma sayıları tekrar ölçeklendirilmelidir.

Çalışmamızda örnekler arasındaki ifade edilen farkları taramak için PossionDis metodu kullanılmıştır. Ortaya çıkan farklılıkları düzeltmek için ham okuma sayısı verileri FPKM değerlerine dönüştürülmüştür. Çalışmamızda, HeLa Kontrol/HeLa IC₇₀ ve C- 4 I Kontrol/ C-4 I IC₇₀ grupları oluşturulmuştur. Diferansiyel gen tespiti sonuçlarına göre, Diferansiyel olarak ifade edilen genlerin ifade seviyelerini belirlemek için R paketi aracılığı ile hiyerarşik kümeleme analizi gerçekleştirilmiştir (<https://cran.r-project.org/web/packages/pheatmap/>). Kümeleme analizi, biyoinformatik analizlerde belirsiz sayıda gruba sahip verileri ve kümelenmemiş verileri sınıflandırmak için kullanılan istatistiksel bir metottur (Çakmak ve diğ., 2015).

3.7.3.4. *Yolak Zenginleştirme Analizi*

Zenginleştirme analizi, bir gen grubunun biyolojik yollar gerçekleşirken ne derece zenginleştiğini belirlemek için kullanılmıştır.

3.7.3.5. *Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) Zenginleştirme Analizi Yolları*

KEGG tabanlı zenginleştirme analizi, genlerin biyolojik işlevlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olan biyoinformatik bir ansiklopedidir. KEGG’ de Q değeri $\leq 0,05$ olan yollar, metabolik veya biyokimyasal olarak önemli kabul edilmektedir.

3.7.3.6. *Protein-Protein Etkileşimleri*

Çalışmamızda, ifade edilen genler için protein-protein etkileşimleri (PPI) analizi gerçekleştirilmiştir. PPI ağı ile proteinler arasında ifade edilen etkileşimlerin belirlenmesi, bu genlerin farklı sinyal yolları arasındaki etkileşimleri ortaya çıkartabilmektedir. Bu çalışmada, DEG'lerin PPI ağı oluşturulup minimum PPI puanı ≥ 7 PPI parametre değeri olarak kabul edilmiştir.

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarının istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı çift yönlü ANOVA testi ile belirlenmiştir (GraphPad Prism version 9 GraphPad Software, San Diego California USA). Biyoinformatik istatistiksel analizlerde diferansiyel ekspresyon genlerin (DEG'ler) belirlenmesi için R paketi kullanılmış olup hatalı sonuçların oluşumunu engellemek için ayarlanmış p değerleri kabul edilmiştir. P değeri düzeltilerek Q değeri elde edilmiştir. Q değeri ≤ 0.05 olan fonksiyonlar anlamlı kabul edilmiştir. Kontrol ve deney gruplarında ifade edilen gen regülasyonlarındaki farklılıklar değerlendirilirken $\text{Log}_2 |(FC)| > 1$ ve $p < 0.01$ olan genler anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, PPI etkileşimlerinde minimum PPI parametre puanı 7 olarak kabul edilmiştir (PPI puanı ≥ 7).

4. BULGULAR

4.1. SİTOTOKSİSİTE ANALİZLERİ

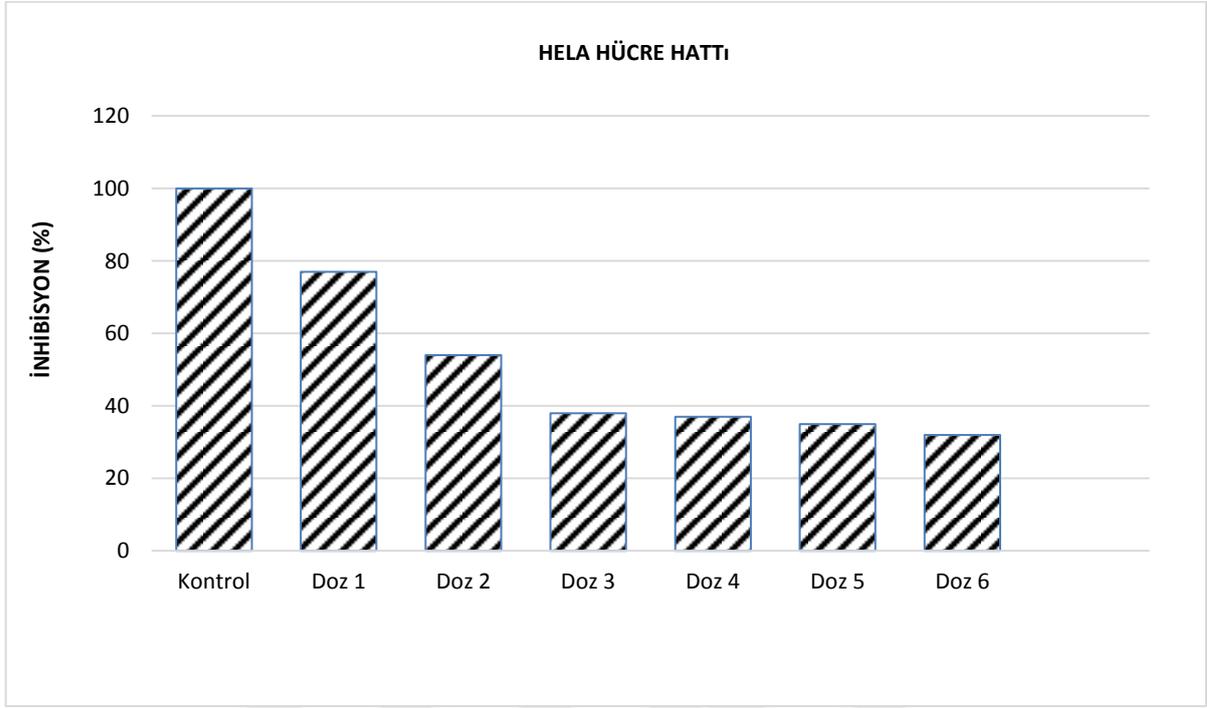
4.1.1. Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi Verileri

4.1.1.1. HeLa Hücre Hattı

Çalışmamızda HeLa hücre hattına pristimerinin 6 farklı dozu (D1: 9 μ M, D2: 12 μ M, D3: 15 μ M, D4: 20 μ M, D5: 25 μ M, D6: 30 μ M) 24 saat süre ile uygulanmıştır. Ardından oluşan sitotoksik etki, MTT testi ile analiz edilmiştir. Kontrol ve deney gruplarının absorbands değerleri ölçülüp % inhibisyon değerleri belirlenmiştir (Tablo 4.1, Şekil 4.1). Deney grupları ile kontrol grupları kıyaslanıp anlamlılıkları istatistiki olarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiki analizler sonucunda, HeLa hücre hatlarının deney grupları kontrol gruplarına göre anlamlı bulunmuştur (*p \leq 0.01).

Tablo 4.1: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin absorbands değerleri (*p \leq 0.01)

| Deney Grupları | Absorbans Değerleri (570-690 nm) | |
|----------------|----------------------------------|------------|
| | A _{ort} | \pm SD |
| Kontrol | 0,65 | \pm 0,07 |
| Doz 1 | 0,5* | \pm 0,05 |
| Doz 2 | 0,35* | \pm 0,05 |
| Doz 3 | 0,25* | \pm 0,03 |
| Doz 4 | 0,24* | \pm 0,05 |
| Doz 5 | 0,23* | \pm 0,05 |
| Doz 6 | 0,21* | \pm 0,05 |



Şekil 4.1: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri

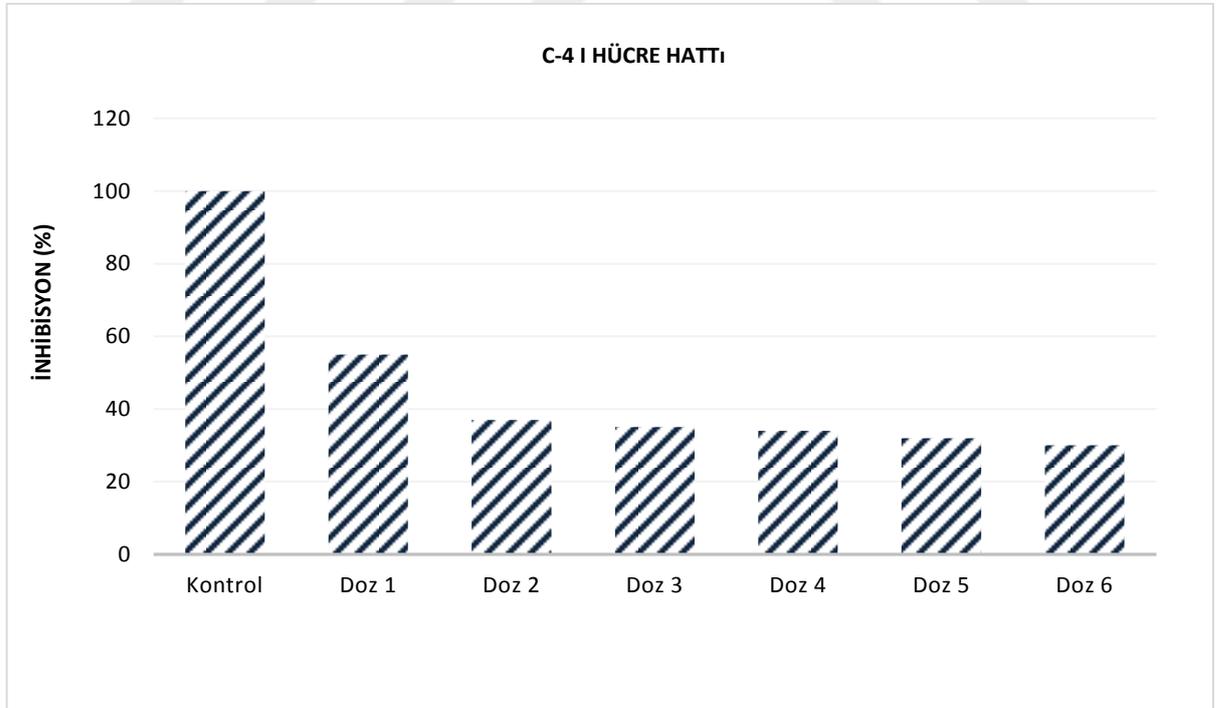
4.1.1.2. C-4 I Hücre Hattı

Çalışmamızda C-4 I hücre hattına pristimerinin 6 farklı dozu (D1: 9 μ M, D2: 12 μ M, D3: 15 μ M, D4: 20 μ M, D5: 25 μ M, D6: 30 μ M) 24 saat süre ile uygulanmıştır. Ardından oluşan sitotoksik etki, MTT testi ile analiz edilmiştir. Kontrol ve deney gruplarının absorbans değerleri ölçülüp % inhibisyon değerleri belirlenmiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Deney grupları ile kontrol grupları kıyaslanıp anlamlılıkları istatistiki olarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiki analizler sonucunda, C-4 I hücre hatlarının deney grupları kontrol gruplarına göre anlamlı bulunmuştur (* $p \leq 0.01$).

Tablo 4.2: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin absorbens değerleri (*p ≤0.01)

| Deney Grupları | Absorbans Değerleri (570-690 nm) | |
|----------------|----------------------------------|-------|
| | A _{ort} | ±SD |
| Kontrol | 0,82 | ±0,06 |
| Doz 1 | 0,45* | ±0,05 |
| Doz 2 | 0,3* | ±0,04 |
| Doz 3 | 0,29* | ±0,03 |
| Doz 4 | 0,28* | ±0,04 |
| Doz 5 | 0,26* | ±0,05 |
| Doz 6 | 0,25* | ±0,02 |



Şekil 4.2: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin % inhibisyon değerleri

4.1.2. Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi Verileri

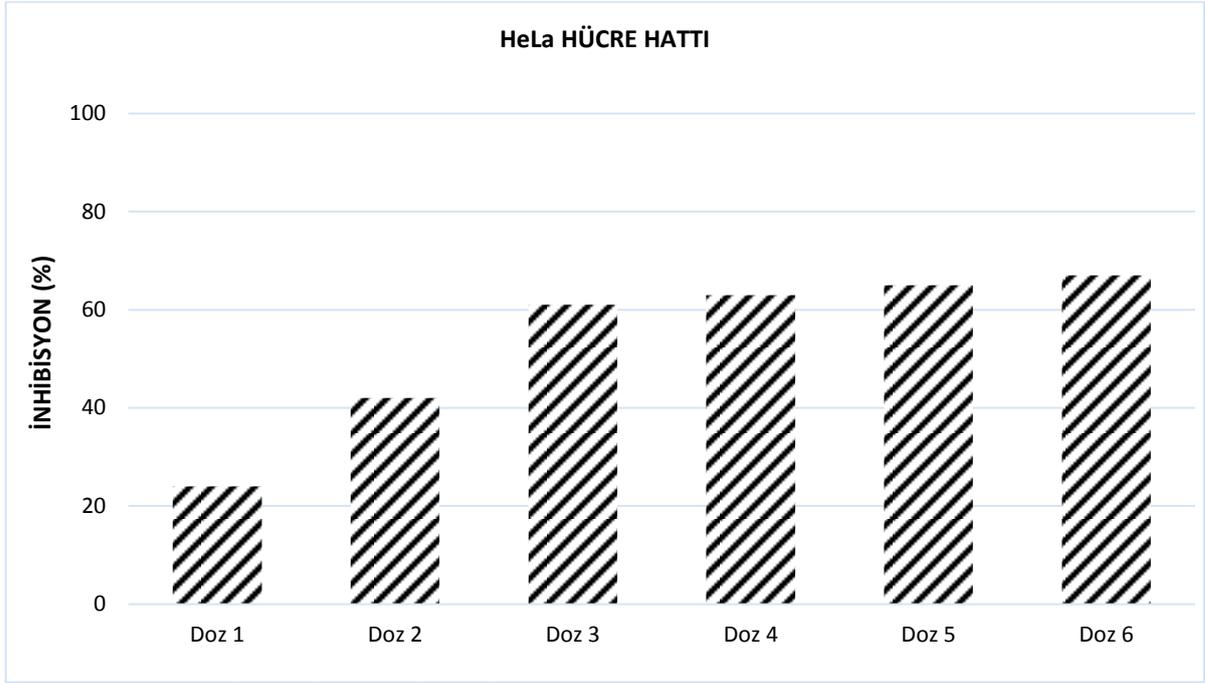
Çalışmamızda HeLa ve C4-I hücre hatlarına 24 saat süresince uygulanan pristimerinin sitotoksik etkisinin ve pristimerinin IC₇₀ dozunun belirlenebilmesi için MTT analizine paralel olarak LDH analizi gerçekleştirilmiştir. Tüm deneyler bağımsız olarak 3 kere tekrarlanmıştır.

4.1.2.1. HeLa Hücre Hattı

Pristimerinin 6 farklı dozunun (D1: 9 µM, D2: 12 µM, D3: 15 µM, D4: 20 µM, D5: 25 µM, D6: 30 µM) 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücre hattında oluşan sitotoksosite LDH analizi ile belirlenmiştir. LDH aktivitesinin değerleri kontrol grubu %0 kabul edilerek her bir deney grubu için inhibisyon yüzdesi hesaplanmıştır (Tablo 4.3; Şekil 4.3). Pristimerinin indüklediği inhibisyonun HeLa hücre hatlarında doza bağlı olarak arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (*p ≤0.01).

Tablo 4.3: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücre hatlarının absorbens değerleri (*p ≤0.01)

| Deney Grupları | Absorbans Değerleri (490 – 492 nm) | |
|----------------|------------------------------------|-------|
| | A _{ort} | ±SD |
| Kontrol | 0,76 | ±0,05 |
| Doz 1 | 0,99* | ±0,04 |
| Doz 2 | 1,41* | ±0,04 |
| Doz 3 | 2,02* | ±0,06 |
| Doz 4 | 2,05* | ±0,02 |
| Doz 5 | 2,13* | ±0,02 |
| Doz 6 | 2,34* | ±0,05 |



Şekil 4.3: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri

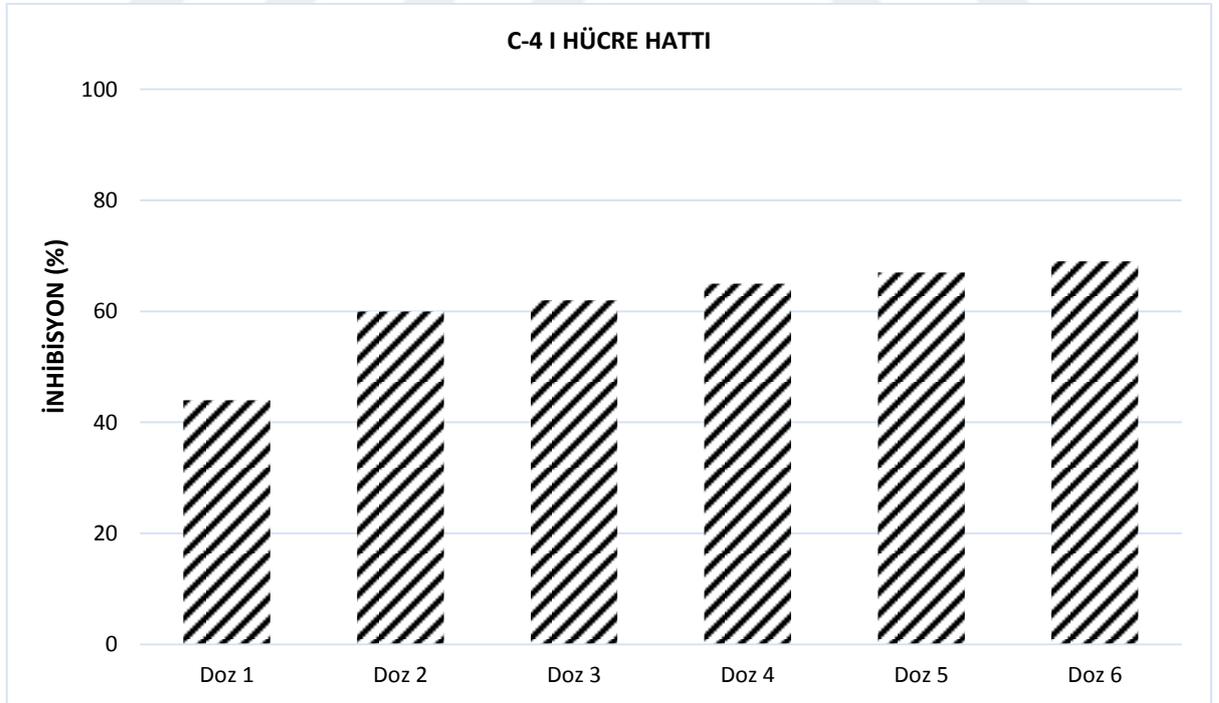
4.1.2.2. C-4 I Hücre Hattı

Pristimerinin 6 farklı dozunun (D1: 9 μ M, D2: 12 μ M, D3: 15 μ M, D4: 20 μ M, D5: 25 μ M, D6: 30 μ M) 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücre hattında oluşan sitotoksosite LDH analizi ile belirlenmiştir.

LDH aktivitesinin değerleri kontrol grubu %0 kabul edilerek her bir deney grubu için inhibisyon yüzdesi hesaplanmıştır (Tablo 4.4; Şekil 4.4). Pristimerinin indüklediği inhibisyonun C-4 I hücre hatlarında doza bağlı olarak arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (*p \leq 0.01).

Tablo 4.4: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücre hatlarının absorbands değerleri (* $p \leq 0.01$)

| Deney Grupları | Absorbans Değerleri (490 – 492 nm) | |
|----------------|------------------------------------|------------|
| | A_{ort} | $\pm SD$ |
| Kontrol | 1,21 | $\pm 0,03$ |
| Doz 1 | 3,16* | $\pm 0,05$ |
| Doz 2 | 3,3* | $\pm 0,04$ |
| Doz 3 | 3,47* | $\pm 0,06$ |
| Doz 4 | 3,65* | $\pm 0,02$ |
| Doz 5 | 3,87* | $\pm 0,04$ |
| Doz 6 | 3,93* | $\pm 0,04$ |

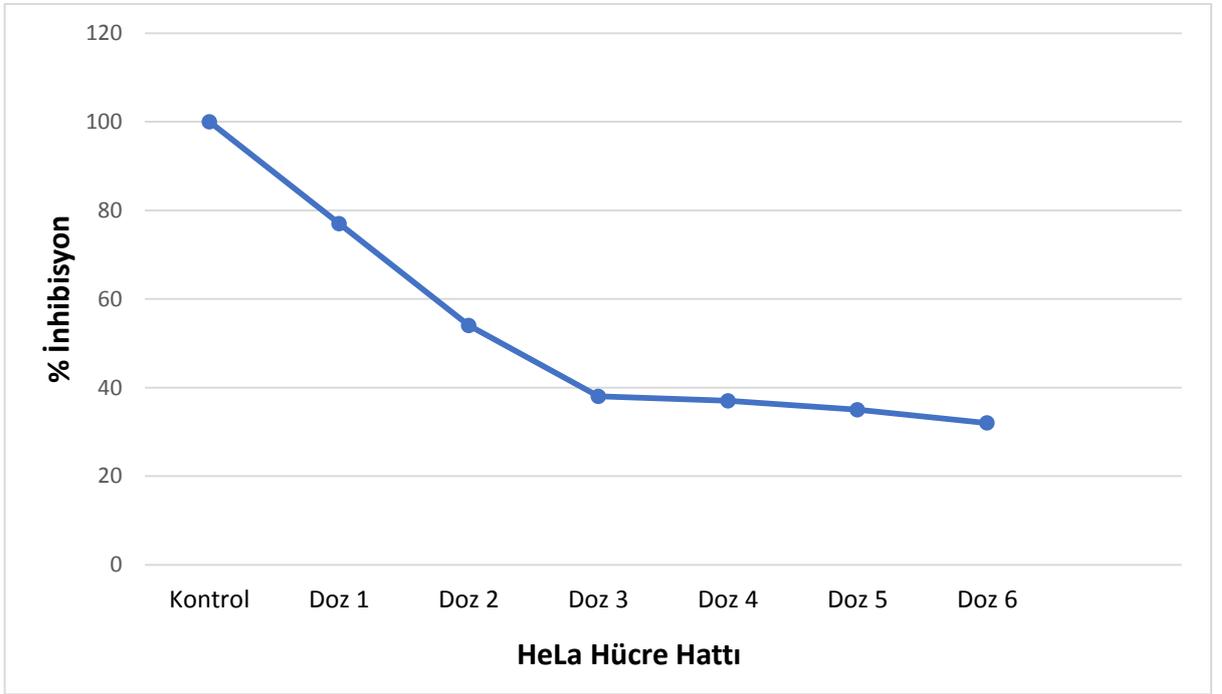


Şekil 4.4: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin % inhibisyon değerleri

4.1.3. Pristimerinin IC₇₀ Dozunun Belirlenmesi

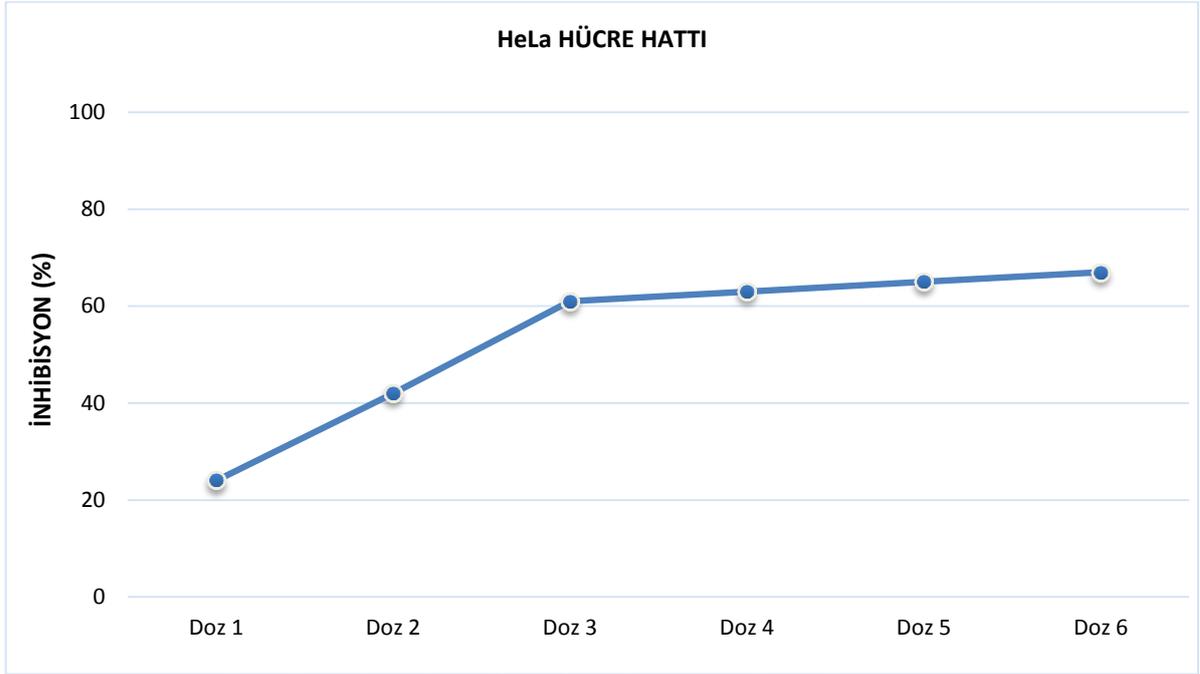
4.1.3.1. HeLa Hücre Hattı

HeLa hücre hatlarına 24 saat boyunca 6 farklı dozda uygulanan pristimerinin indüklediği sitotoksitenin doza bağlı olarak arttığı, MTT analizi sonucunda saptanan % inhibisyon değerlerine bakılarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, HeLa hücrelerinde IC₇₀ değeri doz 6 (30 µM) olarak saptanmıştır (Şekil 4.5). Bununla birlikte, pristimerinin belirlenen IC₇₀ dozunun kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p \leq 0.01$).



Şekil 4.5: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri ve IC₇₀ dozunun saptanması

HeLa hücrelerine 24 saat boyunca 6 farklı dozda uygulanan pristimerinin indüklediği sitotoksitenin doza bağlı olarak arttığı, LDH analizi sonucu elde edilen % inhibisyon değerlerine bakılarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, HeLa hücrelerinde IC₇₀ değeri doz 6 (30 µM) olarak saptanmıştır (Şekil 4.6). Bununla birlikte, pristimerinin belirlenen IC₇₀ dozunun kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p \leq 0.01$).

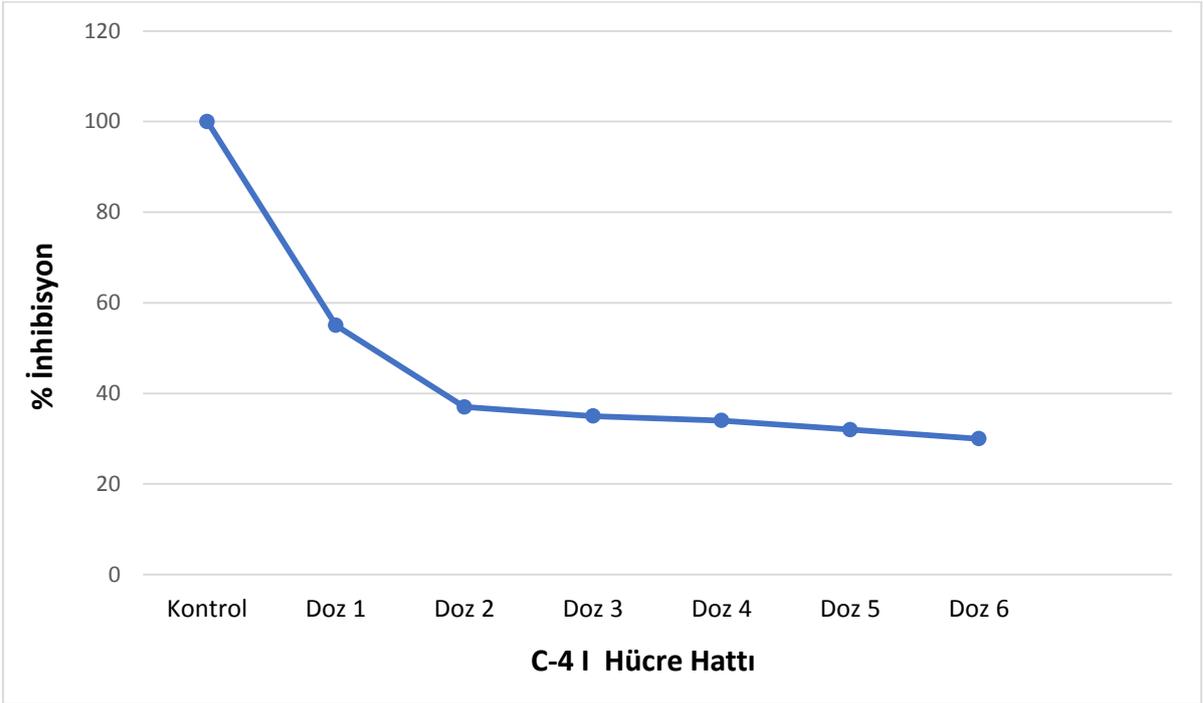


Şekil 4.6: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa hücrelerinin % inhibisyon değerleri ve IC₇₀ dozunun saptanması

4.1.3.2. C-4 I Hücre Hattı

C-4 I hücrelerine 24 saat boyunca 6 farklı dozda uygulanan pristimerinin indüklediği sitotoksitenin doza bağlı olarak arttığı, MTT analizi sonucunda saptanan % inhibisyon değerlerine bakılarak tespit edilmiştir.

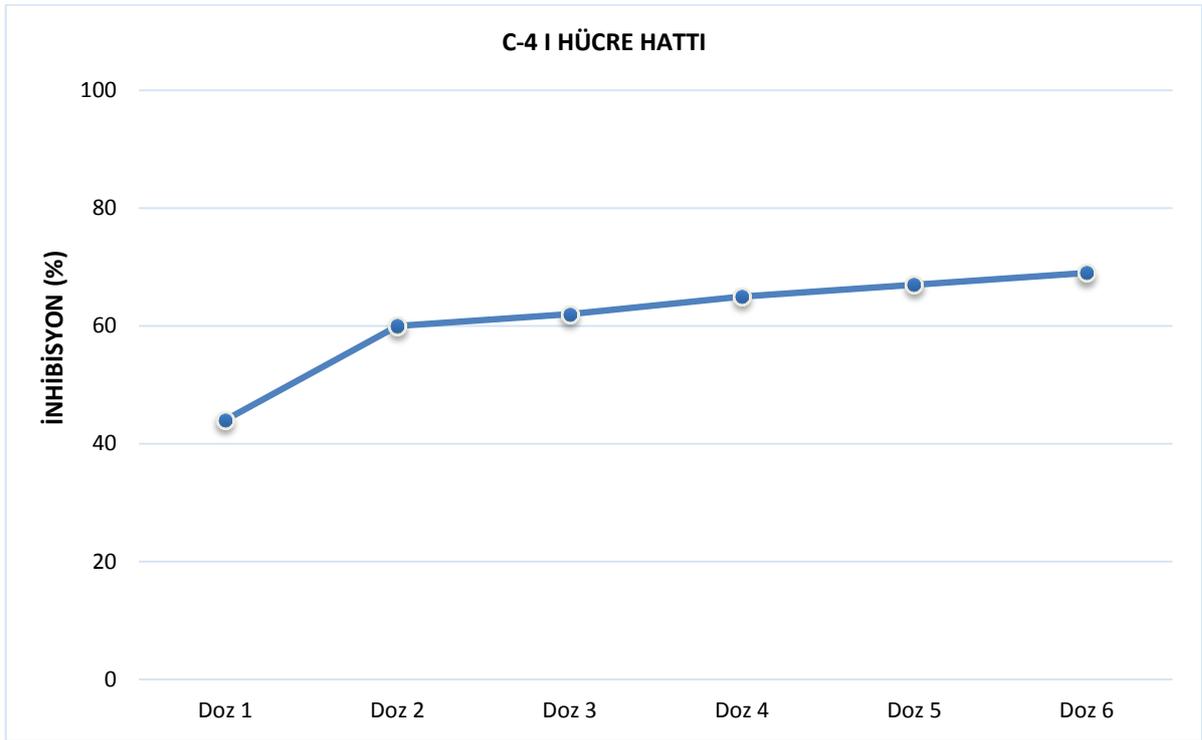
Bu sonuçlara dayanarak, C-4 I hücrelerinde IC₇₀ değeri doz 6 (30 µM) olarak saptanmıştır (Şekil 4.7). Bununla birlikte, pristimerinin belirlenen IC₇₀ dozunun kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p \leq 0.01$).



Şekil 4.7: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücrelerinin % inhibisyon değerleri ve IC_{70} dozunun saptanması

C-4 I hücrelerine 24 saat boyunca 6 farklı dozda uygulanan pristimerinin indüklediği sitotoksitenin doza bağlı olarak arttığı, LDH analizi sonucunda saptanan % inhibisyon değerlerine bakılarak tespit edilmiştir.

Bu sonuçlara dayanarak, C-4 I hücrelerinde IC_{70} değeri doz 6 ($30 \mu M$) olarak saptanmıştır (Şekil 4.8). Bununla birlikte, pristimerinin belirlenen IC_{70} dozunun kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p \leq 0.01$).



Şekil 4.8: Pristimerinin 6 farklı dozunun 24 saat süre ile uygulandığı C-4 I hücre hatlarının % inhibisyon değerleri ve IC₇₀ dozunun saptanması

4.2. TERAPÖTİK İNDEKS VERİLERİ

Çalışmamızda HeLa ve C-4 I hücre hatlarına pristimerinin 6 farklı dozu 24 saat süre ile uygulanıp MTT ve LDH analizleri sonucunda inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. İnhibisyon değerleri kullanılarak doz yanıt eğrileri oluşturulup pristimerinin HeLa ve C-4 I hücre hatlarındaki IC₉₀ dozları 64.28 μ M ve 155.32 μ M olarak belirlenmiştir (GraphPad Prism version 9 GraphPad Software, San Diego California USA). Bu veriler doğrultusunda, pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa ve C-4 I hücre hatlarındaki terapötik indeks değerleri 2.14 ve 5.18 olarak tespit edilmiştir.

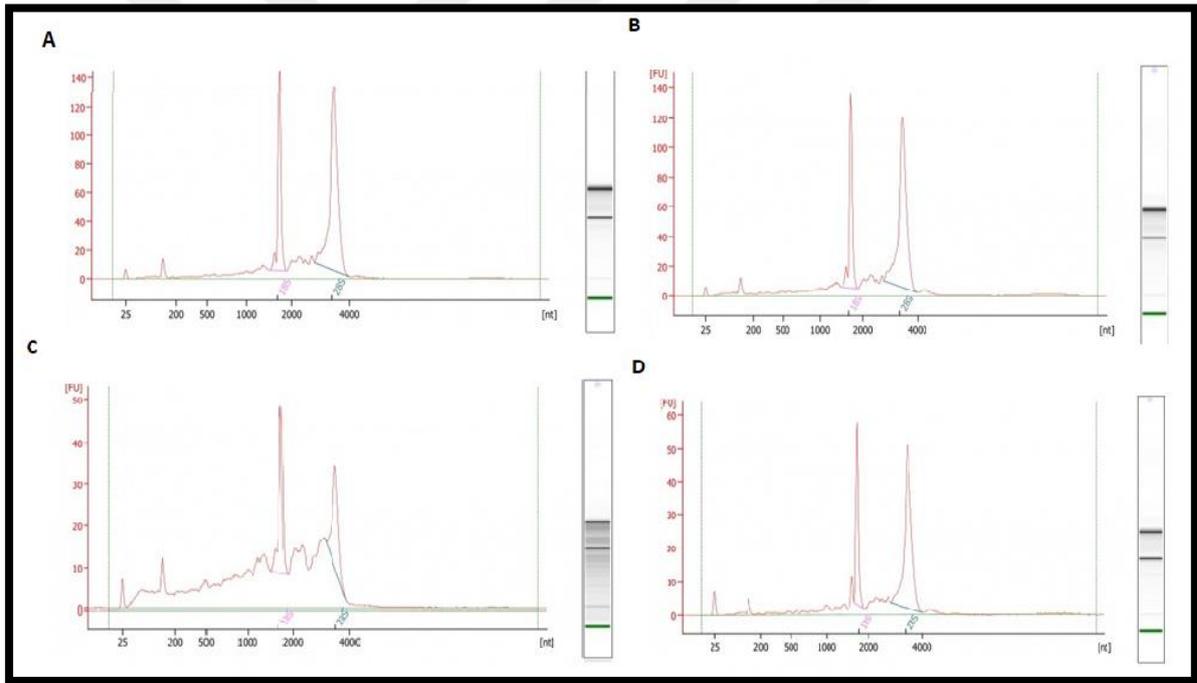
C-4 I hücre hatlarının terapötik indeks değerinin HeLa hücre hatlarına göre daha yüksek olması, pristimerinin IC₇₀ dozunun C-4 I hücre hatlarında daha düşük bir toksisiteye sahip olduğunu ve terapötik etkisinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

4.3. MOLEKÜLER ANALİZLER

4.3.1. RNA'ların Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi

Çalışmamızda HeLa ve C-4 I hücre hatlarına 24 saat süre ile uygulanan pristimerinin IC₇₀ dozunun meydana getirdiği sitotoksik, apoptotik ve genotoksik etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması için kontrol ve deney gruplarının total RNA'ları (Gene JETTM RNA purification Kit #K0731; Fermentas) izole edilmiştir.

İzole edilen RNA'ların konsantrasyonları ve düzeyleri BGI laboratuvarı tarafından belirlenmiştir. İzole edilen RNA'ların niteliksel olarak A düzeyde %90,21 değerinde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: İzole edilen RNA'ların ölçüm ve jel elektroforez görüntüleri: (A): HeLa Kontrol Grubu (B): HeLa Deney Grubu, (C): C- 4 I Kontrol Grubu ve (D): C- 4 I Deney Grubu

4.3.2. Biyoinformatik Analiz: RNA Sekanslamasının Genel Değerlendirilmesi

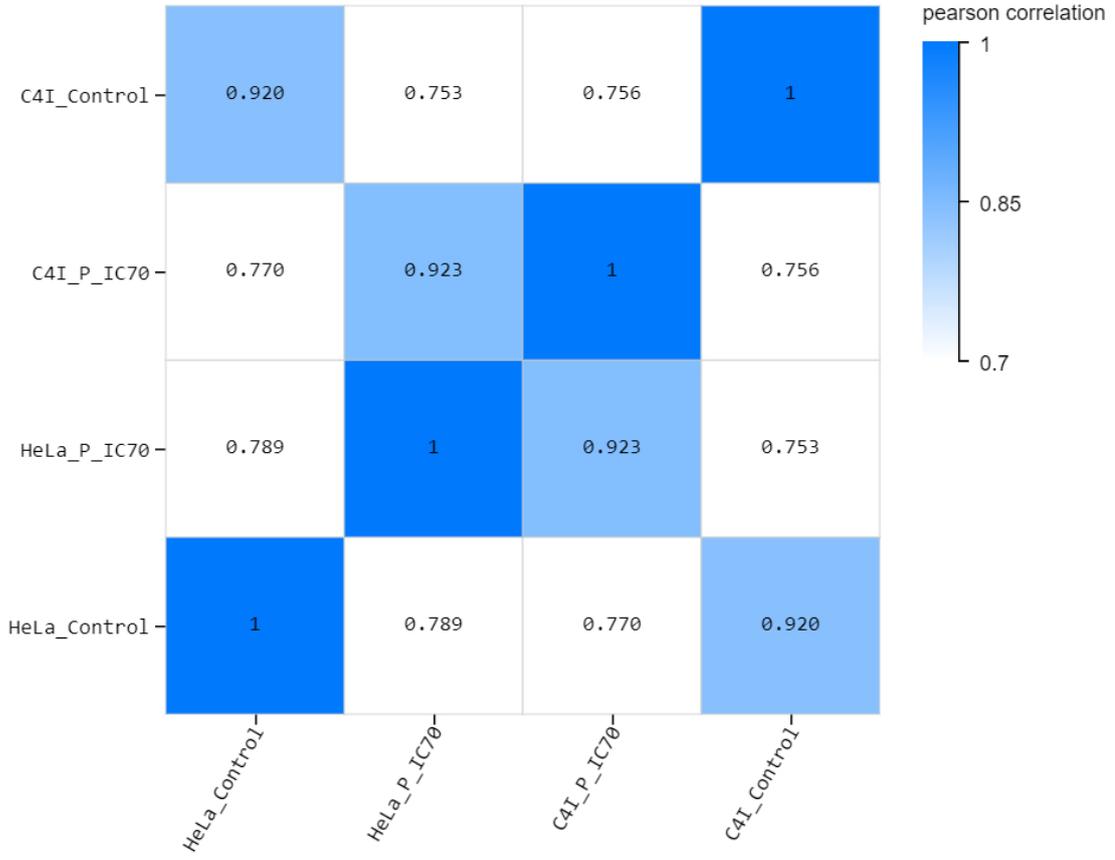
Çalışmamız 4 farklı gruptan oluşup her gruptan üçer örnek hazırlanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Kontrol ve deney gruplarına göre örneklerin kodlanması

| Örnek Adı | Örnek Kodu | Örnek Adı | Örnek Kodu |
|-------------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| HeLa Kontrol | 1 | C- 4 I Kontrol | 3 |
| HeLa Kontrol | 1 | C- 4 I Kontrol | 3 |
| HeLa Kontrol | 1 | C- 4 I Kontrol | 3 |
| HeLa Case (IC ₇₀) | 2 | C- 4 I Case (IC ₇₀) | 4 |
| HeLa Case (IC ₇₀) | 2 | C- 4 I Case (IC ₇₀) | 4 |
| HeLa Case (IC ₇₀) | 2 | C- 4 I Case (IC ₇₀) | 4 |

4.3.3. Örneklerin Pearson Korelasyon Katsayısı (PCC) Analizi

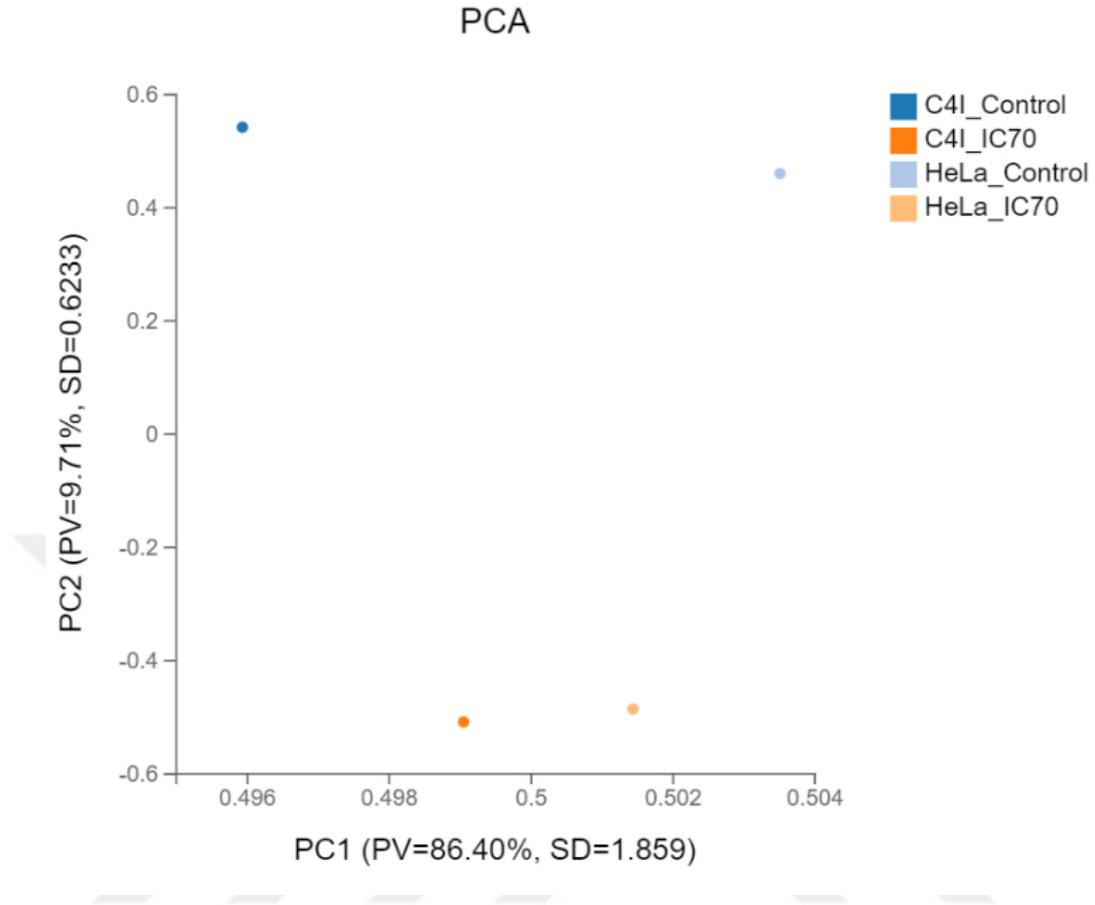
Pearson korelasyon katsayısı (PCC), iki veri kümesi arasındaki doğrusal korelasyonu ölçen bir korelasyon katsayısıdır. Çalışmamızdaki örnekler arasındaki gen ekspresyonu korelasyonlarının belirlenebilmesi için tüm gen ifadelerinin PCC'leri hesaplanmış olup kümeleme haritası şeklinde yansıtılmıştır (Şekil 4.10). PCC, örnekler arasındaki gen ifadelerinin benzerliklerini göstermektedir. Korelasyon katsayısı arttıkça benzerlik o kadar fazla olmaktadır.



Şekil 4.10: Örnekler arasındaki pearson korelasyon katsayısı değerleri. Renk koyulaştıkça korelasyon değerleri yükselmektedir (HeLa Control= HeLa Kontrol; HeLa_P_IC₇₀ = HeLa IC₇₀, C- 4 I Control= C- 4 I Kontrol; C- 4 I_P_IC₇₀ = C- 4 I IC₇₀).

4.3.4. PCA Analizi

Temel bileşen analizi (PCA), yüksek miktarda numunede bulunan gen anlatım ifadelerinin ilgisiz temel bileşenlerini indirgeyip yalnızca aykırı değerleri ve yüksek benzerliklere sahip örnek gruplarının ayrımını kolaylaştıran çok değişkenli istatistiksel bir analiz yöntemidir. Çalışmamızın PCA analiz sonuçları şekil 4.11’de gösterilmiştir.

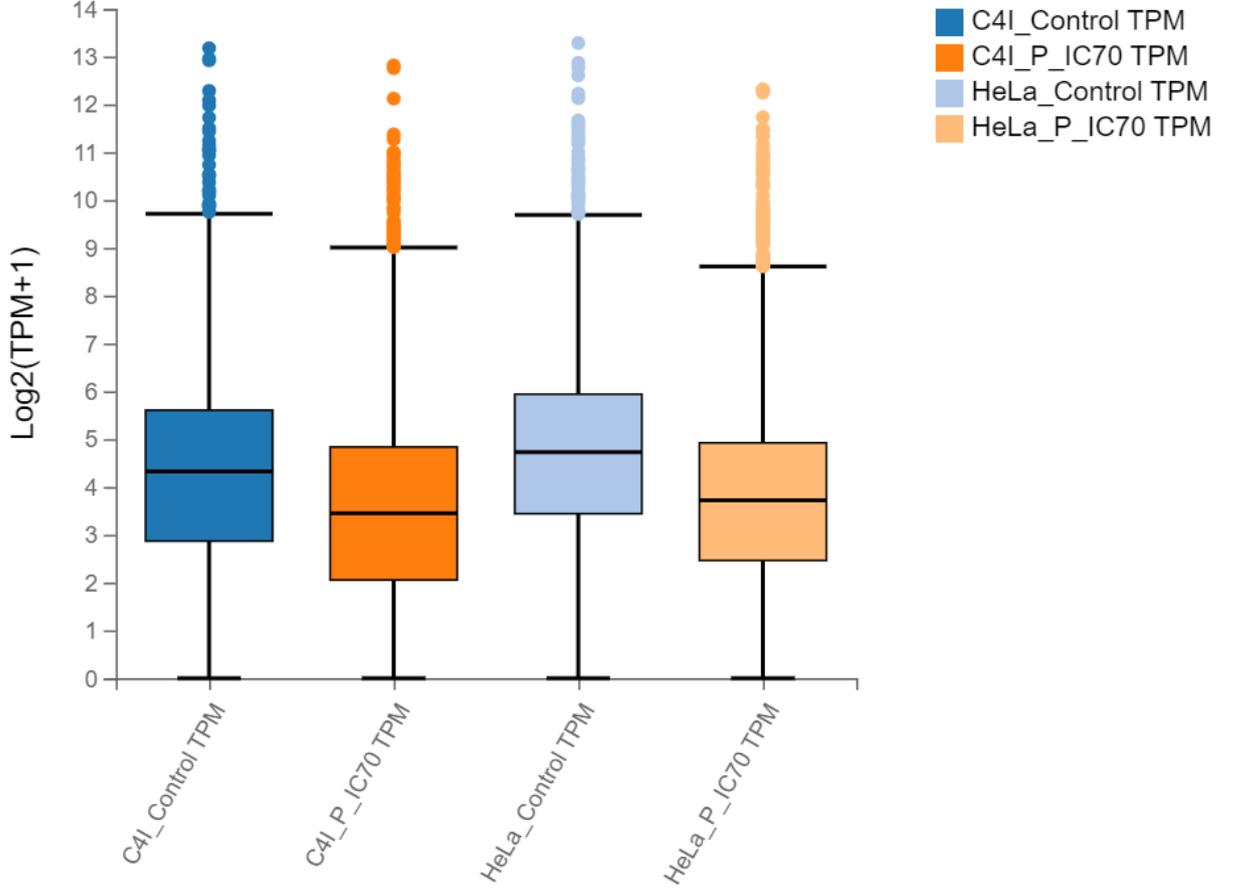


Şekil 4.11: PCA analiz şeması. X ve Y eksenleri, numuneler arasındaki boşluğu temsil etmek için kullanılan numune ifadesinin boyut küçültülmesinden sonra elde edilen temel bileşenlerin yeni bir veri setini; eksen etiketlerinde parantez içindeki değerler, karşılık gelen ana bileşenler tarafından açıklanan genel varyansın yüzdesini temsil etmektedir. Her bir örnek, bir nokta ile temsil edilmektedir. [PV (Varyans oranı), SD (standart sapma), (HeLa_Control= HeLa Kontrol, HeLa_P_IC₇₀= HeLa IC₇₀, C4I_Control= C-4 I Kontrol; C4I_P_IC₇₀= C-4 I IC₇₀ RNA örnekleri)].

4.3.5. Boxplot

Boxplot, numunelerdeki gen ifade seviyelerinin dağılımını göstererek veri dağılım seviyesinin belirlenmesini sağlayan istatistiksel bir grafik türüdür. Boxplot, her veri dağılımını eşit büyüklükte dört alt kümeye bölerek; minimum-maksimum aralık değerleri, üst-alt çeyrekler ve medyandan oluşan 5 değerli analiz özeti sunmaktadır.

Çalışmamızda, örneklerdeki gen ifade seviyelerinin dağılımı, merkezi eğilim ve dağılımın seviyesi Boxplot grafiği aracılığıyla gösterilmiştir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: Box Plot grafiği (HeLa_Control= HeLa Kontrol, HeLa_P_IC₇₀ = HeLa IC₇₀, C4I_Control= C- 4 I Kontrol, C4I_P_IC₇₀ = C- 4 I IC₇₀).

4.3.6. Diferansiyel Ekspresyon Gen (DEG) Analizi

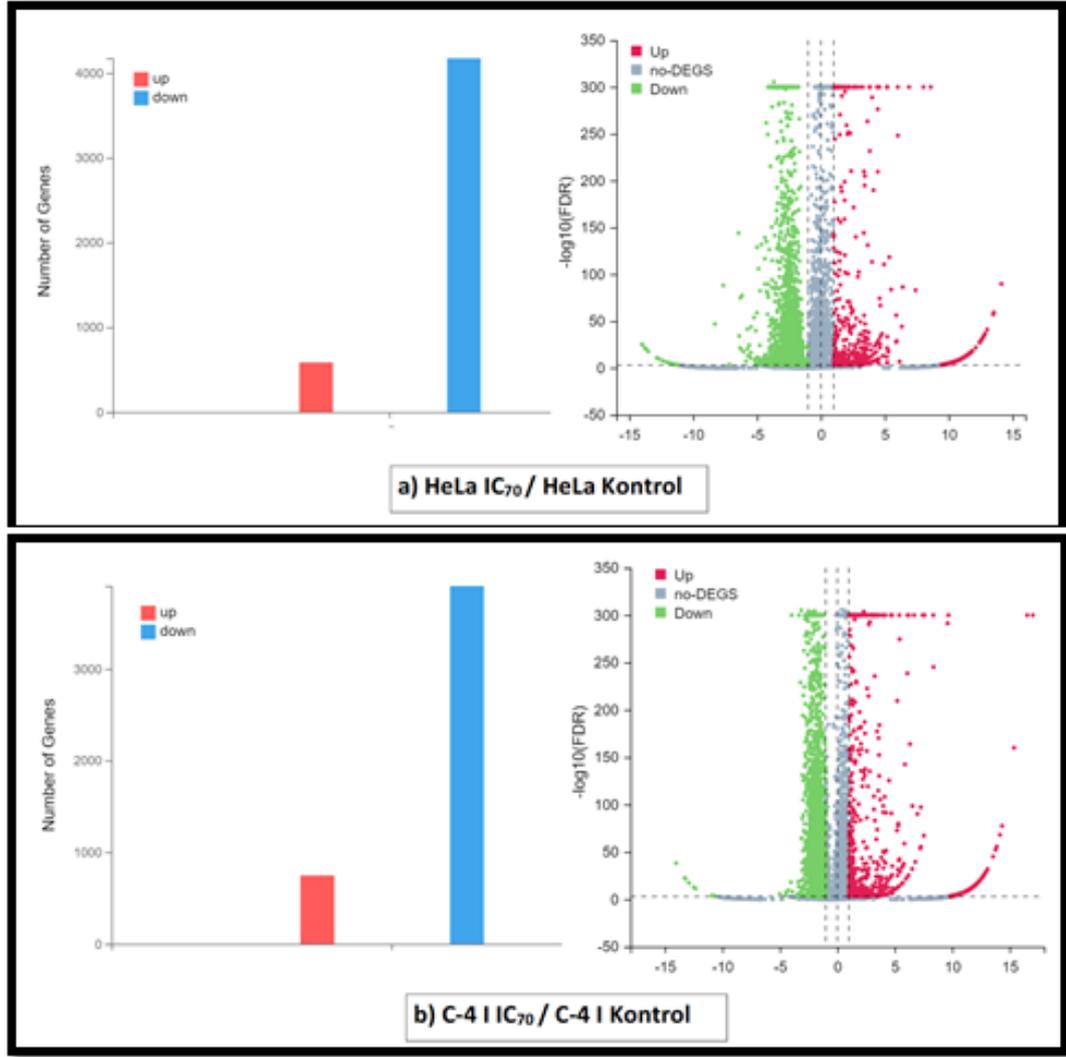
Tez çalışmamızda diferansiyel ekspresyon genlerinin (DEG'ler) tanımlanması için R paketi (<https://cran.r-project.org/web/packages/pheatmap/>) kullanılmış ve diferansiyel olarak eksprese edilen genler tanımlanmıştır [FDR \leq 0.001 ve FC > 2 (Log₂FC=1)].

Çalışmamızda 24 saat boyunca pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücre hatlarında sırasıyla 4761 ve 4650 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği belirlenmiştir (Tablo 4.6). C-4 I grubunda yukarı ifade edilen gen sayısının HeLa grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

HeLa grubunda (HeLa kontrol/HeLa IC₇₀) aşağı regüle edilen gen sayısının C-4 I' dan (C-4 I kontrol/C-4 I deney) daha yüksek olduğu görölmüştür. Yukarı ve aşağı regüle edilen DEG' ler şekil 4.13' te Volcano Plot grafiğinde gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Kontrol ve deney gruplarında ifade edilen gen sayıları

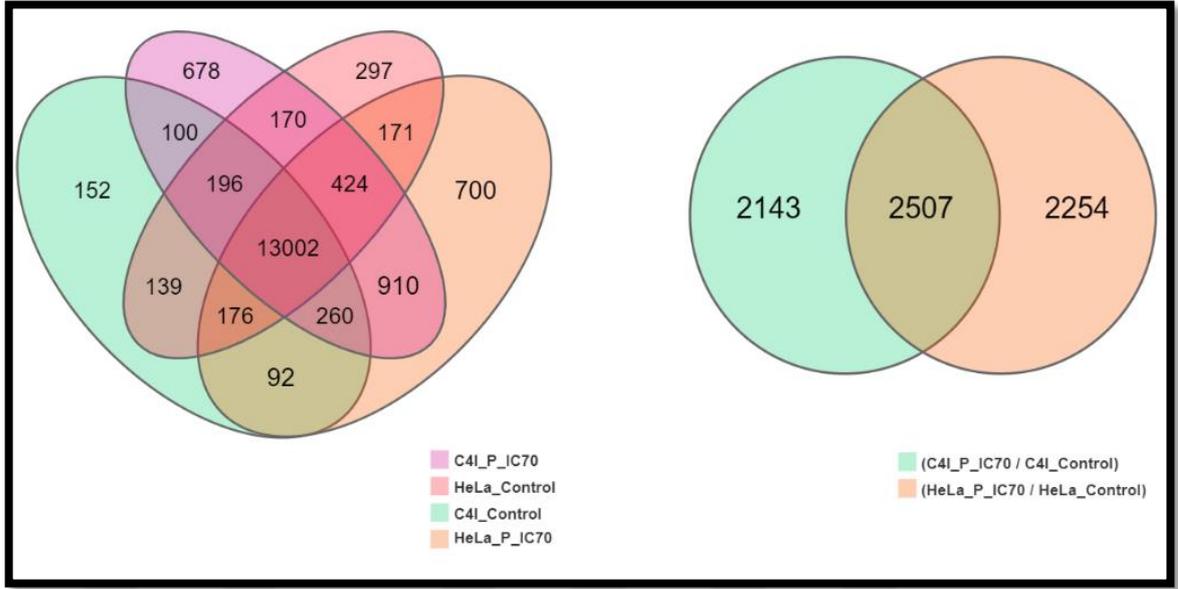
| | HeLa Kontrol /HeLa IC ₇₀ | C-4 I Kontrol/ C- 4 I IC ₇₀ |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| İfade edilen toplam gen sayısı | 4761 | 4650 |
| Yukarı regüle edilen gen sayısı | 586 | 747 |
| Aşağı regüle edilen gen sayısı | 4175 | 3903 |



Şekil 4.13: Pristimerinin IC₇₀ dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa ve C-4 I hücre hatlarında ifade edilen genlerdeki değişiklikler ve volcano plot şeması (FDR ≤ 0,001, Log₂FC=1, P ≤ 0.05).

4.3.7. Venn Diyagramı

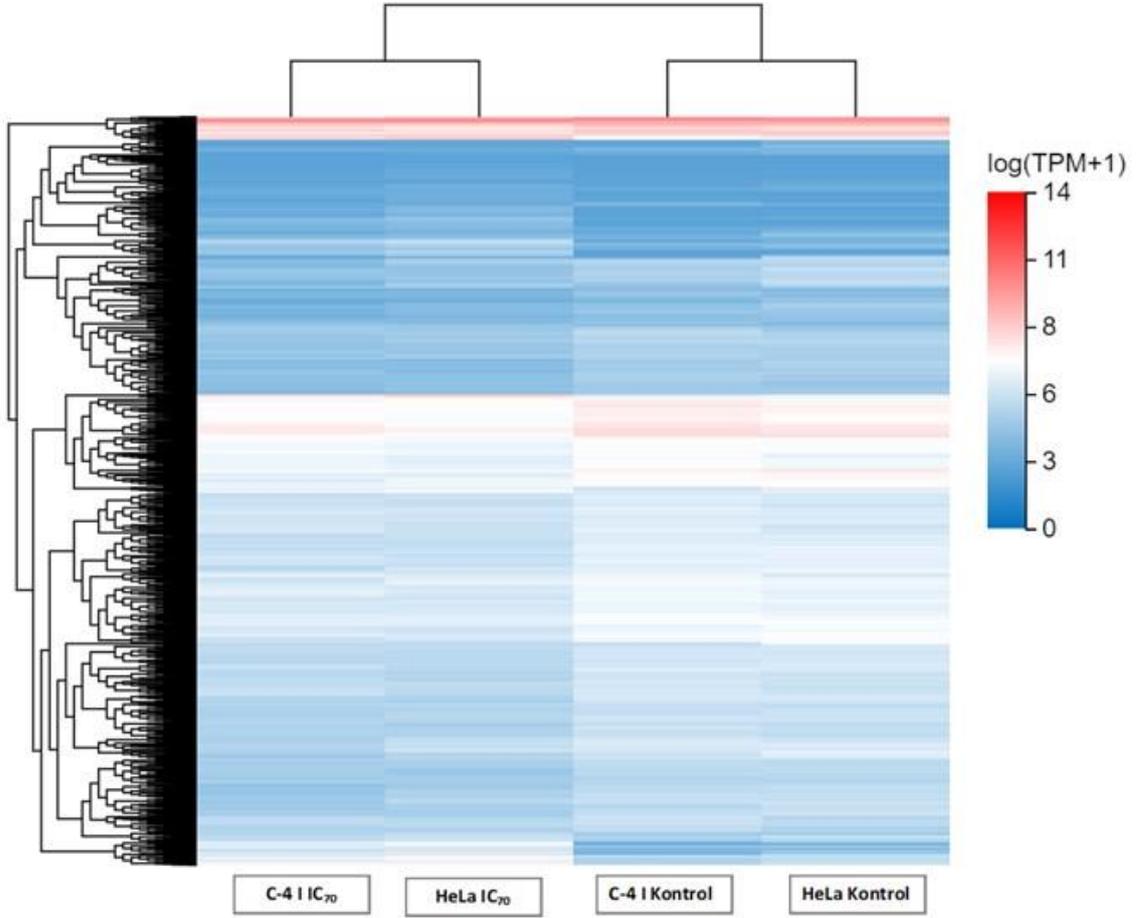
Çalışmamızda kontrol ve deney grupları arasındaki gen ifade seviyelerinin farklılıkları Venn diyagramı ile gösterilmiştir (Şekil 4.14). Diyagramda, her daire bir gen grubunu gösterirken kesişim alanları ortak genleri ifade etmektedir. Sayılar ise her bölgedeki gen sayısını göstermektedir.



Şekil 4.14: Pristimerinin IC₇₀ dozunun 24 saat süre ile uygulandığı HeLa ve C-4 I hücre hatlarında ifade edilen genler arasındaki benzerlik ve farklılıklar [(A); Diferansiyel ifade edilmiş gen (DEG) grupları arasındaki benzerlikleri gösteren VENN diyagramı; (B) (FDR ≤ 0.001, Log₂FC=1, P ≤ 0.05)].

4.3.8. Kümeleme Analizi

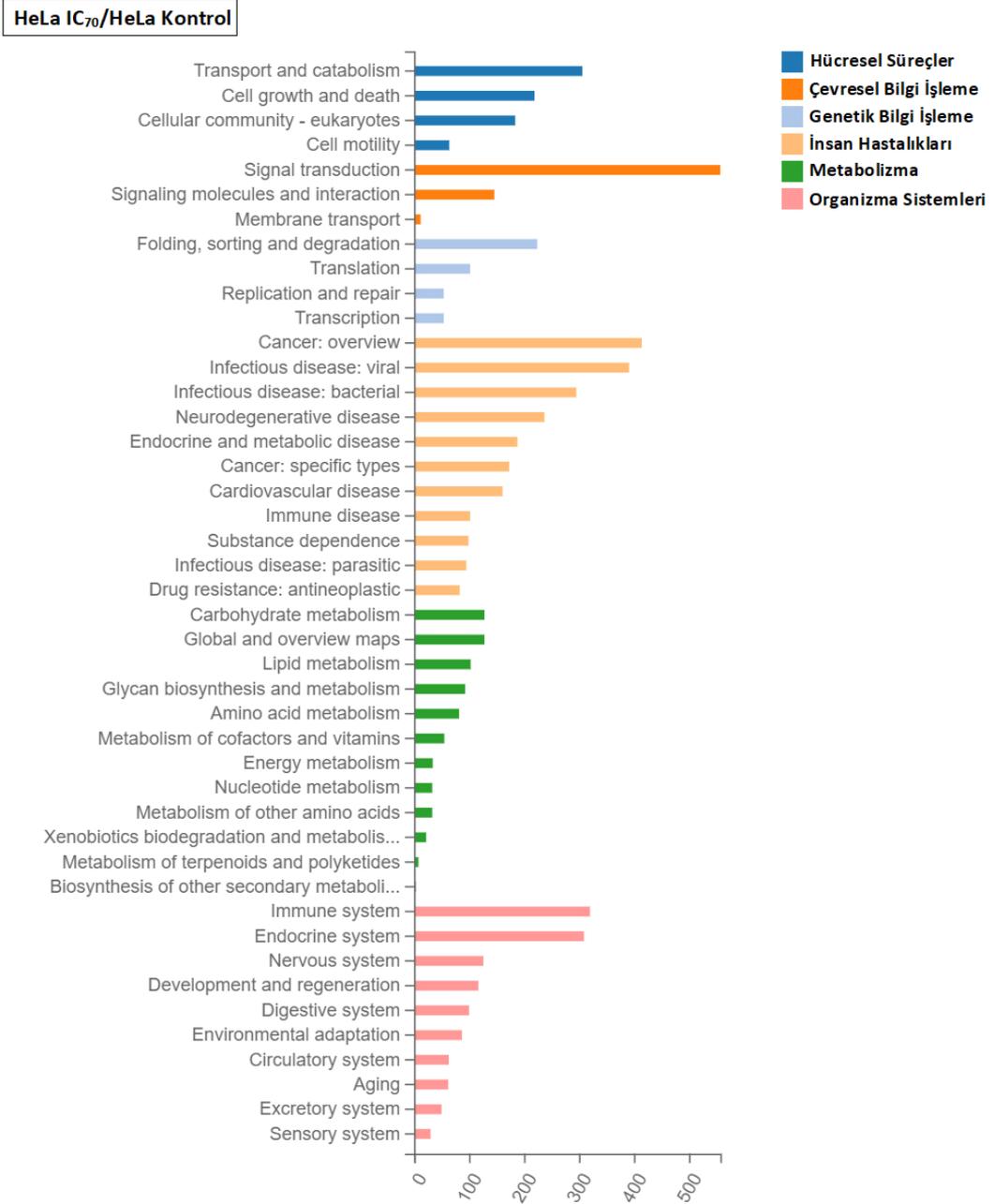
Çalışmamızdan elde edilen diferansiyel gen tespiti sonuçlarına göre, hiyerarşik kümeleme analizi gerçekleştirmek için R paketi pheatmap kullanılmıştır. Teknik kopya olarak çalışılan örneklerden elde edilen prob radyasyonlarının ortalama verileri ile kontrol ve deney gruplarımızdan elde edilen verilerin hiyerarşik kümelenmesi olarak Şekil 4.15'te gösterilmiştir.



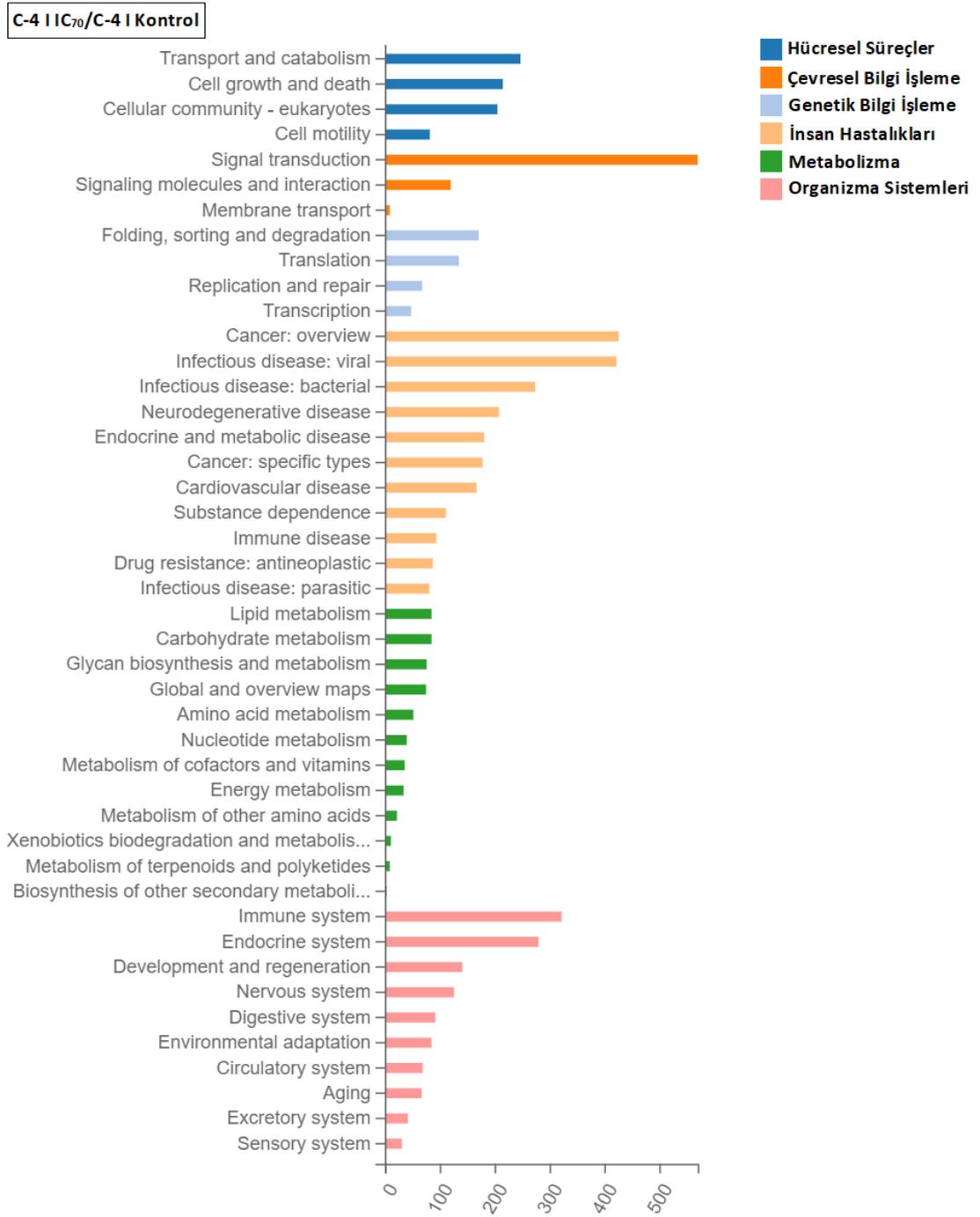
Şekil 4.15: DEG gruplarının karşılaştırılmalı kümeleme analizi. Yatay eksen numunenin log₂'si (ifade değeri +1); dikey eksen ise gendir. Renk eşleştirmede, renk bloğundaki sıcaklık arttıkça gen ekspresyon seviyesi artmaktadır.

4.3.9. KEGG Genel Yolak Analizi

Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücre hatlarında çeşitli rahatsızlıklar, biyolojik süreçler ve çeşitli sistemler ile ilişkili ifade edilen genler KEGG analizi ile ortaya konmuştur. Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarında ifade edilen genlerin (DEG'ler) KEGG sınıfları Şekil 4.16 ve 4.17' de gösterilmiştir.



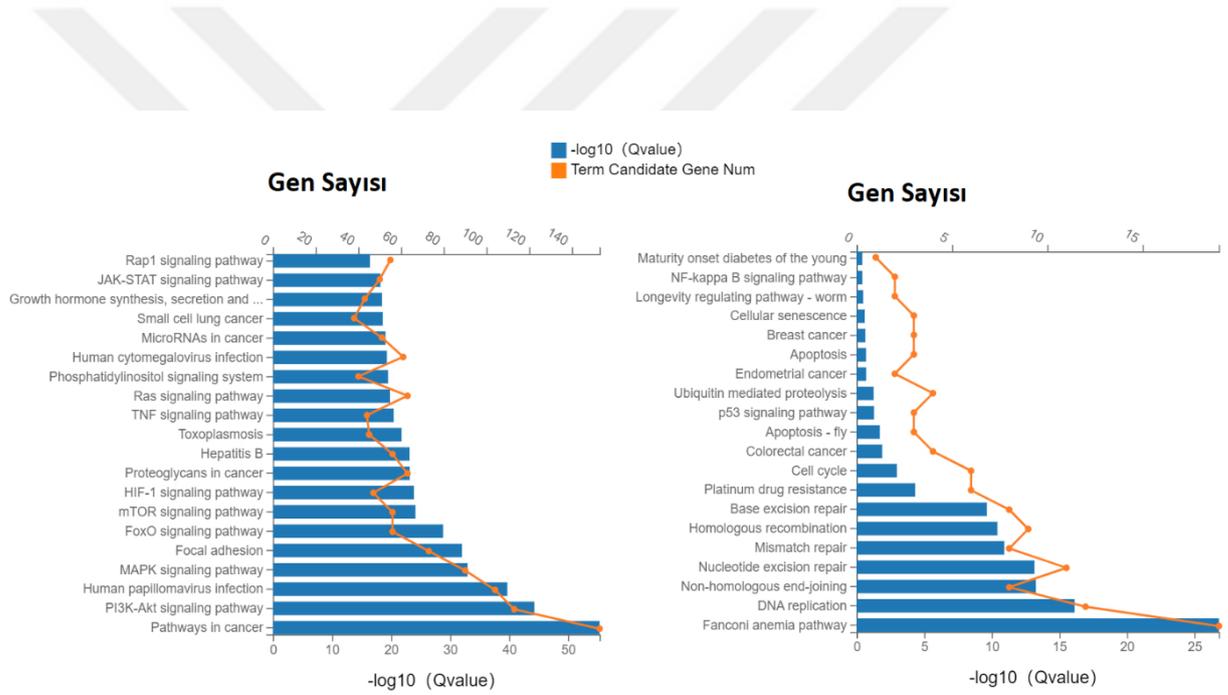
Şekil 4.16: KEGG ana grupları: HeLa IC₇₀/HeLa Kontrol



Şekil 4.17: KEGG ana grupları: C-4 I IC₇₀/C-4 I Kontrol

4.3.9.1. HeLa Hücre Hattı

Pristimerinin IC₇₀ dozu HeLa hücre hattına uygulandığında hücre metabolizması ve biyolojik süreçler gibi metabolik yollara ait genlerin eksprese edildiği görülmüştür. İfade edilen genlerin biyolojik işlevlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için KEGG’te analiz yapılmıştır (Şekil 4.18). FoxO ve TNF yollarının yukarı; PI3K-AKT, mTOR ve p53 yollarının aşağı ifade edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, MAPK yolağında rol oynayan genlerden bazılarının aşağı bazıları yukarı ifade edildiği ortaya konmuştur. Bunların yanı sıra hücre siklusu ve DNA hasarı onarımı ile ilgili bazı genlerin regülasyonlarında değişiklikler meydana geldiği görülmüştür.

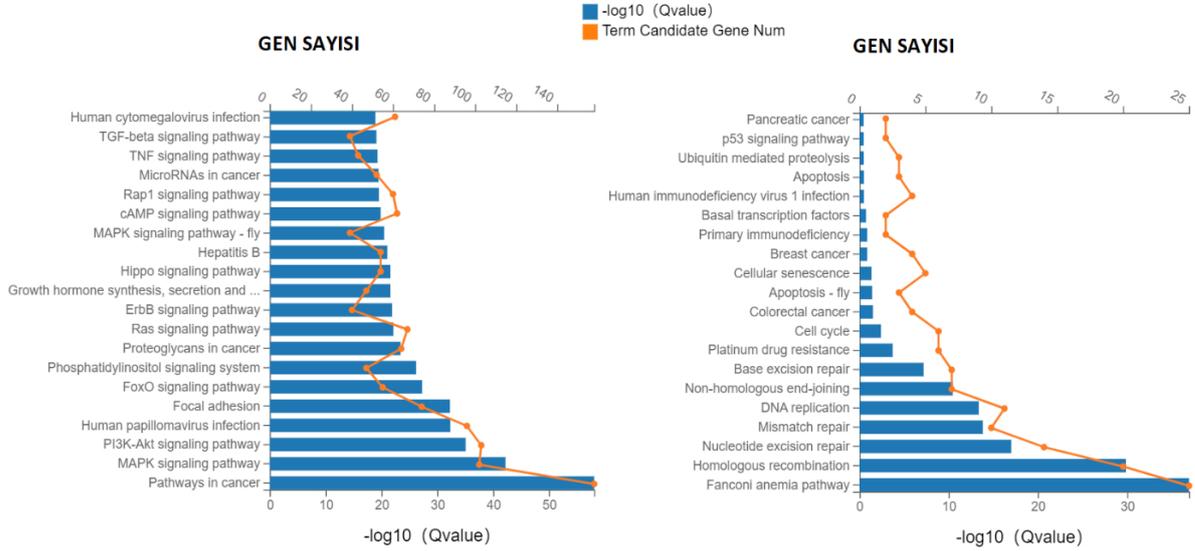


Şekil 4.18: Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa hücre hattında ifade edilen genlerin KEGG fonksiyonel yolları

4.3.9.2. C-4 I Hücre Hattı

Pristimerinin IC₇₀ dozu C-4 I hücre hatlarına uygulandığında çeşitli metabolik yollara ait genlerin eksprese edildiği belirlenmiştir. İfade edilen genlerin biyolojik işlevlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için KEGG’te analiz yapılmıştır (Şekil 4.19). TNF, FoxO sinyal yollarının yukarı, PI3K-AKT ve p53 yollarının aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. MAPK sinyal yolağı ile ilişkili bazı genlerin aşağı bazılarının yukarı regüle edildiği görülmüştür. Ayrıca,

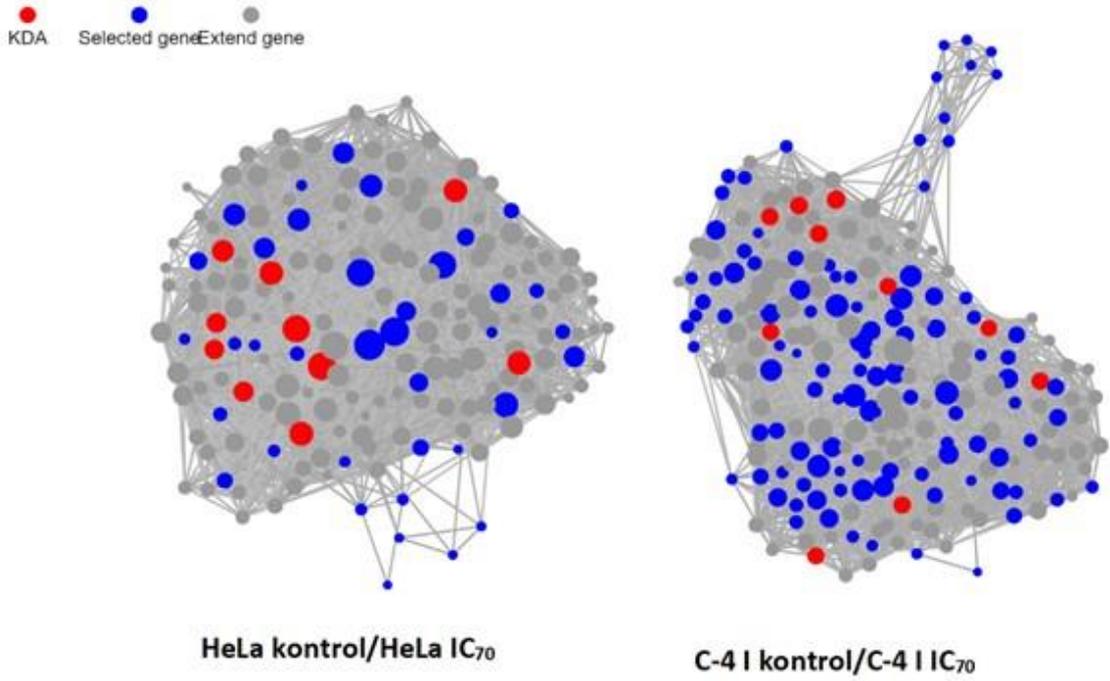
hücre siklusu ve DNA hasar onarımı ile ilgili bazı genlerin regülasyonlarında değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.19: Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan C-4 I hücre hattında ifade edilen genlerin KEGG fonksiyonel yolları

4.3.10. KDA Analizi

Anahtar Sürücü Analizi (KDA: Key Drivers Analysis), önemli merkez genlerin belirlenmesini sağlamaktadır. KDA analizi ile HeLa deney grubunun anahtar sürücü genlerinin hücre hayatta kalma, proliferasyon, apoptoz, nekroptoz ve stres yanıtlarında rol oynayan COPB1, TNF, MAP2K1, MAPK3, TAB1, H3-3B, CREBBP, EP300, HDAC6, H2AC11, HDAC1, RBBP4, TP53BP1, HDAC2, AKT1, STAT3, FOS, MAPK8 olduğu belirlenmiştir. C4-I deney grubunun anahtar sürücü genlerinin ise proliferasyon, apoptoz, nekroptoz ve stres yanıtında rol oynayan RPA1, H3-3B, CREBBP, EP300, RBBP5, HDAC4, SIRT1, TP53, ATM, H2BC5, H2AC1, H2BC4, HDAC1, JUN, BRCA1, HDAC2 olduğu belirlenmiştir. (Şekil 4.20).



Şekil 4.20: HeLa Kontrol/HeLa IC₇₀ ve C- 4 I Kontrol/C- 4I IC₇₀ deney gruplarının KDA analizi

4.3.11. Hücre Ölümü ile İlişkili Sinyal Yolaklarının Analizi

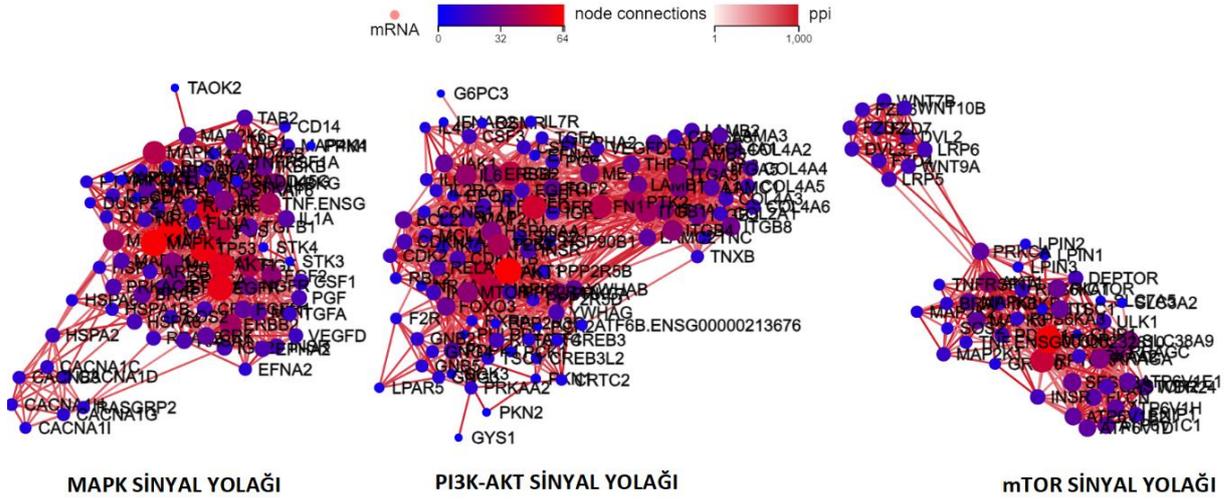
4.3.11.1. Protein-Protein Etkileşimleri

Çalışmamızdaki kontrol ve deney gruplarında eksprese edilen genlerde Protein-Protein etkileşim (PPI) analizi gerçekleştirilmiştir. Eksprese edilen genlerde hücre ölümü ile ilişkili sinyal yolaklarının PPI ağı analizi yapılmıştır.

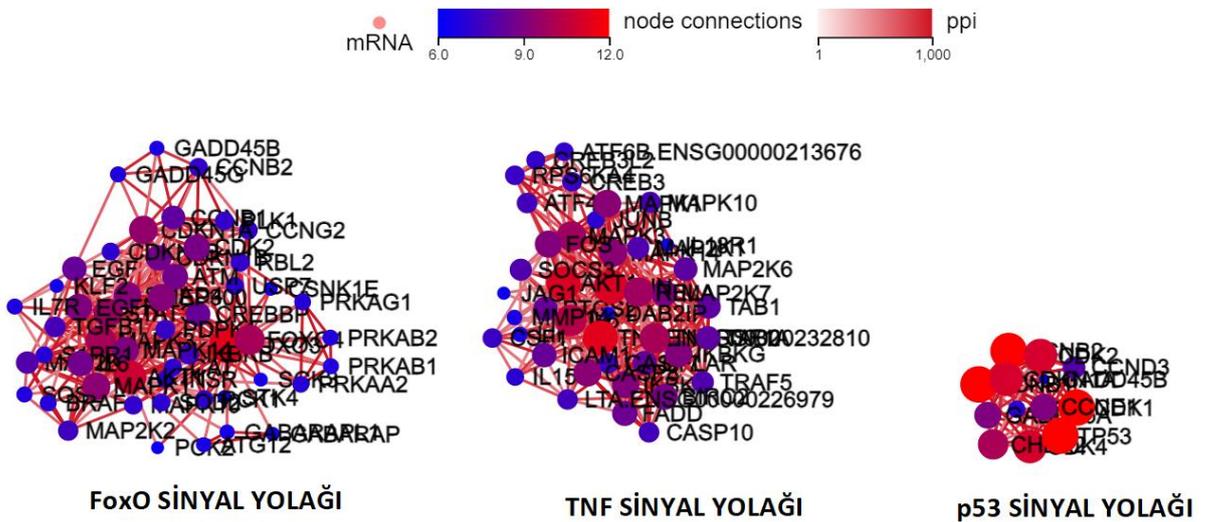
4.3.11.1.1. HeLa Hücre Hattı

HeLa hücre hatlarının KEGG analizinde, hücre ölümü ile bağlantılı MAPK, PI3K-AKT, mTOR, FoxO, TNF, p53 sinyal yolakları ve hücre siklusu ile ilgili bazı proteinlerin etkileşimlerinde değişiklikler olduğu belirlenmiştir. MAPK sinyal yolağında MAPK1, TAB1, NGFR, MAPK3, EGF, TP53, ERBB2, EGFR; PI3K-AKT sinyal yolağında LAMC1, BRCA1, TNC, LAMC2, MAPK1, CDKN1B, AKT1; mTOR sinyal yolağında mTOR, RPTOR, AKT1 proteinlerinin en fazla etkileşime giren proteinler olduğu görülmüştür. FoxO sinyal yolağında MAPK3, CDKN1B, MAPK14, EGFR, MAP2K1, MAPK1, FOXO4; TNF sinyal yolağında

TAB1, MAPK3, CASP10, TNF, AKT1, CDK2; p53 sinyal yolağında ise CDK4, CDK2, CCNB2, CCNB1, TP53, GADD45A proteinlerinin en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu ortaya konmuştur (Şekil 4.21, Şekil 4.22).



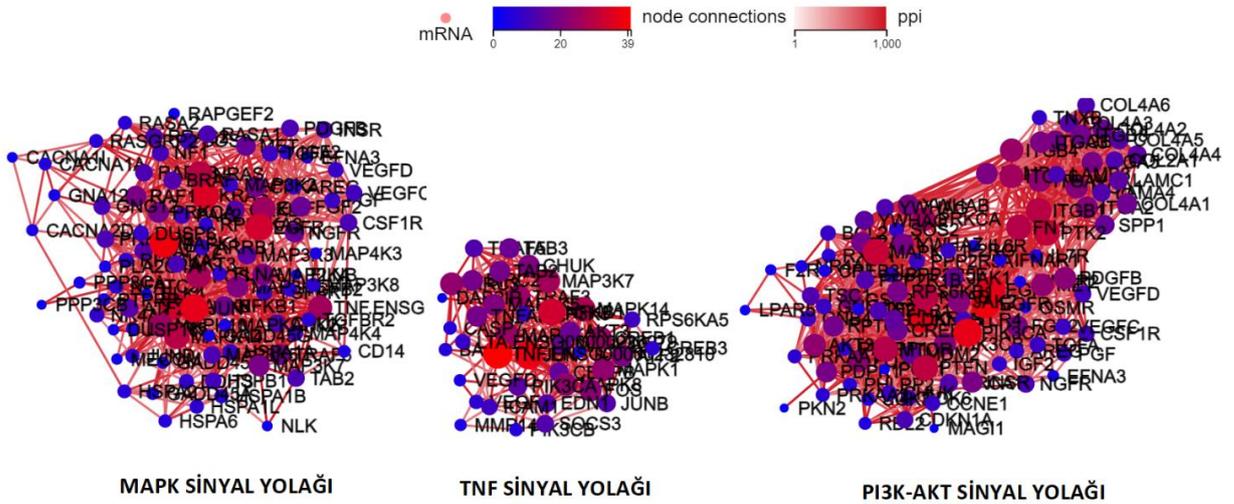
Şekil 4.21: HeLa Kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda MAPK, PI3K-AKT ve mTOR sinyal yollarının PPI ağları



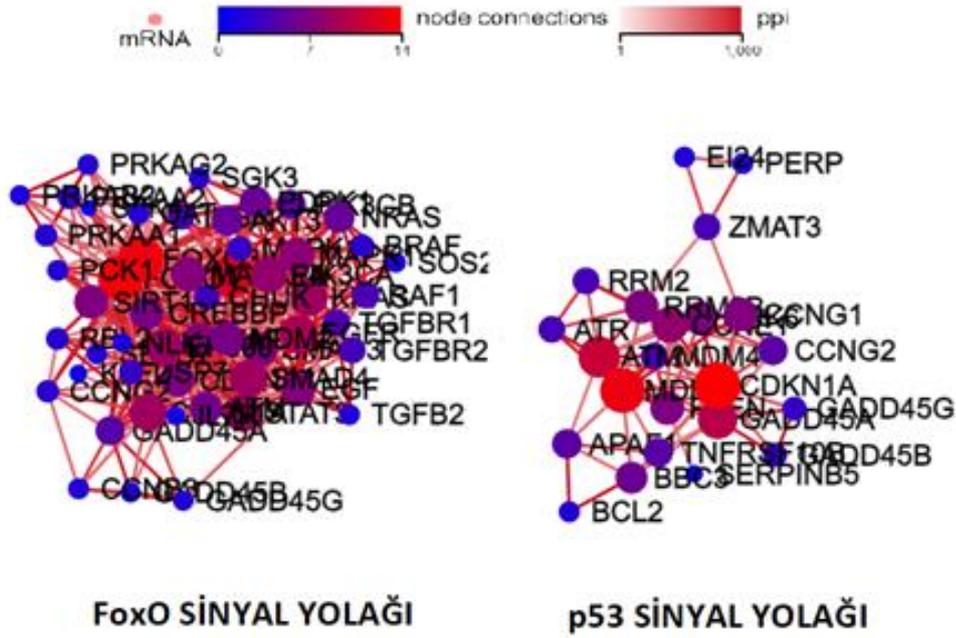
Şekil 4.22: HeLa Kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda FoxO, TNF ve p53 sinyal yollarının PPI ağları

4.3.11.1.2. C-4 I Hücre Hattı

C- 4 I hücre hatlarının KEGG analizinde, hücre ölümü ile ilişkili 5 sinyal yolağı belirlenmiştir. Bunlar; MAPK, TNF, PI3K-AKT, FoxO, p53 sinyal yolaklarıdır. MAPK sinyal yolağının PPI ağı analiz edildiğinde NGFR, MAPK1, EGFR, FOS, MAPK7, CRKL, MAPK10, NRAS, JUN, RPS6KA3, MAP2KK4, VEGFC, DUSP6, MAPK14, KRAS, TNF α ; TNF sinyal yolağında BIRC3, ATF2, MAPK1, CEBPB, CASP7, CHUK, MAP2K4, TRAF3, BIRC2, NF- κ B1, MAPK14, JUN, JUNB, TNF, MAPK10; PI3K-AKT sinyal yolağında AKT1, MDM2, PIK3CA, RPSKB1, EGF, EGFR, ITGA1, PTK2, JAK1, RPTOR, JAK2, FOXO3' ün diğer proteinlerle en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu görülmüştür. FoxO sinyal yolağında; SIRT1, CDKN1B, STAT3, EGFR, CDKN1A, FOXO3, MAPK8, FOXO1; p53 sinyal yolağında ise CCNG1, MDM2, CDKN1A, GADD45A, MDM4, TP53, ATR, ATM, GADD45G, TNFRSF10B' nin diğer proteinlerle en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.23, Şekil 4.24).



Şekil 4.23: C-4 I Kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda MAPK, TNF ve PI3K- AKT sinyal yolaklarının PPI ağları



Şekil 4.24: C-4 I Kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda FoxO ve p53 sinyal yolaklarının PPI Ağları

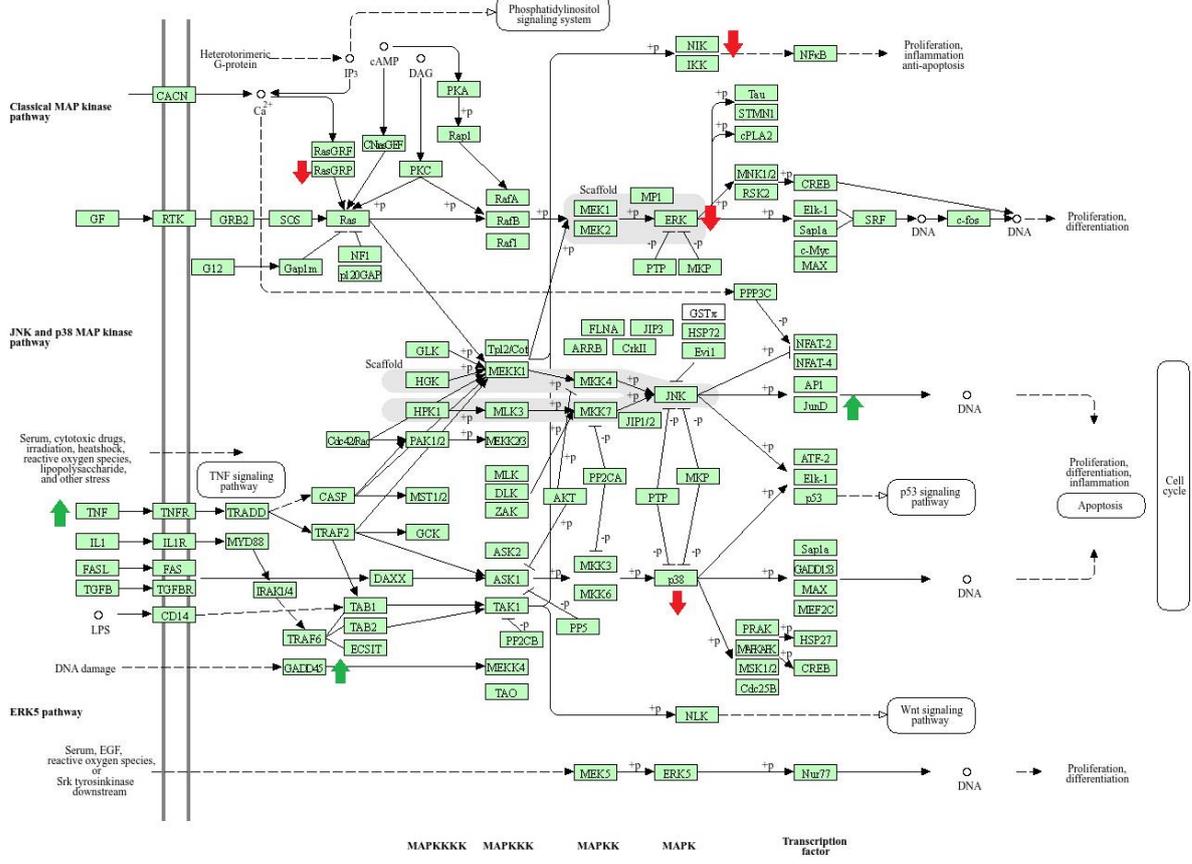
4.3.11.2. KEGG Genel Yolak Analizi

4.3.11.2.1. MAPK Sinyal Yolağı

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde MAPK sinyal yolunun regüle edildiği belirlenmiştir. Bu sinyal yolağı düzenlenirken HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda 90, C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda 102 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği görülmüştür.

HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda hücre sağ kalımı ve proliferasyonu ile ilişkili NF-κB' nin aşağı regüle edildiği ve inhibe edilmesi durumunda otofajiyi indükleyen MAPK1, MAPK3, MAP2K1 (MEK1) ve MAP2K2 (MEK2) genlerinin ifadelerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca, DNA hasar onarımında görev alan ve hasar yanıtı gerçekleşmediğinde hücreyi apoptoza sevk eden GADD45B ve GADD45A genlerinin yukarı regüle edildiği; buna ek olarak proapoptotik genleri eksprese eden FOS ve JUN genlerinin ifadelerinin ise büyük ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Şekil 4.25).

MAPK SİNYAL YOLAĞI



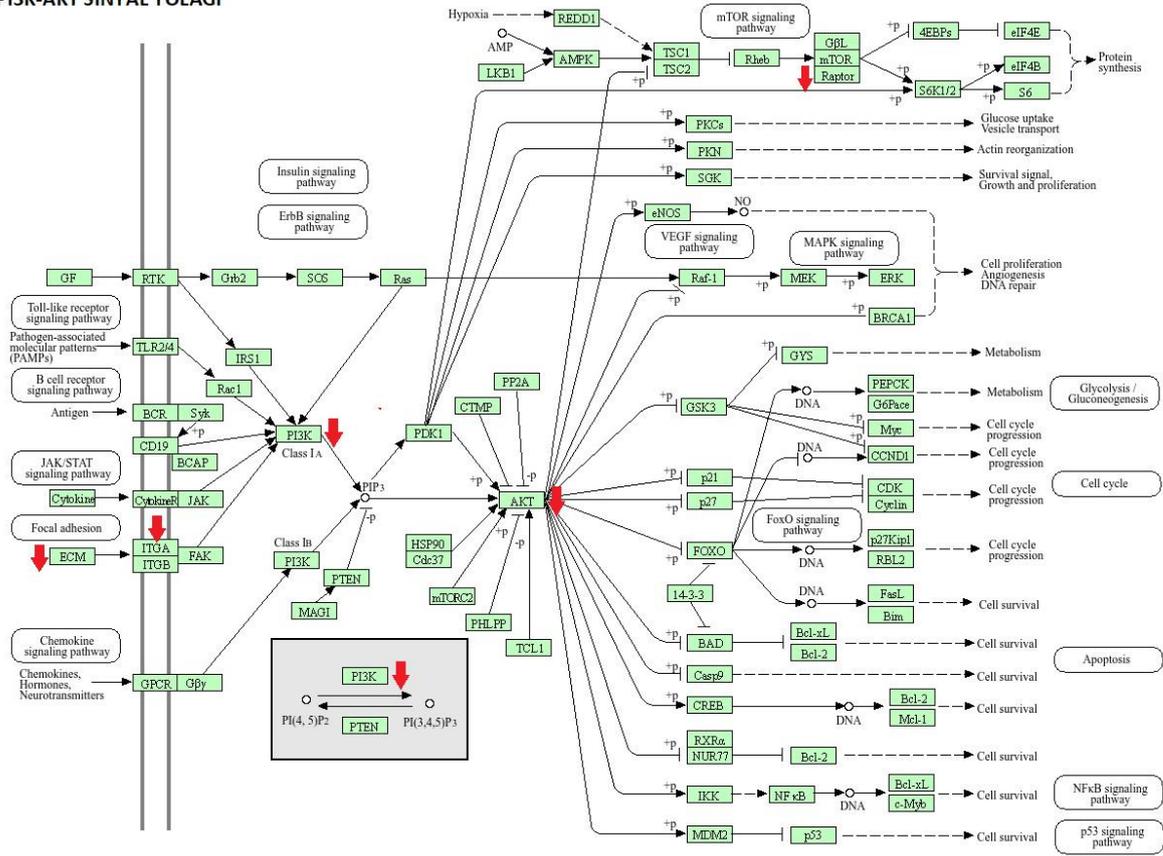
Şekil 4.26: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunun MAPK sinyal yolağı KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

4.3.11.2.2. PI3K-AKT Sinyal Yolağı

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde PI3K-AKT sinyal yolunun regüle edildiği tespit edilmiştir. Bu sinyal yolağı düzenlenirken HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda 113, C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda 103 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir.

HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda; hücre ölümünü inhibe ederken proliferasyon yeteneğini artıran RPTOR, AKT1, AKT2, ERBB2, ITGA3 genlerinin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir (Şekil 4.27).

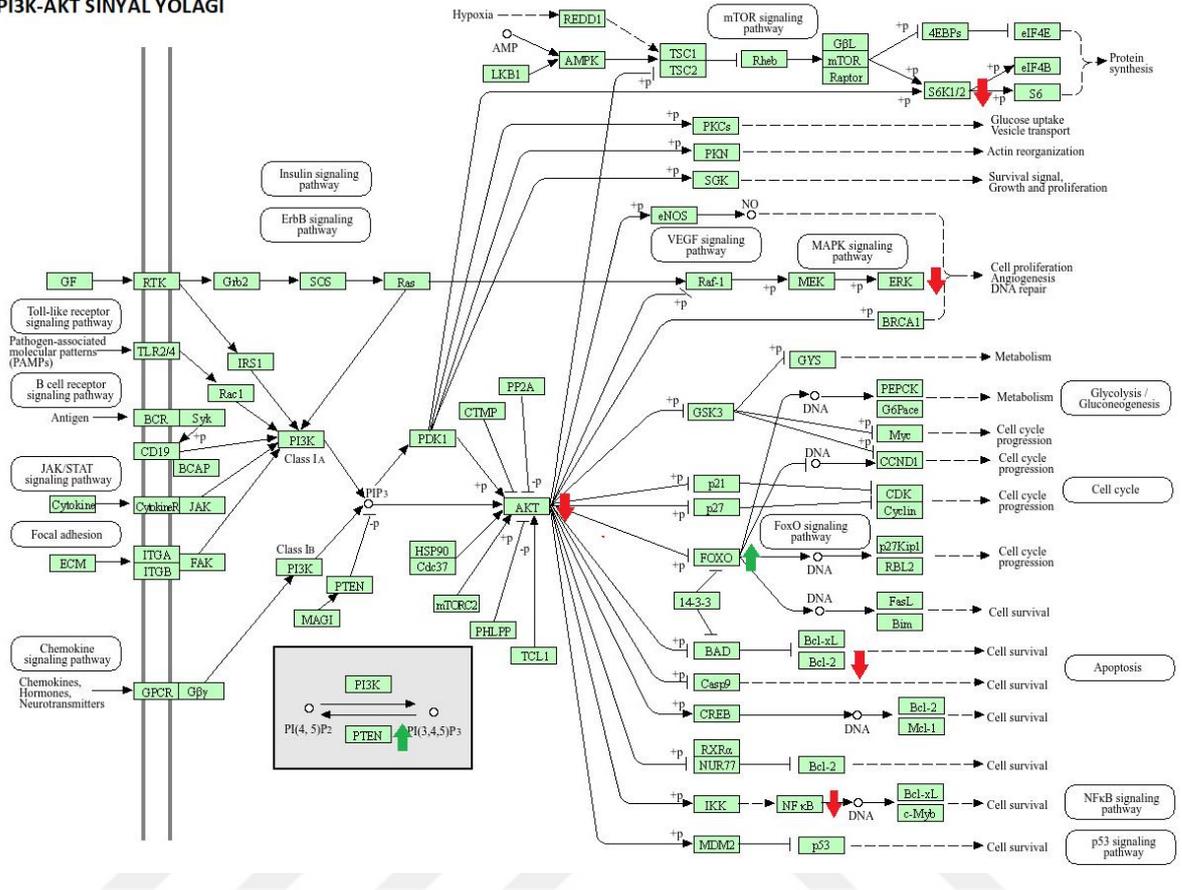
PI3K-AKT SİNYAL YOLAĞI



Şekil 4.27: HeLa Kontrol/ HeLa IC₇₀ grubunda PI3K-AKT sinyal yolağının KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda hücre sağ kalımı ve proliferasyonu ile ilişkili NF-κB1, MAPK1 ve RPS6KB1 (S6K)' in aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Antiapoptotik gen ailesi üyesi Bcl 2 ve AKT3' ün aşağı regüle edildiği görülmüştür. PI3K-AKT regülasyonunu baskılayan PTEN ve proapoptotik genlerin ekspresyonunu artıran FOXO3' ün yukarı regüle edildiği tespit edilmiştir (Şekil 4.28).

PI3K-AKT SİNYAL YOLAĞI



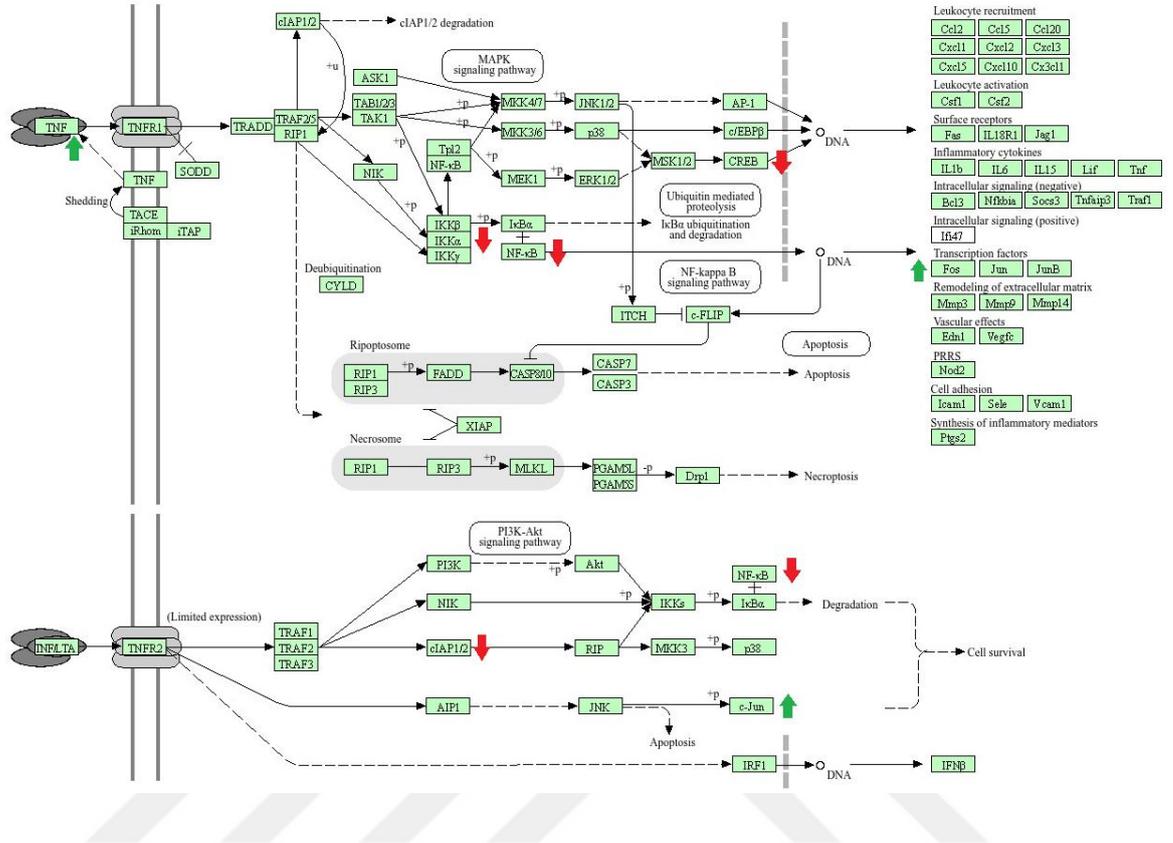
Şekil 4.28: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda PI3K-AKT sinyal yolağının KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

4.3.11.2.3. TNF Sinyal Yolağı

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde TNF sinyal yolunun regüle edildiği tespit edilmiştir. Bu sinyal yolağı düzenlenirken HeLa kontrol/HeLa C-4 I IC₇₀ grubunda 44, C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda 44 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir.

HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda hücre sağ kalımı ve proliferasyonu ile ilişkili DAB2IP, NF-κB1 ve NF-κB sinyal yolağının düzenleyicilerden biri olan IKBKB' nin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, PI3K-AKT yolağının önemli bileşenleri olan PIK3R2, AKT1, AKT2' nin ve MAPK3' ün aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir. FOS, JUN ve TNF' nin ise (tümör nekroz faktörü) yukarı regüle edildiği görülmüştür (Şekil 4.29).

TNF SİNYAL YOLAĞI



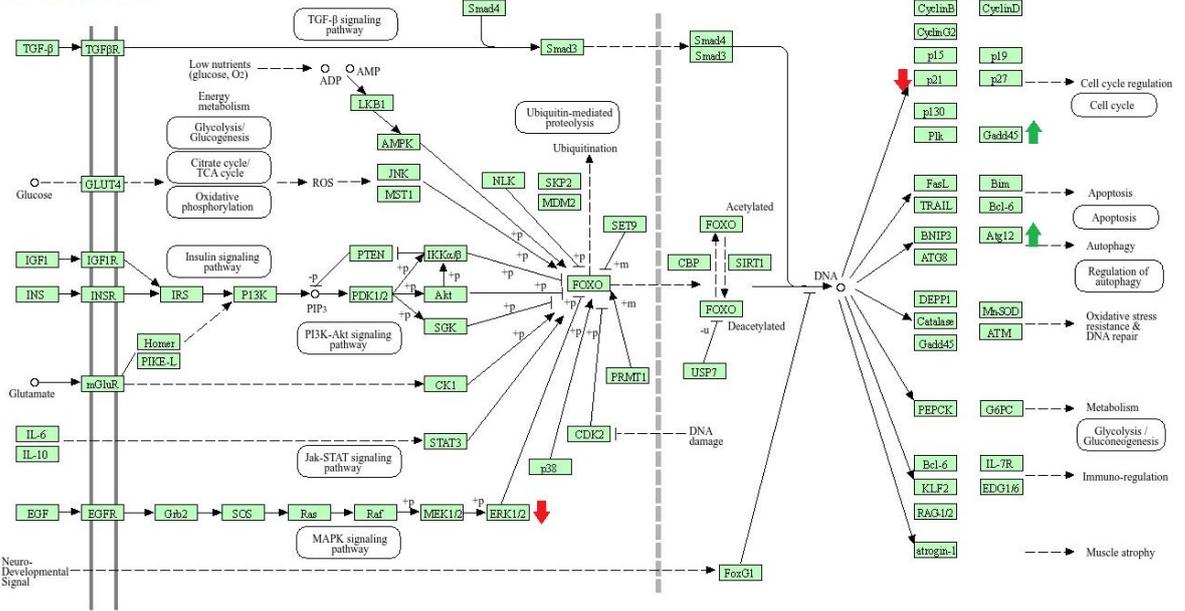
Şekil 4.30: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda TNF sinyal yolağının KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

4.3.11.2.4. FoxO Sinyal Yolağı

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde FoxO sinyal yolunun regüle edildiği tespit edilmiştir. Bu sinyal yolağı düzenlenirken HeLa kontrol/ HeLa IC₇₀ grubunda 56, C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda 55 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği belirlenmiştir.

HeLa kontrol/ HeLa IC₇₀ grubunda, otofajik hücre ölümünde vezikül oluşumunda görevli olan GABARAP1 ve GABARAP genlerinin yukarı; hücre siklusunu durdurarak tamir mekanizmasını aktive eden CDKN1A (P21) geninin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, hasarlanma durumunda hücreyi apoptoza sevk eden GADD45B ve GADD45G genlerinin yukarı ve hücrenin hayatta kalma mekanizmalarından olan SOD2' nin aşağı düzenlendiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak, otofajide rol oynayan ATG12 geninde yukarı regülasyon görülmüştür (Şekil 4.31).

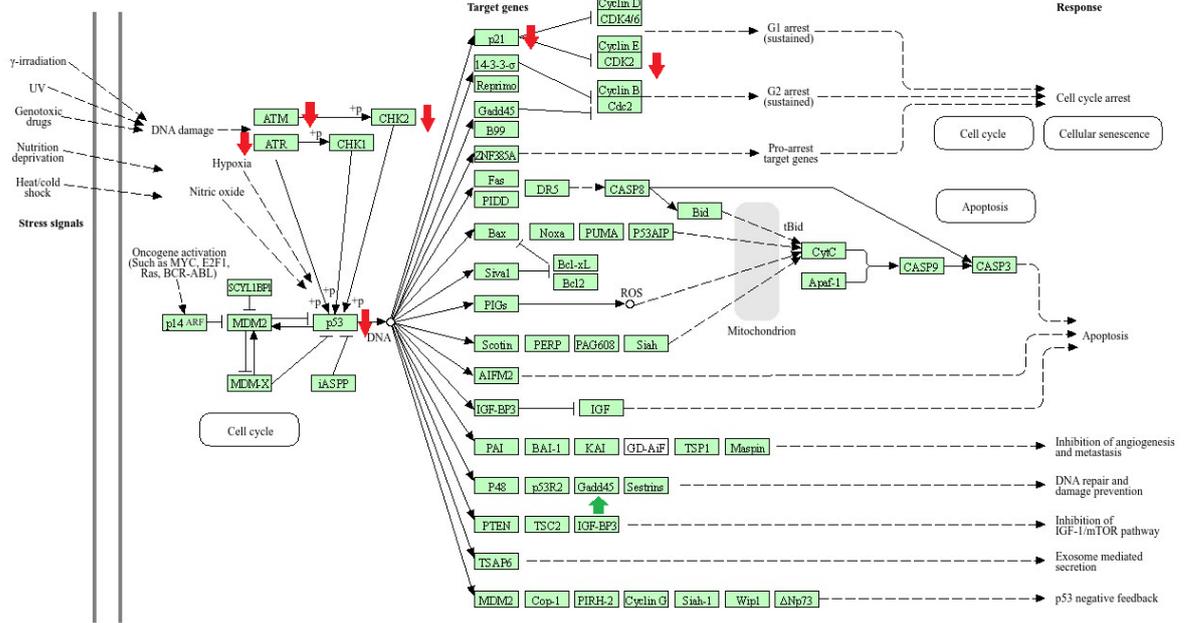
FoxO SİNYAL YOLAĞI



Şekil 4.31: HeLa Kontrol/ HeLa IC₇₀ grubunda FoxO sinyal yolağının KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

C-4 I kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda hayatta kalma sinyallerinde rol oynayan CREBBP (CBP), PIK3CA (P13K) ve PIK3CB' nin aşağı regüle edildiği görülmüştür. Ayrıca; proliferasyonda görevli SIRT1, MAPK1 (ERK2), AKT3 genleri aşağı regüle edilirken stres yanıtında rol alan GADD45B, GADD45A, GADD45B ve FOXO3 genlerinin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir (Şekil 4.32).

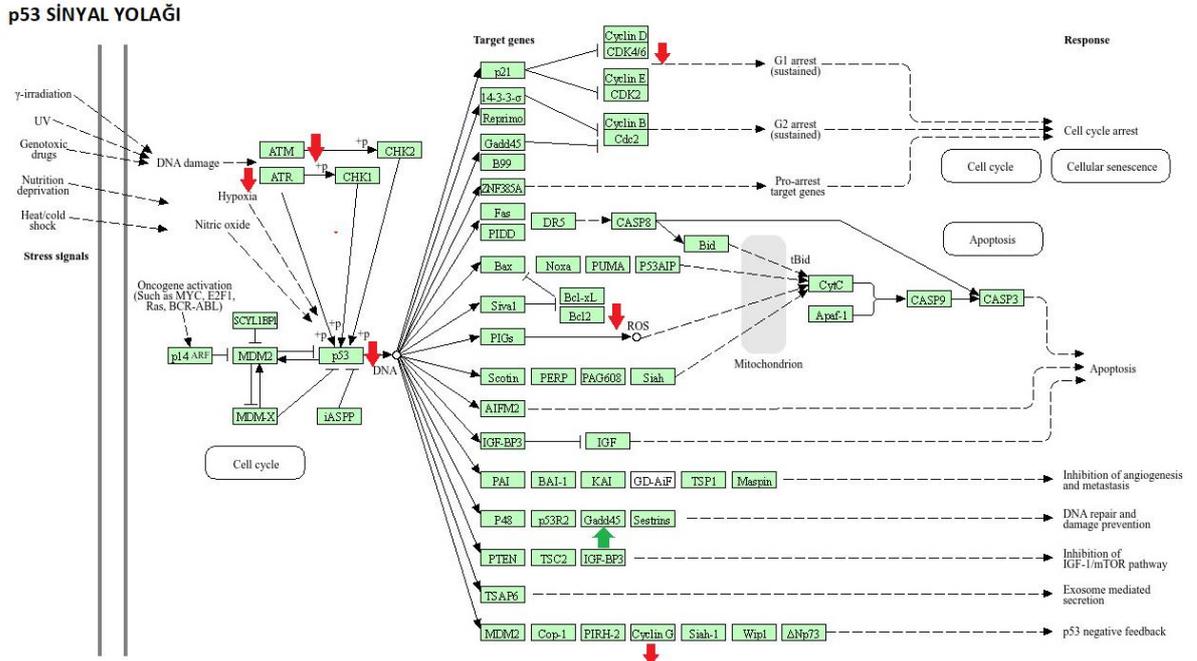
p53 SİNYAL YOLAĞI



Şekil 4.33: HeLa Kontrol/ HeLa IC₇₀ grubunda p53 sinyal yolağının KEGG haritası

(↑:Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

C-4 I kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda G1/S geçişinde görevli CDK6, hücre döngüsü kontrol noktalarında rol alan CCNG1(Siklin G1)' in aşağı regüle edildiği görülmüştür. Ayrıca, DNA hasar yanıtında görevli ATM, ATR, p53' ün ve antiapoptotik bir gen olan Bcl2' nin aşağı regülasyonu tespit edilmiştir. Hüresel stres durumunda indüklenen GADD45A ve GADD45B' nin ise yukarı regüle edildiği belirlenmiştir (Şekil 4.34).

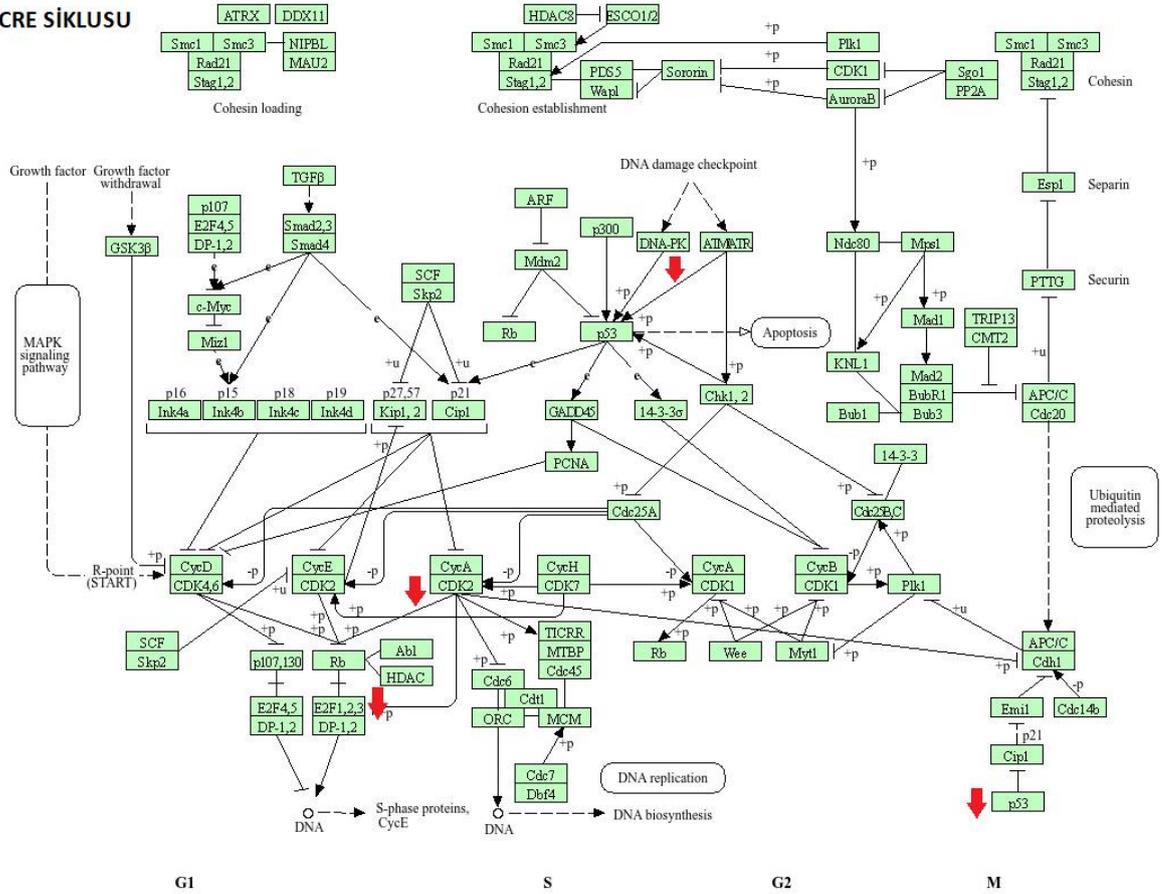


Şekil 4.34: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda p53 sinyal yolağının KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

4.3.11.2.6. mTOR Sinyal Yolağı

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa hücrelerinde mTOR sinyal yolunun regüle edildiği tespit edilmiştir. Bu sinyal yolağı düzenlenirken HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda 56 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu yolağı düzenleyen genler arasında mTOR, RPTOR, RICTOR, DEPTOR ve AKT1' in aşağı regüle edildiği; TNF' nin ise yukarı regüle edildiği belirlenmiştir (Şekil 4.35).

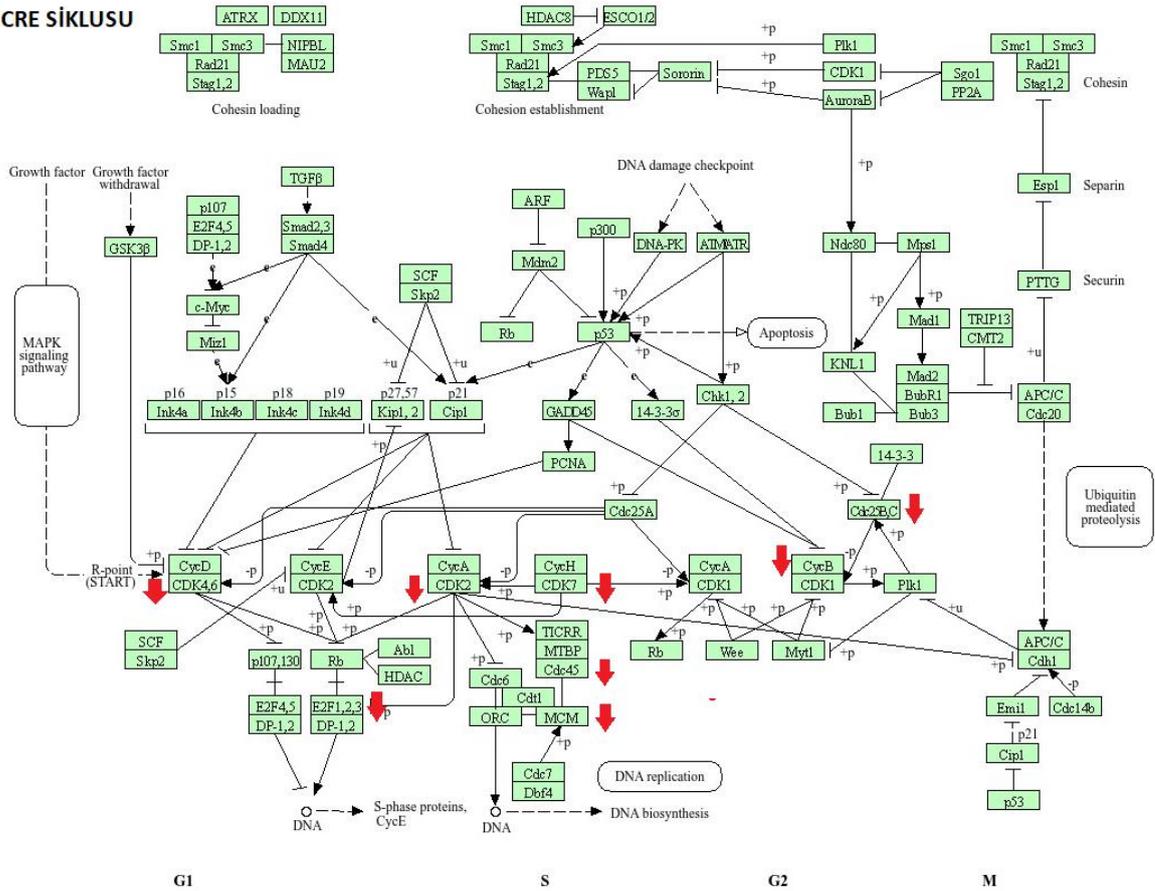
HÜCRE SIKLUSU



Şekil 4.36: HeLa Kontrol/ Hela IC₇₀ grubunda hücre siklusunun KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda hücre siklusu ve kontrol noktaları ile ilgili olarak replikasyonda görevli CDC45, CDC47, MCM4 ve MCM6; G1/S geçişinde görevli CDK6; G2/M geçişinde görevli CDC25B, CCNB1 (CYCLİN B1) ve CCNB2 (CYCLİN B2) genleri; G1/S geçişinde görevli CDK2, E2F2, E2F3 genlerinde aşağı regülasyon görülmüştür. Hücre siklusunu bloke eden CDKN1A, CDKN1C genlerinde ise artış belirlenmiştir. Ayrıca; kontrol noktalarında görevli CDC27 ve DNA hasar onarımında görevli BRCA1, BRCA2, PARP1, PARP4 genlerinde aşağı regülasyon gerçekleştiği ortaya konmuştur (Şekil 4.37).

HÜCRE SIKLUSU



Şekil 4.37: C-4 I Kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda hücre siklusunun KEGG haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

4.3.12. Pristimerinin HeLa ve C-4 I Hücre Hatlarında İndüklediği Hücre Ölüm Yolakları

Çalışmamızda, pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücre hatlarında indüklenen hücre ölümü süreçlerinin incelenmesi için KEGG dahilinde "Hücre büyüme ve ölüm" (Cell Growth and Death) ile ilişkili genlerin regülasyonu incelenmiştir. Bu kapsamda, pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücre hatlarında bazı ölüm yolaklarının indüklendiği tespit edilmiştir (Tablo 4.7, Tablo 4.8).

Tablo 4.7: Pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa hücre hatlarında indüklediği ölüm yolları ve ifade edilen genler

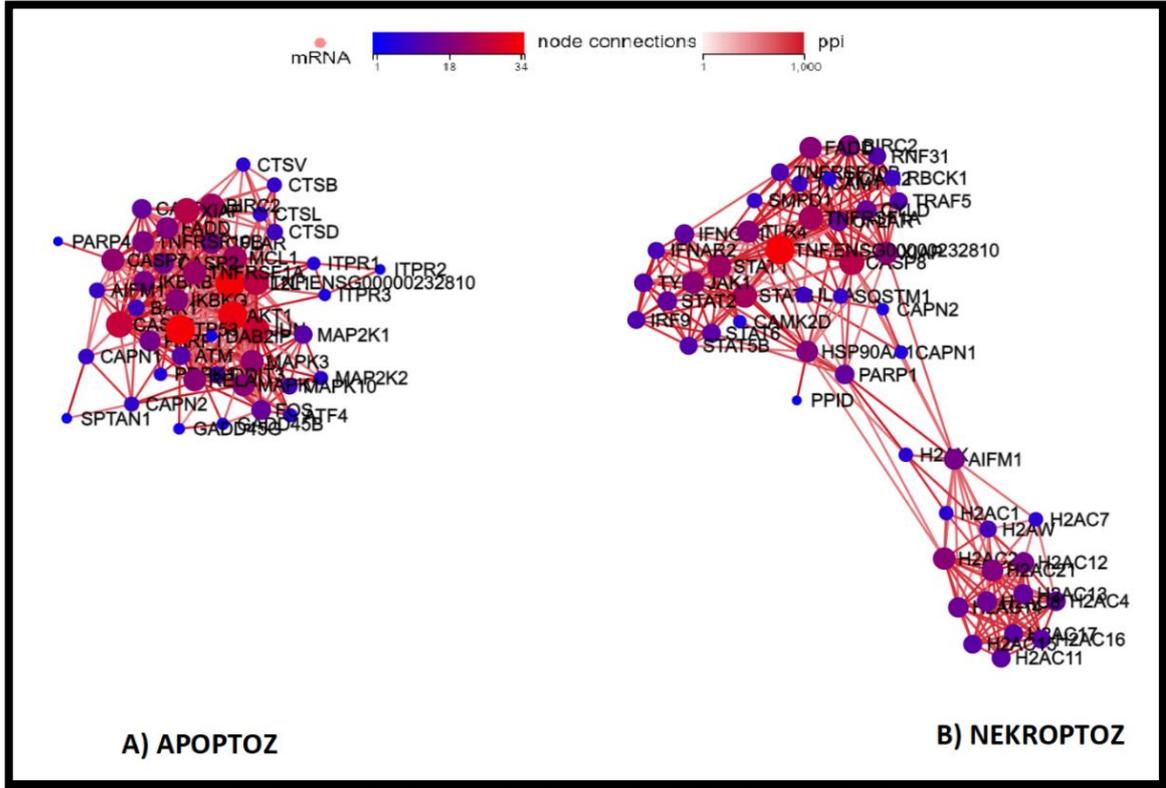
| ÖLÜM YOLAĞI | GENLER |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Apoptoz (ID= 04210)</p> <p>Q= 2.9095119999999996e-89</p> <p>Gen sayısı=50</p> | <p>'CASP10','CFLAR','CAPN1','BAK1','CASP8','TNFRSF1A', 'ITPR3','GADD45B','MAPK1','XIAP','PARP4','MAPK3', 'IKKB','CASP2','MAPK10','BIRC2','CTSD','TNFRSF10B', 'ITPR2','MAP2K2','TUBA4A','ATF4','GADD45G','CTSL', 'DAB2IP','CTSV','PDPK1','TP53','AKT1','MCL1','PARP1', 'ATM','ITPR1','AIFM1','CAPN2','CTSB','CASP7','TUBA1A', 'TUBA1C','FADD','MAP2K1','FOS','BCL2L1','RELA', 'DDIT3','JUN','SPTAN1','TNF.ENSG00000232810','IKKB', 'G'</p> |
| <p>Nekroptoz (ID= 04217)</p> <p>Q= 7.3738729999999999e-48</p> <p>Gen sayısı=57</p> | <p>'CFLAR','CAPN1','IFNGR1','CASP8','TNFRSF1A','PYGM', 'HSP90AA1','TRAF5','CYLD','RNF31','TRPM7','PYGL', 'PYGB','XIAP','TYK2','MAPK10','BIRC2','IL1A','STAT1', 'TNFRSF10B','RBCK1','TICAM1','CHMP1A','TLR4','PARP1', 'CAMK2D','CHMP7','AIFM1','IFNAR2','SQSTM1','JAK1', 'CAPN2','H2AC1','SMPD1','STAT6','FADD','STAT3', 'STAT2','PPID','STAT5B','H2AW','H2AC20','H2AC21','H2AX', 'H2AC13','H2AC11','H2AC7','IRF9','TNF.ENSG00000232810', 'TICAM2','H2AC12','H2AC15','H2AC14','H2AC16', 'H2AC8','H2AC4','H2AC17'</p> |

Tablo 4.8: Pristimerinin IC₇₀ dozunun C-4 I hücre hatlarında indüklediği ölüm yolları ve ifade edilen genler

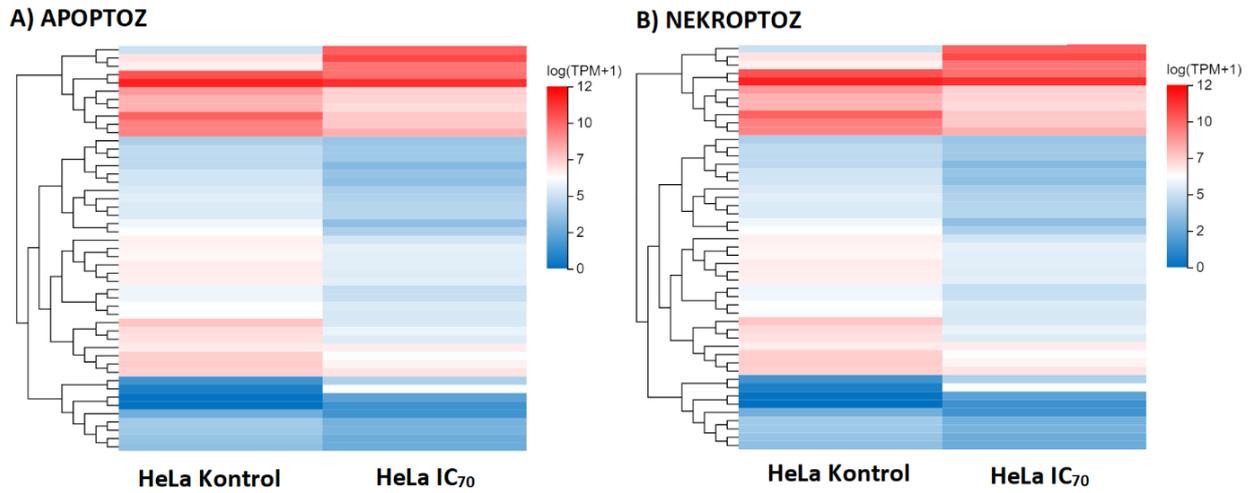
| ÖLÜM YOLAĞI | GENLER |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Apoptoz (ID= 04210)</p> <p>Q= 9.373294e-35</p> <p>Gen sayısı=45</p> | <p>'BIRC3','PIK3CB','ITPR3','GADD45B','MAPK1','XIAP','PARP4','BBC3','CASP2','MAPK8','NFKB1','MAPK10','BIRC2','LMNB1','GADD45A','AKT3','APAF1','TNFRSF10B','PIK3CA','ITPR2','GADD45G','RAF1','JNK','DAB2IP','CTSV','PDPK1','CTSK','PARP1','ATM','ITPR1','CAPN2','PTPN13','CASP7','FOS','BCL2','EIF2AK3','DDIT3','JUN','ERN1','MAP3K5','SPTAN1','NRAS','CHUK','CASP12'</p> |
| <p>Nekroptoz (ID= 04217)</p> <p>Q=2.8180009999999994e-87</p> <p>Gen sayısı=51</p> | <p>'BIRC3','IFNGR1','EIF2AK2','PYGM','TRAF5','CYLD','CHMP2B','DNM1L','TRPM7','JAK2','PYGB','XIAP','MAPK8','MAPK10','BIRC2','STAT1','PLA2G4A','TNFAIP3','VPS4B','TNFRSF10B','TLR4','IFNAR1','PARP1','CAMK2D','CHMP7','MLKL','IFNAR2','JAK1','CAPN2','H2AC1','STAT3','BCL2','STAT5B','H2AC6','H2AW','H2AC20','H2AC21','H2AX','H2AC13','H2AC11','H2AC7','TNF.ENSG00000232810','H2AJ','H2AC12','H2AC15','H2AC14','H2AC16','H2AC8','H2AC4','H2AC17'</p> |

4.3.12.1. HeLa Kontrol/HeLa IC₇₀

Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa hücrelerinde meydana gelen apoptoz ve nekroptoz ölüm yollarının PPI ağları analiz edilmiştir. Apoptoz ölüm yolağında; TNFRSF1A, TP53, CASP10, MAP2K1, BCL2L1, TNF α , JUN, AKT1, TNFRSF10B, CASP8' in diğer proteinlerle en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu belirlenmiştir. Nekroptoz ölüm yolağında ise TNF α , TNFRSF1A, STAT1, PARP1, CASP8, TLR4, FADD, STAT6, AIFM1, JAK1' in diğer proteinlerle en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.38, Şekil 4.39).

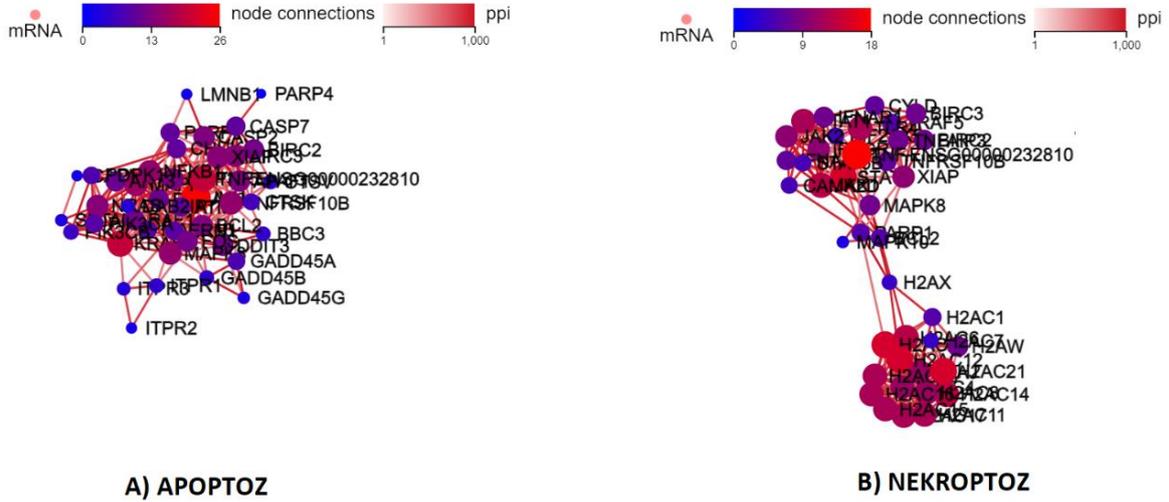


Şekil 4.38: Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa hücrelerinde meydana gelen (A) apoptoz ve (B) nekroptoz ölüm tiplerinin PPI ağları

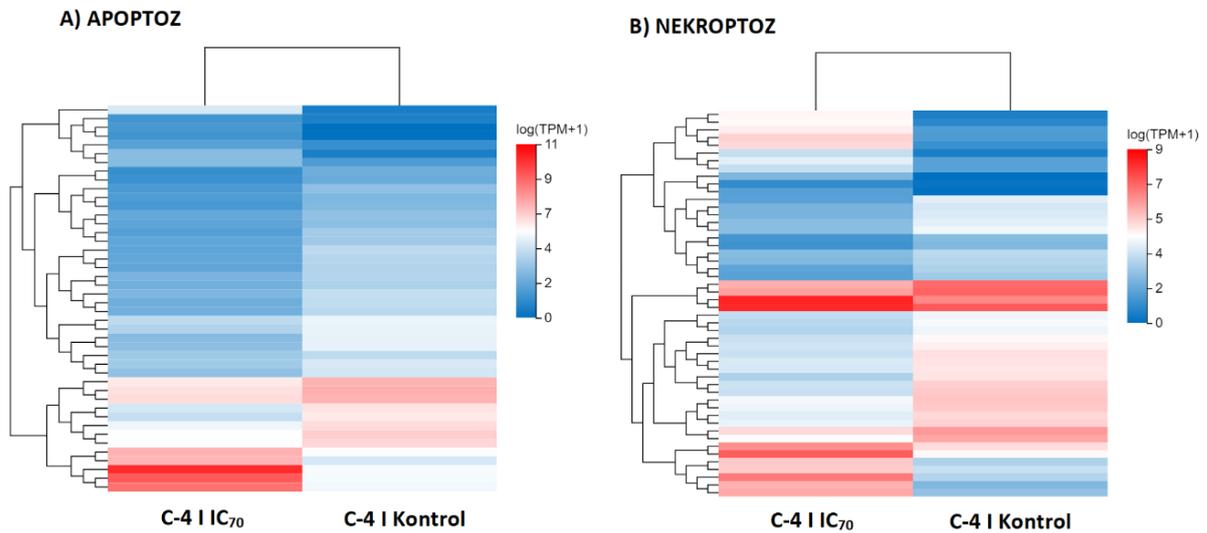


Şekil 4.39: HeLa Kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda (A) apoptoz ve (B) nekroptozun kümeleme analizleri. Her karşılaştırma grubundaki DEG'lerin ifade kümesi. Yatay eksen numunenin log₂'si (ifade değeri +1), dikey eksen genlerdir. Varsayılan renk eşleştirmede, renk bloğu ne kadar sıcaksa ifade düzeyi o kadar yüksektir.

TNFRSF10B, JAK1, STAT1, BIRC2, MLKL, H2AC' nin diğer proteinlerle en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.42, Şekil 4.43).



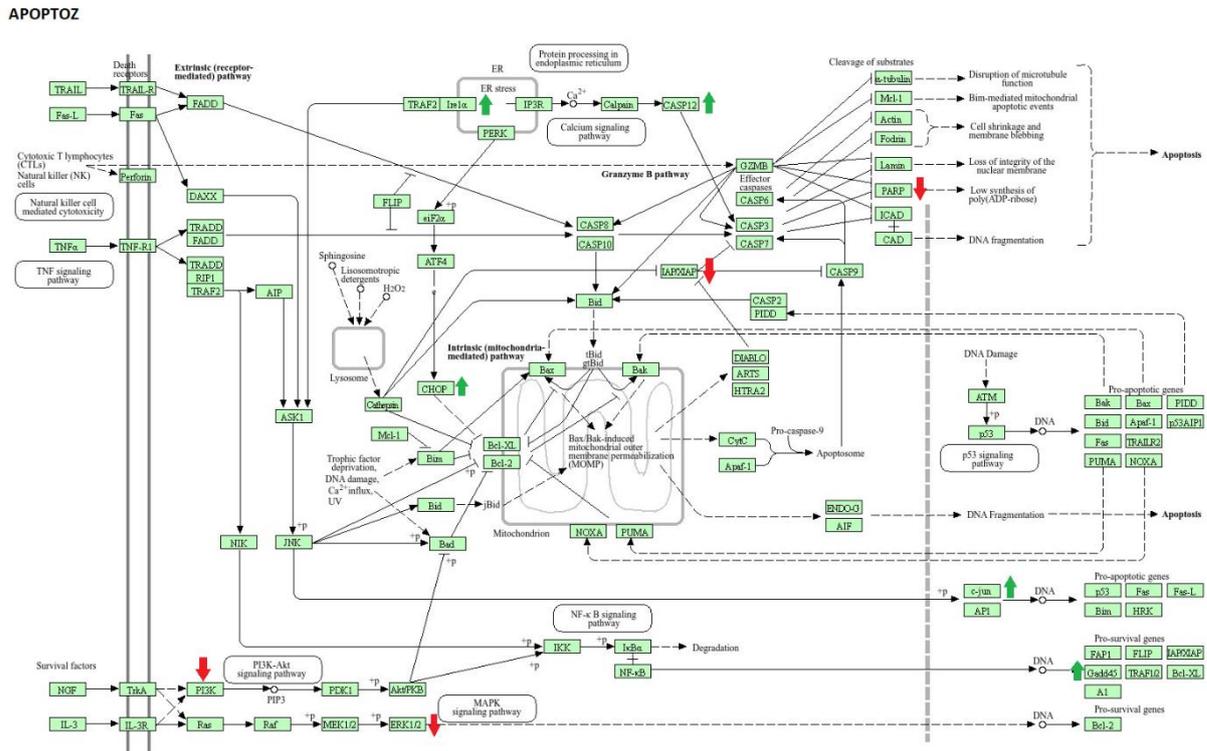
Şekil 4.42: Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan C-4 I hücrelerinde meydana gelen (A) apoptoz ve (B) nekroptoz ölüm tiplerinin PPI ağları



Şekil 4.43: C-4 I Kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda (A) apoptoz ve (B) nekroptozun kümeleme analizleri. Her karşılaştırma grubundaki DEG'lerin ifade kümesi. Yatay eksen numunenin log₂'si (ifade değeri +1), dikey eksen genidir. Varsayılan renk eşleştirmede, renk bloğu ne kadar sıcaksa ifade düzeyi o kadar yüksek olmaktadır.

4.3.12.2.1. Apoptoz

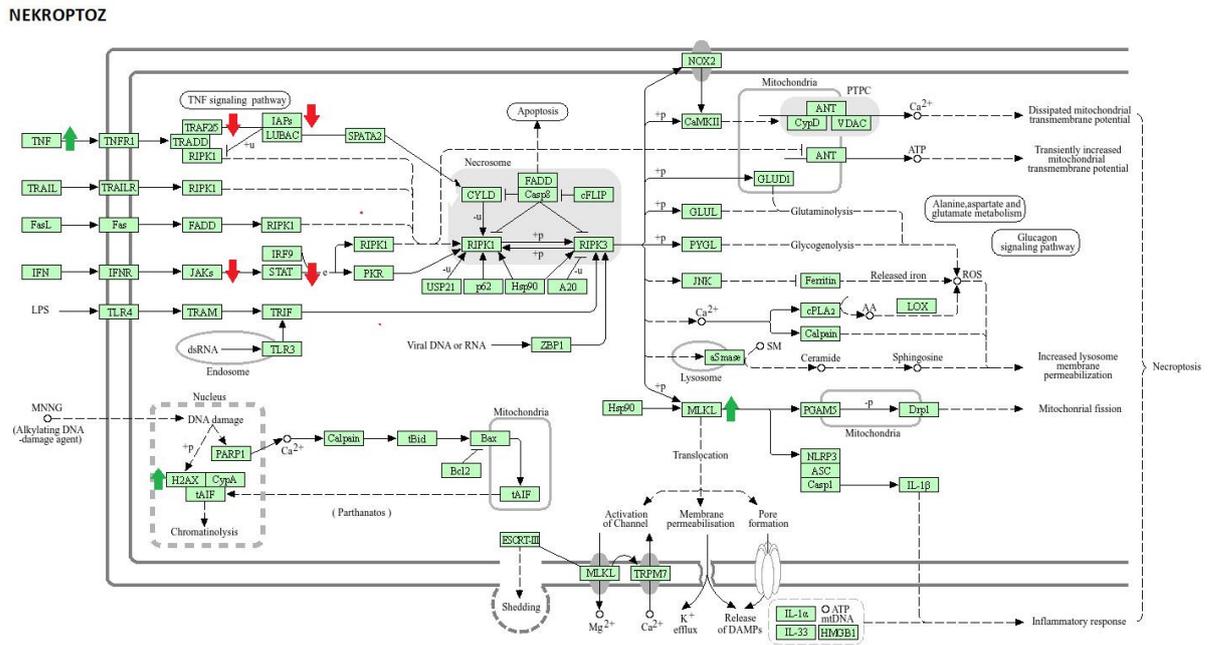
Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan C-4 I hücrelerinde indüklenen apoptozda 45 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği belirlenmiştir. Apoptozda rol oynayan genlerin ifade seviyelerindeki artış ve azalışlar kontrol grubu ve pristimerin uygulanan C-4 I hücrelerinde kümeleme analizleri ile karşılaştırılmıştır. Pristimerin uygulanan C-4 I hücre grubunda kontrole göre kıyasla endoplazmik retikulum aracılı apoptozu tetikleyen GADD45B, GADD45A, DDIT3 (CHOP), CASP12, ERN1(IRE1), JNK genlerinin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, hüresel stres durumunda tetiklenen FOS ve JUN genlerinin yukarı regüle edildiği görülmüştür. Apoptoz inhibitörü BIRC3(IAP) ve XIAP ile hücre tamiri, proliferasyon, sağ kalımda görevli PARP4, PIK3CB (PI3K), MAPK1 genlerinin aşağı regüle edildiği ortaya konmuştur. Bu sonuçlara göre apoptozu regüle eden genlerin rolleri ve yer aldıkları sinyal yolları KEGG haritasında gösterilmiştir (Şekil4.44).



Şekil 4.44: Pristimerinin IC₇₀ dozunun C-4 I hücre hattında indüklediği apoptozun Kegg yolak haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

4.3.12.2.2. Nekroptoz

Pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan C-4 I hücrelerinde indüklenen nekroptozda 51 genin ifadesinde değişiklikler meydana geldiği belirlenmiştir. Nekroptozda rol oynayan genlerin ifade seviyelerindeki artış ve azalışlar kontrol grubu ve pristimerin uygulanan C-4 I hücrelerinde kümeleme analizleri ile karşılaştırılmıştır. Pristimerin uygulanan C-4 I hücre grubunda kontrole göre kıyasla nekroptozda rol alan TNF.ENSNG00000232810, TNF ve MLKL' nin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, MAPK10 ve H2AC genleri de yukarı regüle edilmiştir. Ayrıca; hayatta kalma sinyallerinde rol oynayan TRAF5, JAK1, JAK2, BIRC2 (IAP), BIRC3, STAT1, STAT3, STAT 5 ve nekroptozun negatif düzenleyici olan CYLD genlerinin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre nekroptozu regüle eden genlerin rolleri ve yer aldıkları sinyal yolları KEGG haritasında gösterilmiştir (Şekil 4.45).



Şekil 4.45: Pristimerinin IC₇₀ dozunun C-4 I hücre hattında indüklediği nekroptozun Kegg yolak haritası (↑: Yukarı regülasyon, ↓: Aşağı regülasyon)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında, pristimerinin insan servikal kanseri kökenli hücre hatları olan HeLa ve C-4 I üzerindeki sitotoksik etkisi ve pristimerin aracılığı ile indüklenen hücre ölüm yollarının moleküler mekanizmalarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, pristimerinin 6 farklı dozu 24 saat süre ile HeLa ve C-4 I hücre hatlarına uygulanarak MTT ve LDH yöntemleri ile indüklenen sitotoksikite ve pristimerinin IC₇₀ dozu belirlenmiştir. Ayrıca, pristimerinin IC₇₀ dozunun HeLa ve C-4 I hücre hatlarında indüklediği apoptoz ve nekroptoz hücre ölüm yollarının moleküler mekanizmaları ve ifade edilen genlerde meydana gelen değişiklikler araştırılmıştır.

Servikal kanser, kadınlar arasında en sık rastlanan dördüncü malignite olup insidansı giderek artmaktadır (Brisson ve diğ., 2020; Koliopoulos ve diğ., 2017). Servikal kanser, genellikle papillovirüs familyasının bir üyesi olan HPV kaynaklıdır. Bu virüs tarafından kodlanan E6 ile E7 proteinleri proliferasyonu indüklemekte ve apoptozu inhibe etmektedir (Isidean ve diğ., 2016; Arbyn ve diğ., 2020). Onkoproteinler olan E6 ve E7, tümör baskılayıcı pRb ve p53 ile etkileşerek apoptozun inhibisyonu yoluyla hücre mutasyonların birikimine ve kanserleşmeye sebep olmaktadır (Pal ve Kundu, 2020).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, Celastraceae ve Hippocrateaceae familyasına ait bir triterpenoid olan pristimerinin çeşitli kanser türleri üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkisinin mekanizması aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Pristimerinin tümör gelişimi, metastaz ve anjiyogenezi baskıladığı, antienflamatuar potansiyeli sayesinde eklemlerdeki artirit, iltihap, kırık ve kemik hasarını etkili bir şekilde inhibe ettiği bilinmektedir (Cevatemre ve diğ., 2018).

Ayrıca yapılan araştırmalarda, pristimerinin çeşitli kanser türlerinde sitotoksik ve antitümör etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Yousef ve diğ., 2016). Pristimerinin; ağız, kalın bağırsak, lösemi, meme, akciğer ve prostat gibi farklı kanser türlerinde apoptoz ve otofajiyi indüklediği; nükleer faktör kappa B (NF-κB), PI3K/Akt/mTOR yolağı, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK), Wnt/β- Katenin yolları aracılığıyla sitotoksik etkiler oluşturduğu bilinmektedir (Wu ve diğ., 2019). Bunların yanı sıra pristimerin hücre siklusunu G1 fazında durdurmakta,

apoptozu indükleyerek yayılımı ve metastazı engellemektedir (Costa ve diğ., 2008). Ayrıca diğer çalışmalarda, pristimerinin farklı kemoterapötik ilaçlarla sinerjistik etkiler oluşturduğu ve hücrelerin ilaç direncini azalttığı gösterilmiştir (Lee ve diğ., 2013). Dolayısıyla, pristimerin çok amaçlı bir kanser ilacı geliştirilmesi için oldukça büyük bir potansiyele sahip doğal bir bileşik olarak ön plana çıkmaktadır.

Zhang ve diğ., (2017) tarafından uveal melanomda (UM) yapılan bir çalışmada, terapötik bir ajan olan vinblastin ile kombine edilmiş olan pristimerin tedavisinde sinerjistik bir etki gözlenmiştir. Pristimerinin, UM hücrelerindeki metastaz kabiliyetlerini bozarak kayda değer bir sitotoksik etkiye sahip olduğu ve pristimerinin UM'de umut verici bir terapötik ajan olabileceği öne sürülmüştür.

Yapılan bir çalışmada, pristimerinin farklı dozları (0.25 μ M, 0.5 μ M, 1 μ M, 2 μ M, 4 μ M, 8 μ M) TE-1 ve TE-10 hücre hatlarına 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Pristimerinin sitotoksik etkisinin doza bağlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir. Pristimerinin TE-1 hücrelerinde proliferasyonu etkili bir şekilde inhibe ettiğini ve bu inhibisyonun doza bağımlı olduğu görülmüştür. Hücre canlılığı, pristimerinin konsantrasyonu arttıkça belirgin bir şekilde azalmıştır (Hu ve diğ., 2024).

Yapılan diğer bir çalışmada, pristimerinin NCI-H1299 hücre hatlarındaki sitotoksik ve antikanser potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada, pristimerin 72 saat süre ile H1299 hücre hatlarına uygulanıp indüklenen sitotoksikite MTT analiziyle araştırılmıştır. Bu bağlamda, pristimerinin proliferasyonu doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilip pristimerinin NCI-H1299 hücre hatlarındaki IC₅₀ dozu 2.2 μ M olarak belirlenmiştir (Li ve diğ., 2020).

Chu ve diğ., (2024) tarafından A549, HeLa ve HepG2 hücre hatlarında yapılan bir çalışmada, pristimerinin indüklediği sitotoksitenin doza bağlı olarak arttığı MTT analiziyle gösterilmiştir. Pristimerinin A549, HeLa ve C-4 I hücre hatlarına 48 saat süre ile uygulandığında IC₅₀ dozu sırasıyla 0.81 μ M, 1.25 μ M ve 1.46 μ M olarak belirlenmiş olup A549 hücre hatlarının HeLa ve HepG2 hücre hatlarına göre daha fazla duyarlılık gösterdiği ortaya konmuştur.

Çalışmamızda, pristimerinin 6 farklı dozu (D1: 9 μ M, D2: 12 μ M, D3: 15 μ M, D4: 20 μ M, D5: 25 μ M, D6: 30 μ M) 24 saat süre ile HeLa ve C-4 I hücrelerine uygulandığında indüklenen sitotoksikite MTT ve LDH analizleri ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme

sonucunda, pristimerin aracılı indüklenen sitotoksitenin doza bağlı olarak arttığı görülmüştür. Ayrıca, 24 saat süre ile uygulanan pristimerinin birinci ve ikinci dozlarının (D1: 9 µM, D2: 12 µM) C-4 I hücre hatlarında indüklediği sitotoksitenin HeLa hücre hatlarında meydana gelen sitotoksiteden daha fazla olduğu ortaya konmuştur. İlâveten, HeLa ve C-4 I hücre hatlarına 24 saat süre ile uygulanan pristimerinin IC₇₀ dozu 30 µM olarak belirlenmiştir.

Mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) kaskadı, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve göçü dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlevlerde rol oynayan yüksek oranda korunmuş bir modüldür. MAPK sinyal yolağı; inflamasyon, hücre stres tepkisi, farklılaşma, hücre bölünmesi, proliferasyon, metabolik aktiviteler ve hücre ölümü gibi birçok hücresel sürecin düzenlenmesinde esastır. MAPK sinyalleşme basamakları oldukça karmaşık ve iç içedir. (Plotnikov ve diğ., 2011). Özellikle; MAPK, PI3K ağları, NF-κB yolu ve JAK-STAT yolunun araçları arasında oldukça kuvvetli etkileşimler bulunmaktadır. Birçok MAPK yolu stres sinyalleşmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle; bazı kinazlar kanserde inflamasyona, DNA hasarına ve apoptoza yanıt olarak stresle aktive edilmektedir (Wortzel ve diğ., 2011). Yapılan çalışmalarda nekroptozun çeşitli mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiği ve protein kinaz C (PKC)/MAPK/c-Jun sinyal yolunun aracılık ettiği belirlenmiştir. Nekroptozun sinyal yolu, nükleer transkripsiyon faktörü kappa B (NF-κB), c-Jun, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK), c'-den oluşan mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) basamaklarını içerdiği bilinmektedir (Seternes ve diğ., 2019).

Fibrosarkom hücreleri üzerine yapılan bir çalışmada; pristimerinin AKT ve MAPK yollarını etkilediği, mTOR ve NF-κB düzeylerini doza bağlı bir şekilde azalttığı belirlenmiştir. Sonuçlar, pristimerin uygulamasının hücre canlılığını azalttığını ve apoptozu indüklediğini ortaya çıkarmıştır (Hayashi ve diğ., 2020).

Yapılan bir çalışmada, pristimerinin sitotoksik etkisinin altında yatan mekanizmanın NF-κB 'nin aşağı regülasyonu ve MAPK sinyal yolu ile ilişkili olduğu RAW264.7 hücrelerinde belirlenmiştir. Ayrıca, NF-κB aktivasyonunun engellenmesini nitrik oksit sentaz indüksiyonunu inhibe ederek gerçekleştirdiği ortaya konmuştur (Kim ve diğ., 2013).

Yapılan diğer bir çalışmada, özofagus kanseri EC9706 ve EC109 hücrelerine uygulanan pristimerinin doza bağlı olarak invazyon ve metastaz düzenlenmesinde önemli olan MMP2 ve

MMP9 protein seviyesinde azalmaya neden olduğu, bunun sonucunda MAPK yolağı aracılı ile migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği bulunmuştur (Tu ve diğ., 2018).

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde MAPK sinyal yolunun regüle edildiği belirlenmiştir. HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda MAPK sinyal yolağını regüle eden genler incelendiğinde, hücre sağ kalımı ve proliferasyonu ile ilişkili NF-κB' nin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Çalışmamızda inhibe edilmesi durumunda otofajiyi indükleyen MAPK1, MAPK3, MAP2K1 (MEK1) ve MAP2K2 (MEK2) genlerinin ifadelerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca DNA hasar onarımında görev alan ve hasar yanıtı gerçekleştirmediğinde hücreyi apoptoza sevk eden GADD45B ve GADD45A genleri yukarı regüle edilmiştir. Buna ek olarak, proapoptotik genleri eksprese eden FOS ve JUN genlerinin ifadeleri büyük ölçüde artmıştır.

Çalışmamızda C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda MAPK sinyal yolağını regüle eden genler incelendiğinde; apoptozda rol alan TNF' nin (tümör nekroz faktörü), hücrel strese karşı salgılanan Fos ve Jun' un yukarı regüle edildiği görülmüştür. Ayrıca, siklusun bloke edilmesi ve apoptozla ilişkilendirilen GADD45B ve GADD45G' nin de yukarı regüle edildiği tespit edilmiştir. Hücre sağ kalımı ve proliferasyonda görevli MAPK1 (ERK2), MAP2K4, MAP2K6, MAPK14 (p38), MAP4K4 (NIK) ve RASGRP2' nin ise aşağı regüle edildiği belirlenmiştir.

PI3K/Akt sinyal yolağı hücre döngüsü, protein sentezi, büyüme, metabolizma ve anjiyogenez gibi kritik olaylarda görev alan önemli bir sinyal akım sistemidir. Hücreler ve dokular; insülin, glikoz, büyüme faktörleri, sitokinler, integrinler, B ve T hücresi reseptörleri, hormonlar ve kemokinler gibi çeşitli moleküllerin tirozin kinaza (RTK'ler) bağlanması yoluyla birbirleriyle iletişim kurmaktadır (Manning ve diğ., 2007). Bu durum, sınıf I fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/Protein kinaz B (AKT) sinyal yolunun aktivasyonuna yol açmaktadır. AKT aktivasyonu, tuberoskleroz protein 2 (TSC2) inhibisyonunu indüklemekte ve TSC1 ile etkileşimini bozmaktadır. TSC1 hücre büyümesi, proliferasyon ve hayatta kalmada rol oynamaktadır. Aktive edildikten sonra AKT, mTOR aktivasyonu ve TSC1 ve TSC2 inhibisyonu yoluyla protein sentezini ve hücre büyümesini indüklemektedir (Janku ve diğ., 2018). PI3K/AKT, hücre göçünü ve istilasını destekleyip tümör göçünde rol oynamaktadır (Tewari ve diğ., 2022). Bu nedenle, PI3K/AKT sinyal yolu hücrenin hayatta kalması, büyümesi, çoğalması, metabolizması ve hareketliliğinde önemli roller oynamaktadır

(Hoxhaj ve diğ., 2020). Ayrıca bu protein kinazlar, fosforilasyon süreçleri yoluyla, transkripsiyon ve translasyon gibi çeşitli hücresel işlevlerde rol oynamaktadır. AKT, hem normal hem de kanserli hücrelerde anti-apoptotik proteinler Bcl-XL ve NF- κ B'yi düzenleyerek hücrenin hayatta kalması, apoptoz ve nekroptozda rol oynamaktadır (Yang ve diğ., 2019).

Costa ve diğ., (2008) yaptıkları bir çalışmada kronik miyelojenöz lösemi hücrelerinde pristimerinin NF- κ B sinyallemesini bloke ederek apoptozu indüklediğini, meme kanseri kök hücrelerinde AKT'nin (MCF-7s) baskıladığını, insan HL-60 hücrelerinde DNA sentezini inhibe edip apoptozu indükleyerek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Hu ve diğ., (2024) tarafından yapılan bir çalışmada, pristimerinin insan özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) hücrelerinde sitotoksositeye neden olduğu ve konsantrasyona bağlı bir şekilde hücre canlılığını önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür. Pristimerin, siklusu G0/G1 fazında bloke ederek apoptozu indüklemiştir. Pristimerin, hücre içi ROS seviyesini önemli ölçüde artırarak ER stresi oluşturmuştur. ROS birikimi, AKT/GSK3 β sinyal yolunu inhibe ederek hücrelerin proliferasyon yeteneğini azaltmıştır.

Pristimerin ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada, *in vitro* koşullarda meme kanseri hücrelerinde apoptozun indüklendiği ve *in vivo* koşullarda MCF-7 ve MDA-MB-231 tümörlerinin büyümesini geciktirme kapasitesi gösterdiği yine bu tümörlerde AKT1'in ifadesini azalttığı, negatif regülatör PTEN'in ifadesini ise artırmış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, yine bu çalışmada PARP'ın bölündüğü ve aktif kaspaz 3 ve/veya 7 seviyelerinin TUNEL renklendirmelerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, pristimerinin meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve apoptotik hücre ölümünü indüklediği belirlenmiştir (Cevatemre ve diğ., 2018).

İlaveten, bir diğer çalışmada pristimerinin meme kanseri MDA-MB-231 hücrelerinde G protein sinyal 4 (RGS4) ve insan meme kanseri SKBR3 hücrelerinde PI3K-AKT hedefleme yoluyla migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (Lee ve diğ., 2013).

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde PI3K-AKT sinyal yolunun aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir. HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda PI3K-AKT sinyal yolunu regüle eden genler incelendiğinde; hücre ölümünü inhibe ederken

proliferasyon yeteneğini artıran RPTOR, AKT1, AKT2, ERBB2, ITGA3 genlerinin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda PI3K-AKT sinyal yolunu regüle eden genler incelendiğinde; hücre sağ kalımı ve proliferasyonu ile ilişkili NF- κ B1, MAPK1 ve RPS6KB1 (S6K)' in aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, antiapoptotik gen ailesi üyesi Bcl 2 ve AKT3' ün aşağı regüle edildiği görülmüştür. PI3K-AKT regülasyonunu baskılayan PTEN ve proapoptotik genlerin ekspresyonunu artıran FOXO3' ün ise yukarı regüle edildiği tespit edilmiştir.

mTOR, rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi (mTORC1) ve rapamisin kompleksi 2'nin memeli hedefi (mTORC2) adı verilen yapısal ve işlevsel olarak iki farklı kompleksten oluşmaktadır. mTORC1; mTOR, raptor, G β L ve Deptor'dan oluşurken mTORC2; mTOR, Rictor, G β L, PRR5, deptor ve SIN1'den oluşmaktadır (Janku ve diğ., 2018). mTORC1, esas olarak hücre büyümesini ve metabolizmasını düzenlerken; mTORC2 hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını kontrol etmektedir (Manning ve diğ., 2007). mTOR yolağındaki bozukluklar; kanser, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma gibi birçok hastalıkla ilişkilidir. Ayrıca mTOR yolağı; transkripsiyonu ve protein sentezini etkileyip apoptoz, proliferasyon ve otofajiyi düzenlemektedir (Ahmad ve diğ., 2023). mTOR yolağının tümör oluşumu ve gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Kanser hücrelerinde AKT/mTOR sinyal yolu aşırı aktive edilmekte olup proliferasyon, metastaz ve invazyon sinyalleri oluşmaktadır. PTEN, mTORC1'in ana aktivatörü olup bu gendeki mutasyonlar kanser oluşumunu tetiklemektedir (Lee ve diğ., 2019).

Literatürde, pristimerinin birkaç kanser türünde sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bunlar arasında meme kanseri hücreleri (SKBR3 ve MDA-MB-231) pristimerin ile tedavi edildikten sonra kaspaz bağımlı bir apoptoz geçirirken, aynı zamanda, servikal kanser hücrelerinde pristimerin aracılığıyla AKT/NF- κ B/mTOR sinyal yolunun inhibisyonu gösterilmiştir (Wu ve diğ., 2005; Tsai ve diğ., 2012; Wang ve diğ., 2012; Lee ve diğ., 2013; Yan ve diğ., 2013; Liu ve diğ., 2013; Gao ve diğ., 2014; Yousef ve diğ., 2016). Bazı diğer çalışmalarda ise, ER stresinin AKT etkinliğini düzenlediği desteklenmektedir (Hosoi ve diğ., 2007; Qin ve diğ., 2010).

Meme kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada pristimerinin mTOR yolağını baskılayıp apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Yapılan biyoinformatik analizlerde pristimerinin miR-542-5p ifadesini artırırken DUB3 ifadesini azaltarak mTOR yolağını inhibe ettiği görülmüştür. Meme kanseri hücrelerinde miR-542-5p' nin artan ifadesi, DUB3 ifadesini baskılamaktadır. Bu çalışma, pristimerinin meme kanserinde antiproliferatif etkisini miR-542-5p/DUB3 yoluyla ortaya koyduğunu belirlemektedir (Cheng ve diğ., 2020).

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa hücrelerinde mTOR sinyal yolunun aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir. HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda hücre ölümünü inhibe ederken proliferasyon yeteneğini artıran mTOR, RPTOR, RICTOR, DEPTOR ve AKT1 genlerinin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir.

FoxO transkripsiyon faktörleri hücrel farklılaşmayı, büyümeyi, hayatta kalmayı, hücre döngüsünü, metabolizmayı, stresi ve tümör baskılama yollarını düzenlemektedir (Lee ve diğ., 2013). FoxO'ların hücre içi lokalizasyonu ve transkripsiyonel fonksiyonları sıklıkla fosforilasyon, asetilasyon ve ubikuitinasyon gibi translayon sonrası modifikasyonlar tarafından düzenlenmektedir (Yeh ve diğ., 2013). Yapılan çalışmalarda, FoxO alt ailesi üyelerinin doku homeostazisinin korunmasında önemli rol oynadığı ve kanserde sıklıkla düzensiz oldukları gösterilmiştir. FoxO'nun aşırı ekspresyonu, kanserde tümör büyümesini inhibe ederek FoxO'ların nükleer lokalizasyonu sonucu hücre döngüsü ilerlemesini bloke etmekte, apoptozu teşvik etmekte ve anjiyogenezi inhibe etmektedir (Greer ve diğ., 2005). Bazı çalışmalarda, FoxO' nun antitümoral ve tümör baskılayıcı özellikleri gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, FoxO alt ailesinin ana üyeleri FoxO1, FoxO3a ve FoxO4'ten yoksun bireylerde, kanser gelişimi eğiliminin arttığı tespit edilmiştir (Vurusaner ve diğ., 2012). FoxO'lar, PI3K/Akt yolunun aşırı aktivasyonu nedeniyle insan kanserlerinin çoğunda inaktive edilmekte olup tümör baskılayıcılar ve apoptoz indükleyiciler olarak güçlü bir şekilde tanımlanmaktadır. Apoptoz süresince FoxO'lar, Fas ligandı, TNF apoptoz ligandı ve Bcl XL, BNIP3, Bcl-2 ailesinin proteinleri gibi ölüm reseptör ligandlarının ekspresyonunu tetikleyen mitokondriye bağımlı ve bağımsız süreçlerde rol oynamaktadır (Gomes ve diğ., 2008).

Uveal Melanom 1 (UM-1) hücrelerinin göç ve istila yeteneğinin pristimerin tarafından inhibe edildiği yapılan bir çalışmada belirlenmiştir. Pristimerinin ROS birikimine neden olarak mitokondriyal zar potansiyelini azalttığı, hücrelerin G0/G1 fazında birikimini artırdığı ve apoptozu indüklediği görülmüştür. Ayrıca, Akt fosforilasyonunu inhibe edip, FoxO3a'nın

nükleer birikimini indüklediği, pro-apoptotik proteinler olan Bim, p27 ve Kip1' in ekspresyonunu artırdığı; buna ek olarak kaspaz-3, PARP ve Bax'ı bölüp siklin D1 ve Bcl-2 ifadesini azalttığı ortaya konmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada, pristimerinin PI3K/Akt/FoxO3a yolağı aracılığı ile hücreleri apoptoza teşvik ettiği belirlenmiştir (Yan ve diğ., 2020).

Tang ve diğ., (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, sorafenib ve pristimerinin karaciğer kanseri hücrelerinde güçlü bir inhibisyona sebep olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bu kombinasyonun hücre hatlarının göç, istila ve anjiyogenez yeteneğini baskıladığı ortaya konmuştur. Pristimerinin, ROS birikimi ve buna bağlı ER stresine neden olarak mitokondriyal bozukluğa neden olarak Akt/FoxO1/p27/kip1 sinyal yolunu tetiklediği görülmüştür.

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde FoxO sinyal yolunun yukarı regüle edildiği tespit edilmiştir. HeLa kontrol/ HeLa IC₇₀ grubunda FoxO sinyal yolunu regüle eden genler incelendiğinde; otofajik hücre ölümü sırasında vezikül oluşumunda görevli olan GABARAP1 ve GABARAP genlerinin yukarı; hücre siklusunu durdurarak tamir mekanizmasını aktive eden CDKN1A (P21) geninin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, hasarlanma durumunda hücreyi apoptoza sevk eden GADD45B ve GADD45G genlerinin yukarı ve hücrenin hayatta kalma mekanizmalarından olan SOD2' nin aşağı düzenlendiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak, otofajide rol oynayan ATG12 genlerinde ise yukarı regülasyon görülmüştür.

Çalışmamızda, C-4 I kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda FoxO sinyal yolağını regüle eden genler incelendiğinde hayatta kalma sinyallerinde rol oynayan CREBBP (CBP), PIK3CA (P13K) ve PIK3CB' nin aşağı regüle edildiği görülmüştür. Ayrıca; proliferasyonda görevli SIRT1, MAPK1 (ERK2), AKT3 genleri aşağı regüle edilirken stres yanıtında rol alan GADD45B, GADD45A, GADD45B ve FOXO3 genlerinin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir.

p53, tümör baskılayıcı bir gen olup karmaşık bir hücrel stres yanıt ağıdır. p53 geninin hücre döngüsünün durdurulması, yaşlanma, DNA onarımı ve apoptozda rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda; p53'ün otofaji, hücre metabolizması, ferroptoz ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile ilişkili olduğu da belirlenmiştir (Aubrey ve diğ., 2022). p53' ün ana biyolojik fonksiyonu hücrenin DNA bütünlüğünü korumak olup DNA hasarı oluştuğunda ATM, ATR yolları aktive olmakta CDKI, CDK2 ve CDK4/6' yı inhibe ederek siklusu

durdurmaktadır (Safta ve diğ., 2015). Siklus durdurulduğunda DNA onarım genleri aktive olmaktadır. Hasar onarılamayacaksa p53, proapoptotik genleri indüklemekte apoptozu başlatmaktadır. p53 genindeki mutasyonlar, p53'ün fonksiyonlarını kaybetmesine ve hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüüp bölünmesine yol açmaktadır. Bu, kanser gelişiminde kritik bir adımdır. Birçok kanser türünde TP53 mutasyonları yaygın olup, bu mutasyonlar genellikle kötü prognozla ilişkilidir (Contreras ve diğ., 2013).

Akciğer kanseri hücre hattı olan H1299 ile yapılan bir çalışmada, olaparib ve pristimerin kombinasyonunun TP53 eksikliği olan hücrelerdeki sinerjistik etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada, pristimerinin p53 eksikliği olan hücreleri olaparibe karşı daha duyarlı hale getirdiği ortaya konmuştur. Olaparib ve pristimerin kombinasyonu, DNA sentezi inhibisyonuna ve DNA çift sarmal kırılmalarının (DSB'ler) indüklenmesine neden olmuştur. Ayrıca pristimerin, Chk1 ve DSB onarım aktivitelerinin yapısal seviyelerini bozarak tümör büyümesini inhibe etmiştir. Ek olarak, Chk1'in pristimerin tarafından inhibisyonu sonucu DNA onarımının baskılandığı görülmüştür (Thao ve diğ., 2024).

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde p53 sinyal yolunun aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir. HeLa kontrol/ HeLa IC₇₀ grubunda p53 sinyal yolağını regüle eden genler incelendiğinde, hücre döngüsünde rol alan GTSE1, G1/S geçiş kontrolünde görevli CDK2 ve G2/M geçişinde rol oynayan CCNB1(Siklin B1)' in aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, DNA hasar yanıtında görevli TP53, ATM, ATR, CDKN1A (p21) ve CHK2' nin aşağı regülasyonu tespit edilmiştir. Hücre stres mekanizmasında görevli GADD45B' in ise yukarı regüle edildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, C-4 I kontrol/ C-4 I IC₇₀ grubunda p53 yolağını regüle eden genler incelendiğinde G1/S geçişinde görevli CDK6 ve hücre döngüsü kontrol noktalarında rol alan CCNG1(Siklin G1)' in aşağı regüle edildiği görülmüştür. Ayrıca, DNA hasar yanıtında görevli ATM, ATR, p53' ün ve antiapoptotik bir gen olan Bcl2' nin aşağı regülasyonu tespit edilmiştir. Hücresel stres durumunda indüklenen GADD45A ve GADD45B' nin ise yukarı regüle edildiği belirlenmiştir.

Tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesi; hücrenin hayatta kalması, ölümü ve farklılaşması için sinyal yollarını aktive etmektedir. Tümör nekroz faktörü süper ailesinin üyeleri ligand aracılı trimerizasyon yoluyla etki göstererek, birden fazla sinyal iletim yolunu aktive etmek

için birkaç hücre içi adaptörün görevlendirilmesine neden olmaktadır (Feng ve diğ., 2017). Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) ve TNFR ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) gibi adaptörleri içeren ölüm alanı, apoptozu indükleyen bir sinyal iletim yolunun aktivasyonuna yol açabilmektedir (Kallioli ve diğ., 2016). Tümör nekroz faktörü, tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) aracılığıyla etki etmekte ve apoptozu tetiklemek için dışsal yolağı başlatmaktadır. TNFR, diğer aktif olmayan prokaspazları parçalayabilen ve kaspaz kaskadını tetikleyebilen, hücreyi geri döndürülemez bir şekilde apoptoza gönderebilen adaptör proteinler (FADD, TRADD, vb.) ile ilişkilidir. Tümör nekroz faktörü, hücre ölümünü tetiklemek için tümör hücreleriyle etkileşime girmekte ve aynı zamanda inflamatuvar yanıtları da teşvik edebilmektedir (Fulda ve Meyer, 2000).

Yapılan bir çalışmada uveal melanom (UM) hücrelerinde NF- κ B yolunun anormal biçimde aktive olduğu bildirilmiştir. UM hücreleri üzerinde güçlü bir NF- κ B yolu inhibitörü olan pristimerinin etkisi *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Pristimerinin TNF- α ile indüklenen IKBa fosforilasyonunu, p65 translokasyonunu ve NF- κ B 'ye bağlı genlerin ekspresyonunu baskılayarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Yan ve diğ., 2020).

Lu ve diğ., (2010) tarafından kronik miyeloid lösemi (CML) hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, pristimerinin TNF- α tarafından indüklenen NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği, proliferasyonu azalttığı ve CML hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir.

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde TNF sinyal yolunun regüle edildiği tespit edilmiştir. HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda hücre sağ kalımı ve proliferasyonu ile ilişkili DAB2IP, NF- κ B1 ve NF- κ B sinyal yolağının düzenleyicilerden biri olan IKKB' nin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, PI3K-AKT yolağının önemli bileşenleri olan PIK3R2, AKT1, AKT2' nin ve MAPK3' ün aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir. FOS, JUN ve TNF' nin ise (tümör nekroz faktörü) yukarı regüle edildiği görülmüştür.

Çalışmamızda C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ hücre grubunda, hücre ölümünde görevli TNF ile hücrel stres yanıtı oluşturan JUN, JUNB ve FOS genlerinin yukarı regüle edildiği; hücre sağ kalımında görevli BIRC2 (cIAP), BIRC3, NFKB1, CHUK (IKK), CREB1 ve CREB3L2' nin aşağı regüle edildiği belirlenmiştir.

Bir hücrenin bölünmeye başlamasından diğer hücrenin bölünmesine kadar geçen sürede hücrede meydana gelen biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere hücre siklusu denmektedir. Hücre siklusu; interfaz evresi (G1, S, G2) ve mitotik evreden oluşmaktadır. Bölünme sinyali almayan hücreler, dinlenme evresi olan G0' da beklemektedir (Sako ve diğ., 2022). Hücre siklusunda G1/S, G2/M ve metafaz/anafaz geçişinde kontrol noktaları bulunmaktadır. G1 kontrol noktasında hücre yeterli büyüklüğe ulaşmışsa ve DNA hasar görmemişse bölünme gerçekleşmektedir. G2 kontrol noktasında hücrenin büyüklüğü ve DNA hasarı kontrol edilirken, M kontrol noktasında ise kromozomların iç ipliklerine bağlanması kontrol edilmektedir (Rizzolio ve diğ., 2010). Kontrol noktaları, hücre siklusunu denetleyerek hasarlı hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını ve tümör oluşumunu önlemektedir. Hücre siklusu; siklinler (cyc), siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CKI) tarafından denetlenmektedir. Hücre siklusunun kontrolünde görev aldığı bilinen siklin bağımlı kinazlar hedef proteinleri fosforile ederek siklusun devamını sağlamaktadır. CDK' ların inaktif formları siklin adındaki protein ailesine bağlanarak fosforile olup aktifleşmektedir. Her bir CDK farklı bir siklinle kompleks oluşturmakta ve oluşturulan kompleksteki siklinin tipi hangi proteinlerin fosforile edileceğini belirlemektedir (Lara ve diğ., 2005). CKI' ların görevi ise siklin ve CDK' ların yaptığı kompleksleri sıkı bir şekilde denetleyerek tümör süpresör fonksiyonu üstlenmektir. Cip/Kip ailesi ve INK4/ARF olmak üzere iki sınıf CKI bulunmaktadır. Cip/Kip ailesi üyeleri CDK2' nin siklin A ve E ile yaptığı kompleksleri baskımlarken, CDK2 ve 6' nın siklin D ile yaptığı kompleksleri aktive etmektedir. Yani Cip/Kip ailesi hücre siklusunun farklı evrelerinde hem aktivatör hem de inhibitör olarak rol almaktadır. INK4/ARF ailesinin üyeleri ise p16 ve p14 olmak üzere iki proteini kodlamaktadır (Safta ve diğ., 2015). Her ikisi de hücre siklusunu inhibe ederek tümör süpresör fonksiyonu görmektedir. Hücre siklusunu etkileyen onkogenler (Her 2, Ineu, ras, c-myc gibi), p53 ve Rb (retinoblastom) gibi tümör baskılayıcı genlerdeki düzensizlikler ve hücre siklus düzenleyicileri olan siklin ve CDK' ların aktivitelerinin yanlış düzenlenmesi, hücre proliferasyonunda artış ve tümör gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerdendir (Almeida ve diğ., 2021).

Akciğer kanseri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, farklı konsantrasyonlarda pristimerin ve cisplatin ayrı ayrı ve kombine olarak 24 saat süresince A549 ve NCI-H446 hücre hatları üzerine uygulanarak CCK-8 yöntemi ile hücre canlılığı incelenmiştir. Kombine kullanılan ajanların, ayrı ayrı uygulanan cisplatin ve pristimere göre anlamlı oranda hücre canlılığını

inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca kullanılan ajanlar hücre hatları üzerine uygulandıktan sonra hücre siklusu üzerine etkisi araştırılmıştır. Pristimerin ve cisplatinin ayrı ayrı uygulanması sonucunda her iki hücre hattında da hücre siklusunun G1/G0 ya da S fazında durmasını indüklediği gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2019).

QBC ve RBE kanser hücre hatları üzerinde yapılan bir çalışmada, pristimerin uygulanan apoptozun doza bağlı bir şekilde indüklendiği ve hücre proliferasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda akış sitometrisi ile birlikte hücre ölüm oranında kademeli bir artış olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ek olarak pristimerin, apoptozla ilişkili proteinlerin (Bcl-2, Bcl-xL ve prokaspaz-3) ifadesini azaltıp, Bax ifadesini artırmıştır. Ayrıca pristimerin; siklusu G0/G1 fazında bloke ederek hücre döngüsü ile ilişkili proteinlerin (siklin E, CDK2 ve CDK4) ifadesini azaltıp, otofaji ile ilişkili proteinlerin ifadesini artırmıştır (Sun ve diğ., 2014).

Yapılan bir çalışmada, pristimerin ile gemsitabin kombinasyonunun pankreas kanseri hücreleri üzerine sinerjistik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Pankreas kanseri hücrelerinin pristimerin ile tedavisi sonucu hücre siklusunun G1 fazında durduğu ve bu blokajın siklinlerin (D1 ve E) ve siklin bağımlı kinazların (CDK2, CDK4 ve CDK6) seviyesinde belirgin bir düşüşle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada; apoptotik hücre ölümü, kaspaz-3'ün bölünmesi, Bcl-2 ekspresyonunda düşüş, NF- κ B'nin translokasyonu ve DNA onarımının inhibisyonu tespit edilmiştir (Wang ve diğ., 2012).

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa ve C-4 I hücrelerinde hücre siklusu, DNA hasarı ve replikasyonda ifade edilen genlerde bazı değişiklikler belirlenmiştir. HeLa kontrol/HeLa IC₇₀ grubunda hücre siklusu ve kontrol noktaları ile ilgili olarak replikasyonda görevli CDC45, CDC47 ve MCM gen ailesi; G2/M geçişinde görevli CDC25B, CCNB1 ve CCNB2 genleri; G1/S geçişinde görevli CDK2 ve E2F2 genlerinde aşağı regülasyon görülmüştür. Hücre siklusunu bloke eden CDKN1C geninde ise artış belirlenmiştir. Ayrıca kontrol noktalarında görevli p53, CHEK2 (CHK2) genleri ve DNA hasar onarımında görevli BRCA1, MRE11, TP53PB1, RAD50, PARP1 ve PRKDC (DNA PK) genlerinde aşağı regülasyon gerçekleştiği ortaya konmuştur.

Çalışmamızda C-4 I kontrol/C-4 I IC₇₀ grubunda hücre siklusu ve kontrol noktaları ile ilgili olarak replikasyonda görevli CDC45, CDC47, MCM4 ve MCM6; G1/S geçişinde görevli CDK6; G2/M geçişinde görevli CDC25B, CCNB1 (CYCLİN B1) ve CCNB2 (CYCLİN B2)

genleri; G1/S geçişinde görevli CDK2, E2F2, E2F3 genlerinde aşağı regülasyon görülmüştür. Hücre siklusunu bloke eden CDKN1A, CDKN1C genlerinde ise artış belirlenmiştir. Ayrıca kontrol noktalarında görevli CDC27 ve DNA hasar onarımında görevli BRCA1, BRCA2, PARP1, PARP4 genlerinde aşağı regülasyon gerçekleştiği ortaya konmuştur.

Apoptoz; homeostazinin korunması, farklılaşma, hasarlı hücrelerin yok edilmesi gibi kritik süreçlerde rol alan programlı bir hücre ölüm yolağıdır (Green, 2018). Apoptoz; intrinsik, ekstrinsik ve ER aracılı olmak üzere üç farklı yolakla gerçekleşebilmekte olup bu yollarda kaspaz bağımlılığı ve enflamasyon oluşmaması ön plana çıkmaktadır.

Apoptoz mekanizmasındaki bozukluklar çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. Apoptozun yüksek oranda indüklenmesi kısırlık, immün yetmezlik, akut ve kronik dejeneratif hastalıklarda; apoptoz inhibisyonu ise kanser ve otoimmün rahatsızlıklarda görülmektedir. Hasarlı DNA'ya sahip hücrelerin yok edilmesi ve kanserleşmenin önlenmesini sağlayan apoptoz mekanizması, kanser hücrelerinin çoğunda bozulmuş durumdadır (Huang ve diğ., 2011). Apoptotik inhibisyon; kanser hücrelerinde proliferasyon, anjiyogenez, metastaz ve invazyona sebep olmaktadır. Bu nedenle, proapoptotik moleküllerin indüklenmesi veya antiapoptotik moleküllerin inhibisyonu yolu ile hücreyi apoptoza teşvik etmek kanser tedavisinde amaçlanan yaygın stratejilerdir (Fink ve diğ., 2015).

Wu ve diğ., (2005), çalışmalarında pristimerin ile tedavi edilen insan meme kanseri hücrelerinde (MDA/MB-231) sitokromun mitokondriden salınım gösterdiğini ve apoptoza yol açan mitokondriyal membran potansiyelinin azalarak iç yolağın indüklendiğini göstermişlerdir. Daha sonra, Yang ve diğ., (2008) tarafından güçlü proteazomal inhibisyon ile insan prostat kanseri hücrelerinde de (PC-3) pristimerinin apoptozu indüklediği gösterilmiştir.

Mevcut diğer bir çalışmada *in vitro* koşullarda pristimerinin HL-60 hücrelerinde 6, 12 ve 24 saat (0.4, 0.8 ve 1.7 μ M dozlarda) uygulanması sonucu oluşturduğu etkiler incelenerek apoptoz ile tutarlı morfolojik değişimler ile birlikte canlı hücrelerin sayısının azaldığı gösterilmiştir (Costa ve diğ., 2008).

Yapılan *in vivo* bir çalışmada, pristimerinin kolorektal kanserde tümör sayısı ve boyutunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Pristimerin, GSK3 β 'nin aktivasyonu yoluyla RNA-Seq ile Wnt/ β -katenin sinyalini inhibe ettiği, böylece kolon kanseri HCT116 ve HT-29 hücrelerinde Wnt hedef gen ekspresyonunu baskıladığı belirlenmiştir. Pristimerin

uygulamasının tümörün ilerlemesini önleyip fosforile GSK3 β Ser 9, p-katenin, siklin D1 ve c-Myc ekspresyonunu azaltarak apoptozu indüklediği görülmüştür.. Bu sonuçlar, pristimerinin kolon kanseri tedavisinde güçlü bir ajan olduğunu göstermektedir (Zhao ve diğ., 2020).

Akciğer kanseri üzerine yapılan bir çalışmada pristimerinin hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği belirlenmiştir. Pristimerinin kanser hücrelerinin koloni oluşturma, migrasyon ve istila yetenekleri doza bağlı olarak belirgin bir şekilde azalttığı görülmüştür. Ayrıca; vimentin, F-aktin, integrin β 1, matris metaloproteinaz (MMP2) protein seviyelerinin azalıp, Epitelyal Mezenkimal Transition (EMT)' nin inhibe edildiği tespit edilmiştir. İntegrin β 1 ve MMP2' nin azalan mRNA seviyeleri, akciğer kanseri tedavisinde büyük bir potansiyele işaret etmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, pristimerinin akciğer kanseri hücrelerinde proliferasyon inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonunda güçlü aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. Ayrıca pristimerin tedavisinin, EMT ile ilişkili proteinler ve mRNA ile ilişkili olan H1299' un göçünü ve istilasını azalttığı belirlenmiştir (Li ve diğ., 2020).

Pankreas kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada, gemitabin ve pristimerinin kombine etkisinin ilaç duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Gemitabin ve pristimerinin IC₅₀ dozlarında sinerjist etkisinin olduğu ve tek başına gemitabin tedavisine kıyasla DNA kırılmalarını tetiklediği belirlenmiştir. Ayrıca, Chk1'in fosforilasyonunu aktive edip poli (ADP-riboz) polimerleri (PAR) oluşumunun yanı sıra bozulan 53BP1 birikimini indüklediği görülmüştür. Buna ek olarak, kanser hücrelerinde apoptozun indüklendiği belirlenmiştir (Jiang ve diğ., 2021).

Nazofaringeal karsinom hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada pristimerin ve cisplatinin kombine etkisinin hücre sağ kalımını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Pristimerinin, hücre içi ROS seviyesini artırarak apoptozu indüklediği; Bax'ın ifadesini artırarak kaspaz-3 ve PARP' ın parçalanmasına neden olduğu belirlenmiştir (Wang ve diğ., 2024).

Akciğer adenokarsinom hücrelerinde (CRLC) yapılan bir çalışmada pristimerinin proliferasyon, hücre canlılığı, göç, istila ve anjiyogenezi baskıladığı belirlenmiştir. Ayrıca, pristimerinin reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, kaspaz 3-4-9' un aktivasyonu ve endoplazmik retikulum (ER) aracılı stres birikimi ilişkili proteinlerin ekspresyonu yoluyla mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu tetiklediği belirlenmiştir. Aynı zamanda pristimerinin intrinsik apoptoz, ER stresi ve kaspaz-4'ün aktivasyonu için gerekli olan EphB4/CDC42/N-

WASP sinyal yolunu düzenlediği ve hücre hatlarında canlılığı, göçü ve anjiyogenezi baskıladığı ortaya konulmuştur (Tang ve diğ., 2020).

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu HeLa hücrelerine uygulandığında apoptozun indüklendiği belirlenmiştir. Apoptotik ölüm yolağında TNFRSF1A, TP53, CASP10, MAP2K1, BCL2L1, TNF α , JUN, AKT1, TNFRSF10B, CASP8' nin diğer proteinlerle en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu belirlenmiştir. Pristimerin uygulanan HeLa hücre grubunda kontrole göre kıyasla ekstrinsik apoptozda rol alan CASP8 ve TNF genleri; hücrel stresle karşı apoptozu indükleyen ERN1 (IRE1), GADD45A, GADD45B, JUN, FOS genlerinin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir. DNA hasar yanıtında görevli TP53 ve PARP 1' in aşağı regüle edildiği belirlenmiştir.

Kolorektal kanseri üzerine yapılan bir çalışmada, pristimerinin Noxa ifadesini düzenleyip proapoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Pristimerinin reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi sonucu ER stresine sebep olduğu ve bununla ilişkili proteinlerin ifadesini artırdığı belirlenmiştir. Bunun sonucunda, IRE1a ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyal yolağı aktive olmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada, pristimerinin kolorektal kanseri hücrelerinde ROS/ER stresi ve JNK yolağı aktivasyonu ile Noxa ifadesini artırdığı ve apoptozu indüklediği belirlenmiştir (Zhao ve diğ., 2021).

Primer (A431) ve metastatik (A388) kutanöz skuamöz hücreli cilt kanseri hücrelerinde yapılan bir çalışmada, pristimerinin JNK aktivasyonu aracılığıyla hücre büyümesi ve proliferasyonu azalttığı belirlenmiştir. Buna ek olarak pristimerinin hücre siklusunu bloke ettiği, apoptoz ve otofaji aracılığı ile hücre ölümüne neden olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, apoptoz ve otofaji inhibitörleri kullanılarak pristimerinin etkisi doğrulanmıştır. Ayrıca, JNK inhibitörü kullanımının pristimerin kaynaklı apoptotik ve otofajik hücre ölümünü baskıladığı tespit edilmiştir. Pristimerinin, ROS oluşturarak ER stresi meydana getirdiği ve JNK yolağını aktive ettiği ortaya konmuştur. ROS üretiminin önlenmesinin JNK yolağını inhibe ederek apoptozu baskıladığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, pristimerinin programlanmış hücre ölümüne aracılık ettiği ve ROS aracılı JNK aktivasyonu yoluyla cilt kanseri hücrelerini duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (Al-Tamimi ve diğ., 2022).

Meme kanseri üzerine yapılan bir çalışmada, pristimerinin hücrelerin proliferasyonunu azalttığı ve buna ASK1-JNK aktivasyonunun eşlik ettiği belirlenmiştir. Sonuçlar;

pristimerinin hücre döngüsünü bloke ettiği, apoptozu ve otofajiyi tetiklediğini göstermiştir. Ayrıca, pristimerinin reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetikleyerek hücre ölümünde kritik bir aracı olduğu gözlemlenmiştir. Pristimerin aracılı ROS üretimi, ER stresi aracılı ASK1/JNK sinyal yolunu aktive edip programlı hücre ölümünü indüklemiştir (Zhao ve diğ., 2019).

Zhao ve diğ., (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, pristimerinin oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) hücre hatlarının çoğalmasını inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, pristimerin Noxa ifadesini düzenleyip ER stres aktivasyonunu tetikleyerek c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyalini indüklemiştir. Sonuç olarak, pristimerinin tümör büyümesini baskılayıp apoptozu tetiklediği belirlenmiştir.

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu C-4 I hücrelerine uygulandığında apoptozun indüklendiği belirlenmiştir. Apoptotik ölüm yolağında; BIRC3, CTSK, TNFRSF10B, JUN, MAPK8, BIRC2, ATM, NF-κB1, BCL2, CASP 12' nin diğer proteinlerle en fazla etkileşime sahip olan proteinler olduğu tespit edilmiştir. Pristimerin uygulanan C-4 I hücre grubunda kontrole göre kıyasla endoplazmik retikulum aracılı apoptozu tetikleyen GADD45B, GADD45A, DDIT3 (CHOP), CASP12, ERN1(IRE1), JNK genlerinin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, hücre stres durumunda tetiklenen FOS ve JUN genlerinin yukarı regüle edildiği görülmüştür. Apoptoz inhibitörü BIRC3(IAP) ve XIAP ile hücre tamiri, proliferasyon, sağ kalımda görevli PARP4, PIK3CB (PI3K), MAPK1 genlerinin aşağı regüle edildiği ortaya konmuştur. Bu bağlamda, C-4 I hücrelerinde ER stresi sonucu JNK sinyal yolağının aktifleşerek kaspaz 12 bağımlı ER aracılı apoptoz gerçekleştiği ortaya konmuştur.

Nekroptoz, kaspazdan bağımsız bir şekilde düzenlenmiş bir nekrotik hücre ölümü yöntemidir ve esas olarak Reseptör-Etkileşimli Protein 1 (RIP1), RIP3 ve Karışık Lineage Kinaz Alanı Benzeri (MLKL) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Nekroptoz, apoptoz direncinin üstesinden gelen alternatif bir programlanmış hücre ölümü yolağı olup kanser tedavisinde antitümör etkinliğini artırabilmektedir. Esas olarak nekroptoz; intrinsik, ekstrinsik ve iskemi aracılı intrinsik nekroptoz olmak üzere üç farklı yolla gerçekleşebilmektedir. Nekroptozda; TRADD, FADD, RIPK1, TRAF2/TRAF5 ve cIAP1/cIAP2'yi aracılığıyla aktifleşmekte olup kompleks II' nin oluşumu gerçekleşmektedir. RIPK1, reseptör homoloji alanı (RHD) yoluyla RIPK3 ile etkileşime girerek nekrozom oluşumuna yol açmakta ve nekroptoz ile sonuçlanan aşağı akış sinyalini başlatmaktadır. (Duprez ve diğ., 2011). Aktivasyon üzerine RIPK3,

nekroptozun indüklenmesinde anahtar rol oynayan psödokinaz MLKL'yi (karışık soy kinaz alanı benzeri protein) fosforile etmektedir. (Han ve diğ., 2011). MLKL; Na⁺ iyonu ya da Ca⁺⁺ kanallarının toplanması için plazma zarında platform görevi görmekte ya da fosfotidil inositol fosfatın amino terminali ile etkileşime girerek plazma zarında gözenek oluşumunu desteklemektedir (Man ve diğ., 2013).

Yapılan bir çalışmada, pristimerinin glioma hücre hatları ve glioma fare modelindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Pristimerinin, glioma hücrelerinin canlılığını ve fare modelinde tümör büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca; JNK ve fosfor-JNK' nin yukarı regülasyonu, AIF'nin nükleer birikimi ve Bax/Bcl-2 oranında yükselme olduğu görülmüştür. Bu bağlamda, pristimerinin, ROS üretimi yoluyla JNK'nin aktivasyonu ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu indüklediği ve glioma hücrelerinde AIF'ye bağımlı nekroptozu tetiklediği gösterilmiştir (Zhao ve diğ., 2016).

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu HeLa hücrelerine uygulandığında nekroptozun indüklendiği belirlenmiştir. Nekroptozda rol oynayan TNF α , TNFRSF1A, STAT1, PARP1, CASP8, TLR4, FADD, STAT6, AIFM1, JAK1' in diğer proteinlerle en çok etkileşime sahip olan proteinler olduğu görülmüştür. Pristimerin uygulanan HeLa hücre grubunda kontrole göre nekroptozda rol alan TNF- α , RIPK1, RIPK3, MLKL genlerinin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, DNA hasar yanıtında görevli BRCA1, MRE11, TP53BP1, PARP1 genlerinin aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir. Bu bağlamda, pristimerinin IC₇₀ dozu uygulanan HeLa hücrelerinde TNF α ve FADD ekspresyonları yukarı regüle edilmiş olup RIPK1 ve RIPK3' ün aktivasyonunun gerçekleştiği ve bunun sonucunda, MLKL aktivasyonu ile TNF aracılı ekstrinsik nekroptoz gerçekleştiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda pristimerinin IC₇₀ dozu C-4 I hücrelerine uygulandığında nekroptozun indüklendiği belirlenmiştir. Nekroptozda rol oynayan TNFRSF10B, JAK1, STAT1, BIRC2, MLKL, H2AC' nin diğer proteinlerle en çok etkileşime sahip olan proteinler olduğu tespit edilmiştir. Pristimerin uygulanan C-4 I hücre grubunda kontrole göre kıyasla nekroptozda rol alan TNF.ENS00000232810, TNF ve MLKL' nin yukarı regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, hayatta kalma sinyallerinde rol alan TRAF5, JAK1, JAK2, BIRC2 (IAP), BIRC3, STAT1, STAT3, STAT 5 ve nekroptozun negatif düzenleyici olan CYLD genlerinin ise aşağı regüle edildiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda, HeLa ve C-4 I hücre hatları üzerindeki etkilerin daha güçlü bir şekilde ortaya konmasının sağlanması amacıyla pristimerinin IC₇₀ dozu tercih edilmiştir. Bu bağlamda, hedeflenen biyolojik etkinin daha belirgin ve güvenilir bir şekilde gözlemlenmesine olanak tanıyarak, ilacın potansiyel etkinliğinin daha yüksek bir hassasiyetle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, pristimerinin IC₇₀ dozunun 24 saat ile HeLa ve C-4 I hücrelerine uygulandığında indüklenen hücre ölüm yollarının ve moleküler mekanizmalarında rol oynayan genlerin anlatımlarının literatürde ilk kez ortaya konması açısından önem teşkil etmektedir. HeLa ve C-4 I hücrelerinde, indüklenen apoptoz ve nekroptozda eksprese edilen genlerin regülasyonundaki değişikliklerin gösterilmesi ve ifade edilen moleküler yolların gen anlatımlarının ortaya konmuş olması, bu amaçla yapılan çalışmalarda bir ilki temsil etmektedir.

Günümüzde kanser tedavisinde uygulanan kemoterapi sağlıklı hücelere zarar vermekte ve kanser hücrelerinde ilaç direncine neden olmaktadır. Doğal bir bileşik olan pristimerinin kanserli hücreleri yok ederken normal hücelere verdiği zararın az olması ve kanser hücrelerinin ilaç duyarlılığını artırması kanser tedavisi açısından umut verici olmaktadır. Bu çalışmada, pristimerinin insan servikal kanser kökenli HeLa ve C-4 I hücrelerinde oluşturduğu sitotoksik etki, indüklediği hücre ölüm türlerinin ve moleküler yolların gen anlatımları araştırılmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, gerçekleştirilecek daha ileri araştırmalar ile pristimerinin güçlü bir anti-kanser ilacı geliştirilmesinde potansiyel taşıması bakımından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Abroun, S., Saki, N., Ahmadvand, M., Asghari, F., Salari, F., Rahim, F., 2015, STATs: an Old story, yet Mesmerizing. *Cell J* 17, 395–411.
- Aburto, M.R., Hurlé, J.M., Varela-Nieto, I., Magariños, M., 2012, Autophagy during vertebrate development. *Cell*, 1:428–448.
- Adamkov, M., 2019, Logical complexity of Bcl-2 family proteins function in the intrinsic apoptosis. *Srp Arh Celok Lek*, 147:98-104.
- Adrover, J.M., Aroca-Crevillén, A., Crainiciuc, G., Ostos, F., Rojas-Vega, Y., 2020, Programmed ‘disarming’ of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat. Immunol*, 21(2):135–44
- Aglietti, R.A., Estevez, A., Gupta, A., Ramirez, M.G., Liu, P.S., Kayagaki, N., 2016, GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28):7858-63.
- Ahmad, I., Hoque, M., Alam, S.S.M., Zughaihi, T.A., Tabrez, S., 2023, Curcumin and Plumbagin Synergistically Target the PI3K/Akt/mTOR Pathway: A Prospective Role in Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. 24(7):6651.
- Al-Tamimi, M., Khan, A.Q., Anver, R., Ahmad, F., Mateo, J.M., Raza, S.S., Alam, M., Buddenkotte, J., Steinhoff, M., Uddin, S., 2022, Pristimerin mediated anticancer effects Antons, K., Williams, C., Baker, S., Phillips, P., 2006, Clinical Perspectives of Statin-Induced Rhabdomyolysis, *The American Journal of Medicine* 119(5):400-9 pathways, *Biomed Pharmacother*, Dec:156:113950.
- Alcaide, J., Funez, R., Rueda, A., Perez-Ruiz, E., Pereda, T., Rodrigo, I., Covenas, R., Munoz, M., Redondo, M., 2013, The role and prognostic value of apoptosis in colorectal carcinoma. *BMC Clin. Pathol.*, 13, 24.
- Almeida, A., Sanchez-Moran, I., Rodriguez, C., 2021, Mitochondrial–nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke. *IUBMB Life*, 73, 582–591.
- Andrabi, S.A., Dawson, T.M., Dawson, V.L., 2008, Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann N Y Acad Sci*, 1147:233–241.
- Antons, K., Williams, C., Baker, S., Phillips, P., 2006, Clinical Perspectives of Statin-Induced Rhabdomyolysis, *The American Journal of Medicine*, 119(5):400-9.
- Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., 2020, Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis, *Lancet Glob Health*, 8 e191–203

- Athanasidou, D., Aguila, M., Bellingham, J., Kanuga, N., Adamson, P., Cheetham, M. E., 2017, The Role of the ER Stress-Response Protein PERK in Rhodopsin Retinitis Pigmentosa. *Hum. Mol. Genet.*, 26 (24), 4896–4905.
- Aubrey, B.J., Brennan, M.S., Diepstraten, S.T., 2022, Loss of TRP53 reduces but does not overcome dependency of lymphoma cells on MCL-1. *Cell Death Differ.*, 29, 1074–1076.
- Avilla, J., Teixidò, A., Velázquez, C., Alvarenga, N., Ferro, E., Canela, R., 2000, Insecticidal Activity of Maytenus Species (Celastraceae) Nortriterpene Quinone Methides Against Codling Moth, *Cydia Pomonella* (L.). (Lepidoptera: Tortricidae) *J Agric Food Chem*, 48:88–92.
- Axe, E.L., Walker, S.A., Manifava, M., 2008, Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3- phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol*, 182:685– 701.
- Barker, N., Ridgway, R.A., van Es, J.H., van de Wetering, M., Begthel, H., van den Born, M., Danenberg, E., Clarke, A.R., Sansom, O.J., Clevers, H., 2009, Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature*, 457:608–11
- Batey, M.A., Zhao, Y., Kyle, S., Richardson, C., Slade, A., Martin, N.M., Lau, A., Newell, D.R., Curtin, N.J., 2013, Preclinical evaluation of a novel ATM inhibitor, KU59403, in vitro and in vivo in p53 functional and dysfunctional models of human cancer. *Mol Cancer Ther*, 12:959–67.
- Batista, I. A. A., Helguero, L. A., 2018, Biological Processes and Signal Transduction Pathways Regulated by the Protein Methyltransferase SETD7 and Their Significance in Cancer. *Signal. Transduct Target. Ther.* 3, 19–14.
- Beer, T.W., Carr, N.J., 2000, Whittaker, M.A.; Pullinger, N. Mitotic and in situ end-labeling apoptotic indices as prognostic markers in malignant mesothelioma. *Ann. Diagn. Pathol.*, 4, 143–148.
- Bento, C.F., Renna, M., Ghislat, G., 2016, Mammalian autophagy: How does it work? *Annu Rev Biochem*, 85:685–713.
- Berends, E.T.M., Horswill, A.R., Haste, N.M., Monestier, M., Nizet, V., von Köckritz-Blickwede, M., 2010, Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J. Innate Immun*, 2(6):576–86
- Bergsbaken, T., Fink, S.L., Cookson, B.T., 2009, Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat. Rev. Microbiol.*, 7:99–109.
- Berthelet, J., Dubrez, L., 2013, Regulation of apoptosis by inhibitors of apoptosis (IAPs). *Cells*, 2, 163-87.
- Bianchi, M., Hakkim, A., Brinkmann, V., Siler, U., Seger, R.A., 2009, Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*, 114(13):2619–22

- Bogdan, A.R., Miyazawa, M., Hashimoto, K., Tsuji, Y., 2016, Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease. *Trends Biochem Sci*, 41: 274–86.
- Bonapace, L., Bornhauser, B.C., Schmitz, M., Cario, G., Ziegler, U., Niggli, F.K., 2010, Induction of autophagy dependent necroptosis is required for childhood acute lymphoblastic leukemia cells to overcome glucocorticoid resistance. *J Clin Invest*, 120:1310–23.
- Bose, K., 2015, Proteases in apoptosis: Pathways, protocols and translational advances. *Springer*, 1–237.
- Bowen, M.E., Attardi, L.D., 2019, The role of p53 in developmental syndromes. *J. Mol. Cell Biol.*, 11, 200–211.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 68:394–424.
- Brisson, M., Drolet, M., 2019, Global elimination of cervical cancer as a public health problem. *Lancet Oncol.*, 20:319–21.
- Brisson, M., Kim, J.J., Canfell, K., Drolet, M., Gingras, G., Burger, E.A., 2020, Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.*, 395:575–90.
- Burgess, D.J., 2013, Apoptosis: Refined and lethal. *Nat Rev Canc.* 13:79–9.
- Canfell, K., Kim, J.J., Brisson, M., Keane, A., Simms, K.T., Caruana, M., 2020, Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.*, 395:591–603.
- Cevatemre, B., Erkisa, M., Aztopal, N., Karakas, D., Alper, P., Tsimplouli, C., Sereti, E., Dimas, K., Armutak, E.I.I., Gurevin, E.G., Uvez, A., Mori, M., Berardozi, S., Ingallina, C., D'Acquarica, I., Botta, B., Ozpolat, B., Ulukaya, E., 2018, “A promising natural product, pristimerin, results in cytotoxicity against breast cancer stem cells in vitro and xenografts in vivo through apoptosis and an incomplete autophagy in breast cancer”, *Pharmacological Research*, 129, 500-514.
- Chaffer, C.L., Weinberg, R.A., 2011, A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 331:1559–64.
- Chang, F.R., Hayashi, K., Chen, I.H., Liaw, C.C., Bastow, K.F., Nakanishi, Y., Nozaki, H., Cragg, G.M., Wu, Y.C., Lee, K.H., 2003. “Antitumor agents. 228. five new agarofurans, Reissantins A-E, and cytotoxic principles from *Reissantia buchananii*”, *Journal of Natural Products*, 66 (11), 1416-20.

- Chen, C., Xiao, W., Huang, L., Yu, G., Ni, J., Yang, L., 2017, Shikonin induces apoptosis and necroptosis in pancreatic cancer via regulating the expression of RIP1/RIP3 and synergizes the activity of gemcitabine. *Am J Transl Res* 9:5507-17. 50.
- Chen, K.W., Demarco, B., Heilig, R., Shkarina, K., Boettcher, A., Farady, C.J., 2019, Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pannexin-1 to drive NLRP3 inflammasome assembly. *EMBO J.*, 38(10):e101638.
- Cheng, S., Zhang, Z., Hu, C., Xing, N., Xia, Y., Pang, B., 2020, Pristimerin Suppressed Breast Cancer Progression via miR-542-5p/DUB3 Axis, *Onco Targets Ther*, Jul 7:13:6651-6660
- Chiong, M., Wang, Z.V., Pedrozo, Z., Cao, D.J., Troncoso, R., Ibacache, M., Criollo, A., Nemchenko, A., Hill, J.A., Lavandero, S., 2011, Cardiomyocyte death: Mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*, 2: e24.
- Cho, H., Geno, E., Patoor, M., Reid, A., McDonald, R., Hild, M., Jenkins, J.L., 2018, Indolyl-Pyridinyl-Propenone-Induced Methuosis through the Inhibition of PIKFYVE. *ACS Omega*, 3, 6097–6103.
- Cho, Y., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T.D., Guildford, M., Chan, F.K., 2009, Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*, 137:1112–23.
- Chu, Y., Xu, Q., Zhou, X., Nie, Q., Yao, X., Fang, J., Zhang, J., 2024, Pristimerin inhibits thioredoxin reductase in the treatment of non-small cell lung cancer. *Acta Materia Medica*, Vol. 3(2):239-253.
- Cock P., et al.(2010). The Sanger FASTQ file format for sequences with quality scores, and the Solexa/Illumina FASTQ variants. *Nucleic Acids Research*, 38(6): 1767-1771.
- Contreras, A.U., Mebratu, Y., Delgado, M., 2013, Deacetylation of p53 induces autophagy by suppressing Bmf expression. *J. Cell Biol.*, 201, 427–437.
- Costa, P.M., Ferreira, P.M., Bolzani, V.S., Furlan, M., de Freitas Formenton Macedo Dos Santos, V.A., Corsino, J., de Moraes, M.O., Costa-Lotufo, L.V., Montenegro, R.C., Pessoa, C., 2008, “Antiproliferative activity of pristimerin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) in human HL-60 cells”, *Toxicology in Vitro*, 22, 854– 863.
- Cruz-Gregorio, A., Aranda-Rivera, A.K., Pedraza-Chaverri, J., 2020, Human papillomavirus-related cancers and mitochondria. *Virus Res.*,286:198016.
- Czabotar, P.E., Lessene, G., Strasser, A., Adams, J.M., 2014, Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 15:49–63.
- Çakmak, Z., Uzgören, N., & Keçek, G. (2015). Kümeleme Analizi Teknikleri İle İllerin Kültürel Yapılarına Göre Sınıflandırılması ve Değişimlerinin İncelenmesi. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, (12).

- Danial, N.N., Korsmeyer, S.J., 2004, Cell death: critical control points. *Cell*, 116, 205–19.
- David, K.K., Andrabi, S.A., Dawson, T.M., Dawson, V.L., 2009, Parthanatos, a messenger of death. *Front. Biosci*, 14:1116–1128.
- Deeb, D., Gao, X., Liu, Y.B., 2014, Pristimerin, a quinonemethide triterpenoid, induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the inhibition of pro- survival Akt/NF- κ B/mTOR signaling proteins and anti-apoptotic Bcl-2. *Int j Oncol.*, 44(5):1707–1715.
- Del, Re., Amgalan, D., Linkermann, A., Liu, Q., Kitsis, R.N., 2019, Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiological reviews*, 99(4), 1765-1817.
- Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., 2012, Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149: 1060–72.
- Dong, Q-L., Xing, X-Y., 2018, Cancer cells arise from bacteria. *Cancer Cell Int* 18:205.
- Duprez, L., Takahashi, N., Van Hauwermeiren, F., Vandendriessche, B., Goossens, V., Vanden Berghe, T., 2011, RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity*, 35:908–18.
- Eblen, S.T., 2018, Extracellular-regulated kinases: Signaling from ras to ERK substrates to control biological outcomes. *Adv Cancer Res*. 138:99–142.
- Eling, N., Reuter, L., Hazin, J., Hamacher-Brady, A., Brady, N.R., 2015, Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Oncoscience J*, 2: 517–32.
- Elvas, F., Berghe, T.V., Adriaenssens, Y., Vandenabeele, P., Augustyns, K., Staelens, S., Stroobants, S., Van Der Veken, P., Wyffels, L., 2019, Caspase-3 probes for PET imaging of apoptotic tumor response to anticancer therapy. *Org. Biomol. Chem.*, 17, 4801–4824.
- English, A.R., Voeltz, G.K., 2013, Endoplasmic reticulum structure and interconnections with other organelles. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 5:a013227.
- Fares, J., Fares, M.Y., Khachfe, H.H., Salhab, H.A., Fares, Y., 2020, Molecular principles of metastasis: A hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 5, 28.
- Feng, X., Yu, Y., He, S., Cheng, J., Gong, Y., Zhang, Z., Yang, X., Xu, B., Liu, X., Li, C.Y., 2017, Dying glioma cells establish a proangiogenic microenvironment through a caspase 3 dependent mechanism. *Cancer Lett.*, 385, 12–20.
- Fink, L., Susan, L., Cookson, B.T., 2015, ‘Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells’ *Infection and Immunity. American Society for Microbiology*, 3:317-53.

- Flores-Peredo, L., Rodriguez, G., Zarain-Herzberg, A., 2017, Induction of cell differentiation activates transcription of the Sarco/Endoplasmic Reticulum calcium-ATPase 3 gene (ATP2A3) in gastric and colon cancer cells. *Mol. Carcinog.*, 56(2), 735–750.
- Ford, C.A., Petrova, S., Pound, J.D., Voss, J.J., Melville, L., Paterson, M., Farnworth, S.L., Gallimore, A.M., Cuff, S., Wheadon, H., 2015, Oncogenic properties of apoptotic tumor cells in aggressive B cell lymphoma. *Curr. Biol.*, 25, 577–588.
- Franchi, L., Amer, A., Body-Malapel, M., Kanneganti, T.D., Özören, N., Jagirdar, R., 2006, Cytosolic Flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in salmonella-infected macrophages. *Nature immunology*, 7(6):576-82.
- Fulda, S., Meyer, E., Debatin, K.M., 2000, Inhibition of TRAIL-induced apoptosis by Bcl-2 overexpression. *Oncogene*, 21, 2283-2294.
- Galluzzi, L., 2018, Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.*, 25:486–541.
- Gao, X., Liu, Y., Deeb, D., Arbab, A.S., Gautam, S.C., 2014, “Anticancer activity of Pristimerin in ovarian carcinoma cells is mediated through the inhibition of pro-survival Akt/NF- κ B/mTOR signaling”, *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*, 10 (4), 275–283.
- Garanina, A.S., Kisurina-Evgenieva, O.P., Erokhina, M.V., Smirnova, E.A., Factor, V.M., Onishchenko, G.E., 2017, Consecutive entosis stages in human substrate-dependent cultured cells. *Sci. Rep.*, 7:12555.
- Geske, F.J., Nelson, A.C., Lieberman, R., Strange, R., Sun, T., 2000, Gerschenson, L.E. DNA repair is activated in early stages of p53-induced apoptosis. *Cell Death Differ.*, 7, 393–401.
- Golstein, P., Kroemer, G., 2007, Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci*, 32:37-43.
- Gomes, A.R., Brosens, J.J., Lam, E.W., 2008, Resist or die: FOXO transcription factors determine the cellular response to chemotherapy. *Cell Cycle*. 7:3133–3136.
- Gonzalez-Rodriguez, A., Mayoral, R., Agra, N., Valdecantos, M.P., Pardo, V., Miquilena-Colina, M.E., Vargas-Castrillon, J., Lo Iacono, O., Corazzari, M., Fimia, G.M., 2014, Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death Dis.*, 5, e1179
- Goto, H., Izawa, I., Li, P., Inagaki, M., 2012, Novel regulation of checkpoint kinase 1: Is checkpoint kinase 1 a good candidate for anti-cancer therapy? *Cancer Sci*, 103:1195–200.
- Graham, S.V., 2017, Keratinocyte differentiation-dependent human papillomavirus gene regulation. *Viruses*, 9:245.

- Green, D.R., Cell Death. Apoptosis and Other Means to an End; *Cold Spring Harbor Laboratory Press*: New York, NY, USA, 2018.
- Greer, E.L., Brunet, A., 2005, FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*. 24:7410–7425.
- Guo, B., Li, Z., 2014, Endoplasmic reticulum stress in hepatic steatosis and inflammatory bowel diseases. *Front. Genet.*, 5, 242.
- Guo, Y., 2013, Triterpenoid pristimerin induced HepG2 cells apoptosis through ROS-mediated mitochondrial dysfunction. *J. Buon.*, 18:477–485.
- Göbel, J., Engelhardt, E., Pelzer, P., Sakthivelu, V., Jahn, H. M., Jevtic, M., 2020, Mitochondria-Endoplasmic Reticulum Contacts in Reactive Astrocytes Promote Vascular Remodeling. *Cel Metab.*, 31 (4), 791–808.
- Hachim, M.Y., Khalil, B.A., Elemam, N.M., Maghazachi, A.A., 2020, Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk. *Journal of leukocyte biology*, 108(1):323-38.
- Hampden-Thompson, G., Galindo, C., 2017, School–family relationships, school satisfaction and the academic achievement of young people. *Educational Review*, 69 (2), 248-265.
- Han, J., Back, S.H., Hur, J., Lin, Y.H., Gildersleeve, R., Shan, J., 2013, ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. *Nature Cell Biology*, 15:481–90.
- Han, J., Zhong, C.Q., Zhang, D.W., 2011, Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nat Immunol.*, 12:1143–9.
- Han, W., Li, L., Qiu, S., Lu, Q., Pan, Q., Gu, Y., 2007, Shikonin circumvents cancer drug resistance by induction of a necroptotic death. *Mol Cancer Ther* 6:1641-9.
- Hayashi, D., Shirai, T., Terauchi, R., Tsuchida, S., Mizoshiri, N., Mori, Y., Arai, Y., Mazda, O., Kubo, T., 2020, Pristimerin inhibits the proliferation of HT1080 fibrosarcoma cells by inducing apoptosis, *Oncol Lett*, Apr;19(4):2963-2970.
- He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L., Wang, X., 2009, Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell*, 137:1100–11.
- Hirao, A., Kong, Y.Y., Matsuoka, S., Wakeham, A., Ruland, J., Yoshida, H., 2000, DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science*, 287(5459):1824–1827.
- Ho, R., Kim, R., 2005, Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease, *Clin Pharmacol Ther.*, 78(3):260-277.
- Holmes, R.S., Goldberg, E., 2009, Computational analyses of mammalian lactate dehydrogenases: human, mouse, opossum and platypus LDHs. *Comput Biol Chem*. 33(5):379-85.

- Horak, C.E., Bronder, J.L., Bouadis, A., Steeg, P.S., 2007, Metastasis-The Evasion of Apoptosis. Apoptosis, Cell Signaling, and Human Diseases: Molecular Mechanisms 1:63–96.
- Hosoi, T., Hyoda, K., Okuma, Y., Nomura, Y., Ozawa, K., 2007, “Akt up- and down-regulation in response to endoplasmic reticulum stress”, *Brain Research*, 1152, 27–31.
- Hosokawa, K., Takata, T., Sugihara, T., Matono, T., Koda, M., Kanda, T., Taniguchi, S., Ida, A., Mae, Y., 2020, Yamamoto, M.; et al. Ipragliflozin Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis through Preventing Ectopic Lipid Deposition in Renal Tubules. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 190.
- Hou, S., Wang, L., Zhang, G., 2019, Mitofusin-2 Regulates Inflammation-Mediated Mouse Neuroblastoma N2a Cells Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress via the Yap-Hippo Pathway. *J. Physiol. Sci.*, 69 (5), 697–709.
- Hoxhaj, G., Manning, B.D., 2020, The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. 20(2):74–88.
- Hu, W., Liu, Y., Li, J., Wang, Y., Sun, X., Hua, M., Liu, X., Hui, B., 2024, Pristimerin exhibits anti-cancer activity by inducing ER stress and AKT/GSK3 β pathway through increasing intracellular ROS production in human esophageal cancer cells. *Toxicol In Vitro*, Jun 6:99:105867.
- Huang, H., Feng, Y., Wan, T., Zhang, Y., Cao, X., Huang, Y., 2020, Sequential chemoradiation versus radiation alone or concurrent chemoradiation in adjuvant treatment after radical hysterectomy for stage IB1-IIA2 cervical cancer (STARS Study):A randomized, controlled, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*, 38 Suppl 15 6007
- Huang, P., Sun, L.Y., Zhang, Y.Q., 2019, A hopeful natural product, pristimerin, induces apoptosis, cell cycle arrest, and autophagy in esophageal cancer cells. *Anal Cell Pathol.*, 2019:6127169.
- Huang, Q., Li, F., Liu, X., Li, W., Shi, W., Liu, F.F., O’Sullivan, B., He, Z., Peng, Y., Tan, A.C., 2011, Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy. *Nat. Med.*, 17, 860–866.
- Huang, S., He, P., Peng, X., 2015, Pristimerin inhibits prostate cancer bone metastasis by targeting PC-3 Stem Cell Characteristics and VEGF-Induced Vasculogenesis of BM-EPCs. *Cell Physiol Biochem.*, 37(1):253–268.
- Ishikawa, F., Ushida, K., Mori, K., Shibamura, M., 2015, Loss of anchorage primarily induces non-apoptotic cell death in a human mammary epithelial cell line under atypical focal adhesion kinase signaling. *Cell death & disease*, 6(1), e1619-e1619.
- Isidean, S.D., Mayrand, M.H., Ramanakumar, A.V., Gilbert, L., Reid, S.L., Rodrigues, I., 2016, Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening:End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. *Int J Cancer*, 139:2456–66.

- Jain, A., Ganesh, B., Bobdey, S.C., Sathwara, J.A., Saoba, S., 2017, Sociodemographic and clinical profile of cervical cancer patients visiting in a tertiary care hospital in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 38 291–5
- Jang, W., Puchkov, D., Samsó, P., Liang, Y., Nadler-Holly, M., Sigrist, S.J., 2022, Endosomal lipid signaling reshapes the endoplasmic reticulum to control mitochondrial function. *Science*, 378:eabq5209.
- Janku, F., Yap, T.A., Meric-Bernstam, F., 2018, Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol*. 15(5):273–91.
- Jeong, K., Kim, S.J., Oh, Y., Kim, H., Lee, Y.S., Kwon, B.S., 2014, p53 negatively regulates Pin1 expression under ER stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 454:518–23.
- Jiang, Z., Zhao, Y., Liu, Y., Taol, L., 2021, Pristimerin synergizes with gemcitabine through abrogating Chk1/53BP1-mediated DNA repair in pancreatic cancer cells, *Food Chem Toxicol*, Jan:147:111919.
- Jin, Y., Wang, Y., Zhao, D., Ma, S., Lu, J., Shuang, G., 2016, Pristimerin Attenuates Ovalbumin-Induced Allergic Airway Inflammation in Mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 38:221–7.
- Kaczmarek, A., Vandenabeele, P., Krysko, D.V., 2013, Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*, 38:209–23.
- Kahlos, K., Soini, Y., Paakko, P., Saily, M., Linnainmaa, K., Kinnula, V.L., 2000, Proliferation, apoptosis, and manganese superoxide dismutase in malignant mesothelioma. *Int. J. Cancer*, 88, 37–43.
- Kakarla, R., Hur, J., Kim, Y.J., Kim, J., Chwae, Y.J., 2020, Apoptotic cell-derived exosomes: Messages from dying cells. *Exp. Mol. Med.*, 52, 106.
- Kalliolias, G.D., Ivashkiv, L.B., 2016, TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*, 12:49–62.
- Keshet Y., Seger, R., 2010, The MAP kinase signaling cascades: A system of hundreds of components regulates a diverse array of physiological functions. *Methods Mol Biol.*, 661:3–38.
- Khan, A.Q., Rashid, A.A., Alamodi, M.V., Agha, S., Akhtar, I., Hakeem, S.S., Raza, S., 2021, Reactive oxygen species (ROS) in cancer pathogenesis and therapy: An update on the role of ROS in anticancer action of benzophenanthridine alkaloids *Biomed. Pharmacother.*, 143, Article 112142
- Kim, H.J., Park, G.M, Kim, J.K., 2013, “Anti-inflammatory effect of pristimerin on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages”, *Archives of Pharmacal Research*, 36 (4), 495- 500.

- Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., Guan, K.L., 2011, AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 13:132–141.
- Kim, Y.N., Koo, K.H., Sung, J.Y., Yun, U.J., Kim, H., 2012, Anoikis resistance: An essential prerequisite for tumor metastasis. *Int. J. Cell Biol*, 306879.
- Kim-Campbell, N., Gomez, H., Bayir, H., 2019, Cell death pathways: Apoptosis and regulated necrosis. *Critical Care Nephrology, Elsevier*, 113-21. e112.
- Kisurina-Evgenieva, O.P., Khashba, L.A., Mamichev, I.A., Savitskaya, M.A., Onishchenko, G.E., 2019, Entosis and cell cycle in tumor cell culture. *Cell Tissue Biol*, 13:8–17.
- Klionsky, D.J., 2021, Autophagy in major human diseases. *EMBO J.*, 40:e108863.
- Koliopoulos, G., Nyaga, V.N., Santesso, N., Bryant, A., Martin-Hirsch, P.P., Mustafa, R.A., 2017, Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 8:CD008587.
- Kong, D., Zhu, J., Liu, Q., Jiang, Y., Xu, L., Luo, N., Zhao, Z., Zhai, Q., Zhang, H., Zhu, M., 2017, Mesenchymal stem cells protect neurons against hypoxic-ischemic injury via inhibiting parthanatos, necroptosis, and apoptosis, but not autophagy. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 37:303–313.
- Kou, L., Zhang, T., Peng, S., Wang, Y., Yuan, M., Li, M., 2020, Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer, *J Clin Oncol*, 38 Suppl 15 6031
- Kovacs, S.B., Miao, E.A., 2017, Gasdermins: effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol.*, 27:673–684.
- Kroemer, G., Perfettini, J.L., 2014, Entosis, a key player in cancer cell competition. *Cell Res*, 24:1280–1281.
- Kumar, P., Nagarajan, A., Uchil, P.D., 2018, Analysis of cell viability by the lactate dehydrogenase assay, *Cold Spring Harb. Protoc.* (6), 465-468.
- Kurz, E.U., Douglas, P., Lees-Miller, S.P., 2004, Doxorubicin activates ATM-dependent phosphorylation of multiple downstream targets in part through the generation of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 279(51):53272–53281.
- Lamy, L., Ngo, V.N., Emre, N.C., Shaffer, A.L., Yang, Y., 2013, Control of autophagic cell death by caspase-10 in multiple myeloma. *Cancer Cell*, 23, 435–49.
- Lanciano, R., Calkins, A., Bundy, B.N., Parham, G., Lucci, J.A. 3rd, Moore, D.H., 2005, Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 23 8289–95

- Lanfear, D., Jones, P., Marsh, S., Cresci, S., 2005, β 2-Adrenergic Receptor Genotype and Survival Among Patients Receiving β -Blocker Therapy After an Acute Coronary Syndrome, *The Journal of the American Medical Association*, 294(12):1526-33.
- Lara, Jr., Mack, P.C., Synold, T., Frankel, P., Longmate, J., Gumerlock, P.H., Doroshow, J.H., Gandara, D.R., 2005, The cyclin-dependent kinase inhibitor UCN-01 plus cisplatin in advanced solid tumors: a California cancer consortium phase I pharmacokinetic and molecular correlative trial. *Clin Cancer Res*, 11:4444–50; PMID:15958629.
- Lebeauvin, C., Vallee, D., Hazari, Y., Hetz, C., Chevet, E., Bailly-Maitre, B., 2018, Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 69, 927–947.
- Lee, D.M., Kim, I.Y., Seo, M.J., Kwon, M.R., Choi, K.S., 2017, Nutlin-3 enhances the bortezomib sensitivity of p53-defective cancer cells by inducing paraptosis, *Exp Mol Med*, 49:e365.
- Lee, H.J., Lee, D.M., Seo, M.J., Kang, H.C., Kwon, S.K., Choi, K.S., 2022, PSMD14 targeting triggers paraptosis in breast cancer cells by inducing proteasome inhibition and Ca(2+) imbalance. *Int J Mol Sci.*, 23:2648.
- Lee, J.H., Chinnathambi, A., Alharbi, S.A., Shair, O.H.M., Sethi, G., Ahn, K.S., 2019, Farnesol abrogates epithelial to mesenchymal transition process through regulating Akt/mTOR pathway. *Pharmacol Res.* 150: 104504.
- Lee, J.S., Yoon, I.S., Lee, M.S., Cha, E.Y., Thuong, P.T., Diep, T.T., Kim, J.R., 2013, “Anticancer activity of Pristimerin in epidermal growth factor receptor 2-positive SKBR3 human breast cancer cells”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36 (2), 316–325.
- Lee, S.O., Kim, J.S., Lee, M.S., 2016, Anti-cancer effect of pristimerin by inhibition of HIF-1 α involves the SPHK-1 pathway in hypoxic prostate cancer cells. *BMC canc.*, 16(1):701.
- Lee, T.I., Richard, A., 2013, Young Transcriptional Regulation and its Misregulation in Disease. *Cell*. 152(6):1237–1251.
- Leong, S.M., Tan, B.X., Bte Ahmad, B., Yan, T., Chee, L.Y., Ang, S.T., Tay, K.G., Koh, L.P., Yeoh, A.E., Koay, E.S., 2010, Mutant nucleophosmin deregulates cell death and myeloid differentiation through excessive caspase-6 and -8 inhibition. *Blood* 116, 3286–3296.
- Levine, A.J., 2020, p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat. Rev. Cancer*, 20:471–480.
- Levine, A.J., Oren, M., 2009, The first 30 years of p53: Growing ever more complex. *Nature Reviews Cancer*, 9(10), 749–758.
- Li, H., 2022, The cell membrane repair protein MG53 modulates transcription factor NF-kappaB signaling to control kidney fibrosis. *Kidney Int.*, 101:119–130.

- Li, J., Guo, Q., Lei, X., Zhang, L., Su, C., Liu, Y., Zhou, W., Chen, H., Wang, H., Wang, F., Yan, Y., Zhang, J., 2020, Pristimerin induces apoptosis and inhibits proliferation, migration in H1299 Lung Cancer Cells. *J CANCER*, v.11(21).
- Liu, X., Lin, X., Wu, Z., Pristimerin protects against OVX-mediated bone loss by attenuating osteoclast formation and activity via inhibition of RANKL- mediated activation of NF- κ B and ERK signaling pathways. *Dove Press*. 2021.
- Lima, C.M.S.R., Roberts, P.J., Priego, V.M., Divers, S.G., Thomas, M.B., Boccia, R.V., Stabler, K., Andrews, E., Malik, R.K., Aljumaily, R., Hamm, J.T., Chiu, V.K., Richards, D.A., Nikolinakos, P., Hussein, M.A., Schuster, S.R., Hoyer, R.J., Shapiro, G., Dragnev, K.H., Owonikoko, T.K., 2017, Trilaciclib (G1T28): a cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor, in combination with etoposide and carboplatin (EP) for extensive stage small cell lung cancer (ESSCLC)-phase 1b results. *Journal of Clinical Oncology*, 35(suppl), 8568.
- Liu, S., Luo, W., Wang, Y., 2021, Emerging role of PARP1 and PARthanatos in ischemic stroke. *J. Neurochem*, 160:74–87.
- Liu, X., Wang, W., Hu, K., Zhang, F., Hou, X., Yan, J., Wang, W., 2020, A risk stratification for patients with cervical cancer in stage IIIC1 of the 2018 FIGO staging system. *Sci. Rep.*, 10:362.
- Liu, Y., Ren, Z., Li, X., 2019, Pristimerin induces autophagy-mediated cell death in K562 cells through the ROS/JNK signaling pathway. *Chem Biodivers.*, 16(8):e1900325.
- Liu, Y., Yang, S., Wang, K., Lu, J., Bao, X., Wang, R., 2020, Cellular Senescence and Cancer: Focusing on Traditional Chinese Medicine and Natural Products. *Cell Prolif*, 53:e12894.
- Liu, Y.B., Gao, X., Deeb, D., Arbab, A.S., Gautam, S.C., 2013, “Pristimerin induces apoptosis in prostate cancer cells by down-regulating bcl-2 through ROS-dependent ubiquitin-proteasomal degradation pathway”, *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, (Suppl. 6) 005, 1-20.
- Livingston, M.J., 2023, Tubular cells produce FGF2 via autophagy after acute kidney injury leading to fibroblast activation and renal fibrosis. *Autophagy*, 19:256–277.
- Lockshin, R.A., Zakeri, Z., 2001, Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2, 545–50.
- Lombardi, A.A., Elrod, J.W., 2017, Mediating ER-mitochondrial cross-talk. *Science*, 358:591–2.
- Lu, Y., Zeng, Z., Bao, X., 2023, Pristimerin protects against pathological cardiac hypertrophy through improvement of PPAR α pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 473. 116572.
- Lu, Z., Jin, Y., Chen, C., Li, J., Cao, Q., Pan, J., 2010, *Pristimerin induces apoptosis in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells harboring T315I mutation by blocking NF- κ B signaling and depleting Bcr-Abl*, *Molecular Cancer*.

- Luo, D.Q., Wang, H., Tian, X., Shao, H.J., Liu, J.K., 2005, Antifungal Properties of Pristimerin and Celastrol Isolated From *Celastrus Hypoleucus*. *Pest Manag Sci*, 61:85–90.
- Luzzi, K.J., MacDonald, I.C., Schmidt, E.E., Kerkvliet, N., Morris, V.L., Chambers, A.F., 1998, Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol*. 153:865–73.
- Lytle, N.K., Barber, A.G., Reya, T., 2018, Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nat Rev Cancer*, 18:669–80
- Magistrelli, P., Coppola, R., Tonini, G., Vincenzi, B., Santini, D., Borzomati, D., Vecchio, F., Valeri, S., Castri, F., Antinori, A., 2006, Apoptotic index or a combination of Bax/Bcl-2 expression correlate with survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J. Cell Biochem.*, 97, 98–108.
- Malagobadan, S., Ho, C.S., Nagoor, N.H., 2020, MicroRNA-6744-5p promotes anoikis in breast cancer and directly targets NAT1 enzyme. *Cancer Biol. Med.*, 17(1), 101–111.
- Malireddi, R.K.S., Kesavardhana, S., Kanneganti, T.D., 2019, ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis). *Front Cell Infect Microbiol.*, 9:406.
- Maltese, W.A., Overmeyer, J.H., 2014, Methuosis: Nonapoptotic cell death associated with vacuolization of macropinosome and endosome compartments. *Am. J. Pathol*, 184, 1630–1642.
- Man, S.M., Touloumoussis, P., Hopkins, L., Monie, T.P., Fitzgerald, K.A., Bryant, C.E., 2013, Salmonella infection induces recruitment of Caspase-8 to the inflammasome to modulate IL-1 β production. *J Immunol*, 191:5239–46.
- Manning, B.D., Cantley, L.C., 2007, AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*. 129(7):1261–74.
- Mantel, F., Frey, B., Haslinger, S., Schildkopf, P., Sieber, R., Ott, O.J., 2010, Combination of ionising irradiation and hyperthermia activates programmed apoptotic and necrotic cell death pathways in human colorectal carcinoma cells. *Strahlenther Onkol* 186:587-99.
- Manz, D.H., Blanchette, N.L., Paul, B.T., Torti, F.M., Torti, S.V., 2016, Iron and cancer: recent insights. *Ann N Y Acad Sci.*, 1368: 149–61.
- Martinvalet, D., 2018, The role of the mitochondria and the endoplasmic reticulum contact sites in the development of the immune responses. *Cell Death Dis.*, 9:1–15.
- Matsuoka, S., Ballif, B.A., Smogorzewska, A., McDonald, E.R., Hurov, K.E., Luo, J., Bakalarski, C.E., Zhao, Z., Solimini, N., Lerenthal, Y., 2007, ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science*, 316:1160–6.

- McComb, S., Chan, P.K., Guinot, A., Hartmannsdottir, H., Jenni, S., Dobay, M.P., Bourquin, J.-P., Bornhauser, B.C., 2019, Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or -7. *Sci. Adv.*, 5, eaau9433.
- Medina, C.B., Mehrotra, P., Arandjelovic, S., Perry, J.S.A., Guo, Y., Morioka, S., 2020, Metabolites released from apoptotic cells act as tissue messengers. *Nature*, 580(7801):130–135.
- Mendoza-Almanza, G., Burciaga-Hernández, L., Maldonado, V., Melendez-Zajgla, J., Olmos, J., 2020, Role of platelets and breast cancer stem cells in metastasis. *World J. Stem Cells*, 12:1237–1254.
- Mix, J.M., Dyne, E.A., Saraiya, M., Hallowell, B.D., Thomas, C.C., 2020, Assessing impact of HPV vaccination on cervical cancer incidence among women aged 15–29 years in the United States, 1999–2017: An ecologic study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*, 30 30–37.
- Mohan, C.D., Srinivasa, V., Rangappa, S., Mervin, L., Mohan, S., Paricharak, S., 2016, Trisubstituted-Imidazoles Induce Apoptosis in Human Breast Cancer Cells by Targeting the Oncogenic PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *PLoS ONE*. 11(4): e0153155.
- Moore, L., Leongamornlert, D., Coorens, T.H.H., Sanders, M.A., Ellis, P., D'Ento, S.C., Dawson, K.J., Butler, T., Rahbari, R., Mitchell, T.J., Maura, F., Nangalia, J., Tarpey, P.S., Brunner, S.F., Lee-Six, H., Hooks, Y., Moody, S., Mahbubani, K.T., Jimenez-Linan, M., Brosens, J.J., Iacobuzio-Donahue, C.A., Martincorena, I., Saeb-Parsy, K., Campbell, P.J., Stratton, M.R., 2020, The mutational landscape of normal human endometrial epithelium. *Nature*, 580:640–6
- Moriwaki, K., Chan, F.K.M., 2016, Regulation of RIPK3-and RHIM-dependent necroptosis by the proteasome. *J Biol Chem.*, 291:5948–59.
- Moro, L., Arbini, A.A., Yao, J.L., di Sant'Agnes, P.A., Marra, E., Greco, M., 2009, Mitochondrial DNA depletion in prostate epithelial cells promotes anoikis resistance and invasion through activation of PI3K/Akt2. *Cell Death Differ.*, 16, 571–583.
- Mu, X.M., Shi, W., Sun, L.X., 2012, Pristimerin inhibits breast cancer cell migration by up-regulating regulator of G protein signaling 4 expression. *Asian Pacific j Can Preven.*, 13(4):1097–1104.
- Murayama, T., Eizuru, Y., Yamada, R., Sadanari, H., Matsubara, K., Rukung, G., 2007, Anticytomegalovirus Activity of Pristimerin, a Triterpenoid Quinone Methide Isolated From *Maytenus Heterophylla* (Eckl. & Zeyh.). *Antivir Chem Chemother*, 18:133–9.
- Murphy, J.M., Czabotar, P.E., Hildebrand, J.M., Lucet, I.S., Zhang, J.G., Alvarez-Diaz, S., 2013, The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism. *Immunity*, 39:443–53.
- Nagasaka, A., Kawane, K., Yoshida, H., Nagata, S., 2010, Apaf-1-independent programmed cell death in mouse development. *Cell Death Differ.* 17:931–41.

- Nicholson, K.M., Anderson, N.G., 2002, "The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy", *Cellular Signalling*, 14 (5), 381–395.
- Nicotera, P., Bernassola, F., Melino, G., 2004, Regulation of the apoptosis-necrosis switch. *Oncogene*, 23:2757-2765.
- Nie, L., Liu, Y., Zhang, B., qun, J., 2020, Application of histone deacetylase inhibitors in renal interstitial fibrosis. *Kidney Dis.*, 6:226–235.
- Nizer, W., Ferraz, A.C., Moraes, T.F.S., Lima, W.G., Santos, J.P.D., Duarte, L.P., 2021, Pristimerin Isolated From *Salacia Crassifolia* (Mart. Ex. Schult.) G. Don. (Celastraceae) Roots as a Potential Antibacterial Agent Against *Staphylococcus Aureus*. *J Ethnopharmacol*, 266:113423.
- Overmeyer, J.H., Young, A.M., Bhanot, H., Maltese, W.A., 2011, A chalcone-related small molecule that induces methuosis, a novel form of non-apoptotic cell death, in glioblastoma cells. *Mol. Cancer*, 10, 69–86.
- Ozcan, G., Dagdeviren Ozsoylemez, O., Akman, G., Khalilia, W., Tezel Yetiz, B., Karagoz, A., ... Sutlupinar, N., 2016, Screening for antitumor activity of various plant extracts on HeLa and C 4-I cell lines, *Journal Buon*, 21(6), 1552-60.
- Pal, A., Kundu, R., 2020, Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front. Microbiol.*, 10:3116.
- Park, J.H., Kim, J.K., 2018, Pristimerin, a naturally occurring triterpenoid, attenuates tumorigenesis in experimental colitis-associated colon cancer. *Phytomedicine.*, 42:164–171.
- Petito-da-Silva, T.I., Souza-Mello, V., Barbosa-da-Silva, S., 2019, Empaglifozin mitigates NAFLD in high-fat-fed mice by alleviating insulin resistance, lipogenesis and ER stress. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 498, 110539.
- Petrillo, S., Chiabrando, D., Genova, T., Fiorito, V., Ingoglia, G., Vinchi, F., 2018, Heme accumulation in endothelial cells impairs angiogenesis by triggering paraptosis. *Cell Death Differ*, 25:573–88.
- Plotnikov, A., Zehorai, E., Procaccia, S., Seger R., 2011, The MAPK cascades: Signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation. *Biochim Biophys Acta*. 1813:1619–1633.
- Qi, D., Liu, H., Sun, X., 2021, Pristimerin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and ameliorates ovariectomy-induced bone loss. *Front Pharmacol.*, 11:621110.
- Qi, J., Zhou, N., Li, L., Mo, S., Zhou, Y., Deng, Y., 2020, Ciclopirox activates PERK-dependent endoplasmic reticulum stress to drive cell death in colorectal cancer. *Cell Death & Disease*, 11:582.
- Qin, L., Wang, Z., Tao, L., Wang, Y., 2010, "ER stress negatively regulates Akt/TSC/mTOR pathway to enhance autophagy", *Autophagy*, 6 (2), 239–247.

- Raeisi, M., Zehtabi, M., Velaei, K., Fayyazpour, P., Aghaei, N., Mehdizadeh, A., Anoikis in cancer: The role of lipid signaling. *Cell Biol. Int.* 2022.
- Rahmanian, N., Hosseinimehr, S.J., Khalaj, A., 2016, The paradox role of caspase cascade in ionizing radiation therapy. *J. Biomed. Sci.*, 23, 1–13.
- Ribatti, D., Tamma, R., Annese, T., 2020, Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Transl. Oncol.*, 13, 100773.
- Riedl, S.J., Shi, Y., 2004, Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5(11), 897–907.
- Riffle, S., Pandey, R.N., Albert, M., Hegde, R.S., 2017, Linking hypoxia, DNA damage and proliferation in multicellular tumor spheroids. *BMC Cancer*, 17:338.
- Rizzolio, F., Tuccinardi, T., Caligiuri, I., Lucchetti, C., Giordano, A., 2010, CDK inhibitors: from the bench to clinical trials. *Current Drug Targets*, 11(3), 279-290.
- Robinson, N., Ganesan, R., Hegedűs, C., Kovács, K., Kufer, T.A., Virág, L., 2019, Programmed necrotic cell death of macrophages: Focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos. *Redox Biol*, 26:101239.
- Roskoski, R., 2012, ERK1/2 MAP kinases: Structure, function, and regulation. *Pharmacol Res.* 66:105–143.
- Rundle, S., Bradbury, A., Drew, Y., Curtin, N.J., 2017, Targeting the ATR-CHK1 Axis in cancer therapy. *Cancers*, 9(5)
- Sabio, G., Davis, R.J., 2014, TNF and MAP kinase signalling pathways. *Semin Immunol*, 26:237–245.
- Safta, T.B., Ziani, L., Favre, L., 2015, Granzyme B-activated p53 interacts with Bcl-2 to promote cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. *J Immunol*, 194: 418-28.
- Sako, K., 2022, Cyclin-dependent kinase 4-related tubular epithelial cell proliferation is regulated by Paired box gene 2 in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.*, 102:45–57.
- Salimi, M., Mozdarani, H., Majidzadeh, K., 2012, Expression pattern of ATM and cyclin D1 in ductal carcinoma, normal adjacent and normal breast tissues of Iranian breast cancer patients. *Med Oncol*, 29:1502–9.
- Saraste, A., Pulkki, K., 2000, Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res.*, 45, 528-537.
- Savic, V., Yin, B., Maas, N.L., Bredemeyer, A.L., Carpenter, A.C., Helmink, B.A., Yang-Iott, K.S., Sleckman, B.P., Bassing, C.H., 2009, Formation of dynamic gamma-H2AX domains along broken DNA strands is distinctly regulated by ATM and MDC1 and dependent upon H2AX densities in chromatin. *Mol Cell*, 34:298–310.

- Sborgi, L., Rühl, S., Mulvihill, E., Pipercevic, J., Heilig, R., Stahlberg, H., 2016, GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death. *The EMBO journal*, 35(16):1766-78.
- Sedger, L.M., McDermott, M.F., 2014, TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 25:453–72.
- Seternes, O.M., Kidger, A.M., Keyse, S.M., 2019, Dual-specificity MAP kinase phosphatases in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1866:124–143.
- Shen, Q., Liang, M.L., Yang, F., Deng, Y.Z., Naqvi, N.I., Ferroptosis contributes to developmental cell death in rice blast. *New Phytol*, 2020.
- Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., 2015, Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 526(7575):660-5.
- Shibusawa, R., Yamada, E., Okada, S., Nakajima, Y., Bastie, C.C., Maeshima, A., Kaira, K., Yamada, M., 2019, Dapagliflozin rescues endoplasmic reticulum stress-mediated cell death. *Sci. Rep.*, 9, 9887.
- Shimizu, A., Masuda, Y., Kitamura, H., Ishizaki, M., Ohashi, R., Sugisaki, Y., Yamanaka, N., 2000, Complement-mediated killing of mesangial cells in experimental glomerulonephritis: cell death by a combination of apoptosis and necrosis. *Nephron*, 86 (2000) 152–160.
- Shu, C., Yu, X., Cheng, S., Pristimerin suppresses trophoblast cell epithelial-mesenchymal Transition via miR-542-5p/EGFR Axis. *Drug Des Devel Ther.* 2020.
- Simpson, C.D., Anyiwe, K., Schimmer, A.D., 2008, Anoikis resistance and tumor metastasis. *Cancer Lett.*, 272(2), 177–185.
- Sinha, S., Shukla, S., Khan, S., 2015, Telomeric Repeat Containing RNA (TERRA): Aging and Cancer. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 14(7):936–946.
- Skulachev, V.P., 2006, Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis*, 11(4):473–85.
- Sobhani, N., D'angelo, A., Wang, X., Young, K.H., Generali, D., Li, Y., 2020, Mutant p53 as an antigen in cancer immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 1–21.
- Sollberger, G., Strittmatter, G.E., Garstkiewicz, M., Sand, J., Beer, H.D., 2014 Caspase-1: the inflammasome and beyond. *Innate immunity*, 20(2):115-25.
- Sun, J., Xu, H., Zhao, L., Zhang, Y., Kang, P., Song, Z., Liu, H., Cui, Y., 2019, Induction of cell-cycle arrest and apoptosis in human cholangiocarcinoma cells by pristimerin. *J Cell Biochem*, Jul;120(7):12002-12009.

- Susan, L.F., Brad, T.C., 2005, Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun*, 73:1907-16.
- Suzuki, K., Kubota, Y., Sekito, T., Ohsumi, Y., 2007, Hierarchy of Atg proteins in pre-autophagosomal structure organization. *Genes Cells*, 12:209–218.
- Taddei, M.L., Giannoni, E., Fiaschi, T., Chiarugi, P., 2012, Anoikis: An emerging hallmark in health and diseases. *J. Pathol.* 226(2), 380–393.
- Tajbakhsh, A., Rivandi, M., Abedini, S., Pasdar, A., Sahebkar, A., 2019, Regulators and mechanisms of anoikis in triple-negative breast cancer (TNBC): A review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 140, 17–27.
- Talmadge, J.E., Fidler, I.J., 2010, AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res.* 70:5649–69.
- Tan, X., 2021, p53 loss activates prometastatic secretory vesicle biogenesis in the Golgi. *Sci. Adv.*, 7:eabf4885.
- Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., Vandenabeele, P., Kroemer, G., 2019, The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research*, 29(5), 347-364.
- Tang, Y., Chen, J., Li, J., Zheng, Y., Zhong, X., Huang, S., Chen, B., Peng, B., Zou, X., Chen, X., 2021, Pristimerin synergistically sensitizes conditionally reprogrammed patient derived-primary hepatocellular carcinoma cells to sorafenib through endoplasmic reticulum stress and ROS generation by modulating Akt/FoxO1/p27kip1 signaling pathway. *Phytomedicine*, Jun:86:153563.
- Tang, Y., Lei, Y., Huang, S., Li, Z., Chen, X., Luo, H., Cheng, C., Chen, J., Zou, X., Chen, X., 2020, Pristimerin Exacerbates Cellular Injury in Conditionally Reprogrammed Patient-Derived Lung Adenocarcinoma Cells by Aggravating Mitochondrial Impairment and Endoplasmic Reticulum Stress through EphB4/CDC42/N-WASP Signaling. *Oxid Med Cell Longev*, Jul 10:2020:7409853.
- Tao, L., Xia, X., Kong, S., Wang, T., Fan, F., Wang, W., 2024, Natural pentacyclic triterpenoid from Pristimerin sensitizes p53-deficient tumor to PARP inhibitor by ubiquitination of Chk1. *Pharmacol Res*, Mar:201:107091.
- Terrinoni, A., Ranalli, M., Cadot, B., Leta, A., Bagetta, G., Vousden, K.H., 2004, p73-alpha is capable of inducing scotin and ER stress. *Oncogene*, 23:3721–5.
- Tewari, D., Patni, P., Bishayee, A., Sah, A.N., 2022, Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy. *Semin Cancer Biol.* 80:1–17.
- Thao, L., Xia, X., Kong, S., Wang, T., 2024, Natural pentacyclic triterpenoid from Pristimerin sensitizes p53-deficient tumor to PARP inhibitor by ubiquitination of Chk1. *Pharmacological Research.* 201(2):1070

- Tian, L.Y., Smit, D.J., Jücker, M., 2023, The Role of PI3K/AKT/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma Metabolism. *Int J Mol Sci.* 24(3):2652.
- Tokur, O., AKSOY, A., 2017, *In vitro* sitotoksosite testleri, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 6(1), 112-118.
- Tomes, L., Emberley, E., Niu, Y., Troup, S., Pastorek, J., Strange, K., 2003, Necrosis and hypoxia in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.*, 81:61–69.
- Trabbic, C.J., Dietsch, H.M., Alexander, E.M., Nagy, P.I., Robinson, M.W., Overmeyer, J.H., Maltese, W.A., Erhardt, P.W., 2014, Differential Induction of Cytoplasmic Vacuolization and Methuosis by Novel 2-Indolyl-Substituted Pyridinylpropenones. *ACS Med. Chem. Lett.*, 5, 73–77.
- Tripathy, D., Bardia, A., Sellers, W.R., 2017, Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clinical Cancer Research*, 23(13), 3251-3262.
- Tsai, S.-C., Huang, W.-W., Huang, W.-C., Lu, C.-C., Chiang, J.-H., Peng, S.-F., Chung, J.-G., Lin, Y.-H., Hsu, Y., Amagaya, S., 2012, “ERK-modulated intrinsic signaling and G2/M phase arrest contribute to the induction of apoptotic death by allyl isothiocyanate in MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cells”, *International Journal of Oncology*, 41 (6), 2065-72.
- Tu, Y., Tan, F., Zhou, J., 2018, Pristimerin targeting NF- κ B pathway inhibits proliferation, migration, and invasion in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Cell Biochem Funct.*, 36(4):228–240.
- Uren, R.T., Iyer, S., Kluck, R.M., 2017, Pore formation by dimeric Bak and Bax: an unusual pore? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 372:20160218.
- Verbrugge, I., Johnstone, R.W., Smyth, M.J., 2010, SnapShot: extrinsic apoptosis pathways. *Cell.* 143:1192-2. e1192.
- Vickers, C.J., González-Páez, G.E., Wolan, D.W., 2013, Selective Detection of Caspase-3 versus Caspase-7 Using Activity-Based Probes with Key Unnatural Amino Acids. *ACS Chem. Biol.*, 8, 1558–1566.
- Voss, A.K., Strasser, A., 2020, The essentials of developmental apoptosis F1000Research 9. 10.12688/f1000research.21571.1
- Vurusaner, B., Poli, G., Basaga, H., 2012, Tumor suppressor genes and ROS: complex networks of interactions. *Free Radic Biol Med.* 52:7–18.
- Wang, M., Kaufman, R.J., 2014, The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nature Review Cancer*, 14:581–97.
- Wang, Y., Chen, T., Cong, X., Li, Y., Chen, R., Zhang, P., Sun, X., Zhao, S., 2024, Pristimerin enhances cisplatin-induced apoptosis in nasopharyngeal carcinoma cells via

ROS-mediated deactivation of the PI3K/AKT signaling pathway, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, May 20;44(5):904-912.

- Wang, Y., Gao, W., Shi, X., Ding, J., Liu, W., He, H., Wang, K., Shao, F., 2017, Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nat. Cell Biol.*, 547, 99–103.
- Wang, Y., Zhou, Y., Zhou, H., Jia, G., Liu, J., Han, B., Cheng, Z., Jiang, H., Pan, S., Sun, B., 2012, “Pristimerin causes G1 arrest, induces apoptosis, and enhances the chemosensitivity to gemcitabine in pancreatic cancer cells”, *PLoS One*, 7 (8), e43826.
- Warny, M., Keates, A.C., Keates, S., Castagliuolo, I., Zacks, J.K., Aboudola, S., Qamar, A., Pothoulakis, C., LaMont, J.T., Kelly, C.P., 2000, p38MAP kinase activation by *Clostridium difficile* toxin A mediates monocyte necrosis, IL-8 production, and enteritis. *J. Clin. Invest.*, 105, 1147–1156.
- Willemsen, A., Bravo, I.G., 2019, Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 374:20180303.
- Wong, R.S.Y., 2011, Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *JECCR*, 30:87.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition, and physical activity: a global perspective. Washington (DC): 2009.
- Wortzel, I., Seger, R., 2011, The ERK cascade: Distinct functions within various subcellular organelles. *Genes Cancer*. 2:195–209.
- Wu, C.C., Chan, M.L., Chen, W.Y., Tsai, C.Y., Chang, F.R., Wu, Y.C., 2005, “Pristimerin induces caspase-dependent apoptosis in MDA-MB-231 cells via direct effect on mitochondria”, *Molecular Cancer Therapeutics*, 4 (8), 1277–1285.
- Wu, G.S., Burns, T.F., McDonald III, E.R., Jiang, W., Meng, R., Krantz, I.D., Kao, G., Gan, D.D., Zhou, J.Y., Muschel, R., Hamilton, S.R., Spinner, N.B., Matkowitz, S., 1997, KILLER/DR5 is a DNA damage-induced p53-regulated death receptor gene. *Nat Genet.*, 17, 141-143.
- Wu, H., Li, L., Ai, Z., 2019, Pristimerin induces apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells via G(1) phase arrest and MAPK/Erk1/2 and Akt signaling inhibition. *Oncol Lett.*, 17(3):3017–3025.
- Wynford-Thomas, D., 1997, Proliferative lifespan checkpoints: Cell-type specificity and influence on tumour biology. *European Journal of Cancer Part A*, 33(5), 716–726.
- Xia, X., Wang, X., Cheng, Z., Qin, W., Lei, L., Jiang, J., 2019, The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”? *Cell death & disease*, 10(9):1-13.

- Xu, W., Zhu, X., Chen, C., Beneficial effect of pristimerin against the development of osteoporosis in ovariectomy-induced osteoporosis rats by the RANKL/TRAF6/NF- κ B pathway. *Arch Med Sci.* 2019.
- Xu, Y., 2016, Goldkorn, A. Telomere and Telomerase Therapeutics in Cancer. *Genes*, 7, 22.
- Xuan, Y., Hu, X., 2009, Naturally-occurring shikonin analogues – a class of necroptotic inducers that circumvent cancer drug resistance. *Cancer Lett.*, 274(2):233–42.
- Yan, F., Liao, R., Silva, M., Li, S., Jiang, Y., Peng, T., Lazarovici, P., Zheng, W., 2020, Pristimerin-induced uveal melanoma cell death via inhibiting PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway. *J Cell Mol Med*, Jun;24(11):6208-6219.
- Yan, Y., Wang, F., Zhao, X., Wang, X., Chen, Y., Liu, H., Fu, L., 2017, Degradation of P-glycoprotein by pristimerin contributes to overcoming ABCB1-mediated chemotherapeutic drug resistance in vitro. *Oncology Reports*, 37, 31-40.
- Yan, Y.Y., Bai, J.P., Xie, Y., Yu, J.Z., Ma, C.G., 2013, “The triterpenoid Pristimerin induces U87 glioma cell apoptosis through reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction”, *Oncology Letters*, 5 (1), 242–248.
- Yang, D.X., Soulos, P.R., Davis, B., Gross, C.P., Yu, J.B., 2018, Impact of widespread cervical cancer screening: Number of cancers prevented and changes in race-specific incidence, *Am J Clin Oncol*, 41 289–94.
- Yang, H., Landis-Piowar, K.R., Lu, D., Yuan, P., Li, L., Reddy, G.P., Yuan, X., Dou, Q.P., 2008, “Pristimerin induces apoptosis by targeting the proteasome in prostate cancer cells”, *Journal of Cellular Biochemistry*, 103 (1), 234-44.
- Yang, M.H., Lee, J.H., Ko, J.H., Jung, S.H., Sethi, G., Ahn, K.S., 2019, Brassinin Represses Invasive Potential of Lung Carcinoma Cells through Deactivation of PI3K/Akt/mTOR Signaling Cascade. *Molecules*. 24(8):1584.
- Yang, Y., Cao, Y., 2022 The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. *Semin Cancer Biol* 86:251-61.
- Yao, Z., Seger, R., 2004, The molecular mechanism of MAPK/ERK inactivation. *Curr Genomics*. 5:385–393.
- Yeh, J.E., Toniolo, P.A., Frank, D.A., 2013, Targeting transcription factors: promising new strategies for cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 25(6):652–658.
- Yilmaz, Ö.H., 2018, Dietary regulation of the origins of cancer. *Sci Transl Med*, 10:eaat8285.
- Yokoi, K., Yamaguchi, K., Umezawa, M., Tsuchiya, K., Aoki, S., 2022, Induction of Paraptosis by Cyclometalated Iridium Complex-Peptide Hybrids and CGP37157 via a Mitochondrial Ca(2+) Overload Triggered by Membrane Fusion between Mitochondria and the Endoplasmic Reticulum. *Biochemistry*, 61:639–55.

- Yousef, B.A., Hassan, H.M., Guerram, M., Hamdi, A.M., Wang, B., Zhang, L.Y., Jiang, Z.Z., 2016, "Pristimerin inhibits proliferation, migration and invasion, and induces apoptosis in HCT-116 colorectal cancer cells", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 79, 112–119.
- Zeng, C., Zeng, B., Dong, C., Liu, J., Xing, F.R., 2020, Signaling mediates entotic cell death in tumor. *Cell Death Discov.*, 6, 4.
- Zhang, B., Zhang, J., Pan, J., 2017, "Pristimerin effectively inhibits the malignant phenotypes of uveal melanoma cells by targeting NF- κ B pathway", *International Journal of Oncology*, 51(3), 887-898.
- Zhang, D.W., Shao, J., Lin, J., Zhang, N., Lu, B.J., Lin, S.C., 2009, RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science* 325:332-6
- Zhang, Q.Y., Wang, F.X., Jia, K.K., Kong, L.D., 2018, Natural Product Interventions for Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Side Effects. *Front Pharmacol*, 9:1253.
- Zhang, Y., Wang, J., Hui, B., Sun, W., Li, B., Shi, F., Che, S., Chai, L., Song L., 2019, Pristimerin enhances the effect of cisplatin by inhibiting the miR-23a/Akt/GSK3 β signaling pathway and suppressing autophagy in lung cancer cells, *Int J Mol Med.*, 43 (3), 1382–1394.
- Zhao, H.W., 2016, Pristimerin triggers AIF-dependent programmed necrosis in glioma cells via activation of JNK. *Cancer Lett.*, 374:136–148.
- Zhao, Q., Bi, Y., Guo, J., Liu, Y., Zhong, J., Liu, Y., Pan, L., Guo, Y., Tan, Y., Yu X., 2021, Effect of pristimerin on apoptosis through activation of ROS/ endoplasmic reticulum (ER) stress-mediated noxa in colorectal cancer, *Phytomedicine*, Jan:80:153399.
- Zhao, Q., Cheng, X., Yu, W., Bi, Y., Guo, J., Ma, X., Gong, Y., He, L., Yu, X., 2021, Pristimerin induces apoptosis and tumor inhibition of oral squamous cell carcinoma through activating ROS-dependent ER stress/Noxa pathway, *Phytomedicine*, Nov:92:153723.
- Zhao, Q., Liu, Y., Zhong, J., Bi, Y., Liu, Y., Ren, Z., 2019, Pristimerin Induces Apoptosis and Autophagy Via Activation of ROS/ASK1/JNK Pathway in Human Breast Cancer In Vitro and In Vivo. *Cell Death Discovery*, 5:125.
- Zhao, R., Kaakati, R., Lee, A.K., Liu, X., Li, F., Li, C.Y., 2018, Novel roles of apoptotic caspases in tumor repopulation, epigenetic reprogramming, carcinogenesis, and beyond. *Cancer Metastasis Rev.*, 37, 227–236.
- Zhao, Q., Bi, Y., Zhong, J., Ren, Z., Liu, Y., Jia, J., Yu, M., Tan, M., Zhang, Q., Yu, X., 2020, Pristimerin suppresses colorectal cancer through inhibiting inflammatory responses and Wnt/ β -catenin signaling, *Toxicol Appl Pharmacol*, Jan 1:386:114813.
- Zhou, B., Wang, Z.X., Zhao, Y., Brautigan, D.L., Zhang, Z.Y., 2002, The specificity of extracellular signal-regulated kinase 2 dephosphorylation by protein phosphatases. *J Biol Chem*. 277:31818–31825.

EKLER

Ek 1. RNA Sekanslamada İfade Edilen Genler

| AŞAĞI REGÜLASYON | | | | | |
|------------------------|----------------------|-----------|------------------------|----------------------|-----------|
| HeLa IC70/HeLa Kontrol | | | C-4 IC70/C-4 I Kontrol | | |
| Gen Sembolü | log2 | FDR | Gen Sembolü | log2 | FDR |
| 'DPM1' | -193.253.041.676.662 | 1,82E+00 | 'TSPAN6' | -116.380.846.750.593 | 9,94E-05 |
| 'SCYL3' | -222.780.591.752.281 | 3,28E+09 | 'NFYA' | -180.267.843.484.813 | 1,60E-37 |
| 'Clorf112' | -204.706.825.365.678 | 3,88E+06 | 'NIPAL3' | -173.414.192.059.986 | 1,96E-38 |
| 'FUCA2' | -201.709.538.546.484 | 2,30E-39 | 'ANKIB1' | -191.987.702.968.554 | 1,41E-75 |
| 'STPG1' | -268.072.148.352.659 | 7,68E+04 | 'CYP51A1' | -15.495.590.622.674 | 1,07E-216 |
| 'NIPAL3' | -158.496.250.072.116 | 4,73E+07 | 'KRIT1' | -145.639.200.279.095 | 3,18E-13 |
| 'LAS1L' | -167.385.555.031.157 | 1,39E+08 | 'LASP1' | -1044.705.615.644 | 3,43E-84 |
| 'SEMA3F' | -257.181.712.466.423 | 9,40E-116 | 'M6PR' | -102.148.734.461.663 | 2,14E-26 |
| 'KRIT1' | -16.327.598.323.115 | 1,36E+08 | 'KLHL13' | -147.031.993.478.003 | 1,42E-18 |
| 'CD99' | -161.425.680.751.519 | 1,01E+04 | 'CYP26B1' | -122.032.995.487.956 | 1,52E+07 |
| 'LASP1' | -18.083.668.425.879 | 1,66E-60 | 'ALS2' | -15.816.873.686.883 | 1,39E-02 |
| 'SNX11' | -213.416.523.832.471 | 1,16E+02 | 'TFPI' | -101.898.310.336.757 | 3,23E+08 |
| 'M6PR' | -144.171.245.228.208 | 8,83E+05 | 'SLC7A2' | -163.076.619.033.428 | 7,98E-09 |
| 'ALS2' | -274.489.083.511.095 | 2,88E-21 | 'SARM1' | -140.275.916.950.041 | 3,62E+09 |
| 'Clorf226' | -217.382.945.589.823 | 4,98E+09 | 'PLXND1' | -118.475.650.496.224 | 1,98E-26 |
| 'CFAR' | -202.124.619.792.219 | 1,19E+06 | 'KDM1A' | -120.669.696.617.436 | 2,21E-105 |
| 'TFPI' | -242.321.143.072.454 | 8,46E+00 | 'RECQL' | -161.177.533.185.512 | 6,76E-40 |
| 'SARM1' | -357.288.966.842.058 | 1,81E-04 | 'VPS50' | -166.892.481.186.548 | 8,71E-21 |
| 'PLXND1' | -159.536.034.782.648 | 2,18E+05 | 'SLC25A13' | -115.969.825.959.506 | 1,40E-19 |
| 'KDM1A' | -184.240.048.477.803 | 3,91E-35 | 'CDC27' | -183.574.548.482.202 | 5,02E-93 |
| 'RECQL' | -17.157.064.747.944 | 1,12E+06 | 'UPFI' | -128.881.914.775.071 | 1,88E-70 |
| 'VPS50' | -215.111.773.285.213 | 2,48E-02 | 'SKAP2' | -208.998.136.683.767 | 5,60E-14 |
| 'PDK4' | -140.995.929.392.912 | 9,10E+05 | 'DHX33' | -189.498.919.638.293 | 1,94E-82 |
| 'ST7' | -168.740.976.969.197 | 2,61E+08 | 'LIG3' | -110.709.164.799.927 | 4,00E-02 |
| 'CDC27' | -148.908.741.965.462 | 4,28E+07 | 'RPAP3' | -119.903.340.590.494 | 8,60E-14 |
| 'DVL2' | -205.936.662.629.461 | 2,31E-05 | 'MSL3' | -119.528.603.370.236 | 4,22E+01 |
| 'UPFI' | -215.832.957.621.131 | 1,67E-53 | 'CREBBP' | -194.577.960.900.211 | 7,33E-76 |
| 'RPAP3' | -147.698.532.028.198 | 1,72E+08 | 'CROT' | -1.361.456.459.074 | 1,40E+09 |
| 'CIAPIN1' | -187.251.026.487.808 | 6,86E-05 | 'KMT2E' | -12.619.976.145.273 | 9,20E-15 |
| 'SPPL2B' | -186.903.932.211.684 | 2,52E+08 | 'IBTK' | -269.580.826.940.945 | 6,42E-106 |
| 'FAM214B' | -167.053.823.242.723 | 7,49E+08 | 'MYCBP2' | -196.859.129.528.069 | 8,67E-104 |
| 'CREBBP' | -210.912.172.238.011 | 7,95E-12 | 'FBXL3' | -169.167.739.987.638 | 2,25E-30 |
| 'WDR54' | -213.312.508.323.936 | 9,57E+06 | 'PDK2' | -104.292.632.490.802 | 1,72E+08 |
| 'RHBDD2' | -272.949.161.258.837 | 1,53E-80 | 'TTGA3' | -120.796.671.163.986 | 9,06E-49 |
| 'IBTK' | -185.904.604.730.869 | 6,99E-13 | 'ZFX' | -172.379.020.541.847 | 1,38E-17 |
| 'FBXL3' | -165.607.698.320.982 | 6,91E+05 | 'LAMP2' | -167.955.118.398.433 | 4,01E-90 |
| 'PDK2' | -227.871.602.806.606 | 1,38E+06 | 'GDE1' | -1.128.942.316.733 | 1,70E-17 |
| 'TTGA3' | -302.809.760.617.496 | 0.0 | 'AP2B1' | -166.231.772.562.226 | 4,81E-250 |
| 'LAMP2' | -242.578.308.031.972 | 2,68E-92 | 'MAP3K9' | -198.013.957.763.916 | 1,29E-15 |
| 'GDE1' | -176.775.171.958.586 | 3,81E-04 | 'KDM7A' | -204.182.017.569.463 | 3,36E+09 |
| 'CRLF1' | -302.680.005.934.372 | 1,03E+05 | 'ETV1' | -177.051.815.387.723 | 8,70E-02 |
| 'TMEM132A' | -228.824.496.863.107 | 3,59E-10 | 'PHTF2' | -218.786.001.537.702 | 1,43E-80 |
| 'AP2B1' | -169.538.350.040.116 | 4,29E-27 | 'FARP2' | -165.025.396.097.288 | 3,15E+00 |
| 'MAP3K9' | -199.439.729.377.062 | 3,51E+07 | 'VPS41' | -155.423.598.508.889 | 2,28E-04 |
| 'RALA' | -195.234.702.440.858 | 1,22E-02 | 'ADIPOR2' | -121.372.355.516.506 | 2,98E-39 |
| 'BAIAP2L1' | -179.468.109.202.249 | 8,12E+01 | 'KIAA0100' | -177.294.573.783.163 | 1,65E-244 |
| 'KDM7A' | -295.340.730.569.623 | 2,11E-15 | 'JARID2' | -102.987.052.958.214 | 2,60E+08 |
| 'AGK' | -178.337.605.912.316 | 3,64E+08 | 'CDKL5' | -254.344.323.128.289 | 6,05E-35 |
| 'ALDH3B1' | -174.487.079.225.155 | 3,06E+08 | 'CYTH3' | -102.169.507.109.932 | 3,54E+04 |
| 'IFRD1' | -173.328.348.229.849 | 6,91E-10 | 'ADAM22' | -168.706.068.833.989 | 1,29E+07 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'VPS41' | -194.144.781.764.489 | 3,19E+06 | 'SYPL1' | -116.937.966.216.502 | 2,62E-27 |
| 'ADIPOR2' | -147.084.426.516.592 | 1,07E+05 | 'CYB561' | -117.571.468.199.252 | 2,27E-06 |
| 'PAFAH1B1' | -13.817.750.451.471 | 8,28E+09 | 'SPAG9' | -166.047.153.203.857 | 5,44E-74 |
| 'KIAA0100' | -135.196.692.126.875 | 2,64E+09 | 'CELSR3' | -118.029.668.551.475 | 2,58E-02 |
| 'ST7L' | -201.792.190.799.726 | 4,93E+07 | 'ST3GAL1' | -115.259.912.528.203 | 1,80E+01 |
| 'RHBDF1' | -234.395.440.121.736 | 4,16E+02 | 'RHOBTB2' | -11.030.934.929.641 | 2,63E+07 |
| 'PIGQ' | -173.283.770.854.353 | 8,88E+07 | 'HEATR5B' | -132.970.544.547.908 | 4,92E-02 |
| 'CRAMP1' | -156.391.083.812.466 | 4,67E+07 | 'CSDE1' | -155.163.293.678.281 | 0.0 |
| 'TEAD3' | -30.483.630.215.614 | 6,36E-07 | 'UBE3C' | -176.029.809.799.683 | 1,03E-26 |
| 'PSMB1' | -141.396.206.498.313 | 3,14E+08 | 'REV3L' | -157.562.463.614.182 | 2,63E-17 |
| 'JARID2' | -170.537.925.110.837 | 7,07E+09 | 'TENM1' | -230.256.277.002.043 | 1,50E-03 |
| 'NADK' | -201.216.263.870.858 | 2,03E-20 | 'POMT2' | -102.466.205.423.427 | 1,63E+01 |
| 'CYTH3' | -166.883.505.797.618 | 4,90E+06 | 'VTA1' | -112.023.787.734.196 | 9,90E-03 |
| 'CYB561' | -197.158.431.783.591 | 3,29E-20 | 'BAZ1B' | -179.007.693.062.577 | 1,74E-178 |
| 'SPAG9' | -186.954.859.800.004 | 2,63E-22 | 'RANBP9' | -111.897.749.016.216 | 4,69E-13 |
| 'CELSR3' | -219.328.594.344.826 | 7,22E-08 | 'SPRTN' | -119.780.678.305.817 | 4,30E+01 |
| 'CRY1' | -153.726.575.868.986 | 3,36E+07 | 'ZNF207' | -107.195.860.732.811 | 2,18E-55 |
| 'ST3GAL1' | -197.158.431.783.591 | 8,29E-04 | 'STARD3NL' | -113.302.541.863.078 | 1,05E+05 |
| 'PKD1' | -186.649.840.680.756 | 2,72E-02 | 'NCAPD2' | -110.469.102.876.257 | 1,45E-52 |
| 'MED24' | -18.134.758.266.184 | 2,41E+03 | 'HFE' | -119.976.951.237.578 | 4,55E+09 |
| 'HEATR5B' | -25.964.764.887.382 | 1,20E-10 | 'ELOA' | -129.014.859.964.674 | 2,83E-27 |
| 'TENM1' | -196.556.650.293.613 | 3,33E+07 | 'CLCN6' | -109.924.419.056.358 | 1,82E+04 |
| 'MLXIPL' | -367.948.009.950.545 | 9,41E-02 | 'BTBD7' | -187.062.266.151.985 | 3,34E-31 |
| 'BAZ1B' | -170.489.067.657.564 | 2,74E-10 | 'ANOS1' | -145.519.462.575.083 | 6,50E+03 |
| 'RANBP9' | -191.508.937.360.595 | 1,75E-10 | 'MBTD1' | -137.945.179.600.834 | 7,62E+05 |
| 'METTL13' | -15.727.361.983.879 | 3,34E+08 | 'RNF216' | -123.168.816.896.645 | 2,13E-06 |
| 'UQCRC1' | -167.115.249.117.285 | 2,21E-10 | 'PTBP1' | -125.464.636.895.999 | 4,53E-182 |
| 'CD9' | -166.757.540.487.031 | 1,25E-20 | 'LARS2' | -134.134.871.706.708 | 4,93E-14 |
| 'NCAPD2' | -201.506.851.144.265 | 3,87E-44 | 'PIK3C2A' | -286.641.684.562.141 | 4,88E-212 |
| 'GIPR' | -34.262.647.547.021 | 9,48E+07 | 'ANLN' | -151.014.998.579.557 | 1,76E-77 |
| 'IDS' | -181.931.862.907.624 | 2,06E+07 | 'RABGAP1' | -170.489.569.318.835 | 1,26E-37 |
| 'HFE' | -198.812.589.971.171 | 8,77E+09 | 'MAP4K3' | -15.875.596.122.072 | 7,86E-07 |
| 'FYN' | -143.507.185.905.268 | 3,52E+08 | 'GABRA3' | -137.747.408.632.236 | 4,42E+05 |
| 'HIVEP2' | -316.992.500.144.231 | 1,62E+04 | 'BRCA1' | -18.476.096.578.502 | 2,06E-60 |
| 'LYPLA2' | -154.256.880.284.013 | 5,87E+07 | 'MBTPS2' | -197.612.289.798.206 | 6,66E-31 |
| 'CLCN6' | -177.192.543.252.001 | 2,33E+08 | 'EXTL3' | -14.340.623.249.606 | 1,36E-10 |
| 'MRC2' | -298.019.151.891.982 | 1,16E-09 | 'ELOVL5' | -154.934.858.468.705 | 5,06E-106 |
| 'TSPAN9' | -220.696.238.076.684 | 5,44E+08 | 'CALCOCO1' | -101.068.667.879.725 | 1,58E+07 |
| 'APBA3' | -18.073.549.220.576 | 3,19E+07 | 'UBR7' | -150.182.126.542.091 | 3,67E-21 |
| 'ANOS1' | -18.073.549.220.576 | 1,63E+08 | 'MAP4K5' | -153.944.083.535.698 | 2,61E-29 |
| 'RNF216' | -169.025.555.965.621 | 7,02E+06 | 'MAN2B2' | -131.640.404.841.573 | 7,82E+05 |
| 'PTBP1' | -151.856.127.499.865 | 4,72E-10 | 'PGM3' | -112.744.401.728.119 | 7,67E-02 |
| 'LARS2' | -199.814.920.431.206 | 1,68E+00 | 'POLR3B' | -118.772.782.396.207 | 2,02E+00 |
| 'PLAUR' | -150.972.673.509.158 | 4,11E+08 | 'ANGEL1' | -124.947.630.053.907 | 3,97E+06 |
| 'ANLN' | -14.451.280.806.078 | 7,51E+06 | 'RNF14' | -151.417.458.323.173 | 1,58E-03 |
| 'RABGAP1' | -236.564.947.231.668 | 9,11E-26 | 'GPRC5A' | -15.893.138.689.449 | 3,92E-223 |
| 'QPCTL' | -214.330.247.803.255 | 1,37E-02 | 'MAMLD1' | -137.851.162.325.373 | 2,62E+07 |
| 'LDAF1' | -210.128.333.583.718 | 1,43E+09 | 'UFL1' | -203.527.547.474.753 | 9,88E-11 |
| 'GABRA3' | -215.919.859.484.925 | 3,58E+06 | 'POLA2' | -121.734.536.035.715 | 1,48E-03 |
| 'BRCA1' | -179.977.639.802.465 | 2,46E+01 | 'SLC30A9' | -17.405.678.308.464 | 5,88E-20 |
| 'ERCC1' | -171.104.224.910.073 | 1,54E+08 | 'MTMR11' | -151.019.473.231.918 | 5,40E+08 |
| 'EXTL3' | -201.878.885.213.926 | 4,36E-05 | 'COX15' | -111.876.467.601.811 | 2,55E-06 |
| 'ALOX5' | -424.792.751.344.359 | 8,63E+04 | 'CCDC88C' | -121.506.908.053.059 | 1,66E-01 |
| 'CALCOCO1' | -384.639.302.085.236 | 3,17E-135 | 'ZMYND11' | -170.198.023.621.687 | 6,68E-24 |
| 'UBR7' | -159.909.678.492.479 | 1,16E+08 | 'MATR3' | -170.926.139.602.957 | 1,57E-225 |
| 'MAN2B2' | -292.391.760.716.917 | 9,02E-15 | 'RGPD5' | -265.698.073.158.835 | 1,28E-119 |
| 'MVP' | -228.033.122.931.483 | 8,58E-11 | 'ATP2C1' | -153.690.635.937.665 | 2,37E-109 |
| 'NUB1' | -179.784.783.631.323 | 4,04E+01 | 'RALBP1' | -132.044.001.322.795 | 1,20E-30 |
| 'PGM3' | -27.176.764.230.664 | 3,50E-94 | 'WWTR1' | -137.058.062.212.442 | 6,75E-15 |
| 'RWDD2A' | -340.087.943.628.218 | 7,30E-11 | 'AGPS' | -192.851.730.711.433 | 1,37E-128 |
| 'POLR3B' | -179.316.901.581.429 | 5,29E+04 | 'PHLDB1' | -107.979.593.315.167 | 5,49E-05 |
| 'HEBP1' | -196.235.271.308.213 | 1,39E+08 | 'ZRANB1' | -164.007.596.478.344 | 1,42E-12 |
| 'GPRC5A' | -20.624.819.266.649 | 8,89E-222 | 'ZFP64' | -135.251.641.472.079 | 7,98E-01 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'MAMLD1' | -195.935.801.550.265 | 4,42E+08 | 'SAMD4A' | -138.998.936.831.055 | 5,92E-16 |
| 'UFLI' | -193.173.072.398.297 | 2,51E+07 | 'MRE11' | -10.111.405.576.052 | 1,48E+03 |
| 'POLA2' | -220.187.536.876.904 | 4,51E+03 | 'SPAST' | -176.867.445.389.354 | 2,50E-25 |
| 'CAPNI' | -206.205.379.124.125 | 4,21E-27 | 'AQR' | -181.199.630.420.847 | 2,91E-31 |
| 'MDHI' | -180.647.514.052.355 | 3,37E-10 | 'CPSI' | -160.830.759.005.438 | 7,55E-196 |
| 'SLC30A9' | -167.659.297.618.672 | 2,31E+08 | 'GRAMD1B' | -110.497.343.443.396 | 2,82E-81 |
| 'MTMR11' | -254.689.445.988.764 | 1,27E+07 | 'NDUFS1' | -124.883.767.374.182 | 2,40E-25 |
| 'COX15' | -171.626.653.557.522 | 1,63E+07 | 'RB1CC1' | -248.031.034.831.321 | 6,40E-148 |
| 'RGPD5' | -221.827.153.375.929 | 3,33E-31 | 'BIRC3' | -208.557.573.170.607 | 5,74E+01 |
| 'NUDCD3' | -194.498.589.799.552 | 4,00E+05 | 'AKAP11' | -256.798.942.211.744 | 5,10E-47 |
| 'GLT8D1' | -162.519.963.182.988 | 7,06E+08 | 'ABCC2' | -107.800.251.200.127 | 1,30E+08 |
| 'ATP2C1' | -135.726.496.396.118 | 1,84E+08 | 'GCLM' | -133.263.908.798.953 | 1,54E-81 |
| 'CASP7' | -150.888.301.591.942 | 1,22E+08 | 'UBR2' | -161.159.762.722.462 | 3,32E-23 |
| 'PHLDB1' | -179.708.658.660.378 | 8,49E+03 | 'EHD2' | -109.320.197.682.187 | 1,28E+02 |
| 'NCDN' | -2.004.418.671.267 | 1,26E+05 | 'DEPDC1' | -166.255.228.348.463 | 6,43E-33 |
| 'ZFP64' | -179.660.854.059.361 | 2,43E+08 | 'PHF20' | -217.513.463.582.973 | 2,31E-52 |
| 'SAMD4A' | -27.132.865.976.967 | 1,81E-46 | 'SEC63' | -12.468.435.639.326 | 1,26E-29 |
| 'MRE11' | -192.974.780.390.291 | 6,48E+00 | 'KPNA6' | -168.207.054.916.544 | 8,29E-66 |
| 'SERPINB1' | -153.985.447.040.007 | 2,70E+09 | 'CD44' | -105.527.197.516.323 | 9,83E-87 |
| 'AQR' | -194.277.513.130.705 | 6,88E+03 | 'IFNGR1' | -114.027.172.742.794 | 2,17E+04 |
| 'CPSI' | -133.859.932.686.655 | 4,98E+07 | 'VEZT' | -137.400.195.410.501 | 3,25E-14 |
| 'FHLI' | -150.578.591.480.482 | 1,37E+08 | 'ARNTL2' | -152.654.581.449.583 | 1,07E-06 |
| 'RNF10' | -159.470.389.519.936 | 2,95E-09 | 'BCLAF1' | -209.768.661.355.393 | 7,49E-275 |
| 'GRAMD1B' | -249.200.467.177.013 | 0.0 | 'SLC39A9' | -129.818.907.014.132 | 4,11E-21 |
| 'NDUFS1' | -167.591.155.966.126 | 6,97E+01 | 'ANK1' | -172.246.602.447.109 | 4,35E+06 |
| 'RB1CC1' | -135.814.616.313.642 | 3,33E+08 | 'NUP160' | -187.054.445.659.148 | 2,05E-240 |
| 'ERP44' | -275.084.611.053.281 | 2,32E-84 | 'FAM13B' | -180.968.623.693.209 | 6,55E-31 |
| 'ALAS1' | -152.728.504.209.973 | 3,76E+05 | 'ARHGAP31' | -292.161.210.131.528 | 4,10E-13 |
| 'GCLM' | -17.288.410.221.367 | 5,77E-26 | 'CENPQ' | -105.994.254.045.628 | 4,00E+09 |
| 'UBR2' | -214.764.355.406.631 | 1,18E-08 | 'IFT88' | -138.214.561.772.147 | 4,32E+09 |
| 'EHD2' | -246.960.526.292.962 | 2,44E-17 | 'CHPF2' | -117.600.855.645.584 | 6,72E-18 |
| 'DEPDC1' | -160.482.632.002.044 | 8,75E+05 | 'FUT8' | -141.052.201.815.635 | 1,28E+07 |
| 'SEC63' | -202.466.205.423.427 | 6,63E-47 | 'UBA6' | -224.547.603.444.949 | 2,93E-58 |
| 'KPNA6' | -156.446.204.862.212 | 2,41E+06 | 'GAB2' | -256.071.495.447.448 | 1,94E+03 |
| 'VIM' | -140.854.176.103.031 | 1,39E-14 | 'ATP6V0A1' | -140.696.419.874.316 | 1,87E-26 |
| 'AGPAT4' | -404.439.411.935.845 | 1,44E+04 | 'PIAS1' | -150.250.034.052.918 | 2,27E-09 |
| 'MIPEP' | -191.647.664.443.772 | 4,67E+09 | 'SLC4A7' | -257.675.368.744.562 | 3,71E-112 |
| 'IFNGR1' | -218.762.700.317.577 | 8,33E+00 | 'ASTE1' | -116.689.730.874.474 | 7,55E+09 |
| 'SH2D2A' | -177.861.921.536.505 | 1,14E+04 | 'RNF19A' | -173.696.559.416.621 | 3,56E-25 |
| 'SNX1' | -169.455.744.693.828 | 2,17E+04 | 'VCL' | -19.987.528.928.419 | 0.0 |
| 'NUP160' | -217.531.221.845.976 | 3,57E-46 | 'NSMAF' | -144.002.358.584.594 | 9,58E-19 |
| 'BAK1' | -197.182.932.730.884 | 8,52E+02 | 'ADSS2' | -11.430.869.559.471 | 6,57E-16 |
| 'GRN' | -261.065.042.554.991 | 9,75E-245 | 'TIMP2' | -130.036.979.446.022 | 1,05E-78 |
| 'FAM13B' | -243.604.869.119.935 | 3,77E-40 | 'RFC1' | -183.450.996.989.803 | 2,57E-57 |
| 'ARHGAP31' | -31.012.122.513.583 | 6,25E-09 | 'TBC1D23' | -121.009.665.053.767 | 1,68E+01 |
| 'SARS1' | -309.690.336.074.291 | 8,74E-206 | 'CUL3' | -134.973.006.012.594 | 3,69E-25 |
| 'RANBP3' | -187.547.764.297.706 | 1,10E+02 | 'ZZZ3' | -17.589.919.004.962 | 1,08E-47 |
| 'PNPLA6' | -208.008.911.356.806 | 1,33E-32 | 'FBXO42' | -135.049.724.708.413 | 4,54E+02 |
| 'IFT88' | -194.341.647.163.363 | 7,88E+08 | 'MFAP3' | -214.607.825.948.794 | 3,13E-38 |
| 'CHPF2' | -312.983.251.039.701 | 4,88E-138 | 'PI4K2B' | -156.374.601.481.146 | 5,54E+00 |
| 'UBA6' | -179.639.850.768.536 | 3,99E+04 | 'BOD1L1' | -187.885.254.716.266 | 7,57E-32 |
| 'GAB2' | -302.147.972.741.045 | 7,55E+02 | 'MAT2B' | -108.290.654.493.009 | 1,45E+01 |
| 'ATP6V0A1' | -34.710.293.987.928 | 5,05E-153 | 'TLL1' | -268.072.148.352.659 | 2,51E+05 |
| 'PIAS1' | -205.961.485.629.722 | 4,79E+01 | 'TRIO' | -143.211.520.139.845 | 1,69E-136 |
| 'RNF19A' | -2.123.483.053.435 | 1,03E-07 | 'CLEC16A' | -154.589.950.702.366 | 4,75E-15 |
| 'VCL' | -181.241.701.511.386 | 1,27E-26 | 'MTREX' | -140.058.045.622.498 | 1,17E-20 |
| 'NSMAF' | -151.140.589.375.108 | 2,80E+08 | 'ZFYVE16' | -278.897.639.274.275 | 1,08E-94 |
| 'TIMP2' | -157.130.659.937.704 | 4,10E-03 | 'RAI14' | -176.314.221.672.528 | 3,75E-31 |
| 'RFC1' | -24.749.344.533.526 | 2,04E-50 | 'PHLPP2' | -188.252.715.627.901 | 7,31E-26 |
| 'TBC1D23' | -23.402.886.320.087 | 9,27E-15 | 'STAU2' | -139.860.400.048.346 | 6,79E-03 |
| 'NSUN2' | -153.390.983.459.657 | 9,05E-07 | 'CTNS' | -142.321.143.072.454 | 7,85E-04 |
| 'FBXO42' | -323.490.503.265 | 7,58E-59 | 'INPP4A' | -13.459.069.578.218 | 7,06E+02 |
| 'AGA' | -30.703.893.278.914 | 2,93E+04 | 'RAB27B' | -222.844.146.600.925 | 7,64E-03 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'BODILI' | -178.716.574.510.719 | 1,26E+05 | 'MYO16' | -115.412.314.531.942 | 1,49E+08 |
| 'EDC4' | -152.820.085.086.053 | 1,40E+09 | 'DCUN1D1' | -178.047.525.756.099 | 7,70E-42 |
| 'CLEC16A' | -221.444.366.822.096 | 6,08E+04 | 'JADE2' | -106.958.357.805.706 | 2,70E-02 |
| 'MTREX' | -185.862.138.651.527 | 6,29E-03 | 'CTNNA1' | -117.479.897.581.078 | 2,27E-73 |
| 'ZFYVE16' | -212.049.529.218.656 | 4,05E-12 | 'DSG2' | -251.943.073.647.906 | 3,47E-280 |
| 'RIPOR1' | -164.608.915.928.274 | 1,90E+07 | 'YTHDC2' | -14.109.883.946.257 | 5,89E-02 |
| 'PHLPP2' | -170.043.971.814.109 | 2,91E+09 | 'POLR2B' | -129.105.973.936.123 | 1,39E-52 |
| 'STAU2' | -162.800.559.465.034 | 3,57E+09 | 'ARAP2' | -239.592.867.633.114 | 5,85E+06 |
| 'SLC66A1' | -304.601.239.775.684 | 1,13E-23 | 'TPR' | -109.604.668.747.103 | 1,54E-29 |
| 'CTNS' | -251.340.923.969.612 | 2,19E-11 | 'KATNIP' | -105.486.193.503.452 | 3,67E+08 |
| 'PHF23' | -147.683.545.713.584 | 4,72E+08 | 'XK' | -160.831.298.799.854 | 4,88E-03 |
| 'INPP4A' | -189.101.285.110.451 | 2,60E+07 | 'WWC3' | -153.706.781.061.684 | 1,66E-10 |
| 'LSG1' | -180.623.438.216.369 | 3,44E+00 | 'GOPC' | -182.021.707.299.465 | 1,50E-43 |
| 'TNC' | -512.928.301.694.497 | 1,11E+08 | 'USP28' | -191.628.929.361.077 | 7,16E-27 |
| 'AIFM2' | -216.992.500.144.231 | 3,62E-33 | 'RRM2B' | -220.673.044.244.086 | 1,81E-14 |
| 'RETSAT' | -291.714.850.097.396 | 7,28E-110 | 'ZNF800' | -140.303.769.818.843 | 1,13E+04 |
| 'CTNNA1' | -262.142.164.555.262 | 5,22E-245 | 'SNX29' | -147.720.632.036.527 | 2,00E+06 |
| 'HSPA5' | -370.289.829.924.205 | 0,0 | 'RSF1' | -172.998.399.375.511 | 9,51E-08 |
| 'DSG2' | -171.260.858.782.123 | 2,39E-15 | 'VPS13D' | -178.531.090.188.516 | 2,11E-15 |
| 'OFD1' | -248.595.249.488.999 | 2,52E-05 | 'FAM120A' | -182.035.480.862.299 | 9,50E-171 |
| 'YTHDC2' | -199.421.764.740.599 | 6,36E+07 | 'R3HDM1' | -14.980.932.390.064 | 1,69E-23 |
| 'CTPS2' | -184.034.333.401.151 | 3,29E+09 | 'KITLG' | -139.927.018.342.053 | 3,72E-04 |
| 'ATP6V1H' | -210.017.389.299.989 | 7,94E-06 | 'VAMP3' | -140.446.825.756.866 | 7,94E-17 |
| 'POLR2B' | -212.245.098.346.254 | 1,06E-31 | 'LTBP1' | -149.996.484.771.332 | 7,08E+01 |
| 'FAM214A' | -198.388.033.463.672 | 2,55E+07 | 'ARID1B' | -131.052.333.161.511 | 5,25E-01 |
| 'TPR' | -180.830.656.789.745 | 3,13E-18 | 'NEDD4L' | -10.778.406.024.516 | 2,05E+01 |
| 'KATNIP' | -210.780.328.953.452 | 2,27E+06 | 'JKAMP' | -139.845.842.644.827 | 9,77E-25 |
| 'WWC3' | -157.271.395.499.964 | 9,82E+09 | 'ARHGEF5' | -148.097.545.936.123 | 4,75E+04 |
| 'MAP4' | -183.892.430.673.556 | 2,38E-38 | 'LIMA1' | -153.677.457.854.492 | 8,62E-145 |
| 'GOPC' | -151.171.351.869.052 | 6,61E+08 | 'POLQ' | -168.624.583.655.834 | 7,61E-15 |
| 'USP28' | -171.670.675.518.241 | 1,73E+07 | 'PIK3CB' | -188.843.177.095.419 | 4,88E-26 |
| 'TSPAN17' | -182.640.067.774.815 | 2,77E+08 | 'MPHOSPH9' | -141.350.190.036.762 | 6,52E-02 |
| 'ZNF800' | -186.486.392.237.673 | 5,97E+07 | 'SIKE1' | -112.483.711.191.377 | 3,61E+07 |
| 'SNX29' | -194.698.161.770.051 | 2,19E+08 | 'FNIP2' | -229.176.612.437.711 | 5,37E-07 |
| 'MRPS10' | -169.077.934.520.823 | 3,37E+03 | 'MSMO1' | -139.004.171.492.182 | 3,27E-54 |
| 'RSF1' | -178.877.919.280.246 | 1,61E+09 | 'TTC17' | -156.651.485.132.652 | 1,67E-30 |
| 'VPS13D' | -165.525.094.437.484 | 1,50E+09 | 'FOXN3' | -222.019.820.792.354 | 1,27E-17 |
| 'TNFRSF9' | -370.043.971.814.109 | 6,30E+06 | 'AP5M1' | -157.913.342.191.896 | 4,52E-13 |
| 'LTBP1' | -223.769.155.771.933 | 1,23E+06 | 'THRAP3' | -10.298.842.799.459 | 6,75E-19 |
| 'RCN1' | -142.638.947.439.449 | 1,10E-02 | 'ARID4B' | -10.944.959.001.521 | 4,13E+00 |
| 'ARID1B' | -175.811.140.303.775 | 1,67E+09 | 'OPN3' | -108.743.236.896.653 | 1,12E+06 |
| 'NEDD4L' | -167.786.971.955.546 | 7,62E+04 | 'HHAT' | -156.768.450.928.932 | 7,01E+07 |
| 'HEXB' | -254.365.089.679.156 | 9,30E-76 | 'KIF1B' | -221.331.759.695.569 | 2,48E-69 |
| 'ARHGEF5' | -269.912.304.359.034 | 2,37E-01 | 'SYNE2' | -190.054.145.735.562 | 4,74E-50 |
| 'LIMA1' | -135.585.495.622.773 | 1,48E+09 | 'ATP9A' | -227.529.038.401.466 | 6,75E-179 |
| 'LETMD1' | -176.237.517.450.321 | 1,95E+06 | 'FAM168A' | -176.366.838.770.568 | 9,89E-15 |
| 'BCAR1' | -243.102.095.210.924 | 4,82E-41 | 'TAB2' | -179.419.046.285.916 | 1,12E-40 |
| 'FHIP1B' | -277.204.805.332.165 | 1,18E-04 | 'GINM1' | -100.393.641.455.917 | 1,15E+08 |
| 'HERPUDI' | -310.888.321.850.333 | 0,0 | 'EIF2AK2' | -151.946.920.142.313 | 1,69E-19 |
| 'PLEKHA5' | -187.642.531.488.147 | 4,92E+07 | 'USP36' | -106.330.476.083.588 | 7,24E-08 |
| 'TTC17' | -211.834.939.643.127 | 1,28E-20 | 'KMT2C' | -20.914.983.544.855 | 9,67E-77 |
| 'FOXN3' | -166.001.320.598.242 | 3,25E+09 | 'PUM2' | -216.190.516.545.715 | 2,55E-122 |
| 'LAMA3' | -184.513.157.286.056 | 1,04E+08 | 'ZFR' | -18.955.561.523.223 | 8,27E-247 |
| 'THRAP3' | -177.941.076.975.294 | 1,19E-05 | 'ZNF280C' | -108.817.581.138.637 | 2,66E+08 |
| 'ARID4B' | -16.866.847.652.578 | 8,19E+06 | 'RC3H2' | -210.325.396.179.702 | 2,44E-69 |
| 'OPN3' | -174.927.691.647.569 | 5,66E+08 | 'DCBLD2' | -175.633.091.903.314 | 8,47E-15 |
| 'HHAT' | -281.942.775.435.818 | 1,90E+07 | 'SOAT1' | -15.819.747.801.796 | 9,44E-123 |
| 'TBC1D22A' | -190.000.421.002.328 | 3,89E+06 | 'PKP2' | -148.226.585.678.913 | 2,32E-15 |
| 'PLEKHH1' | -292.283.213.947.754 | 4,90E+04 | 'CASP7' | -17.476.198.023.361 | 3,47E-24 |
| 'FAM168A' | -158.004.701.030.704 | 9,64E+08 | 'ATP11B' | -190.142.190.646.632 | 1,23E-87 |
| 'TAB2' | -158.984.885.608.118 | 8,34E+06 | 'CDK14' | -164.490.504.117.744 | 1,09E+07 |
| 'GINM1' | -215.055.967.657.538 | 2,19E+04 | 'SEC61A1' | -125.878.710.856.576 | 7,09E-141 |
| 'USP36' | -177.746.613.103.945 | 8,92E-01 | 'PPP1R12A' | -181.035.325.020.482 | 2,74E-55 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'ZFR' | -142.238.827.666.657 | 1,46E+05 | 'ATP2B4' | -247.302.922.203.802 | 3,48E-76 |
| 'TRAF3IP2' | -186.223.882.913.073 | 4,97E+07 | 'ZC3H11A' | -207.911.450.770.467 | 1,17E-151 |
| 'DCBLD2' | -176.250.068.627.334 | 1,83E+04 | 'NDC1' | -184.332.198.697.341 | 3,33E-160 |
| 'CDK14' | -211.547.721.741.994 | 1,21E+09 | 'PARP12' | -133.219.643.034.119 | 7,49E+03 |
| 'SEC61A1' | -305.062.607.306.997 | 0.0 | 'ALDH18A1' | -10.094.223.070.571 | 4,96E-05 |
| 'PPP1R12A' | -148.434.168.605.786 | 7,62E+09 | 'TARBPI' | -146.909.040.303.575 | 1,05E-01 |
| 'ATP2B4' | -155.668.551.034.006 | 6,51E+08 | 'CDK17' | -187.446.911.791.614 | 4,07E-27 |
| 'ZC3H11A' | -16.449.436.198.653 | 5,00E-07 | 'WNK1' | -24.059.075.576.161 | 0.0 |
| 'YIPF1' | -212.853.337.024.538 | 8,38E+03 | 'CCAR1' | -135.244.118.575.976 | 7,85E-65 |
| 'FLYWCHI' | -205.803.212.137.142 | 4,21E-07 | 'QSER1' | -282.503.448.249.157 | 9,33E-230 |
| 'UNKL' | -184.829.594.169.767 | 4,77E+04 | 'BCAT1' | -21.548.370.680.581 | 4,25E-231 |
| 'PARP12' | -233.022.741.810.585 | 2,03E+01 | 'NCKAP1' | -235.161.052.365.831 | 9,01E-237 |
| 'ALDH18A1' | -177.149.876.908.091 | 2,87E+04 | 'MON2' | -208.006.438.892.918 | 2,67E-35 |
| 'CDK17' | -214.522.456.081.399 | 9,86E-14 | 'ELMO2' | -128.361.528.325.625 | 7,86E-02 |
| 'SLC2A3' | -30.826.346.861.265 | 6,23E-139 | 'WAPL' | -148.091.263.049.903 | 2,44E-29 |
| 'CTDPI' | -206.910.464.834 | 3,03E+05 | 'VMPI' | -106.842.781.155.811 | 2,62E-24 |
| 'WNK1' | -182.271.640.701.025 | 2,70E-57 | 'MTMRI' | -145.823.518.867.995 | 2,57E-13 |
| 'CCAR1' | -188.111.897.672.966 | 7,10E-14 | 'RNF4' | -104.226.876.389.042 | 3,89E-03 |
| 'PIGV' | -197.727.992.349.992 | 7,43E+09 | 'LIMCH1' | -160.139.284.521.857 | 1,34E-111 |
| 'PTPRU' | -293.411.206.434.354 | 2,66E+08 | 'INTS13' | -10.262.156.524.238 | 1,06E-04 |
| 'MPC1' | -210.362.263.107.416 | 6,43E+09 | 'TM7SF3' | -122.056.443.682.076 | 2,27E-39 |
| 'HDAC7' | -165.849.153.614.312 | 1,99E+01 | 'CDON' | -242.146.376.843.828 | 1,57E-35 |
| 'NCKAP1' | -137.915.296.358.031 | 1,16E+08 | 'TAF2' | -206.012.099.243.757 | 1,14E-58 |
| 'MON2' | -275.736.241.155.272 | 9,23E-32 | 'HIPK2' | -223.266.075.679.027 | 1,22E-44 |
| 'ZNF112' | -24.594.316.186.373 | 7,45E+09 | 'TNPO3' | -137.827.772.327.901 | 4,31E-49 |
| 'ELMO2' | -229.197.487.278.573 | 1,00E-03 | 'SLC12A2' | -131.815.634.099.815 | 1,70E-08 |
| 'WAPL' | -152.944.723.974.228 | 5,33E+08 | 'SNX24' | -116.992.500.144.231 | 1,08E+09 |
| 'VMPI' | -246.174.548.447.554 | 6,07E-98 | 'DDX20' | -1.141.193.282.899 | 9,55E+01 |
| 'APBP2' | -207.827.562.038.654 | 5,75E+02 | 'BTBD1' | -165.459.024.917.711 | 7,01E-83 |
| 'AHRR' | -216.206.226.086.506 | 6,22E-27 | 'PMS1' | -120.858.662.181.142 | 1,00E+08 |
| 'MTMRI' | -212.054.153.167.122 | 2,59E-02 | 'ANKS1A' | -154.160.146.056.251 | 9,40E-21 |
| 'GPC1' | -169.307.406.845.188 | 9,48E+06 | 'AP3D1' | -113.051.213.879.215 | 1,01E-36 |
| 'ADCK1' | -270.454.411.647.383 | 2,80E+06 | 'UHRF1BP1' | -253.731.712.848.605 | 2,14E-104 |
| 'HAGH' | -224.902.754.783.992 | 4,64E+07 | 'GNAI3' | -140.261.824.002.478 | 4,78E-61 |
| 'RNF4' | -150.631.749.990.458 | 9,49E+08 | 'IPO5' | -139.210.667.191.418 | 1,39E-163 |
| 'MEGF9' | -190.525.951.002.959 | 8,39E+07 | 'WDR3' | -137.303.156.752.894 | 8,35E-37 |
| 'CCN5' | -152.781.859.361.755 | 1,89E+08 | 'PKN2' | -225.938.662.881.865 | 1,98E-123 |
| 'CDON' | -193.128.724.991.599 | 7,51E+06 | 'TRAM2' | -186.148.013.591.857 | 1,98E-64 |
| 'TAF2' | -188.946.144.958.061 | 4,20E-02 | 'GLP2R' | -14.596.125.094.959 | 7,39E-102 |
| 'TNPO3' | -162.267.042.928.343 | 1,07E+00 | 'MCM10' | -138.428.716.745.489 | 9,04E-08 |
| 'CTSA' | -227.813.807.054.141 | 5,29E-82 | 'ANKRD44' | -230.319.153.230.578 | 8,25E-09 |
| 'SUGP2' | -161.947.203.114.777 | 3,79E+04 | 'ADAT1' | -169.458.699.189.565 | 2,68E-07 |
| 'CNN2' | -146.822.677.922.911 | 3,10E+08 | 'SPEN' | -187.386.736.815.105 | 1,70E-106 |
| 'DDX20' | -167.225.990.477.839 | 1,10E+08 | 'MYLK' | -218.762.700.317.577 | 9,56E+08 |
| 'SBN2' | -181.605.842.017.639 | 4,10E-07 | 'MAP2K4' | -180.636.846.387.155 | 1,89E-21 |
| 'ANKS1A' | -188.665.852.692.406 | 1,82E+03 | 'SLK' | -231.961.793.420.016 | 6,06E-81 |
| 'AP3D1' | -247.816.417.099.791 | 2,98E-102 | 'CYB5R4' | -125.141.803.432.583 | 3,59E+02 |
| 'UHRF1BP1' | -224.227.964.999.673 | 5,96E-40 | 'SEC61A2' | -112.553.088.208.386 | 3,95E+08 |
| 'GNAI3' | -193.859.945.533.586 | 3,59E-22 | 'FAM107B' | -17.138.847.578.136 | 1,20E-102 |
| 'IPO5' | -151.409.183.771.128 | 4,07E-01 | 'MEI' | -112.126.536.978.134 | 7,33E-48 |
| 'PKN2' | -139.299.554.031.928 | 7,68E+08 | 'TBC1D1' | -10.402.171.000.764 | 1,54E+07 |
| 'TRAM2' | -186.362.063.340.454 | 1,99E-04 | 'CDK13' | -112.993.030.404.513 | 3,66E+01 |
| 'GLP2R' | -236.664.294.994.636 | 1,31E-113 | 'MTHFD2' | -102.173.008.329.529 | 5,39E-26 |
| 'DGKA' | -20.933.037.198.394 | 5,28E-04 | 'FOXJ2' | -140.281.590.485.802 | 1,85E+04 |
| 'PDIA5' | -167.591.043.806.961 | 1,14E+09 | 'PPP2R5A' | -130.685.277.442.526 | 3,86E-11 |
| 'SPEN' | -163.105.891.531.061 | 4,56E+03 | 'DIP2B' | -290.484.276.695.966 | 2,56E-249 |
| 'MYLK' | -561.470.984.411.521 | 2,88E-09 | 'SMARCD1' | -108.522.127.750.755 | 8,75E-24 |
| 'PACCI' | -201.543.004.056.961 | 3,12E+07 | 'KDM4A' | -117.827.234.415.583 | 3,11E-06 |
| 'SLK' | -14.537.179.674.429 | 9,06E+09 | 'ASPM' | -239.733.549.754.538 | 4,91E-176 |
| 'COL17A1' | -332.192.809.488.736 | 4,79E+08 | 'ZBTB11' | -10.873.024.081.069 | 1,79E-01 |
| 'SEC61A2' | -212.101.540.096.137 | 1,82E+08 | 'LRRC40' | -126.161.373.113.417 | 3,21E+01 |
| 'MEI' | -207.045.608.996.554 | 8,77E-67 | 'EML1' | -209.310.940.439.148 | 5,16E+09 |
| 'CDK13' | -185.027.578.896.182 | 3,32E+05 | 'THUMP1' | -197.303.295.239.973 | 1,07E-28 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|--------------|----------------------|-----------|
| 'MTHFD2' | -210.001.589.159.342 | 8,38E-120 | 'KIF26A' | -104.529.183.200.026 | 1,51E-09 |
| 'SLC9A7' | -255.179.563.678.596 | 1,46E+09 | 'ATG2B' | -255.896.729.218.821 | 1,01E-28 |
| 'FOXJ2' | -213.442.632.022.093 | 1,42E+02 | 'ARFGGFI' | -248.403.359.187.038 | 9,05E-57 |
| 'SMARCD1' | -14.656.278.846.012 | 5,69E+08 | 'ZFAT' | -159.764.561.573.299 | 1,49E-01 |
| 'KDM4A' | -244.930.740.136.359 | 1,53E-35 | 'FECH' | -134.645.041.402.143 | 4,38E-06 |
| 'NFYC' | -175.456.750.769.817 | 5,74E+05 | 'MYO9A' | -237.036.844.994.512 | 3,90E-18 |
| 'ASPM' | -164.216.007.252.769 | 8,75E-02 | 'KLF6' | -17.425.623.726.365 | 2,37E-26 |
| 'ELOVL1' | -153.702.802.365.745 | 4,37E+06 | 'NEO1' | -192.876.509.523.128 | 1,64E-222 |
| 'ZBTB11' | -149.287.493.375.366 | 6,06E+08 | 'TRAM1' | -142.502.158.785.147 | 2,65E-76 |
| 'GOLGA5' | -22.246.908.048.732 | 6,78E-12 | 'PHKA1' | -138.246.963.682.241 | 1,25E-03 |
| 'KIF26A' | -241.874.146.804.226 | 2,28E-51 | 'EVI5' | -184.460.631.735.418 | 3,96E-10 |
| 'ATG2B' | -193.263.505.328.641 | 2,62E+06 | 'DHX29' | -120.017.438.199.522 | 1,24E+05 |
| 'ARFGGFI' | -155.529.163.404.481 | 3,15E+08 | 'TP53BP1' | -152.581.189.865.099 | 2,11E-23 |
| 'PFKP' | -210.366.355.917.359 | 1,30E-104 | 'DHX8' | -137.102.264.441.553 | 1,79E-20 |
| 'SP100' | -187.840.821.945.104 | 5,02E+07 | 'IARS2' | -15.400.411.897.271 | 2,66E-110 |
| 'KLF6' | -234.125.019.228.898 | 1,37E-37 | 'NAV3' | -240.209.844.357.135 | 6,74E+07 |
| 'PLPPI' | -225.238.716.163.429 | 5,50E+07 | 'ROCK1' | -250.967.437.341.692 | 4,00E-102 |
| 'NEO1' | -194.879.966.833.054 | 7,69E-64 | 'CBFB' | -114.105.758.688.333 | 1,94E-12 |
| 'TRAM1' | -207.269.027.740.767 | 1,01E-126 | 'PDK3' | -181.312.186.527.649 | 6,54E-05 |
| 'PHKA1' | -208.028.778.895.764 | 3,64E+02 | 'HDAC4' | -144.523.773.705.454 | 3,79E+03 |
| 'TNFRSF1A' | -20.716.717.753.838 | 9,34E-33 | 'MEF2A' | -164.981.364.507.112 | 8,25E-26 |
| 'PKM' | -198.381.888.259.449 | 0.0 | 'ACSL4' | -211.995.006.357.594 | 3,41E-139 |
| 'TP53BP1' | -251.601.514.700.367 | 1,20E-16 | 'PRR11' | -129.415.469.287.121 | 7,21E-13 |
| 'DHX8' | -240.743.698.099.904 | 1,51E-23 | 'ATP11A' | -216.815.683.781.624 | 5,47E-176 |
| 'IARS2' | -19.281.468.191.624 | 6,67E-15 | 'POLR1A' | -198.999.554.804.065 | 2,20E-126 |
| 'SYT1' | -353.605.290.024.021 | 5,10E+09 | 'LAPTM4A' | -116.944.831.383.154 | 1,72E-59 |
| 'ROCK1' | -158.934.759.540.688 | 1,89E+07 | 'SRBD1' | -135.533.125.315.458 | 6,13E+06 |
| 'RASSF1' | -274.824.830.480.043 | 2,50E-20 | 'KIF2A' | -164.834.143.445.676 | 1,66E-27 |
| 'IFI35' | -290.760.286.175.031 | 2,87E-37 | 'PSME4' | -207.918.383.861.048 | 1,24E-121 |
| 'HEATR6' | -221.150.410.519.371 | 2,40E+01 | 'IFT80' | -155.005.533.886.726 | 2,51E+02 |
| 'COASY' | -176.579.691.949.407 | 3,81E-15 | 'ERLECI' | -132.086.298.222.113 | 1,42E-15 |
| 'PLEKHH3' | -167.527.327.175.996 | 8,39E+08 | 'MAST4' | -224.480.366.875.671 | 1,12E-11 |
| 'OTUD5' | -167.303.225.588.432 | 4,46E+05 | 'NUP133' | -144.528.378.614.696 | 4,40E-27 |
| 'TFE3' | -244.414.043.715.884 | 2,13E-66 | 'NUCKS1' | -138.012.199.879.796 | 6,13E-170 |
| 'TBC1D25' | -24.200.512.142.845 | 1,41E+04 | 'VPS35' | -167.594.403.593.502 | 1,08E-160 |
| 'GPKOW' | -171.926.359.243.275 | 2,80E+09 | 'CLEC2D' | -172.246.602.447.109 | 8,21E+08 |
| 'GRIPAPI' | -194.436.530.102.718 | 2,18E+05 | 'TGFBR3' | -13.976.670.481.398 | 1,72E-06 |
| 'ATP11A' | -165.167.184.319.107 | 3,90E-06 | 'ATP1B3' | -105.274.545.474.648 | 2,91E-75 |
| 'LAPTM4A' | -176.085.502.635.245 | 8,64E-21 | 'NEDD4' | -248.592.698.146.226 | 1,09E-35 |
| 'TTC7A' | -175.290.713.803.523 | 1,31E+08 | 'MAPK6' | -208.001.520.072.181 | 7,06E-86 |
| 'PSME4' | -198.655.566.225.439 | 3,68E-20 | 'LRP6' | -203.058.831.983.342 | 2,52E-63 |
| 'IFT80' | -289.770.142.415.386 | 9,15E-18 | 'PHRF1' | -103.823.138.020.996 | 6,19E+03 |
| 'SIRT2' | -239.808.436.599.765 | 5,75E-02 | 'ELP1' | -15.383.296.419.661 | 2,80E-62 |
| 'ERLECI' | -15.448.597.406.894 | 3,13E+07 | 'PTPN3' | -140.136.256.238.177 | 1,71E-05 |
| 'PPP2R5B' | -241.612.345.720.809 | 1,29E-01 | 'SLC44A1' | -222.381.636.786.516 | 6,82E-198 |
| 'MAST4' | -209.609.658.958.414 | 4,52E+05 | 'TMEM260' | -182.516.619.817.407 | 9,44E-03 |
| 'NUP133' | -236.757.076.044.307 | 1,62E-20 | 'EXOC5' | -243.110.090.872.533 | 3,52E-151 |
| 'VPS35' | -203.803.936.101.917 | 4,79E-41 | 'DGCR2' | -150.040.104.186.526 | 3,40E-24 |
| 'KCNAB2' | -1.547.020.928.881 | 7,20E+08 | 'MNT' | -139.610.568.326.847 | 2,87E+02 |
| 'ATP1B3' | -13.206.748.487.907 | 4,73E+08 | 'ST6GALNAC1' | -134.942.470.332.779 | 6,20E-06 |
| 'NEDD4' | -211.284.815.967.025 | 1,62E+01 | 'WIP1' | -130.812.229.536.233 | 1,78E+08 |
| 'PIGB' | -216.677.844.612.545 | 6,00E+08 | 'NDST1' | -144.881.571.318.812 | 1,97E-04 |
| 'GNB5' | -20.661.984.896.768 | 4,40E+00 | 'AP3M2' | -126.589.405.997.303 | 4,04E+09 |
| 'RAB27A' | -227.527.800.158.854 | 2,04E+08 | 'TESK2' | -14.222.436.170.679 | 5,42E+07 |
| 'UFD1' | -155.569.790.621.596 | 3,72E+07 | 'PTPN21' | -115.704.371.014.558 | 1,62E+08 |
| 'LRP6' | -146.985.038.390.823 | 3,21E+08 | 'SLC12A3' | -103.167.858.630.578 | 1,67E+02 |
| 'ELP1' | -202.302.692.902.601 | 1,12E-12 | 'RAD18' | -125.066.941.171.754 | 1,93E+00 |
| 'NUCB2' | -395.070.169.008.901 | 4,06E-202 | 'ATP2B1' | -23.000.317.970.577 | 4,22E-249 |
| 'PTPN3' | -165.547.047.617.551 | 7,17E+09 | 'MAP4K4' | -143.883.507.046.104 | 3,66E-58 |
| 'SMG6' | -241.689.544.549.943 | 6,08E-03 | 'WDR1' | -108.312.174.751.928 | 2,92E-50 |
| 'DGCR2' | -240.256.533.517.441 | 9,70E-14 | 'SNX13' | -190.996.156.082.045 | 2,15E-28 |
| 'MNT' | -249.088.125.726.235 | 1,96E+01 | 'SEL1L' | -21.915.068.569.438 | 9,30E-86 |
| 'ZXDC' | -251.601.514.700.367 | 8,58E-01 | 'HLTF' | -186.741.436.038.219 | 2,58E-60 |

| | | | | | |
|--------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'ST6GALNAC1' | -19.029.595.440.186 | 1,40E+04 | 'CYBRD1' | -151.140.589.375.108 | 2,21E+03 |
| 'WIP11' | -412.489.124.782.781 | 2,36E-60 | 'CDH19' | -202.934.396.158.214 | 1,00E-04 |
| 'NDST1' | -189.391.274.161.031 | 2,28E+07 | 'RDH11' | -115.262.769.406.372 | 1,63E-32 |
| 'ASNS' | -334.226.783.683.352 | 0.0 | 'ACTN1' | -102.800.888.227.094 | 1,20E-39 |
| 'AP3M2' | -29.857.861.407.803 | 3,59E-08 | 'ZFYVE26' | -163.847.255.637.715 | 2,13E-14 |
| 'ST6GALNAC2' | -439.540.560.456.633 | 3,02E+01 | 'EPN2' | -119.519.176.005.274 | 3,68E+02 |
| 'TESK2' | -234.535.834.514.026 | 8,51E+05 | 'TFRC' | -222.921.909.586.153 | 0.0 |
| 'PTPN21' | -198.994.633.533.608 | 1,69E+09 | 'AFF4' | -263.028.649.123.065 | 1,03E-174 |
| 'ATP2B1' | -14.903.425.603.191 | 4,14E+01 | 'PALS1' | -175.584.135.015.913 | 4,59E-52 |
| 'MAP4K4' | -147.266.744.579.399 | 1,73E+07 | 'RHOBTB1' | -151.514.105.122.358 | 1,19E+02 |
| 'WDRI' | -155.598.162.582.575 | 1,56E+04 | 'SMC1A' | -186.208.964.397.565 | 2,08E-278 |
| 'VASH1' | -390.689.059.560.852 | 5,41E+03 | 'NFATC3' | -130.666.133.823.205 | 7,49E-15 |
| 'SEL1L' | -262.386.104.689.045 | 7,94E-180 | 'FBXW11' | -185.051.910.132.478 | 2,54E-30 |
| 'ATP6API' | -271.680.172.571.118 | 8,09E-149 | 'CRMP1' | -105.409.774.276.362 | 4,21E+02 |
| 'CYBRD1' | -318.982.455.888.002 | 1,01E-15 | 'NDE1' | -114.727.626.249.711 | 7,56E+03 |
| 'RDH11' | -145.756.403.743.869 | 2,63E+07 | 'PVR' | -105.039.930.910.149 | 5,01E-13 |
| 'ACTN1' | -210.339.314.922.043 | 8,40E-72 | 'SCARB1' | -120.374.075.463.047 | 2,89E-82 |
| 'ZFYVE26' | -251.913.786.476.157 | 3,21E-15 | 'PDE8A' | -114.082.554.413.356 | 9,39E-17 |
| 'EPN2' | -24.665.036.673.128 | 9,88E-14 | 'CLCN4' | -245.675.251.844.142 | 2,63E-07 |
| 'LIMS2' | -237.672.056.772.774 | 2,07E+04 | 'KDM5A' | -169.174.351.917.127 | 6,63E-21 |
| 'ALDH3A2' | -184.035.684.435.282 | 8,37E-10 | 'FERMT2' | -161.676.096.605.337 | 2,04E-185 |
| 'TFRC' | -132.862.649.242.074 | 1,68E-09 | 'FRY' | -137.155.886.261.196 | 3,19E+08 |
| 'SREBF1' | -144.756.728.334.422 | 8,93E+08 | 'PICALM' | -162.486.115.972.278 | 5,67E-157 |
| 'AFF4' | -150.250.034.052.918 | 5,25E+05 | 'NSF' | -147.916.783.669.856 | 2,96E-31 |
| 'SMC1A' | -163.349.926.361.355 | 1,28E-09 | 'GLI2' | -147.206.844.431.522 | 2,58E+03 |
| 'MARK2' | -182.835.975.041.736 | 3,71E+05 | 'CLASPI' | -190.068.080.105.987 | 1,54E-54 |
| 'P4HA2' | -351.733.659.397.045 | 1,60E-139 | 'NOTCH3' | -138.856.528.791.765 | 9,52E+08 |
| 'ACADVL' | -191.054.607.486.377 | 1,06E-81 | 'NCBP3' | -104.789.469.010.431 | 3,22E+04 |
| 'STK10' | -159.021.822.617.265 | 4,69E-09 | 'CA12' | -145.308.610.712.802 | 1,60E+02 |
| 'CRMP1' | -191.110.695.040.959 | 2,88E+03 | 'MGLL' | -117.125.231.510.448 | 1,22E-17 |
| 'DERL2' | -223.987.984.806.529 | 2,91E-15 | 'NTN4' | -180.456.710.468.598 | 1,43E-35 |
| 'NDE1' | -193.636.889.381.229 | 1,26E+05 | 'NUAK1' | -129.768.054.864.069 | 3,57E-11 |
| 'AP1M1' | -158.370.305.494.856 | 1,79E+08 | 'DPP8' | -140.012.282.526.756 | 5,82E-08 |
| 'PVR' | -198.381.250.853.761 | 3,23E-31 | 'ZNF532' | -150.361.654.564.551 | 5,03E-13 |
| 'SCARB1' | -206.762.023.867.105 | 2,65E-44 | 'LMAN1' | -226.895.012.930.821 | 8,36E-214 |
| 'PANX2' | -181.119.017.918.793 | 7,20E+07 | 'HACD3' | -169.587.585.431.495 | 1,44E-87 |
| 'TP63' | -387.446.911.791.614 | 3,58E+06 | 'ZZEF1' | -116.213.189.651.897 | 2,83E-10 |
| 'ALPK1' | -433.985.000.288.463 | 1,20E+06 | 'EIF4G3' | -180.612.026.640.597 | 2,28E-69 |
| 'PDE8A' | -146.584.645.820.073 | 7,98E+07 | 'SEMA3A' | -165.992.455.840.238 | 4,07E+08 |
| 'CLCN4' | -258.496.250.072.116 | 6,73E+00 | 'SEMA3C' | -21.673.118.961.438 | 3,32E-84 |
| 'SDHA' | -218.371.104.023.807 | 1,63E-144 | 'GRAMD4' | -134.464.817.138.745 | 7,79E+08 |
| 'KDM5A' | -192.221.139.489.227 | 1,53E-02 | 'CELSR1' | -197.638.744.277.805 | 3,46E-19 |
| 'PTGS2' | -155.028.353.619.591 | 6,88E+08 | 'ZNF638' | -151.781.964.385.041 | 4,31E-60 |
| 'IGF2BP2' | -161.033.718.822.501 | 2,71E+09 | 'SLC25A40' | -169.560.656.440.515 | 2,40E+01 |
| 'FRY' | -343.986.935.225.878 | 3,36E-07 | 'RASAL2' | -177.858.468.336.795 | 1,71E-25 |
| 'PICALM' | -231.714.303.232.199 | 5,64E-192 | 'ZNF37A' | -166.481.716.958.404 | 2,28E+05 |
| 'NSF' | -183.650.126.771.712 | 1,32E+00 | 'FNDC3B' | -211.061.917.267.993 | 4,63E-94 |
| 'CLASPI' | -221.667.477.410.558 | 1,55E-18 | 'FOSL2' | -142.503.096.540.909 | 5,20E-63 |
| 'NOTCH3' | -29.369.478.294.647 | 1,12E-01 | 'FRYL' | -182.695.409.950.695 | 3,46E-19 |
| 'TSG101' | -203.107.640.386.657 | 1,08E-08 | 'TMEM131' | -173.185.870.373.312 | 1,64E-27 |
| 'NCBP3' | -15.162.845.550.481 | 2,50E+08 | 'PLD1' | -176.081.233.612.057 | 3,11E+07 |
| 'ATP2A3' | -276.755.391.399.963 | 3,12E+07 | 'DLG1' | -17.248.638.272.372 | 4,13E-47 |
| 'MGLL' | -176.896.268.737.519 | 4,27E-04 | 'BCAP29' | -133.887.635.597.522 | 8,14E-06 |
| 'NTN4' | -323.202.112.253.423 | 5,29E-127 | 'SART3' | -12.445.031.229.422 | 2,75E-20 |
| 'DPP8' | -148.849.966.121.987 | 8,91E+08 | 'KIFAP3' | -142.675.091.984.263 | 2,66E+05 |
| 'LMAN1' | -135.616.655.687.745 | 1,59E+08 | 'MCM6' | -161.988.165.574.482 | 1,77E-148 |
| 'HACD3' | -153.249.508.082.702 | 1,34E+06 | 'RBM7' | -120.738.541.790.254 | 2,45E-04 |
| 'ZZEF1' | -186.333.745.268.944 | 7,86E-02 | 'RBMS2' | -139.413.456.854.844 | 3,33E-46 |
| 'ENO1' | -167.844.370.364.909 | 9,85E-218 | 'BAZ2A' | -171.329.815.909.638 | 5,49E-109 |
| 'MYDGF' | -172.535.017.944.742 | 5,59E-05 | 'PTPN23' | -111.621.441.469.754 | 3,24E-05 |
| 'TUBE1' | -23.620.055.342.627 | 1,78E+05 | 'UNG' | -12.847.576.118.005 | 1,94E-45 |
| 'EIF4G3' | -246.830.976.998.375 | 8,10E-46 | 'KLHL20' | -100.946.032.924.907 | 4,10E+08 |
| 'GTSE1' | -17.507.337.494.939 | 6,98E+00 | 'SLC46A1' | -126.269.854.387.421 | 3,15E-04 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'ACAT1' | -181.902.273.048.104 | 8,99E-04 | 'PLXNA2' | -159.603.890.861.022 | 2,21E-43 |
| 'GRAMD4' | -222.478.693.647.683 | 9,61E+08 | 'TPD52' | -103.369.156.830.073 | 3,06E-30 |
| 'CELSRI' | -221.348.136.742.905 | 1,45E+01 | 'PAG1' | -222.881.869.049.588 | 7,28E-04 |
| 'ZNF638' | -209.437.709.665.314 | 2,73E-32 | 'NT5C2' | -138.653.717.631.044 | 4,33E-22 |
| 'RASAL2' | -18.035.332.111.052 | 1,13E+06 | 'MBNL3' | -295.255.283.759.754 | 7,36E-201 |
| 'MARK3' | -147.385.245.794.188 | 1,57E+08 | 'DGKD' | -114.184.121.702.535 | 6,39E-08 |
| 'FNDC3B' | -247.224.354.353.999 | 1,06E-74 | 'TOP2B' | -216.968.099.382.382 | 4,57E-185 |
| 'FOSL2' | -25.784.589.808.835 | 8,79E-135 | 'TM9SF3' | -171.204.796.196.188 | 1,89E-105 |
| 'FRYL' | -158.496.250.072.116 | 6,04E+08 | 'PPP1R12B' | -164.045.761.331.286 | 2,65E-03 |
| 'TMEM131' | -180.531.289.051.939 | 7,89E+02 | 'DNAJC10' | -173.633.545.873.759 | 4,97E-86 |
| 'MOCOS' | -342.369.877.282.159 | 2,12E-210 | 'GTF3C1' | -152.705.605.147.406 | 5,14E-57 |
| 'PLDI' | -205.889.368.905.357 | 7,56E+07 | 'USP33' | -162.481.848.953.527 | 6,14E-42 |
| 'RAB7A' | -147.075.488.507.501 | 2,20E+04 | 'DYNC1I2' | -143.629.004.850.744 | 1,05E-36 |
| 'BCAP29' | -171.804.154.351.455 | 1,59E+00 | 'POLD3' | -138.555.073.477.846 | 1,21E+02 |
| 'SART3' | -199.635.222.298.486 | 6,04E-06 | 'JADE1' | -104.754.558.426.779 | 3,43E+04 |
| 'KIFAP3' | -24.749.613.169.309 | 2,19E+00 | 'MAP2' | -220.053.298.737.271 | 4,66E-04 |
| 'MKRN2' | -17.740.672.209.583 | 1,26E+04 | 'PIAS2' | -113.078.660.753.535 | 2,06E+09 |
| 'MCM6' | -183.182.016.239.833 | 3,57E-09 | 'LAMP3' | -19.560.566.524.124 | 2,18E+07 |
| 'REXO2' | -165.817.234.767.493 | 2,47E+05 | 'NEBL' | -20.036.022.366.802 | 2,93E-10 |
| 'BAZ2A' | -206.413.033.741.972 | 9,34E-29 | 'ACER3' | -135.090.716.185.913 | 2,86E+09 |
| 'PTPN23' | -298.253.609.425.851 | 1,04E-64 | 'PIK3C3' | -126.009.911.480.925 | 7,73E+03 |
| 'MLH1' | -175.727.804.958.846 | 4,44E+05 | 'N4BP2' | -305.528.243.550.119 | 2,90E-17 |
| 'KLHL20' | -198.606.080.904.213 | 7,99E+08 | 'TULP3' | -132.763.851.528.384 | 2,46E-07 |
| 'SLC46A1' | -192.719.469.206.361 | 1,15E+07 | 'SYNJ2' | -172.246.602.447.109 | 1,44E-30 |
| 'PLXNA2' | -22.783.866.681.941 | 6,13E-24 | 'EDN1' | -135.422.858.679.067 | 3,79E+00 |
| 'SPAG5' | -171.658.146.821.923 | 2,77E-02 | 'NRDC' | -102.948.365.282.624 | 8,46E-30 |
| 'PAG1' | -233.140.914.789.825 | 1,21E+01 | 'PCM1' | -177.451.166.537.059 | 2,92E-35 |
| 'NT5C2' | -231.360.082.766.475 | 4,89E-41 | 'TNRC6C' | -324.792.751.344.359 | 6,43E+06 |
| 'MCAM' | -264.918.186.238.101 | 0.0 | 'CBFA2T2' | -154.570.307.027.393 | 1,30E+01 |
| 'RAPIGAP' | -174.846.123.300.404 | 1,45E+07 | 'ITCH' | -164.641.164.693.541 | 3,19E-36 |
| 'MAP2K7' | -190.851.983.919.318 | 9,92E+01 | 'SLC1A3' | -115.146.467.394.229 | 2,42E-14 |
| 'DGKD' | -195.184.396.184.535 | 9,57E-03 | 'XRCC5' | -101.788.615.265.049 | 2,11E-57 |
| 'RARB' | -268.449.817.427.207 | 1,86E+08 | 'TNS1' | -172.686.500.419.724 | 2,34E-03 |
| 'TOP2B' | -196.105.204.275.214 | 5,91E-18 | 'SARIA' | -113.738.330.417.227 | 2,45E-26 |
| 'TM9SF3' | -142.849.128.363.714 | 1,05E+08 | 'SENP1' | -155.524.579.527.567 | 1,35E-19 |
| 'PPP1R12B' | -211.722.382.179.899 | 5,07E+03 | 'CIC' | -107.910.983.825.665 | 5,76E-07 |
| 'DNAJC10' | -13.806.325.656.259 | 6,29E+09 | 'OPHN1' | -171.145.676.976.542 | 1,45E+01 |
| 'GTF3C1' | -260.916.484.904.678 | 5,72E-49 | 'CARMIL1' | -174.526.491.738.469 | 8,22E-33 |
| 'ILAR' | -347.999.294.111.961 | 5,49E-31 | 'EPB41L2' | -170.419.096.607.652 | 4,51E-31 |
| 'USP33' | -183.359.114.057.629 | 1,36E-02 | 'STX7' | -110.653.906.128.868 | 4,66E+09 |
| 'DYNC1I2' | -178.093.559.638.131 | 3,30E-02 | 'CRYBG3' | -305.183.893.151.962 | 1,26E-26 |
| 'UBE2A' | -144.274.890.082.909 | 1,23E+09 | 'RIF1' | -260.891.723.287.288 | 1,46E-106 |
| 'FGFR1' | -164.561.203.285.356 | 3,36E+07 | 'SMARCA2' | -147.971.934.069.382 | 1,93E-18 |
| 'FBLN1' | -270.177.616.570.391 | 2,79E-77 | 'MID2' | -199.246.632.731.459 | 5,44E+02 |
| 'MAP2' | -224.175.774.620.338 | 3,17E+09 | 'SRCAP' | -18.801.392.215.979 | 2,20E-66 |
| 'ARAF' | -148.838.107.495.872 | 9,19E+09 | 'PSEN1' | -115.571.114.222.261 | 8,20E-06 |
| 'MCCC1' | -199.649.405.649.846 | 1,45E+07 | 'CPOX' | -125.315.467.510.713 | 6,68E+02 |
| 'LAMP3' | -385.166.107.488.813 | 1,31E-72 | 'RBL1' | -191.032.150.100.879 | 2,90E-09 |
| 'ACER3' | -191.753.783.980.803 | 4,78E+08 | 'AP4E1' | -227.360.364.754.398 | 6,02E-17 |
| 'PIK3C3' | -223.668.080.826.885 | 6,60E+00 | 'MAGI3' | -12.184.235.191.335 | 1,22E+07 |
| 'N4BP2' | -196.774.580.099.537 | 1,15E+05 | 'COL4A4' | -202.418.946.556.707 | 1,14E-36 |
| 'TIGAR' | -185.709.049.110.732 | 2,09E+07 | 'OSTM1' | -156.868.696.100.833 | 2,11E-06 |
| 'TULP3' | -266.371.661.213.557 | 1,59E-36 | 'PCNP' | -103.485.587.776.762 | 1,19E-14 |
| 'SYNJ2' | -228.784.126.431.367 | 4,61E-12 | 'EXD2' | -13.979.087.007.159 | 3,91E-01 |
| 'MLLT10' | -161.353.165.291.793 | 2,61E+08 | 'CDC14B' | -190.948.770.709.456 | 1,03E-03 |
| 'NRDC' | -206.516.216.622.785 | 2,16E-45 | 'PHLPP1' | -110.859.256.143.704 | 4,17E+04 |
| 'PCM1' | -166.155.819.150.818 | 1,13E+07 | 'ATP8B1' | -189.947.312.404.604 | 4,35E+08 |
| 'CBFA2T2' | -204.852.989.392.766 | 6,07E+06 | 'BZW1' | -150.815.499.485.726 | 0.0 |
| 'ITCH' | -182.855.753.141.405 | 1,08E-07 | 'C5orf22' | -14.423.879.874.238 | 3,72E-19 |
| 'TP53INP2' | -291.106.627.157.971 | 3,94E-02 | 'CCNT2' | -164.747.170.219.917 | 7,77E-20 |
| 'TOLLIP' | -20.510.029.034.341 | 1,02E+04 | 'FAM135A' | -191.913.215.430.434 | 8,03E-13 |
| 'SLC1A3' | -159.338.813.945.575 | 2,12E+02 | 'COBL1' | -172.648.707.636.194 | 1,34E-08 |
| 'XRCC5' | -155.752.720.852.254 | 3,34E-02 | 'DLG3' | -105.889.368.905.357 | 4,48E+08 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'MKNK1' | -184.163.440.433.141 | 3,78E+04 | 'SERTAD4' | -19.884.429.685.776 | 2,48E-08 |
| 'SARIA' | -146.083.515.512.399 | 1,96E+06 | 'TRAF5' | -11.974.962.894.509 | 1,15E+07 |
| 'CEACAMI' | -625.738.784.269.265 | 3,63E-15 | 'GEMIN5' | -167.674.528.888.961 | 1,16E-30 |
| 'CIC' | -156.656.932.676.327 | 1,61E+08 | 'NFE2L1' | -115.978.044.403.677 | 5,52E-45 |
| 'OPHNI' | -210.008.220.267.174 | 1,65E+02 | 'GSK3B' | -110.065.954.637.782 | 7,01E-13 |
| 'CARMILI' | -211.913.689.152.814 | 1,72E-03 | 'ITGB5' | -109.233.188.077.207 | 1,26E-68 |
| 'PGM1' | -249.889.990.182.274 | 5,38E-54 | 'ERC1' | -227.282.028.116.974 | 3,50E-75 |
| 'DDX1' | -17.988.288.906.975 | 4,37E-25 | 'XPO1' | -227.439.494.774.006 | 0.0 |
| 'DNM2' | -197.543.277.836.073 | 1,20E-14 | 'RNF13' | -105.306.124.375.141 | 2,10E+04 |
| 'EPB41L2' | -153.380.264.430.981 | 7,07E+09 | 'PALB2' | -117.715.657.067.339 | 1,93E+06 |
| 'PTPRH' | -404.875.931.191.986 | 1,87E-14 | 'DOP1A' | -287.578.006.306.849 | 1,73E-25 |
| 'SLC35C2' | -205.062.607.306.997 | 1,41E-06 | 'LYRM2' | -113.782.415.827.529 | 2,30E+00 |
| 'SMARCA2' | -18.302.009.266.371 | 6,59E-01 | 'KAT6A' | -183.966.468.849.197 | 9,55E-15 |
| 'MID2' | -204.439.411.935.845 | 6,08E+06 | 'TNPO1' | -215.466.833.536.488 | 0.0 |
| 'SRCAP' | -228.976.548.035.623 | 1,80E-18 | 'DIS3' | -169.054.125.707.485 | 3,37E-59 |
| 'PSEN1' | -21.987.411.532.718 | 9,72E-25 | 'PDS5B' | -214.467.975.263.919 | 8,92E-55 |
| 'CPOX' | -163.005.039.024.969 | 5,35E+08 | 'OXCT1' | -149.148.454.477.808 | 7,64E-106 |
| 'HSP90AA1' | -158.575.193.715.174 | 2,12E-180 | 'CYLD' | -196.320.796.863.036 | 3,36E-15 |
| 'DLGAP4' | -212.491.985.541.728 | 9,28E-09 | 'ZNF264' | -124.654.628.304.522 | 4,22E+08 |
| 'IGSF9B' | -386.789.646.399.266 | 2,53E-11 | 'FAT1' | -278.376.810.173.999 | 1,22E-112 |
| 'NDC80' | -18.666.344.475.475 | 2,86E+05 | 'YTHDC1' | -122.239.242.133.645 | 1,53E-09 |
| 'COL4A4' | -295.574.676.195.027 | 6,70E-37 | 'CHMP2B' | -108.453.351.021.167 | 1,39E+03 |
| 'OSTM1' | -18.268.510.976.834 | 2,67E+04 | 'ZMPSTE24' | -159.958.552.314.497 | 1,80E-76 |
| 'ARG2' | -298.185.265.328.974 | 2,47E+01 | 'STARD7' | -138.067.188.576.002 | 1,96E-99 |
| 'UBA5' | -186.119.850.491.565 | 6,07E+01 | 'REST' | -226.643.298.229.566 | 2,33E-40 |
| 'ZNF510' | -210.008.832.440.651 | 3,11E+06 | 'SSH1' | -145.802.066.982.959 | 1,01E-16 |
| 'AACS' | -188.619.160.294.068 | 7,20E+04 | 'APLP2' | -119.794.390.541.148 | 0.0 |
| 'DELE1' | -275.336.003.241.688 | 6,92E-17 | 'WBP11' | -104.576.989.295.038 | 4,75E-18 |
| 'WDR70' | -167.254.079.913.941 | 2,71E+08 | 'NCOA1' | -216.677.844.612.545 | 2,30E-02 |
| 'ME2' | -168.363.143.045.454 | 7,36E+07 | 'AGBL5' | -101.226.672.989.389 | 7,90E+03 |
| 'C5orf22' | -163.262.893.435.147 | 5,20E+06 | 'EFR3B' | -144.646.195.202.422 | 4,61E-02 |
| 'CCNT2' | -160.665.757.182.047 | 1,59E+08 | 'CAD' | -156.843.805.968.829 | 1,60E-220 |
| 'FAM135A' | -196.005.061.995.229 | 9,80E+00 | 'ATRX' | -223.725.038.006.356 | 4,79E-54 |
| 'DLG3' | -172.731.542.413.249 | 1,25E+08 | 'MYNN' | -112.988.028.254.691 | 1,25E+07 |
| 'TRAF5' | -194.442.265.210.512 | 9,78E+08 | 'MECOM' | -170.655.428.127.011 | 2,06E-32 |
| 'NFE2L1' | -29.724.261.344.463 | 0.0 | 'SCAMP1' | -197.594.273.270.914 | 6,25E-42 |
| 'ITGB5' | -172.126.486.781.845 | 1,67E-19 | 'HACE1' | -115.380.533.607.904 | 8,86E+08 |
| 'RNF13' | -149.636.857.745.217 | 8,83E+08 | 'WDFY1' | -154.402.892.700.017 | 1,20E-20 |
| 'DOP1A' | -235.509.495.882.256 | 3,12E+06 | 'SLC25A24' | -192.084.232.623.411 | 1,63E-46 |
| 'BCKDHB' | -213.191.167.550.558 | 3,40E+09 | 'CPNE3' | -250.574.508.756.102 | 2,05E-88 |
| 'KAT6A' | -181.127.529.142.895 | 1,16E+06 | 'RRN3' | -158.161.129.122.152 | 1,97E-32 |
| 'TUT7' | -164.418.591.096.023 | 2,47E+08 | 'DDHD2' | -155.413.957.725.426 | 1,93E-07 |
| 'TNPO1' | -190.541.014.905.389 | 1,75E-132 | 'EPS15' | -175.980.933.778.981 | 1,73E-45 |
| 'PLOD1' | -255.908.386.889.555 | 2,65E-83 | 'USP40' | -180.183.369.434.344 | 1,39E-15 |
| 'PDS5B' | -169.789.602.948.761 | 2,77E+07 | 'MAST2' | -116.046.467.219.325 | 2,50E-04 |
| 'CYLD' | -202.106.161.552.783 | 9,62E+01 | 'B4GALT1' | -158.436.312.595.521 | 6,66E-156 |
| 'ZNF586' | -196.962.635.095.648 | 2,99E+09 | 'NFX1' | -12.240.670.530.287 | 1,49E-18 |
| 'ZNF264' | -219.142.607.065.323 | 1,28E+06 | 'IPO11' | -170.158.014.761.011 | 6,46E-16 |
| 'SMAP2' | -181.660.893.095.725 | 4,09E+09 | 'EIF2AK1' | -116.229.225.346.986 | 8,97E-39 |
| 'SSH1' | -185.461.064.826.885 | 3,43E+04 | 'TMED2' | -107.032.069.512.618 | 5,03E-36 |
| 'APLP2' | -226.227.510.394.721 | 0.0 | 'TXLNG' | -13.230.957.963.197 | 4,75E-15 |
| 'FAM234B' | -192.599.941.855.622 | 7,56E+08 | 'PPEF1' | -101.921.791.554.414 | 1,49E+08 |
| 'TXLNA' | -194.926.919.787.907 | 1,19E-07 | 'HUWE1' | -121.557.657.406.996 | 3,86E-130 |
| 'NCOA1' | -198.456.995.943.039 | 8,48E-07 | 'ZW10' | -102.810.053.550.797 | 1,39E+03 |
| 'EFR3B' | -185.700.521.217.466 | 1,20E+04 | 'ALG9' | -132.124.657.008.674 | 2,22E+00 |
| 'HADHA' | -24.188.793.160.314 | 2,04E-144 | 'MTMR2' | -156.978.224.287.334 | 7,11E-157 |
| 'MAPRE3' | -271.271.804.791.953 | 2,24E+06 | 'NLK' | -113.284.883.056.787 | 3,35E+05 |
| 'CAD' | -206.334.913.541.773 | 4,67E-45 | 'MMP2' | -127.432.021.338.031 | 5,43E-06 |
| 'ATRX' | -159.348.118.028.928 | 6,33E+07 | 'LPCAT2' | -126.669.857.416.697 | 1,04E-07 |
| 'PREP' | -168.274.520.316.832 | 3,01E+07 | 'GNAO1' | -185.575.174.661.672 | 3,40E-09 |
| 'HACE1' | -275.619.016.143.111 | 4,65E+01 | 'OGFOD1' | -107.781.547.692.732 | 2,16E-06 |
| 'ZNF213' | -231.389.077.582.194 | 8,67E+08 | 'NOPI4' | -12.459.637.378.897 | 5,26E-10 |
| 'AKR1B1' | -306.239.614.800.103 | 0.0 | 'ADD1' | -119.461.343.349.188 | 3,57E-19 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|----------|------------|----------------------|-----------|
| 'RRN3' | -189.761.940.670.988 | 1,63E+00 | 'L2HGDH' | -123.390.193.230.867 | 4,05E+00 |
| 'CTTN' | -200.691.941.393.979 | 3,20E-36 | 'TXNDC16' | -212.489.124.782.781 | 1,62E-14 |
| 'EPS15' | -145.894.032.115.566 | 1,24E+07 | 'NID2' | -1.676.562.020.055 | 9,98E-18 |
| 'USP40' | -203.927.514.873.344 | 5,26E+02 | 'GMCL1' | -178.812.545.057.755 | 1,12E-17 |
| 'MAST2' | -198.998.124.417.501 | 4,04E-03 | 'KLHL42' | -129.930.979.222.534 | 1,18E+04 |
| 'B4GALTI' | -161.456.400.030.812 | 3,73E-17 | 'DNMIL' | -130.534.521.069.176 | 1,45E-28 |
| 'NFX1' | -207.389.811.366.854 | 1,75E-14 | 'ERGIC2' | -14.860.013.390.412 | 8,24E-32 |
| 'IPO11' | -170.457.390.225.252 | 4,51E+09 | 'ALG6' | -129.786.438.999.689 | 4,02E+06 |
| 'ITPKC' | -227.612.440.527.424 | 6,45E+04 | 'PTPN4' | -149.353.947.295.756 | 2,90E+00 |
| 'RBM22' | -150.661.410.163.098 | 7,14E+08 | 'DDX18' | -18.191.099.451.178 | 7,44E-140 |
| 'PPEF1' | -224.792.751.344.359 | 2,34E-05 | 'GNA11' | -101.851.329.765.133 | 2,03E+02 |
| 'HUWE1' | -177.815.524.916.223 | 5,04E-08 | 'DNMT3B' | -102.608.922.886.866 | 5,31E+08 |
| 'ZW10' | -186.902.241.001.808 | 1,69E+05 | 'TPX2' | -107.462.067.219.906 | 3,23E-56 |
| 'ACOX3' | -250.250.034.052.918 | 8,38E+08 | 'EPB41L1' | -126.197.007.893.868 | 1,13E-08 |
| 'ATXN7L3' | -176.172.169.325.178 | 1,47E+04 | 'DOCK9' | -23.392.060.863.192 | 3,80E-49 |
| 'PGS1' | -269.610.946.464.236 | 1,20E-07 | 'ARHGAP28' | -138.932.738.017.295 | 2,80E+07 |
| 'MMP2' | -235.536.628.660.587 | 3,68E-08 | 'ATRN' | -208.023.405.929.986 | 3,45E-27 |
| 'GNAO1' | -235.251.641.472.079 | 4,28E+04 | 'SLC4A11' | -14.262.647.547.021 | 4,27E+02 |
| 'OGFOD1' | -15.885.028.584.264 | 5,71E+07 | 'MAVS' | -109.348.662.887.811 | 2,20E+00 |
| 'SH3BP2' | -351.096.191.927.738 | 3,01E-71 | 'XRN2' | -155.670.567.088.116 | 1,03E-58 |
| 'ADD1' | -225.677.541.536.211 | 1,03E-23 | 'RBBP9' | -18.516.772.530.429 | 1,27E-02 |
| 'TXNDC16' | -193.009.798.676.984 | 7,15E+07 | 'SLC23A2' | -151.396.173.182.002 | 8,37E+02 |
| 'NID2' | -27.872.052.224.362 | 6,03E-19 | 'GCN1' | -109.563.606.027.392 | 3,45E-62 |
| 'SF3B2' | -155.401.547.454.247 | 2,16E-01 | 'PXN' | -111.800.870.612.156 | 1,31E-44 |
| 'PIR' | -189.218.664.811.145 | 1,29E-08 | 'KIF16B' | -185.190.136.101.087 | 9,78E-02 |
| 'CNOT3' | -162.458.666.457.189 | 4,18E+06 | 'GANAB' | -142.238.637.905.831 | 0.0 |
| 'GNA11' | -179.293.923.241.954 | 2,38E+04 | 'GMIP' | -108.551.807.118.606 | 1,33E+06 |
| 'ASAP3' | -298.935.275.580.049 | 5,28E+06 | 'RBM41' | -138.827.058.971.606 | 8,34E-01 |
| 'EDEM2' | -250.073.124.767.613 | 1,10E-14 | 'ZBTB25' | -124.020.369.745.291 | 2,84E+07 |
| 'DNMT3B' | -235.078.295.755.955 | 2,65E+01 | 'NECAP1' | -1.211.888.294.546 | 1,23E+02 |
| 'TPX2' | -16.390.595.322.659 | 1,89E-13 | 'DHX32' | -150.846.436.324.711 | 7,00E-19 |
| 'PDRG1' | -166.617.885.909.691 | 5,81E+08 | 'RCOR1' | -181.325.738.049.741 | 1,82E-60 |
| 'EPB41L1' | -256.812.448.948.208 | 3,00E-21 | 'GPATCH2L' | -164.833.429.489.388 | 1,81E-10 |
| 'ANKRD10' | -151.800.407.823.003 | 6,28E+08 | 'SPTLC1' | -146.988.597.627.446 | 3,46E-36 |
| 'ATRN' | -202.236.781.302.845 | 4,91E+01 | 'PAPOLA' | -176.480.432.067.934 | 1,26E-234 |
| 'SMOX' | -254.553.235.589.262 | 9,46E-43 | 'ICAM1' | -112.896.832.721.945 | 2,39E+05 |
| 'NSFL1C' | -165.055.084.234.873 | 9,38E-06 | 'IRAK3' | -208.453.351.021.167 | 1,05E+05 |
| 'SLC4A11' | -209.894.184.969.364 | 1,03E+07 | 'P3H2' | -103.247.554.057.451 | 3,42E+00 |
| 'MAVS' | -250.580.296.320.203 | 7,04E-32 | 'ZNF268' | -113.302.541.863.078 | 7,47E+07 |
| 'LZTS3' | -297.124.100.701.858 | 1,21E+06 | 'GOLGA3' | -139.027.906.325.275 | 4,35E-35 |
| 'XRN2' | -146.101.637.600.124 | 5,34E+09 | 'PDPR' | -161.183.820.671.255 | 5,39E-09 |
| 'KIZ' | -208.655.003.195.643 | 1,76E+05 | 'AARS1' | -150.371.218.019.799 | 3,83E-211 |
| 'SLC23A2' | -191.125.578.816.992 | 2,13E+09 | 'GLG1' | -176.151.422.808.729 | 4,98E-148 |
| 'SLC8B1' | -173.418.850.949.563 | 1,26E+07 | 'KIF4A' | -128.967.368.895.201 | 4,92E-20 |
| 'TMEM230' | -162.627.836.983.339 | 1,14E+06 | 'TNRC6A' | -162.753.388.447.279 | 8,71E-16 |
| 'OASI' | -181.006.420.931.559 | 4,84E+02 | 'PITPNM2' | -122.933.848.694.931 | 6,07E+00 |
| 'GCN1' | -179.626.521.064.116 | 2,58E-26 | 'EXOC1' | -12.829.339.632.715 | 9,50E+02 |
| 'PXN' | -212.515.938.857.314 | 4,08E-73 | 'RBM27' | -147.709.743.506.194 | 8,48E-18 |
| 'KIF16B' | -232.192.809.488.736 | 7,65E+04 | 'OSBPL8' | -239.643.837.251.764 | 1,89E-105 |
| 'BRAP' | -190.046.432.644.909 | 1,85E+06 | 'NRCAM' | -253.461.252.568.294 | 8,46E-143 |
| 'ERP29' | -148.653.122.511.205 | 2,10E+05 | 'LAMB1' | -123.370.464.850.307 | 1,60E-76 |
| 'IGBP1' | -154.421.615.837.785 | 1,38E+09 | 'DLD' | -154.193.392.338.693 | 4,16E-92 |
| 'FXYD5' | -147.758.639.194.762 | 8,01E+06 | 'WDR7' | -278.549.548.809.386 | 2,81E-13 |
| 'CDIPI' | -195.217.147.490.938 | 2,20E+05 | 'CMTM6' | -204.352.198.622.716 | 7,65E-74 |
| 'GANAB' | -295.371.904.178.881 | 0.0 | 'ITGA6' | -196.246.028.342.656 | 8,24E-82 |
| 'RBM41' | -192.521.235.086.573 | 4,46E+03 | 'RAPGEF4' | -212.711.191.790.334 | 2,21E+08 |
| 'DDX24' | -150.143.551.373.211 | 6,65E+06 | 'MAP3K20' | -192.729.680.627.036 | 1,38E-58 |
| 'DHX32' | -243.926.283.637.919 | 7,17E-22 | 'SEL1L3' | -17.843.204.512.435 | 1,69E-136 |
| 'GPATCH2L' | -206.124.718.882.654 | 8,08E-08 | 'CDV3' | -138.919.879.072.337 | 1,14E-99 |
| 'SPTLC1' | -173.495.246.411.042 | 6,54E-01 | 'PITPNM3' | -111.612.987.295.737 | 2,43E+05 |
| 'ICAM1' | -292.643.078.200.416 | 1,97E-54 | 'G2E3' | -15.448.557.397.658 | 1,49E-09 |
| 'STRN4' | -160.243.479.954.826 | 5,11E+07 | 'HECTD1' | -23.861.248.073.636 | 4,97E-221 |
| 'MUL1' | -225.463.996.509.156 | 9,93E-05 | 'SUPT16H' | -165.902.916.837.648 | 4,43E-257 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'DNAJB11' | -234.338.980.983.699 | 1,41E-88 | 'TRPM7' | -232.057.915.131.934 | 1,59E-67 |
| 'P3H2' | -171.718.298.197.567 | 1,18E+07 | 'WDR76' | -127.139.787.876.842 | 1,19E+05 |
| 'RAB11FIP3' | -177.282.251.609.817 | 8,17E+08 | 'AGO1' | -165.711.228.647.699 | 6,26E-24 |
| 'GOLGA3' | -199.236.483.883.091 | 7,03E-20 | 'CLSPN' | -189.606.762.631.398 | 3,70E-73 |
| 'MCOLN1' | -226.862.226.436.908 | 6,34E-12 | 'RFFL' | -126.012.281.041.389 | 6,98E+02 |
| 'USP48' | -187.696.852.833.865 | 1,46E-03 | 'DPYSL2' | -144.628.318.632.677 | 4,30E-25 |
| 'PDPR' | -227.911.501.134.839 | 2,35E-08 | 'TGFB2' | -143.825.221.285.459 | 4,68E+05 |
| 'AARS1' | -372.990.514.560.613 | 0.0 | 'NUP50' | -172.492.240.334.044 | 2,44E-102 |
| 'GLG1' | -317.047.860.660.678 | 0.0 | 'SEC22C' | -102.740.043.725.191 | 1,95E+06 |
| 'KIF4A' | -206.039.931.533.469 | 8,20E-15 | 'CDC6' | -143.605.251.236.652 | 1,23E-86 |
| 'PITPNM2' | -191.857.240.065.615 | 2,14E+07 | 'UPRT' | -127.064.758.994.367 | 3,97E+08 |
| 'EXOC1' | -25.401.082.649.369 | 3,38E+05 | 'CDC23' | -107.268.445.390.148 | 1,41E+05 |
| 'DTX2' | -177.372.414.417.632 | 5,87E+08 | 'CBX5' | -158.957.572.209.916 | 7,90E-141 |
| 'NRCAM' | -195.476.144.522.764 | 4,44E-15 | 'SUCC' | -181.231.264.185.357 | 1,09E-14 |
| 'LAMB1' | -250.967.910.219.247 | 2,96E-165 | 'MSH2' | -172.711.488.469.421 | 1,00E-82 |
| 'DLLD' | -159.602.980.462.399 | 3,21E+04 | 'MAP3K1' | -166.923.141.761.876 | 6,69E-05 |
| 'RAPGEF4' | -288.101.196.378.291 | 1,19E+05 | 'ARCN1' | -170.337.434.574.761 | 7,79E-171 |
| 'SEL1L3' | -259.693.514.238.723 | 2,24E-134 | 'EPB41L4B' | -115.859.191.063.473 | 5,13E+00 |
| 'NLRP1' | -216.175.165.494.179 | 4,32E-14 | 'TMEM38B' | -128.598.557.378.544 | 2,63E-03 |
| 'PITPNM3' | -192.394.575.978.825 | 1,27E+04 | 'PSMD5' | -151.762.649.680.731 | 1,61E-62 |
| 'ZC3HC1' | -172.027.846.523.333 | 3,04E+08 | 'NUP188' | -163.391.952.629.508 | 2,60E-223 |
| 'TMEM101' | -187.656.605.875.172 | 1,24E+08 | 'BTAF1' | -202.783.420.819.673 | 9,64E-42 |
| 'PSME1' | -19.340.227.693.204 | 4,37E+04 | 'IKZF5' | -103.580.072.142.785 | 1,57E+09 |
| 'PPP2R3C' | -169.523.569.693.855 | 1,41E+08 | 'SORBS1' | -23.743.955.147.815 | 5,46E+02 |
| 'RNF31' | -256.379.117.306.354 | 4,02E+00 | 'WAC' | -122.875.492.355.999 | 3,39E-26 |
| 'SCFD1' | -1.634.387.717.734 | 8,23E+04 | 'HIVEP1' | -160.665.757.182.047 | 1,57E-09 |
| 'HECTD1' | -189.247.740.946.642 | 1,36E-21 | 'FKBP5' | -1.347.845.469.262 | 4,43E-25 |
| 'SUPT16H' | -162.141.914.787.604 | 7,01E-05 | 'SRPK1' | -116.928.108.487.689 | 9,14E-32 |
| 'TOX4' | -2.0 | 6,85E-17 | 'BRPF3' | -141.895.254.928.223 | 8,90E-04 |
| 'TINF2' | -197.982.211.806.237 | 2,29E-02 | 'CDC5L' | -142.338.337.869.334 | 4,12E-39 |
| 'TRPM7' | -173.696.559.416.621 | 6,69E+01 | 'ITPR3' | -102.441.736.497.925 | 2,58E-23 |
| 'TYRO3' | -172.897.280.341.268 | 6,60E+08 | 'DSP' | -23.745.609.519.746 | 4,73E-162 |
| 'PHGDH' | -303.511.543.254.474 | 0.0 | 'SIRT1' | -110.535.300.014.623 | 2,11E-02 |
| 'RFFL' | -166.530.460.903.876 | 9,40E+08 | 'JAK2' | -179.701.297.783.615 | 5,07E+02 |
| 'DPYSL2' | -224.033.490.413.873 | 1,07E-27 | 'ABL1' | -115.192.643.386.104 | 5,09E-19 |
| 'NUP50' | -179.156.603.625.347 | 9,66E-28 | 'CDC7' | -128.736.373.519.553 | 1,11E+01 |
| 'HDAC6' | -173.170.986.871.471 | 1,61E+09 | 'SCD' | -20.129.224.987.928 | 0.0 |
| 'CDC6' | -25.930.963.587.517 | 4,53E-142 | 'ABLIM1' | -24.424.508.562.534 | 4,53E-122 |
| 'UPRT' | -213.955.135.239.879 | 7,73E+07 | 'ERMP1' | -224.929.387.847.316 | 1,85E-192 |
| 'CDC23' | -198.423.268.414.168 | 1,63E+07 | 'NRP1' | -146.899.648.267.283 | 8,63E+06 |
| 'MSH2' | -199.801.144.690.655 | 2,91E-10 | 'PALMD' | -107.179.068.306.801 | 4,07E+07 |
| 'ARCN1' | -169.975.366.789.235 | 5,29E-26 | 'WASHC2A' | -103.442.634.481.799 | 4,53E-06 |
| 'PSMD5' | -147.769.382.503.003 | 7,30E+08 | 'HNRNPM' | -100.864.261.488.061 | 7,07E-57 |
| 'PTGSI' | -325.633.975.325.979 | 3,07E+08 | 'MTAP' | -113.608.939.781.759 | 9,80E-07 |
| 'NUP188' | -257.458.335.494.116 | 2,87E-130 | 'CRKL' | -107.289.252.068.202 | 6,60E-14 |
| 'NANS' | -19.098.574.614.064 | 5,33E-09 | 'BCL2L13' | -102.350.483.794.549 | 2,67E-03 |
| 'TBC1D2' | -249.121.175.600.309 | 8,54E-63 | 'CABIN1' | -122.753.572.461.241 | 8,52E-08 |
| 'CWF19L1' | -184.181.833.162.583 | 3,03E+07 | 'SPECC1L' | -198.641.093.525.205 | 2,36E-56 |
| 'BTAF1' | -24.038.346.549.687 | 1,96E-20 | 'MAPK1' | -176.598.251.019.056 | 2,05E-160 |
| 'SORBS1' | -193.567.901.903.314 | 1,29E+09 | 'GRK3' | -258.496.250.072.116 | 6,82E+07 |
| 'IL11' | -297.575.245.375.332 | 1,42E-09 | 'PLA2G3' | -187.101.355.927.992 | 4,41E+06 |
| 'WAC' | -143.085.029.431.543 | 9,32E+08 | 'HIRA' | -128.682.785.270.128 | 5,17E-24 |
| 'BRPF3' | -220.391.300.072.879 | 3,41E-17 | 'HPS4' | -118.903.382.439.002 | 1,22E+05 |
| 'EFHC1' | -227.237.227.041.313 | 1,84E+04 | 'MICALL1' | -12.844.533.894.687 | 5,52E-01 |
| 'CDC5L' | -170.137.199.283.647 | 1,43E+02 | 'CCDC134' | -138.605.843.230.708 | 7,39E+01 |
| 'ITPR3' | -178.764.141.448.333 | 2,74E-27 | 'TTC28' | -178.579.635.669.851 | 4,65E-15 |
| 'DSP' | -234.761.761.530.795 | 4,83E-72 | 'KDEL3' | -115.285.148.808.337 | 1,07E+02 |
| 'HNRNPH3' | -102.250.739.940.957 | 5,78E+08 | 'DDX17' | -138.962.431.943.766 | 1,27E-139 |
| 'ABL1' | -174.282.889.208.442 | 6,43E-05 | 'TCF20' | -139.117.577.910.054 | 9,23E-27 |
| 'SH3GLB1' | -162.223.337.807.493 | 2,36E+05 | 'FBXO7' | -127.600.776.258.986 | 3,37E-66 |
| 'ERMP1' | -194.067.154.910.806 | 1,21E-24 | 'GTPBP1' | -100.998.408.857.262 | 1,02E+01 |
| 'NRP1' | -253.172.047.944.418 | 2,64E+04 | 'APIB1' | -129.193.116.623.268 | 1,49E-42 |
| 'WASHC2A' | -222.069.729.903.841 | 9,71E-34 | 'HMGXB4' | -139.029.542.519.355 | 1,84E-05 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| 'MZFI' | -21.977.771.220.822 | 6,33E+01 | 'HMOXI' | -135.024.737.928.207 | 8,51E-172 |
| 'MYO9B' | -182.243.620.546.163 | 4,93E-06 | 'PDGFB' | -172.582.503.656.101 | 2,88E+04 |
| 'FBXL19' | -215.442.866.511.914 | 7,54E+02 | 'RBFOX2' | -132.646.762.072.683 | 3,77E-34 |
| 'HNRNPM' | -156.917.217.482.207 | 3,02E-05 | 'MTMR3' | -155.458.885.167.764 | 4,21E-14 |
| 'CEPI70B' | -208.406.426.478.847 | 4,99E-15 | 'MIEF1' | -140.889.930.465.768 | 1,46E-35 |
| 'ARVCF' | -262.935.662.007.961 | 9,25E+09 | 'MYH9' | -149.607.482.456.834 | 1,35E-256 |
| 'MED15' | -20.160.598.508.961 | 1,56E-07 | 'FOXRED2' | -152.077.832.235.647 | 8,95E-61 |
| 'CRKL' | -158.373.048.097.003 | 3,63E+04 | 'TNRC6B' | -229.504.480.073.641 | 2,52E-79 |
| 'LZTRI' | -17.463.730.474.219 | 3,39E+07 | 'EP300' | -209.498.314.518.852 | 4,63E-129 |
| 'DERL3' | -323.840.473.932.508 | 3,08E+06 | 'ZC3H7B' | -118.003.502.908.715 | 1,80E-14 |
| 'BCL2L13' | -181.204.107.572.743 | 1,19E-04 | 'CERK' | -160.866.233.620.008 | 5,52E-23 |
| 'CABIN1' | -200.412.395.242.473 | 4,56E-02 | 'ZBED4' | -183.432.196.965.787 | 9,16E-25 |
| 'TBC1D10A' | -222.274.836.710.828 | 5,31E-07 | 'ABHD4' | -126.532.016.555.285 | 1,34E-30 |
| 'SEC14L2' | -247.031.993.478.003 | 2,67E+09 | 'SOS2' | -230.179.044.931.629 | 4,90E-24 |
| 'SPECC1L' | -210.776.852.537.974 | 3,53E-15 | 'CDKLI' | -14.358.559.707.864 | 7,59E+03 |
| 'PPIL2' | -232.589.336.089.498 | 5,35E-17 | 'NIN' | -206.477.025.539.024 | 3,30E-37 |
| 'MAPK1' | -15.346.008.474.037 | 1,56E+00 | 'GNPNATI' | -158.706.325.834.155 | 1,94E-82 |
| 'PPM1F' | -162.350.088.679.931 | 2,04E+07 | 'DDHD1' | -232.354.819.055.552 | 2,84E-54 |
| 'TOP3B' | -190.736.902.208.974 | 5,92E+03 | 'ATP6V1D' | -116.146.342.269.412 | 1,02E-13 |
| 'GGA1' | -166.251.564.500.632 | 1,72E+08 | 'TMED8' | -23.964.218.211.115 | 5,54E-36 |
| 'PATZ1' | -169.853.600.767.235 | 3,32E+09 | 'DAAMI' | -212.513.707.969.547 | 1,75E-51 |
| 'TRIOBP' | -179.171.579.828.001 | 7,63E+02 | 'SPTLC2' | -103.415.701.073.206 | 9,02E+02 |
| 'TFIP11' | -177.664.929.563.869 | 4,08E+04 | 'HIF1A' | -217.722.785.592.679 | 0.0 |
| 'EIF3L' | -202.228.455.740.672 | 2,63E-78 | 'SUSD6' | -123.446.525.363.702 | 4,44E+07 |
| 'MICALL1' | -288.829.337.673.119 | 1,41E-63 | 'EIF5' | -125.449.257.136.679 | 1,47E-122 |
| 'CCDC134' | -192.077.330.884.943 | 9,54E+06 | 'DICER1' | -281.899.388.907.077 | 1,18E-126 |
| 'TTC28' | -219.885.877.968.714 | 5,45E-06 | 'ZC3H14' | -136.318.838.610.179 | 7,73E-29 |
| 'DDX17' | -24.074.505.577.879 | 2,76E-215 | 'PCNX1' | -138.922.831.292.924 | 1,48E-15 |
| 'CBY1' | -245.354.706.238.544 | 8,74E+01 | 'RPS6KAS' | -173.696.559.416.621 | 4,39E+00 |
| 'XBPI1' | -274.262.446.190.008 | 8,36E-188 | 'PPP4R3A' | -150.922.577.420.905 | 2,00E-69 |
| 'RTCB' | -165.834.300.630.814 | 5,05E+03 | 'TRIP11' | -161.257.473.192.902 | 1,28E-02 |
| 'JOSD1' | -178.940.327.972.588 | 5,59E-29 | 'ARHGAP5' | -246.351.023.148.979 | 1,48E-119 |
| 'FBXO7' | -189.357.624.232.764 | 2,99E-36 | 'CHD8' | -12.699.151.287.172 | 2,30E-34 |
| 'GTPBP1' | -2.139.208.981.229 | 1,29E-11 | 'BRMS1L' | -106.711.419.585.854 | 7,52E+08 |
| 'POLDIP3' | -180.596.714.261.743 | 5,37E-01 | 'SEC23A' | -182.629.648.571.106 | 3,65E-101 |
| 'SBF1' | -193.171.264.283.194 | 2,12E-24 | 'TRPC4AP' | -122.749.520.654.358 | 2,82E-25 |
| 'SUN2' | -268.495.447.064.367 | 2,61E-61 | 'PYGB' | -115.066.664.588.224 | 1,52E-01 |
| 'CYB5R3' | -138.126.286.609.771 | 5,67E+08 | 'ZMYND8' | -123.349.013.021.978 | 1,77E+02 |
| 'PACSIN2' | -184.821.768.779.968 | 5,90E-02 | 'STK4' | -196.347.412.397.489 | 9,76E-61 |
| 'APIB1' | -216.096.810.767.342 | 2,61E-23 | 'SALL4' | -140.439.025.507.934 | 5,02E+06 |
| 'TOM1' | -232.192.809.488.736 | 4,68E-05 | 'ADNP' | -169.941.585.584.981 | 8,27E-89 |
| 'HMOXI' | -41.177.194.849.783 | 0.0 | 'DNAJC5' | -117.619.114.588.604 | 6,21E-04 |
| 'ARSA' | -217.517.117.100.827 | 3,99E+01 | 'DIDO1' | -172.691.192.950.228 | 9,97E-79 |
| 'RBFOX2' | -141.069.202.900.288 | 4,09E+08 | 'RNF24' | -158.924.985.912.425 | 4,36E+01 |
| 'TABI' | -21.583.103.725.396 | 2,87E+04 | 'TRIB3' | -132.553.033.156.756 | 1,58E-23 |
| 'ASCC2' | -154.086.626.395.591 | 3,56E+08 | 'RASSF2' | -217.856.391.971.619 | 1,13E-07 |
| 'MTMR3' | -254.998.636.247.818 | 4,50E-22 | 'SLC52A3' | -195.041.797.114.944 | 6,63E+07 |
| 'MIEF1' | -145.077.715.332.676 | 6,67E+09 | 'CDS2' | -102.595.922.706.268 | 8,36E+05 |
| 'APOL1' | -333.985.000.288.463 | 3,67E+08 | 'SEC23B' | -119.648.321.292.519 | 5,28E-10 |
| 'MYH9' | -198.970.112.194.493 | 6,71E-93 | 'FERMT1' | -209.970.990.156.162 | 1,11E-61 |
| 'TNRC6B' | -194.147.798.219.543 | 1,72E-03 | 'TM9SF4' | -120.235.100.544.268 | 1,75E-18 |
| 'SGSM3' | -160.422.440.288.179 | 2,77E+09 | 'POFUT1' | -174.401.050.895.779 | 1,35E-91 |
| 'KIAA0930' | -137.963.216.314.764 | 1,65E+07 | 'SAMHD1' | -147.878.992.051.018 | 6,19E-08 |
| 'EP300' | -22.230.614.197.444 | 3,25E-36 | 'KIF3B' | -174.137.847.297.768 | 1,51E-60 |
| 'L3MBTL2' | -168.650.052.718.322 | 7,33E+07 | 'JAG1' | -106.664.903.543.507 | 9,36E+03 |
| 'RANGAPI' | -165.824.073.319.107 | 1,16E-14 | 'TTI1' | -132.260.685.050.604 | 3,99E-11 |
| 'ACO2' | -163.521.875.774.967 | 1,12E+05 | 'RPRD1B' | -187.599.336.004.513 | 3,69E-35 |
| 'PMM1' | -215.943.262.762.467 | 8,23E+05 | 'APMAP' | -105.086.813.599.686 | 1,41E-06 |
| 'CERK' | -179.962.962.894.838 | 1,68E+06 | 'ADNP2' | -201.667.874.114.663 | 5,89E-36 |
| 'BRD1' | -213.653.883.294.777 | 2,33E+01 | 'USP14' | -121.703.697.886.254 | 1,70E-28 |
| 'ZBED4' | -19.238.283.195.146 | 4,23E+06 | 'METTL4' | -132.722.887.871.067 | 1,95E+04 |
| 'ABHD4' | -303.736.685.246.448 | 3,01E-141 | 'LPIN2' | -13.890.422.907.459 | 7,01E-07 |
| 'KHNYN' | -276.124.622.936.922 | 1,80E-19 | 'SMCHD1' | -186.739.250.484.344 | 7,37E-52 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'PRMT5' | -157.424.648.635.023 | 4,26E-01 | 'CEP192' | -169.671.085.837.361 | 5,55E-07 |
| 'SOS2' | -236.466.397.676.372 | 9,55E-10 | 'RNMT' | -154.308.954.768.421 | 4,82E-13 |
| 'PYGL' | -239.942.430.927.302 | 3,49E-73 | 'ANKRD12' | -213.508.762.303.318 | 1,24E-33 |
| 'PSMCG6' | -145.584.029.842.784 | 1,35E+08 | 'MIB1' | -290.157.026.367.525 | 2,22E-116 |
| 'CNHI1' | -139.257.994.576.027 | 3,89E+08 | 'RBBP8' | -13.450.645.936.853 | 4,35E-13 |
| 'CGRRF1' | -181.713.594.285.019 | 4,16E+08 | 'RIOK3' | -102.626.565.469.381 | 2,60E+05 |
| 'ATP6VID' | -201.077.983.875.324 | 3,66E-20 | 'STS' | -204.762.886.295.775 | 8,02E-41 |
| 'PLEK2' | -17.978.321.479.391 | 1,37E+03 | 'TBLIX' | -146.570.330.670.966 | 8,26E-38 |
| 'GSTZ1' | -199.291.057.521.368 | 1,95E+07 | 'POLA1' | -173.955.338.865.536 | 8,48E-68 |
| 'TMED8' | -158.973.964.098.303 | 5,87E+08 | 'MIDI1' | -135.529.291.368.578 | 1,89E-01 |
| 'SPTLC2' | -150.811.442.187.814 | 2,93E+08 | 'PRPS2' | -128.452.536.048.669 | 2,77E-19 |
| 'ALKBH1' | -168.574.027.081.103 | 6,25E+08 | 'MOSPD1' | -158.978.757.224.514 | 1,99E-06 |
| 'SNWI' | -181.012.135.634.898 | 6,51E-05 | 'AMMECRI' | -217.208.958.555.564 | 8,21E-32 |
| 'DHRS7' | -230.748.038.432.131 | 2,95E-24 | 'XIAP' | -228.995.570.514.908 | 1,35E-39 |
| 'HIF1A' | -225.703.903.397.626 | 6,04E-165 | 'STAG2' | -251.673.442.661.018 | 5,28E-291 |
| 'SUSD6' | -23.890.422.907.459 | 8,52E+04 | 'ATP11C' | -247.817.551.356.983 | 4,95E-257 |
| 'EIF5' | -169.117.936.731.783 | 1,72E-59 | 'PLS3' | -178.487.820.583.673 | 0.0 |
| 'PCNX1' | -174.901.515.700.427 | 1,37E+02 | 'ELF4' | -172.713.610.711.767 | 7,50E-56 |
| 'PSMC1' | -137.949.338.242.118 | 5,35E+09 | 'FMR1' | -143.365.317.744.619 | 2,57E-33 |
| 'PPP4R3A' | -140.318.507.719.043 | 1,26E+08 | 'SCML2' | -161.122.815.541.496 | 2,42E+01 |
| 'ACIN1' | -194.719.613.070.115 | 4,85E-40 | 'MAGT1' | -192.978.200.338.852 | 3,26E-73 |
| 'TRIP11' | -230.654.506.218.798 | 1,91E-04 | 'CD99L2' | -134.438.294.571.506 | 3,36E+07 |
| 'ARHGAP5' | -160.967.425.421.791 | 1,16E+03 | 'EEA1' | -25.376.567.859.428 | 9,38E-50 |
| 'SRP54' | -21.314.717.830.292 | 3,29E-24 | 'RP2' | -129.735.447.901.767 | 5,58E+01 |
| 'CHD8' | -183.588.982.670.738 | 1,12E-05 | 'JADE3' | -183.344.184.965.609 | 1,66E-40 |
| 'PCK2' | -415.488.560.197.817 | 4,46E-236 | 'SYTL4' | -134.694.341.134.916 | 5,63E-03 |
| 'DCAF11' | -171.455.540.812.825 | 8,10E+06 | 'CENPI' | -134.288.771.352.301 | 3,07E-04 |
| 'TM9SF1' | -278.987.132.584.668 | 1,23E-79 | 'ARMCX3' | -105.106.048.892.417 | 5,64E+02 |
| 'SEC23A' | -160.726.116.782.993 | 1,34E-07 | 'NALCN' | -121.938.053.080.434 | 7,48E+07 |
| 'GMPR2' | -203.922.130.979.772 | 3,75E-03 | 'NDFIP2' | -128.470.931.503.024 | 2,82E-14 |
| 'PCIF1' | -176.553.474.636.298 | 5,69E+08 | 'FNDC3A' | -229.593.288.635.442 | 1,04E-88 |
| 'GSS' | -173.318.395.362.378 | 1,60E+03 | 'DNAJC3' | -225.698.173.571.154 | 9,29E-58 |
| 'TRPC4AP' | -275.153.406.705.366 | 1,19E-85 | 'UGGT2' | -162.369.489.520.987 | 5,09E-02 |
| 'PYGB' | -266.464.393.184.696 | 9,38E-44 | 'ARHGEF7' | -130.893.075.435.849 | 2,18E-12 |
| 'ABHD12' | -176.720.598.320.308 | 2,41E+07 | 'PARP4' | -220.116.451.397.442 | 9,37E-114 |
| 'UQCC1' | -214.240.232.316.277 | 1,51E+00 | 'SLC25A15' | -109.779.381.394.796 | 2,49E+07 |
| 'ZMYND8' | -180.593.284.698.841 | 3,43E+08 | 'KPNA3' | -166.721.794.146.287 | 4,56E-52 |
| 'NDRG3' | -165.207.669.657.969 | 1,67E+07 | 'VWA8' | -134.429.590.791.582 | 9,09E+05 |
| 'PABPC1L' | -185.069.605.615.591 | 1,10E+08 | 'DGKH' | -246.933.347.659.398 | 5,17E-46 |
| 'STK4' | -159.518.234.303.904 | 2,13E+07 | 'KATNAL1' | -171.588.199.287.133 | 7,79E-12 |
| 'CSTF1' | -160.032.213.673.077 | 2,19E+08 | 'ZNF629' | -132.650.082.467.719 | 2,69E+06 |
| 'TPD52L2' | -192.099.926.269.778 | 7,00E-13 | 'PHKB' | -156.877.046.721.857 | 6,26E-33 |
| 'DNAJC5' | -205.045.332.625.292 | 3,46E-09 | 'NFAT5' | -225.900.452.879.764 | 2,72E-69 |
| 'PRPF6' | -165.634.713.395.792 | 1,46E+08 | 'LONP2' | -165.484.032.531.314 | 1,71E-34 |
| 'MTG2' | -168.604.862.583.547 | 1,14E+07 | 'N4BP1' | -131.667.236.943.587 | 2,38E+03 |
| 'SLC04A1' | -313.915.290.510.385 | 0.0 | 'ARL2BP' | -116.836.178.204.472 | 1,72E-03 |
| 'DIDO1' | -199.811.041.879.878 | 1,74E-11 | 'CTCF' | -152.025.681.133.334 | 6,51E-57 |
| 'ARFGAP1' | -192.599.941.855.622 | 2,40E+00 | 'MMP15' | -11.441.225.703.108 | 1,29E+07 |
| 'PTK6' | -203.426.990.208.475 | 2,49E+06 | 'VAC14' | -126.248.281.147.001 | 6,13E-08 |
| 'GMEB2' | -180.983.591.156.136 | 5,42E+08 | 'SLC7A6' | -133.085.146.904.966 | 2,52E-51 |
| 'CDC25B' | -156.577.548.080.111 | 8,22E+00 | 'HSDL1' | -181.364.118.490.504 | 3,07E-25 |
| 'RNF24' | -348.582.930.870.191 | 6,87E-37 | 'ABCC1' | -120.559.326.737.706 | 5,70E-12 |
| 'TRIB3' | -345.637.829.465.974 | 6,41E-292 | 'NOMO3' | -121.295.648.528.707 | 1,28E+05 |
| 'SLC52A3' | -344.846.050.081.629 | 4,03E-03 | 'SLC7A5' | -119.970.309.266.358 | 1,71E-264 |
| 'CDS2' | -191.994.674.843.397 | 4,77E+04 | 'EEF2K' | -106.876.923.222.324 | 1,22E+06 |
| 'HM13' | -334.123.060.717.427 | 0.0 | 'UBFD1' | -136.578.238.447.679 | 4,11E-26 |
| 'SEC23B' | -259.323.011.670.476 | 3,68E-46 | 'EARS2' | -125.375.659.224.578 | 1,28E+02 |
| 'TM9SF4' | -251.480.142.930.376 | 1,92E-49 | 'GGA2' | -1.0 | 5,22E+04 |
| 'CRNKL1' | -177.204.805.332.165 | 3,95E+08 | 'USP31' | -161.360.254.876.506 | 4,35E-02 |
| 'SAMHD1' | -170.113.751.503.058 | 7,35E+08 | 'BFAR' | -120.173.618.359.537 | 1,62E-11 |
| 'MANBAL' | -170.083.180.811.249 | 7,23E+06 | 'RBL2' | -158.264.863.488.291 | 4,72E-09 |
| 'JAG1' | -159.441.663.049.645 | 1,18E+06 | 'NOMO1' | -150.097.936.331.303 | 2,19E-98 |
| 'CDK5RAP1' | -186.673.346.913.654 | 1,97E+06 | 'CCP110' | -222.594.148.841.752 | 1,37E-15 |

| | | | | | |
|-----------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'TTII' | -174.837.035.743.846 | 1,62E+07 | 'HERC1' | -145.998.961.324.525 | 1,11E-24 |
| 'ACOT8' | -207.895.134.139.482 | 2,62E+07 | 'TTC23' | -113.750.352.374.993 | 4,63E+06 |
| 'APMAP' | -207.490.480.901.389 | 5,72E-12 | 'TMEM87A' | -153.759.068.156.281 | 1,98E-33 |
| 'METTL4' | -260.630.740.311.951 | 1,88E-15 | 'ZNF106' | -25.938.772.255.289 | 9,10E-119 |
| 'LPIN2' | -263.488.772.605.284 | 8,59E-39 | 'CEP152' | -124.351.184.756.898 | 4,16E+06 |
| 'SMCHD1' | -187.884.471.281.543 | 5,14E-04 | 'TJPI' | -204.372.137.742.932 | 2,28E-51 |
| 'CEP192' | -2.0 | 1,46E+07 | 'DMXL2' | -270.295.971.011.961 | 5,65E-41 |
| 'POLI' | -244.846.050.081.629 | 3,97E+09 | 'SPG11' | -177.235.332.561.353 | 4,24E-10 |
| 'RIOK3' | -198.900.100.105.074 | 1,07E-11 | 'VPS18' | -146.988.597.627.446 | 7,56E-20 |
| 'TBLIX' | -14.132.200.122.597 | 2,52E+08 | 'BLOC1S6' | -19.018.196.060.611 | 9,77E-16 |
| 'GPR143' | -23.512.224.016.814 | 1,32E+08 | 'SGK3' | -185.022.157.166.946 | 2,73E+08 |
| 'POLAI' | -180.117.928.581.757 | 1,32E+02 | 'ZDHH2' | -151.879.557.675.541 | 1,10E-13 |
| 'MIDI' | -156.283.484.239.133 | 8,37E+08 | 'TRIM35' | -10.064.840.335.702 | 1,71E+09 |
| 'WDR13' | -207.482.317.675.689 | 1,40E-07 | 'RIPK2' | -1.043.136.503.378 | 2,63E+06 |
| 'SUV39H1' | -188.264.304.936.184 | 1,30E+07 | 'NBN' | -160.681.531.236.742 | 1,13E-45 |
| 'XIAP' | -195.071.909.722.878 | 4,62E-02 | 'BPNT2' | -129.645.740.737.124 | 1,61E-37 |
| 'STAG2' | -166.632.224.830.762 | 7,42E-08 | 'LAPTM4B' | -116.450.132.948.729 | 1,30E-135 |
| 'ATP11C' | -135.710.876.671.454 | 2,34E+08 | 'UBE2W' | -140.230.333.724.287 | 5,31E+01 |
| 'PLP2' | -168.020.793.692.485 | 5,86E-17 | 'POP1' | -123.359.062.794.131 | 4,72E-17 |
| 'PLS3' | -153.281.487.228.351 | 1,63E-02 | 'PLAT' | -165.711.228.647.699 | 4,27E+05 |
| 'ELF4' | -176.116.955.380.158 | 4,04E-01 | 'JPH1' | -115.503.078.614.262 | 3,71E+09 |
| 'RBBP7' | -144.745.897.697.122 | 1,06E+06 | 'GDAP1' | -106.817.150.264.158 | 5,36E+09 |
| 'SLC35A2' | -179.866.919.419.138 | 2,58E+04 | 'RAB2A' | -125.249.604.603.987 | 3,86E-40 |
| 'PGK1' | -268.519.220.282.756 | 0.0 | 'ARMC1' | -154.289.844.115.461 | 9,40E-21 |
| 'MAGT1' | -194.645.591.833.395 | 7,26E-34 | 'TRPS1' | -167.043.184.291.051 | 4,45E+04 |
| 'CD99L2' | -216.992.500.144.231 | 7,40E+06 | 'SPAG1' | -135.206.006.622.852 | 2,80E+01 |
| 'USP11' | -252.143.408.687.939 | 3,73E-34 | 'UBR5' | -204.771.066.114.292 | 2,04E-144 |
| 'TIMP1' | -158.118.580.997.567 | 2,20E-02 | 'SQLE' | -170.604.653.268.968 | 1,37E-269 |
| 'PORCN' | -285.244.281.158.614 | 5,90E+08 | 'ERI1' | -141.212.590.385.894 | 5,18E-18 |
| 'MAGED2' | -23.295.816.674.308 | 4,61E-13 | 'SLC39A14' | -185.411.605.595.997 | 1,95E-153 |
| 'SYTL4' | -231.483.867.010.104 | 1,90E-14 | 'MTMR9' | -194.911.883.099.782 | 1,85E-08 |
| 'CENPI' | -188.878.252.140.145 | 2,95E+06 | 'LEPROTL1' | -119.793.937.761.191 | 1,72E+04 |
| 'ARMCX3' | -290.497.339.261.423 | 2,59E-80 | 'ARHGEF10' | -136.500.905.825.839 | 2,43E-06 |
| 'NALCN' | -194.753.258.010.586 | 4,64E+08 | 'MCM4' | -140.348.812.991.043 | 7,37E-163 |
| 'FNDC3A' | -156.253.145.458.183 | 3,90E+04 | 'KCTD9' | -168.955.922.273.414 | 1,33E-41 |
| 'STK24' | -142.102.092.962.346 | 5,58E+07 | 'ASAH1' | -101.491.941.983.574 | 5,32E+04 |
| 'DNAJC3' | -194.419.701.305.771 | 6,80E-34 | 'BNIP3L' | -12.000.107.276.316 | 2,64E+06 |
| 'UGGT2' | -278.636.141.440.378 | 1,49E-15 | 'CLPTM1' | -100.163.942.635.925 | 2,94E-22 |
| 'ARHGEF7' | -226.149.224.102.539 | 7,27E-19 | 'ARHGEF18' | -16.337.686.784.958 | 7,29E-60 |
| 'PARP4' | -318.730.707.967.055 | 2,20E-138 | 'HNRNPUL1' | -116.546.738.627.162 | 1,08E-140 |
| 'SUPT20H' | -194.258.230.275.183 | 1,69E+04 | 'PTPRS' | -100.761.765.065.108 | 4,66E-04 |
| 'TSC22D1' | -154.805.731.016.892 | 9,29E-03 | 'MEGF8' | -125.779.775.746.765 | 2,07E+09 |
| 'MSLN' | -150.659.143.716.828 | 4,69E+09 | 'CARD8' | -140.880.554.556.733 | 3,70E+09 |
| 'MGRN1' | -213.326.653.086.346 | 8,88E-04 | 'AVL9' | -124.911.965.925.517 | 6,90E+04 |
| 'ZNF629' | -254.916.177.929.331 | 3,21E-02 | 'CDK6' | -271.488.866.139.474 | 0.0 |
| 'MAPK3' | -173.023.973.097.789 | 1,66E+08 | 'NAMPT' | -10.476.856.905.807 | 2,74E-24 |
| 'NUP93' | -163.205.106.751.111 | 1,32E+04 | 'ITGB8' | -251.387.940.265.967 | 5,11E-36 |
| 'LONP2' | -162.926.259.974.389 | 1,56E+08 | 'HBPI' | -123.303.504.529.695 | 1,74E+01 |
| 'N4BPI' | -241.226.041.460.827 | 3,40E-06 | 'SP4' | -15.992.467.267.274 | 2,08E+06 |
| 'CTCF' | -143.305.890.691.688 | 5,19E+07 | 'CBLL1' | -143.874.175.987.011 | 2,37E-10 |
| 'MMP15' | -21.926.450.779.424 | 6,25E-11 | 'MTPN' | -185.935.251.894.789 | 0.0 |
| 'SLC38A7' | -266.985.139.830.767 | 1,19E-26 | 'PALS2' | -105.395.110.792.669 | 5,16E+00 |
| 'VAC14' | -240.808.473.863.708 | 1,87E-14 | 'ZC3HAV1' | -17.843.400.496.255 | 6,88E-93 |
| 'COG4' | -187.865.691.487.957 | 1,32E-02 | 'TTC26' | -150.901.364.748.786 | 2,96E+05 |
| 'SLC7A6' | -166.285.318.023.209 | 4,78E+01 | 'OGDH' | -170.919.335.294.351 | 1,99E-92 |
| 'MON1B' | -222.125.956.298.151 | 4,08E-17 | 'CAV2' | -107.339.325.874.868 | 9,02E+05 |
| 'HSDL1' | -171.594.781.289.712 | 3,09E+07 | 'MET' | -272.698.150.559.358 | 0.0 |
| 'ABCC1' | -235.755.200.461.808 | 6,50E-27 | 'LMBR1' | -201.814.734.671.026 | 7,86E-06 |
| 'NOMO3' | -200.778.217.700.162 | 6,06E+06 | 'TSPAN12' | -102.824.947.680.417 | 6,49E+09 |
| 'LMF1' | -299.246.632.731.459 | 5,46E+05 | 'HOXA13' | -169.568.931.858.769 | 1,11E-02 |
| 'CLCN7' | -253.013.847.597.663 | 4,69E-107 | 'TAX1BP1' | -129.001.884.693.262 | 2,51E-31 |
| 'SLC7A5' | -165.115.826.999.745 | 1,29E-79 | 'GRB10' | -109.919.335.653.878 | 4,94E-01 |
| 'EEF2K' | -163.693.677.583.493 | 7,35E+09 | 'COBL' | -134.792.330.342.031 | 4,46E-01 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'PIEZO1' | -146.659.787.651.949 | 8,73E-03 | 'FKBP14' | -113.375.138.888.883 | 1,10E+08 |
| 'GGA2' | -236.279.147.047.559 | 8,10E-14 | 'PLEKHA8' | -110.744.628.989.376 | 9,37E+07 |
| 'DNAJA3' | -184.975.736.441.939 | 1,34E-10 | 'KIAA1217' | -126.303.440.583.379 | 7,01E-08 |
| 'BFAR' | -176.642.078.664.318 | 6,19E+01 | 'ZKSCANI' | -193.391.080.954.223 | 2,67E-40 |
| 'RBL2' | -222.571.277.962.806 | 1,03E-07 | 'WASL' | -195.539.791.260.831 | 5,39E-45 |
| 'CDIPT' | -169.166.950.851.336 | 1,02E+06 | 'USP42' | -150.710.518.018.993 | 1,55E-03 |
| 'BCKDK' | -151.937.415.909.358 | 5,16E+08 | 'C1GALT1' | -115.380.533.607.904 | 1,47E+08 |
| 'NOMO1' | -273.964.030.776.247 | 4,04E-152 | 'GLCCII' | -145.389.343.509.587 | 1,08E-05 |
| 'RNF40' | -175.517.630.109.165 | 4,58E+02 | 'CEP41' | -156.435.222.104.587 | 1,25E+04 |
| 'AAGAB' | -180.429.078.984.547 | 2,21E+01 | 'MEST' | -131.897.746.202.882 | 2,49E-36 |
| 'LACTB' | -247.533.800.954.666 | 5,00E-02 | 'AHR' | -169.984.067.277.032 | 1,11E-37 |
| 'HERC1' | -163.448.263.656.496 | 1,13E+06 | 'GLI3' | -192.891.690.193.852 | 1,05E+05 |
| 'TRIP4' | -204.758.945.851.826 | 5,66E+07 | 'URGCP' | -10.948.879.479.176 | 1,83E+07 |
| 'TTC23' | -216.485.401.189.489 | 3,25E+06 | 'TMEM248' | -100.274.165.014.944 | 5,43E-23 |
| 'CD276' | -158.940.254.172.238 | 3,88E-02 | 'PRKAG2' | -104.236.603.080.552 | 1,57E+08 |
| 'RPAP1' | -235.782.904.639.347 | 1,28E-03 | 'FKTN' | -209.953.567.355.091 | 4,16E-04 |
| 'TMEM87A' | -192.064.220.838.672 | 2,76E-05 | 'FSD1L' | -206.871.275.008.401 | 1,28E+05 |
| 'CEP152' | -212.480.645.573.628 | 2,52E+06 | 'CNTNAP3' | -228.401.521.826.999 | 3,16E-01 |
| 'TJPI' | -212.036.917.696.808 | 1,08E-18 | 'SPIN1' | -188.150.125.235.647 | 4,04E-121 |
| 'DMXL2' | -212.847.455.794.881 | 1,21E+02 | 'TMEM245' | -189.852.075.925.588 | 2,28E-123 |
| 'SPG11' | -308.862.489.934.046 | 4,97E-20 | 'MEGF9' | -269.603.099.645.095 | 5,93E-284 |
| 'VPS18' | -302.021.827.941.865 | 2,98E-39 | 'TRIM14' | -105.786.018.695.889 | 1,25E+06 |
| 'SGK3' | -214.809.184.388.509 | 4,03E+07 | 'CORO2A' | -134.999.201.330.524 | 2,46E-14 |
| 'BRF2' | -216.533.773.194.666 | 8,73E+06 | 'TGFBR1' | -25.902.959.450.242 | 6,06E-109 |
| 'TRIM35' | -223.551.334.306.989 | 9,09E+03 | 'SUSD1' | -10.578.809.160.805 | 3,06E+09 |
| 'ZFAND1' | -184.093.351.403.238 | 1,20E+01 | 'AKNA' | -132.992.088.564.089 | 3,24E+09 |
| 'INTS9' | -224.207.478.719.815 | 5,70E+07 | 'ENG' | -114.859.112.092.633 | 2,01E-25 |
| 'DECR1' | -249.098.635.251.214 | 6,14E+06 | 'TBC1D13' | -122.988.526.553.376 | 1,77E-14 |
| 'CALB1' | -363.363.634.745.685 | 3,85E-35 | 'RIC1' | -20.383.281.186.591 | 7,00E-35 |
| 'LAPTM4B' | -101.397.133.162.789 | 1,82E+08 | 'DOCK8' | -14.262.647.547.021 | 1,37E+08 |
| 'IKBKB' | -246.472.869.528.639 | 3,76E-18 | 'KANK1' | -148.069.925.863.326 | 4,72E-42 |
| 'PLAT' | -438.493.789.241.316 | 2,06E-101 | 'FUBP3' | -146.250.707.288.421 | 1,38E-53 |
| 'STK3' | -176.296.080.269.915 | 4,95E+08 | 'RGPI' | -132.192.809.488.736 | 4,74E-13 |
| 'RAB2A' | -139.713.782.747.028 | 2,23E+08 | 'MPDZ' | -157.835.976.589.691 | 1,02E+06 |
| 'EIF3E' | -156.543.395.911.188 | 4,62E-05 | 'DDX58' | -185.416.257.878.233 | 2,75E+09 |
| 'EMC2' | -19.719.856.238.304 | 9,41E+06 | 'GLIS3' | -106.438.561.897.747 | 4,45E+08 |
| 'NDRG1' | -35.851.257.661.591 | 0,0 | 'RAPGEF1' | -178.606.014.369.438 | 3,43E-98 |
| 'ZC2HC1A' | -209.432.738.254.815 | 5,38E+08 | 'SETX' | -198.403.325.159.493 | 4,74E-94 |
| 'TRPS1' | -214.383.577.257.365 | 1,03E+08 | 'RAB11FIP2' | -171.104.224.910.073 | 4,16E+03 |
| 'UBR5' | -205.253.485.918.553 | 2,12E-29 | 'ERLIN1' | -117.226.894.191.061 | 5,43E-02 |
| 'SH2D4A' | -158.148.612.544.656 | 6,37E+09 | 'EIF3A' | -152.378.247.215.117 | 1,70E-171 |
| 'SLC39A14' | -219.851.073.371.348 | 1,27E-133 | 'MAPK8' | -132.774.542.148.268 | 1,85E+04 |
| 'KLHDC4' | -180.397.228.266.295 | 2,47E+09 | 'SEC23IP' | -157.306.041.166.486 | 1,90E-16 |
| 'MCM4' | -138.933.865.373.809 | 4,02E+09 | 'ATE1' | -141.715.755.115.321 | 2,24E+00 |
| 'ASAH1' | -160.782.660.907.289 | 4,73E+08 | 'PLEKHA1' | -237.977.216.945.965 | 5,40E-41 |
| 'BNIP3L' | -290.541.014.905.389 | 9,91E-84 | 'UNC5B' | -108.073.127.211.286 | 9,39E+09 |
| 'MAN2B1' | -284.008.474.478.893 | 1,15E-14 | 'PPP3CB' | -130.781.052.982.014 | 1,31E-01 |
| 'NUCB1' | -234.150.363.322.412 | 4,87E-39 | 'CCSER2' | -142.033.179.894.836 | 6,92E-07 |
| 'GYS1' | -178.318.861.092.685 | 1,54E+07 | 'BMPRI1A' | -167.616.231.510.401 | 2,61E-11 |
| 'ECH1' | -146.603.257.637.694 | 8,07E+08 | 'MINPPI' | -121.864.028.647.534 | 2,42E+04 |
| 'CLPTM1' | -209.978.017.741.403 | 3,82E-36 | 'LIPA' | -152.168.832.587.044 | 1,66E-36 |
| 'ARHGEF18' | -239.409.816.158.648 | 9,70E-42 | 'TWNK' | -10.075.732.197.048 | 1,38E+04 |
| 'PPP1R13L' | -177.855.765.775.017 | 3,08E+05 | 'SFXN3' | -118.118.834.944.194 | 4,16E-05 |
| 'DOTIL' | -158.627.583.266.519 | 2,60E+08 | 'TNKS2' | -192.780.617.526.185 | 6,52E-29 |
| 'TBC1D17' | -177.499.163.045.654 | 3,56E+08 | 'GBF1' | -113.142.151.415.865 | 3,66E-15 |
| 'PTOVI' | -150.266.640.614.558 | 1,20E+09 | 'ARHGAP21' | -175.232.200.863.035 | 1,44E-67 |
| 'TNNT1' | -210.374.792.483.783 | 9,13E+08 | 'CPEB3' | -160.733.031.374.961 | 3,38E+06 |
| 'VRK3' | -213.993.026.114.448 | 6,90E+04 | 'ANKRD26' | -196.733.381.107.968 | 1,07E+01 |
| 'PPP6R1' | -154.229.188.447.513 | 2,13E+05 | 'ACBD5' | -139.041.371.231.002 | 4,84E-09 |
| 'ILVBL' | -175.915.583.380.027 | 4,53E+07 | 'LARP4B' | -154.329.817.411.827 | 2,58E-57 |
| 'SYDE1' | -245.456.586.346.548 | 1,27E-20 | 'EDRF1' | -1,0 | 1,14E+09 |
| 'CCNP' | -390.689.059.560.852 | 7,30E+08 | 'MTPAP' | -105.208.851.114.845 | 1,40E+07 |
| 'GPI' | -130.078.060.245.881 | 7,49E+08 | 'SH3PXD2A' | -157.797.607.040.505 | 6,34E-16 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'PLD3' | -297.622.603.138.373 | 1,80E-157 | 'PITRM1' | -106.049.086.682.516 | 6,53E-34 |
| 'PIAS4' | -192.326.055.671.629 | 1,58E+04 | 'DKK1' | -104.137.043.441.986 | 2,20E+07 |
| 'NUMBL' | -173.306.113.971.029 | 4,51E+09 | 'TASOR2' | -270.356.243.589.899 | 0.0 |
| 'SLCIA5' | -221.995.337.588.503 | 7,71E-216 | 'SMC3' | -177.654.010.170.705 | 3,50E-92 |
| 'FZRI1' | -172.358.656.436.501 | 3,54E+08 | 'SHOC2' | -198.787.644.091.751 | 5,20E-41 |
| 'TGFB1' | -166.619.251.975.283 | 7,64E+01 | 'TFAM' | -116.151.276.162.611 | 3,30E-09 |
| 'PLIN3' | -22.938.900.464.415 | 1,11E-48 | 'CCDC6' | -191.788.560.286.645 | 2,49E-158 |
| 'TYK2' | -162.318.182.295.165 | 3,59E+07 | 'CUL2' | -171.663.513.342.121 | 1,01E-27 |
| 'NAPA' | -187.728.688.256.362 | 1,32E+01 | 'ZMIZ1' | -171.215.451.717.494 | 1,00E-46 |
| 'RABAC1' | -234.853.833.558.985 | 7,34E-25 | 'TBC1D12' | -110.852.445.677.817 | 8,09E+09 |
| 'MEIS3' | -311.547.721.741.994 | 2,44E+09 | 'FBXL20' | -124.013.400.372.371 | 8,96E+07 |
| 'PTPRS' | -197.356.935.947.374 | 6,95E-17 | 'WNT3' | -166.742.466.091.313 | 2,53E+09 |
| 'MEGF8' | -233.604.920.313.201 | 1,55E+05 | 'MTMR4' | -139.305.068.583.947 | 3,37E-06 |
| 'KDELR1' | -157.594.562.736.372 | 7,96E+05 | 'TRIM37' | -125.206.328.801.279 | 1,67E-07 |
| 'CYTH2' | -185.854.407.132.319 | 2,73E+02 | 'DHX40' | -173.430.788.072.029 | 3,07E-57 |
| 'GRIN2D' | -215.324.626.029.568 | 1,84E+08 | 'KPNB1' | -136.104.246.831.402 | 0.0 |
| 'CARD8' | -250.026.533.614.587 | 2,99E+06 | 'RPS6KB1' | -128.564.397.756.259 | 9,87E-03 |
| 'PLPPR2' | -188.929.653.559.378 | 4,09E+09 | 'INTS2' | -127.871.602.806.606 | 3,37E+07 |
| 'MIER2' | -235.755.200.461.808 | 1,22E+06 | 'MED13' | -269.800.752.586.924 | 3,30E-157 |
| 'PPP2RIA' | -181.046.753.392.494 | 1,78E-37 | 'RAI1' | -127.500.704.749.987 | 2,16E-09 |
| 'DNASE2' | -269.904.603.420.638 | 1,25E-51 | 'CPD' | -279.382.793.112.188 | 3,82E-263 |
| 'ELL' | -174.416.109.557.041 | 1,36E+09 | 'CCDC47' | -137.246.970.350.715 | 6,63E-63 |
| 'CRTCI1' | -195.533.095.066.627 | 1,18E+09 | 'AKAP10' | -134.748.472.763.311 | 2,62E+01 |
| 'ETHE1' | -169.975.025.813.232 | 6,91E+09 | 'CYTH1' | -122.105.998.527.693 | 2,95E-13 |
| 'SMG9' | -182.230.526.352.358 | 1,57E+01 | 'LGALS3BP' | -120.249.286.389.874 | 6,36E+07 |
| 'AVL9' | -169.869.557.723.849 | 1,36E+09 | 'CNTNAPI' | -163.005.039.024.969 | 1,38E-09 |
| 'PMPCB' | -157.661.113.128.823 | 2,23E+07 | 'SMURF2' | -100.249.385.548.856 | 9,66E+07 |
| 'BET1' | -234.706.070.546.284 | 2,47E-19 | 'EFTUD2' | -139.367.351.306.872 | 1,85E-136 |
| 'NAMPT' | -179.496.601.009.455 | 3,43E-34 | 'SLC16A6' | -157.218.389.599.985 | 4,59E-27 |
| 'ITGB8' | -17.307.693.282.023 | 9,85E+07 | 'PRKAR1A' | -15.726.746.637.974 | 6,91E-121 |
| 'HBPI1' | -233.772.418.379.423 | 3,93E-33 | 'TMEM104' | -101.810.180.637.531 | 2,33E+07 |
| 'WDR91' | -218.511.140.525.699 | 3,09E+09 | 'TNFAIP1' | -105.814.404.235.398 | 5,45E-04 |
| 'ATP6V0A4' | -441.503.749.927.884 | 4,30E+01 | 'PMP22' | -105.464.421.605.221 | 1,21E+07 |
| 'TTC26' | -241.503.749.927.884 | 7,85E+06 | 'SUPT6H' | -140.538.254.538.489 | 2,73E-93 |
| 'OGDH' | -228.194.547.742.201 | 1,01E-22 | 'TMEM33' | -142.361.114.305.834 | 8,00E-40 |
| 'MET' | -147.160.834.745.448 | 3,76E+01 | 'SLAIN2' | -114.589.773.079.586 | 5,76E+03 |
| 'IQCE' | -19.311.381.418.552 | 2,10E+04 | 'DCUN1D4' | -164.990.123.242.148 | 4,35E-09 |
| 'TSPAN12' | -181.863.484.692.361 | 2,18E+08 | 'USP46' | -204.551.465.925.237 | 9,77E+04 |
| 'HIBADH' | -167.295.898.171.899 | 1,96E+08 | 'CRACD' | -160.678.061.092.685 | 1,53E-06 |
| 'TAX1BP1' | -250.397.122.769.913 | 1,01E-88 | 'NFKB1' | -152.550.865.051.091 | 4,60E-16 |
| 'GRB10' | -236.170.799.687.272 | 6,91E-62 | 'MANBA' | -110.433.665.981.474 | 1,06E+09 |
| 'COBL' | -170.043.971.814.109 | 7,12E+09 | 'ELF2' | -11.105.583.751.477 | 9,05E+06 |
| 'FKBP14' | -206.251.648.412.011 | 2,83E+00 | 'TBC1D9' | -157.337.452.644.594 | 4,94E-02 |
| 'PLEKHA8' | -167.347.267.054.082 | 1,11E+09 | 'INPP4B' | -140.296.466.697.827 | 2,35E+06 |
| 'GARS1' | -330.687.308.630.181 | 0.0 | 'GAB1' | -213.848.195.379.143 | 2,55E-06 |
| 'SKAP2' | -153.092.266.100.827 | 6,37E+08 | 'KLHL2' | -143.569.696.984.494 | 6,93E+01 |
| 'ZKSCAN1' | -18.093.940.673.312 | 1,24E+01 | 'CLCN3' | -213.595.515.221.318 | 4,86E-82 |
| 'EIF3B' | -14.708.452.643.986 | 2,97E-01 | 'AADAT' | -109.060.254.878.091 | 5,08E+08 |
| 'SNX8' | -188.549.830.161.168 | 3,89E+05 | 'GALNT7' | -221.132.875.483.909 | 5,01E-47 |
| 'TAF6' | -146.453.778.607.172 | 1,54E+09 | 'DHX15' | -139.944.815.860.276 | 5,88E-113 |
| 'WASL' | -160.443.236.491.938 | 7,70E+07 | 'SEPSECS' | -168.381.588.764.744 | 3,52E+07 |
| 'USP42' | -18.092.797.989.821 | 7,21E+09 | 'TRIM2' | -249.751.016.123.088 | 1,34E-19 |
| 'AGFG2' | -251.306.958.223.937 | 1,39E-10 | 'NSD2' | -111.039.241.707.461 | 1,97E-15 |
| 'PLOD3' | -217.641.699.253.606 | 3,99E-41 | 'SH3D19' | -170.853.718.583.969 | 2,88E-26 |
| 'CLDN15' | -190.689.059.560.852 | 1,53E+08 | 'STIM2' | -185.364.857.433.154 | 4,75E-20 |
| 'EZH2' | -155.069.259.863.641 | 1,56E+05 | 'RAPGEF2' | -181.706.504.700.306 | 3,52E-33 |
| 'AHR' | -186.434.490.064.243 | 1,32E-03 | 'SNX25' | -143.323.061.604.481 | 6,81E-02 |
| 'GLI3' | -171.566.619.236.575 | 5,69E+08 | 'KLF3' | -225.910.870.261.999 | 3,32E-64 |
| 'BLVRA' | -191.538.777.228.506 | 5,42E+08 | 'KLHL5' | -173.759.271.655.856 | 1,68E-51 |
| 'URGCP' | -256.268.105.334.515 | 1,20E-03 | 'NCAPG' | -10.650.135.300.037 | 1,26E-06 |
| 'YKT6' | -213.061.207.741.749 | 2,30E-28 | 'UGDH' | -112.666.836.173.555 | 6,25E-25 |
| 'TBL2' | -223.408.014.128.677 | 6,93E-19 | 'PPARGC1A' | -177.258.950.389.693 | 1,30E+08 |
| 'CLIP2' | -348.590.382.999.849 | 6,61E-30 | 'SC5D' | -158.213.195.160.296 | 1,06E-274 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'EIF4H' | -135.584.408.161.808 | 1,03E+06 | 'SIAE' | -12.844.533.894.687 | 4,82E+07 |
| 'SLC1A1' | -302.384.674.195.437 | 1,80E+07 | 'ATG2A' | -122.122.424.715.045 | 4,85E-01 |
| 'FSD1L' | -235.755.200.461.808 | 5,33E+06 | 'OSBP' | -147.023.837.359.388 | 1,14E-30 |
| 'CNTNAP3' | -241.201.814.412.303 | 1,13E+09 | 'KMT5B' | -102.333.250.383.062 | 5,45E+08 |
| 'TMEM245' | -161.286.849.729.104 | 1,14E+01 | 'PPP6R3' | -177.144.830.480.298 | 7,88E-48 |
| 'SEC61B' | -168.583.710.248.037 | 2,30E-04 | 'CPT1A' | -124.895.324.760.758 | 2,77E-12 |
| 'ECM2' | -39.870.609.442.925 | 2,98E-04 | 'PANX1' | -178.849.589.480.629 | 7,56E-17 |
| 'PTGR1' | -204.374.469.551.634 | 3,93E-104 | 'RNF141' | -121.653.375.322.063 | 9,57E-06 |
| 'SUSD1' | -204.541.045.968.995 | 3,13E+07 | 'EIF4G2' | -107.601.786.684.478 | 1,22E-251 |
| 'AKNA' | -369.229.654.483.248 | 2,57E-26 | 'BIRC2' | -202.917.441.338.339 | 3,85E-49 |
| 'TBC1D13' | -216.992.500.144.231 | 1,15E-15 | 'UBE4A' | -221.478.754.029.234 | 4,21E-112 |
| 'RIC1' | -222.818.638.511.142 | 7,47E-10 | 'DDX6' | -171.319.455.386.351 | 6,26E-79 |
| 'KDM4C' | -239.460.559.937.403 | 6,61E-07 | 'CBL' | -282.625.512.740.088 | 1,33E-128 |
| 'KANK1' | -189.698.485.263.536 | 2,29E-03 | 'HIPK3' | -232.001.597.394.359 | 1,48E-98 |
| 'CA9' | -465.558.548.235.683 | 1,26E-119 | 'FBXO3' | -180.622.825.660.332 | 3,56E-17 |
| 'FUBP3' | -154.088.628.864.697 | 4,53E+05 | 'PDHX' | -101.969.580.134.092 | 2,14E-03 |
| 'CREB3' | -194.231.014.891.569 | 9,56E-03 | 'MADD' | -109.320.057.283.544 | 1,67E-15 |
| 'RGPI' | -216.992.500.144.231 | 1,02E-19 | 'NUP98' | -144.729.105.576.509 | 4,21E-97 |
| 'MPDZ' | -286.653.285.799.238 | 2,98E-07 | 'HPSS' | -129.266.350.038.217 | 5,07E-13 |
| 'DDX58' | -288.394.864.947.043 | 3,13E-12 | 'GTF2H1' | -105.013.221.083.463 | 3,82E-06 |
| 'RAPGEF1' | -202.015.908.497.547 | 3,03E-23 | 'PPFIBP1' | -190.919.706.299.169 | 1,88E-37 |
| 'SETX' | -181.169.646.924.283 | 6,07E-13 | 'PRDM4' | -114.311.349.209.252 | 1,18E+02 |
| 'UBE2R2' | -147.473.405.556.991 | 8,09E+09 | 'CORO1C' | -134.482.849.699.744 | 6,14E-62 |
| 'HPS1' | -205.755.102.256.216 | 1,98E+07 | 'KCTD10' | -139.130.677.822.542 | 7,28E-24 |
| 'DNMBP' | -243.010.137.173.373 | 4,26E-09 | 'SLC11A2' | -154.777.758.038.751 | 1,65E-25 |
| 'EIF3A' | -163.289.697.778.486 | 4,31E-10 | 'MLEC' | -169.490.751.682.766 | 1,07E-176 |
| 'SEC23IP' | -159.269.814.950.076 | 1,03E+08 | 'CAMKK2' | -142.311.162.131.976 | 4,79E-05 |
| 'UNC5B' | -299.082.335.362.502 | 6,03E-45 | 'BCL7A' | -121.386.834.902.991 | 4,42E+09 |
| 'VSIR' | -262.727.330.557.912 | 1,21E-07 | 'PPM1H' | -122.517.486.200.777 | 1,30E+04 |
| 'MICU1' | -23.803.600.476.461 | 4,63E-33 | 'ELK3' | -223.029.761.942.179 | 4,33E-48 |
| 'CCSER2' | -157.974.006.953.099 | 3,52E+08 | 'SLC6A12' | -19.801.004.425.623 | 2,37E-01 |
| 'SFXN3' | -259.511.521.708.205 | 1,18E-38 | 'FOXM1' | -108.106.769.365.983 | 5,75E-67 |
| 'TNKS2' | -21.331.792.191.534 | 6,40E-08 | 'RAD51API' | -134.416.011.846.295 | 1,50E-12 |
| 'GBF1' | -190.267.341.914.501 | 7,18E-14 | 'SH2B3' | -174.161.195.902.257 | 1,23E+00 |
| 'SUFU' | -20.837.683.576.926 | 1,20E+08 | 'MANSC1' | -124.480.366.875.671 | 2,29E+08 |
| 'SH3PXD2A' | -185.925.602.396.963 | 1,17E+07 | 'DUSP16' | -137.884.484.765.546 | 6,26E-09 |
| 'PITRM1' | -220.971.620.746.751 | 6,13E-85 | 'CREBL2' | -148.900.326.623.304 | 2,73E-07 |
| 'XPNPEPI' | -215.885.676.448.611 | 4,20E-03 | 'CDKN1B' | -131.281.704.418.761 | 7,79E-10 |
| 'SMC3' | -211.003.005.588.049 | 1,29E-16 | 'NAA25' | -163.765.539.456.135 | 3,62E-41 |
| 'SHOC2' | -155.745.093.715.258 | 9,59E+09 | 'OAS3' | -17.726.675.232.594 | 1,09E-56 |
| 'CUL2' | -163.302.474.149.529 | 1,82E+09 | 'GTF2H3' | -13.014.297.845.708 | 5,72E-01 |
| 'ZMIZ1' | -19.769.900.219.535 | 4,07E-04 | 'SLC38A1' | -225.000.974.548.372 | 0.0 |
| 'TSPAN14' | -152.214.639.253.456 | 4,38E+09 | 'SPRING1' | -143.560.456.935.553 | 1,37E-18 |
| 'GIT1' | -171.023.972.213.783 | 5,81E+04 | 'VDR' | -12.709.040.918.629 | 1,87E-12 |
| 'FBXL20' | -193.009.798.676.984 | 7,15E+06 | 'STX2' | -116.992.500.144.231 | 1,82E+04 |
| 'PSMD3' | -162.081.594.837.666 | 2,33E-03 | 'CAND1' | -235.427.605.758.363 | 0.0 |
| 'DHX40' | -249.468.839.702.781 | 4,17E-48 | 'RAB5B' | -134.163.510.648.081 | 1,45E-28 |
| 'GOSR2' | -192.246.159.868.409 | 8,16E-05 | 'NUP107' | -106.024.836.585.759 | 5,75E-07 |
| 'RECQL5' | -191.794.578.411.751 | 2,61E+08 | 'TIMELESS' | -117.042.429.026.574 | 2,49E-33 |
| 'CAMTA2' | -334.464.817.138.745 | 1,27E-75 | 'KRR1' | -113.319.324.367.029 | 1,43E-03 |
| 'RAI1' | -251.138.136.834.005 | 1,70E-23 | 'CHD4' | -154.303.950.773.889 | 1,72E-211 |
| 'NUP88' | -198.074.544.292.005 | 3,29E-09 | 'UHRF1BP1L' | -195.800.591.133.537 | 2,26E-27 |
| 'CPD' | -178.324.709.737.812 | 4,68E-20 | 'GNPTAB' | -257.574.397.069.178 | 4,90E-153 |
| 'CCDC47' | -141.200.343.918.921 | 4,51E+08 | 'SUDS3' | -156.229.342.537.144 | 2,16E-32 |
| 'AKAP10' | -180.043.550.811.781 | 2,39E+05 | 'GOLT1B' | -148.106.163.460.884 | 6,30E-15 |
| 'SMARCD2' | -17.128.195.068.345 | 3,91E+06 | 'HCFC2' | -163.591.368.816.791 | 3,88E+03 |
| 'B9D1' | -206.847.973.788.277 | 2,62E+07 | 'C2CD5' | -143.459.976.565.736 | 3,62E-09 |
| 'CYTH1' | -234.631.753.858.584 | 8,96E-31 | 'PHC1' | -13.392.060.863.192 | 5,55E+08 |
| 'PSMD11' | -136.429.706.728.203 | 8,62E+08 | 'COL12A1' | -248.838.299.233.343 | 7,20E-268 |
| 'LGALS3BP' | -201.197.264.166.608 | 5,64E+07 | 'TDP2' | -10.493.834.697.711 | 4,94E-05 |
| 'NAGLU' | -17.561.901.614.311 | 6,34E+08 | 'FRK' | -28.073.549.220.576 | 1,86E+08 |
| 'CNTNAPI' | -341.503.749.927.884 | 2,08E-48 | 'DSE' | -160.449.467.038.512 | 1,71E-46 |
| 'EZH1' | -213.474.941.211.324 | 6,10E+00 | 'GCNT2' | -178.649.631.715.994 | 3,29E-20 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| 'DLX4' | -229.176.612.437.711 | 1,15E+08 | 'MCM9' | -134.577.483.684.173 | 2,13E+09 |
| 'PPPIR9B' | -158.302.209.015.172 | 1,55E+08 | 'RNGTT' | -177.948.486.590.422 | 4,02E-22 |
| 'VATI' | -225.538.083.329.036 | 1,86E-212 | 'MANIA1' | -180.452.887.797.884 | 4,72E+01 |
| 'LRRCS9' | -162.667.686.431.842 | 6,11E-19 | 'SERINC1' | -204.735.835.923.606 | 4,95E-97 |
| 'ABCC3' | -254.837.273.350.492 | 4,88E-66 | 'HINT3' | -170.442.616.732.273 | 6,24E-06 |
| 'DUSP3' | -180.260.921.040.695 | 1,81E-03 | 'NCOA7' | -218.699.851.480.125 | 5,69E-89 |
| 'EFTUD2' | -252.273.091.050.357 | 2,69E-108 | 'SASH1' | -194.911.883.099.782 | 1,85E-06 |
| 'SLC16A6' | -166.385.804.589.294 | 1,32E+05 | 'UST' | -136.088.172.923.194 | 4,96E+07 |
| 'PRKARIA' | -199.502.150.588.718 | 1,23E-51 | 'PPARD' | -15.190.745.650.647 | 2,23E+02 |
| 'DHRS7B' | -252.210.247.688.258 | 1,52E+07 | 'MAPK14' | -131.952.560.467.206 | 9,28E-21 |
| 'WSBI' | -230.844.486.552.374 | 1,01E-32 | 'KCTD20' | -225.266.543.245.025 | 7,63E-140 |
| 'TMEM104' | -211.180.389.897.235 | 2,31E+05 | 'STK38' | -14.295.762.721.109 | 1,06E-22 |
| 'TNFAIP1' | -187.358.266.932.242 | 8,00E-08 | 'MCM3' | -114.027.304.397.956 | 3,82E-99 |
| 'CDR2L' | -161.086.436.416.391 | 1,61E+09 | 'CILKI' | -170.754.910.618.947 | 5,90E-02 |
| 'FOXN1' | -349.185.309.632.968 | 5,40E+08 | 'MDN1' | -116.893.950.588.936 | 6,37E-28 |
| 'SUPT6H' | -218.951.411.272.004 | 1,12E-65 | 'RBM24' | -121.916.852.046.216 | 9,92E+08 |
| 'PHF12' | -151.201.952.417.046 | 5,46E+08 | 'CAP2' | -136.388.341.132.874 | 1,19E+02 |
| 'CRACD' | -201.210.660.285.665 | 7,58E+01 | 'ZNF451' | -17.076.749.377.916 | 1,62E-28 |
| 'MANBA' | -227.397.487.166.443 | 7,77E+00 | 'RAB23' | -166.399.074.688.643 | 1,34E-03 |
| 'TBC1D9' | -173.344.252.760.251 | 2,21E+08 | 'FBXL4' | -178.280.478.272.843 | 4,33E-07 |
| 'INPP4B' | -197.727.992.349.992 | 7,15E+07 | 'E2F3' | -143.429.205.635.879 | 2,92E-24 |
| 'CPE' | -251.920.805.523.744 | 4,66E-07 | 'PTP4A1' | -109.295.489.992.184 | 1,98E-104 |
| 'WFS1' | -314.135.584.924.554 | 5,00E-20 | 'ASCC3' | -192.462.097.422.735 | 1,14E-87 |
| 'ANXA10' | -422.239.242.133.645 | 5,13E+08 | 'MED23' | -186.835.599.418.953 | 8,03E-11 |
| 'FRG1' | -211.547.721.741.994 | 1,21E+09 | 'WASF1' | -106.782.261.474.873 | 5,64E+00 |
| 'CLCN3' | -210.418.203.840.728 | 1,58E-23 | 'GPLD1' | -176.454.183.851.863 | 4,16E-13 |
| 'CPZ' | -259.285.627.328.378 | 1,42E+08 | 'ALDH5A1' | -144.597.325.294.943 | 1,16E-17 |
| 'TRIM2' | -272.336.325.227.576 | 3,94E-13 | 'SMAP1' | -114.662.491.371.848 | 1,84E-01 |
| 'MFSD10' | -16.724.253.419.715 | 8,53E-09 | 'C6orf62' | -126.457.822.089.913 | 6,30E-30 |
| 'KLF3' | -175.597.756.269.201 | 9,29E+02 | 'EYA4' | -191.047.790.381.627 | 1,80E-83 |
| 'NCAPG' | -214.758.940.257.369 | 5,00E-14 | 'SOBP' | -130.833.903.013.941 | 4,68E+06 |
| 'UGDH' | -154.709.049.155.325 | 6,95E+07 | 'HBS1L' | -101.909.394.604.538 | 1,89E-01 |
| 'PPARGCIA' | -237.851.162.325.373 | 9,26E+09 | 'TRIM38' | -11.426.043.954.428 | 3,70E+08 |
| 'ENBP4' | -168.427.705.463.935 | 3,85E+00 | 'ZBTB24' | -138.257.310.403.233 | 9,53E+00 |
| 'HSPA8' | -12.832.719.716.432 | 3,26E-10 | 'FIG4' | -1.127.952.730.967 | 5,88E+07 |
| 'VWA5A' | -159.931.779.369.823 | 9,81E+05 | 'PERP' | -123.304.729.995.388 | 6,96E-74 |
| 'SNX15' | -192.982.025.719.199 | 2,38E+07 | 'HECA' | -149.114.047.836.464 | 7,69E+05 |
| 'ATG2A' | -240.318.114.158.906 | 1,98E-27 | 'ADGRG6' | -198.837.199.774.716 | 2,56E-36 |
| 'OSBP' | -213.801.309.991.614 | 3,11E-22 | 'PHACTR2' | -188.234.841.134.573 | 2,21E-18 |
| 'FOXRED1' | -165.982.393.802.007 | 2,01E+06 | 'QKI' | -191.976.207.619.523 | 2,06E-48 |
| 'PPP6R3' | -174.371.242.660.679 | 5,26E+02 | 'FAM120B' | -129.081.756.234.733 | 7,15E+06 |
| 'CPT1A' | -17.619.516.807.333 | 3,52E+03 | 'BICRAL' | -213.464.952.669.478 | 6,59E-21 |
| 'PRPF19' | -144.109.616.063.175 | 4,70E+07 | 'EXOC2' | -129.523.322.822.194 | 1,07E+01 |
| 'FOLR1' | -328.601.657.608.351 | 0.0 | 'TMEM30A' | -188.995.073.318.681 | 3,12E-85 |
| 'CEP164' | -213.056.256.917.154 | 1,99E-01 | 'SENP6' | -117.641.699.253.606 | 4,87E-07 |
| 'BIRC2' | -165.434.856.359.237 | 6,23E+02 | 'PRPF4B' | -13.019.934.349.535 | 1,17E-24 |
| 'CBL' | -180.367.718.168.102 | 6,19E-05 | 'TTK' | -110.599.069.568.821 | 5,64E-13 |
| 'FBXO3' | -186.428.876.792.485 | 7,49E+06 | 'SLC29A1' | -105.400.571.414.275 | 3,60E-13 |
| 'AMBRA1' | -195.132.615.326.431 | 7,00E+01 | 'LAMA4' | -155.464.061.405.286 | 6,61E-46 |
| 'MADD' | -25.308.588.956.829 | 4,96E-68 | 'ERBIN' | -279.047.013.196.937 | 9,70E-141 |
| 'NAA40' | -203.713.424.641.038 | 1,38E+04 | 'NUDT12' | -182.926.969.848.604 | 1,11E+04 |
| 'CARS1' | -342.585.048.476.648 | 3,88E-228 | 'MAN2A1' | -206.228.427.825.434 | 2,28E-93 |
| 'SLC22A18' | -257.154.198.495.883 | 7,64E+08 | 'TENT4A' | -141.083.751.074.956 | 5,44E-41 |
| 'SLC35F2' | -148.542.682.717.024 | 2,81E+09 | 'HMGCS1' | -16.231.740.356.864 | 0.0 |
| 'C11orf58' | -142.452.497.619.768 | 1,81E+08 | 'NNT' | -156.233.959.176.049 | 2,12E-56 |
| 'PITPNM1' | -170.294.831.734.887 | 8,19E+02 | 'MRPS27' | -106.337.179.417.272 | 7,64E-16 |
| 'NUP98' | -17.846.581.571.316 | 5,68E-15 | 'LOX' | -156.293.619.439.116 | 1,88E+00 |
| 'CHKA' | -186.353.775.745.073 | 5,47E+01 | 'HMGCR' | -227.636.551.750.692 | 0.0 |
| 'PPFIBP1' | -184.945.343.877.447 | 2,22E+04 | 'CERT1' | -209.228.445.723.803 | 8,40E-52 |
| 'COQ5' | -171.582.682.710.806 | 3,01E+07 | 'FAF2' | -116.662.741.134.174 | 6,48E-08 |
| 'ASIC1' | -226.216.295.002.905 | 2,73E+07 | 'PDE8B' | -172.409.941.840.825 | 3,23E-17 |
| 'CAPRIN2' | -175.783.807.406.667 | 5,19E+06 | 'ARSB' | -152.447.074.036.479 | 9,86E-13 |
| 'KCTD10' | -175.794.730.191.253 | 1,73E+04 | 'CLINT1' | -107.158.708.224.902 | 9,80E-05 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'SLC11A2' | -143.616.183.931.445 | 7,18E+08 | 'CNOT6' | -178.563.371.920.247 | 6,75E-25 |
| 'MLEC' | -142.042.836.703.609 | 5,69E+05 | 'MSH3' | -150.343.261.522.456 | 3,20E-01 |
| 'LTA4H' | -17.081.453.181.297 | 9,01E-06 | 'CCNG1' | -134.532.852.746.744 | 2,92E-25 |
| 'SLC6A12' | -438.591.255.081.235 | 2,36E-76 | 'DROSHA' | -10.434.067.875.152 | 5,86E-39 |
| 'FOXMI' | -10.162.351.027.348 | 4,93E+07 | 'LMNB1' | -107.888.902.868.384 | 4,21E-23 |
| 'SH2B3' | -197.167.127.694.151 | 9,88E+02 | 'GOLPH3' | -10.173.472.435.639 | 1,69E-18 |
| 'ALDH2' | -253.437.424.117.021 | 3,15E-44 | 'NPR3' | -112.081.923.191.888 | 1,20E-22 |
| 'CDKN1B' | -18.399.839.369.784 | 2,80E+02 | 'FAM172A' | -147.591.974.142.587 | 2,55E+06 |
| 'OGFOD2' | -193.434.057.389.354 | 2,54E+06 | 'LNPEP' | -271.082.545.670.242 | 3,26E-101 |
| 'OAS3' | -189.008.230.792.196 | 3,57E+03 | 'PDE4D' | -164.223.730.607.291 | 1,88E-33 |
| 'SLC38A1' | -212.424.218.611.529 | 0.0 | 'SLC12A7' | -134.883.227.858.902 | 2,05E+03 |
| 'VDR' | -169.785.655.712.709 | 3,47E+07 | 'RAD50' | -155.843.655.811.308 | 1,99E-30 |
| 'COPZ1' | -196.833.208.463.392 | 2,94E-33 | 'GNPDA1' | -111.308.864.892.583 | 1,03E-03 |
| 'CAND1' | -185.597.781.843.568 | 2,50E-15 | 'NUP155' | -200.058.634.223.156 | 8,77E-276 |
| 'RAB5B' | -203.918.748.687.463 | 6,83E-28 | 'NR3C1' | -201.021.984.231.788 | 6,79E-86 |
| 'NUP107' | -180.158.644.159.799 | 1,25E+01 | 'C5orf15' | -154.979.023.116.441 | 4,51E-21 |
| 'TIMELESS' | -216.416.285.682.432 | 2,75E-30 | 'LIFR' | -233.003.314.452.442 | 0.0 |
| 'CHD4' | -19.172.866.738.481 | 2,73E-45 | 'TRIM23' | -206.273.575.534.796 | 1,52E+02 |
| 'UHRF1BP1L' | -175.351.677.043.005 | 5,87E+05 | 'SEC24A' | -169.932.581.122.109 | 3,60E-27 |
| 'ING4' | -25.556.469.338.966 | 2,94E+01 | 'TTC33' | -137.810.356.355.906 | 6,68E-05 |
| 'USP5' | -140.183.024.974.593 | 3,73E+08 | 'WWC1' | -1.0 | 1,96E+06 |
| 'TPI1' | -170.941.448.852.093 | 1,23E-116 | 'TCERG1' | -10.419.258.637.677 | 5,89E-04 |
| 'ENO2' | -361.935.122.626.608 | 9,85E-58 | 'DPYSL3' | -166.563.106.059.576 | 9,89E-105 |
| 'ATN1' | -155.656.637.503.465 | 2,81E+07 | 'SMAD5' | -216.759.994.849.607 | 1,66E-28 |
| 'C12orf57' | -15.901.991.490.873 | 4,54E+09 | 'CSNK1A1' | -134.622.368.212.706 | 2,94E-45 |
| 'LPCAT3' | -211.656.481.267.754 | 1,56E-13 | 'HMGXB3' | -123.261.445.794.908 | 4,24E-14 |
| 'SLCO1B3' | -385.851.664.449.783 | 4,14E-34 | 'ERGIC1' | -109.578.610.495.688 | 5,40E-26 |
| 'PRKAB1' | -266.837.850.890.879 | 6,24E-05 | 'SMC4' | -15.637.483.430.514 | 6,71E-142 |
| 'CMAS' | -167.711.994.530.186 | 2,43E+07 | 'ACTR8' | -127.534.130.128.541 | 1,01E+03 |
| 'HCF2' | -223.918.766.387.943 | 5,71E+06 | 'KPNA1' | -160.344.807.156.633 | 4,63E-79 |
| 'RAB35' | -163.025.261.123.203 | 7,27E+07 | 'UBE3A' | -200.252.882.631.074 | 5,68E-51 |
| 'COL12A1' | -213.012.399.338.434 | 6,52E-31 | 'ARMC8' | -131.616.882.559.868 | 4,70E+00 |
| 'TDP2' | -218.110.873.993.499 | 7,09E-39 | 'SLC25A36' | -164.090.067.231.501 | 2,57E-39 |
| 'GCNT2' | -174.948.506.335.689 | 2,19E+07 | 'TFDP2' | -111.510.847.747.138 | 3,92E+03 |
| 'SERINC1' | -201.032.018.526.392 | 3,21E-24 | 'XRN1' | -240.688.456.442.962 | 8,23E-37 |
| 'NCOA7' | -175.412.031.520.527 | 1,89E+03 | 'KAT2B' | -195.345.741.406.297 | 1,65E+02 |
| 'SASH1' | -270.351.911.107.306 | 3,67E-24 | 'WNT5A' | -141.865.781.495.754 | 6,50E-17 |
| 'PPARD' | -24.447.848.426.729 | 1,84E+01 | 'PRKAR2A' | -199.428.957.960.352 | 3,99E-86 |
| 'MAPK14' | -181.305.420.957.359 | 1,47E-01 | 'USP4' | -111.749.356.301.844 | 4,37E+05 |
| 'STK38' | -191.706.365.901.793 | 3,02E-03 | 'ACAP2' | -182.477.681.030.091 | 4,84E-45 |
| 'SOD2' | -210.881.348.713.893 | 4,60E-97 | 'ECT2' | -204.580.368.961.312 | 1,14E-225 |
| 'MCM3' | -167.922.850.659.315 | 3,56E-11 | 'CBLB' | -130.459.821.634.945 | 2,61E+06 |
| 'CAP2' | -224.961.389.007.147 | 1,53E+02 | 'BBX' | -235.837.009.085.542 | 1,50E-123 |
| 'TREML2' | -512.928.301.694.497 | 1,11E+08 | 'GNB4' | -210.266.177.453.763 | 2,65E-110 |
| 'MED23' | -29.118.144.742.478 | 3,68E-16 | 'GBE1' | -126.611.379.876.577 | 6,13E-06 |
| 'SMAP1' | -182.149.910.437.787 | 3,90E+00 | 'C3orf52' | -14.537.179.674.429 | 1,63E+08 |
| 'EYA4' | -171.139.568.756.949 | 7,79E-03 | 'PLXNA1' | -155.237.200.011.945 | 1,57E-42 |
| 'SNX3' | -137.345.839.552.744 | 8,13E+09 | 'ATP6V1A' | -205.169.680.707.929 | 1,35E-196 |
| 'HBS1L' | -151.694.407.729.251 | 5,20E+08 | 'KLHL18' | -105.144.676.541.868 | 2,65E+06 |
| 'TRIM38' | -251.317.181.765.315 | 3,09E-07 | 'SCAP' | -103.421.019.571.178 | 9,19E-10 |
| 'FIG4' | -307.895.134.139.482 | 7,06E-05 | 'PLSCR4' | -219.793.937.761.191 | 2,34E+08 |
| 'PERP' | -141.726.027.332.384 | 1,37E+04 | 'ACVR2B' | -222.239.242.133.645 | 8,97E+01 |
| 'ARFGEF3' | -355.581.615.506.164 | 3,95E-28 | 'WDR48' | -141.367.582.382.062 | 4,59E-04 |
| 'SLC39A7' | -226.669.142.944.188 | 3,02E-108 | 'ABCC5' | -112.989.607.464.526 | 3,50E-04 |
| 'CUTA' | -196.120.395.035.006 | 1,52E-11 | 'KLHL24' | -140.911.266.532.174 | 9,90E+05 |
| 'FAM120B' | -233.357.845.462.629 | 2,57E+03 | 'NKTR' | -159.636.726.399.341 | 1,09E-32 |
| 'BICRAL' | -169.131.448.189.349 | 7,82E+08 | 'FOXP1' | -160.316.603.917.969 | 2,45E-01 |
| 'PPP2R5D' | -15.568.701.936.918 | 1,61E+09 | 'EIF4G1' | -148.548.674.722.013 | 0.0 |
| 'PTK7' | -260.572.106.088.795 | 6,50E-03 | 'NEK4' | -128.157.035.727.122 | 6,88E+04 |
| 'EXOC2' | -233.608.218.919.722 | 6,17E-11 | 'INO80D' | -254.378.509.404.625 | 2,68E-27 |
| 'VEGFA' | -208.993.250.526.151 | 2,99E-37 | 'MOB1A' | -109.476.944.653.835 | 1,42E-11 |
| 'TTK' | -148.161.297.405.536 | 7,16E+09 | 'KANSL3' | -141.738.525.413.527 | 2,26E-31 |
| 'BTN2A1' | -234.191.957.007.483 | 1,92E-09 | 'TTL' | -121.627.463.148.496 | 3,24E-22 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'LAMA4' | -25.516.706.740.279 | 1,41E-62 | 'PIKFYVE' | -277.456.498.693.993 | 1,06E-45 |
| 'ERBIN' | -180.230.033.245.608 | 9,10E-05 | 'SLC35F5' | -184.920.468.815.826 | 8,82E-58 |
| 'HARS2' | -174.250.377.770.764 | 1,89E+09 | 'ACTR3' | -124.819.643.047.333 | 2,64E-103 |
| 'MAN2A1' | -139.247.982.442.703 | 2,22E+08 | 'STAM2' | -14.427.099.177.634 | 5,20E+02 |
| 'TENT4A' | -167.237.842.887.367 | 5,36E+00 | 'GPD2' | -229.432.041.892.804 | 6,65E-97 |
| 'DAP' | -170.482.525.715.769 | 2,69E-24 | 'ACVRI' | -239.231.742.277.876 | 1,10E-08 |
| 'BRD8' | -184.455.782.258.818 | 2,99E-01 | 'TANCI' | -227.772.829.097.683 | 4,37E-69 |
| 'KIF20A' | -187.555.262.907.551 | 3,57E-14 | 'GTF3C2' | -123.765.089.756.055 | 8,72E-57 |
| 'NNT' | -2.274.703.886.001 | 7,49E-31 | 'CLIP4' | -128.451.413.324.425 | 7,81E+01 |
| 'HSPA9' | -229.574.972.314.659 | 1,08E-258 | 'SPTBNI' | -214.701.502.918.413 | 0.0 |
| 'LOX' | -427.926.818.874.334 | 2,43E-246 | 'RTN4' | -109.205.224.418.469 | 5,02E-74 |
| 'CERT1' | -148.515.844.375.567 | 4,05E+08 | 'GALNT3' | -165.450.343.397.423 | 2,47E+08 |
| 'FAF2' | -165.207.669.657.969 | 6,94E+06 | 'CCDC88A' | -209.380.821.527.504 | 9,71E-90 |
| 'CLINT1' | -203.058.831.983.342 | 2,38E-14 | 'LANCLI' | -149.779.103.312.943 | 4,07E-50 |
| 'TTC1' | -178.390.909.577.648 | 1,58E+07 | 'FNI' | -18.017.738.897.943 | 4,33E+07 |
| 'GOLPH3' | -146.503.587.945.056 | 2,88E+04 | 'STAT1' | -164.525.680.287.178 | 1,54E-42 |
| 'TARS1' | -230.049.408.286.602 | 0.0 | 'GLS' | -197.859.816.468.893 | 6,53E-157 |
| 'LNPEP' | -159.572.893.159.023 | 1,83E+06 | 'USP34' | -262.959.549.664.956 | 2,82E-263 |
| 'SLC12A7' | -296.789.598.188.441 | 1,03E-44 | 'GGCX' | -100.640.345.055.207 | 2,87E+02 |
| 'SKP1' | -138.090.691.917.263 | 4,01E+09 | 'EHBP1' | -132.316.592.854.622 | 2,65E+00 |
| 'NUP155' | -155.150.258.477.583 | 4,76E+04 | 'COQ10B' | -108.028.778.895.764 | 1,79E+09 |
| 'C5orf15' | -176.495.136.785.083 | 5,06E+04 | 'SF3B1' | -180.106.036.722.335 | 8,28E-216 |
| 'TRAPPC13' | -216.082.279.433.506 | 4,50E+08 | 'ZNF142' | -172.461.449.104.967 | 4,78E-30 |
| 'SEC24A' | -152.480.762.748.932 | 3,91E+08 | 'IL18R1' | -121.340.363.810.919 | 6,80E+08 |
| 'TXNDC15' | -255.942.740.861.402 | 3,44E-03 | 'UXS1' | -111.844.145.729.754 | 1,87E+02 |
| 'RARS1' | -149.178.232.221.007 | 7,57E+09 | 'HDLBP' | -108.792.725.852.186 | 6,50E-121 |
| 'CSNK1A1' | -144.316.110.019.323 | 6,39E+01 | 'TAF1B' | -108.453.351.021.167 | 3,56E+08 |
| 'HMGXB3' | -267.865.729.568.301 | 2,06E-45 | 'BIRC6' | -218.004.414.642.128 | 2,43E-122 |
| 'ATP6V0E1' | -182.874.838.233.466 | 1,20E-10 | 'PLEKHB2' | -130.854.906.508.616 | 1,44E-43 |
| 'STC2' | -210.996.698.549.363 | 3,05E-36 | 'STRN' | -235.278.905.859.212 | 1,98E-74 |
| 'ZNF346' | -190.397.311.222.622 | 3,27E+08 | 'CEBPZ' | -113.170.567.921.182 | 1,43E-22 |
| 'SMC4' | -162.227.106.402.633 | 5,26E-10 | 'PRKD3' | -206.910.464.834 | 9,60E-70 |
| 'SELENOK' | -159.746.426.908.151 | 7,12E+07 | 'DCAF17' | -185.277.404.681.682 | 4,52E+01 |
| 'ACTR8' | -194.341.647.163.363 | 1,02E+08 | 'RAB3GAP1' | -180.132.144.518.233 | 1,56E-59 |
| 'CRBN' | -169.100.413.813.148 | 9,83E+08 | 'DARS1' | -103.099.515.210.784 | 2,68E-08 |
| 'AMOTL2' | -185.917.793.643.768 | 1,70E-04 | 'SLC1A4' | -15.398.331.252.315 | 8,64E-05 |
| 'KPNA1' | -176.799.248.978.683 | 1,91E-04 | 'SOS1' | -174.839.617.494.261 | 5,13E-27 |
| 'PCCB' | -209.368.941.561.523 | 2,64E-10 | 'WIPF1' | -137.620.975.592.713 | 1,13E+01 |
| 'CEP70' | -163.085.726.669.181 | 5,91E+08 | 'ATF2' | -140.577.800.783.815 | 6,32E-04 |
| 'SLC25A36' | -199.068.532.372.346 | 1,01E-16 | 'THADA' | -139.663.471.789.354 | 1,03E-04 |
| 'TFDP2' | -177.064.314.370.108 | 2,68E+07 | 'AAKI' | -289.639.822.179.088 | 1,48E-59 |
| 'XRNI' | -169.255.372.500.564 | 5,82E+07 | 'TRAK2' | -148.409.367.287.157 | 9,40E-06 |
| 'KAT2B' | -226.786.293.785.062 | 1,35E+05 | 'TIA1' | -113.139.040.002.332 | 9,59E-02 |
| 'PDCD10' | -18.657.171.969.895 | 5,96E-08 | 'PCYOX1' | -236.126.624.283.786 | 4,49E-132 |
| 'PFKFB4' | -285.230.989.942.603 | 2,59E-42 | 'EPAS1' | -199.692.880.130.768 | 0.0 |
| 'FGF12' | -256.670.029.432.843 | 2,05E+02 | 'NFE2L2' | -115.132.877.932.158 | 1,07E-17 |
| 'ACAP2' | -174.083.341.160.592 | 1,14E+01 | 'MSH6' | -159.656.600.864.131 | 9,40E-67 |
| 'ECT2' | -148.586.157.029.268 | 1,17E+04 | 'PLEKHA3' | -142.285.700.373.814 | 3,34E+02 |
| 'TFG' | -199.123.740.014.543 | 1,41E-39 | 'ALMS1' | -266.218.200.318.305 | 1,36E-44 |
| 'CYB561D2' | -195.012.409.336.043 | 9,01E+06 | 'DHCR24' | -172.049.378.213.949 | 0.0 |
| 'BBX' | -138.653.717.631.044 | 5,72E+08 | 'DNAJC16' | -201.380.579.952.503 | 1,83E-03 |
| 'GBE1' | -339.231.742.277.876 | 1,26E-160 | 'PAPPA2' | -323.266.075.679.028 | 1,21E+08 |
| 'SLC41A3' | -210.550.463.134.516 | 5,81E-02 | 'RALGPS2' | -212.928.301.694.497 | 5,33E-12 |
| 'PLXNA1' | -205.806.905.625.553 | 5,28E-08 | 'CEP104' | -106.458.979.444.299 | 6,41E+06 |
| 'ATBI1' | -241.503.749.927.884 | 2,44E+06 | 'FAM20B' | -17.636.590.123.419 | 1,21E-62 |
| 'SCAP' | -196.829.114.027.266 | 1,90E-11 | 'TCEANC2' | -112.363.134.916.838 | 5,54E+07 |
| 'PLSCR4' | -271.271.804.791.953 | 7,05E+08 | 'ICMT' | -147.876.029.758.069 | 1,00E-86 |
| 'HEMK1' | -193.198.157.657.135 | 4,94E+09 | 'STXB3P3' | -135.883.736.050.838 | 7,67E-05 |
| 'WDR48' | -227.741.983.374.785 | 1,17E-06 | 'PHF13' | -104.264.433.740.849 | 1,12E+09 |
| 'GORASP1' | -219.826.962.713.627 | 1,77E-08 | 'EDEM3' | -195.243.431.674.794 | 1,98E-24 |
| 'ABCC5' | -164.585.728.024.747 | 4,27E+07 | 'CAPZA1' | -10.416.679.946.799 | 1,62E-36 |
| 'EIF1B' | -179.636.100.293.997 | 2,43E+01 | 'S100PBP' | -129.514.876.377.176 | 3,14E+04 |
| 'KLHL24' | -283.305.762.323.155 | 2,55E-37 | 'TRIM62' | -144.294.349.584.873 | 5,48E+08 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'SSR3' | -161.071.639.847.683 | 1,25E-07 | 'ASHIL' | -240.454.099.903.652 | 5,08E-122 |
| 'NKTR' | -156.926.381.436.317 | 4,29E+09 | 'ARHGEF2' | -115.463.334.948.972 | 1,36E-24 |
| 'FOXPI' | -174.438.306.572.869 | 9,08E+08 | 'MEF2D' | -105.472.318.634.084 | 1,91E+04 |
| 'EIF4G1' | -197.189.423.786.269 | 1,26E-01 | 'DOCK7' | -196.848.902.725.478 | 1,74E-20 |
| 'KANSL3' | -187.294.326.368.518 | 3,69E-04 | 'SWT1' | -191.753.783.980.803 | 1,29E+08 |
| 'LMAN2L' | -302.374.208.887.385 | 1,15E-36 | 'DNAJC6' | -184.177.472.657.101 | 5,31E-12 |
| 'IL1A' | -365.821.148.275.179 | 1,41E+06 | 'LEPR' | -427.301.849.440.642 | 2,71E+04 |
| 'EPB4IL5' | -266.533.591.718.518 | 4,16E+05 | 'MFN2' | -127.323.017.293.968 | 2,40E-33 |
| 'STAM2' | -174.359.433.263.211 | 2,37E+09 | 'PRG4' | -314.295.795.384.204 | 3,60E+07 |
| 'ACVRI' | -255.849.028.935.997 | 1,12E+02 | 'SMG7' | -171.818.838.713.558 | 7,30E-84 |
| 'TANCI' | -244.700.522.793.748 | 5,94E-24 | 'NCF2' | -206.711.419.585.854 | 2,03E+08 |
| 'GTF3C2' | -19.809.953.389.989 | 6,83E-21 | 'SLC35D1' | -269.089.594.547.022 | 4,32E-28 |
| 'NRBPI' | -258.427.924.470.986 | 1,17E-05 | 'PLA2G4A' | -113.644.115.621.968 | 4,49E+05 |
| 'PSMD14' | -147.357.382.022.534 | 7,26E+08 | 'WLS' | -109.187.369.121.881 | 3,00E-07 |
| 'ASB3' | -187.698.910.989.466 | 1,10E+09 | 'RO60' | -163.312.978.318.167 | 4,30E-25 |
| 'MOGS' | -318.470.604.514.883 | 2,28E-100 | 'PHTF1' | -164.662.552.060.496 | 1,01E-12 |
| 'TTC31' | -271.566.619.236.575 | 4,98E-03 | 'TTF2' | -14.736.633.778.544 | 1,08E-20 |
| 'CLIP4' | -2.901.295.132.715 | 3,30E-42 | 'KIF21B' | -126.138.655.295.231 | 1,56E+08 |
| 'SPTBN1' | -2.431.199.217.897 | 2,03E-191 | 'EXOC8' | -132.192.809.488.736 | 7,56E+01 |
| 'RTN4' | -171.629.566.887.155 | 1,12E-41 | 'TSNAX' | -102.169.507.109.932 | 5,69E+08 |
| 'FANCL' | -176.250.068.627.334 | 1,97E-07 | 'Clorf109' | -110.595.717.543.261 | 6,46E+05 |
| 'FNI' | -3.0 | 8,10E+03 | 'RRAGC' | -171.843.886.897.985 | 5,57E-34 |
| 'STAT1' | -197.006.479.345.823 | 1,28E-01 | 'MTR' | -22.639.224.914.518 | 2,08E-58 |
| 'GLS' | -234.770.889.848.975 | 5,44E-89 | 'RLF' | -126.692.132.791.795 | 1,44E+02 |
| 'ELMOD3' | -181.002.905.635.593 | 8,98E+08 | 'AKT3' | -158.491.741.720.555 | 1,47E+02 |
| 'USP34' | -168.797.167.239.935 | 4,12E-14 | 'ETV3' | -120.853.200.633.789 | 1,91E+03 |
| 'GGCX' | -159.565.710.151.739 | 2,11E+08 | 'KDM5B' | -132.394.444.048.587 | 1,94E-12 |
| 'TXNDC9' | -170.175.504.572.732 | 3,67E+07 | 'KLHL12' | -114.968.178.153.493 | 1,35E+05 |
| 'COQ10B' | -171.212.152.318.873 | 4,12E+08 | 'SSX2IP' | -153.378.984.873.164 | 5,74E-07 |
| 'SF3B1' | -197.597.415.589.938 | 1,37E-33 | 'ZNHIT6' | -126.268.889.151.269 | 9,51E-04 |
| 'KDM3A' | -248.520.472.032.031 | 2,05E-30 | 'RBBP5' | -155.428.288.263.173 | 5,89E-17 |
| 'ZNF142' | -179.940.616.894.211 | 2,75E+06 | 'GBP3' | -172.246.602.447.109 | 8,20E+08 |
| 'IL18R1' | -229.733.610.670.497 | 3,45E+04 | 'RAB29' | -129.956.028.185.891 | 5,38E+06 |
| 'FHL2' | -188.032.279.405.078 | 1,75E-12 | 'ECE1' | -165.964.541.843.478 | 6,23E-213 |
| 'CNPPD1' | -241.982.573.812.789 | 1,56E-02 | 'CD46' | -18.902.869.667.919 | 5,32E-192 |
| 'UXS1' | -163.591.368.816.791 | 9,49E+09 | 'SLC2A1' | -1.027.563.328.175 | 7,36E-37 |
| 'ABCB6' | -197.470.494.211.412 | 8,15E-01 | 'SLC19A2' | -123.775.104.171.303 | 9,28E+00 |
| 'STK16' | -188.857.871.733.158 | 1,92E+08 | 'NSUN4' | -10.885.741.739.854 | 1,32E+01 |
| 'HDLBP' | -209.744.863.615.379 | 6,16E-213 | 'TMED5' | -107.491.570.677.791 | 1,53E-05 |
| 'PPP1R7' | -158.867.123.037.512 | 8,40E+09 | 'DRI1' | -120.749.284.234.971 | 3,41E-28 |
| 'TAF1B' | -193.429.675.294.917 | 6,74E+09 | 'PRRC2C' | -247.903.210.522.603 | 0.0 |
| 'HPCAL1' | -14.701.420.987.193 | 2,19E+08 | 'ABCD3' | -183.289.001.416.474 | 4,14E-67 |
| 'BIRC6' | -205.672.086.903.389 | 9,19E-25 | 'PTBP2' | -118.963.632.807.006 | 3,65E+07 |
| 'PLEKHB2' | -173.995.918.210.446 | 1,60E-16 | 'DARS2' | -175.501.441.617.638 | 6,29E-50 |
| 'GORASP2' | -192.258.047.004.107 | 1,40E-06 | 'UTP25' | -170.744.650.724.615 | 7,15E-40 |
| 'RAB3GAP1' | -318.197.262.920.684 | 7,63E-132 | 'SLC35A3' | -1.712.622.923.435 | 1,94E-19 |
| 'DARS1' | -206.008.714.979.243 | 8,37E-20 | 'ARID1A' | -189.004.113.453.076 | 1,13E-84 |
| 'SDCI1' | -169.012.734.370.495 | 5,08E+07 | 'CENPF' | -222.562.653.981.568 | 9,13E-289 |
| 'SLC1A4' | -34.594.316.186.373 | 5,33E-65 | 'OSBPL9' | -129.216.883.622.243 | 1,85E-39 |
| 'SOS1' | -181.628.804.682.761 | 6,06E+01 | 'ESYT2' | -103.160.960.651.682 | 4,73E+06 |
| 'ORC2' | -167.851.383.957.494 | 1,62E+09 | 'RCN2' | -102.629.351.624.225 | 6,66E-03 |
| 'THADA' | -199.501.659.248.574 | 3,25E+04 | 'STAG1' | -159.039.638.677.178 | 1,59E-15 |
| 'AAK1' | -201.026.833.545.383 | 3,52E-10 | 'KMT2A' | -280.063.018.428.522 | 1,58E-282 |
| 'C2orf42' | -218.160.680.648.995 | 2,93E+07 | 'KIF14' | -209.812.057.285.787 | 2,99E-51 |
| 'TIA1' | -178.836.719.191.661 | 6,09E+04 | 'CAMSAP2' | -211.099.766.391.722 | 2,51E-96 |
| 'PCYOX1' | -153.605.290.024.021 | 1,17E+07 | 'ATF6' | -12.399.138.426.244 | 2,40E-18 |
| 'EPAS1' | -159.879.477.390.073 | 1,45E-27 | 'FASTKD2' | -129.869.578.864.965 | 1,11E-03 |
| 'NFE2L2' | -213.776.633.366.794 | 1,54E-32 | 'CREB1' | -108.620.814.190.392 | 1,39E+08 |
| 'MSH6' | -180.996.141.787.209 | 1,78E+02 | 'KLF7' | -171.118.021.692.458 | 4,00E-09 |
| 'DHCR24' | -161.982.932.787.501 | 2,42E-27 | 'BRF2' | -19.100.578.746.872 | 4,33E-22 |
| 'DNAJC16' | -196.757.852.230.762 | 2,70E+08 | 'ANKRD13C' | -12.365.621.944.726 | 2,71E+01 |
| 'PAPPA2' | -644.432.472.624.709 | 7,35E-130 | 'PHF3' | -214.213.284.942.099 | 7,83E-73 |
| 'RALGPS2' | -15.915.955.930.536 | 3,16E+08 | 'PLAGL1' | -100.452.965.848.051 | 2,30E+07 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'CEP104' | -159.494.658.929.378 | 6,73E+08 | 'FBXO30' | -133.124.334.946.781 | 1,14E-15 |
| 'TMEM59' | -228.023.928.227.417 | 4,40E-66 | 'TNFAIP3' | -125.118.468.795.605 | 1,22E+06 |
| 'QSOX1' | -329.097.128.233.692 | 1,95E-217 | 'RNF146' | -17.315.111.640.741 | 1,21E+06 |
| 'STXBP3' | -21.646.964.866.405 | 7,08E-09 | 'FBXL5' | -111.289.405.640.593 | 1,70E+07 |
| 'PHF13' | -176.716.583.194.191 | 3,09E+08 | 'SLC16A7' | -207.645.206.043.787 | 2,18E-25 |
| 'ERRF11' | -203.365.730.036.718 | 5,23E-40 | 'DCLRE1B' | -110.328.780.841.202 | 1,82E+05 |
| 'ELAPOR1' | -216.082.279.433.506 | 4,50E+08 | 'FOXO3' | -191.531.242.140.643 | 4,04E-38 |
| 'AMPD2' | -19.905.050.806.324 | 1,55E-08 | 'RPN2' | -123.053.176.614.646 | 9,96E-132 |
| 'SRSF4' | -156.917.361.491.702 | 1,66E+07 | 'TGIF2' | -104.502.151.447.201 | 8,36E+08 |
| 'HDAC1' | -173.740.007.543.463 | 1,46E-05 | 'PKD2' | -148.754.999.906.321 | 2,23E+05 |
| 'S100BPB' | -188.283.865.576.725 | 9,65E+07 | 'SPP1' | -107.333.173.811.196 | 2,37E-09 |
| 'SCAMP3' | -149.617.426.200.425 | 3,64E+08 | 'MFSD1' | -116.731.378.798.577 | 7,44E-07 |
| 'TRIM62' | -24.271.712.549.147 | 3,69E+07 | 'RAB3GAP2' | -17.797.078.775.363 | 1,96E-32 |
| 'ASH1L' | -165.046.324.436.207 | 1,43E+04 | 'UBN1' | -149.250.723.147.617 | 1,06E-52 |
| 'GON4L' | -20.037.207.815.561 | 1,10E+01 | 'KLF12' | -198.380.796.649.741 | 3,32E-12 |
| 'ARHGEF2' | -3.100.938.391.251 | 1,83E-239 | 'LDAH' | -135.795.640.407.158 | 6,50E+02 |
| 'MEF2D' | -221.453.030.356.348 | 5,41E-07 | 'ELL2' | -11.738.991.514.979 | 8,73E-24 |
| 'DOCK7' | -259.585.081.686.389 | 5,37E-18 | 'GTF3C3' | -1.406.571.406.459 | 1,26E-03 |
| 'SWT1' | -268.449.817.427.207 | 1,86E+08 | 'GDA' | -133.250.438.047.382 | 2,14E-54 |
| 'MFN2' | -169.242.719.808.971 | 1,02E+02 | 'TJP2' | -148.703.238.355.228 | 2,15E-41 |
| 'NCF2' | -411.745.758.154.818 | 3,41E-76 | 'SEN5' | -114.967.428.738.508 | 1,62E+04 |
| 'WLS' | -234.515.557.467.792 | 1,01E-41 | 'C1orf198' | -111.289.405.640.593 | 3,53E+01 |
| 'SRSF11' | -144.021.310.841.125 | 5,18E+08 | 'HEATR1' | -231.915.634.563.731 | 1,08E-183 |
| 'CTH' | -333.285.447.133.905 | 2,74E-100 | 'PTBP3' | -257.060.228.049.851 | 5,76E-245 |
| 'PLEKHM2' | -167.676.029.783.325 | 1,37E+02 | 'RAD23B' | -11.224.710.823.348 | 1,12E-66 |
| 'PHTF1' | -187.117.001.965.505 | 8,02E+05 | 'FKBP15' | -110.378.045.790.299 | 1,54E+05 |
| 'CD58' | -252.356.195.605.701 | 5,35E-04 | 'ABITRAM' | -112.865.260.616.767 | 2,21E+03 |
| 'KIF21B' | -298.994.633.533.608 | 4,10E-17 | 'GLE1' | -110.649.962.130.068 | 2,51E-12 |
| 'ADPRS' | -184.985.965.057.214 | 3,98E+06 | 'RAB14' | -137.945.909.308.985 | 1,76E-71 |
| 'EXOC8' | -211.053.647.614.967 | 1,57E+04 | 'CNTRL' | -1.0 | 2,49E+08 |
| 'C1orf109' | -187.357.052.240.849 | 1,62E+07 | 'TRIM32' | -103.609.300.257.858 | 1,67E+07 |
| 'RRAGC' | -254.535.929.824.941 | 1,57E-61 | 'KDSR' | -122.037.832.769.523 | 1,06E-08 |
| 'LGALS8' | -219.475.685.442.225 | 1,25E+07 | 'VPS4B' | -184.599.177.066.457 | 9,97E-58 |
| 'RLF' | -212.146.351.248.567 | 1,80E-04 | 'ONECUT2' | -244.122.702.325.971 | 7,51E-13 |
| 'ACADM' | -183.339.953.034.199 | 1,05E+02 | 'YLPM1' | -162.885.402.643.548 | 5,25E-41 |
| 'KDM5B' | -203.383.359.507.588 | 8,63E-08 | 'FCF1' | -142.495.077.030.576 | 2,19E-26 |
| 'KLHL12' | -176.553.474.636.298 | 1,78E+08 | 'NEK9' | -16.687.138.504.144 | 1,14E-23 |
| 'GBP3' | -230.116.953.472.056 | 1,31E+08 | 'AREL1' | -201.602.326.213.016 | 7,24E-56 |
| 'ECE1' | -24.226.489.370.372 | 1,17E-168 | 'MLH3' | -164.045.761.331.286 | 2,99E+01 |
| 'HMGCL' | -346.795.989.001.868 | 9,69E-23 | 'TTLL5' | -133.976.478.003.314 | 7,69E-11 |
| 'CD46' | -16.332.839.833.658 | 9,43E-08 | 'FLVCR2' | -251.457.317.282.976 | 2,24E+08 |
| 'APHIA' | -167.732.651.886.982 | 2,58E+02 | 'RBM25' | -145.733.050.407.461 | 1,71E-62 |
| 'P3H1' | -175.161.237.013.061 | 5,17E+02 | 'NRDE2' | -113.819.729.392.002 | 3,15E+07 |
| 'SLC2A1' | -261.676.858.505.091 | 2,32E-254 | 'RHOQ' | -138.027.208.111.817 | 3,32E+09 |
| 'IPO13' | -209.054.552.413.453 | 6,70E-05 | 'GPR75' | -335.755.200.461.808 | 4,02E+08 |
| 'ATP6V0B' | -176.966.119.214.079 | 1,62E-13 | 'TMEM214' | -107.623.998.020.804 | 1,59E-18 |
| 'PRDX1' | -193.709.949.154.757 | 0.0 | 'ATAD2B' | -204.679.421.147.894 | 1,04E-09 |
| 'TSPAN1' | -17.589.919.004.962 | 9,90E+08 | 'ATL2' | -142.986.491.695.648 | 4,26E-23 |
| 'BLZF1' | -154.882.190.845.875 | 4,82E+08 | 'FAM98A' | -114.793.897.641.625 | 5,66E-24 |
| 'NSUN4' | -181.960.718.288.162 | 4,71E+05 | 'YIPF4' | -11.827.041.326.348 | 2,95E-08 |
| 'TMED5' | -186.754.970.397.635 | 5,90E-16 | 'AFTPH' | -167.587.099.691.937 | 8,14E-24 |
| 'PRRC2C' | -156.790.451.615.835 | 1,48E-01 | 'EPCAM' | -115.417.093.012.776 | 3,26E+04 |
| 'VAMP4' | -197.085.365.434.048 | 6,10E+08 | 'SLC17A5' | -186.014.233.641.704 | 1,96E-20 |
| 'PRDX6' | -102.325.990.626.911 | 2,56E+06 | 'OGFRL1' | -104.198.244.947.478 | 6,50E+07 |
| 'DARS2' | -202.302.692.902.601 | 7,74E-01 | 'SLF2' | -20.659.740.374.034 | 5,31E-33 |
| 'RCOR3' | -186.875.546.672.175 | 4,69E+08 | 'IDE' | -208.908.354.358.243 | 1,52E-70 |
| 'MTFRIL' | -16.703.539.919.518 | 1,67E+08 | 'IFIT3' | -203.024.628.686.812 | 2,34E-01 |
| 'RPS6KA1' | -220.281.688.299.969 | 1,90E-07 | 'IFIT2' | -169.514.541.847.158 | 2,88E+02 |
| 'DHDDS' | -193.014.889.074.603 | 1,20E+03 | 'GPAM' | -28.349.407.537.295 | 2,88E-39 |
| 'ARID1A' | -223.058.778.334.894 | 1,01E-23 | 'MXI1' | -107.400.058.144.378 | 5,31E+08 |
| 'STX12' | -191.886.323.727.459 | 6,53E+08 | 'SMNDC1' | -108.358.056.790.504 | 1,15E+05 |
| 'MESD' | -184.366.307.113.497 | 2,73E-04 | 'C10orf88' | -134.155.690.163.629 | 2,08E+09 |
| 'CTSD' | -324.349.469.114.562 | 0.0 | 'HELLS' | -151.220.615.828.584 | 3,90E-31 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'KMT2A' | -139.098.536.403.982 | 6,10E+08 | 'DENND10' | -162.858.943.312.141 | 8,97E-04 |
| 'KIF14' | -158.128.684.257.776 | 1,46E+08 | 'WDR11' | -150.217.762.605.722 | 2,52E-10 |
| 'DDX59' | -210.256.973.364.055 | 5,99E+07 | 'GNA13' | -215.760.923.727.765 | 2,56E-95 |
| 'ATF6' | -237.178.713.395.727 | 8,76E-50 | 'KANSLI' | -123.275.183.889.775 | 7,22E-02 |
| 'KLF7' | -24.374.053.123.073 | 1,84E-06 | 'PANK3' | -176.793.457.232.397 | 2,27E-82 |
| 'SPCS2' | -223.463.069.083.013 | 1,43E-36 | 'MOB3B' | -103.523.718.005.654 | 3,15E+07 |
| 'FILIP1' | -829.462.074.889.163 | 1,02E-31 | 'NUP43' | -171.968.760.273.437 | 2,98E-20 |
| 'HIF1AN' | -185.827.189.038.834 | 2,80E+06 | 'LRP11' | -117.713.316.167.505 | 1,05E-04 |
| 'PHF3' | -178.581.149.809.574 | 4,03E+00 | 'PLEKHG1' | -152.973.298.000.076 | 9,36E+06 |
| 'PLAGL1' | -183.821.859.164.678 | 4,52E-04 | 'SNX19' | -13.396.112.291.066 | 3,57E-10 |
| 'FBXO30' | -198.761.627.554.417 | 7,25E-09 | 'SLC10A7' | -184.629.058.460.455 | 2,20E+05 |
| 'RNF146' | -216.664.986.940.945 | 9,49E+08 | 'NUDCD1' | -139.709.081.951.945 | 1,54E-24 |
| 'FBXL5' | -208.607.095.012.367 | 8,24E+03 | 'MASTL' | -15.035.224.412.031 | 3,70E-09 |
| 'FOXO3' | -166.912.362.611.229 | 4,75E+04 | 'KIAA1217' | -159.883.467.530.271 | 3,55E-02 |
| 'RPN2' | -290.357.023.731.691 | 0.0 | 'PLXDC2' | -130.812.229.536.233 | 8,60E+07 |
| 'PKD2' | -202.906.246.560.246 | 5,68E+06 | 'PROSER1' | -141.046.476.948.902 | 1,57E-09 |
| 'STBD1' | -292.003.169.529.659 | 2,95E-06 | 'ELF1' | -179.726.610.443.402 | 7,52E-27 |
| 'CCNI' | -133.394.159.649.405 | 3,73E+08 | 'ETFI' | -116.992.500.144.231 | 2,03E-66 |
| 'MFSD1' | -175.339.418.349.077 | 1,23E+03 | 'TGFB1' | -10.409.834.911.958 | 3,66E-15 |
| 'RAB3GAP2' | -238.856.528.791.765 | 2,67E-21 | 'KDM3B' | -133.057.996.514.027 | 8,30E-18 |
| 'UBNI' | -195.730.517.860.027 | 8,09E-24 | 'PLS1' | -186.519.503.188.036 | 1,38E-26 |
| 'KLF12' | -190.980.219.102.842 | 1,40E+07 | 'UTP20' | -23.041.168.187.709 | 7,94E-107 |
| 'UCHL3' | -175.889.343.310.096 | 4,26E+04 | 'TMPO' | -153.366.557.455.123 | 1,16E-176 |
| 'HS1BP3' | -291.721.140.128.624 | 1,78E-09 | 'APAF1' | -140.327.952.840.267 | 3,27E-04 |
| 'GTF3C3' | -255.911.062.287.641 | 5,15E-13 | 'TNFRSF10B' | -130.182.688.883.085 | 1,43E-12 |
| 'TJP2' | -235.482.272.984.477 | 1,23E-28 | 'RNF170' | -123.173.028.591.578 | 6,33E+07 |
| 'SENP5' | -172.356.773.895.066 | 2,56E+07 | 'TARDBP' | -123.391.638.014.075 | 1,21E-70 |
| 'Clorf198' | -185.397.271.103.056 | 2,63E+06 | 'LYPLA1' | -164.581.263.938.899 | 1,44E-62 |
| 'FKBP15' | -272.145.484.865.196 | 1,88E-35 | 'AKAP1' | -123.949.035.590.284 | 4,01E-18 |
| 'PTPA' | -179.190.057.166.922 | 1,36E-14 | 'TRIM25' | -167.497.870.727.051 | 4,89E-69 |
| 'GLE1' | -151.618.908.094.093 | 9,97E+07 | 'TENT4B' | -123.516.678.296.808 | 1,90E+01 |
| 'TRIM32' | -21.001.114.847.902 | 6,59E-01 | 'ADCY7' | -160.463.998.549.762 | 1,29E-16 |
| 'HDHD3' | -237.196.877.738.696 | 4,42E+08 | 'PYROXD1' | -105.829.864.056.467 | 8,13E+08 |
| 'DENND1A' | -169.469.394.137.796 | 8,68E+05 | 'TRMT1L' | -161.192.954.832.143 | 5,89E-05 |
| 'ALG2' | -251.793.374.979.977 | 3,12E-40 | 'NAA50' | -15.138.483.494.365 | 1,97E-185 |
| 'NEK9' | -233.505.851.581.614 | 1,58E-09 | 'DES12' | -180.994.503.952.331 | 1,10E-39 |
| 'NPC2' | -237.120.443.562.556 | 2,96E-58 | 'CAT' | -128.679.622.342.736 | 1,30E-13 |
| 'IRF2BPL' | -153.461.252.568.294 | 2,03E+08 | 'ZMYM2' | -171.071.913.901.248 | 9,61E-36 |
| 'ACOT2' | -21.394.330.345.911 | 1,37E+07 | 'TBC1D15' | -133.440.982.870.331 | 5,20E-04 |
| 'MLH3' | -226.514.206.879.579 | 6,98E+05 | 'ZNF639' | -138.316.048.347.685 | 4,65E-06 |
| 'FLVCR2' | -334.239.219.744.708 | 1,67E+09 | 'PIK3CA' | -244.655.474.940.111 | 1,29E-46 |
| 'DLST' | -191.183.364.528.134 | 3,69E-19 | 'PDSSA' | -219.601.800.527.316 | 9,34E-226 |
| 'ALDH6A1' | -237.851.162.325.373 | 2,66E+08 | 'ZSCAN20' | -116.651.033.702.955 | 2,08E+08 |
| 'EIF2B2' | -189.563.147.819.383 | 1,58E+00 | 'CLCC1' | -134.169.134.970.879 | 2,31E-04 |
| 'ZNF410' | -168.019.327.199.066 | 3,13E+03 | 'GPSM2' | -150.695.998.871.988 | 7,72E-33 |
| 'RHOQ' | -195.252.128.983.312 | 7,53E+05 | 'GTDC1' | -144.057.259.138.598 | 7,00E+08 |
| 'SUPT7L' | -20.009.666.298.793 | 4,29E-11 | 'POLK' | -173.316.402.400.635 | 1,98E-03 |
| 'KLHL29' | -169.348.695.749.933 | 5,30E+08 | 'UBL3' | -170.311.782.368.253 | 4,59E-15 |
| 'DNMT3A' | -223.588.826.382.067 | 2,75E+08 | 'FYTTD1' | -170.194.151.994.021 | 1,01E-56 |
| 'TMEM214' | -286.194.005.982.321 | 7,85E-122 | 'OCRL' | -168.388.854.187.724 | 2,72E-19 |
| 'ATL2' | -186.997.823.478.512 | 1,69E-02 | 'COPA' | -165.747.500.050.552 | 2,75E-215 |
| 'YPEL5' | -325.143.857.636.147 | 3,69E-116 | 'RBBP6' | -103.286.463.390.563 | 1,72E+01 |
| 'YIPF4' | -252.994.839.871.667 | 1,15E-56 | 'ZC3H7A' | -11.601.344.982.495 | 3,69E-03 |
| 'AFTPH' | -19.252.054.929.886 | 5,53E-02 | 'SERAC1' | -147.883.414.985.981 | 5,53E+09 |
| 'SLC17A5' | -270.116.487.273.836 | 1,85E-26 | 'SHLD2' | -184.852.066.587.851 | 2,26E-41 |
| 'IDE' | -169.618.845.626.196 | 1,03E+05 | 'ODF2L' | -1.0 | 1,97E+09 |
| 'IFIT3' | -184.670.358.953.343 | 4,42E+08 | 'ZNF644' | -180.250.878.031.276 | 7,38E-22 |
| 'WDR11' | -271.980.504.300.802 | 2,53E-28 | 'RPAP2' | -118.286.405.714.981 | 1,91E+04 |
| 'ARMH3' | -306.273.575.534.796 | 8,69E-08 | 'PMS2' | -101.571.008.308.866 | 9,53E+07 |
| 'GOT1' | -165.472.141.783.526 | 6,87E+02 | 'SEPTIN7' | -144.427.181.146.629 | 1,95E-75 |
| 'KANSLI' | -204.896.684.914.828 | 2,18E+00 | 'FAM126A' | -166.007.865.956.049 | 8,28E-46 |
| 'CAAPI' | -1.713.162.569.581 | 3,34E+09 | 'FKBP9' | -139.314.489.343 | 4,95E-02 |
| 'NUP43' | -199.827.325.528.053 | 2,10E+00 | 'SMU1' | -102.885.486.267.219 | 1,28E-06 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'PCMT1' | -149.395.588.023.134 | 1,84E+09 | 'SLC25A51' | -114.536.765.435.311 | 5,32E+08 |
| 'CYSTM1' | -197.684.227.901.275 | 5,47E-05 | 'RECK' | -161.890.983.264.449 | 1,16E+06 |
| 'TNFSF18' | -140.101.784.040.205 | 4,37E-12 | 'ACOI' | -168.822.126.031.479 | 5,43E-66 |
| 'GORAB' | -192.199.748.799.873 | 6,47E+09 | 'DCAF10' | -115.686.884.861.687 | 3,38E+08 |
| 'SNX19' | -269.116.190.455.308 | 4,48E-59 | 'KIAA1549' | -237.882.158.029.454 | 3,14E-133 |
| 'MSANTD2' | -198.806.038.668.847 | 1,15E+08 | 'TRIM24' | -101.641.308.989.083 | 3,76E+04 |
| 'SLC10A7' | -212.162.944.440.153 | 1,03E+09 | 'CALD1' | -174.956.563.094.584 | 1,29E-37 |
| 'KIAA1217' | -23.298.477.581.836 | 4,21E-02 | 'PLAU' | -155.786.883.983.888 | 1,32E-08 |
| 'PLXDC2' | -240.136.256.238.177 | 1,98E+05 | 'CHST3' | -178.259.704.164.603 | 4,70E-57 |
| 'TAF12' | -170.134.168.443.548 | 5,61E+08 | 'VPS26A' | -129.753.919.802.666 | 1,40E-23 |
| 'UFM1' | -227.436.241.163.531 | 1,26E-23 | 'CIT' | -113.109.899.027.274 | 9,21E-01 |
| 'WBP4' | -228.010.791.919.274 | 7,37E+06 | 'MED13L' | -185.108.619.047.819 | 1,63E-42 |
| 'ELF1' | -188.576.517.083.939 | 2,44E+01 | 'RNF11' | -108.529.753.518.757 | 3,96E-04 |
| 'HSPH1' | -145.737.066.127.643 | 1,77E-02 | 'RASSF8' | -226.007.943.869.892 | 2,98E-64 |
| 'ALG5' | -187.446.911.791.614 | 3,09E+08 | 'BHLHE41' | -121.723.071.622.067 | 4,24E+08 |
| 'TGFB1' | -214.245.564.018.463 | 5,10E-35 | 'ITPR2' | -234.395.440.121.736 | 3,00E-96 |
| 'PAIP2' | -152.867.833.326.075 | 1,82E+08 | 'WWP1' | -180.243.943.164.349 | 1,32E-55 |
| 'KDM3B' | -183.953.532.780.675 | 1,06E+00 | 'ADGRE5' | -114.717.183.537.097 | 3,64E-29 |
| 'SERP1' | -142.954.177.136.213 | 2,33E+07 | 'ZC3H13' | -133.263.612.893.375 | 2,24E-07 |
| 'PLS1' | -167.451.408.569.945 | 2,03E+09 | 'NLN' | -145.566.351.336.543 | 1,63E-61 |
| 'NR2C1' | -18.692.655.233.086 | 6,69E+04 | 'LRP1' | -115.685.682.159.795 | 3,48E-12 |
| 'ARL1' | -157.214.722.306.194 | 1,31E+07 | 'STIL' | -111.192.565.406.971 | 1,42E-04 |
| 'GLT8D2' | -218.641.312.423.088 | 6,63E+08 | 'USP45' | -125.032.335.408.424 | 1,87E+09 |
| 'DUSP4' | -162.293.035.092.018 | 1,61E+04 | 'FAM199X' | -147.314.045.384.241 | 3,15E-23 |
| 'CLU' | -1.798.099.950.479 | 3,38E-129 | 'METTL8' | -134.559.700.078.099 | 4,27E+05 |
| 'TNFRSF10B' | -272.246.602.447.109 | 3,85E-74 | 'TTC21B' | -188.408.071.270.043 | 6,06E+00 |
| 'PTK2B' | -246.855.300.860.585 | 9,45E+05 | 'BAZ2B' | -1.799.087.306.074 | 3,46E+07 |
| 'TRIM25' | -275.765.818.678.861 | 4,30E-160 | 'SLC36A1' | -195.419.631.038.688 | 4,17E-16 |
| 'SCPEP1' | -198.697.599.242.786 | 5,00E-07 | 'LPGAT1' | -207.313.470.463.022 | 7,07E-52 |
| 'SLC35B1' | -208.084.145.785.989 | 1,55E-13 | 'KCNJ2' | -123.521.646.169.403 | 1,90E+07 |
| 'ADCY7' | -192.265.791.146.684 | 1,97E+04 | 'RAP2C' | -154.498.164.586.536 | 1,46E-39 |
| 'TRMT1L' | -200.799.279.075.353 | 6,51E+07 | 'PFKFB2' | -194.622.874.355.902 | 3,17E-30 |
| 'KIF18A' | -163.485.894.496.816 | 3,06E+07 | 'AGO2' | -16.331.039.952.125 | 2,65E-163 |
| 'CRY2' | -216.046.467.219.325 | 1,62E+07 | 'ACSL3' | -136.608.006.328.865 | 2,21E-69 |
| 'CAT' | -235.205.355.256.503 | 1,26E-18 | 'CHPF' | -112.800.761.237.607 | 4,30E+08 |
| 'ZMYM2' | -153.395.281.717.938 | 2,04E+09 | 'TTPAL' | -211.547.721.741.994 | 2,48E-21 |
| 'TBC1D15' | -21.851.935.080.001 | 1,41E-13 | 'PREX1' | -151.696.240.060.335 | 3,91E-20 |
| 'ADGRB2' | -303.242.147.769.238 | 9,24E+08 | 'NCOA3' | -203.333.346.266.754 | 6,90E-47 |
| 'TMEM39B' | -198.772.167.022.156 | 1,18E+08 | 'PIGT' | -112.089.523.145.225 | 8,32E-20 |
| 'CCRL2' | -460.486.205.815.886 | 2,45E+06 | 'CHD6' | -179.402.533.809.751 | 1,58E-24 |
| 'CCR2' | -485.798.099.512.757 | 7,79E+08 | 'PLCG1' | -109.119.981.438.285 | 1,01E-03 |
| 'PDS5A' | -142.839.437.388.347 | 5,84E+07 | 'ARFGEF2' | -211.636.475.669.178 | 3,89E-89 |
| 'ZSCAN20' | -231.667.236.943.587 | 2,14E+06 | 'ZNFX1' | -134.931.809.291.887 | 3,17E-16 |
| 'CLCCI' | -206.012.099.243.757 | 3,57E+01 | 'CSEIL' | -156.770.540.917.957 | 8,25E-243 |
| 'GPSM2' | -165.720.114.152.835 | 5,28E+07 | 'STAU1' | -111.153.183.198.688 | 4,44E-15 |
| 'OCRL' | -242.175.084.336.528 | 2,11E-21 | 'PMEPA1' | -106.339.508.128.851 | 1,83E+07 |
| 'COPA' | -307.321.583.986.501 | 0.0 | 'MTRR' | -130.749.071.166.356 | 3,31E-61 |
| 'ZC3H7A' | -20.961.237.010.322 | 5,93E-08 | 'VAMP7' | -169.004.454.677.871 | 5,15E-66 |
| 'SERAC1' | -235.845.397.091.248 | 1,10E+08 | 'ATP8A1' | -190.768.525.001.632 | 6,15E-11 |
| 'NAA60' | -211.700.711.686.435 | 1,41E+01 | 'USP22' | -158.128.449.989.954 | 3,32E-152 |
| 'ODFZL' | -176.994.291.661.248 | 1,83E+08 | 'ZNF45' | -173.820.876.101.684 | 7,04E-04 |
| 'PMS2' | -168.911.973.201.245 | 2,52E+09 | 'LYPD3' | -120.217.684.011.505 | 1,54E-05 |
| 'ZMIZ2' | -189.625.904.387.863 | 7,14E+03 | 'USP9X' | -231.917.091.289.023 | 0.0 |
| 'HERPUD2' | -180.587.143.088.227 | 5,63E+08 | 'TRERF1' | -107.206.395.958.365 | 2,35E+07 |
| 'HNRNPA2B1' | -163.937.393.520.421 | 2,51E-76 | 'ABCC10' | -11.108.732.174.852 | 4,44E+08 |
| 'FKBP9' | -245.158.019.767.604 | 1,55E-10 | 'GLO1' | -107.442.900.421.395 | 4,17E-37 |
| 'SMU1' | -157.506.969.596.272 | 5,17E+07 | 'RREB1' | -165.238.026.208.126 | 1,82E-13 |
| 'GLIPR2' | -55.077.946.401.987 | 7,46E+02 | 'SSR1' | -149.122.493.499.912 | 4,58E-167 |
| 'ACOI' | -236.305.282.827.357 | 6,23E-24 | 'ATXN1' | -150.523.530.825.042 | 6,88E-01 |
| 'KIAA1549' | -216.992.500.144.231 | 7,27E-18 | 'NUP153' | -165.704.204.986.926 | 1,86E-108 |
| 'PLAU' | -309.054.552.413.453 | 5,15E-40 | 'DEK' | -139.837.645.811.695 | 1,53E-125 |
| 'SRGN' | -199.832.666.320.979 | 1,66E-28 | 'LRRFIP1' | -175.653.733.867.761 | 3,78E-79 |
| 'CHST3' | -228.662.122.615.141 | 1,17E-19 | 'AHNAK' | -237.962.610.383.514 | 0.0 |

| | | | | | |
|----------------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| 'ECD' | -180.433.567.775.881 | 2,64E+06 | 'CNOT1' | -234.223.564.312.521 | 0.0 |
| 'P4HA1' | -281.201.379.060.859 | 1,09E-162 | 'BBS2' | -111.272.310.578.324 | 6,66E+03 |
| 'CIT' | -188.678.938.955.201 | 7,28E+04 | 'RAP2A' | -126.026.797.154.242 | 9,27E-08 |
| 'IFT81' | -260.768.257.722.124 | 1,09E+04 | 'ABCC4' | -239.420.700.397.998 | 1,92E-123 |
| 'MEDI3L' | -148.843.557.704.258 | 5,56E+09 | 'TM9SF2' | -166.968.807.742.213 | 1,63E-144 |
| 'BHLHE41' | -217.687.776.208.408 | 7,23E+06 | 'GTF3C4' | -196.892.536.700.562 | 9,27E-131 |
| 'ITPR2' | -147.839.689.698.104 | 4,08E+09 | 'INSIG2' | -138.246.963.682.241 | 3,20E+04 |
| 'ACOT9' | -191.910.854.768.325 | 1,84E+01 | 'POLR1B' | -149.180.787.715.868 | 3,93E-48 |
| 'PRDX4' | -175.454.712.348.054 | 1,01E-03 | 'CCDC93' | -14.449.257.102.257 | 2,37E-19 |
| 'PKN1' | -138.208.707.747.756 | 8,34E+08 | 'THOC2' | -225.024.416.595.405 | 3,81E-165 |
| 'ADGRE5' | -25.884.425.857.434 | 2,75E-106 | 'MEDI1' | -192.571.446.990.017 | 2,18E-95 |
| 'OPTN' | -246.821.369.199.686 | 1,27E-35 | 'C3' | -167.093.572.383.101 | 7,21E+08 |
| 'SPATS2' | -194.910.328.798.109 | 6,04E-27 | 'OPA3' | -128.638.051.620.827 | 8,92E+03 |
| 'CDK2' | -170.614.046.802.907 | 1,79E+00 | 'TBC1D20' | -10.697.089.718.114 | 2,15E+05 |
| 'LRP1' | -241.545.977.208.762 | 3,08E-57 | 'MCM8' | -166.168.948.286.204 | 3,67E-19 |
| 'ATG101' | -197.749.800.150.515 | 1,91E-12 | 'HNRNPR' | -126.537.021.420.485 | 3,44E-160 |
| 'NFE2' | -28.073.549.220.576 | 9,92E+09 | 'ZNF436' | -114.336.417.517.118 | 1,68E+09 |
| 'SMUG1' | -166.354.452.469.684 | 1,90E+08 | 'ARMCX5' | -10.591.957.925.079 | 9,29E+07 |
| 'MORF4L2' | -14.706.348.465.517 | 9,57E-08 | 'PLAGL2' | -175.773.988.701.757 | 2,06E-24 |
| 'MAGEA9' | -46.724.253.419.715 | 4,29E+08 | 'KDM5C' | -117.481.437.791.173 | 2,50E-31 |
| 'RAB9A' | -188.462.432.004.295 | 1,11E+02 | 'AGO3' | -170.665.272.728.616 | 2,70E-28 |
| 'TNFAIP6' | -548.112.668.973.662 | 3,82E-03 | 'HECTD3' | -109.303.873.773.913 | 8,66E-04 |
| 'BAZ2B' | -209.451.759.878.429 | 6,49E+09 | 'TUBGCP3' | -124.248.456.890.823 | 3,55E-14 |
| 'SLC36A1' | -200.353.169.097.025 | 1,26E+07 | 'UBA2' | -112.439.086.223.719 | 2,96E-76 |
| 'COQ8B' | -193.914.479.461.315 | 3,03E+06 | 'FRMD8' | -11.461.063.819.242 | 9,00E+01 |
| 'PFKFB2' | -222.756.152.411.063 | 2,97E-07 | 'PRR12' | -152.525.625.459.689 | 9,26E-08 |
| 'ACSL3' | -162.006.020.137.055 | 2,21E-06 | 'AHDC1' | -138.864.176.463.536 | 1,03E-04 |
| 'CHPF' | -308.260.527.760.104 | 2,61E-20 | 'ZNF384' | -116.637.593.436.124 | 4,63E-14 |
| 'OBSL1' | -255.896.729.218.821 | 6,60E+07 | 'ELK1' | -121.667.877.014.205 | 3,28E-08 |
| 'SLC12A4' | -250.803.362.228.823 | 8,43E-25 | 'PCNX4' | -193.420.634.889.352 | 4,88E-46 |
| 'SNX21' | -209.397.614.820.901 | 3,07E+09 | 'ATG14' | -147.889.744.122.576 | 1,15E-02 |
| 'SLPI' | -194.265.828.905.988 | 2,36E-20 | 'KTN1' | -161.487.617.778.011 | 0.0 |
| 'PREX1' | -178.199.934.778.071 | 9,35E+06 | 'ZBTB1' | -105.733.317.506.595 | 5,33E+05 |
| 'NCOA3' | -226.479.486.369.823 | 4,25E-20 | 'SGPPI1' | -155.790.060.449.386 | 8,50E-16 |
| 'PIGT' | -246.957.957.401.338 | 2,07E-64 | 'RHOT1' | -136.945.646.496.995 | 1,75E+00 |
| 'NCOA5' | -226.546.114.322.833 | 4,97E-11 | 'AIF1L' | -112.029.423.371.771 | 5,32E+08 |
| 'VAPB' | -150.678.564.490.808 | 1,02E+08 | 'NUP214' | -132.465.616.700.355 | 4,67E-40 |
| 'CHD6' | -178.510.211.521.048 | 1,82E+06 | 'CANX' | -184.241.555.203.244 | 0.0 |
| 'PLCG1' | -172.510.846.616.173 | 1,66E+06 | 'TPPK' | -11.218.583.428.731 | 3,66E+06 |
| 'ARFGEF2' | -155.110.780.304.579 | 1,89E+06 | 'ZNF484' | -226.497.221.007.529 | 8,31E+02 |
| 'ZNFXI' | -195.123.417.300.474 | 1,79E-06 | 'HIVEP3' | -19.719.856.238.304 | 9,39E+07 |
| 'CSE1L' | -158.693.205.057.093 | 1,06E-04 | 'HELB' | -162.449.086.490.779 | 8,85E+08 |
| 'PEDS1-UBE2V1' | -21.678.714.945.259 | 7,16E+07 | 'RAP1B' | -101.645.436.950.173 | 3,45E-22 |
| 'RAB22A' | -177.793.423.892.554 | 5,95E+00 | 'RAB31P' | -106.066.278.190.662 | 4,37E+09 |
| 'STX16' | -188.894.899.016.442 | 2,37E-10 | 'PTPRB' | -19.502.469.648.029 | 4,20E-12 |
| 'DDX27' | -157.799.054.011.345 | 9,95E+06 | 'DYRK2' | -185.484.031.116.721 | 6,24E-27 |
| 'MTRR' | -143.817.358.070.753 | 9,89E+07 | 'EMC1' | -141.012.572.779.789 | 2,16E-57 |
| 'PEPD' | -266.766.107.140.786 | 4,84E-45 | 'HP1BP3' | -122.575.555.466.448 | 7,23E-37 |
| 'IQSEC2' | -229.545.588.352.617 | 1,19E+08 | 'SLC35E1' | -188.762.107.040.568 | 1,78E-62 |
| 'STAMBP' | -158.689.252.781.956 | 1,27E+08 | 'MACF1' | -203.494.049.188.711 | 2,31E-238 |
| 'NAGK' | -234.739.384.165.858 | 5,70E-07 | 'KDM4B' | -116.750.640.063.967 | 3,24E+06 |
| 'ZNF45' | -185.930.113.709.026 | 8,08E+08 | 'METTL16' | -171.394.894.144.123 | 1,92E-25 |
| 'LYPD3' | -247.521.709.473.781 | 9,88E-45 | 'RNF6' | -154.924.575.048.454 | 1,62E-12 |
| 'USP9X' | -195.083.394.319.612 | 1,49E-39 | 'AKAP9' | -194.083.792.753.186 | 8,65E-34 |
| 'SERPINB6' | -203.288.127.988.109 | 2,59E-21 | 'HIP1' | -223.588.826.382.067 | 1,29E-37 |
| 'XPO5' | -219.532.417.813.828 | 5,19E-15 | 'PTPN12' | -156.535.421.609.601 | 7,44E-85 |
| 'ABCC10' | -209.192.248.944.104 | 3,47E+07 | 'GNAI1' | -109.520.178.335.272 | 2,39E-04 |
| 'PEX6' | -20.904.549.509.455 | 6,71E+06 | 'CASD1' | -205.528.243.550.119 | 3,32E-04 |
| 'NQO2' | -211.581.144.539.337 | 9,83E-17 | 'PAICS' | -110.236.171.762.968 | 8,29E-99 |
| 'AARS2' | -214.607.825.948.794 | 2,45E+02 | 'PPAT' | -155.701.596.021.824 | 7,64E-15 |
| 'MED20' | -204.658.062.965.379 | 1,88E-02 | 'DGCR8' | -1.218.598.848.178 | 1,59E+02 |
| 'COL21A1' | -119.657.842.846.621 | 1,73E+07 | 'SPECC1' | -105.044.293.958.875 | 2,22E-06 |
| 'CDKN1A' | -139.858.138.907.259 | 1,52E+07 | 'DOCK4' | -201.416.733.192.659 | 6,52E-23 |

| | | | | | |
|-----------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'RREB1' | -197.210.599.386.434 | 5,00E-01 | 'POT1' | -114.417.110.368.663 | 1,66E+02 |
| 'SSRI' | -192.316.941.476.625 | 1,73E-92 | 'PODXL' | -193.147.578.152.473 | 0.0 |
| 'ATXN1' | -264.385.618.977.472 | 1,36E-12 | 'STRIP2' | -138.605.843.230.708 | 5,87E+07 |
| 'LRRFIPI' | -171.271.804.791.953 | 4,04E-07 | 'MKLN1' | -128.162.673.016.279 | 1,06E-23 |
| 'AHNAK' | -226.846.503.104.114 | 1,32E-267 | 'CALU' | -193.183.992.061.946 | 0.0 |
| 'EMC3' | -206.477.025.539.024 | 3,58E-13 | 'KLHDC10' | -145.472.697.743.526 | 8,82E-16 |
| 'SH3TC1' | -224.792.751.344.359 | 5,14E+01 | 'MYO1B' | -167.768.151.273.009 | 2,18E-47 |
| 'CNOT1' | -162.939.856.730.277 | 6,68E-18 | 'HAT1' | -113.226.092.868.848 | 1,38E-12 |
| 'BBS2' | -35.470.400.175.774 | 7,46E-79 | 'TWSG1' | -20.990.293.759.353 | 9,59E-12 |
| 'MT2A' | -133.448.824.184.918 | 1,79E+08 | 'EIF2AK4' | -143.566.546.066.557 | 1,72E-04 |
| 'GOT2' | -155.161.354.306.055 | 4,49E-01 | 'MYO5C' | -234.792.330.342.031 | 2,81E+09 |
| 'TM9SF2' | -247.538.962.044.916 | 5,84E-100 | 'TTBK2' | -217.508.670.655.809 | 6,64E-06 |
| 'UPF3B' | -206.658.525.174.963 | 1,24E-03 | 'INO80' | -103.926.752.617.456 | 1,17E+02 |
| 'SEPTIN6' | -161.410.884.638.067 | 2,99E+07 | 'ICE2' | -125.096.157.353.322 | 2,37E+06 |
| 'FAM193A' | -166.347.474.722.518 | 7,10E+08 | 'MINDY2' | -143.063.435.432.986 | 3,21E+08 |
| 'GGA3' | -224.505.157.192.842 | 1,73E-06 | 'TVD' | -10.904.549.509.455 | 8,74E+01 |
| 'MSTO1' | -213.245.029.602.365 | 9,32E-13 | 'ARPP19' | -137.242.979.233.409 | 2,62E-28 |
| 'MBOAT7' | -199.045.068.599.351 | 3,22E-32 | 'VPS13C' | -270.515.441.201.314 | 6,95E-45 |
| 'INSIG2' | -21.926.450.779.424 | 2,78E-05 | 'COPB1' | -169.162.763.833.018 | 7,12E-95 |
| 'CCDC93' | -232.660.458.209.684 | 1,77E-27 | 'PALLD' | -182.292.772.597.807 | 2,38E-96 |
| 'THOC2' | -223.644.962.024.283 | 8,51E-38 | 'SPCS3' | -114.734.171.607.519 | 1,91E+04 |
| 'MEDI' | -192.611.787.128.759 | 1,50E-20 | 'E2F8' | -108.746.284.125.034 | 2,55E+08 |
| 'TRIP10' | -15.296.406.209.187 | 4,49E+09 | 'PHF20L1' | -197.297.978.606.629 | 1,98E-43 |
| 'GPR108' | -229.465.148.147.528 | 1,31E-25 | 'CCNT1' | -225.981.050.495.951 | 1,59E-83 |
| 'TNFSF14' | -114.512.111.118.323 | 1,20E+08 | 'PUS7L' | -188.981.708.224.958 | 2,77E-27 |
| 'OPA3' | -183.550.596.237.175 | 1,40E+09 | 'ILF3' | -101.709.149.299.567 | 3,94E-65 |
| 'EML2' | -227.417.496.343.899 | 3,12E-24 | 'SLC44A2' | -13.342.064.246.658 | 9,27E-01 |
| 'VASP' | -179.177.847.879.559 | 6,64E-16 | 'MTUS1' | -237.734.706.376.021 | 2,70E-45 |
| 'SYMPK' | -163.243.805.422.369 | 6,54E+03 | 'DTD2' | -114.077.978.535.969 | 7,93E+06 |
| 'SDCBP2' | -455.458.885.167.764 | 1,53E+09 | 'HEATR5A' | -230.031.048.184.507 | 0.0 |
| 'NAPB' | -196.193.195.916.648 | 9,51E+08 | 'MIS18BP1' | -108.594.660.880.296 | 3,23E+01 |
| 'RBCK1' | -16.590.321.751.005 | 4,31E+06 | 'TEP1' | -125.715.783.949.712 | 8,05E+04 |
| 'STK35' | -158.277.494.148.339 | 3,96E+08 | 'EPB41L4A' | -113.555.195.762.091 | 9,27E+04 |
| 'NRSN2' | -204.277.402.369.029 | 8,81E+05 | 'ITFG1' | -129.946.615.724.358 | 1,64E-10 |
| 'RRBP1' | -156.491.604.648.683 | 5,02E+03 | 'SEC14L1' | -147.890.370.358.891 | 3,77E-106 |
| 'DSTN' | -139.911.103.997.171 | 9,58E+06 | 'MAP7D3' | -139.111.166.003.336 | 3,16E-08 |
| 'TBC1D20' | -232.622.823.232.099 | 1,12E-14 | 'ASH2L' | -110.291.831.294.557 | 2,89E+05 |
| 'HNRNPR' | -148.542.682.717.024 | 2,23E-02 | 'PUDP' | -118.032.114.564.277 | 2,16E+07 |
| 'ARMCX5' | -204.200.752.652.158 | 6,55E+06 | 'GNL3L' | -118.968.029.658.892 | 1,33E-18 |
| 'NECAB3' | -168.690.528.970.331 | 5,78E+09 | 'SH3BP4' | -159.136.027.191.931 | 2,23E-25 |
| 'EIF2S2' | -184.488.581.034.272 | 3,56E-52 | 'MOSPD2' | -183.920.378.809.694 | 1,92E-09 |
| 'ERGIC3' | -141.084.970.231.541 | 7,43E+08 | 'LDLR' | -110.364.708.995.812 | 1,14E-20 |
| 'CEP250' | -175.820.727.272.852 | 2,54E+07 | 'XPO7' | -16.561.508.458.366 | 4,57E-68 |
| 'KDM5C' | -296.124.296.013.677 | 5,10E-173 | 'ACE2' | -24.594.316.186.373 | 1,58E+08 |
| 'TMEM115' | -241.012.869.889.522 | 6,80E-16 | 'COLGALT1' | -102.060.210.395.917 | 1,37E-39 |
| 'AGO3' | -179.508.964.060.836 | 2,57E+03 | 'TULP4' | -169.437.371.744.174 | 1,04E-01 |
| 'ST3GAL3' | -226.946.067.499.323 | 2,26E+08 | 'SNX9' | -122.838.732.704.794 | 2,22E-06 |
| 'HECTD3' | -241.619.304.202.455 | 1,74E-26 | 'AFDN' | -201.380.579.952.503 | 4,53E-36 |
| 'KLC1' | -205.334.801.272.192 | 1,56E-20 | 'ACTN4' | -119.384.511.507.292 | 3,72E-287 |
| 'CAPNS1' | -146.684.021.977.165 | 3,01E+04 | 'PXDN' | -190.855.474.101.611 | 1,76E-224 |
| 'FRMD8' | -190.193.571.366.575 | 1,59E+04 | 'OLFM1' | -119.464.743.085.354 | 3,84E+00 |
| 'BECN1' | -144.428.572.658.389 | 3,03E+08 | 'CAMSAP1' | -172.931.062.127.359 | 6,10E-65 |
| 'GLIS2' | -187.821.151.960.196 | 9,46E+08 | 'COL5A1' | -129.619.653.427.254 | 6,52E-78 |
| 'IFI6' | -236.074.734.377.789 | 3,53E+08 | 'TAF4' | -106.681.335.234.981 | 2,41E+05 |
| 'ZNF384' | -155.174.636.862.098 | 1,69E+08 | 'OSBPL2' | -10.146.467.759.644 | 3,88E+07 |
| 'ELK1' | -172.546.162.204.776 | 2,07E+06 | 'ZC3H4' | -151.687.351.087.899 | 7,61E-13 |
| 'PCNX4' | -153.231.695.933.277 | 2,42E+09 | 'CLIP1' | -177.687.431.560.284 | 2,25E-76 |
| 'ATG14' | -206.171.578.448.642 | 8,01E+03 | 'ZNF317' | -115.880.703.695.816 | 1,15E+04 |
| 'KTNI' | -147.726.135.250.432 | 4,38E-03 | 'DNMT1' | -132.999.864.638.262 | 1,78E-81 |
| 'DLGAP5' | -158.756.429.590.944 | 4,41E+07 | 'ZNF236' | -138.370.429.247.405 | 2,61E+09 |
| 'ZBTB1' | -228.630.418.515.664 | 3,34E-18 | 'NOL11' | -124.216.004.386.465 | 2,16E-28 |
| 'SGPPI' | -180.296.315.294.045 | 2,48E+07 | 'UBE4B' | -158.783.068.266.165 | 1,71E-58 |
| 'PLEKHG3' | -191.106.627.157.971 | 1,61E+02 | 'PRRG1' | -113.777.405.443.315 | 2,15E+08 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'RHOT1' | -162.876.685.365.178 | 4,52E+08 | 'UBA1' | -1.006.914.500.873 | 1,75E-96 |
| 'AIF1L' | -215.957.631.314.985 | 2,09E-03 | 'AKAP12' | -143.762.078.464.597 | 9,81E-02 |
| 'NUP214' | -222.818.638.511.142 | 9,41E-05 | 'LATS1' | -236.099.765.956.595 | 1,15E-27 |
| 'MAP2K2' | -150.919.282.642.432 | 2,82E+05 | 'ACSS2' | -108.023.061.289.339 | 3,18E-04 |
| 'HNRNP2' | -157.286.124.711.508 | 1,45E+07 | 'ZNF227' | -130.830.848.559.823 | 3,32E+07 |
| 'CANX' | -246.332.958.121.466 | 0.0 | 'GSE1' | -115.052.643.513.713 | 2,48E+00 |
| 'IPPK' | -173.953.953.783.003 | 9,69E+08 | 'CAP1' | -111.800.294.467.724 | 1,33E-66 |
| 'ZNF484' | -223.446.525.363.702 | 8,14E+09 | 'RLIM' | -214.947.126.080.072 | 3,48E-116 |
| 'PPCS' | -188.203.666.264.571 | 1,51E+07 | 'TRAF3' | -134.091.119.825.494 | 4,88E-04 |
| 'TSPAN8' | -14.661.866.411.411 | 9,59E+09 | 'TBC1D5' | -246.340.052.084.024 | 2,68E-15 |
| 'RAB3IP' | -183.852.493.135.122 | 1,86E+07 | 'CAPN7' | -157.660.594.836.553 | 3,85E-29 |
| 'PTPRB' | -203.917.059.728.068 | 8,82E+06 | 'RFTN1' | -11.073.835.353.736 | 1,61E+07 |
| 'DYRK2' | -159.859.866.122.654 | 2,04E+07 | 'RBSN' | -185.085.656.069.419 | 5,28E-28 |
| 'TMEM175' | -234.680.276.352.639 | 3,10E+08 | 'SLC6A6' | -135.864.891.653.008 | 7,82E-47 |
| 'EMC1' | -235.272.879.438.272 | 2,89E-42 | 'KIF3A' | -181.888.731.792.523 | 4,57E-02 |
| 'UBR4' | -158.857.232.755.701 | 6,03E-25 | 'ACL1' | -129.618.189.489.575 | 1,49E-253 |
| 'HP1BP3' | -235.579.457.864.789 | 4,01E-72 | 'DIAPH1' | -181.897.400.532.444 | 4,20E-201 |
| 'SIN3B' | -250.316.840.955.751 | 4,04E-41 | 'EXOC4' | -121.119.547.431.418 | 1,53E-04 |
| 'SLC35E1' | -175.920.712.639.097 | 7,25E+00 | 'PPF1A1' | -162.691.781.716.253 | 2,07E-20 |
| 'EPS15L1' | -162.983.999.283.925 | 9,00E+09 | 'MAP1B' | -321.271.499.554.336 | 1,15E-216 |
| 'WDR24' | -19.031.866.268.451 | 4,44E+08 | 'IL13RA1' | -161.896.201.062.388 | 2,82E-61 |
| 'FBXL16' | -202.058.087.742.245 | 6,56E+07 | 'WDR44' | -198.679.014.278.239 | 2,45E-28 |
| 'MACF1' | -171.652.641.746.716 | 1,72E-27 | 'TNS4' | -167.263.801.906.201 | 6,53E-21 |
| 'KDM4B' | -242.213.855.565.399 | 6,22E-06 | 'TOP2A' | -16.961.629.236.118 | 1,08E-253 |
| 'TICAM1' | -177.991.773.935.075 | 5,93E+07 | 'PRKAB2' | -192.073.672.147.535 | 3,94E-17 |
| 'METTL25' | -222.650.852.980.868 | 1,00E+09 | 'MCCC2' | -144.800.981.916.769 | 1,47E-34 |
| 'TUBA4A' | -187.319.830.079.729 | 2,91E-40 | 'CHSY1' | -141.326.405.708.762 | 3,56E-16 |
| 'AAMP' | -150.463.819.477.204 | 2,77E+08 | 'RHPN2' | -104.846.148.895.665 | 1,87E+02 |
| 'RNF6' | -160.239.709.405.718 | 3,59E+08 | 'ZSWIM4' | -105.062.607.306.997 | 1,00E+09 |
| 'PTPN12' | -176.710.413.392.377 | 4,30E-24 | 'TRIM21' | -105.733.317.506.595 | 9,58E+08 |
| 'POR' | -19.694.567.518.214 | 2,16E-51 | 'LRRC41' | -103.242.147.769.238 | 3,52E-03 |
| 'STYX1L1' | -263.603.668.531.543 | 6,08E+04 | 'RAF1' | -105.230.887.326.604 | 4,96E-18 |
| 'PEX1' | -173.476.132.323.948 | 1,27E+08 | 'NUP210' | -162.277.968.567.636 | 4,58E-143 |
| 'SGCE' | -244.730.077.805.217 | 1,71E-13 | 'EFR3A' | -230.015.598.555.228 | 5,88E-70 |
| 'RBM48' | -188.318.633.501.725 | 3,30E+07 | 'PTCD3' | -108.406.426.478.847 | 1,46E-06 |
| 'SRD5A3' | -218.308.688.440.192 | 2,26E+09 | 'IMMT' | -104.001.892.465.571 | 9,44E-18 |
| 'ADM2' | -500.257.394.366.383 | 1,47E+115 | 'PRKAA1' | -153.450.778.606.464 | 1,21E-72 |
| 'DGCR8' | -220.285.527.654.461 | 2,66E-09 | 'CARD6' | -21.212.758.387.346 | 1,81E-38 |
| 'SDF2L1' | -184.502.534.002.366 | 2,06E-02 | 'RAPIGAP2' | -136.616.782.449.331 | 1,43E-24 |
| 'ATF4' | -142.750.852.563.253 | 9,18E-11 | 'RPA1' | -1.047.329.410.383 | 6,83E-32 |
| 'A4GALT' | -325.037.483.386.233 | 2,49E-05 | 'TBC1D14' | -166.566.688.422.186 | 7,84E-33 |
| 'CDC42EP1' | -157.059.421.043.292 | 5,90E+08 | 'LANCL2' | -120.945.336.562.895 | 2,77E+06 |
| 'APOL2' | -196.377.981.208.725 | 4,73E+06 | 'FIGNL1' | -187.672.862.509.827 | 1,45E-19 |
| 'LIF' | -356.717.318.727.763 | 1,21E-16 | 'GRSF1' | -104.446.520.383.734 | 1,68E-13 |
| 'KRT17' | -233.013.335.586.302 | 7,13E-212 | 'ANKRD17' | -180.825.990.590.801 | 1,01E-99 |
| 'DOCK4' | -241.595.729.213.173 | 3,29E-19 | 'ITGB4' | -131.294.553.015.981 | 5,18E-19 |
| 'POT1' | -159.756.253.750.079 | 1,70E+08 | 'VPS13B' | -185.895.611.854.482 | 9,15E-15 |
| 'PODXL' | -190.768.525.001.632 | 2,49E-167 | 'ANKEF1' | -115.024.263.558.061 | 3,15E+09 |
| 'STRIP2' | -335.962.038.495.931 | 2,18E-31 | 'BTBD3' | -167.257.591.735.779 | 3,49E-154 |
| 'MKLN1' | -207.025.219.609.709 | 9,02E-25 | 'ARHGEF11' | -174.284.216.050.288 | 1,06E-15 |
| 'DNAJB9' | -302.620.100.259.248 | 1,08E-104 | 'SERINC3' | -182.334.883.092.725 | 2,09E-104 |
| 'CALU' | -17.009.523.284.296 | 1,10E-44 | 'PPP1R3D' | -140.109.830.832.097 | 9,87E+08 |
| 'MYO1B' | -178.935.523.864.638 | 5,81E+04 | 'AP3B1' | -126.840.481.909.328 | 1,43E-16 |
| 'ORMDL1' | -167.155.018.571.725 | 3,60E+09 | 'ZBED3' | -163.809.891.902.324 | 1,76E-12 |
| 'HATI' | -194.770.549.255.779 | 3,24E-04 | 'PATJ' | -133.005.597.577.076 | 2,56E+05 |
| 'MYO5C' | -266.296.501.272.243 | 6,02E+08 | 'DCTN4' | -152.248.800.851.061 | 6,96E-25 |
| 'TTBK2' | -178.135.971.352.466 | 3,34E+09 | 'XPO4' | -237.152.077.718.434 | 5,46E-61 |
| 'INO80' | -165.954.536.748.354 | 6,66E+07 | 'MPRIIP' | -112.894.492.491.337 | 1,91E-42 |
| 'IVD' | -15.710.903.261.396 | 8,56E+08 | 'PIK3C2B' | -179.879.290.855.418 | 1,69E-14 |
| 'CHAC1' | -273.622.933.743.122 | 3,13E-43 | 'DSTYK' | -228.514.350.909.003 | 3,65E-36 |
| 'VPS13C' | -25.376.567.859.428 | 7,62E-18 | 'SLC41A1' | -112.469.574.744.931 | 8,54E+06 |
| 'COPB1' | -262.927.065.141.856 | 6,28E-111 | 'LGR6' | -182.851.953.205.565 | 5,23E+08 |
| 'PSMA1' | -179.522.257.948.412 | 3,70E-17 | 'TMCC2' | -1.666.262.602.823 | 6,71E+08 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'SUMF2' | -159.497.256.718.253 | 8,38E+07 | 'DCLK1' | -176.755.391.399.963 | 1,73E+07 |
| 'SPCS3' | -161.353.165.291.793 | 8,39E+07 | 'COG6' | -149.163.791.323.719 | 6,01E+00 |
| 'FXR2' | -173.327.111.060.846 | 9,01E+02 | 'SPART' | -118.634.050.108.819 | 5,96E-10 |
| 'MPDU1' | -179.671.109.320.398 | 1,68E-02 | 'RFC3' | -119.801.291.883.996 | 6,51E-07 |
| 'PHF20L1' | -181.991.838.352.152 | 7,05E+01 | 'SRRM1' | -108.130.740.006.927 | 5,33E-23 |
| 'BCL2L2' | -226.617.592.666.894 | 6,99E+01 | 'SLF1' | -100.639.777.119.815 | 4,81E+04 |
| 'AJUBA' | -268.582.755.702.706 | 1,83E-106 | 'RTN3' | -103.680.357.549.809 | 1,87E-52 |
| 'HEATR5A' | -234.260.685.571.473 | 3,95E-83 | 'MORC2' | -153.908.006.352.793 | 7,12E-25 |
| 'SNX6' | -167.677.526.699.669 | 1,07E+05 | 'CIQTNF6' | -113.274.745.257.277 | 1,33E-19 |
| 'DAD1' | -173.806.646.796.315 | 2,33E-05 | 'ATP13A3' | -28.073.549.220.576 | 0.0 |
| 'TEP1' | -21.623.913.287.569 | 2,35E+03 | 'TMTC1' | -207.898.001.968.889 | 7,15E-220 |
| 'ITFG1' | -170.238.536.245.606 | 2,38E+07 | 'KRAS' | -204.878.237.308.628 | 3,38E-32 |
| 'QRICH2' | -242.033.179.894.836 | 9,86E+08 | 'IPO8' | -215.398.345.757.329 | 3,97E-94 |
| 'SEC14L1' | -158.924.138.188.314 | 7,82E-02 | 'LARS1' | -1.312.231.596.277 | 5,71E-33 |
| 'ASH2L' | -185.833.885.077.641 | 6,49E+07 | 'IMPA1' | -117.107.777.420.911 | 3,65E+03 |
| 'SGO1' | -17.465.516.429.954 | 6,61E+09 | 'LRRCC1' | -227.301.849.440.642 | 2,45E+07 |
| 'PGAP6' | -194.475.612.791.734 | 3,94E-04 | 'SWAP70' | -177.724.541.095.966 | 9,03E-38 |
| 'MAU2' | -265.833.568.705.138 | 5,03E-16 | 'ARNTL' | -123.918.766.387.943 | 1,57E+07 |
| 'SH3BP4' | -174.798.240.955.427 | 2,33E+05 | 'SBF2' | -171.931.172.960.233 | 4,72E-18 |
| 'LDLR' | -164.079.088.903.318 | 8,53E-01 | 'RRAS2' | -104.473.831.476.528 | 6,26E+04 |
| 'PRKCSH' | -148.257.141.794.343 | 1,60E+02 | 'HSD17B4' | -105.715.595.068.874 | 2,69E-15 |
| 'CDC16' | -205.607.592.440.609 | 2,33E-05 | 'NUMB' | -124.673.020.087.839 | 3,75E-13 |
| 'ZSCAN10' | -352.356.195.605.701 | 4,08E+08 | 'LOXL2' | -112.049.529.218.656 | 4,25E-22 |
| 'NECTIN2' | -193.791.749.122.914 | 5,73E+05 | 'CD180' | -223.562.824.849.314 | 2,35E+03 |
| 'XPO7' | -155.948.153.031.196 | 5,26E+06 | 'IRAK2' | -124.792.751.344.359 | 3,62E+07 |
| 'ACE2' | -276.411.964.566.993 | 1,97E+08 | 'THUMPD3' | -105.837.834.879.415 | 4,87E+02 |
| 'PGLS' | -20.369.942.074.822 | 2,05E-03 | 'VHL' | -118.281.621.529.539 | 1,37E+00 |
| 'SNX9' | -200.730.480.062.323 | 6,89E-13 | 'BHLHE40' | -145.567.948.377.619 | 1,55E-54 |
| 'RSPH3' | -284.369.676.912.132 | 2,16E+04 | 'ARL8B' | -155.980.902.349.282 | 2,92E-41 |
| 'AFDN' | -219.706.964.117.312 | 1,84E-09 | 'EDEM1' | -18.969.065.070.359 | 3,92E-43 |
| 'ACTN4' | -194.439.313.535.652 | 4,92E-140 | 'KATNBL1' | -133.560.303.178.444 | 5,40E+08 |
| 'MAP1S' | -193.763.411.903.963 | 4,93E+06 | 'VAV3' | -166.927.878.665.463 | 3,49E+04 |
| 'KLHDC7B' | -763.903.917.347.695 | 6,47E-75 | 'SORT1' | -210.486.154.514.854 | 9,37E-179 |
| 'PXDN' | -253.763.786.026.388 | 8,70E-166 | 'PTGFRN' | -203.215.866.777.437 | 2,73E-46 |
| 'GDF15' | -311.521.169.886.929 | 3,15E-196 | 'NOTCH2' | -267.518.906.485.612 | 5,10E-258 |
| 'PGPEP1' | -367.630.281.225.958 | 1,53E-37 | 'SPIRE1' | -174.792.200.853.845 | 5,99E-19 |
| 'COL5A1' | -303.912.001.574.324 | 0.0 | 'SLC38A2' | -145.639.761.308.329 | 0.0 |
| 'TUBGCP2' | -184.130.225.398.094 | 2,96E+06 | 'YWHAQ' | -132.977.639.866.353 | 0.0 |
| 'ZNF337' | -219.578.706.475.428 | 1,90E+09 | 'KIDINS220' | -242.260.604.485.653 | 1,23E-75 |
| 'CEP85' | -173.800.687.536.687 | 8,99E+05 | 'ROCK2' | -217.498.748.065.339 | 5,72E-208 |
| 'OSBPL2' | -245.797.361.442.944 | 5,18E-17 | 'LPIN1' | -173.274.100.830.448 | 1,85E-60 |
| 'ASS1' | -270.008.568.254.646 | 0.0 | 'IL6ST' | -313.951.643.088.494 | 7,99E-292 |
| 'UCK1' | -189.503.044.039.846 | 7,02E+03 | 'NAVI1' | -160.074.308.341.173 | 2,87E-28 |
| 'FIBCD1' | -33.536.369.546.147 | 6,22E+07 | 'CDC73' | -152.730.770.830.095 | 2,22E-32 |
| 'YIPF2' | -16.508.766.174.525 | 3,23E+07 | 'NARS1' | -134.540.770.550.152 | 3,18E-68 |
| 'MAP3K10' | -19.499.593.175.004 | 3,68E+07 | 'RELCH' | -15.548.811.614.833 | 5,71E-08 |
| 'LRRC47' | -200.952.277.411.851 | 5,62E+03 | 'LRP4' | -189.695.088.604.572 | 2,89E-45 |
| 'SESN2' | -184.954.486.275.591 | 3,97E-04 | 'ACP2' | -112.077.735.211.322 | 6,86E+00 |
| 'SMPDL3B' | -28.073.549.220.576 | 5,48E+07 | 'STK26' | -166.974.597.282.325 | 2,78E-135 |
| 'CLIP1' | -180.548.574.230.027 | 1,19E-08 | 'PUM1' | -119.635.858.074.146 | 1,09E-11 |
| 'ZNF317' | -198.935.275.580.049 | 1,22E+03 | 'TUT4' | -182.924.294.648.959 | 1,58E-33 |
| 'DNMT1' | -165.957.948.680.618 | 4,13E-02 | 'DSC2' | -21.082.092.169.559 | 1,39E-39 |
| 'SLC6A8' | -176.843.862.307.309 | 1,60E-24 | 'RNF138' | -12.591.923.395.394 | 5,24E+04 |
| 'PLXNA3' | -219.229.281.447.077 | 1,77E-13 | 'TPGS2' | -104.650.996.459.774 | 9,26E-20 |
| 'UBE4B' | -171.199.674.956.349 | 1,84E+04 | 'DHX34' | -104.004.036.020.135 | 3,17E+01 |
| 'SLC35D2' | -218.207.404.278.818 | 2,86E+05 | 'FADS2' | -139.637.365.501.381 | 9,54E-13 |
| 'UBA1' | -230.309.389.510.131 | 4,57E-229 | 'CLOCK' | -220.163.386.116.965 | 6,74E-32 |
| 'POLN' | -113.151.495.622.563 | 3,46E+08 | 'COL4A2' | -153.957.844.432.789 | 4,65E-175 |
| 'AKAP12' | -206.118.936.190.143 | 2,73E-19 | 'BIVM' | -131.184.622.999.421 | 3,28E+06 |
| 'SYNE1' | -275.899.190.049.621 | 9,35E+09 | 'ERCC5' | -108.047.374.528.769 | 7,28E+02 |
| 'RBM39' | -140.254.655.509.565 | 7,90E+05 | 'TPP2' | -146.420.261.522.053 | 5,47E-27 |
| 'ACSS2' | -160.193.557.932.487 | 2,66E+08 | 'ARHGAP32' | -151.937.415.909.358 | 3,49E+02 |
| 'ATP6V1E1' | -214.247.694.325.482 | 3,08E-37 | 'STT3A' | -112.921.342.631.052 | 1,33E-96 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'ZNF227' | -203.530.686.873.595 | 7,61E+06 | 'ETS1' | -127.963.637.317.092 | 3,84E+04 |
| 'CHMP1A' | -198.472.246.534.324 | 5,30E-08 | 'TMED7' | -18.822.654.322.305 | 9,10E-113 |
| 'CAPI' | -152.228.777.179.146 | 4,44E-03 | 'APC' | -275.512.496.328.505 | 6,05E-135 |
| 'ABC7' | -189.667.075.329.064 | 3,76E+06 | 'WDR36' | -169.433.325.916.237 | 8,06E-67 |
| 'SH3BP5' | -152.524.413.788.026 | 7,99E+07 | 'UBQLN1' | -128.226.932.937.729 | 3,94E-80 |
| 'HACLI' | -173.696.559.416.621 | 2,28E+08 | 'NAA35' | -135.198.532.874.354 | 5,77E-14 |
| 'TBC1D5' | -206.350.294.230.616 | 1,35E+06 | 'AGTPBP1' | -118.964.542.740.522 | 8,22E+00 |
| 'CAPN7' | -180.993.531.094.241 | 1,76E-06 | 'PSAT1' | -13.080.559.203.058 | 4,28E-55 |
| 'RBSN' | -156.743.257.616.358 | 1,24E+08 | 'CCNJL' | -157.501.284.031.355 | 3,63E+05 |
| 'SLC6A6' | -280.914.597.758.359 | 1,79E-170 | 'TAOK3' | -186.751.635.727.437 | 2,83E-25 |
| 'NRIH2' | -18.012.201.358.855 | 4,04E+06 | 'FBXO21' | -184.409.546.887.262 | 8,85E-39 |
| 'TUBG1' | -152.960.889.049.748 | 5,82E+03 | 'OASL' | -234.268.665.505.416 | 7,75E-14 |
| 'AOC2' | -194.667.049.759.387 | 2,02E+08 | 'BICDL1' | -118.386.419.240.019 | 5,99E+09 |
| 'ANKHD1' | -207.828.844.170.713 | 6,47E-14 | 'DMTF1' | -128.303.908.149.377 | 3,69E-04 |
| 'DIAPH1' | -203.214.439.030.903 | 7,06E-43 | 'PNPLA8' | -15.262.531.934.227 | 1,74E-15 |
| 'EXOC4' | -201.416.733.192.659 | 2,94E-02 | 'RINT1' | -125.530.336.299.989 | 8,29E-07 |
| 'PPF1A1' | -180.966.878.789.585 | 1,10E+04 | 'SRPK2' | -157.203.398.613.705 | 1,90E-29 |
| 'NINJI' | -214.809.863.898.913 | 2,05E+08 | 'TES' | -108.008.474.404.141 | 3,54E-11 |
| 'NPHP4' | -240.858.247.714.154 | 9,29E+06 | 'MDFIC' | -138.751.643.651.494 | 1,24E+04 |
| 'MAP1B' | -258.634.970.759.812 | 1,15E-142 | 'SYNCRIP' | -122.483.728.278.379 | 3,24E-159 |
| 'IL13RA1' | -156.121.904.079.718 | 7,20E+04 | 'SNX14' | -130.987.307.242.737 | 6,03E-08 |
| 'WDR44' | -18.053.718.357.785 | 1,94E+06 | 'NT5E' | -123.185.275.058.551 | 9,77E+06 |
| 'KRT34' | -404.041.426.844.591 | 6,13E-02 | 'ORC3' | -105.465.407.487.007 | 1,44E+01 |
| 'TNS4' | -31.593.998.215.796 | 1,87E-98 | 'MAP3K7' | -15.487.119.744.518 | 1,46E-26 |
| 'STARD3' | -178.505.988.236.725 | 6,77E+05 | 'PRR5L' | -154.362.170.534.026 | 8,63E+07 |
| 'CHD1L' | -156.019.459.557.221 | 5,71E+08 | 'NAT10' | -103.041.939.587.785 | 8,25E-15 |
| 'PIAS3' | -171.620.703.399.941 | 2,01E+08 | 'CAPRIN1' | -155.937.438.492.506 | 0.0 |
| 'PRKAB2' | -231.937.238.998.361 | 1,09E-17 | 'DNAJC14' | -119.181.725.098.665 | 3,29E-12 |
| 'SELENOS' | -305.390.120.510.283 | 1,45E-187 | 'TFCP2' | -122.130.728.022.407 | 3,28E-11 |
| 'LGL1' | -238.466.385.023.533 | 1,67E+03 | 'ACVR1B' | -14.672.571.824.091 | 3,71E-07 |
| 'ACTR10' | -235.205.355.256.503 | 1,26E-18 | 'MAP7' | -105.621.600.956.655 | 2,79E-16 |
| 'ZSWIM4' | -292.837.032.301.897 | 1,22E-18 | 'CD164' | -136.635.400.882.749 | 1,28E-91 |
| 'TRIM21' | -282.312.223.791.592 | 1,02E+01 | 'NHSL1' | -189.450.687.115.269 | 1,42E+06 |
| 'LRRC41' | -211.805.576.152.171 | 1,90E-10 | 'AHII' | -134.889.514.248.763 | 2,17E-04 |
| 'NUP210' | -18.757.366.254.073 | 1,56E-19 | 'SEMA4F' | -194.753.258.010.586 | 6,09E+08 |
| 'ENOSF1' | -172.102.405.029.718 | 3,54E+06 | 'RAB11FIP5' | -139.260.973.258.442 | 4,66E-03 |
| 'ARFIP2' | -16.466.747.050.926 | 1,11E+05 | 'GNS' | -215.338.963.371.601 | 2,40E-239 |
| 'TRIM5' | -320.611.964.223.675 | 2,83E-30 | 'MDM2' | -216.739.173.469.679 | 3,77E-99 |
| 'TIMM10B' | -206.242.550.010.456 | 1,25E+05 | 'DYNC1LI2' | -167.211.444.981.624 | 2,17E-54 |
| 'PTCD3' | -183.246.951.369.807 | 8,74E+01 | 'KCNC1' | -114.285.675.824.414 | 7,81E-05 |
| 'IMMT' | -202.562.580.767.549 | 1,69E-25 | 'URB2' | -202.236.781.302.845 | 7,24E-57 |
| 'CARD6' | -302.826.385.221.872 | 1,57E-46 | 'EGLN1' | -134.423.133.072.602 | 1,78E-28 |
| 'RAPIGAP2' | -149.797.068.204.867 | 8,26E+08 | 'ABC10' | -163.058.511.784.695 | 1,76E-06 |
| 'INPP5K' | -207.909.936.831.571 | 1,11E+00 | 'RNASEL' | -190.689.059.560.852 | 3,81E+08 |
| 'RPA1' | -169.007.579.964.993 | 1,08E-02 | 'DHX9' | -141.497.730.547.302 | 8,27E-202 |
| 'EEFSEC' | -200.765.357.254.344 | 3,60E+07 | 'CEP350' | -246.828.733.003.062 | 7,29E-107 |
| 'SEC61G' | -143.631.841.936.602 | 4,06E+09 | 'NIBANI' | -197.862.634.920.743 | 2,03E-38 |
| 'FIGNL1' | -19.936.210.874.373 | 9,16E+02 | 'LAMC1' | -198.352.608.682.579 | 9,92E-249 |
| 'ANKRD17' | -195.815.776.997.512 | 1,32E-14 | 'RC3H1' | -168.522.662.419.459 | 4,68E-10 |
| 'ITGB4' | -290.070.065.948.932 | 3,57E-227 | 'TTLL4' | -116.571.626.110.123 | 1,34E+04 |
| 'WBP2' | -202.984.992.774.656 | 4,78E-27 | 'USP37' | -245.657.762.158.214 | 8,07E-28 |
| 'UNK' | -180.498.401.759.486 | 4,34E+08 | 'SERPINE2' | -136.268.606.564.042 | 1,76E-30 |
| 'TRIM47' | -152.387.399.132.175 | 3,72E+09 | 'CAB39' | -167.807.190.511.264 | 4,08E-39 |
| 'ZRANB2' | -159.713.721.466.726 | 5,02E+04 | 'REV1' | -103.383.359.507.588 | 1,20E+07 |
| 'VPS13B' | -191.938.153.979.172 | 1,91E+06 | 'MFS9' | -112.162.944.440.153 | 2,27E+08 |
| 'MATN2' | -333.219.643.034.119 | 4,34E+04 | 'TMEM127' | -140.589.408.679.402 | 6,24E-26 |
| 'SDF2' | -161.284.153.329.659 | 2,21E+08 | 'TGFBRAPI' | -158.956.440.268.016 | 1,34E-20 |
| 'FLOT2' | -15.424.765.681.892 | 6,88E+08 | 'GCC2' | -21.997.826.910.094 | 7,30E-41 |
| 'ERAL1' | -150.571.944.571.206 | 2,15E+09 | 'EPC2' | -135.627.959.967.814 | 2,26E+05 |
| 'TERF2' | -175.191.593.563.218 | 2,98E+08 | 'ARHGEF4' | -11.046.623.613.718 | 5,12E+00 |
| 'ARHGEF11' | -181.734.669.371.477 | 6,92E+06 | 'ALDH1L2' | -254.748.779.530.249 | 1,10E-13 |
| 'DCAF8' | -179.229.084.926.181 | 9,49E+02 | 'SCYL2' | -213.053.156.314.223 | 1,12E-80 |
| 'IGHMBP2' | -20.663.424.948.287 | 1,70E+07 | 'CKAP4' | -14.018.208.954.672 | 4,30E-26 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'LPIN3' | -36.020.360.140.801 | 5,52E-06 | 'DRAM1' | -17.182.621.554.878 | 1,81E-46 |
| 'SERINC3' | -206.241.638.955.549 | 2,24E-45 | 'WASHC4' | -240.406.638.145.784 | 9,74E-71 |
| 'AP3B1' | -165.243.208.395.454 | 2,63E+06 | 'SLC41A2' | -161.440.627.861.364 | 4,80E+04 |
| 'ZBED3' | -165.400.414.515.081 | 4,57E+09 | 'FLNB' | -191.583.573.227.674 | 0.0 |
| 'PATJ' | -212.896.832.721.945 | 1,08E+00 | 'VPS36' | -111.929.892.837.234 | 2,85E+07 |
| 'ZMYM5' | -20.163.018.123.291 | 2,01E+09 | 'CKAP2' | -13.112.016.882.943 | 4,25E-27 |
| 'SCO1' | -156.641.860.735.496 | 2,05E+08 | 'TBC1D4' | -216.702.073.263.889 | 1,07E-119 |
| 'PIK3C2B' | -181.469.689.739.877 | 3,99E+09 | 'LRCHI' | -129.319.637.634.405 | 1,67E+06 |
| 'LGR6' | -310.433.665.981.474 | 3,08E+06 | 'SUCLA2' | -114.745.766.131.638 | 2,59E-07 |
| 'CCNA1' | -341.028.396.930.821 | 1,69E-14 | 'RCBTB1' | -14.093.909.361.377 | 1,35E+09 |
| 'COG6' | -218.917.288.603.559 | 2,49E+04 | 'COG3' | -123.204.259.137.017 | 1,31E+07 |
| 'SPART' | -193.384.766.499.507 | 4,12E-06 | 'LMO7' | -171.582.026.285.399 | 2,42E-97 |
| 'TPT1' | -171.988.408.003.618 | 1,60E-155 | 'ITM2B' | -115.604.806.135.459 | 9,15E-32 |
| 'MORC4' | -227.722.828.741.655 | 1,14E-01 | 'NUDT15' | -109.220.138.272.662 | 1,82E+01 |
| 'TCEAL4' | -149.267.491.067.311 | 5,36E+09 | 'EDNRB' | -224.100.809.950.379 | 1,15E+08 |
| 'FAM104A' | -161.470.984.411.521 | 1,55E+09 | 'LCPI1' | -149.185.309.632.967 | 8,79E+08 |
| 'RTN3' | -175.106.953.194.648 | 3,39E-48 | 'SCRN1' | -158.963.682.338.752 | 5,25E-64 |
| 'MED10' | -242.167.398.190.811 | 5,08E-109 | 'TNS3' | -190.072.452.936.094 | 7,17E-45 |
| 'MORC2' | -199.145.489.086.699 | 5,46E-01 | 'IGF2BP3' | -168.835.243.584.236 | 4,25E-95 |
| 'SLC2A11' | -268.599.836.909.776 | 1,17E+08 | 'GPNMB' | -121.931.302.840.448 | 7,34E+07 |
| 'C1QTNF6' | -20.928.098.103.626 | 1,25E-12 | 'KDELRL2' | -10.496.832.749.498 | 3,62E-36 |
| 'BTG1' | -18.583.821.337.485 | 3,28E-29 | 'HUS1' | -100.915.999.928.548 | 3,26E+08 |
| 'LARS1' | -199.662.527.321.934 | 3,70E-21 | 'MYO1G' | -170.083.180.811.249 | 3,83E-25 |
| 'SWAP70' | -154.532.552.848.381 | 9,52E+07 | 'TTYH3' | -110.476.673.733.794 | 3,95E+04 |
| 'ARNTL' | -291.580.991.329.704 | 2,36E-19 | 'TTC5' | -115.930.789.406.828 | 5,88E+06 |
| 'AMPD3' | -333.786.963.875.638 | 8,12E+07 | 'ABHD17C' | -131.761.510.201.628 | 4,68E-01 |
| 'RRAS2' | -169.342.416.747.295 | 7,66E+05 | 'IREB2' | -193.378.564.071.874 | 5,22E-108 |
| 'HSD17B4' | -30.602.752.501.272 | 4,92E-142 | 'CALCOCO2' | -10.667.870.912.112 | 3,30E+02 |
| 'ZFC3H1' | -17.431.513.941.125 | 2,52E-06 | 'VEZF1' | -172.508.397.139.804 | 8,94E-32 |
| 'SARAF' | -180.527.999.714.811 | 1,76E-20 | 'DCAF7' | -112.924.370.698.894 | 1,38E-13 |
| 'DPF2' | -204.642.608.454.068 | 4,77E-12 | 'BRIP1' | -160.382.152.797.247 | 7,00E-03 |
| 'DGLUCY' | -197.862.634.920.743 | 3,73E+07 | 'KAT7' | -158.647.634.665.323 | 1,43E-54 |
| 'NUMB' | -200.081.209.967.857 | 1,14E-15 | 'MARCHF7' | -139.550.250.093.141 | 1,75E-19 |
| 'LOXL2' | -36.365.766.083.287 | 0.0 | 'SKIL' | -175.035.842.409.311 | 9,62E-73 |
| 'ELP3' | -182.466.747.030.084 | 2,04E+08 | 'EPRS1' | -197.486.217.600.777 | 0.0 |
| 'CTIF' | -197.352.778.863.881 | 6,92E+02 | 'KCTD3' | -130.245.151.963.166 | 1,48E-24 |
| 'CCNBI' | -135.647.442.828.947 | 2,18E+09 | 'RPS6KC1' | -12.717.291.073.862 | 1,40E+04 |
| 'CD180' | -365.344.223.860.392 | 2,04E+04 | 'UGGT1' | -213.039.663.725.568 | 1,62E-142 |
| 'IRAK2' | -235.576.168.996.324 | 3,17E-04 | 'STAM' | -16.039.768.786.398 | 2,68E-09 |
| 'VHL' | -26.103.691.077.197 | 5,97E-33 | 'ABII1' | -129.434.885.521.357 | 8,66E-05 |
| 'BHLHE40' | -235.865.120.089.289 | 3,12E-98 | 'YME1L1' | -141.299.008.580.066 | 4,55E-75 |
| 'ARL8B' | -158.496.250.072.116 | 1,07E+07 | 'LRRC8A' | -111.529.964.402.555 | 7,57E-06 |
| 'EDEMI' | -237.417.624.355.364 | 3,28E-51 | 'ECPAS' | -139.609.207.913.676 | 1,45E-71 |
| 'EMC7' | -172.528.378.911.857 | 2,77E+05 | 'TOR1B' | -112.966.113.122.859 | 7,48E+00 |
| 'PRPF38B' | -153.101.006.264.043 | 1,28E+08 | 'SMC2' | -238.865.719.981.147 | 9,58E-213 |
| 'GSTM3' | -159.884.420.959.039 | 2,76E-07 | 'TMOD1' | -188.981.708.224.958 | 8,14E+03 |
| 'SORT1' | -163.858.861.880.695 | 1,63E-03 | 'DAB2IP' | -143.031.468.602.054 | 3,21E-15 |
| 'PTGFRN' | -183.784.268.579.692 | 5,40E+01 | 'STXBPI1' | -144.452.879.598.824 | 5,70E+05 |
| 'CEPT1' | -164.134.497.061.868 | 1,83E+08 | 'SLC31A1' | -126.468.684.245.169 | 1,42E-11 |
| 'SPIRE1' | -161.900.998.154.883 | 1,06E+08 | 'TLR4' | -275.013.171.606.486 | 3,26E-101 |
| 'FKBP11' | -159.379.986.398.033 | 2,91E+08 | 'ZNF189' | -102.879.726.430.744 | 9,57E+08 |
| 'SLC38A2' | -141.257.221.686.667 | 3,36E-27 | 'GOLGA1' | -120.732.497.324.751 | 2,92E+04 |
| 'KIDINS220' | -188.492.347.555.331 | 7,05E+00 | 'NCBPI1' | -153.805.878.961.556 | 9,30E-75 |
| 'RSAD2' | -490.689.059.560.852 | 9,84E+04 | 'RANBP6' | -151.362.371.900.089 | 9,07E-08 |
| 'LPINI' | -157.710.038.294.819 | 4,27E+08 | 'UBAP2' | -106.947.304.012.424 | 3,61E-04 |
| 'LDHA' | -178.826.429.760.806 | 0.0 | 'RNF38' | -14.343.288.378.876 | 8,79E-01 |
| 'NAVI' | -216.925.970.512.391 | 1,19E-08 | 'TLN1' | -126.956.878.470.833 | 1,24E-49 |
| 'NARS1' | -208.131.609.145.156 | 7,69E-61 | 'DMRT1' | -155.987.151.975.833 | 6,74E+07 |
| 'RELCH' | -210.433.665.981.474 | 6,18E+00 | 'DENND4C' | -270.386.790.598.998 | 1,15E-47 |
| 'FBH1' | -19.227.348.736.733 | 6,77E-04 | 'KIF13A' | -161.498.498.382.061 | 2,05E-33 |
| 'KCTD1' | -242.195.691.321.863 | 1,96E+04 | 'CMTR1' | -106.435.924.579.638 | 8,81E-01 |
| 'EMPI' | -16.670.768.978.547 | 1,02E+04 | 'KIAA0319' | -162.003.526.763.478 | 4,05E-02 |
| 'SPX' | -319.076.534.472.417 | 3,06E-33 | 'FOXF2' | -11.643.163.548.839 | 2,95E+02 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'LRP4' | -21.933.839.742.663 | 1,23E+01 | 'TCF19' | -122.931.183.527.624 | 3,95E-14 |
| 'DDB2' | -206.509.502.822.188 | 6,40E+04 | 'MDC1' | -114.172.810.961.166 | 1,35E-15 |
| 'ACP2' | -225.536.974.378.272 | 1,51E+05 | 'RNF144B' | -174.339.186.332.564 | 1,84E-03 |
| 'PUM1' | -148.506.709.769.802 | 1,17E+09 | 'FAM8A1' | -201.752.605.258.501 | 2,16E-38 |
| 'YARS1' | -267.758.466.526.061 | 9,26E-254 | 'CPEB2' | -117.833.724.125.851 | 7,67E+05 |
| 'PHC2' | -179.878.655.215.936 | 1,74E+02 | 'FHDC1' | -209.791.375.652.692 | 4,40E-11 |
| 'AGO4' | -236.017.556.424.433 | 7,58E+04 | 'FCHSD2' | -209.686.153.925.259 | 1,84E-06 |
| 'TUT4' | -191.785.095.864.613 | 7,59E-01 | 'ARRB1' | -119.413.716.106.318 | 7,29E+01 |
| 'ELP2' | -216.713.448.792.068 | 1,85E-07 | 'THAP12' | -173.031.721.815.684 | 2,90E-24 |
| 'TPGS2' | -13.750.601.980.648 | 7,85E+08 | 'NUMA1' | -13.170.500.004.989 | 8,65E-39 |
| 'SLC43A3' | -152.076.729.829.498 | 7,79E+06 | 'RAB30' | -178.021.879.212.009 | 4,12E-03 |
| 'DHX34' | -167.408.839.119.414 | 1,96E+09 | 'CREBZF' | -102.983.122.345.111 | 4,53E-10 |
| 'FADS2' | -263.591.368.816.791 | 3,12E-24 | 'PRCP' | -109.496.294.376.109 | 6,24E+04 |
| 'COL4A2' | -277.911.104.872.078 | 0.0 | 'RNF121' | -102.236.781.302.845 | 3,80E+09 |
| 'BIVM' | -174.640.112.264.271 | 3,49E+09 | 'SDCBP' | -139.824.617.858.418 | 5,62E-222 |
| 'ERCC5' | -177.556.843.338.995 | 1,33E+06 | 'NEK1' | -193.288.580.414.146 | 1,83E-07 |
| 'TPP2' | -21.613.338.528.848 | 3,03E-12 | 'DDX60' | -336.457.243.229.586 | 3,79E+02 |
| 'POGLUT2' | -17.480.207.826.752 | 1,52E+09 | 'SORL1' | -250.250.034.052.918 | 3,04E+06 |
| 'STT3A' | -297.985.601.199.027 | 0.0 | 'YAP1' | -158.701.324.028.592 | 7,09E-63 |
| 'ETS1' | -206.369.467.531.739 | 5,93E+04 | 'TRIM29' | -106.489.045.073.598 | 1,57E-75 |
| 'SLC37A2' | -305.062.607.306.997 | 4,86E+08 | 'RDX' | -187.532.051.660.765 | 8,82E-188 |
| 'TMED7' | -167.639.688.573.396 | 1,69E-10 | 'PPP2R1B' | -174.356.832.899.045 | 1,36E-82 |
| 'UBQLN1' | -15.983.425.645.452 | 5,70E-09 | 'MMP13' | -350.250.034.052.918 | 2,05E+08 |
| 'NAA35' | -177.415.752.909.379 | 4,61E+04 | 'ALKBH8' | -150.197.313.605.012 | 2,57E-01 |
| 'ANXA1' | -19.385.738.840.243 | 2,03E-120 | 'CTDSPL2' | -160.369.906.330.274 | 1,29E-07 |
| 'CTSL' | -236.601.656.562.304 | 1,23E-162 | 'SLTM' | -11.544.641.310.313 | 3,66E-06 |
| 'AGTPBP1' | -158.496.250.072.116 | 4,16E+09 | 'MAPKBP1' | -150.800.051.890.627 | 5,65E+05 |
| 'PSAT1' | -276.334.497.355.569 | 2,29E-284 | 'KIF23' | -103.541.192.015.707 | 1,08E-14 |
| 'HAVCR2' | -123.442.959.079.158 | 2,41E+06 | 'KNL1' | -240.307.903.497.079 | 3,64E-52 |
| 'CCN1L' | -237.463.514.521.821 | 1,77E+07 | 'RTF1' | -113.197.712.611.423 | 1,04E+00 |
| 'FBXO21' | -2.094.545.636.507 | 1,26E-05 | 'PAQR5' | -134.454.066.402.565 | 2,85E-27 |
| 'OASL' | -168.805.599.368.526 | 7,66E+05 | 'TUBGCP4' | -125.118.468.795.605 | 1,03E-09 |
| 'P2RX4' | -260.768.257.722.124 | 8,57E+08 | 'UACA' | -150.136.229.910.322 | 5,96E-20 |
| 'BICDL1' | -198.736.317.432.207 | 2,41E+08 | 'TMEM62' | -161.058.830.839.665 | 1,65E+02 |
| 'TRAFD1' | -169.760.750.971.313 | 1,87E+07 | 'ADAM10' | -2.382.937.323.038 | 7,54E-126 |
| 'DMTF1' | -174.008.156.738.806 | 1,84E+03 | 'STRA6' | -143.133.931.160.794 | 1,73E+06 |
| 'PNPLA8' | -208.921.156.272.613 | 1,80E-18 | 'GCOM1' | -137.826.193.563.786 | 5,68E+08 |
| 'HILPDA' | -240.834.284.670.484 | 4,33E+02 | 'FNBP1L' | -196.928.141.490.203 | 5,92E-65 |
| 'RINT1' | -19.576.999.833.812 | 2,07E+02 | 'KYAT3' | -102.169.507.109.932 | 7,66E+08 |
| 'SRPK2' | -201.291.588.788.529 | 1,53E-05 | 'ARHGAP29' | -247.770.709.871.526 | 2,07E-190 |
| 'KCP' | -485.798.099.512.757 | 4,51E+07 | 'IFI44' | -187.446.911.791.614 | 6,35E+09 |
| 'TES' | -224.649.903.810.749 | 2,70E-55 | 'DBT' | -183.914.598.897.268 | 4,02E-04 |
| 'CEP162' | -190.857.697.223.641 | 8,39E+08 | 'SELENO1' | -237.322.702.012.546 | 9,14E-209 |
| 'SNX14' | -251.107.089.730.915 | 2,05E-24 | 'CYP11B1' | -192.709.042.117.789 | 2,90E-86 |
| 'AKIRIN2' | -167.652.974.030.423 | 3,86E+08 | 'ACTR2' | -168.204.889.402.054 | 6,09E-257 |
| 'ORC3' | -151.687.351.087.899 | 8,69E+08 | 'SLC5A6' | -10.061.522.269.816 | 4,98E-01 |
| 'CGA' | -153.486.669.113.105 | 3,81E-60 | 'PREPL' | -151.355.323.991.991 | 2,56E-38 |
| 'PRR5L' | -315.919.859.484.925 | 9,69E-03 | 'FBXO11' | -162.959.549.664.956 | 7,02E-45 |
| 'PHF21A' | -219.461.952.869.534 | 4,28E-14 | 'CENPO' | -132.809.158.627.972 | 1,41E-24 |
| 'NAT10' | -156.651.485.132.652 | 7,64E+07 | 'LRPPRC' | -164.620.468.617.485 | 3,05E-185 |
| 'DNAJC14' | -151.431.069.789.604 | 1,77E+09 | 'ACTR1A' | -106.812.272.091.945 | 4,13E-10 |
| 'CD63' | -207.689.211.027.197 | 3,40E-119 | 'MYOF' | -167.436.158.577.426 | 6,29E-192 |
| 'TSPAN31' | -195.155.964.494.225 | 5,91E+08 | 'STAMBPL1' | -130.179.044.931.629 | 1,78E+08 |
| 'BAGALNT1' | -17.463.730.474.219 | 2,71E+04 | 'ATAD1' | -147.519.893.449.561 | 9,48E-10 |
| 'COQ10A' | -21.135.625.588.232 | 5,72E+08 | 'KIF11' | -103.850.348.728.367 | 1,01E+01 |
| 'PAN2' | -175.584.705.992.474 | 5,23E+08 | 'TACC2' | -124.278.421.016.763 | 8,64E+01 |
| 'ESPL1' | -194.784.230.424.636 | 3,14E-04 | 'CALHM2' | -232.192.809.488.736 | 1,66E+09 |
| 'ACVR1B' | -225.810.451.805.585 | 1,99E-10 | 'KIF20B' | -183.134.441.794.525 | 9,70E-24 |
| 'OS9' | -26.006.044.505.613 | 2,27E-145 | 'EXOC6' | -166.349.590.326.785 | 5,88E-06 |
| 'MAP7' | -138.396.605.334.584 | 6,40E+08 | 'PLCE1' | -146.122.713.229.891 | 6,14E+07 |
| 'CD164' | -16.817.140.379.373 | 2,59E-19 | 'DNAJC13' | -226.514.206.879.579 | 8,00E-105 |
| 'NHSL1' | -223.029.761.942.179 | 8,06E+07 | 'ASCC1' | -10.459.572.903.629 | 9,23E-01 |
| 'AH11' | -195.197.848.513.706 | 3,25E+01 | 'DNA2' | -161.806.018.889.739 | 4,51E-05 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'REPS1' | -17.890.859.139.165 | 1,61E+07 | 'MYPN' | -186.706.116.818.187 | 3,64E-39 |
| 'CCT7' | -142.378.075.918.337 | 1,33E+06 | 'BARD1' | -188.408.071.270.043 | 6,05E+00 |
| 'RAB11FIP5' | -249.943.496.821.607 | 3,07E-24 | 'NAB1' | -150.589.092.972.996 | 6,46E-05 |
| 'GNS' | -256.277.634.278.025 | 1,05E-194 | 'FASTKDI' | -119.544.552.212.335 | 1,21E+06 |
| 'KIAA0513' | -321.967.803.663.941 | 9,75E+02 | 'HECW2' | -201.197.264.166.608 | 4,28E+06 |
| 'DYNCL12' | -198.229.799.826.654 | 8,39E-31 | 'TTPRID2' | -192.977.702.495.294 | 5,34E-209 |
| 'PCNX2' | -209.729.720.135.492 | 4,22E+06 | 'FAM117B' | -168.326.457.433.296 | 7,90E+06 |
| 'KCNK1' | -17.809.902.180.582 | 5,55E+00 | 'ABI2' | -106.326.489.345.802 | 2,60E+06 |
| 'URB2' | -189.491.795.394.244 | 9,11E+07 | 'TTGAV' | -332.814.558.686.801 | 0.0 |
| 'COG2' | -188.117.933.950.569 | 2,40E+08 | 'SLC35A5' | -175.336.003.241.687 | 2,32E-18 |
| 'RNASEL' | -353.915.881.110.803 | 1,37E+07 | 'SLC49A4' | -117.353.625.499.469 | 6,24E+08 |
| 'NIBAN1' | -382.546.299.626.467 | 0.0 | 'SENP7' | -171.741.279.674.481 | 2,67E+06 |
| 'PIGC' | -215.627.593.993.046 | 3,14E+02 | 'PARP9' | -189.907.109.114.922 | 3,05E+06 |
| 'LAMC1' | -202.840.042.580.153 | 5,51E-57 | 'USP8' | -13.915.089.637.826 | 2,28E-05 |
| 'ITM2C' | -188.731.218.529.095 | 1,58E+05 | 'SECISBP2L' | -252.356.195.605.701 | 9,85E-31 |
| 'SERPINE2' | -303.816.535.790.566 | 6,54E-173 | 'TMOD3' | -150.405.461.005.792 | 9,51E-55 |
| 'DNAJB2' | -284.577.908.130.513 | 8,05E-61 | 'SPPL2A' | -188.871.666.646.626 | 1,00E-28 |
| 'TMBIM1' | -226.085.477.852.558 | 4,01E-70 | 'GLCE' | -261.285.189.789.463 | 6,54E-49 |
| 'ARMC9' | -245.704.502.580.042 | 1,01E+06 | 'INTS14' | -120.785.632.817.857 | 5,34E+01 |
| 'MFSD9' | -18.073.549.220.576 | 4,46E+08 | 'HERC3' | -241.941.600.503.502 | 1,25E-95 |
| 'TMEM127' | -240.368.026.734.803 | 1,58E-32 | 'HERC6' | -196.523.458.183.932 | 1,38E+09 |
| 'GCC2' | -225.167.045.654.194 | 1,12E-12 | 'HERC5' | -160.126.431.305.026 | 9,36E+03 |
| 'ARHGFE4' | -228.636.690.966.442 | 3,55E-18 | 'ZGRF1' | -141.259.845.382.743 | 2,34E+08 |
| 'ALDH1L2' | -322.076.867.885.678 | 7,60E-59 | 'APIAR' | -115.124.358.037.624 | 1,54E+07 |
| 'SCYL2' | -164.566.470.806.546 | 5,10E+02 | 'SEC31A' | -136.605.636.112.987 | 3,97E-64 |
| 'CKAP4' | -181.931.565.248.619 | 4,55E-03 | 'FGF2' | -156.358.884.992.859 | 1,66E-22 |
| 'APPL2' | -185.354.117.101.559 | 3,17E+07 | 'KIAA1109' | -20.025.377.228.019 | 6,35E-20 |
| 'DRAM1' | -189.440.796.496.947 | 6,03E-11 | 'BMPR1B' | -195.419.631.038.688 | 3,74E+08 |
| 'WASHC4' | -21.653.953.429.618 | 4,95E-18 | 'PDE5A' | -243.295.940.727.611 | 1,35E+07 |
| 'SLC41A2' | -194.753.258.010.586 | 7,69E+06 | 'BMP2K' | -195.641.073.145.232 | 4,64E-23 |
| 'FLNB' | -276.634.019.629.972 | 0.0 | 'G3BP2' | -206.713.005.095.693 | 9,30E-253 |
| 'CKAP2' | -146.623.230.550.613 | 1,92E+08 | 'SEPTIN11' | -236.505.121.601.912 | 1,50E-172 |
| 'SUCLA2' | -173.286.119.583.347 | 1,11E+04 | 'FRAS1' | -218.641.312.423.088 | 5,44E-06 |
| 'RCBTB1' | -265.136.372.644.367 | 1,98E+04 | 'SCARB2' | -183.532.905.961.616 | 2,40E-55 |
| 'COG3' | -297.112.292.270.986 | 2,06E-21 | 'CCNG2' | -137.265.889.700.829 | 3,25E+06 |
| 'LMO7' | -239.401.971.800.976 | 6,62E-121 | 'CNOT6L' | -150.340.287.108.154 | 9,43E-03 |
| 'ITM2B' | -215.483.871.441.864 | 4,56E-60 | 'USO1' | -159.350.760.985.417 | 1,44E-39 |
| 'RCBTB2' | -257.154.198.495.883 | 7,64E+09 | 'SHROOM3' | -194.543.563.927.028 | 4,28E-62 |
| 'SCRN1' | -17.805.592.292.177 | 2,52E-06 | 'CENPE' | -182.827.050.171.094 | 1,39E-25 |
| 'C7orf25' | -49.460.798.611.825 | 5,30E+02 | 'GSTCD' | -114.775.362.044.369 | 6,19E+06 |
| 'CHST12' | -179.124.447.400.986 | 6,50E+08 | 'EGF' | -22.684.888.359.259 | 8,14E+09 |
| 'IGF2BP3' | -156.471.072.726.051 | 3,09E+01 | 'PAPSS1' | -132.284.965.035.842 | 8,17E-06 |
| 'GPNMB' | -269.785.655.712.709 | 1,58E+04 | 'SEC24B' | -179.186.274.590.469 | 2,43E-19 |
| 'IL6' | -235.466.488.129.936 | 7,34E+04 | 'PPP3CA' | -108.117.300.360.464 | 2,28E+05 |
| 'AOAH' | -340.209.844.357.135 | 7,41E+08 | 'SLC39A8' | -11.057.946.640.226 | 1,88E-04 |
| 'TBRG4' | -163.997.660.272.564 | 2,65E+08 | 'FBN2' | -2.202.801.157.689 | 2,39E-223 |
| 'MYO1G' | -266.113.418.120.656 | 2,76E-48 | 'RNF185' | -119.015.208.433.624 | 5,06E+01 |
| 'TTYH3' | -22.851.806.917.922 | 4,01E-08 | 'SHISAL1' | -18.102.548.125.634 | 2,35E-20 |
| 'ABHD17C' | -146.842.471.202.587 | 9,70E+08 | 'ETV6' | -12.129.937.233.342 | 1,29E+09 |
| 'CALCOCO2' | -298.377.368.558.542 | 4,25E-64 | 'KIF21A' | -21.953.622.153.673 | 4,68E-122 |
| 'NMT1' | -156.173.216.340.803 | 4,11E+05 | 'CPNE8' | -121.495.966.382.993 | 2,06E-04 |
| 'DCAF7' | -144.948.351.850.429 | 5,69E+09 | 'FGD4' | -15.713.520.692.025 | 2,14E+06 |
| 'KAT7' | -159.943.298.352.949 | 1,12E+06 | 'ALG10' | -140.931.872.428.628 | 6,93E+06 |
| 'ACTL6A' | -165.182.101.292.091 | 4,03E+05 | 'SINHCAF' | -108.671.915.661.469 | 9,63E-08 |
| 'MARCHF7' | -198.351.187.721.143 | 4,88E-10 | 'AEBP2' | -115.353.705.960.859 | 1,48E-01 |
| 'TANK' | -239.747.912.789.454 | 1,01E-01 | 'ETNK1' | -113.854.681.296.562 | 2,33E+01 |
| 'SKIL' | -159.055.280.125.938 | 6,74E+04 | 'TMEM117' | -11.096.244.911.745 | 1,50E+09 |
| 'EPRS1' | -305.629.946.202.758 | 0.0 | 'CIRL' | -128.962.437.254.595 | 1,04E+07 |
| 'VPS45' | -203.404.157.336.054 | 1,50E+00 | 'AMIGO2' | -183.856.078.989.542 | 2,93E-21 |
| 'RPS6KC1' | -182.217.726.176.313 | 2,80E+07 | 'SCAF11' | -171.715.711.308.603 | 2,53E-115 |
| 'WDR33' | -165.476.912.978.582 | 3,26E+05 | 'LRIG3' | -134.722.211.505.127 | 5,59E+04 |
| 'SAPI30' | -174.652.402.922.884 | 5,07E+05 | 'TMEM19' | -146.648.709.196.439 | 3,02E-14 |
| 'UGGT1' | -237.491.142.958.648 | 2,33E-90 | 'POC1B' | -147.686.647.935.696 | 4,41E+03 |

| | | | | | |
|--------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'STAM' | -2.004.418.671.267 | 1,26E+05 | 'TMTC3' | -262.058.641.045.188 | 2,10E-88 |
| 'ABII' | -168.030.049.769.664 | 2,59E+07 | 'NEDD1' | -155.639.334.852.439 | 1,93E-07 |
| 'YMEILI' | -170.351.255.219.072 | 5,77E-10 | 'GAS2L3' | -199.387.389.720.316 | 5,41E-13 |
| 'DNAJCI' | -228.010.791.919.274 | 1,56E-09 | 'TDG' | -146.004.723.419.641 | 3,58E-19 |
| 'NIPSNAP3A' | -199.177.949.319.503 | 2,59E+07 | 'GIT2' | -134.350.011.638.612 | 4,06E-10 |
| 'CDK9' | -234.604.665.880.031 | 2,01E-24 | 'NUP58' | -176.882.669.312.134 | 3,25E-50 |
| 'ECPAS' | -180.915.043.571.922 | 4,82E-15 | 'MTMR6' | -234.680.276.352.639 | 6,17E-30 |
| 'TORIB' | -2.0 | 1,85E-02 | 'SLC7A1' | -216.629.628.026.223 | 1,92E-157 |
| 'SMC2' | -165.363.969.016.822 | 1,67E+01 | 'LNX2' | -238.466.385.023.533 | 2,79E-09 |
| 'NIBAN2' | -203.514.274.788.591 | 1,64E-57 | 'SMARCC2' | -108.953.603.391.961 | 1,34E-10 |
| 'ST6GALNAC4' | -212.469.574.744.931 | 2,81E-09 | 'BRCA2' | -286.249.647.625.006 | 1,12E-26 |
| 'TMOD1' | -291.391.102.328.629 | 2,54E+00 | 'ESYT1' | -130.821.098.872.099 | 6,36E-72 |
| 'DAB2IP' | -198.452.266.338.105 | 3,96E+05 | 'TMBIM6' | -114.155.317.013.977 | 1,40E-214 |
| 'STXBPI' | -203.674.054.681.502 | 6,10E+04 | 'ANKRD52' | -176.345.917.467.172 | 1,48E-61 |
| 'SLC2A8' | -212.261.928.666.396 | 1,96E+07 | 'ZNF740' | -131.227.792.485.364 | 9,20E-16 |
| 'CDK5RAP2' | -183.557.019.634.509 | 3,72E-02 | 'RB1' | -207.275.634.243.531 | 3,15E-77 |
| 'SLC31A2' | -258.496.250.072.116 | 2,56E+04 | 'SBNO1' | -211.139.300.016.838 | 1,87E-127 |
| 'SLC31A1' | -241.629.178.306.725 | 6,51E-70 | 'VPS33A' | -109.806.712.418.745 | 1,91E+01 |
| 'TLR4' | -162.648.341.283.578 | 1,92E+07 | 'DENR' | -102.831.591.134.488 | 4,54E-02 |
| 'ZNF189' | -255.737.666.904.926 | 1,09E+05 | 'DIAPH3' | -139.820.742.459.465 | 3,88E-08 |
| 'FPGS' | -153.004.835.333.901 | 7,95E+08 | 'RBM26' | -125.754.140.747.303 | 5,26E-16 |
| 'TSTD2' | -241.288.903.270.027 | 1,44E-07 | 'MBNL2' | -198.810.414.206.678 | 6,26E-49 |
| 'PSMB7' | -15.600.341.044.253 | 1,50E-10 | 'ABHD13' | -126.918.663.281.539 | 1,06E+06 |
| 'GOLGA1' | -170.317.054.432.252 | 5,65E+08 | 'SSTR1' | -227.085.391.029.309 | 4,39E+05 |
| 'NCBPI' | -15.010.107.223.887 | 1,28E+07 | 'TMX1' | -166.843.165.565.654 | 6,18E-64 |
| 'DERL1' | -166.148.986.429.034 | 1,03E+01 | 'FRMD6' | -162.901.768.079.909 | 4,23E+05 |
| 'RANBP6' | -245.437.839.091.101 | 2,38E-05 | 'PELI2' | -168.502.945.582.508 | 1,07E-10 |
| 'PLAA' | -203.601.922.280.098 | 6,36E-06 | 'NAA30' | -178.667.966.077.595 | 7,22E-27 |
| 'TLNI' | -195.153.851.104.335 | 2,67E-43 | 'DCAF5' | -151.129.058.884.046 | 5,45E+00 |
| 'DNAJB5' | -305.889.368.905.357 | 3,46E+05 | 'WDR89' | -131.184.431.415.833 | 3,82E+02 |
| 'DENND4C' | -239.134.949.584.484 | 3,06E-09 | 'STON2' | -187.374.831.098.589 | 7,09E-23 |
| 'PIMI' | -195.109.039.951.905 | 7,05E-04 | 'WARS1' | -139.563.847.592.466 | 1,03E-95 |
| 'CMTR1' | -248.874.718.546.185 | 5,15E-20 | 'NIPA2' | -132.847.967.972.614 | 6,08E-30 |
| 'YIPF3' | -252.110.440.293.472 | 3,85E-52 | 'SLC12A6' | -205.747.161.398.437 | 2,15E-36 |
| 'TMEM63B' | -235.962.038.495.931 | 5,16E-05 | 'TCF12' | -203.325.861.994.542 | 3,11E-52 |
| 'TJAP1' | -214.512.729.500.975 | 4,06E-02 | 'ZSCAN29' | -140.465.301.713.104 | 1,23E+05 |
| 'KIAA0319' | -246.915.404.807.054 | 5,96E-18 | 'GCNT3' | -219.930.880.822.341 | 1,51E+07 |
| 'SLC22A23' | -374.893.823.583.228 | 1,77E+04 | 'BNIP2' | -168.536.439.767.899 | 2,52E-35 |
| 'LRRC1' | -19.668.331.360.648 | 1,63E+09 | 'UBEQ2' | -159.975.950.264.924 | 2,46E-08 |
| 'FLOT1' | -18.628.069.860.453 | 4,43E-20 | 'HMG20A' | -132.945.194.526.917 | 9,93E-05 |
| 'MDC1' | -187.899.433.641.831 | 5,06E-06 | 'NCOA2' | -236.221.539.098.934 | 4,04E-32 |
| 'RNF144B' | -195.350.153.790.011 | 1,37E+06 | 'IGF1R' | -166.353.222.131.668 | 0.0 |
| 'MTCH1' | -146.439.932.073.042 | 5,84E+03 | 'USP3' | -105.507.775.435.721 | 2,52E+05 |
| 'TAF8' | -179.763.976.722.439 | 3,48E+08 | 'LINS1' | -106.002.477.107.222 | 7,94E+09 |
| 'FAM8A1' | -153.140.653.538.384 | 2,34E+07 | 'PCSK6' | -120.536.061.099.507 | 2,46E+01 |
| 'ARRB1' | -191.926.872.788.714 | 1,53E+06 | 'FANCI' | -147.103.417.432.124 | 7,75E-123 |
| 'IL18BP' | -410.153.802.646.206 | 3,90E+04 | 'ABHD2' | -197.862.634.920.743 | 1,26E-62 |
| 'NUMA1' | -176.418.706.290.123 | 1,44E-02 | 'TICRR' | -126.610.551.850.289 | 6,19E-23 |
| 'CREBZF' | -197.621.533.480.995 | 4,45E-22 | 'DET1' | -133.998.209.709.666 | 7,79E+09 |
| 'PRCP' | -257.903.766.676.405 | 6,22E-13 | 'UNC45A' | -119.482.844.370.375 | 2,84E-33 |
| 'RNF121' | -223.224.020.729.279 | 3,17E+05 | 'FURIN' | -149.701.827.551.277 | 6,56E-194 |
| 'GGH' | -157.277.493.053.569 | 2,72E+09 | 'IQGAP1' | -244.207.558.247.776 | 0.0 |
| 'SDCBP' | -204.329.510.661.091 | 1,67E-195 | 'CRTC3' | -128.243.803.352.535 | 1,37E-72 |
| 'NEKI' | -174.970.726.305.779 | 1,26E+08 | 'PARN' | -122.030.910.683.596 | 1,22E+01 |
| 'DDX60' | -337.851.162.325.373 | 7,36E-22 | 'ARHGAP17' | -103.764.728.691.787 | 1,39E+01 |
| 'SORL1' | -228.010.791.919.274 | 1,89E+08 | 'ZFXH3' | -187.446.911.791.614 | 4,68E-46 |
| 'RDX' | -139.907.992.537.587 | 9,11E+08 | 'MBTPS1' | -157.936.481.110.449 | 3,35E-102 |
| 'MMP13' | -502.974.734.339.405 | 7,00E+03 | 'CDH13' | -163.765.992.381.082 | 1,25E-13 |
| 'MAP2K5' | -207.454.695.336.505 | 9,90E+05 | 'ZCCHC14' | -15.206.120.893.111 | 1,57E-14 |
| 'SQOR' | -230.580.842.952.409 | 1,75E+04 | 'MEAK7' | -114.684.138.832.927 | 2,77E+09 |
| 'SLTM' | -177.438.367.778.927 | 1,44E+01 | 'PDPK1' | -224.536.575.774.079 | 4,34E-48 |
| 'MAPKBPI' | -208.912.589.047.298 | 4,16E+09 | 'GALNS' | -110.362.263.107.416 | 1,67E+08 |
| 'NUSAPI' | -15.257.398.167.515 | 9,86E+06 | 'NCOR1' | -208.420.058.887.074 | 3,81E-143 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'KNLI' | -177.072.119.307.831 | 9,33E+05 | 'GID4' | -144.430.209.378.404 | 1,66E+04 |
| 'PAQR5' | -143.630.046.791.808 | 1,37E+08 | 'KSRI' | -164.571.653.180.025 | 2,09E-24 |
| 'LRRC49' | -245.490.196.015.678 | 4,52E+08 | 'RANBP10' | -120.332.815.970.953 | 1,64E+05 |
| 'UACA' | -262.090.919.712.755 | 8,88E-39 | 'VPSS3' | -106.488.953.074.402 | 1,95E+02 |
| 'TMEM62' | -19.205.655.325.056 | 1,38E+08 | 'NPEPPS' | -146.562.299.420.486 | 2,27E-84 |
| 'GCOM1' | -238.161.308.279.477 | 1,69E+08 | 'SSH2' | -219.561.164.510.596 | 2,27E-37 |
| 'BCAR3' | -221.259.146.624.505 | 1,05E-30 | 'CLTC' | -226.800.554.798.406 | 0.0 |
| 'TTLL7' | -270.043.971.814.109 | 2,06E+07 | 'BCAS3' | -146.669.961.910.134 | 6,22E+07 |
| 'FNBP1L' | -15.317.445.309.757 | 7,00E+08 | 'SS18' | -12.902.824.682.709 | 2,59E-13 |
| 'ARHGAP29' | -226.303.440.583.379 | 6,61E-70 | 'SLC39A6' | -15.832.031.163.069 | 1,55E-102 |
| 'IFI44' | -197.085.365.434.048 | 1,97E+06 | 'RPRD1A' | -14.374.487.466.991 | 8,33E-25 |
| 'DBT' | -18.184.954.796.628 | 8,12E+07 | 'GALNT1' | -17.379.957.227.647 | 3,16E-86 |
| 'RTCA' | -208.897.748.185.234 | 3,73E-05 | 'GAREMI' | -126.722.220.279.723 | 3,10E+09 |
| 'HADHB' | -239.090.023.696.648 | 7,67E-46 | 'ESCO1' | -224.135.057.904.033 | 3,12E-14 |
| 'PPM1B' | -17.215.335.808.705 | 2,52E+07 | 'GREB1L' | -233.316.784.599.112 | 1,40E-55 |
| 'RAB1A' | -151.852.834.024.683 | 4,23E+02 | 'NPC1' | -177.914.204.684.106 | 1,35E-66 |
| 'PREB' | -261.143.471.208.235 | 1,21E-96 | 'TBCD' | -11.333.776.056.636 | 2,64E+01 |
| 'SLC5A6' | -168.688.497.491.895 | 7,57E+07 | 'RPTOR' | -169.118.282.060.358 | 9,15E-46 |
| 'PREPL' | -171.473.967.593.123 | 3,02E-01 | 'FOXK2' | -124.802.374.764.573 | 3,34E-23 |
| 'FBXO11' | -195.523.012.987.998 | 1,71E-08 | 'SECTM1' | -178.849.589.480.629 | 2,68E+08 |
| 'LRPPRC' | -213.318.909.775.066 | 6,79E-61 | 'DYM' | -108.166.499.671.223 | 1,78E+04 |
| 'DTNB' | -191.177.281.698.826 | 6,22E+08 | 'SMAD4' | -159.491.706.489.384 | 1,40E-29 |
| 'ACTRIA' | -217.141.308.310.172 | 7,33E-19 | 'ZCCHC2' | -127.782.481.214.735 | 2,14E+04 |
| 'MYOF' | -239.392.847.268.475 | 1,74E-128 | 'RETREG3' | -150.986.104.548.044 | 8,99E-07 |
| 'TACC2' | -210.115.941.603.058 | 2,35E+00 | 'NFIC' | -138.281.631.351.299 | 7,64E-39 |
| 'KIF20B' | -2.0 | 1,35E+00 | 'PRDM15' | -105.199.463.763.826 | 2,79E+08 |
| 'EXOC6' | -185.888.522.269.769 | 1,10E+09 | 'IFNAR1' | -184.960.975.752.325 | 4,66E-40 |
| 'DNAJC13' | -166.439.696.821.556 | 7,72E+04 | 'SIK1' | -110.473.501.770.999 | 6,10E-05 |
| 'ANXA7' | -187.446.911.791.614 | 6,09E-17 | 'APP' | -150.091.779.113.788 | 1,21E-246 |
| 'ASCCI' | -183.895.958.222.252 | 2,56E+05 | 'URB1' | -169.067.194.189.227 | 1,20E-39 |
| 'AOX1' | -372.402.653.845.871 | 1,82E+01 | 'CARM1' | -101.955.431.183.848 | 2,78E-06 |
| 'SMARCAL1' | -176.553.474.636.298 | 7,06E+09 | 'ZNF614' | -178.606.014.369.438 | 1,91E+01 |
| 'IDH1' | -224.243.508.714.905 | 6,08E-137 | 'RERE' | -136.725.208.539.685 | 4,54E+01 |
| 'ITGAV' | -204.384.829.866.682 | 3,49E-39 | 'PAD11' | -209.953.567.355.091 | 1,06E+08 |
| 'SLC49A4' | -300.976.777.624.882 | 1,28E-24 | 'MYOM3' | -155.254.102.302.878 | 5,44E+04 |
| 'PARP9' | -242.560.674.098.903 | 1,71E+05 | 'IL22RA1' | -209.953.567.355.091 | 8,87E+09 |
| 'USP8' | -166.213.036.124.362 | 1,22E+08 | 'KIAA0319L' | -122.814.594.856.675 | 1,82E+01 |
| 'SPPL2A' | -21.827.490.417.999 | 1,14E-09 | 'PLK4' | -135.209.006.539.761 | 1,78E-04 |
| 'GLCE' | -207.407.509.889.122 | 6,71E-05 | 'WDTC1' | -122.019.820.792.354 | 4,94E+05 |
| 'PPCDC' | -219.501.598.240.514 | 6,91E+06 | 'NBPF3' | -105.413.343.713.348 | 3,71E+09 |
| 'FAM13A' | -186.539.553.429.068 | 1,42E+04 | 'HSPG2' | -107.324.182.922.907 | 1,89E-38 |
| 'HERC3' | -223.274.804.032.761 | 8,28E-10 | 'PRKACB' | -211.811.709.929.264 | 3,89E-20 |
| 'HERC6' | -244.814.581.109.078 | 4,67E+07 | 'PIGK' | -155.095.360.855.626 | 1,02E-23 |
| 'HERC5' | -227.967.040.742.566 | 4,09E+01 | 'PTPRF' | -17.496.848.458.188 | 6,35E-124 |
| 'SEC31A' | -246.586.744.361.897 | 2,25E-86 | 'MOB3C' | -117.632.277.264.046 | 1,32E+06 |
| 'FGF2' | -156.374.601.481.146 | 4,51E+06 | 'MTF2' | -130.655.286.900.045 | 2,01E-02 |
| 'BBS7' | -196.829.114.027.266 | 4,66E+09 | 'IGSF3' | -279.051.141.189.419 | 2,74E-98 |
| 'RAP1GDS1' | -168.343.619.774.941 | 2,09E+07 | 'ZNF697' | -169.187.770.463.767 | 1,84E+08 |
| 'LARP1B' | -173.316.402.400.635 | 2,79E+07 | 'CTTNBP2NL' | -212.059.014.081.359 | 1,57E-39 |
| 'PDE5A' | -343.295.940.727.611 | 5,07E-11 | 'CELSR2' | -193.712.279.702.793 | 2,58E-22 |
| 'FRAS1' | -216.992.500.144.231 | 4,85E+06 | 'ATP1B1' | -117.810.589.753.615 | 3,47E-127 |
| 'SCARB2' | -215.879.225.910.769 | 1,83E-17 | 'POGK' | -139.949.664.838.307 | 1,50E-30 |
| 'CCNG2' | -250.684.581.080.515 | 9,80E-10 | 'DCAF6' | -105.473.775.840.472 | 7,91E-04 |
| 'USO1' | -246.180.349.757.827 | 2,31E-66 | 'POU2F1' | -192.949.202.454.565 | 3,48E-18 |
| 'SHROOM3' | -156.050.945.699.662 | 1,56E+09 | 'ISG20L2' | -110.058.357.266.427 | 5,33E-09 |
| 'ANXA3' | -183.057.268.800.334 | 1,21E-11 | 'ABL2' | -176.980.217.617.475 | 4,23E-51 |
| 'CENPE' | -18.058.044.704.942 | 1,60E+04 | 'XPR1' | -168.848.852.105.798 | 2,38E-30 |
| 'EGF' | -571.424.551.766.612 | 6,26E+00 | 'TOR1AIP1' | -176.294.009.321.655 | 2,46E-81 |
| 'PAPSS1' | -184.582.906.987.224 | 4,75E+07 | 'HMCN1' | -215.200.309.344.505 | 5,84E+07 |
| 'SEC24B' | -218.149.439.015.445 | 6,44E+00 | 'RGL1' | -336.923.380.966.572 | 7,78E+09 |
| 'FBN2' | -218.310.672.612.273 | 2,09E-81 | 'PRUNE1' | -141.380.178.610.617 | 1,49E+02 |
| 'RNF185' | -202.834.462.569.396 | 6,95E-09 | 'ZNF687' | -113.313.833.118.853 | 1,14E+05 |
| 'EIV6' | -177.297.612.993.191 | 6,94E+08 | 'SNX27' | -150.277.144.736.845 | 9,11E-15 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'GABARAPL1' | -290.633.581.958.134 | 0.0 | 'RFX5' | -101.700.249.536.484 | 5,69E-02 |
| 'KIF21A' | -160.473.930.172.051 | 1,13E+06 | 'PIP5K1A' | -12.941.690.554.414 | 4,00E-40 |
| 'CPNE8' | -202.039.178.883.118 | 4,08E-08 | 'ARNT' | -124.634.474.308.089 | 1,29E-04 |
| 'YARS2' | -184.197.311.892.718 | 4,46E+04 | 'POGZ' | -163.005.039.024.969 | 1,83E-38 |
| 'CIRL' | -31.420.384.057.383 | 2,25E-18 | 'GOLPH3L' | -105.444.778.402.238 | 6,44E+07 |
| 'CLSTN3' | -163.458.043.313.772 | 2,66E+08 | 'DTL' | -151.484.331.514.698 | 1,44E-35 |
| 'AMIGO2' | -223.935.352.711.881 | 2,56E-04 | 'DYRK3' | -102.046.410.255.972 | 9,45E+09 |
| 'SCAF11' | -155.338.527.320.719 | 6,96E+02 | 'INTS7' | -153.644.767.245.252 | 4,02E-33 |
| 'INHBE' | -547.167.521.439.204 | 1,61E-30 | 'TP53BP2' | -159.176.767.862.627 | 1,44E-32 |
| 'PHLDA1' | -139.339.607.332.687 | 4,48E+08 | 'ATP8B2' | -216.526.147.150.469 | 3,62E-59 |
| 'POC1B' | -171.183.268.732.661 | 4,34E+09 | 'UBAP2L' | -100.651.714.472.501 | 2,18E-37 |
| 'GAS2L3' | -212.091.366.300.844 | 2,83E+01 | 'GATAD2B' | -161.284.153.329.659 | 3,54E-33 |
| 'SLC15A4' | -174.401.050.895.779 | 4,23E+09 | 'TTC13' | -140.144.843.453.089 | 1,99E+07 |
| 'GIT2' | -178.462.250.053.366 | 8,15E+04 | 'LYST' | -260.880.924.267.552 | 2,59E-18 |
| 'MTMR6' | -156.768.450.928.932 | 6,05E+08 | 'MAP3K21' | -126.211.285.036.273 | 1,43E+01 |
| 'SLC7A1' | -212.204.430.511.116 | 9,08E-51 | 'CEP170' | -218.111.268.207.477 | 2,66E-83 |
| 'SMARCC2' | -207.701.090.082.684 | 3,90E-17 | 'SRP9' | -100.905.492.772.005 | 3,48E-33 |
| 'CERS5' | -202.249.463.778.709 | 5,69E+01 | 'FBXO28' | -151.288.482.267.699 | 4,98E-18 |
| 'ESYT1' | -326.419.990.613.218 | 1,66E-269 | 'ITPKB' | -122.239.242.133.645 | 9,36E+09 |
| 'TMBIM6' | -219.269.260.427.323 | 0.0 | 'CDC42BPA' | -247.119.362.576.358 | 9,04E-85 |
| 'ANKRD52' | -238.042.374.419.751 | 2,19E-49 | 'PARP1' | -118.553.720.047.692 | 6,42E-88 |
| 'ZNF740' | -23.112.300.953.521 | 1,14E-37 | 'LBR' | -187.140.560.537.831 | 1,84E-153 |
| 'RBI' | -200.530.988.836.765 | 3,72E-09 | 'PLEKHA6' | -133.929.213.773.677 | 2,10E-15 |
| 'VPS33A' | -232.515.663.632.365 | 1,47E-09 | 'EML4' | -202.236.781.302.845 | 1,66E-61 |
| 'RHOF' | -218.178.848.836.435 | 2,12E-112 | 'VPSS4' | -14.594.316.186.373 | 1,08E+04 |
| 'DIAPH3' | -192.832.197.614.003 | 2,51E+05 | 'ASXL2' | -263.974.789.547.248 | 8,25E-109 |
| 'RBM26' | -150.319.013.018.655 | 2,30E+08 | 'ETAA1' | -15.247.159.582.843 | 2,98E-02 |
| 'MBNL2' | -201.252.709.787.616 | 1,19E-15 | 'SNRNP200' | -159.299.813.046.691 | 0.0 |
| 'ABHD13' | -197.880.577.773.088 | 2,71E+06 | 'EXOC6B' | -171.980.977.043.549 | 9,22E-31 |
| 'RTNI' | -508.746.284.125.034 | 1,54E+07 | 'TEX261' | -102.902.788.588.021 | 2,28E-05 |
| 'SLC38A6' | -205.658.352.836.637 | 1,37E+07 | 'UBXN4' | -145.228.001.751.733 | 1,27E-26 |
| 'DCAF5' | -272.610.460.153.444 | 7,99E-21 | 'SPOPL' | -172.662.364.994.475 | 6,34E-05 |
| 'CLBA1' | -259.903.768.593.288 | 8,43E+08 | 'AMMECRIL' | -12.291.339.992.155 | 1,33E-05 |
| 'WARS1' | -334.289.112.021.538 | 0.0 | 'PKP4' | -134.242.948.072.397 | 1,46E-19 |
| 'SLC12A6' | -238.886.261.641.465 | 3,65E-22 | 'LNPK' | -185.356.618.718.574 | 2,14E-15 |
| 'ZSCAN29' | -227.098.652.922.419 | 5,11E+02 | 'UBR3' | -217.278.465.558.155 | 5,72E-20 |
| 'GCNT3' | -382.200.169.802.201 | 1,71E-20 | 'GULP1' | -142.223.300.068.305 | 2,12E+06 |
| 'BAHD1' | -210.919.877.090.163 | 1,49E+05 | 'NBEAL1' | -273.434.012.475.938 | 9,97E-23 |
| 'DISP2' | -348.542.682.717.024 | 9,04E+01 | 'NYAP2' | -114.974.711.950.468 | 2,15E+09 |
| 'CDANI' | -262.369.489.520.987 | 1,25E+02 | 'FANCD2' | -148.729.924.150.301 | 5,72E-34 |
| 'ETFA' | -177.025.590.358.667 | 5,83E-10 | 'VGLL4' | -135.239.677.999.961 | 1,36E-02 |
| 'TSPAN3' | -220.610.733.774.896 | 2,13E-07 | 'EAF1' | -133.448.699.936.173 | 1,82E-08 |
| 'IGF1R' | -163.412.855.752.504 | 4,31E-21 | 'OSBPL10' | -112.244.490.221.012 | 1,86E-13 |
| 'USP3' | -152.138.370.494.665 | 3,17E+08 | 'GOLGA4' | -205.931.485.240.232 | 4,66E-126 |
| 'CYP11A1' | -490.689.059.560.852 | 5,65E+08 | 'CTDSPL' | -103.258.420.907.159 | 1,98E+09 |
| 'BBS4' | -225.938.662.881.865 | 8,40E-03 | 'IQSEC1' | -180.427.552.912.563 | 4,63E+04 |
| 'CYP11A1' | -289.481.776.330.794 | 9,78E+07 | 'UBA3' | -117.503.606.702.279 | 5,15E-02 |
| 'CELF6' | -47.848.407.242.651 | 6,02E+04 | 'ARL6IP5' | -106.618.321.692.119 | 4,28E-11 |
| 'SCAMP2' | -245.668.519.663.734 | 1,96E-30 | 'TMF1' | -192.274.735.735.188 | 6,78E-26 |
| 'FANCI' | -238.344.766.888.542 | 1,89E-94 | 'LRIG1' | -213.464.952.669.478 | 2,39E-13 |
| 'ABHD2' | -152.401.099.741.797 | 2,46E+09 | 'LIMD1' | -162.671.148.319.408 | 9,29E-32 |
| 'TICRR' | -156.037.051.253.876 | 1,67E+09 | 'NXPE3' | -174.983.122.093.663 | 7,83E-77 |
| 'UNC45A' | -235.247.489.652.458 | 1,08E-57 | 'MYH15' | -284.130.225.398.094 | 2,34E+09 |
| 'FURIN' | -175.564.616.943.623 | 8,22E-23 | 'PHLDB2' | -212.543.423.528.825 | 1,37E-74 |
| 'IQGAP1' | -238.280.035.951.075 | 0.0 | 'ABHD10' | -107.897.317.411.209 | 2,07E+05 |
| 'CRTC3' | -154.858.399.637.408 | 6,46E+01 | 'OSBPL11' | -16.843.490.507.988 | 4,37E-15 |
| 'EFLI' | -287.395.267.078.663 | 5,52E-30 | 'NCEH1' | -176.849.209.972.015 | 1,32E-26 |
| 'GLYRI' | -172.281.433.327.068 | 2,81E-01 | 'FAM86B2' | -246.018.087.601.113 | 4,74E+08 |
| 'TGFB111' | -273.696.559.416.621 | 1,57E+07 | 'LPP' | -226.687.883.478.321 | 1,03E-57 |
| 'RUSF1' | -266.522.984.056.729 | 3,17E-29 | 'DCAF1' | -158.820.269.307.899 | 2,44E-50 |
| 'PARN' | -16.924.909.650.256 | 6,14E+08 | 'STXBP5L' | -172.246.602.447.109 | 3,01E+09 |
| 'CDR2' | -172.935.241.005.633 | 4,01E+09 | 'ATP10D' | -271.687.417.622.674 | 6,87E-17 |
| 'TXNLAB' | -162.327.943.227.226 | 8,82E+07 | 'SCD5' | -164.284.341.680.166 | 6,71E+06 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'CPNE2' | -271.839.348.812.978 | 6,37E-23 | 'TRMT10A' | -149.825.086.752.783 | 1,33E+05 |
| 'NLRC5' | -169.357.299.865.283 | 8,17E+09 | 'KLHL8' | -217.736.159.028.409 | 2,74E-16 |
| 'MAP1LC3B' | -135.236.682.150.842 | 1,56E+08 | 'CAMK2D' | -166.220.549.965.362 | 5,24E-12 |
| 'MBTPS1' | -205.924.170.377.987 | 1,95E-49 | 'SPATA5' | -146.735.853.440.893 | 7,46E+02 |
| 'CDH13' | -258.857.375.427.353 | 7,53E-16 | 'METTL14' | -158.496.250.072.116 | 7,92E+00 |
| 'MEAK7' | -265.257.340.687.583 | 1,82E-03 | 'USP53' | -178.916.180.529.163 | 2,96E-03 |
| 'OSGIN1' | -20.900.101.657.326 | 6,23E-05 | 'SETD7' | -222.101.317.167.032 | 2,38E-82 |
| 'PDPK1' | -20.798.092.687.069 | 5,68E-02 | 'MARCHF6' | -172.679.104.508.804 | 1,15E-230 |
| 'GALNS' | -275.417.488.419.843 | 4,57E-09 | 'ADAMTS16' | -126.149.224.102.539 | 8,89E+09 |
| 'NCOR1' | -167.131.755.193.069 | 4,49E-04 | 'MYO10' | -170.893.532.569.669 | 6,00E-279 |
| 'KSR1' | -224.444.934.220.965 | 9,62E-05 | 'OTULINL' | -113.939.393.027.622 | 6,37E-21 |
| 'RANBP10' | -206.477.025.539.024 | 1,81E+06 | 'OSMR' | -172.399.917.556.212 | 3,08E-68 |
| 'PRPSAP2' | -155.852.494.079.185 | 3,19E+08 | 'LHFPL2' | -237.550.913.509.221 | 3,28E-62 |
| 'TOM1L1' | -205.221.968.313.026 | 4,66E-10 | 'RASA1' | -154.820.395.071.104 | 7,32E-08 |
| 'VPS53' | -17.045.953.476.324 | 6,97E+06 | 'PPIP5K2' | -249.257.918.940.221 | 2,35E-139 |
| 'NPEPPS' | -208.429.953.057.462 | 2,60E-47 | 'PAM' | -158.836.642.296.299 | 1,35E-122 |
| 'ABCAS8' | -302.553.509.210.714 | 6,25E+08 | 'BDP1' | -226.986.643.931.622 | 6,65E-70 |
| 'G6PC3' | -147.999.294.111.961 | 7,85E+08 | 'SLC30A5' | -132.632.177.471.842 | 2,65E-14 |
| 'CLTC' | -219.492.678.537.645 | 4,93E-220 | 'YIPF5' | -120.583.102.996.449 | 9,13E-02 |
| 'BCAS3' | -316.591.193.893.569 | 3,18E-09 | 'DDX46' | -153.652.049.991.699 | 8,22E-95 |
| 'SSI8' | -198.418.329.453.723 | 8,26E-07 | 'RNF145' | -232.848.332.785.818 | 1,35E-185 |
| 'AFG3L2' | -16.814.704.815.745 | 3,95E+06 | 'FBXO38' | -11.865.120.304.141 | 1,67E+05 |
| 'GREB1L' | -18.268.510.976.834 | 4,53E+06 | 'G3BP1' | -112.528.536.174.567 | 3,57E-40 |
| 'RMC1' | -189.983.583.807.457 | 5,97E+07 | 'ZNF300' | -129.876.211.030.832 | 4,43E+01 |
| 'NPC1' | -310.835.353.147.249 | 5,97E-169 | 'TNFRSF21' | -142.858.403.111.679 | 1,82E-20 |
| 'MINK1' | -148.292.998.363.528 | 2,64E+09 | 'MMUT' | -124.821.840.870.435 | 4,45E+01 |
| 'TP53' | -190.907.484.287.039 | 9,25E+04 | 'RPL7L1' | -141.811.689.221.082 | 4,02E-63 |
| 'TMC6' | -186.899.398.784.999 | 1,11E+01 | 'PHIP' | -224.051.696.927.237 | 1,31E-98 |
| 'SLC16A3' | -200.989.642.405.045 | 1,99E-107 | 'MMS22L' | -213.376.112.206.412 | 4,42E-43 |
| 'TYH2' | -432.192.809.488.736 | 1,37E+08 | 'PM20D2' | -209.868.427.485.941 | 4,60E-48 |
| 'CSNK1D' | -15.894.638.929.561 | 2,01E+04 | 'RNF217' | -150.042.899.050.949 | 6,41E+04 |
| 'TBCD' | -176.775.171.958.586 | 8,65E+08 | 'ARHGAP18' | -200.062.279.087.559 | 1,47E-120 |
| 'FN3KRP' | -170.839.644.196.944 | 8,00E+08 | 'SHPRH' | -222.706.890.854.592 | 9,63E-09 |
| 'RPTOR' | -216.258.302.610.114 | 4,94E-04 | 'TMEM181' | -246.890.437.125.758 | 9,40E-51 |
| 'SECTM1' | -417.228.042.244.044 | 4,48E-44 | 'ZMYM4' | -150.313.827.776.747 | 2,22E-22 |
| 'WDR45B' | -18.116.422.804.607 | 1,62E-09 | 'ARMT1' | -125.633.975.325.979 | 1,48E+05 |
| 'RNF165' | -233.184.356.375.245 | 5,51E+08 | 'SLC22A3' | -217.632.277.264.046 | 1,20E+06 |
| 'DYM' | -199.721.218.262.838 | 1,46E-03 | 'GNAI2' | -135.439.614.793.901 | 1,66E-12 |
| 'MBD1' | -22.829.339.632.715 | 4,03E-19 | 'RBAK' | -172.240.247.502.257 | 2,10E-07 |
| 'SMAD4' | -177.352.018.812.966 | 3,61E+05 | 'EGFR' | -256.444.017.684.781 | 0.0 |
| 'TNFRSF11A' | -242.449.782.852.791 | 4,26E+08 | 'PURB' | -196.815.113.396.066 | 4,37E-37 |
| 'RETREG3' | -221.244.961.808.887 | 7,21E-04 | 'NIPSNAP2' | -105.555.135.253.093 | 6,17E+07 |
| 'ERBB2' | -22.088.881.569.867 | 8,42E-02 | 'PSPH' | -117.661.965.401.632 | 5,07E+07 |
| 'FKBP10' | -157.886.230.118.474 | 2,63E+08 | 'TRIM4' | -105.621.600.956.655 | 1,01E+08 |
| 'PRDM15' | -18.969.065.070.359 | 3,67E+09 | 'TMEM209' | -16.335.878.543.209 | 3,32E-18 |
| 'PFKL' | -201.026.833.545.383 | 7,32E-08 | 'TLK2' | -110.105.750.390.394 | 6,34E+03 |
| 'DPP9' | -213.469.651.313.133 | 4,23E-42 | 'NOM1' | -157.511.471.476.481 | 2,84E+05 |
| 'CCDC97' | -161.494.165.821.403 | 3,08E+08 | 'NCAPG2' | -188.165.744.888.567 | 1,85E-38 |
| 'SIK1' | -217.725.020.622.461 | 3,78E-05 | 'SH3KBP1' | -121.802.135.070.841 | 2,19E-40 |
| 'SCYL1' | -220.058.555.414.411 | 3,51E-31 | 'TMEM47' | -201.034.194.422.146 | 1,20E-19 |
| 'TMEM50B' | -173.001.283.352.444 | 8,20E+08 | 'CASK' | -132.398.272.857.082 | 5,47E-12 |
| 'APP' | -281.459.277.053.576 | 0.0 | 'KDM6A' | -150.389.089.007.384 | 9,81E-08 |
| 'DOP1B' | -324.392.558.288.609 | 4,43E+04 | 'MSN' | -172.576.945.672.598 | 0.0 |
| 'URBI' | -218.088.421.343.218 | 1,48E-07 | 'CCNB3' | -304.439.411.935.845 | 1,26E+08 |
| 'AKT1' | -149.749.965.947.082 | 6,81E+08 | 'ZNF41' | -161.637.545.335.262 | 4,10E+01 |
| 'RNPEPL1' | -196.199.367.742.026 | 2,99E+06 | 'ZMYM3' | -147.460.205.327.865 | 1,38E-15 |
| 'EVI5L' | -252.195.270.319.536 | 9,70E+05 | 'TAF1' | -124.842.371.122.694 | 3,79E-01 |
| 'RERE' | -175.064.053.106.328 | 1,07E+08 | 'CCDC120' | -11.096.244.911.745 | 7,66E+08 |
| 'EPHA2' | -131.949.316.597.031 | 3,34E+08 | 'OGT' | -160.575.558.296.931 | 2,75E-119 |
| 'PGD' | -149.587.334.200.994 | 1,73E+04 | 'SNX12' | -102.181.922.500.959 | 9,74E-13 |
| 'MYOM3' | -204.080.621.638.789 | 2,35E+09 | 'IL2RG' | -22.871.719.062.536 | 4,87E+02 |
| 'KIAA0319L' | -257.787.307.593.484 | 5,76E-17 | 'DIAPH2' | -151.601.514.700.366 | 3,29E+04 |
| 'GPN2' | -178.786.649.246.624 | 4,35E+07 | 'DOCK11' | -293.859.945.533.586 | 6,85E+08 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'WDTC1' | -267.499.470.158.363 | 8,25E-10 | 'MCPHI' | -124.696.603.720.614 | 2,56E+05 |
| 'HSPG2' | -180.899.948.768.555 | 3,18E-23 | 'MFHAS1' | -140.512.203.041.376 | 1,91E+00 |
| 'PRKACB' | -193.198.157.657.135 | 4,31E+05 | 'ZNF185' | -147.643.804.394.299 | 8,12E+07 |
| 'PIGK' | -17.001.180.111.399 | 2,39E+05 | 'BIN3' | -110.052.687.595.396 | 8,24E+08 |
| 'TINAGLI' | -220.658.671.806.269 | 8,10E-25 | 'CHMP7' | -11.582.854.456.967 | 5,08E-01 |
| 'KIF2C' | -21.233.344.416.075 | 1,81E-30 | 'DOCK5' | -163.027.639.401.626 | 2,61E-44 |
| 'PTPRF' | -237.698.127.301.677 | 8,52E-86 | 'ERLIN2' | -1.670.178.502.955 | 5,58E-17 |
| 'IGSF3' | -200.242.673.739.454 | 2,93E-06 | 'TACC1' | -239.266.611.040.363 | 4,58E-151 |
| 'ZNF697' | -214.567.745.519.564 | 1,12E+08 | 'NSD3' | -17.321.080.305.169 | 4,31E-36 |
| 'STRIP1' | -256.902.095.685.213 | 1,00E-06 | 'MTDH' | -187.446.911.791.614 | 2,55E-192 |
| 'CELSR2' | -248.800.077.083.407 | 9,07E-06 | 'LRP12' | -216.498.426.017.204 | 5,96E-26 |
| 'GPRI61' | -341.503.749.927.884 | 1,32E+05 | 'MAL2' | -130.916.079.881.348 | 3,62E-61 |
| 'ALDH9A1' | -163.360.363.217.082 | 1,32E+06 | 'UTP23' | -108.746.284.125.034 | 2,62E+08 |
| 'ATP1B1' | -190.672.757.000.906 | 7,90E-104 | 'FAM83A' | -10.899.421.253.128 | 9,00E+08 |
| 'NME7' | -189.589.159.665.926 | 9,17E+08 | 'VLDLR' | -179.255.792.012.952 | 4,68E+04 |
| 'CREG1' | -197.920.153.732.761 | 6,00E-03 | 'AK3' | -134.833.709.807.133 | 3,46E-02 |
| 'MGST3' | -152.516.458.409.747 | 6,39E+06 | 'NFIB' | -158.936.767.984.116 | 1,94E-08 |
| 'COPI' | -188.807.954.943.479 | 7,40E+03 | 'HAUS6' | -159.176.080.699.742 | 3,48E-40 |
| 'PPOX' | -20.413.407.953.809 | 4,71E+08 | 'C9orf72' | -164.385.618.977.472 | 7,09E+09 |
| 'SDHC' | -189.466.112.059.589 | 1,93E-05 | 'CEP78' | -104.665.009.329.882 | 4,67E+08 |
| 'METTL25B' | -202.840.841.518.575 | 4,23E+06 | 'MFSD14B' | -129.349.968.656.085 | 2,69E-21 |
| 'ABL2' | -182.857.765.017.119 | 6,45E-15 | 'INIP' | -108.516.738.326.268 | 4,39E+05 |
| 'PRUNE1' | -167.603.659.552.387 | 6,69E+08 | 'SNX30' | -283.244.590.302.043 | 1,11E-26 |
| 'ECM1' | -227.064.758.994.367 | 1,05E+05 | 'STOM' | -127.480.494.691.246 | 5,85E-58 |
| 'ZNF687' | -23.450.117.080.004 | 1,02E-04 | 'SURF4' | -101.487.534.887.111 | 3,22E-58 |
| 'TARS2' | -160.675.589.158.341 | 1,64E+08 | 'GPR107' | -12.675.377.361.343 | 1,57E-24 |
| 'MCLI' | -189.648.704.341.146 | 2,14E-89 | 'SEC16A' | -170.310.679.015.017 | 2,96E-142 |
| 'PI4KB' | -205.875.258.728.409 | 9,83E-19 | 'USP6NL' | -194.507.378.949.641 | 2,28E-05 |
| 'PIP5K1A' | -176.431.608.231.116 | 2,26E-07 | 'FAM171A1' | -177.235.332.561.353 | 4,42E-10 |
| 'MINDY1' | -250.552.803.322.675 | 2,26E+08 | 'ZEB1' | -195.710.204.156.229 | 1,55E-14 |
| 'CERS2' | -158.364.074.612.491 | 9,01E-08 | 'POLR3A' | -134.103.691.783.507 | 2,24E-07 |
| 'ARNT' | -190.113.706.837.822 | 5,01E+00 | 'HERC4' | -144.572.376.507.387 | 8,80E-43 |
| 'POGZ' | -210.535.300.014.623 | 4,63E-12 | 'GLUD1' | -113.558.759.379.918 | 2,77E-22 |
| 'GOLPH3L' | -243.999.431.826.411 | 6,93E-21 | 'ANKRD1' | -121.386.834.902.991 | 4,42E+09 |
| 'DYRK3' | -233.475.213.524.495 | 1,13E-02 | 'ADD3' | -216.362.501.308.657 | 1,60E-15 |
| 'EIF2D' | -178.890.116.519.827 | 1,73E+06 | 'EIF4EBP2' | -161.956.754.637.409 | 8,52E-27 |
| 'INTS7' | -182.597.060.022.495 | 1,74E+00 | 'TCF7L2' | -103.952.836.418.664 | 5,46E+08 |
| 'TP53BP2' | -247.559.945.733.572 | 1,68E-29 | 'MKI67' | -20.971.737.771.157 | 3,98E-278 |
| 'ATP8B2' | -216.459.718.463.221 | 1,74E-07 | 'INA' | -164.367.640.348.988 | 1,45E-25 |
| 'ADAM15' | -189.512.037.370.043 | 1,73E-17 | 'PPRC1' | -1.119.419.608.022 | 3,49E-08 |
| 'SLC39A1' | -187.772.548.452.681 | 1,19E-10 | 'ITPRIP' | -126.725.100.226.705 | 1,51E-10 |
| 'HAX1' | -174.280.524.987.275 | 2,11E-07 | 'CNNM2' | -107.059.812.665.302 | 6,62E-04 |
| 'C1orf43' | -100.176.260.869.926 | 1,41E+09 | 'PDCD11' | -121.555.000.226.014 | 1,07E-19 |
| 'GATAD2B' | -15.992.467.267.274 | 3,48E+08 | 'BTBD10' | -136.109.869.216.804 | 9,26E+00 |
| 'RIT1' | -196.874.906.601.556 | 2,82E+07 | 'LIN7C' | -11.548.181.090.521 | 1,16E-04 |
| 'INTS3' | -195.297.230.169.192 | 4,64E-18 | 'HSD17B12' | -114.644.356.810.315 | 5,67E+09 |
| 'HCN3' | -24.594.316.186.373 | 1,42E+08 | 'PTPRJ' | -176.951.246.363.137 | 9,02E-106 |
| 'GALNT2' | -174.271.745.649.128 | 3,94E-07 | 'CELF1' | -144.770.834.090.597 | 7,23E-77 |
| 'SCCPDH' | -162.253.995.853.763 | 3,77E+09 | 'SESN3' | -210.138.409.794.328 | 2,11E-34 |
| 'LYST' | -231.690.127.781.253 | 1,60E+00 | 'CCDC82' | -127.715.822.476.734 | 1,82E+01 |
| 'CEP170' | -179.525.170.475.601 | 8,33E+01 | 'ZC3H12C' | -244.360.665.147.561 | 8,24E-43 |
| 'DEGS1' | -16.316.040.885.413 | 7,04E+00 | 'NPAT' | -226.126.531.298.074 | 9,63E-45 |
| 'ARF1' | -163.730.530.864.882 | 9,08E-33 | 'ATM' | -212.763.327.972.587 | 1,54E-43 |
| 'CNIH4' | -18.334.284.336.675 | 9,22E-02 | 'AASDHPPT' | -156.665.684.620.191 | 3,53E-31 |
| 'CDC42BPA' | -224.038.990.465.214 | 1,67E-33 | 'GLB1L2' | -119.671.321.215.662 | 3,90E+00 |
| 'PARP1' | -194.586.783.329.132 | 2,74E-31 | 'SLX4IP' | -197.490.901.903.717 | 1,88E+07 |
| 'WNT9A' | -251.096.191.927.738 | 7,63E+09 | 'KAT14' | -166.077.570.312.275 | 3,03E+06 |
| 'EPHX1' | -269.831.758.727.419 | 1,74E-112 | 'FADS1' | -155.442.961.479.068 | 4,13E-160 |
| 'SOX13' | -168.213.553.625.929 | 1,84E+04 | 'CPSF7' | -122.850.554.506.306 | 4,75E-48 |
| 'PPFIA4' | -402.384.674.195.437 | 1,85E-06 | 'EI24' | -123.395.717.296.937 | 4,82E-94 |
| 'PLEKHA6' | -293.751.756.924.024 | 9,54E-55 | 'SIDT2' | -101.930.773.110.094 | 4,28E+06 |
| 'ARL8A' | -204.102.726.826.005 | 1,38E+08 | 'JPH2' | -127.191.255.718.025 | 1,00E+06 |
| 'PDIA6' | -251.237.609.521.896 | 0.0 | 'SOGA1' | -199.376.804.628.849 | 3,64E-51 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'GALM' | -188.582.898.008.069 | 2,95E+09 | 'MKX' | -129.090.119.926.674 | 1,90E-09 |
| 'SNRNP200' | -231.430.341.478.727 | 3,48E-164 | 'MPP7' | -208.929.328.561.628 | 5,31E-61 |
| 'MRP55' | -148.385.668.911.478 | 3,57E+08 | 'TTGB1' | -211.478.580.490.481 | 0.0 |
| 'EXOC6B' | -230.291.719.700.683 | 4,04E-23 | 'TMCO3' | -100.222.466.511.451 | 2,01E+07 |
| 'SFXN5' | -217.392.693.199.981 | 6,46E+07 | 'TIRAP' | -134.994.247.105.696 | 3,84E+08 |
| 'TEX261' | -189.675.322.639.884 | 2,58E-10 | 'MIA2' | -107.703.048.585.293 | 2,05E-01 |
| 'UBXN4' | -238.915.535.019.041 | 2,26E-41 | 'PDCD4' | -138.302.710.437.622 | 2,62E-29 |
| 'AMMECR1L' | -245.490.196.015.678 | 4,75E-26 | 'VEGFC' | -155.359.832.981.182 | 4,26E+08 |
| 'LNPK' | -170.565.952.498.825 | 1,00E+09 | 'MTMR12' | -174.515.277.891.597 | 3,86E-41 |
| 'UBR3' | -191.525.779.975.876 | 1,49E+06 | 'ATPSCKMT' | -115.321.493.311.386 | 2,73E+01 |
| 'NBEAL1' | -181.762.325.751.143 | 1,82E+09 | 'DOCK1' | -157.832.940.838.871 | 6,81E-10 |
| 'SUMF1' | -168.361.955.363.536 | 2,71E+08 | 'DIXDC1' | -198.792.716.769.943 | 1,26E+00 |
| 'NYAP2' | -184.608.731.654.632 | 2,01E+08 | 'DLAT' | -145.512.324.937.278 | 5,29E-81 |
| 'FANCD2' | -194.246.623.610.388 | 2,44E+00 | 'PIP4K2A' | -139.540.869.252.991 | 2,77E-02 |
| 'VGLL4' | -180.156.483.385.409 | 1,49E+06 | 'FOXO1' | -103.899.413.161.586 | 4,77E+08 |
| 'RAB5A' | -211.869.458.225.053 | 4,91E-18 | 'CRIM1' | -19.702.953.898.309 | 2,03E-218 |
| 'RETREG2' | -175.470.387.140.641 | 1,09E+07 | 'SEC24D' | -185.328.012.736.176 | 5,52E-44 |
| 'GMPPA' | -293.318.189.342.745 | 2,54E-54 | 'ITPRI1' | -158.531.920.613.548 | 5,48E-130 |
| 'GRIP2' | -36.020.360.140.801 | 3,51E+07 | 'SLC7A11' | -279.856.278.505.718 | 0.0 |
| 'DYNCL1L1' | -218.811.394.775.584 | 1,31E-14 | 'GPR158' | -232.192.809.488.736 | 2,84E+08 |
| 'OSBPL10' | -160.836.293.330.123 | 1,45E+05 | 'UEVLD' | -129.577.580.703.139 | 7,06E+04 |
| 'POMGNT2' | -163.076.619.033.428 | 9,02E+08 | 'TMEM263' | -118.211.842.435.312 | 1,12E-08 |
| 'CSRNP1' | -17.166.803.591.483 | 7,54E+05 | 'UBE3B' | -109.414.715.455.555 | 1,43E+07 |
| 'SLC25A38' | -174.407.921.962.811 | 1,50E+06 | 'ANK3' | -260.880.924.267.552 | 1,63E+08 |
| 'GOLGA4' | -13.995.677.495.026 | 5,48E+08 | 'IPMK' | -203.562.390.973.072 | 1,68E-09 |
| 'UBA3' | -182.182.028.399.588 | 4,15E+04 | 'PLBD2' | -104.809.428.820.105 | 2,06E+05 |
| 'TMF1' | -19.936.862.260.678 | 1,67E+01 | 'DLG5' | -151.118.457.458.161 | 1,79E-46 |
| 'LRIG1' | -195.155.964.494.225 | 5,91E+08 | 'SLC2A13' | -164.021.236.128.662 | 2,56E+02 |
| 'LIMDI' | -276.789.016.736.111 | 2,83E-39 | 'GXylT1' | -209.290.258.121.847 | 3,06E-14 |
| 'NXPE3' | -157.664.723.250.915 | 5,28E+05 | 'TWF1' | -145.591.218.085.582 | 5,75E-119 |
| 'MYH15' | -475.297.791.215.484 | 4,90E-76 | 'DIP2C' | -166.985.139.830.767 | 4,96E+06 |
| 'PHLDB2' | -218.987.725.910.617 | 1,37E-25 | 'MAG11' | -175.672.884.898.764 | 3,92E-01 |
| 'SRPRB' | -216.103.690.531.011 | 1,50E-44 | 'CSNK1G3' | -159.848.364.037.478 | 1,05E-25 |
| 'TMEM44' | -203.363.077.788.128 | 1,85E+06 | 'SRFBP1' | -101.826.220.639.273 | 2,46E+08 |
| 'TCTA' | -16.345.323.598.082 | 7,00E+08 | 'MBIP' | -100.695.276.064.177 | 3,38E+09 |
| 'NICN1' | -280.303.039.850.417 | 9,48E+07 | 'EXT2' | -144.587.801.648.043 | 3,51E-39 |
| 'DCAF1' | -204.748.892.578.132 | 1,52E-05 | 'NUBPL' | -136.008.908.988.095 | 3,82E+07 |
| 'MANF' | -24.927.839.960.519 | 1,22E-76 | 'NEK7' | -19.311.381.418.552 | 1,13E-57 |
| 'TM4SF19' | -271.691.775.211.788 | 3,08E+07 | 'FER' | -170.735.913.208.088 | 2,94E-13 |
| 'DGKQ' | -254.596.836.910.529 | 3,81E+08 | 'ANKRD50' | -254.674.317.849.067 | 3,06E-37 |
| 'ATP10D' | -224.886.463.269.764 | 1,82E+06 | 'UPF2' | -158.661.412.659.231 | 4,68E-18 |
| 'CAMK2D' | -1.643.557.154.632 | 1,14E+08 | 'EPS8' | -167.976.025.526.541 | 4,00E-40 |
| 'ANK2' | -304.102.726.826.005 | 1,00E+08 | 'NCAPD3' | -153.984.256.056.189 | 2,93E-124 |
| 'USP53' | -180.548.007.443.717 | 7,22E+06 | 'FHIP2A' | -235.147.237.050.138 | 7,56E-09 |
| 'MARCHF6' | -169.509.241.036.837 | 7,23E-25 | 'QTRT2' | -112.222.031.997.349 | 9,57E-03 |
| 'ADAMTS16' | -238.605.843.230.708 | 8,82E+06 | 'EDNRA' | -159.636.726.399.341 | 3,21E+04 |
| 'MYO10' | -135.840.499.401.283 | 6,98E+07 | 'MFSD6' | -226.777.232.484.046 | 2,67E+00 |
| 'OSMR' | -394.911.444.803.138 | 0.0 | 'ASAP2' | -149.776.405.881.929 | 6,79E-17 |
| 'LHFPL2' | -16.719.762.540.174 | 1,97E+08 | 'ADAM17' | -187.285.896.703.373 | 2,62E-17 |
| 'RASAL1' | -179.067.618.091.097 | 6,53E+07 | 'FLII1' | -109.630.710.435.053 | 2,49E+01 |
| 'PAM' | -263.351.870.967.583 | 1,73E-213 | 'WWC2' | -204.900.734.073.646 | 9,08E-19 |
| 'SLC30A5' | -154.148.583.451.978 | 1,70E+09 | 'ACSL1' | -168.014.590.201.451 | 1,57E-37 |
| 'FEMIC' | -155.578.147.530.921 | 1,68E+08 | 'BICD1' | -102.647.221.136.119 | 5,81E+08 |
| 'ATG12' | -156.435.222.104.587 | 2,92E+09 | 'NBAS' | -115.599.119.561.394 | 4,64E+05 |
| 'YIPF5' | -162.136.814.714.989 | 3,67E+08 | 'GUF1' | -148.157.335.838.036 | 2,13E-07 |
| 'DDX46' | -189.028.754.229.757 | 3,89E-10 | 'SACS' | -226.497.221.007.529 | 2,26E-62 |
| 'RNF145' | -167.525.602.196.722 | 2,76E+00 | 'CACUL1' | -19.500.667.368.103 | 5,23E-54 |
| 'FBXO38' | -185.798.099.512.757 | 9,34E+08 | 'DST' | -232.882.270.796.577 | 0.0 |
| 'ZNF300' | -265.908.575.509.906 | 9,41E-11 | 'TLCD4' | -197.378.541.806.224 | 1,90E-03 |
| 'RMND5B' | -189.201.731.912.699 | 6,55E+08 | 'FAM168B' | -194.817.159.107.476 | 1,23E-163 |
| 'CDKALI' | -173.552.217.729.654 | 9,25E+08 | 'PTPN14' | -240.287.419.035.218 | 7,20E-71 |
| 'TRIM41' | -168.526.740.651.684 | 7,84E+07 | 'MGAT5' | -232.548.591.430.055 | 8,83E-109 |
| 'RNF44' | -173.506.606.125.072 | 3,26E+09 | 'GPATCH11' | -147.723.226.088.619 | 5,02E-06 |

| | | | | | |
|--------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'MMUT' | -197.797.369.367 | 5,28E+06 | 'OBII' | -142.592.581.542.158 | 1,05E-01 |
| 'DOK3' | -316.992.500.144.231 | 3,93E+09 | 'SETBPI' | -164.301.960.231.093 | 1,25E-03 |
| 'PRIM2' | -171.031.446.607.621 | 1,20E+08 | 'EPG5' | -191.301.669.840.536 | 8,73E-06 |
| 'TPBG' | -367.881.080.143.654 | 3,12E-290 | 'C18orf25' | -123.433.409.358.049 | 3,26E+01 |
| 'RNF217' | -174.666.886.856.148 | 1,01E+09 | 'PDE3B' | -19.722.253.338.984 | 5,80E-37 |
| 'DYNLT1' | -166.917.550.462.424 | 3,40E+08 | 'TGOLN2' | -178.610.718.835.356 | 2,37E-93 |
| 'TMEM181' | -155.556.608.875.415 | 7,01E+09 | 'UHMKI' | -239.038.339.708.546 | 2,67E-149 |
| 'VIP' | -435.755.200.461.808 | 1,01E+08 | 'SPOCK1' | -168.805.599.368.526 | 4,55E-13 |
| 'ARMT1' | -222.239.242.133.645 | 6,20E+03 | 'CWF19L2' | -118.199.783.374.289 | 5,06E+04 |
| 'CCZ1B' | -172.674.722.054.528 | 3,45E+00 | 'JMY' | -132.483.969.030.727 | 1,27E-07 |
| 'RBAK' | -165.270.873.425.277 | 8,17E+09 | 'ZNF776' | -107.850.197.367.872 | 4,52E+09 |
| 'EGFR' | -199.968.877.250.642 | 1,06E+01 | 'DCLRE1C' | -134.042.443.850.475 | 9,88E+09 |
| 'IGFBP3' | -241.434.372.910.876 | 5,40E-56 | 'USP12' | -181.492.152.178.475 | 1,67E-41 |
| 'IGFBP1' | -347.681.369.686.553 | 1,20E+02 | 'PAN3' | -14.262.647.547.021 | 6,49E+01 |
| 'MDH2' | -152.769.051.669.563 | 3,36E+02 | 'TMEM123' | -189.699.984.608.687 | 3,10E-234 |
| 'PSPH' | -313.202.839.368.378 | 7,66E-32 | 'MBNL1' | -225.555.142.606.432 | 3,11E-191 |
| 'GIGYF1' | -149.222.155.375.497 | 5,88E+08 | 'NADK2' | -14.450.599.823.783 | 6,85E-11 |
| 'TRIM4' | -223.446.525.363.702 | 1,07E+06 | 'GPD1L' | -146.055.215.853.121 | 7,38E-05 |
| 'TMEM140' | -638.658.105.322.962 | 7,83E-21 | 'SLC30A6' | -231.088.231.113.937 | 1,38E-74 |
| 'TLK2' | -15.468.419.763.021 | 1,84E+08 | 'GPR180' | -178.032.196.336.059 | 7,95E-15 |
| 'NCAPG2' | -1.989.289.519.918 | 1,41E+03 | 'FARP1' | -100.693.049.390.862 | 1,66E+01 |
| 'SH3KBPI' | -219.320.271.308.722 | 8,86E-88 | 'UTRN' | -163.666.068.837.052 | 7,32E-11 |
| 'CASK' | -205.326.515.010.019 | 4,03E-12 | 'PTPRK' | -188.621.034.276.884 | 1,29E-54 |
| 'KDM6A' | -162.389.086.696.157 | 2,18E+08 | 'GGPS1' | -109.292.533.368.804 | 1,76E+04 |
| 'MSN' | -180.807.440.171.312 | 2,03E-124 | 'RAD17' | -169.651.757.243.346 | 8,94E-10 |
| 'ZNF182' | -233.985.000.288.462 | 9,35E+06 | 'PLOD2' | -155.500.026.270.529 | 3,85E-24 |
| 'KRBOX4' | -227.444.637.612.243 | 1,92E+04 | 'ADGRA3' | -203.286.463.390.563 | 8,49E-40 |
| 'ZNF41' | -216.485.401.189.489 | 3,25E+04 | 'CDYL' | -120.605.173.649.355 | 1,45E-06 |
| 'ZMYM3' | -2.586.948.316.645 | 4,44E-12 | 'DAB2' | -109.400.062.493.663 | 1,93E-75 |
| 'NONO' | -135.434.957.257.974 | 6,44E+06 | 'ANAPC1' | -162.029.922.562.964 | 2,58E-106 |
| 'CCDC120' | -26.828.098.241.193 | 6,30E+03 | 'CAST' | -122.998.317.356.796 | 4,34E-162 |
| 'OGT' | -287.504.713.728.605 | 4,10E-270 | 'SMARCA5' | -15.517.706.171.451 | 3,43E-75 |
| 'IL2RG' | -351.569.983.828.404 | 2,97E-13 | 'RGPD3' | -244.264.881.931.674 | 3,24E+07 |
| 'DOCK11' | -478.790.255.939.143 | 6,93E-12 | 'RASSF3' | -142.223.300.068.305 | 1,72E-14 |
| 'ZNF185' | -226.134.802.920.591 | 9,54E-12 | 'RANBP2' | -267.527.657.557.326 | 9,59E-281 |
| 'RPL10' | -100.376.096.973.433 | 2,32E-08 | 'AHCTF1' | -159.219.925.203.718 | 6,53E-87 |
| 'CSGALNACT1' | -18.073.549.220.576 | 1,16E+08 | 'TMEM87B' | -168.153.576.041.621 | 6,24E-02 |
| 'ATP6V1B2' | -166.799.147.952.012 | 5,54E+06 | 'PTPRR' | -189.530.262.133.331 | 7,45E+08 |
| 'HMBOX1' | -215.200.309.344.505 | 3,29E+09 | 'RBMS1' | -166.104.489.355.198 | 1,70E-19 |
| 'BIN3' | -194.158.331.377.468 | 1,99E+08 | 'CYRIB' | -1.148.948.846.036 | 1,91E-18 |
| 'SLC25A37' | -156.265.756.529.043 | 4,62E+08 | 'ASAPI' | -208.363.248.685.872 | 5,27E-145 |
| 'CHMP7' | -196.935.468.255.517 | 2,18E+02 | 'TRAPPC8' | -179.309.975.481.647 | 1,05E-26 |
| 'DOCK5' | -170.661.829.307.022 | 1,44E+02 | 'LPCAT1' | -144.141.602.610.213 | 1,50E-129 |
| 'TACCI' | -165.439.427.947.309 | 2,09E+01 | 'UBP1' | -148.746.703.485.474 | 8,05E-70 |
| 'PLPP5' | -289.846.197.353.794 | 8,42E-25 | 'RMND5A' | -141.352.761.422.121 | 2,70E-39 |
| 'NSD3' | -161.194.895.020.609 | 1,50E+06 | 'GTF2E1' | -123.792.211.963.005 | 6,50E+04 |
| 'LACTB2' | -222.342.254.993.494 | 4,56E+04 | 'ZDHHC7' | -114.735.724.453.704 | 3,39E-02 |
| 'MTDH' | -147.957.340.928.843 | 3,45E+01 | 'JAZF1' | -150.923.517.455.791 | 6,72E-03 |
| 'LRP12' | -210.822.140.141.714 | 1,01E+04 | 'CMIP' | -11.807.193.168.526 | 1,28E-08 |
| 'EIF3H' | -135.479.272.879.299 | 5,59E+07 | 'TRIP12' | -180.641.992.847.926 | 4,67E-138 |
| 'FAM83A' | -32.445.031.229.422 | 1,30E-52 | 'DDAH1' | -13.311.319.222.172 | 5,25E-14 |
| 'GSDMC' | -390.689.059.560.852 | 1,41E+08 | 'SREK1' | -141.253.499.207.567 | 3,27E-28 |
| 'VLDLR' | -382.654.848.729.092 | 6,55E-81 | 'CHDI' | -167.731.610.572.005 | 5,11E-34 |
| 'UHRF2' | -19.211.984.322.924 | 1,57E-02 | 'DGKE' | -171.620.703.399.941 | 1,76E-07 |
| 'HAUS6' | -16.005.677.912.287 | 1,55E+04 | 'HS2ST1' | -193.176.432.207.136 | 1,17E-58 |
| 'CDKN2B' | -191.099.499.394.125 | 2,83E-14 | 'MSI2' | -112.370.432.681.222 | 1,48E-14 |
| 'FBXO10' | -292.288.699.584.519 | 2,13E+02 | 'CACNA2D1' | -252.602.936.736.632 | 1,30E-114 |
| 'SNX30' | -168.487.091.553.261 | 6,58E+09 | 'GDPD1' | -193.073.733.756.289 | 2,80E+08 |
| 'GSN' | -181.998.253.038.535 | 1,21E+01 | 'NUS1' | -148.196.850.739.783 | 2,12E-62 |
| 'ALAD' | -195.269.428.522.164 | 9,28E+03 | 'PPP2R5E' | -158.589.961.997.521 | 1,54E-39 |
| 'SURF4' | -285.928.333.368.795 | 0.0 | 'TBCEL' | -198.473.324.334.669 | 2,00E-08 |
| 'MED22' | -259.323.011.670.476 | 5,49E-32 | 'ANKH' | -140.480.227.708.439 | 1,48E-204 |
| 'ASB6' | -179.970.134.951.417 | 2,06E-03 | 'OTULIN' | -128.285.994.284.918 | 1,30E-27 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'SH3GLB2' | -166.717.726.400.934 | 7,74E+06 | 'UBASH3B' | -253.314.497.274.345 | 6,32E-56 |
| 'LCN2' | -632.192.809.488.736 | 3,13E-08 | 'RETREG1' | -171.726.979.282.529 | 2,81E+07 |
| 'LRSAM1' | -166.962.489.779.054 | 7,03E+09 | 'CDH12' | -145.704.502.580.042 | 1,97E+09 |
| 'GPR107' | -214.785.474.333.724 | 3,43E-34 | 'TOMM70' | -125.042.479.261.704 | 1,10E-27 |
| 'SEC16A' | -225.966.041.322.872 | 3,51E-77 | 'PRKCA' | -173.339.266.989.665 | 3,91E-68 |
| 'NACC2' | -181.188.742.669.956 | 2,69E+05 | 'LRRK1' | -11.965.886.659.311 | 3,19E-04 |
| 'USP6NL' | -181.358.687.576.912 | 1,26E+08 | 'ABCA5' | -220.945.336.562.895 | 1,04E+06 |
| 'MINDY3' | -183.834.673.652.123 | 5,50E+08 | 'MIA3' | -135.261.873.134.111 | 2,85E-15 |
| 'PARD3' | -18.843.337.378.257 | 2,42E+06 | 'LONRF1' | -159.454.854.955.035 | 1,78E+08 |
| 'ZEB1' | -192.599.941.855.622 | 7,55E+05 | 'ENAH' | -181.320.117.999.329 | 6,71E-116 |
| 'NRBF2' | -181.173.336.256.818 | 7,24E+06 | 'CCSAP' | -115.488.560.197.817 | 3,12E+08 |
| 'POLR3A' | -203.455.722.203.637 | 1,20E+04 | 'SH3RF1' | -148.639.866.623.757 | 4,00E+06 |
| 'HERC4' | -168.692.491.166.661 | 4,26E+01 | 'CXADR' | -214.820.152.328.519 | 6,54E-37 |
| 'RPP30' | -169.079.541.273.328 | 6,04E+06 | 'C21orf91' | -113.535.185.289.489 | 5,43E+09 |
| 'FRA10AC1' | -208.246.216.019.197 | 4,86E+09 | 'GABPA' | -168.861.173.138.123 | 1,32E-10 |
| 'ADD3' | -192.165.394.828.026 | 4,84E+04 | 'ADAMTS5' | -194.877.467.664.483 | 2,85E-05 |
| 'DNAJB12' | -189.492.763.967.724 | 8,73E-04 | 'PPP4R1' | -146.250.707.288.421 | 1,81E-46 |
| 'MKI67' | -147.050.058.141.044 | 3,73E+05 | 'PIEZO2' | -164.769.825.606.912 | 1,68E+08 |
| 'TAF5' | -213.750.352.374.994 | 1,32E+08 | 'ANKRD40' | -119.341.719.197.789 | 3,10E-05 |
| 'TTPRP' | -298.921.120.408.914 | 6,96E-113 | 'ATP6VIC1' | -13.982.503.785.325 | 2,81E-44 |
| 'PDCD11' | -155.612.281.784.117 | 5,75E+09 | 'OTUD6B' | -147.618.615.480.382 | 5,46E-02 |
| 'EIF3M' | -145.839.853.943.749 | 9,85E+05 | 'CDK19' | -264.064.663.329.883 | 1,29E-26 |
| 'TNKS1BP1' | -225.416.716.807.957 | 2,61E-27 | 'TTC39B' | -215.919.859.484.925 | 1,90E+08 |
| 'PTPRJ' | -16.843.413.936.763 | 1,59E-05 | 'AGPAT5' | -139.173.999.830.001 | 2,58E-19 |
| 'C11orf49' | -168.407.064.573.408 | 2,16E+08 | 'PI4K2A' | -157.609.747.118.411 | 2,02E-19 |
| 'ARFGAP2' | -171.690.901.846.264 | 6,21E+06 | 'MARVELD1' | -102.955.489.424.538 | 4,03E+03 |
| 'CELF1' | -179.604.158.067.419 | 1,88E-15 | 'HSPA13' | -180.471.020.080.204 | 3,34E-43 |
| 'CCDC82' | -213.420.825.120.569 | 2,02E-10 | 'USP25' | -124.792.751.344.359 | 3,13E-03 |
| 'SERPINH1' | -194.566.248.257.206 | 7,66E-21 | 'GRAMD2B' | -121.078.417.751.566 | 6,61E-02 |
| 'CAPN5' | -316.992.500.144.231 | 3,93E+09 | 'LARPI' | -159.418.103.075.054 | 3,98E-178 |
| 'ZC3H12C' | -171.131.435.536.509 | 3,57E+07 | 'MIER3' | -184.596.637.132.758 | 4,74E-01 |
| 'NPAT' | -195.269.428.522.164 | 1,63E+05 | 'NUP205' | -177.456.691.762.925 | 3,37E-177 |
| 'ATM' | -197.049.600.568.992 | 1,12E-01 | 'ZKSCAN2' | -175.077.139.369.124 | 8,82E+06 |
| 'HYOU1' | -412.179.752.362 | 0.0 | 'FAM126B' | -191.753.783.980.803 | 1,04E-01 |
| 'MTA2' | -163.299.855.262.617 | 1,33E-06 | 'RNF20' | -137.595.818.003.691 | 2,17E-15 |
| 'FADS1' | -196.249.126.462.783 | 7,64E-71 | 'PPARGC1B' | -148.426.850.110.168 | 1,24E+06 |
| 'CPSF7' | -180.449.753.344.105 | 1,05E-12 | 'SLC26A2' | -201.740.304.626.145 | 6,94E-36 |
| 'B3GAT3' | -193.680.617.351.281 | 1,15E+08 | 'LSM11' | -119.176.080.268.278 | 5,23E+09 |
| 'SIDT2' | -237.304.341.061.422 | 1,98E-03 | 'RASA2' | -197.774.719.315.287 | 7,60E-09 |
| 'DSN1' | -167.807.190.511.264 | 1,57E+09 | 'VPS37A' | -108.784.334.897.795 | 3,64E+07 |
| 'SOGA1' | -211.247.472.925.841 | 3,10E-09 | 'CARNMT1' | -139.819.398.911.543 | 9,69E+02 |
| 'CABLES2' | -244.159.832.554.998 | 2,49E+07 | 'MCU' | -129.010.969.655.561 | 2,21E-26 |
| 'MRPL49' | -193.157.975.445.092 | 2,17E-09 | 'MIDEAS' | -124.281.513.908.984 | 2,96E-09 |
| 'VPS51' | -169.585.609.223.338 | 3,16E+04 | 'GNAQ' | -175.706.187.339.781 | 3,17E-20 |
| 'ALDOA' | -16.770.119.555.613 | 6,44E-101 | 'DCK' | -143.609.911.480.667 | 4,30E-03 |
| 'TAOK2' | -210.222.350.859.179 | 5,72E+01 | 'DPY19L4' | -161.049.759.282.829 | 6,55E-06 |
| 'ITGB1' | -162.057.581.490.441 | 8,40E-25 | 'USP16' | -137.538.213.169.929 | 3,66E-10 |
| 'DCUN1D2' | -237.503.943.134.692 | 1,11E+04 | 'BACH1' | -229.545.588.352.617 | 5,94E-31 |
| 'TMC03' | -331.757.168.984.323 | 2,12E-116 | 'TDRD9' | -129.272.811.843.879 | 1,13E-15 |
| 'MIA2' | -284.088.541.056.837 | 7,19E-96 | 'HK1' | -124.887.128.856.123 | 1,72E-64 |
| 'PDCD4' | -205.733.317.506.595 | 6,21E-12 | 'PHF6' | -198.071.082.890.019 | 1,95E-58 |
| 'CRIM1' | -171.758.194.598.843 | 2,63E-26 | 'CD109' | -239.168.234.989.758 | 4,99E-210 |
| 'SEC24D' | -329.966.813.481.309 | 6,85E-120 | 'ZDHHCS' | -139.278.108.823.057 | 2,20E-57 |
| 'DHX37' | -158.132.850.625.342 | 9,52E+09 | 'ZFAND3' | -104.809.428.820.105 | 1,46E+01 |
| 'ITPRI' | -161.992.771.467.839 | 1,89E-09 | 'KAT6B' | -150.311.074.673.287 | 2,09E+01 |
| 'DCP1B' | -211.894.107.272.351 | 9,73E+08 | 'SAMD8' | -162.350.088.679.931 | 9,19E-10 |
| 'CACNA1C' | -290.689.059.560.852 | 2,42E+09 | 'BAG4' | -125.650.501.988.931 | 1,21E+04 |
| 'OXSM' | -204.306.872.189.189 | 9,59E+08 | 'ATAD2' | -197.249.830.864.066 | 1,01E-132 |
| 'UEVLD' | -188.865.502.415.945 | 1,87E+07 | 'ZNF689' | -113.830.302.226.909 | 2,06E+06 |
| 'UBE3B' | -204.690.446.459.057 | 1,11E+01 | 'FRRS1' | -134.169.134.970.879 | 5,38E+06 |
| 'PLBD2' | -302.553.509.210.714 | 1,92E-39 | 'MFSD14A' | -109.271.615.371.828 | 1,17E-04 |
| 'DLG5' | -185.723.082.869.717 | 7,06E-03 | 'SASS6' | -143.241.406.799.882 | 8,65E-01 |
| 'SLC2A13' | -171.968.760.273.437 | 2,77E+08 | 'VPS8' | -165.025.396.097.288 | 5,55E-09 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|--------------|----------------------|-----------|
| 'EXT2' | -246.017.661.996.596 | 5,81E-50 | 'TATDN2' | -12.806.100.518.661 | 9,71E-27 |
| 'TMEM18' | -21.867.525.100.192 | 1,95E-01 | 'ZFYVE9' | -14.492.444.908.636 | 2,69E-12 |
| 'FER' | -163.087.833.577.651 | 8,10E+08 | 'SMGI' | -20.963.117.876.698 | 4,82E-103 |
| 'VIPAS39' | -178.759.166.723.617 | 3,14E+09 | 'FCHO2' | -176.022.094.646.651 | 3,08E-09 |
| 'ANKRD50' | -187.446.911.791.614 | 6,07E+03 | 'CPT2' | -124.345.403.686.428 | 3,06E+07 |
| 'UPF2' | -184.216.228.085.642 | 1,86E+04 | 'CLDN12' | -18.227.076.902.264 | 1,55E-25 |
| 'EPS8' | -187.483.542.362.863 | 4,77E-01 | 'MMP14' | -116.992.500.144.231 | 2,36E+02 |
| 'ACAD8' | -171.466.692.705.743 | 3,55E+09 | 'GATAD1' | -107.481.477.627.219 | 3,76E+05 |
| 'NCAPD3' | -195.618.376.770.751 | 2,16E-18 | 'ARSL' | -136.864.459.379.439 | 4,05E+08 |
| 'VTIA' | -183.087.272.876.374 | 2,15E+08 | 'RNF111' | -186.890.100.972.726 | 8,06E-09 |
| 'ZNF827' | -123.717.766.443.379 | 1,68E+06 | 'FAM81A' | -103.652.587.602.511 | 1,45E+08 |
| 'AKRIC2' | -222.147.242.836.881 | 1,13E-18 | 'MYO1E' | -174.897.909.577.289 | 1,80E-202 |
| 'MFSD6' | -198.792.716.769.943 | 1,33E+08 | 'APPL1' | -23.178.869.296.655 | 1,28E-40 |
| 'ASAP2' | -159.454.854.955.035 | 1,55E+09 | 'VPS26C' | -118.943.393.395.117 | 8,25E+04 |
| 'ADAM17' | -279.579.480.378.823 | 2,28E-41 | 'DYRK1A' | -213.601.236.595.218 | 5,34E-50 |
| 'ACSL1' | -170.626.879.694.329 | 1,35E+07 | 'TMEM164' | -156.485.492.727.258 | 1,03E-45 |
| 'NBAS' | -241.232.311.458.181 | 1,09E-08 | 'C2CD2' | -194.318.186.800.016 | 7,49E-13 |
| 'DST' | -13.998.765.622.337 | 3,51E+06 | 'TAB3' | -252.620.991.343.707 | 8,63E-58 |
| 'MGAT5' | -168.077.105.471.359 | 6,31E+01 | 'PALM2AKAP2' | -233.966.637.212.757 | 1,50E-172 |
| 'SETBP1' | -180.518.382.301.598 | 2,22E+08 | 'ZNF618' | -165.450.343.397.423 | 5,05E+05 |
| 'EPG5' | -253.666.694.368.038 | 1,39E-01 | 'DGKI' | -452.356.195.605.701 | 1,17E+08 |
| 'ATP5F1A' | -151.605.399.927.836 | 2,55E-02 | 'TMEM268' | -163.654.128.797.809 | 1,15E-07 |
| 'PDK1' | -208.926.733.809.709 | 1,30E+06 | 'UBN2' | -211.213.571.033.055 | 9,63E-24 |
| 'SPOCK1' | -159.646.960.093.552 | 4,39E+08 | 'BRAF' | -126.129.935.446.305 | 5,24E+00 |
| 'CWF19L2' | -17.821.948.481.592 | 3,55E+07 | 'SLC37A3' | -141.418.660.273.935 | 2,70E-02 |
| 'JM3' | -193.762.284.670.768 | 8,12E-15 | 'FMNL2' | -177.156.425.569.017 | 1,10E-34 |
| 'DCLRE1C' | -22.556.548.754.682 | 8,62E+07 | 'SPPL3' | -123.140.366.263.142 | 5,01E-02 |
| 'CCDC50' | -145.917.290.886.508 | 1,87E+08 | 'SKI' | -12.213.867.084.753 | 1,86E-05 |
| 'PFKM' | -148.667.645.482.818 | 9,67E+08 | 'AGAPI' | -112.755.004.972.051 | 1,49E+06 |
| 'NADK2' | -180.214.098.417.844 | 5,40E+01 | 'PAFAH2' | -111.455.976.426.286 | 1,10E+08 |
| 'SLC30A6' | -189.892.216.164.068 | 6,07E-02 | 'PTPDC1' | -136.388.341.132.874 | 6,64E+09 |
| 'PELO' | -168.921.497.490.076 | 2,27E+06 | 'TPRG1L' | -110.128.333.583.718 | 4,19E+01 |
| 'SLC16A12' | -115.018.371.849.023 | 8,47E+09 | 'EYA3' | -111.275.129.305.508 | 8,39E+03 |
| 'UTRN' | -204.044.552.571.841 | 2,78E-03 | 'FANCC' | -127.354.206.365.219 | 3,60E-02 |
| 'PTPRK' | -174.930.392.872.945 | 1,53E+06 | 'WASF2' | -174.416.109.557.041 | 2,18E-128 |
| 'PLOD2' | -280.547.150.789.861 | 2,09E-127 | 'CUL4B' | -204.442.656.413.949 | 3,28E-107 |
| 'SRP19' | -15.407.826.976.708 | 1,40E+09 | 'EIF5B' | -135.431.297.870.941 | 6,65E-84 |
| 'TXNDC11' | -162.510.477.770.041 | 6,96E+04 | 'AHCYL2' | -192.931.500.758.438 | 1,66E-24 |
| 'DAB2' | -145.964.838.597.914 | 2,30E+01 | 'B4GALT5' | -217.069.918.715.496 | 5,47E-112 |
| 'ANAPC1' | -139.110.098.506.682 | 1,44E+08 | 'PPP1R9A' | -215.621.758.202.171 | 8,07E-15 |
| 'SMARCA5' | -141.148.718.450.199 | 2,33E+08 | 'PPP1R15B' | -187.257.258.150.409 | 2,94E-115 |
| 'BMP6' | -158.444.138.999.095 | 3,09E+02 | 'EMSY' | -191.370.015.360.578 | 5,98E-18 |
| 'HNRNPU' | -127.660.410.437.787 | 1,11E+08 | 'ZSCAN12' | -139.353.643.006.792 | 1,32E+04 |
| 'RANBP2' | -149.434.236.210.819 | 7,76E+05 | 'ELK4' | -207.800.251.200.127 | 9,47E-32 |
| 'TMEM87B' | -287.789.072.388.597 | 9,52E-34 | 'SLC45A3' | -139.940.684.756.508 | 4,62E+09 |
| 'PTPRR' | -210.187.961.401.921 | 2,16E+08 | 'F1IR' | -200.167.419.287.201 | 5,42E-18 |
| 'ADGRF4' | -518.982.455.888.002 | 3,20E+05 | 'PINK1' | -100.904.812.530.985 | 2,37E-15 |
| 'TRAPPC8' | -254.199.639.966.659 | 2,17E-16 | 'TOMM40L' | -112.252.213.221.152 | 7,22E+05 |
| 'LPCAT1' | -190.368.393.123.528 | 2,04E-41 | 'CDC42SE2' | -160.807.252.641.973 | 2,83E-19 |
| 'TMEM251' | -238.706.872.709.701 | 1,50E-04 | 'RAPGEF6' | -236.705.747.037.702 | 5,10E-30 |
| 'ADPRHL1' | -211.395.618.929.709 | 2,86E+07 | 'EPB41' | -196.729.583.492.729 | 6,27E-82 |
| 'LURAP1L' | -33.366.838.213.335 | 4,27E-58 | 'SYNJ1' | -240.839.218.563.683 | 5,68E-16 |
| 'ZDHHHC7' | -186.000.185.978.198 | 1,57E+03 | 'IFNAR2' | -108.163.788.540.974 | 2,72E+09 |
| 'C7orf31' | -337.851.162.325.373 | 8,02E+06 | 'SON' | -212.774.320.988.108 | 3,44E-267 |
| 'CMIP' | -181.672.544.489.867 | 1,37E+05 | 'RCAN1' | -152.632.083.281.259 | 6,21E-10 |
| 'TRIP12' | -176.697.764.765.288 | 1,14E-12 | 'IGF2BP1' | -122.561.920.649.037 | 1,98E-12 |
| 'CEBPG' | -246.566.357.234.881 | 1,63E-51 | 'MORC3' | -237.696.945.844.532 | 2,25E-14 |
| 'KCTD15' | -203.665.847.057.885 | 1,76E+01 | 'SIM2' | -116.580.889.297.008 | 1,23E+08 |
| 'SREK1' | -199.907.726.569.231 | 3,97E-13 | 'HLCS' | -179.255.792.012.952 | 1,47E+02 |
| 'CHDI' | -157.594.562.736.372 | 2,03E+09 | 'ATP13A2' | -118.185.196.001.151 | 3,89E-13 |
| 'ANKFN1' | -351.005.769.170.727 | 8,56E-10 | 'STARD9' | -174.474.294.475.793 | 1,79E+08 |
| 'GDPD1' | -241.093.310.094.611 | 1,64E+08 | 'UBR1' | -195.217.147.490.938 | 1,51E-11 |
| 'TBCEL' | -169.978.290.272.301 | 4,41E+09 | 'RSPRY1' | -151.637.541.546.374 | 1,24E-10 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'OTULIN' | -156.808.009.696.033 | 1,07E+05 | 'GPBP1L1' | -139.580.640.885.864 | 1,81E-35 |
| 'TBRG1' | -200.603.218.317.504 | 1,92E-08 | 'EFCAB14' | -189.764.622.250.698 | 2,20E-116 |
| 'RETRREG1' | -246.597.446.450.407 | 2,08E-01 | 'PSKH1' | -120.163.386.116.965 | 2,90E+08 |
| 'CC2D1B' | -160.401.309.295.541 | 3,65E+08 | 'ABR' | -175.048.040.064.069 | 7,66E-25 |
| 'PRKCA' | -205.514.155.419.246 | 2,09E-19 | 'CCDC117' | -105.384.559.470.303 | 1,28E+07 |
| 'ABCA10' | -55.077.946.401.987 | 7,46E+02 | 'GNE' | -189.777.021.727.982 | 7,93E-104 |
| 'ABCA5' | -317.492.568.250.068 | 3,75E-04 | 'ARHGAP35' | -207.237.207.349.245 | 1,53E-130 |
| 'MIA3' | -258.146.335.993.016 | 1,73E-64 | 'BSDC1' | -1.0 | 5,90E+07 |
| 'DISP1' | -20.433.274.316.641 | 6,38E+08 | 'ZBTB8A' | -160.094.839.997.392 | 9,66E+05 |
| 'FAM167A' | -448.542.682.717.024 | 4,07E+02 | 'PKNOX1' | -1.0 | 1,73E+08 |
| 'CNTNAP3B' | -245.961.945.243.408 | 1,91E+06 | 'RRP1B' | -177.760.757.866.355 | 1,11E-88 |
| 'RABGEF1' | -17.885.786.468.528 | 2,48E+01 | 'G6PD' | -124.044.269.748.056 | 1,31E-263 |
| 'XPC' | -290.893.552.159.354 | 5,05E-20 | 'TRAPPC10' | -164.886.379.373.239 | 3,23E-11 |
| 'CCDC174' | -27.918.918.046.698 | 6,74E-08 | 'LSS' | -133.317.794.343.166 | 4,91E-79 |
| 'FLCN' | -222.128.881.419.555 | 2,36E-11 | 'VAV2' | -117.319.271.527.622 | 1,28E-15 |
| 'OXNAD1' | -184.388.079.808.272 | 3,77E+08 | 'MCM3AP' | -139.032.474.975.356 | 2,60E-24 |
| 'PPP4R1' | -150.358.594.824.353 | 5,27E+08 | 'DIP2A' | -107.983.417.367.585 | 9,04E+04 |
| 'VOPPI' | -154.364.144.111.554 | 6,39E+08 | 'SLC2A6' | -119.610.893.324.597 | 1,40E-15 |
| 'FBXL18' | -196.863.582.909.066 | 5,37E+02 | 'ZNF714' | -108.123.984.796.018 | 1,95E+09 |
| 'AK9' | -371.881.824.745.595 | 2,70E+01 | 'ZER1' | -15.737.352.452.979 | 6,56E-05 |
| 'ATP6V1C1' | -151.245.000.093.679 | 1,46E+07 | 'TAOK1' | -264.131.335.510.252 | 5,48E-169 |
| 'PIP4P2' | -254.137.323.217.347 | 9,99E+07 | 'SIK3' | -107.528.812.730.424 | 1,43E+03 |
| 'CDK19' | -198.283.944.884.182 | 4,25E+04 | 'MPZL3' | -141.503.749.927.884 | 2,49E+07 |
| 'MMS19' | -195.680.846.942.186 | 3,54E+03 | 'NLRX1' | -118.564.323.518.924 | 1,81E+08 |
| 'P4K2A' | -260.999.129.521.268 | 1,28E-34 | 'ADAR' | -214.902.638.459.391 | 0.0 |
| 'ZFYVE27' | -187.586.369.998.789 | 3,23E+09 | 'IL6R' | -155.019.708.256.048 | 2,36E+05 |
| 'HSPA13' | -269.482.392.653.913 | 1,57E-93 | 'ANO10' | -108.348.498.550.308 | 1,07E+01 |
| 'USP25' | -154.505.377.928.452 | 2,84E+08 | 'SLC25A44' | -114.528.349.563.868 | 5,60E-05 |
| 'GRAMD2B' | -190.952.840.887.732 | 1,04E+01 | 'NACCI' | -107.277.690.814.819 | 1,15E-14 |
| 'RHOC' | -16.277.272.349.508 | 2,40E+01 | 'ORAI2' | -124.721.770.037.102 | 6,84E+03 |
| 'OXA1L' | -198.849.471.099.584 | 2,40E-24 | 'MAML1' | -154.233.916.308.764 | 3,09E-07 |
| 'CNOT8' | -180.365.665.025.315 | 6,48E+02 | 'PCYT1A' | -116.870.702.328.564 | 2,01E-15 |
| 'NUP205' | -20.168.738.185.644 | 4,08E-27 | 'ACOX1' | -109.711.817.805.801 | 1,96E+01 |
| 'PDIA4' | -374.435.333.956.308 | 0.0 | 'ITGA5' | -180.385.747.782.138 | 3,66E-181 |
| 'FZD7' | -158.025.165.558.564 | 9,37E+07 | 'FMNL3' | -194.753.258.010.586 | 2,06E+05 |
| 'DEPTOR' | -413.515.958.328.164 | 4,40E+02 | 'LARP4' | -15.257.343.870.246 | 1,51E-59 |
| 'RNF20' | -162.385.151.411.475 | 2,61E+08 | 'RAVER1' | -11.067.924.663.595 | 1,20E-05 |
| 'RRAGA' | -253.197.419.587.321 | 1,03E-56 | 'TBC1D24' | -104.937.638.247.878 | 2,96E+08 |
| 'TMBIM4' | -184.457.934.462.163 | 6,82E+09 | 'PAQR4' | -128.950.661.719.498 | 1,56E+06 |
| 'CLIC2' | -270.043.971.814.109 | 6,26E+00 | 'ADCY9' | -139.637.804.404.724 | 4,24E-09 |
| 'VPS37A' | -178.454.029.282.544 | 9,42E+07 | 'NEU3' | -177.180.734.337.851 | 6,45E-06 |
| 'ADK' | -154.878.016.441.451 | 7,58E+09 | 'SLC25A45' | -134.538.706.771.135 | 1,01E+07 |
| 'DRAM2' | -179.267.502.675.249 | 1,08E+05 | 'SYVN1' | -121.689.262.418.907 | 2,39E-04 |
| 'CCT8' | -143.114.441.091.672 | 8,33E+05 | 'CMPK1' | -133.857.096.347.045 | 5,43E-46 |
| 'BACHI' | -215.857.302.632.666 | 4,50E-10 | 'COA7' | -121.546.470.074.538 | 9,29E-21 |
| 'RPGR' | -20.924.462.487.646 | 9,91E+08 | 'ZYG11B' | -24.671.260.104.273 | 5,07E-32 |
| 'TDRD9' | -272.181.336.893.366 | 3,20E-60 | 'USP24' | -19.484.535.472.874 | 1,19E-158 |
| 'PCDH1' | -48.856.963.733.394 | 7,57E-92 | 'PLPP3' | -144.112.313.233.027 | 2,15E-10 |
| 'PABIR3' | -206.871.275.008.401 | 4,04E+08 | 'PRKAA2' | -202.144.697.647.593 | 7,90E-39 |
| 'SUPV3L1' | -210.408.246.281.982 | 3,31E-09 | 'GMEB1' | -10.354.646.806.548 | 5,04E+08 |
| 'EEF1A1' | -173.841.139.636.634 | 0.0 | 'SELENON' | -111.495.116.635.088 | 2,02E+07 |
| 'HKDC1' | -218.934.245.526.955 | 3,57E+09 | 'JAK1' | -215.416.551.459.567 | 1,78E-119 |
| 'HK1' | -321.406.270.759.454 | 0.0 | 'RAVER2' | -142.182.666.494.148 | 1,03E+02 |
| 'CD109' | -277.537.571.752.654 | 1,54E-166 | 'LZIC' | -102.141.898.363.491 | 4,97E+08 |
| 'ZDHHCS5' | -191.454.655.729.148 | 2,56E-19 | 'FBLIM1' | -137.083.769.536.831 | 1,90E-09 |
| 'MED19' | -173.556.423.898.959 | 7,59E+08 | 'SDC3' | -15.264.364.241.147 | 2,87E+05 |
| 'ZFAND3' | -267.415.252.189.972 | 7,87E-67 | 'KIAA1522' | -120.389.928.174.646 | 2,38E-20 |
| 'KAT6B' | -197.400.479.146.706 | 1,48E+06 | 'NFIA' | -155.721.751.023.825 | 1,44E-09 |
| 'SAMD8' | -211.067.023.241.166 | 8,30E-04 | 'OMAI' | -106.593.427.018.478 | 1,48E+08 |
| 'AIFM1' | -187.207.005.208.567 | 5,08E-03 | 'USP1' | -169.067.194.189.227 | 3,17E-107 |
| 'ATAD2' | -143.103.168.760.557 | 6,59E+08 | 'FAM102B' | -241.233.834.967.789 | 5,84E-215 |
| 'FBRS' | -183.160.246.830.428 | 3,25E+06 | 'AGL' | -251.180.938.838.128 | 3,12E-89 |
| 'FRRS1' | -235.466.488.129.936 | 7,34E+04 | 'EXTL2' | -1.0 | 7,30E+09 |

| | | | | | |
|--------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'SASS6' | -188.296.057.880.978 | 4,42E+06 | 'SLC30A7' | -140.740.572.745.078 | 8,45E-08 |
| 'VPS8' | -241.432.733.680.283 | 8,68E-07 | 'ZNF281' | -172.499.295.250.013 | 3,29E-21 |
| 'GALK2' | -2.0 | 9,43E+07 | 'PEX19' | -141.905.056.178.547 | 4,02E-13 |
| 'BUB1B' | -164.037.562.103.976 | 3,14E+07 | 'FLVCR1' | -147.551.135.830.516 | 2,43E-09 |
| 'ZFYVE9' | -165.360.093.870.868 | 5,45E+07 | 'BPNT1' | -113.394.570.433.675 | 4,27E+00 |
| 'FCHO2' | -22.086.351.247.293 | 2,49E-02 | 'BROX' | -168.050.178.656.178 | 2,65E-49 |
| 'TIMP4' | -227.421.674.617.039 | 1,61E-07 | 'NBPF20' | -175.755.014.750.406 | 6,06E-24 |
| 'CPT2' | -229.661.700.635.817 | 6,50E+04 | 'CNST' | -168.033.377.394.421 | 5,86E-18 |
| 'NECAP2' | -200.156.729.514.696 | 7,02E-02 | 'MAPKAPK2' | -102.375.435.329.942 | 5,08E+02 |
| 'CLDN12' | -191.206.464.194.646 | 8,99E-04 | 'CAPN2' | -106.292.128.562.667 | 1,43E-52 |
| 'MMP14' | -341.736.255.222.509 | 6,08E-101 | 'WDR26' | -101.298.564.159.448 | 1,21E-07 |
| 'DDX19B' | -162.079.131.215.062 | 1,21E+08 | 'REL' | -105.811.813.588.923 | 1,11E+09 |
| 'ST3GAL2' | -173.775.806.605.699 | 4,21E+08 | 'PEX13' | -141.075.777.190.161 | 4,29E-02 |
| 'DHRS1' | -300.473.791.900.666 | 3,59E-03 | 'SANBR' | -114.615.683.550.936 | 1,30E+09 |
| 'CACNA1D' | -355.458.885.167.764 | 3,10E+08 | 'ARL5A' | -171.271.804.791.953 | 7,83E-16 |
| 'ARSL' | -251.705.843.621.935 | 1,10E+08 | 'FBXO41' | -130.433.403.487.262 | 9,31E+03 |
| 'RNFI11' | -24.110.685.970.759 | 8,68E-02 | 'SMC6' | -133.944.905.537.688 | 1,68E-05 |
| 'CCNB2' | -174.611.729.253.574 | 1,01E+01 | 'SGCB' | -102.540.660.699.854 | 2,63E+08 |
| 'MYO1E' | -233.395.190.774.684 | 8,10E-117 | 'SMARCA1' | -23.558.754.268.107 | 1,84E-53 |
| 'AFAP1L1' | -330.742.852.519.225 | 3,08E+07 | 'PDLIM5' | -159.494.658.929.378 | 1,79E-23 |
| 'VPS26C' | -217.408.262.691.597 | 2,84E-02 | 'RPRD2' | -164.994.253.192.884 | 6,99E-32 |
| 'DYRK1A' | -194.823.857.231.026 | 1,14E+01 | 'TGFA' | -175.912.200.781.837 | 5,15E-23 |
| 'SLC35B2' | -181.137.077.723.485 | 5,95E-01 | 'CCNYL1' | -159.396.530.710.211 | 3,97E-10 |
| 'TMEM164' | -17.585.143.186.852 | 1,80E+01 | 'DCAF16' | -138.565.369.249.775 | 2,74E+05 |
| 'SLC38A10' | -275.464.349.454.498 | 1,03E-51 | 'ALPP' | -142.634.471.275.329 | 2,24E-20 |
| 'PALM2AKAP2' | -17.002.145.960.308 | 8,07E-11 | 'PAQR3' | -204.390.282.187.682 | 4,15E-09 |
| 'TMEM268' | -240.451.451.286.684 | 1,01E-07 | 'CGGBP1' | -141.858.906.262.906 | 8,36E-15 |
| 'SVOPL' | -363.226.821.549.951 | 3,00E+04 | 'ABRAXAS1' | -112.748.973.512.192 | 6,30E+08 |
| 'UBN2' | -196.806.951.110.856 | 8,28E+01 | 'GPR155' | -158.936.767.984.116 | 9,07E+02 |
| 'BRAF' | -179.838.214.294.427 | 2,42E+05 | 'CLDN1' | -15.551.125.729.746 | 3,23E-14 |
| 'WDR19' | -237.083.769.536.831 | 4,49E+02 | 'HIPK1' | -237.872.179.078.865 | 8,11E-95 |
| 'SLC37A3' | -202.169.507.109.932 | 2,90E+02 | 'EOGT' | -170.231.945.135.931 | 5,10E-03 |
| 'AP3S2' | -234.942.801.230.633 | 7,74E-10 | 'POGLUTI1' | -112.610.876.914.982 | 1,41E+07 |
| 'FMNL2' | -202.267.350.114.082 | 7,61E-12 | 'ATPIA1' | -102.444.336.348.786 | 2,08E-118 |
| 'GAREM2' | -318.982.455.888.002 | 3,04E+09 | 'LRRC58' | -231.868.243.538.371 | 1,31E-120 |
| 'RERI' | -168.331.489.710.069 | 1,26E+02 | 'FSTL1' | -171.009.284.557.462 | 1,34E-192 |
| 'LDLRAP1' | -226.126.531.298.074 | 2,97E+01 | 'ADORA1' | -165.136.372.644.367 | 2,64E+04 |
| 'AGAP1' | -16.487.775.983.186 | 7,09E+09 | 'NEK10' | -175.038.610.992.853 | 6,10E-03 |
| 'PAFAH2' | -23.078.985.349.833 | 3,41E+05 | 'CIP2A' | -129.789.316.304.545 | 2,13E-11 |
| 'BABAM2' | -181.663.273.564.561 | 9,36E+06 | 'TGFB2' | -184.719.785.084.863 | 2,32E-38 |
| 'PTPDC1' | -365.367.525.080.517 | 1,51E-24 | 'STT3B' | -186.508.826.720.921 | 5,95E-275 |
| 'FANCC' | -189.589.159.665.926 | 1,47E+05 | 'SGO2' | -124.051.696.927.237 | 3,07E+03 |
| 'WASF2' | -161.948.324.085.589 | 6,85E-06 | 'CLASP2' | -172.160.855.339.629 | 8,37E-23 |
| 'ABHD3' | -209.991.528.019.457 | 1,20E-16 | 'PRKCI' | -171.307.386.102.047 | 2,62E-53 |
| 'GPRI53' | -240.717.538.150.587 | 1,19E+08 | 'IFI16' | -122.239.242.133.645 | 6,77E+04 |
| 'CNOT11' | -158.617.945.148.154 | 9,96E+06 | 'EIF5A2' | -130.256.277.002.043 | 6,81E+08 |
| 'AHCYL2' | -171.293.066.232.429 | 7,38E+06 | 'PPM1L' | -165.326.851.411.206 | 8,42E+05 |
| 'TSR2' | -148.112.668.973.662 | 4,88E+08 | 'PPP4R2' | -164.492.226.440.495 | 1,39E-45 |
| 'GDPD5' | -234.914.956.362.239 | 4,33E+01 | 'CDS1' | -341.850.135.458.242 | 4,15E-06 |
| 'PPP1R15B' | -236.056.494.349.433 | 1,40E-90 | 'WDFY3' | -20.121.747.139.461 | 1,16E-26 |
| 'EMSY' | -174.602.493.345.367 | 1,15E+08 | 'PTPN13' | -138.187.063.534.364 | 8,03E+04 |
| 'GPAT4' | -165.690.467.458.415 | 7,63E+06 | 'ATXN7' | -195.354.068.890.734 | 2,37E-15 |
| 'ZSCAN12' | -166.073.000.833.912 | 8,90E+08 | 'PTX3' | -124.100.809.950.379 | 5,25E+08 |
| 'SLC45A3' | -26.154.645.891.185 | 4,14E+04 | 'SLMAP' | -168.490.393.859.506 | 2,97E-26 |
| 'NBL1' | -157.725.442.423.768 | 2,20E+06 | 'SMIM14' | -145.860.651.421.624 | 8,63E+00 |
| 'F11R' | -169.813.457.404.519 | 4,91E+08 | 'RPP14' | -137.440.645.751.185 | 1,02E+03 |
| 'NITI' | -304.306.872.189.189 | 9,98E-16 | 'RBM47' | -188.239.603.368.777 | 9,30E-05 |
| 'CDA' | -167.281.279.867.878 | 1,30E+01 | 'APBB2' | -166.690.411.425.733 | 1,83E-06 |
| 'PINK1' | -202.588.756.212.939 | 1,38E-36 | 'U2SURP' | -115.470.268.223.588 | 4,14E-29 |
| 'DMTN' | -258.496.250.072.116 | 3,70E+09 | 'HPS3' | -151.483.641.433.051 | 5,31E-12 |
| 'NDUFS2' | -172.466.161.966.727 | 2,29E-02 | 'TOPBP1' | -196.880.912.533.995 | 4,41E-100 |
| 'CCAR2' | -16.347.728.004.921 | 8,25E+05 | 'RYK' | -133.311.183.338.004 | 5,68E-15 |
| 'EPB41' | -19.558.574.447.568 | 1,52E-12 | 'SNRK' | -168.463.576.380.447 | 1,92E-17 |

| | | | | | |
|--------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'ALG8' | -22.556.548.754.682 | 1,84E-02 | 'KIF15' | -104.372.137.742.932 | 4,29E+07 |
| 'SYNJI' | -217.382.945.589.823 | 4,11E+04 | 'CDCP1' | -159.617.728.821.708 | 1,47E-19 |
| 'IFNAR2' | -180.207.295.727.928 | 5,64E+08 | 'LZTFL1' | -109.236.401.814.866 | 2,08E+08 |
| 'GART' | -183.176.334.871.046 | 1,14E-04 | 'FYCO1' | -117.107.777.420.911 | 4,12E+08 |
| 'SON' | -152.937.477.518.112 | 6,33E+01 | 'DTX3L' | -209.003.220.086.247 | 1,18E-04 |
| 'STC1' | -266.296.501.272.243 | 1,70E+09 | 'ZNF148' | -218.291.398.343.988 | 6,46E-40 |
| 'CSRPI' | -222.997.159.032.675 | 9,87E-151 | 'ZMYM6' | -124.677.858.083.752 | 3,44E+06 |
| 'RCANI' | -195.647.262.445.908 | 3,63E+07 | 'YEATS2' | -123.070.012.902.638 | 1,47E-07 |
| 'UBE2Z' | -223.118.011.418.568 | 1,26E-57 | 'LIPH' | -167.216.094.262.303 | 1,07E+00 |
| 'IGF2BP1' | -183.215.831.305.818 | 1,57E+00 | 'TMEM41A' | -117.990.909.001.493 | 1,24E+04 |
| 'MORC3' | -236.170.799.687.272 | 9,94E-01 | 'SENP2' | -128.029.080.504.465 | 1,98E-10 |
| 'ADPGK' | -17.947.328.376.885 | 6,09E-03 | 'BAP1' | -100.494.921.597.173 | 2,51E-02 |
| 'CYB5RI' | -258.343.986.729.128 | 3,60E-22 | 'SFBMT1' | -119.699.324.464.048 | 6,23E+00 |
| 'PSMD4' | -148.163.817.655.002 | 2,37E+06 | 'PBRM1' | -249.476.469.174.958 | 6,72E-66 |
| 'ATP13A2' | -189.631.166.614.729 | 5,50E+01 | 'UVSSA' | -147.865.359.857.482 | 3,59E+08 |
| 'PSMB4' | -134.647.880.263.291 | 7,37E+08 | 'TASOR' | -211.013.191.660.005 | 2,09E-101 |
| 'ALDH4A1' | -224.345.403.686.428 | 6,84E+09 | 'UBXN7' | -158.187.652.084.741 | 5,99E-20 |
| 'UBR1' | -189.235.927.681.203 | 3,06E+06 | 'RNF168' | -109.138.483.243.005 | 8,32E+00 |
| 'AMFR' | -208.182.682.797.802 | 1,23E-14 | 'PIGX' | -131.424.735.780.574 | 2,46E+07 |
| 'TMEM69' | -178.638.514.821.048 | 1,26E+07 | 'ERMAP' | -131.366.047.890.376 | 7,03E+07 |
| 'ATP6VOD1' | -234.395.440.121.736 | 2,55E-48 | 'SGMS2' | -203.823.880.428.769 | 9,47E-17 |
| 'ZFYVE28' | -27.178.567.712.185 | 1,65E+05 | 'METAP1' | -1.255.964.832.509 | 1,23E-20 |
| 'PSKHI' | -234.896.734.763.971 | 1,21E+05 | 'DNAJB14' | -152.594.198.690.896 | 7,91E-02 |
| 'ZYG' | -151.573.367.299.226 | 3,65E+06 | 'SLC9B2' | -106.542.307.499.805 | 6,01E+08 |
| 'ABR' | -261.183.820.671.255 | 1,35E-30 | 'INTU' | -151.457.317.282.976 | 7,33E+09 |
| 'ZNF230' | -283.140.039.602.426 | 1,50E+08 | 'HSPA4L' | -136.682.981.820.609 | 1,90E-27 |
| 'GNE' | -265.371.519.197.545 | 2,52E-57 | 'RAD54L2' | -167.266.710.067.183 | 5,57E-02 |
| 'ARHGAP35' | -200.309.259.505.538 | 2,86E-17 | 'WDR82' | -162.491.007.021.102 | 2,13E-51 |
| 'BSDC1' | -284.772.239.508.216 | 9,72E-36 | 'PRSS12' | -115.060.173.826.844 | 1,46E+03 |
| 'ZBTB8A' | -19.217.748.326.945 | 1,22E+09 | 'CEP44' | -159.946.207.041.627 | 1,21E+07 |
| 'CPAMD8' | -585.798.099.512.757 | 4,95E+06 | 'NAA15' | -167.110.795.736.287 | 5,38E-66 |
| 'ABCG1' | -283.583.009.066.808 | 2,62E-01 | 'FHIP1A' | -171.822.903.158.462 | 2,35E+09 |
| 'TMPRSS3' | -363.558.857.379.112 | 1,98E+07 | 'ARFIP1' | -2.0 | 1,17E-20 |
| 'SLC37A1' | -18.405.217.859.928 | 1,92E+08 | 'ICE1' | -210.024.531.205.066 | 3,43E-207 |
| 'PKNOX1' | -231.259.023.030.803 | 9,47E-07 | 'ABCE1' | -151.583.814.006.634 | 1,13E-60 |
| 'CBS' | -177.718.754.665.031 | 9,40E-07 | 'OTUD4' | -186.129.372.916.841 | 1,17E-28 |
| 'PDXK' | -166.315.723.110.135 | 2,33E-01 | 'TMEM184C' | -119.930.880.822.341 | 7,40E+01 |
| 'G6PD' | -18.883.640.341.188 | 1,24E-69 | 'ITGA2' | -304.295.214.518.455 | 6,50E-72 |
| 'AGPAT3' | -184.181.833.162.583 | 3,03E+06 | 'EDIL3' | -278.562.353.984.391 | 1,91E-46 |
| 'TRAPPC10' | -166.449.912.148.233 | 8,01E+08 | 'TMEM161B' | -134.030.662.420.222 | 2,36E+04 |
| 'LSS' | -170.279.899.101.501 | 6,31E-02 | 'LMBRD2' | -236.396.331.468.457 | 4,99E-33 |
| 'VAV2' | -174.805.773.837.383 | 1,11E+07 | 'NIPBL' | -213.884.463.008.949 | 6,60E-218 |
| 'MCM3AP' | -210.987.761.777.237 | 1,02E-08 | 'SLC25A46' | -114.996.969.629.252 | 1,16E-08 |
| 'DIP2A' | -227.798.474.729.977 | 6,10E-02 | 'STARD4' | -206.441.388.040.148 | 1,77E-128 |
| 'CACFD1' | -30.703.893.278.914 | 1,50E+09 | 'ANKRD33B' | -1.625.818.630.245 | 1,04E-42 |
| 'SLC2A6' | -24.586.116.725.846 | 4,68E-44 | 'PRRC1' | -169.211.135.838.195 | 2,41E-47 |
| 'ST6GALNAC6' | -226.672.063.923.265 | 3,74E+01 | 'AGGF1' | -15.919.464.024.033 | 1,06E-18 |
| 'SHKBPI' | -229.229.900.033.899 | 3,43E-26 | 'WDR41' | -101.873.016.111.625 | 2,77E-02 |
| 'ZER1' | -329.359.937.182.887 | 5,70E-55 | 'GRPEL2' | -108.130.010.210.185 | 1,36E+08 |
| 'COX6B2' | -322.778.484.710.469 | 8,92E+06 | 'RHOBTB3' | -195.321.690.614.418 | 5,26E-291 |
| 'MED27' | -187.648.546.351.465 | 8,65E+02 | 'SERINC5' | -208.246.216.019.197 | 1,71E+00 |
| 'SIK3' | -198.100.300.954.263 | 1,60E+03 | 'ERAP1' | -223.896.664.587.196 | 8,56E-10 |
| 'PCSK7' | -162.593.428.177.746 | 2,87E+09 | 'CFAP97' | -224.679.376.482.658 | 1,02E-07 |
| 'ZBTB7B' | -22.430.309.309.371 | 5,92E-14 | 'RICTOR' | -255.312.641.359.915 | 1,44E-158 |
| 'SHC1' | -174.296.433.478.765 | 2,14E+01 | 'TENT2' | -133.786.963.875.638 | 7,84E+01 |
| 'VPS11' | -170.354.785.946.728 | 2,98E+08 | 'UBLCP1' | -106.794.615.196.307 | 4,53E+08 |
| 'NLRX1' | -229.545.588.352.617 | 1,67E+07 | 'UTP15' | -13.146.047.540.815 | 1,37E-04 |
| 'ADAR' | -147.393.118.833.241 | 3,76E+04 | 'SEPTIN8' | -1.0 | 3,54E+09 |
| 'IL6R' | -204.992.522.533.168 | 3,37E+08 | 'SLC35A1' | -110.035.052.533.247 | 8,09E+06 |
| 'UBE2Q1' | -146.857.030.306.387 | 4,22E+08 | 'GRIK2' | -172.935.241.005.633 | 1,85E+08 |
| 'CRTC2' | -154.137.323.217.347 | 3,40E+08 | 'CREBRF' | -182.102.985.895.468 | 4,13E+08 |
| 'ANO10' | -21.342.002.709.253 | 2,26E-01 | 'DCBLD1' | -166.996.015.372.899 | 5,35E-35 |
| 'PAQR6' | -255.019.708.256.048 | 2,46E+09 | 'SFXN1' | -127.404.482.560.248 | 2,03E-13 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'CYP3A7' | -13.707.574.829.927 | 4,86E-07 | 'PDSS2' | -104.379.511.787.968 | 7,74E+06 |
| 'LRRRC14' | -171.171.964.300.709 | 5,72E+07 | 'STXBPS' | -217.060.121.192.617 | 1,50E-59 |
| 'ORA12' | -261.765.111.942.733 | 7,72E-06 | 'GALNT10' | -144.890.095.114.513 | 2,92E-18 |
| 'SQSTM1' | -25.944.507.209.251 | 0.0 | 'COG5' | -157.447.012.690.351 | 5,53E-29 |
| 'PSMC2' | -138.137.885.514.989 | 3,54E+08 | 'ZNF12' | -147.643.804.394.299 | 1,38E+02 |
| 'MFSD12' | -220.248.230.116.576 | 3,21E-73 | 'MIOS' | -108.341.600.818.764 | 1,95E+08 |
| 'DVL3' | -190.542.145.592.872 | 8,63E-14 | 'ELAPOR2' | -141.698.577.106.837 | 1,88E+00 |
| 'AP2M1' | -13.818.225.868.078 | 8,23E+04 | 'USP49' | -178.899.135.142.443 | 2,82E+03 |
| 'ABCF3' | -198.801.630.823.768 | 5,81E-02 | 'ZNF704' | -232.862.274.746.137 | 2,07E-01 |
| 'PCYT1A' | -165.313.400.336.274 | 7,62E+03 | 'LMTK2' | -193.351.021.230.567 | 1,12E-109 |
| 'NPHS1' | -408.746.284.125.034 | 8,59E+08 | 'RAD21' | -181.618.923.040.668 | 1,74E-226 |
| 'SAP30BP' | -162.118.268.863.391 | 4,41E+07 | 'OSGIN2' | -191.942.773.042.168 | 3,10E-63 |
| 'PRPSAPI' | -18.073.549.220.576 | 3,71E+02 | 'SUN1' | -124.518.833.800.259 | 8,51E-21 |
| 'ITGA5' | -368.422.081.292.528 | 0.0 | 'OXR1' | -14.594.316.186.373 | 1,55E+00 |
| 'ZNF385A' | -29.369.478.294.647 | 4,27E-46 | 'GPER1' | -130.974.444.034.379 | 6,13E-16 |
| 'EMC10' | -163.486.740.654.747 | 6,79E+07 | 'INTS1' | -109.801.763.759.227 | 3,75E-28 |
| 'DBF4B' | -216.921.238.347.727 | 4,46E-07 | 'FOXK1' | -153.161.415.825.812 | 6,38E-39 |
| 'PLCD3' | -146.793.356.434.757 | 1,11E+09 | 'YWHAZ' | -150.401.391.758.871 | 0.0 |
| 'FMNL3' | -365.207.669.657.969 | 1,16E-20 | 'FZD6' | -190.655.543.588.094 | 1,71E-43 |
| 'RAVER1' | -196.205.278.815.422 | 4,38E+02 | 'SLC25A32' | -113.627.726.354.786 | 2,38E-04 |
| 'LEMD2' | -232.351.260.360.335 | 6,40E-11 | 'VIRMA' | -169.775.427.097.434 | 7,25E-48 |
| 'SENP3' | -145.975.161.254.373 | 1,41E+08 | 'PDP1' | -162.330.881.237.064 | 7,20E-10 |
| 'TBC1D24' | -226.153.081.524.341 | 6,08E+06 | 'WASHC5' | -150.685.438.574.499 | 3,31E-30 |
| 'PAQR4' | -214.828.000.740.233 | 4,71E+04 | 'FAM219A' | -133.120.590.847.537 | 4,50E+04 |
| 'ZNF75A' | -217.319.271.527.622 | 8,04E+08 | 'SNAPC3' | -12.189.817.931.738 | 2,33E-02 |
| 'ADCY9' | -209.862.803.272.772 | 3,41E+00 | 'MYORG' | -139.401.971.800.976 | 1,37E-03 |
| 'CYB561A3' | -17.383.389.355.749 | 7,57E+04 | 'TMEM65' | -132.580.457.292.289 | 7,93E+00 |
| 'STX5' | -247.579.905.723.342 | 1,94E-32 | 'KDM1B' | -183.546.422.798.811 | 4,76E-16 |
| 'SLC25A45' | -261.470.984.411.521 | 1,89E+06 | 'HGSNAT' | -173.096.685.354.476 | 9,28E-01 |
| 'SVVN1' | -361.548.444.549.805 | 3,01E-126 | 'C9orf64' | -141.591.692.328.711 | 7,43E-02 |
| 'RPS6KA4' | -152.908.600.252.865 | 6,85E+08 | 'HNRNPK' | -108.127.475.295.151 | 3,29E-214 |
| 'LRP5' | -151.913.786.476.156 | 7,57E+08 | 'PGAP4' | -146.106.331.914.023 | 9,81E-25 |
| 'PARS2' | -250.552.803.322.675 | 2,26E+08 | 'ZHX1' | -18.921.109.890.665 | 1,49E-61 |
| 'PLPP3' | -152.823.404.568.992 | 1,34E+08 | 'DYNLT3' | -133.446.623.763.896 | 7,75E-18 |
| 'PRKAA2' | -149.124.806.589.896 | 3,90E+07 | 'KIAA1958' | -134.169.134.970.879 | 5,38E+06 |
| 'KLHL21' | -193.372.678.058.083 | 3,20E-13 | 'PIGA' | -105.658.352.836.637 | 1,05E+08 |
| 'ZSWIM5' | -198.154.309.529.244 | 1,36E+07 | 'STRBP' | -117.283.659.686.222 | 4,30E-10 |
| 'GMEBI' | -184.478.735.007.906 | 4,32E+08 | 'GAPVD1' | -195.043.831.128.128 | 3,32E-92 |
| 'SELENON' | -191.869.989.789.815 | 1,77E+06 | 'ATP7A' | -259.067.615.191.555 | 2,58E-55 |
| 'JAK1' | -275.433.653.975.811 | 8,23E-102 | 'ZNF367' | -107.352.903.542.197 | 5,82E+01 |
| 'FBLIM1' | -253.650.101.176.451 | 1,46E-32 | 'NOL6' | -115.206.360.790.746 | 1,59E-27 |
| 'DHRS3' | -268.449.817.427.207 | 3,67E+04 | 'VCP' | -113.382.773.731.789 | 2,37E-151 |
| 'SDC3' | -290.531.301.749.518 | 1,45E-07 | 'PIGO' | -114.438.990.933.517 | 5,87E+01 |
| 'SYNC' | -219.033.121.210.415 | 5,62E+09 | 'BRWD3' | -222.386.380.855.312 | 1,12E-55 |
| 'RBBP4' | -168.370.798.115.858 | 5,41E-09 | 'ARHGAP12' | -160.055.935.577.217 | 2,82E-07 |
| 'KIAA1522' | -228.841.883.269.711 | 5,47E-37 | 'HECTD2' | -181.109.732.374.342 | 3,35E+04 |
| 'TMC04' | -18.273.233.382.902 | 3,89E+08 | 'WRN' | -152.356.195.605.701 | 5,40E+04 |
| 'ALPL' | -178.709.410.039.527 | 3,80E-15 | 'MARCF8' | -177.457.988.596.598 | 9,60E-11 |
| 'MEGF6' | -26.985.184.300.147 | 3,82E-65 | 'CFL2' | -147.060.994.122.178 | 2,19E-48 |
| 'AGL' | -158.331.464.783.967 | 3,58E+09 | 'GTF2A1' | -194.056.708.648.084 | 1,47E-33 |
| 'SLC30A7' | -17.796.099.315.747 | 8,77E+02 | 'ZCCHC24' | -178.427.130.894.456 | 7,66E+08 |
| 'ZNF281' | -171.822.903.158.462 | 1,21E+08 | 'PGM2L1' | -308.488.889.758.651 | 1,55E-51 |
| 'ZNF496' | -194.753.258.010.586 | 2,34E+04 | 'MICU2' | -103.802.344.645.487 | 1,05E+06 |
| 'DDR2' | -321.631.790.692.676 | 5,90E-17 | 'DDIAS' | -124.607.434.036.811 | 1,42E+06 |
| 'PEA15' | -255.705.984.273.005 | 3,11E-167 | 'EML5' | -227.684.020.535.882 | 1,39E+09 |
| 'PEX19' | -203.279.514.776.414 | 1,23E-02 | 'NEMF' | -160.299.642.355.142 | 4,06E-20 |
| 'NCSTN' | -279.701.297.783.615 | 1,74E-75 | 'KBTBD6' | -145.896.218.733.621 | 1,96E+03 |
| 'BPNT1' | -182.176.536.498.177 | 5,45E+06 | 'PDZD8' | -174.458.883.536.923 | 2,73E-29 |
| 'Clorf115' | -256.187.888.760.812 | 1,99E+09 | 'ABRAXAS2' | -110.907.169.914.747 | 1,07E+08 |
| 'CNST' | -163.097.489.847.799 | 6,97E+09 | 'QSOX2' | -107.560.565.675.218 | 4,14E-15 |
| 'FCMR' | -266.742.466.091.313 | 2,87E+09 | 'NSD1' | -230.880.717.315.392 | 6,48E-77 |
| 'CAPN2' | -17.030.776.984.494 | 6,91E-20 | 'ENOX2' | -194.656.074.103.854 | 2,92E-10 |
| 'WDR26' | -193.753.591.305.335 | 1,05E-31 | 'TSC1' | -133.782.780.756.509 | 2,02E-07 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'PEX13' | -222.998.012.491.328 | 9,59E-03 | 'DDX21' | -183.088.691.988.143 | 0.0 |
| 'CLHC1' | -228.950.661.719.498 | 2,17E+08 | 'BMS1' | -102.928.835.951.039 | 1,28E-13 |
| 'FBX041' | -16.884.138.493.341 | 3,38E+08 | 'TRIM35' | -137.756.279.386.018 | 9,67E+06 |
| 'RPRD2' | -175.797.877.191.462 | 7,89E+05 | 'CCDC186' | -266.296.501.272.243 | 4,65E-03 |
| 'ERCC3' | -193.894.596.549.506 | 1,14E-06 | 'TRUB1' | -149.185.309.632.967 | 5,53E+06 |
| 'IWS1' | -171.169.883.555.578 | 6,07E+02 | 'ZFYVE1' | -146.948.528.330.122 | 1,31E+07 |
| 'CDC42EP3' | -176.747.689.838.285 | 3,38E+04 | 'E2F7' | -204.704.857.280.443 | 4,43E-32 |
| 'SPRR2D' | -629.857.976.948.904 | 1,57E-61 | 'ARHGAP42' | -243.762.078.464.597 | 1,25E-30 |
| 'ARHGAP25' | -115.980.525.001.616 | 4,19E+09 | 'CPSF2' | -165.004.065.048.031 | 8,52E-89 |
| 'TGFA' | -209.832.620.439.452 | 1,08E-17 | 'ARL5B' | -224.100.809.950.379 | 6,23E-24 |
| 'DCAF16' | -219.454.878.841.113 | 2,33E+06 | 'CEP295' | -135.734.377.844.454 | 4,63E-09 |
| 'GNPDA2' | -181.139.043.529.276 | 1,04E+08 | 'R3HCC1L' | -119.401.061.996.663 | 3,21E+08 |
| 'ALPI' | -233.928.743.900.895 | 8,57E-41 | 'AMOTL1' | -199.659.339.855.675 | 6,97E-58 |
| 'CGGBP1' | -147.779.097.717.336 | 2,36E+08 | 'SPRED1' | -21.797.060.222.349 | 4,72E-02 |
| 'PBXIP1' | -352.356.195.605.701 | 3,39E-30 | 'GPR176' | -153.163.299.831.503 | 1,66E-08 |
| 'CLDNI1' | -230.727.348.838.151 | 7,34E-37 | 'RAB8B' | -177.354.020.906.536 | 1,54E+02 |
| 'PYGO2' | -209.565.223.906.369 | 1,95E-07 | 'HIF1AN' | -128.160.036.247.158 | 2,55E-04 |
| 'HIPK1' | -151.457.317.282.976 | 5,91E+07 | 'FBN1' | -276.823.109.339.808 | 1,15E-178 |
| 'COL6A3' | -388.264.304.936.184 | 1,01E-06 | 'BRD7' | -119.225.748.244.258 | 4,41E-14 |
| 'YYIAP1' | -144.182.716.856.886 | 8,52E+09 | 'BTRC' | -140.612.644.537.145 | 2,31E-01 |
| 'SLC22A15' | -416.992.500.144.231 | 4,68E+08 | 'BAG5' | -140.947.137.409.824 | 5,81E-15 |
| 'ATPIA1' | -180.448.792.757.419 | 3,59E-110 | 'API5' | -186.622.400.203.065 | 3,49E-169 |
| 'FSTL1' | -148.894.989.373.394 | 1,37E+00 | 'COPS2' | -11.550.872.740.871 | 1,53E-14 |
| 'TMEM79' | -252.793.155.568.478 | 1,24E+05 | 'GABRB3' | -238.466.385.023.533 | 1,15E+08 |
| 'SSR2' | -239.953.741.102.785 | 1,02E-252 | 'SGPL1' | -147.595.187.880.245 | 6,47E-18 |
| 'RNF25' | -177.113.473.414.485 | 7,89E+09 | 'FRS2' | -21.689.164.763.814 | 6,64E-33 |
| 'STK36' | -197.085.365.434.048 | 1,91E+09 | 'CLMP' | -175.868.107.532.191 | 7,91E-19 |
| 'CIP2A' | -174.613.286.911.562 | 2,90E+05 | 'STXBP4' | -149.398.884.067.367 | 1,68E+03 |
| 'CWC22' | -170.597.790.168.252 | 5,83E+09 | 'CUL5' | -200.971.515.483.321 | 2,29E-30 |
| 'AZI2' | -198.374.651.900.115 | 3,91E-14 | 'WBPI1' | -124.607.434.036.811 | 1,42E+06 |
| 'ANKZF1' | -233.528.647.774.238 | 4,45E-05 | 'TRIM44' | -122.071.584.352.906 | 3,09E-18 |
| 'STT3B' | -169.629.649.108.615 | 2,33E-30 | 'TPP1' | -132.582.785.859.786 | 5,64E-25 |
| 'SGO2' | -208.746.284.125.034 | 3,07E+02 | 'MSS51' | -5.0 | 1,40E+08 |
| 'CLASP2' | -175.321.674.917.895 | 1,32E+06 | 'USP54' | -182.536.071.011.192 | 4,49E-18 |
| 'IFI16' | -32.511.323.167.775 | 9,31E-72 | 'GARRE1' | -169.952.226.498.401 | 2,47E-03 |
| 'CDS1' | -231.034.012.061.215 | 2,85E+08 | 'IDH3A' | -100.731.405.896.531 | 8,73E-02 |
| 'WDFY3' | -178.532.861.572.761 | 8,36E+04 | 'TRIM66' | -149.476.469.174.958 | 7,23E+09 |
| 'ATXN7' | -1.776.841.613.665 | 4,44E+08 | 'RNF169' | -171.165.450.563.702 | 4,61E-06 |
| 'GMPS' | -187.956.222.167.833 | 7,06E-07 | 'CDYL2' | -173.908.564.604.058 | 5,25E-56 |
| 'TIPARP' | -187.084.151.972.401 | 4,92E-11 | 'PRTG' | -16.050.002.539.577 | 6,29E-04 |
| 'PTX3' | -267.377.176.767.901 | 8,03E+02 | 'ATMIN' | -124.028.962.586.301 | 9,26E-15 |
| 'SMIM14' | -261.654.884.377.899 | 3,96E-17 | 'TMEM41B' | -104.182.017.569.463 | 4,16E+06 |
| 'RBM47' | -197.645.595.006.905 | 2,15E+04 | 'TMX3' | -170.169.550.963.854 | 8,70E-23 |
| 'APBB2' | -178.606.014.369.438 | 3,25E+08 | 'WEE1' | -112.748.973.512.192 | 2,25E-05 |
| 'CRELD1' | -198.173.090.173.552 | 1,35E+08 | 'MAPK7' | -108.673.732.197.888 | 1,93E+07 |
| 'PCOLCE2' | -194.914.111.527.182 | 2,75E+04 | 'HDGFL3' | -117.023.383.052.214 | 8,08E-05 |
| 'MTMR14' | -159.228.584.152.702 | 6,45E+09 | 'NDST2' | -179.088.852.652.596 | 1,28E+04 |
| 'TTC14' | -213.487.805.434.311 | 2,58E+02 | 'CCDC68' | -167.937.810.261.326 | 5,56E+04 |
| 'HPS3' | -288.231.697.973.883 | 8,01E-40 | 'TK2' | -116.158.914.227.425 | 8,14E+08 |
| 'SLC4A1AP' | -163.966.839.281.129 | 3,64E+08 | 'TMEM135' | -166.187.987.161.005 | 1,59E-04 |
| 'CDCPI1' | -336.466.601.554.989 | 0.0 | 'PLEKHA7' | -148.762.549.923.545 | 4,27E-11 |
| 'LZTFL1' | -228.481.492.187.026 | 6,46E-03 | 'ZNF592' | -163.521.069.059.844 | 1,32E-31 |
| 'DTX3L' | -233.560.303.178.444 | 9,11E+01 | 'GOLM2' | -139.782.294.392.664 | 5,99E-06 |
| 'TPRA1' | -218.047.877.960.305 | 7,44E-10 | 'APIG1' | -19.754.833.507.115 | 7,75E-148 |
| 'YEATS2' | -222.164.818.864.474 | 1,39E-15 | 'SLFN5' | -186.789.646.399.265 | 3,78E-10 |
| 'LIPH' | -263.614.122.464.672 | 1,48E+01 | 'MARF1' | -23.016.556.998.611 | 2,85E-34 |
| 'RPNI1' | -214.584.303.796.157 | 3,01E-152 | 'ANPEP' | -10.765.535.033.012 | 8,32E-15 |
| 'BAP1' | -151.315.807.213.671 | 1,84E+08 | 'NAV2' | -176.296.080.269.915 | 4,23E-35 |
| 'PRKCD' | -23.421.531.229.514 | 4,59E+00 | 'C18orf54' | -216.046.467.219.325 | 3,74E+05 |
| 'UBXN7' | -187.986.742.184.197 | 2,97E+00 | 'DCTN5' | -111.170.203.056.349 | 3,76E-05 |
| 'MELTF' | -246.980.330.270.974 | 2,04E+04 | 'ZBTB39' | -222.571.277.962.806 | 2,18E-07 |
| 'S100P' | -186.454.140.223.509 | 2,44E-54 | 'NEMPI1' | -178.625.355.684.205 | 2,22E-36 |
| 'ZNF691' | -210.080.064.078.749 | 3,96E+08 | 'VPS39' | -139.494.608.133.938 | 3,75E-01 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'PGRMC2' | -159.735.952.687.062 | 1,83E+04 | 'PATL1' | -158.118.580.997.567 | 1,12E-40 |
| 'PLXNB1' | -179.453.088.170.002 | 8,77E+05 | 'ELFN2' | -130.666.133.823.405 | 3,53E+09 |
| 'APEH' | -199.830.570.146.012 | 2,55E-12 | 'STX3' | -1.402.251.344.323 | 7,71E-05 |
| 'MSTIR' | -160.954.052.344.182 | 3,79E+08 | 'PIP4K2C' | -104.576.441.710.993 | 1,89E-01 |
| 'RAD54L2' | -187.955.351.098.787 | 1,12E+09 | 'MTMR10' | -187.212.517.744.784 | 1,90E+03 |
| 'C4orf3' | -211.657.557.684.938 | 2,84E-13 | 'YWHAB' | -109.309.619.477.342 | 1,99E-81 |
| 'ANXA5' | -231.965.135.316.148 | 1,14E-192 | 'DIS3L' | -101.246.935.196.222 | 5,84E+07 |
| 'IL15' | -213.750.352.374.994 | 6,68E+07 | 'SMAD3' | -119.075.549.674.118 | 8,12E-02 |
| 'FHIPIA' | -250.901.364.748.786 | 5,18E+08 | 'MAPRE2' | -126.003.007.869.981 | 2,21E-19 |
| 'TMEM184C' | -163.332.552.228.256 | 8,46E+08 | 'MARS1' | -119.637.526.216.043 | 1,69E-80 |
| 'ITGA2' | -330.536.425.001.291 | 5,74E-268 | 'NUDT21' | -100.139.278.695.376 | 3,06E-17 |
| 'EDIL3' | -262.323.251.764.887 | 2,47E-31 | 'PBX3' | -106.558.834.162.758 | 1,76E+08 |
| 'TMEM161B' | -19.499.593.175.004 | 3,68E+06 | 'GOLGA2' | -115.723.630.891.135 | 1,70E-26 |
| 'LMBRD2' | -17.408.003.658.511 | 1,85E+06 | 'CCDC103' | -247.462.831.085.909 | 6,05E+03 |
| 'NIPBL' | -147.770.153.406.101 | 4,30E+04 | 'C15orf39' | -17.316.405.866.516 | 2,53E-42 |
| 'STARD4' | -165.878.933.675.124 | 4,58E-02 | 'SP2' | -117.584.983.539.942 | 4,88E+05 |
| 'WDR41' | -224.322.846.035.941 | 1,27E-37 | 'GPCR5B' | -175.702.324.650.746 | 1,43E+06 |
| 'SPINK1' | -401.792.190.799.726 | 6,31E+05 | 'CRK' | -146.580.194.708.908 | 2,39E-45 |
| 'GPX8' | -194.311.897.806.811 | 5,29E-01 | 'TBC1D2B' | -144.331.862.131.975 | 4,19E-02 |
| 'SERINC5' | -305.995.215.941.718 | 2,26E-37 | 'ZNF91' | -23.536.369.546.147 | 1,12E+05 |
| 'ERAPI' | -329.730.430.791.854 | 5,30E-27 | 'CDK12' | -200.910.220.710.725 | 2,36E-116 |
| 'RICTOR' | -207.375.644.995.307 | 3,75E-34 | 'TBC1D16' | -148.367.916.488.397 | 4,63E+08 |
| 'TENT2' | -16.035.183.197.494 | 3,01E+07 | 'STIM1' | -136.551.736.343.505 | 1,98E+05 |
| 'GFM2' | -271.982.130.321.553 | 7,53E-38 | 'RRM1' | -148.747.951.194.748 | 4,93E-141 |
| 'SHROOM1' | -20.914.983.544.855 | 2,17E+08 | 'TRIM68' | -178.427.130.894.456 | 1,33E+05 |
| 'CREBRF' | -299.631.495.319.214 | 1,21E-05 | 'ZNF180' | -137.125.580.725.093 | 5,34E+07 |
| 'PDSS2' | -164.625.867.999.003 | 1,07E+07 | 'TPM4' | -107.300.183.094.291 | 2,25E-148 |
| 'STXBP5' | -165.747.500.050.552 | 6,85E+07 | 'ANKRD11' | -110.837.915.896.168 | 2,49E-33 |
| 'RAET1E' | -226.903.314.645.524 | 1,10E+06 | 'ZNF641' | -127.617.449.972.175 | 3,43E-31 |
| 'DAGLB' | -186.440.862.519.745 | 1,74E+06 | 'KMT2D' | -125.846.368.517.266 | 2,36E-62 |
| 'STK17A' | -156.356.002.398.893 | 3,31E+08 | 'PROSER3' | -122.924.609.237.751 | 5,75E+09 |
| 'GALNT10' | -150.888.010.789.033 | 9,47E+08 | 'ZNF146' | -146.040.900.704.015 | 3,39E-60 |
| 'COG5' | -238.466.385.023.533 | 3,27E-29 | 'ZNF283' | -14.700.267.338.765 | 3,81E+07 |
| 'SLU7' | -168.684.211.474.037 | 9,35E+09 | 'TLCD3A' | -112.127.979.338.775 | 1,48E+02 |
| 'ELAPOR2' | -171.302.753.950.945 | 5,06E+09 | 'SLC43A2' | -117.072.412.524.176 | 6,80E+08 |
| 'LMTK2' | -16.925.208.174.914 | 1,62E+01 | 'WDR81' | -111.907.998.325.774 | 5,31E-01 |
| 'CTSB' | -303.119.462.160.359 | 3,32E-148 | 'ZNF83' | -124.531.056.107.483 | 1,56E+07 |
| 'RAD21' | -14.078.447.574.264 | 5,70E+07 | 'ZNF558' | -13.393.101.731.156 | 5,81E+09 |
| 'SPDR' | -163.798.088.302.065 | 1,82E+08 | 'FAM234A' | -115.254.843.272.234 | 4,16E-05 |
| 'OSGIN2' | -18.922.725.439.981 | 2,15E-04 | 'SRRM2' | -188.190.778.269.629 | 0.0 |
| 'SUN1' | -232.662.412.098.035 | 1,16E-43 | 'DDB1' | -150.291.686.587.848 | 4,44E-239 |
| 'GPER1' | -201.037.914.578 | 2,38E-05 | 'CTNNB1' | -117.119.196.827.608 | 1,53E-55 |
| 'TMEM184A' | -163.868.607.658.572 | 1,40E+09 | 'SCARA3' | -120.264.810.001.775 | 5,12E-29 |
| 'INTS1' | -184.451.314.981.938 | 3,52E-12 | 'PAFAH1B2' | -134.094.694.901.331 | 3,94E-37 |
| 'SLC4A2' | -201.636.521.402.579 | 1,17E-38 | 'SETD5' | -129.195.046.424.899 | 1,52E-38 |
| 'FOXK1' | -176.618.410.524.809 | 1,49E+01 | 'HOOK3' | -205.585.323.473.352 | 7,73E-16 |
| 'FZD6' | -173.011.766.404.106 | 9,00E+03 | 'MAPK1IP1L' | -102.187.286.990.175 | 1,11E-10 |
| 'TP53INP1' | -353.605.290.024.021 | 5,10E+09 | 'RBPI' | -205.698.473.073.219 | 3,35E-49 |
| 'INTS8' | -225.492.935.619.674 | 3,03E-15 | 'LMBRD1' | -108.510.356.837.642 | 7,25E+05 |
| 'VIRMA' | -167.983.389.875.157 | 5,71E+04 | 'UBTD2' | -139.953.091.301.133 | 1,33E+05 |
| 'PDP1' | -260.150.217.687.109 | 1,65E-21 | 'BMII' | -170.525.723.740.476 | 4,87E-39 |
| 'TMEM67' | -232.192.809.488.736 | 3,82E+08 | 'PCMTD1' | -15.625.251.116.014 | 5,19E+02 |
| 'WASHC5' | -210.323.015.710.866 | 6,46E-10 | 'IRF2' | -168.929.916.053.589 | 2,57E+08 |
| 'FAM219A' | -325.003.517.640.558 | 8,82E-29 | 'SEPTIN2' | -141.311.235.197.791 | 4,13E-114 |
| 'SNAPC3' | -193.680.617.351.281 | 2,42E+04 | 'RFWD3' | -118.955.380.819.124 | 3,14E-24 |
| 'TMEM65' | -170.666.092.243.813 | 2,02E+09 | 'CDC40' | -150.156.746.300.499 | 3,57E-11 |
| 'CCDC171' | -283.871.909.296.694 | 2,96E+09 | 'RAB31' | -144.194.999.748.726 | 2,75E-29 |
| 'UBAPI' | -184.915.383.928.807 | 6,93E-10 | 'TNXB' | -12.942.613.522.711 | 1,81E+04 |
| 'NFL3' | -230.710.938.017.582 | 2,67E-23 | 'SERINC2' | -106.642.042.568.845 | 3,48E+00 |
| 'METTL2B' | -179.230.506.054.674 | 1,12E+06 | 'TRAPPC11' | -165.025.396.097.288 | 7,69E+04 |
| 'KDM1B' | -175.802.720.969.404 | 3,63E+06 | 'COL3A1' | -178.199.934.778.071 | 1,66E+07 |
| 'HGSNAT' | -207.633.882.351.298 | 7,21E+05 | 'SNRNP48' | -143.295.940.727.611 | 7,99E-22 |
| 'GKAPI' | -289.947.312.404.604 | 1,15E+09 | 'SLC20A2' | -209.515.723.304.034 | 6,49E+05 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|--------------|----------------------|-----------|
| 'C9orf64' | -225.873.426.840.017 | 9,69E-04 | 'STAT3' | -154.635.510.371.606 | 1,39E-89 |
| 'HNRNPk' | -180.360.065.131.184 | 4,52E-110 | 'ADAM9' | -230.368.308.731.798 | 7,07E-262 |
| 'PGAP4' | -181.674.597.257.051 | 5,31E+02 | 'IL7R' | -29.870.609.442.925 | 3,13E+01 |
| 'KIAA1958' | -214.867.726.773.827 | 4,30E+06 | 'AHCYL1' | -162.435.160.190.842 | 5,09E-116 |
| 'PIGA' | -200.904.513.960.301 | 1,70E+03 | 'NPNT' | -188.646.058.682.156 | 1,47E-61 |
| 'STRBP' | -148.267.338.942.165 | 6,73E+07 | 'CNNM3' | -10.598.714.559.774 | 1,40E+01 |
| 'GAPVD1' | -191.729.111.983.464 | 2,59E-13 | 'TET2' | -209.557.765.998.223 | 1,08E-04 |
| 'ATP7A' | -190.974.459.266.367 | 4,48E+03 | 'ABHD15' | -134.835.622.016.501 | 2,65E+06 |
| 'AQP3' | -136.821.605.585.828 | 4,59E+07 | 'CHTF8' | -113.320.316.510.217 | 7,31E-07 |
| 'VCP' | -245.253.425.869.063 | 0.0 | 'SNTB2' | -174.123.392.580.301 | 5,72E-46 |
| 'PIGO' | -195.093.195.736.406 | 7,92E+04 | 'ZNF507' | -175.534.412.348.106 | 4,66E-20 |
| 'MELK' | -156.366.772.235.793 | 7,16E+07 | 'GFM1' | -171.931.172.960.233 | 6,79E-79 |
| 'OTUD1' | -174.666.886.856.148 | 1,01E+09 | 'CEP120' | -155.222.571.430.916 | 2,26E+05 |
| 'ARHGAP12' | -18.334.284.336.675 | 2,19E+06 | 'E2F6' | -109.365.910.721.424 | 3,18E+04 |
| 'WRN' | -187.446.911.791.614 | 2,43E+08 | 'FEM1B' | -152.797.252.213.633 | 1,11E-13 |
| 'ZCCHC24' | -242.931.163.026.096 | 2,26E+06 | 'COL4A3' | -121.759.143.507.263 | 1,17E+08 |
| 'INPPL1' | -231.055.173.140.332 | 0.0 | 'AR' | -225.178.327.085.909 | 3,70E-05 |
| 'MICU2' | -179.930.264.976.287 | 2,16E+08 | 'CSNK1G1' | -168.050.184.829.134 | 1,31E-06 |
| 'EML5' | -306.495.544.184.077 | 1,01E+05 | 'ODAD2' | -139.231.742.277.876 | 4,71E+07 |
| 'QSOX2' | -219.385.651.057.793 | 1,26E-26 | 'ZBTB43' | -178.283.864.245.057 | 8,69E-18 |
| 'GHITM' | -232.669.897.057.164 | 1,93E-229 | 'XPO6' | -125.386.600.474.973 | 1,94E-46 |
| 'PMPCA' | -170.360.699.721.978 | 5,13E+01 | 'MNI' | -148.871.408.587.733 | 6,10E-29 |
| 'TSC1' | -18.538.293.518.571 | 4,38E+01 | 'CA5B' | -204.015.712.647.198 | 2,51E-02 |
| 'BMS1' | -171.975.103.881.401 | 2,55E-01 | 'SH3TC2' | -205.490.834.110.239 | 1,10E-03 |
| 'PIP4P1' | -167.001.115.635.455 | 1,63E+08 | 'NMD3' | -111.764.627.633.766 | 8,04E-12 |
| 'ARHGEF40' | -30.163.018.123.291 | 1,19E+09 | 'PGM2' | -114.729.096.609.573 | 5,86E+01 |
| 'AADAT' | -221.330.454.850.849 | 7,59E+02 | 'MINAR1' | -310.433.665.981.474 | 6,74E+08 |
| 'ZFYVE1' | -344.090.558.504.952 | 6,42E-29 | 'SIN3A' | -149.646.087.744.522 | 1,89E-30 |
| 'E2F7' | -220.803.712.835.938 | 1,81E-17 | 'ARL13B' | -115.869.774.601.906 | 1,47E+09 |
| 'SLC39A13' | -188.506.423.315.534 | 3,93E+08 | 'PTK2' | -11.642.683.748.943 | 3,41E-20 |
| 'CPSF2' | -159.508.671.799.486 | 9,53E+02 | 'PTPN9' | -136.869.878.461.197 | 8,96E-04 |
| 'MOAPI' | -227.045.187.739.628 | 6,99E+01 | 'MMGT1' | -166.368.798.694.998 | 2,05E-24 |
| 'CEP295' | -165.763.156.841.939 | 1,71E+08 | 'PLEKHA2' | -139.530.128.121.758 | 6,51E-27 |
| 'RHCCIL' | -20.703.893.278.914 | 2,43E+06 | 'CLIC4' | -228.764.037.535.793 | 0.0 |
| 'AMOTL1' | -157.957.930.402.425 | 1,59E+06 | 'METTL15' | -121.624.019.435.485 | 6,69E+03 |
| 'CEP57' | -160.411.609.379.845 | 1,02E+07 | 'ZEB2' | -167.572.796.464.434 | 6,06E+04 |
| 'TCP11L2' | -509.592.441.999.854 | 1,78E-26 | 'DTWD2' | -18.712.666.858.778 | 1,21E+06 |
| 'GPT2' | -277.429.362.709.639 | 3,41E-56 | 'ANTXR1' | -138.201.524.467.979 | 7,45E-101 |
| 'IKBIP' | -152.073.854.563.547 | 9,69E+08 | 'CKAP2L' | -139.259.110.105.728 | 3,83E-04 |
| 'HIF1AN' | -216.904.878.213.758 | 6,05E-04 | 'RGPD8' | -212.692.439.905.093 | 6,69E-29 |
| 'FBNI' | -270.221.899.282.609 | 8,27E-89 | 'LUZP1' | -218.116.975.860.994 | 4,13E-72 |
| 'POLL' | -20.351.282.234.036 | 5,27E+08 | 'BUB1' | -133.583.971.377.019 | 3,53E-35 |
| 'BAG5' | -170.992.077.115.198 | 8,31E+05 | 'FASN' | -157.292.967.027.179 | 0.0 |
| 'LARP6' | -304.879.929.847.846 | 1,33E-36 | 'NRG4' | -128.363.961.016.299 | 1,24E+05 |
| 'ZNF319' | -251.245.000.093.679 | 1,27E+07 | 'LIMS1' | -21.441.971.148.917 | 1,68E-81 |
| 'SGPL1' | -209.663.578.304.512 | 2,00E-15 | 'TAPT1' | -164.927.153.325.981 | 2,71E+01 |
| 'SCN3B' | -436.257.007.938.471 | 6,29E+00 | 'CSGALNACT2' | -149.353.947.295.756 | 5,73E+04 |
| 'WBP1L' | -186.993.945.943.563 | 4,07E+08 | 'PCDH7' | -150.106.124.311.221 | 1,91E-23 |
| 'ANAPC16' | -154.216.407.298.292 | 8,40E+06 | 'ROBO1' | -191.146.332.539.834 | 1,45E-24 |
| 'SMPD1' | -332.950.131.459.216 | 2,34E+03 | 'TRIM56' | -126.502.190.715.773 | 3,34E+00 |
| 'ILK' | -194.577.960.900.211 | 1,17E-10 | 'REPS2' | -206.495.544.184.077 | 8,73E+03 |
| 'TPP1' | -296.469.726.524.433 | 1,54E-146 | 'TOR1AIP2' | -132.100.001.827.711 | 4,51E-22 |
| 'USP54' | -263.941.028.474.353 | 1,29E-15 | 'OTUD3' | -157.976.359.404.684 | 3,03E-14 |
| 'GARRE1' | -236.053.093.411.111 | 2,18E-02 | 'BRD3' | -135.330.850.952.714 | 7,93E+00 |
| 'SERPINB8' | -2.743.885.008.106 | 2,83E-32 | 'KLF13' | -219.656.012.794.578 | 4,41E-88 |
| 'TRIM66' | -308.746.284.125.034 | 1,17E+09 | 'ZNF764' | -153.343.220.008.107 | 1,22E+08 |
| 'RNF169' | -210.759.899.966.715 | 1,41E+04 | 'MAP3K2' | -280.208.319.253.446 | 8,54E-154 |
| 'CDYL2' | -17.966.550.334.004 | 4,05E-09 | 'ZNF35' | -1.639.597.757.298 | 2,14E+02 |
| 'TMEM41B' | -19.792.765.209.902 | 3,83E-03 | 'CHD3' | -116.204.857.583.168 | 2,83E-62 |
| 'LEO1' | -165.622.118.389.098 | 3,59E+08 | 'ALCAM' | -215.145.234.137.083 | 1,28E-138 |
| 'TMX3' | -157.511.471.476.481 | 2,25E+08 | 'YWHAG' | -12.274.857.895.249 | 5,44E-133 |
| 'MAPK7' | -244.409.996.488.131 | 7,11E-02 | 'TMEM192' | -228.630.418.515.664 | 2,00E-16 |
| 'NDST2' | -29.778.850.808.246 | 1,48E-09 | 'ZNF778' | -249.019.957.747.716 | 4,05E-33 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'TK2' | -199.569.986.256.637 | 2,44E+08 | 'NIPAI' | -129.039.252.145.426 | 2,01E-02 |
| 'SEC11C' | -20.452.510.810.949 | 8,32E-02 | 'SIK2' | -169.398.639.447.601 | 8,86E-65 |
| 'TMEM135' | -180.238.010.664.231 | 7,15E+07 | 'USP38' | -107.710.892.569.777 | 8,97E+06 |
| 'NDELI' | -19.176.973.505.651 | 1,38E+02 | 'PWWP2A' | -113.613.668.798.603 | 3,80E+08 |
| 'HSP90B1' | -287.085.786.436.376 | 0.0 | 'USP47' | -171.762.227.350.949 | 1,29E-48 |
| 'TVP23A' | -112.288.186.904.959 | 4,91E+08 | 'PDCC6IP' | -160.830.759.005.438 | 1,48E-123 |
| 'COG1' | -241.503.749.927.884 | 2,94E+00 | 'GLB1' | -102.651.451.851.331 | 1,82E+00 |
| 'B2M' | -130.601.468.579.429 | 2,10E+08 | 'NFRKB' | -114.402.001.123.921 | 1,14E-09 |
| 'ZNF592' | -204.137.043.441.986 | 9,19E-07 | 'PRDM10' | -193.391.080.954.223 | 1,03E-14 |
| 'NNMT' | -268.686.587.434.447 | 3,33E-109 | 'SMAD1' | -162.695.658.938.578 | 3,03E+04 |
| 'APIG1' | -15.291.251.047.238 | 1,67E+05 | 'TCAF2' | -148.180.514.336.034 | 1,00E+09 |
| 'SLFN5' | -317.826.430.235.504 | 4,70E-110 | 'SLC30A1' | -129.763.518.158.542 | 6,81E-44 |
| 'MARF1' | -196.948.357.347.694 | 9,69E+01 | 'TMEM182' | -163.005.039.024.969 | 5,92E+08 |
| 'PIIB' | -133.200.414.756.877 | 3,70E+09 | 'NFXL1' | -141.293.903.339.485 | 2,16E+01 |
| 'PEX11A' | -24.964.258.261.195 | 5,77E+07 | 'DENND5B' | -140.599.235.967.584 | 2,34E-06 |
| 'TMEM170A' | -168.973.975.028.456 | 3,38E+08 | 'RALGAPB' | -223.424.598.240.917 | 3,06E-94 |
| 'ANPEP' | -21.655.679.216.916 | 1,96E-80 | 'HSD17B13' | -150.814.690.367.033 | 4,45E+09 |
| 'NAV2' | -184.143.919.053.279 | 7,05E+03 | 'ELOVL6' | -132.192.809.488.736 | 5,59E+06 |
| 'DCTN5' | -151.362.371.900.089 | 1,95E+09 | 'TMC7' | -16.959.938.131.099 | 2,37E+08 |
| 'PLK1' | -178.685.446.995.857 | 4,03E-14 | 'CDH2' | -176.553.474.636.298 | 2,80E-50 |
| 'CLPX' | -169.423.456.861.438 | 1,65E+08 | 'EMB' | -16.868.117.546.768 | 3,71E-34 |
| 'ZBTB39' | -196.408.042.574.506 | 1,54E+08 | 'ARMC10' | -102.851.781.164.977 | 4,45E+01 |
| 'NEMPI' | -196.209.609.763.197 | 8,01E-09 | 'ATF7' | -131.350.787.396.519 | 4,61E-17 |
| 'VPS39' | -233.191.218.345.998 | 4,76E-07 | 'RASA4B' | -136.885.004.856.121 | 5,38E+08 |
| 'STAT6' | -242.705.708.151.792 | 6,66E-94 | 'SOCS6' | -103.448.837.638.529 | 3,25E+08 |
| 'STX3' | -177.402.768.838.775 | 1,28E+07 | 'KIF5B' | -210.721.861.619.568 | 1,82E-217 |
| 'PIP4K2C' | -245.898.392.428.432 | 2,88E-39 | 'AKAP13' | -213.432.877.701.572 | 2,47E-150 |
| 'YWHAB' | -103.483.537.549.083 | 5,96E+08 | 'SDR16C5' | -157.115.670.119.613 | 2,73E+06 |
| 'TSC22D4' | -168.986.135.903.916 | 2,62E+04 | 'FOXN2' | -214.166.114.922.359 | 1,94E-23 |
| 'MS4A7' | -434.577.483.684.173 | 1,09E+08 | 'USP32' | -157.265.335.920.229 | 6,84E-55 |
| 'CCNDBP1' | -296.733.381.107.968 | 3,96E-14 | 'KBTBD2' | -149.268.712.742.911 | 2,42E-10 |
| 'MARS1' | -316.187.891.222.093 | 0.0 | 'KIAA0232' | -257.364.718.749.332 | 6,87E-55 |
| 'MBD6' | -236.811.196.276.558 | 7,51E-11 | 'TMEM43' | -144.725.841.226.383 | 9,53E-63 |
| 'PDIA3' | -303.059.146.471.045 | 0.0 | 'TANC2' | -236.161.560.032.846 | 3,09E-104 |
| 'PIP5KLI' | -240.275.916.950.041 | 2,04E+04 | 'ZNF160' | -134.298.971.041.519 | 3,19E+05 |
| 'FAM102A' | -16.983.683.681.214 | 1,01E-03 | 'HS6ST2' | -16.784.964.977.603 | 5,65E-69 |
| 'ACSF2' | -309.038.623.645.711 | 7,27E-02 | 'PYGO1' | -218.762.700.317.577 | 1,42E-06 |
| 'GOLGA2' | -234.603.701.632.541 | 9,60E-52 | 'MTM1' | -200.734.197.534.117 | 1,70E+04 |
| 'SLC27A4' | -179.579.480.378.823 | 2,23E+01 | 'INSR' | -183.882.320.229.701 | 4,34E-13 |
| 'CERCAM' | -225.749.622.229.236 | 9,31E-08 | 'MFN1' | -164.298.345.369.088 | 1,76E-40 |
| 'DOLPPI' | -204.907.060.656.793 | 2,02E-03 | 'PRKCE' | -137.098.231.920.091 | 1,21E+07 |
| 'CCDC103' | -366.320.153.949.415 | 1,32E+04 | 'SOCS5' | -143.888.424.123.321 | 3,15E-04 |
| 'Cl5orf39' | -243.467.282.201.538 | 7,73E-20 | 'ZNF672' | -108.246.216.019.197 | 4,45E+08 |
| 'SP2' | -196.457.794.578.917 | 7,90E+06 | 'NETO2' | -113.736.033.531.839 | 1,06E-14 |
| 'CRK' | -153.014.961.609.177 | 3,88E+06 | 'SHCBP1' | -148.980.526.768.082 | 1,93E-35 |
| 'FBXO22' | -172.091.765.293.434 | 6,13E+07 | 'FAM98B' | -109.120.439.895.896 | 1,86E+01 |
| 'TBC1D2B' | -240.125.054.754.877 | 4,95E-07 | 'CANTI' | -127.672.627.090.341 | 4,29E-17 |
| 'CDK12' | -161.218.396.945.618 | 4,59E+07 | 'KCNK3' | -192.891.690.193.852 | 2,37E+08 |
| 'TBC1D16' | -2.0 | 4,20E+08 | 'CHD7' | -126.258.988.417.232 | 5,93E-13 |
| 'TEPSIN' | -19.274.179.978.651 | 1,29E+08 | 'ESCO2' | -109.884.825.865.562 | 1,58E+07 |
| 'ACAA2' | -187.011.173.181.518 | 2,13E-15 | 'CLCN5' | -223.145.650.376.468 | 8,97E-20 |
| 'STIM1' | -255.694.812.455.156 | 4,40E-09 | 'ZBTB26' | -14.431.298.063.082 | 6,26E+06 |
| 'RRM1' | -156.768.450.928.932 | 8,66E+01 | 'DSEL' | -175.742.969.672.592 | 3,68E-11 |
| 'TRIM68' | -263.742.992.061.529 | 6,38E+02 | 'ASXL1' | -100.928.095.490.427 | 1,27E-14 |
| 'IRGQ' | -190.570.270.337.106 | 5,56E+05 | 'ZNF562' | -169.467.387.244.977 | 4,85E-06 |
| 'ZNF646' | -21.287.023.387.158 | 1,14E+01 | 'ZNF318' | -204.775.313.144.837 | 6,53E-24 |
| 'ANKRD11' | -218.749.655.173.993 | 1,09E-95 | 'ZNF561' | -129.801.547.494.303 | 8,11E+05 |
| 'ZNF641' | -141.334.320.073.897 | 4,65E+08 | 'WIPF2' | -165.021.779.277.801 | 5,74E-30 |
| 'CACNB3' | -204.182.017.569.463 | 7,10E-02 | 'LRRC8C' | -138.812.480.063.265 | 5,18E+03 |
| 'KMT2D' | -202.940.321.486.462 | 3,89E-51 | 'LRRC8D' | -121.575.624.226.016 | 5,30E-16 |
| 'TUBA1A' | -219.743.892.713.399 | 7,54E-23 | 'CLSTN1' | -148.413.928.130.978 | 6,80E-82 |
| 'TUBA1C' | -106.198.330.338.688 | 2,23E+04 | 'BPTF' | -181.918.320.905.021 | 2,41E-87 |
| 'NCKAP5L' | -244.859.005.898.987 | 7,96E-02 | 'ATF7IP' | -148.039.123.727.294 | 1,69E-21 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| 'PROSER3' | -259.201.725.825.511 | 1,28E+06 | 'BCL2' | -169.079.541.273.328 | 7,56E-04 |
| 'CYP2S1' | -161.619.608.617.607 | 2,56E+08 | 'RRM2' | -106.804.898.423.799 | 6,34E-40 |
| 'AXL' | -189.805.179.237.369 | 1,08E-11 | 'PTEN' | -109.242.466.591.124 | 7,30E+00 |
| 'LENG8' | -161.493.596.123.256 | 7,53E+03 | 'PRNP' | -119.727.996.035.008 | 6,03E-07 |
| 'ZNF526' | -220.759.541.940.837 | 1,85E+09 | 'CYP4F11' | -140.363.273.600.659 | 5,79E+05 |
| 'TRAPPC9' | -232.192.809.488.736 | 2,16E+04 | 'TLN2' | -167.708.070.270.959 | 1,87E-10 |
| 'SPINT2' | -201.043.432.305.208 | 6,32E-49 | 'SRGAP2C' | -125.378.179.340.638 | 1,32E+00 |
| 'YF1B' | -176.010.767.397.865 | 3,68E+06 | 'JMJD1C' | -186.208.964.397.565 | 1,92E-35 |
| 'DAPK3' | -148.443.562.476.719 | 2,29E+07 | 'SYNPO' | -109.556.239.910.097 | 4,68E-02 |
| 'EEF2' | -195.780.361.998.897 | 0.0 | 'USP19' | -10.008.574.710.748 | 2,05E-03 |
| 'GLOD4' | -168.378.023.693.907 | 4,58E+07 | 'KLF11' | -148.776.696.562.476 | 6,75E-06 |
| 'WDR81' | -217.776.149.567.428 | 2,06E-07 | 'EIF2AK3' | -100.201.916.763.665 | 4,60E+06 |
| 'ZNF83' | -167.039.992.452.555 | 5,50E+08 | 'FRMD3' | -148.367.916.488.397 | 4,64E-10 |
| 'KRT80' | -205.670.485.330.295 | 1,21E-12 | 'SNTB1' | -168.072.148.352.659 | 1,94E+09 |
| 'ANGPTL4' | -277.685.832.128.972 | 2,37E-85 | 'MALT1' | -140.784.712.107.236 | 6,40E-11 |
| 'SPRYD3' | -265.690.198.618.641 | 2,39E-50 | 'MBOAT1' | -120.511.855.097.321 | 1,05E+05 |
| 'PRDX2' | -152.844.824.776.432 | 7,89E+05 | 'C5orf34' | -108.544.770.268.341 | 4,58E+05 |
| 'MIS12' | -173.865.691.328.241 | 1,37E+06 | 'CERS6' | -159.204.322.679.181 | 2,88E-14 |
| 'HID1' | -44.594.316.186.373 | 3,95E+09 | 'SUCLG2' | -108.963.721.248.468 | 1,39E+06 |
| 'SRP68' | -206.492.663.662.077 | 4,08E-35 | 'GNG12' | -159.255.565.004.339 | 1,11E-66 |
| 'TK1' | -148.051.133.675.613 | 5,69E+08 | 'ZNF24' | -163.354.268.116.622 | 2,24E-19 |
| 'FAM234A' | -222.482.079.262.329 | 1,44E-10 | 'MANEA' | -199.387.389.720.316 | 5,41E-14 |
| 'ZNF598' | -192.625.166.001.869 | 9,22E-03 | 'AFF1' | -206.247.871.154.856 | 2,47E-40 |
| 'KCTD5' | -188.557.436.437.143 | 2,85E+06 | 'HCFC1' | -165.856.031.972.767 | 4,30E-164 |
| 'SRRM2' | -273.547.196.628.573 | 0.0 | 'PDE3A' | -18.759.845.540.228 | 2,76E-148 |
| 'DDBI' | -240.181.561.071.512 | 4,08E-170 | 'WASHC2C' | -114.204.906.502.232 | 3,96E-01 |
| 'VPS37C' | -202.236.781.302.845 | 1,85E+08 | 'ZMAT3' | -225.755.927.576.764 | 7,77E-25 |
| 'POLR2G' | -151.555.027.753.415 | 1,25E+08 | 'SLFN11' | -128.484.207.049.917 | 1,50E-09 |
| 'SLC3A2' | -342.623.348.591.267 | 0.0 | 'FUT10' | -144.057.259.138.598 | 5,80E+07 |
| 'CTNNB1' | -206.822.149.120.869 | 1,96E-55 | 'NAA16' | -130.782.232.758.063 | 3,74E+03 |
| 'FADD' | -166.496.182.278.638 | 3,61E+08 | 'DCP2' | -202.122.689.162.389 | 2,17E-47 |
| 'SETD5' | -168.202.334.853.811 | 7,20E-04 | 'CES2' | -103.796.785.019.902 | 7,23E+06 |
| 'RNF187' | -162.365.893.137.971 | 7,90E+00 | 'PDP2' | -172.421.368.675.736 | 1,06E-04 |
| 'LMBRD1' | -208.597.322.310.985 | 9,37E+00 | 'SP3' | -18.656.249.826.887 | 2,18E-52 |
| 'NT5DC2' | -167.983.389.875.157 | 5,71E+05 | 'DMXL1' | -217.677.867.248.337 | 1,07E-27 |
| 'MGAT2' | -183.567.545.484.919 | 1,24E-14 | 'ZNF621' | -118.138.411.681.738 | 6,44E+06 |
| 'MMADHC' | -174.488.759.552.022 | 3,41E-03 | 'DHCR7' | -111.970.506.123.794 | 7,98E-77 |
| 'PXK' | -313.750.352.374.994 | 2,72E-02 | 'NBEA' | -154.432.051.622.381 | 1,56E+08 |
| 'PCMTD1' | -213.993.026.114.448 | 6,90E+04 | 'MYEOV' | -137.125.580.725.093 | 5,42E+07 |
| 'ARF4' | -209.441.738.941.341 | 3,98E-62 | 'OXSR1' | -15.662.912.241.554 | 1,16E-55 |
| 'TAP1' | -188.649.880.677.734 | 4,59E+06 | 'PHF8' | -172.246.602.447.109 | 2,31E-19 |
| 'ATG4B' | -153.659.947.915.976 | 4,95E+08 | 'LCLAT1' | -163.363.634.745.685 | 4,57E-11 |
| 'COG7' | -191.358.524.818.253 | 2,51E+08 | 'TADA2B' | -100.416.362.494.154 | 1,81E+08 |
| 'CDC40' | -159.124.876.356.859 | 2,11E+07 | 'ZNF680' | -259.778.654.107.874 | 1,16E-17 |
| 'HR' | -201.243.710.323.822 | 2,19E-02 | 'HECTD4' | -141.016.845.975.711 | 2,09E-13 |
| 'REEP4' | -167.283.525.674.649 | 5,74E+07 | 'FAM222B' | -13.675.448.948 | 2,13E+03 |
| 'TNXB' | -166.251.564.500.632 | 1,72E+08 | 'BNC2' | -16.636.744.767.352 | 1,83E+00 |
| 'BMP1' | -213.623.138.594.801 | 8,27E-20 | 'NOC3L' | -102.450.969.442.413 | 5,78E+06 |
| 'ATXN2L' | -244.083.993.041.035 | 4,04E-88 | 'RAPH1' | -235.729.513.734.403 | 1,34E-95 |
| 'FEN1' | -150.881.964.559.946 | 1,38E+05 | 'PARP14' | -244.251.823.570.095 | 2,02E-04 |
| 'FN1A' | -153.746.207.711.723 | 9,45E+08 | 'MFSD4B' | -142.786.153.963.643 | 2,62E+07 |
| 'SERINC2' | -197.400.479.146.706 | 2,32E-11 | 'VANGL1' | -175.176.259.609.429 | 2,86E-30 |
| 'TRAPPC11' | -206.774.460.663.583 | 5,70E+09 | 'GOLGB1' | -113.256.911.948.382 | 1,94E-07 |
| 'COL3A1' | -321.790.503.034.413 | 5,31E+00 | 'TNKS' | -186.375.409.223.052 | 1,83E-18 |
| 'CDKN2AIP' | -167.328.230.370.794 | 7,60E+08 | 'ZBTB21' | -12.419.429.921 | 4,08E+04 |
| 'TMUB2' | -311.160.073.938.441 | 5,11E-52 | 'PPP1R3B' | -202.106.161.552.783 | 2,71E-03 |
| 'STAT3' | -234.457.175.543.145 | 1,81E-88 | 'STOX2' | -183.893.756.726.748 | 1,78E+01 |
| 'ZSWIM1' | -262.708.797.639.383 | 9,82E+03 | 'OLR1' | -165.486.451.395.131 | 1,25E+02 |
| 'IL7R' | -305.183.893.151.962 | 1,21E-03 | 'DAG1' | -192.293.166.657.502 | 0.0 |
| 'LRP1B' | -227.612.440.527.424 | 6,34E+09 | 'SMARCC1' | -164.041.124.006.135 | 8,42E-126 |
| 'AHCYL1' | -178.676.451.796.546 | 5,69E-14 | 'PEAK1' | -285.516.231.293.973 | 1,24E-64 |
| 'SEMA4C' | -241.093.310.094.611 | 4,06E+06 | 'MOB1B' | -251.140.589.375.108 | 6,74E-15 |
| 'CNNM3' | -168.669.238.768.498 | 1,09E+07 | 'CSPG4' | -187.580.001.749.474 | 8,62E-25 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'TET2' | -181.732.521.081.253 | 7,97E+09 | 'SNX33' | -133.266.337.002.572 | 4,15E-01 |
| 'TCN2' | -212.101.540.096.137 | 3,10E+08 | 'CHD2' | -114.785.760.443.037 | 4,49E-15 |
| 'PPIP5K1' | -273.094.180.653.844 | 2,05E-09 | 'NUDT4' | -133.219.198.040.113 | 3,46E-19 |
| 'ABHD15' | -224.062.799.278.551 | 2,24E+07 | 'SCAI' | -214.684.138.832.927 | 1,61E-09 |
| 'ZBTB5' | -161.487.807.862.544 | 6,57E+08 | 'BCLAF3' | -13.171.901.758.807 | 1,89E+08 |
| 'CHTF8' | -342.435.050.074.727 | 7,80E-146 | 'PSMD1' | -115.441.958.062.404 | 5,58E-34 |
| 'GFM1' | -173.101.488.435.978 | 2,80E+02 | 'MUC13' | -150.099.562.977.873 | 7,41E-22 |
| 'ANKRD49' | -232.192.809.488.736 | 6,76E+03 | 'HEG1' | -23.743.955.147.815 | 1,86E-140 |
| 'USP39' | -158.496.250.072.116 | 3,11E+08 | 'TOMM20' | -113.987.540.269.091 | 8,12E-52 |
| 'RNF181' | -163.291.895.752.267 | 3,44E+08 | 'AGFG1' | -115.222.920.347.465 | 1,36E-19 |
| 'LRRC28' | -206.667.103.964.529 | 1,17E+08 | 'STAT5B' | -128.852.900.448.085 | 4,16E-40 |
| 'MAT2A' | -141.910.716.358.789 | 2,81E+02 | 'JUP' | -118.894.840.980.541 | 8,08E-157 |
| 'SLC35G2' | -209.072.317.041.393 | 6,26E-04 | 'RNF213' | -144.186.066.781.038 | 2,60E-104 |
| 'CEP120' | -282.265.405.844.049 | 6,56E-08 | 'DPY19L1' | -229.094.040.240.368 | 1,02E-45 |
| 'PXDC1' | -168.291.587.734.395 | 4,95E+08 | 'ZNF791' | -176.849.209.972.015 | 2,84E+00 |
| 'COL4A3' | -275.899.190.049.621 | 1,21E+06 | 'PHC3' | -155.787.862.151.853 | 2,10E-08 |
| 'MAP2K1' | -23.354.345.772.648 | 9,36E-44 | 'SPTBN2' | -121.913.209.217.286 | 7,90E-42 |
| 'DHRSX' | -239.078.995.303.217 | 5,31E+06 | 'GOLIM4' | -147.885.259.687.629 | 5,59E-37 |
| 'HSPBAP1' | -249.124.806.589.896 | 5,62E+04 | 'XXYLT1' | -101.971.823.461.451 | 1,18E+09 |
| 'ZBTB43' | -270.666.092.243.813 | 1,10E-33 | 'UBXN2A' | -125.276.607.037.997 | 7,66E+04 |
| 'PCSK9' | -205.732.102.436.677 | 8,97E-46 | 'FBXO45' | -172.750.161.436.839 | 6,38E-24 |
| 'MNI' | -16.724.253.419.715 | 1,25E+05 | 'SLC25A30' | -121.657.509.474.113 | 5,25E+08 |
| 'APEX2' | -156.471.381.687.735 | 1,01E+08 | 'MSRB3' | -15.758.602.936.139 | 1,41E+08 |
| 'CD2BP2' | -183.092.083.511.496 | 1,60E+01 | 'LEMD3' | -166.457.966.878.452 | 1,69E-16 |
| 'TBC1D10B' | -180.868.398.253.012 | 1,33E+08 | 'TLR6' | -21.287.383.237.496 | 1,17E+00 |
| 'LMAN2' | -188.585.689.573.632 | 3,42E-15 | 'MGA' | -300.749.453.654.692 | 8,65E-180 |
| 'CA5B' | -188.304.385.365.415 | 8,91E+08 | 'PIGG' | -120.477.356.870.022 | 1,45E-05 |
| 'SLC50A1' | -213.385.574.673.479 | 3,85E-06 | 'PRPF8' | -177.444.029.958.487 | 0.0 |
| 'SH3TC2' | -272.417.943.921.036 | 2,81E-01 | 'ADCY6' | -10.351.282.234.036 | 1,96E+07 |
| 'GPRIN1' | -22.829.339.632.715 | 1,24E+08 | 'DDX23' | -102.715.526.055.099 | 1,57E-37 |
| 'PGM2' | -171.201.923.703.598 | 2,49E+08 | 'ZBTB4' | -163.050.795.290.525 | 4,81E-19 |
| 'SLC33A1' | -252.576.375.997.559 | 3,85E-73 | 'ZHX3' | -144.200.454.687.911 | 2,33E-03 |
| 'PTK2' | -143.333.128.381.919 | 7,52E+08 | 'GLIS1' | -208.746.284.125.034 | 3,66E+08 |
| 'PTPN9' | -187.580.001.749.474 | 7,36E+04 | 'RALGAP1' | -212.062.970.518.554 | 4,11E-23 |
| 'PLEKHA2' | -144.466.266.838.812 | 5,96E+08 | 'LIG4' | -177.184.063.544.467 | 1,37E+01 |
| 'CLIC4' | -143.566.928.772.812 | 2,70E-03 | 'ATP2A2' | -142.362.610.648.435 | 1,35E-198 |
| 'RGPDP8' | -206.044.479.862.902 | 6,87E+00 | 'ZWILCH' | -120.184.086.239.547 | 3,02E-11 |
| 'LUZP1' | -233.180.960.640.133 | 1,48E-27 | 'DENND4A' | -238.702.312.310.925 | 1,03E-40 |
| 'BUB1' | -217.280.176.219.788 | 1,30E-36 | 'AKIRIN1' | -106.769.750.360.953 | 2,63E+01 |
| 'SPNS1' | -254.125.727.699.203 | 2,14E-34 | 'ANGEL2' | -146.948.528.330.122 | 7,10E+00 |
| 'AGPAT2' | -160.445.867.634.695 | 1,51E+07 | 'SLCO2A1' | -161.981.190.147.876 | 9,71E-36 |
| 'CNBP' | -104.178.247.123.824 | 1,04E+09 | 'SH3PXD2B' | -229.633.638.098.462 | 4,06E-20 |
| 'LIMS1' | -158.572.296.049.372 | 9,07E+05 | 'RESF1' | -2.0 | 9,63E-05 |
| 'UGP2' | -162.153.046.175.206 | 1,01E+01 | 'NR1D2' | -17.882.460.991.099 | 2,87E-09 |
| 'BTD' | -228.688.114.778.816 | 4,91E-06 | 'SRP72' | -119.707.660.770.228 | 1,75E-30 |
| 'PCDH7' | -243.629.511.983.936 | 5,18E-27 | 'THAP6' | -160.514.038.265.879 | 6,04E+06 |
| 'TRIM56' | -259.004.496.533.196 | 3,10E-14 | 'CEP135' | -213.409.289.558.728 | 4,78E-07 |
| 'TPST1' | -195.067.228.763.643 | 1,11E+07 | 'DENND6A' | -218.442.457.113.743 | 2,09E-07 |
| 'OTUD3' | -2.0 | 1,56E+02 | 'PDE12' | -123.122.118.071.119 | 2,85E+02 |
| 'GUSB' | -226.705.040.810.138 | 1,34E-21 | 'DHX36' | -126.933.923.090.537 | 2,25E-21 |
| 'BRD3' | -222.383.295.569.566 | 7,47E-02 | 'FBXW8' | -112.412.131.182.919 | 4,97E+09 |
| 'KLF13' | -184.724.764.918.112 | 1,42E-04 | 'CTBP2' | -113.897.641.314.881 | 2,30E-07 |
| 'NLGN2' | -185.227.337.180.195 | 1,81E+08 | 'ATR' | -184.212.034.021.828 | 2,00E-37 |
| 'CHD3' | -147.034.487.095.794 | 1,37E+06 | 'GK5' | -152.778.879.233.392 | 2,34E-02 |
| 'ALCAM' | -189.577.864.048.829 | 2,21E-24 | 'VCPIP1' | -166.051.353.372.833 | 5,00E-15 |
| 'YWHAG' | -152.136.838.149.787 | 2,90E-14 | 'TRAF6' | -197.963.220.230.604 | 6,43E-11 |
| 'TMEM192' | -205.585.323.473.352 | 4,48E+06 | 'ZNF654' | -162.803.122.261.304 | 4,95E+04 |
| 'ZNF778' | -219.539.568.895.843 | 1,24E+00 | 'PACS1' | -14.145.690.157.414 | 9,36E-70 |
| 'UBE2E1' | -183.705.207.235.906 | 1,20E-03 | 'PCCA' | -118.762.700.317.577 | 1,72E+08 |
| 'SIK2' | -161.284.153.329.659 | 9,01E+05 | 'CTDSP2' | -142.337.947.906.963 | 1,08E-29 |
| 'SLC16A5' | -21.808.628.479.272 | 2,45E+06 | 'CKAP5' | -119.118.092.734.001 | 1,06E-48 |
| 'USP47' | -209.335.047.633.471 | 1,21E-15 | 'ARHGAP1' | -147.314.631.997.062 | 8,78E-53 |
| 'PDCD61P' | -233.639.705.003.928 | 2,61E-91 | 'ATG13' | -126.995.670.678.328 | 5,86E-27 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| 'ZNF212' | -174.881.531.204.395 | 8,15E+07 | 'PCSK1' | -124.020.369.745.291 | 3,89E+08 |
| 'ZNF282' | -15.346.758.134.395 | 8,95E+08 | 'LPL' | -142.392.040.404.916 | 2,73E-53 |
| 'GLBI' | -323.606.735.823.352 | 1,85E-92 | 'CCDC14' | -131.780.020.926.469 | 1,55E-10 |
| 'GABARAP' | -169.219.572.404.618 | 1,10E-04 | 'MCTP1' | -154.299.023.024.584 | 4,26E+04 |
| 'NFRKB' | -223.189.589.402.489 | 9,83E-19 | 'ALG10B' | -139.392.413.321.168 | 5,67E+04 |
| 'TMED10' | -194.800.053.179.368 | 1,74E-61 | 'RAB6A' | -169.075.366.948.106 | 6,93E-55 |
| 'TCAF2' | -354.806.291.790.963 | 3,95E-15 | 'ERCC4' | -262.551.659.907.179 | 4,30E-30 |
| 'SLC30A1' | -144.987.487.768.798 | 2,28E+04 | 'TOM1L2' | -104.706.825.365.678 | 2,88E+04 |
| 'GPRC5C' | -247.804.729.680.464 | 8,36E+09 | 'MLXIP' | -158.029.250.113.533 | 8,54E-62 |
| 'TMEM182' | -248.043.191.724.985 | 1,09E+08 | 'ZDHHC21' | -18.073.549.220.576 | 1,21E+08 |
| 'ADORA2B' | -213.464.952.669.478 | 3,94E+09 | 'A2M' | -234.670.566.792.176 | 1,31E-36 |
| 'HARS1' | -155.658.069.935.133 | 7,93E+09 | 'UNC119B' | -13.650.940.793.048 | 3,50E-07 |
| 'NFXL1' | -201.458.753.622.305 | 3,10E+04 | 'LYSMD3' | -17.825.140.675.082 | 4,10E-12 |
| 'DNAJC18' | -225.873.426.840.017 | 5,48E+08 | 'IP6K1' | -139.928.185.774.123 | 6,75E-34 |
| 'RALGAPB' | -183.075.645.646.612 | 5,16E-04 | 'YES1' | -197.213.489.388.133 | 2,20E-70 |
| 'CDH2' | -234.759.297.828.071 | 1,19E-20 | 'TMEM39A' | -117.669.700.720.808 | 2,04E+02 |
| 'STAT2' | -232.847.094.075.413 | 3,02E-05 | 'TCP1L1' | -11.742.981.331.354 | 8,70E+06 |
| 'HSPA4' | -164.911.210.863.317 | 4,07E-06 | 'ATAD5' | -159.764.561.573.299 | 1,49E-03 |
| 'HOXB9' | -285.973.574.301.172 | 2,00E-14 | 'RTTN' | -13.536.369.546.147 | 7,76E+05 |
| 'AKAP13' | -195.132.857.187.874 | 3,70E-26 | 'SLC35G1' | -154.114.626.842.867 | 3,84E-02 |
| 'SDR16C5' | -281.123.835.654.483 | 5,21E-04 | 'CRLF3' | -123.938.313.776.915 | 2,89E+04 |
| 'HTRA3' | -212.553.088.208.386 | 7,11E+08 | 'SLCO3A1' | -129.198.096.871.032 | 9,31E-56 |
| 'USP32' | -191.339.009.399.899 | 2,66E-12 | 'WDR25' | -148.112.668.973.662 | 4,33E+09 |
| 'KBTBD2' | -198.955.825.327.835 | 5,01E+02 | 'PRR15' | -11.485.964.920.018 | 1,26E+07 |
| 'KIAA0232' | -237.721.053.038.855 | 1,70E-04 | 'USF3' | -287.914.560.512.561 | 1,84E-19 |
| 'TMEM43' | -235.815.597.743.316 | 9,69E-69 | 'B3GNT5' | -222.431.729.826.094 | 4,70E-20 |
| 'OSCAR' | -617.242.750.864.548 | 3,43E-62 | 'MYO1D' | -188.041.838.424.733 | 9,21E-08 |
| 'TANC2' | -182.460.268.447.055 | 1,45E-05 | 'NCKAP5' | -123.776.764.722.336 | 2,02E+08 |
| 'ZNF160' | -226.216.295.002.905 | 1,27E-01 | 'VSI10' | -11.650.592.462.705 | 2,67E+07 |
| 'SIPRI' | -208.516.738.326.268 | 6,30E+08 | 'FAM91A1' | -192.848.005.256.625 | 5,37E-60 |
| 'LRRC8E' | -29.870.609.442.925 | 1,01E+08 | 'WSB2' | -118.568.337.049.335 | 1,38E-16 |
| 'FEZ2' | -153.947.973.092.715 | 2,83E+08 | 'ANKLE2' | -123.099.413.967.512 | 3,63E-43 |
| 'MTM1' | -235.107.444.054.688 | 4,68E+06 | 'SEC24C' | -122.819.658.321.445 | 2,13E-62 |
| 'TRMT61B' | -213.540.911.974.181 | 1,65E+07 | 'SMCR8' | -18.311.897.251.749 | 9,40E-36 |
| 'INSR' | -200.965.017.003.372 | 7,54E+04 | 'MTHFR' | -126.126.531.298.074 | 2,74E+08 |
| 'MFN1' | -154.172.534.771.176 | 6,28E+08 | 'MTX3' | -268.512.666.264.659 | 2,53E-49 |
| 'PRKCE' | -195.935.801.550.265 | 2,72E+05 | 'ZDHHC13' | -157.469.416.526.733 | 7,59E+03 |
| 'JAGN1' | -176.629.226.543.572 | 5,59E+06 | 'ANO6' | -204.878.237.308.628 | 1,81E-129 |
| 'SOCS5' | -176.553.474.636.298 | 2,28E+07 | 'ZBTB34' | -176.111.945.587.498 | 2,26E-10 |
| 'C1GALT1C1' | -186.829.432.078.818 | 1,52E+06 | 'NUDT4B' | -120.207.281.123.909 | 9,88E+08 |
| 'ZNF672' | -201.479.700.192.808 | 1,72E+07 | 'ULK1' | -155.851.455.489.144 | 1,67E-60 |
| 'RBKS' | -387.446.911.791.614 | 1,90E+08 | 'RPS6KA3' | -145.511.087.554.283 | 3,91E-36 |
| 'TRIM8' | -185.147.747.528.991 | 8,77E+08 | 'CHD9' | -260.141.302.150.175 | 7,56E-105 |
| 'FAM241B' | -204.730.571.477.836 | 3,00E+08 | 'TOP3A' | -123.326.250.655.537 | 1,82E-07 |
| 'SHCBP1' | -200.734.197.534.117 | 1,54E-07 | 'CASKIN2' | -111.298.120.461.587 | 2,18E+08 |
| 'GAA' | -219.700.148.298.653 | 1,12E-09 | 'ZBTB38' | -266.941.282.252.047 | 7,76E-267 |
| 'CANTI' | -19.471.128.870.001 | 3,02E-06 | 'SAMD9L' | -290.689.059.560.852 | 2,35E-02 |
| 'KCNK3' | -357.346.686.188.333 | 2,30E-05 | 'PAWR' | -112.518.487.056.022 | 1,15E-08 |
| 'ZDHHC16' | -170.545.779.290.772 | 4,26E+06 | 'NR2C2' | -2.001.514.640.602 | 5,21E-42 |
| 'CHST11' | -221.631.790.692.676 | 1,55E+07 | 'ZBTB33' | -209.428.410.710.635 | 1,27E-43 |
| 'EXOSC1' | -178.113.926.963.381 | 6,65E+09 | 'TBL1XR1' | -199.137.542.740.825 | 1,62E-159 |
| 'DSEL' | -24.665.036.673.128 | 9,87E-13 | 'SAMD12' | -112.997.666.542.357 | 6,95E+07 |
| 'ASXL1' | -188.482.033.750.344 | 1,11E-19 | 'HASPIN' | -115.513.598.293.001 | 3,29E+06 |
| 'DLK2' | -382.781.902.461.732 | 1,23E-08 | 'THAP5' | -12.077.270.341.547 | 2,78E+04 |
| 'ZNF562' | -205.023.430.252.014 | 2,48E+04 | 'ZNF518A' | -287.731.748.022.517 | 6,01E-58 |
| 'ZNF318' | -229.151.678.199.127 | 6,84E-07 | 'ZBTB41' | -313.326.653.086.346 | 5,89E-51 |
| 'ZNF561' | -181.628.804.682.761 | 2,13E+07 | 'ZNF354C' | -20.163.018.123.291 | 3,12E+08 |
| 'WIPF2' | -171.620.703.399.941 | 1,19E+05 | 'CALHMS5' | -146.496.272.461.053 | 7,93E+07 |
| 'LRRC8C' | -161.783.865.696.785 | 3,58E+08 | 'LCORL' | -163.966.839.281.129 | 2,71E+05 |
| 'PPID' | -170.525.673.443.887 | 3,00E+07 | 'POGLUT3' | -206.786.603.028.114 | 4,17E-41 |
| 'BCL2L1' | -186.263.439.461.362 | 1,47E-09 | 'PLEC' | -101.090.556.139.918 | 1,68E-127 |
| 'PLRG1' | -181.472.075.168.065 | 2,50E+02 | 'ZNF543' | -154.175.655.312.069 | 3,31E+08 |
| 'CLSTN1' | -267.438.685.830.478 | 1,49E-114 | 'SLITRK1' | -234.103.691.783.507 | 8,27E+07 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| 'SPSBI' | -196.540.133.847.603 | 2,32E+01 | 'WDR6' | -102.137.365.079.257 | 5,38E-26 |
| 'BPTF' | -186.527.318.801.554 | 2,87E-12 | 'GEN1' | -213.750.352.374.994 | 1,74E-21 |
| 'ATF7IP' | -16.762.776.674.671 | 1,01E+06 | 'PLEKHM3' | -148.367.916.488.397 | 4,63E+08 |
| 'TMEM51' | -230.202.853.744.966 | 1,54E+03 | 'ZNF223' | -262.134.843.833.587 | 7,50E+07 |
| 'SPATA5LI' | -186.418.614.465.428 | 9,54E+08 | 'BEND3' | -160.812.022.170.841 | 1,43E+04 |
| 'EXOSC10' | -182.329.646.592.663 | 1,14E+02 | 'SUZ12' | -19.042.759.403.991 | 2,28E-66 |
| 'TRAPPC12' | -185.030.706.724.215 | 2,63E+09 | 'NSUN3' | -104.654.258.593.703 | 6,76E+08 |
| 'PRNP' | -222.425.560.274.596 | 1,27E-52 | 'KCTD12' | -134.690.062.311.882 | 2,60E-02 |
| 'CYP4F11' | -219.129.865.223.488 | 6,87E+06 | 'ZHX2' | -107.434.734.146.008 | 9,68E+07 |
| 'TLN2' | -269.051.667.147.928 | 7,27E-12 | 'APOLD1' | -214.684.138.832.927 | 3,89E+07 |
| 'TVP23B' | -163.340.062.982.546 | 7,80E+07 | 'DPY19L3' | -224.447.195.480.737 | 1,03E-16 |
| 'JMJD1C' | -168.199.913.494.828 | 3,26E+06 | 'PFAS' | -103.497.613.824.297 | 1,70E-12 |
| 'SYNPO' | -235.730.242.498.925 | 2,32E-26 | 'RMII' | -218.836.760.639.578 | 1,63E-14 |
| 'LAMB2' | -252.685.954.615.759 | 1,25E-17 | 'CTCI' | -143.465.769.474.813 | 2,02E-08 |
| 'USP19' | -244.849.708.819.037 | 1,18E-39 | 'RCC2' | -112.295.969.081.179 | 3,87E-66 |
| 'QARS1' | -162.959.268.242.831 | 4,09E+01 | 'FAM133A' | -212.928.301.694.497 | 1,55E+09 |
| 'ORMDL3' | -198.911.168.385.726 | 2,58E+05 | 'SPTY2D1' | -137.586.690.199.817 | 5,85E-09 |
| 'MOB3A' | -237.573.453.858.316 | 3,52E-02 | 'SAMD4B' | -136.934.986.123.163 | 2,60E-38 |
| 'NME6' | -157.288.966.842.058 | 3,03E+07 | 'TCAIM' | -119.136.552.571.582 | 5,45E+02 |
| 'MTBP' | -222.496.636.500.027 | 2,07E+09 | 'ZNF664' | -174.833.766.698.615 | 5,17E-110 |
| 'TEFM' | -176.882.669.312.134 | 3,18E+08 | 'LDLRAD3' | -132.192.809.488.736 | 2,40E-02 |
| 'ISG20' | -24.555.689.790.049 | 5,25E+01 | 'PTPN11' | -223.895.351.715.476 | 0.0 |
| 'MBOAT1' | -177.630.748.064.006 | 6,14E+09 | 'ELMOD2' | -208.746.284.125.034 | 4,72E-02 |
| 'C5orf34' | -182.851.953.205.565 | 1,33E+08 | 'GEMIN4' | -128.021.588.514.533 | 1,48E-24 |
| 'DPAGT1' | -226.284.595.373.492 | 1,59E-25 | 'KLHL28' | -118.269.229.751.619 | 8,08E+09 |
| 'BSG' | -205.849.482.395.816 | 4,54E-205 | 'HTRID' | -142.884.329.880.387 | 6,76E+08 |
| 'HINFP' | -179.606.911.451.109 | 8,44E+09 | 'LACC1' | -16.959.938.131.099 | 2,37E+08 |
| 'GNB2' | -137.914.836.387.573 | 6,50E+07 | 'CDH5' | -322.706.890.854.592 | 1,64E+01 |
| 'C2CD2L' | -20.759.488.532.333 | 1,06E+05 | 'MYADM' | -102.877.637.642.018 | 4,93E+07 |
| 'GTPBP2' | -382.071.530.021.864 | 1,46E-265 | 'AKAP5' | -205.585.323.473.352 | 8,25E+08 |
| 'ZNF24' | -156.603.277.218.631 | 1,12E+09 | 'PDXDC1' | -120.674.843.239.081 | 9,32E-19 |
| 'AFF1' | -19.236.966.326.868 | 3,77E-04 | 'B3GNT3' | -239.530.128.121.758 | 1,24E+04 |
| 'PPPICA' | -163.713.646.922.993 | 3,34E-03 | 'BBS10' | -171.149.490.665.009 | 1,50E+08 |
| 'HCFC1' | -181.479.746.390.093 | 1,57E-14 | 'SOCS4' | -218.950.747.143.065 | 4,22E-43 |
| 'SMPDL3A' | -337.345.839.552.744 | 1,77E+06 | 'ZADH2' | -10.163.018.123.291 | 1,81E+07 |
| 'RAD9A' | -176.220.288.566.523 | 4,08E+08 | 'MED14' | -249.495.233.498.856 | 5,57E-163 |
| 'WASHC2C' | -244.773.064.537.253 | 6,31E-27 | 'FGD6' | -215.854.593.931.182 | 2,12E-14 |
| 'SLFN11' | -233.667.732.946.192 | 4,14E-36 | 'TIGD2' | -152.083.216.330.144 | 1,95E+07 |
| 'TMCC1' | -172.680.572.794.598 | 1,35E+09 | 'ZNF609' | -177.109.427.170.488 | 5,90E-28 |
| 'RAB43' | -248.746.779.968.653 | 1,49E-07 | 'PAK2' | -185.008.263.055.693 | 6,16E-158 |
| 'CES2' | -163.818.743.968.803 | 8,67E+09 | 'MCFD2' | -140.504.439.022.583 | 2,50E-45 |
| 'ZNF621' | -201.754.820.121.085 | 1,19E+06 | 'MIG1' | -219.101.460.682.417 | 6,69E-13 |
| 'DHCR7' | -138.892.736.472.741 | 1,57E+08 | 'NRIP1' | -240.808.473.863.708 | 8,94E-37 |
| 'NBEA' | -215.200.309.344.505 | 2,37E+08 | 'SKIDA1' | -123.653.660.365.672 | 6,43E+09 |
| 'RNASEH2C' | -163.868.607.658.572 | 1,40E+09 | 'PCGF5' | -170.603.373.461.432 | 5,27E-13 |
| 'OXSRI' | -172.587.176.428.262 | 3,34E-07 | 'YOD1' | -26.708.858.355.228 | 1,67E-130 |
| 'PHF8' | -206.293.125.572.646 | 6,39E+01 | 'TMEM64' | -172.165.117.268.954 | 1,17E-10 |
| 'SH3RF3' | -260.022.925.737.447 | 1,03E+05 | 'SLC36A4' | -133.525.842.529.985 | 5,67E+01 |
| 'TADA2B' | -196.866.679.319.521 | 1,46E+06 | 'ZDHHC20' | -270.791.871.384.789 | 4,86E-80 |
| 'RELA' | -219.905.377.993.197 | 2,41E-25 | 'ARSI' | -158.496.250.072.116 | 7,16E+01 |
| 'HECTD4' | -208.396.231.114.433 | 2,25E-08 | 'ZNF792' | -237.196.877.738.696 | 6,96E+06 |
| 'RAPH1' | -209.850.939.213.407 | 4,04E-19 | 'OXTR' | -30.163.018.123.291 | 6,47E+04 |
| 'PARP14' | -361.297.687.689.075 | 5,18E-34 | 'CMTR2' | -204.544.297.076.117 | 4,36E-18 |
| 'CKS1B' | -137.709.420.538.217 | 4,61E+09 | 'FAM83H' | -120.731.095.738.242 | 1,19E-52 |
| 'ABLIM3' | -272.012.208.400.279 | 1,39E-02 | 'PITPNB' | -10.461.142.758.051 | 1,00E-10 |
| 'VANGL1' | -154.617.350.620.651 | 2,17E+08 | 'LRRC57' | -139.680.028.256.196 | 3,40E+05 |
| 'GLRX' | -267.070.988.987.771 | 3,50E-55 | 'F2R' | -196.499.355.017.209 | 6,01E-03 |
| 'GOLGB1' | -215.290.902.442.671 | 1,80E-43 | 'DHTKD1' | -139.689.015.256.858 | 2,47E+07 |
| 'C11orf86' | -199.113.276.224.578 | 7,86E+00 | 'C4orf50' | -165.634.713.395.792 | 1,01E+08 |
| 'TNKS' | -16.312.776.936.337 | 3,13E+09 | 'DDX60L' | -216.992.500.144.231 | 4,34E+04 |
| 'PPP1R3B' | -262.956.780.284.232 | 1,43E-03 | 'ZNF678' | -238.994.651.831.601 | 4,64E+01 |
| 'OLRI' | -175.106.579.121.106 | 2,75E+08 | 'SETD2' | -16.211.710.335.531 | 4,57E-65 |
| 'DAG1' | -157.022.846.585.566 | 9,90E-03 | 'GPR135' | -186.249.647.625.006 | 5,02E+09 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'EHBPI1' | -155.110.780.304.579 | 1,89E-01 | 'TNFSF15' | -283.650.126.771.712 | 9,99E-12 |
| 'RNF26' | -165.311.722.676.608 | 9,39E+05 | 'PLAG1' | -268.589.140.957.194 | 3,75E-15 |
| 'ZNF417' | -270.710.961.000.695 | 2,75E+07 | 'YIPF6' | -13.490.885.526.888 | 6,59E-14 |
| 'PTPRM' | -221.608.115.835.834 | 5,81E-46 | 'ZBTB20' | -298.337.368.141.259 | 1,11E-91 |
| 'PEAK1' | -244.585.509.126.863 | 1,11E-15 | 'MACIR' | -1.344.898.617.537 | 1,51E-06 |
| 'GMPPB' | -345.550.279.278.619 | 2,98E-114 | 'RFX7' | -233.298.328.339.636 | 7,35E-27 |
| 'CSPG4' | -438.202.711.495.169 | 5,31E-126 | 'ZNF101' | -109.741.250.165.794 | 6,69E+08 |
| 'SNX33' | -403.521.469.258.406 | 4,32E-113 | 'C5orf24' | -10.174.544.152.069 | 5,69E+08 |
| 'CHD2' | -202.434.843.162.225 | 1,26E-27 | 'ADO' | -121.728.553.090.336 | 6,11E+01 |
| 'PC' | -284.724.373.763.109 | 1,12E-148 | 'GINS3' | -12.877.220.377.266 | 1,22E-11 |
| 'NMNAT1' | -202.974.734.339.405 | 2,58E+08 | 'RTKN2' | -155.458.885.167.764 | 1,25E+04 |
| 'BCLAF3' | -253.119.124.428.018 | 2,82E+04 | 'CHST15' | -17.927.081.460.932 | 5,72E-03 |
| 'PSMD1' | -18.789.624.987.615 | 8,84E-15 | 'GET1' | -100.862.077.400.967 | 3,37E+07 |
| 'HEG1' | -225.752.064.474.005 | 6,89E-39 | 'TNRC18' | -111.929.892.837.234 | 6,26E-18 |
| 'STAT5B' | -172.353.412.797.059 | 1,79E-04 | 'ZNF708' | -268.650.052.718.322 | 8,75E+03 |
| 'JUP' | -249.113.694.092.113 | 0.0 | 'ERCC6L2' | -144.745.897.697.122 | 6,34E+00 |
| 'RNF213' | -164.914.039.298.359 | 1,15E-12 | 'CREB3L2' | -191.488.338.636.205 | 8,40E-82 |
| 'ZNF791' | -240.417.650.664.708 | 5,09E-06 | 'ATP6AP2' | -127.836.605.958.978 | 9,04E-36 |
| 'PHC3' | -158.496.250.072.116 | 2,44E+08 | 'BACE2' | -12.812.257.579.442 | 1,70E-22 |
| 'CEP19' | -327.301.849.440.642 | 3,35E+05 | 'SYNM' | -102.877.370.067.723 | 3,92E-06 |
| 'LEMD3' | -1.715.302.050.149 | 2,39E+08 | 'FIGN' | -155.124.188.287.716 | 4,71E+03 |
| 'TLR6' | -242.099.882.512.466 | 6,47E+05 | 'APIS2' | -111.617.942.967.079 | 1,28E+04 |
| 'CYB561D1' | -296.152.585.218.536 | 1,54E+06 | 'CLN8' | -112.649.506.109.781 | 6,99E+09 |
| 'PIGG' | -271.287.997.564.189 | 1,07E-28 | 'TRAPPC6B' | -145.066.140.900.957 | 2,27E-02 |
| 'PRPF8' | -208.201.657.942.176 | 6,04E-138 | 'NPLOC4' | -119.259.240.849.965 | 3,15E-53 |
| 'ADCY6' | -30.434.502.560.334 | 7,58E-50 | 'EXOC7' | -108.633.361.036.408 | 1,82E-09 |
| 'PITPNA' | -152.379.170.285.914 | 1,21E+08 | 'CEP97' | -2.361.456.459.074 | 4,41E-28 |
| 'DDX23' | -153.096.349.033.671 | 1,24E+05 | 'LIMK2' | -106.082.519.269.604 | 3,09E+07 |
| 'ZBTB4' | -243.239.978.933.236 | 2,21E-20 | 'RWDD4' | -10.036.203.156.787 | 5,55E+09 |
| 'PHLDA3' | -159.510.451.114.177 | 7,43E+07 | 'CSF1R' | -34.262.647.547.021 | 1,66E+08 |
| 'RALGAPA1' | -178.510.211.521.048 | 1,82E+06 | 'TRAK1' | -120.657.742.411.379 | 1,77E-03 |
| 'LIG4' | -181.221.521.314.814 | 1,22E+09 | 'TTC3' | -236.608.114.230.259 | 4,10E-147 |
| 'ATP2A2' | -163.756.799.737.674 | 3,07E-33 | 'PAPPA' | -170.165.872.543.025 | 2,34E+01 |
| 'RPL4' | -145.909.091.842.533 | 2,59E-42 | 'ACBD3' | -146.704.829.785.539 | 3,16E-19 |
| 'BBS1' | -311.710.830.299.886 | 7,03E-04 | 'SRPRA' | -101.062.111.575.657 | 5,39E-28 |
| 'DENND4A' | -200.348.056.873.496 | 1,83E+02 | 'SPATA13' | -148.624.444.977.126 | 7,93E+02 |
| 'IL20RB' | -424.623.916.329.082 | 1,59E-08 | 'GJC1' | -160.266.450.245.462 | 6,91E-10 |
| 'AKIRIN1' | -168.058.938.432.211 | 3,50E+02 | 'ZNF320' | -168.192.423.060.824 | 2,49E-09 |
| 'SLCO2A1' | -223.099.015.262.804 | 6,19E-14 | 'LYSMD4' | -111.864.449.649.862 | 3,04E+06 |
| 'SH3PXD2B' | -28.073.549.220.576 | 8,50E-06 | 'CEP57L1' | -125.815.218.445.405 | 4,40E+06 |
| 'RESF1' | -214.644.356.810.315 | 7,02E+02 | 'PTTG1IP' | -106.632.579.481.105 | 1,29E-23 |
| 'SRP72' | -146.154.318.905.995 | 1,91E+07 | 'DAZAP2' | -103.520.423.406.602 | 2,32E-65 |
| 'FZD4' | -245.567.948.377.619 | 3,83E+07 | 'BCOR' | -147.666.288.537.427 | 1,87E-20 |
| 'RAB1B' | -140.491.745.955.839 | 4,54E+09 | 'KIAA2026' | -20.036.022.366.802 | 2,93E-10 |
| 'PTDSS2' | -208.746.284.125.034 | 2,66E+02 | 'ASB7' | -1.095.805.586.751 | 4,64E+04 |
| 'SEZ6L2' | -319.985.750.751.914 | 1,87E-22 | 'EP400' | -16.252.460.961.865 | 1,83E-64 |
| 'DHX36' | -200.940.550.623.445 | 9,90E-09 | 'PRR14L' | -210.407.245.414.769 | 3,30E-56 |
| 'KLC2' | -154.086.991.653.799 | 2,10E+08 | 'SETD3' | -100.095.637.725.802 | 9,73E-02 |
| 'CTBP2' | -186.339.271.002.708 | 1,30E-07 | 'RFLNB' | -123.536.665.637.856 | 4,37E-17 |
| 'ATR' | -201.611.966.536.328 | 5,67E+01 | 'CMTM4' | -185.371.055.774.934 | 3,50E-12 |
| 'VCP1P1' | -192.190.763.124.924 | 1,56E+04 | 'TBK1' | -130.402.207.551.451 | 1,71E-11 |
| 'TRAF6' | -192.367.904.002.484 | 8,35E+06 | 'RBM12B' | -171.620.703.399.941 | 3,83E-18 |
| 'ZNF654' | -223.029.761.942.179 | 9,36E+04 | 'LIN9' | -104.643.557.299.028 | 4,47E+08 |
| 'TVP23C' | -255.276.620.135.899 | 1,06E+06 | 'BTBD9' | -159.537.911.666.649 | 4,76E+08 |
| 'PACSL1' | -204.904.442.549.304 | 3,15E-26 | 'GPR39' | -190.689.059.560.852 | 3,81E+08 |
| 'SH3BP5L' | -213.557.349.665.154 | 2,04E-02 | 'KIRREL1' | -173.614.564.811.351 | 4,25E-61 |
| 'PSMD2' | -225.258.827.615.903 | 5,94E-176 | 'PRKX' | -157.556.380.271.891 | 4,15E-03 |
| 'DDIT3' | -178.787.986.617.057 | 5,35E-14 | 'DENND5A' | -146.443.519.026.854 | 8,08E-38 |
| 'PCCA' | -228.824.496.863.107 | 1,38E+07 | 'EIF3C' | -104.680.812.385.147 | 4,92E-80 |
| 'DCTN2' | -195.664.363.080.562 | 4,28E-26 | 'KCNJ12' | -132.572.063.614.128 | 1,38E-09 |
| 'CTDSP2' | -164.944.030.804.643 | 4,38E+00 | 'ZDHHC23' | -183.906.378.178.494 | 6,35E+07 |
| 'CKAP5' | -201.861.567.816.735 | 3,60E-39 | 'MAML2' | -173.335.434.061.383 | 8,62E+03 |
| 'ARHGAP1' | -187.543.316.408.692 | 3,21E+01 | 'COPB2' | -145.774.049.777.681 | 1,89E-110 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'ATG13' | -304.718.576.507.628 | 2,87E-206 | 'KNTC1' | -103.403.632.399.942 | 1,77E+07 |
| 'GOLGA8A' | -254.261.600.361.442 | 1,50E-69 | 'PROS1' | -214.933.794.104.553 | 1,40E-31 |
| 'PHYKPL' | -207.400.058.144.378 | 1,99E+09 | 'ZFP1' | -14.793.007.243.734 | 5,53E+05 |
| 'LPL' | -161.498.845.527.979 | 1,43E+05 | 'LPAR5' | -205.246.741.989.414 | 8,13E+06 |
| 'CCDC14' | -219.340.579.245.561 | 1,43E-09 | 'XPOT' | -179.319.730.724.994 | 3,40E-278 |
| 'MCTP1' | -192.671.557.396.477 | 1,49E+08 | 'MED12' | -147.037.556.104.677 | 5,10E-35 |
| 'POLD4' | -214.003.937.931.967 | 5,13E+02 | 'SEPTIN9' | -100.028.130.935.858 | 1,46E-36 |
| 'CLCF1' | -197.615.325.804.563 | 1,17E+08 | 'AMER1' | -144.745.897.697.122 | 3,37E+08 |
| 'PAAF1' | -197.251.926.357.789 | 3,88E+08 | 'ZBTB40' | -153.783.341.364.146 | 8,25E-21 |
| 'RAB6A' | -187.999.711.548.696 | 5,83E-14 | 'ATL3' | -155.350.506.919.956 | 3,58E-71 |
| 'ERCC4' | -205.326.515.010.019 | 2,30E+07 | 'UBE2G2' | -110.863.167.650.553 | 1,54E+02 |
| 'TOM1L2' | -233.649.038.909.025 | 2,17E-06 | 'OSBP2' | -135.641.062.473.303 | 4,92E-106 |
| 'MLXIP' | -16.962.318.030.545 | 1,09E+03 | 'ZBTB7C' | -2.0 | 4,28E+08 |
| 'ETV4' | -18.630.190.971.726 | 6,06E+04 | 'RBM33' | -156.893.239.090.221 | 1,20E-06 |
| 'A2M' | -384.663.007.079.104 | 1,30E-39 | 'RBM43' | -190.046.432.644.909 | 6,54E+08 |
| 'UBE2O' | -242.514.595.275.313 | 3,73E-27 | 'BRI3BP' | -14.262.647.547.021 | 1,33E-14 |
| 'ORAI3' | -384.688.328.624.424 | 2,26E-08 | 'AP3M1' | -165.318.983.953.586 | 7,82E-52 |
| 'UNC119B' | -209.798.979.069.109 | 1,23E-08 | 'CA13' | -173.230.421.679.634 | 1,78E+09 |
| 'TUBB6' | -194.607.291.635.075 | 1,70E-17 | 'SEMA4B' | -133.635.765.341.903 | 6,51E-20 |
| 'LYSMD3' | -188.208.900.380.374 | 3,61E-01 | 'FLRT2' | -237.125.580.725.093 | 1,24E-05 |
| 'NUPR1' | -321.235.066.781.168 | 1,30E-125 | 'MANEAL' | -114.937.762.403.823 | 2,26E+04 |
| 'IP6K1' | -229.975.130.404.269 | 3,26E-39 | 'NOMO2' | -128.326.197.974.132 | 1,67E-64 |
| 'TMEM39A' | -279.048.110.349.321 | 1,03E-40 | 'ZNF445' | -237.710.021.432.894 | 4,23E-35 |
| 'SPHK1' | -164.563.986.406.855 | 1,87E+06 | 'ZBTB37' | -220.163.386.116.965 | 7,14E-03 |
| 'BNIP3' | -222.022.891.924.508 | 2,98E-34 | 'ARL15' | -152.356.195.605.701 | 2,94E+07 |
| 'RTTN' | -260.834.542.815.911 | 8,50E+01 | 'ATP6V0A2' | -161.244.323.714.326 | 1,22E-04 |
| 'RNPEP' | -203.456.707.957.434 | 1,42E-17 | 'TARS3' | -111.864.449.649.862 | 2,11E+08 |
| 'KCMF1' | -148.267.040.763.025 | 1,09E+08 | 'METTL7A' | -150.695.998.871.988 | 7,20E+06 |
| 'SPRYD4' | -198.445.914.910.422 | 2,64E+09 | 'GPRIN3' | -276.716.583.194.191 | 1,40E-02 |
| 'SYNE3' | -252.509.104.474.376 | 3,47E+05 | 'ROR1' | -206.030.051.026.781 | 1,76E+05 |
| 'SLCO3A1' | -180.427.552.912.563 | 7,76E-11 | 'FAAP100' | -102.663.512.650.347 | 1,60E+05 |
| 'WDR25' | -208.746.284.125.034 | 1,61E+08 | 'BRCC3' | -140.168.794.561.982 | 1,76E-14 |
| 'PHLDB3' | -194.485.844.580.754 | 2,73E+08 | 'AHNAK2' | -264.037.832.765.519 | 9,98E-285 |
| 'PRR15' | -203.952.836.418.664 | 3,49E+08 | 'OLFML2A' | -219.849.415.363.908 | 1,55E-18 |
| 'MYO1D' | -275.769.703.575.029 | 1,74E-09 | 'SP1' | -215.008.263.431.564 | 1,92E-144 |
| 'FOXL1' | -235.755.200.461.808 | 4,17E-08 | 'PCGF3' | -131.458.611.954.619 | 5,25E+02 |
| 'VSI10' | -168.136.698.467.422 | 1,14E+08 | 'PBX1' | -1.303.942.349.414 | 2,56E-05 |
| 'PNMA1' | -167.957.811.200.869 | 5,53E+06 | 'BRWD1' | -245.588.255.155.623 | 1,28E-20 |
| 'ANKLE2' | -199.768.018.113.565 | 7,80E-37 | 'ANKFY1' | -202.990.648.464.852 | 1,52E-76 |
| 'NFATC2IP' | -224.362.309.938.757 | 2,09E-05 | 'YTHDF3' | -148.750.016.171.758 | 1,34E-50 |
| 'FIBIN' | -120.701.209.444.768 | 5,98E+07 | 'IFIT1' | -129.015.574.883.288 | 2,64E+08 |
| 'SEC24C' | -29.331.303.632.675 | 2,22E-230 | 'CXorf38' | -105.800.560.343.557 | 7,78E+08 |
| 'SMCR8' | -324.932.434.593.052 | 4,15E-84 | 'THNSL1' | -135.526.527.876.147 | 8,05E+08 |
| 'FBXO46' | -201.282.404.035.758 | 1,04E+08 | 'LAMP1' | -107.475.875.620.488 | 1,10E-70 |
| 'ZDHC13' | -191.602.160.736.065 | 2,96E+09 | 'POMK' | -305.763.862.586.794 | 5,65E-117 |
| 'SLC38A9' | -339.660.478.118.186 | 9,60E-10 | 'PTCHI' | -114.974.711.950.468 | 2,15E+09 |
| 'PHETA2' | -192.027.280.752.927 | 8,93E+08 | 'BICD2' | -136.174.525.800.218 | 1,46E-17 |
| 'ANO6' | -214.826.533.485.799 | 3,30E-51 | 'RASA3' | -155.374.377.011.044 | 6,66E+04 |
| 'ZBTB34' | -192.104.865.860.518 | 1,03E+05 | 'LRCH3' | -135.859.680.493.476 | 5,92E-06 |
| 'ULK1' | -306.240.324.084.632 | 6,88E-186 | 'ZNF566' | -108.746.284.125.034 | 3,32E+09 |
| 'RPS6KA3' | -171.380.787.317.895 | 4,99E+01 | 'ZNF529' | -143.962.313.755.712 | 3,51E+07 |
| 'CHD9' | -170.112.039.521.948 | 6,41E+06 | 'AIDA' | -149.085.893.409.379 | 6,55E-62 |
| 'MAN1B1' | -18.239.696.359.085 | 6,85E-05 | 'ZBTB6' | -136.029.453.468.441 | 6,50E+05 |
| 'TOP3A' | -222.032.995.487.956 | 1,60E-15 | 'BCL9L' | -115.680.407.970.887 | 1,36E-33 |
| 'CASKIN2' | -215.527.822.547.791 | 3,37E+08 | 'ZNF749' | -156.634.682.255.381 | 4,91E+05 |
| 'ZBTB38' | -17.230.816.400.302 | 3,66E-15 | 'MRTFB' | -240.006.265.531.131 | 2,17E-33 |
| 'MAGEF1' | -180.480.823.994.726 | 7,20E+08 | 'PPP1CC' | -10.405.848.152.302 | 7,34E-34 |
| 'SAMD9L' | -258.496.250.072.116 | 6,20E+09 | 'BACE1' | -120.580.953.714.084 | 4,49E+08 |
| 'MIEF2' | -224.792.751.344.359 | 3,23E+08 | 'RXRA' | -148.085.862.215.524 | 8,92E-48 |
| 'NR2C2' | -174.874.276.194.256 | 6,58E+04 | 'KPNA4' | -11.906.532.302.687 | 6,42E-21 |
| 'CAVIN1' | -153.625.930.914.547 | 5,64E-19 | 'ZNF197' | -113.982.296.965.289 | 9,42E+09 |
| 'ARIH2' | -140.029.091.390.966 | 8,59E+09 | 'INSIG1' | -13.620.055.342.627 | 1,04E-20 |
| 'ZBTB33' | -152.242.103.465.244 | 2,22E+08 | 'SEPTIN10' | -146.895.020.412.892 | 2,37E-54 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'C1orf32' | -218.186.089.156.297 | 6,32E+01 | 'SMYD4' | -132.041.662.796.976 | 7,65E+02 |
| 'HASPIN' | -18.012.201.358.855 | 1,50E+08 | 'GPATCH8' | -151.128.226.901.576 | 1,11E-22 |
| 'CSTF2T' | -190.635.317.893.593 | 7,75E+04 | 'UBE2H' | -133.612.830.475.996 | 1,29E-35 |
| 'GBA' | -255.107.895.546.925 | 1,04E-62 | 'KIF24' | -157.524.734.588.794 | 1,40E+00 |
| 'ACAD9' | -153.637.176.310.832 | 1,83E+07 | 'ZFP91' | -169.912.110.453.966 | 7,10E-99 |
| 'ILI7RA' | -24.508.898.823.715 | 1,74E+02 | 'SPIN4' | -128.010.791.919.274 | 1,42E+08 |
| 'PNPLA2' | -167.197.047.705.589 | 1,07E+07 | 'TPCN1' | -109.400.188.511.335 | 3,70E-01 |
| 'CD163L1' | -385.798.099.512.757 | 1,78E+04 | 'ERCC6L' | -115.906.648.596.762 | 9,26E+07 |
| 'THAP5' | -186.311.819.357.961 | 5,00E+05 | 'ZDHHC17' | -136.257.007.938.471 | 6,66E+04 |
| 'CD151' | -167.680.730.747.939 | 1,80E-10 | 'PPARA' | -254.869.895.673.438 | 3,65E-09 |
| 'NECTIN3' | -176.064.217.688.928 | 3,08E+09 | 'TEAD1' | -24.502.583.065.191 | 0.0 |
| 'TMEM94' | -161.977.727.131.632 | 5,84E+09 | 'ENTPD5' | -136.163.780.468.933 | 1,80E+08 |
| 'FLII' | -189.957.839.018.865 | 7,78E-35 | 'MITF' | -20.016.021.045.965 | 5,11E-39 |
| 'ZNF518A' | -180.845.663.653.718 | 9,37E+06 | 'SHTN1' | -180.246.276.734.983 | 1,57E-21 |
| 'ZNF619' | -271.271.804.791.953 | 7,05E+08 | 'SESTD1' | -16.083.942.577.623 | 7,52E-18 |
| 'BET1L' | -198.674.390.329.773 | 3,44E+03 | 'FNBP1' | -107.133.878.172.026 | 8,98E-03 |
| 'RIC8A' | -16.285.188.667.079 | 9,88E+05 | 'DYNC2HI' | -174.618.412.419.558 | 1,87E-21 |
| 'ASB8' | -176.094.017.228.573 | 1,18E+08 | 'TAF9B' | -162.054.248.009.025 | 1,29E-15 |
| 'ALS2CL' | -187.769.590.307.006 | 3,48E+03 | 'PCDHB13' | -198.355.885.293.847 | 1,01E+09 |
| 'PDE4DIP' | -198.935.275.580.049 | 1,65E+07 | 'COL4A1' | -187.794.327.721.172 | 6,13E-107 |
| 'ZNF114' | -387.446.911.791.614 | 1,90E+08 | 'USP7' | -18.166.689.001.006 | 6,35E-189 |
| 'SH2B1' | -208.009.359.121.325 | 4,61E+05 | 'TET3' | -229.946.353.136.154 | 4,58E-73 |
| 'PLEC' | -146.621.238.703.256 | 1,06E-15 | 'B3GLCT' | -221.501.289.097.085 | 3,97E-03 |
| 'ZNF543' | -257.051.995.567.242 | 3,28E+09 | 'THSD4' | -171.187.461.320.338 | 4,93E-08 |
| 'SLITRK1' | -285.798.099.512.757 | 4,92E+09 | 'TCEA1' | -151.457.317.282.976 | 8,12E-105 |
| 'WDR6' | -307.144.962.335.883 | 1,52E-185 | 'NHEJ1' | -145.933.072.734.449 | 2,60E+07 |
| 'GEN1' | -231.149.264.222.105 | 8,17E-03 | 'SECISBP2' | -112.212.829.786.302 | 8,40E+04 |
| 'ZFAND2A' | -161.639.500.855.781 | 8,19E+09 | 'FANCM' | -145.692.331.019.747 | 1,40E+01 |
| 'PLEKHM3' | -227.633.122.844.725 | 1,49E+08 | 'ZFP69B' | -144.930.740.136.359 | 4,11E+09 |
| 'ZNF223' | -282.355.604.729.165 | 3,52E+08 | 'UBQLN2' | -14.866.791.666.941 | 4,02E-15 |
| 'DNAJC22' | -245.317.262.816.561 | 1,25E+08 | 'NWD1' | -156.768.450.928.932 | 7,01E+07 |
| 'GLDC' | -111.674.181.458.317 | 6,98E+08 | 'WNT7B' | -116.341.522.123.884 | 7,35E-08 |
| 'GRINA' | -179.141.337.818.858 | 3,48E+03 | 'COL4A5' | -170.360.699.721.978 | 2,67E+01 |
| 'FAM219B' | -20.703.893.278.914 | 3,74E+00 | 'NHS' | -24.447.848.426.729 | 5,52E+08 |
| 'ZHX2' | -259.585.081.686.389 | 5,79E+00 | 'NCR3LG1' | -226.889.811.111.755 | 1,74E-31 |
| 'MPI' | -19.079.956.856.977 | 1,24E+07 | 'ZNF559' | -122.853.155.843.385 | 6,10E+08 |
| 'TMEM139' | -206.244.057.477.591 | 7,45E+04 | 'FOCAD' | -172.204.424.547.645 | 1,13E-28 |
| 'ZNF852' | -335.049.724.708.413 | 3,48E+08 | 'CHM' | -193.073.733.756.289 | 6,91E-21 |
| 'CYBC1' | -216.566.297.458.815 | 5,48E+02 | 'BLOC1S5' | -147.107.153.419.317 | 2,15E+05 |
| 'GAK' | -202.531.108.852.919 | 1,42E-02 | 'NBR1' | -169.904.603.420.638 | 4,17E-51 |
| 'CTC1' | -256.217.718.080.485 | 4,44E-10 | 'RALGAPA2' | -21.594.782.140.072 | 6,45E-10 |
| 'FBXO34' | -175.002.174.699.165 | 1,86E+07 | 'RTL6' | -146.708.113.306.386 | 1,11E-42 |
| 'TRIML2' | -172.342.654.051.249 | 7,91E+08 | 'DPYD' | -16.724.253.419.715 | 4,16E+09 |
| 'TMTC2' | -199.468.620.010.353 | 2,67E+08 | 'PTAR1' | -223.663.434.391.223 | 4,97E-23 |
| 'SAMD4B' | -190.131.572.514.059 | 1,57E-10 | 'ZDHHC9' | -10.480.326.964.218 | 4,20E-05 |
| 'EDC3' | -181.766.276.229.767 | 1,19E+04 | 'ZBED6CL' | -132.592.984.465.384 | 1,03E+01 |
| 'ZNF664' | -156.625.024.045.899 | 3,48E-02 | 'ZNF548' | -120.335.922.917.385 | 1,93E+09 |
| 'CALR' | -205.083.521.671.472 | 0.0 | 'MTF1' | -109.694.555.608.521 | 2,28E+07 |
| 'FAM156B' | -339.181.081.637.376 | 1,56E-05 | 'NHLRC3' | -131.194.400.631.474 | 1,83E+06 |
| 'CLK3' | -172.219.613.483.587 | 1,48E+07 | 'ZDHHC11' | -109.918.867.374.986 | 7,63E+09 |
| 'GPC5' | -254.648.835.290.652 | 6,91E+09 | 'SLX4' | -179.891.808.490.896 | 5,45E-03 |
| 'GEMIN4' | -194.844.179.396.352 | 4,01E-02 | 'MSL1' | -130.060.959.097.556 | 9,51E-34 |
| 'DNHDI1' | -242.146.376.843.828 | 2,92E+03 | 'TRMT2B' | -172.691.192.950.228 | 1,15E-17 |
| 'HTRID' | -19.099.898.342.674 | 4,54E+08 | 'ZNF292' | -266.296.501.272.243 | 1,04E-38 |
| 'GCC1' | -212.021.708.218.739 | 2,36E-03 | 'RNFT1' | -116.258.302.610.114 | 4,96E+06 |
| 'CDC42EP4' | -207.017.529.405.956 | 7,89E-12 | 'LITAF' | -126.448.216.816.391 | 8,27E-46 |
| 'CDH5' | -227.159.641.933.722 | 2,94E+09 | 'ARID2' | -214.161.460.541.894 | 2,06E-49 |
| 'MYADM' | -167.422.983.881.824 | 4,12E+08 | 'SF3B3' | -132.714.782.679.205 | 1,37E-163 |
| 'MROH1' | -162.215.306.002.957 | 9,60E+09 | 'ZNF33A' | -204.629.365.227.393 | 1,20E-15 |
| 'PDXDC1' | -170.339.909.362.164 | 6,21E+01 | 'LIN54' | -14.159.434.302.605 | 2,00E-01 |
| 'B3GNT3' | -345.035.803.501.184 | 5,48E-09 | 'FAM53B' | -122.044.743.802.747 | 2,96E+02 |
| 'SEPHS2' | -18.227.076.902.264 | 3,38E-04 | 'SLC35E2B' | -199.818.642.962.807 | 9,13E-33 |
| 'BBS10' | -265.344.223.860.392 | 6,17E+07 | 'SYCP2' | -182.851.953.205.565 | 5,23E+08 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'EXOC3' | -177.015.877.288.842 | 1,16E-06 | 'ZNF724' | -194.562.423.010.602 | 2,58E+08 |
| 'MED14' | -198.423.268.414.168 | 5,68E-13 | 'FAT4' | -178.798.959.719.067 | 5,20E+01 |
| 'ZNF816' | -20.759.488.532.333 | 7,36E-08 | 'MPHOSPH8' | -119.930.880.822.341 | 1,19E+04 |
| 'PNPLA1' | -605.528.243.550.119 | 3,94E+05 | 'GREB1' | -229.123.129.766.445 | 7,18E+06 |
| 'FZD2' | -214.886.338.591.448 | 2,84E+09 | 'ZNF766' | -141.362.792.902.417 | 2,94E+04 |
| 'ZNF609' | -276.099.286.481.266 | 4,93E-26 | 'FAM217B' | -191.897.899.087.845 | 1,83E-26 |
| 'MCFD2' | -191.374.426.664.958 | 1,04E-40 | 'LCOR' | -274.172.136.267.632 | 1,83E-56 |
| 'HARB11' | -294.251.450.533.924 | 3,75E+07 | 'ZNF107' | -174.866.092.779.858 | 8,71E+00 |
| 'ARHGAP45' | -176.733.924.320.973 | 7,04E+07 | 'LARS1' | -148.844.415.794.969 | 1,40E-209 |
| 'ZNF594' | -285.561.009.066.482 | 3,86E+06 | 'POM121' | -113.245.433.067.237 | 5,39E-33 |
| 'YOD1' | -219.197.996.565.322 | 4,78E-20 | 'ZBTB44' | -163.966.839.281.129 | 1,12E-52 |
| 'MAP3K15' | -297.727.992.349.992 | 3,78E+08 | 'TRRAP' | -169.773.043.088.311 | 3,46E-78 |
| 'SSR4' | -139.804.165.343.704 | 1,58E+08 | 'SRGAP2B' | -114.287.732.209.109 | 1,02E+01 |
| 'ZNF792' | -311.150.831.521.699 | 8,28E+06 | 'FUT4' | -112.458.763.586.465 | 8,84E+08 |
| 'CUEDC1' | -198.550.043.030.488 | 3,49E+07 | 'PTPN1' | -138.271.977.900.612 | 1,87E-18 |
| 'CMTR2' | -208.975.465.275.833 | 5,14E+01 | 'ZNF765' | -170.481.071.132.337 | 5,99E+01 |
| 'FAM83H' | -200.619.626.596.391 | 1,11E-32 | 'PIK3R4' | -217.748.296.171.858 | 7,06E-70 |
| 'BBS12' | -26.667.565.918.848 | 4,86E+08 | 'ZNF605' | -151.048.428.476.188 | 7,85E+08 |
| 'NQO1' | -163.127.467.270.987 | 7,23E-45 | 'NCOR2' | -114.141.326.880.102 | 5,97E-31 |
| 'AEN' | -159.991.284.218.713 | 5,95E+06 | 'PRPF40A' | -135.448.895.667.152 | 2,51E-33 |
| 'FKRP' | -255.081.427.830.931 | 6,06E+01 | 'GDAP2' | -138.994.651.831.601 | 8,52E+00 |
| 'RPH3AL' | -196.219.796.728.762 | 2,42E+08 | 'SLC6A9' | -139.558.513.661.267 | 2,92E-27 |
| 'METTL23' | -216.959.657.771.738 | 1,67E+00 | 'AFAP1' | -137.982.825.126.287 | 2,52E-31 |
| 'SLC26A11' | -188.957.601.030.635 | 1,90E+09 | 'MYO18A' | -13.439.527.105.852 | 5,45E-18 |
| 'EHMT1' | -151.400.655.828.786 | 1,01E+08 | 'MME' | -160.392.065.842.504 | 6,46E-15 |
| 'F2R' | -190.587.782.263.545 | 1,13E+09 | 'SULF2' | -152.606.881.166.759 | 1,01E+09 |
| 'DHTKD1' | -249.541.091.574.286 | 1,11E+00 | 'XRCC2' | -109.310.940.439.148 | 2,17E+08 |
| 'C4orf50' | -331.780.020.926.469 | 1,43E-09 | 'MYO6' | -228.540.221.886.225 | 7,99E-31 |
| 'ZNF746' | -203.589.665.669.077 | 3,90E+04 | 'MRTFA' | -117.623.390.299.324 | 5,92E-03 |
| 'TLCDS5' | -189.581.114.972.803 | 6,87E+08 | 'TCF4' | -171.010.425.399.864 | 3,30E+01 |
| 'DDX60L' | -23.037.807.481.771 | 2,82E+07 | 'HRH1' | -148.320.900.192.042 | 5,92E+07 |
| 'TMEM45A' | -382.200.169.802.201 | 1,43E-101 | 'ZNF136' | -127.517.983.569.588 | 1,79E+08 |
| 'SGSH' | -284.887.419.149.587 | 9,66E-34 | 'TECPR2' | -136.197.625.552.743 | 1,42E+05 |
| 'TNFSF15' | -40.173.472.435.639 | 2,36E-31 | 'ER12' | -189.429.055.882.889 | 6,30E+04 |
| 'ZNF875' | -167.309.341.099.982 | 9,87E+08 | 'ZNF33B' | -148.842.515.531.746 | 6,56E+04 |
| 'PLAG1' | -211.864.449.649.862 | 4,45E+07 | 'ZNF431' | -149.957.100.949.051 | 7,83E+00 |
| 'YIPF6' | -187.016.256.235.742 | 7,33E-06 | 'NFI' | -278.232.440.432.683 | 5,12E-191 |
| 'ZBTB20' | -187.044.859.964.046 | 5,28E-01 | 'GM2A' | -111.547.721.741.994 | 9,54E+08 |
| 'COPG1' | -271.688.086.520.262 | 7,92E-181 | 'MAML3' | -121.588.645.747.704 | 2,26E+08 |
| 'SLC35C1' | -21.743.709.064.735 | 2,74E+01 | 'STRN3' | -152.276.773.911.381 | 4,95E-07 |
| 'RNF41' | -225.481.389.902.883 | 4,21E-13 | 'ILRUN' | -100.875.601.539.182 | 9,04E-12 |
| 'CLDN7' | -297.718.645.140.549 | 5,35E-05 | 'PPTC7' | -195.533.095.066.627 | 1,20E-39 |
| 'ADO' | -174.983.781.188.069 | 3,23E+07 | 'NHLRC2' | -134.577.483.684.173 | 7,39E+07 |
| 'PRKAG1' | -160.762.150.567.043 | 4,24E+07 | 'LAMB3' | -164.248.757.712.166 | 3,24E-123 |
| 'CHST15' | -205.943.291.351.916 | 4,81E+04 | 'ARHGEF12' | -222.260.335.708.372 | 0.0 |
| 'IDH2' | -332.992.088.564.089 | 1,05E+02 | 'FLNA' | -173.961.863.457.481 | 0.0 |
| 'TNRC18' | -241.992.965.398.662 | 1,22E-76 | 'SRGAP1' | -2.0 | 9,86E-38 |
| 'TDRKH' | -504.439.411.935.845 | 2,13E+07 | 'FAM3C' | -100.139.458.207.175 | 3,65E+03 |
| 'IST1' | -200.823.615.009.976 | 1,61E-21 | 'NOP9' | -136.977.756.335.562 | 2,07E-25 |
| 'CREB3L2' | -178.219.856.395.064 | 1,10E-08 | 'SLC39A10' | -214.629.697.509.983 | 1,81E-84 |
| 'SHMT2' | -392.014.989.002.479 | 0.0 | 'FUT11' | -104.466.904.933.373 | 9,47E+09 |
| 'MOB2' | -183.422.152.791.029 | 5,70E+08 | 'ZNF100' | -198.154.309.529.244 | 2,93E+00 |
| 'ATP6AP2' | -241.261.358.458.503 | 3,27E-64 | 'ZNF398' | -134.513.548.604.869 | 3,23E+04 |
| 'BACE2' | -197.708.078.000.579 | 7,77E-15 | 'ZSCAN25' | -135.499.991.649.301 | 1,32E+07 |
| 'SYNM' | -177.076.233.849.454 | 1,51E-09 | 'GMFB' | -220.794.126.503.891 | 1,41E-110 |
| 'APIS2' | -176.823.705.582.249 | 7,09E+06 | 'ZMYM1' | -170.360.699.721.978 | 2,67E-01 |
| 'ZSCAN22' | -210.691.520.391.651 | 2,91E+08 | 'KIAA1671' | -20.958.157.874.138 | 2,62E-110 |
| 'NXPH4' | -339.635.293.601.392 | 3,60E-09 | 'IGF2R' | -229.301.356.332.666 | 8,96E-217 |
| 'TRAPPC6B' | -157.031.572.475.675 | 4,42E+03 | 'DYNC1HI' | -152.092.944.774.668 | 0.0 |
| 'NPLOC4' | -263.050.233.064.935 | 1,97E-157 | 'PGAP1' | -198.674.390.329.773 | 1,45E-05 |
| 'EXOC7' | -252.639.195.984.699 | 1,53E-49 | 'ZNF772' | -259.474.352.151.374 | 9,91E-14 |
| 'XKRX' | -288.264.304.936.184 | 1,24E+08 | 'ACSL5' | -123.371.883.900.924 | 1,83E+07 |
| 'CEP97' | -183.131.816.540.832 | 1,18E+07 | 'LRRC8B' | -200.877.020.962.773 | 1,20E+06 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|-----------|
| 'EPGN' | -271.271.804.791.953 | 2,46E-04 | 'ENTPD4' | -115.423.562.739.034 | 7,67E+05 |
| 'TRAK1' | -14.624.018.256.496 | 9,25E+07 | 'KANK2' | -160.429.076.165.558 | 2,67E-26 |
| 'TSKU' | -219.566.432.224.119 | 1,20E-03 | 'RAD54B' | -115.586.958.418.604 | 9,25E+07 |
| 'ANXA2' | -152.481.851.080.554 | 3,29E-42 | 'BLM' | -110.647.662.812.931 | 8,85E+00 |
| 'PAPPA' | -218.166.383.789.908 | 1,01E+00 | 'DDI2' | -219.068.356.160.911 | 2,52E-38 |
| 'ACBD3' | -20.397.705.286.926 | 4,79E-08 | 'SVIL' | -153.444.722.946.691 | 3,26E-31 |
| 'ALG12' | -234.769.119.095.244 | 6,08E-03 | 'TRIM33' | -183.191.620.714.776 | 1,04E-58 |
| 'C11orf54' | -234.848.970.058.137 | 4,50E-10 | 'ZNF655' | -115.431.541.011.754 | 1,57E-01 |
| 'SRPRA' | -230.812.229.536.233 | 8,03E-114 | 'UAP1L1' | -111.573.114.596.779 | 3,07E+00 |
| 'EWSR1' | -101.699.760.401.474 | 1,88E+08 | 'ZNF860' | -165.207.669.657.969 | 9,08E+06 |
| 'GJC1' | -254.296.841.205.653 | 2,76E-12 | 'HTT' | -208.795.330.361.811 | 6,77E-79 |
| 'CNOT10' | -16.065.493.629.293 | 3,49E+08 | 'SHPK' | -111.236.963.400.862 | 2,95E+08 |
| 'ZNF320' | -22.513.234.233.071 | 9,10E-03 | 'IPP' | -156.884.283.535.788 | 4,26E+08 |
| 'PYCRI' | -206.129.941.007.403 | 3,05E-43 | 'MAP3K5' | -154.432.051.622.381 | 9,63E-05 |
| 'AP2A2' | -204.849.851.769.119 | 3,97E-05 | 'MYO5A' | -239.960.745.870.924 | 8,48E-07 |
| 'LYSMD4' | -301.077.983.875.324 | 1,69E-08 | 'SIP1L1' | -111.883.622.950.985 | 4,14E+07 |
| 'ARHGEF37' | -326.303.440.583.379 | 6,27E+05 | 'PIGN' | -134.159.512.834.344 | 3,03E+01 |
| 'CEP57L1' | -18.341.342.531.732 | 8,50E+08 | 'COL4A6' | -173.696.559.416.621 | 9,66E+04 |
| 'CHST6' | -209.451.759.878.429 | 6,49E+09 | 'ZNF624' | -244.057.259.138.598 | 4,73E+07 |
| 'PTTG1IP' | -254.674.856.364.027 | 1,50E-175 | 'TOPORS' | -160.757.282.567.568 | 1,30E-12 |
| 'SELENOF' | -193.513.456.014.678 | 9,33E-34 | 'ENPP1' | -192.999.027.875.226 | 1,53E-04 |
| 'ZNF623' | -179.678.568.034.742 | 9,44E+08 | 'FAR1' | -19.093.687.440.121 | 5,13E-54 |
| 'BCOR' | -16.929.788.839.889 | 4,62E+05 | 'CPLANE1' | -223.921.258.584.218 | 3,06E-54 |
| 'KIAA2026' | -18.871.466.603.101 | 8,65E+08 | 'ZNF841' | -121.853.494.566.693 | 1,45E+09 |
| 'ASB7' | -224.935.946.893.672 | 1,23E-05 | 'ZNF615' | -137.656.335.146.421 | 9,10E+09 |
| 'EP400' | -190.618.838.335.767 | 4,92E-13 | 'SPTAN1' | -10.153.380.749.948 | 8,54E-113 |
| 'PRR14L' | -16.875.151.520.516 | 2,41E+07 | 'FAM114A1' | -15.784.930.053.916 | 1,09E+00 |
| 'TANGO2' | -193.454.693.851.138 | 1,20E+07 | 'RPE' | -109.390.713.459.753 | 8,09E-03 |
| 'FAM167B' | -341.307.598.294.556 | 1,25E-03 | 'PHF2' | -150.389.089.007.384 | 6,45E+02 |
| 'CMKLR2' | -500.842.862.207.058 | 9,58E-45 | 'PSAP' | -10.552.389.623.569 | 6,25E-125 |
| 'UPP1' | -176.965.421.287.238 | 1,29E+02 | 'MCMBP' | -1.150.731.436.209 | 8,78E-18 |
| 'LHFPL6' | -224.961.389.007.147 | 3,03E+08 | 'ZNF81' | -255.019.708.256.048 | 4,96E-05 |
| 'TMEM50A' | -166.593.776.436.534 | 1,41E-01 | 'ZNF780A' | -139.356.596.897.602 | 1,40E+06 |
| 'TBK1' | -16.692.957.676.284 | 6,71E+07 | 'ZNF181' | -107.756.098.329.365 | 1,37E+09 |
| 'CBX6' | -171.253.955.178.062 | 5,74E+06 | 'SGTB' | -122.426.483.566.922 | 1,68E+04 |
| 'TRAI P' | -187.606.767.214.162 | 1,12E+08 | 'MYO1C' | -15.348.516.958.882 | 1,27E-132 |
| 'CHEK2' | -169.971.419.886.963 | 1,09E+08 | 'KIF13B' | -18.073.549.220.576 | 1,19E+07 |
| 'RBM12B' | -194.821.745.789.745 | 1,05E+04 | 'ERO1A' | -107.324.898.203.064 | 3,70E-24 |
| 'BTBD9' | -310.433.665.981.474 | 1,06E+04 | 'MPZL1' | -113.740.855.024.403 | 1,10E-31 |
| 'KIRREL1' | -204.831.706.781.023 | 3,05E-13 | 'VPS13A' | -296.752.237.648.283 | 4,31E-113 |
| 'IQGAP3' | -262.601.487.701.454 | 7,33E-30 | 'MBP' | -162.916.230.463.169 | 1,46E-04 |
| 'DENND5A' | -171.769.266.387.108 | 2,10E-03 | 'NOL8' | -124.877.094.815.974 | 4,01E-20 |
| 'EIF3C' | -138.127.930.628.899 | 6,71E+08 | 'TRAK4' | -151.881.016.571.623 | 5,16E+02 |
| 'CRELD2' | -198.823.350.490.004 | 2,77E-02 | 'ENTPD7' | -188.668.347.647.037 | 1,70E-13 |
| 'KCNJ12' | -204.475.891.436.069 | 1,22E-04 | 'MAK16' | -120.901.518.945.523 | 1,28E-02 |
| 'ZDHC23' | -229.768.054.864.069 | 1,25E+09 | 'ZBTB14' | -110.657.166.419.804 | 1,92E+08 |
| 'CSF1' | -306.847.973.788.277 | 2,69E+05 | 'CD2AP' | -222.693.158.095.162 | 5,10E-53 |
| 'COPB2' | -252.677.317.392.438 | 8,03E-158 | 'ZNF248' | -115.919.859.484.925 | 3,48E+08 |
| 'KNTC1' | -173.766.576.163.488 | 8,98E+07 | 'ZNF770' | -188.437.097.587.283 | 1,55E-24 |
| 'WDR27' | -2.200.912.693.926 | 1,32E+09 | 'MIER1' | -125.173.638.291.859 | 2,16E-07 |
| 'FOXO4' | -260.253.513.016.911 | 1,35E-02 | 'MAN1A2' | -235.950.555.270.384 | 2,93E-42 |
| 'PROS1' | -263.147.246.531.889 | 3,09E-15 | 'TFDP1' | -112.367.437.038.656 | 5,69E-44 |
| 'LPAR5' | -274.893.823.583.228 | 3,59E+08 | 'ZNF607' | -147.192.256.282.049 | 1,44E+04 |
| 'XPOT' | -211.229.121.104.817 | 3,78E-173 | 'ZXDA' | -140.451.718.919.178 | 1,72E+09 |
| 'STING1' | -228.010.791.919.274 | 2,87E-06 | 'STYX' | -178.212.777.570.093 | 1,19E-24 |
| 'MED12' | -27.132.865.976.967 | 1,81E-46 | 'HELZ' | -25.268.283.247.364 | 2,80E-92 |
| 'SEPTIN9' | -137.438.158.908.648 | 5,58E+08 | 'SDAD1' | -1.422.079.734.451 | 1,25E-07 |
| 'ZBTB40' | -262.546.532.968.033 | 1,85E-42 | 'ZKSCAN8' | -237.503.943.134.692 | 1,53E-17 |
| 'FAM110C' | -3.0 | 7,88E+07 | 'ZNF813' | -161.918.369.275.179 | 5,59E+09 |
| 'UBE2G2' | -197.586.064.641.458 | 1,24E+00 | 'ASPH' | -153.256.922.983.694 | 4,95E-214 |
| 'OSBP2' | -221.450.275.293.272 | 4,26E-134 | 'SPRED2' | -132.602.472.340.684 | 3,77E+01 |
| 'ZBTB7C' | -347.031.993.478.003 | 3,31E+04 | 'WWP2' | -107.336.361.719.775 | 3,54E-03 |
| 'TMED9' | -204.234.629.070.959 | 7,95E-38 | 'GFPT1' | -200.511.897.062.501 | 4,27E-135 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 'RBM33' | -196.118.075.110.947 | 1,55E+07 | 'UVRAG' | -11.594.782.140.072 | 1,88E+08 |
| 'FAM227A' | -283.007.499.855.769 | 7,21E+07 | 'TTSN2' | -207.689.359.954.015 | 1,60E-56 |
| 'TMEM106A' | -251.937.415.909.358 | 6,83E+08 | 'OGA' | -135.451.030.959.076 | 3,18E-29 |
| 'AP3M1' | -175.149.092.604.275 | 7,35E-02 | 'TCAFI' | -206.153.841.030.913 | 1,53E-40 |
| 'CAI3' | -18.630.190.971.726 | 5,88E+08 | 'TXNRD1' | -202.959.543.361.361 | 0.0 |
| 'UBOX5' | -325.873.426.840.017 | 2,82E+07 | 'ZXDB' | -185.260.949.597.336 | 6,22E-93 |
| 'MAFF' | -192.484.264.043.126 | 2,83E+05 | 'ZNF587' | -175.579.459.454.302 | 2,06E-07 |
| 'SEMA4B' | -342.109.379.919.894 | 2,76E-179 | 'ZNF28' | -136.853.050.361.246 | 1,21E+05 |
| 'INTS5' | -226.076.423.220.897 | 1,01E+01 | 'WDHDI' | -178.487.557.912.759 | 1,39E-25 |
| 'LRRC37B' | -194.555.221.597.762 | 1,79E+09 | 'CTNND1' | -168.625.079.597.752 | 7,98E-116 |
| 'NOMO2' | -290.776.358.703.872 | 5,02E-212 | 'TLK1' | -164.888.982.751.071 | 1,58E-24 |
| 'NRBP2' | -203.046.528.072.705 | 1,03E+08 | 'LRBA' | -214.147.242.595.288 | 1,14E-34 |
| 'ZNF445' | -220.567.502.639.151 | 3,34E+02 | 'BAZIA' | -151.306.958.223.937 | 1,69E-41 |
| 'PRPF39' | -172.114.062.700.452 | 2,45E+08 | 'MDM4' | -143.906.072.848.536 | 2,08E-02 |
| 'ZBTB37' | -207.576.750.761.796 | 5,67E+09 | 'RYR2' | -243.928.504.552.552 | 3,17E-13 |
| 'ATP6V0A2' | -232.894.852.256.513 | 5,14E-04 | 'KLHL9' | -169.488.019.279.919 | 2,25E-08 |
| 'HS6ST3' | -21.096.244.911.745 | 3,38E+08 | 'NCOA6' | -166.473.801.901.771 | 1,29E-40 |
| 'SPI40L' | -219.514.435.889.934 | 4,17E+08 | 'C6orf89' | -148.933.789.711.114 | 3,67E-23 |
| 'TARS3' | -182.156.878.127.731 | 8,37E+08 | 'TTC37' | -201.786.070.034.188 | 4,23E-125 |
| 'IFNLRI' | -266.296.501.272.243 | 2,90E+08 | 'PAPSS2' | -13.761.032.350.384 | 4,85E-38 |
| 'MUC1' | -303.981.931.811.339 | 4,81E-17 | 'SLC9A6' | -219.029.879.162.659 | 9,56E-65 |
| 'TLCD2' | -220.163.386.116.965 | 2,61E+07 | 'FAN1' | -154.748.779.530.249 | 1,04E-08 |
| 'AHNAK2' | -349.943.199.952.755 | 0.0 | 'IPO9' | -132.390.497.006.919 | 6,56E-45 |
| 'OLFML2A' | -254.289.844.115.461 | 5,97E+07 | 'CEP290' | -144.340.835.650.714 | 2,50E+07 |
| 'SPI' | -13.906.876.378.631 | 8,20E+07 | 'MT-CO2' | -396.595.765.537.819 | 0.0 |
| 'P4HB' | -258.567.123.598.985 | 0.0 | 'UNC13B' | -158.666.379.224.011 | 3,74E-45 |
| 'PSMD13' | -144.688.636.531.818 | 3,87E+08 | 'MT-CYB' | -189.959.951.917.272 | 0.0 |
| 'NDUFA4L2' | -305.246.741.989.414 | 1,28E-11 | 'ZNF652' | -230.392.230.683.305 | 2,00E-32 |
| 'BRWD1' | -193.903.198.270.857 | 7,05E+06 | 'SMURF1' | -141.776.140.171.613 | 1,57E-18 |
| 'DRG1' | -143.249.244.011.201 | 7,14E+08 | 'SLCSA3' | -22.932.650.098.063 | 8,03E-71 |
| 'ANKFY1' | -190.579.723.061.425 | 2,40E-02 | 'CDC42BPB' | -145.598.304.927.776 | 1,92E-65 |
| 'ADAMTSL5' | -290.122.184.552.183 | 3,68E+07 | 'RASSF9' | -172.903.867.839.458 | 1,83E+03 |
| 'DMWD' | -163.378.497.930.583 | 2,40E+08 | 'MT-ND5' | -127.989.379.583.659 | 1,16E-205 |
| 'SLC52A2' | -177.364.264.288.879 | 5,15E-03 | 'CNO17' | -10.229.970.323.628 | 1,47E-09 |
| 'BCAP31' | -194.283.448.437.576 | 2,51E-33 | 'TMEM184B' | -127.180.461.546.153 | 2,74E-25 |
| 'ARL17A' | -296.061.746.127.525 | 7,99E-01 | 'MTOR' | -13.497.112.514.009 | 8,60E-30 |
| 'EVI2B' | -236.597.242.759.338 | 3,53E+08 | 'ZNF521' | -181.557.542.886.257 | 1,94E+05 |
| 'LAMP1' | -24.274.901.858.831 | 2,86E-220 | 'MT-CO1' | -264.593.257.386.567 | 0.0 |
| 'RASA3' | -226.601.210.563.369 | 1,09E-01 | 'FOXJ3' | -187.695.331.145.441 | 7,78E-65 |
| 'LRCH3' | -287.067.040.769.577 | 1,22E-27 | 'CHAMP1' | -168.388.854.187.724 | 2,72E-21 |
| 'PIP5K1C' | -205.228.339.093.274 | 1,61E-02 | 'INPP5F' | -126.112.481.582.516 | 4,82E+08 |
| 'POLR3C' | -16.824.636.742.298 | 1,30E+09 | 'ARHGAP11A' | -167.379.504.615.262 | 1,89E-61 |
| 'BCL9L' | -192.411.559.451.373 | 1,78E-18 | 'UBE2J1' | -119.751.083.311.421 | 1,80E-07 |
| 'ZNF749' | -208.282.643.112.962 | 2,30E+09 | 'OPA1' | -173.447.604.214.051 | 5,74E-87 |
| 'BACE1' | -221.359.547.309.929 | 4,58E+08 | 'MT-ND3' | -158.940.384.350.293 | 3,91E-89 |
| 'RXRA' | -194.508.416.669.369 | 5,99E-10 | 'TOX' | -165.207.669.657.969 | 2,58E+07 |
| 'KPNA4' | -14.355.949.152.316 | 5,48E+08 | 'RUSC2' | -11.926.450.779.424 | 1,21E-01 |
| 'TMEM222' | -184.985.965.057.214 | 3,98E+06 | 'LTN1' | -252.509.104.474.376 | 7,76E-27 |
| 'SEPTIN10' | -202.071.270.865.029 | 2,89E-48 | 'RUNDC1' | -142.151.705.258.967 | 2,00E-13 |
| 'SMYD4' | -251.853.513.898.218 | 7,80E-07 | 'DCAF12' | -152.182.815.577.516 | 7,59E-53 |
| 'GPATCH8' | -240.419.152.306.705 | 6,74E-27 | 'SFMBT2' | -186.795.764.828.584 | 2,07E-46 |
| 'CEACAM19' | -291.328.836.680.667 | 1,61E+07 | 'MT-ND4' | -180.595.726.164.539 | 0.0 |
| 'UBE2H' | -187.980.893.014.524 | 1,37E-22 | 'SMC5' | -156.956.539.576.265 | 3,29E-03 |
| 'ARAPI' | -174.431.826.045.328 | 7,14E+06 | 'MT-ND1' | -157.876.101.874.885 | 0.0 |
| 'KIF24' | -259.568.890.731.421 | 3,46E-02 | 'PRMT6' | -103.263.100.423.997 | 7,37E+06 |
| 'PDE2A' | -158.719.750.510.446 | 3,98E+08 | 'CIPC' | -147.285.213.439.962 | 6,32E+04 |
| 'BCDIN3D' | -262.786.846.471.589 | 1,59E+04 | 'CAPZA2' | -108.075.351.639.282 | 2,64E-16 |
| 'POFUT2' | -221.114.766.416.883 | 6,60E+04 | 'MT-ATP6' | -133.465.492.056.787 | 0.0 |
| 'ZDHC17' | -218.762.700.317.577 | 4,08E+03 | 'TOPI' | -112.695.268.589.837 | 6,41E-28 |
| 'ZNF395' | -202.283.997.635.811 | 3,48E+07 | 'BHLHB9' | -230.946.725.880.824 | 1,38E+07 |
| 'PPARA' | -236.118.752.533.459 | 7,93E+00 | 'MAP3K3' | -117.687.776.208.408 | 1,39E+07 |
| 'NAPILI' | -178.949.565.686.189 | 3,40E-87 | 'LICAM' | -113.212.576.671.379 | 1,27E-113 |
| 'AKR1C1' | -339.991.762.077.533 | 3,36E-46 | 'SREBF2' | -128.174.424.644.667 | 9,01E-97 |

| | | | | | |
|------------------------|----------------------|-----------|-------------------|----------------------|-----------|
| 'MTIX' | -160.685.510.657 | 2,98E+08 | 'DZIP3' | -151.096.191.927.738 | 2,70E+06 |
| 'EPOR' | -237.964.359.274.365 | 1,81E+06 | 'KIAA0753' | -103.011.679.655.493 | 3,40E+07 |
| 'COL4A1' | -226.443.419.215.337 | 1,08E-59 | 'DCLRE1A' | -255.297.238.647.672 | 1,20E-12 |
| 'USP7' | -196.172.712.303.075 | 2,60E-24 | 'ATG9A' | -132.324.544.195.383 | 2,39E-26 |
| 'B3GLCT' | -215.285.148.808.337 | 5,16E+07 | 'MT-CO3' | -278.950.782.376.957 | 0.0 |
| 'THSD4' | -285.190.136.101.087 | 3,81E-29 | 'L3MBTL3' | -147.130.571.892.559 | 2,53E+06 |
| 'TCEA1' | -211.044.615.925.118 | 2,43E-104 | 'MFAP3L' | -202.494.635.713.023 | 2,20E+03 |
| 'ZNF70' | -267.807.190.511.264 | 1,91E+07 | 'SMG5' | -105.452.194.332.335 | 1,16E-21 |
| 'DMBT1' | -394.083.792.753.186 | 6,26E-24 | 'TGM2' | -125.669.287.895.997 | 4,90E+04 |
| 'UBQLN2' | -170.279.899.101.501 | 9,48E+07 | 'PJA2' | -210.438.966.207.565 | 1,58E-157 |
| 'WNT7B' | -157.898.859.967.652 | 2,22E+08 | 'SGMS1' | -137.877.709.294.643 | 1,76E-12 |
| 'GPR89B' | -247.080.293.344.386 | 5,34E-04 | 'ZNF525' | -125.013.741.181.935 | 7,94E+08 |
| 'COL4A5' | -292.891.690.193.852 | 6,51E+23 | 'IQANK1' | -168.805.599.368.526 | 1,44E+08 |
| 'AGRN' | -169.480.109.984.443 | 2,65E-10 | 'CHML' | -21.144.121.047.537 | 1,10E-99 |
| 'NCR3LGI1' | -267.060.752.780.133 | 4,56E-15 | 'PCMTD2' | -159.903.768.593.288 | 5,79E-02 |
| 'DCUNID3' | -209.003.220.086.247 | 2,41E+08 | 'INPP5B' | -120.696.238.076.684 | 1,02E+06 |
| 'TUBB4B' | -10.491.785.008.518 | 2,63E+04 | 'CHIC1' | -132.192.809.488.736 | 7,67E+06 |
| 'C15orf62' | -247.393.118.833.241 | 3,23E+08 | 'GIGYF2' | -154.975.826.665.513 | 1,86E-24 |
| 'PLSCRI' | -183.871.909.296.694 | 3,80E+08 | 'PHACTR4' | -116.523.711.741.213 | 1,52E-04 |
| 'FOCAD' | -23.896.727.015.232 | 1,71E-17 | 'ZDHC18' | -104.274.964.745.934 | 3,29E+07 |
| 'C19orf54' | -201.305.615.282.545 | 2,47E+06 | 'ZDBF2' | -228.950.661.719.498 | 1,72E+07 |
| 'FAM83G' | -212.437.069.300.574 | 1,78E-12 | 'BMPR2' | -219.955.017.055.159 | 5,36E-62 |
| 'CCDC9B' | -371.049.338.280.502 | 6,83E-21 | 'TAP2' | -109.540.138.405.849 | 3,46E-03 |
| 'NBRI' | -229.218.075.149.331 | 5,21E-48 | 'COL15A1' | -169.942.122.530.607 | 2,46E-16 |
| 'RALGAPA2' | -240.254.655.509.565 | 6,60E+00 | 'MBD5' | -156.884.283.535.788 | 4,26E+08 |
| 'NDORI' | -238.215.357.565.844 | 1,03E-24 | 'PRRC2A' | -108.338.958.137.788 | 6,26E-69 |
| 'CLN3' | -23.164.159.152.633 | 1,66E-08 | 'ZNF805' | -15.320.136.207.722 | 4,50E+06 |
| 'RTL6' | -176.151.189.247.472 | 2,39E+05 | 'ZNF468' | -12.862.825.328.403 | 1,64E+01 |
| 'DPYD' | -234.577.483.684.173 | 4,13E+08 | 'ZNF616' | -167.211.444.981.624 | 1,17E+02 |
| 'PTARI' | -169.853.600.767.235 | 3,32E+09 | 'ATXN2' | -115.522.339.621.269 | 1,53E-03 |
| 'ZBED6CL' | -189.892.607.243.788 | 5,91E+08 | 'DCTN1' | -107.784.439.543.911 | 2,39E-37 |
| 'SPRED3' | -377.529.371.282.531 | 3,31E+01 | 'SLC35B4' | -193.237.556.716.324 | 1,33E-26 |
| 'ZNF548' | -2.608.232.280.044 | 1,83E+04 | 'TRIQQ' | -137.706.964.907.982 | 4,24E+07 |
| 'NHLRC3' | -288.452.278.258.006 | 5,97E+00 | 'C4orf46' | -103.683.676.818.037 | 2,67E+08 |
| 'ZDHC11' | -277.921.223.853.176 | 2,49E-06 | 'LGR4' | -201.836.120.287.064 | 3,70E-112 |
| 'SLX4' | -239.377.837.990.704 | 2,32E+06 | 'ENSG00000205236' | -226.058.807.012.534 | 4,06E+08 |
| 'TRMT2B' | -181.745.551.202.657 | 8,16E+06 | 'PDE7A' | -110.391.895.145.659 | 4,77E+06 |
| 'ZNF292' | -248.023.452.439.291 | 2,60E-18 | 'TMEM170B' | -220.249.286.389.874 | 3,50E-10 |
| 'KCTD21' | -255.325.364.099.382 | 8,73E+08 | 'ADGRG1' | -157.348.456.355.437 | 7,60E-122 |
| 'RNFT1' | -238.246.963.682.241 | 2,17E-04 | 'IPO7' | -194.669.925.442.731 | 0.0 |
| 'HI-0' | -167.610.017.620.212 | 5,09E-08 | 'SAMD9' | -403.813.512.888.677 | 9,28E-05 |
| 'LITAF' | -157.563.734.296.903 | 1,78E+00 | 'CNEPIR1' | -120.597.466.190.249 | 3,79E+09 |
| 'TMEM120A' | -235.049.724.708.413 | 8,78E-05 | 'EIF3CL' | -129.153.192.176.791 | 4,34E-02 |
| 'SF3B3' | -20.425.334.983.499 | 5,60E-58 | 'LIN52' | -11.987.798.641.145 | 2,68E+08 |
| 'BLOC1S3' | -191.427.012.597.412 | 2,99E+08 | 'TTSN1' | -158.239.314.110.902 | 2,72E-46 |
| 'SLC35E2B' | -232.192.809.488.736 | 7,82E-10 | 'ITPRIPL2' | -113.634.751.804.635 | 2,01E+06 |
| 'NEMP2' | -226.052.755.022.322 | 8,09E+08 | 'C5orf51' | -209.160.194.650.956 | 6,51E-91 |
| 'SH2D5' | -311.894.107.272.351 | 6,96E+06 | 'PLPP6' | -182.235.708.539.685 | 5,26E+06 |
| 'AKRIC3' | -157.273.365.957.884 | 5,47E-04 | 'JPT2' | -112.000.726.030.796 | 1,15E-14 |
| 'WDSUB1' | -244.159.832.554.998 | 2,49E+07 | 'SERPINB5' | -141.771.163.357.717 | 1,90E-220 |
| 'PLEKHG4' | -218.535.504.201.192 | 1,87E+03 | 'HACD2' | -21.455.111.023.513 | 2,42E-133 |
| 'STK40' | -205.664.357.935.769 | 2,91E-02 | 'CFAP44' | -154.867.304.575.669 | 5,75E+06 |
| 'TMEM63A' | -187.345.598.933.456 | 1,45E+02 | 'VGLL3' | -215.504.171.809.363 | 2,08E-60 |
| 'MPHOSPH8' | -196.316.323.181.963 | 6,37E+06 | 'ANKRD28' | -196.778.868.984.254 | 1,14E-61 |
| 'GREB1' | -241.142.624.572.647 | 5,20E+09 | 'DIO2' | -161.399.154.933.269 | 7,79E-16 |
| 'TUBB.ENSG00000196230' | -169.349.004.546.291 | 7,68E-253 | 'STK38L' | -181.562.618.419.832 | 4,51E-40 |
| 'NIF3LI' | -204.924.351.901.985 | 1,47E+03 | 'SACM1L' | -166.496.182.278.638 | 3,83E-25 |
| 'IARSI' | -230.467.618.103.675 | 2,45E-214 | 'TSN' | -129.652.787.821.069 | 2,76E-45 |
| 'CD55' | -173.281.563.122.722 | 1,27E-177 | 'MT-ND4L' | -172.489.958.429.617 | 1,49E-237 |
| 'LONP1' | -253.365.620.365.902 | 6,86E-119 | 'ZNF611' | -239.231.742.277.876 | 5,19E+05 |
| 'TRRAP' | -184.289.903.891.527 | 5,94E-10 | 'DENND1B' | -183.650.126.771.712 | 2,31E+06 |
| 'FUT4' | -169.547.122.627.343 | 6,86E+08 | 'SFT2D2' | -258.644.142.964.707 | 2,68E-160 |
| 'ZNF774' | -246.566.357.234.881 | 1,02E+08 | 'SCAF8' | -179.393.059.419.126 | 3,79E-34 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|---------------------------|----------------------|-----------|
| 'PTPNI' | -170.174.473.409.701 | 2,79E+07 | 'ZNF254' | -210.433.665.981.474 | 3,20E+07 |
| 'EPHB4' | -199.772.265.928.893 | 2,68E-07 | 'KLHL23' | -183.845.613.934.534 | 2,28E+05 |
| 'ZNF765' | -190.983.248.293.449 | 9,72E+07 | 'NRAS' | -178.448.927.163.434 | 7,34E-123 |
| 'XRCC6' | -137.764.409.764.678 | 1,65E+04 | 'CHUK' | -165.984.116.803.555 | 3,07E-12 |
| 'PPP1R26' | -166.888.498.426.625 | 1,91E+08 | 'COG8' | -101.041.572.595.184 | 9,10E+08 |
| 'PIK3R4' | -210.805.974.585.745 | 2,77E-02 | 'ARHGAP19' | -143.398.660.207.983 | 6,47E+06 |
| 'TRAPPC2' | -217.963.169.721.748 | 2,14E+09 | 'SYNJ2BP' | -159.555.790.987.069 | 1,63E-02 |
| 'NCOR2' | -139.694.370.571.697 | 2,97E+09 | 'LEPROT' | -108.892.025.630.598 | 4,67E+05 |
| 'ANAPC7' | -169.408.422.310.127 | 3,28E+00 | 'PPP1CB' | -169.940.860.788.334 | 1,27E-201 |
| 'SLC6A9' | -400.695.079.017.626 | 0.0 | 'ZNF845' | -135.536.628.660.587 | 4,77E+04 |
| 'AFAP1' | -163.822.239.250.607 | 7,34E+02 | 'LTB4R' | -113.100.948.796.998 | 8,91E+07 |
| 'MYO18A' | -220.645.347.541.769 | 9,27E-16 | 'TTGAI1' | -295.832.399.238.429 | 8,28E-76 |
| 'MAN2A2' | -246.080.430.669.603 | 2,00E-55 | 'ZNF891' | -141.922.529.624.228 | 3,72E+08 |
| 'MME' | -151.589.724.329.521 | 6,65E+07 | 'NEURL1B' | -150.492.300.279.604 | 1,99E+04 |
| 'CACNA1H' | -34.594.316.186.373 | 9,22E+06 | 'ZSWIM8' | -113.382.566.081.558 | 1,67E-06 |
| 'SULF2' | -227.798.474.729.977 | 6,03E+08 | 'ZBED1' | -136.787.528.151.245 | 4,02E-11 |
| 'PLXNB2' | -138.496.183.537.341 | 3,20E+09 | 'ARHGGEF28' | -119.300.861.455.535 | 1,00E-03 |
| 'XRCC2' | -227.922.364.393.312 | 5,81E+07 | 'UBXN2B' | -196.219.796.728.762 | 1,04E-24 |
| 'MYO6' | -214.627.373.337.767 | 2,98E-02 | 'PEX26' | -121.486.738.500.431 | 5,66E-09 |
| 'MRTFA' | -181.065.754.473.045 | 8,33E+06 | 'DDX3X' | -115.807.041.509.653 | 2,58E-198 |
| 'HDAC2' | -144.096.883.820.681 | 1,03E+08 | 'ZNF407' | -130.361.621.661.042 | 4,78E+07 |
| 'MMP1' | -42.624.166.815.508 | 1,04E-119 | 'TMEM167B' | -120.620.038.783.386 | 7,32E+05 |
| 'HRH1' | -303.191.518.007.676 | 3,32E-29 | 'CYB5RL' | -114.643.411.853.905 | 9,82E+08 |
| 'TECPR2' | -271.566.619.236.575 | 4,98E-03 | 'FNIPI' | -197.740.929.578.543 | 2,43E-26 |
| 'ZNF431' | -222.881.869.049.588 | 9,46E+03 | 'TENM3' | -229.067.716.090.292 | 2,48E-17 |
| 'ZNF700' | -234.109.115.347.128 | 6,82E+08 | 'NBPF1' | -108.810.775.585.453 | 5,60E+09 |
| 'ZSCAN16' | -279.750.713.610.126 | 1,57E+07 | 'UMAD1' | -149.165.878.088.176 | 2,50E+01 |
| 'ILRUN' | -167.354.449.107.803 | 2,07E-03 | 'SLC12A8' | -118.491.771.591.779 | 1,69E+09 |
| 'LAMB3' | -356.837.547.174.937 | 0.0 | 'ATXN1L' | -16.093.063.197.009 | 2,94E-24 |
| 'FLNA' | -233.832.253.313.803 | 0.0 | 'SMIM13' | -13.572.168.448.905 | 1,25E-06 |
| 'SRGAP1' | -154.116.738.284.147 | 1,96E+08 | 'PLEKHM1' | -151.734.492.207.981 | 9,71E-04 |
| 'NOP9' | -185.508.753.284.171 | 8,94E-01 | 'ERCC6' | -160.919.375.628.145 | 5,86E-42 |
| 'CLIC4' | -275.779.909.758.337 | 2,46E-52 | 'PARG' | -112.572.292.135.747 | 7,63E+03 |
| 'AP2A1' | -189.855.473.644.045 | 1,01E+02 | 'MT-ATP8' | -176.081.233.612.057 | 3,96E-06 |
| 'FUT11' | -211.270.013.274.936 | 7,46E+06 | 'DHFR' | -130.939.245.982.374 | 6,71E-31 |
| 'WDR45' | -287.889.854.541.202 | 6,88E-76 | 'YY2' | -181.213.998.462.298 | 3,26E+06 |
| 'ZNF398' | -196.708.537.752.726 | 7,97E+05 | 'TAPBP.ENSNG00000231925' | -134.816.367.914.621 | 5,73E-25 |
| 'ANXA6' | -245.260.228.024.718 | 4,16E-14 | 'ZNF736' | -140.808.473.863.708 | 1,97E+06 |
| 'ZMYM1' | -21.926.450.779.424 | 1,12E+05 | 'JRK' | -101.329.682.261.346 | 1,70E+09 |
| 'ZSCAN26' | -266.296.501.272.243 | 2,14E+02 | 'ZSCAN31' | -10.363.942.372.604 | 3,98E+08 |
| 'MAFG' | -237.487.196.625.244 | 6,00E-66 | 'KIAA0040' | -126.183.764.505.103 | 1,07E+04 |
| 'ARRDC1' | -159.450.101.507.675 | 4,96E+08 | 'TXNDC5' | -127.618.532.251.684 | 4,66E-129 |
| 'KIAA1671' | -16.064.956.622.708 | 1,61E+07 | 'CDRT4' | -123.370.643.386.847 | 4,36E+02 |
| 'IGF2R' | -329.830.249.275.775 | 0.0 | 'C1orf226' | -142.092.861.666.725 | 5,80E-04 |
| 'DYNCH1H1' | -215.070.287.921.989 | 0.0 | 'LY6G5B.ENSNG00000240053' | -117.859.487.127.176 | 7,76E+09 |
| 'SLC25A29' | -24.759.386.069.663 | 4,85E-14 | 'PLCXD2' | -182.654.848.729.092 | 5,27E+03 |
| 'PCNX3' | -196.955.308.981.436 | 7,87E-11 | 'ENSNG00000241489' | -160.832.494.314.861 | 6,80E+08 |
| 'ABC8' | -16.427.831.551.095 | 4,19E+08 | 'PI4KA' | -148.386.462.339.996 | 7,00E-42 |
| 'SND1' | -2.750.211.014.954 | 5,36E-259 | 'ARFGAP3' | -198.456.995.943.039 | 3,40E-06 |
| 'PSMD12' | -195.935.801.550.265 | 3,02E-22 | 'ARPIN' | -144.352.075.376.246 | 7,21E+08 |
| 'MAGEA6' | -13.915.532.496.673 | 6,89E+08 | 'KCTD7' | -132.406.993.683.064 | 5,19E+08 |
| 'SLC22A4' | -219.033.121.210.415 | 5,62E+09 | 'IL10RB' | -11.079.622.137.427 | 2,07E+08 |
| 'ENTPD4' | -183.880.773.510.029 | 5,39E+06 | 'RBM12' | -110.554.440.882.221 | 2,48E-18 |
| 'TBC1D9B' | -197.212.994.384.662 | 2,13E-10 | 'APOBEC3C' | -111.905.267.164.376 | 7,10E+08 |
| 'ZNF165' | -241.503.749.927.884 | 2,39E+07 | 'ZNF585B' | -179.866.512.509.336 | 4,15E+06 |
| 'SVIL' | -251.838.702.594.464 | 1,10E-37 | 'MARS2' | -163.491.432.269.651 | 1,37E+01 |
| 'TRIM33' | -154.076.269.681.062 | 2,76E+08 | 'NAIP' | -11.926.450.779.424 | 1,38E+08 |
| 'LRP10' | -294.075.549.017.057 | 1,25E-147 | 'TUG1' | -106.163.906.579.239 | 1,16E-02 |
| 'ZNF655' | -206.350.294.230.616 | 5,18E-04 | 'ALG11' | -166.365.304.788.731 | 8,61E-01 |
| 'UAP1L1' | -288.896.868.761.126 | 2,16E-65 | 'PRKDC' | -282.138.865.544.228 | 0.0 |
| 'SLC22A5' | -216.349.873.228.288 | 1,14E+04 | 'ZNF260' | -14.277.485.510.284 | 1,81E+07 |
| 'ADARBI' | -148.518.376.507.871 | 1,90E+08 | 'LYN' | -13.635.817.160.862 | 4,73E-12 |
| 'HTT' | -20.794.344.674.944 | 5,62E-08 | 'FPGT' | -133.020.335.973.885 | 1,93E+07 |

| | | | | | |
|------------|----------------------|-----------|----------------------------|----------------------|-----------|
| 'ATG7' | -228.189.343.308.511 | 6,40E+01 | 'ANKHD1-EIF4EBP3' | -177.008.775.982.307 | 2,78E-18 |
| 'SIPA1L1' | -194.200.444.875.239 | 4,36E+05 | 'POLR2M' | -134.505.823.871.032 | 2,12E-04 |
| 'COL4A6' | -263.966.839.281.129 | 7,49E-03 | 'FDXACB1' | -15.475.300.726.997 | 9,46E+09 |
| 'TOPORS' | -172.326.926.734.625 | 7,21E+08 | 'ENSG00000256500' | -108.063.760.292.294 | 1,08E+06 |
| 'CLPLANE1' | -22.241.453.924.402 | 4,35E-13 | 'DENND11' | -173.506.606.125.072 | 5,11E+03 |
| 'ZNF841' | -323.889.046.797.819 | 1,60E-21 | 'LSM14A' | -105.294.887.994.896 | 2,88E-20 |
| 'MFAP5' | -152.556.709.194.739 | 1,68E+06 | 'GALNT4' | -132.877.123.795.494 | 2,04E-07 |
| 'PDCD1LG2' | -285.085.656.069.419 | 1,11E+08 | 'ENSG00000257767' | -445.354.706.238.544 | 3,18E+06 |
| 'SPTAN1' | -135.667.931.881.213 | 8,24E+02 | 'CUX1' | -123.835.513.166.122 | 6,58E-30 |
| 'PARVA' | -161.086.436.416.391 | 1,58E+06 | 'ENSG00000258465' | -140.310.119.074.377 | 5,87E-25 |
| 'FAM114A1' | -241.669.101.813.136 | 6,47E-04 | 'ENSG00000258790' | -143.279.078.449.867 | 3,10E-01 |
| 'PHF2' | -254.527.879.924.867 | 7,03E-05 | 'CCPG1' | -173.412.004.089.481 | 2,02E-74 |
| 'PSAP' | -352.583.430.224.928 | 0,0 | 'PECAMI' | -13.459.804.807.792 | 7,24E-08 |
| 'FAM118B' | -169.314.415.245.057 | 9,67E+07 | 'GAN' | -214.496.613.454.589 | 2,74E-30 |
| 'SLC9A8' | -283.650.126.771.712 | 5,48E-01 | 'ISY1-RAB43' | -174.859.089.448.692 | 8,82E-15 |
| 'INKA2' | -420.945.336.562.895 | 3,33E+05 | 'GTF2I' | -142.212.238.293.996 | 4,43E-200 |
| 'GPAAL' | -14.555.689.790.049 | 1,30E+07 | 'ZNF234' | -138.027.208.111.817 | 3,32E+09 |
| 'SGTB' | -166.224.850.163.698 | 2,22E+09 | 'MYZAP' | -191.844.188.844.423 | 2,62E+05 |
| 'MYO1C' | -186.234.727.566.656 | 1,14E-28 | 'OTUD7B' | -113.161.896.749.808 | 9,68E+02 |
| 'NKIRASI' | -167.556.504.950.206 | 3,87E+08 | 'ANXA8' | -17.387.547.349.025 | 3,77E+05 |
| 'KIF13B' | -290.086.680.798.075 | 1,04E+02 | 'SEC22B' | -118.007.684.300.173 | 9,03E-15 |
| 'ERO1A' | -184.064.224.884.806 | 3,95E-38 | 'SRGAP2' | -139.629.881.255.154 | 6,07E-17 |
| 'PLCG2' | -239.592.867.633.114 | 6,30E+08 | 'BAHCC1' | -126.628.006.533.745 | 3,38E-03 |
| 'FCHSD1' | -194.341.647.163.363 | 7,88E+08 | 'NBPF15' | -123.913.479.213.179 | 3,44E-02 |
| 'VPS13A' | -166.296.501.272.243 | 1,38E+05 | 'NCOA4' | -136.834.708.865.385 | 2,55E-68 |
| 'MBP' | -190.008.119.139.415 | 4,93E+02 | 'ENSG00000268173' | -196.713.536.609.437 | 1,38E+09 |
| 'AKAP17A' | -197.298.485.855.721 | 6,22E-04 | 'TMEM185A' | -109.288.729.754.155 | 1,02E+08 |
| 'GOLGA6L9' | -260.681.855.545.006 | 4,62E+05 | 'NBPF9' | -130.013.607.093.378 | 1,58E-01 |
| 'IRAK4' | -18.543.946.777.531 | 2,99E+08 | 'ENSG00000269825' | -18.177.032.613.031 | 7,11E+09 |
| 'ZNF84' | -174.250.377.770.764 | 5,95E+08 | 'BIVM-ERCC5' | -108.986.013.874.039 | 9,31E+09 |
| 'PRIMI' | -207.992.354.429.695 | 3,04E+07 | 'HSPE1-MOB4' | -163.153.966.877.173 | 6,80E+08 |
| 'MARCHF5' | -161.861.289.016.307 | 9,33E+07 | 'ENSG00000271254' | -174.550.849.801.249 | 1,16E-14 |
| 'SZT2' | -200.575.926.928.868 | 2,33E-03 | 'NBPF10' | -102.523.123.874.723 | 8,36E+06 |
| 'ZXDA' | -239.135.019.469.109 | 1,87E+09 | 'ENSG00000271741' | -167.567.028.432.567 | 1,48E+09 |
| 'QRICHI' | -169.259.723.698.918 | 2,60E+01 | 'POM121C' | -116.400.983.833.158 | 1,84E-24 |
| 'DDX42' | -190.167.616.611.789 | 1,10E-05 | 'ENSG00000272410' | -204.235.208.782.023 | 4,41E-01 |
| 'HELZ' | -177.936.417.822.415 | 3,64E+04 | 'DCPIA' | -14.586.644.316.791 | 9,44E+00 |
| 'TMEM116' | -211.547.721.741.994 | 4,54E+08 | 'ARL2-SNX15' | -107.657.004.876.511 | 2,64E+08 |
| 'ZKSCAN8' | -260.218.891.483.175 | 1,72E-12 | 'CYFIP1' | -149.716.689.622.614 | 2,37E-34 |
| 'SPRED2' | -186.969.197.765.427 | 1,04E+04 | 'SOCS7' | -167.283.525.674.649 | 1,16E-04 |
| 'WWP2' | -21.369.809.028.274 | 7,57E-10 | 'ZNF280B' | -153.172.047.944.418 | 2,13E+09 |
| 'GFPT1' | -331.326.516.079.531 | 0,0 | 'MLLT6' | -104.804.316.898.479 | 2,26E-03 |
| 'OGA' | -253.830.351.865.984 | 7,66E-92 | 'PPP4R3B' | -139.305.068.583.947 | 2,79E-44 |
| 'TCAF1' | -192.331.247.743.466 | 2,79E+05 | 'SYNRG.ENSG00000275066' | -158.727.266.140.836 | 2,86E-07 |
| 'ZNF587' | -297.878.476.878.175 | 1,32E-14 | 'ENSG00000275464' | -109.097.745.041.613 | 2,06E+06 |
| 'ZNF808' | -230.705.481.840.583 | 4,02E+08 | 'ENSG00000275740' | -316.146.342.269.412 | 1,74E-04 |
| 'YTHDF2' | -152.212.914.727.812 | 1,02E+07 | 'ARHGAP23.ENSG00000275832' | -103.562.390.973.072 | 3,48E-01 |
| 'MAFK' | -313.410.540.040.181 | 5,60E-250 | 'UHRF1' | -10.650.789.796.428 | 4,15E-18 |
| 'CTNND1' | -187.416.478.397.537 | 3,47E-14 | 'PIP4K2B' | -145.233.951.302.158 | 6,08E-25 |
| 'SH2D1B' | -285.244.281.158.614 | 5,90E+08 | 'PIGW.ENSG00000277161' | -148.457.843.253.192 | 1,04E-07 |
| 'LRBA' | -184.842.317.189.736 | 9,40E+06 | 'MARCKS' | -110.140.203.220.821 | 2,07E-19 |
| 'MMP17' | -205.724.395.183.448 | 7,52E+06 | 'DDX52.ENSG00000278053' | -137.892.565.541.065 | 3,34E-22 |
| 'CCDC69' | -116.882.503.091.332 | 2,07E+09 | 'ZNF8' | -1.037.058.250.502 | 4,41E+09 |
| 'MDM4' | -17.649.799.703.358 | 9,65E+08 | 'ENSG00000278384' | -303.562.390.973.072 | 1,57E+09 |
| 'KLHL9' | -264.753.497.215.282 | 2,74E-10 | 'ACACA.ENSG00000278540' | -17.202.024.379.217 | 4,03E-183 |
| 'C6orf89' | -199.442.328.242.257 | 1,46E-07 | 'ENSG00000280433' | -130.492.329.928.979 | 6,55E+09 |
| 'FANI' | -195.419.631.038.688 | 1,02E+06 | 'MATR3.ENSG00000280987' | -151.839.507.480.586 | 7,69E-13 |
| 'IPO9' | -184.952.437.630.154 | 1,60E-06 | 'ENSG00000282034' | -10.274.665.815.879 | 2,44E+02 |
| 'MT-CO2' | -27.053.409.445.949 | 0,0 | 'ENSG00000283761' | -298.610.406.134.684 | 5,41E-36 |
| 'GLMP' | -259.264.869.386.629 | 2,81E-20 | 'ENSG00000283782' | -214.936.615.789.455 | 9,02E-10 |
| 'TOGARAM1' | -181.511.136.569.204 | 6,58E+09 | 'ENSG00000284024' | -119.092.042.824.526 | 1,34E+04 |
| 'SMOC1' | -259.932.181.851.913 | 5,80E-260 | 'ENSG00000284461' | -391.081.096.497.986 | 7,72E+06 |
| 'MSRBI' | -179.354.912.253.257 | 4,12E+09 | 'ENSG00000284946' | -184.587.416.996.922 | 4,62E-36 |

| | | | | | |
|---------------------------|----------------------|----------|-------------------|----------------------|-----------|
| 'SMURF1' | -175.331.508.234.472 | 4,42E+05 | 'ENSG00000285000' | -124.948.555.844.912 | 1,80E+01 |
| 'CDC42BPB' | -208.441.059.390.405 | 1,40E-40 | 'ENSG00000285816' | -178.585.511.201.939 | 5,59E-01 |
| 'TMEM184B' | -230.753.187.381.086 | 3,88E-49 | 'ENSG00000285901' | -180.111.874.911.059 | 3,17E+04 |
| 'MTOR' | -195.743.953.777.195 | 4,30E-14 | 'ENSG00000285943' | -153.010.056.568.664 | 1,30E+09 |
| 'ALPK2' | -363.860.046.432.323 | 9,80E-28 | 'DERPC' | -104.706.771.079.318 | 6,05E+00 |
| 'BRINP2' | -119.657.842.846.621 | 1,73E+08 | 'ENSG00000288534' | -268.315.613.227.679 | 6,12E-25 |
| 'LRIG2' | -207.240.849.552.805 | 2,86E+08 | 'DUS4L-BCAP29' | -192.437.678.487.865 | 1,95E+00 |
| 'MT-CO1' | -190.964.280.362.939 | 0.0 | 'ENSG00000288684' | -217.584.983.539.942 | 4,77E+09 |
| 'GK' | -232.192.809.488.736 | 3,26E+08 | 'PRRC2B' | -157.469.416.526.733 | 4,88E-217 |
| 'FOXJ3' | -167.099.594.024.861 | 1,71E+05 | 'ENSG00000289027' | -132.304.708.322.047 | 1,72E-06 |
| 'CHAMP1' | -171.779.818.342.825 | 4,09E+07 | | | |
| 'UBE2J1' | -164.105.023.629.399 | 3,17E+04 | | | |
| 'DENND4B' | -157.998.339.296.308 | 1,93E+07 | | | |
| 'RUSC2' | -286.158.143.383.401 | 5,40E-35 | | | |
| 'FICD' | -24.594.316.186.373 | 8,44E+05 | | | |
| 'OSTC' | -209.633.891.833.005 | 3,19E-49 | | | |
| 'R3HDM4' | -193.467.375.212.206 | 3,82E+08 | | | |
| 'LTN1' | -200.234.013.845.452 | 5,56E+05 | | | |
| 'RUNDC1' | -227.644.532.509.335 | 8,01E-15 | | | |
| 'PRC1' | -168.400.121.867.341 | 1,36E-23 | | | |
| 'BHLHB9' | -268.082.018.732.124 | 5,57E+09 | | | |
| 'LICAM' | -296.993.592.793.255 | 0.0 | | | |
| 'SREBF2' | -189.791.579.191.664 | 1,15E-36 | | | |
| 'DZIP3' | -235.295.499.050.799 | 1,21E+07 | | | |
| 'KIAA0753' | -185.438.359.506.057 | 5,18E+07 | | | |
| 'ATG9A' | -265.733.468.292.793 | 5,16E-65 | | | |
| 'MT-CO3' | -15.026.984.302.483 | 2,26E-38 | | | |
| 'MFAP3L' | -24.262.647.547.021 | 5,32E+05 | | | |
| 'SMG5' | -223.084.838.551.309 | 1,10E-57 | | | |
| 'TGM2' | -246.994.584.038.123 | 8,65E-02 | | | |
| 'PJA2' | -214.448.849.919.812 | 7,37E-69 | | | |
| 'RORB' | -115.507.467.853.832 | 5,95E+09 | | | |
| 'INF2' | -16.457.730.288.697 | 3,41E-05 | | | |
| 'SPRRE' | -575.911.143.703.638 | 3,63E-26 | | | |
| 'GDII' | -205.439.303.590.401 | 2,83E-23 | | | |
| 'RTL8A' | -202.177.694.239.525 | 5,87E-04 | | | |
| 'EFCAB7' | -211.306.266.448.664 | 6,37E+09 | | | |
| 'CT83' | -170.626.879.694.329 | 8,23E+07 | | | |
| 'SYS1' | -181.918.212.533.018 | 9,44E+05 | | | |
| 'INPP5B' | -252.546.148.897.249 | 7,02E-06 | | | |
| 'GIGYF2' | -215.415.018.968.194 | 2,87E-09 | | | |
| 'AGAP6' | -205.242.223.782.669 | 3,68E+09 | | | |
| 'ZDHC18' | -22.606.279.081.267 | 5,29E-02 | | | |
| 'ZDBF2' | -285.147.747.528.991 | 1,11E-02 | | | |
| 'RXRB' | -224.654.628.304.522 | 1,21E-12 | | | |
| 'COL15A1' | -326.553.691.303.696 | 2,48E-23 | | | |
| 'RNF5.ENSG00000204308' | -166.897.143.790.168 | 5,63E+06 | | | |
| 'DXO' | -170.895.121.799.661 | 6,59E+08 | | | |
| 'SKIV2L' | -182.614.027.914.792 | 1,04E-03 | | | |
| 'NEU1.ENSG00000204386' | -148.007.840.377.238 | 5,18E+08 | | | |
| 'ABHD16A' | -170.335.720.152.339 | 1,01E+08 | | | |
| 'GPANK1' | -167.450.150.721.955 | 7,50E+09 | | | |
| 'C6orf47.ENSG00000204439' | -236.476.429.279.762 | 7,84E+02 | | | |
| 'BAG6.ENSG00000204463' | -186.959.566.900.679 | 7,07E-42 | | | |
| 'PRRC2A' | -193.999.960.160.071 | 6,20E-52 | | | |
| 'ZNF814' | -287.991.766.244.789 | 2,89E+08 | | | |
| 'HLA-C' | -201.363.186.558.777 | 2,89E+08 | | | |
| 'DHX16' | -20.024.514.789.941 | 4,58E-06 | | | |
| 'DDR1.ENSG00000204580' | -20.517.989.005.802 | 1,20E-02 | | | |
| 'HLA-E' | -13.850.249.302.124 | 7,56E+08 | | | |
| 'TRIM39' | -206.979.696.695.477 | 5,90E+04 | | | |
| 'ZNF468' | -154.835.182.469.888 | 5,33E+08 | | | |
| 'PPP1R11' | -151.294.137.768.198 | 1,43E+08 | | | |

| | | | | |
|-------------------------|----------------------|-----------|--|--|
| 'TBC1D8' | -168.449.817.427.207 | 1,89E+09 | | |
| 'TRIM27' | -258.160.035.741.229 | 1,25E-66 | | |
| 'ATXN2' | -249.340.856.283.172 | 4,06E-24 | | |
| 'DCTN1' | -219.810.690.493.433 | 6,63E-43 | | |
| 'SPIRE2' | -174.927.885.560.506 | 3,81E+07 | | |
| 'PSENEEN' | -226.891.609.141.242 | 7,96E-08 | | |
| 'ENSG00000205236' | -128.015.062.866.364 | 2,65E+03 | | |
| 'SNX2' | -194.699.707.843.278 | 9,61E-15 | | |
| 'ADGRGI' | -311.897.081.196.144 | 1,64E-169 | | |
| 'CNEPIR1' | -195.190.571.179.896 | 2,04E+08 | | |
| 'LIN52' | -18.594.016.698.272 | 5,76E+08 | | |
| 'TTSN1' | -176.615.406.169.375 | 8,58E+01 | | |
| 'PLPP6' | -213.385.574.673.479 | 3,29E+08 | | |
| 'ZNF316' | -23.086.312.722.739 | 1,84E+01 | | |
| 'FOXL2NB' | -329.768.054.864.069 | 1,97E+06 | | |
| 'HLA-A' | -163.969.953.033.834 | 4,64E+04 | | |
| 'CFAP44' | -290.448.683.173.074 | 5,55E+02 | | |
| 'SACMIL' | -152.715.323.307.894 | 2,64E+08 | | |
| 'SLC48A1' | -23.426.144.959.484 | 3,70E-52 | | |
| 'ZNF611' | -354.432.051.622.381 | 3,47E-03 | | |
| 'SCAF8' | -191.952.190.746.036 | 5,07E+02 | | |
| 'FAM24B' | -21.611.235.635.001 | 1,24E+09 | | |
| 'MLLT11' | -254.159.785.655.945 | 8,75E-28 | | |
| 'COG8' | -217.296.404.295.457 | 3,26E+06 | | |
| 'TMX2' | -173.282.033.158.032 | 5,59E-04 | | |
| 'HEXA' | -297.626.760.233.097 | 2,12E-142 | | |
| 'LEPROT' | -238.398.906.301.961 | 4,12E-15 | | |
| 'NCKIPSD' | -202.904.279.923.741 | 1,52E+01 | | |
| 'ATF6B.ENSG00000213676' | -248.290.649.655.123 | 1,39E-36 | | |
| 'SLC35F6' | -212.715.271.983.331 | 6,77E-26 | | |
| 'CLIC1.ENSG00000213719' | -129.119.442.037.086 | 5,31E+08 | | |
| 'ZNF888' | -229.391.371.871.777 | 1,15E+07 | | |
| 'ZNF845' | -171.149.490.665.009 | 5,02E+08 | | |
| 'KCTD11' | -218.322.182.405.577 | 2,83E+06 | | |
| 'LTB4R' | -294.864.147.248.571 | 4,42E-06 | | |
| 'LTB4R2' | -289.336.221.076.387 | 4,65E+08 | | |
| 'CSNK1E' | -162.529.479.521.524 | 2,19E+05 | | |
| 'IRF9' | -318.037.395.067.334 | 2,14E+05 | | |
| 'ITGA1' | -309.467.827.210.327 | 4,13E-66 | | |
| 'TAX1BP3' | -148.389.596.675.111 | 9,10E+08 | | |
| 'NAXD' | -218.442.457.113.743 | 1,23E-02 | | |
| 'REPINI' | -153.010.056.568.664 | 2,61E+09 | | |
| 'CPNE1' | -180.478.776.645.928 | 2,02E+01 | | |
| 'C17orf67' | -323.896.664.587.196 | 7,95E-07 | | |
| 'NEURL1B' | -388.011.126.449.292 | 7,45E-23 | | |
| 'BBIP1' | -206.729.838.928.884 | 8,06E+06 | | |
| 'PPME1' | -209.853.345.396.154 | 6,95E-15 | | |
| 'ZSWIM8' | -293.761.595.605.386 | 1,76E-111 | | |
| 'HNRNPUL2' | -176.023.299.426.383 | 1,36E+00 | | |
| 'ARHGFEF28' | -240.700.018.021.343 | 8,61E-09 | | |
| 'FASTKD5' | -176.755.391.399.963 | 2,94E+08 | | |
| 'GOLGA8B' | -207.435.532.113.013 | 8,94E-06 | | |
| 'HOMEZ' | -239.023.410.827.827 | 4,14E+08 | | |
| 'DDX3X' | -140.726.776.424.473 | 2,67E-12 | | |
| 'RSC1A1' | -277.351.617.366.203 | 7,45E+08 | | |
| 'TMEM167B' | -172.142.474.327.043 | 2,02E+09 | | |
| 'FNIP1' | -193.524.379.165.776 | 4,38E-01 | | |
| 'TENM3' | -22.190.097.819.418 | 2,22E+00 | | |
| 'NBPF1' | -220.648.857.379.605 | 1,10E+02 | | |
| 'AP4M1' | -219.730.144.037.362 | 4,88E+07 | | |
| 'MAGEA3' | -14.726.995.823.235 | 8,50E+08 | | |
| 'TRIM16' | -211.414.391.232.261 | 5,36E-133 | | |
| 'SLC12A8' | -24.170.853.279.277 | 3,34E+06 | | |

| | | | | |
|--------------------------|----------------------|----------|--|--|
| 'APOL6' | -255.942.740.861.402 | 5,61E+09 | | |
| 'FADS3' | -222.011.075.861.053 | 7,26E-12 | | |
| 'PPT2.ENSG00000221988' | -255.802.939.369.564 | 5,14E-66 | | |
| 'BTBD19' | -233.390.073.655.344 | 2,71E+08 | | |
| 'EXOSC6' | -161.999.171.874.011 | 1,05E+07 | | |
| 'VPS52.ENSG00000223501' | -195.253.326.116.423 | 1,18E+01 | | |
| 'PLEKHM1' | -303.591.957.425.494 | 3,29E-40 | | |
| 'ZNF469' | -329.661.700.635.817 | 2,20E-01 | | |
| 'SLC26A6' | -153.033.277.647.016 | 2,86E+08 | | |
| 'FAM229A' | -373.696.559.416.621 | 6,10E+07 | | |
| 'ERCC6' | -189.790.181.238.126 | 1,70E-02 | | |
| 'PIGBOS1' | -236.564.947.231.668 | 8,14E+09 | | |
| 'PARG' | -2.033.720.617.844 | 1,22E-02 | | |
| 'SCAMP4' | -258.140.468.130.797 | 4,63E-30 | | |
| 'ARL17B' | -205.081.813.790.962 | 9,42E+06 | | |
| 'TAPBP.ENSG00000231925' | -247.732.177.753.319 | 6,43E-52 | | |
| 'JRK' | -202.424.754.624.668 | 4,94E+04 | | |
| 'HNRNPUL2-BSCL2' | -1.561.145.169.632 | 6,26E+06 | | |
| 'PPP1R3E' | -239.231.742.277.876 | 4,56E+08 | | |
| 'KIAA0040' | -173.936.808.438.151 | 4,47E+08 | | |
| 'ZBTB22.ENSG00000236104' | -213.750.352.374.994 | 4,55E+09 | | |
| 'ZBED5' | -19.915.218.460.757 | 4,06E-01 | | |
| 'B3GNT9' | -252.606.881.166.759 | 5,75E+08 | | |
| 'RGL2.ENSG00000237441' | -162.913.910.103.798 | 8,85E+01 | | |
| 'TMEM250' | -178.917.826.210.807 | 4,95E-02 | | |
| 'TXNDC5' | -147.624.158.729.891 | 4,26E-01 | | |
| 'CDRT4' | -139.782.635.690.861 | 1,87E-11 | | |
| 'WBP1' | -187.856.588.014.868 | 1,02E+09 | | |
| 'GET4' | -21.347.138.037.548 | 4,40E-05 | | |
| 'C1orf226' | -250.514.792.109.506 | 1,84E-07 | | |
| 'ADSL' | -147.068.682.194.418 | 4,72E+09 | | |
| 'LY6G5B.ENSG00000240053' | -574.840.473.538.147 | 3,63E-07 | | |
| 'COX19' | -233.430.947.063.141 | 1,38E-04 | | |
| 'ACAD11' | -264.175.861.216.326 | 2,99E-08 | | |
| 'PNMA2' | -523.521.646.169.403 | 1,38E-40 | | |
| 'PLCXD2' | -204.147.663.597.616 | 2,73E+09 | | |
| 'CRCP' | -227.963.838.007.631 | 1,23E-07 | | |
| 'ENSG00000241489' | -232.583.236.065.825 | 1,02E+08 | | |
| 'PISD' | -181.203.140.926.708 | 1,96E+07 | | |
| 'PI4KA' | -250.299.799.318.706 | 5,62E-53 | | |
| 'ARFGAP3' | -36.340.972.233.124 | 2,56E-69 | | |
| 'ARPIN' | -211.065.985.521.438 | 1,46E+08 | | |
| 'AP5Z1' | -194.919.562.932.851 | 3,59E-01 | | |
| 'MICAL3' | -152.519.735.586.284 | 1,36E+08 | | |
| 'IL10RB' | -229.281.765.458.096 | 1,86E+05 | | |
| 'CFB.ENSG00000243649' | -381.942.775.435.818 | 1,41E-04 | | |
| 'TTC4' | -158.716.677.164.789 | 3,60E+08 | | |
| 'TMEM35B' | -239.035.139.292.981 | 2,74E+08 | | |
| 'MRPS6' | -179.724.360.609.032 | 8,02E+05 | | |
| 'ZNF512' | -211.999.977.611.063 | 7,63E+01 | | |
| 'DDOST' | -256.968.419.562.465 | 1,43E-83 | | |
| 'P2RY11' | -214.802.848.639.852 | 1,47E+08 | | |
| 'ETV5' | -302.553.509.210.714 | 1,48E-71 | | |
| 'N4BP2L2' | -247.686.872.060.897 | 6,62E-15 | | |
| 'ZNF585B' | -212.891.283.195.245 | 2,53E+09 | | |
| 'MARS2' | -218.511.140.525.699 | 3,09E+09 | | |
| 'BCKDHA' | -32.008.190.093.881 | 6,19E-29 | | |
| 'TMEM158' | -149.606.770.397.769 | 4,11E+08 | | |
| 'ARPIN-AP3S2' | -188.823.196.575.327 | 5,45E+04 | | |
| 'YJEFN3' | -298.466.454.687.779 | 5,78E+05 | | |
| 'ENSG00000250644' | -394.663.539.265.175 | 7,51E-38 | | |
| 'TMED7-TICAM2' | -290.715.788.510.273 | 1,30E+00 | | |
| 'ZNF550' | -229.865.831.556.452 | 1,80E+06 | | |

| | | | | |
|----------------------------|----------------------|-----------|--|--|
| 'TUG1' | -157.050.832.806.001 | 3,73E+06 | | |
| 'ALG11' | -214.319.463.582.779 | 1,65E+04 | | |
| 'ATXN7L3B' | -176.520.577.702.148 | 5,25E+06 | | |
| 'PRKDC' | -177.205.115.973.624 | 1,78E-51 | | |
| 'AP5B1' | -212.441.034.218.994 | 3,23E-01 | | |
| 'FPGT' | -204.064.198.449.735 | 5,27E+08 | | |
| 'EEF1G' | -143.429.450.421.781 | 3,40E-08 | | |
| 'DPP3' | -180.173.037.286.373 | 4,49E+04 | | |
| 'ANKHD1-EIF4EBP3' | -283.945.209.747.357 | 7,54E-23 | | |
| 'HTD2' | -318.507.722.667.486 | 3,62E+06 | | |
| 'ENSG00000255439' | -117.452.541.419.573 | 1,45E+08 | | |
| 'ENSG00000255639' | -186.831.678.054.439 | 9,86E+06 | | |
| 'ZNF225' | -223.029.761.942.179 | 7,25E+08 | | |
| 'ENSG00000256500' | -17.108.680.791.199 | 1,81E+09 | | |
| 'GATC' | -157.985.561.028.807 | 5,65E+09 | | |
| 'ZBED6' | -137.728.300.246.545 | 5,52E-07 | | |
| 'ENSG00000257524' | -196.311.899.591.795 | 2,10E+08 | | |
| 'GALNT4' | -12.852.919.585.124 | 1,28E+05 | | |
| 'ENSG00000257767' | -387.363.318.627.514 | 2,43E+07 | | |
| 'CHURC1' | -178.916.768.409.566 | 6,44E+04 | | |
| 'ENSG00000258311' | -332.117.942.074.452 | 4,28E+02 | | |
| 'PPT2-EGFL8' | -219.861.257.615 | 4,01E+09 | | |
| 'BCL2L2-PABPN1' | -18.419.890.820.676 | 2,27E+08 | | |
| 'ENSG00000258790' | -2.655.163.761.757 | 1,45E+02 | | |
| 'TVP23C-CDRT4' | -415.388.691.090.826 | 3,70E-66 | | |
| 'CCPG1' | -288.299.738.929.753 | 4,01E-161 | | |
| 'PECAMI1' | -161.143.471.208.235 | 3,05E+08 | | |
| 'C15orf65' | -234.395.440.121.736 | 1,19E+07 | | |
| 'ISY1-RAB43' | -356.892.112.964.283 | 4,44E-66 | | |
| 'ENSG00000262633' | -264.737.067.395.096 | 7,19E+07 | | |
| 'GTF2I' | -135.879.030.266.383 | 3,52E+08 | | |
| 'MYZAP' | -326.330.234.065.505 | 4,44E+01 | | |
| 'NBPF11' | -188.866.945.591.564 | 1,50E+07 | | |
| 'OTUD7B' | -215.367.967.125.243 | 2,01E-19 | | |
| 'CFAP298-TCP10L' | -232.265.623.842.951 | 1,54E+07 | | |
| 'SEC22B' | -220.897.661.500.801 | 6,10E-32 | | |
| 'SRGAP2' | -190.185.478.858.909 | 1,07E-03 | | |
| 'NBPF15' | -192.079.425.942.496 | 4,69E+01 | | |
| 'NCOA4' | -164.164.186.056.923 | 3,61E-05 | | |
| 'ENSG00000267022' | -425.190.443.879.814 | 1,63E+07 | | |
| 'ZNF224' | -258.081.085.745.069 | 8,32E+01 | | |
| 'NBPF12' | -180.424.348.948.572 | 1,83E+08 | | |
| 'ARL14EPL' | -412.928.301.694.497 | 6,35E+08 | | |
| 'MAGEA2' | -200.293.975.974.019 | 5,21E+06 | | |
| 'CSAG2' | -111.711.767.976.518 | 6,98E+08 | | |
| 'IKBKG' | -18.367.786.823.975 | 2,93E+07 | | |
| 'TMEM185A' | -199.635.222.298.486 | 2,63E+07 | | |
| 'ENSG00000269825' | -268.465.846.481.619 | 1,36E+08 | | |
| 'FMC1-LUC7L2' | -185.590.692.659.446 | 1,74E+08 | | |
| 'ENSG00000270149' | -494.794.866.612.406 | 5,02E+04 | | |
| 'TAF15' | -136.595.867.763.286 | 4,31E+09 | | |
| 'ENSG00000271254' | -179.817.076.823.016 | 3,55E+00 | | |
| 'ENSG00000272410' | -208.369.637.111.292 | 7,36E+07 | | |
| 'CYFIP1' | -204.551.465.925.237 | 1,15E-07 | | |
| 'CASTOR2' | -162.411.225.447.631 | 1,38E+08 | | |
| 'SOCS7' | -236.034.197.849.259 | 1,45E-03 | | |
| 'RCC1L' | -187.446.911.791.614 | 8,61E-04 | | |
| 'NPHP3-ACAD11' | -126.699.922.796.164 | 2,28E+06 | | |
| 'MLLT6' | -201.191.180.824.316 | 4,47E-13 | | |
| 'SYNRG.ENSG00000275066' | -27.740.672.209.583 | 3,50E-23 | | |
| 'ARHGAP23.ENSG00000275832' | -178.578.957.222.267 | 2,96E+04 | | |
| 'TUBGCP5' | -23.536.369.546.147 | 1,66E+02 | | |
| 'SIK1B' | -163.879.130.688.907 | 4,06E+03 | | |

| | | | | |
|--------------------------|----------------------|----------|--|--|
| 'DDX52.ENSG00000278053' | -160.171.573.545.943 | 8,23E+07 | | |
| 'ZNF8' | -232.491.047.640.404 | 1,70E+04 | | |
| 'PRICKLE4' | -112.070.143.201.775 | 6,98E+08 | | |
| 'GGNBP2.ENSG00000278311' | -163.025.588.772.756 | 8,28E+07 | | |
| 'GATD3B' | -173.643.475.245.627 | 4,26E+08 | | |
| 'ENSG00000280433' | -201.192.443.083.912 | 3,00E+08 | | |
| 'CCDC163' | -250.250.034.052.918 | 6,85E+06 | | |
| 'ENSG00000282034' | -208.626.253.910.186 | 9,71E-03 | | |
| 'ENSG00000283201' | -716.622.916.583.056 | 1,71E+08 | | |
| 'FAM95C' | -246.732.355.531.981 | 1,19E+08 | | |
| 'ENSG00000283761' | -366.101.365.979.506 | 1,07E-11 | | |
| 'ENSG00000283782' | -19.663.364.884.659 | 1,03E+09 | | |
| 'ENSG00000284057' | -193.757.697.340.198 | 2,27E+07 | | |
| 'ENSG00000284461' | -254.690.454.475.009 | 3,66E+08 | | |
| 'ENSG00000284762' | -117.287.708.495.427 | 2,07E+09 | | |
| 'ENSG00000284906' | -184.031.859.376.196 | 9,91E+08 | | |
| 'ENSG00000284946' | -279.132.495.337.529 | 1,37E-12 | | |
| 'ENSG00000285000' | -118.734.441.125.154 | 5,01E+08 | | |
| 'ENSG00000285043' | -163.688.706.366.201 | 3,18E+06 | | |
| 'ABC2-H2BE1' | -15.527.606.423.554 | 3,51E+08 | | |
| 'ENSG00000285816' | -277.261.164.827.318 | 1,40E-01 | | |
| 'ENSG00000285901' | -13.506.059.588.828 | 2,32E-02 | | |
| 'ENSG00000285943' | -283.126.705.627.661 | 1,11E+06 | | |
| 'DERPC' | -181.523.787.092.306 | 3,08E+03 | | |
| 'ENSG00000287542' | -137.338.627.196.785 | 1,63E-05 | | |
| 'ENSG00000288683' | -111.959.872.980.285 | 6,98E+08 | | |
| 'PRRC2B' | -159.835.777.921.012 | 1,01E-06 | | |
| 'F8A1' | -181.211.780.676.314 | 1,18E+08 | | |
| 'ENSG00000289027' | -362.940.258.993.769 | 5,65E+04 | | |
| 'ENSG00000289517' | -114.963.544.885.646 | 1,21E+08 | | |

YUKARI REGÜLASYON

| HeLa IC ₇₀ /HeLa Kontrol | | | C-4 I IC ₇₀ /C-4 I Kontrol | | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Gen Sembolü | log2 | FDR | Gen Sembolü | log2 | FDR |
| 'ZMYND10' | 18073549220576 | 114253759.9164 | 'ZMYND10' | 253605290024021 | 52793130.2588997 |
| 'SOX8' | 964385618977473 | 132596338.1088 | 'REX1BD' | 174500291323162 | 2.69983008903592e-74 |
| 'REX1BD' | 127392272197653 | 4.90590040485829e-67 | 'CCDC124' | 100504100379343 | 0.0 |
| 'CACNA1G' | 109953567355091 | 728292238.0324 | 'MYLIP' | 179437297048923 | 3.50588264527629e-144 |
| 'MYLIP' | 236532069040074 | 4.83781172218649e-196 | 'MLXIPL' | 129545588352617 | 595113386.0222 |
| 'SYN1' | 270043971814109 | 243858683.61504 | 'SEMA3G' | 161143471208235 | 1756840.60971759 |
| 'ETV7' | 945121111183233 | 408094578.4894 | 'CD4' | 110361736125535 | 2515727.78813707 |
| 'CD4' | 11813781191217 | 0.000155997559147965 | 'NR1H4' | 597727992349992 | 1.82455392186589e-08 |
| 'NR1H4' | 125264992391366 | 4.0849278940248e-17 | 'CLK1' | 114991960196497 | 5.66854874254742e-111 |
| 'SYT13' | 964385618977473 | 132680821.2806 | 'TYMP' | 139282001642289 | 257123.985628502 |
| 'LRRC7' | 132780466122403 | 2814552485.84663 | 'POU2F2' | 290689059560852 | 210201991.0828 |
| 'HOXC8' | 168449817427207 | 333.565270239774 | 'RPL18' | 103769153282744 | 0.0 |
| 'NOP16' | 100198581592384 | 4.0801911468e-119 | 'DLX3' | 231451062332488 | 4.60553782319965e-24 |
| 'PER3' | 126303440583379 | 1967960.06430007 | 'NGFR' | 324792751344359 | 1040915966.59708 |
| 'LAMC2' | 175488750216347 | 6349215.84685269 | 'BORCS8-MEF2B' | 150814277809524 | 83818.4534486146 |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|------------|-----------------|-----------------------|
| 'NGFR' | 404439411935845 | 0.13776881656051 | 'RASGRP2' | 308746284125034 | 473732968.63416 |
| 'NTHL1' | 183871909296694 | 6.45516583510638e-36 | 'PYGM' | 3.0 | 117549098.507463 |
| 'SPII' | 945121111183233 | 40834131.0399 | 'HES2' | 107800251200127 | 360209659.333231 |
| 'RASGRP2' | 167807190511264 | 5357640635.41147 | 'JMJD6' | 11446722095104 | 2.37048377701544e-139 |
| 'PYGM' | 266296501272243 | 25750802.6038438 | 'RPL31' | 151742198913572 | 0.0 |
| 'SPEG' | 370043971814109 | 456993358.053815 | 'FCN1' | 102288186904959 | 5370615339.58511 |
| 'KCNCQ2' | 270043971814109 | 2440270361.75354 | 'OVGP1' | 128010791919274 | 165759773.278714 |
| 'MYH7B' | 34594316186373 | 3841362521.73913 | 'PILRA' | 305062607306997 | 5.80178524433133 |
| 'SLC27A5' | 104372137742932 | 2.93065016497829e-09 | 'ERO1B' | 435755200461808 | 26.6198058360513 |
| 'PILRA' | 10962153152593 | 123.742094831071 | 'PPP1R15A' | 251346798314477 | 0.0 |
| 'CASS4' | 945121111183233 | 4084.0304 | 'DYNLL1' | 10376822076058 | 0.0 |
| 'SIRT4' | 128950661719498 | 0.974626784180064 | 'SIRT4' | 197982211806237 | 88.3190261036468 |
| 'LAG3' | 34594316186373 | 8.7857147025641e-33 | 'LAG3' | 358496250072116 | 1.13255428033472e-20 |
| 'TF' | 155210870944547 | 1.426455672e-42 | 'EFNB1' | 13906936802991 | 1.50543495760821e-23 |
| 'JPH4' | 485798099512757 | 10.2980816880734 | 'TF' | 22765029934623 | 2.06235530313961e-45 |
| 'COL9A3' | 112691211248222 | 4.542675e-31 | 'JPH4' | 107313190310251 | 76604163.0734681 |
| 'KCNK6' | 358496250072116 | 1333381744.37157 | 'SH2D3C' | 996578428466209 | 291463190.1502 |
| 'EFNA2' | 1.0 | 906034.17380137 | 'BAMBI' | 106199643582389 | 1.79161550083916e-49 |
| 'ATP5F1D' | 115765281551071 | 0.0 | 'IL11' | 144745897697122 | 113464365.6414 |
| 'CASP8' | 108828653241795 | 4.39727229314079e-229 | 'KCNK6' | 250250034052918 | 191645600.5436 |
| 'GADD45B' | 27240673669468 | 0.0 | 'ATP5F1D' | 138396921155808 | 0.0 |
| 'DDTL' | 119561164510596 | 25.3619146658675 | 'NDUFB7' | 106242250053382 | 7.78672127312775e-175 |
| 'RASD2' | 190689059560852 | 4554210016.05351 | 'GADD45B' | 463830215235453 | 0.0 |
| 'CACNA1I' | 996578428466209 | 1395595448.71343 | 'SYNGR1' | 2.0 | 1077895633.19428 |
| 'CHADL' | 945121111183233 | 407110625.3164 | 'CACNA1I' | 416992500144231 | 369312084.016582 |
| 'DHRS2' | 128540221886225 | 2.83319466298343e-19 | 'HDAC10' | 141055010828653 | 3.21992257894737e-37 |
| 'NTSR1' | 4.0 | 18143255.3428094 | 'DHRS2' | 10981803939389 | 66.9073336703601 |
| 'CHRNA4' | 945121111183233 | 406987964.6881 | 'EMC9' | 143384476786903 | 2.53586083547558e-45 |
| 'MYLK2' | 3.0 | 874236548.2277 | 'NTSR1' | 3.0 | 100088550.6952 |
| 'NOP56' | 102553509210714 | 0.0 | 'CHRNA4' | 266296501272243 | 4614450390.63392 |
| 'GPR50' | 34594316186373 | 20912399.4667307 | 'ARFRP1' | 104015712647198 | 5.72096559289941e-09 |
| 'BRS3' | 103442959079158 | 4697470.9811779 | 'SYP' | 2.0 | 5131031948.75445 |
| 'TAF7L' | 112877123795494 | 50.5506799881971 | 'CASP12' | 470043971814109 | 54964.085294752 |
| 'HAGHL' | 107635088613011 | 6.21747717361111e-05 | 'PIN4' | 130256277002043 | 5.00006067806005e-27 |
| 'AP3B2' | 232192809488736 | 39378385.3249134 | 'TAF7L' | 113987436919382 | 14789.9277182771 |
| 'ACSBG1' | 2.0 | 8138832.76243094 | 'NME3' | 124719012776902 | 1.57209372200903e-37 |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------------------|
| 'NEFM' | 111674181458317 | 0.000503942775 | 'HAGHL' | 112969107663964 | 9.82652217838764e-07 |
| 'TULP2' | 112288186904959 | 159.116357560137 | 'METRN' | 11287333141222 | 0.0207161338754579 |
| 'CGB2' | 447120878641365 | 46965204.6094698 | 'ELOB' | 14072162991581 | 0.0 |
| 'CLASRP' | 107053899281615 | 3.77531136422764e-164 | 'AP3B2' | 112288186904959 | 192728.793538913 |
| 'AURKC' | 38073549220576 | 156214996.891192 | 'NEFM' | 123442959079158 | 6.68423765241079e-06 |
| 'CCNE1' | 144633362976838 | 2.651504915e-96 | 'TULP2' | 10103287808412 | 124838676.3571 |
| 'PRX' | 238702312310925 | 1.88350234697674e-29 | 'CLASRP' | 132293661994828 | 6.92266355950265e-143 |
| 'ZFR2' | 34594316186373 | 3842012498.47716 | 'AMH' | 120469041960299 | 5.87986212561442e-06 |
| 'CEACAM5' | 996578428466209 | 139657999.57672 | 'CCNE1' | 148269444938211 | 4.16764845714286e-37 |
| 'FAM83E' | 2.0 | 1800299173.38921 | 'PRX' | 270043971814109 | 1.37504525798045e-10 |
| 'SLC5A5' | 270043971814109 | 2439849262.46764 | 'BBC3' | 121150410519371 | 1690918847.85168 |
| 'PTN' | 232192809488736 | 47620290.7363 | 'RPS19' | 157951836203103 | 0.0 |
| 'LFNG' | 116438681790088 | 8.41515967183098e-25 | 'FAM83E' | 24594316186373 | 202055002.69242 |
| 'NPTX2' | 94512111183233 | 407540520.3801 | 'PLEKHA4' | 239231742277876 | 4062237961.59908 |
| 'CYP3A5' | 416992500144231 | 2039711.64139162 | 'RPL18A' | 111551556402213 | 0.0 |
| 'RARRES2' | 211547721741994 | 9263931168.74696 | 'SLC5A5' | 102288186904959 | 5363756316.16291 |
| 'CASP10' | 3.0 | 873855727.8931 | 'PDE4C' | 249006323729096 | 904253412.5623 |
| 'KRT37' | 106438561897747 | 1534307.43843031 | 'CADM4' | 2.0 | 245082810.1685 |
| 'RASD1' | 517560491051467 | 0.0 | 'HOXA5' | 223446525363702 | 0.0760039225664352 |
| 'MAP2K6' | 166985139830767 | 11259.909290417 | 'HSPB1' | 109824245052844 | 0.0 |
| 'MAPK10' | 28073549220576 | 886605982.348703 | 'NPTX2' | 358496250072116 | 429109110.3904 |
| 'CRYAB' | 212626377264617 | 7.40696796448598e-39 | 'CYP3A5' | 981378119121704 | 675206559.2011 |
| 'IL23A' | 34594316186373 | 3839413910.38214 | 'PCOLCE' | 114295795384204 | 42023796.115614 |
| 'ENDOU' | 316992500144231 | 311319135.3238 | 'FBXO24' | 290689059560852 | 210173508.4281 |
| 'HBEGF' | 378213556460057 | 0.0 | 'JNK' | 131028255786862 | 1810222409.45113 |
| 'ARRDC3' | 113603119802869 | 3.08189580841121e-286 | 'FBXL15' | 106111151430339 | 4.22336468768851e-06 |
| 'HES1' | 210844672745831 | 0.0 | 'MAP3K8' | 136892557442453 | 2.15755977154309e-31 |
| 'CSPG5' | 332192809488736 | 109751749.5089 | 'RPL28' | 157810954519066 | 0.0 |
| 'CISH' | 10703893278914 | 6231246419.01932 | 'RASD1' | 834731131636529 | 0.0 |
| 'APC2' | 350250034052918 | 2.16023601756198e-13 | 'RND2' | 103442959079158 | 2297575228.90864 |
| 'RPS15' | 123408386330552 | 0.0 | 'EFNB3' | 106438561897747 | 179484406.177485 |
| 'ID2' | 519774733731578 | 0.0 | 'MYH3' | 154748779530249 | 565428110.353191 |
| 'DLX2' | 255768957057105 | 2.92016020675325e-158 | 'AREG' | 109953567355091 | 6401769.04534606 |
| 'SRSF7' | 120450625086176 | 0.0 | 'MAPK10' | 106438561897747 | 179456269.415269 |
| 'PRAMEF1' | 95980525001616 | 408279599.4559 | 'RPL34' | 112946175634195 | 0.0 |
| 'RGS2' | 210574919473453 | 0.0 | 'CRYAB' | 243538614467065 | 7.94786517310087e-11 |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------------------|
| 'HPCAL4' | 232192809488736 | 475704563.7613 | 'MDK' | 18073549220576 | 183150.52715487 |
| 'MYCL' | 244360665147561 | 4.38967424056604e-30 | 'CSRNP2' | 118330721336306 | 7.69869616493313e-56 |
| 'ACTL8' | 390689059560852 | 53603874.6245218 | 'IL23A' | 270043971814109 | 904369105.1688 |
| 'CR2' | 945121111183233 | 408032942.0933 | 'ULBP1' | 162803122261304 | 2.17355180240217e-19 |
| 'RSRP1' | 102529091929774 | 0.0 | 'MDGA1' | 165207669657969 | 46256143.1962 |
| 'MANIC1' | 137851162325373 | 729196887.7834 | 'RPS12' | 146861999921206 | 0.0 |
| 'TREH' | 945121111183233 | 408156233.5095 | 'HBEGF' | 476425728583395 | 0.0 |
| 'CCN2' | 122140359673236 | 0.0 | 'ARRDC3' | 177093151380773 | 0.0 |
| 'PGF' | 151511139146718 | 1.94721713053546e-75 | 'MLKL' | 27406412523096 | 7.08188089213483e-276 |
| 'LTBP2' | 132192809488736 | 2814069715.26587 | 'CSPG5' | 504439411935845 | 1691.57053559871 |
| 'ELOVL3' | 528540221886225 | 0.000131477793285006 | 'CISH' | 127008916336774 | 2128239941.87235 |
| 'TNFSF11' | 112288186904959 | 15925.3173000859 | 'APC2' | 15405683813627 | 256618.336738417 |
| 'EGR1' | 343241406799882 | 1.09234206501548e-191 | 'RPS15' | 172968342776996 | 0.0 |
| 'CHRNA2' | 102288186904959 | 145128688.721805 | 'ID2' | 622673762985247 | 0.0 |
| 'TRIM6' | 362643913669732 | 1333854658.62742 | 'DLX2' | 211122304539998 | 3.60582814337567e-143 |
| 'CXCR4' | 192949327226733 | 0.0 | 'GADD45A' | 166034431256329 | 2.60040526082191e-213 |
| 'RASL11A' | 162935662007961 | 5.39629935483871e-35 | 'RGS2' | 354170100567048 | 0.0 |
| 'EGR2' | 424792751344359 | 0.0557357227013542 | 'MYCL' | 473696559416621 | 3.57685521352657e-12 |
| 'NEUROD4' | 125507467853832 | 1.28262318564868e-16 | 'RSRP1' | 269866583983955 | 0.0 |
| 'NR4A1' | 135680727082142 | 0.0 | 'MANIC1' | 996578428466209 | 291072593.5406 |
| 'SNAI1' | 516451618889737 | 0.0 | 'PGF' | 364385618977473 | 5.52811923098996e-117 |
| 'PCK1' | 124252159032994 | 4.23814497463002e-14 | 'IFI27L2' | 215200309344505 | 0.024143218511038 |
| 'CHST8' | 964385618977473 | 132765412.1772 | 'ELOVL3' | 366296501272243 | 2440.50621402806 |
| 'H2BC11' | 227684020535882 | 3.72294062978723e-25 | 'TNFSF11' | 103442959079158 | 2296236900.53881 |
| 'OR2B6' | 352356195605701 | 71907.2959435364 | 'EGR1' | 256768450928932 | 2.55269045309734e-143 |
| 'TBCC' | 12239470497637 | 5.28844702846154e-111 | 'CHRNA2' | 10813781191217 | 32626653.9731412 |
| 'BMP4' | 232192809488736 | 0.0246150962452373 | 'TEX14' | 10813781191217 | 32631998.2244062 |
| 'FOSB' | 439635293601392 | 0.0 | 'CXCR4' | 250665750522137 | 0.0 |
| 'SNRPD2' | 102631969853892 | 0.0 | 'RASL11A' | 256847437793259 | 1.2428551229738e-42 |
| 'HSPA2' | 178123770455669 | 0.0 | 'EGR2' | 36724253419715 | 6.08533378738156 |
| 'EDN2' | 3.0 | 206.264485543199 | 'NEUROD4' | 105507467853832 | 419717528.051392 |
| 'KLF2' | 184130225398094 | 1.04152940634146e-145 | 'PFDN5' | 100137924966613 | 0.0 |
| 'ZFP36' | 185533495095943 | 1.58109851024096e-185 | 'NR4A1' | 136778072176549 | 0.0 |
| 'RFPL2' | 106438561897747 | 1533961.48410372 | 'ATP5F1E' | 120700232123346 | 0.0 |
| 'MCHR1' | 964385618977473 | 132280482.1343 | 'SNAI1' | 53921465177213 | 0.0 |
| 'VGF' | 272879827329481 | 1.03677122322581e-126 | 'PCK1' | 12103287808412 | 0.00663503674355159 |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------------------|
| 'DLL4' | 175417488419843 | 1.79774621993205e-51 | 'H1-3' | 981378119121704 | 675119006.4834 |
| 'ATP1B2' | 416992500144231 | 204062.18206158 | 'H2BC11' | 214438990933518 | 6.14726224425811e-17 |
| 'FOXJ1' | 436923380966572 | 1.70178426124352e-13 | 'OR2B6' | 264385618977472 | 955.535164142448 |
| 'CDKN1C' | 214828000740233 | 1.88443767434944e-238 | 'TBCC' | 207450543636363 | 2.10399921186441e-166 |
| 'PRRG3' | 293859945533586 | 433131.115058824 | 'CDKN1A' | 11734163999609 | 2.449921671e-202 |
| 'CNN1' | 964385618977473 | 132301492.3761 | 'MT2A' | 102964104794063 | 1.87876748044944e-178 |
| 'APOE' | 165207669657969 | 196279366.260936 | 'EFNB2' | 130062869308691 | 3.82380726317204e-110 |
| 'GADD45G' | 964385618977473 | 132427694.1176 | 'RNF113A' | 186578189572212 | 3.72443311115789e-167 |
| 'RPL36' | 139563962666759 | 0.0 | 'BMP4' | 17279204545632 | 1004196.55894886 |
| 'CASP2' | 262449086490779 | 1.74773120624086e-11 | 'NTSC' | 143939670490725 | 8.5247863295583e-92 |
| 'JUND' | 12934516430081 | 0.0 | 'PPDPF' | 133845055080002 | 8.78974303119266e-148 |
| 'METTL26' | 101449956969512 | 4.31961846419214e-129 | 'ALKBH7' | 119309811454241 | 6.19487662177215e-30 |
| 'KRT33B' | 3.0 | 874363562.1095 | 'FOSB' | 667595703294175 | 0.0 |
| 'KHDRBS3' | 158496250072116 | 686472992.6535 | 'SNRPD2' | 141617697887436 | 0.0 |
| 'ZNF132' | 108917837032183 | 49752.0189820359 | 'ROMO1' | 187682839079006 | 0.0 |
| 'RAB25' | 408746284125034 | 6110624.96166342 | 'PRRG2' | 103747470541866 | 207355452.9228 |
| 'SYT11' | 170043971814109 | 282434721.8769 | 'HSPA2' | 219967234483636 | 0.0 |
| 'MYH10' | 358496250072116 | 1332673001.41743 | 'EDN2' | 175488750216347 | 5381368703.91378 |
| 'MRO' | 21926450779424 | 18046.9601691007 | 'KLF2' | 2421314644965 | 2.58050662592592e-124 |
| 'RAB33A' | 996578428466209 | 1397072790.40226 | 'ZFP36' | 324792751344359 | 2.3396171747851e-220 |
| 'ACRV1' | 104512111118323 | 15056370.6879865 | 'GAL3ST1' | 358496250072116 | 428938783.9375 |
| 'AVIL' | 148542682717024 | 310785747.5183 | 'RFPL2' | 981378119121704 | 675732352.7579 |
| 'PCDH8' | 981378119121704 | 4312776851.38539 | 'VGF' | 412338241550528 | 5.52950604629629e-93 |
| 'ZFX2' | 588264304936184 | 1.65051420257235e-14 | 'DLL4' | 348938484073892 | 9.3785372141577e-25 |
| 'LIMD2' | 208746284125034 | 701731720.355911 | 'SOX15' | 232192809488736 | 770683737.7978 |
| 'GARNL3' | 152356195605701 | 218744506.618623 | 'ATP1B2' | 44594316186373 | 14516944.0888592 |
| 'CTSV' | 262803122261304 | 4.50413898694943e-30 | 'FOXJ1' | 618982455888002 | 3.70438437206308e-12 |
| 'GCM1' | 28073549220576 | 886765702.395965 | 'CDKN1C' | 241123019630154 | 7.77873271659919e-162 |
| 'IER3' | 148865036176816 | 0.0 | 'SAT1' | 14214132795394 | 5.67723592537313e-228 |
| 'THBS1' | 160057811363076 | 0.0 | 'APOE' | 31963972128035 | 1.06232305063001 |
| 'CILP' | 354432051622381 | 1.33101481301851 | 'GADD45G' | 105507467853832 | 419845960.587515 |
| 'COL2A1' | 361470984411521 | 2.85289322054627e-06 | 'RPL36' | 160246947319321 | 0.0 |
| 'FAM222A' | 21168637576909 | 2.38699518932038e-85 | 'LSM7' | 101227832977844 | 3.43158709999999e-83 |
| 'DHH' | 964385618977473 | 132701958.8975 | 'IQCN' | 35077946401987 | 3.16976368040264e-11 |
| 'FITM1' | 945121111183233 | 407233359.9035 | 'JUND' | 157694193779301 | 0.0 |
| 'GOLGA6D' | 61548181090521 | 15046873.3978133 | 'METTL26' | 135509495882256 | 3.63434473815461e-195 |

| | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------------------|
| 'RPL3L' | 439231742277876 | 759423.649061265 | 'ATP5IF1' | 104958202885056 | 1.61590607492063e-242 |
| 'ZNF750' | 103442959079158 | 47003248.5176185 | 'MTRFR' | 102212281089814 | 2.40638332411467e-64 |
| 'PRDM16' | 316992500144231 | 311271474.7091 | 'GFPT2' | 119300861455535 | 6.1221695239279e-44 |
| 'CCN1' | 11588016229706 | 0.0 | 'ZNF132' | 11103287808412 | 1067867.13522124 |
| 'Clorf162' | 2.0 | 237824675.4798 | 'NR0B2' | 996578428466209 | 291150629.0884 |
| 'CRABP2' | 175002174699165 | 18612.2033503575 | 'PODNL1' | 192599941855622 | 467468799.2094 |
| 'RGS16' | 111674181458317 | 50408.3738013985 | 'DNAJB1' | 108740506990021 | 0.0 |
| 'NUP210L' | 107313190310251 | 491467.157825679 | 'RAB25' | 10103287808412 | 124993669.8855 |
| 'FLG' | 3.0 | 113967280.296239 | 'TESMIN' | 182312223791592 | 4570821.58287483 |
| 'ACTA1' | 450250034052918 | 2.0929661322691e-17 | 'RNF122' | 147883414985981 | 0.307018565744467 |
| 'TRIM43B' | 12652844973002 | 1.21934576485507e-18 | 'RPS15A' | 109492198303453 | 0.0 |
| 'TRIM43' | 135338163894334 | 5.44293944397463e-46 | 'RAB33A' | 48073549220576 | 105991.191994042 |
| 'DLX1' | 122239242133645 | 0.00734283961816838 | 'TBX3' | 112553088208386 | 1.20458864668008e-160 |
| 'FAM171B' | 24594316186373 | 178644563.8361 | 'PRPH' | 311547721741994 | 2614711.5416804 |
| 'HES6' | 103435150479078 | 1.43302482619469e-17 | 'AVIL' | 270043971814109 | 904484827.3832 |
| 'NFKBIZ' | 153195525105799 | 1.70936500047847e-142 | 'COX5B' | 112156725218574 | 6.24800087042253e-265 |
| 'H2BC1' | 358496250072116 | 1333618159.57447 | 'TSGA10' | 38073549220576 | 8955591880.93907 |
| 'TCTE1' | 187446911791614 | 603573159.8105 | 'PCDH8' | 107313190310251 | 76641045.1933879 |
| 'PNLDC1' | 964385618977473 | 132448751.1528 | 'ZFHX2' | 512928301694497 | 32032.4667903292 |
| 'ZNF92' | 103584519894672 | 1.28362771416579e-45 | 'KLF4' | 155803141127402 | 0.0 |
| 'DIPK2B' | 964385618977473 | 132469814.8854 | 'CASP2' | 208746284125034 | 613687772.6798 |
| 'SLC25A25' | 147832965222993 | 5.96001577007299e-236 | 'RPL35' | 129281079950856 | 0.0 |
| 'PAXX' | 135049724708413 | 4.1211436341853e-86 | 'CTSV' | 41926450779424 | 5.21511527929515e-25 |
| 'IDI2' | 34594316186373 | 11.4011664592864 | 'ENPP2' | 290689059560852 | 210230481.4583 |
| 'NKX6-2' | 102288186904959 | 145072751.666988 | 'IL11RA' | 131699579934513 | 19858504.3084 |
| 'ZNF385D' | 121231514327736 | 1.48014914449845e-08 | 'TUBB2A' | 137412026864569 | 0.0 |
| 'ZNF256' | 106438561897747 | 1534653.54883826 | 'IER3' | 204276692955616 | 0.0 |
| 'ZNF117' | 187446911791614 | 603483860.6302 | 'MGARP' | 208746284125034 | 613607792.5192 |
| 'NR4A2' | 208002838141565 | 2.72556639485293e-234 | 'RPLP1' | 105376827392528 | 0.0 |
| 'PLEKHG4B' | 945121111183233 | 408217907.1622 | 'DUSP5' | 193879607476252 | 2.15120282616822e-184 |
| 'ING1' | 149376471054985 | 3.6086747877551e-258 | 'CILP' | 116882503091332 | 857.177656923404 |
| 'GBPS' | 945121111183233 | 408464788.2673 | 'SEMA7A' | 175488750216347 | 5450630.21571095 |
| 'ADAMTS1' | 14594316186373 | 5.97569763941606e-101 | 'VAMP1' | 130570774242903 | 3.74880950414837e-30 |
| 'CYP2U1' | 370043971814109 | 457161865.929203 | 'COL2A1' | 11929258408637 | 49.1636641513815 |
| 'PPM1J' | 3.0 | 874109571.2418 | 'DUSP6' | 237730485192374 | 6.65177876943231e-173 |
| 'TTN' | 104512111118323 | 1505003.7829653 | 'FAM222A' | 257095564272728 | 7.07722196074766e-73 |

| | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------|------------|-----------------|-----------------------|
| 'STEAP2' | 439231742277876 | 75998.6880444994 | 'DHH' | 458496250072116 | 2833966.50338013 |
| 'HYDIN' | 232192809488736 | 475775691.8361 | 'RPL3L' | 112288186904959 | 192764.176096934 |
| 'SLC34A2' | 370043971814109 | 45724616.647612 | 'CCDC40' | 137851162325373 | 501567676.3507 |
| 'TNFRSF14' | 162803122261304 | 27391887.8668252 | 'ZNF750' | 11103287808412 | 1068434.44554631 |
| 'DUSP2' | 185744597007383 | 9.21480580273972e-166 | 'CBX4' | 244203207056042 | 0.0 |
| 'TENT5B' | 411334147307594 | 1.28369485913043e-176 | 'CACNA1A' | 981378119121704 | 675820064.6417 |
| 'H2BC5' | 149845350746648 | 1.96230518555132e-107 | 'TPGS1' | 107914388471974 | 4.09573598134448e-12 |
| 'GOLGA6A' | 100306671362469 | 1397319318.15776 | 'RPS11' | 125059305871956 | 0.0 |
| 'BTG2' | 120574866521658 | 1.21490820728477e-49 | 'RPL11' | 102825130196979 | 0.0 |
| 'TCHH' | 34594316186373 | 3837467274.97042 | 'CCN1' | 145774280345425 | 0.0 |
| 'FTCD' | 270043971814109 | 2439428308.48861 | 'LMO4' | 116411937976111 | 7.40206578319328e-23 |
| 'HIPK4' | 104512111118323 | 1505320.3592764 | 'CRABP2' | 148542682717024 | 5066479.83870968 |
| 'AZGP1' | 109657842846621 | 15825.5028571429 | 'RGS16' | 115980525001616 | 478.265563911332 |
| 'IER2' | 224935629895521 | 0.0 | 'CTSK' | 163742992061529 | 7135691996.62542 |
| 'CCDC116' | 266296501272243 | 25745482.1900826 | 'EFNA3' | 110535300014623 | 13678723.7525084 |
| 'CCDC78' | 287446911791614 | 1209950.50045496 | 'FLG' | 996578428466209 | 291424083.3221 |
| 'GNG3' | 358496250072116 | 1332436921.16918 | 'ACTA1' | 130701209444768 | 1.1491792686692e-16 |
| 'NXF1' | 150269907254147 | 0.0 | 'PPFIA4' | 139854937649027 | 198612002.7694 |
| 'MYSM1' | 964385618977473 | 132554136.8555 | 'GDF7' | 102288186904959 | 5366802606.84367 |
| 'GBP4' | 10103287808412 | 450796462.776957 | 'RHOB' | 101549850773387 | 0.0 |
| 'FAM71A' | 322881869049588 | 6.30276427450979e-14 | 'TRIM43B' | 12720030446499 | 1.56895268864933e-09 |
| 'IER5' | 186578821436668 | 0.0 | 'TRIM43' | 129753106180567 | 2.06570875e-22 |
| 'PKDCC' | 232192809488736 | 475918011.8157 | 'LYG1' | 1.0 | 727658237.9537 |
| 'TRIM17' | 116882503091332 | 0.499891422722401 | 'HES6' | 326568398424774 | 6.68598027017226e-70 |
| 'RFTN2' | 107313190310251 | 491582.336442465 | 'RPL32' | 114942717082368 | 0.0 |
| 'MSX1' | 18936286961996 | 9.24758599342104e-88 | 'NFKBIZ' | 230569506803101 | 1.99455929007407e-121 |
| 'LENEP' | 964385618977473 | 132490885.3189 | 'RPL37' | 147116713372439 | 0.0 |
| 'INAVA' | 316992500144231 | 311366810.5359 | 'PNRC1' | 125873426840017 | 1.61339212649007e-133 |
| 'NUAK2' | 10759488532333 | 9.10749446901173e-16 | 'ZNF92' | 133528647774238 | 4.06725087831513e-59 |
| 'GRIK3' | 94512111183233 | 406865377.9518 | 'ARHGAP36' | 996578428466209 | 291502307.4755 |
| 'ZC3H12A' | 264763535379792 | 0.0 | 'SLC25A25' | 164096254648366 | 7.50039976592178e-216 |
| 'DNALI1' | 94512111183233 | 407725039.1789 | 'PAXX' | 129137903152776 | 1.74984225889792e-69 |
| 'PITX2' | 116992500144231 | 9.38700551851852e-24 | 'IDI2' | 116438561897747 | 20219.7358975435 |
| 'SLC45A2' | 232192809488736 | 476060416.9658 | 'NKX6-2' | 981378119121704 | 675294134.6303 |
| 'FOXQ1' | 114336417517118 | 2.24773233812155e-15 | 'ADM' | 202088736647382 | 0.0 |
| 'GDF9' | 151457317282976 | 1141238220.55675 | 'RPS3' | 106925322858747 | 0.0 |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|------------|-----------------|-----------------------|
| 'LEAP2' | 222239242133645 | 356904938.14293 | 'SAP18' | 107303437788303 | 1.93092586007326e-271 |
| 'H2AC1' | 105507467853832 | 4809229.74193548 | 'UBC' | 131561209560246 | 0.0 |
| 'TAGAP' | 981378119121704 | 4307713208.65481 | 'ADAM8' | 123446525363702 | 3607911136.93901 |
| 'OSR2' | 135859680493476 | 1.47921213445544e-40 | 'ZNF385D' | 259865793495843 | 77333.2915590492 |
| 'ALDH1A1' | 293859945533586 | 0.00304955822030238 | 'BAG3' | 121234699238494 | 1.04902622462462e-230 |
| 'VEGFD' | 176553474636298 | 2183772437.47835 | 'MZT2B' | 141862858092464 | 0.0 |
| 'DEPP1' | 4.0 | 4.63385366822261e-98 | 'TCF7L1' | 3.0 | 100032915.0361 |
| 'COMTD1' | 122517486200777 | 1.12829834276402e-21 | 'NR4A2' | 283107099103141 | 9.71443075923076e-280 |
| 'ZNF503' | 100548206501642 | 1.03793227339055e-124 | 'ING1' | 230129859452661 | 2.61991967871486e-290 |
| 'DIPK1B' | 34594316186373 | 3838764812.51057 | 'ANKRD29' | 109310940439148 | 600592764.2297 |
| 'BTNL9' | 104512111118323 | 15065879.9747368 | 'ADAMTS1' | 123446525363702 | 2.17648225113314e-52 |
| 'ZNF606' | 124252159032994 | 4.24038619354839e-14 | 'CYP2U1' | 28073549220576 | 439105706.0533 |
| 'FAM111A' | 332192809488736 | 109734081.8094 | 'STEAP2' | 390689059560852 | 4061623658.83028 |
| 'TAC3' | 270043971814109 | 2439007499.74125 | 'ZNF19' | 103745097707694 | 600435992.4301 |
| 'NYAP1' | 1.0 | 307707549.8696 | 'SNX22' | 358496250072116 | 21877042.5802183 |
| 'GOLGA6C' | 354500735034337 | 75979.9043845774 | 'SLC34A2' | 105507467853832 | 419781734.495946 |
| 'IGF2' | 6334528131667 | 5.19565407839999e-29 | 'TNFRSF14' | 358496250072116 | 21873424.7461551 |
| 'PLIN4' | 111042398969365 | 6.47467446841294e-05 | 'TENT5B' | 359188191466095 | 5.09226747875243e-157 |
| 'CASKIN1' | 204439411935845 | 2440375.6248731 | 'H2BC5' | 204984854945056 | 2.14028279093656e-122 |
| 'H3-4' | 10103287808412 | 450630055.813953 | 'H4C8' | 153127462982717 | 5.1747803754243e-15 |
| 'GNG4' | 964385618977473 | 132744254.3426 | 'STC1' | 11103287808412 | 1068245.27514164 |
| 'H1-4' | 304439411935845 | 9.80192313715047e-23 | 'BTG2' | 21764976553658 | 5.67084817335058e-104 |
| 'XIRP1' | 316992500144231 | 1432292.0455408 | 'C1R' | 103026187027423 | 860737275.701636 |
| 'SCN11A' | 34594316186373 | 3840712764.88498 | 'TCHH' | 103442959079158 | 2296905869.77422 |
| 'GBX2' | 215200309344505 | 1.0252829877551e-34 | 'FTCD' | 114512111118323 | 6277.02697828662 |
| 'ENHO' | 945121111183233 | 407909725.1396 | 'HIPK4' | 390689059560852 | 4062205970.46595 |
| 'VCX3A' | 549281457256712 | 1.61501852193103e-70 | 'COX6B2' | 198250335215052 | 315391942.1313 |
| 'RAB3B' | 308327442869382 | 4.66270543161634e-36 | 'DEDD2' | 103961520290463 | 5.91504934827586e-66 |
| 'CXCL11' | 34594316186373 | 209174.240701586 | 'CCDC12' | 104330378422086 | 6.54106422083333e-51 |
| 'ADRB2' | 111547721741994 | 1.66256149577922e-87 | 'PPP1R35' | 102015225839663 | 1.45224883878875e-51 |
| 'SHE' | 981378119121704 | 4315675709.96471 | 'IER2' | 24387069268879 | 0.0 |
| 'BOLA2B' | 102090316370518 | 4.63064229291045 | 'FOXH1' | 232192809488736 | 770584499.6137 |
| 'MUC17' | 105507467853832 | 4808181.75114404 | 'CCDC116' | 165207669657969 | 462500448.2531 |
| 'WNT10B' | 115200309344505 | 2.67787454730832e-06 | 'CCDC78' | 225633975325979 | 462780.158975284 |
| 'ITGAM' | 370043971814109 | 284717.106612902 | 'NXF1' | 217026919684914 | 0.0 |
| 'FOS' | 440072340539238 | 0.0 | 'RPL29' | 103634298437705 | 0.0 |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|------------|-----------------|-----------------------|
| 'SEMA3E' | 294683378089416 | 4.00671049444769e-17 | 'FAAP20' | 107765255565246 | 9.61173695375992e-28 |
| 'KRT78' | 232192809488736 | 1355712075.39823 | 'FAM71A' | 578135971352466 | 2.20291075748373e-24 |
| 'CD14' | 477258950389693 | 2.98713401898305e-23 | 'ATF3' | 29127863743119 | 0.0 |
| 'KRT4' | 589481776330794 | 5.61937621492536e-42 | 'IER5' | 348348170011258 | 0.0 |
| 'LONRF2' | 332192809488736 | 10980478.6759 | 'PKDCC' | 224792751344359 | 160249969.1088 |
| 'DLGAP1' | 222239242133645 | 3569655332.08829 | 'TRIM17' | 122288186904959 | 0.000210828730418944 |
| 'FOXA3' | 964385618977473 | 132659690.3965 | 'RFTN2' | 102288186904959 | 5369852359.71019 |
| 'ZNF296' | 336747656822936 | 1.43635421082802e-194 | 'MSX1' | 282442843541655 | 6.76317190746269e-122 |
| 'GIMAP8' | 258496250072116 | 662844159.89472 | 'RPL22L1' | 12350058925944 | 2.66030257362637e-147 |
| 'KCNCB3' | 137196877738696 | 14486.4567483871 | 'CCNL1' | 122490058441758 | 2.86146489792148e-181 |
| 'RLN3' | 102288186904959 | 145156673.428461 | 'DCLK3' | 981378119121704 | 675031476.4683 |
| 'JUNB' | 171195879180951 | 0.0 | 'ZC3H12A' | 302494635713023 | 0.0 |
| 'LRG1' | 137851162325373 | 729303589.1132 | 'CLDN19' | 981378119121704 | 67494396.9147 |
| 'KRT15' | 171989208080726 | 4.05080360497871 | 'PITX2' | 142294269736419 | 5.74757988453314e-16 |
| 'KRT13' | 155799545312089 | 16.2304522615804 | 'SLC45A2' | 390689059560852 | 4062788449.09664 |
| 'KRT9' | 211547721741994 | 9262429721.23177 | 'FOXQ1' | 135830048455232 | 2.76083212581197e-14 |
| 'KRT20' | 102288186904959 | 145100714.803392 | 'GDF9' | 18073549220576 | 346820092.9209 |
| 'PTGER4' | 207155326102503 | 1.17392819636364e-57 | 'CITED2' | 151290282708533 | 6.0355357237354e-283 |
| 'MAP6' | 964385618977473 | 13232250.9293 | 'H2AC1' | 10103287808412 | 124821478.5783 |
| 'ZIK1' | 38073549220576 | 156185024.712203 | 'MICALL2' | 114017765804826 | 9.93873351936537e-27 |
| 'LGALS4' | 332192809488736 | 109787101.9809 | 'FMC1' | 117224557479297 | 1.10874637377502e-14 |
| 'FAM90A1' | 117313190310251 | 1.566472708061e-05 | 'OSR2' | 133832253313803 | 2.19301092531876e-26 |
| 'ZNF556' | 1.0 | 31228.6352988651 | 'VEGFD' | 223703919730085 | 39046577.0363133 |
| 'LRRC15' | 264385618977472 | 0.130792004376368 | 'DEPPI' | 51963972128035 | 2.22074004143862e-57 |
| 'AZU1' | 107313190310251 | 49112194.5586514 | 'COMTD1' | 158136923599715 | 7.0977038048492e-41 |
| 'TPSAB1' | 100361736125535 | 1397812634.77493 | 'ZNF503' | 160086012760136 | 5.24593248646865e-133 |
| 'RND1' | 363840175968262 | 4.3464230513834e-251 | 'DIPK1B' | 4.0 | 1831766017.30967 |
| 'ZNF596' | 211547721741994 | 9265433103.11284 | 'FRAT1' | 131259023030803 | 16806468.0427177 |
| 'OVOL1' | 106438561897747 | 1535346.23832092 | 'ANKRD2' | 109310940439148 | 600514368.0981 |
| 'FRG2C' | 859371479798866 | 0.0 | 'RPL27A' | 101380269163822 | 0.0 |
| 'RXFP4' | 332192809488736 | 109716419.7971 | 'C16orf46' | 100861362250273 | 291033591.4511 |
| 'HSPA6' | 601450295948211 | 0.0 | 'IQCD' | 4.0 | 38574.3331293939 |
| 'SLC2A14' | 997297978606629 | 1398059423.72881 | 'ZNF606' | 121984450414524 | 0.000499405148161481 |
| 'TRIB1' | 133157826492108 | 6.90384998181817e-145 | 'NYAP1' | 112199052437861 | 167711996.4236 |
| 'CCDC106' | 148542682717024 | 310738146.6993 | 'NAT16' | 996578428466209 | 291189662.5553 |
| 'SPDYE2B' | 100620461377205 | 1396087548.66008 | 'NKX3-1' | 255799545312089 | 3.75223458196965e-09 |

| | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------|------------------|-----------------|-----------------------|
| 'WFIKN2' | 358496250072116 | 1333145412.97412 | 'GOLGA6C' | 113949985145017 | 34811.6521585064 |
| 'HAPI' | 126303440583379 | 70083.1216710456 | 'IGF2' | 6.0 | 7.81379960495283e-08 |
| 'TIGD3' | 2.0 | 4.80388997317784e-17 | 'FN3K' | 112832409697554 | 69780.7502062242 |
| 'TMEM81' | 129768054864069 | 24.2793711284514 | 'RPL13' | 106193692960016 | 0.0 |
| 'NPAS4' | 102288186904959 | 145044799.306358 | 'RHEBL1' | 150042899050949 | 0.131662680787476 |
| 'CD248' | 945121111183233 | 407786582.5811 | 'C1orf33' | 156518280127735 | 0.0 |
| 'UCP3' | 237851162325373 | 0.342876112324829 | 'PLIN4' | 38073549220576 | 1.4779993380805e-11 |
| 'CCDC85B' | 188411928794986 | 1.03720675753425e-281 | 'KIFC2' | 12190097819418 | 5.03701282530414e-30 |
| 'CDK5R1' | 133184356375245 | 0.0164975370041899 | 'ANGPTL4' | 102828904443142 | 5.84265888118811e-20 |
| 'IRX5' | 114487362938695 | 4.06382164836449e-16 | 'ENSG0000016774' | 103261747739935 | 17.1449421776098 |
| 'GRIN1' | 981378119121704 | 4310605261.83283 | 'CDK2AP2' | 120376071545027 | 8.98623884054388e-102 |
| 'TRIM72' | 375488750216347 | 9622.94757158589 | 'TMC8' | 275488750216347 | 56540677.9573368 |
| 'VCX2' | 948381577726426 | 407971324.3128 | 'RAB26' | 129418310440446 | 35539.9046877601 |
| 'JUN' | 212593286862725 | 0.0 | 'CASKIN1' | 148542682717024 | 162220186.6666 |
| 'SH2D4B' | 964385618977473 | 132807748.0867 | 'BEST1' | 141197769952979 | 0.00151434559946092 |
| 'TMEM151B' | 461470984411521 | 2.64265654999999e-06 | 'CCDC88B' | 135879338863922 | 1.04267382977367e-11 |
| 'TMPRSS9' | 324792751344359 | 0.377943280905512 | 'H3-4' | 10813781191217 | 32648041.4880367 |
| 'NEUROG2' | 316992500144231 | 311223828.6851 | 'H1-4' | 470547530803839 | 1.37152933882353e-75 |
| 'CEP295NL' | 981378119121704 | 4314225793.71745 | 'XIRP1' | 520945336562895 | 604.267169834799 |
| 'DTX3' | 102288186904959 | 14490519.892204 | 'LGI3' | 34594316186373 | 926001751.2145 |
| 'DAND5' | 370043971814109 | 457077596.460829 | 'GBX2' | 339530128121758 | 4.55926406749311e-50 |
| 'DNAJB8' | 945121111183233 | 406926662.0876 | 'TRIM49' | 385798099512757 | 8953089620.00559 |
| 'RNF151' | 981378119121704 | 4311328881.98758 | 'ATP5ME' | 12794511785232 | 6.27675078540145e-119 |
| 'NKPDI' | 41963972128035 | 4.11529779310345e-10 | 'VCX3A' | 726743998452319 | 5.38464810947368e-84 |
| 'FAM71E2' | 114792750302502 | 1.59461380374722 | 'RAB3B' | 343211293264588 | 3.00425780195783e-18 |
| 'H2BC4' | 290689059560852 | 2.34971630769231e-13 | 'CXCL11' | 358496250072116 | 428995544.3959 |
| 'ADIPOQ' | 102288186904959 | 144961006.816869 | 'ADRB2' | 238852584361639 | 1.50781515568345e-117 |
| 'H2AW' | 107300183094291 | 7.51458131083481e-99 | 'SHE' | 10103287808412 | 125045419.9558 |
| 'CFAP65' | 964385618977473 | 132343532.8884 | 'ZNF280A' | 311547721741994 | 26155733.4508899 |
| 'UTS2R' | 197668211342179 | 0.017312327891928 | 'CENPX' | 123230410564165 | 7.87956895932203e-255 |
| 'AATK' | 258496250072116 | 748202.501617375 | 'MT1E' | 365794194607826 | 1.27130048931624e-170 |
| 'DDN' | 162449086490779 | 52967.1253472741 | 'MUC17' | 981378119121704 | 675907799.2989 |
| 'IBA57' | 157612784334639 | 3.37866325384615e-180 | 'UBB' | 140417978668914 | 0.0 |
| 'PNMA8A' | 114512111118323 | 159.410757714286 | 'FOS' | 418661338927084 | 0.0 |
| 'RGMA' | 232192809488736 | 475989203.7397 | 'SEMA3E' | 386219775069959 | 1.49388767758473e-07 |

| | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|
| 'MBD3L3' | 10292321632802 | 144849433.981143 | 'CD14' | 535755200461808 | 8.48824713189896e-27 |
| 'TEX19' | 222239242133645 | 15.6461246135193 | 'KRT4' | 126438561897747 | 2.0985987364532e-11 |
| 'RNASE10' | 996578428466209 | 1398306299.84107 | 'ZNF296' | 345727994778225 | 4.96669703305785e-164 |
| 'VCX' | 115569849575945 | 15.9546072593583 | 'ENSG00000170846' | 103668980932918 | 8.61098558163265e-45 |
| 'PPP1R27' | 104512111118323 | 15062708.8781309 | 'RPS9' | 114709455334342 | 0.0 |
| 'MAFA' | 342269107182228 | 1.05336593892216e-181 | 'KCNCMB3' | 252356195605701 | 16548.6153890825 |
| 'OTOP2' | 10103287808412 | 450546898.394538 | 'BBLN' | 136994960975031 | 1.67002466438214e-82 |
| 'RGPD6' | 305800010275006 | 19004.4000918836 | 'JUNB' | 197366585218654 | 0.0 |
| 'RIMBP3C' | 102131042196419 | 450463771.660517 | 'PTGER4' | 115935575973213 | 2.08005819949585e-14 |
| 'MEX3B' | 334896734763971 | 6.5542007920354e-132 | 'RAB4B-EGLN2' | 112650289424582 | 1926.934239677 |
| 'TENT5C' | 493663793900257 | 2.33834280524475e-97 | 'ENC1' | 11245450979383 | 1776.29186030216 |
| 'PGPEP1L' | 332192809488736 | 173981.07103727 | 'ZIK1' | 102288186904959 | 5364517564.57565 |
| 'H3C13' | 259354303179998 | 3.88779851401869e-05 | 'TCEA2' | 123401150460328 | 2.83890770225964e-25 |
| 'PSG9' | 139231742277876 | 1217191572.82589 | 'FAM90A1' | 11929258408637 | 49.1750816302833 |
| 'PNMA3' | 34594316186373 | 3838115934.07708 | 'RPS21' | 184346437578487 | 0.0 |
| 'TSPYL2' | 128709811072426 | 0.0 | 'LRRC15' | 195419631038688 | 434298754.048274 |
| 'H2AC20' | 309761079662642 | 2.21306670158451e-08 | 'CEBPB' | 138365537379385 | 1.36687781125827e-249 |
| 'H2AC21' | 24594316186373 | 178560482.6168 | 'AZU1' | 452356195605701 | 6427674.51354575 |
| 'H1-5' | 332192809488736 | 4.82390323559539e-21 | 'RND1' | 74245862262511 | 0.0 |
| 'CIQTNF8' | 945121111183233 | 407602008.0869 | 'ZNF596' | 358496250072116 | 429052319.8782 |
| 'SOCS3' | 13473231806825 | 0.0 | 'RPL38' | 168958961655477 | 0.0 |
| 'SPEM2' | 3.0 | 873982631.1356 | 'OVOL1' | 390689059560852 | 4061041514.11782 |
| 'SPDYE12P' | 973131903102506 | 132617448.8138 | 'FRG2C' | 165298117979161 | 0.0 |
| 'H2BC21' | 229539834833012 | 2.2393683488888e-235 | 'CCDC96' | 211547721741994 | 6786120.23141058 |
| 'SERINC4' | 382975968983807 | 5.79693179970253e-12 | 'RXFP4' | 3.0 | 10006072.5132 |
| 'TRARG1' | 964385618977473 | 132511962.4562 | 'HSPA6' | 967313237214536 | 0.0 |
| 'H1-10' | 136277106782762 | 0.0 | 'MZT2A' | 14070286849148 | 4.07035187181627e-163 |
| 'TMEM121' | 981378119121704 | 4306268636.82093 | 'TRIB1' | 194731357516565 | 1.59903299862543e-139 |
| 'SPDYE16' | 968999797141944 | 132533046.3007 | 'HAP1' | 424792751344359 | 30566.6176470587 |
| 'KRT76' | 118533095554037 | 0.000490496186346005 | 'TIGD3' | 314295795384204 | 3.53993775587702e-24 |
| 'MYADML2' | 996578428466209 | 1395841455.31465 | 'ENSG00000173867' | 140209844357135 | 97377995.6937799 |
| 'H2BC13' | 284130225398094 | 0.0682864436450187 | 'CD248' | 981378119121704 | 676083336.9692 |
| 'SOCS1' | 382527683005487 | 1.99320043655172e-218 | 'MICOS13' | 101173883645677 | 2.15720950947731e-38 |
| 'STAC3' | 158496250072116 | 68637214.4557 | 'UBE2C' | 118489557833746 | 0.0 |
| 'IRF7' | 116833700453912 | 4.28379962690152e-31 | 'MARCKSL1' | 122239242133645 | 6.44954925131441e-84 |

| | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------|--------------|-----------------|-----------------------|
| 'PDE6G' | 10103287808412 | 451213018.369987 | 'DDIT3' | 259044803980489 | 2.59537934255875e-209 |
| 'POU3F1' | 465344223860392 | 1.79886558649593e-53 | 'POLD4' | 109581421068326 | 1225.79134609121 |
| 'KRT5' | 105507467853832 | 4810278.18966645 | 'UCP3' | 358496250072116 | 1.11377864009662e-07 |
| 'KRT3' | 332192809488736 | 1739420.18047138 | 'CCDC85B' | 168629392318726 | 0.0 |
| 'HEXIM1' | 298835427434119 | 0.0 | 'MTLN' | 224792751344359 | 4256522.57364341 |
| 'KRT14' | 3.0 | 873728861.4982 | 'AURKAIP1' | 100530542509445 | 1.65833302401434e-144 |
| 'H1-6' | 113987436919382 | 505.310324790568 | 'ARL4D' | 223794342487096 | 1.55526870664819e-111 |
| 'SBK2' | 3.0 | 874490612.9032 | 'ACBD7' | 273696559416621 | 2236187916.88539 |
| 'C2orf78' | 945121111183233 | 407049285.7616 | 'CDK5R1' | 107454695336505 | 19.0657769886364 |
| 'ZSCAN23' | 964385618977473 | 132406643.7768 | 'IRX5' | 115130932327497 | 4.34424512793114e-07 |
| 'ZNF490' | 10542770609832 | 53.8958024977909 | 'TRIM72' | 38073549220576 | 9367351.37980085 |
| 'NUTM2B' | 518530468739437 | 4.63308881372123e-08 | 'LRRN4CL' | 112288186904959 | 19265806.7376147 |
| 'PLA2G2A' | 127313190310251 | 1.1579000074873e-18 | 'HIC1' | 144745897697122 | 2507395.90704961 |
| 'H3-5' | 34594316186373 | 3840063227.80315 | 'NAP1L5' | 981378119121704 | 674856484.5106 |
| 'IER5L' | 328329000844628 | 0.0 | 'ATOX1' | 101118373849268 | 3.69429110839844e-28 |
| 'H2AX' | 149998737169856 | 0.0 | 'RPLP2' | 148940886356862 | 0.0 |
| 'HBA2' | 444954886509357 | 4.56123288860759e-263 | 'JUN' | 338946906046973 | 0.0 |
| 'NANOS1' | 117333160288556 | 1.0750972245404e-05 | 'POLR2L' | 113580261795898 | 2.270276600489e-195 |
| 'SHISA6' | 104512111118323 | 15059539.1161616 | 'ANXA2R' | 124362309938757 | 5.87321424736842e-13 |
| 'ASTL' | 232192809488736 | 475846841.1843 | 'RPS27' | 132798389839119 | 0.0 |
| 'SBSN' | 34594316186373 | 384266269.52107 | 'TMEM151B' | 124767462039395 | 8.88802158887615e-08 |
| 'CGB5' | 965999589242998 | 13263856.6242 | 'TMPRSS9' | 107313190310251 | 76653347.1268058 |
| 'VSTM1' | 358496250072116 | 1332909165.33759 | 'CEP295NL' | 10103287808412 | 125028165.1717 |
| 'BNIP5' | 4.0 | 18147048.6222036 | 'DTX3' | 103442959079158 | 2298579999.41691 |
| 'HBG2' | 271149490665009 | 105845.96705107 | 'ERN1' | 106377591043331 | 1.59695039424572e-19 |
| 'H2AC13' | 270258751135085 | 1.0877500893617e-09 | 'CPNE7' | 101186325128494 | 2.02060436237624e-78 |
| 'H2AC11' | 184130225398094 | 1.16887828652612e-07 | 'HES7' | 211547721741994 | 1.28448364035338e-07 |
| 'H2AC7' | 178744174445968 | 234.210668902786 | 'GADD45GIP1' | 120684100592867 | 6.48826529865229e-214 |
| 'H2BU1' | 193490497177812 | 4.54633122137405e-40 | 'DAND5' | 996578428466209 | 291228706.4896 |
| 'SLC39A10' | 164188581225233 | 3.10816017847533e-277 | 'DNAJB8' | 981378119121704 | 674769022.5505 |
| 'H4C3' | 400836347293463 | 1.35016457279999e-273 | 'LSMEM2' | 263226821549951 | 12678177.7952756 |
| 'H3C12' | 390689059560852 | 36.8791167519334 | 'WDR97' | 175002174699165 | 182168848.018794 |
| 'ZSCAN5B' | 432192809488736 | 0.0607320923728183 | 'NKPD1' | 117731392067197 | 1534.61389771729 |
| 'H4C11' | 130115767031762 | 9.58430098203592e-27 | 'CITED4' | 128070543216085 | 1.07279251617584e-23 |
| 'DIO3' | 117313190310251 | 0.00015670417137668 | 'ZNF771' | 135669351304804 | 59.7206245503327 |
| 'H3C4' | 435262489211028 | 3.28152974061092e-12 | 'FAM71E2' | 120891193979152 | 0.0157063299240754 |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|-------------|-----------------|-----------------------|
| 'CCER1' | 316992500144231 | 311176197.2451 | 'H2AC6' | 126382514032379 | 2.18564791683333e-63 |
| 'STPG3' | 466296501272243 | 2.58937160427136e-20 | 'H2BC4' | 239854937649027 | 6.45697431040779e-10 |
| 'H4-16' | 227008916336774 | 8.75001949236077e-12 | 'TRAPPC5' | 123985403573464 | 1.73745213333333e-101 |
| 'H2BC12' | 200620086081092 | 6.86673737142857e-246 | 'H2AW' | 271304623150622 | 2.53147138984771e-201 |
| 'RPS6KL1' | 232192809488736 | 135595206.69145 | 'UTS2R' | 25046140559143 | 199.302762570888 |
| 'PEG3' | 945121111183233 | 407356168.5162 | 'DDN' | 19875090558168 | 4.17649066758091e-06 |
| 'NRARP' | 162836928823636 | 2.7336875862069e-173 | 'PHLDA2' | 144532796470652 | 2.84744968066528e-164 |
| 'TPM2' | 111694220126762 | 0.0 | 'ATG9B' | 103442959079158 | 2295902562.02679 |
| 'ARC' | 458224811602412 | 0.0 | 'IBA57' | 205514155419246 | 6.63485614258912e-151 |
| 'DLL1' | 390689059560852 | 53636270.1974214 | 'PNMA8A' | 117731392067197 | 15.3427713802941 |
| 'H3C14' | 141269464072255 | 1.65401640351905e-74 | 'TRIM49B' | 102240016741981 | 124959193.6284 |
| 'H2BC18' | 349247019890164 | 3.65264655152395e-26 | 'RGMA' | 10813781191217 | 32621311.4720812 |
| 'H3C15' | 366364228596377 | 6.92224381707317e-117 | 'ARL6IP4' | 130989608183335 | 1.03912599345238e-226 |
| 'SOX18' | 127301849440642 | 49869627.2132472 | 'SPACA6' | 119033121210415 | 69510.8421605401 |
| 'MAFB' | 445046146513275 | 2.57946444380952e-196 | 'MBD3L3' | 112240016741981 | 454322.815740072 |
| 'TMEM235' | 38073549220576 | 156155064.032227 | 'TEX19' | 149185309632967 | 112710605.178713 |
| 'SMIM5' | 21926450779424 | 18051.5852229626 | 'RNASE10' | 10813781191217 | 32637344.2267366 |
| 'SPANXN5' | 528540221886225 | 0.000131427649199085 | 'VCX' | 11943613701614 | 49.1979325046468 |
| 'HSPA1B' | 217512215992991 | 0.0 | 'KRTAP11-1' | 104512111118323 | 984431937.443879 |
| 'HSPA1A' | 166499515503322 | 0.0 | 'SNORC' | 192599941855622 | 467530397.4173 |
| 'HSPA1L' | 13687223063663 | 1.16749344251825e-37 | 'PPP1R27' | 106438561897747 | 179625222.438412 |
| 'MUC21' | 232192809488736 | 476131651.5038 | 'MAFA' | 5218598848178 | 2.48335483771712e-196 |
| 'DISP3' | 439231742277876 | 759611.300074129 | 'RPL35A' | 122396259499353 | 0.0 |
| 'PRR20B' | 518442457113743 | 144988926.887519 | 'C12orf60' | 118442457113743 | 540909392.109256 |
| 'PRR20A' | 518442457113743 | 145016857.715276 | 'RGPD6' | 530855644631832 | 1.05391780297203e-66 |
| 'FBXO48' | 231653231471867 | 9.91280589400922e-52 | 'AFMID' | 120698709566386 | 5.44568992071087e-49 |
| 'FRG2' | 802826361835513 | 0.0 | 'BOLA2' | 133579776665395 | 1.70720468093897e-73 |
| 'FAM205A' | 270043971814109 | 2440691606.42154 | 'CCDC159' | 128010791919274 | 165733661.153119 |
| 'C4orf47' | 137851162325373 | 729410321.6742 | 'MEX3B' | 356139402958275 | 1.55521013234568e-101 |
| 'MT1H' | 981378119121704 | 4309881884.54439 | 'TENT5C' | 14337343147274 | 2.9034962121212e-62 |
| 'KRT81' | 297813485391954 | 14328962.6070449 | 'PGPEP1L' | 116882503091332 | 85.7543581216649 |
| 'VCX3B' | 10780539767472 | 4912369.62435597 | 'H3C13' | 476411964566993 | 1.55980378102664e-12 |
| 'HBA1' | 384597548195864 | 0.0 | 'NDUFB1' | 102220888798661 | 1.44699769317829e-58 |
| 'LNPI' | 116992500144231 | 0.00831222477321049 | 'PSG9' | 216992500144231 | 315434118.1064 |
| 'CRYGS' | 176553474636298 | 2183394295.06494 | 'NPIPA5' | 119194880773975 | 0.00010493972770199 |
| 'QTRT1' | 145066140900957 | 1.55924571310861e-58 | 'PNMA3' | 996578428466209 | 291306825.7778 |

| | | | | | |
|---------------------------|-----------------|-----------------------|------------|-----------------|-----------------------|
| 'CLDN9' | 332192809488736 | 109769422.8985 | 'TSPYL2' | 309710421701744 | 0.0 |
| 'FAM187A' | 105859014496908 | 4811327.09463585 | 'GOLGA6L4' | 198614856795165 | 6.588084e-06 |
| 'PLIN5' | 535303369512822 | 4.44945384514925e-105 | 'H2AC20' | 47789373810738 | 7.84613723057952e-21 |
| 'NUTM2D' | 337122526917524 | 0.00200442859594497 | 'H2AC21' | 485798099512757 | 4643355.4326832 |
| 'CSKMT' | 187446911791614 | 2.66677696127819e-107 | 'CCSER1' | 158496250072116 | 49930480.3790701 |
| 'GSG1L2' | 981378119121704 | 4314950630.04032 | 'SRPK3' | 105087851620645 | 983842986.239904 |
| 'GOLGA6B' | 107548875021635 | 49135.203316936 | 'H1-5' | 528540221886225 | 1.67089574932202e-62 |
| 'FAM72D' | 11490665609373 | 2.98895258222222e-27 | 'SOCS3' | 252877966532803 | 0.0 |
| 'POTEM' | 10103287808412 | 45096299.268563 | 'SPDYE12P' | 107228075311695 | 179428141.473354 |
| 'TRIM49D1' | 392504996472736 | 53625467.3232628 | 'H2BC21' | 379839619466395 | 0.0 |
| 'USP17L2' | 357185013790301 | 1.55726835474272e-19 | 'LRRC26' | 107528812730424 | 245570413.780261 |
| 'USP17L15' | 124993476328766 | 4.17690859068493e-15 | 'SERINC4' | 218024580712003 | 1953.79847137097 |
| 'RFPL4A' | 463962139165592 | 3.28317379358717e-12 | 'H1-10' | 196566878744072 | 0.0 |
| 'GAGE12J' | 112413873639989 | 15920.7541719197 | 'TMMP2L' | 122239242133645 | 185.729074310962 |
| 'FRG2B' | 68918897621131 | 0.0 | 'DGAT1' | 153553728370831 | 5.2257392192926e-131 |
| 'USP17L7' | 183422152791029 | 0.0162487031470923 | 'MAFF' | 150695998871988 | 3.32510291689373e-14 |
| 'CT47A12' | 981378119121704 | 4313501200.87336 | 'SPDYE16' | 994104760634058 | 6761.7114 |
| 'LTA.ENSNG0000226979' | 113987436919382 | 5.05467156052142 | 'KRT76' | 107313190310251 | 76628747.2079589 |
| 'PRR20D' | 518442457113743 | 145184668.929605 | 'ANO9' | 114886338591448 | 614990656.179095 |
| 'NUTM2E' | 238013126422192 | 5.37268470404984e-45 | 'FAM43A' | 167974072547326 | 1.56175486782274e-156 |
| 'SAPCD1.ENS G00000228727' | 160137559061199 | 282478180.0584 | 'H2BC13' | 462449086490779 | 5.13848324108504e-10 |
| 'RFPL4AL1' | 353291365588765 | 1.2377948599115e-06 | 'SOCS1' | 609592441999854 | 2.41521030116959e-223 |
| 'PRR20C' | 516272950003811 | 15929.8830447247 | 'IRF7' | 215200309344505 | 7.37392677675545e-30 |
| 'FAM90A26' | 116438561897747 | 0.0158672621538462 | 'FAM131C' | 163742992061529 | 713669546.89917 |
| 'SPDYE21' | 237415805365992 | 178616527.9661 | 'PDE6G' | 241503749927884 | 387356948.1402 |
| 'MBD3L2' | 109801395776392 | 15829.5773944387 | 'SHC4' | 996578428466209 | 291111606.0849 |
| 'KANTR' | 192599941855622 | 349628895.476635 | 'POU3F1' | 697154355395077 | 7.2482785842259e-78 |
| 'TNF.ENSNG0000232810' | 602236781302845 | 5.44021236218182e-235 | 'C7orf61' | 314295795384204 | 4.86847365548098 |
| 'RNF224' | 166985139830767 | 0.000275186491924528 | 'KRT5' | 10103287808412 | 124890298.1392 |
| 'NPIPB7' | 95352753766208 | 407417600.6032 | 'ANKRD37' | 10962153152593 | 102944652.500796 |
| 'TMEM238' | 215919859484925 | 0.000130224692336218 | 'RPS23' | 105346404911654 | 0.0 |
| 'TRIM49D2' | 116799198785184 | 0.0015861716099266 | 'CEACAM19' | 103952836418664 | 30570394.4654 |
| 'PRR20E' | 518442457113743 | 14487731.108545 | 'KRT16' | 146566357234881 | 356470.47593232 |
| 'ANKRD34C' | 332192809488736 | 109698763.4695 | 'HEXIMI1' | 406320613331915 | 0.0 |
| 'PNMA6A' | 964385618977473 | 132723103.2504 | 'PDZD7' | 122239242133645 | 129614387.0187 |

| | | | | | |
|-------------------|-----------------|------------------------|-----------|-----------------|-----------------------|
| 'CCDC200' | 945121111183233 | 407479051.2217 | 'C1QL4' | 243295940727611 | 215271688.148264 |
| 'RNF223' | 175802720969404 | 2.3569674334471e-17 | 'ESPN' | 261890983264449 | 3623484.27402474 |
| 'SHISA9' | 200534662146548 | 1799984875.34916 | 'MTIX' | 201458753622305 | 2.93619334007286e-70 |
| 'IRGM' | 981378119121704 | 4312052745.13096 | 'H1-6' | 102288186904959 | 5368327050.13492 |
| 'STPG4' | 112288186904959 | 15916.1936579776 | 'PERM1' | 375488750216347 | 206801.65428172 |
| 'PRR20G' | 255019708256048 | 2.52322402268431 | 'SPRY4' | 332192809488736 | 6.16347241503441e-05 |
| 'LRRD1' | 358496250072116 | 1334091241.57503 | 'C2orf78' | 103442959079158 | 2296571336.44043 |
| 'TICAM2' | 103782948559119 | 46984218.8623482 | 'CCDC157' | 105444778402238 | 860608113.445378 |
| 'C4orf48' | 109378214632062 | 1.17340025002606e-13 | 'ZSCAN23' | 104512111118323 | 984137373.728306 |
| 'CRYBB2' | 390689059560852 | 53614668.7998389 | 'LAMTOR4' | 114918532879757 | 2.73954957777777e-114 |
| 'CEBPA' | 118265330628523 | 1.9395495351418e-60 | 'NUTM2B' | 326865895502767 | 30.9310035480373 |
| 'ADH1C' | 996578428466209 | 1397565932.93329 | 'PLA2G2A' | 116882503091332 | 85.7726660546541 |
| 'TARM1' | 115980525001616 | 0.0502846625350188 | 'HES4' | 243663975376405 | 2.01012742813918e-18 |
| 'USP17L22' | 117502882675917 | 0.00015659041154265 | 'H3-5' | 103442959079158 | 2298915118.23881 |
| 'USP17L17' | 972451385311995 | 132385600.1271 | 'IER5L' | 318845260030069 | 0.0 |
| 'SPATS1' | 953332973230583 | 407294754.9525 | 'H2AX' | 182385593969511 | 0.0 |
| 'ENSG00000249773' | 101972166931101 | 450380675.594909 | 'HBA2' | 632956042676774 | 1.21009725880149e-148 |
| 'RFPL4B' | 2.0 | 10606936.8654174 | 'SP6' | 122780591752281 | 36194.0602131709 |
| 'TMEM200B' | 452356195605701 | 82920.9681411764 | 'S100A13' | 133326794353651 | 1.1057032676259e-192 |
| 'SLC22A18AS' | 416992500144231 | 2040166.62948918 | 'SPANXN3' | 112877123795494 | 81887.7054776594 |
| 'NPIPA2' | 981698362325538 | 430843585.80775 | 'BNIP5' | 370043971814109 | 196106147.7528 |
| 'HP' | 109657842846621 | 15833.6540303889 | 'CCDC189' | 103102689562062 | 414946.292290988 |
| 'RPL36A-HNRNPH2' | 250604689692686 | 1.3551419383116901e-45 | 'SIAH1' | 107400058144378 | 1.01775398391123e-50 |
| 'ENSG00000258465' | 998013957763916 | 1396826349.62074 | 'C2orf96' | 14671260104273 | 79314177.6566757 |
| 'DUXA' | 945121111183233 | 407848144.5652 | 'HBG2' | 376844901518055 | 0.0568138550685591 |
| 'BLOC1S5-TXNDC5' | 109556499075284 | 49739.6088999751 | 'HSH2D' | 170043971814109 | 99214255.44582 |
| 'POC1B-GALNT4' | 153361892852031 | 0.284165128712871 | 'H2AC13' | 267763412782483 | 1.76876227806385e-14 |
| 'ENSG00000259132' | 2730306258052 | 1642.54486567164 | 'H2AC11' | 40703893278914 | 4.13790300987925e-36 |
| 'ENSG00000260342' | 966355810421727 | 132786576.7575 | 'H2AC7' | 308379611891183 | 396.212405696466 |
| 'DUX4' | 109657842846621 | 15837.7327666151 | 'H2BU1' | 424792751344359 | 3.84895616765285e-76 |
| 'ENSG00000260836' | 127660410437787 | 1217408077.90822 | 'NPIPB9' | 168674623867847 | 844537362.257919 |
| 'GOLGA8T' | 960547951806167 | 407171983.3609 | 'SERTAD1' | 287550964810253 | 0.0 |

| | | | | | |
|-------------------|-----------------|----------------------|------------|-----------------|-----------------------|
| 'MUC22' | 485798099512757 | 10.3012319118997 | 'H4C3' | 54262647547021 | 2.38108002291666e-259 |
| 'TUBB8' | 103509391815464 | 47012769.1270002 | 'H3C12' | 439231742277876 | 11.7739043077601 |
| 'SCRT1' | 327301849440642 | 806.636141199226 | 'ZSCAN5B' | 535755200461808 | 0.21270941200725 |
| 'ENSG00000261884' | 296874906601556 | 113989496.140351 | 'H4C11' | 1537646458356 | 1.06249563686131e-146 |
| 'ENSG00000261915' | 104900293953192 | 6889.60523756906 | 'C5AR1' | 194753258010586 | 2055897420.96798 |
| 'TMEM256-PLSCR3' | 968474862042163 | 132364563.1654 | 'DIO3' | 561470984411521 | 0.256746734173387 |
| 'ENSG00000263020' | 147152469062532 | 29812.9567180005 | 'H3C4' | 404648938519895 | 3.53445147826087e-27 |
| 'FAM72C' | 14991192355027 | 1.90513270543559e-27 | 'CCER1' | 114512111118323 | 6274.54985635359 |
| 'ENSG00000266997' | 100279059965699 | 1395349528.81057 | 'RPL37A' | 167287370531726 | 0.0 |
| 'ENSG00000267385' | 305638246989752 | 209073.772766571 | 'CFD' | 139993060688864 | 3.19786677555887e-09 |
| 'HSFX2' | 981378119121704 | 4309.15875 | 'STPG3' | 562935662007961 | 2.47542171804061e-18 |
| 'ENSG00000268750' | 132655954361901 | 324569601.7107 | 'H4-16' | 401282404035758 | 9.99537358574785e-20 |
| 'RNF225' | 102288186904959 | 144933097.497112 | 'H2BC12' | 154125945323254 | 6.1629288871287e-194 |
| 'MICOS10-NBL1' | 138274796132234 | 100527284.941176 | 'S100A6' | 118200155212012 | 0.0 |
| 'H3-2' | 37457881896424 | 9.59310780758427e-25 | 'RPL12' | 105553155961251 | 0.0 |
| 'ZBTB8B' | 945121111183233 | 407663514.3503 | 'NPIP6' | 124888176292667 | 2127929159.17056 |
| 'H4C12' | 112659533563782 | 0.020278156487026 | 'RPS6KLI1' | 34594316186373 | 925883382.0784 |
| 'H2BC14' | 287446911791614 | 120967.53240846 | 'UBL5' | 1104516707868 | 2.20144093159763e-96 |
| 'H2BC8' | 289907109114922 | 3.6991932e-82 | 'NRARP' | 199082335362502 | 1.1681755e-175 |
| 'H3C8' | 335049724708413 | 9.0133510301724e-25 | 'TPM2' | 121186745868786 | 0.0 |
| 'ADRA2B' | 316992500144231 | 14325940.8941375 | 'ARC' | 758989186538311 | 0.0 |
| 'H2BC6' | 518982455888002 | 4.39045246182727e-18 | 'DLL1' | 10103287808412 | 124873086.1356 |
| 'H2BC17' | 179468109202249 | 5.46630475779377e-29 | 'RPL39' | 11565870419686 | 0.0 |
| 'H3C6' | 308746284125034 | 40686815.6139279 | 'H3C14' | 141551344548578 | 7.84441409370424e-55 |
| 'ENSG00000274944' | 974651432113846 | 132575234.1238 | 'H2BC18' | 753651921335343 | 6.15404725813449e-54 |
| 'H2AC12' | 152083216330144 | 0.0255535556431535 | 'H3C15' | 610711990855538 | 0.0 |
| 'H2AC15' | 18073549220576 | 114235414.7398 | 'LIME1' | 14627774475442 | 5065610.65362841 |
| 'H2BC9' | 275256244921722 | 7.78840829059829e-40 | 'SPANXN1' | 106438561897747 | 179597041.512394 |
| 'H3C1' | 338246963682241 | 7.59910387090367e-43 | 'MAFB' | 837286506011259 | 5.75538643292683e-232 |
| 'H2AC14' | 291483731226892 | 7.93340103196642 | 'BRD2' | 121436992301795 | 0.0 |
| 'H2BC3' | 10103287808412 | 451129645.676275 | 'TMEM235' | 981378119121704 | 675644663.6387 |
| 'H2AC16' | 393859945533586 | 8.50210534347478e-05 | 'SMIM5' | 11929258408637 | 49.1865044134727 |

| | | | | | |
|-------------------|-----------------|----------------------|-------------|-----------------|-----------------------|
| 'H4C5' | 332192809488736 | 7.29275656902087e-06 | 'SPANXN5' | 118917837032183 | 1.16178761043717 |
| 'H2AC8' | 235908109330483 | 1.49221717285129e-21 | 'HSPA1B' | 332642949762478 | 0.0 |
| 'TYW1B' | 136991412389868 | 3.17450548514851e-22 | 'HSPA1A' | 307941964731694 | 0.0 |
| 'H2BC7' | 347804729680464 | 3.51609833177022e-17 | 'HSPA1L' | 250986104548044 | 9.34070142275449e-41 |
| 'PNMA8C' | 10103287808412 | 450879712.354571 | 'MSH5' | 119281704122887 | 1.35628001927711e-07 |
| 'H3C7' | 459352451422458 | 4.1521813174404e-62 | 'TRIM49C' | 10292321632802 | 5362234467.30033 |
| 'SENP3-EIF4A1' | 222097620934397 | 3.30096894004441e-27 | 'ZSCAN5C' | 102467405984931 | 5365279029.09865 |
| 'H2AC4' | 277258950389693 | 0.532931833289902 | 'IL31' | 106438561897747 | 179512551.764152 |
| 'H2BC10' | 524792751344359 | 0.000407736121570093 | 'IGFL4' | 131284226612888 | 27730.5448545176 |
| 'H4C1' | 593073733756289 | 1.67581142461196e-13 | 'PRR20B' | 477390188008211 | 32599958.9527082 |
| 'H2AC17' | 240312417773534 | 4.83850282666667e-50 | 'PRR20A' | 477390188008211 | 32605294.4615385 |
| 'H4C2' | 327301849440642 | 9.8715733954727e-10 | 'UQCC3' | 129137903152776 | 1.75142439475588e-69 |
| 'PWWP4' | 981378119121704 | 4306990801.60993 | 'FBXO48' | 275356293125516 | 3.21618753117783e-19 |
| 'H3C10' | 295545356104674 | 3.54341251980197e-87 | 'ZNF425' | 355458885167764 | 14.1577327864526 |
| 'ENSG00000280893' | 219162007254163 | 3.1556146313253e-32 | 'FRG2' | 960553507649281 | 3.91871163726236e-278 |
| 'DUXB' | 416992500144231 | 2039256.85618729 | 'VCX3B' | 111579784499454 | 106767.81656344 |
| 'ENSG00000282988' | 224099131867914 | 1.71650821451028e-57 | 'SMIM11A' | 244345697746179 | 9.97756661714286e-19 |
| 'KLF18' | 24594316186373 | 178588500.8943 | 'HBA1' | 374038315609952 | 4.41457417480136e-92 |
| 'TEX54' | 106438561897747 | 1534999.81543321 | 'LNP1' | 191253715874966 | 1.73851620085348e-07 |
| 'HSFX3' | 450207595604579 | 451046303.787179 | 'SELENOH' | 11063713038004 | 9.81774481742043e-136 |
| 'ENSG00000284526' | 134312231715649 | 686674777.7777 | 'CRYGS' | 193288580414146 | 7959079.14000339 |
| 'ENSG00000285188' | 158607526208823 | 686573870.3894 | 'DNLZ' | 137397484265696 | 4.36067066118068e-16 |
| 'ENSG00000285238' | 118097681287104 | 4.959517e-12 | 'QTRT1' | 185603422562037 | 3.21484995603917e-87 |
| 'FAM90A9P' | 134853261892405 | 5.78428437563452e-44 | 'GPC2' | 118442457113743 | 540991484.899074 |
| 'FAM90A16P' | 128435285346111 | 3.42875886311531e-23 | 'RPS29' | 209055266650994 | 0.0 |
| 'FAM90A22P' | 369031550086738 | 450713243.935758 | 'PPM1N' | 177258950389693 | 39268556.9233274 |
| 'FAM90A17P' | 128435285346111 | 3.43107246558704e-23 | 'MRPL23' | 102063133277213 | 1.78471034139402e-26 |
| 'FAM90A23P' | 640087943628218 | 3.88463086629055e-73 | 'ANG' | 464385618977472 | 1248340.58115737 |
| 'FAM90A14P' | 740820234485218 | 7.24701524693042e-70 | 'FAM187A' | 115655781367843 | 1129.61214125332 |
| 'FAM90A8P' | 110491678723722 | 502558.473753976 | 'PLIN5' | 529155444584384 | 7.18972462915601e-65 |
| 'FAM90A10P' | 109218409370745 | 49727.2050074813 | 'NUTM2D' | 287046180865379 | 159589.414346303 |
| 'ENSG00000285976' | 128662493117876 | 76956.2282280355 | 'C10orf105' | 102288186904959 | 5361473866.66667 |
| 'ENSG00000285976' | 993957921431469 | 4305546714.16597 | 'CSKMT' | 362968042101036 | 4.54716591243612e-139 |

| | | | | | |
|-------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| 6235' | | | | | |
| 'H3C2' | 185798099512757 | 0.0217090029315735 | 'PNMA6E' | 981378119121704 | 674681583.2577 |
| 'H3C3' | 368182403997374 | 1.25166486918983e-15 | 'NPIPA7' | 203501651601038 | 0.0822982629213483 |
| 'ENSG00000287856' | 119315297973989 | 283.341695192308 | 'MYL5' | 128010791919274 | 2509684.32405151 |
| 'PDCD6-AHRR' | 184487346839524 | 0.0438132836506849 | 'GCGR' | 1.0 | 37.6747066320796 |
| 'ENSG00000288631' | 178696667645607 | 168711086.878347 | 'FAM72D' | 132608325167792 | 2.51429282522021e-27 |
| 'ACTL10' | 178135971352466 | 33.9707690239895 | 'ZGLP1' | 112744095457794 | 14864471.3610342 |
| 'ENSG00000288695' | 100821490413539 | 1396333728.79563 | 'CEBPD' | 116933770445033 | 2.51382449019608e-44 |
| 'H2AC18' | 253621638240161 | 0.0 | 'TIGD1' | 119417254768899 | 1.84101354268847 |
| 'ENSG00000288894' | 10429406741514 | 46993731.7635149 | 'POTEM' | 102288186904959 | 5369089596.59091 |
| | | | 'USP17L2' | 461804283679083 | 1.17232987273824e-09 |
| | | | 'USP17L15' | 120279059965699 | 8.79681530675578 |
| | | | 'RFPL4A' | 54589397069291 | 6.2099349932312e-15 |
| | | | 'ADM5' | 113750352374994 | 3211525304.53626 |
| | | | 'GAGE12J' | 253620787043649 | 9443845736.99624 |
| | | | 'NPIPA3' | 172823330180304 | 45699513.797835 |
| | | | 'FRG2B' | 170175913916754 | 0.0 |
| | | | 'USP17L7' | 4.0 | 8.51934115074799 |
| | | | 'CT47A11' | 103442959079158 | 2298244978.28305 |
| | | | 'LTA.ENSG00000226979' | 119657842846621 | 20.7844965929412 |
| | | | 'PRR20D' | 477390188008211 | 3264269.1980993 |
| | | | 'POLR2J2' | 127106162680643 | 8.1668310252029 |
| | | | 'ENSG00000228144' | 990689059560852 | 675381732.7798 |
| | | | 'NUTM2E' | 255053052207506 | 1.34303261851528e-24 |
| | | | 'RFPL4AL1' | 127105912185068 | 1.56945029495718e-11 |
| | | | 'PRR20C' | 478510211521048 | 139.349924835909 |
| | | | 'PET100' | 15387118696654 | 1.9042816072407e-78 |
| | | | 'FAM90A26' | 117731392067197 | 1534.95080526893 |
| | | | 'MBD3L2' | 115147140541385 | 2653.65928105621 |
| | | | 'RPS18.ENSG00000231500' | 158948995343426 | 0.0 |
| | | | 'TNF.ENSG00000232810' | 588264304936184 | 3.41963054258373e-129 |
| | | | 'USP17L11' | 10612868497291 | 419974471.747781 |

| | | | | | |
|--|--|--|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| | | | 'TMEM238' | 144294349584873 | 1476.36304684648 |
| | | | 'TRIM49D2' | 529535569289167 | 11.3573674123097 |
| | | | 'H2BC15' | 157447012690351 | 4.36989942605915e-05 |
| | | | 'RPS28' | 115332489780835 | 0.0 |
| | | | 'PRR20E' | 477390188008211 | 32615970.7203667 |
| | | | 'PNMA6A' | 10103287808412 | 124907514.8883 |
| | | | 'CCDC200' | 10103287808412 | 124924736.3849 |
| | | | 'ZNF853' | 107313190310251 | 76616453.1686186 |
| | | | 'ZNF593OS' | 28073549220576 | 439047677.0186 |
| | | | 'RNF223' | 33536369546147 | 9.44609571766169e-11 |
| | | | 'IRGM' | 106438561897747 | 179540706.179423 |
| | | | 'STPG4' | 416992500144231 | 369368796.560197 |
| | | | 'PRR20G' | 393859945533586 | 423.544949305244 |
| | | | 'LRRD1' | 10103287808412 | 124941962.6309 |
| | | | 'HLA- DOB.ENS G00000 241106' | 410831742584707 | 824452293.569711 |
| | | | 'RPL36A' | 135374896761192 | 0.0 |
| | | | 'EGFL8.ENS G000 00241404' | 178890406995143 | 121611.141967012 |
| | | | 'C4orf48' | 16035781788885 | 2.28545177198943e-18 |
| | | | 'CRYBB2' | 996578428466209 | 291384986.9868 |
| | | | 'CEBPA' | 318132976471456 | 9.1455441253854e-83 |
| | | | 'H2AJ' | 116904396627546 | 6.43655989549549e-145 |
| | | | 'TARM1' | 10813781191217 | 32610631.7171386 |
| | | | 'USP17L22' | 569320814891002 | 0.000474126648403708 |
| | | | 'USP17L17' | 991886323727459 | 675556997.2752 |
| | | | 'ARPC4-TTLL3' | 224781228681193 | 132.494468065268 |
| | | | 'CHCHD10' | 144189945162932 | 3.96770213494461e-80 |
| | | | 'RFPL4B' | 120361736125535 | 0.0372126294359719 |
| | | | 'ENS G000002513 57' | 100443941193585 | 291267760.8958 |
| | | | 'TMEM200B' | 390689059560852 | 19065652.3916238 |
| | | | 'TRNP1' | 209686153925259 | 1.76270637272727 |
| | | | 'ENS G000002545 53' | 102264121927888 | 124976429.3793 |
| | | | 'SLC22A18AS' | 311547721741994 | 26151423.7238425 |
| | | | 'PRR23D2' | 105186531556734 | 984284633.547808 |
| | | | 'NPIP8' | 148898233915557 | 83834.9272012578 |

| | | | | | |
|--|--|--|-------------------|-----------------|-----------------------|
| | | | 'HP' | 104512111118323 | 983990157.965595 |
| | | | 'RPL36A-HNRNPH2' | 226895902698191 | 1.08151684982883e-16 |
| | | | 'ENSG00000257921' | 188675295003744 | 7053307.9227675 |
| | | | 'MAP1LC3B2' | 165697010701094 | 1150363675.48291 |
| | | | 'SYNJ2BP-COX16' | 23957829421989 | 1380466.62755462 |
| | | | 'ENSG00000258728' | 305956455399981 | 8954340575.66019 |
| | | | 'ENSG00000258881' | 298532693562115 | 100074635.9794 |
| | | | 'TUBB3' | 111650827792845 | 1.36348981342134e-88 |
| | | | 'POC1B-GALNT4' | 116952282914958 | 85.7360580025608 |
| | | | 'ENSG00000259132' | 148468144092742 | 12880700.1403 |
| | | | 'TGFB3L' | 148542682717024 | 282348048.669554 |
| | | | 'CCDC187' | 424792751344359 | 165777579.259259 |
| | | | 'DUX4' | 113987436919382 | 14792.7978769649 |
| | | | 'MUC22' | 103442959079158 | 2297240500.58275 |
| | | | 'TEN1-CDK3' | 110953970227926 | 2516165.45824635 |
| | | | 'TUBB8' | 438266725274504 | 73819076.8092634 |
| | | | 'SCRT1' | 408746284125034 | 824576178.211871 |
| | | | 'ENSG00000261832' | 11078817949962 | 2515290.27026087 |
| | | | 'ENSG00000261884' | 162142816284193 | 335094314.030494 |
| | | | 'CCER2' | 324792751344359 | 1041071211.33482 |
| | | | 'FAM72C' | 137152465431438 | 2.29523928869969e-19 |
| | | | 'ENSG00000266086' | 159504809745515 | 1.50659434140695e-68 |
| | | | 'MYO15B' | 115200309344505 | 150.639992135307 |
| | | | 'ENSG00000267228' | 102609195336629 | 5362995283.76844 |
| | | | 'ENSG00000267385' | 11103287808412 | 1068056.17171181 |
| | | | 'ENSG00000269307' | 102957689344205 | 5366040709.82396 |
| | | | 'RNF225' | 981378119121704 | 675995556.7385 |
| | | | 'MICOS10-NBL1' | 258237933970715 | 3.95579101853795e-15 |
| | | | 'H4C15' | 26555766790082 | 6.00483051679586e-104 |
| | | | 'ENSG00000272822' | 151744727774652 | 9138368547.89165 |

| | | | | | |
|--|--|--|---------------------------------|-----------------|-----------------------|
| | | | 'ATP6V1FNB' | 106438561897747 | 179568869.427451 |
| | | | 'H3-2' | 726716121802226 | 2.57569862484625e-42 |
| | | | 'H4C12' | 248840676353152 | 1.43509668147282e-08 |
| | | | 'EPOP' | 109791375652692 | 5.7349016283582e-54 |
| | | | 'H2BC14' | 38073549220576 | 9369017.27903254 |
| | | | 'H2BC8' | 449185309632967 | 4.12565119071038e-112 |
| | | | 'H3C8' | 424792751344359 | 3.47706762307253e-38 |
| | | | 'NATD1' | 163742992061529 | 713468880.64108 |
| | | | 'GAGE13' | 120295726217549 | 2.99206234175715e-76 |
| | | | 'ADRA2B' | 194753258010586 | 2056198078.67798 |
| | | | 'H2BC6' | 65077946401987 | 7.9636242962963e-20 |
| | | | 'H2BC17' | 287698910989466 | 5.98267268057625e-31 |
| | | | 'H3C6' | 113442959079158 | 3481828.5476372 |
| | | | 'H2AC12' | 382597060022495 | 5.93813041869717e-31 |
| | | | 'H2AC15' | 253605290024021 | 52784589.0632584 |
| | | | 'H2BC9' | 346988597627446 | 2.69156792692613e-58 |
| | | | 'H3C1' | 583289001416474 | 1.82724773367742e-43 |
| | | | 'H4C9' | 439231742277876 | 4.39032559112085e-06 |
| | | | 'H2AC14' | 527040589015633 | 3.92551870999249e-16 |
| | | | 'H2BC3' | 10103287808412 | 12501091.5149 |
| | | | 'H2AC16' | 422881869049588 | 2.57334743147816e-09 |
| | | | 'H4C5' | 56724253419715 | 1.94678726791531e-21 |
| | | | 'H2AC8' | 211929892837234 | 3.10553905934984e-09 |
| | | | 'TYW1B' | 184460143165712 | 3.51085554786621e-19 |
| | | | 'H4C4' | 41963972128035 | 0.299658791746351 |
| | | | 'CCDC92B' | 164385618977472 | 181210271.9422 |
| | | | 'H2BC7' | 540372218605101 | 2.89640949975996e-29 |
| | | | 'H3C7' | 653397857200235 | 2.98818088166311e-85 |
| | | | 'H2AC4' | 524792751344359 | 6.45675709916827e-12 |
| | | | 'H2BC10' | 372246602447109 | 3.14667815980759e-05 |
| | | | 'H4C1' | 135627194270493 | 7.84322873232323e-31 |
| | | | 'GOLGA6L10.EN SG00000278662' | 104595845793716 | 8666879549.58736 |
| | | | 'H2AC17' | 398641093525204 | 1.10230071706348e-76 |
| | | | 'H4C2' | 137731392067197 | 5.51766012100058e-39 |
| | | | 'H3C10' | 318322182405577 | 1.63686030198366e-93 |

| | | | | | |
|--|--|--|-------------------------------|-----------------|----------------------|
| | | | 'PRAMEF13' | 104491486453754 | 2297910054.79452 |
| | | | 'DUXB' | 113987436919382 | 14787.0586731329 |
| | | | 'ENSG00000282988' | 39903294025705 | 1.92741016538461e-85 |
| | | | 'KBTBD11-OT1.ENSG00000283239' | 384180669281157 | 16575145.609833 |
| | | | 'CNTNAP3C' | 100416591516372 | 291345901.1401 |
| | | | 'TAF11L11' | 28073549220576 | 1078284123.93863 |
| | | | 'ENSG00000283809' | 211531729999574 | 51180.1780562447 |
| | | | 'ENSG00000284431' | 13645876003127 | 6.94816762781186e-49 |
| | | | 'ENSG00000284526' | 106082548219779 | 419910206.335119 |
| | | | 'ENSG00000284820' | 164631556253964 | 69.5143084264411 |
| | | | 'ENSG00000284931' | 102679570844028 | 5367564720.24993 |
| | | | 'ENSG00000285188' | 157940511695826 | 181185593.9806 |
| | | | 'ENSG00000285238' | 115478585060584 | 0.26531285492 |
| | | | 'POLR2J3.ENSG00000285437' | 100441867126701 | 1.49320603494282e-11 |
| | | | 'MKKS.ENSG0000285508' | 142488751405678 | 4.62133897976879e-08 |
| | | | 'FAM90A9P' | 126275338844728 | 4.98152438292683e-10 |
| | | | 'FAM90A16P' | 128360503550581 | 8.79929975506072e-13 |
| | | | 'FAM90A22P' | 104573808790725 | 983695858.531479 |
| | | | 'FAM90A17P' | 128360503550581 | 8.80226948160647e-13 |
| | | | 'FAM90A23P' | 722197372139866 | 1.91361850864639e-40 |
| | | | 'FAM90A14P' | 138689189883863 | 2.23473469950739e-42 |
| | | | 'ENSG00000285920' | 104542992936199 | 983548774.820574 |
| | | | 'FAM90A8P' | 107984718011016 | 7666565.3010114 |
| | | | 'ENSG00000285942' | 984077792359505 | 675469353.6585 |
| | | | 'FAM90A10P' | 101548181090521 | 124855878.8755 |
| | | | 'NOTCH2NLB' | 101267943443194 | 48082813.204504 |
| | | | 'ENSG00000286192' | 260152159259457 | 51.5795375941468 |
| | | | 'ENSG00000286264' | 166657445929091 | 0.000695305024128828 |
| | | | 'H3C2' | 398351187721143 | 3.08502323137255e-37 |

| | | | | | |
|--|--|--|-------------------|-----------------|----------------------|
| | | | 'ENSG00000286905' | 139333524662037 | 7.69614849617591e-29 |
| | | | 'H3C3' | 679441586635011 | 2.92300750951948e-24 |
| | | | 'ENSG00000288208' | 265431054741189 | 100046818.1514 |
| | | | 'ENSG00000288631' | 306891643849252 | 58.0312793936589 |
| | | | 'ENSG00000288640' | 150923616061995 | 1.50981990515933e-18 |
| | | | 'ACTL10' | 211547721741994 | 9.10486548127728 |
| | | | 'ENSG00000288710' | 13783057151622 | 19861096.6116612 |
| | | | 'ENSG00000288721' | 101693445171337 | 140524591.9045 |
| | | | 'H2AC18' | 312474753652454 | 0.0 |
| | | | 'ENSG00000288894' | 123976746329483 | 2.82226188309898e-06 |
| | | | 'ENSG00000289517' | 114721831161895 | 62757.8817288335 |

ÖZGEÇMİŞ

| Kişisel Bilgiler | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Adı Soyadı | Ayşe Müge Aldıran |
| Doğum Yeri | |
| Doğum Tarihi | Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz. |
| Uyruğu | <input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer: |
| E-Posta Adresi | |
| Web Adresi | |

| Eğitim Bilgileri | |
|------------------|--------------------------------------------|
| Lisans | |
| Üniversite | |
| Fakülte | |
| Bölümü | |
| Mezuniyet Yılı | Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz. |

| Yüksek Lisans | |
|---------------|--|
| Üniversite | |
| Enstitü Adı | |
| Anabilim Dalı | |
| Programı | |

| Doktora | |
|---------------|-------------------|
| Üniversite | |
| Enstitü Adı | |
| Anabilim Dalı | Anabilim Dalı Adı |
| Programı | Program Adı |

| Makale ve Bildiriler | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Aldıran, A. M. ve Özcan, G., 2024, <i>Kanserde Hücre Ölüm Yolaklarının Önemi</i> , Biyolojide Yeni Gelişmeler Işığında Güncel Konular, In: Bilgili, A. (ed.), Bölüm 3, Bidge Yayınları, Ankara, 978-625-372-186-2, 74-118 | |