

NOVES DIANES TERAPÈUTIQUES EN EL LIMFOMA DE CÈL·LULES DEL MANTELL

Dra. Anna Varela i Magallón
Màster en Bioinformàtica i Bioestadística
Genoma i malalties oncològiques

Directora: Dra. Laia Rosich Moya
Professor responsable de l'assignatura: David Merino Arranz

2 de gener de 2019



Aquesta obra està subjecta a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

FITXA DEL TREBALL FINAL

Títol del treball:	<i>Noves dianes terapèutiques en el limfoma de cèl·lules del mantell</i>
Nom de l'autor:	<i>Dra. Anna Varela i Magallón, M.D.</i>
Nom del consultor/a:	<i>Dra. Laia Rosich Moya, Ph.D.</i>
Nom del PRA:	<i>David Merino Arranz</i>
Data de lliurament (mm/aaaa):	<i>01/2019</i>
Titulació o programa:	<i>Màster en Bioinformàtica i Bioestadística</i>
Àrea del Treball Final:	<i>Genoma i malalties oncològiques</i>
Idioma del treball:	<i>Català</i>
Paraules clau	<i>Limfoma de cèl·lules del mantell (LCM), limfomagènesi, diana terapèutica</i>
Resum del Treball (màxim 250 paraules): <i>Amb la finalitat, context d'aplicació, metodologia, resultats i conclusions del treball</i>	
<p>El limfoma de cèl·lules del mantell (LCM) es considera una malaltia incurable que es caracteritza per un patró de recaigudes amb disminució de la resposta als tractaments. Davant de la necessitat de millorar l'arsenal terapèutic, s'ha realitzat una anàlisi estadística per a detectar els gens diferencialment expressats (GDEs) en pacients amb LCM respecte controls sans amb la finalitat de trobar noves dianes moleculars. S'han obtingut 65 GDEs els quals s'han estudiat mitjançant anàlisi d'enriquiment gènic amb DAVID i d'interaccions entre proteïnes amb STRING. La xarxa proteica resultant s'ha avaluat amb Cytoscape per tal d'identificar proteïnes claus en la limfomagènesi del LCM. En aquest estudi, CCND1, BCL2, CDK4, CDK6 i MMP9 foren les proteïnes més rellevants. En revisar la literatura, s'ha comprovat que els esforços de disseny terapèutic contra CCND1 han sigut infructuosos mentre que els de BCL2 han sigut exitosos en forma de l'inhibidor venetoclax. Quant a CDK4/6, en l'actualitat s'està avaluant l'eficàcia de l'inhibidor palbociclib en LCM. Finalment, MMP9 és una diana terapèutica prometedora en LCM i es proposa estudiar el significat clínic de la seva inhibició amb andecaliximab sota assaig clínic.</p>	
Abstract (in English, 250 words or less):	
<p>Mantle cell lymphoma (MCL) is considered an incurable disease characterized by relapses and diminished response to therapies. Because new drugs are in need, a statistical analysis was conducted to detect differentially expressed genes (DEGs) in patients with MCL compared to healthy individuals in order to identify new molecular targets. Sixty-five DEGs were obtained which were further analyzed by gene set enrichment analysis with DAVID and protein-protein interaction analysis with STRING. The resulting 65-protein network was evaluated using Cytoscape in order to identify key proteins in MCL lymphomagenesis. CCND1, BCL2, CDK4, CDK6, and MMP9 were the most relevant proteins in this study. After bibliographic research, it is proven that therapeutic design efforts against CCND1 have been infructuous whereas those of BCL2 have been successful in the form of the inhibitor venetoclax. As for CDK4/6, an evaluation of the inhibitor palbociclib in MCL is ongoing. Finally, MMP9 is a promising drug target in MCL and the significance of its inhibition with andecaliximab should be assessed in clinical trials.</p>	

Índex

1.- Introducció	1
1.1.- Context i justificació del treball	1
1.2.- Objectius del treball	1
1.3.- Enfocament i mètode seguit	2
1.4.- Planificació del treball	2
1.5.- Breu sumari de productes obtinguts	4
1.6.- Breu descripció dels altres capítols de la memòria	4
2.- Limfoma de cèl·lules del mantell	5
2.1.- Bases moleculars	5
2.2.- Classificació i clínica	7
2.3.- Diagnòstic	8
2.4.- Marcadors pronòstic	9
2.5.- Estratègies terapèutiques actuals	9
2.5.1.- Tractament de primera línia	10
2.5.2.- Tractament per a malaltia refractària o recaiguda	11
3.- Diances terapèutiques emergents	11
3.1.- Inhibidors de la BTK	12
3.1.1.- Ibrutinib	13
3.1.1.1.- Resistència a l'ibrutinib	14
3.1.2.- Acalabrutinib i altres inhibidors de la BTK	15
3.2.- Inhibidors de BCL2: venetoclax	16
3.3.- Immunomoduladors: lenalidomida	17
3.4.- Inhibidors del proteasoma: bortezomib	18
3.5.- Inhibidors del mTOR	18
3.6.- Inhibidors de la PI3K	19
4.- Proposta de noves dianes terapèutiques	19
4.1.- Descripció de les mostres	19
4.1.1.- Mostra GSE32018	19
4.1.2.- Mostra GSE9327	19
4.2.- Anàlisi estadística amb GEO2R i R	20
4.2.1.- Gens diferencialment expressats (GDEs)	25
4.3.- Anàlisi d'enriquiment gènic amb DAVID	28
4.4.- Xarxa d'interaccions entre proteïnes amb STRING	31
4.5.- Descobriment de les proteïnes més rellevants amb cytoHubba	38
4.6.- Estudi de clústers amb MCODE	38
4.7.- Estudi de les proteïnes claus identificades	41
5.- Conclusions	45
6.- Glossari	46
7.- Bibliografia	47
8.- Annexos	53

Llista de figures i de taules

Índex de figures

Figura 1. Cronologia de l'organització del treball.	4
Figura 2. Tècnica d'hibridació fluorescent <i>in situ</i> (FISH) sobre una cèl·lula d'un malalt amb LCM. La sonda verda és complementària al gen <i>IGH</i> i la sonda vermella al gen <i>CCND1</i> . Quan es produeix la t(11;14)(q13;q32), les sondes es fusionen i donen un senyal groc. Imatge cedida per la Dra. Margarita Ortega.	5
Figura 3. Participació de la ciclina D1 en el cycle cel·lular per a promoure la proliferació cel·lular ¹¹² .	6
Figura 4. Dianes terapèutiques incloses en la cascada de senyalització de l'activació de la via NF-kB per via clàssica i alternativa ⁵ .	6
Figura 5. Model de la fisiopatologia del LCM publicat en l'actualització de l'OMS 2016 ² .	7
Figura 6. (A) Infiltrat limfoide a biòpsia de medul·la òssia (tinció hematoxilina-eosina). (B) Expressió de ciclina D1 en cèl·lules (tenyides de color marronós) de l'infiltrat limfoide per tècnica d'immunohistoquímica. Imatges cedides pel Dr. Josep Castellví.	8
Figura 7. Proposta d'algoritme terapèutic recentment publicada a la revista <i>Blood</i> ¹¹³ .	10
Figura 8. Esquema de les vies de senyalització claus en LCM i les seves dianes terapèutiques ⁵² .	11
Figura 9. Esquema simplificat de la via de senyalització del BCR ¹¹⁴ .	12
Figura 10. Esquema del mecanisme d'acció d'ibrutinib ¹¹⁵ .	13
Figura 11. Mecanisme de resistència per mutació en C481 en la BTK que modifica les característiques de la unió entre ibrutinib i BTK ¹¹⁵ .	14
Figura 12. Model de resistència a ibrutinib en LCM on s'integra el paper del microambient mitjançant integrina-β1 i les vies de senyalització PI3K/AKT/mTOR ⁶⁰ .	15
Figura 13. Esquemes del coneixement actual de la resistència a venetoclax. (A) Les cèl·lules normals són insensibles a l'acció de venetoclax. (B) La supervivència de la cèl·lula tumoral que depèn de BCL2 és sensible a l'acció de venetoclax. (C) El microambient pot estimular que la cèl·lula tumoral augmenti l'expressió d'altres proteïnes anti-apoptòtiques (MCL1 o BCL-xL) que protegeixen la cèl·lula de la citotoxicitat provocada pel venetoclax. (D) La cèl·lula tumoral pot expressar predominantment MCL1 i/o BCL-xL com a conseqüència d'alteracions gèniques i, per tant, esdevé resistent a l'efecte de venetoclax ⁷⁰ .	17
Figura 14. Captura de pantalla del programa GEO2R processant la mostra GSE32018 ⁹⁰ .	20
Figura 15. Boxplot amb valors de distribució de la mostra GSE32018.	21
Figura 16. Taula amb 250 GDEs de la mostra GSE32018 obtinguda per GEO2R.	21
Figura 17. Codi R per a l'anàlisi de GDEs de la mostra GSE32018.	22
Figura 18. Pàgina web d'inici de DAVID.	28
Figura 19. Anàlisi d'enriquiment gènic amb DAVID.	28
Figura 20. Termes GO per a procés biològic (BP) enriquits amb DAVID.	29
Figura 21. Termes GO per a component cel·lular (CC) enriquits amb DAVID.	29
Figura 22. Termes GO per a funció molecular (MF) enriquits amb DAVID.	30
Figura 23. Vies KEGG enriquides amb DAVID.	30
Figura 24. Vies en càncer ⁶⁶ . Els GDEs involucrats en aquesta via estan marcats en vermell.	31
Figura 25. Estadística de la xarxa creada per STRING a partir dels 65 GDEs.	31
Figura 26. Xarxa d'interaccions entre proteïnes creada per STRING a partir dels 65 GDEs introduïts (llegenda a la part inferior de la xarxa).	32

Figura 27. Xarxa d'interaccions entre proteïnes creada per STRING a partir dels 65 GDEs introduïts on es retiren les proteïnes sense interaccions conegudes o predites (veure llegenda en Figura 26).	33
Figura 28. Xarxa d'interaccions entre proteïnes creada per STRING a partir dels 65 GDEs introduïts que mostra les relacions funcionals (llegenda a la part inferior de la xarxa).	34
Figura 29. Anàlisi d'enriquiment gènic realitzada per STRING.	35
Figura 30. Vies KEGG enriquides obtingudes per STRING.	36
Figura 31. Xarxa creada per STRING on es ressalten les proteïnes involucrades en les quatre vies KEGG més rellevants. Llegenda: "Vies de senyalització en càncer" en roig, "Càncer de pulmó de cèl·lula petita" en blau, "Via de senyalització de PI3K-Akt" en verd i "Adhesió focal" en groc.	37
Figura 32. Xarxa IPP importada des de STRING a la plataforma Cytoscape.	38
Figura 33. Xarxa de les 10 proteïnes més destacades escollides per cytoHubba.	39
Figura 34. Representació jeràrquica de les 10 proteïnes escollides per cytoHubba.	39
Figura 35. Primer clúster format pels seus integrants.	40
Figura 36. Primer clúster destacat en groc dins de la xarxa completa.	40
Figura 37. Segon clúster format pels seus integrants.	41
Figura 38. Segon clúster destacat en groc dins de la xarxa completa.	41
Figura 39. Esquema de la fisiologia de les proteïnes CDK i dels inhibidors contra CDK4/6 disponibles ¹⁰⁶ .	42
Figura 40. Resum de l'expressió d'ARN i proteica de la MMP9 en els teixits humans ¹⁰² .	43
Figura 41. Expressió de la proteïna MMP9 en diferents neoplàsies ¹⁰² .	44
Figura 42. Esquema de l'activació i de les funcions en les quals participa MMP9 ¹¹⁰ .	44

Índex de taules

Taula I. Els 10 gens més upregulats de la mostra GSE32018.	25
Taula II. Els 10 gens més downregulats de la mostra GSE32018.	25
Taula III. Els 10 gens més upregulats de la mostra GSE9327.	26
Taula IV. Els 10 gens més downregulats de la mostra GSE9327.	26
Taula V. Resultats dels GDEs.	26
Taula VI. Els 65 GDEs obtinguts per les dues mostres (gens en ordre alfabètic).	26
Taula VII. Vies KEGG enriquides i els gens que hi participen.	30
Taula VIII. Diferències en l'anàlisi d'enriquiment gènic entre DAVID i STRING.	35
Taula IX. Comparació de les vies KEGG enriquides amb DAVID i STRING i els gens que hi participen.	36

1. Introducció

1.1. Context i justificació del treball

El limfoma de cèl·lules del mantell (LCM) representa el 6-8% dels limfomes no Hodgkin. El pronòstic d'aquesta entitat és pobre com a conseqüència de l'agressivitat biològica intrínseca i d'un patró de recaigudes amb progressiva disminució de resposta a les teràpies convencionals. Tot i que l'estudi genòmic ha permès comprendre millor l'heterogeneïtat biològica i clínica del LCM així com dissenyar dianes terapèutiques destinades a millorar la supervivència dels pacients, es continua considerant una malaltia sense tractament estàndard ni curatiu.

En els últims anys, la millora en les tècniques d'estudi del genoma humà ha permès l'acumulació de dades en bases públiques. Juntament amb l'auge de les eines bioinformàtiques d'accés obert, actualment es tenen grans quantitats d'informació genòmica a l'abast que són susceptibles a reanalitzar-se emprant sistemes d'anàlisi més potents.

En tant que, avui en dia, el disseny de noves teràpies es basa en dianes moleculars obtingudes a partir dels estudis genòmics, es pretén sotmetre les dades de LCM disponibles en bases de dades públiques (GEO Data) a un estudi bioinformàtic per tal de dilucidar gens diferencialment expressats (GDEs) que participin en vies de senyalització claus per a la limfomagènesi. La troballa d'aquests gens així com les seves corresponents proteïnes serien l'objectiu contra els quals dirigir un nou fàrmac.

1.2. Objectius del treball

La realització d'aquest treball pretén:

- Entendre les vies de senyalització i els gens claus en la supervivència i proliferació de les cèl·lules tumorals del LCM a partir de dades públiques i l'ús d'eines de bioinformàtica
 - Descriure l'alteració citogenètica t(11;14) i la implicació de la ciclina D1
 - Descriure les vies BCR, NF-κB i PI3K/AKT/mTOR
 - Descriure la importància de BTK
 - Descriure mutacions recurrents i rellevants clínicament com les de *TP53* i *NOTCH1/2*
 - Descriure els GDEs en el LCM a partir de dues mostres de pacients obtingudes d'una base pública (GEO Data)
- Abordar des d'un punt de vista molecular, preclínic i clínic les dianes terapèutiques disponibles actualment
 - Descriure molecularment i funcionalment els inhibidors de la BTK com per exemple ibrutinib i acalabrutinib
 - Descriure l'emergència de la resistència a ibrutinib en la pràctica clínica

- Descriure els mecanismes d'acció d'altres fàrmacs rellevants en els assaigs clínics com per exemple el venetoclax, la lenalidomida, el bortezomib, el temsirolimus i l'idelalisib
- Proposar noves dianes terapèutiques
 - Obtenció de GDEs de dues mostres de pacients amb LCM a partir de dades públiques (GEO Data) mitjançant una anàlisi estadística amb els programes GEO2R i R
 - Anàlisi dels *gene ontology* (GO) i de les vies KEGG dels GDEs amb el programa DAVID i STRING
 - Anàlisi de les interaccions entre proteïnes codificades pels GDEs amb els programes STRING i Cytoscape
 - Realitzar una recerca bibliogràfica per a valorar si hi ha estudis que emprin les proteïnes seleccionades com a potencials dianes moleculars

1.3. Enfocament i mètode seguit

Els mètodes per a desenvolupar el projecte es basen en una recerca bibliogràfica a PubMed d'articles científics, en les bases de dades públiques de gens (RefSeq), de proteïnes (UniProt) i de microarrays (GEO Data) disponibles així com en eines bioestadístiques (GEO2R, R) i bioinformàtiques d'anàlisi (DAVID, STRING i Cytoscape).

En els últims anys, l'emergència de les eines bioinformàtiques han permès reanalitzar dades genòmiques públiques de les quals se n'ha obtingut nou coneixement complementari.

1.4. Planificació del treball

- Bibliografia: recerca d'articles científics de caràcter clínic, preclínic i experimental al cercador PubMed. Paraules a cercar: "mantle cell lymphoma", "ibrutinib", "BTK inhibitor", "ibrutinib resistance", "lymphoma", "target drugs".
- Limfoma de cèl·lules del mantell: consta de múltiples sub-tasques que es detallen a continuació.
 - Perfil genètic de la malaltia: apartat descriptiu del perfil genètic conegut avui en dia del LCM.
 - Classificació i clínica: basades en l'actualització de l'OMS de 2016 en malalties hematològiques.
 - Diagnòstic: descriure les tècniques necessàries per a poder diagnosticar un pacient de LCM.
 - Marcadors pronòstics: situació actual dels marcadors pronòstics com el Ki-67 i les escales MIPI i MIPI-c, juntament amb la proposta de nous marcadors genètics com l'alteració de *TP53*.
 - Estratègies terapèutiques actuals per a tractament de primera línia i per als casos refractaris/recaiguts: s'empen les últimes actualitzacions publicades a la revista *Blood*.

- Dianes terapèutiques emergents: consta de múltiples sub-tasques que es detallen a continuació.
 - Inhibidors de la BTK: descriure i destacar la importància de la introducció d'aquesta família de fàrmacs que ha revolucionat el tractament, especialment el de rescat. El gran exponent de la família és ibrutinib, fàrmac de primera generació, seguit d'acalabrutinib del qual s'espera una millora en el perfil d'efectes adversos. S'inclourà també un apartat dedicat a l'emergència de resistències adquirides sota la pressió farmacològica amb ibrutinib i s'esmentarà un estudi publicat a la revista *Nature* sobre resistències adquirides i la rellevància del microambient tumoral en LCM.
 - Inhibidors del BCL2: explicar l'auge d'aquesta diana i l'ús del fàrmac venetoclax en les teràpies de rescat després d'ibrutinib. També es comentarà un article de la revista *New England Journal of Medicine* avaluant l'eficàcia de la combinació d'ibrutinib i venetoclax.
 - Lenalidomida, bortezomib i inhibidors del mTOR i de la PI3K: tot i ésser fàrmacs rellevants i consolidats en altres malalties com en el cas del mieloma múltiple, es destacarà que la majoria dels estudis promouen l'ús d'aquests fàrmacs en combinació en el LCM ja que la monoteràpia no ha donat bons resultats.
- Proposta de noves dianes terapèutiques: consta de múltiples sub-tasques que es detallen a continuació.
 - Descripció de les mostres GSE32018 i GSE9327: obtingudes del GEO Data, contenen individus sans i pacients amb diferents tipus de limfomes com el LCM, el limfoma difús de cèl·lula gran o el limfoma fol·licular. Se seleccionaran les mostres de controls sans i de pacients amb LCM.
 - Anàlisi estadística amb el programa GEO2R per a l'obtenció dels GDEs. Es complementarà amb el programa R i l'ambient RStudio.
 - Anàlisi d'enriquiment gènic amb els programes DAVID i STRING per a l'obtenció dels GO i de les vies KEGG dels GDEs.
 - Xarxa d'interaccions entre proteïnes amb els programes STRING i Cytoscape per tal d'identificar les proteïnes dels GDEs que tenen més rellevància i serien susceptibles a esdevenir una diana farmacològica.
 - Recerca bibliogràfica a PubMed per esbrinar si hi ha estudis que emprin aquestes proteïnes com a dianes moleculars.
- Introducció: ha d'ésser un resum de la situació actual del LCM i, a la vegada, una justificació de la necessitat d'entendre la genètica del tumor per a desenvolupar nous fàrmacs.
- Conclusions: ha de sintetitzar les troballes rellevants de l'anàlisi de l'expressió gènica i justificar la seva importància en el context actual del LCM com a malaltia que no té tractament curatiu i que requereix fàrmacs dirigits en tant que la quimioteràpia convencional no és prou efectiva.
- Bibliografia: recull de tots els articles i recursos emprats en la realització del treball.
- Realització de la memòria del treball en estil acadèmic i formal.
- Correccions i revisions: tasca compartida amb la directora del treball.

A continuació es detalla l'organització de les tasques juntament amb l'entrega de les proves d'avaluació continuada (PAC).

1. PAC 1: inclou la redacció d'aquest document i la bibliografia del treball.
2. PAC 2: inclou les tasques 2 i 3 (amb tots els seus subapartats) i la redacció del document de la PAC2.
3. PAC 3: inclou les tasques 4 (amb tots els seus subapartats), 5 i 6 i la redacció del document de la PAC 3.
4. PAC 4: inclou les tasques 7, 8 i 9 i la redacció del document de la PAC 4.
5. PAC 5a: elaboració de la presentació.
6. PAC 5b: defensa pública del treball.

En la figura 1 es pot visualitzar un diagrama de Gantt on s'organitzen les tasques i les etapes del treball.

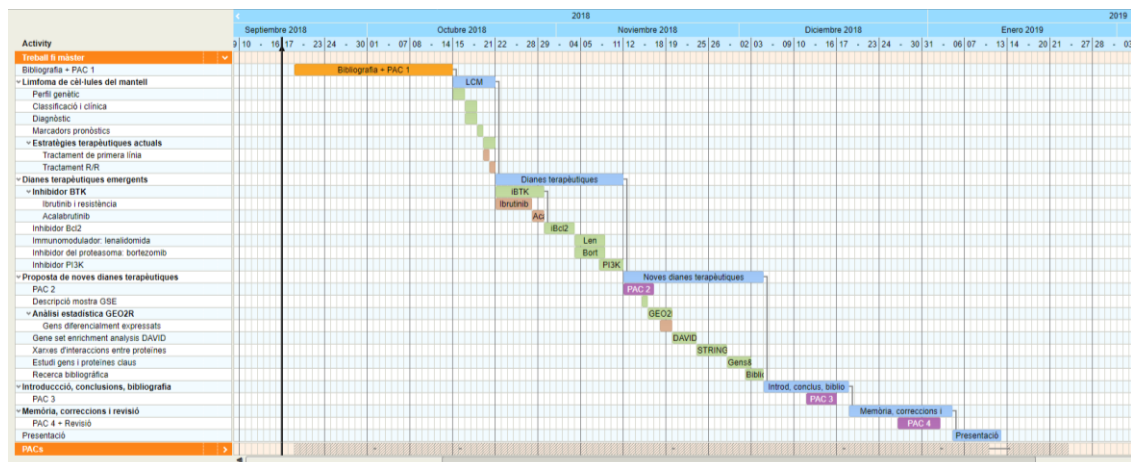


Figura 1. Cronologia de l'organització del treball.

1.5. Breu resumari de productes obtinguts

El producte obtingut en aquest treball se centra en la detecció de gens claus en la limfomagènesi del LCM els quals serien susceptibles a esdevenir dianes terapèutiques.

1.6. Breu descripció dels altres capítols de la memòria

La memòria s'organitza en tres grans blocs:

- Resum de les característiques biològiques, clíniques i terapèutiques del LCM
- Revisió profunda amb l'ús de les eines bioinformàtiques de les característiques de les dianes terapèutiques actuals i emergents així com de les dades moleculars, preclíniques i clíniques
- Anàlisi genòmica de dades públiques de microarrays per a detectar gens claus en la limfomagènesi susceptibles a esdevenir dianes terapèutiques

2. Limfoma de cèl·lules del mantell

El limfoma de cèl·lules del mantell (LCM) és un limfoma no Hodgkin (LNH) de cèl·lula B madura. És una malaltia poc freqüent, en tant que representa el 6-8% dels LNH, i heterogènia quant a biologia, presentació clínica i estratègies terapèutiques.

2.1. Bases moleculars

La translocació $t(11;14)(q13;q32)$ entre el gen *IGH* i el gen *CCND1* (el qual codifica la proteïna ciclina D1) es considera l'esdeveniment oncogènic primari ja que es troba en més del 95% dels casos de LCM^{1,2} (Figura 2). La juxtaposició d'ambdós gens provoca una sobreexpressió de la ciclina D1. Tanmateix, aquesta alteració no seria suficient per a desenvolupar un LCM ja que s'han observat poblacions limfoides amb el reordenament de *CCND1* a sang perifèrica d'individus sans³. A més a més, existeixen casos de LCM ciclina D1 negatiu (no es detecta el reordenament ni la sobreexpressió de la ciclina D1) en els quals s'han documentat les alteracions en la *CCND2* o en la *CCND3*, que codifiquen per a la ciclina D2 i la ciclina D3 respectivament⁴.

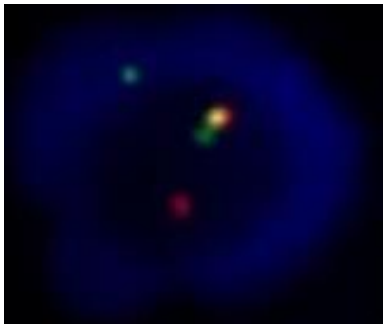


Figura 2. Tècnica d'hibridació fluorescent *in situ* (FISH) sobre una cèl·lula d'un malalt amb LCM. La sonda verda és complementària al gen *IGH* i la sonda vermella al gen *CCND1*. Quan es produeix la $t(11;14)(q13;q32)$, les sondes es fusionen i donen un senyal groc. Imatge cedida per la Dra. Margarita Ortega.

La ciclina D1 és un actor fonamental del cicle cel·lular (Figura 3) tot i que participa en altres vies com les de reparació del DNA i de regulació del procés de transcripció. En unir-se a CDK4 i a CDK6, la ciclina D1 forma un complex que fosforila retinoblastoma (RB) i l'inactiva. Això permet que el factor de transcripció E2F s'alliberi i es traslladi al nucli. Tots aquests passos són imprescindibles per a les fases G1/S del cicle cel·lular^{1,2,112}.

La progressió de la limfomagènesi és el resultat d'alteracions genètiques secundàries, en un context d'instabilitat genòmica, en diverses vies de senyalització. L'activació constitutiva de vies oncogèniques afecta els següents eixos: BCR, NF- κ B (via clàssica i alternativa), PI3K/AKT/mTOR, NOTCH, JAK/STAT3 i WNT⁵. En totes elles podem trobar proteïnes participants mutades o amb alteracions que incrementen o disminueixen la seva expressió com per exemple el cas de la via NF- κ B (Figura 4). Cal també esmentar que les alteracions genètiques secundàries promouen la desregulació del cicle cel·lular (afecta els complexos INK4a/CDK4/RB1 i ARF/MDM2/P53), de l'apoptosi (afecta la família BCL2), dels modificadors de la cromatina (mutacions en *WHSC1*, *MLL2* i *MEF2B*) i de la reparació del DNA (afecta a *ATM* i *TP53*).

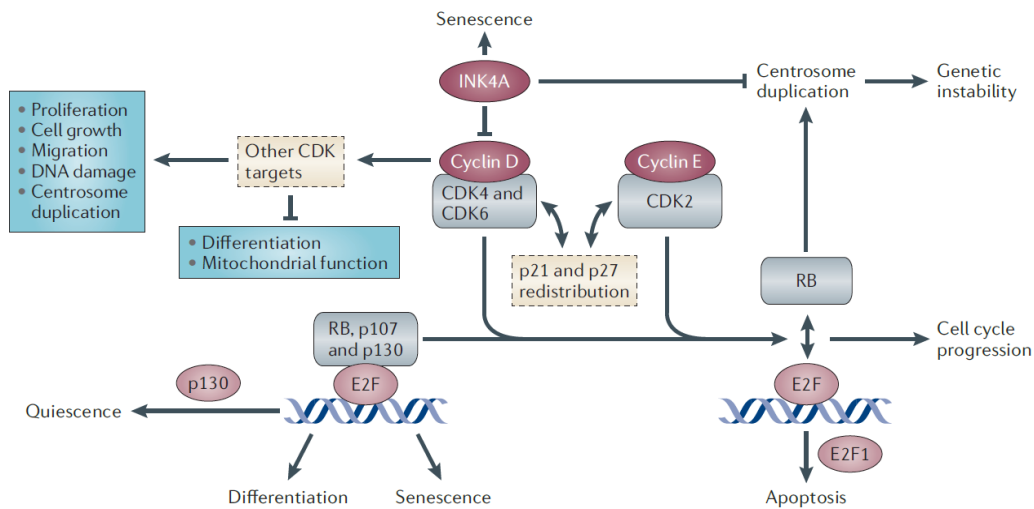


Figura 3. Participació de la ciclina D1 en el cicle cel·lular per a promoure la proliferació cel·lular¹¹².

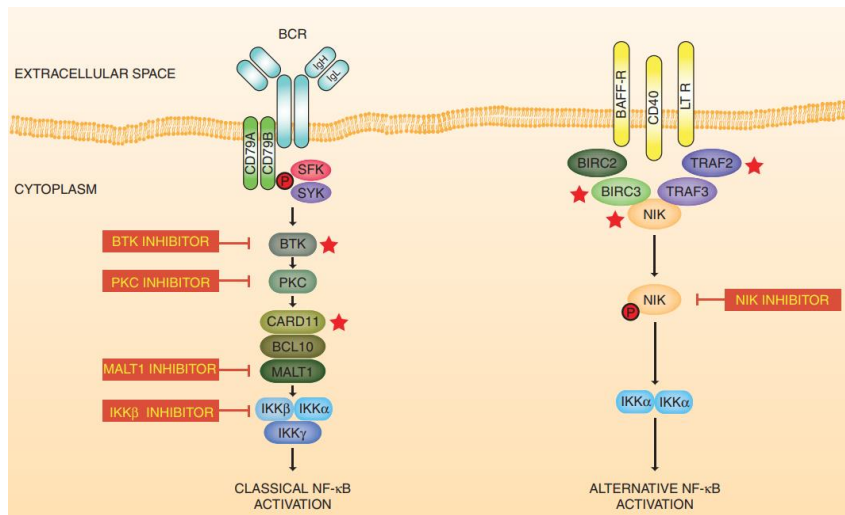


Figura 4. Dianes terapèutiques incloses en la cascada de senyalització de l'activació de la via NF-kB per via clàssica i alternativa⁵.

Malgrat que encara no es coneixen amb claredat els elements que provoquen una activació constitutiva i sostinguda de determinades vies de senyalització, és probable que el microambient jugui un paper destacat en tant que s'ha demostrat la seva rellevància i participació en la supervivència tumoral i en la resistència a fàrmacs com el cas d'ibrutinib⁶ i de la combinació ibrutinib i venetoclax⁷.

La sobreexpressió de SOX11 en el nucli de les cèl·lules tumorals és específic del LCM (present en el 90% dels casos) a diferència d'altres limfomes de cèl·lula B (leucèmia limfocítica crònica, limfoma fol·licular i limfoma difús de cèl·lula gran) i és independent de l'estat de la ciclina D1⁸. SOX11 pertany a la família SOX del grup de factors de transcripció d'alta mobilitat (HMG) els quals participen en processos d'embriogènesi. A diferència de SOX4 amb qui té una alta homologia i un rol prominent en la limfomagènesi, SOX11 no té una funció en limfopoiesi coneguda. Se sap, però, que s'acompanya d'una signatura transcripcional complexa amb participació de PAX5 (fonamental per a la diferenciació tardana de la cèl·lula B) el qual reprimeix els reguladors clau de la diferenciació a cèl·lula plasmàtica (BLIMP1, XB1 i IRF4)⁹.

El model proposat de la patogènesi molecular del LCM^{2,10} (Figura 5) inclou cèl·lules B en dos estadis maduratius diferents que originarien els diversos subtipus de LCM. La sobreexpressió de SOX11 i un estat de la regió variant de la cadena pesada de la immunoglobulina (*IGHV*) no mutat (o mínimament mutat) es correlacionaria amb una cèl·lula de la zona del mantell que donaria lloc a un LCM clàssic (cLCM). En canvi, els casos SOX11 negatiu s'associarien amb un estat *IGHV* hipermutat que originaria una malaltia més estable genèticament i menys agressiva clínicament. No obstant, ambdós casos són susceptibles a adquirir noves alteracions oncogèniques que els confereixin major agressivitat biològica.

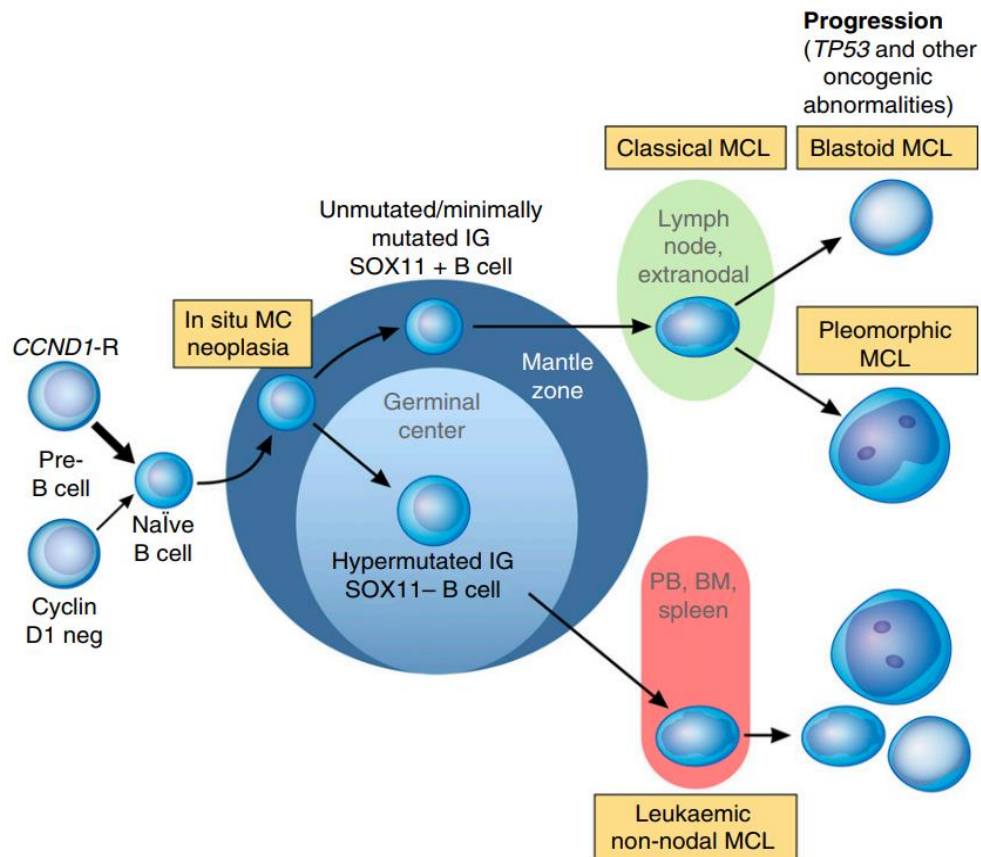


Figura 5. Model de la fisiopatologia del LCM publicat en l'actualització de l'OMS 2016².

2.2. Classificació i clínica

El LCM afecta pacients amb una edat mediana de 60 anys i predomina en homes (ratio homes:dones de 3:1)¹¹. La malaltia es localitza habitualment en ganglis limfàtics però també a melsa i/o a medul·la òssia i, fins i tot, pot leucemitzar a sang perifèrica. A més a més, pot presentar afectacions extranodals com per exemple el tracte gastrointestinal (generalment amb infiltracions subclíniques) i l'anell de Waldeyer (conjunt d'estructures amigdalines i de teixit limfàtic en la faringe), essent els més representatius. L'afectació del sistema nerviós central és rara en pacients asimptomàtics al diagnòstic i és més freqüent a la recaiguda. Tot i que en la majoria dels casos els malalts estan asimptomàtics al diagnòstic, altres presenten els denominats símptomes B (febre, pèrdua de pes i sudoracions nocturnes profuses).

En l'estudi d'anatomia patològica es poden discernir les següents variants: la més comuna és el LCM clàssic (proliferació limfoide que pot tenir patrons diversos), les més agressives són la blastoide i la pleomòrfica (tenen importància clínica) i altres menys habituals són la de cèl·lula petita i de la zona marginal like^{2,11}. Un element molt rellevant en l'avaluació d'una mostra de LCM és valorar l'índex de proliferació amb el marcador Ki-67 ja que és un marcador pronòstic.

En l'actualitat, a nivell clínic podem classificar el LCM en entitats pròpies seguint el model de patogènesi molecular. La cèl·lula B SOX11 positiva i amb *IGHV* no mutat o mínimament mutat originaria les formes clàssica, blastoide i pleomòrfica (les dues últimes poden ser el resultat de la transformació a una entitat més agressiva per acumulació d'alteracions genòmiques en la recaiguda). En canvi, la cèl·lula B SOX11 negativa i amb *IGHV* hipermutat desenvoluparia la forma no nodal leucèmica (NNL) la qual es caracteritza per una afectació predominant de la sang perifèrica i de la medul·la òssia però esplènica ocasional i sense adenopaties significatives juntament amb menor inestabilitat genòmica i amb un millor pronòstic. Per últim, la neoplàsia de cèl·lules del mantell *in situ* descriu la troballa de limfòcits amb sobreexpressió de ciclina D1 i reordenament de *CCND1* a la zona del mantell en ganglis limfàtics aparentment hiperplàstics^{2,12} (Figura 5).

2.3. Diagnòstic

La confirmació diagnòstica del LCM és per estudi d'anatomia patològica d'una biòpsia de gangli limfàtic, preferiblement, o bé d'algun altre teixit infiltrat on, en la majoria dels casos, es demostra una sobreexpressió de la ciclina D1 i, per tècnica de FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), la t(11;14)(q13;q32) (Figura 6). A més, es pot valorar l'índex proliferatiu del Ki-67 el qual té impacte pronòstic.

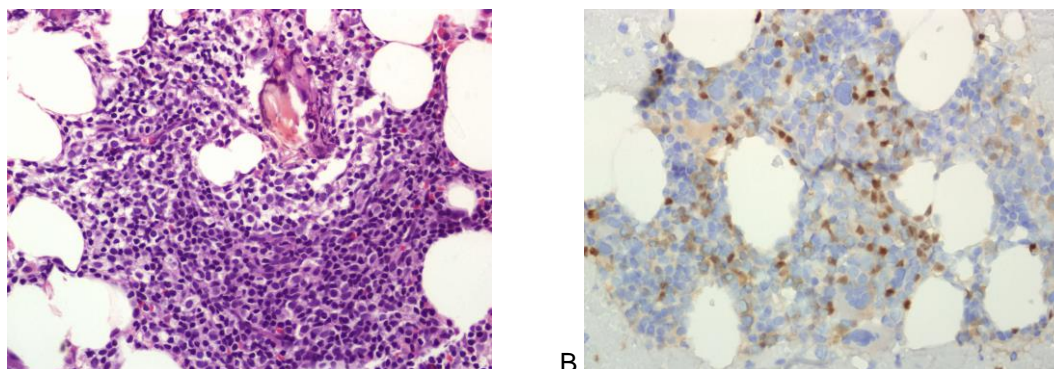


Figura 6. (A) Infiltrat limfoide a biòpsia de medul·la òssia (tinció hematoxilina-eosina). (B) Expressió de ciclina D1 en cèl·lules (tenyides de color marronós) de l'infiltrat limfoide per tècnica d'immunohistoquímica. Imatges cedides pel Dr. Josep Castellví.

L'estadiatge de la malaltia s'ha de completar amb estudis analítics (hemograma, bioquímica, lactat deshidrogenasa (LDH) i serologies per a virus de l'hepatitis B i C així com per al virus de la immunodeficiència humana), d'imatge (preferiblement PET-TC que permet estadiar segons els criteris de Lugano¹³) i biòpsia de medul·la òssia. En cas de sospita d'afectació intestinal

es poden sol·licitar estudis endoscòpics amb presa de biòpsia. L'estudi del líquid cefalorraquidi (LCR) obtingut per punció lumbar es realitzarà en casos d'alt risc (presència d'almenys 2 criteris: morfologia blastoide, símptomes neurològics, LDH alta, *performance status* pobre).

No obstant, els casos de LCM no nodal leucèmic es caracteritzen per leucemització, possible afectació esplènica i/o de la medul·la òssia, en absència d'adenopaties significatives. L'estudi, en aquesta situació, es realitza per citologia, immunofenotip i citogenètica de sang perifèrica.

2.4. Marcadors pronòstic

Els marcadors pronòstics més emprats són, per una banda, el *MCL International Prognostic Index* (MIPI)¹⁴, el qual avalua l'edat, l'ECOG (de les sigles d'*Eastern Cooperative Oncology Group*, és una escala per a valorar l'afectació que la malaltia té en l'estat de salut del pacient)¹⁵, els leucòcits i la LDH, i, per l'altra, l'índex proliferatiu de cèl·lules tumorals Ki-67¹⁶. La combinació d'ambdós ítems va definir el MIPI-c¹⁷ que estratifica els pacients en quatre grups amb una supervivència global (SG) als 5 anys des del 17% fins al 85%.

Els estudis genòmics publicats en l'última dècada, han permès identificar múltiples alteracions associades a pitjor supervivència i/o a menor resposta a tractaments d'inducció^{18,19,20}, exemplificats amb *TP53*, *NOTCH1/2*, *c-MYC* i *CDKN2A*, entre d'altres.

Actualment, hi ha dues plataformes que, emprant la tecnologia del NanoString, realitzen un estudi del perfil d'expressió gènica basat en una signatura proliferativa. La primera plataforma, el MCL35²¹, es basa en una signatura proliferativa de 17 gens que s'aplica en mostres de biòpsia parafinades i fixades en formalina i que permet estratificar els pacients en tres grups: risc alt (26%), risc estàndard (29%) i risc baix (45%) els quals tenen una supervivència predita de 1,1 anys, 2,6 anys i 8,6 anys, respectivament. Recentment, s'ha publicat la validació del MCL35 en cohorts d'assaigs clínics del *European Mantle Cell Lymphoma Network*²². La segona plataforma, el L-MCL16²³, es basa en una signatura proliferativa de 16 gens amb l'objectiu de diferenciar els subtipus de LCM a partir d'ARN extret de mostres de sang perifèrica. La SG als 3 anys és del 69% en cLCM i del 92% en el LCM NNL ($p = 0,006$). Destaca que la complexitat genòmica està associada a menor SG en tots els subtipus però que la presència de mutacions *TP53/CDKN2A* només és significativa en el cLCM.

Tot i la dificultat en l'aplicació d'aquestes plataformes en la pràctica clínica diària, el seu ús permet identificar millor el risc biològic dels pacients i podria ser una eina útil en el maneig terapèutic dels pacients.

2.5. Estratègies terapèutiques actuals

L'abordatge terapèutic del LCM (Figura 7) depèn de múltiples factors: el subtipus de LCM, el risc biològic, l'edat, l'ECOG i les comorbiditats. A més a més, actualment no hi ha tractament estàndard per al LCM i cap d'ells és curatiu.

2.5.1. Tractament de primera línia

Tot i que un gran nombre de nous diagnòstics requereixen tractament immediat, s'estima que un 20-30%^{24,25} dels pacients podrien beneficiar-se d'una estratègia de tractament diferit en tant que presenten un LCM de comportament indolent i que té supervivències de més de 5 anys²⁶. La complexitat radica en identificar correctament els pacients que es beneficiarien d'aquesta estratègia ja que avui en dia es tenen en compte criteris clínics, analítics i radiològics ometent el risc biològic per dificultat en l'accés a tècniques genòmiques.

Els pacients que requereixen tractament al diagnòstic se separen en dos grans grups: els joves ($\leq 65-70$ anys) amb bon estat de salut per a sotmetre's a règims d'immunoquimioteràpia d'alta intensitat i els grans ($\geq 65-70$ anys) i/o múltiples comorbiditats que requereixen estratègies ajustades.

Habitualment el primer grup es beneficia d'una immunoquimioteràpia intensiva (la qual contingui rituximab i citarabina) seguida d'un transplantament de progenitors hematopoietics autòleg i considerar el manteniment amb rituximab²⁷. Al segon grup s'ofereix una immunoquimioteràpia (ajustada per tolerància i toxicitat segons les característiques del pacient) seguida de tractament de manteniment amb rituximab.

Tanmateix, l'aparició de nous fàrmacs dirigits com per exemple l'ibrutinib (un inhibidor de la BTK que ha demostrat bons resultats en monoteràpia per a pacients refractaris/recaiguts) ha provocat una allau d'assaigs clínics basats en la combinació d'aquests fàrmacs amb règims d'immunquimioteràpia per a avaluar sinèrgia, resultats i toxicitat, amb l'objectiu d'obtenir millores en la supervivència global i disminuir els efectes adversos.

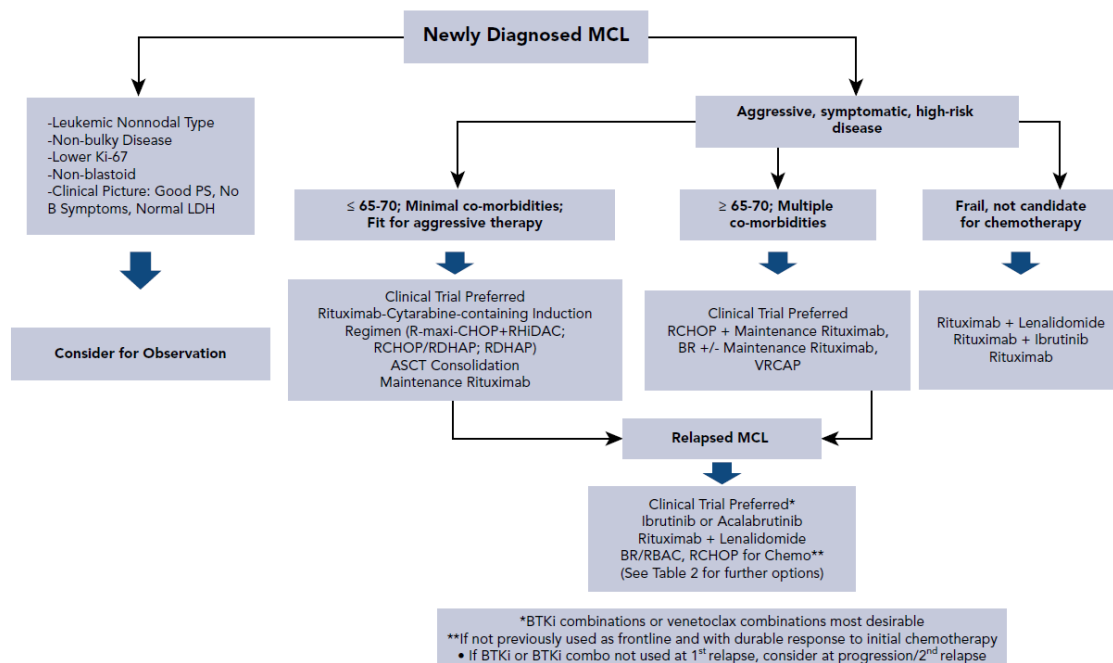


Figura 7. Proposta d'algoritme terapèutic recentment publicada a la revista *Blood*¹¹³.

2.5.2. Tractament de malaltia refractària o recaiguda

El LCM és una malaltia que es caracteritza per recaigudes múltiples amb pèrdua progressiva de la resposta a les teràpies disponibles. En l'actualitat, ibrutinib és el fàrmac d'elecció i molts assaigs clínics estan avaluant el fàrmac en combinació amb altres esquemes d'immunoquimioteràpia o d'immunoteràpia. La resta de fàrmacs aprovats com el bortezomib, la lenalidomida o el temsirolimus tenen baixa taxa de respostes i curta durada de la resposta, de manera que es recomanarien només com a part d'un esquema combinat.

El tractament més desafiant és, actualment, el cas d'un pacient que progressa sota tractament amb ibrutinib perquè la seva supervivència mediana s'estima menor a un any ja que no es disposen de teràpies de rescat adequades.

3. Dianes terapèutiques emergents

La teràpia dirigida contra dianes moleculars ha millorat els resultats dels tractaments estàndards en malalties oncològiques i hematològiques. En el cas particular del LCM ha permès, sobretot, disposar d'un major arsenal terapèutic per a rescatar els pacients en els quals la malaltia progressa i comprendre millor la fisiopatologia i l'evolució clonal (Figura 8).

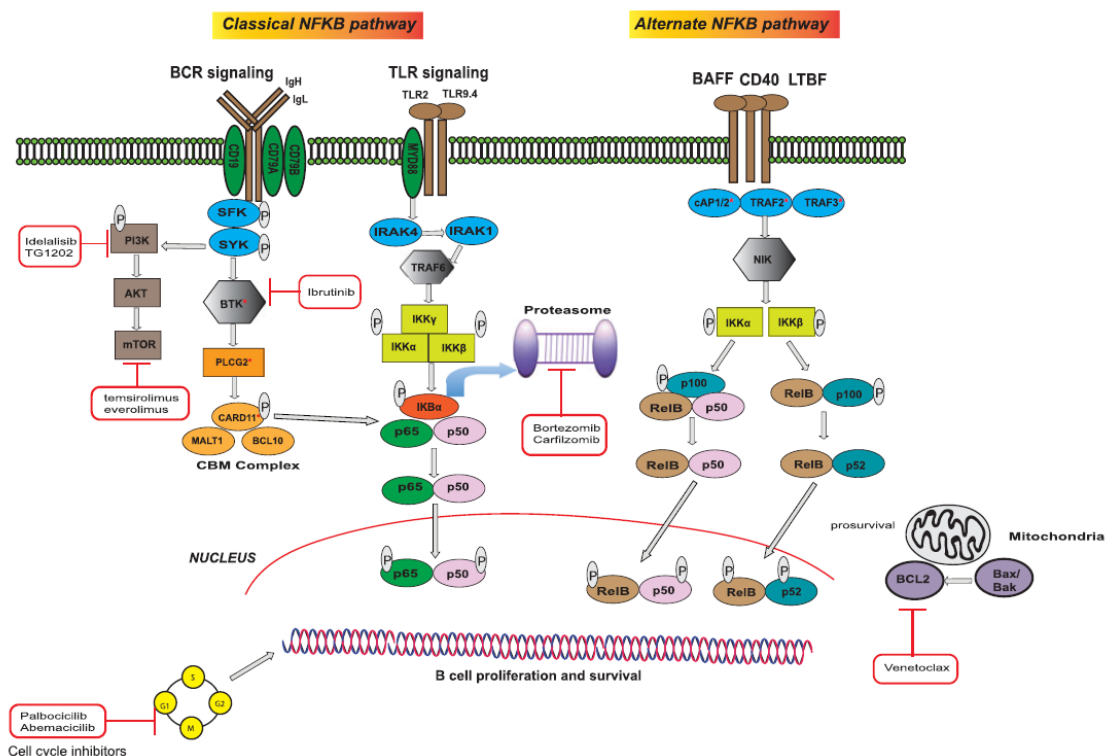


Figura 8. Esquema de les vies de senyalització claus en LCM i les seves dianes terapèutiques⁵².

3.1. Inhibidors de la BTK

El gen de la Bruton tirosina quinasa (*BTK*) es localitza en el cromosoma Xq22.1, té una mida de 36.746 pb i està format per 19 exons que codifiquen per una proteïna de 659 aminoàcids²⁸. La regió catalítica està continguda en els aminoàcids 521 fins al 537, tanmateix conté diverses regions que inhibeixen la funció de la proteïna gràcies a la unió de molècules com el zinc i l'ATP, entre d'altres²⁹.

Els estudis d'expressió d'ARN en els teixits han demostrat que la BTK està altament expressada en ganglis limfàtics, melsa i medul·la òssia. També té una notable expressió en limfòcits B i cèl·lules mieloides però no en cèl·lules plasmàtiques ni limfòcits T³⁰. Dins de l'arquitectura cel·lular es localitza en el nucli, en el citoplasma en un estat de repòs i en la membrana plasmàtica on realitza les seves funcions durant l'activació de la senyalització del receptor antigènic de la cèl·lula B (BCR).

Membre de la família Tec, la *BTK* és indispensable per al desenvolupament, la diferenciació i la senyalització del limfòcit B gràcies a la unió amb el BCR i és rellevant per a la regulació transcripcional a través de la via NF-κB. A part de participar en la immunitat adaptativa, té un paper destacat en la immunitat innata a través de la via dels receptors Toll-like^{28,29,31}.

Un cop es troba a la membrana plasmàtica en la seva forma activa i unida a BCR després d'ésser fosforilada per LYN i SYK, la BTK fosforila la PLCγ2 amb l'ajuda de BLNK la qual cosa desencadena la cascada de senyalització a través de la mobilització del calci i que continuarà amb l'activació de PKC (Figura 8 i 9)^{28,29,31}. Existeixen inhibidors naturals de la BTK com per exemple PIN1, IBTK, SH3BP5 i LFM-13A^{28,29}.

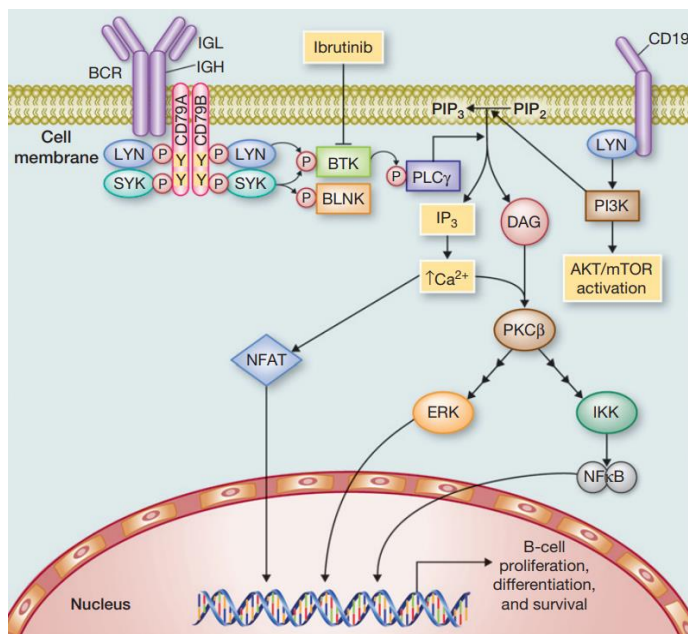


Figura 9. Esquema simplificat de la via de senyalització del BCR¹¹⁴.

Múltiples estudis han demostrat que l'estratègia d'inhibir la BTK disminueix la viabilitat de les cèl·lules tumorals *in vitro* i *in vivo* en síndromes limfoproliferatives d'estirp B^{30,32,33,34,35,36,37}. Els bons resultats quant a millora de la supervivència en pacients refractaris o recaiguts va facilitar la ràpida aprovació per part de les agències reguladores internacionals (Food and Drug Administration [FDA] i European Medicines Agency [EMA]) del primer inhibidor de la BTK, ibrutinib.

3.1.1. Ibrutinib

Ibrutinib o PCI-32765 (denominació en els seus orígens) és un inhibidor de primera generació oral, selectiu i irreversible de la BTK. Els seus efectes inhibitoris es produeixen a través de la unió d'aquesta petita molècula amb el residu cisteïna 481 de la BTK (Figura 10) de manera que s'interromp la senyalització per sota de la BTK. Això resulta en una menor viabilitat de les cèl·lules tumorals i interfereix en l'efecte del microambient protector^{38,39}.

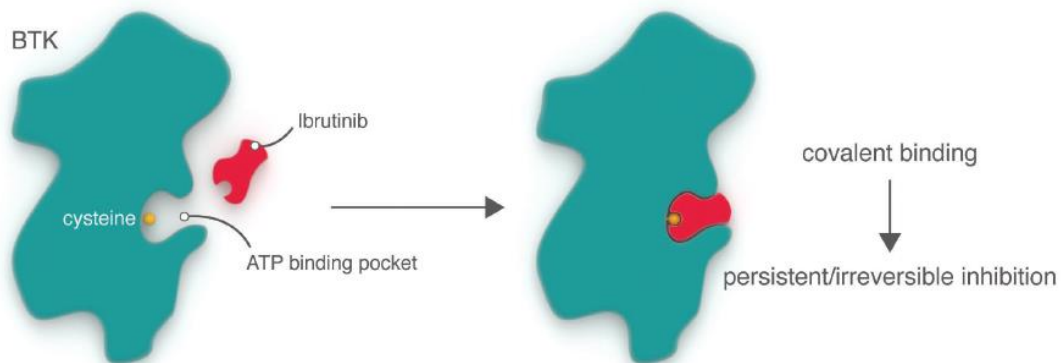


Figura 10. Esquema del mecanisme d'acció d'ibrutinib¹¹⁵.

Inicialment concebut com a tractament per a malalties autoimmunes, es va observar la seva efectivitat en LNH canins⁴⁰. Els bons resultats dels estudis *in vitro* en línies cel·lulars de LCM i xenoempelts va promoure l'inici dels assaigs clínics en humans. Els estudis fase I mostraren una bona tolerància, una baixa toxicitat i una taxa de respostes globals (TRG) del 77%³⁶. L'assaig clínic fase II per a pacients amb LCM refractari/recaigut (assaig determinant per a la seva aprovació per part de la FDA i de l'EMA) va mostrar resultats molt prometedors en un tractament en monoteràpia amb TRG del 68%, respostes completes (RC) del 21%, supervivència lliure de progressió (SLP) de 13 mesos i SG de 22,5 mesos^{41,42}. Els assaigs clínics fase III, amb temsirolimus en el braç control, mostraren millores significatives quant a la TRG, la SLP i la tolerància^{43,44}. En estudis següents també s'ha objectivat que hi ha major benefici del fàrmac en pacients que hagin rebut menys nombre de línies terapèutiques prèviament quant a SLP, SG i durada de la resposta (DR)⁴⁵. Els efectes adversos són menors o moderats (diarrea, fatiga, basques) però preocupa l'increment de casos de fibril·lació auricular (FA) descrits perquè ibrutinib ja té un cert efecte antiagregant que, juntament amb el tractament anticoagulant necessari per a la FA, augmentaria el risc hemorràgic especialment en els primers 6 mesos de tractament.

Com a conseqüència de l'experiència acumulada en els últims anys, se sap que els pacients que progressen sota ibrutinib tenen una mediana de supervivència menor a un any independentment de tractaments subsequents^{46,47}, motiu pel qual són necessàries teràpies de rescat.

En l'actualitat, hi ha múltiples assaigs clínics en marxa per a pacients de nou diagnòstic i també per a refractaris/recaiguts que recerquen els beneficis d'afegir ibrutinib en noves combinacions (ja sigui amb immunoquimioteràpia o immunoteràpia) o bé dins d'esquemes seqüencials per tal d'avaluar millores en taxa i durada de resposta. D'entre aquests, caldria destacar els estudis TRIANGLE (ibrutinib, R-CHOP/R-DHAP i transplantament autòleg de

progenitors hematopoètics, NCT02858258), SYMPATICO (ibrutinib i venetoclax, NCT03112174), PHILEMON (ibrutinib, lenalidomida i rituximab, NCT02460276) i SHINE (ibrutinib, rituximab i bendamustina, NCT01776840).

3.1.1.1. Resistència a l'ibrutinib

La resistència a l'ibrutinib està especialment ben estudiada i caracteritzada en la leucèmia limfocítica crònica (LLC) en la qual s'han descrit mutacions en *BTK* i *PLCG2*. La mutació C481S de *BTK* provoca una disminució de l'afinitat d'unió entre el fàrmac i la BTK i, conseqüentment, la inhibició és reversible en lloc d'irreversible (Figura 11)^{48,49,50}. Les mutacions de *PLCG2* (R665, L845, S707) provoquen un guany de funció i la proteïna roman en activació contínua malgrat la inactivació de la BTK per part d'ibrutinib^{48,49,50}. S'ha demostrat que abans d'iniciar ibrutinib, alguns pacients poden ja tenir clones molt petites que continguin aquestes mutacions i que, amb el tractament, es produeixi una selecció clonal de les més resistents⁵¹. És especialment rellevant destacar que la presència de clones mutants apareixen de mitjana uns 9 mesos abans de la recaiguda clínica, postulant-se com a marcador de seguiment interessant per a proposar un canvi de línia terapèutica.

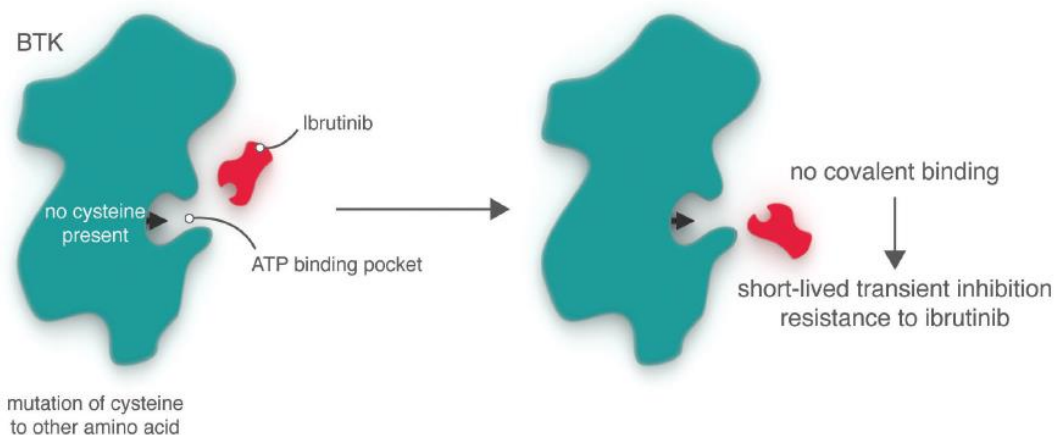


Figura 11. Mecanisme de resistència per mutació en C481 en la BTK que modifica les característiques de la unió entre ibrutinib i BTK¹¹⁵.

En el cas del LCM, es coneix que la resistència primària ocorre en un terç dels pacients i que l'adquirida sembla ésser universal⁵² malgrat que avui en dia encara no s'han dilucidat els mecanismes. És rellevant destacar que els casos de pacients de LCM amb mutacions a *BTK* i/o *PLCG2* són infreqüents^{53,54} i en altres estudis no s'han trobat com a causants de resistència^{54,55,56}. En la resistència primària a ibrutinib s'han detectat mutacions i alteracions dels participants de la via NF-κB (*TRAF2*, *TRAF3*, *CARD11*, *PIM1*, *ERBB4*, *RELA*)^{54,55,56,57}. D'altra banda, s'ha demostrat que en les línies cel·lulars resistents a ibrutinib, la via PI3K/AKT/mTOR esdevé compensadora^{58,59}, probablement mantenint la limfomagènesi. Per últim, la interacció entre les cèl·lules tumorals i el microambient provoca una reprogramació del quimoma que activa la via PI3K/AKT/mTOR i la senyalització de la integrina-β1 que acaba conduint a la resistència a ibrutinib (Figura 12)⁶⁰.

En resum, els punts claus de la resistència a ibrutinib en el LCM són les alteracions de la via NF-κB, la compensació de la via PI3K/AKT/mTOR i el

microambient; mentre que les mutacions de *BTK* i *PLCG2* tenen un paper menor⁵².

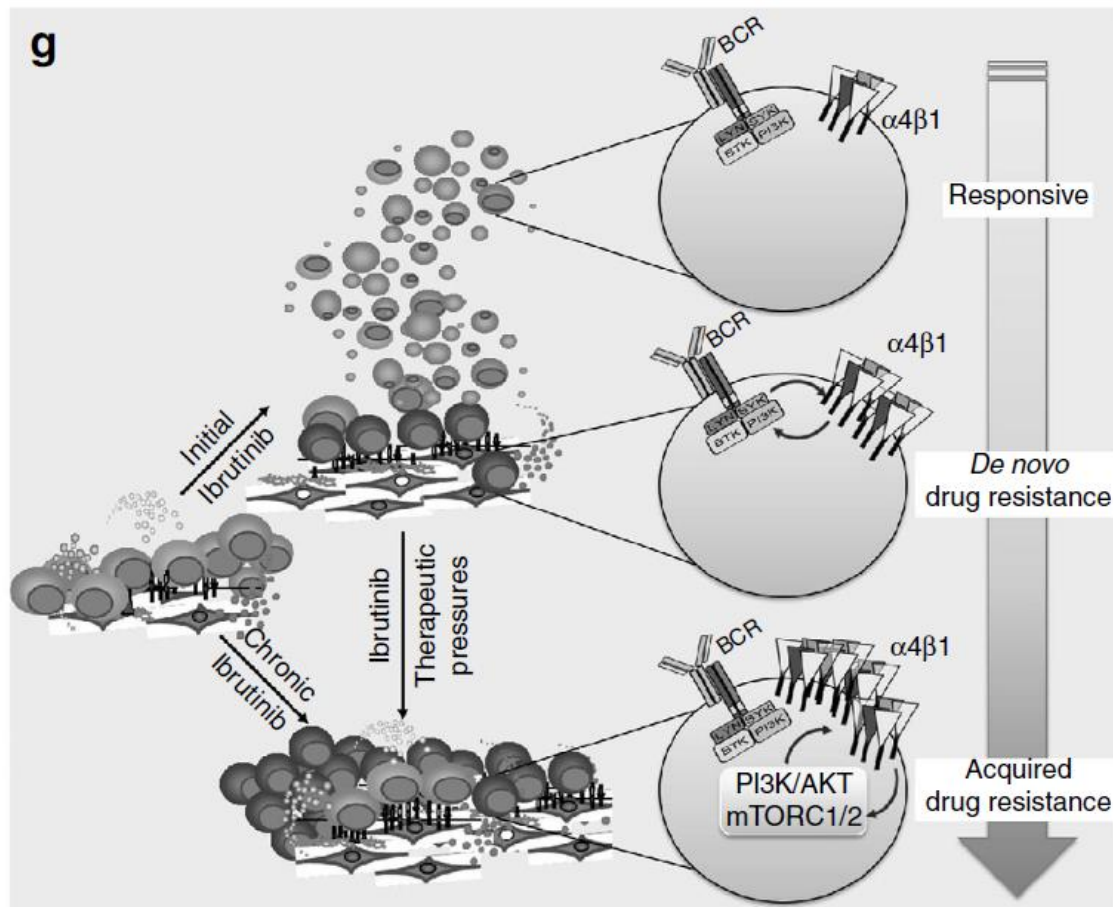


Figura 12. Model de resistència a ibrutinib en LCM on s'integra el paper del microambient mitjançant integrina-β1 i les vies de senyalització PI3K/AKT/mTOR⁶⁰.

3.1.2. Acalabrutinib i altres inhibidors de la BTK

Acalabrutinib (o ACP-196) és un inhibidor de la BTK de segona generació amb una menor inhibició de quinases off-target en comparació a ibrutinib^{61,62,63}, amb la qual cosa s'espera disminuir les toxicitats associades al tractament. L'aprovació del fàrmac per al LCM refractari/recaigut el 2017 és deguda als resultats d'un assaig clínic fase II⁶³ en el qual es va obtenir una TRG del 81%, una RC del 40%, una SLP a l'any del 67% i una SG a l'any del 87%. D'entre els efectes adversos, destaca la cefalea (38%) i l'absència de casos de fibril·lació auricular (en una mediana de seguiment de 15,2 mesos). L'actualització del seguiment d'aquests pacients oferirà més certesa sobre les diferències o les similituds en el perfil de toxicitat entre ibrutinib i acalabrutinib.

Hi ha assaigs clínics en marxa per tal d'avaluar les combinacions amb altres règims com en el cas d'acalabrutinib i l'esquema que conté bendamustina i rituximab en pacients amb LCM de nou diagnòstic (NCT02972840), la combinació acalabrutinib i pembrolizumab (NCT02362035) i la combinació acalabrutinib i un inhibidor de la PI3K (NCT023028014)⁶⁴.

El desenvolupament de nous inhibidors de la BTK és continu i en la literatura es poden trobar el zanubrutinib (BGB-3111, amb un estudi fase II en LCM NTC03206970), M7583, SNS-062, ARQ-531 i ONO/GS-4059^{64,65}. Serà interessant comprovar si els futurs inhibidors de la BTK seran capaços de superar els seus predecessors.

3.2. Inhibidors del BCL2: venetoclax

El gen *BCL2* (pertanyent a la família BCL2) es localitza en el cromosoma 18q21, té una mida de 192.753 pb i està format per 3 exons que codifiquen per una proteïna de 239 aminoàcids²⁸. La seva funció primordial és regular l'apoptosi mitjançant la unió amb BAX i BAK les quals són les proteïnes efectores de l'apoptosi perquè permeabilitzen la membrana mitocondrial^{28,29,69}. Tanmateix, en presència d'estrès cel·lular, les proteïnes BH3 (com per exemple BIM) segresten BCL2 el qual deixa lliures BAX i BAK que inicien el procés de l'apoptosi per la via intrínseca^{28,66,69}.

En el LCM, la desregulació del cicle cel·lular pot ésser secundària a una sobreexpressió de BCL2 mitjançant l'amplificació gènica, a deficiències en FBXO10 (una E3 ubiquitin lligasa que s'encarrega de promoure la degradació proteosòmica de BCL2) o bé a l'augment de la transcripció a través de l'activació de la via clàssica de la NF-κB mediada per la BTK^{5,67}.

El primer inhibidor de BCL2 efectiu va ser navitoclax (o ABT-263) però, com a conseqüència de la inhibició de BCL-xL, provoca una trombocitopènia greu⁶⁸ que va frenar el desenvolupament farmacològic posterior. El venetoclax (ABT-199 o GDC-0199) és un inhibidor selectiu de BCL2 en el domini BH3 (Figura 8), de manera que mimetitza l'activitat natural de les proteïnes BH3⁷⁰ i aconsegueix un predomini de senyals pro-apoptòtics en les cèl·lules tumorals. L'estudi fase I amb el venetoclax en monoteràpia per a pacients amb LCM refractari/recaigut, va mostrar una TRG del 75%, una RC del 21%, una SLP mediana de 14 mesos i una SG en 1,5 anys del 70%⁶⁹. Els efectes adversos són menors a nivell de tracte gastrointestinal (basques, diarrees) però la neutropènia pot ser greu en quasi un 10% i pot requerir suport farmacològic amb estimuladors de colònies (G-CSF). La toxicitat més important associada al fàrmac, però, és la síndrome de lisi tumoral que depèn de la càrrega tumoral inicial i, motiu pel qual, en iniciar el tractament s'adopta una estratègia d'increment progressiu de dosi fins arribar a la màxima tolerada.

Els bons resultats obtinguts en els tractaments en monoteràpia d'ibrutinib i de venetoclax juntament amb el coneixement de la relació entre la BTK i el BCL2 a través de la via NF-κB són la base per a l'estudi AIM on s'avaluen els resultats clínics obtinguts amb la combinació ibrutinib i venetoclax en pacients amb LCM refractari/recaigut. Tot i tenir una mediana curta de seguiment de 15,9 mesos, la SLP i la SG als 18 mesos va ser del 57% i del 74% respectivament, amb una RC del 71%⁷¹. En l'actualitat, està en marxa l'estudi SYMPATICO (NCT03112174), un assaig clínic fase III per a comparar la combinació ibrutinib i venetoclax versus ibrutinib en monoteràpia (s'esperen resultats per al 2022).

Avui en dia, la resistència al venetoclax s'ha observat en línies cel·lulars i models de xenoempelts derivats de pacients però no està ben descrita ni compresa en l'àmbit clínic. Tanmateix, tenint en compte que és un fàrmac selectiu per a BCL2 i amb poc efecte inhibidor sobre MCL1 ni BCL-xL, es pot

assumir que el venetoclax tindrà poca efectivitat en el LCM dependent de MCL1 i BCL-xL (Figura 13). Els pròxims anys permetran dilucidar millor els mecanismes de resistència tant bon punt augmenti el nombre de pacients en tractament i s'allargui el temps de seguiment.

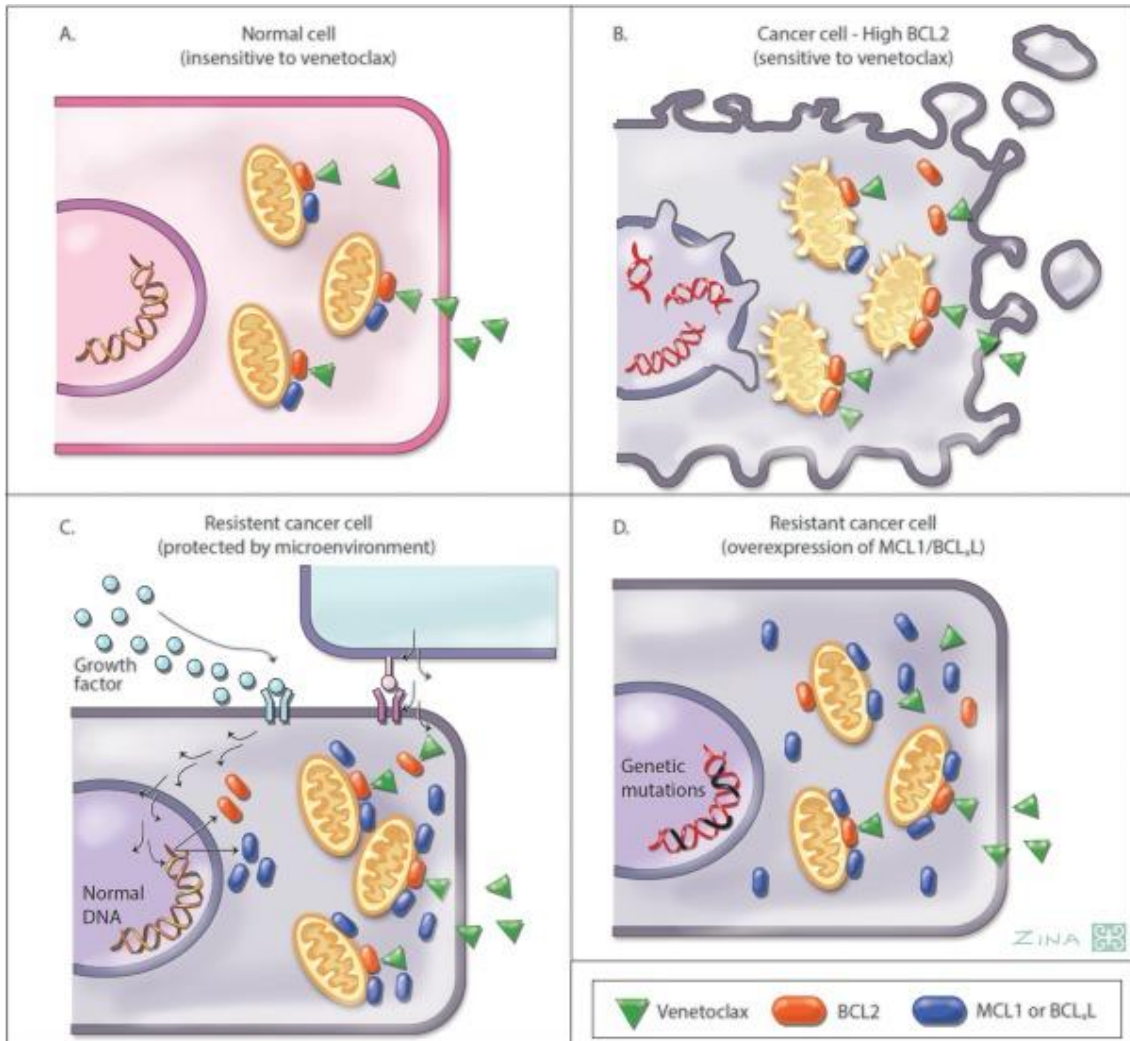


Figura 13. Esquemes del coneixement actual de la resistència a venetoclax. (A) Les cèl·lules normals són insensibles a l'acció de venetoclax. (B) La supervivència de la cèl·lula tumoral que depèn de BCL2 és sensible a l'acció de venetoclax. (C) El microambient pot estimular que la cèl·lula tumoral augmenti l'expressió d'altres proteïnes anti-apoptòtiques (MCL1 o BCL-xL) que protegeixen la cèl·lula de la citotoxicitat provocada pel venetoclax. (D) La cèl·lula tumoral pot expressar predominantment MCL1 i/o BCL-xL com a conseqüència d'alteracions genètiques i, per tant, esdevé resistent a l'efecte de venetoclax⁷⁰.

3.3. Immunomoduladors: lenalidomida

La lenalidomida pertany al grup d'immunomoduladors els quals tenen una citotoxicitat directa (a través de senyals pro-apoptòtics i de la degradació del proteasoma) i indirecta (mitjançant l'activació de limfòcits T i de cèl·lules NK del sistema immunològic i la supressió del microambient gràcies a senyals inflamatoris)⁷².

L'estudi NHL-003⁷³, amb 57 pacients amb LCM recaigut/refractari, va mostrar una TRG del 35%, una SLP mediana de 16,4 mesos i una DR mediana de 8,8

mesos. Com a efectes adversos, cal destacar la mielosupressió en forma de neutropènia (46%) i trombocitopènia (30%), ambdós casos de grau 3-4. L'estudi EMERGE destaca perquè inclou pacients refractaris a bortezomib i la TRG fou del 28%⁷⁴.

Tot i que com a agent en monoteràpia l'efectivitat és reduïda, especialment si es compara amb els bons resultats obtinguts per l'ibrutinib i pel venetoclax, són múltiples les combinacions que s'han provat:

- Lenalidomida i rituximab (LCM recaigut/refractari): TRG del 57%, SLP mediana de 11,1 mesos, DR mediana del 18,9%. L'efecte advers més destacat és la neutropènia⁷⁵.
- Lenalidomida, rituximab i bortezomib (en pacients no candidats a tractament intensiu): TRG del 82%, SLP mediana de 18 mesos. Els efectes adversos més notables són la neutropènia, la trombocitopènia i la neuropatia perifèrica (conseqüència del tractament amb bortezomib)⁷⁶.

Per últim, l'estudi PHILEMON (combina ibrutinib, lenalidomida i rituximab, NCT02460276), encara en fase de reclutament i que preveu finalitzar el març de 2019, ha publicat dades inicials que descriuen una TRG del 76%, assolint una RC del 56%, amb una mediana de seguiment de 17,8 mesos⁷⁷.

3.4. Inhibidors del proteasoma: bortezomib

El proteasoma és l'element de la cèl·lula encarregat de la degradació de proteïnes. Quant al control del cicle cel·lular, el proteasoma participa amb la regulació de les ciclines i de l'apoptosi mitjançant diversos intermediaris com P53 i BCL2. El bortezomib és un fàrmac amb unió irreversible al lloc catalític 26S del proteasoma (Figura 8) amb alta especificitat i afinitat⁷⁸ que provoca efectes citotòxics, inhibició del creixement cel·lular i activitat antitumoral⁷⁹.

El tractament en monoteràpia es va avaluar en l'estudi fase II PINNACLE⁸⁰, per a pacients amb LCM recaigut/refractari, que va demostrar una TRG del 32%, una SLP mediana de 6,7 mesos i una DR mediana de 9,2 mesos. L'efecte advers més destacat va ser la neuropatia perifèrica, probablement perquè l'administració del fàrmac era intravenosa (en futurs assaigs clínics s'usaria un règim subcutani amb millora de la taxa de neuropatia). Quant a teràpia combinada, afegir bortezomib a l'esquema R-CHOP⁸¹ no aporta millores significatives en TRG ni en SG. En referència al manteniment amb bortezomib, l'estudi HOVON 75 MCL no va demostrar diferències entre els pacients que feien manteniment amb bortezomib durant 2 anys dels que no⁸². Finalment, però, el fàrmac es va aprovar per a ús en primera línia de tractament gràcies a un estudi fase III que comparava R-CHOP vs VR-CAP amb una millora significativa en la SLP 14,4 mesos vs 24,7 mesos, respectivament⁸³.

3.5. Inhibidors del mTOR

Com a element que forma part de la via PI3K/AKT, mTOR participa en la supervivència i en la proliferació cel·lular. Temsirolimus forma un complex amb FKBP12 que inhibeix mTOR quan s'hi uneix (Figura 8).

L'estudi que avaluava el tractament en monoteràpia, mostrà una TRG del 38%, una SG mediana de 12 mesos però una DR mediana de 6,9 mesos⁸⁴. És rellevant destacar que temsirolimus es va comparar directament amb ibrutinib amb uns resultats poc afavoridors per al primer. En la comparació temsirolimus vs ibrutinib, la TRG fou del 40% vs 72%, la SG mediana de 21.3 mesos vs no assolida, la SLP mediana de 6,2 mesos vs 14,6 mesos i una DR als 18 mesos del 20% vs 58%⁴³. Tot i que el fàrmac té activitat antitumoral, està limitat per la seva toxicitat i l'administració en infusió intravenosa.

3.6. Inhibidors de la PI3K

La via PI3K/AKT/mTOR està activada constitutivament en el LCM i contribueix a la supervivència cel·lular. El fàrmac idelalisib és un inhibidor oral i selectiu de la isoforma delta de la PI3K (Figura 8). En un estudi fase I s'observà una TRG del 40% però la DR mediana fou de 2,7 mesos⁸⁵. Els efectes adversos més freqüents foren els relacionats amb tracte gastrointestinal.

Com a conseqüència d'aquests resultats, es van dur a terme diversos estudis en combinació dels quals destaca el d'idelalisib, rituximab i lenalidomida⁸⁶ que no ha progressat com a possible línia terapèutica per ésser excessivament tòxica.

4. Proposta de noves dianes terapèutiques

4.1. Descripció de les mostres

4.1.1. Mostra GSE32018

En la base de dades pública de Gene Expression Omnibus (GEO)⁸⁷, la sèrie GSE32018 inclou un estudi de l'expressió gènica de 114 LNH (22 de limfoma difús de cèl·lules grans B (LDCGB), 23 de limfoma fol·licular (LF), 24 de LCM, 13 de limfoma de la zona marginal esplènica (LZME), 15 de limfoma MALT (LMALT) i 17 de leucèmia limfocítica crònica (LLC)) i de 7 biòpsies congelades de gangli limfàtic i 6 d'amígdala (aquests dos últims emprats com a controls sans)⁸⁸. La mostra usa la plataforma d'Agilent-014850 Whole Human Genome Microarray 4x44K G4112F (Probe Name version) (GPL6480) i avalua 40.999 gens.

Per a dur a terme l'estudi, s'escullen els 24 casos de LCM i es comparen amb les 13 mostres control amb els programes GEO2R i R.

4.1.2. Mostra GSE9327

En la base pública GEO, la sèrie GSE9327 inclou un estudi de l'expressió gènica de 187 LNH (36 de LDCGB, 33 de LF, 27 de LZME, 6 de limfoma de la zona marginal nodal (LZMN), 38 de LCM, 38 de LLC i 9 de limfoma de Burkitt

(LB) i de 8 biòpsies de gangli limfàtic reactiu (aquests casos presenten un patró inflamatori però no s'observa malaltia) i 5 de melsa (ambdós emprats com a controls sans)⁸⁹. La mostra usa la plataforma del CNIO Human Oncochip 1.0, 1.2 and 2.0 (GLP6011) i avalua 6.132 gens.

Per a dur a terme l'estudi, s'escullen els 38 casos de LCM i es comparen amb les 8 mostres de control ganglionar amb els programes GEO2R i R.

4.2. Anàlisi estadística amb GEO2R i R

El GEO2R⁹⁰ és una eina interactiva per a l'anàlisi estadística de dos o més grups en les sèries GEO amb l'objectiu d'identificar gens diferencialment expressats (GDEs) emprant paquets del codi R⁹¹ del projecte Bioconductor⁹² (GEOquery⁹³ i limma⁹⁴).

Un cop connectats amb GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>), s'introdueix la sèrie en la qual s'està interessat (per exemple GSE32018) i, aleshores, apareixen totes les mostres incloses de forma detallada. A continuació, es creen dos grups comparadors (Figura 14): un és el grup de 24 LCM i l'altre el grup control amb 13 mostres.

The screenshot shows the GEO2R interface for dataset GSE32018. The 'Samples' section is expanded to show a list of 37 samples. The 'Define groups' dialog is open, showing the 'Control' group with 13 samples and the 'LCM cell samples' group with 24 samples. Below the sample list, the 'Quick start' section shows a table of results for the gene A_24_P117962, with columns for ID, adj.P.Val, P.Value, t, B, logFC, Gene.symbol, and Gene.title.

ID	adj.P.Val	P.Value	t	B	logFC	Gene.symbol	Gene.title
A_24_P117962	6.10e-13	1.40e-17	15.19	29.4	1.983	OSBP10	osbp10 coding protein like 10

Figura 14. Captura de pantalla del programa GEO2R processant la mostra GSE32018⁹⁰.

Abans de procedir a l'anàlisi estadística, cal obtenir el valor de distribució de les dades (valor de la normalització de dades que inclou l'autor/a) en forma de *boxplot* per tal de corroborar si les mostres són adequades per a ésser comparades. Com es pot veure gràficament (Figura 15), les mostres presenten uns valors de mediana semblants entre elles de manera que la comparació és viable. En el cas que els valors de mediana fossin molt diferents entre les mostres, no seria recomanable procedir directament a l'anàlisi.

GSE32018/GPL6480, selected samples

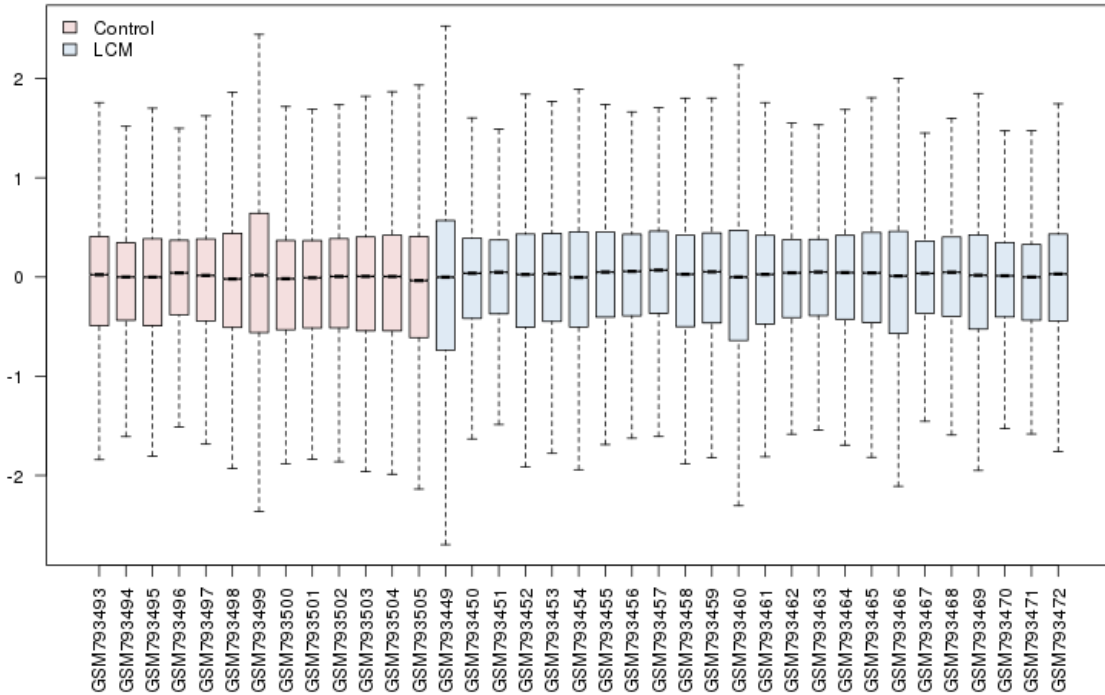


Figura 15. Boxplot amb valors de distribució de la mostra GSE32018.

L'eina GEO2R només permet una taula amb 250 GDEs en l'aplicació web (Figura 16). Tanmateix, es pot descarregar la llista completa en un format .txt. En l'anàlisi estadística s'ha aplicat un ajustament del valor p per a comparacions múltiples seguint el mètode Benjamin i Hochberg (*false discovery rate*).

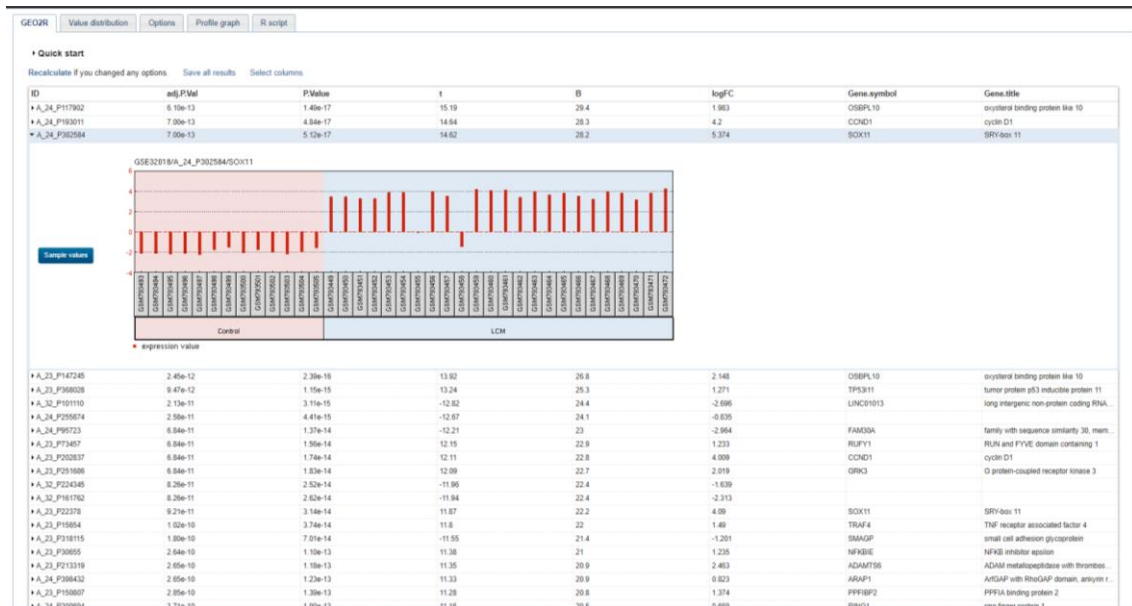


Figura 16. Taula amb 250 GDEs de la mostra GSE32018 obtinguda per GEO2R.


```

      (qx[2] > 0 && qx[2] < 1 && qx[4] > 1 && qx[4] < 2)
if (LogC) { ex[which(ex <= 0)] <- NaN
  exprs(gset) <- log2(ex) }

# Preparar Les dades per a l'anàlisi amb Limma
sml <- paste("G", sml, sep="")
fl <- as.factor(sml)
gset$description <- fl
design <- model.matrix(~ description + 0, gset)
colnames(design) <- levels(fl)
fit <- lmFit(gset, design)
cont.matrix <- makeContrasts(G1-G0, levels=design)
fit2 <- contrasts.fit(fit, cont.matrix)
fit2 <- eBayes(fit2, 0.01)

#Tots els GDEs amb amb p <0.05 and |LogFC| >1
tT <- topTable(fit2, adjust="fdr",
sort.by="logFC",number="all",p.value=0.05, lfc=1)

#Detecció de gens duplicats
d<-duplicated(tT$Gene.symbol)
tt<-cbind(tT,d)

#Eliminació de files que tenen el mateix gen
tt<-subset(tt, d=="FALSE")
tt<-tt[-2,]
head(tt[,c(3,23,27)])
##           Gene.symbol      logFC    adj.P.Val
## A_24_P302584      SOX11  5.373754 6.996731e-13
## A_23_P145724      PPP1R17 4.345614 1.551615e-08
## A_24_P193011      CCND1  4.200356 6.996731e-13
## A_23_P130158      WNT3   4.190043 3.966761e-08
## A_23_P167168      JCHAIN -3.773762 9.216951e-06
## A_23_P77731       CRYM   3.669756 2.602569e-07
#Total GDEs = 1041 gens

#Llista de gens GDEs
head(tt$Gene.symbol)
## [1] "SOX11" "PPP1R17" "CCND1" "WNT3" "JCHAIN" "CRYM"
#Gens upregulats LogFC >1 --> 388 gens
up <- subset(tt,logFC >= 1)
upt <- cbind(up$Gene.symbol,up$logFC,up$adj.P.Val)
colnames(upt) <- c("Gen", "logFC", "p ajustada")
head(upt)
##      Gen      logFC      p ajustada
## [1,] "SOX11" "5.37375385089744" "6.9967313211196e-13"
## [2,] "PPP1R17" "4.34561352447756" "1.55161497912078e-08"
## [3,] "CCND1" "4.20035564713782" "6.9967313211196e-13"
## [4,] "WNT3" "4.19004279726603" "3.96676102270601e-08"
## [5,] "CRYM" "3.66975615173718" "2.60256861825275e-07"
## [6,] "GRIK3" "3.64905259349679" "3.92342895572183e-07"
#Llista de gens upregulats
head(up$Gene.symbol)
## [1] "SOX11" "PPP1R17" "CCND1" "WNT3" "CRYM" "GRIK3"
#Gens downregulats LogFC <1 --> 653 gens
down <- subset(tt,logFC <= 1)
downt <- cbind(down$Gene.symbol,down$logFC,down$adj.P.Val)
colnames(downt) <- c("Gen", "logFC", "p ajustada")
head(downt)

```

```

##      Gen      logFC      p ajustada
## [1,] "JCHAIN" "-3.7737620725641" "9.21695079696311e-06"
## [2,] "AICDA"  "-3.55253272064103" "3.2032140528705e-07"
## [3,] "RGS13"  "-3.47742103576282" "8.98539916611385e-06"
## [4,] "SPINK5" "-3.44479626510577" "0.00792223793060872"
## [5,] "FAM30A" "-3.3352935425641" "4.90001538884928e-09"
## [6,] "SPRR1A" "-3.16496028699359" "0.00919989088077679"
#Llista de gens downregulats
head(down$Gene.symbol)
## [1] "JCHAIN" "AICDA" "RGS13" "SPINK5" "FAM30A" "SPRR1A"
#Totes les característiques
tTdef <- subset(tt,
select=c("adj.P.Val", "P.Value", "t", "B", "logFC", "Gene.symbol", "Gene.title", "Gene.ID", "Chromosome.location", "Chromosome.annotation", "UniGene.title", "UniGene.symbol", "UniGene.ID", "Nucleotide.Title", "GI", "GenBank.Accession", "Platform_CLONEID", "Platform_ORF", "Platform_SPOTID", "GO.Function", "GO.Process", "GO.Component", "GO.Function.ID", "GO.Process.ID", "GO.Component.ID"))

#Fitxer en format .txt per als símbols de tots els GDEs
write.table(tt$Gene.symbol, file="Gene symbol.txt", row.names=F, sep="\t")

#Total GDEs = 1041
total <-
cbind(tTdef$Gene.symbol, tTdef$Chromosome.location, tTdef$logFC, tTdef$adj.P.Val)
colnames(total) <- c("Gen", "Cromosoma", "logFC", "p ajustada")
head(total)
##      Gen      Cromosoma logFC      p ajustada
## [1,] "SOX11" "2p25" "5.37375385089744" "6.9967313211196e-13"
## [2,] "PPP1R17" "7p15" "4.34561352447756" "1.55161497912078e-08"
## [3,] "CCND1" "11q13" "4.20035564713782" "6.9967313211196e-13"
## [4,] "WNT3" "17q21" "4.19004279726603" "3.96676102270601e-08"
## [5,] "JCHAIN" "4q21" "-3.7737620725641" "9.21695079696311e-06"
## [6,] "CRYM" "16p12.2" "3.66975615173718" "2.60256861825275e-07"
sessionInfo()
## R version 3.4.2 (2017-09-28)
## Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)
## Running under: Windows 10 x64 (build 17134)
##
## Matrix products: default
##
## locale:
## [1] LC_COLLATE=Spanish_Spain.1252 LC_CTYPE=Spanish_Spain.1252
## [3] LC_MONETARY=Spanish_Spain.1252 LC_NUMERIC=C
## [5] LC_TIME=Spanish_Spain.1252
##
## attached base packages:
## [1] parallel stats graphics grDevices utils datasets methods
## [8] base
##
## other attached packages:
## [1] bindrcpp_0.2.2 genefilter_1.60.0 limma_3.34.9
## [4] GEOquery_2.46.15 Biobase_2.38.0 BiocGenerics_0.24.0
## [7] BiocInstaller_1.28.0
##
## loaded via a namespace (and not attached):
## [1] Rcpp_0.12.18 compiler_3.4.2 pillar_1.3.0
## [4] bindr_0.1.1 bitops_1.0-6 tools_3.4.2
## [7] bit_1.1-14 digest_0.6.17 lattice_0.20-35

```

```

## [10] memoise_1.1.0      RSQLite_2.1.1      annotate_1.56.2
## [13] evaluate_0.11       tibble_1.4.2       pkgconfig_2.0.2
## [16] rlang_0.2.2         Matrix_1.2-11      DBI_1.0.0
## [19] rstudioapi_0.7      curl_3.2            yaml_2.2.0
## [22] dplyr_0.7.6         stringr_1.3.1      knitr_1.20
## [25] xml2_1.2.0          IRanges_2.12.0     S4Vectors_0.16.0
## [28] hms_0.4.2           grid_3.4.2         bit64_0.9-7
## [31] stats4_3.4.2        rprojroot_1.3-2    tidyselect_0.2.4
## [34] glue_1.3.0          R6_2.2.2            AnnotationDbi_1.40.0
## [37] survival_2.42-6     XML_3.98-1.16      rmarkdown_1.10
## [40] blob_1.1.1          purrr_0.2.5         readr_1.1.1
## [43] tidyr_0.8.1         magrittr_1.5        splines_3.4.2
## [46] backports_1.1.2     htmltools_0.3.6    assertthat_0.2.0
## [49] xtable_1.8-3        stringi_1.1.7       RCurl_1.95-4.11
## [52] crayon_1.3.4

```

Figura 17. Codi R per a l'anàlisi de GDEs de la mostra GSE32018.

La mostra GSE9327 s'ha analitzat seguint el mateix esquema. Veure l'annex 1.

4.2.1. Gens diferencialment expressats (GDEs)

D'un total de 40.999 gens avaluats en la mostra GSE32018, s'han obtingut 1.041 GDEs (llista completa en l'annex 2) dels quals 388 gens estan upregulats (Taula I) ($\log_{FC} \geq 1$ i $p < 0.05$) i 653 gens estan downregulats (Taula II) ($\log_{FC} \leq -1$ i $p < 0.05$).

Taula I. Els 10 gens més upregulats de la mostra GSE32018.

Gen	Cromosoma	logFC	Valor p ajustada
SOX11	2p25	5,37	$7.00 \cdot 10^{-13}$
PPP1R17	7p15	4,35	$1.55 \cdot 10^{-8}$
CCND1	11q13	4,20	$7.00 \cdot 10^{-13}$
WNT3	17q21	4,19	$3.97 \cdot 10^{-8}$
CRYM	16p12	3,67	$2.60 \cdot 10^{-7}$
GRIK3	1p34.3	3,65	$3.92 \cdot 10^{-7}$
ANKRD30BP2	21q11	3,34	$5.20 \cdot 10^{-7}$
TUNAR	14q32	2,78	$2.27 \cdot 10^{-5}$
ESPNL	2q37	2,76	$2.89 \cdot 10^{-9}$
ROR1	1p31	2,66	$2.91 \cdot 10^{-6}$

Taula II. Els 10 gens més downregulats de la mostra GSE32018.

Gen	Cromosoma	logFC	Valor p ajustada
JCHAIN	4q21	-3,77	$9.22 \cdot 10^{-6}$
AICDA	12p13	-3,55	$3.20 \cdot 10^{-7}$
RGS13	1p31	-3,48	$8.99 \cdot 10^{-6}$
SPINK5	5q32	-3,44	$7.92 \cdot 10^{-3}$
FAM30A	14q32	-3,34	$4.90 \cdot 10^{-9}$
SPRR1A	1q21-q22	-3,16	$9.20 \cdot 10^{-3}$
TACSTD2	1p32	-3,06	$7.00 \cdot 10^{-4}$
PERP	6q24	-3,01	$3.85 \cdot 10^{-4}$
S100A2	1q21	-2,99	$6.44 \cdot 10^{-3}$
MAL	2q11	-2,97	$4.79 \cdot 10^{-8}$

D'un total de 6.132 gens avaluats en la mostra GSE9327, s'han obtingut 461 GDEs (llista completa en l'annex 3) dels quals 163 gens estan upregulats (Taula III) ($\log_{2}FC \geq 1$ i $p < 0.05$) i 298 gens estan downregulats (Taula IV) ($\log_{2}FC \leq -1$ i $p < 0.05$).

Taula III. Els 10 gens més upregulats de la mostra GSE9327.

Gen	Cromosoma	logFC	Valor p ajustada
HLA-DMB	6p21	3.53	$8.55 \cdot 10^{-5}$
IL24	1q32	3.46	$8.45 \cdot 10^{-12}$
CHL1	3p26	3.36	$3.25 \cdot 10^{-5}$
TNFSF4	1q25	3.03	$5.32 \cdot 10^{-6}$
TCL1A	14q32	2.92	$2.65 \cdot 10^{-3}$
LTB	6p21	2.72	$2.91 \cdot 10^{-6}$
AKAP13	15q25	2.64	$4.86 \cdot 10^{-3}$
OAS2	12q24	2.60	$2.78 \cdot 10^{-6}$
ITGA9	3p22	2.56	$5.96 \cdot 10^{-7}$
RASSF2	20p13	2.49	$1.33 \cdot 10^{-8}$

Taula IV. Els 10 gens més downregulats de la mostra GSE9327.

Gen	Cromosoma	logFC	Valor p ajustada
MAP2K2	19p13	-3.03	$1.35 \cdot 10^{-8}$
NTN4	12q22	-2.72	$2.94 \cdot 10^{-7}$
SFR1P	8p11	-2.68	$3.22 \cdot 10^{-12}$
AGT	1q42	-2.57	$7.41 \cdot 10^{-6}$
RORA	15q22	-2.51	$5.39 \cdot 10^{-6}$
SEPP1	3q25	-2.50	$2.44 \cdot 10^{-8}$
TSPAN7	Xp11	-2.41	$6.38 \cdot 10^{-10}$
PDGFRA	4q12	-2.38	$3.84 \cdot 10^{-6}$
BLVRB	19q13	-2.35	$1.57 \cdot 10^{-16}$
MAF	16q23	-2.32	$1.89 \cdot 10^{-10}$

La Taula V és un resum dels resultats obtinguts per a cada mostra.

Taula V. Resultats de GDEs.

	GSE32018	GSE9327	Total
GDEs upregulats	388	163	551
GDEs downregulats	653	298	951
GDEs	1.041	461	1.502

En comparar les dues llistes de GDEs, s'identifiquen 65 gens que estan diferencialment expressats en ambdues mostres. A continuació, s'especificuen els 65 GDEs (Taula VI) amb els quals es continuarà l'estudi.

Taula VI. Els 65 GDEs obtinguts per les dues mostres (gens en ordre alfabètic).

Gen	logFC (GSE32018)	logFC (GSE9327)	
AHR	-1,31	-1,12	Downregulat
AKAP13	1,07	2,64	Upregulat
ALDH5A1	1,07	-1,13	Discordant
ANK3	-1,91	-1,08	Downregulat

ANXA1	-2,37	-1,49	Downregulat
ANXA4	-1,19	-1,35	Downregulat
AREG	-1,71	-1,92	Downregulat
AUTS2	1,46	1,09	Upregulat
BCAR3	-1,29	-1,29	Downregulat
BCL2	1,18	1,14	Upregulat
BIRC3	-1,52	1,07	Discordant
CCL20	-1,92	-1,20	Downregulat
CCL23	-1,09	-1,05	Downregulat
CCND1	4,20	2,18	Upregulat
CEACAM1	1,42	1,15	Upregulat
CHL1	1,53	3,36	Upregulat
CTNNAL1	-1,17	-1,95	Downregulat
CX3CR1	-1,70	-1,44	Downregulat
CXXC5	1,63	1,29	Upregulat
CYR61	1,20	-1,25	Discordant
CYTL1	-1,29	-1,67	Downregulat
DUSP22	1,27	1,52	Upregulat
EPS8	-1,26	-2,24	Downregulat
FGF7	-1,35	-1,35	Downregulat
FIGF	-1,05	1,28	Discordant
FOXP1	1,02	1,05	Upregulat
GLDC	-1,28	-1,32	Downregulat
GNAS	1,18	-1,09	Discordant
HLA-DMB	1,34	3,53	Upregulat
IGF2	1,69	-2,17	Discordant
IL18RAP	-1,59	-1,03	Downregulat
IRF4	1,15	1,28	Upregulat
ITGA6	-1,54	-2,31	Downregulat
ITGB1	-1,16	-1,54	Downregulat
KLF4	-1,05	-1,96	Downregulat
KLF8	1,18	1,30	Upregulat
LAPTM4B	-1,16	-1,43	Downregulat
LHFP	-1,17	-1,61	Downregulat
LHFPL2	1,16	2,29	Upregulat
LTB	-1,52	2,72	Discordant
LYZ	-1,73	-1,33	Downregulat
MAF	-2,30	-2,32	Downregulat
MAN1C1	-1,48	-1,35	Downregulat
MDK	1,01	-1,14	Discordant
MMP9	-1,00	2,25	Discordant
NUCB2	-1,27	-1,22	Downregulat
PLCG2	1,37	1,17	Upregulat
PPFIBP2	1,37	1,05	Upregulat
PROCR	-1,13	-1,19	Downregulat
PXK	1,17	1,04	Upregulat
RAB31	-1,53	-1,97	Downregulat
RORA	-1,38	-2,51	Downregulat
S100A9	-2,63	-1,47	Downregulat

SEC11C	-1,33	-1,42	Downregulat
SH2D1A	-1,44	-1,19	Downregulat
SMARCB1	1,05	1,06	Upregulat
SPP1	-1,96	-1,94	Downregulat
ST14	1,46	2,06	Upregulat
STMN1	1,25	1,44	Upregulat
TCL1A	-1,30	2,92	Discordància
THBD	-1,13	-1,19	Downregulat
TNFSF4	1,63	3,03	Upregulat
TRAF4	1,49	1,32	Upregulat
TUBB	1,06	1,03	Upregulat
XBP1	-2,08	-1,03	Downregulat

A l'apartat 2.1., s'ha parlat extensament de la importància de SOX11 en la fisiopatologia del LCM. Tanmateix, crida l'atenció que no es trobi en la llista de 65 GDEs. Revisant la mostra GSE9327, SOX11 no està inclòs en el microarray de manera que no es va analitzar.

4.3. Anàlisi d'enriquiment gènic amb DAVID

L'eina bioinformàtica DAVID (*Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery*, Figura 18)^{96,97} permet a l'usuari organitzar les llistes de gens en forma de mòduls biològics.

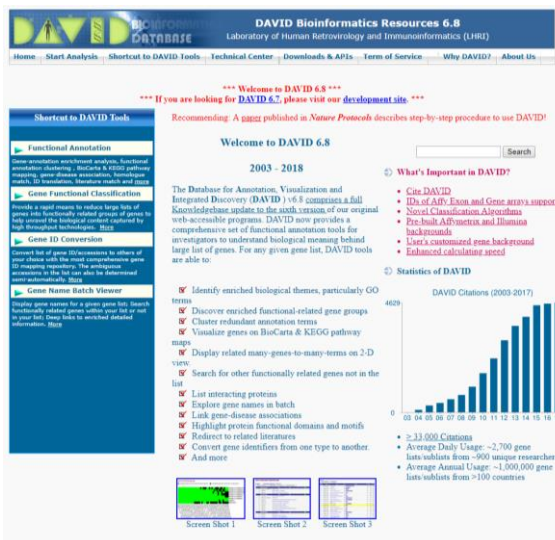


Figura 18. Pàgina web d'inici de DAVID.



Figura 19. Anàlisi d'enriquiment gènic amb DAVID.

En el web de DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>), s'ha introduït la llista de 65 GDEs i s'ha procedit a l'anàlisi d'enriquiment gènic (Figura 19). A continuació, s'han estudiat els *gene ontology* (GO) de procés biològic (BP), component cel·lular (CC) i funció molecular (MF).

Els termes GO (Figura 20 per a BP, Figura 21 per a CC i Figura 22 per a MF) més destacats són "Transducció de senyals" (GO:0007165 per a BP), "Espai

extracel·lular” (GO:0005615 per a CC) i “Activitat de transducció de senyals” (GO:0004871 per a MF).

77 chart records [Download File](#)

Sublist	Category	Term	RT	Genes	Count	%	P-Value	Benjamini
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	signal transduction	RT		18	28,1	2,9E-7	2,6E-4
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	leukocyte migration	RT		6	9,4	6,8E-5	3,0E-2
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	cell-cell signaling	RT		7	10,9	2,6E-4	7,4E-2
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	inflammatory response	RT		8	12,5	3,5E-4	7,5E-2
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	RT		12	18,8	5,4E-4	9,1E-2
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	actin cytoskeleton reorganization	RT		4	6,2	6,0E-4	8,5E-2
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	positive regulation of protein phosphorylation	RT		5	7,8	1,0E-3	1,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	regulation of inflammatory response	RT		4	6,2	1,4E-3	1,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	response to X-ray	RT		3	4,7	2,7E-3	2,3E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	ossification	RT		4	6,2	2,8E-3	2,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	immune response	RT		7	10,9	3,5E-3	2,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	positive regulation of GTPase activity	RT		8	12,5	3,5E-3	2,3E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	cardiac muscle cell differentiation	RT		3	4,7	4,0E-3	2,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	response to drug	RT		6	9,4	4,2E-3	2,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	negative regulation of apoptotic process	RT		7	10,9	5,1E-3	2,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	cell adhesion	RT		7	10,9	5,3E-3	2,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	positive regulation of cell proliferation	RT		7	10,9	5,8E-3	2,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	cellular response to lipopolysaccharide	RT		4	6,2	7,3E-3	3,0E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	chemotaxis	RT		4	6,2	9,0E-3	3,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	monocyte chemotaxis	RT		3	4,7	9,5E-3	3,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	positive regulation of cell division	RT		3	4,7	1,2E-2	4,0E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	negative regulation of interleukin-8 secretion	RT		2	3,1	1,4E-2	4,3E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	cellular response to hydrogen peroxide	RT		3	4,7	1,7E-2	4,9E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	negative regulation of coagulation	RT		2	3,1	1,7E-2	4,8E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	positive regulation of T cell proliferation	RT		3	4,7	1,9E-2	4,9E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	positive regulation of signal transduction	RT		3	4,7	1,9E-2	4,9E-1

Figura 20. Termes GO per a procés biològic (BP) enriquits.

13 chart records [Download File](#)

Sublist	Category	Term	RT	Genes	Count	%	P-Value	Benjamini
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	extracellular space	RT		16	25,0	4,1E-5	6,3E-3
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	cell surface	RT		10	15,6	9,6E-5	7,4E-3
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	extracellular region	RT		14	21,9	3,0E-3	1,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	basal plasma membrane	RT		3	4,7	4,8E-3	1,7E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	extracellular exosome	RT		19	29,7	5,6E-3	1,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	lateral plasma membrane	RT		3	4,7	1,4E-2	3,1E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	plasma membrane	RT		23	35,9	1,8E-2	3,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	perinuclear region of cytoplasm	RT		7	10,9	2,0E-2	3,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	sarcolemma	RT		3	4,7	3,5E-2	4,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	intracellular	RT		10	15,6	3,9E-2	4,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	protein complex	RT		5	7,8	5,4E-2	5,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	bicellular tight junction	RT		3	4,7	5,8E-2	5,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_CC_DIRECT	integrin complex	RT		2	3,1	8,9E-2	6,7E-1

Figura 21. Termes GO per a component cel·lular (CC) enriquits.

A més a més, l’anàlisi de les vies de senyalització KEGG (Figura 23, Taula VII) mostra 13 vies enriquides, de les quals destaquen “Vies en càncer” (Figura 24), “Via de senyalització PI3K-Akt” i “Càncer de pulmó de cèl·lula petita”.

És rellevant destacar que la via de “Càncer de pulmó de cèl·lula petita” conté 6 gens que es troben inclosos dins de “Vies en càncer”. D’altra banda, “Vies en càncer” i “Via de senyalització de PI3K-Akt” comparteixen els següents 5 gens: *BCL2*, *CCND1*, *FGF7*, *ITGA6* i *ITGB1*.

20 chart records [Download File](#)

Sublist	Category	Term	RT	Genes	Count	%	P-Value	Benjamini
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	signal transducer activity	RT		6	9,4	8,4E-4	1,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	transcription factor binding	RT		6	9,4	3,6E-3	3,0E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	tumor necrosis factor receptor binding	RT		3	4,7	4,9E-3	2,7E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	protease binding	RT		4	6,2	5,8E-3	2,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	sequence-specific DNA binding	RT		7	10,9	1,1E-2	3,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	SH3/SH2 adaptor activity	RT		3	4,7	1,7E-2	4,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	C-X3-C chemokine binding	RT		2	3,1	1,8E-2	4,0E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	heparin binding	RT		4	6,2	2,0E-2	3,9E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	growth factor activity	RT		4	6,2	2,1E-2	3,7E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	protein binding	RT		41	64,1	2,2E-2	3,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	cytokine activity	RT		4	6,2	2,6E-2	3,7E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	phospholipase inhibitor activity	RT		2	3,1	3,9E-2	4,8E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	receptor activity	RT		4	6,2	4,4E-2	4,9E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	insulin-like growth factor receptor binding	RT		2	3,1	5,3E-2	5,3E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	integrin binding	RT		3	4,7	5,5E-2	5,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	actin binding	RT		4	6,2	7,9E-2	6,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	cadherin binding	RT		2	3,1	8,0E-2	6,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	ubiquitin protein ligase binding	RT		4	6,2	8,5E-2	6,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	laminin binding	RT		2	3,1	8,7E-2	6,1E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_MF_DIRECT	extracellular matrix binding	RT		2	3,1	9,0E-2	6,0E-1

Figura 22. Termes GO per a funció molecular (MF) enriquits amb DAVID.

13 chart records [Download File](#)

Sublist	Category	Term	RT	Genes	Count	%	P-Value	Benjamini
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Small cell lung cancer	RT		6	9,4	8,2E-5	1,1E-2
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Pathways in cancer	RT		10	15,6	1,8E-4	1,2E-2
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Toxoplasmosis	RT		5	7,8	2,7E-3	1,2E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Proteoglycans in cancer	RT		6	9,4	4,0E-3	1,3E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Focal adhesion	RT		6	9,4	4,6E-3	1,2E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Inflammatory bowel disease (IBD)	RT		4	6,2	4,8E-3	1,1E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Cytokine-cytokine receptor interaction	RT		6	9,4	9,1E-3	1,7E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	PI3K-Akt signaling pathway	RT		7	10,9	9,5E-3	1,5E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	NF-kappa B signaling pathway	RT		4	6,2	1,1E-2	1,6E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	MicroRNAs in cancer	RT		6	9,4	1,8E-2	2,2E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Dilated cardiomyopathy	RT		3	4,7	7,5E-2	6,3E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	ECM-receptor interaction	RT		3	4,7	7,9E-2	6,2E-1
<input type="checkbox"/>	KEGG_PATHWAY	Rheumatoid arthritis	RT		3	4,7	8,1E-2	6,0E-1

Figura 23. Vies KEGG enriquides amb DAVID.

Taula VII. Vies KEGG enriquides i els gens que hi participen.

Via KEGG	Nombre	Gens
Vies en càncer	10	BCL2, GNAS, TRAF4, BIRC3, CCND1, FGF7, ITGA6, ITGB1, MMP9, PLCG2
Via de senyalització PI3K-Akt	7	BCL2, TCL1A, CCND1, FGF7, ITGA6, ITGB1, SPP1
Càncer de pulmó de cèl·lula petita	6	BCL2, TRAF4, BIRC3, CCND1, ITGA6, ITGB1
Proteoglicans en càncer	6	ANK3, CCND1, IGF2, ITGB1, MMP9, PLCG2
Adhesió focal	6	BCL2, BIRC3, CCND1, ITGA6, ITGB1, SPP1
Interacció citoquina-receptor de citoquina	6	CCL20, CCL23, CX3CR1, IL18RAP, LTB, TNFSF4
MicroARNs en càncer	6	BCL2, CCND1, MMP9, PLCG2, STMN1, ST14
Toxoplasmosi	5	BCL2, BIRC3, ITGA6, ITGB1, HLA-DMB
Malaltia intestinal inflamatòria	4	MAF, RORA, IL18RAP, HLA-DMB
Via de senyalització NF-kB	4	BCL2, BIRC3, LTB, PLCG2
Cardiomiopatia dilatada	3	GNAS, ITGA6, ITGB1
Interacció ECM-receptor	3	ITGA6, ITGB1, SPP1
Artritis reumatoide	3	CCL20, LTB, HLA-DMB

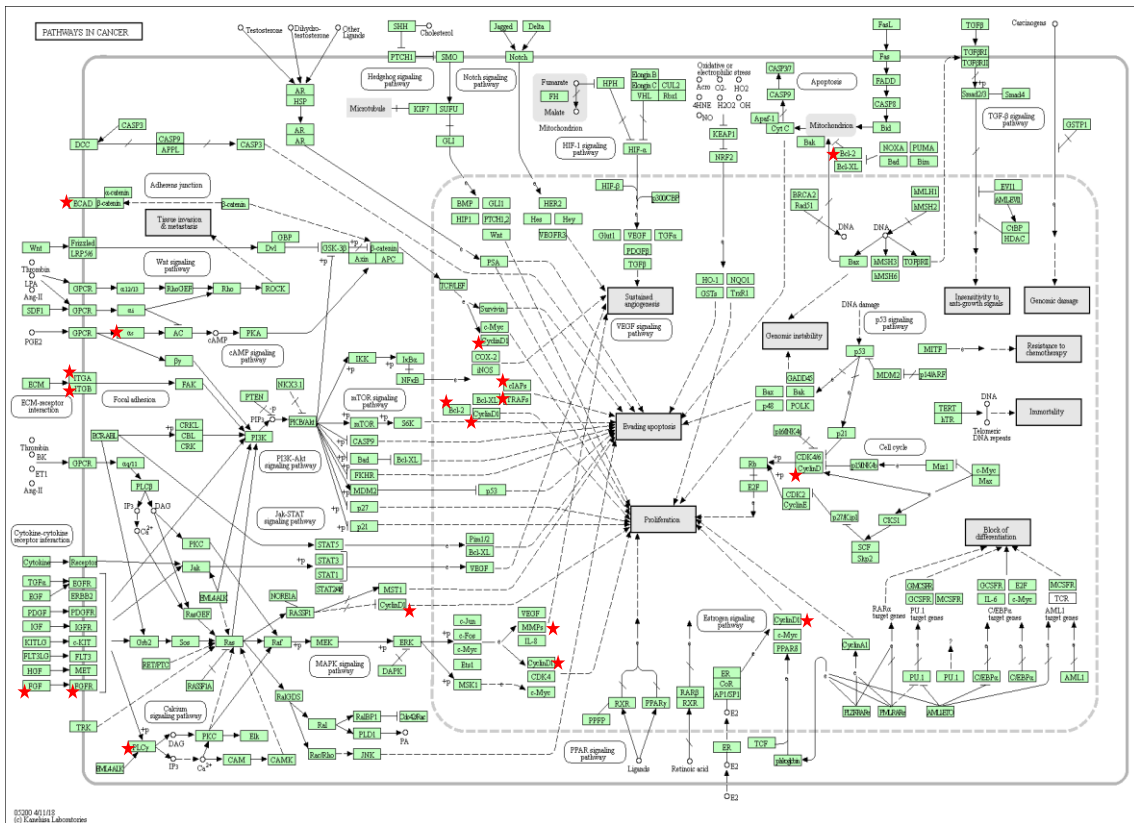


Figura 24. Vies en càncer⁶⁶. Els GDEs involucrats en aquesta via estan marcats en vermell.

4.4 Xarxa d'interaccions entre proteïnes amb STRING

L'eina bioinformàtica STRING⁹⁸ és un recurs web (<https://string-db.org/>) que representa gràficament les interaccions entre proteïnes (IPP) ja siguin conegudes o predites. En introduir els 65 GDEs, s'obté una xarxa amb 70 nodes, 77 "edges" amb un valor p d'enriquiment de la IPP de $1,38 \cdot 10^{-7}$. Aquest valor indica que la xarxa té més interaccions de les 40 esperades (Figura 25).

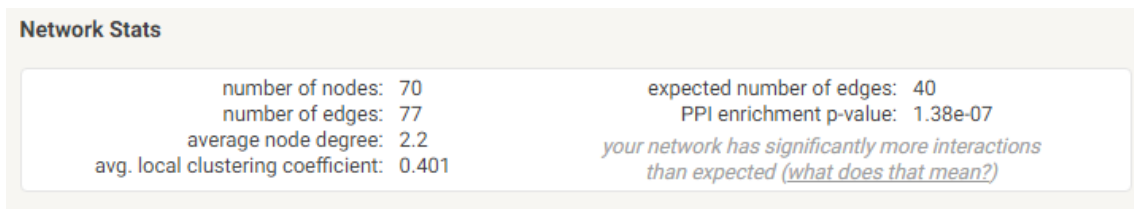


Figura 25. Estadística de la xarxa creada per STRING a partir dels 65 GDEs.

De forma visual, s'obté una xarxa de proteïnes (Figura 26) en les quals les proteïnes de color són les introduïdes amb la llista de 65 GDEs mentre que les proteïnes blanques són aquelles incloses per l'eina informàtica ja que tenen alta associació amb la llista de gens inicials. Les línies d'unió entre proteïnes mostren l'associació entre elles, tenint en compte que a més gruix de la línia, major s'estima l'associació.

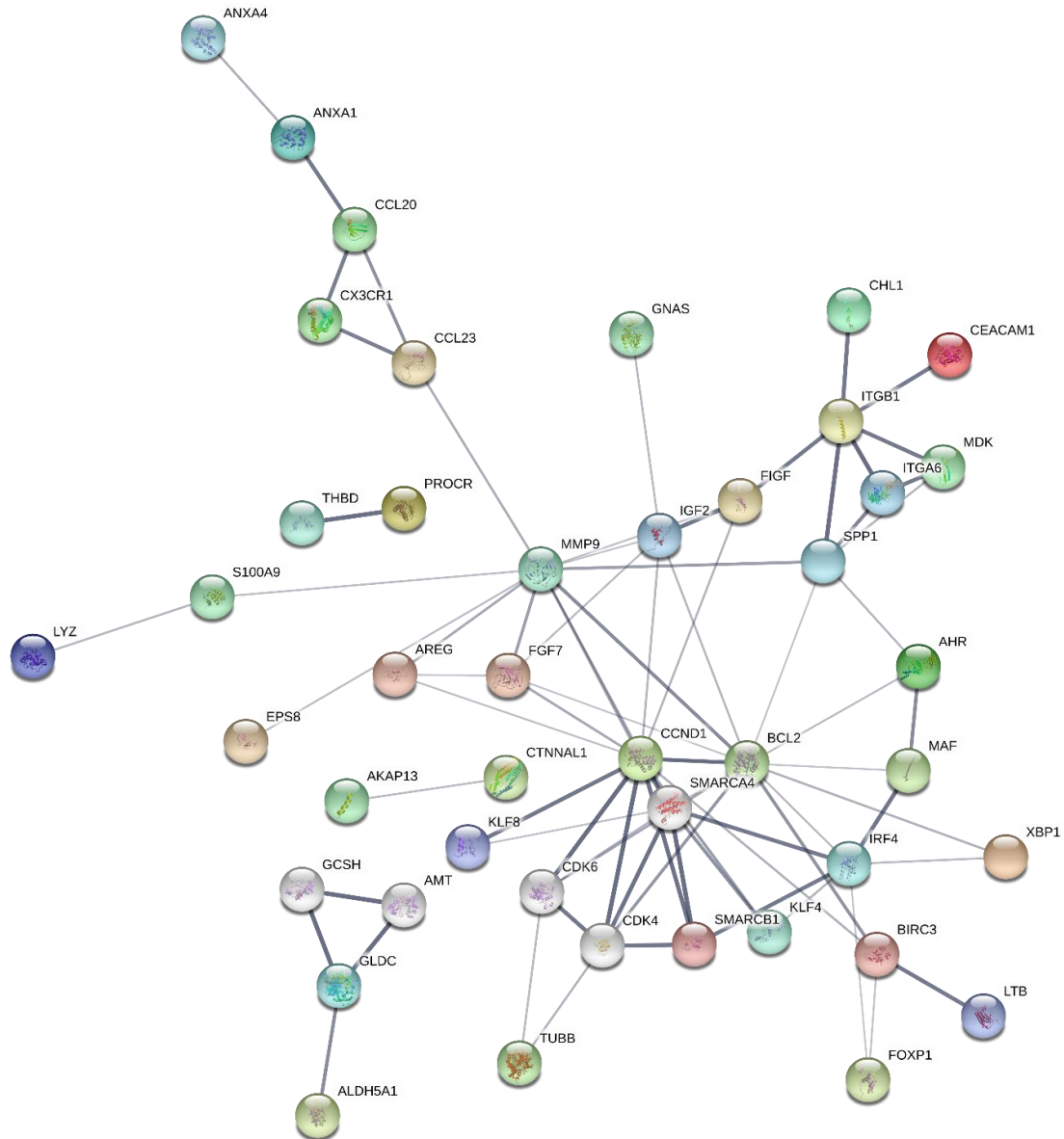


Figura 27. Xarxa d'interaccions entre proteïnes creada per STRING a partir dels 65 GDEs introduïts on es retiren les proteïnes sense interaccions conegudes o predites (veure llegenda en Figura 26).

En aquesta xarxa hi ha un nucli important centrat en CCND1 i en BCL2 els quals tenen notable interacció amb les proteïnes de la família SMARC i CDK. Destaca, però, la MMP9 ja que fa de nexa d'unió entre CCND1/BCL2, el grup de receptors i lligands de citoquines (CCL23, CX3CR1, CCL20) i el grup de factors de creixement i integrines (IGF2, FIGF, ITGA6, ITGB6).

Finalment, l'aplicació web permet mostrar les característiques funcionals de les interaccions proteïques (Figura 28). A nivell funcional, es poden observar les múltiples interaccions entre CCND1 i CDK4 i CDK6. Tenint en compte la importància vital que la proteïna CCND1 juga en el LCM, aquest nucli de tres proteïnes (CCND1, CDK4 i CDK6) esdevé una petita xarxa interessant d'explorar en profunditat per les possibles implicacions terapèutiques.

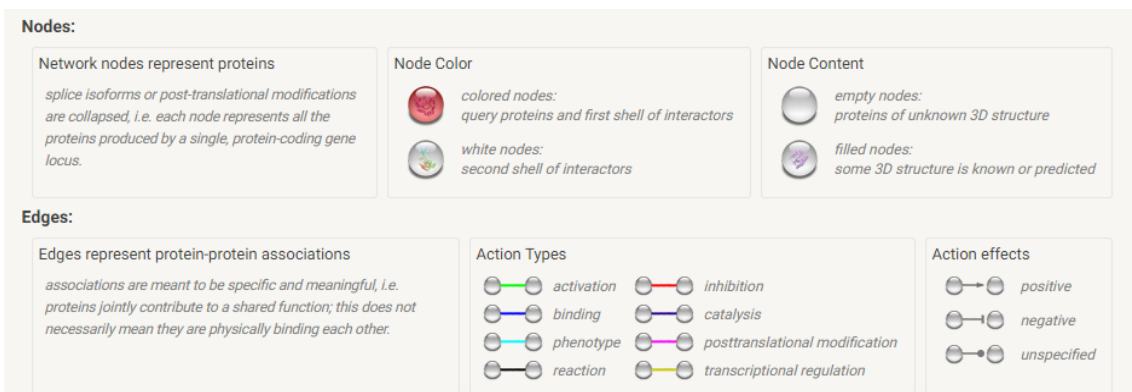
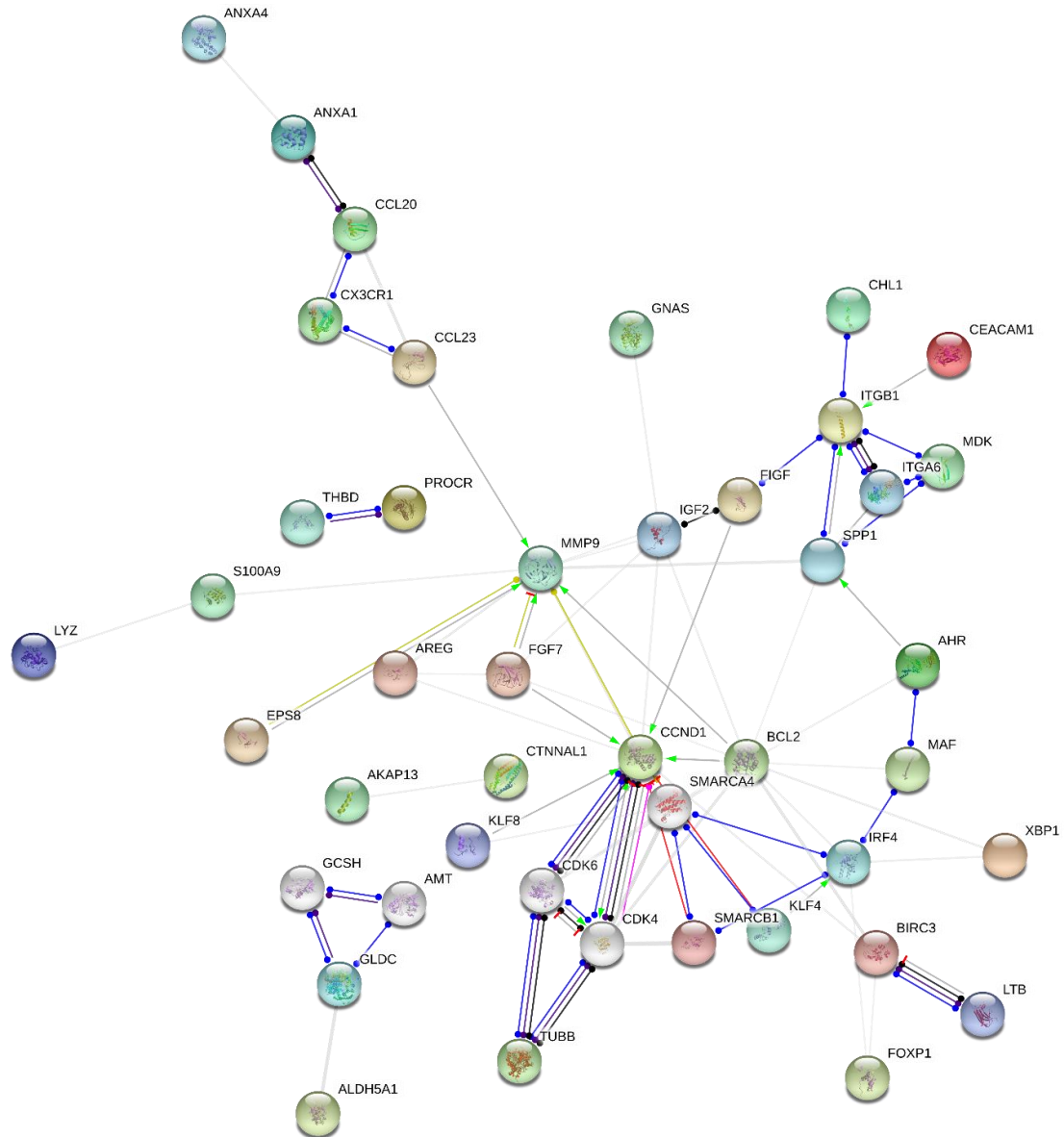


Figura 28. Xarxa d'interaccions entre proteïnes creada per STRING a partir dels 65 GDEs introduïts que mostra les relacions funcionals (llegenda a la part inferior de la xarxa).

Una altra eina que aporta STRING és l'anàlisi d'enriquiment funcional de la xarxa proteica i de les vies KEGG (procediment realitzat amb els GDEs amb l'eina DAVID, veure apartat 4.3.). Amb STRING, els termes GO (Figura 29) més destacats són "Migració de leucòcits" (GO:0050900) per a BP, "Unió de proteïnes" (GO:0005515) per a MF i "Espai extracel·lular" (GO:0005615) per a CC.

Functional enrichments in your network *Note: some enrichments may be expected here (why?)*

Biological Process (GO)			
pathway ID	pathway description	count in gene set	false discovery rate
GO:0050900	leukocyte migration	11	1.88e-06
GO:0009611	response to wounding	16	2.52e-06
GO:0033993	response to lipid	16	2.52e-06
GO:1901700	response to oxygen-containing compound	20	2.52e-06
GO:0007165	signal transduction	35	5.76e-06
<i>(more ...)</i>			

Molecular Function (GO)			
pathway ID	pathway description	count in gene set	false discovery rate
GO:0005515	protein binding	36	4.58e-06
GO:0005102	receptor binding	17	3.29e-05
GO:0008134	transcription factor binding	8	0.0412

Cellular Component (GO)			
pathway ID	pathway description	count in gene set	false discovery rate
GO:0005615	extracellular space	17	0.0002
GO:0044421	extracellular region part	27	0.00202
GO:0005576	extracellular region	27	0.0343

Figura 29. Anàlisi d'enriquiment gènic realitzada per STRING.

En comparar els resultats de STRING amb els obtinguts amb DAVID (Taula VIII), les diferències se centren en el GO BP i en el GO MF.

Taula VIII. Diferències en l'anàlisi d'enriquiment gènic entre DAVID i STRING.

	DAVID	STRING
BP	Transducció de senyals (GO:0007165) Gens 18 ($p = 2,6 \cdot 10^{-4}$)	Migració de leucòcits (GO:0050900) Gens 11 ($p = 1,88 \cdot 10^{-6}$)
MF	Activitat de transducció de senyals (GO:0004871) Gens 6 ($p = 0.15$)	Unió de proteïnes (GO:0005515) Gens 36 ($p = 4,58 \cdot 10^{-6}$)
CC	Espai extracel·lular (GO:0005615) Gens 16 ($p = 6,3 \cdot 10^{-3}$)	Espai extracel·lular (GO:0005615) Gens 17 ($p = 2 \cdot 10^{-4}$)

Tanmateix, en DAVID la "Migració de leucòcits" és un dels termes GO BP més significatius amb 6 gens ($p = 0,03$, Figura 20) i la "Unió de proteïnes" és un terme GO MF amb 41 gens inclosos ($p = 0,36$, Figura 22). D'altra banda, en STRING la "Transducció de senyals" és un terme GO BP que inclou 35 gens ($p = 5,76 \cdot 10^{-6}$, Figura 29) i, en canvi, l'"Activitat de transducció de senyals" no apareix com a ítem.

Aquest exemple de discrepàncies en l'anàlisi d'enriquiment d'una llista de gens o de proteïnes ocorre quan s'empra més d'una eina bioinformàtica. El motiu pel qual es produeixen aquestes diferències és perquè l'algoritme d'anàlisi depèn de les bases de dades contingudes en cada eina a partir de les quals s'avaluïn els gens o les proteïnes.

Quant a l'anàlisi de les vies KEGG amb STRING (Figura 30), s'obtenen un total de 10 vies enriquides de les quals destaquen (per nombre de gens i *false discovery rate*) "Vies en càncer", "Via de senyalització PI3K-Akt", "Càncer de pulmó de cèl·lula petita" (les mateixes que s'han obtingut amb l'eina DAVID) i "Adhesió focal" (Taula IX). Novament aquí cal remarcar que totes les proteïnes involucrades en la via de "Càncer de pulmó de cèl·lula petita" es troben incloses en la de "Vies en càncer"

KEGG Pathways			
<i>pathway ID</i>	<i>pathway description</i>	<i>count in gene set</i>	<i>false discovery rate</i>
05200	Pathways in cancer	10	1.83e-05
05222	Small cell lung cancer	6	3.91e-05
04510	Focal adhesion	7	0.000338
05206	MicroRNAs in cancer	6	0.000443
04151	PI3K-Akt signaling pathway	8	0.000625
04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	7	0.000878
05205	Proteoglycans in cancer	6	0.00274
04064	NF-kappa B signaling pathway	4	0.00636
05145	Toxoplasmosis	4	0.0142
05321	Inflammatory bowel disease (IBD)	3	0.0291
<i>(less ...)</i>			

Figura 30. Vies KEGG enriquides obtingudes per STRING.

Taula IX. Comparació de les vies KEGG enriquides amb DAVID i STRING i els gens que hi participen.

Via KEGG	Plataforma	Nombre	Gens
Vies en càncer	DAVID	10	<i>BCL2, GNAS, TRAF4, BIRC3, CCND1, FGF7, ITGA6, ITGB1, MMP9, PLCG2</i>
	STRING	10	<i>BCL2, TRAF4, BIRC3, CCND1, FGF7, ITGA6, ITGB1, MMP9, PLCG2, FIGF</i>
Càncer de pulmó de cèl·lula petita	DAVID	7	<i>BCL2, TCL1A, CCND1, FGF7, ITGA6, ITGB1, SPP1</i>
	STRING	6	<i>BCL2, TRAF4, BIRC3, CCND1, ITGA6, ITGB1</i>
Via de senyalització PI3K/Akt	DAVID	6	<i>BCL2, TRAF4, BIRC3, CCND1, ITGA6, ITGB1</i>
	STRING	8	<i>BCL2, TCL1A, CCND1, FGF7, ITGA6, ITGB1, FIGF, SPP1</i>
Adhesió focal	DAVID	6	<i>BCL2, BIRC3, CCND1, ITGA6, ITGB1, SPP1</i>
	STRING	7	<i>BCL2, BIRC3, CCND1, ITGA6, ITGB1, FIGF, SPP1</i>

Una altra funcionalitat de STRING és que, en seleccionar les vies KEGG enriquides, es ressalten en color aquelles proteïnes que estan involucrades en la via enriquida. Per exemple, les proteïnes involucrades en les 4 vies KEGG més destacades són les que es mostren a la Figura 31. Destaca la petita xarxa formada per les proteïnes CCND1, BCL2, CDK6 i CDK4 les quals participen en múltiples vies i, per tant, reben nombrosos estímuls reguladors.

Finalment, com a última puntualització caldria destacar que en l'anàlisi de les vies KEGG, tant amb DAVID com amb STRING, apareixen consistentment vies relacionades amb l'adhesió i la migració cel·lular. Això explica perquè en l'anàlisi d'enriquiment gènic apareixen termes GO relacionats amb l'espai extracel·lular, especialment el d'adhesió i el de la migració cel·lular, en els quals participa MMP9.

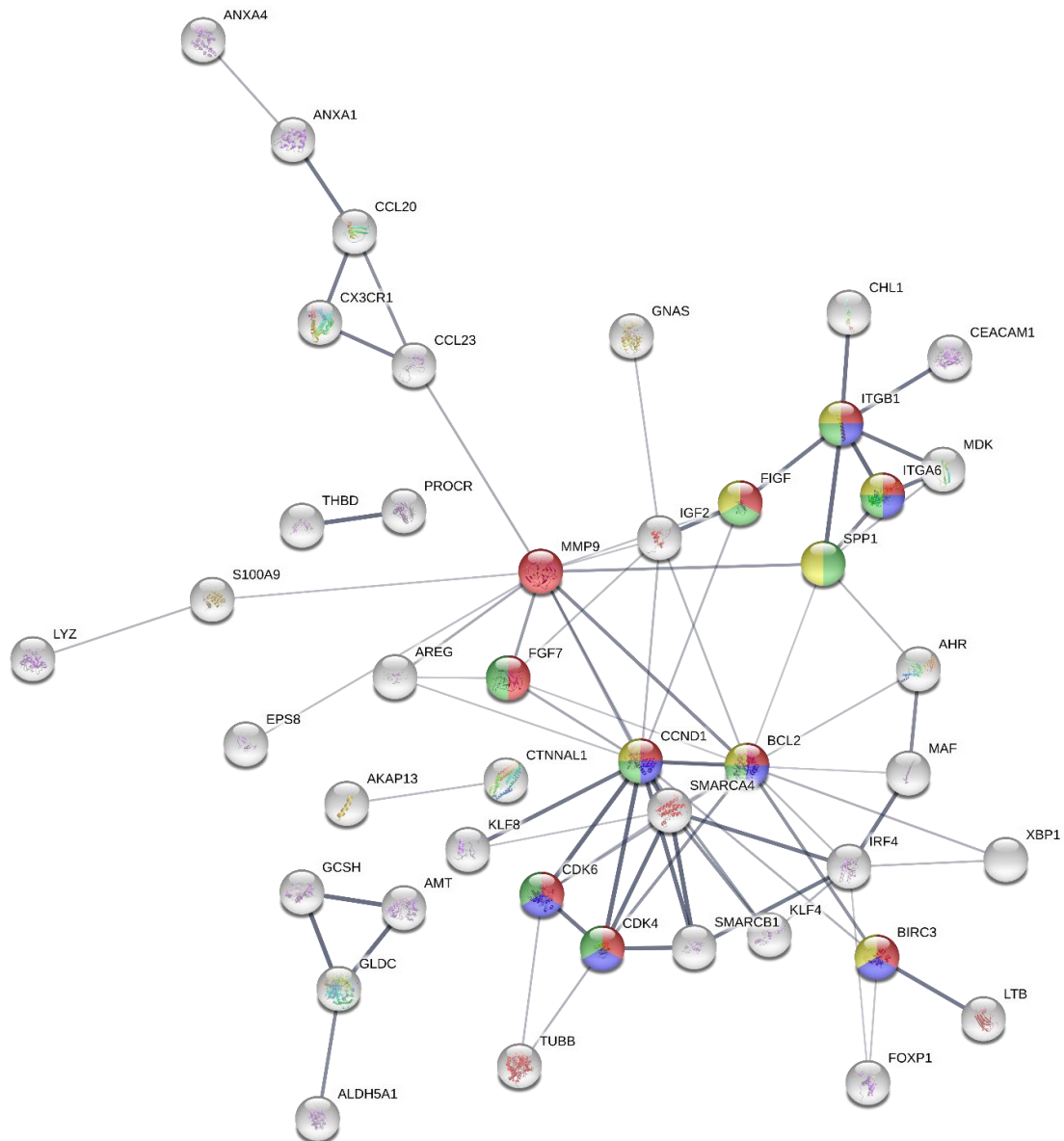


Figura 31. Xarxa creada per STRING on es ressalten les proteïnes involucrades en les quatre vies KEGG més rellevants. Llegenda: “Vies de senyalització en càncer” en roig, “Càncer de pulmó de cèl·lula petita” en blau, “Via de senyalització de PI3K-Akt” en verd i “Adhesió focal” en groc.

4.5. Descobriment de les proteïnes més rellevants amb cytoHubba

L'aplicació cytoHubba⁹⁹ té com a objectiu predir les proteïnes més essencials en una xarxa IPP i s'integra dins del programa bioinformàtic d'accés obert Cytoscape el qual permet visualitzar xarxes d'interacció molecular i de vies biològiques i, també, facilita la integració d'altres dades com per exemple les anotacions i els perfils d'expressió gènica¹⁰⁰.

La xarxa IPP creada amb STRING es pot importar com a fitxer per a llegir-se en la plataforma Cytoscape (Figura 32).

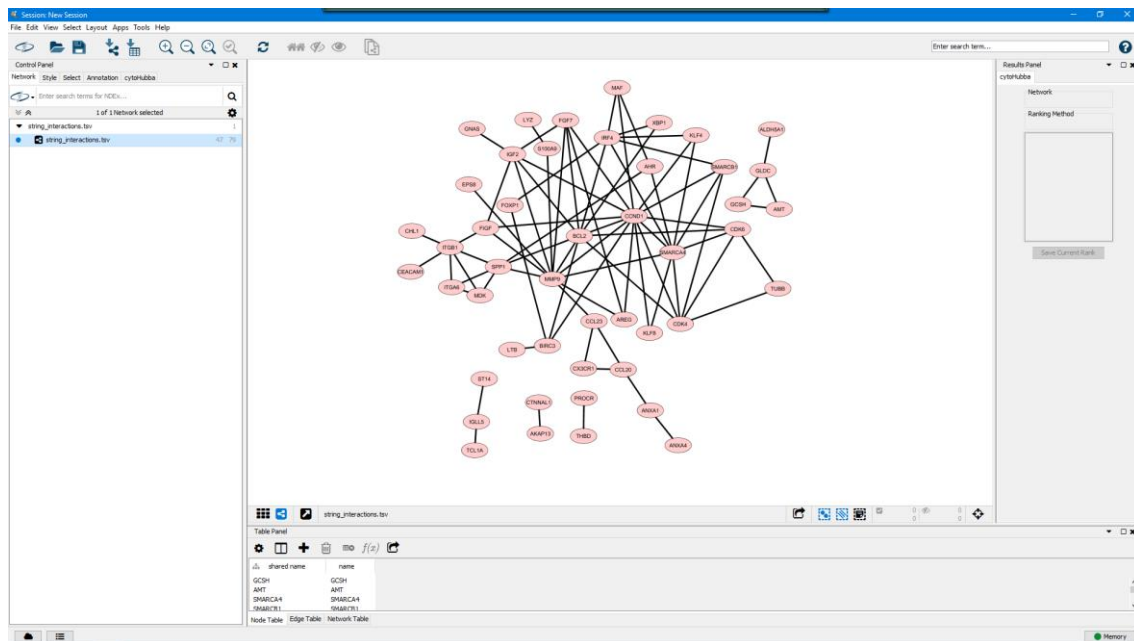


Figura 32. Xarxa IPP importada des de STRING a la plataforma Cytoscape.

Un cop la xarxa està carregada, l'aplicació de cytoHubba calcula les 10 proteïnes més destacades per criteri de MCC o Maximal Clique Centrality, mètode que té millor resultats a l'hora de predir proteïnes essencials⁹⁹. Aquestes proteïnes són (per ordre descendent): CCND1, MMP9, BCL2, IGF2, FGF7, SMARCA4, CDK4, CDK6, ITGB1 i SPP1 (Figura 33).

Quan s'ordenen aquestes 10 proteïnes en una representació jeràrquica (Figura 34) es corrobora que la CCND1 és fonamental en el LCM ja que 8 de 9 proteïnes queden sota el seu control directament o indirectament.

4.6. Estudi de clústers per MCODE

L'aplicació MCODE, també integrada dins de Cytoscape, ajuda a trobar clústers (regions altament interconnectades) dins d'una xarxa¹⁰¹. En avaluar la xarxa importada des de STRING, s'obtenen dos clústers rellevants.

El primer (Figures 35 i 36) està format per les proteïnes MMP9, BCL2, IGF2 i FGF7; mentre que el segon (Figures 37 i 38) inclou ITGA6, SPP1, MDK, ITGB1, FIGF, CCND1, SMARCB1, CDK6 i CDK4.

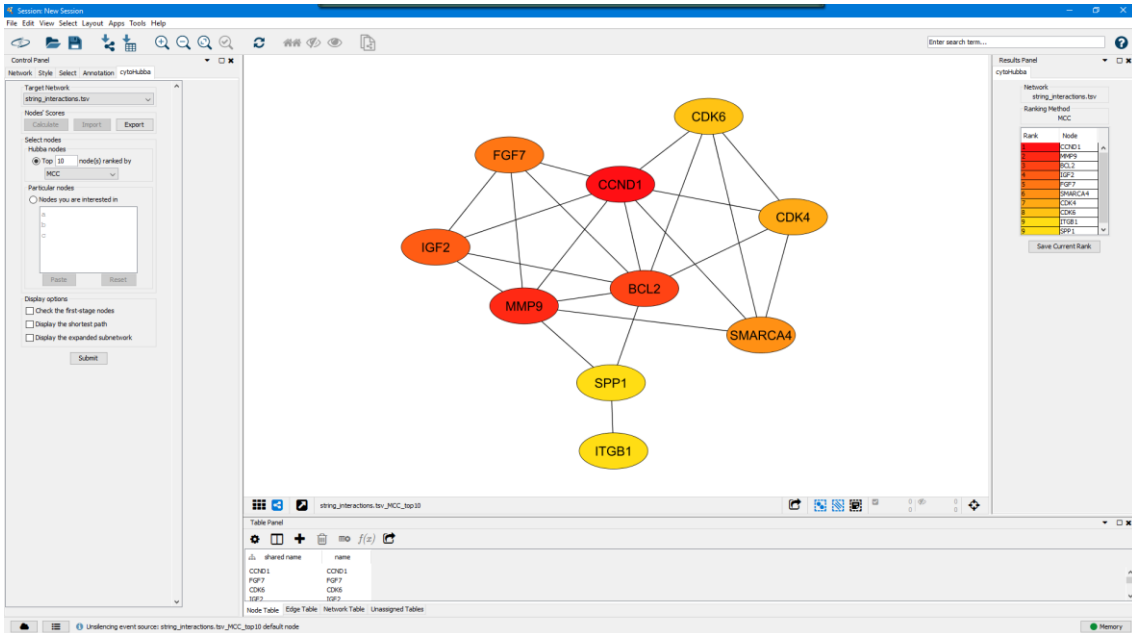


Figura 33. Xarxa de les 10 proteïnes més destacades escollides per cytoHubba

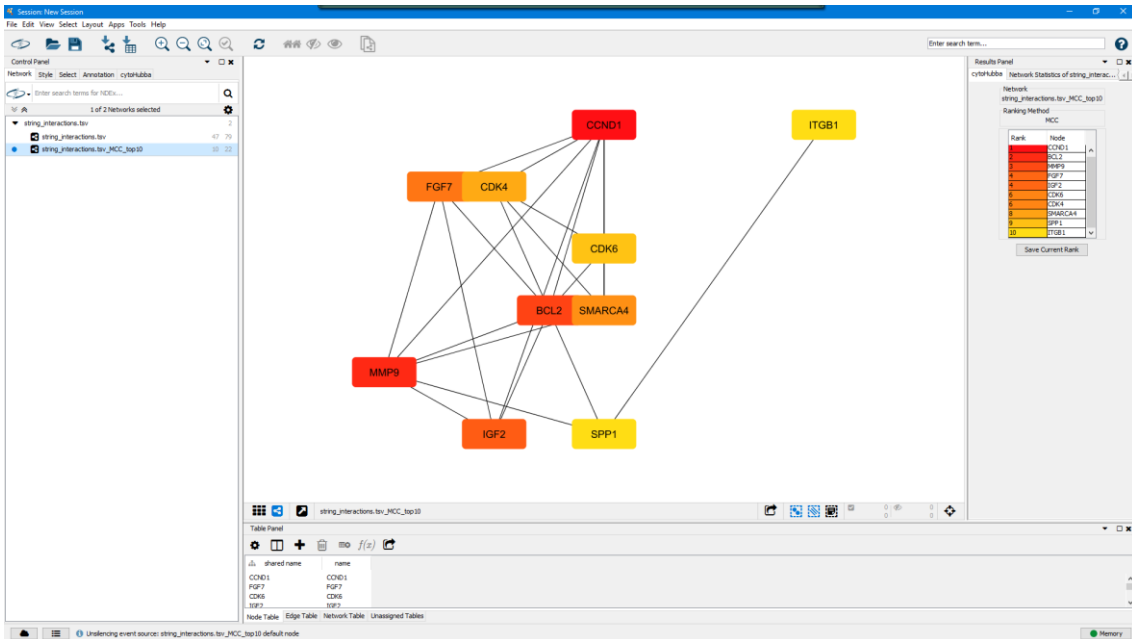


Figura 34. Representació jeràrquica de les 10 proteïnes escollides per cytoHubba.

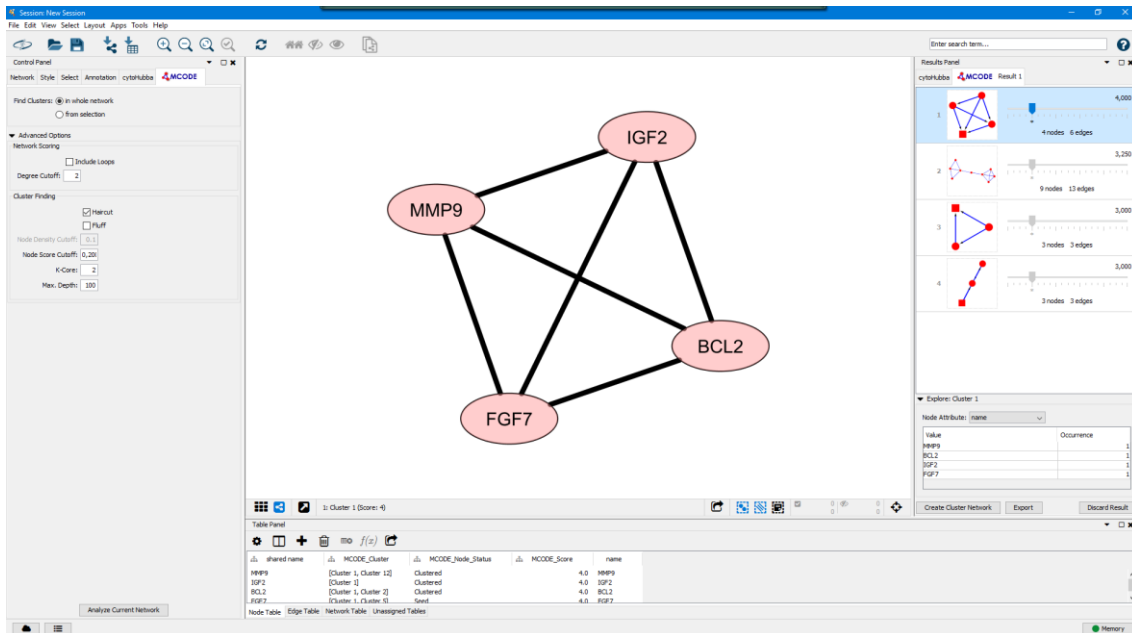


Figura 35. Primer clúster format pels seus integrants

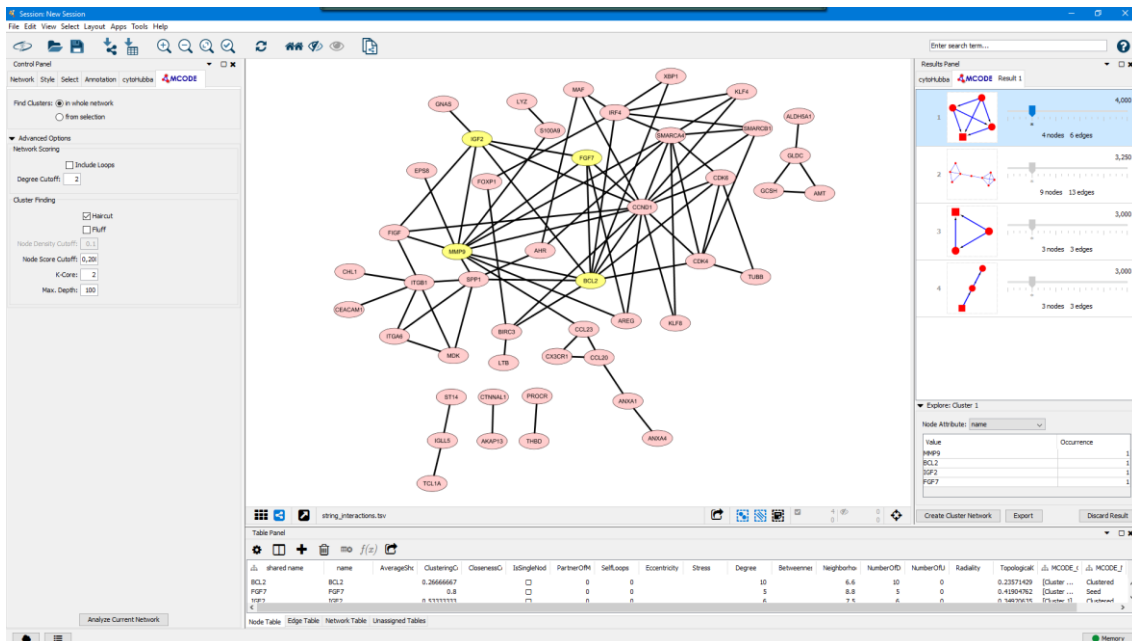


Figura 36. Primer clúster destacat en groc dins de la xarxa completa

En integrar tota la informació obtinguda fins ara, destaquen 5 proteïnes en la xarxa obtinguda de la llista inicial de 65 GDEs que són CCND1, BCL2, CDK4, CDK6 i MMP9 ja que totes elles estan implicades en múltiples vies rellevants per a la fisiopatologia del LCM (els respectius gens estan diferencialment expressats i enriquits en els termes GO i en les vies KEGG) i es troben altament interconnectades amb la resta d'actors de la xarxa.

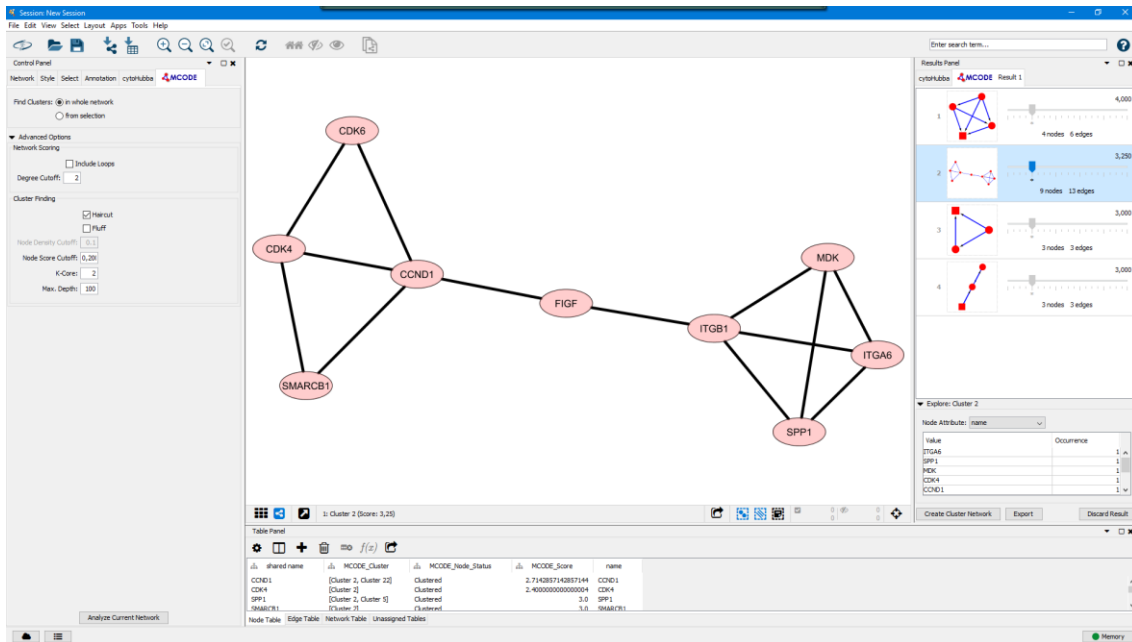


Figura 37. Segon clúster format pels seus integrants.

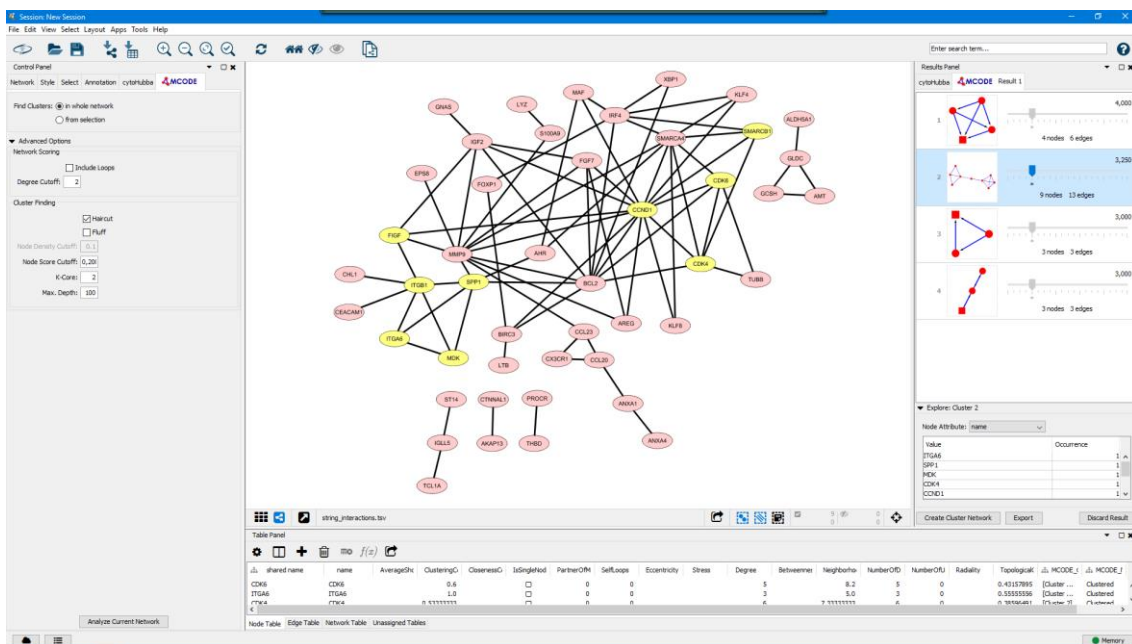


Figura 38. Segon clúster destacat en groc dins de la xarxa completa.

4.7. Estudi de les proteïnes claus identificades

La sobreexpressió de *CCND1* es considera l'esdeveniment oncogènic primari a la limfomagènesi del LCM (veure apartat 2.1.). Tot i que en teoria seria una proteïna candidata ideal per a una teràpia dirigida, la literatura publicada fins a l'actualitat mostra que la downregulació de la ciclina D1 provoca una disminució moderada de la proliferació sense impacte en la supervivència cel·lular perquè les cèl·lules tumorals upregulen de forma compensatòria *CCND2*^{103,104}. En altres treballs, el mètode d'ARN d'interferència per a inhibir *CCND1* s'ha emprat

com a estratègia per a sensibilitzar, *in vitro*, les cèl·lules als quimioteràpics¹⁰⁵ però mai com a tractament en monoteràpia.

El BCL2 és una proteïna fonamental en la fisiopatologia del LCM com queda àmpliament demostrat en aquest treball. El seu cas és l'exemple d'una teràpia dirigida exitosa i revolucionària de la qual encara s'està aprenent gràcies als assaigs clínics i a la pràctica clínica habitual.

La família de les CDK inclou 26 gens de quinases que participen en la regulació del cicle cel·lular (veure apartat 2.1). El gen *CDK4* es localitza en el cromosoma 12q14.1, té una mida de 4.795pb i està format per 8 exons que codifiquen per una proteïna de 303 aminoàcids²⁸. El gen *CDK6* es localitza en el cromosoma 7q21.2, té una mida de 228.997pb i està format per 8 exons que codifiquen per una proteïna de 326 aminoàcids²⁸.

Els inhibidors de CDK4/6 aturen la progressió de la fase G1 a la fase S del cicle cel·lular. Actualment, hi ha quatre fàrmacs disponibles que són el palbociclib, el ribociclib, l'abemaciclib i el trilaciclib i la seva àrea de recerca clínica més notable és en el càncer de mama i el càncer de pulmó¹⁰⁶. Tot i que el seu ús s'ha centrat majoritàriament en càncer d'òrgan sòlid, l'inhibidor palbociclib (o PD0332991) en monoteràpia ha demostrat efectivitat en pacients amb LCM refractari/recaigut^{106,107}.

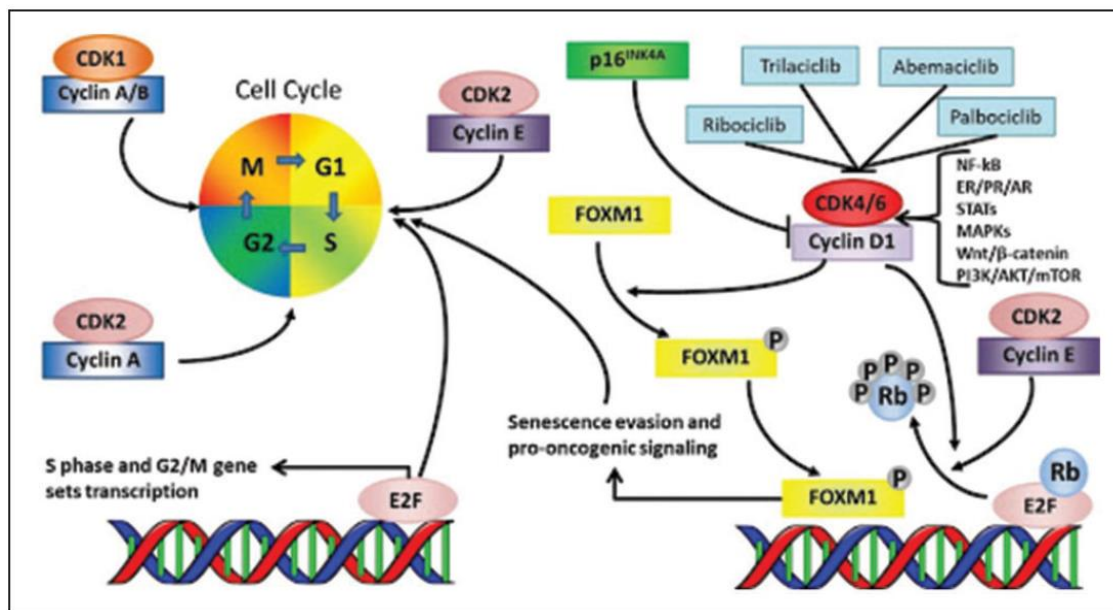


Figura 39. Esquema de la fisiologia de les proteïnes CDK i dels inhibidors contra CDK4/6 disponibles¹⁰⁶.

En tant que la monoteràpia té respostes curtes, un estudi multicèntric fase II està explorant l'efectivitat de la combinació de l'ibrutinib i el palbociclib en pacients amb LCM refractari/recaigut (NCT03478514). Una altra combinació recent de la qual s'han publicat resultats és la de palbociclib i vorinostat (un inhibidor de les deacetilases de les histones) en línies cel·lulars resistents a teràpies (CHOP i bortezomib)¹⁰⁸.

El gen *MMP9*, pertanyent a la família de les metal·loproteases, es localitza en el cromosoma 20q13.12, té una mida de 7.654pb i està format per 13 exons que codifiquen per una proteïna de 707 aminoàcids²⁸. La seva principal funció és trencar els components que conformen la matriu extracel·lular i és un actor destacat en el procés de metastasi. A més, MMP9 activa factors de creixement

i citocines i altera l'expressió proteica de la superfície cel·lular en cèl·lules limfoides i mieloides¹⁰⁹. Fisiològicament, té una alta expressió d'ARN i proteica en medul·la òssia i actors del sistema immunològic¹⁰² (Figura 40).

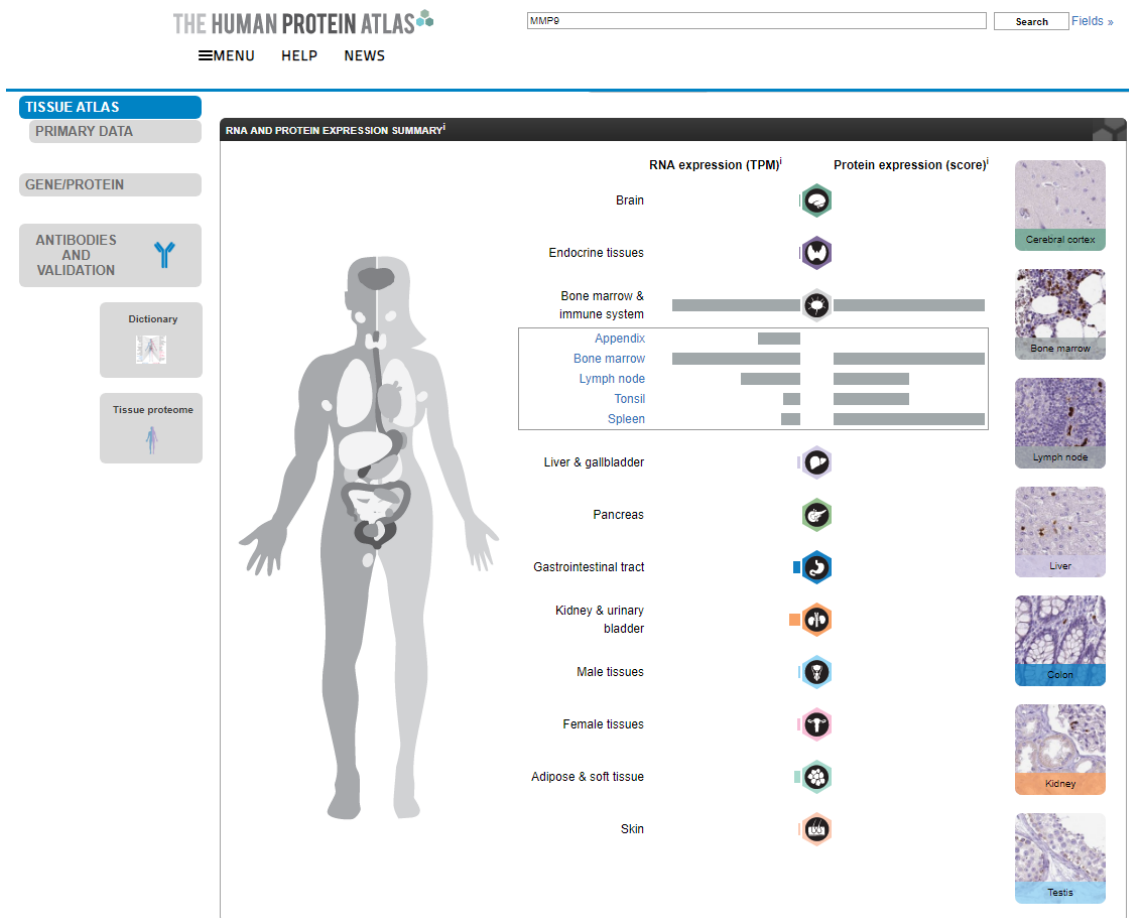


Figura 40. Resum de l'expressió d'ARN i proteica de la MMP9 en els teixits humans.

Quant a l'anàlisi realitzat en aquest treball sobre el paper de MMP9, cal destacar que en la mostra GSE32018 el gen està downregulat ($\log_{2}FC -1.00$, $p = 0,028$) mentre que en la GSE9327 es troba upregulat ($\log_{2}FC 2,25$, $p = 0,017$). Per tal d'entendre aquesta discrepància s'ha consultat l'apartat de patologia del *The Human Protein Atlas*¹⁰² on s'ha pogut comprovar que menys del 20% dels limfomes presenten sobreexpressió de la proteïna (Figura 41). Encara que no s'especifiquin els subtipus de limfoma i, tenint en compte l'heterogeneïtat biològica del LCM, es pot hipotetitzar que la MMP9 podria estar sobreexpressada només en alguns subtipus.

Andecaliximab (o GS5745), un inhibidor de MMP9, té un mecanisme d'acció que consisteix en evitar l'activació de la proteïna mitjançant la unió del fàrmac amb la forma inactiva de MMP9 i evitar, així, l'activació de MMP9¹¹⁰ (Figura 42). L'avaluació de l'efectivitat del fàrmac s'ha realitzat en càncers d'òrgan sòlid i també s'ha explorat en malalties autoimmunes. En la bibliografia apareix un únic article dedicat al LCM en el qual els autors han desenvolupat un pèptid inhibidor de MMP9 però no l'han avaluat *in vitro* ni *in vivo*¹¹¹. Revisada la literatura disponible, no s'ha avaluat la inhibició de MMP9 en malalties hematològiques.

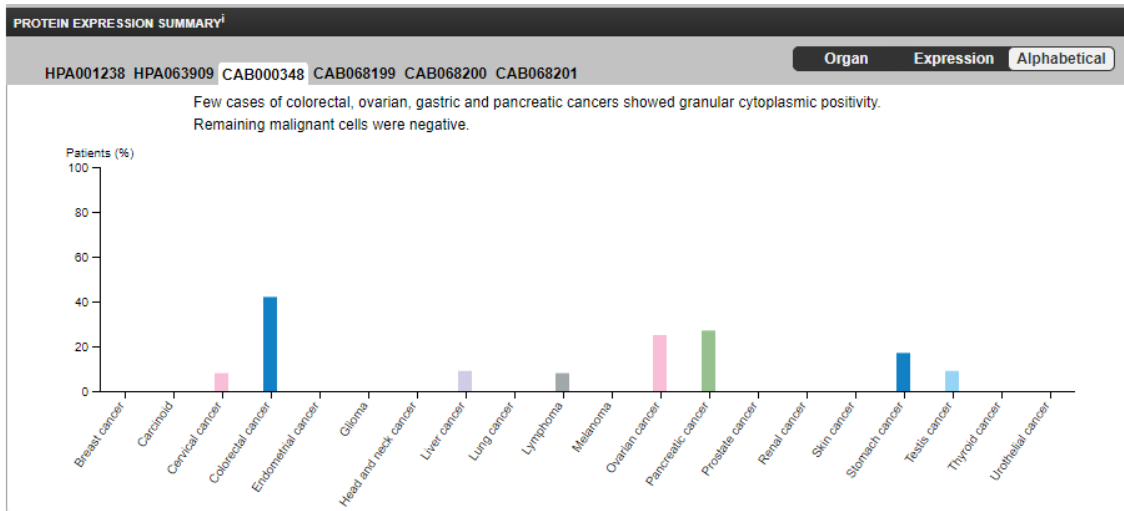


Figura 41. Expressió de la proteïna MMP9 en diferents neoplàsies¹⁰².

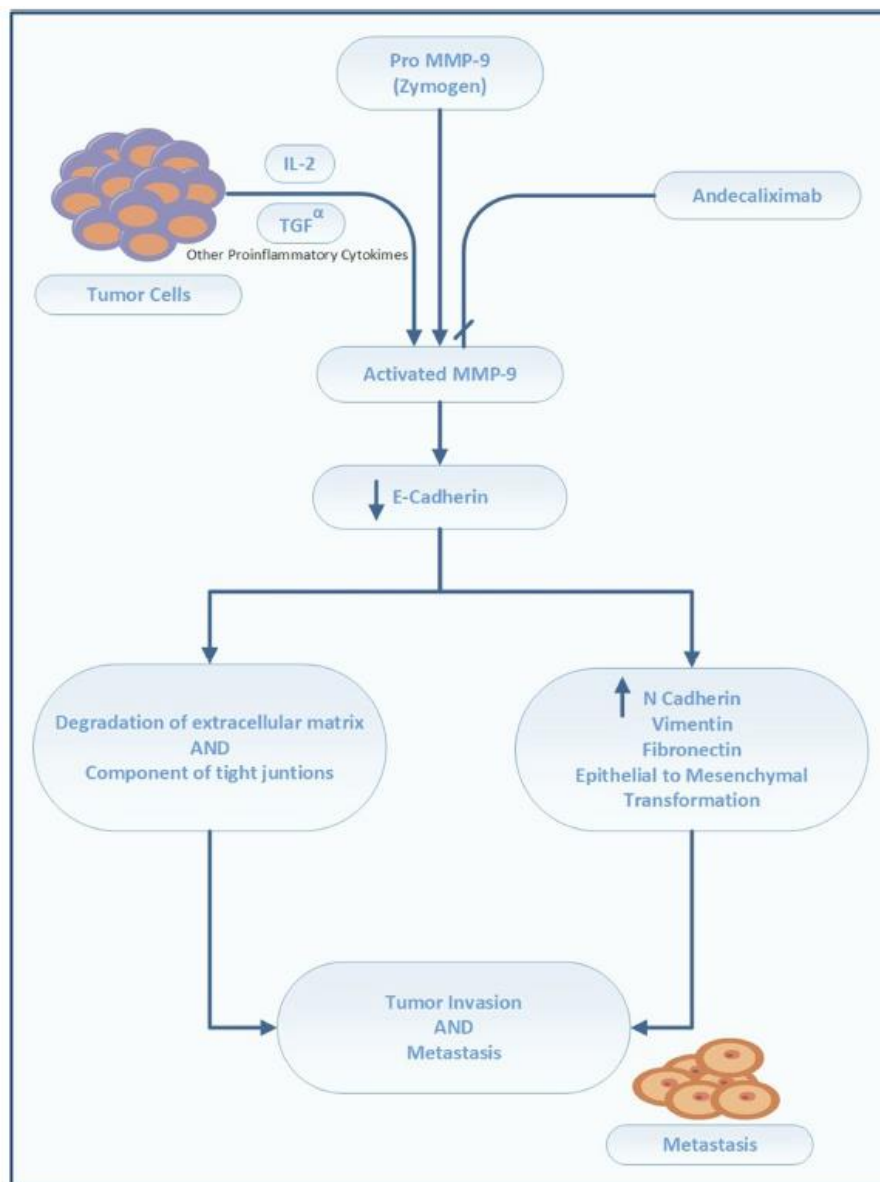


Figura 42. Esquema de l'activació i de les funcions en les quals participa MMP9¹¹⁰.

5. Conclusions

En una època on cada vegada més s'aboga per la medicina personalitzada i el tractament segons el risc biològic, el gran impediment per a posar en pràctica aquestes estratègies recau en entendre la fisiopatologia, l'heterogeneïtat i l'evolució clonal de la malaltia en qüestió.

Avui en dia, el LCM continua essent una malaltia incurable encara que els esquemes terapèutics desenvolupats durant els últims anys han millorat notablement les taxes de supervivència. L'emergència de fàrmacs dirigits contra dianes moleculars claus en la fisiopatologia del LCM ha promogut la recerca i la millora del coneixement i, també, ha facilitat el rescat terapèutic de pacients sense resposta als tractaments convencionals. La necessitat de continuar obtenint noves dianes terapèutiques per al LCM ha impulsat aquest treball.

Emprant de forma agregada les mostres dipositades en bases de dades públiques, s'aconsegueix reunir un major nombre de pacients i de controls per a analitzar l'expressió gènica de cada tumor de LCM amb la finalitat d'aconseguir una llista de gens compartits entre tots ells. Les eines bioinformàtiques ajuden a entendre la complexitat de la limfomagènesi però també a detectar els punts claus que la dirigeixen.

L'objectiu d'aquest treball s'ha centrat en detectar noves dianes moleculars en el LCM a partir de les quals proposar una acció terapèutica farmacològica per tal d'alterar la limfomagènesi. De l'anàlisi de més de 45.000 gens, s'ha aconseguit demostrar la importància de 5 gens (i de les seves proteïnes corresponents): *CCND1*, *BCL2*, *CDK4*, *CDK6* i *MMP9*.

Un d'ells, el *BCL2*, és el millor exemple d'una teràpia dirigida amb els resultats obtinguts per venetoclax; un altre, la *CCND1*, té una llarga llista d'intents de disseny terapèutic però amb mals resultats *in vitro*; dos d'ells, la *CDK4* i la *CDK6*, tenen un fàrmac inhibidor que tot just s'està emprant en la pràctica clínica del LCM; i, finalment, la *MMP9* emergeix com a diana molecular sobre la qual convindria valorar l'ús en el LCM dins d'assaig clínic, especialment perquè existeix un inhibidor en el mercat.

En la realització d'aquest treball s'ha volgut remarcar la complexitat i els importants avenços assolits en el camp del LCM de les últimes dècades gràcies a investigadors i clínics d'arreu del món que publiquen incansablement les seves troballes i els seus experiments. També, però, es pretén donar visibilitat a totes aquelles persones dedicades a la creació i al manteniment d'eines bioinformàtiques d'accés obert i integradores del coneixement disponible en l'actualitat per tal de facilitar l'estudi de les malalties. Per aquest motiu, el treball està organitzat en dos blocs diferencials: el bibliogràfic (apartats 2 i 3) i el bioinformàtic i bioestadístic (apartat 4).

La millora de les tècniques de seqüenciació massiva i la ràpidament progressiva acumulació de dades biològiques han conduït a l'era del *big data* on el problema ja no radica en obtenir les dades sinó en analitzar-les per a ésser capaços d'identificar i de sintetitzar la informació rellevant.

6. Glossari

- LNH: limfoma no Hodgkin
- LCM: limfoma de cèl·lules del mantell
- cLCM: limfoma de cèl·lules del mantell clàssic
- NNL: no nodal leucèmic
- LDH: lactat deshidrogenasa
- LLC: leucèmia limfocítica crònica
- LF: limfoma fol·licular
- LDCGB: limfoma difús de cèl·lules grans B
- LMALT: limfoma MALT
- LZME: limfoma de la zona marginal esplènic
- TRG: taxa de resposta global
- SG: supervivència global
- SLP: supervivència lliure de progressió
- DR: durada de resposta
- RC: remissió completa
- FDA: *Food and Drug Administration*
- EMA: *European Medicines Agency*
- CCND1: ciclina D1
- BCL2: limfoma de cèl·lula B 2
- CDK4: quinasa dependent de ciclina 4
- CDK6: quinasa dependent de ciclina 6
- MMP9: metal·loproteïnasa de la matriu 9
- BCR: receptor de cèl·lula B
- NF-κB: factor nuclear de la cadena lleugera kappa de cèl·lules B
- PI3K: fosfatidilinositol-3-quinasa
- AKT: AKT serina/treonina quinasa
- mTOR: diana mamífera de la rapamicina
- GDEs: gens diferencialment expressats
- GO: *gene ontology*
- BP: procés biològic
- MF: funció molecular
- CC: component cel·lular
- KEGG: enciclopèdia de gens i genomes de Kyoto
- IPP: interaccions entre proteïnes
- DAVID: base de dades per anotació, visualització i descobriment integrat
- STRING: eina de recerca per a l'obtenció de gens/proteïnes que interactuen

7. Bibliografía

1. Swerdlow S, Campos E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: World Health Organization 2008;229-232.
2. Swerdlow S, Campos E, Pileri S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid malignancies. *Blood* 2016;127:2375-2390.
3. Lecluse Y, Lebailly P, Roulland S, et al. t(11;14)-positive clones can persist over a long period of time in the peripheral blood of healthy individuals. *Leukemia* 2009;23:1190-1193.
4. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1- mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121:1394-1402.
5. Vogt N, Dai B, Erdmann T, et al. The molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017; 58:1530-1537.
6. Zhao X, Lwin T, Silva A, et al. Unification of de novo and acquired ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma. *Nat Commun* 2017;8:14920.
7. Jayappa KD, Portell CA, Gordon VL, et al. Microenvironmental agonists generate de novo phenotypic resistance to combined ibrutinib plus venetoclax in CLL and MCL. *Blood Adv* 2017;1:933-946.
8. Ek S, Dictor M, Jerkeman M, et al. Nuclear expression of the non-B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:800-805.
9. Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121:2175-2185.
10. Jares P, Colomer D, Campos E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:3416-3423.
11. Dreyling m, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017;28:iv62-iv72.
12. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica* 2012;97:270-278.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and nonHodgkin lymphoma – the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–3068.
14. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al; European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111(2):558-565.
15. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
16. Raty R, Franssila K, Joensuu H, et al. Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;69(1): 11-20
17. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1386-1394.
18. Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2013;110:18250-18255.
19. Delfau-Larue M-H, Klapper W, Berger F et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood* 2015;126:604-611.

20. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemotherapy. *Blood* 2017;130:1903-1910.
21. Scott DW, Abrisqueta P, Wright GW, et al. New Molecular Assay for the Proliferation Signature in Mantle Cell Lymphoma Applicable to Formalin-Fixed Paraffin-Embedded biopsies. *J Clin Oncol* 2016;35:1668-1677.
22. Rauert-Wunderlich H, Mottok A, Scott DW, et al. Validation of the MCL35 gene expression proliferation assay in randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Br J Haematol* 2018. doi: 10.1111/bjh.15519. [Epub ahead of print]
23. Clot G, Jares P, Giné E, et al. A gene signature distinguishes conventional and leukemic nonnodal mantle cell lymphoma helps predict outcome. *Blood* 2018;132:413-422.
24. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1209-1213.
25. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2017;28:2489-2495.
26. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96:1086-1089.
27. LeGouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab After Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250-1260.
28. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Res* 2002;12:996-1006.
29. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res* 2017;45>D158-D159.
30. Wiestner A. Targeting B-Cell Receptor Signaling for Anticancer Therapy: The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Induces Impressive Responses in B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:128-130.
31. Buggy JJ, Elias L. Bruton Tyrosine Kinase (BTK) and Its Role in B-cell Malignancy. *Rev Immunol* 2012;31:119-132.
32. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010;463:88-92.
33. Kenkre VP, Kahl BS. The future of B-cell lymphoma therapy: the B-cell receptor and its downstream pathways. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:216-220.
34. Harrison C. Trial watch: BTK inhibitor shows positive results in B cell malignancies. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:96-96.
35. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011;117:6287-6296.
36. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.
37. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
38. Winer ES, Randall RI, Castillo JJ. PCI-23765: a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:355-361.
39. Tucker D, Rule S. Novel Agents in Mantle Cell Lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:491-506.
40. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2010;107:13075-13080.

41. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-516.
42. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015;126:739-745.
43. Dreyling M, Jurczak W, Jerkerman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:770-778.
44. Rule S, Jurczak W, Jerkerman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018;32:1799-1803.
45. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol* 2017;179:430-438.
46. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol* 2015;26:1176-1179.
47. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127:1559-1563.
48. Woyach JA, Furman RR, Liu T-M, et al. Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib. *N Engl J Med* 2014;370:2286-2294.
49. Cheng S, Guo A, Lu P, et al. Functional characterization of BTK(C481S) mutation that confers ibrutinib resistance: exploration of alternatives kinase inhibitors. *Leukemia* 2015;29:895-900.
50. Woyach JA, Guinn D, Ruppert AS, et al. The development and expansion of resistant subclones precedes relapse during ibrutinib therapy in patients with CLL. *Blood* 2016;128:55.
51. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukemia developing resistance to BTK inhibition. *Nat Commun* 2016;7:11589.
52. Agarwal R, Dawson MA, Dreyling M, et al. Understanding resistance mechanisms to BTK and BCL2 inhibitors in mantle cell lymphoma: implications for design of clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018:1-13. doi: 10.1080/10428194.2018.1457148. [Epub ahead of print]
53. Lenz G, Balasubramanian S, Glodberg J, et al. Sequence variants in patients with primary and acquired resistance to ibrutinib in the phase 3 MCL3001 (RAY) trial. Abstract ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2016;34:7570.
54. Saba NS, Liu D, Herman SE, et al. Pathogenic role of B-cell receptor signaling and canonical NF-kappaB activation in mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;128:82-892.
55. Rahal R, Frick M, Romero R, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF-kappaB-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma. *Nat Med* 2014;20:87-92.
56. Wu C, de Miranda NF, Chen L, et al. Genetic heterogeneity in primary and relapsed mantle cell lymphomas: impact of recurrent CARD11 mutations. *Oncotarget* 2016;7:38180-38190.
57. Balasubramanian S, Schaffer M, Deraedt W, et al. Mutational analysis of patients with primary resistance to single-agent ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood* 2014; 124:78.
58. Zhang L, Pham L, Zhang H, et al. Overcoming primary ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma [abstract]. *Cancer Res* 2016;76:4391.
59. Ma J, Lu P, Guo A, et al. Characterization of ibrutinib-sensitive and -resistant mantle lymphoma cells. *Br J Haematol*. 2014;4:1022-1035.

60. Zhao X, Lwin T, Silva A, et al. Unification of de novo and acquired ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma. *Nat Commun* 2017;8:14920.
61. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017; 363:240–252.
62. Awan FT, Jurczak W. Use of acalabrutinib in patients with mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2018;11:495-502.
63. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:659-667.
64. Rule S, Chen RW. New and emerging Bruton tyrosine kinase inhibitors for treating mantle cell lymphoma - where do they fit in? *Expert Rev Hematol* 2018;11:749-756.
65. Wu J, Liu C, Tsui ST, et al. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol* 2016;9:80.
66. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res* 2000;28:27-30.
67. Li Y, Bouchlaka MN, Wolff J, et al. FXBO10 deficiency and BTK activation upregulate BCL2 expression in mantle cell lymphoma. *Oncogene* 2016;35:6223-6234.
68. Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell* 2007;128:1173-1186.
69. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
70. Roberts AW, Huang DCS. Targeting BCL2 With BH3 Mimetics: Basic Science and Clinical Application of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related B Cell Malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101:89-98.
71. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1211-1223.
72. Kolta V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009;2:36.
73. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013;24:2892-2897.
74. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013;31:3688-3695.
75. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13:716-723.
76. Flinn IW, Mainwaring M, Peacock N, et al. Rituximab, Lenalidomide, and Bortezomib in the First-Line or Second-Line Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma a Phase I/II Trial. *Blood* 2012;120:2748.
77. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e109-e116.
78. Kane RC, Dagher R, Farrell A, et al. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:5291–5294.
79. Tucker D, Rule S. Novel Agents in Mantle Cell Lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:491-506.

80. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520–525.
81. Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:690–697.
82. Doorduijn JK, Minnema M, Kersten M, et al. Bortezomib maintenance therapy after induction with R-Chop, Ara-C and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed MCL patients, results of a multicenter phase II Hovon study. *Blood*. 2015. p. Vol 126 339-339.
83. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:944-953.
84. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5347–5356.
85. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, et al. A phase 1 study of the PI3Kd inhibitor idelalisib in patients with relapsed / refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2015;123:3398–3406.
86. Smith SM, Pitcher BN, Jung SH, et al. Safety and tolerability of idelalisib, lenalidomide, and rituximab in relapsed and refractory lymphoma: the Alliance for Clinical Trials in Oncology A051201 and A051202 phase 1 trials. *Lancet Haematol* 2017;4:e176-e182.
87. Edgar R, Domrachev M, Lash AE. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository. *Nucleic Acids Res* 2002;30:207-210.
88. Gómez-Abad C, Pisonero H, Blanco-Aparicio C, et al. PIM2 inhibition as a rational therapeutic approach in B-cell lymphoma. *Blood* 2011;118:5517-5527.
89. Ruiz-Vela A, Aggarwal M, de la Cueva P. Lentiviral (HIV).based RNA interference screen in human B-cell receptor regulatory networks reveals MCL1-induced oncogenic pathways. *Blood* 2008;111:1665-1671.
90. GEO2R URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>.
91. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
92. Huber W, Carey VJ, Gentleman R, et al. Orchestrating high-throughput genomic analysis with Bioconductor. *Nat Methods* 2015;12:115-121.
93. Davis S, Meltzer P. GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor. *Bioinformatics* 2007;14:1846-1847.
94. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analysis for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res* 2015;43:e47.
95. RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>
96. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID Bioinformatics Resources. *Nature Protoc* 2009;4:44-57.
97. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res* 2009;37:1-13.
98. Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res* 2015; 43:D447-D452. URL <https://string-db.org/>
99. Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Sys Biol* 2014;8:S11. URL <http://apps.cytoscape.org/apps/cytohubba>

100. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003;13:2498-2504. URL <https://cytoscape.org/>
101. Bader GD, Hogue CW. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC Bioinformatics* 2003;4:2. URL <http://apps.cytoscape.org/apps/mcode>
102. Uhlen M, Zhang C, Lee S, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science* 2017; 357. URL <https://www.proteinatlas.org/>
103. Klier M, Anastasov N, Hermann A, et al. Specific lentiviral shRNA-mediated knockdown of cyclin D1 in mantle cell lymphoma has minimal effects on cell survival and reveals a regulatory circuit with cyclin D2. *Leukemia* 2008;22:2097-105.
104. Tchakarska G, Lan-Lenguen AL, Roth L, et al. The targeting of the sole cyclin D1 is not adequate for mantle cell lymphoma and myeloma therapies. *Haematologica* 2009;94:1781-1782.
105. Tiemann K, Alluin JV, Honegger A, et al. siRNAs targeting cyclin D1 and cyclin D2 enhance the cytotoxicity of chemotherapeutic agents in mantle cell lymphoma cell lines. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2148-2154.
106. Parylo S, Vennepureddy A, Dhar V, et al. Role of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the current and future eras of cancer treatment. *J Oncol Pharm Practice* 2018;0:1-20.
107. Leonard JP, LaCasce AS, Smith MR, et al. Selective CDK4/6 inhibition with tumor responses by PD0332991 in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2012; 119;4597-4607.
108. Chaturvedi NK, Hatch ND, Sutton GL, et al. A novel approach to eliminate therapy-resistant mantle cell lymphoma: synergistic effects of vorinostat with Palbociclib. *Leuk Lymphoma* 2018;14:1-10.
109. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in Tumor Pathogenesis and Progression. *Cancers (Basel)* 2014;6:240-296.
110. Kumar V, Soni P, Kamholz S et al. Emerging therapies in the Management of Advanced-Stage Gastric Cancer. *Front Pharmacol* 2018;9:404.
111. Yan W, Li SX, Wei M, et al. Identification of MMP9 as a novel key gene in mantle cell lymphoma based on bioinformatic analysis and design of cyclic peptides as MMP9 inhibitors based on molecular docking. *Oncol Rep* 2018;40:2515-2524.
112. Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11:558-572.
113. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood* 2018;132:1647-1656.
114. Herrera AF, Jacobsen ED. Ibrutinib for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:5365-5371.
115. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2015;100:1495-1507.


```

gset <- gset[ ,sel]

# Transformació Log2
ex <- exprs(gset)
qx <- as.numeric(quantile(ex, c(0., 0.25, 0.5, 0.75, 0.99, 1.0), na.rm=T))
LogC <- (qx[5] > 100) ||
        (qx[6]-qx[1] > 50 && qx[2] > 0) ||
        (qx[2] > 0 && qx[2] < 1 && qx[4] > 1 && qx[4] < 2)
if (LogC) { ex[which(ex <= 0)] <- NaN
  exprs(gset) <- log2(ex) }

# set up the data and proceed with analysis
sml <- paste("G", sml, sep="") # set group names
fl <- as.factor(sml)
gset$description <- fl
design <- model.matrix(~ description + 0, gset)
colnames(design) <- levels(fl)
fit <- lmFit(gset, design)
cont.matrix <- makeContrasts(G1-G0, levels=design)
fit2 <- contrasts.fit(fit, cont.matrix)
fit2 <- eBayes(fit2, 0.01)
tT <- topTable(fit2, adjust="fdr",
  sort.by="logFC", number="all", p.value=0.05, lfc=1)

#Detecció de gens duplicats
d<-duplicated(tT$Gene.Symbol)
tt<-cbind(tT,d)

#Eliminació de files que tenen el mateix gen
tt<-subset(tt, d=="FALSE")
tt<-tt[-12,]
head(tt[,c(3,7,11)])

##      Gene.Symbol      logFC      adj.P.Val
## 5930      HLA-DMB  3.532267 8.551422e-05
## 6001         IL24  3.460703 8.452010e-12
## 4949         CHL1  3.359551 3.250915e-05
## 2156        MAP2K2 -3.031351 1.350592e-08
## 6034        TNFSF4  3.028547 5.318366e-06
## 2115         TCL1A  2.924089 2.648031e-03

m <- tt[,c(3,7,11)]

#Total GDEs = 461 gens

#Llista de gens GDEs
head(tt$Gene.Symbol)

## [1] "HLA-DMB" "IL24"      "CHL1"      "MAP2K2"    "TNFSF4"    "TCL1A"

#Gens upregulats LogFC >1 --> 163 gens
up <- subset(tt, logFC >= 1)
upt <- cbind(up$Gene.Symbol, up$logFC, up$adj.P.Val)
colnames(upt) <- c("Gen", "logFC", "p ajustada")
head(upt)

##      Gen      logFC      p ajustada
## [1,] "HLA-DMB" "3.53226720647773" "8.55142242752296e-05"
## [2,] "IL24"    "3.4607027027027"  "8.45201040788764e-12"
## [3,] "CHL1"    "3.35955128205128" "3.25091494705221e-05"

```

```

## [4,] "TNFSF4" "3.02854700854701" "5.31836636881678e-06"
## [5,] "TCL1A" "2.92408906882591" "0.00264803130325407"
## [6,] "LTB" "2.715" "2.91003699564092e-06"

#Llista de gens upregulats
head(up$Gene.Symbol)

## [1] "HLA-DMB" "IL24" "CHL1" "TNFSF4" "TCL1A" "LTB"

#Gens downregulats logFC <1 --> 298 gens
down <- subset(tt,logFC <= 1)
downt <- cbind(down$Gene.Symbol,down$logFC,down$adj.P.Val)
colnames(downt) <- c("Gen","logFC","p ajustada")
head(downt)

##      Gen      logFC      p ajustada
## [1,] "MAP2K2" "-3.03135135135135" "1.35059181486258e-08"
## [2,] "NTN4" "-2.72266112266112" "2.93866435756115e-07"
## [3,] "SFRP1" "-2.67724696356275" "3.21879092057418e-12"
## [4,] "AGT" "-2.56621457489879" "7.40821836425144e-06"
## [5,] "RORA" "-2.51189189189189" "5.38910603995813e-06"
## [6,] "SEPP1" "-2.50345054945055" "2.4413549018105e-08"

#Llista de gens downregulats
head(down$Gene.Symbol)

## [1] "MAP2K2" "NTN4" "SFRP1" "AGT" "RORA" "SEPP1"

tT <- subset(tT,
select=c("ID","adj.P.Val","P.Value","t","B","logFC","Gene.Symbol","GB_ACC","C
LONE_ID"))

sessionInfo()

## R version 3.4.2 (2017-09-28)
## Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)
## Running under: Windows 10 x64 (build 17134)
##
## Matrix products: default
##
## locale:
## [1] LC_COLLATE=Spanish_Spain.1252 LC_CTYPE=Spanish_Spain.1252
## [3] LC_MONETARY=Spanish_Spain.1252 LC_NUMERIC=C
## [5] LC_TIME=Spanish_Spain.1252
##
## attached base packages:
## [1] parallel stats graphics grDevices utils datasets methods
## [8] base
##
## other attached packages:
## [1] bindrcpp_0.2.2 genefilter_1.60.0 limma_3.34.9
## [4] GEOquery_2.46.15 Biobase_2.38.0 BiocGenerics_0.24.0
## [7] BiocInstaller_1.28.0
##
## loaded via a namespace (and not attached):
## [1] Rcpp_0.12.18 compiler_3.4.2 pillar_1.3.0
## [4] bindr_0.1.1 bitops_1.0-6 tools_3.4.2
## [7] bit_1.1-14 digest_0.6.17 lattice_0.20-35
## [10] memoise_1.1.0 RSQLite_2.1.1 annotate_1.56.2
## [13] evaluate_0.11 tibble_1.4.2 pkgconfig_2.0.2

```


## [16]	rlang_0.2.2	Matrix_1.2-11	DBI_1.0.0
## [19]	rstudioapi_0.7	curl_3.2	yaml_2.2.0
## [22]	dplyr_0.7.6	stringr_1.3.1	knitr_1.20
## [25]	xml2_1.2.0	IRanges_2.12.0	S4Vectors_0.16.0
## [28]	hms_0.4.2	grid_3.4.2	bit64_0.9-7
## [31]	stats4_3.4.2	rprojroot_1.3-2	tidyselect_0.2.4
## [34]	glue_1.3.0	R6_2.2.2	AnnotationDbi_1.40.0
## [37]	survival_2.42-6	XML_3.98-1.16	rmarkdown_1.10
## [40]	blob_1.1.1	purrr_0.2.5	readr_1.1.1
## [43]	tidyr_0.8.1	magrittr_1.5	splines_3.4.2
## [46]	backports_1.1.2	htmltools_0.3.6	assertthat_0.2.0
## [49]	xtable_1.8-3	stringi_1.1.7	RCurl_1.95-4.11
## [52]	crayon_1.3.4		

Annex 2. Llista dels 1.041 GDEs de GSE32018

##	Gene.symbol	logFC	adj.P.Val
## A_24_P302584	SOX11	5.373754	6.996731e-13
## A_23_P145724	PPP1R17	4.345614	1.551615e-08
## A_24_P193011	CCND1	4.200356	6.996731e-13
## A_23_P130158	WNT3	4.190043	3.966761e-08
## A_23_P167168	JCHAIN	-3.773762	9.216951e-06
## A_23_P77731	CRYM	3.669756	2.602569e-07
## A_24_P870799	GRIK3	3.649053	3.923429e-07
## A_23_P36641	AICDA	-3.552533	3.203214e-07
## A_23_P500093	RGS13	-3.477421	8.985399e-06
## A_23_P356494	SPINK5	-3.444796	7.922238e-03
## A_24_P917819	ANKRD30BP2	3.335680	5.196420e-07
## A_23_P140190	FAM30A	-3.335294	4.900015e-09
## A_23_P74012	SPRR1A	-3.164960	9.199891e-03
## A_23_P149529	TACSTD2	-3.060868	6.993839e-04
## A_23_P214950	PERP	-3.011679	3.847477e-04
## A_23_P201706	S100A2	-2.988070	6.435692e-03
## A_23_P17134	MAL	-2.965563	4.786748e-08
## A_24_P519504	IGLL5///CYAT1///IGLV3-21	-2.938816	4.922158e-05
## A_23_P340698	MMP12	-2.917985	3.700455e-04
## A_23_P103310	S100A7	-2.911956	1.532412e-03
## A_23_P62709	SPRR3	-2.908674	1.032771e-02
## A_23_P434809	S100A8	-2.869566	4.557018e-03
## A_23_P52761	MMP7	-2.854528	1.263018e-07
## A_23_P254507	HOPX	-2.810406	2.857430e-06
## A_23_P58407	UGT2B15	-2.787373	2.354918e-08
## A_24_P525749	TUNAR	2.784884	2.273345e-05
## A_23_P99275	KLRB1	-2.766513	8.845660e-08
## A_24_P170983	ESPNL	2.758395	2.892938e-09
## A_23_P79398	IL1R2	-2.757711	2.845661e-05
## A_32_P101110	LINC01013	-2.696153	2.126505e-11
## A_23_P12363	ROR1	2.657425	2.907402e-06
## A_23_P23048	S100A9	-2.628068	1.397901e-03
## A_24_P183128	PLAC8	-2.620992	1.415028e-04
## A_23_P26024	C15orf48	-2.616822	3.473890e-05
## A_23_P501624	UGT2B17	-2.602461	6.897814e-06
## A_23_P419213	CCDC191	2.600775	4.107388e-06
## A_23_P40108	COL9A3	2.589665	1.677951e-07
## A_23_P159406	SPRR1B	-2.576661	2.843231e-03
## A_23_P4387	KRT24	-2.535037	1.899145e-03

## A_23_P64721	HCAR3	-2.516234	2.000945e-05
## A_23_P124619	S100A14	-2.475318	1.440023e-03
## A_23_P213319	ADAMTS6	2.462684	2.650848e-10
## A_23_P103765	FCER1A	-2.439520	1.776056e-07
## A_32_P129269	PLEKHG4B	2.437578	1.246607e-09
## A_24_P709476	LINC01102	2.434555	7.809207e-05
## A_24_P182947	GCSAM	-2.426201	8.324337e-08
## A_23_P12155	CRCT1	-2.411965	9.593447e-03
## A_32_P34138	FAM25A	-2.406233	6.211503e-03
## A_32_P232559	PRKCQ-AS1	-2.396368	1.123737e-08
## A_23_P11644	SPRR2D	-2.379977	1.514525e-03
## A_23_P94501	ANXA1	-2.372384	1.266984e-03
## A_23_P80883	BTLA	-2.370449	7.760721e-07
## A_23_P76488	EMP1	-2.363881	3.034282e-03
## A_23_P21495	FCGBP	2.357613	4.114064e-06
## A_24_P165864	P2RY14	-2.344407	3.727524e-08
## A_23_P53126	LMO2	-2.343732	1.577186e-08
## A_32_P167471	CLMN	2.341309	1.767713e-07
## A_24_P276576	FCRLA	2.336842	9.020111e-08
## A_23_P39265	LYPD3	-2.327283	3.734996e-06
## A_23_P77612	KREMEN2	2.322314	1.058030e-04
## A_23_P155688	SPINK2	-2.307772	1.269264e-06
## A_23_P397376	MAF	-2.304652	2.346115e-08
## A_23_P153185	SERPIN2	-2.303565	6.842925e-03
## A_23_P27133	KRT15	-2.269274	1.821671e-03
## A_23_P257457	SDR16C5	-2.263170	2.186818e-05
## A_24_P921321	PTPRJ	2.226590	5.221431e-10
## A_23_P500000	SCEL	-2.222229	1.235616e-02
## A_32_P139391	LOC100506098	2.210262	2.705989e-05
## A_23_P204941	GJB2	-2.208794	5.199218e-04
## A_23_P62647	SLAMF1	-2.207875	1.148815e-08
## A_23_P87049	SORL1	-2.202424	5.048042e-07
## A_23_P81190	TMPRSS11B	-2.198945	7.424530e-03
## A_24_P64442	EHF	-2.170523	2.748716e-04
## A_23_P358714	KIAA1324	-2.164173	5.530114e-08
## A_23_P75024	MSMB	-2.161268	1.526328e-06
## A_32_P161855	CEMIP	-2.160227	2.038201e-02
## A_23_P91095	CD28	-2.158302	4.662569e-06
## A_23_P48350	CLDN10	-2.148070	3.202077e-03
## A_23_P147245	OSBPL10	2.147542	2.445015e-12
## A_24_P168398	ZNF177	2.146303	6.209076e-10
## A_23_P126089	SPRR2C	-2.141914	8.655744e-03
## A_24_P240187	LRRN1	2.131763	1.944090e-07
## A_23_P115202	CRNN	-2.128516	2.768240e-02
## A_23_P43157	MYBL1	-2.122923	8.969272e-07
## A_23_P88893	DEF8	-2.115731	5.881520e-08
## A_23_P30126	FGFBP1	-2.111959	1.286927e-02
## A_24_P54390	RASGRP3	-2.097605	2.994933e-06
## A_23_P76249	KRT6B	-2.093293	1.225539e-02
## A_23_P370830	KLHL14	2.079406	5.759612e-04
## A_23_P421483	CEACAM6	-2.078918	1.102154e-05
## A_23_P120845	XBP1	-2.078037	3.854264e-05
## A_23_P22398	MACROD2	-2.073343	3.179607e-06
## A_24_P54863	C4orf32	-2.073075	6.282506e-10
## A_23_P134734	SYBU	-2.067425	1.062205e-07
## A_24_P51777	CCDC50	2.065037	5.144280e-08
## A_23_P91230	SLPI	-2.059127	1.054266e-03
## A_23_P327380	TP63	-2.053385	1.800005e-05
## A_24_P372223	MSR1	2.037013	2.565626e-04

## A_23_P325690	ANKRD35	-2.033968	2.655349e-09
## A_23_P82449	DFNA5	2.025594	9.534994e-06
## A_23_P372478	SERPINA9	-2.022149	7.632067e-04
## A_23_P251686	GRK3	2.019215	6.835377e-11
## A_23_P110151	ARHGAP24	2.018747	1.775111e-08
## A_24_P20630	LEF1	-2.017983	3.913940e-04
## A_23_P17053	IL36G	-2.017152	2.989701e-03
## A_24_P586712	TPRG1	-2.015060	9.634591e-06
## A_23_P41487	TBC1D9	2.002297	1.849694e-09
## A_23_P120902	LGALS2	-2.001416	6.309121e-04
## A_23_P115519	LCE3D	-1.997993	3.809504e-03
## A_23_P111525	BHLHA15	-1.991729	2.892938e-09
## A_23_P146783	NEB	1.967318	1.281836e-03
## A_23_P79518	IL1B	-1.967062	1.294613e-04
## A_23_P7313	SPP1	-1.961704	7.302783e-07
## A_23_P126075	KCNK1	-1.948304	1.657189e-06
## A_23_P218047	KRT5	-1.945013	2.549395e-05
## A_23_P154500	DNMT3A	1.944042	1.732324e-08
## A_24_P84340	MAST4	1.935229	5.744283e-09
## A_23_P143981	FBLN2	1.934422	1.801384e-08
## A_23_P18493	PTPN13	-1.930166	1.502953e-07
## A_23_P422851	CABLES1	1.929650	3.112353e-04
## A_23_P29773	LAMP3	-1.925726	1.007357e-04
## A_23_P87653	KRT6A	-1.925398	8.313557e-03
## A_23_P132294	GGA1	1.923103	1.363658e-07
## A_23_P168288	IL22RA2	-1.922598	3.261238e-04
## A_23_P17065	CCL20	-1.919892	5.209369e-03
## A_24_P193093	KLRK1	1.910658	3.629013e-05
## A_23_P202269	ANK3	-1.909228	1.153769e-07
## A_23_P30217	SCGB3A1	-1.908550	7.749638e-07
## A_23_P90453	KRTDAP	-1.895465	2.418675e-03
## A_23_P315273	MT3	-1.891618	3.335994e-04
## A_23_P97339	SLC16A4	1.885392	5.116377e-05
## A_24_P916496	PRKCA	-1.883198	1.092300e-07
## A_23_P214208	CNR1	1.878548	3.206555e-05
## A_23_P156284	DBN1	1.877824	7.779419e-07
## A_24_P795230	LOC100996579	-1.869636	2.521102e-06
## A_23_P428248	TTC21A	1.862065	2.076084e-06
## A_24_P166663	CDK6	-1.860112	3.676319e-08
## A_24_P750164	LINC01127	-1.856895	2.267931e-03
## A_23_P371215	ICOS	-1.855908	1.320125e-07
## A_24_P400324	THSD7A	1.851601	4.943077e-04
## A_32_P129752	TMEM30B	-1.848003	4.455882e-08
## A_23_P361654	IGKC	-1.847168	2.265891e-03
## A_23_P107911	KLK10	-1.847092	8.826671e-03
## A_23_P251795	GPC2	1.845663	2.182640e-07
## A_23_P63167	CD1A	-1.832933	1.373625e-05
## A_23_P60130	MAL2	-1.830119	1.403740e-02
## A_23_P113212	TMEM45A	-1.829827	3.559018e-03
## A_23_P124095	CALML5	-1.828432	5.866532e-06
## A_23_P201160	CD1E	-1.827808	1.665276e-05
## A_23_P117602	GZMB	-1.821347	1.082238e-06
## A_32_P164246	FOXQ1	-1.806705	1.143398e-03
## A_24_P395415	IGHA2///IGHA1///IGH	-1.806561	5.209484e-04
## A_23_P57417	MMP11	1.806321	8.093928e-08
## A_23_P143526	S100B	-1.804528	9.946932e-05
## A_32_P316136	ZNF804A	1.803292	1.704918e-08
## A_23_P96369	CXorf57	-1.795158	5.763272e-06
## A_23_P63541	KIF26B	1.792331	3.421869e-03

## A_23_P16384	NLRP7	1.791879	1.314353e-03
## A_23_P152047	SCAMP5	1.790818	7.393569e-06
## A_24_P100551	SH3RF1	-1.781395	2.921908e-09
## A_23_P215419	ICA1	-1.771167	8.385018e-08
## A_23_P408285	PRICKLE1	1.765994	8.711425e-07
## A_24_P149124	NREP	1.764395	8.385018e-08
## A_24_P350576	TNIK	-1.762323	4.247836e-08
## A_23_P359245	MET	-1.761133	3.017083e-07
## A_23_P163492	BAIAP3	1.759079	6.309121e-04
## A_23_P358195	GOLGA6L10	1.758639	1.703474e-04
## A_23_P53891	KLF5	-1.757491	2.496376e-03
## A_23_P252201	EAF2	-1.755501	7.809207e-05
## A_23_P141191	ZNF750	-1.750927	7.913753e-05
## A_24_P238250	LGALS7	-1.748299	1.326885e-02
## A_23_P382584	CHGB	-1.747335	5.981104e-06
## A_23_P69537	NMU	-1.744976	1.319276e-03
## A_23_P138985	CD3D	-1.743530	7.957229e-05
## A_23_P366936	KRT6C	-1.742709	1.058346e-02
## A_23_P44155	CD96	-1.738849	1.612649e-06
## A_24_P42264	LYZ	-1.734568	1.844520e-02
## A_23_P45087	ZNF107	1.732738	1.134366e-06
## A_24_P157370	IL17RB	1.732719	3.222293e-05
## A_24_P677559	IGK	-1.722155	1.235540e-04
## A_23_P347070	PAG1	-1.720957	7.520269e-05
## A_23_P31143	TPD52L1	-1.720647	7.542298e-05
## A_24_P8371	SPNS2	-1.713753	1.028667e-05
## A_23_P40295	LAMP5	-1.712185	1.929432e-03
## A_23_P209995	IL1RN	-1.710951	2.581055e-03
## A_23_P39364	HOMER3	1.710896	6.651348e-05
## A_23_P259071	AREG	-1.708296	1.717122e-06
## A_23_P55616	SLC14A1	1.706819	2.490417e-07
## A_23_P407565	CX3CR1	-1.702889	2.203757e-05
## A_23_P71379	PSCA	-1.698957	1.367663e-02
## A_23_P134764	LY6D	-1.697231	4.775335e-03
## A_24_P216165	CEBPA	-1.696449	1.889537e-03
## A_23_P3911	PLXDC1	-1.694302	8.077427e-07
## A_23_P200015	AK5	-1.691833	1.216650e-05
## A_24_P7121	NSUN7	1.689498	1.253577e-04
## A_23_P150609	IGF2	1.687700	2.013912e-05
## A_23_P114597	SPRR2G	-1.681784	1.445641e-02
## A_23_P401524	COX6A2	-1.678943	2.040276e-02
## A_23_P38537	KRT16	-1.677039	1.652003e-02
## A_24_P273647	BICDL2	-1.674344	2.334666e-04
## A_24_P293192	FXYD3	-1.672497	1.126459e-03
## A_23_P161428	ANKRD22	-1.672121	2.573512e-03
## A_23_P153120	DSG3	-1.671322	1.545565e-02
## A_24_P76868	BMS1P20	-1.666975	7.597045e-05
## A_23_P82979	LAMC3	1.663214	6.217865e-05
## A_23_P88439	TC2N	-1.662378	5.201078e-07
## A_32_P93493	PTPRG	1.653191	1.773819e-04
## A_23_P30315	TRIM7	-1.652247	7.418794e-04
## A_23_P254654	CLIC3	-1.649311	2.832433e-07
## A_23_P72001	PHYHD1	1.648292	1.089352e-06
## A_23_P500010	KLK12	-1.645058	1.458914e-03
## A_23_P311740	CUL9	1.639262	3.829508e-08
## A_32_P171061	ASCL2	-1.638210	3.444578e-07
## A_23_P501080	ZNF92	1.637729	3.453214e-06
## A_23_P56369	ABCA12	-1.636730	1.015272e-07
## A_23_P378555	PARP15	1.636526	5.303108e-07

## A_23_P399001	CXXC5	1.634392	5.702851e-07
## A_23_P123413	TOX	-1.633570	3.108401e-05
## A_23_P63158	SPTA1	1.633320	1.262831e-04
## A_23_P126836	TNFSF4	1.632335	2.763228e-04
## A_24_P319374	GPA33	-1.632267	5.251168e-06
## A_23_P215549	PON3	-1.631616	4.167666e-03
## A_24_P414376	KLF3	-1.630656	6.094096e-06
## A_32_P74752	LOC100131289	1.630159	1.570785e-05
## A_24_P14731	PCSK1N	-1.627563	1.021890e-03
## A_32_P73507	CHDH	1.622682	2.666039e-04
## A_23_P147025	RAB33A	-1.620437	1.137937e-04
## A_23_P302550	RGS18	-1.617275	1.808300e-05
## A_23_P70448	HIST1H1A	-1.617056	1.157031e-07
## A_32_P3476	RPRML	1.609535	2.347546e-02
## A_23_P2674	KRT4	-1.608957	2.494799e-02
## A_32_P85593	LOC100101478	1.589915	8.324337e-08
## A_23_P88351	ATL1	1.587104	3.302551e-06
## A_23_P28334	IL18RAP	-1.586319	8.466311e-06
## A_23_P168403	KCNH2	1.585469	5.609811e-05
## A_23_P151975	RHCG	-1.584095	1.090354e-02
## A_23_P8297	SCML4	-1.583855	1.221067e-05
## A_23_P121622	SULT1B1	-1.582633	3.024324e-09
## A_23_P205738	BCL11B	-1.580019	2.788456e-04
## A_23_P206359	CDH1	-1.579809	1.620440e-05
## A_23_P127608	TMPRSS4	-1.579369	8.857515e-03
## A_23_P41145	FAM3D	-1.575002	4.788962e-05
## A_23_P500421	EYA2	-1.574318	2.612628e-06
## A_23_P141802	SERPINB7	-1.573352	4.793225e-03
## A_32_P472968	BICD1	1.571598	4.485613e-09
## A_23_P33791	SSBP2	-1.571467	1.571192e-07
## A_24_P379413	IL6R	-1.570521	4.308288e-05
## A_23_P218669	WFDC5	-1.565823	9.306942e-03
## A_24_P228149	KRT13	-1.563665	1.907993e-02
## A_23_P12746	MRC1	-1.559313	1.617766e-02
## A_23_P166269	FAM3B	-1.557446	2.261201e-03
## A_32_P77102	LINC00892	-1.555181	5.085047e-06
## A_23_P71017	CLDN3	-1.555103	1.469510e-05
## A_23_P135486	AHSP	1.554200	2.680734e-05
## A_24_P844984	PIGR	1.552284	3.252749e-04
## A_23_P141505	CLEC10A	-1.549293	5.645812e-04
## A_23_P55632	SERPINB3	-1.542946	1.568883e-03
## A_24_P935986	BCAT1	-1.542570	2.029146e-04
## A_23_P210176	ITGA6	-1.540319	9.322317e-07
## A_23_P150664	IFITM5	-1.538755	2.268256e-02
## A_23_P121120	GPR87	-1.535946	6.906626e-04
## A_23_P154605	SULF2	-1.533795	8.416798e-04
## A_23_P202810	OVOL1	-1.533208	2.063283e-03
## A_23_P40926	DGKG	1.531804	5.973327e-06
## A_24_P248053	TOP1MT	1.531698	3.688697e-05
## A_24_P63178	CHL1	1.531577	1.917951e-04
## A_24_P236799	RAB31	-1.530554	3.923381e-06
## A_32_P104478	FGD6	-1.530425	7.545460e-09
## A_23_P335329	GNG4	-1.527889	1.972050e-06
## A_23_P148249	THSD4	-1.526180	1.352787e-06
## A_23_P98410	CD3G	-1.525073	8.503155e-04
## A_23_P93348	LTB	-1.524403	8.418995e-04
## A_24_P930741	EPHA10	1.522686	2.009198e-05
## A_23_P404494	IL7R	-1.521327	4.619698e-03
## A_23_P98350	BIRC3	-1.520440	1.209169e-06

## A_23_P331348	DOCK7	1.518044	1.052037e-05
## A_32_P150012	CHD7	1.517166	5.722934e-08
## A_32_P64570	KANK1	1.516728	3.619790e-04
## A_32_P9543	APOBEC3A	-1.516242	9.567901e-03
## A_23_P52067	GRHL3	-1.515863	8.232974e-03
## A_23_P205959	ALDH1A3	-1.512686	3.663805e-04
## A_23_P257296	TFF3	-1.511360	1.118706e-02
## A_24_P35891	ZNF219	1.511040	5.655507e-08
## A_23_P210465	PI3	-1.510133	9.876456e-03
## A_23_P113793	ZBED2	-1.509464	2.463569e-02
## A_32_P206479	ZNF831	-1.506186	5.409507e-06
## A_32_P183918	SERPINB9P1	1.504221	1.919841e-07
## A_23_P159907	MAGED4B	1.501323	7.163244e-06
## A_23_P339240	PLCH1	1.499664	2.627142e-07
## A_24_P348118	LGALS7B	-1.499261	1.541600e-02
## A_23_P216667	FOXE1	-1.497785	3.708919e-03
## A_23_P158925	ADGRA3	-1.496275	3.623914e-09
## A_23_P34676	CD247	-1.494747	1.439091e-05
## A_24_P944154	MCTP2	1.494372	6.562028e-04
## A_24_P500621	HIPK2	1.494325	4.740644e-05
## A_23_P41194	LRRC34	1.493918	3.896152e-05
## A_23_P308763	FARP1	1.493712	9.271841e-07
## A_23_P111701	GNG11	1.492387	4.584468e-03
## A_23_P354151	ITK	-1.491310	1.721940e-05
## A_32_P722809	IGKV1-5	-1.490891	1.046965e-03
## A_23_P15654	TRAF4	1.489986	1.023039e-10
## A_23_P74575	CD1D	1.488057	6.509135e-06
## A_23_P41114	CSTA	-1.487976	1.709539e-02
## A_23_P19673	SGK1	-1.487207	8.604311e-05
## A_23_P119202	CD70	1.486691	1.440176e-03
## A_23_P75769	MS4A4A	-1.485726	2.390514e-03
## A_23_P97517	RALGPS2	1.485012	8.886194e-09
## A_23_P103601	MAN1C1	-1.484395	4.451496e-06
## A_23_P112481	AQP3	-1.482782	6.134725e-05
## A_23_P78248	KRT23	-1.482538	9.979632e-03
## A_23_P153197	TGIF1	1.479982	9.851221e-10
## A_23_P150379	MPZL2	-1.479934	3.680768e-04
## A_24_P662636	HCG23	1.477966	9.411384e-04
## A_23_P29096	PDE9A	1.477455	6.796760e-05
## A_23_P152406	CAPNS2	-1.475672	2.481512e-02
## A_24_P133253	KITLG	-1.470841	4.501390e-04
## A_23_P145529	PKIB	-1.469198	4.084678e-06
## A_23_P53137	HBG1	1.467744	3.198612e-04
## A_23_P153616	MADCAM1	1.465495	2.423464e-05
## A_23_P33723	CD163	-1.465263	3.384394e-02
## A_23_P122906	AUTS2	1.464069	3.784054e-06
## A_23_P132378	CELSR1	1.463996	8.278697e-07
## A_32_P220127	RPL34	-1.463868	1.104314e-04
## A_23_P99442	FLT3	-1.463778	5.391061e-05
## A_24_P11825	CCR2	-1.462680	5.058723e-04
## A_23_P500501	FGFR3	-1.461666	4.361285e-04
## A_23_P302018	TXK	-1.459596	1.739677e-05
## A_24_P62800	KLHDC8A	1.458709	2.549395e-05
## A_23_P47282	ST14	1.456154	7.067127e-09
## A_23_P415510	LAD1	-1.455847	3.714852e-04
## A_23_P62932	ATP1B1	-1.455016	1.049348e-03
## A_23_P304524	DCLK2	1.454751	1.157863e-08
## A_23_P325075	RNGTT	1.454719	1.514525e-03
## A_23_P430156	PRO2964	1.454154	2.737236e-06

## A_24_P916364	STRBP	1.451162	3.464314e-04
## A_23_P205713	STXBP6	-1.449945	9.809874e-08
## A_24_P279060	HCN4	-1.449452	1.671779e-02
## A_23_P422212	SLC35F3	-1.446007	1.277718e-06
## A_32_P157846	DUSP5P1	1.445093	3.105974e-04
## A_23_P67529	KCNN4	1.443556	2.642936e-08
## A_23_P110569	TRIM36	1.443416	1.514890e-05
## A_23_P57667	PLXNA1	1.441787	3.009533e-04
## A_23_P45248	SH2D1A	-1.441759	1.654792e-04
## A_23_P203743	GAB2	1.440810	2.431354e-06
## A_24_P852001	IGK///IGKV3-20///IGHV3-23	-1.439902	7.815998e-03
## A_24_P389415	PNMA2	1.438975	1.908950e-03
## A_24_P366390	GOLGA6L9	1.437824	1.553832e-03
## A_32_P128558	GOLGA2P7	1.434727	9.183550e-05
## A_23_P86470	CH25H	-1.434713	6.566019e-03
## A_23_P162589	VDR	-1.433728	1.881799e-07
## A_24_P477549	LOC100505915	1.433451	4.020212e-05
## A_23_P306941	RGL4	-1.432494	1.709930e-06
## A_23_P15135	ZSCAN10	-1.429577	9.341479e-05
## A_32_P90455	FBRSL1	-1.428329	1.208077e-03
## A_23_P161076	CD2	-1.425289	1.611435e-03
## A_24_P278299	ASB13	-1.425216	6.213942e-08
## A_24_P100684	IGHV3-30	-1.424364	2.810756e-03
## A_23_P2543	CUX2	-1.422290	7.846722e-07
## A_24_P289260	DACT2	-1.422220	7.455000e-06
## A_32_P96213	TPT1	-1.421543	4.833888e-06
## A_23_P98686	PGGHG	1.421530	4.080086e-04
## A_23_P502413	SERPINB4	-1.421306	2.031496e-03
## A_23_P419714	BTBD11	-1.421186	4.923082e-07
## A_23_P29551	TMEM40	-1.418842	1.162111e-03
## A_23_P318380	ZNF683	-1.418528	9.086040e-09
## A_23_P47879	STAT6	1.417651	1.496005e-04
## A_23_P112452	GGTA1P	-1.417571	3.101197e-02
## A_24_P382319	CEACAM1	1.417565	4.846536e-05
## A_23_P416581	GNAZ	1.415879	1.006288e-04
## A_23_P163209	BCL2L10	1.414902	7.497890e-04
## A_24_P125871	RIPK4	-1.408979	1.155566e-02
## A_23_P383422	NFKBID	1.408234	1.342758e-07
## A_23_P30755	PTCRA	-1.406727	2.814022e-07
## A_23_P25121	FKBP11	-1.406517	1.092300e-07
## A_24_P926058	CRHR2	-1.405084	2.402553e-02
## A_23_P75299	LHPP	1.404879	2.313563e-04
## A_24_P727884	KIAA1549L	1.404193	4.140256e-02
## A_23_P24903	P2RY2	-1.401609	1.909463e-06
## A_23_P78342	LMAN1	-1.401402	1.753881e-06
## A_23_P371107	NSG1	1.400353	3.441779e-03
## A_23_P169437	LCN2	-1.398062	1.747206e-02
## A_23_P320739	MEF2C	-1.397963	1.961660e-03
## A_23_P209978	VSNL1	-1.397187	6.368616e-03
## A_32_P165297	MBNL3	1.396828	1.547667e-06
## A_24_P80204	MALL	-1.396671	8.103142e-04
## A_23_P106322	CPEB1	1.395900	1.207286e-04
## A_23_P212568	TRAT1	-1.394545	9.678170e-05
## A_23_P19482	DDAH2	1.393490	1.956829e-07
## A_23_P40866	ZBTB20	1.391509	4.439716e-05
## A_23_P143902	P2RY12	-1.391360	1.222901e-03
## A_24_P213788	LEF1-AS1	-1.390966	2.678489e-06
## A_23_P432978	SERPINB13	-1.390742	1.913980e-02
## A_23_P502336	ADGRE2	-1.390723	1.470381e-05

## A_23_P56703	TRABD2A	-1.388702	1.810752e-04
## A_23_P96158	KRT17	-1.388352	2.326680e-02
## A_24_P347431	FOXA1	-1.387823	9.626584e-04
## A_23_P31407	AGR2	-1.387772	3.161172e-03
## A_23_P37441	B2M	-1.386167	5.436949e-05
## A_23_P136635	AP3B1	1.385861	4.818693e-06
## A_23_P201066	SUSD4	-1.383568	1.823034e-07
## A_23_P200741	DPT	-1.383562	3.109979e-02
## A_23_P10506	HPGDS	-1.382381	4.084321e-04
## A_23_P214267	ADGRF1	-1.382097	1.001495e-02
## A_23_P26124	RORA	-1.378786	9.216951e-06
## A_23_P208788	C19orf33	-1.378784	3.238446e-02
## A_24_P333364	AGAP3	-1.378635	5.476922e-04
## A_23_P351148	SH2D1B	-1.376789	1.551751e-04
## A_23_P112078	MFHAS1	1.376699	2.485479e-06
## A_24_P331704	KRT80	-1.376641	4.511556e-03
## A_23_P401055	SOX2	-1.376308	2.813704e-02
## A_24_P12690	IDO2	-1.375035	3.367243e-05
## A_32_P47643	FAM110C	-1.373865	2.930412e-04
## A_23_P150807	PPFIBP2	1.373815	2.848911e-10
## A_23_P644404	FADS3	1.373494	3.594408e-07
## A_23_P348227	ZNF135	1.372815	2.581190e-05
## A_23_P98399	HTR3A	-1.372623	4.176111e-03
## A_23_P357207	MRAP2	-1.372364	7.859996e-06
## A_24_P108863	SCML1	-1.372337	2.036637e-07
## A_23_P88095	TBC1D4	-1.371680	1.145713e-06
## A_23_P122464	ZSCAN9	1.371435	8.640648e-07
## A_23_P423482	FAM81A	1.368903	5.301632e-03
## A_23_P255535	ASMT	1.368793	2.235159e-05
## A_23_P14124	RASL11A	-1.367892	3.368675e-07
## A_32_P52632	PLCG2	1.367745	8.828952e-07
## A_23_P257387	GLRA3	1.367673	1.432124e-03
## A_23_P200728	FCGR3A	-1.367031	9.704031e-03
## A_23_P369471	LCE3A	-1.366951	1.934873e-03
## A_24_P260101	MME	-1.357967	1.756829e-03
## A_24_P941167	APOL6	-1.357664	8.084299e-03
## A_23_P206290	ADGRG5	-1.356222	3.351997e-05
## A_23_P134347	CPVL	-1.355516	2.039448e-02
## A_23_P428842	TMEM44	1.354547	8.486561e-10
## A_24_P265346	KRT14	-1.354202	4.944797e-02
## A_23_P112026	IDO1	-1.353733	5.642269e-03
## A_23_P14612	FGF7	-1.352764	1.248477e-04
## A_23_P342709	FBXO15	1.351905	1.636175e-03
## A_32_P176911	LINC00239	-1.351313	2.834245e-06
## A_24_P329353	ORAI2	1.350818	1.708413e-05
## A_32_P72553	ITPRIPL2	-1.350469	9.852764e-10
## A_23_P101505	KLK11	-1.349990	7.938526e-04
## A_23_P500741	CBFA2T3	1.349633	1.286384e-06
## A_23_P124632	IGHA1	-1.349621	4.814481e-03
## A_23_P303286	RPTN	-1.348999	2.485423e-03
## A_23_P40315	DZANK1	1.348517	2.238739e-06
## A_24_P912048	CCDC187	1.347029	2.962462e-04
## A_32_P88120	YPEL1	1.346124	5.700846e-07
## A_23_P104594	SCT	-1.344403	5.921300e-09
## A_23_P26037	FRMD5	1.342874	4.043376e-03
## A_23_P144417	TMPRSS11D	-1.342822	1.169914e-02
## A_24_P376848	FCRL5	1.342275	4.922409e-05
## A_23_P129556	IL4R	-1.340742	2.291154e-04
## A_23_P216468	SLC1A1	-1.340064	1.417101e-03

## A_24_P385739	EIF5A2	-1.338440	1.123737e-08
## A_23_P351844	CD1B	-1.338039	1.685856e-03
## A_23_P31376	LRRN3	-1.337973	7.918953e-03
## A_24_P108311	NEDD4L	1.337145	3.151380e-06
## A_24_P481844	HLA-DMB	1.336360	9.804111e-07
## A_23_P216935	MIR600HG	1.336169	1.708413e-05
## A_23_P121480	CD200	-1.336097	2.054743e-06
## A_23_P208009	SEC11C	-1.332827	4.982957e-05
## A_32_P78101	IGSF21	-1.332504	4.072844e-05
## A_23_P1682	TMEM45B	-1.332484	2.076241e-04
## A_23_P38271	MYH2	-1.331100	2.012012e-03
## A_23_P31945	IL33	-1.331075	1.575685e-02
## A_23_P203267	TRIM29	-1.328699	7.418008e-03
## A_23_P41645	ELL2	-1.328100	5.077621e-05
## A_24_P305345	CD209	-1.327885	1.055781e-02
## A_32_P215938	GPSM1	1.325947	7.325842e-05
## A_23_P58266	S100P	-1.324823	1.152975e-02
## A_24_P308051	DNAH8	-1.324088	1.632044e-02
## A_24_P101226	IGHV3-69-1///IGHV3OR16-7	-1.322251	4.507147e-04
## A_23_P76743	ASPG	-1.321981	4.380961e-03
## A_23_P257003	PCSK5	-1.318532	1.211556e-04
## A_23_P78952	PIP5K1C	-1.318074	2.223322e-05
## A_23_P501010	COL17A1	-1.317494	5.723208e-03
## A_32_P77933	GOLGA2P10	1.314983	2.425961e-03
## A_24_P403959	RNASE1	-1.314667	6.673784e-03
## A_23_P72117	SMPDL3A	-1.313680	9.171450e-04
## A_23_P346265	GNPTAB	1.313525	1.632261e-03
## A_23_P258769	HLA-DPB1	-1.312792	8.473105e-04
## A_23_P18672	GBA3	-1.312426	3.508757e-06
## A_24_P65060	MEX3B	1.311883	1.241475e-06
## A_23_P145841	SOSTDC1	-1.310841	2.068429e-04
## A_24_P43959	FRMD4A	-1.310595	3.783889e-03
## A_23_P430658	HEYL	-1.310592	1.999409e-06
## A_23_P207850	TNS4	-1.309914	3.969113e-07
## A_24_P238402	ZNF644	1.309065	9.172820e-05
## A_23_P215566	AHR	-1.309043	1.801095e-06
## A_23_P46131	FAM110D	-1.307834	1.019080e-03
## A_23_P212715	CBLB	1.307766	1.359711e-05
## A_24_P472081	IGLV1-44	-1.307532	1.462458e-03
## A_23_P124542	CR2	-1.307414	3.136334e-03
## A_23_P91680	DEPDC5	1.305632	2.359877e-07
## A_23_P142255	SHD	-1.305113	7.794249e-08
## A_23_P113471	FAAH2	-1.304796	2.482867e-04
## A_23_P357717	TCL1A	-1.304520	1.288656e-02
## A_23_P200310	DEPDC1	-1.303190	1.582078e-04
## A_23_P208779	EPS8L1	-1.300669	8.781114e-06
## A_23_P46045	RGS5	-1.300253	3.065940e-02
## A_24_P102456	SNORA78	-1.298993	2.884937e-03
## A_32_P70158	LILRB3	-1.298725	3.671743e-04
## A_23_P205567	PRKCH	-1.298001	4.307170e-05
## A_23_P54781	RBBP6	1.297007	9.224227e-04
## A_24_P402690	ITM2C	1.294479	5.279196e-04
## A_23_P97394	BCAR3	-1.293809	2.177401e-05
## A_23_P37685	TMEM204	-1.293204	2.812746e-05
## A_23_P10647	CYTL1	-1.288615	1.661044e-03
## A_23_P124190	TRIM34	1.287001	1.842003e-05
## A_23_P108932	RPL23AP32	1.286098	4.900321e-03
## A_24_P62469	PLCH2	1.284922	3.888125e-04
## A_23_P39856	IL36RN	-1.284812	7.247363e-03

## A_23_P60990	C2orf54	-1.284760	9.096695e-03
## A_23_P97541	C4BPA	-1.281856	1.179474e-03
## A_32_P69149	STEAP1	-1.279739	9.640576e-05
## A_23_P111267	SH3BGRL2	-1.279531	2.401810e-04
## A_23_P397248	CLCA2	-1.279358	1.670622e-02
## A_32_P167705	AGBL2	1.276759	2.131958e-06
## A_23_P145388	MTCH1	1.276668	8.337635e-05
## A_23_P123596	GLDC	-1.276214	5.514485e-04
## A_24_P541919	DENND5B	1.275096	1.890342e-07
## A_23_P72411	CYP4X1	-1.272230	5.020005e-03
## A_23_P52227	GDF10	-1.271808	2.207483e-04
## A_23_P368028	TP53I11	1.271286	9.465822e-12
## A_23_P304682	EMP2	-1.271201	4.485778e-04
## A_23_P13364	NUCB2	-1.271185	3.949067e-08
## A_23_P159335	CD8B	-1.271068	5.783517e-04
## A_23_P120254	DUSP22	1.269811	2.951751e-05
## A_24_P235783	SF1	1.269142	1.608502e-03
## A_23_P128554	EBPL	-1.268919	7.259019e-07
## A_23_P422044	PCDHGA2	1.268865	6.800302e-03
## A_24_P365365	TCF3	1.266668	6.302359e-06
## A_23_P211680	MLC1	-1.265367	1.119576e-06
## A_23_P14083	AMIG02	-1.264129	5.358726e-05
## A_23_P62220	CD40LG	-1.262275	1.263018e-07
## A_24_P71938	SMAD1	-1.261681	1.685856e-03
## A_24_P472055	RNF125	-1.261126	9.246001e-03
## A_23_P405815	PYGM	1.260643	6.240486e-04
## A_23_P136347	EPS8	-1.259968	2.591832e-03
## A_24_P203000	IL2RB	-1.259855	9.063450e-05
## A_24_P163477	QRSL1	1.259588	4.043904e-05
## A_24_P233786	FAM129A	-1.258983	4.307170e-05
## A_24_P710730	SMA4	1.256491	9.180081e-03
## A_24_P350546	LOC646976	1.256042	1.165376e-04
## A_23_P416751	ZNF610	1.255644	2.455805e-07
## A_23_P7562	ACSL6	-1.255565	7.745785e-06
## A_24_P343233	HLA-DRB1	-1.255372	8.434890e-04
## A_23_P103617	ANXA9	-1.254576	1.297037e-04
## A_23_P209232	CLIP4	-1.254499	7.422738e-06
## A_24_P204727	IGHV3-48///IGHV3-69-1	-1.253897	4.054592e-03
## A_23_P200866	STMN1	1.253604	2.585736e-04
## A_23_P37892	GPT2	1.253205	1.046343e-03
## A_24_P85888	SCN3A	-1.252537	5.692722e-07
## A_23_P151046	KLRC1	-1.251150	8.598030e-04
## A_23_P304171	RUBCN	1.251108	8.077427e-07
## A_23_P71480	DEFB1	-1.250791	4.740916e-02
## A_24_P93523	IGKV1D-8	-1.250332	6.632240e-05
## A_23_P75430	SMC04	-1.248536	6.107357e-06
## A_24_P401294	FLJ35934	-1.248334	3.499074e-03
## A_23_P47885	LRIG3	-1.247909	8.463788e-04
## A_23_P30634	BACH2	-1.246364	2.621944e-05
## A_23_P52986	VWCE	1.246224	3.955032e-04
## A_23_P114075	BPTF	1.244695	1.262859e-06
## A_23_P45786	COL9A2	1.244374	2.637673e-07
## A_23_P352535	PPP1R16B	1.242732	1.632342e-07
## A_23_P322756	TET1	1.242482	9.020111e-08
## A_23_P52552	BAG3	-1.242007	6.289759e-09
## A_23_P170679	COL4A3	1.241250	8.196725e-04
## A_23_P132936	SPCS3	-1.239961	1.173732e-05
## A_23_P4286	XAF1	1.238946	3.128829e-03
## A_24_P330303	FRMD6	-1.238864	9.434360e-04

## A_23_P321984	CLECL1	1.236887	3.552884e-05
## A_24_P104980	IGLL5	-1.236862	9.515821e-03
## A_23_P79259	SH3BP4	1.236717	8.278854e-07
## A_23_P169978	ZNF608	1.236293	1.612164e-05
## A_23_P118203	ZG16B	-1.235951	2.068744e-04
## A_23_P30655	NFKBIE	1.235403	2.643816e-10
## A_23_P146885	UTS2R	-1.235249	1.575530e-02
## A_23_P155453	UCN2	-1.235090	7.601441e-04
## A_23_P21990	SLC23A1	1.234516	2.837562e-06
## A_23_P10291	CTSE	-1.234384	7.501445e-03
## A_23_P129157	NEIL1	-1.234038	1.493017e-02
## A_23_P328545	GABRP	-1.233418	1.338517e-03
## A_23_P73457	RUFY1	1.232905	6.835377e-11
## A_23_P108883	KCNK12	-1.232417	1.802737e-04
## A_23_P214185	UBE2J1	-1.231668	1.867729e-04
## A_23_P408095	DSTN	-1.231200	8.314127e-05
## A_23_P420281	PRKCB	1.230915	1.772327e-08
## A_23_P52207	BAMBI	1.230463	6.510264e-04
## A_23_P315571	RFTN1	-1.227580	1.756829e-03
## A_24_P309912	SLC12A3	1.226659	4.829472e-04
## A_24_P306905	IGKV2-24	-1.226544	1.164925e-03
## A_24_P919399	ATP10D	-1.225574	1.155971e-04
## A_24_P270033	MPZL3	-1.225026	7.108449e-08
## A_23_P93032	ZBED3	1.223811	5.334465e-05
## A_24_P90923	LINC00304	-1.222710	4.185397e-03
## A_23_P1102	ACTA1	-1.221795	3.247502e-02
## A_23_P57961	PLXNB1	1.221228	9.604699e-07
## A_23_P216167	PSD3	1.220607	2.207504e-02
## A_23_P84762	PARP10	-1.219866	1.096835e-02
## A_32_P206401	QSOX2	1.218650	3.879528e-05
## A_23_P145916	AEBP1	1.218619	4.662569e-06
## A_23_P391906	TMEM200A	-1.218328	3.931514e-07
## A_23_P209146	ZNF91	1.217266	6.508499e-07
## A_23_P258862	PDCD4	1.216779	5.178811e-03
## A_23_P347632	MTSS1	1.216223	2.356784e-03
## A_23_P141555	TBX21	-1.215675	3.638767e-03
## A_24_P319647	FCRL2	1.215662	7.816777e-06
## A_23_P124642	RASGRP1	-1.215486	6.108217e-05
## A_24_P377499	OSBPL3	1.215426	3.325026e-06
## A_23_P54100	ESR2	1.212004	1.056835e-03
## A_23_P351215	SKIL	1.210777	1.470502e-05
## A_23_P74001	S100A12	-1.210481	3.092461e-02
## A_23_P7582	TCF7	-1.210037	6.085157e-04
## A_24_P406525	CSGALNACT1	1.207582	4.938535e-03
## A_32_P15320	EEF1A1	1.207417	4.212134e-04
## A_23_P3413	OTUD7A	-1.206681	3.278755e-02
## A_23_P214222	MARCKS	1.206570	1.902215e-03
## A_23_P6263	MX2	1.205789	3.451894e-06
## A_23_P58604	C5orf45	1.204536	4.310682e-05
## A_24_P605563	IGLJ3	-1.204116	2.523347e-02
## A_23_P102113	WNT10A	1.203958	7.736145e-06
## A_23_P19243	AKIRIN2	1.201204	1.681960e-04
## A_32_P201107	HNF4A	-1.200911	7.779419e-07
## A_23_P318115	SMAGP	-1.200649	1.796542e-10
## A_23_P46429	CYR61	1.199592	3.420746e-02
## A_24_P762886	KIAA0485	-1.199458	1.607140e-03
## A_23_P54373	RAB27A	-1.199339	4.232177e-06
## A_23_P5551	NCL	1.199113	5.141236e-04
## A_23_P141699	PARD6G	-1.199030	1.558775e-02

## A_24_P285158	FCRLB	-1.199018	2.279526e-02
## A_23_P208143	ZNF397	1.198977	6.226141e-06
## A_32_P131347	FAM83B	-1.197266	7.755759e-04
## A_24_P270424	DPF3	-1.194612	1.194809e-04
## A_24_P938313	FHIT	-1.194424	3.087599e-03
## A_24_P98109	SNX10	1.194015	5.945025e-06
## A_23_P106629	IGSF6	-1.193555	3.015873e-03
## A_23_P16976	ANXA4	-1.193104	3.325026e-06
## A_23_P69810	GPAT3	-1.192605	1.798065e-03
## A_24_P942250	CHD9	1.190579	4.296138e-08
## A_24_P393571	GDA	-1.188050	3.392440e-03
## A_23_P93524	SAMD3	-1.187939	6.438505e-05
## A_23_P394304	PDZK1IP1	-1.186838	9.777611e-03
## A_23_P24716	TMEM132A	1.186381	3.340205e-04
## A_23_P354705	ST8SIA1	-1.186277	6.373596e-05
## A_23_P379649	BMF	1.186228	1.955734e-05
## A_23_P46936	EGR2	-1.186131	3.104443e-03
## A_23_P328034	C2orf96	1.185871	2.884733e-04
## A_24_P418809	GNAS	1.183544	1.989387e-04
## A_24_P105747	AP1S3	1.182367	6.588134e-04
## A_23_P417951	TSPYL5	-1.182261	6.753987e-04
## A_24_P925314	GM2A	1.182213	1.858086e-07
## A_23_P72651	ECSCR	-1.182115	4.162812e-03
## A_23_P147918	S100A16	-1.182081	9.071516e-05
## A_24_P892494	LINC01096	1.181949	3.893407e-07
## A_24_P937159	KLF8	1.180934	3.508757e-06
## A_24_P211106	TNFRSF11A	-1.180626	5.885872e-05
## A_32_P27991	BUB3	-1.180178	4.486967e-04
## A_23_P115492	VASH2	1.179037	4.979919e-04
## A_23_P32165	LHX2	1.178881	1.481503e-05
## A_23_P18406	CAMK2N2	-1.178712	8.416432e-03
## A_23_P152548	SCPEP1	-1.178543	3.565656e-06
## A_23_P18372	B3GNT5	-1.177368	2.527771e-04
## A_23_P87853	TMCC3	1.176126	3.721299e-06
## A_23_P90419	PBX4	-1.176119	9.326062e-05
## A_23_P121716	ANXA3	-1.175618	1.486767e-02
## A_23_P352266	BCL2	1.175306	8.854752e-04
## A_24_P204290	GOLGA8T	1.175253	1.232657e-03
## A_32_P196072	NDFIP2	-1.175242	4.159640e-04
## A_23_P6066	CPXM1	1.175084	1.679622e-05
## A_23_P413051	NOX01	-1.174492	1.685985e-04
## A_23_P57784	CLDN1	-1.173793	4.445226e-02
## A_24_P166434	PSORS1C2	-1.172388	2.465676e-04
## A_24_P293089	ZNF579	-1.171845	4.089137e-02
## A_23_P157795	CTNNAL1	-1.171739	3.108401e-05
## A_23_P211207	ADARB1	-1.171210	7.333935e-06
## A_23_P88069	LHFP	-1.170431	1.343170e-02
## A_24_P140204	PXK	1.170311	5.523463e-04
## A_23_P65618	TGM1	-1.168217	3.763326e-02
## A_23_P79217	LCT	1.167180	1.289762e-02
## A_23_P145889	CDK14	1.166044	2.504786e-06
## A_24_P18105	ASPH	-1.165905	5.839006e-07
## A_23_P51085	SPC25	-1.165679	2.483011e-03
## A_23_P390097	TTC39B	-1.165070	1.272433e-08
## A_23_P130836	GZMM	-1.164664	1.719837e-04
## A_23_P255104	LHFPL2	1.164412	5.100989e-04
## A_23_P33371	RASGRF1	1.164286	1.823519e-06
## A_23_P45011	PPP1R14C	-1.164120	3.586951e-04
## A_23_P326760	MYRIP	-1.163995	5.947415e-07

## A_24_P180680	LAPTM4B	-1.163730	5.679759e-04
## A_23_P90333	ZNF404	1.163151	3.616936e-03
## A_32_P53234	LINC01480	1.163022	5.247698e-03
## A_24_P248251	HLTF	1.162724	5.381449e-05
## A_23_P8702	PIP	-1.161255	1.821671e-03
## A_23_P422026	ME1	-1.161181	2.079945e-03
## A_23_P76109	RILPL2	1.160673	3.068954e-07
## A_23_P58676	NPR3	-1.160270	7.569161e-04
## A_24_P192627	MLLT3	-1.159159	5.692722e-07
## A_23_P434301	PTMA	1.159157	2.217060e-08
## A_23_P104193	ITGB1	-1.159109	2.380069e-05
## A_23_P211345	TBX1	-1.158769	2.772007e-02
## A_23_P374389	PWWP2B	1.158715	1.881799e-07
## A_23_P500614	TNFRSF8	-1.156667	5.435517e-08
## A_24_P84822	GUSBP1	1.156367	5.651433e-05
## A_24_P109101	TMPRSS11A	-1.154658	3.548137e-02
## A_32_P232413	KCNN3	-1.153162	6.144378e-06
## A_23_P127186	TACC2	-1.151237	2.146486e-04
## A_32_P217750	IL3RA	-1.150400	7.385533e-03
## A_23_P49878	FAM64A	1.147907	2.883073e-04
## A_24_P934594	AKAP8L	1.147669	2.545570e-03
## A_23_P214360	IRF4	1.147432	3.960718e-07
## A_23_P169819	EPHA3	-1.146279	2.651177e-05
## A_23_P3424	RPP25	1.145569	9.450263e-05
## A_24_P134834	RHBDD1	1.144953	3.727524e-08
## A_23_P207170	CSH1	1.144334	5.002486e-05
## A_24_P299318	FAM101B	-1.144146	3.863697e-04
## A_24_P179107	IGLV6-57	-1.144055	3.139713e-04
## A_23_P417404	FAM129B	-1.143932	3.031998e-03
## A_23_P169017	DEFB103B	-1.143649	3.879827e-02
## A_23_P71570	OSR2	-1.143331	1.562679e-03
## A_24_P163574	GIGYF1	1.143300	6.006086e-04
## A_23_P303087	PTN	-1.141544	9.404154e-03
## A_24_P7873	ELFN1	-1.141520	3.265024e-03
## A_23_P257111	FBP1	-1.140997	1.238952e-03
## A_23_P390639	LINC01105	1.140969	4.017177e-02
## A_23_P68851	KREMEN1	-1.139932	2.235650e-04
## A_23_P352402	PROSER2	-1.139856	6.000760e-04
## A_24_P405992	SYNPO	-1.139711	4.090015e-05
## A_23_P302207	ZNF853	1.139502	5.504039e-05
## A_32_P96036	MEX3A	1.139467	3.258567e-04
## A_23_P145935	EPHB6	1.139321	1.975590e-05
## A_24_P356930	CYP24A1	-1.137461	5.911016e-07
## A_23_P168567	GTF2I	1.137226	1.456706e-06
## A_23_P93988	ARHGEF5	1.134965	2.707568e-06
## A_23_P84018	PPIC	-1.134560	9.098871e-03
## A_23_P102950	RSPH1	1.133957	1.341302e-02
## A_23_P131935	FERMT1	-1.131599	3.581947e-03
## A_32_P104841	MED12L	-1.131485	8.781114e-06
## A_23_P91390	THBD	-1.130626	4.206556e-02
## A_24_P79617	KIAA0040	1.129425	6.695563e-06
## A_23_P28507	MGAT4A	-1.129268	2.410893e-06
## A_23_P100420	ZCCHC14	-1.128967	2.164203e-05
## A_23_P80040	PROCR	-1.128934	1.059850e-02
## A_23_P395054	ANXA8L1	-1.128542	7.447897e-03
## A_24_P108401	KLK3	-1.128348	6.243555e-03
## A_23_P74701	COL24A1	-1.126742	1.924525e-07
## A_23_P411723	PLAG1	-1.126677	1.208380e-03
## A_24_P234921	CCR6	-1.126472	2.487523e-03

## A_23_P354387	MYOF	-1.126085	5.971107e-03
## A_23_P24507	LOC643733	-1.125441	2.490417e-07
## A_23_P401076	SUSD3	-1.125343	1.281836e-03
## A_23_P91350	GPCPD1	1.125313	3.325576e-06
## A_23_P391228	MANEAL	1.124586	6.640334e-07
## A_23_P31006	HLA-DRB5	-1.123958	7.631768e-03
## A_23_P75310	ARHGAP22	-1.123951	1.011458e-03
## A_32_P48825	KRT72	-1.123092	2.199449e-03
## A_23_P128624	CARS2	1.122698	1.651832e-04
## A_23_P1374	PRKCQ	-1.121966	2.026613e-06
## A_23_P257672	LYNX1	-1.121254	2.777132e-04
## A_23_P366453	KHDRBS2	1.120868	4.522879e-02
## A_32_P99055	WNK3	1.120536	8.800972e-05
## A_24_P921584	ALDOA	-1.120381	2.565378e-02
## A_23_P39481	ABCA7	1.120266	1.812448e-03
## A_23_P145054	FAM162B	-1.119999	2.540076e-03
## A_23_P384044	CNIH3	-1.119489	1.260102e-05
## A_23_P384663	MPP7	-1.119432	5.276193e-07
## A_24_P209455	GIMAP4	-1.119206	1.931655e-03
## A_24_P231132	ACVR2B	1.118026	7.300029e-04
## A_23_P17130	C2orf88	-1.117812	4.341987e-05
## A_23_P254512	EFNA1	-1.116961	1.379515e-03
## A_24_P148750	SH3BP5	1.115917	2.131958e-06
## A_23_P59388	DST	-1.115594	3.041924e-02
## A_32_P158966	KLRF1	-1.115524	1.460032e-03
## A_23_P168211	VOPP1	1.114118	1.670015e-06
## A_32_P6646	ZNF366	-1.113949	4.561611e-04
## A_23_P6362	DERL3	-1.112482	2.810676e-03
## A_23_P500400	ABCA6	1.110336	3.669684e-03
## A_24_P129813	SMARCC2	-1.110241	6.519033e-03
## A_24_P246406	FAM69A	1.109894	2.542203e-04
## A_23_P344451	HDGFRP3	1.109821	4.256570e-04
## A_23_P112596	ADK	-1.109794	3.960718e-07
## A_23_P12292	C1orf116	-1.109577	2.436582e-03
## A_23_P256663	GALR3	-1.109148	7.734638e-03
## A_23_P146554	PTGDS	-1.108939	5.075158e-03
## A_24_P219808	PTOV1	1.108573	3.685278e-07
## A_24_P174793	PCSK1	1.107737	3.514972e-03
## A_23_P73114	PROS1	-1.107686	1.240954e-02
## A_23_P103932	FGR	-1.105700	6.181349e-04
## A_23_P348146	SLAIN1	-1.104229	2.214427e-04
## A_23_P18751	TMPRSS11E	-1.103476	3.822590e-02
## A_23_P41217	CD200R1	-1.103375	2.506260e-05
## A_23_P329152	ILF3	1.102806	2.640861e-06
## A_23_P360744	RAG1	-1.102673	2.618865e-05
## A_23_P78980	B3GNT3	-1.102391	2.119129e-06
## A_23_P54447	LINC00597	1.102360	3.128039e-03
## A_23_P91221	PKIG	1.102121	2.245044e-04
## A_23_P48029	CLEC4A	-1.102038	5.999748e-04
## A_23_P51787	AMPD1	-1.101891	9.330616e-04
## A_23_P157628	DEFB4A	-1.101462	1.927809e-02
## A_23_P168847	FBXO16	-1.100779	1.823519e-06
## A_32_P135336	LOC388242	-1.099678	3.187800e-06
## A_23_P404162	HDAC9	1.099648	7.911744e-03
## A_23_P9214	NANS	-1.099179	9.931406e-08
## A_23_P54968	ST6GALNAC1	-1.098322	3.421421e-06
## A_23_P55682	ZSCAN18	1.098092	1.195156e-04
## A_23_P163087	NID2	-1.097632	8.598030e-04
## A_32_P48054	CNR2	1.097599	1.517546e-06

## A_23_P26854	ARHGAP44	1.097560	4.758718e-03
## A_23_P61371	TMEM173	-1.096419	8.813333e-06
## A_23_P100263	CMIP	-1.095790	5.111141e-03
## A_23_P331928	CD109	-1.095424	1.816941e-04
## A_23_P204847	LCP1	-1.095033	7.546966e-05
## A_24_P459739	LOC100505622	1.094787	2.475406e-05
## A_23_P98565	MS4A14	1.093910	1.593018e-02
## A_23_P66473	PITPNC1	-1.093875	6.211663e-08
## A_23_P152160	SNN	1.092132	2.362656e-06
## A_24_P69095	ENC1	1.092039	1.130167e-05
## A_23_P44105	LAT	-1.091682	7.556858e-04
## A_23_P16944	SDC1	-1.091471	6.024600e-06
## A_23_P331895	TTYH3	1.091357	2.682884e-07
## A_23_P74278	PDE4B	1.090924	2.026613e-06
## A_23_P159305	TAF15	1.090901	1.543580e-03
## A_24_P129107	NKD2	-1.089594	5.841103e-04
## A_23_P121602	SAP30	-1.089216	1.518281e-03
## A_24_P133905	CCL23	-1.089188	3.001457e-06
## A_23_P41789	SLC27A6	-1.088609	4.743177e-03
## A_23_P211007	NRIP1	-1.088497	1.874984e-04
## A_23_P74145	CD48	-1.088340	4.127516e-03
## A_23_P217269	VSIG4	-1.088065	2.911383e-02
## A_23_P5831	HPCAL1	1.087949	5.744283e-09
## A_23_P345799	FAM129C	1.087717	2.361185e-04
## A_32_P181513	ZNF730	1.087677	4.688730e-06
## A_23_P134854	CLDN23	1.087428	5.966480e-03
## A_23_P6746	IQSEC1	1.087154	1.570785e-05
## A_23_P110253	KIT	-1.086962	2.579815e-03
## A_23_P66608	KAT2A	1.085712	3.360740e-05
## A_23_P48198	GLT8D2	-1.085510	5.776351e-04
## A_23_P2705	LPAR6	-1.084885	6.313396e-04
## A_24_P136866	SLC8A1	-1.083732	8.854752e-04
## A_23_P146274	STMN2	-1.083418	1.726183e-02
## A_23_P46118	CHML	1.082415	1.840709e-06
## A_32_P39003	LOC100133050	1.080788	1.155833e-04
## A_23_P502488	ATG4C	1.080564	1.005439e-07
## A_24_P5305	SPG7	1.077911	5.725023e-07
## A_23_P61466	CD163L1	-1.077785	3.337768e-03
## A_24_P944253	KLHL6	-1.077266	3.073628e-04
## A_23_P102481	CTLA4	-1.075893	2.765682e-05
## A_23_P428887	KLHL34	-1.075313	4.278468e-03
## A_24_P322756	TRPM2	1.075072	4.356156e-07
## A_32_P234184	HES5	-1.074394	1.569848e-04
## A_23_P10025	NELL2	-1.074265	2.315650e-02
## A_23_P363275	WDR66	-1.074118	7.467868e-03
## A_23_P54816	ATP6V0C	1.073183	1.192153e-05
## A_32_P4262	CFAP61	-1.072847	2.426470e-05
## A_24_P35228	GRHL2	-1.072688	1.707200e-04
## A_32_P224498	CLU	-1.071735	1.899145e-03
## A_24_P227993	UBE2I	1.071684	2.692468e-07
## A_23_P99260	METAP2	-1.071285	5.053675e-03
## A_24_P329487	FAM84B	-1.071005	1.642145e-04
## A_23_P118065	HSD17B2	-1.070310	2.484190e-03
## A_23_P137276	AKAP13	1.069642	2.799248e-05
## A_23_P19894	AQP1	-1.069603	2.130846e-02
## A_23_P16225	BEST2	-1.069305	1.116405e-03
## A_24_P115007	ALDH5A1	1.068964	1.342751e-04
## A_23_P423331	NTNG2	1.068479	1.395134e-03
## A_24_P41629	RPL21P44	-1.068474	1.437248e-03

## A_23_P163647	ECI1	1.068399	3.377095e-05
## A_23_P415663	TIGD3	1.068232	1.362770e-05
## A_32_P128701	USP53	-1.067878	6.900628e-05
## A_23_P103522	SELL	-1.067788	2.235650e-04
## A_23_P135381	SP5	-1.067655	6.224530e-03
## A_23_P400298	PRSS22	-1.066834	6.605590e-05
## A_24_P936319	GAB1	1.065659	4.677249e-04
## A_23_P31725	BLK	1.065583	5.974697e-04
## A_23_P73982	NDC1	-1.065108	2.386698e-04
## A_23_P250607	PLS3	-1.064916	2.524258e-02
## A_24_P161973	ATP11A	1.063889	9.216951e-06
## A_24_P221385	LOC101928068	-1.063783	3.584336e-03
## A_23_P319423	KCNK5	-1.063314	3.377638e-06
## A_32_P51237	KANK4	1.062716	8.431601e-05
## A_32_P199292	FAM60A	1.062384	5.994175e-08
## A_23_P410115	ENTHD1	-1.062143	2.465676e-04
## A_23_P410965	KIAA1522	-1.062107	1.103268e-03
## A_24_P602507	HYKK	-1.061515	6.407750e-06
## A_23_P387057	TUBB	1.061342	5.291674e-05
## A_23_P34554	CACNA1E	-1.060136	5.311288e-03
## A_23_P153022	KRTAP2-4	-1.060060	4.322143e-04
## A_23_P134484	CALCR	-1.059487	8.172174e-05
## A_23_P11742	WASH2P	1.059070	2.043768e-07
## A_23_P107963	FUT1	-1.059061	1.540461e-05
## A_23_P156327	TGFBI	-1.058503	1.541053e-02
## A_32_P176701	CFAP65	-1.057220	3.329412e-02
## A_32_P66881	TLR4	1.057156	1.460032e-03
## A_32_P64016	SNX29P2	1.057122	1.260045e-03
## A_23_P29655	C3orf14	-1.056893	1.861012e-02
## A_23_P46588	IRF2BP2	1.056693	1.347222e-05
## A_23_P86012	LAMB3	-1.056647	7.857969e-03
## A_23_P430068	PDPN	-1.056627	3.057070e-02
## A_23_P654	ZBTB17	1.056371	1.092300e-07
## A_23_P69171	SUCNR1	-1.055023	5.863064e-03
## A_23_P105251	GLI1	1.054671	4.935598e-07
## A_23_P413021	MAP10	-1.054658	1.744792e-05
## A_24_P497437	LOC283788	1.053746	4.872230e-02
## A_23_P151106	PHB2	1.053369	9.952146e-04
## A_24_P728920	FIRRE	1.052892	6.886262e-04
## A_23_P105862	FRY	-1.052829	2.259905e-03
## A_24_P57898	BHLHE23	-1.052638	2.618125e-02
## A_32_P144708	CTBP2	1.052408	1.672499e-03
## A_23_P32233	KLF4	-1.051748	8.334678e-04
## A_23_P101380	B3GNT8	-1.051313	1.595926e-05
## A_24_P67980	LOC100129447	1.051310	1.205415e-02
## A_23_P70968	HOXA7	-1.050776	2.613657e-02
## A_23_P415021	METTL7A	1.050706	1.153252e-05
## A_23_P206324	HSDL1	1.049819	6.623101e-06
## A_23_P45185	FIGF	-1.049171	9.514656e-04
## A_23_P76529	ITGB7	1.049027	2.451170e-03
## A_32_P168973	KRT16P3	-1.048897	4.601417e-02
## A_24_P37441	PDK1	-1.048872	4.900015e-09
## A_23_P216080	HOOK3	1.046341	1.062214e-04
## A_23_P74629	RPS27	-1.046327	4.297285e-04
## A_24_P193435	TJP1	-1.046068	5.436587e-03
## A_23_P26713	RPL23	-1.045912	5.261456e-04
## A_23_P427148	PROCA1	1.045726	9.764814e-06
## A_23_P106145	ERO1A	-1.045447	1.220085e-02
## A_23_P68824	SMARCB1	1.045079	3.526375e-05

## A_24_P314159	APP	1.044913	1.744792e-05
## A_23_P502320	AGRP	1.044307	3.715115e-08
## A_32_P207169	SERTAD4-AS1	-1.044119	2.035713e-03
## A_23_P122662	GFOD1	-1.044018	2.130940e-03
## A_23_P149975	FAM107B	-1.043451	3.809504e-03
## A_32_P141768	AGPAT4	1.043322	8.942283e-04
## A_23_P250347	CAMK4	-1.042989	2.875571e-08
## A_24_P411749	ADGRG6	-1.042408	8.798720e-05
## A_23_P64828	OAS1	1.041842	3.518873e-04
## A_23_P90845	TIA1	1.041719	8.514454e-06
## A_24_P110719	ZNF236	1.041626	8.938869e-06
## A_32_P94667	PDE4DIP	1.041594	1.651410e-03
## A_32_P820503	FTH1	1.040994	6.566019e-03
## A_23_P382065	EMCN	-1.040690	1.710118e-02
## A_23_P93690	MCM7	1.040314	4.508768e-03
## A_24_P931443	GPR68	-1.040277	4.415039e-04
## A_23_P403335	EXPH5	-1.040014	3.208195e-03
## A_23_P337753	SP140L	1.039169	5.843402e-06
## A_23_P34767	YBX1	1.038615	4.664703e-04
## A_23_P360316	FUT3	-1.038551	1.281704e-02
## A_23_P427023	GIMAP1	-1.037431	3.438524e-04
## A_23_P397543	LINC00174	1.037326	4.915572e-03
## A_24_P808522	RPS14	-1.037166	1.907436e-03
## A_23_P303803	C19orf18	1.037113	2.209757e-04
## A_23_P340148	ZNF711	1.035549	4.218123e-02
## A_23_P321920	CCL3L3	-1.033893	8.220226e-05
## A_23_P119593	EPHX3	-1.033357	3.323389e-03
## A_23_P117852	KIAA0101	-1.033285	1.704464e-02
## A_32_P118397	HEPACAM2	-1.032796	1.055248e-04
## A_23_P403398	DKFZP586I1420	1.032509	1.534744e-05
## A_24_P928052	NRP1	-1.032353	5.579384e-03
## A_24_P234701	APBB2	1.030626	3.418072e-04
## A_23_P431591	ANXA2R	-1.030461	2.055542e-04
## A_32_P144908	ZNF254	1.030400	1.937412e-05
## A_23_P133146	H2AFZ	-1.029950	1.680521e-03
## A_23_P384056	CCDC14	1.029647	5.095179e-05
## A_23_P85082	RHOXF1	1.029322	8.143116e-04
## A_23_P1759	JAML	-1.029084	1.000496e-03
## A_32_P142028	HNRNPC	1.029042	6.661909e-04
## A_24_P375421	SNX22	-1.028962	1.956829e-07
## A_23_P92161	ARL14	-1.028544	1.624812e-02
## A_23_P216429	ASPN	-1.027602	3.851302e-02
## A_24_P65292	SOX8	-1.027428	6.205514e-05
## A_23_P84705	TNFRSF13B	1.027301	2.654816e-04
## A_24_P200162	HIGD1A	-1.026552	2.217288e-04
## A_23_P385126	DEPDC7	-1.026060	1.287738e-04
## A_23_P368996	LRRC56	1.025315	5.918777e-06
## A_23_P70007	HMMR	-1.025196	1.407700e-02
## A_23_P143713	APOBEC3G	1.025190	7.770955e-05
## A_23_P382811	SNX31	-1.024756	5.257219e-03
## A_32_P347617	APOBEC3H	1.024714	6.144378e-06
## A_32_P133072	SPON1	-1.024498	1.281836e-03
## A_24_P141481	CD59	-1.024031	6.022571e-05
## A_23_P41796	MAP3K1	1.024031	4.021994e-03
## A_23_P353524	IVL	-1.023811	8.984071e-03
## A_23_P155257	FOXP1	1.023531	2.057718e-03
## A_23_P168898	RPS20	-1.023485	6.201070e-03
## A_24_P254278	SLC23A2	1.021531	1.759006e-05
## A_24_P788878	C2CD4B	-1.021278	3.575184e-02

## A_24_P234116	C1orf56	-1.021272	7.236511e-04
## A_23_P57020	GTSF1L	1.021019	3.348019e-05
## A_24_P150676	TRAPPC2L	1.020369	1.577051e-07
## A_23_P40664	CSNK1E	1.019889	1.767208e-04
## A_23_P54770	APOBR	-1.019675	1.745969e-05
## A_32_P230828	GAS5	-1.019592	1.051270e-02
## A_24_P177585	GEN1	1.018973	2.701751e-03
## A_23_P56494	SLC38A11	-1.018358	3.894130e-04
## A_24_P135092	ANKRD36B	1.017142	1.840526e-03
## A_32_P88892	RPL7A	1.017096	4.000716e-05
## A_23_P402804	NKX6-3	-1.016585	4.257332e-03
## A_23_P128147	TUBA1B	1.016253	3.066388e-04
## A_23_P250156	IGF2BP2	-1.016057	2.188942e-09
## A_32_P177300	ZADH2	1.015777	2.476188e-04
## A_23_P252642	BBS5	1.015323	1.056684e-03
## A_24_P66522	CEP131	1.015172	6.614841e-07
## A_23_P8281	IFNGR1	-1.014233	4.424347e-04
## A_23_P162579	HSPB8	-1.013916	6.040297e-04
## A_23_P204208	KLRD1	-1.013843	4.114811e-06
## A_23_P15247	CDIP1	1.012324	2.951751e-05
## A_23_P253317	GPR171	-1.012258	3.310670e-03
## A_23_P24332	MUC15	-1.010501	1.340429e-02
## A_23_P71037	IL6	-1.009861	1.581098e-02
## A_32_P87697	HLA-DRA	-1.009341	1.542464e-02
## A_23_P208182	SIGLEC10	1.009298	3.151380e-06
## A_23_P417942	FNBP1L	1.009174	8.314009e-04
## A_23_P96599	TMSB15B	1.009104	2.840778e-03
## A_23_P126803	ARPC5	-1.008886	2.270139e-04
## A_23_P23346	MLLT11	1.008842	3.599161e-03
## A_32_P168342	C6orf25	-1.008578	2.391785e-04
## A_23_P116235	MDK	1.008303	1.209294e-02
## A_23_P142849	RND3	-1.007534	4.479540e-02
## A_24_P141214	STOM	-1.007417	1.333138e-03
## A_24_P385611	SP100	1.006809	1.286384e-06
## A_23_P119344	TEAD2	1.006451	2.281370e-07
## A_32_P154256	YWHAQ	1.006426	2.010976e-03
## A_24_P213884	TNXB	-1.006404	1.351765e-02
## A_24_P208909	TRIM2	-1.006083	1.005898e-04
## A_23_P79251	EHD3	1.006046	6.614172e-04
## A_23_P59261	TPBG	-1.005465	1.431384e-04
## A_24_P483145	LOC286272	1.005277	9.210347e-06
## A_24_P361457	ENDOV	1.005060	2.269656e-07
## A_23_P112726	SCN9A	-1.004697	3.469039e-04
## A_23_P368278	FCHSD2	1.004561	5.291674e-05
## A_24_P892612	LOC100128164	1.004512	1.407989e-05
## A_32_P11372	FGF7P6	-1.003899	3.118562e-03
## A_32_P184727	KPNB1	1.003762	1.018108e-03
## A_23_P76312	GUCY2C	1.003277	2.536259e-03
## A_24_P917492	TTLL3	-1.003159	2.842395e-03
## A_23_P127579	PTS	-1.003143	3.541079e-06
## A_32_P129265	GDF7	1.002765	1.424940e-03
## A_23_P93562	SESN1	-1.002692	2.325662e-05
## A_23_P162668	CPM	-1.001902	2.991243e-03
## A_32_P152348	HIST1H2BD	-1.001081	3.967538e-02
## A_23_P207967	CTIF	1.000981	9.829847e-05
## A_23_P206920	MYH11	-1.000870	3.104870e-04
## A_23_P77965	HEATR6	1.000699	8.077427e-07
## A_23_P40174	MMP9	-1.000118	2.761976e-02

Annex 3. Llista dels 461 GDEs de GSE9327

##	Gene.Symbol	logFC	adj.P.Val
## 5930	HLA-DMB	3.532267	8.551422e-05
## 6001	IL24	3.460703	8.452010e-12
## 4949	CHL1	3.359551	3.250915e-05
## 2156	MAP2K2	-3.031351	1.350592e-08
## 6034	TNFSF4	3.028547	5.318366e-06
## 2115	TCL1A	2.924089	2.648031e-03
## 1301	NTN4	-2.722661	2.938664e-07
## 4842	LTB	2.715000	2.910037e-06
## 2275	SFRP1	-2.677247	3.218791e-12
## 2760	AKAP13	2.640505	4.863976e-03
## 3457	OAS2	2.601721	2.782940e-06
## 4870	AGT	-2.566215	7.408218e-06
## 4430	ITGA9	2.558333	5.955803e-07
## 5730	RORA	-2.511892	5.389106e-06
## 824	SEPP1	-2.503451	2.441355e-08
## 4025	RASSF2	2.491316	1.333983e-08
## 2186	TSPAN7	-2.407794	6.381031e-10
## 1351	PDGFRA	-2.379757	3.836165e-07
## 3319	BLVRB	-2.350790	1.565556e-16
## 1853	MAF	-2.316377	1.891580e-10
## 4685	ITGA6	-2.310810	3.218791e-12
## 5861	RAP2A	-2.300748	1.921543e-06
## 3232	LHFPL2	2.294858	6.014202e-11
## 6058	TDGF1	-2.289838	1.010756e-05
## 4663	MMP9	2.249818	1.727892e-02
## 2003	EPS8	-2.237692	8.317385e-12
## 3438	PBX1	-2.228958	1.466322e-04
## 552	ATF3	-2.194657	9.664989e-12
## 5919	CCND1	2.183430	2.909466e-06
## 2297	MS4A7	-2.168125	1.211373e-04
## 5537	IGF2	-2.166619	3.114552e-05
## 3456	PLCB3	-2.157778	9.690299e-06
## 2208	ALDH1A1	-2.121235	4.524147e-11
## 2888	RERE	2.114188	2.436998e-08
## 4741	POU2AF1	2.107814	6.381031e-10
## 890	CTGF	-2.080270	5.469382e-05
## 4658	CD27	2.077976	1.038637e-02
## 755	ST14	2.060567	1.766494e-11
## 2039	NME3	-2.031923	4.960852e-06
## 3388	GPC3	-2.030915	1.652447e-08
## 5141	ENO1	-2.021206	1.214342e-03
## 415	CCL15	-2.019670	1.430784e-08
## 4956	ETV1	-2.013360	5.393459e-09
## 4967	DKFZp547E087	1.998279	6.381031e-10
## 5925	ABI2	1.997432	6.385424e-09
## 4902	PDE2A	-1.976303	1.372272e-06
## 3165	RAB31	-1.965967	1.156559e-09
## 168	KLF4	-1.961902	9.223040e-08
## 194	PTP4A1	1.959000	2.450831e-02
## 614	PRKAR2B	-1.955445	2.999729e-12
## 521	CD36	-1.952571	1.253304e-05
## 5594	PRDM2	1.950833	1.845836e-03
## 2558	CTNNA1	-1.946645	3.218791e-12

## 3347	SPP1	-1.935891	1.588648e-04
## 3229	AREG	-1.923181	1.226508e-11
## 4688	YES1	-1.916498	4.895881e-05
## 560	VIM	-1.912667	2.695930e-03
## 5673	CYBASC3	1.899561	5.066188e-09
## 936	NNMT	-1.897571	4.300698e-10
## 1873	SPIB	1.886498	2.688769e-05
## 4095	PPP1R3C	-1.882672	1.189872e-06
## 947	TNFSF10	-1.880286	1.146762e-09
## 3088	RAB3B	-1.875769	6.877421e-06
## 52	ETS2	-1.867713	9.776468e-09
## 5771	MMP20	-1.853798	1.298883e-03
## 4698	TIMP3	-1.853502	3.572160e-07
## 5129	RHOB	-1.853401	1.396428e-09
## 1010	LDB2	-1.838220	2.190450e-08
## 5807	FBXO11	1.811135	3.362169e-09
## 4818	ARHGAP25	1.807510	1.576662e-04
## 4690	EDG1	1.804668	4.264073e-02
## 4022	HDDC2	-1.800830	8.407981e-08
## 5569	KRTAP5-9	-1.792308	1.143273e-03
## 3222	ASS1	-1.790648	2.194263e-07
## 4794	MAGEA6	-1.788649	2.752091e-03
## 2138	CXCL1	-1.775253	7.621262e-05
## 815	HCK	1.769103	1.207804e-02
## 586	CXCL12	-1.768205	2.076423e-08
## 3889	WIPF1	1.758857	4.996805e-06
## 4699	IFITM3	-1.748623	1.408468e-07
## 5780	MAP4K1	1.743381	4.490487e-05
## 888	FLJ42258	1.733826	2.833370e-06
## 4466	CEPT1	1.733253	1.101690e-07
## 5866	MAP3K13	-1.712549	9.073632e-04
## 3577	SPCS1	-1.709737	1.319911e-04
## 5689	BRDG1	1.698138	4.559290e-06
## 5052	MAML2	1.694838	4.531451e-05
## 3408	PIK3CD	1.693279	1.352543e-07
## 5395	BCL11A	1.687895	1.579680e-08
## 3138	GUCY1A3	-1.687244	9.442085e-08
## 2846	MRFAP1	-1.685714	3.398726e-11
## 6011	USP45	-1.678083	3.888619e-04
## 3183	CYTL1	-1.667011	3.310390e-08
## 5197	NPDC1	-1.660020	6.146600e-12
## 5882	FANCC	-1.659210	1.355050e-03
## 2147	FOSL1	-1.648158	2.821623e-06
## 5868	CD74	1.647692	7.130648e-03
## 6040	CD63	-1.647227	1.449454e-08
## 3219	DLK1	-1.642735	1.808427e-06
## 1235	SORBS1	1.637222	6.199082e-08
## 3627	POU2F2	1.633258	8.034831e-03
## 2283	MAFB	-1.632890	5.750913e-05
## 3421	DNAJC4	-1.627081	1.366963e-03
## 604	RDBP	-1.623055	1.127495e-05
## 3378	CSPG2	-1.620556	1.796757e-06
## 3300	IGSF1	-1.616857	2.655196e-07
## 2415	EPAS1	-1.615842	6.858208e-09
## 1933	LTF	1.613547	1.753871e-02
## 1286	LHFP	-1.609015	2.436998e-08
## 4145	ERBB3	-1.602911	2.531215e-06
## 4933	USP3	1.595506	1.661337e-05
## 5314	CDKN1C	-1.595260	1.350592e-08

## 5791	MAGEA2	-1.594049	1.836534e-02
## 5301	CTSL2	-1.587207	6.399850e-08
## 2743	NHLRC2	-1.583918	3.211881e-04
## 6074	CUL1	-1.583430	1.175357e-06
## 4755	IFITM2	-1.578618	1.365160e-05
## 3925	C12orf47	-1.578212	3.082777e-05
## 2372	IL6ST	-1.577692	1.488742e-07
## 1204	TRAF5	1.575911	4.214905e-07
## 4804	MAGEC1	-1.572602	2.984114e-06
## 6004	FBXL20	1.565275	1.004173e-07
## 1396	NSF	1.561111	7.481556e-10
## 5324	RGS2	-1.560769	2.582839e-03
## 3379	UPP1	-1.557089	2.558782e-11
## 3069	LOC493869	-1.553401	6.206084e-05
## 5147	LOC645619	-1.552065	9.256899e-06
## 3609	TGFBR3	-1.542599	3.114552e-05
## 150	ITGB1	-1.541372	2.387670e-07
## 3471	ATF1	-1.540497	2.066918e-04
## 4327	SEMA4C	-1.538857	9.664989e-12
## 174	TFAP2C	-1.537490	4.493280e-05
## 2562	MPP6	-1.529167	8.047090e-07
## 1948	IFITM1	-1.528806	1.337648e-04
## 782	DDX17	1.518000	8.419231e-04
## 4345	DUSP22	1.516579	2.199700e-06
## 4547	GLTSCR2	-1.512530	1.617355e-05
## 4830	CCRL2	-1.511102	4.180899e-05
## 3986	SLC6A10P	-1.507380	3.082777e-05
## 5623	PCAF	1.504798	2.030219e-05
## 5146	TRRAP	1.499737	3.990415e-07
## 2060	P2RY5	-1.497158	2.438142e-07
## 5322	FLNC	-1.495876	5.612144e-05
## 4852	CD6	1.494605	2.479507e-07
## 7	ANXA1	-1.493988	2.051417e-05
## 3237	SMARCC1	1.492206	6.381031e-10
## 5139	PIK3C2B	1.490648	2.361486e-04
## 951	SFRP4	-1.486403	1.160314e-07
## 893	C7	-1.485177	2.832336e-03
## 699	LGMN	-1.475223	2.194263e-07
## 3988	S100A9	-1.472874	1.268491e-02
## 1867	TEK	-1.464591	2.655196e-07
## 4908	MAGEB3	-1.463776	4.688990e-06
## 1994	RAB32	-1.458087	2.194263e-07
## 3143	DNAJC6	-1.443114	5.555951e-06
## 3564	RLF	1.442620	3.182328e-08
## 163	IGFBP1	-1.441781	2.316059e-04
## 3238	STMN1	1.440520	4.255053e-06
## 509	CX3CR1	-1.435863	1.910262e-06
## 2477	LAPTM4B	-1.434190	1.170881e-04
## 515	CDH11	-1.428158	2.938664e-07
## 4226	SEC11C	-1.423722	9.283887e-08
## 5350	AATF	1.423708	1.279203e-06
## 433	TRIM22	1.422620	1.839477e-08
## 1774	ALDH1A2	-1.419717	9.399252e-05
## 3831	PPP1R9B	1.410040	1.481566e-08
## 3115	EPB41L3	-1.406284	6.479958e-09
## 4546	PSAT1	-1.406093	5.203096e-06
## 79	CCL4L2	1.397758	2.898365e-02
## 3392	GAS7	-1.393138	2.556520e-07
## 3841	CDC42BPA	-1.392183	5.342987e-09

## 4868	PTTG1	1.390081	1.474182e-06
## 417	TGIF	1.388097	2.692312e-10
## 1160	EGFLAM	-1.388089	1.284558e-02
## 4163	MMRN2	-1.387086	6.401104e-03
## 4765	CA9	-1.384514	3.661217e-03
## 6119	CDCA8	1.381655	3.612662e-06
## 2625	MGC16121	-1.381567	6.402680e-07
## 2451	WBP5	-1.381538	6.363185e-06
## 3227	GPC6	-1.380534	1.175357e-06
## 3980	ANGPTL2	-1.380027	1.317837e-06
## 22	RPS16	-1.378377	1.412980e-05
## 2178	CTSL	-1.375385	1.377467e-05
## 1213	FYB	-1.372037	1.293590e-05
## 4459	ZNF395	1.369011	9.551467e-07
## 3126	VANGL1	-1.366389	1.996827e-08
## 5004	KIAA1212	1.364144	2.538290e-04
## 3167	MICAL2	-1.361476	4.300698e-10
## 683	GPM6B	-1.357389	7.749973e-07
## 3110	BAG2	-1.356923	6.487449e-04
## 5895	FZD10	-1.356061	6.010965e-06
## 3014	SPRY2	-1.354553	7.266089e-11
## 390	COL6A3	-1.349798	6.546737e-06
## 3832	CDC2L2	1.348907	2.170994e-08
## 3998	TKTL1	-1.348613	4.476483e-05
## 1452	MAN1C1	-1.347602	8.899664e-08
## 541	ANXA4	-1.346599	2.154047e-08
## 2143	FGF7	-1.345085	2.695958e-06
## 4388	HLA-A	1.343472	1.560604e-05
## 5354	IL1RAP	-1.342778	2.412632e-06
## 1039	RRAS2	1.342719	5.555951e-06
## 5291	PTPN6	1.339332	1.766672e-03
## 2129	NFIL3	-1.339293	1.171612e-05
## 5757	MAGEA1	-1.338221	3.033692e-02
## 1551	PRELP	-1.336804	1.996827e-08
## 1135	RBM4	1.333785	9.664989e-12
## 16	PLOD2	-1.333514	2.901376e-07
## 2299	SLC43A1	-1.332201	3.693876e-06
## 1928	LYZ	-1.329647	3.410383e-05
## 2851	RAB38	-1.327094	9.722087e-08
## 3557	RBL1	1.324615	4.174000e-09
## 842	TRAF4	1.319408	1.575513e-04
## 4692	PRKCD	1.318866	9.532117e-08
## 446	GLDC	-1.317934	4.341058e-05
## 5844	SP110	1.317834	5.411984e-04
## 807	CSRP2	-1.314973	6.644272e-07
## 4559	LYN	1.314960	5.280515e-04
## 411	PELO	-1.312453	2.742401e-05
## 5744	MT2A	-1.311507	4.058649e-04
## 88	RALA	-1.309518	2.030219e-05
## 3314	AK1	-1.307609	2.920746e-08
## 2620	PCDH17	-1.306690	1.449852e-03
## 5751	EVI1	-1.304721	1.965941e-07
## 2509	KLF8	1.303649	1.614667e-02
## 5926	ITGA4	-1.303158	7.332576e-06
## 4657	TOB1	-1.302510	4.680520e-06
## 5199	INPP5B	1.302267	3.851322e-05
## 5345	ST3GAL5	1.301958	1.916112e-07
## 4757	COX7A2	-1.301040	4.774355e-07
## 4935	ANLN	-1.300830	1.842700e-03

## 2166	CYP21A2	-1.297976	8.984464e-06
## 3411	XRCC3	-1.294636	8.062037e-04
## 1122	CXXC5	1.294190	2.283281e-09
## 4354	BCAR3	-1.290457	8.901517e-05
## 3056	NFIA	-1.289356	2.310341e-07
## 3323	UTX	1.287407	4.487086e-05
## 1877	STAT4	-1.286476	1.730415e-03
## 4793	FIGF	1.284005	8.746201e-04
## 4391	PLCB1	1.283472	1.396390e-05
## 4047	HLA-F	-1.282515	1.244274e-03
## 4154	ZC3H12A	1.281944	8.665711e-06
## 3303	IRF4	1.281115	8.258701e-06
## 3914	BCL7B	-1.279966	1.034878e-05
## 4689	BTK	1.279170	9.497008e-03
## 2017	C10orf116	-1.275906	5.087626e-05
## 3195	CTNNB1	1.273514	1.662744e-06
## 5683	UGCGL2	-1.272489	1.333983e-08
## 2020	TSC22D1	-1.270850	1.695377e-08
## 1100	C1orf38	-1.267976	2.533513e-04
## 1246	MPDZ	-1.267108	7.744677e-06
## 109	PAM	-1.265983	5.892169e-08
## 4819	HSPB2	1.265031	9.175789e-05
## 4817	ICAM5	-1.262391	8.136428e-04
## 3449	ARL4D	-1.260951	2.200409e-06
## 1456	MTAC2D1	-1.259210	5.619753e-05
## 5305	FCGR2B	1.258484	2.443569e-03
## 5298	PPFIA4	-1.257950	3.004554e-06
## 3348	CYR61	-1.254574	1.236486e-02
## 4364	CRLF1	-1.253826	2.280046e-04
## 1687	SLC6A16	1.253785	2.241015e-03
## 6113	MARCKSL1	1.253718	1.327673e-03
## 4084	FLJ21839	-1.252308	1.938781e-05
## 5781	IL8	1.250709	2.056430e-02
## 2033	FCGRT	-1.248623	1.366956e-05
## 609	PRG1	-1.245769	6.093957e-06
## 957	HRASLS3	-1.242146	1.490243e-08
## 2356	QSCN6L1	1.240567	4.420211e-05
## 4642	PRKAA1	-1.236053	9.950914e-06
## 5801	HSF1	-1.227834	2.628095e-07
## 3601	RBM4B	1.224137	1.844627e-08
## 689	KRT7	-1.220249	1.209389e-06
## 3669	PCSK9	-1.219509	2.698300e-03
## 3415	NUCB2	-1.218644	1.040341e-07
## 310	TRAF6	1.217838	6.877421e-06
## 2165	CCNE1	-1.215897	8.630647e-06
## 370	CYFIP2	1.210243	6.739792e-08
## 5701	HIG2	1.203611	9.496410e-08
## 1960	RXRG	1.201516	2.859387e-05
## 2716	ZHX1	-1.201282	1.498540e-09
## 5221	CCL20	-1.199919	2.175186e-02
## 563	MYBL2	1.195506	9.256899e-06
## 3491	SAPS3	1.193401	4.102770e-05
## 185	RAGE	-1.192000	7.092238e-09
## 371	HYAL1	-1.191227	8.358575e-06
## 4210	NLK	1.191026	1.143640e-06
## 4845	SH2D1A	-1.190211	2.289320e-04
## 6097	DCUN1D5	-1.189838	3.288066e-04
## 1438	MEIS2	-1.188030	1.966618e-05
## 803	PROCR	-1.187895	1.901759e-04

## 62	THBD	-1.186377	5.643702e-07
## 1880	SCG2	1.184888	1.199094e-06
## 6107	TNFSF13B	-1.183636	4.631857e-03
## 1931	LIPA	-1.181247	5.004730e-04
## 2262	CREG1	-1.178826	1.916112e-07
## 5289	SECTM1	-1.178761	1.174392e-07
## 246	SLK	1.174449	5.188026e-06
## 3407	CDC14A	-1.171991	9.634782e-08
## 524	BRCA1	1.171174	1.695377e-08
## 105	PLCG2	1.170694	5.236493e-05
## 378	CCT2	1.169798	6.381031e-10
## 4608	RIPK3	1.167828	1.295540e-03
## 4877	SMARCA1	-1.166134	1.471757e-05
## 5188	ZDHHC5	-1.162308	5.329106e-05
## 2472	LATS2	-1.161275	2.200409e-06
## 3790	FZD4	-1.160956	4.688990e-06
## 5613	ATP8A1	1.159621	3.721183e-04
## 3252	UBA52	-1.158860	8.403268e-05
## 4024	MEA1	-1.157470	5.646349e-04
## 2104	PTTG1IP	-1.153806	3.012087e-07
## 5150	PFTK1	1.153522	9.399252e-05
## 5215	CDH19	-1.152692	8.128065e-04
## 3926	GBP1	-1.152008	9.355709e-04
## 6086	TPI1	-1.151964	1.108777e-04
## 465	FMOD	-1.150865	4.071453e-04
## 526	CEACAM1	1.148246	2.888350e-07
## 1283	MLXIPL	-1.147738	1.532736e-04
## 5739	TNFRSF18	-1.147521	6.172030e-05
## 766	EIF2AK1	1.146609	2.933153e-06
## 3150	DDIT4	-1.144844	3.309525e-04
## 5950	MAGEL2	-1.144638	4.563428e-02
## 3029	COL12A1	-1.141754	3.124634e-06
## 485	DPYD	-1.141561	1.215137e-05
## 1324	BCL2	1.139956	8.258701e-06
## 4008	MDK	-1.138725	1.498279e-03
## 760	DKK3	-1.138543	2.242273e-05
## 3230	COX8A	-1.136417	5.789344e-08
## 4802	GDF5	-1.135198	5.038041e-04
## 2587	ALDH5A1	-1.134857	3.090353e-03
## 5304	ZFYVE9	-1.132505	2.425927e-06
## 506	COL15A1	-1.128462	1.999717e-03
## 4696	AHR	-1.124703	1.831268e-04
## 3103	SNCAIP	-1.124548	1.145865e-07
## 3871	DPY19L3	-1.124314	6.487679e-06
## 4123	UHRF2	1.123887	2.683009e-06
## 635	MEST	-1.123823	6.694395e-08
## 4672	TNC	-1.122490	4.180899e-05
## 3447	ADA	-1.121721	5.442652e-06
## 3905	C12orf32	1.121718	1.137023e-03
## 1225	LOC727820	1.121255	7.339739e-04
## 4568	CPT1A	-1.116781	2.172651e-06
## 816	ST5	-1.116674	1.149133e-06
## 5444	GNG12	-1.115197	9.598454e-05
## 3752	CTTNBP2NL	1.114264	1.717596e-06
## 3053	HSPA4L	-1.109802	2.065369e-05
## 2420	OLFM1	-1.107778	2.444095e-05
## 2650	SDC3	-1.107464	9.293595e-04
## 5204	TNF	1.107048	5.821348e-03
## 4667	ID2	-1.106050	1.392741e-06

## 2130	DAPK1	-1.105470	1.101690e-07
## 5999	LHCGR	-1.101174	8.419572e-03
## 5038	NFYA	1.099560	1.601743e-06
## 4557	CDH16	-1.097500	1.391334e-04
## 3655	GNAI1	-1.097500	6.658826e-08
## 2092	AUTS2	1.094352	1.796757e-06
## 4718	DCC1	-1.094008	1.040465e-02
## 4535	SLC15A3	1.092045	2.440078e-03
## 4671	GNAS	-1.088333	8.810977e-03
## 2475	TMLHE	-1.087925	4.515666e-06
## 4901	SPG3A	1.086989	1.085907e-07
## 1146	GSDML	1.086842	1.058468e-03
## 2204	ANK3	-1.082914	4.565199e-08
## 4800	HRK	1.082513	2.422995e-04
## 5262	GAL	-1.078340	1.306300e-04
## 5789	IL17C	1.077060	4.112481e-03
## 1516	JMJD2B	1.076383	4.644505e-07
## 4255	PSTPIP2	-1.076019	3.556367e-04
## 4652	BIRC3	1.074413	3.352246e-03
## 4151	MRPL22	-1.072557	6.671525e-06
## 3018	HOXA5	-1.070588	7.948009e-08
## 5241	HDAC5	-1.070121	3.051426e-04
## 5994	RASA2	1.069824	7.332926e-05
## 698	DPYSL2	-1.067814	7.006243e-04
## 3431	HDAC1	1.067470	4.926468e-10
## 3594	C20orf116	-1.067267	1.199094e-06
## 892	C2	-1.067166	8.047090e-07
## 3249	TOMM40	-1.066437	7.332926e-05
## 565	PLAU	-1.066134	9.175789e-05
## 3265	CTSA	-1.064765	7.008100e-07
## 1963	PLA2G7	-1.063774	3.120604e-02
## 1967	DOC1	-1.062765	7.008100e-07
## 4356	PLEKHG1	1.061601	7.439397e-03
## 3412	AIM2	1.059808	2.010134e-02
## 4321	SMARCB1	1.059534	4.926487e-07
## 3992	CD82	1.058526	2.317587e-03
## 4797	FER	-1.058437	5.018374e-05
## 1367	KIF13B	1.056791	7.578684e-07
## 1764	ZBTB46	-1.056362	3.188815e-09
## 4433	LARP5	-1.056199	5.620349e-03
## 5467	FOXP1	1.051797	2.404635e-03
## 3441	LOC90925	1.051746	6.096635e-04
## 5356	GNAQ	-1.050718	3.790325e-07
## 3260	CKB	-1.050220	2.133352e-03
## 898	COL1A2	-1.050096	1.698908e-04
## 4078	PPFIBP2	1.047778	9.056079e-04
## 4907	CCL23	-1.047543	1.954059e-05
## 2867	MICALL2	-1.047131	4.722773e-06
## 2154	DHFR	-1.046895	4.985684e-03
## 3380	NID1	-1.044703	1.809724e-09
## 939	PCMT1	-1.044656	6.941869e-06
## 2871	RPAIN	1.044579	7.288460e-05
## 4273	DNAH11	1.043430	5.714131e-06
## 257	SP140	1.043178	6.141012e-03
## 3254	HIST1H4C	-1.041985	1.379062e-03
## 5069	SLC25A33	1.040192	2.002561e-05
## 5123	SNX13	1.039910	7.008100e-07
## 449	GSTM3	-1.039514	4.381097e-05
## 1734	PXK	1.039231	1.504535e-05

## 4594	NOTCH4	1.038248	1.812355e-03
## 6085	UCHL3	-1.035385	1.665641e-07
## 4135	KIAA1545	1.034782	1.599568e-05
## 5810	CCBP2	1.034692	1.035975e-06
## 1592	C14orf10	1.034264	1.075654e-07
## 4556	RNF34	1.034029	6.173074e-07
## 153	ITGB5	-1.033947	1.347940e-02
## 66	TUBB	1.032715	1.743173e-04
## 5228	IL18RAP	-1.032564	2.383266e-02
## 5175	SPI1	1.031975	2.348339e-03
## 2031	DUSP4	1.031422	1.236796e-10
## 1474	ACSS2	-1.030324	1.205942e-04
## 1584	ABCB5	1.029792	1.718243e-06
## 5793	TPM3	-1.029231	1.911364e-03
## 2581	CBFA2T2	1.029049	2.200409e-06
## 3268	GTF3C2	1.028345	5.589569e-08
## 1999	FGF12	-1.028299	1.752847e-06
## 3406	PTPN7	1.028145	4.795510e-05
## 4903	FGFR10P	-1.027363	1.965941e-07
## 1389	SMAD6	1.026620	2.683009e-06
## 5798	HDAC8	-1.025874	6.713406e-03
## 1810	XBP1	-1.025121	4.614213e-03
## 5265	GCNT1	-1.024839	1.444341e-06
## 5399	BMPR1A	-1.023285	1.017773e-04
## 884	CYP2B6	-1.023052	4.694192e-04
## 4704	EIF5B	-1.022765	7.318264e-05
## 3928	JAK3	1.022466	1.439994e-02
## 941	ZCCHC11	1.021417	4.291595e-08
## 4107	GNA13	1.020830	7.332926e-05
## 2290	SLC2A8	-1.020541	5.645546e-08
## 5727	IL1RAPL1	-1.017833	1.027695e-07
## 4994	LDLRAP1	-1.017591	5.325456e-04
## 3804	CGGBP1	1.017360	3.114562e-04
## 2110	EBP	-1.016113	4.064285e-08
## 34	ACTN1	-1.014656	1.541557e-07
## 1804	LOC728871	1.014649	8.342064e-05
## 4665	TCEB1	-1.014211	5.428756e-07
## 47	VHL	1.012571	1.027695e-07
## 3548	AP1GBP1	1.012449	1.809039e-07
## 1418	EHD1	1.010648	8.677921e-04
## 6006	AURKA	-1.009393	6.340362e-03
## 6036	TFF1	-1.008704	4.817300e-03
## 1726	MXRA5	-1.004722	2.786039e-02
## 3563	KIAA1267	1.004484	5.936022e-05
## 1392	TUSC3	-1.004252	7.624392e-07
## 975	NCOR1	1.004054	2.046113e-05
## 4536	ARPC5L	-1.003502	2.655196e-07
## 5050	FTO	-1.003487	3.121453e-04
## 4292	STEAP4	-1.003333	2.038505e-05
## 4422	TNPO3	1.001711	2.051417e-05
## 2792	MTA3	-1.001697	6.914047e-04
## 5452	CDK5RAP2	-1.001695	1.867655e-07
## 5529	CLK4	1.000747	5.740246e-05
## 4314	LRRC7	1.000278	2.157800e-07