

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA

“ALBERTO CAZORLA TALLERI”



Identificación *in silico* y detección de microRNAs de *Taenia solium*

Oscar Gabriel Sevillano Quispe

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN
BIOLOGÍA**

LIMA, PERÚ

2017

La presente tesis se realizó en el marco del proyecto “Evaluación de miRNAs circulantes de *Taenia solium* en suero de cerdos para determinar neurocisticercosis activa” (SIDISI 64211), el cual se encuentra financiado por el PROGRAMA NACIONAL DE INNOVACIÓN PARA LA COMPETITIVIDAD Y PRODUCTIVIDAD (INNÓVATE PERÚ, CONVENIO N° 190-PNICP-PIAP-2015).

RESUMEN

La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad neurológica causada por la infección del cerebro con el estadio larval de *Taenia solium*. Esta enfermedad es endémica de países en vías de desarrollo y en el Perú, en algunas zonas endémicas, el 40% de los casos de epilepsia adquirida están asociados a NCC. Los síntomas dependen del número de quistes, su ubicación, y la respuesta inmune asociada, la cual es modulada por el parásito por mecanismos poco conocidos. En la última década se está investigando cómo los miRNAs de parásitos afectarían las funciones celulares de sus hospederos. Los miRNAs son moléculas de RNA de cadena simple no codante, y de aproximadamente 22 nt. Son un mecanismo muy importante de regulación de expresión genética post-transcripcional. Además, debido a que poseen mayor resistencia a las nucleasas que los mRNAs, los miRNAs circulantes son un interesante blanco para diagnóstico y tratamiento que están siendo evaluados en otras enfermedades, incluyendo infecciones por otros helmintos. En esta investigación, se buscaron miRNAs expresados por *T. solium*, utilizando una estrategia de búsqueda por similitud de secuencias, realizando una comparación BLAST entre el genoma de *T. solium* y pre-miRNAs previamente reportados en el repositorio de acceso abierto miRBAs; y un análisis estructural, usando la herramienta RNAfold para determinar la estructura secundaria más probable de las secuencias alineadas en el BLAST, y su valor de energía libre mínima (MFE). Se encontraron 39 candidatos a pre-miRNAs en el genoma de *T. solium*, homólogos a pre-miRNAs previamente reportados en otras especies. Además, se trabajó con un colaborador del Laboratorio de Bioinformática de la Universidad Adam Mickiewicz (Poznań, Polonia), quien utilizó secuencias expresadas de *T. solium* para aplicarles un algoritmo con el que su laboratorio ensambló el repositorio de miRNAs MiRNEST. Así se obtuvieron seis candidatos a precursor de miRNA en *T. solium*. Se predijeron sus posibles genes blancos a través de la herramienta RNAhybrid, y se buscó detectar tres de estas secuencias predichas en muestras de distintos estadios del parásito a través de RT-qPCR, de las cuales se encontraron dos, aunque al detectarse también en otros helmintos no resultan exclusivas de *T. solium*. La detección y caracterización de miRNAs de *T. solium* en tejidos y suero humanos es un paso inicial importante para explorar el papel de estas moléculas en la interacción hospedero-parásito en NCC, así como sus implicancias en la patología de la infección a nivel molecular y su potencial en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de NCC.

PALABRAS CLAVE: Neurocisticercosis, microRNA, *Taenia solium*.

ABSTRACT

Neurocysticercosis (NCC) is a neurological disease caused by the infection in the brain with larvae of *Taenia solium*. This disease is endemic in developing countries, and in Peru there are regions where 40% of late onset acquired epilepsy are associated with NCC. Clinical manifestations depend on the number of cysts, their location within the brain, and the associated immune response, which is modulated by the parasite through mechanisms that are not very well understood. In the last decade there has been research on how miRNAs from parasites could affect the cellular functions of their hosts. MiRNAs are non-coding ssRNA molecules, about 22 nt long. They are a very important mechanism for post-transcriptional regulation of genetic expression. Additionally, since they have a higher resistance to nucleases than mRNAs, circulating miRNAs are an interesting target for diagnosis and treatment, which are being evaluated in other diseases, including infections by other helminths. In this work, miRNAs expressed by *T. solium* were sought using an approach based on sequence similarity search, performing a BLAST search on the *T. solium* genome of pre-miRNAs previously reported in the open access database miRBase; and a structural analysis, using the RNAfold tool to determine the most probable secondary structure of the sequences found through BLAST, and their minimal free energy (MFE) value. 39 pre-miRNA candidates were found in the *T. solium* genome, homologous to pre-miRNAs previously found in other species. Additionally, we worked with a collaborator from the Laboratory of Bioinformatics of the Adam Mickiewicz University (Poznań, Polonia), who used on *T. solium* expressed sequences an algorithm created by his group to construct a new miRNA database, MiRNEST. Six new *T. solium* miRNA precursor candidates were determined. Their possible gene targets were predicted through the RNAhybrid tool, and we sought to detect three of the six newly predicted sequences in samples of different stages of the parasite life cycle using RT-qPCR. Two of these were detected, although their detection in other helminths showed they were not exclusive of *T. solium*. Further detection and characterization of *T. solium* miRNAs in tissue and blood serum of the human host is an important first step to explore the role of these molecules in the host-parasite interaction in NCC, their part in the infection pathology at a molecular level and their potential as diagnostic or treatment monitor tools.

KEYWORDS: Neurocysticercosis, microRNA, *Taenia solium*

ÍNDICE

1.	Introducción	1
1.1.	Neurocisticercosis	2
1.1.1.	<i>Taenia solium</i>	2
1.1.2.	Descripción de la enfermedad	2
1.1.3.	Respuesta del hospedero	3
1.2.	microRNAs	3
1.1.1.	Biosíntesis y función	3
1.1.2.	Importancia	4
1.3.	Estrategia de estudio	5
2.	Hipótesis	6
3.	Objetivos	7
3.2.	Objetivo general	7
3.3.	Objetivos específicos	7
4.	Materiales y métodos	7
4.1.	Predicción de candidatos a pre-miRNAs de <i>Taenia solium</i>	7
4.2.	Predicción de genes blanco	9
4.3.	Diseño de cebadores y sondas para detección por RT-qPCR	9
4.4.	Muestras empleadas	11
4.5.	Extracción de RNAs pequeños	11
4.6.	Reacción de transcripción reversa	12
4.7.	Detección y cuantificación de miRNAs por RT-qPCR	12
5.	Resultados	13
5.1.	Predicción por similitud de secuencia y análisis estructural	13
5.2.	Análisis informático de las secuencias predichas en la UMAP	14
5.3.	Detección de miRNAs por RT-qPCR	20
6.	Discusión	22
7.	Conclusiones	27
8.	Recomendaciones	27
9.	Referencias Bibliográficas	28
10.	Anexos	33

TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de secuencias en el genoma de <i>T. solium</i> candidatas a miRNA	14
Tabla 2. Secuencias de candidatos a pre-miRNAs nuevos de <i>T. solium</i> .	17
Tabla 3. BLAST entre los candidatos a nuevos miRNAs de <i>Taenia solium</i> y la colección de nucleótidos del NCBI.	18

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de trabajo.	8
Figura 2. Reacción RT-qPCR de dos pasos para la detección de miRNAs.	10
Figura 3. Estructura secundaria de las secuencias pre-miRNAs.	19
Figura 4. Predicción de genes blanco en el genoma porcino.	20
Figura 5. Número de copias de las tres primeras secuencias nuevas de miRNAs de <i>T. solium</i> .	21

GLOSARIO

Ago2	:	Argonaute 2
BLAST	:	Basic Local Alignment Search Tool
Ct	:	Ciclo umbral
<i>E-value</i>	:	Expect value
EST	:	Marcador de secuencia expresado
FLAG	:	<i>Tag</i> proteico de patrón DYKDDDDK
HEK	:	Línea celular de riñón de embrión humano
MGB	:	Minor-groove binder
MFE	:	Energía libre mínima
NCC	:	Neurocisticercosis
RISC	:	Complejo silenciador inducido por RNA
Primer SL	:	Cebador horquilla para la reacción RT
UMAP	:	Universidad Adam Mickiewicz (Poznań, Polonia)
UTR	:	Región no traducida

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace decenas de miles de años, la evolución humana y las infecciones parasitarias han ido de la mano. A lo largo de su historia, los seres humanos han sido hospederos de más de 300 especies de helmintos y 70 especies de protistas, de las cuales, 90 son especies relativamente comunes actualmente, y una parte de estas causan algunas de las enfermedades más importantes del mundo (1).

Dentro de los helmintos parásitos, existen dos filos principales: los nematodos, también conocidos como gusanos redondos; y los platelmintos, o gusanos planos, los cuales incluyen a los tremátodos, y a los céstodes (2). Uno de los grupos más importantes entre los cestodos son los taénidos, descritos en el siglo XVII por Edward Tyson, parásitos intestinales que pueden llegar a medir varios metros de largo (1).

Este trabajo se centrará en el taénido *Taenia solium*, el cual, además de infectar en su estadio adulto al intestino delgado humano, puede causar una enfermedad llamada neurocisticercosis (NCC). NCC es la infección del sistema nervioso central por una o más larvas de *T. solium* (3). Esta infección es la causa principal de epilepsia adquirida en adultos en regiones endémicas, como es el Perú (4). La infección cerebral con las larvas es generalmente asintomática al inicio, y debido a esto, se postula que el parásito mantiene de manera activa un ambiente inmunomodulador (5). En la última década se viene estudiando cómo microRNAs (miRNAs, moléculas que modulan la expresión genética a nivel post-transcripcional) son liberados por parásitos y pueden regular funciones celulares en sus hospederos (6,7).

En esta sección introductoria se describen la biología y ciclo de vida del parásito, así como la NCC y su importancia como problema en la salud pública nacional. Luego, se describe al grupo de moléculas conocido como miRNAs, su biogénesis, su mecanismo de regulación de traducción, y su papel en la interacción molecular hospedero-parásito. Finalmente se comenta la estrategia de trabajo utilizada para predecir y estudiar miRNAs de *T. solium*, los cuales no se han identificado ni caracterizado a la fecha, y podrían ser herramientas sumamente valiosas para el diagnóstico, tratamiento y manejo de la enfermedad, así como para explorar la biología de *T. solium* y la patología de la NCC.

1.1. Neurocisticercosis

1.1.1. *Taenia solium*

Taenia solium es un organismo perteneciente a la clase Eucestoda, familia Taeniidae, la cual comprende a platelmintos parásitos intestinales de interés en la medicina humana y veterinaria. Es un parásito de ciclo de vida complejo; el hospedero final de *T. solium* es el ser humano, y el hospedero secundario es el cerdo (*Sus scrofa*) (3).

El parásito adulto de *T. solium* está compuesto por el escólex, cuello, y por el estróbilo. El escólex presenta 4 ventosas y una doble corona de ganchos, los cuales usa para anclarse a la pared del intestino. El estróbilo mide entre 2 y 4 metros y está compuesto de segmentos llamados proglótidos (8). *T. solium* es un organismo hermafrodita, y dentro de cada proglótido ocurren autofecundaciones independientes, las cuales dan lugar a decenas de miles de huevos microscópicos, con embriones llamados oncósferas. Los proglótidos grávidos se desprenden del extremo distal en grupos de dos a cinco por un proceso conocido como apólisis, y son excretados con las heces (3).

En zonas rurales, o donde no se cuenta con sistemas eficientes de desagüe, los cerdos criados para el consumo humano pueden entrar en contacto con heces humanas infectadas (4). El hospedero intermedio de *T. solium* es el cerdo, el cual ingiere los huevos (9). Las oncósferas se liberan en el intestino del animal y atraviesan la pared intestinal hacia el torrente sanguíneo y vasos linfáticos, a través de los cuales migran hacia órganos como corazón, riñones y cerebro. Al anclarse en los músculos u órganos del hospedero, las oncósferas se desarrollan a un estadio larval, llamado metacéstode, cisticerco o quiste. El hospedero humano se infecta al comer carne de cerdo mal cocida, con cisticercos. Estos llegan al intestino humano donde se anclarán con el escólex, se desarrollará la *Taenia* adulta y el ciclo se repetirá (3).

1.1.2. Descripción de la enfermedad

Al igual que el cerdo, una persona puede ingerir oncósferas por contaminación fecal-oral, las cuales también se distribuyen a todo el cuerpo a través del sistema circulatorio. De igual modo, estas pueden llegar y anclarse en músculos y diversos órganos, incluido el cerebro. La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad neurológica causada por la infección del cerebro humano con uno o más quistes de *T. solium* (3). Los quistes pueden permanecer varios años en el cerebro, protegidos por la barrera

hematoencefálica y manteniendo activamente un ambiente inmunosupresor. Después de un periodo indeterminado de tiempo, o por tratamiento con drogas antihelmínticas, el parásito degenera, causando inflamación mediada por el sistema inmune, y aparecen los síntomas característicos de la enfermedad (10).

Los síntomas de la NCC se presentan en su mayoría como episodios epilépticos y aumento de la presión intracraneal. Su gravedad depende de varios factores, como número, localización y estado de los quistes, así como de la respuesta inflamatoria provocada cuando el parásito degenera (5).

La NCC es endémica de regiones en desarrollo, como América Latina y el sudeste de Asia, donde es la causante principal de ataques epilépticos adquiridos, y donde se estima que causa al menos 50 mil muertes anuales (4).

1.1.3. Respuesta del hospedero

La respuesta a *T. solium* en neurocisticercosis es compleja, con componentes proinflamatorios y regulatorios que se detectan en el tejido cerebral cercano a los quistes (11–13). Los mecanismos y efectores mediante los cuales el parásito regula la respuesta inmune son poco conocidos; se ha sugerido que el parásito secreta un “factor metacéstode”, de naturaleza RNA, el cual puede regular la respuesta inmune del hospedero, suprimiendo la proliferación de linfocitos (14). También se ha reportado la secreción de una cisteín proteasa que disminuye la cantidad de linfocitos CD4+ (13,15).

Por otro lado, se ha observado que la exposición de quistes de *T. solium* viables a linfocitos T CD3+ promueve su apoptosis de manera local (16); y además, se observó que un factor proteico aislado de estos quistes, estimula proliferación de linfocitos T y producción de IFN- γ (17). Aunque todas estas observaciones comprueban la actividad moduladora del quiste del parásito sobre el sistema inmune, aún no hay estudios concluyentes que hayan logrado identificar los mecanismos generales de control de la respuesta inmune por *T. solium*.

1.2. microRNAs

1.2.1. Biosíntesis y función

Descubiertos en el año 2001 en *Caenorhabditis elegans* (18), los microRNAs (miRNAs) son moléculas de RNA de hebra simple (ssRNAs), endógenos, de alrededor de 18-22 nt. Cumplen la función biológica de regulación post-transcripcional de la expresión

genética (19). Las secuencias en el genoma que codifican miRNAs se encuentran generalmente en regiones intrónicas de secuencias codantes y no codantes, y alrededor del 10% se encuentran en exones de transcritos largos no codantes (20); sin embargo, también se han reportado miRNAs en regiones exónicas de transcritos codantes (21).

Los miRNAs son transcritos por la RNA polimerasa II, lo que da lugar a un transcrito primario de miRNA (pri-miRNA) de alrededor de 1 kb. El pri-miRNA contiene una estructura secundaria de horquilla de aproximadamente 33-35 bp, en donde se encuentra la secuencia del miRNA maduro. En el pri-miRNA puede existir más de una horquilla con su respectivo miRNA, en clúster (22). Aun en el núcleo, estas estructuras secundarias tipo horquilla son luego cortadas por la RNasa III Droscha, la cual libera al precursor de miRNA (pre-miRNA), de alrededor de 60-100 nt. Sin embargo, también se ha observado que pre-miRNA pueden ser liberados durante el corte y empalme (19). Adicionalmente, se ha observado que se requiere de una región “tallo” dsRNA en la estructura horquilla de al menos 16 bp, y una cola ssRNA de 2 nt en el extremo 3' para su exportación hacia el citoplasma, donde continuará con su procesamiento (23). Otra característica importante de los pre-miRNAs, además de su estructura secundaria, es que la energía libre mínima (MFE) del plegamiento de esta es menor a -18 kcal/mol, lo que indica una alta estabilidad termodinámica de la estructura (24).

El pre-miRNA es exportado del núcleo por el complejo Exp5 – RanGTP. En el citoplasma, el pre-miRNA es procesado por la RNasa III Dicer. En humanos, Dicer reconoce la cola 3' y el extremo 5' fosforilado del pre-miRNA, y corta al RNA a una distancia de 22-25 bp de estos extremos. El dúplex de RNA generado luego se asocia a una familia de proteínas conocidas como Argonaute (AGO), para formar el precursor del complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC). La asociación del dúplex con las proteínas AGO lleva a que se seleccione una de las hebras, generalmente se escoge la hebra con el extremo 5' más termodinámicamente inestable. La hebra no seleccionada se libera y es degradada por nucleasas endógenas, mientras que la hebra seleccionada pasa a formar parte del complejo RISC maduro (22).

En el silenciamiento por RISC, el miRNA sirve como guía para el apareamiento de bases con el mRNA blanco, para cumplir con su función de represión traduccional. La serie de nucleótidos en la posición 2-8 desde el extremo 5' del miRNA es conocida como la “región semilla”, la cual determina el mRNA blanco apareándose con la región

no traducida del extremo 3' (3'UTR) (25). Las proteínas AGO sirven como efectoras, reclutando factores de represión traduccional, y de desadenilación y degradación de mRNA (22).

1.2.2. Importancia

Los miRNAs tienen un papel fundamental en el desarrollo de los eucariontes a través de la regulación de la expresión génica; se estima que más del 60% de los genes humanos tienen sitios conservados para su regulación mediante miRNAs (22). Se ha reportado además que estas moléculas tienen un papel importante en el balance en la respuesta pro inflamatoria (26,27). Por otro lado, debido a la posibilidad de detectar miRNA en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo y cerebro, hay intensa investigación sobre esas moléculas como marcadores y blancos terapéuticos de varias formas de cáncer, y enfermedades neurodegenerativas y cardíacas (28–31). Los miRNA, debido a su asociación con proteínas o a partículas lipoproteicas, son altamente resistentes a actividad de RNasas, en comparación con los mRNA (32). Además, se ha comprobado la secreción hacia el interior de exosomas (33), lo cual apunta a su papel como moduladores fuera de las células que los producen.

En la presente década se ha investigado la posibilidad de utilizar la detección de miRNA de helmintos y de otros parásitos en suero del hospedero para su diagnóstico (34,35), y más aún, se ha comenzado a definir cómo los miRNA de parásitos afectan las funciones celulares de sus hospederos, entre ellas, la inmunidad (6,7). Aunque la investigación en varios helmintos, incluyendo céstodos como *Echinococcus* (36), se ha incrementado notablemente en los últimos dos o tres años, como lo muestra una revisión de abril 2017 (37), no hay prácticamente reportes de microRNAs en un parásito de tanta importancia como *T. solium* (la revisión mencionada no nombra ninguno). El conocer los miRNA secretados por los quistes de *T. solium*, y luego sus blancos, contribuirá a entender mejor la base molecular del proceso patológico de NCC, además de permitir la identificación de candidatos para diagnóstico y seguimiento del tratamiento de la enfermedad.

1.3. Estrategia de estudio

En este trabajo se predijeron posibles secuencias de pre-miRNAs de *T. solium*. Debido a que la NCC es un tema de interés en la salud pública nacional, se buscó dar prioridad a secuencias candidatas que tuvieran potencial para diagnóstico. Al realizar predicciones

de nuevos miRNAs, por lo general se inicia a partir de datos de secuenciamiento de RNAs pequeños. Sin embargo, al no contar con este material, ni existir reportes en la literatura, se optó por iniciar con una predicción de miRNAs a través de una búsqueda por similitud de secuencias. Con esta estrategia, a partir del genoma de *T. solium*, se realizó un alineamiento con pre-miRNAs ya reportados en otras especies, disponibles en la base de datos de miRNAs miRBase (38) y se buscaron candidatos a pre-miRNAs en *T. solium*. Estos candidatos, entonces, son necesariamente homólogos a pre-miRNAs descritos en otras especies. Además de realizar la búsqueda por secuencias, se predijo la estructura secundaria más probable para comprobar que estos candidatos a pre-miRNAs cumplan con conformar una estructura secundaria horquilla, y que la MFE de estas estructuras fuera menor a -18 kcal/mol.

Al mismo tiempo nos pusimos en contacto con el Laboratorio de Bioinformática de la Universidad Adam Mickiewicz en Poznań, Polonia (UAMP), donde desarrollaron un algoritmo para la predicción de nuevos miRNAs, el cual utilizaron para construir la base de datos MiRNEST (39). Ellos trabajaron a partir de ESTs de *T. solium* y distintas bases de datos de miRNAs, con lo que realizaron una predicción de miRNAs de *T. solium* en paralelo. De este modo se pudo validar los resultados obtenidos, y además se predijeron seis “nuevas” secuencias candidatas a pre-miRNAs del parásito; las llamamos “nuevas” porque dada la estrategia usada para identificarlas, halladas a partir de ESTs, no son homólogas a miRNAs previamente reportados.

Debido a que las seis nuevas secuencias candidatas a pre-miRNAs de *T. solium* determinadas en la UAMP no son homólogas a otros pre-miRNAs reportados, se propuso que tendrían una alta especificidad para el parásito y que tendrían un buen potencial como herramienta diagnóstica. Se evaluó su especificidad, estructura secundaria y valor de MFE de esta estructura, y posibles genes blanco. Finalmente, se realizó una prueba de detección por RT-qPCR de tres de estos seis candidatos en muestras de *T. solium* y otros platelmintos.

2. HIPÓTESIS

El helminto parásito *Taenia solium* produce microRNAs con potencial para diagnóstico, cuyas secuencias pueden ser predichas a través de métodos bioinformáticos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Identificar en el genoma de *Taenia solium* secuencias candidatas a precursores de microRNAs con potencial para diagnóstico.

3.2. Objetivos específicos

- Predecir *in silico* miRNAs producidos por *Taenia solium* a través de una búsqueda bioinformática por similitud utilizando BLAST, y un análisis estructural a través de RNAfold.
- Realizar la caracterización, de estructura y de los posibles blancos, de secuencias candidatas a miRNAs obtenidas utilizando EST de *T. solium*.
- Detectar y cuantificar de manera absoluta la concentración de los “nuevos” candidatos a miRNAs en diferentes estadios de *T. solium*, y en otros helmintos.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Predicción de candidatos a pre-miRNAs de *Taenia solium*.

Se realizó una predicción por similitud de secuencia, y un análisis de la estructura secundaria más probable a potenciales precursores de miRNAs en el genoma de *T. solium*; el esquema de trabajo se presenta en la Figura 1. Se descargó la base de secuencias de pre-miRNA disponible en miRBase v21(38), la cual contiene 28,645 secuencias en total, con el fin de utilizar estas secuencias como punto de inicio de una búsqueda de secuencias similares en el genoma de *T. solium*. Se utilizó el paquete BLAST+ (ncbi-blast+) disponible para Ubuntu (<http://packages.ubuntu.com/precise/ncbi-blast+>) (40–42) para alinear esta lista de secuencias con el genoma de *T. solium* (36), utilizando como punto de corte un *E-value* (medida de la significancia del alineamiento, mientras más pequeño, más significativo) de 0.0001, expresado como $1E^{-4}$. Se consideraron solo los alineamientos correspondientes a pre-miRNA de animales, y se eliminaron las redundancias. Para longitudes de alineamiento menores a 80 nt, se tomaron los nucleótidos colindantes a la secuencia alineada hasta llegar a esta longitud, el mismo número en cada extremo, con el fin de poder observar mejor su estructura secundaria. Luego se utilizó la herramienta web RNAfold (<http://rna.tbi.univie.ac.at/cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi>) (43) para

determinar si el candidato poseía una estructura secundaria tipo horquilla con un valor de MFE de plegamiento inferior a -18 kcal/mol (24). Entre los candidatos, las secuencias que cumplieron con estas dos características fueron consideradas pre-miRNAs predichos.

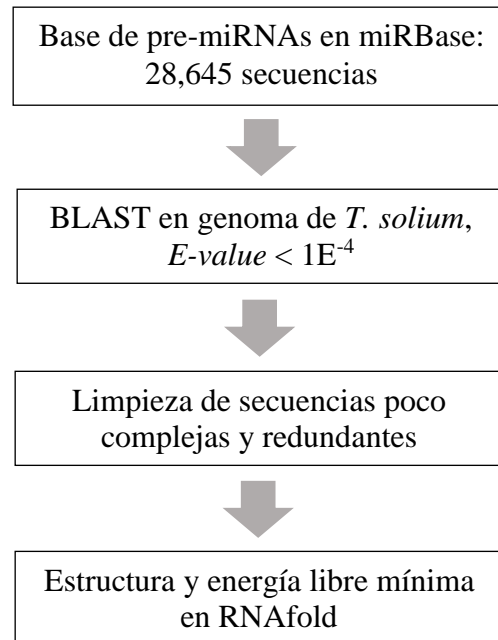


Figura 1. Esquema de trabajo para la búsqueda por similitud de secuencias y estructura secundaria de candidatos a pre-miRNAs en el genoma de *T. solium*, utilizando la base de datos de pre-miRNA de miRBase v21. Las 28645 secuencias iniciales corresponden a todas las secuencias disponibles a octubre del 2016.

En paralelo, se estableció una comunicación con Michał Szcześniak, Ph. D., del Laboratorio de Bioinformática de la Universidad Adam Mickiewicz en Poznań, Polonia (UAMP), quien desarrolló un algoritmo de predicción de miRNAs, el cual fue utilizado para construir la base de datos MiRNEST 2.0 (39). El Dr. Szcześniak aplicó este algoritmo sobre datos de maracadores de secuencias expresadas (ESTs) de *Taenia solium*, cuyo origen no reveló (presumiblemente por cumplir acuerdos previos de confidencialidad). Adicionalmente comparó sus resultados con miRBase, y dos bases de datos de publicaciones de identificación de miRNAs: de *T. multiceps* (44) y de *Echinococcus granulosus* (45). Debido a interés por su potencial para diagnóstico, se decidió continuar trabajando con las secuencias predichas que no presentan ningún homólogo reportado. La especificidad de estas secuencias predichas como miRNAs por el Dr. Szcześniak se determinó mediante un análisis BLAST contra la base de datos de nucleótidos completa del National Center for Biotechnology Information (NCBI)

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>) (46). También se observó su estructura secundaria más probable y MFE en RNAfold.

Se utilizó el código convencional para nombrar a los pre-miRNA, el cual consta de tres partes separadas por guiones: empieza con una combinación de tres letras en minúscula, que corresponden a la primera letra del género y primeras dos letras de la especie que lo expresa, seguido por “mir” (para las secuencias maduras es “miR”), y finalmente el número de miRNA descubierto en esa especie, o si es homólogo de otro miRNA descubierto en otras especies, el número de ese miRNA (47).

4.2. Predicción de genes blanco

Para conocer sobre qué genes del hospedero podrían actuar las secuencias predichas como miRNAs en la UAMP, se predijeron los posibles genes blanco utilizando el software RNAhybrid (<https://bibiserv2.cebitec.uni-bielefeld.de/rnahybrid>) (48,49), el cual utiliza un algoritmo de predicción de sitios de hibridización de miRNAs en una molécula de mRNA. Como base de mRNAs blanco se utilizó el 3'UTRnoma de cerdo (*Sus scrofa*), obtenido de la colección UTRef, disponible en UTRdb (<http://utrdb.ba.itb.cnr.it/>) (50), la cual cuenta con 5,006 secuencias. Se asumió una distribución de dinucleótidos de humano (51), parámetro incluido en el programa, y organismo más cercano a cerdo entre los disponibles. Debido a la gran cantidad de secuencias con las que se trabajó, se utilizó un punto de corte de $p < 0.005$, entendido como la probabilidad a que se trate de un falso positivo.

Los genes blanco fueron clasificados tentativamente en cinco grupos, de acuerdo a las rutas en las que participan: i) comportamiento de alimentación, energía, y metabolismo de lípidos; ii) inmunidad; iii) citoesqueleto, matriz extracelular, y adhesión celular; iv) desarrollo, ciclo celular, y apoptosis; v) otros / no definido. Este último grupo también abarca los genes cuyas proteínas no han sido descritas y pseudogenes. La descripción del gen, y la función de su proteína, fueron obtenidas de UniProt (<http://www.uniprot.org>) (52) y de Entrez Gene, del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) (53).

4.3. Diseño de cebadores y sondas para detección por RT-qPCR

El tamaño de los miRNA maduros es demasiado pequeño para detectarlos con PCR de transcripción reversa (RT) convencional, por lo tanto se utiliza un cebador conocido

como cebador horquilla (primer SL) (Figura 2, A). El primer SL forma una estructura secundaria tipo horquilla, y solo es complementario al miRNA maduro en los primeros seis nucleótidos de su extremo 3' (54).

Para la reacción de RT se diseñó un primer SL utilizando 44 nt de una secuencia consenso 5'-GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TCC GCA CTG GAT ACG AC-3' (55) y el complemento de los primeros seis nucleótidos del extremo 3' del miRNA maduro, para cada una de las secuencias a detectar (Carmelle Norrice-Tra, MD, Ph. D., National Institutes of Health).

Para las pruebas de PCR cuantitativas o en tiempo real (qPCR) se utilizó un cebador antisentido universal para todos los miRNAs evaluados, complementario a la secuencia consenso del SL, 5'-CCA GTG CAG GGT CCG AGG TA-3'. El cebador sentido fue específico para cada miRNA, se construyó utilizando los primeros 12-17 nt del extremo 5' del miRNA maduro, y se le adicionaron 3-7 nt para obtener una temperatura de fusión (T_m) final de alrededor de 60°C. Se utilizó una sonda reportera TaqMan, marcada con el fluoróforo 6-carboxyfluoresceína (FAM) en el extremo 5', y con un inhibidor no fluorescente (NFQ) y un compuesto de unión al surco menor (MGB) en el extremo 3'. El MGB incrementa el T_m de la sonda, y aumenta la sensibilidad del qPCR (56). La sonda reportera utilizada es de secuencia complementaria al sitio de unión del primer SL y de la secuencia del miRNA maduro (Figura 2, B).

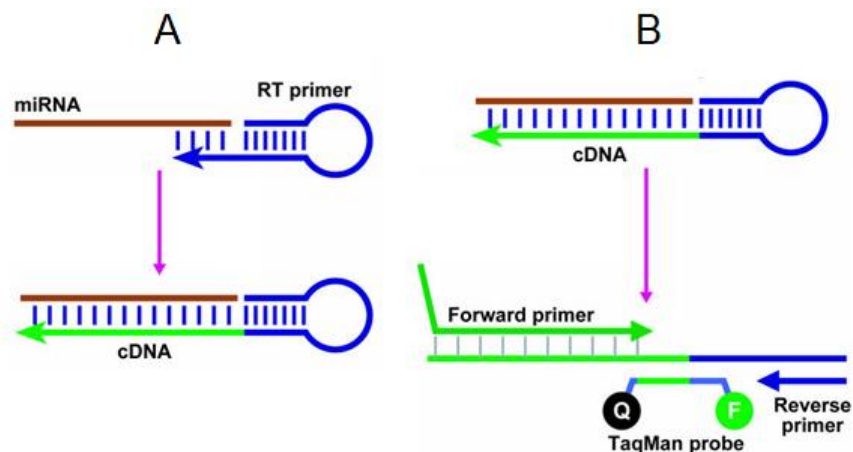


Figura 2. Reacción RT-qPCR de dos pasos para la detección de miRNAs. A: En el paso RT, el primer SL se hibridiza con el miRNA, y el cDNA resultante de la transcripción inversa es la fusión de estas dos secuencias. B: Luego, la fusión primer SL – miRNA será detectada y cuantificada en el paso qPCR, utilizando la sonda reportera TaqMan. Adaptado de Chen *et al.*, 2005 (57).

4.4. Muestras empleadas

Debido a que la detección por RT-qPCR para este trabajo se trata de una prueba de concepto, con el limitante de que los cebadores y sondas se deben utilizar en estudios posteriores más amplios, se utilizó una muestra de quiste, una de proglótido, y una de sobrenadante de cultivo de quiste de *T. solium*. El quiste se tomó de una colección de material congelado proveniente de un cerdo naturalmente infectado capturado en una zona endémica (Huancayo) para otro proyecto (Efecto de tratamientos con un antihelmíntico y antiinflamatorios sobre la permeabilidad vascular en cerebro de cerdos naturalmente infectados con *Taenia solium*, SIDISI 62392). El cerdo fue diagnosticado por un examen de lengua positivo (58), y fue tratado como se ha descrito en Mahanty *et al.*, 2015 (11). La muestra de sobrenadante utilizada fue medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI), donde se cultivaron 250 quistes, obtenidos de la misma colección, por 72 horas. La muestra de proglótido se obtuvo como donación de la Dra. Manuela Verástegui (Laboratorios de Investigación y Desarrollo, UPCH). Como controles de especificidad (otros helmintos), se utilizaron una planaria (probablemente del género *Dugesia*) la cual se obtuvo de Pantanos de Villa, y se mantuvo viva en el laboratorio; una muestra de *Echinococcus* (*Ecchinococcus sp.*) y una de fasciola (*Fasciola hepatica*), donadas por Saúl Santiváñez MD, Ph. D., MPH (Centro de Salud Global, UPCH); y una muestra adicional de fasciola, donada por Patricia Herrera, PhD., de la Unidad de Biotecnología Molecular y Señalización Celular (Facultad de Ciencias y Filosofía, UPCH).

4.5. Extracción de RNAs pequeños

Se utilizó el kit MagMAX *mirVana* Total RNA Isolation (Thermo Fisher Scientific), siguiendo el protocolo de manufactura optimizado para la extracción de RNAs pequeños. Brevemente, a una placa de 96 pocillos se le agregaron 100 μ L de muestra, ya fuera tejido homogenizado o sobrenadante de cultivo, y 10 μ L de cloroformo, y se puso en agitación por 5 minutos. Se agregaron 100 μ L de isopropanol y RNA *Binding Beads* (cuentas) del kit, y se repitió la agitación durante 5 minutos. Las cuentas se lavaron con las soluciones de lavado del kit, y se les añadieron 50 μ L de la solución Total TURBO DNase (20 U/ μ L). Luego de 15 minutos de agitación, se agregaron 50 μ L de *Rebinding Buffer* y 100 μ L de isopropanol, para después volver a lavar las cuentas. Para la elución del RNA se agregaron 50 μ L de *Elution Buffer* precalentado a 65° C, el

cual se colecta, y las cuentas fueron descartadas. Las muestras resultantes se almacenaron a -80°C . La concentración y pureza del RNA extraído se evaluó mediante NanoDrop 2000c (Thermo Fisher Scientific). Se hicieron dos extracciones de cada muestra.

4.6. Reacción de transcripción reversa

Se realizó una reacción RT de un ciclo, con el fin de fusionar el primer SL con el miRNA maduro (Figura 2, A). Se empleó el kit TaqMan MicroRNA Reverse Transcription (Applied Biosystems). Para cada 15 μL de reacción se prepararon 7 μL de *master mix*, compuesto de 0.15 μL de dNTPs (con dTTPs, concentración final: 100 mM), 1 μL de MultiScribe Reverse Transcriptase 50 U/ μL , 1.5 μL de Reverse Transcriptase Buffer 10X, y 4.35 μL de agua libre de nucleasas. Al *master mix* se agregaron 3 μL de primer SL 5X y 10 ng de la muestra de RNA, como indicado en el kit. Se empleó un termociclador MJ PTC-100 programado con las siguientes condiciones: 30 minutos a 16°C , 30 minutos de hibridización a 42°C , 5 minutos de extensión a 85°C , y al final 4°C antes de usar o almacenar las muestras.

4.7. Detección y cuantificación por qPCR

Se utilizó el kit LightCycler 480 Probes Master (Roche). La reacción de 20 μL consistió en 10 μL de *master mix* 2X, sonda reportera TaqMan 0.5 μM , cebador sentido 0.5 μM , cebador Universal (antisentido) 0.5 μM , 1.33 μL de cDNA generado del dúplex primer SL – miRNA, y 5.67 μL de agua libre de nucleasas. Se utilizó un ciclador PikoReal (Thermo Fisher Scientific) con las siguientes condiciones: 50°C por 2 minutos y 95°C por 10 minutos para la activación de la enzima y denaturación del dúplex, luego 40 ciclos de las siguientes dos fases: denaturación a 95°C por 15 segundos e hibridización/extensión a 60°C por 1 minuto. Las lecturas se obtuvieron en valores de Ct (Figura 2, B).

Se determinó de manera absoluta la concentración de miRNA a través de una curva estándar para cada secuencia evaluada (Aymé Yupari Aguirre, tesis de Licenciatura en Biología 2017, Facultad de Ciencias y Filosofía, UPCH). Brevemente, se mandó a sintetizar el miRNA maduro de cada secuencia (Integrated DNA Technologies) con concentración conocida, a la que se le realizó un RT, y a partir de la cual se puede calcular el número de copias. Se realizó una curva estándar utilizando diluciones de 10^4 , 10^5 , 10^6 y 10^7 copias de fusión SL primer – miRNA. Se realizó qPCR con cada uno de

estos puntos, para cada secuencia, y la curva se armó graficando el valor Ct versus el logaritmo del número de copias (59,60). El número de copias de los miRNAs en las muestras se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{\#copias/\mu L}{1.33} = 10^{\frac{Ct-b}{a}}$$

Donde a y b son la pendiente y punto de corte en el eje Y de la recta de la regresión lineal, respectivamente, y Ct es el ciclo umbral de la reacción qPCR. Se dividió entre 1.33 para llevar las unidades a número de copias por microlitro.

5. RESULTADOS

5.1. Predicción por similitud de secuencia y análisis estructural

Usando BLAST se alineó el genoma de *Taenia solium* (36) con la base de secuencias de pre-miRNA disponible en la web de miRBase v21 (38), y se usó un punto de corte un E -value igual a $1E^{-4}$. La elección de este valor resultó problemática, debido a que no existe una regla estricta o fórmula que determine este valor. Fue elegido en base a la longitud de alineamiento; por encima de este valor, las longitudes de alineamiento estaban alrededor y por debajo de 30, lo que podría deberse a alineamientos no buenos.

Se obtuvieron 397 hits, entre los cuales se encuentran pre-miRNAs correspondientes a 69 especies diferentes. Se decidió no incluir pre-miRNA de plantas, por su distancia filogenética, y debido a que todos los empates con pre-miRNA de plantas fueron en regiones de baja complejidad (repeticiones de dinucleótidos). Luego de filtrar redundancias y empates en secuencias poco complejas, se obtuvo un total de 124 candidatos a pre-miRNAs (Anexo 1).

Se utilizó la herramienta web RNAfold para predecir la estructura secundaria de estas secuencias, basándose en su MFE de plegamiento, utilizando los parámetros de Turner para la predicción de estructuras secundarias de RNA (61). Las secuencias que tienen una estructura secundaria de horquilla, y una MFE menor a -18 kcal/mol se consideraron predicciones de pre-miRNAs (24,62). De las 124 secuencias, 39 cumplieron con estas condiciones, y 21 de estas son secuencias reportadas previamente en *Echinococcus*, otro género miembro de la familia Taeniidae (egr/emu-mir) (Tabla 1).

5.2. Análisis informático de las secuencias predichas en la UAMP

En cuanto al trabajo realizado en la UAMP, se determinaron 26 candidatos a pre-miRNAs de *T. solium* homólogos a secuencias almacenadas en miRBase, de los cuales 25 coinciden con los resultados obtenidos por el método presentado aquí, representando el 64.1% de las secuencias candidatas (Tabla 1). En este análisis no se determinaron homólogos a secuencias de primates, roedores o cerdo.

Tabla 1. Lista de secuencias en el genoma de *T. solium* candidatas a miRNA. Se incluyen las secuencias de pre-miRNA con las que se hizo el alineamiento en BLAST, y el valor de MFE de plegamiento de su estructura secundaria. La región sombreada corresponde a la secuencia madura. El asterisco (*) indica que la secuencia coincide con el análisis en la UAMP.

Nº	Secuencia	Empates	MFE (kcal/mol)
1*	CTCAGTTTTTGTGCCGGTCTTATCGGGTATATCATGCTGCCAT TTCATGCTGCCTGGTAAGAGCTGTGACAAAAATTGA	egr-mir-745	-36.6
		emu-mir-745	
2*	TTGATTCCTGAAGACACGAGCTTGGGGATCCGCACGGTGGG ACGTACGCTAGGCACTCAAACCTCGGGTCTACAGGGTGT	egr-mir-10	-25.8
		emu-mir-10	
3	AAATAGGAACTCCACTGCTGGCCTACACCACAGCCACAGCAA CACCAGATCCAAGCTGTGTCTGCGACCTACACCACAGC	ssc-mir-4331	-31.2
4	GAGTGCAGTGGCGGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCC TGGGTTTCATGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGT	hsa-mir-1273f	-21.9
		hsa-mir-4459	
		hsa-mir-1273d	
		hsa-mir-1273a	
		hsa-mir-1273e	
		ppy-mir-1273a	
		ppy-mir-1273e	
ptr-mir-1273			
5	CACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTTCATGCCATTCTCCTGCCT CAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGTGCCTGCCA	hsa-mir-566	-25.1
		ppy-mir-566	
		ptr-mir-566	
		ppy-mir-1268	
		hsa-mir-7851	
6	AGGAACTCCACTGCTGGCCTACACCACAGCCACAGCAACACC AGATCCAAGCTGTGTCTGCGACCTACACCACAGC	ssc-mir-4331	-31.2
7	TTCACATGCCCCCTGAACCCCCCCCCCTACCACCATCACCA CCAGCAGCAGAACAGTAAGCACTACTTCAAGCGCCGACAACG T	ptr-mir-1260b	-22.8
8*	GGCACAGCGCCGCAATATGCAGATAGTGAAACGGATGTCGCT AGTGCCAGAGACATTCGAAACACTACCTCACATCATCAG	egr-let-7	-27.5
		emu-let-7	

9*	AGTCAGTCGGCCACAGATTTGAAGCCTGCACCTCGGACCACC GAGGATCATCCCAGCGACTGCCTCCGCT	sme-mir-749	-25
10	TTGGCGTAGAGATCTTTACGGATGTCCACATCGCACTTCATGA TTGCGTTGAAAGTAGATTTCGTGGATACCCGCAGATTCC	gga-mir-3533	-22.1
11*	TAGACGTGCTTCCCAATAGGCCATAGAGTAAGTCCCTACATCT ACGGGAATCTATGGAATGTTGTGAAGTATGTAATTGTT	egr-mir-1 emu-mir-1	-30.3
12*	GTCTTCTACGGCAGTAGCGCAGCCTGGATGTTGGGCACCACA CCACCCTGTGCGATGGTCACACCACCCAGCAACTTGTTCAATTT CCTCGTCGTTGCGAATGTCCACCTGCAGGTG	eca-mir-8915 efu-mir-8915	-28.4
13*	TTGGCAGTCATCTCATGAAAGACGATGGTAGTGAGATACAGA AGAACCAAGCATCTTGCTACTCCGCTTTTTCTAAGGTGCTGC T	egr-mir-71 emu-mir-71	-31.4
14*	ACTGTGGGCGTTGTTTCGTCGTC AACATTGCCTGTAGACATGGG TTGATATGTCACAGCCAATATTGATGAACGAGTCACGT	egr-mir-2c emu-mir-2c	-29.2
15*	TACTGTCAGTCAGTGTCGCGAGGGTGGTGATCTACTTAGTCAG AGTATCACAGCCCTGCTTGGGACACATGCCGGCAGCTC	egr-mir-2b emu-mir-2b sja-mir-2b sma-mir-2b	-36.6
16*	TTCCACATTCTTAAACCTATCACACTTCGGTCCAGTACGAATT TTGTATGGGACGGAAGTCTGAAAGTTTAAACTTGTGA	egr-mir-4988 emu-mir-4988	-34.8
17	TGACTCGACTTCGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTT GAAATCCATTGGGGATTCCCCGCCTTACTCGCCCTTAC	efu-mir-9277	-26.3
18*	AACGCTGGGTAGTCGTTGCATTTCCACACTGCTGCTAGGTTGC AGCCAAAAGAGGGTGAAAATGCACCAACTATCTGAGAC	egr-mir-4989 emu-mir-4989	-25.8
19*	GGGTAGAAAAGTGCCTTTTACAACATGCTGCCTCTATGGGATCC ACTTATGCTTGTAATGCATTTTCTGGCCCGTAACC	egr-mir-277 emu-mir-277 sja-mir-277	-25.8
20*	AGACAGGACCTTGGTATTCACCGCGTGCCTTAGTGCAACTCG CACCAAGACATCGCGCAGAATACCAAATTCACACAGC	sme-mir-124b egr-mir-124b emu-mir-124b	-34.1
21*	TCAAGCACGTGAAATGGCGTTCAACCTCGGAGCCTTTGTTAGC AATTGAATTAAGGCACGCGGTGAATGCCAAATGCGTTGCT	egr-mir-124a emu-mir-124a	-32
22*	AATGCTTTTAGGGAAAACCTGCGACATGCTGTATGGTAAGGGA GCTCTACAACATATCACCAGTCTTCCACAAAAACAATG	egr-mir-7 emu-mir-7	-34
23	TGTGTGTGAAACAAAGCAGACAGAGGTGGCGATGATGACGAT GACAACGATGAAGGCATACACTTCCCCTATCTCCTTAC	eca-mir-598 hsa-mir-598 mml-mir-598 ppy-mir-598 ptr-mir-598	-19
24	CTCCTCCTTCGAGCGTTATCTCTGACGCTCCTCTCGGTAAACCT CCCAGCTCAGCCATCACAAACGCAATCAGTGCCGTAAGAC	nve-mir-9415-1	-26.6
25*	AGTACTGCGATGCCCATACACACATCTTGAAGAGCAGTGAAT TGTACACGAGAGCAGCAAGAAATGCGAATGGACAATCAAAG CACT	egr-mir-219 emu-mir-219	-30.2
26*	CTTCGAACCTCCTTACGTTCCAAGGGGATGTGAGTTTATAGAG	egr-mir-2a	-32.8

	CCTATGAATCACAGCCCTGCTTGGAACCAACGGAGCTTC	emu-mir-2a	
27	TCGAACTCACGCGGGGAGACCCCAATGGATTAGCAGTCCATC GCCTTAACCACTCGGCCACCGCTCGCG	efu-mir-9277	-24.9
28*	CGCGGCGCGGACACAAGAAGACGCGTATCATACCTCGTCA TCTGCAGTTGGCGATTTCGAACGATGAGGAGTTGAACAAGTT GTTGGGCGGTGCGACCATCGCACAGGGTGGTGTGCTGCCAA CATCCAG	efu-mir-8915	-39.9
		eca-mir-8915	
29	TAAAAAGATCAGGCACCCGACGCGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGTGAGTTCGA ATCTC	efu-mir-9277	-28.2
30*	ATTGGCACTTTTGGAAATTGTCACCAGTGTTCCTTTGAGTTGA CAGTGGCTGTGGTGCCTTTGCAGACCTACGGTGACGGTCTAAA AGTGCCGA	emu-mir-96	-39
31	AGGCGAAGCACAAGGTGAAGGGTTGACTCCTTCTGAATATTG TAATCAGATAAGGAACGTCCATCCTCCAATTGCTTGCCA	hsa-mir-4426	-28.4
32*	CCTGTCATTTTGCTCGAACCAGAGTTATTCTTGGCGTCATCCA TCTTCTCGAAGGATGTTTGCTAGGTTGGTGGAGCAAAGTTTCAG GTGT	egr-mir-87	-34
		emu-mir-87	
33*	AGTCGATGGCACTTATGAGACTATGCAATCCACAAGGTAGTT AACAACCATTTCAACTGGAGTGCAAGTCTCGTAAGCATTACG AC	egr-mir-153	-27.6
		emu-mir-153	
34*	CATGTCCCTGAGACCCTAGAGTTGTCCGGAATTTGCATATCCA CATTTCTCACGTGGCAACTCTAATGTCCCGGTTATG	egr-mir-125	-26.3
		emu-mir-125	
35*	AACAATGTGAATATGTTTGGTCACTGGTGTAAAGAGCAGAGAG TACAGCACCAAGTAACCCAAACATATCTCATTGTCGA	egr-mir-190	-28.4
		emu-mir-190	
36	AGGTTGAAGACATGGCTTGGATCCTGGCATTGCTGTGGCTGTG GTGTAGGCCAGCAGCTCAGCTCTGATTGACCCCTAGCC	ssc-mir-4331	-27.5
37	TGCTGAGTAGACGCGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT GCTAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGTGAGTTCGAATCTCA	efu-mir-9277	-26.9
38	TAGAACCTGAATATATATATATACACACATATATATGTATG TATGTATGTATGTATGTATGTATATCATCTAAGAGAGGA	ggo-mir-4536	-25.2
39*	TTAGGTGCGTTTGGTGGAAATCTAGCCTTGTGAAAATAAGAG CTGTCTGAAGCTAAACATCACACAGCTAGATAACCAAAGAAT GGCAACTA	egr-mir-9	-30.7
		emu-mir-9	

Adicionalmente, se identificaron seis candidatos a secuencias de pre-miRNAs que estarían siendo transcritos por *Taenia solium*, no homólogos a ninguna secuencia de las bases de datos con las que se trabajó. Estos fueron codificados como tso1, tso2, tso3, tso4, tso5, y tso6 (Tabla 2). Al tratarse de miRNAs sin homólogos reportados, su eventual mayor especificidad les da un mayor potencial para uso diagnóstico, por lo que se decidió estudiar estas seis secuencias más a fondo.

Tabla 2. Secuencias de candidatos a pre-miRNAs nuevos de *T. solium*, obtenidos a través del pipeline utilizado para la creación de la base de datos MiRNEST. La región sombreada corresponde a la secuencia madura.

Nombre	Longitud (nt)	Secuencia
tso1	163	GCTGATGCTTGCTTGCCTGTATG TTCGATTCCGGCCGCGTACTGATATAATGCCCGTGGTTGCTCTCTGC CACTCAGAATAATTAATCGACGCACGGCGCACCCACTGACATTGCC ACACTTAACCCTGCTGGAGTTT
tso2	102	TATTTGATGGTATGTATGTGTCTGTGTGCATATATGTATAAGGACGA CAGANAACGCACATTCGCCTACATATATACACACACAAATATAG TGTC AATTA
tso3	202	AAAGAAACGAGCTCGCTCAGCTTGC GGCTGGCTGGTGGGCTGTTTG GTTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGTCGGT CGATTGTGCATGCGTTGCGTGCGGTTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCT GGCTGACTGACTGACTGACTGGCCTGGTGGCTGGAGGTGAGCAG AGTGAATCGTGGGCGGATC
tso4	180	GATCCAGCTACACGTGCGCCTCGGTGGGTTGGCGAGGAGGTGGGTG GATGATCAGTTGGTTGGCTGGTTGGTTGGTTGGTTGGTTGGTTGGTTGGCT GCCTGCTGACTGGCCGCCCTGCTTGCTTACTAGCTTGTCATTCCGCC CGCCCTGCCTTGTGCTTCTGTCTCGTTCGAGGAGTGCTTGTCT
tso5	156	ACTAAGCACTCGGTTGGTTGGTTCGGTCGGTCGGTCGGGCGGTCGAT GAATCGATGGATCAATGAATCGATGATACCAATGCTGTTGTG CCTGCGTTGTGTGTCTTAGTCATCTCTGCCTGCCTGCCTGCCTGCCT GCCCGCCTGCCTGTCCA
tso6	114	GCTCAAGCAATCCACTGGACTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTAA AGGCATGAGTGACCACACCTGGCCATTAACCCACATTTAAGATCCC AATTCACACTCTCCATTCCCC

Se hizo un alineamiento por BLAST a cada una de las seis secuencias contra toda la base de secuencias de nucleótidos del NCBI, a fin de evaluar su especificidad. Las secuencias tso1, tso2, y tso4 tuvieron empates solo con contigüos de *Taenia asiatica*, con coberturas de 81, 99 y 100%, respectivamente, e identidad mayor a 95%. Con respecto a la secuencia tso3, también hubo un empate con *T. asiatica*, pero con una cobertura de solo 18%. La secuencia tso5 obtuvo un empate con pepino (*Cucumis sativus*), pero es poco significativo, debido a su alto *E-value* ($2E^{-3}$), y su baja cobertura (17%). La secuencia tso6 empató con varias especies de primates, incluyendo *Homo sapiens*, y los géneros *Pan*, *Macaca*, y *Pongo*. De este último alineamiento solo se presentan los cinco primeros resultados más significativos de acuerdo a su *E-value* (Tabla 3).

Tabla 3. BLAST entre los candidatos a nuevos miRNAs de *Taenia solium* y la colección de nucleótidos del NCBI. La secuencia tso6 obtuvo más de 100 alineamientos; solo se muestran los 5 primeros en base a su *E-value*.

miRNA	Descripción	%Cobertura	%Identidad	<i>E-value</i>
tso1	<i>Taenia asiatica</i> genome assembly T_asiatica_South_Korea, scaffold TASK_scaffold0000478	81.00%	100.00%	9E-62
tso2	<i>Taenia asiatica</i> genome assembly T_asiatica_South_Korea, scaffold TASK_scaffold0000618	99.00%	95.00%	6E-36
tso3	<i>Taenia asiatica</i> genome assembly T_asiatica_South_Korea, scaffold TASK_contig0000315	18.00%	97.00%	3E-07
tso4	<i>Taenia asiatica</i> genome assembly T_asiatica_South_Korea, scaffold TASK_scaffold0004517	100.00%	98.00%	4E-81
	<i>Taenia asiatica</i> genome assembly T_asiatica_South_Korea, scaffold TASK_contig0010877	100.00%	88.00%	2E-48
tso5	PREDICTED: <i>Cucumis sativus</i> protein HAIKU1-like (LOC101205131), mRNA	17.00%	100.00%	2E-3
tso6	<i>Homo sapiens</i> PAC clone RP3-400N23 from 22q11.2-q22, complete sequence	100.00%	98.00%	4E-48
	<i>Pongo abelii</i> BAC clone CH276-115M17 from chromosome 22, complete sequence	100.00%	96.00%	1E-44
	<i>Macaca Mulatta</i> BAC clone CH250-135K7 from chromosome 10, complete sequence	100.00%	96.00%	4E-43
	<i>Homo sapiens</i> succinyl-CoA:glutarate-CoA transferase (SUGCT), RefSeqGene on chromosome 7	57.00%	94.00%	2E-17
	<i>Pan troglodytes</i> BAC clone CH251-568M22 from chromosome 7, complete sequence	57.00%	94.00%	2E-17

Continuando con la caracterización de estas seis secuencias, se utilizó el servicio web RNAfold para determinar la estructura secundaria más probable, calculada por su MFE (43). Todas las secuencias conforman una estructura secundaria de horquilla o similar, con valores de MFE de -47.9, -32.2, -116, -85.2, -54.4 y -24.4 kcal/mol para cada una de las secuencias, respectivamente (Figura 3).

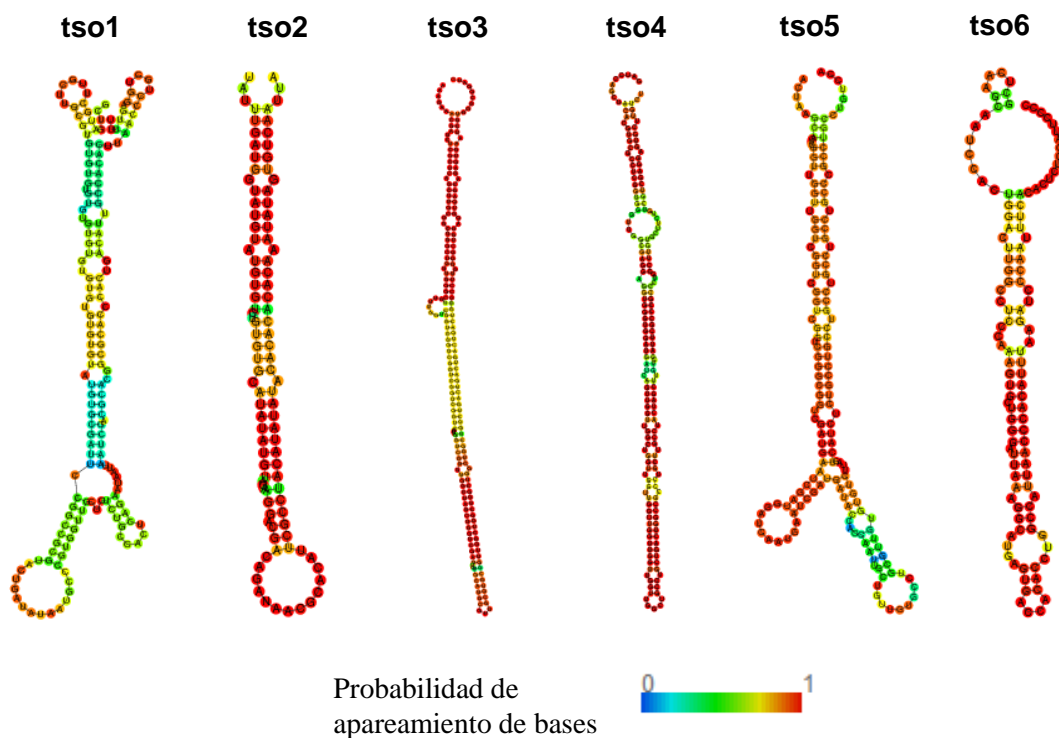


Figura 3. Estructura secundaria de las secuencias pre-miRNAs, predichas con la herramienta RNAfold. Los colores indican la probabilidad de que se de ese apareamiento entre bases, como se indica en la leyenda.

También se predijeron los genes que podrían estar siendo regulados por estas seis secuencias utilizando el software RNAhybrid (48). Este programa se basa en la MFE del apareamiento entre el miRNA y su blanco para calcular un P-value, el cual indica la probabilidad que la predicción sea un falso positivo. Debido a que los miRNAs regulan la traducción de los mRNA uniéndose a su región 3'UTR, se descargó una base de secuencias 3'UTR de genes de cerdo de la base de datos UTRdb (50) (Anexo 2). Se eligió trabajar con secuencias de cerdo ya que es el animal modelo utilizado en el laboratorio, y del cual ya se cuenta con datos de perfiles de expresión de algunas citoquinas durante NCC. Se trató también de trabajar con una base de secuencias de humano, pero el problema de trabajar con el 3'UTRnoma humano fue la gran cantidad de secuencias (4 veces más grande que la base del cerdo), lo que dificultó la labor, ya de por sí extensa.

Se utilizó un valor de $P < 0.005$ como punto de corte para determinar los posibles genes blancos. El número de estos varió enormemente entre secuencias, desde 18 para tso2 hasta 423 para tso5. Para las secuencias tso3, tso4, tso5 y tso6, los genes relacionados a

respuesta inmune corresponden a 20.6, 17.3, 16.7, y 20.3% del total, respectivamente (Figura 4).

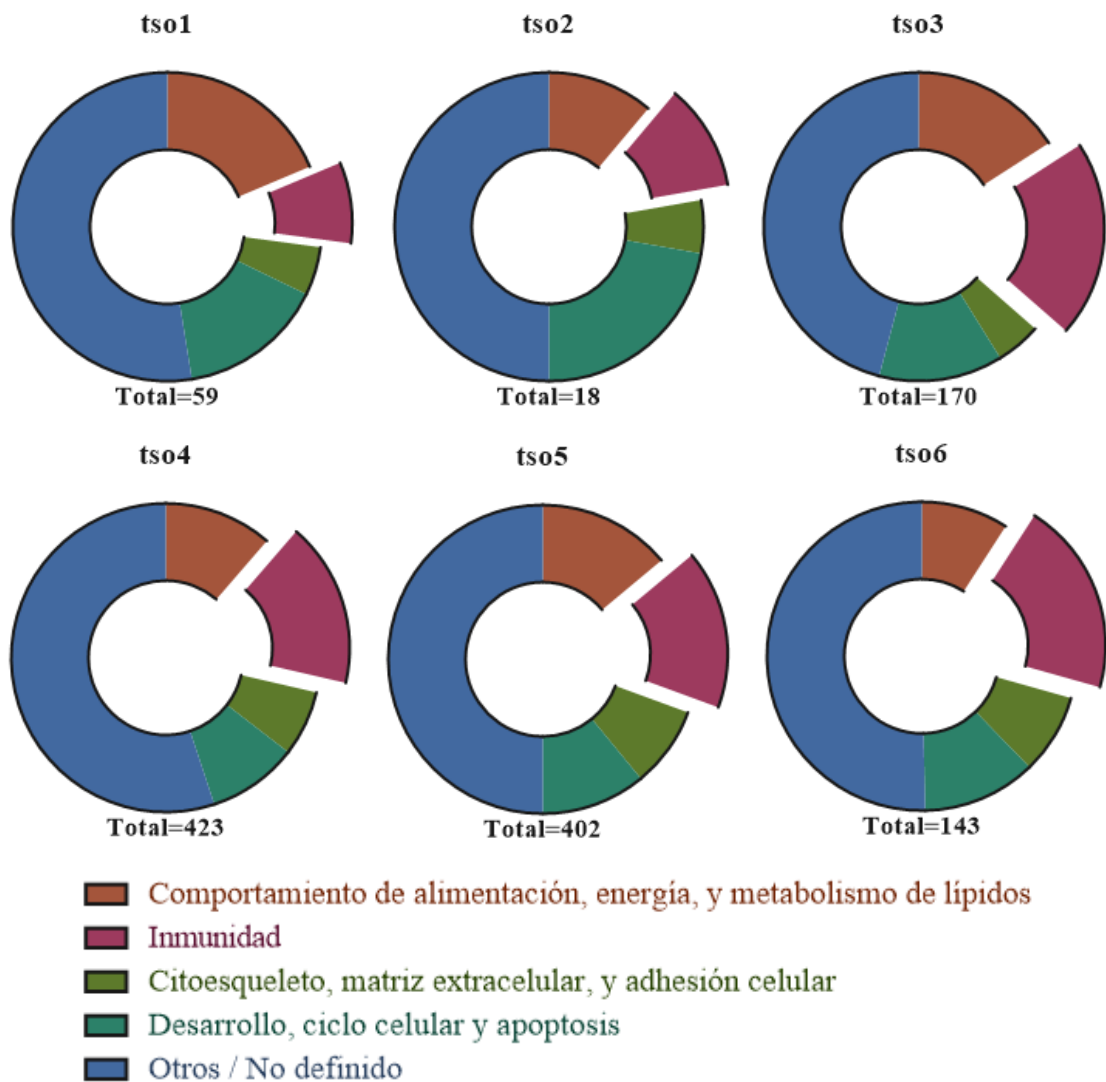


Figura 4. Predicción de genes blanco para cada una de las nuevas secuencias pre-miRNA predichas. Se presenta la proporción de cada uno de los grupos con respecto al total. La sección sobresaliente corresponde al grupo “Inmunidad”.

5.3. Detección de miRNAs por RT-qPCR

Para realizar la detección experimental de estas secuencias, se decidió iniciar por las tres primeras en cuanto a su codificación. Se realizó la detección de las secuencias tso1, tso2, y tso3 en muestras de *T. solium*, y otros helmintos por medio de RT-qPCR. Fasciola corresponde a una muestra mantenida en cultivo (medio mínimo), y Fasciola H es una muestra fresca, mantenida en RNAlater por 2 días antes de la extracción de RNA pequeños.

La secuencia tso1 se encontró por debajo del límite de detección en Planaria, y se encontró en muy bajo número de copias en Fasciola H (4,506 copias/ μ L). Fasciola, y sobre todo Echinococcus, tuvieron lecturas más altas. En *T. solium*, esta secuencia se estaría expresando en Quiste y más en Proglótido; en Sobrenadante se halló 1,392 copias/ μ L, lo cual podría calificarse como ruido ya que también se encuentra por debajo del límite de detección, aunque para determinar criterios que definan el umbral de detección se necesitarán más mediciones. La secuencia tso2 solo fue encontrada en *Echinococcus*, en un promedio de 562 copias/ μ L. La secuencia tso3 fue hallada en todas las muestras en aproximadamente 2×10^6 copias/ μ L, excepto en las muestras en Quiste y Proglótido, donde se expresa en aproximadamente 17 y 24×10^6 copias/ μ L, respectivamente.

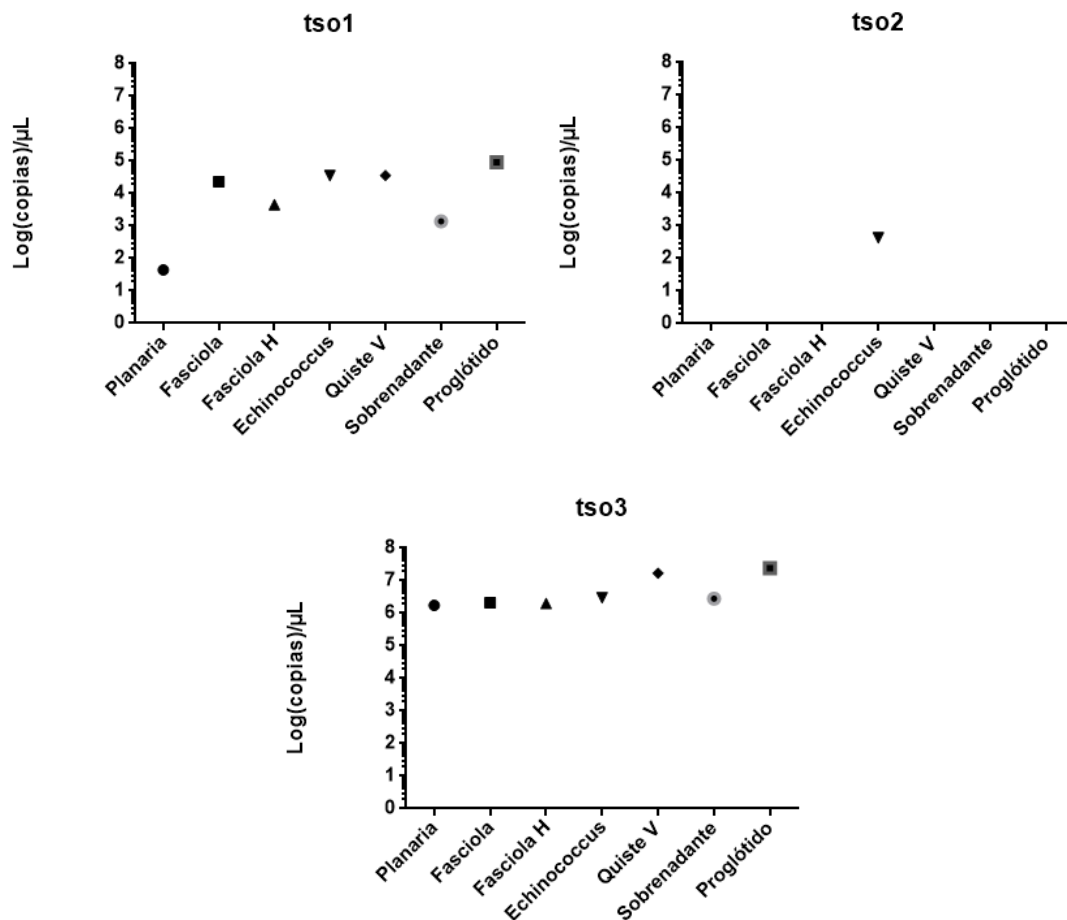


Figura 5. Número de copias por microlitro para las tres primeras secuencias de miRNAs de *T. solium* obtenidas en la UAMP, en distintas muestras de helmintos.

6. DISCUSIÓN

Debido a la escasez de información acerca del papel de los miRNA en la infección por *T. solium*, y a su potencial uso como marcadores moleculares de la infección, se buscó predecir secuencias candidatas a pre-miRNAs propios del parásito. Se utilizaron pre-miRNAs ya reportados en otras especies, a través de una estrategia de búsqueda por similitud de secuencias, y analizando la estructura secundaria de las secuencias candidatas. Se utilizó la base de datos de pre-miRNAs miRBase, realizando un BLAST entre el genoma de *T. solium* con solo las secuencias de pre-miRNAs reportados en animales. Luego, se utilizó la herramienta RNAfold para predecir la estructura secundaria más probable de las secuencia candidata a pre-miRNA, así como su valor de MFE. Se encontraron 39 candidatos a pre-miRNA de *T. solium*, homólogos a pre-miRNAs previamente reportados, de los cuales 21 son del género *Echinococcus*, también miembro de la familia Taeniidae. Asimismo, en comunicación con la UAMP, se logró validar gran parte de los resultados obtenidos, y en su análisis identificaron seis nuevos posibles miRNAs de *T. solium*. Debido a la especificidad de estas secuencias, ya que no presentan la limitación de cruzar con miRNAs de *Echinococcus*, otro parásito humano, se las consideró con mayor potencial para diagnóstico, y se caracterizaron más a fondo.

En la identificación de nuevos miRNAs, un primer paso común es secuenciar RNAs pequeños, ya que estos datos son usados por muchos software de predicción de miRNAs. Por las dificultades para el envío seguro de RNA a sitios de secuenciación, se optó empezar con la predicción de miRNAs homólogos de *T. solium* en otras especies. Una característica importante de los miRNAs es su conservación filogenética, por lo que miRNAs homólogos pueden encontrarse en los genomas de diferentes grupos taxonómicos (63–65).

Sin embargo, debido a su tamaño, al realizar una búsqueda de secuencias maduras en un genoma se obtendría una gran cantidad de falsos positivos, por lo que se optó por iniciar con una búsqueda de secuencias precursoras homólogas. A pesar de que la secuencia precursora no siempre está conservada (66), esta cuenta con características importantes que la definen como pre-miRNA, tales como la estructura secundaria tipo horquilla y una MFE inferior a -18 kcal/mol, los cuales fueron parámetros incluidos en la predicción.

Luego de hacer el alineamiento por BLAST, la estructura secundaria más probable de los pre-miRNAs candidatos fue analizada a través de su MFE, utilizando la herramienta RNAfold. Esto se hizo para determinar cualitativamente si las secuencias en cuestión forman la estructura secundaria tipo horquilla, característica de los precursores de miRNAs, además de determinar si el MFE de esta estructura coincide con el de un verdadero pre-miRNA (18).

Se encontraron 39 pre-miRNAs del repositorio miRBase presentes en el genoma de *T. solium* a través de una búsqueda por homología, de las cuales 21 se encuentran también presentes en *Echinococcus*, otro género de la familia Taeniidae. Adicionalmente, 2 de estos 21 miRNAs también coincidieron con miRNAs del tremátodo *Schistosoma*, otro género de platelmintos parásitos. Estos miRNAs son interesantes para el estudio de la biología de *T. solium*, ya que su conservación filogenética indica que podrían ser importantes para esta familia de parásitos. Sin embargo, el cruzar con miRNAs de *Echinococcus*, que también es parásito humano, les da una baja especificidad y no los hace buenos candidatos a marcadores de uso en el diagnóstico de la enfermedad. Además, los resultados obtenidos no dan ningún indicio sobre en qué estadios se estarían produciendo, o sobre si se estarían secretando o no.

Fue interesante observar que el miRNA ssc-mir-4331 (*Sus scrofa*), empató en tres *loci* diferentes en el genoma de *T. solium*. Este es un miRNA de cerdo encontrado en tejido intestinal (67) y en exosomas secretados en leche (68). Además, se observaron empates con diferentes miRNAs de otros mamíferos, incluyendo seis miRNAs de humano: hsa-mir-1273, encontrado en células madre embrionarias (69); hsa-mir-566 y hsa-mir-598, expresados en tejido colorrectal (70); hsa-mir-4459 y hsa-mir-4426, expresados en células B (71); y hsa-mir-7851, expresado en plaquetas (72). La homología con miRNAs humanos expresados en células inmunes podría ser indicio de la posible modulación del sistema inmune del hospedero por parte del parásito. Asimismo, estas homologías de miRNAs de *T. solium* con miRNAs de cerdo y humano concuerdan con resultados de un estudio anterior, donde se observó que miRNAs del nemátodo parásito *Heligmosomoides polygyrus*, secretados en exosomas durante su infección, son homólogos a miRNAs de ratón, su hospedero natural (6). Sin embargo, esto todavía se trata de un trabajo *in silico*, por lo que aún es necesario confirmar experimentalmente la identidad de estos miRNAs.

Gracias a la colaboración con el Laboratorio de Bioinformática de la UAMP, Polonia, se obtuvieron seis nuevas secuencias como posibles miRNAs de *T. solium*. Para caracterizarlas mejor, primero se realizó un BLAST de los pre-miRNAs nuevos con toda la base de datos de nucleótidos en el NCBI, y se observó si estas secuencias se encuentran en otras especies. Algunas de las secuencias encontradas como candidatos a miRNAs cruzan con *Taenia asiatica*, lo cual se podría deber a su cercanía taxonómica; incluso, varias pruebas serológicas para *T. solium* tienen reactividad cruzada con *T. asiatica*. Sin embargo, aún no se logra determinar si *T. asiatica* es también causante de cisticercosis en humanos (73). Por otro lado, también fue muy interesante observar que la secuencia tso6 empató con cobertura del 100%, y con identidad mayor a 90%, con secuencias no codantes de tres especies de primates: *Homo sapiens*, *Pongo abelii*, y *Macaca mulatta*. Esto podría deberse a que la secuencia tso6 fuera homóloga a un miRNA de primate no reportado. Sin embargo, esto es especulación, y se tendría que determinar si el locus de la secuencia homóloga está siendo expresado, en qué tejidos, y luego se podría determinar si se trata de un miRNA.

Al igual que con las secuencias homólogas predichas, la estructura secundaria de estos pre-miRNAs fue analizada utilizando la herramienta RNAfold. Las seis secuencias presentan una estructura secundaria de horquilla, con bultos a lo largo del tallo, la cual es característico de los precursores de miRNAs (18). Sin embargo, la cualidad de estas secuencias tendría que probarse experimentalmente con ensayos que demuestren que cumplen función como miRNAs, como se menciona más adelante.

Considerando las secuencias como miRNA verdaderos (*bona fide*), se predijeron sus genes blancos utilizando el software RNAhybrid, el cual se basa principalmente en la MFE de hibridización entre el miRNA y el mRNA blanco. Sin embargo, un estudio evalúa la precisión de utilizar este parámetro en la predicción de blancos (74). Se menciona que, además de la energía de hibridización, se tiene que tomar en cuenta que la secuencia de la región 3'UTR que se hibridiza con el miRNA esté disponible. Y no basta con calcular la energía requerida para la denaturación de estructuras secundarias, ya que esto se complica *in vivo* por la presencia de proteínas que interactúan con el mRNA, y que son capaces de alterar su estructura secundaria. Sin embargo, se decidió continuar con este análisis, a falta de alternativas. Actualmente no se cuenta con un

paquete que realice de manera precisa este análisis, y la mayoría de grupos de investigación recurren a la programación dinámica.

Un siguiente paso para la determinación de nuevos miRNAs es la validación experimental de que cumplen funciones de miRNAs. La expresión se puede verificar a través del protocolo RT-qPCR realizado en este trabajo, el cual tiene la ventaja que también puede cuantificar los niveles de expresión del miRNA, en distintas condiciones, tejidos u organismos. También es posible utilizar Northern Blot, como se describe en un estudio en el año 2004 (75). En ese estudio se caracterizó la expresión de 119 miRNAs previamente reportados en órganos de ratón y humano adultos: 96 ya clonados, de los cuales se detectaron todos, y de 27 predichos por métodos bioinformáticos, de los cuales se detectaron 21. Esto también validaría a la bioinformática como una herramienta y un primer paso importante en la determinación de nuevos miRNAs. Otra técnica también utilizada son los DNA *microarrays*; en una investigación realizada en el año 2004 (76), se estableció este protocolo donde se pudo detectar 150 miRNAs en cinco tejidos humanos y en células HeLa. Los resultados obtenidos mostraron buena concordancia con estudios previos, y se resalta la mayor sensibilidad de esta técnica con respecto a otras.

Adicionalmente, la predicción de blancos también tendría que ser confirmada a través de métodos experimentales. Una de las aproximaciones más comunes es medir los niveles de expresión de mRNA mediante *microarrays* en condiciones de exposición al miRNA. En un estudio en el 2005 (77) donde se transfectaron células HeLa con miR-1 y miR-124, se observó la disminución en la expresión de 96 y 174 genes, respectivamente. También se puede realizar una inmunoprecipitación de la proteína Argonaute 2 (Ago2) del complejo RISC y realizar *microarrays* para identificar los miRNAs y mRNAs asociados a esta. En el año 2008 se describe esta metodología (78), donde transfectaron células de riñón humano HEK293T con Ago2 marcado con el patrón FLAG y pudieron inmunoprecipitar el complejo RISC ensamblado con FLAG-Ago2, con una resina con anticuerpos anti-FLAG. Otras estrategias involucran el usar miRNAs como cebadores para una reacción de RT de su mRNA blanco (79); y el transfectar células con miRNA biotinilado, y utilizar estreptavidina para capturar los dúplex de miRNA y mRNA, como se realizó en un estudio en el 2007 (80), donde se

marcó el miRNA *bantam* de *Drosophila*, y fue transfectado en células HEK293 junto con un plásmido con el gen *Hid*, uno de sus blancos ya descritos.

Finalmente, con respecto a la qPCR para detectar tres de los nuevos candidatos a miRNA, con los parámetros empleados hubo detección en los tres casos, y con diferencias entre ellas. Las secuencias tso1 y principalmente tso3 fueron detectadas en altas concentraciones en las muestras de quiste y proglótido de *T. solium*, por lo que el parásito efectivamente las está expresando. En el caso de tso3, el sobrenadante también dio un resultado positivo (2.801×10^6 copias/ μL), que a pesar de ser comparable al de otros helmintos, podría indicar que *T. solium* secreta al medio este miRNA. Este resultado anima a continuar estudiando esta secuencia por su potencial para detectarla en suero.

Previamente, sin embargo, se debería analizar la especificidad, pues todas las muestras de otros helmintos, incluyendo la planaria, fueron positivas para tso3 (en todas, alrededor de las 2×10^6 copias/ μL). Esto podría deberse a que es un miRNA muy conservado en helmintos (lo que también ocurriría con tso1, que tiene 44,951 copias/ μL en *Echinococcus*), o a que la reacción qPCR con estos cebadores presenta amplificaciones no específicas. Entre las pruebas inmediatas que también serán necesarias está hacer la detección en muestras de suero porcino y humano, tanto con, como sin infección. Además, debe demostrarse experimentalmente que esta secuencia es un miRNA. Por último, la secuencia tso2 solo fue hallada en *Echinococcus*, en muy baja concentración. Esto podría ser por una amplificación no específica, o por un artefacto durante la reacción, y lleva a pensar que esa secuencia habría sido una predicción errada.

Los resultados muestran que es posible detectar secuencias predichas como miRNA en *T. solium* y otros helmintos. Además de probar las tres secuencias predichas faltantes y continuar el estudio de tso1, tso2 y tso3, sería de gran interés secuenciar RNAs pequeños de quistes de *T. solium*, el estadio en el cual el parásito se encuentra vivo en el cerebro, a fin de encontrar nuevos candidatos y probarlos con este mismo método de la cuantificación absoluta.

7. CONCLUSIONES

- Se identificaron, a través de una búsqueda por similitud de secuencias, 39 candidatos a miRNAs presentes en el genoma de *T. solium*, homólogos a pre-miRNAs reportados en la base de datos miRBase. En el análisis realizado por un colaborador en la UAMP encontró como candidatos a miRNAs 25 de las 39 secuencias predichas en este trabajo.
- En el análisis en la UAMP también se encontraron seis secuencias no homólogas a miRNAs reportados, y por lo tanto con mayor especificidad para *T. solium*. Estos seis candidatos presentan una estructura secundaria tipo horquilla característica de precursores de miRNAs. También empataron parcialmente con el genoma de *Taenia asiatica*. Se predijeron genes blancos para estos seis candidatos a miRNAs, aunque el software utilizado podría haber predicho varios falsos positivos.
- Los resultados de qPCR para las primeras tres secuencias indican que los miRNAs tso1 y tso3 son producidos por *T. solium*, en sus estadios quiste y adulto, y también podrían ser producidos por otros helmintos.

8. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

El principal limitante para realizar el trabajo fue que no se contaba con datos de secuenciación de RNA de *T. solium*. Diversos softwares de predicción de nuevos miRNAs necesitan datos de secuenciación, además que así se tendría la certeza de su expresión. La predicción de miRNAs en base a homologías limita a miRNAs previamente reportados. Para estudios que pretendan predecir nuevos miRNAs en *T. solium*, se recomienda empezar desde output de secuenciación de RNAs pequeños obtenidos de los diferentes estadios del parásito, sobre todo del quiste. Con esta aproximación, se pueden determinar miRNAs nuevos no necesariamente homólogos a miRNAs previamente reportados en otras especies.

Además, se requiere confirmar experimentalmente la existencia de los candidatos a miRNAs, demostrando que cumplen la función de tales (caracterización funcional), así como la confirmación de sus blancos. En este trabajo se realizó un RT-qPCR para la detección de algunas de estas secuencias. Sin embargo, al solo utilizarse una muestra, se requeriría de más repeticiones para corroborar lo obtenido. Una gran limitante en toda la parte de detección y caracterización experimental son los costos, tanto de los

cebadores como de los demás reactivos. Sin embargo, estos serían pasos evidentes en la caracterización de los posibles nuevos miRNAs descritos.

Finalmente, a pesar que los resultados de la detección preliminar de los posibles nuevos miRNAs alienta a probar las tres secuencias que faltan, se debería repetir la reacción con la secuencia tso3, modificando las condiciones en la qPCR, para eliminar las sospechas de que la señal detectada se deba a una amplificación no específica.

9. REFERENCIAS

1. Cox FEG. History of Human Parasitology. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):595–612.
2. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008 Apr 1;118(4):1311–21.
3. Pawlowsky Z. *Taenia solium*: Basic Biology and transmission. In: *Taenia Solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science.* 2002. p. 1–14.
4. Román G, Sotelo J, Del Brutto O, Flisser A, Dumas M, Wadia N, et al. A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull World Health Organ.* 2000;78(3):399–406.
5. Mahanty S, Paredes A, Marzal M, Gonzalez E, Rodriguez S, Dorny P, et al. Sensitive in vitro system to assess morphological and biochemical effects of praziquantel and albendazole on *Taenia solium* cysts. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(1):211–7.
6. Buck AH, Coakley G, Simbari F, McSorley HJ, Quintana JF, Le Bihan T, et al. Exosomes secreted by nematode parasites transfer small RNAs to mammalian cells and modulate innate immunity. *Nat Commun [Internet].* 2014;5:5488.
7. Liu Q, Tuo W, Gao H, Zhu X-Q. MicroRNAs of parasites: current status and future perspectives. *Parasitol Res.* 2010;107:501–7.
8. García HH, Del Brutto OH. *Taenia solium* Cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(1):97–119.
9. García HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: Updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):653–61.
10. García HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet.* 2003;362(9383):547–56.
11. Mahanty S, Orrego MA, Mayta H, Marzal M, Cangalaya C, Paredes A, et al. Post-treatment Vascular Leakage and Inflammatory Responses around Brain Cysts in Porcine Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):1–18.
12. Sikasunge CS, Johansen M V., Phiri IK, Willingham AL, Leifsson PS. The immune response in *Taenia solium* neurocysticercosis in pigs is associated with astrogliosis, axonal degeneration and altered blood-brain barrier permeability. *Vet Parasitol.* 2009;160(3–4):242–50.

13. Solano S, Cortés IM, Copitin NI, Tato P, Molinari JL. Lymphocyte apoptosis in the inflammatory reaction around *Taenia solium* metacestodes in porcine cysticercosis. *Vet Parasitol.* 2006;140(1–2):171–6.
14. Tato P, Castro AM, Rodríguez D, Soto R, Arechavaleta F, Molinari JL. Suppression of murine lymphocyte proliferation induced by a small RNA purified from the *Taenia solium* metacestode. *Parasitol Res.* 1995;81(3):181–7.
15. Molinari J, Mejia H, White A, Garrido E, Borgonio V, Baig S, et al. *Taenia solium*: a cysteine protease secreted by metacestodes depletes human CD4 lymphocytes in vitro. *Exp Parasitol.* 2000;94(3):133–42.
16. Sikasunge CS, Phiri IK, Johansen M V, Willingham a L, Leifsson PS. Host-cell apoptosis in *Taenia solium*-induced brain granulomas in naturally infected pigs. *Parasitology.* 2008;135(10):1237–42.
17. Garrido E, Tato P, Molinari L. A factor isolated from *Taenia solium* metacestodes stimulates T lymphocytes to proliferate and produce gamma interferon. 2001;956–62.
18. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science.* 2001;294(5543):858–62.
19. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol.* 2009;11(3):228–34.
20. Rodriguez A. Identification of Mammalian microRNA Host Genes and Transcription Units. *Genome Res.* 2004;14(10a):1902–10.
21. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(2):126–39.
22. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(8):509–24.
23. Zeng Y, Cullen BR. Structural requirements for pre-microRNA binding and nuclear export by Exportin 5. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(16):4776–85.
24. Bonnet E, Wuyts J, Rouzé P, Van de Peer Y. Evidence that microRNA precursors, unlike other non-coding RNAs, have lower folding free energies than random sequences. *Bioinformatics.* 2004;20(17):2911–7.
25. Brennecke J, Stark A, Russell RB, Cohen SM. Principles of microRNA-target recognition. *PLoS Biol.* 2005;3(3):0404–18.
26. Urbich C, Kuehbach A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2008;79(4):581–8.
27. Sonkoly E, Ståhle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: Novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol.* 2008;18(2):131–40.
28. Madhavan D, Cuk K, Burwinkel B, Yang R. Cancer diagnosis and prognosis decoded by blood-based circulating microRNA signatures. *Front Genet.* 2013;4(June):116.

29. Basak I, Patil KS, Alves G, Larsen JP, Møller SG. microRNAs as neuroregulators, biomarkers and therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2015;1–17.
30. Reid G, Kirschner MB, van Zandwijk N. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(2):193–208.
31. Sheinerman KS, Umansky SR. Circulating cell-free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies. *Front Cell Neurosci.* 2013;7(September):150.
32. Turchinovich Andrey BB. Distinct AGO1 and AGO2 associated miRNA profiles in human cells and blood plasma. *RNA Biol.* 2012;(September):175–83.
33. Valadi H, Ekström K, Bossios As, Sjöstrand M, Lee J. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654–9.
34. Hoy AM, Lundie RJ, Ivens A, Quintana JF, Nausch N, Forster T, et al. Parasite-Derived MicroRNAs in Host Serum As Novel Biomarkers of Helminth Infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(2).
35. Manzano-Román R, Siles-Lucas M. MicroRNAs in parasitic diseases: Potential for diagnosis and targeting. *Mol Biochem Parasitol.* 2012;186(2):81–6.
36. Tsai IJ, Zarowiecki M, Holroyd N, Garcarrubio A, Sanchez-Flores A, Brooks KL, et al. The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism. *Nature.* 2013;496(7443):57–63.
37. Arora N, Tripathi S, Singh AK, Mondal P, Mishra A, Prasad A. Micromanagement of Immune System: Role of miRNAs in Helminthic Infections. Vol. 8, *Frontiers in Microbiology.* 2017.
38. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2011 Jan 1;39(Database issue):D152-7.
39. Szcześniak MW, Makałowska I. MiRNEST 2.0: A database of plant and animal microRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(D1):74–7.
40. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 1990 Oct;215(3):403–10.
41. Camacho C, Coulouris G, Avagyan V, Ma N, Papadopoulos J, Bealer K, et al. BLAST+: architecture and applications. *BMC Bioinformatics.* 2009;10:421.
42. Zhang Z, Schwartz S, Wagner L, Miller W. A greedy algorithm for aligning DNA sequences. *J Comput Biol.* 2000;7(1–2):203–14.
43. Zuker M, Stiegler P. Optimal computer folding of large RNA sequences using thermodynamics and auxiliary information. Vol. 9, *Nucleic Acids Research.* 1981. p. 133–48.
44. Wu X, Fu Y, Yang D, Xie Y, Zhang R, Zheng W, et al. Identification of neglected cestode *Taenia multiceps* microRNAs by illumina sequencing and bioinformatic analysis. *BMC Vet Res.* 2013;9(1):162.
45. Bai Y, Zhang Z, Jin L, Kang H, Zhu Y, Zhang L, et al. Genome-wide sequencing

- of small RNAs reveals a tissue-specific loss of conserved microRNA families in *Echinococcus granulosus*. *BMC Genomics*. 2014;15(1):736.
46. Geer LY, Marchler-Bauer A, Geer RC, Han L, He J, He S, et al. The NCBI BioSystems database. *Nucleic Acids Res*. 2009;38(SUPPL.1):492–6.
 47. Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*. 2006 Jan 1;34(Database issue):D140-4.
 48. Rehmsmeier, Marc and Krueger J. RNAhybrid: microRNA target prediction easy, fast and flexible. *BMC Bioinformatics*. 2006;34(16):451–4.
 49. Rehmsmeier M, Steffen P, Höchsmann M, Giegerich R, Ho M. Fast and effective prediction of microRNA / target duplexes. *Spring*. 2004;(2003):1507–17.
 50. Grillo G, Turi A, Licciulli F, Mignone F, Liuni S, Banfi S, et al. UTRdb and UTRsite (RELEASE 2010): a collection of sequences and regulatory motifs of the untranslated regions of eukaryotic mRNAs. Vol. 38, *Nucleic Acids Research*. 2010. p. D75-80.
 51. Nussinov R. Nearest neighbor nucleotide patterns. Structural and biological implications. *J Biol Chem*. 1981;256(16):8458–62.
 52. Wasmuth E V, Lima CD. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2016;45(November 2016):1–12.
 53. Maglott D, Ostell J, Pruitt KD, Tatusova T. Entrez Gene: gene-centered information at NCBI. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(Database issue):D54-8.
 54. Kramer MF. STEM-LOOP RT-qPCR for miRNAs. *Curr Protoc Mol Biol*. 2011 Jul;CHAPTER:Unit15.10-Unit15.10.
 55. Lee EJ, Jiang J, Sarkar A, Yang L, Elton TS, Chen C. Real-time PCR quantification of precursor and mature microRNA. *Methods*. 2008;44(1):31–8.
 56. Kutuyavin I V, Afonina IA, Mills A, Gorn V V, Lukhtanov EA, Belousov ES, et al. 3'-Minor groove binder-DNA probes increase sequence specificity at PCR extension temperatures. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(2):655.
 57. Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT, et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(20):1–9.
 58. Gonzalez AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VC, Pilcher JB, Chavera A, et al. Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1990 Aug;43(2):194–9.
 59. Andrews WJ, Brown ED, Dellett M, Hogg RE, Simpson DA. Rapid quantification of microRNAs in plasma using a fast real-time PCR system. *Biotechniques*. 2015;58(5):244–52.
 60. Schmittgen TD, Lee EJ, Jiang J, Sarkar A, Yang L, Elton TS, et al. Real-time PCR quantification of precursor and mature microRNA. Vol. 44, *Methods (San Diego, Calif.)*. 2008. p. 31–8.
 61. Mathews DH, Disney MD, Childs JL, Schroeder SJ, Zuker M, Turner DH.

- Incorporating chemical modification constraints into a dynamic programming algorithm for prediction of RNA secondary structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(19):7287–92.
62. Wu X, Fu Y, Yang D, Xie Y, Zhang R, Zheng W, et al. Identification of neglected cestode *Taenia multiceps* microRNAs by illumina sequencing and bioinformatic analysis. *BMC Vet Res*. 2013;9:162.
 63. Li SC, Chan WC, Hu LY, Lai CH, Hsu CN, Lin W chang. Identification of homologous microRNAs in 56 animal genomes. *Genomics*. 2010;96(1):1–9.
 64. Berezikov E, Guryev V, Van De Belt J, Wienholds E, Plasterk RHA, Cuppen E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell*. 2005;120(1):21–4.
 65. Zhang B, Pan X, Cannon CH, Cobb GP, Anderson TA. Conservation and divergence of plant microRNA genes. *Plant J*. 2006;46(2):243–59.
 66. Zou Q, Mao Y, Hu L, Wu Y, Ji Z. miRClassify: An advanced web server for miRNA family classification and annotation. *Comput Biol Med*. 2014;45:157–60.
 67. Sharbati S, Friedlander MR, Sharbati J, Hoeke L, Chen W, Keller A, et al. Deciphering the porcine intestinal microRNA transcriptome. *BMC Genomics*. 2010;11:275.
 68. Chen T, Xi Q-YY, Ye R-SS, Cheng X, Qi Q-EE, Wang S-BB, et al. Exploration of microRNAs in porcine milk exosomes. *BMC Genomics*. 2014;15:100-.
 69. Morin RD, Connor MDO, Griffith M, Kuchenbauer F, Delaney A, Prabhu A, et al. Application of massively parallel sequencing to microRNA profiling and discovery in human embryonic stem cells. *Genome Res*. 2008;610–21.
 70. Cummins JM, He Y, Leary RJ, Pagliarini R, Diaz L a, Sjoblom T, et al. The colorectal microRNAome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(10):3687–92.
 71. Jima DD, Zhang J, Jacobs C, Richards KL, Dunphy CH, Choi WWL, et al. Deep sequencing of the small RNA transcriptome of normal and malignant human B cells identifies hundreds of novel microRNAs. Vol. 116, *Blood*. Washington, DC; 2010. p. e118-27.
 72. Plé H, Landry P, Benham A, Coarfa C, Gunaratne PH, Provost P. The Repertoire and Features of Human Platelet microRNAs. *PLoS One*. 2012;7(12):1–14.
 73. Galán-Puchades MT, Fuentes M V. *Taenia asiatica*: the Most Neglected Human *Taenia* and the Possibility of Cysticercosis. Vol. 51, *The Korean Journal of Parasitology*. 2013. p. 51–4.
 74. Hofacker IL. How microRNAs choose their targets. *Nat Genet*. 2007 Oct;39(10):1191–2.
 75. Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, Moss E, Dmitrovsky E, Ambros V. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. Vol. 5, *Genome Biology*. London; 2004. p. R13.
 76. Barad O, Meiri E, Avniel A, Aharonov R, Barzilai A, Bentwich I, et al. MicroRNA expression detected by oligonucleotide microarrays: System establishment and expression profiling in human tissues. Vol. 14, *Genome*

Research. 2004. p. 2486–94.

77. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 2005 Feb 17;433(7027):769–73.
78. Hendrickson DG, Hogan DJ, Herschlag D, Ferrell JE, Brown PO. Systematic Identification of mRNAs Recruited to Argonaute 2 by Specific microRNAs and Corresponding Changes in Transcript Abundance. Bähler J, editor. *PLoS One*. 2008 May 7;3(5):e2126.
79. Vatolin S, Navaratne K, Weil RJ. A Novel Method to Detect Functional MicroRNA Targets. *J Mol Biol*. 2006;358(4):983–96.
80. Ørom UA, Lund AH. Isolation of microRNA targets using biotinylated synthetic microRNAs. *Methods*. 2007;43(2):162–5.

ANEXOS

Anexo 1. Resultado de BLAST entre la base de pre-miRNAs de miRBase y el genoma de *Taenia solium*. Se muestra el miRNA que empató, el porcentaje de identidad, el *E-value*, y la secuencia candidata del genoma de *Taenia solium*.

Nombre	%Identidad	<i>E-value</i>	Secuencia
egr-mir-745	97.44	9.00E-33	TCAGTTTTTGTGCCGGTTCCTTATCGGGTAT ATCATGCTGCCATTTTCATGCTGCCTGGTA AGAGCTGTGACAAAAATTG
emu-mir-745	97.44	9.00E-33	
egr-mir-10	93.59	1.00E-25	CACCTGTAGACCCGAGTTTGAGTGCCTA GCGTACGTCCCACCGTGCGGATCCCCAAG CTCGTGTCTTCAAGGAATCA
emu-mir-10	93.59	1.00E-25	
ssc-mir-4331	88.89	7.00E-15	CCATGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACA CAGCTTGGATCTGGTGTGCTGTGGCTGT GGTGTAGGCCAGCAG
hsa-mir-1273f	89.58	3.00E-05	GGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCGCGCC ACTGCA-CTCCAGCCTGGGC
hsa-mir-4459	90.57	2.00E-08	
hsa-mir-1273d	88.33	5.00E-10	
hsa-mir-1273a	91.14	3.00E-21	
hsa-mir-1273e	91.03	1.00E-20	
ppy-mir-1273a	92.31	4.00E-23	
ppy-mir-1273e	84.62	2.00E-06	
ptr-mir-1273	88.61	2.00E-16	
hsa-mir-566	86.21	4.00E-14	GTGGTGGCAGGCACCTGTAATCCCAGCTA CTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCA TGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGA GC
ppy-mir-566	86.21	3.00E-14	
ptr-mir-566	86.21	4.00E-14	
ppy-mir-1268	88.46	6.00E-08	
hsa-mir-7851	90.7	1.00E-06	

hsa-mir-5096	87.1	6.00E-09	AGTAGAGACGGGGTTTCATCATGTTGACC AGACTGGTCTCAAACCTCCTGGCCTCAAGT GATC
hsa-mir-619	96.43	3.00E-05	
mml-mir-619	96.43	3.00E-05	
ppy-mir-619	96.43	3.00E-05	
ptr-mir-619	96.43	3.00E-05	
hsa-mir-3929	100	1.00E-06	
ssc-mir-4331	100	2.00E-12	GCTCAGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGG TGTAGGC
efu-mir-8915	92.68	5.00E-08	GCCTGGATGTTGGGCAGCACACCACTCTG CGCGATGGTCAC
eca-mir-8915	91.94	9.00E-16	
ssc-mir-4331	94.74	2.00E-06	TCACAGACACAGGCTCAGATCTGGCGTTG CTGTGGCTG
ssc-mir-4331	92.31	4.00E-07	GCTCAGATTTGGCATTACAGTGGCTGTGG TGTAGGCCAG
ptr-mir-1260b	100	4.00E-05	TGCTGCTGGTGGTGATGGTGGTAG
efu-mir-8915	85.14	1.00E-08	GCCTGAATGTTGGGCAGAACACCGCCCT GGGCGATGGTCACACCGCCAGCAATTT GTTTCAGCTCCTCGTCGTT
eca-mir-8915	85.57	4.00E-15	
eca-mir-8915	87.1	1.00E-08	GTCTTCTACGGCAGCAGCACAGCCTGCAT GTTGGGCACCACACCACCTGTGCGATGG TCAC
pma-mir-4613	96.43	3.00E-05	CTCACAGACATCGGAGAGTGAGCAGGCG TTGACTTGCGGTGCTGTGCGAGTGACTGC ACCTCATTCTTCGGTGCGAAAAAA
egr-let-7	100	3.00E-32	ATGTGAGGTAGTGTTTCGAATGTCTCTGG CACTAGCGACATCCGTTTCACTATCTGCA TATTGCGGCGC
emu-let-7	100	3.00E-32	
eca-mir-8915	87.5	2.00E-07	GTCTTCTACGGCAGCAGCACAGCCTGAAT GTTGGGCACCACACCACCTGTGCGAT
sme-mir-749	93.62	8.00E-12	TCGCTGGGATGATCCTCGGTGGTCCGAGG TGCAGGCTTCAAATCTGT
gga-mir-3533	87.1	7.00E-09	GGTATCCACGAATCTACTTTCAACGCAAT CATGAAGTGCGATGTGGACATCCGTA AAGATCT
gga-mir-3533	85.48	2.00E-06	GGTATCCACGAGTCTACTTTCAACGCTAT CATGAAGTGCGATGTAGACATCCGTA AAGATCT
efu-mir-8915	92.68	5.00E-08	GCCTGGATGTTGGGCAGCACACCACTCTG CGCGATGGTCAC
eca-mir-8915	88.52	2.00E-10	

hsa-mir-6720	94.44	1.00E-07	AGCGAGAGGTTGTGGCGCACAGAGTTCT TCCAGCCC
egr-mir-1	95.52	7.00E-24	GCTTCCAATAGGCCATAGAGTAAGTCCC TACATCTACGGGAATCTATGGAATGTTGT
emu-mir-1	95.52	7.00E-24	GAAGTATGT
efu-mir-9277	92.54	1.00E-18	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCG AAATCCATTGGGGATTCCCCGCGTAGGTT CAAATCCTGC
eca-mir-8915	81.9	9.00E-10	GTCTTCTACGGCAGTAGCGCAGCCTGGAT GTTGGGCACCACACCACCCTGTGCGATGG TCACACCACCCAGCAACTTGTTCAATTC
efu-mir-8915	83.67	6.00E-11	TCGTCGTTGCGAATGCCACCTGCAGGTG
hsa-mir-4426	87.3	1.00E-09	AGTTGGAAGATGGTCGGACCCTGTCTGAC TACAACATTCAAAGGAGTCAACCCTCC ATCTTG
hsa-mir-4426	86.21	1.00E-06	AGTTGGAAGATGGTCGCACTCTTTCGGAC TACAACATTCAAAGGAGTCAACTTC A
hsa-mir-4426	87.27	3.00E-07	AGTTGGAAGATGGTCGCAACCCTGTCCGAC TACAACATTCAAAGGAGTCAACTCT
efu-mir-9277	91.18	6.00E-17	GTGGTTCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTC GAAATCCATTGGGGGTTCCCCGCGTAGGT TCAAATCCTGC
egr-mir-71	94.19	2.00E-30	TTGGCAGTCATCTCATGAAAGACGATGGT AGTGAGATACAGAAGAACCAAGCATCTT
emu-mir-71	94.19	2.00E-30	GCTACTCCGTCTTTTCTAAGGTGCTGCT
egr-mir-2c	95.77	3.00E-26	GGGCGTTGTTGTCGTCGTC AACATTGCCTGT AGACATGGGTTGATATGTCACAGCCAAT
emu-mir-2c	95.77	3.00E-26	ATTGATGAACGAGT
egr-mir-2b	92.11	5.00E-22	TGTCAGTCAGTGTCCCGAGGGTGGTGATC TACTTAGTCAGAGTATCACAGCCCTGCTT GGGACACATGCCGGCAGC
emu-mir-2b	92.11	5.00E-22	
sja-mir-2b	100	6.00E-06	
sma-mir-2b	100	6.00E-06	
egr-mir-4988	93.75	9.00E-27	TTCCACATTCTTAAACCTATCACACTTCG GTCCAGTACGAATTTTGTATGGGACGGAA
emu-mir-4988	93.75	9.00E-27	GTCTGAAAGGTTTAAACTTGTG
efu-mir-9277	96	9.00E-16	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTG AAATCCATTGGGGATTCCCCGC
eca-mir-8915	90.32	2.00E-13	GTCTTCTTCGGCAGCAGCACAGCCTGGAT GTTGGGCACCACACCACCCTGTGCGATGG
efu-mir-8915	90.24	1.00E-05	TCAC

eca-mir-8915	88.06	1.00E-11	TCTCCGTCTTCTTCGGCAGCAGCACTGCC TGCATGTTGGGCAGCGCACCATCCTGCGC GATGGTCAC
mmu-mir-6240	95.35	1.00E-11	ATGTGATTTCTGCCCAGTGCTCTGAATGT CAAAGTGAAGAAAT
bmo-mir-6497	91.67	4.00E-05	
eca-mir-8915	88	3.00E-06	AGCAGCACAGCCTGCATGTTGGGCACCA CACCACCCTGTGCGATGGTCAC
mmu-mir-8094	84.38	4.00E-05	TGAAGGAGAACGAGAAGAATCGGAAGCT TTTTGAGCTGCTTGATGAGCTGCAGTTCA ACCAGGT
egr-mir-4989	94.94	1.00E-28	ACGCTGGGTAGTCGTTGCATTTCCACACT GCTGCTAGGTTGCAGCCAAAAGAGGGTG AAAATGCACCAACTATCTGAGA
emu-mir-4989	94.94	1.00E-28	
egr-mir-277	97.47	2.00E-33	GGGTAGAAAGTGCCTTTTACAACATGCTG CCTCTATGGGATCCACTTATGCTTGTA TGCATTTTCTGGCCCGTAACC
emu-mir-277	97.47	2.00E-33	
sja-mir-277	100	8.00E-07	
egr-mir-124b	97.14	5.00E-28	
emu-mir-124b	95.71	1.00E-25	GTCTTCTACGGCAGCAGCACAGCCTGGAT GTTGGGCACCACACCACCCTGTGCGATGG TCAC
eca-mir-8915	88.71	6.00E-11	
efu-mir-8915	90.24	1.00E-05	TCAAGCACGTGAAATGGCGTTCAACCTCG GAGCCTTTGTTAGCAATTGAATTAAGGCA CGCGGTGAATGCCAAATGCGTTGCT
egr-mir-124a	96.39	3.00E-33	
emu-mir-124a	96.39	3.00E-33	
aca-mir-124a-1	100	8.00E-06	
aca-mir-124a-2	100	9.00E-06	
aca-mir-124a-3	100	9.00E-06	
age-mir-124a	100	9.00E-06	
bbe-mir-124	100	9.00E-06	
bfl-mir-124	100	9.00E-06	
bta-mir-124a-1	100	7.00E-06	
bta-mir-124a-2	100	1.00E-05	
bta-mir-124b	100	7.00E-06	
cfa-mir-124-1	100	2.00E-05	
cfa-mir-124-2	100	2.00E-05	
cfa-mir-124-3	100	2.00E-05	
cgr-mir-124	100	7.00E-06	
chi-mir-124a	100	1.00E-05	
cte-mir-124	100	9.00E-06	
dre-mir-124-1	100	7.00E-06	
dre-mir-124-2	100	7.00E-06	
dre-mir-124-3	100	1.00E-05	
dre-mir-124-4	100	7.00E-06	

dre-mir-124-5	100	1.00E-05
dre-mir-124-6	100	1.00E-05
eca-mir-124-1	100	5.00E-06
eca-mir-124-2	100	7.00E-05
efu-mir-124-1	100	1.00E-05
efu-mir-124-2	100	1.00E-05
efu-mir-124-3	100	1.00E-05
fru-mir-124-1	100	6.00E-06
fru-mir-124-2	100	6.00E-06
fru-mir-124-3	100	7.00E-06
fru-mir-124-4	100	6.00E-06
gga-mir-124a	100	8.00E-06
gga-mir-124a-2	100	8.00E-06
ggo-mir-124a	100	1.00E-05
hsa-mir-124-1	100	7.00E-06
hsa-mir-124-2	100	1.00E-05
hsa-mir-124-3	100	7.00E-06
ipu-mir-124a-1	100	7.00E-05
ipu-mir-124a-2	100	7.00E-05
ipu-mir-124a-3	100	7.00E-05
ipu-mir-124a-4	100	7.00E-05
ipu-mir-124a-5	100	7.00E-05
lla-mir-124a	100	9.00E-06
lva-mir-124	100	9.00E-06
mdo-mir-124a-1	100	7.00E-06
mdo-mir-124a-2	100	8.00E-06
mdo-mir-124a-3	100	5.00E-06
mml-mir-124a-1	100	1.00E-05
mml-mir-124a-2	100	7.00E-06
mmu-mir-124-1	100	7.00E-06
mmu-mir-124-2	100	1.00E-05
mmu-mir-124-3	100	5.00E-06
oan-mir-124a-1	100	8.00E-06
oha-mir-124-1	100	1.00E-05
oha-mir-124-2	100	6.00E-06
oha-mir-124-3	100	6.00E-06
ola-mir-124-1	100	9.00E-06
ola-mir-124-2	100	9.00E-06
ola-mir-124-3	100	8.00E-06
pma-mir-124	100	6.00E-06
pmi-mir-124	100	1.00E-05
pol-mir-124	100	5.00E-06
ppa-mir-124a	100	1.00E-05
ppy-mir-124-2	100	7.00E-06

ppy-mir-124a	100	1.00E-05	
ptr-mir-124a	100	1.00E-05	
rno-mir-124-1	100	7.00E-06	
rno-mir-124-2	100	1.00E-05	
rno-mir-124-3	100	7.00E-06	
sko-mir-124	100	9.00E-06	
spu-mir-124	100	9.00E-06	
ssc-mir-124a-1	100	9.00E-06	
ssc-mir-124a-2	100	7.00E-06	
tgu-mir-124-1	100	1.00E-05	
tgu-mir-124-2	100	6.00E-06	
tgu-mir-124-3	100	1.00E-05	
tni-mir-124-1	100	5.00E-06	
tni-mir-124-2	100	6.00E-06	
tni-mir-124-3	100	7.00E-06	
xbo-mir-124	100	1.00E-05	
xtr-mir-124	100	7.00E-06	
lgi-mir-124	100	3.00E-05	
ccr-mir-124a	100	6.00E-06	
ccr-mir-124b	100	7.00E-06	
gga-mir-124c	100	9.00E-06	
mmu-mir-6236	92.31	3.00E-12	ACAACCTCACCTGCCGAATTGACCAGCCCT GAAAATGGATGGCGCTAGAGCGT
egr-mir-7	91.36	3.00E-20	CATTGTTTTTGTGGAAGACTGGTGATATG TTGTAGAGCTCCCTTACCATACAGCATGT
emu-mir-7	91.36	3.00E-20	CGCAG-TTTTCCCTAAAAGCATT
eca-mir-598	100	9.00E-05	TCATCGTTGTCATCGTCATCATC
dan-mir-289	100	2.00E-07	CTGCCACTGCCACTGCCACTGCCACTGC
sme-mir-749	97.78	2.00E-15	GCTGGGATGATCCTCGGTGGTCCGGGGTG CAGGCTTCAAACCTGT
sja-mir-307	100	1.00E-05	CATCACAACCTACTTGATTGAGGGG
egr-mir-4991	90.74	2.00E-11	GGATGGAGAGTCATGTTTGTGGGAGTGTT TTGAGTTCCTAGAATCCAACCTCAT
eca-mir-8915	85.14	1.00E-08	GCCTGAATGTTGGGCAGAACACCCGCCCT GGGCGATGGTCACACCCGCCAGCAATTT GTTTCAGCTCCTCGTCGTT
nve-mir-9415-1	100	9.00E-05	CTGACGCGGGAGGTTTACCGAGA
eca-mir-8915	90	4.00E-12	CTTCTTCGGCAGCAGCACCGCCCTGGATGT TGGGCAGCACACCACCTTGTGCGATGGTC
efu-mir-8915	90.24	1.00E-05	AC

eca-mir-8915	89.36	8.00E-07	GGCAGCAGCACAGCCTGCATGTTGGGCA TCACACCACCCTGTGCGAT
sma-mir-281	100	4.00E-06	AATGTCATGGAGTTGCTCTCTATATC
gga-mir-3533	91.49	2.00E-09	ACCTTCAACGCTATCATGAAGTGCGATGT GGATATCCGTAAAGATCT
efu-mir-8915	82.42	8.00E-07	GCCTGGATGTTGAGCACCACGCCACCCTG AGCGATGGTCACACCACCCAACATCTTGT TCACTTCCTCGTCGTTGCGAATCGCCAGC TGCA
efu-mir-9277	85.71	8.00E-07	CGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCGGAAT CTATTGGGAATTCCCCGCGTAGGTTCAAA TTCTGC
egr-mir-219	98.85	2.00E-40	AGTGCTTTGATTGTCCATTTCGATTTCTTG CTGCTCTCGTGTACAATCACTGCTCTTC
emu-mir-219	97.7	4.00E-38	AAGATGTGTGTATGGGCATCGCAGTACT
dps-mir-2505	96.43	3.00E-05	TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCATATTGA
egr-mir-2a	95.12	2.00E-30	CTTCGAACCTCCTTACGTTCCAAGGGGAT GTGAGTTTATAGAGCCTATGAATCACAGC
emu-mir-2a	95.12	2.00E-30	CCTGCTTGGAACCAACGGAGCTTC
efu-mir-9277	94.23	1.00E-14	GTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTG CTAATCCATTGGGGTCTCCCCGCG
eca-mir-8915	87.5	2.00E-07	GTCTTCTACGGCAGCAGCACAGCCTGAAT GTTGGGCACCACACCACCCTGTGCGAT
eca-mir-8915	87.5	2.00E-07	GTCTTCTACGGCAGCAGCATGGCCTTGAT GTTGGGCATCACACCATCCTGCGCGAT
dan-mir-289	100	3.00E-06	ACTGCCACTGCCACTGCCACTGCCAC
bta-mir-2892	93.75	4.00E-05	CCCCCTCCCCCCCCCCCCCCCCCGACCCG GTC
der-mir-308	96.3	8.00E-05	TTTTCTGTTTTGTTTCGTTTTGCAAAT
bta-mir-3533	90.91	5.00E-16	ACCTTTAACTCAATCATGAAGTGTGACGT GGACATCAGGAAGGATCTGTA
gga-mir-3533	88	2.00E-06	
efu-mir-8915	81.02	2.00E-10	GCCTGGATGTTGGGCAGCACACCACCCTG TGCGATGGTCGCACCCGCCAACAACCTTGT TCAACTCCTCATCGTTGCGAATCGCCAAC TGCAGATGACGAGGTATGATACGCGTCTT CTTGTTGTCGCGCGCCGCGTT
eca-mir-8915	84.07	4.00E-15	
efu-mir-9277	92.31	4.00E-12	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGGCTAG AAATCCATTGGGGGTCTCCCCGCGC

emu-mir-96	86.17	6.00E-16	ATTGGCACTTTTGGGAATTGTCACCAGTGT TCCCTTTGAGTTGACAGTGGCTGTGGTGC CTTTGCAGACCTACGGTGACGGTCTAAAA GTGCCGA
hsa-mir-4426	85.25	5.00E-06	TTGGAGGATGGACGTTCCCTTATCTGATTA CAATATTCAGAAGGAGTCAACCCTTCACC TTG
efu-mir-9277	92.54	1.00E-18	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCG AAATCCATTGGGGATTCCCCGCGTAGGTT CAAATCCTGC
ggo-mir-4536	100	4.00E-05	TATGTATGTATGTATGTATGAAAG
egr-mir-87	98.89	8.00E-40	CCTGTCATTTTGCTCGAACCAGAGTTATT CTTGGCGTCATCCATCTTCTCGAAGGATG TTTGCTAGGTTGGTGAGCAAAGTTTCAGG TGT
emu-mir-87	98.89	8.00E-40	
gsa-mir-87	100	1.00E-05	
cte-mir-87a	100	2.00E-06	
api-mir-87a	100	8.00E-05	
cbn-mir-87-1	100	8.00E-05	
cbn-mir-87-2	100	8.00E-05	
prd-mir-87	100	8.00E-05	
ggo-mir-4536	100	4.00E-05	
ipu-mir-7568	93.75	2.00E-05	
egr-mir-153	96.55	1.00E-35	GTCGTAAATGCTTACGAGACTTGCCTCC AGTTGAAATGGTTGTTAACTACCTTGTGG ATTGCATAGTCTCATAAGTGCCATCGACT
emu-mir-153	95.4	3.00E-33	
dps-mir-2505	97.14	2.00E-09	CTTTTGTGCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT GTACA
efu-mir-9277	94.03	4.00E-21	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTG AAATCCATTGGGGATTCCCCGCGCAGGTT GAAATCCTGC
efu-mir-574-2	88.64	5.00E-05	CTGCGTGGGTACGGCTGTGTGTGTGTGTG TGTGTGTGTGTGTGT
ggo-mir-574	88.64	4.00E-05	
hsa-mir-574	88.64	3.00E-05	
eca-mir-8915	84.75	4.00E-18	TCTCCGTCTTCTTCGGCAGCAGCACCGCC TGGATGTTGGGCAGCACACCACCCTGTGC GATGGTCACACCGCCCAACAACCTTGTTC ACTCCTCATCGTTGCGAATCGCCAACCTGC AG
efu-mir-8915	83.67	6.00E-11	
dan-mir-289	100	1.00E-05	ACTGCCACTGCCACTGCCACTGCCA
efu-mir-9277	92.59	2.00E-13	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGGCTAG AAATCCATTGGGGATTCCCCGCGCAG
hsa-mir-8485	91.89	8.00E-06	GCATGTGTGTATACACACACATACACACA

ptr-mir-3149	100	3.00E-06	CACACACA
efu-mir-9277	92.31	4.00E-12	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGGCTAG AAATCCATTGGGGGTCCCCGCGC
egr-mir-125	96.25	1.00E-31	CATGTCCCTGAGACCCTAGAGTTGTCCGG AATTTGCATATCCACATTTCTCACGTGGC
emu-mir-125	96.25	1.00E-31	AACTCTAATGTCCCGGGTTATG
efu-mir-9277	85.71	5.00E-05	CGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCGGAAT CTATTGGGAATTCCCCGCGTAGGTTCAA TTCTGC
gga-mir-3533	91.11	3.00E-08	TGGTATCCACGAGACAACCTACAACCTCCA
bta-mir-3533	88.14	2.00E-09	TCATGAAGTGTGATGT
gga-mir-3533	85.48	2.00E-06	GGTATCCACGAGTCTACTTTCAACGCTAT CATGAAGTGCATGTAGACATCCGTAAG GATCT
eca-mir-8915	85.48	3.00E-06	GTCTTCTACGGCAGCAGCACAACCTGGAT TTTGGGCACCACACCACCTGTGCGATGG TCAC
ssc-mir-4331	97.44	7.00E-12	GATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAG GCCGGCAGCT
eca-mir-8915	82.76	4.00E-12	TCTTCTTCGGCAGCAGCACTGCCTGAATG TAGGGCAGCACACCATCCTGCGCTATGGT CACATCGCCCAACAACCTGTTCAACTCCT CATCGTTGCGGACAGCCAACCTGCAAGTG G
eca-mir-8915	89.55	6.00E-14	TCTCTGTCTTCTTCGGCAGCAGCACCGCC TGGATGATGGGCAGCACACCACCTGTG CGATGGTCAC
efu-mir-8915	90.24	1.00E-05	
efu-mir-9277	97.01	7.00E-26	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAG AAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTT CAAATCCTGC
efu-mir-9277	98.51	3.00E-28	TGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCG AAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTT CGAATCCTGC
egr-mir-190	96.2	6.00E-31	TCGACAATGAGATATGTTTGGGTTACTTG GTGCTGTACTCTCTGCTCTTACACCAGTG ACCAAACATATTCACATTGTT
emu-mir-190	96.2	6.00E-31	
ssc-mir-4331	100	2.00E-12	GCTCAGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGG TG TAGGC
ssc-mir-4331	100	2.00E-09	GATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAG GC
ame-mir-3725	100	4.00E-05	GAAGAAGGAAGAGAGAGAGAGAGA

efu-mir-9277	94.23	1.00E-14	GTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTG CTAATCCATTGGGGTCTCCCCGCG
ssc-mir-9856	93.24	3.00E-23	CCTGTGCATCCTGCATCGATAGAGCCATG CCGTTTCATTAGGGCATGTTCCGAGATTGG GCTGGCCTTTGGCCAG
ssc-mir-4331	96.97	3.00E-08	GCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGACCAGC AGCT
ggo-mir-4536	96.43	4.00E-05	CACATATATATGTATGTATGTATGTATG
eca-mir-8915	88.64	5.00E-05	GTCTTCCTCGGCAGCAGCGCCGCCTGGAT GCTGGGCAGCACACC
hsa-mir-4426	88.89	5.00E-12	AGTTGGAAGATGGTCGTACATTGTCTGAC TACAACATCCAAAAGGAATCCACCCCTCA TCTTG
egr-mir-9	97.85	1.00E-41	TAGTTGCCATTCTTTGGTTATCTAGCTGTG TGATGTTTAGCTTCAGACAGCTCTTATTTT CACAAGGCTAGATTTCCAAACAAACGCA CCTAA
emu-mir-9	96.77	3.00E-39	
hsa-mir-4485	88.64	2.00E-05	AGAGGCAATGCCTGCCAGTGACACCAG TTTAACGGCCGCGGTA
hsa-mir-1973	91.89	3.00E-06	AACGGCCGCGGTATTCTGACCGTGCAAA GGTAGCATA
cgr-mir-1973	96.55	5.00E-06	
ssc-mir-4331	100	2.00E-06	TTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGC

Anexo 2. Predicción de genes blanco de los seis candidatos a nuevo miRNAs de *T. solium* mediante el software RNAhybrid. Se utilizó un punto de corte P-value ≤ 0.005 . Los colores indican el grupo al cual el gen corresponde, según la leyenda.

Comportamiento de alimentación, energía, y metabolism de lípidos
Inmunidad
Citoesqueleto, matriz extracelular, y adhesión celular
Desarrollo, ciclo celular y apoptosis
Otros / No definido

TSO1 (TGTGTGTGTGTGTATGTGCGA)			
Nombre	Descripción	Función	P-value
ADM	Adrenomedullin	Vasodilator agent	0.039268
AGPAT3	1-acylglycerol-3-phosphate O-	Lipid biogenesis	0.023676

	acyltransferase 3		
ATF4	Activating transcription factor 4	Binds to CRE	0.028179
ATP4A	ATPase, H+/K+ exchanging, alpha polypeptide	Maintains stomach acidic environment	0.009555
BMP4	Bone morphogenetic protein 4	Heart development, adipogenesis, bone and cartilage formation	0.005816
BPI	Bactericidal/permeability-increasing protein	Antibacterial activity against gram-negative bacteria	0.027153
BSG	Basigin (Ok blood group)	Neural network formation, tumor progression, induces production of MMPS	0.023693
C15H2orf82			0.036915
CDKN2B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4)	Effector of TGF-beta cell cycle arrest	0.000177
CDS1	CDP-diacylglycerol synthase (phosphatidate cytidyltransferase) 1	GPCR second messengers, phosphatidylinositol synthesis	0.023721
CEND1	Cell cycle exit and neuronal differentiation 1	Neuronal differentiation	0.013981
CLDN5	Claudin 5	Tight junctions	0.005051
CLDN6	Claudin 6	Tight junctions	0.044074
COX5b	COX5b	Respiratory chain	0.014885
CYP2D25			0.039608
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	Innate immune receptor	0.015374
DGKA	Diacylglycerol kinase, alpha 80kDa	Metabolizes DGA into phosphatidic acid	0.000066
DPEP1	Dipeptidase 1 (renal)	Renal metabolism of glutathione, leukotriene activity	0.031317
DTNBP1	Dystrobrevin binding protein 1	Lysosome-related organelles biogenesis	0.028803
FBP1	Fructose-1,6-bisphosphatase 1	Glucolysis, regulator of appetite and adiposity	0.046419
FOLH1	Folate hydrolase (prostate-specific membrane antigen) 1	Glutamate carboxypeptidase	0.032081
FOXN3	Forkhead box N3	Cell cycle arrest	0.000273
GNRHR	Gonadotropin-releasing hormone receptor	LH and FSH release	0.049243
HAND1	Heart and neural crest derivatives expressed 1	Cardiac morphogenesis	0.002509
HNRNPAB	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B	mRNA processing	0.048968
HSD11B2	Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2	Cortisol to cortisone	0.03616
HYAL1	Hyaluronoglucosaminidase 1	Degradate hyaluronan in cell matrix, involved in proliferation, migration, differentiation	0.004094
IGF1R	Insulin-like growth factor 1	Cell growth and survival	0.001795

	receptor	control	
IL1A	Interleukin 1, alpha	Inflammatory response	0.031924
INSIG2	Insulin induced gene 2	Mediates cholesterol synthesis	0.008437
ITPK1	Inositol-tetrakisphosphate 1-kinase	Inositol metabolism	0.038091
KPNA1	Karyopherin alpha 1 (importin alpha 5)	Nuclear protein import	0.018597
KPNA2	Karyopherin alpha 2 (RAG cohort 1, importin alpha 1)	Nuclear protein import	0.045709
KPNA3	Karyopherin alpha 3 (importin alpha 4)	Nuclear protein import	0.034523
LEPR	Leptin receptor	Apetite-regulating factor	0.011751
MDGA1	MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1	Axon guidance, neuronal migration	0.0377
MEF2A	Myocyte enhancer factor 2A	Muscle cell transcriptional activator	0.029495
NAMPT	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	NAD pathway	0.048947
P14ARF	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	Cell cycle arrest	0.017174
P2RY2	Purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2	Proliferation, apoptosis, inflammation	0.048895
PBD2			0.023011
PDE3A	Phosphodiesterase 3A, cGMP-inhibited	Hydrolyzes cAMP and cGMP	0.028364
PIGR	Polymeric immunoglobulin receptor	Binds to IgA and IgM on epithelial cells	0.002509
PLCZ	Phospholipase C, zeta 1		0.02114
PNPLA4	Patatin-like phospholipase domain containing 4	Lipid hydrolase	0.008589
PTGIS	Prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	Vasodilatation, platelet aggregation inhibition	0.024784
RETN	Resistin	Inhibits insulin activity	0.042808
S100A16	S100 calcium binding protein A16	Bind calcium	0.010378
SHAS2			0.038126
SLC10A7	Solute carrier family 10, member 7	Na+/Bile acid symporter	0.049619
SLC15A1	Solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1	Oligopeptide intake in intestinal epithelium	0.002792
SSR1	SSR1	Signal sequence receptor in ER	0.014114
TEF1	Translation elongation factor 1	Mediates proliferation and apoptosis	0.000028
TFAP2C	Transcription factor AP-2 gamma (activating enhancer binding protein 2 gamma)	Transcriptional regulator, development	0.005123
THRA	Thyroid hormone receptor, alpha	Nuclear hormone receptor	0.001334
TNNI2	Troponin I type 2 (skeletal, fast)	Inhibitory subunit of troponin	0.015169
TNNT1	Troponin T type 1 (skeletal,	Tropomyosin binding subunit	0.031642

	slow)		
VAPB	VAMP (vesicle-associated membrane protein)-associated protein B and C	ER unfolded protein response	0.000312
WNT4	WNT4	Sex-determination cascade	0.027878

TSO2 (ATATATACACACACAAATA)			
Nombre	Descripción	Función	P-value
ADM	Adrenomedullin	Vasodilator agent	0.024655
AKAP13	A kinase (PRKA) anchor protein 13	Rho signaling pathway	0.009856
APOA5	Apolipoprotein A5	Determination of plasma triglyceride levels	0.035327
ARNT	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator	Xenobiotic metabolism	0.029867
C1H6orf35	Transmembrane protein 242		0.028963
CBLN4	Cerebellin 4 precursor	Synapse development	0.02209
CFLIP	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Apoptosis regulator, inhibits TNFSRF6 pathway	0.000392
GPX6	Glutathione peroxidase 6 (olfactory)	Protects from hyperoxides toxicity	0.010791
GRN	Granulin	Cell growth, wound healing, tumorigenesis	0.002869
HMGB2	High mobility group box 2	DNA dynamics	0.044262
INSIG2	Insulin induced gene 2	Mediates cholesterol synthesis	0.004471
KLF8	Kruppel-like factor 8	Transcriptional repressor and activator	0.040848
LY6G6F	Lymphocyte antigen 6 complex, locus G6F	Immune system and cellular recognition	0.001245
NAMPT	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	NAD pathway	0.023988
PLG	Plasminogen	Tissue remodeling, inflammation	0.001689
RAD18	RAD18 E3 ubiquitin protein ligase	E3 ubiquitin protein-ligase	0.018947
SGCD	Sarcoglycan, delta (35kDa dystrophin-associated glycoprotein)	Link cytoskeleton and cell matrix	0.001084
TNFRSF1A	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A	Cell survival, apoptosis, inflammation	0.005267

TSO3 (TCGGTCGGTCGGTCGGTCGGT)			
Nombre	Descripción	Función	P-value
ADAP1	ArfGAP with dual PH domains 1	Bind to IP3 and IP4	0.035502
ADIPOQ	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing	Fat metabolism and insulin sensitivity, TNF-a antagonist, inhibits endothelial NF-kB	0.032964
ADORA2A	Adenosine A2a receptor	Many biological functions	0.019712

AGPAT2	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2	Phospholipid synthesis	0.026176
AGPAT6	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 6	Lipid biogenesis	0.005254
AKT1	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	Metabolism, cell proliferation, cell survival, growth, angiogenesis	0.000647
AMH	Anti-Mullerian hormone	Mullerian ducts regression in male embryos	0.002418
ANGPTL2	Angiopoietin-like 2	Endothelial cells sprouting	0.00065
ARF4	ADP-ribosylation factor 4	Protein trafficking	0.002717
ARF5	ADP-ribosylation factor 5	Vesicular trafficking	0.038873
ARL6IP4	ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 4	pre-mRNA splicing	0.008908
ASCL2	Achaete-scute family bHLH transcription factor 2	Determination of neuronal precursors	0.005735
ASIP	Agouti signaling protein	Hair color, maelanocortin action, lipid metabolism	0.031061
ATG2A	Autophagy related 2A	Autophagosome formation	0.005799
ATG7	Autophagy related 7	Autophagy, axonal homeostasis, hematopoietic stem cell	0.027206
AVP	Arginine vasopressin	Water excretion, vasoconstriction	0.004949
BGLAP	Bone gamma-carboxyglutamate (gla) protein	Regulates bone and energy metabolism	0.012681
BLOC153	Biogenesis Of Lysosomal Organelles Complex 1 Subunit 3	Biosynthesis of lysosome-related organelles	0.04125
BPI	Bactericidal/permeability-increasing protein	Antibacterial activity against gram-negative bacteria	0.020531
C12H17orf75			0.045844
C15H2orf62			0.008387
C15H2orf82			0.004906
C1QA	Complement component 1, q subcomponent, A chain	Complement C1 subcomponent	0.00219
CAPZB	Capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta	F-actin capping protein	0.003872
CCL8	Chemokine (C-C motif) ligand 8	Chemotactic factor, attracts monocytes, lymphocytes, basophils, eosinophils	0.023392
CCND2	Cyclin D2	Cell cycle, inhibits RB proteins	0.003411
CD14	CD14 molecule	LPS coreceptor	0.006628
CDK10	Cyclin-dependent kinase 10	Role in cell cycle	0.011121
CES3	Carboxylesterase 3	Fatty acid and cholesterol este metabolism, may play a role in the BBB	0.020702
CFLIP	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Apoptosis regulator, inhibits TNFSRF6 pathway	0.033762
CHAT	Choline O-acetyltransferase	Acetylcholine synthesis	0.038921

CHRM1	Cholinergic receptor, muscarinic 1	Bronchoconstriction and acid secretion in gastrointestinal tract	0.02012
CJUN	Jun proto-oncogene	Gene expression regulation	0.000855
CLDN14	Claudin 14	Tight junctions	0.001883
CLDN3	Claudin 3	Tight junctions	0.021211
CLDN4	Claudin 4	Tight junctions	0.010179
CLU	Clusterin	Extracellular chaperone, modulates NF-kB activity	0.030956
CNN1	Calponin 1, basic, smooth muscle	Smooth muscle contraction	0.021734
CNST	Consortin, connexin sorting protein	Connexin binding partner	0.001503
COX17	COX17 cytochrome c oxidase copper chaperone	Mitochondrial respiratory chain, catalyzes cyt c oxidation	0.003791
COX8H	Cytochrome C Oxidase Subunit 8B, Pseudogene		0.025998
CSF2	Colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	Hematopoietic precursor cells differentiation	0.025242
CTSD	Cathepsin D	Proteolytic activation of hormones and growth factors	0.004447
CUL7	Cullin 7	Ubiquitination, microtubule dynamics	0.008983
CYTH2	Cytohesin 2	GEF	0.006831
DDIT3	DNA-damage-inducible transcript 3	Stress response, cell cycle arrest, involved in IL1B response	0.042432
DGAT2	Diacylglycerol O-acyltransferase 2	Tryglicerides synthesis	0.014829
DIO3	Deiodinase, iodothyronine, type III	Regulation of thyroid hormone inactivation	0.039922
DNAJB13	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 13	May be involved in inhibiting testis spermatogenesis apoptosis	0.026454
DNASE1L1	Deoxyribonuclease I-like 1		0.016889
DPEP1	Dipeptidase 1 (renal)	Renal metabolism of glutathione, leukotriene activity	0.01062
DTNBP1	Dystrobrevin binding protein 1	Lysosome-related organelles biogenesis	0.00314
ENTPD1	Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1	Hydrolyzes extracellular ATP and ADP to AMP	0.020727
EPHX1	Epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	Epoxide metabolism	0.046426
F12	Coagulation factor XII (Hageman factor)	Participates in blood coagulation initiation	0.033742
F7	Coagulation factor VII (serum prothrombin conversion accelerator)	Platelet signaling, formation of fibrin clot	0.00046
FADS2	Fatty acid desaturase 2	Metabolism of unsaturated fatty acids	0.040254
FASN	Fatty acid synthase	Palmitate synthesis	0.011137

FBP1	Fructose-1,6-bisphosphatase 1	Glucolysis, regulator of appetite and adiposity	0.018361
FBXO32	F-box protein 32	Ubiquitination	0.009035
FCN1	Ficolin (collagen/fibrinogen domain containing) 1	Binds PAMPs, activates complement	0.000218
FDFT1	Farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1	Cholesterol biosynthesis	0.027463
FGF21	Fibroblast growth factor 21	Induction of glucose transporters in adipose tissues	0.021042
FOXP3	Forkhead box P3	Transcriptional regulator crucial for Treg development and function	0.002394
FTH1	Ferritin, heavy polypeptide 1	Iron homeostasis	0.024072
FZD2	Frizzled class receptor 2	Wnt receptor	0.040148
GADD45G	Growth arrest and DNA-damage-inducible, gamma	Regulation of growth and apoptosis	0.015825
GKN3	Gastrokin 3	May inhibit gastric epithelial cell proliferation	0.013548
GPX2	Glutathione peroxidase 2 (gastrointestinal)	Protects from hyperoxides toxicity	0.045227
GRB10	Growth factor receptor-bound protein 10	Inhibits INSR and IGF1R signaling	0.000213
GSTA2	Glutathione S-transferase alpha 2	Bilirubin metabolism, glutathione peroxidase activity	0.032324
GUCA2B	Guanylate cyclase activator 2B (uroguanylin)	Activator of intestinal guanylate cyclase	0.03868
GZMB	Granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 1)	Induction of target cell apoptosis by cytotoxic t lymphocytes	0.036491
GZMH	Granzyme H (cathepsin G-like 2, protein h-CCPX)	Target cell lysis, antiviral response, constitutively expressed in NK cells	0.044476
HAND1	Heart and neural crest derivatives expressed 1	Cardiac morphogenesis	0.027162
HAVCR1	Hepatitis A virus cellular receptor 1	HAV receptor, asthma and allergies regulation	0.002548
HCRT	Hypocretin (orexin) neuropeptide precursor	Feeding behavior, sleep, energy metabolism	0.012598
HIGD2A	HIG1 hypoxia inducible domain family, member 2A	Possible subunit of COX, complex IV	0.030177
HNRNPAB	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B	mRNA processing	0.004838
HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Tyrosine catabolism	0.00018
HSD17B8	Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 8	Regulates active forms of estrogens and androgens	0.040451
ICAM2	Intercellular adhesion molecule 2	Several immune response functions	0.022114
IFND1			0.048655
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 receptor	Cell growth and survival control	0.00338

IGFALS	Insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit	Binds IGF, affects their half-life and localization	0.003228
IGFBP3	Insulin-like growth factor binding protein 3	Prolongs IGFs half-life	0.02686
IKBKB	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta	Phosphorylates the NF-kB inhibitor	0.002325
INPP5K	Inositol polyphosphate-5-phosphatase K	Inositol signaling, may regulate actin cytoskeleton	0.030145
ITGB2	Integrin, beta 2 (complement component 3 receptor 3 and 4 subunit)	ICAM receptor, leukocyte migration	0.014357
KCNN4	Potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 4	Potassium ionic channel	0.041274
LATS2	Large tumor suppressor kinase 2	Tumor suppressor activity	0.033449
LGALS1	Lectin, galactoside-binding, soluble, 1	Induces T-cell apoptosis, regulates apoptosis and proliferation	0.012426
LGALS3	Lectin, galactoside-binding, soluble, 3	Binds IgE, neutrophil activation	0.028295
LMO1	IM domain only 1 (rhombotin 1)	Gene regulation in neural lineage, associated with T-cell leukemia	0.002316
LSDP5	Perilipin 5	Lipid droplet homeostasis	0.041473
MAP2K1	Mitogen-activated protein kinase kinase 1	Role in MAPK signal transduction pathway	0.038494
MIF	Macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	Pro-inflammatory cytokine, counteracts glucocorticoids	0.045736
MLPH	Melanophilin	Melanosome transport	0.043161
MMP9	Matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	Local matrix proteolysis, leukocyte migration	0.002892
MUC1	Mucin 1, cell surface associated	Modulates NF-kB pathway, Ras/MAPK in activated T-cells	0.010105
NAT9	N-acetyltransferase 9 (GCN5-related, putative)		0.035802
NOG	Noggin	Inhibitor of bone morphogenetic proteins	0.042204
NPEPL1	Aminopeptidase-like 1		0.018226
NPM2	Nucleophosmin/nucleoplasmin 2	Chromatin reprogramming during development	0.011391
NTAN1	N-terminal asparagine amidase	Ubiquitin-dependent protein turnover	0.03454
OCT2	POU class 2 homeobox 2	Transcription factor, activates immunoglobulin gene expression	0.043132
OTUB1	OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1	Prevents T-cell anergy, DNA repair regulation	0.001774

OXT	Oxytocin/neurophysin I prepropeptide	Parturition, lactation, water excretion, cardiovascular functions	0.012148
PALM	Paralemmin	Plasma membrane dynamics, axon and dendrite induction	0.019333
PARK7	Parkinson protein 7	Deglycase, neuroprotector, regulator of androgen signaling, modulates NF-kB signaling	0.000404
PC2	Chromobox 4	Regulates p53 transcriptional activation	0.011136
PDLIM3	PDZ and LIM domain 3	May play a role in actin filament organization	0.038347
PDXK	Pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase	Vitamin B6 synthesis	0.047444
PEMT	Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase	Phosphatidylcholine metabolism	0.003062
PHKG2	Phosphorylase kinase, gamma 2 (testis)	Activates glycogen phosphorylase	0.005193
PHLDA2	Pleckstrin homology-like domain, family A, member 2	Placenta growth	0.039702
PKIG	Protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor gamma	cAMP-dependent PK inhibitor, may be involved in osteogenesis	0.010669
PKMYT1	Protein kinase, membrane associated tyrosine/threonine 1	Negative regulator of G2 to M transition	0.019956
PLIN3	Perilipin 3	Mannose 6-phosphate receptor transport	0.019653
PNCK	Pregnancy up-regulated nonubiquitous CaM kinase	Protein kinase	0.018837
PNLIPRP1	Pancreatic lipase-related protein 1	Inhibition of dietary tryglicerides digestion	0.017974
PNOC	Prepronociceptin	Pain sensitivity	0.003658
PPARD	Peroxisome proliferator-activated receptor delta	Inhibitor of PPAR activity (lipid and glucose metabolism)	0.018874
PPP1R14A	Protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 14A	Inhibits smooth muscle myosin phosphatase	0.020984
PRPF19	Pre-mRNA processing factor 19	pre-mRNA splicing and DNA repair	0.001745
PSMB8	Proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 8	Proteasome subunit, immunoprotasome assembly	0.024228
PSME3	Proteasome (prosome, macropain) activator subunit 3 (PA28 gamma; Ki)	Subunit of proteasome regulator, regulation of SIRT1	0.009388
PTBP1	Polypyrimidine tract binding protein 1	mRNA processing	0.004267
RARRES2	Retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 2	Adipokine, regulates adipogenesis, metabolism and inflammation	0.033136
RBM38	RNA binding motif protein 38	Maintenance of CDKN1A transcripts stability	0.038459

RENBP	Renin binding protein	Renin inactivation	0.000885
RGS2	Regulator of G-protein signaling 2	Myeloid differentiation, regulation of blood pressure	0.025302
RHBG	Rh family, B glycoprotein (gene/pseudogene)	Ammonium transporter	0.009091
RPS15	Ribosomal protein S15	Ribosome subunit, insulinome	0.013507
RPS28	Ribosomal protein S28	Ribosome subunit	0.017464
RTL1	Retrotransposon-like 1	Maintenance of fetal capillaries	0.004569
SELM	Selenoprotein M precursor	Disulfide bond formation	0.041202
SERPINA1	Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1	Serine protease inhibitor, platelet activation signaling	0.000572
SERPINA3	Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 3	Can inhibit neutrophil cathepsin G	0.014422
SIRPA	Signal-regulatory protein alpha	CD47 surface receptor	0.030323
SIRT7	Sirtuin 7	Tumor supressor activity	0.034142
SLC25A6	Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 6	Exchanges cytoplasmic ADP with mitochondrial ATP	0.038537
SLC30A3	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 3	Acumulation of zinc in synaptic vesicles	0.019485
SLC9A1	Solute carrier family 9, subfamily A (NHE1, cation proton antiporter 1), member 1	Na ⁺ /H ⁺ antiporter, pH regulation	0.012084
SLC9A2	Solute carrier family 9, subfamily A (NHE2, cation proton antiporter 2), member 2	pH regulation to eliminate acids by active metabolism	0.028096
SMOX	Spermine oxidase	Oxidation of spermine to spermidine	0.024327
SNCB	Synuclein, beta	Inhibits phospholipase D2, may function in neural plasticity	0.048541
SOCS2	Suppressor of cytokine signaling 2	Negative regulator of cytokine signaling, IGF1R pathway	0.021793
SOX10	SRY (sex determining region Y)-box 10	Neural crest and peripheral nervous system development	0.046595
SPI1	Spi-1 proto-oncogene	Myeloid and B-lymphoid development	0.047566
SREBF1	Sterol regulatory element binding transcription factor 1	Lipid homeostasis	0.002439
STX16	Syntaxin 16	SNARE target in trans-Golgi	0.025705
TCTP	Tumor protein, translationally-controlled 1	Calcium binding, microtubule stabilization	0.037727
TEF1	TEA domain family member 1	Mediates proliferation and apoptosis	0.023143
TEPP	Testis, prostate and placenta expressed		0.013955

TFAP2A	Transcription factor AP-2 alpha (activating enhancer binding protein 2 alpha)	Transcriptional regulator, development	0.012535
TNNI2	Troponin I type 2 (skeletal, fast)	Inhibitory subunit of troponin	0.005662
TNNI3	Troponin I type 3 (cardiac)	Inhibitory subunit of troponin	0.002496
TNNT1	Troponin T type 1 (skeletal, slow)	Bind tropomyosin	0.022624
TNX	Tenascin XB	Mediates cell-matrix interaction, accelerates collagen fibril formation	0.026001
TPPP	Tubulin polymerization promoting protein	Integrity of microtubule network	0.026329
TRIM40	Tripartite motif containing 40	Negative regulator against inflammation in GI tract	0.045563
TSPO	Translocator protein (18kDa)	Cholesterol, porphyrins and heme transport	0.029125
TXN	Thioredoxin	Redox reactions, intracellular nitric oxide response	0.003355
UCP2	Uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	Mitochondrial transporter, proton leak	0.016068
UF	NUF2, NDC80 kinetochore complex component		0.012091
UFBP			0.041053
UNC5B	Unc-5 homolog B (C. elegans)	Axon guidance, inhibits vascular branching in angiogenesis	0.023447
USP7	Ubiquitin specific peptidase 7 (herpes virus-associated)	Hydrolase that deubiquitinates, increases Treg cells function	0.049457
VIPR2	Vasoactive intestinal peptide receptor 2	Smooth muscle contraction, water and ion flux	0.035187

TSO4 (GGCTGGTTGGTTGGTTGGTTG)			
Nombre	Descripción	Función	P-value
A	Putative blood group A transferase		0.004813
ABAT	GABA Aminotransferase	GABA catabolism	0.021869
ACACA	Acetyl-CoA Carboxylase Alpha	LCFA byogenesis	0.006527
ACADS	Acyl-CoA Dehydrogenase, C-2 To C-3 Short Chain	Mitochondrial fatty acid beta-oxidation pathway	0.024471
ACTA1	Actin, Alpha 1, Skeletal Muscle	Cytoskeleton	0.031006
ADAP1	ArfGAP with dual PH domains 1	Bind to IP3 and IP4	0.017855
ADIPOQ	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing	Fat metabolism and insulin sensitivity, TNF-a antagonist, inhibits endothelial NF-kB	0.041115
AF7			0.008724
AGER	Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor	TNF-alpha expression, proinflammatory	0.001448
AGK			0.044787

AGPAT4	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 4	Phospholipid biogenesis	0.018027
AGPAT6	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 6	Lipid biogenesis	0.014358
AHCY	Adenosylhomocysteinase	Methylation control	0.028385
AIF1	Allograft Inflammatory Factor 1	Macrophage activation, T cell growth	0.006626
AKR1A1	Aldo-Keto Reductase Family 1 Member A1	NADPH-dependent reduction	0.040989
AKR1C4	Aldo-Keto Reductase Family 1 Member C4	Deactivation of dihydrotestosterone	0.029469
AKT1	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	Metabolism, cell proliferation, cell survival, growth, angiogenesis	0.000613
AMBP	Alpha-1-Microglobulin/Bikunin Precursor	Inhibits trypsin, plasmin and elastase	0.022212
AMH	Anti-Mullerian hormone	Mullerian ducts regression in male embryos	0.012978
ANGPTL2	Angiopoietin-like 2	Endothelial cells sprouting	0.00231
ANPEP	Alanyl Aminopeptidase, Membrane	Peptide digestion	0.020961
APEX1	Apurinic/Apyrimidinic Endodeoxyribonuclease 1	DNA base excision repair pathway	0.042429
APOA2	Apolipoprotein A2	HDL metabolism	0.011241
APOE	Apolipoprotein E	Catabolism of lipoproteins	0.006902
ApoN			0.01462
AQN-1	Spermadhesin		0.040657
AQP5	Aquaporin 5	Water channel	0.001082
ARAF	A-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase	Mitogenic signal transduction	0.009829
ARF4	ADP-ribosylation factor 4	Protein trafficking	0.010358
ARF5	ADP-ribosylation factor 5	Vesicular trafficking	0.00273
ARL6IP4	ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 4	pre-mRNA splicing	0.003143
ARPC2	Actin Related Protein 2/3 Complex Subunit 2	Actin polymerization	0.027608
AS100A9			0.008443
AS-A			0.012754
ASCL2	Achaete-scute family bHLH transcription factor 2	Determination of neuronal precursors	0.014254
ATG10	Autophagy related 10	E2-like involved in autophagy	0.005731
ATG2A	Autophagy related 2A	Autophagosome formation	0.000219
ATG4D	Autophagy related 4D	Autophagosome formation	0.03328
ATP4A	ATPase, H ⁺ /K ⁺ exchanging, alpha polypeptide	Maintains stomach acidic environment	0.008117
ATP4B	ATPase, H ⁺ /K ⁺ exchanging, beta polypeptide	Cystein protease	0.018673
AVP	Arginine vasopressin	Water excretion, vasoconstriction	0.000656
B2R	Bradykinin Receptor B2	Vasodilation, edema, smooth muscle spasms	0.004116

BGLAP	Bone gamma-carboxyglutamate (gla) protein	Bone gamma-carboxyglutamate (gla) protein	0.016991
BLOC1S3	Biogenesis Of Lysosomal Organelles Complex 1 Subunit 3	Biosynthesis of lysosome-related organelles	0.003009
BSG	Basigin (Ok blood group)	Neural network formation, tumor progression, induces production of MMPs	0.021277
BSP1			0.031133
BYS1	Bystin-like		0.013094
C15H2orf82			0.022158
C17H20orf32			0.002547
C17h20orf85			0.016041
C1QA	Complement component 1, q subcomponent, A chain	Complement C1 subcomponent	0.010508
C2	Complement C2	Complement C2 subcomponent	0.02975
CA6	Carbonic Anhydrase 6	Found only in salivary glands	0.041239
CACNB4	Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 4	Calcium channel regulation	0.021363
CALB1	Calbindin 1	Buffers cytosolic calcium	0.020335
CAMK2G	Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase II Gamma	Synapse formation, neural plasticity	0.014186
CAPZB	Capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta	F-actin capping protein	0.019765
CBR2			0.003761
CCL1	Chemokine (C-C motif) ligand 1	Chemotactic activity for monocytes	0.013608
CCL27	Chemokine (C-C motif) ligand 27	Chemotactic for skin-associated memory T lymphocytes	0.005476
CCL8	Chemokine (C-C motif) ligand 8	Chemotactic factor, attracts monocytes, lymphocytes, basophils, eosinophils	0.001956
CCND2	Cyclin D2	Cell cycle, inhibits RB proteins	0.006064
CCR9	C-C Motif Chemokine Receptor 9	Immune response in gastrointestinal tract	0.046135
CD14	CD14 Molecule	LPS coreceptor	0.000337
CD19	CD19 Molecule	Antigen receptor-dependent stimulation	0.007061
CD209	CD209 Molecule	Initiation of primary immune response	0.029162
CD3E	CD3e Molecule	T cell activation and proliferation	0.021709
CD58	CD58 Molecule	T lymphocytes activation	0.043803
CD72	CD72 Molecule	B cell proliferation and regulation	0.00549
CD88	Complement C5a Receptor 1	Chemotaxis, granule enzyme release	0.040777
CDC37	Cell Division Cycle 37	Directs Hsp90 to target	0.035067
CDK10	Cyclin-dependent kinase 10	Role in cell cycle	0.033634

CDK5R1	yclin Dependent Kinase 5 Regulatory Subunit 1	Deregulates CDK5 activity	0.008945
CDKN2B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4)	Effector of TGF-beta cell cycle arrest	0.007028
CHAT	Choline O-acetyltransferase	Acetylcholine synthesis	0.031538
CHI3L1	Chitinase 3 Like 1	Role in Th2 response and IL-13 induced inflammation	0.024909
CITED1	Cbp/P300 Interacting Transactivator With Glu/Asp Rich Carboxy-Terminal Domain 1	Transcriptional coactivator	0.041033
CKM	Creatine Kinase, M-Type	Phosphate transfer between ATP and creatine phosphate	0.003862
CLDN11	Claudin 11	Tight junctions	0.006258
CLDN14	Claudin 14	Tight junctions	0.010367
CLDN2	Claudin 2	Tight junctions	0.011878
CLDN23	Claudin 23	Tight junctions	0.014304
CLDN3	Claudin 3	Tight junctions	0.009547
CLDN4	Claudin 4	Tight junctions	0.035323
CLDN5	Claudin 5	Tight junctions	0.013051
CLDN7	Claudin 7	Tight junctions	0.017443
CLDN8	Claudin 8	Tight junctions	0.034178
CLU	Clusterin	Extracellular chaperone, modulates NF-kB activity	0.005047
CMKLR1	Chemerin Chemokine-Like Receptor 1	Cell signaling, cytokine production	0.037758
COASY	Coenzyme A Synthase	CoA synthesis	0.025101
COL5A1	Collagen Type V Alpha 1 Chain	Cell matrix, ubiquitous distribution	0.047129
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	Degradation of catechol transmitters	0.022145
COPB1	Coatomer Protein Complex Subunit Beta 1		0.043153
COX17	COX17 cytochrome c oxidase copper chaperone	Mitochondrial respiratory chain, catalyzes cyt c oxidation	0.014059
COX5b	COX5b	Respiratory chain	0.007244
CPT1A	Carnitine Palmitoyltransferase 1A	LCFA beta-oxidation pathway	0.036933
CRABP1	Cellular Retinoic Acid Binding Protein 1	Transport of retinoic acid to nucleus	0.003768
CRABP2	Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2	Transport of retinoic acid to nucleus	0.002094
CRAT	Carnitine O-Acetyltransferase	Fat metabolism	0.020416
CSF2	Colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	Hematopoietic precursor cells differentiation	0.003021
CTSD	Cathepsin D	Intracellular protein breakdown	0.026361
CTSH	Cathepsin H	Protein degradation in lysosomes	0.042206
CXCL9	C-X-C Motif Chemokine Ligand	Chemotactic for activated T	0.000346

	9	cells	
CYP11A1	Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1	Cholesterol to pregnenolone	0.006972
CYP19A2			0.02365
CYP2C33			0.041086
CYP2D25	Vitamin D(3) 25-hydroxylase		0.007763
DAPL1	Death Associated Protein Like 1	Epithelial differentiation	0.000077
DDC	Dopa Decarboxylase	Dopamine synthesis	0.02897
DDIT3	DNA-damage-inducible transcript 3	Stress response, cell cycle arrest, involved in IL1B response	0.001013
DDRGK1	DDRGK Domain Containing 1	Prevents apoptosis in ER-stressed secretory tissues	0.025979
DGKA	Diacylglycerol kinase, alpha 80kDa	Metabolizes DGA into phosphatidic acid	0.015323
DHRS4	Dehydrogenase/Reductase (SDR Family) Member 4	Visual cycle	0.029773
DIS3L2	DIS3 Like 3'-5' Exoribonuclease 2	RNA degradation	0.023264
DNAJB13	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 13	May be involved in inhibiting testis spermatogenesis apoptosis	0.025299
DNASE1L1	Deoxyribonuclease I-like 1		0.021148
DNMT3A	DNA Methyltransferase 3 Alpha	Methylation, embryonic development	0.046864
DPEP1	Dipeptidase 1 (renal)	Renal metabolism of glutathione, leukotriene activity	0.01974
DPPA5	Developmental Pluripotency Associated 5	Maintenance of embryonic stem cell pluripotency	0.023864
DYNLL1	Dynein Light Chain LC8-Type	Cell transport	0.004249
DYNLRB1	Dynein Light Chain Roadblock-Type 1	Link dynein to cargos	0.045964
DYNLT1	Dynein Light Chain Tctex-Type 1	Cell transport, role in neuronal morphogenesis	0.005612
E4			0.002984
EFGR			0.023085
EHMT2	Euchromatic Histone Lysine Methyltransferase 2	Methylation of H3	0.005579
EIF4A1	Eukaryotic Translation Initiation Factor 4A1	mRNA cap recognition	0.011588
END3			0.010095
ENG	Endoglin	Angiogenesis regulator	0.018822
ENHO	Energy Homeostasis Associated	Glucose homeostasis and lipid metabolism	0.004911
ENTPD1	Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1	Hydrolyzes extracellular ATP and ADP to AMP	0.009571
EPAS1	Endothelial PAS Domain Protein 1	Oxygen regulated genes induction	0.005574
EPHX1	Epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	Epoxide metabolism	0.022383

EPO	Erythropoietin	Erythrocyte regulation and maintenance	0.021026
F11R	F11 Receptor	Cell-cell adhesion, leukocyte transmigration	0.006363
F12	Coagulation factor XII (Hageman factor)	Participates in blood coagulation initiation	0.008921
FASN	Fatty acid synthase	Palmitate synthesis	0.02693
FBP1	Fructose-1,6-bisphosphatase 1	Glucolysis, regulator of appetite and adiposity	0.023902
FCER1G	Fc Fragment Of IgE Receptor Ig	High affinity to IgE	0.030817
FCN1	Ficolin (collagen/fibrinogen domain containing) 1	Binds PAMPs, activates complement	0.000254
FCN2	Ficolin (collagen/fibrinogen domain containing) 2	Activation of lectin complement pathway	0.021929
FLT1	Fms Related Tyrosine Kinase 1	Angiogenesis and vasculogenesis	0.011678
FLVCR2	Feline Leukemia Virus Subgroup C Cellular Receptor	Calcium transporter	0.00992
FOXP3	Forkhead box P3	Transcriptional regulator crucial for Treg development and function	0.000558
FUT8	Fucosyltransferase 8	Transfers fucose to N-linked type complex glycopeptides	0.049346
GALNS	Galactosamine (N-Acetyl)-6-Sulfatase	Lysosomal exohydrolase	0.030847
GAST	Gastrin	Stimulate secretion of HCl by gastric mucose	0.000115
GATA2	GATA Binding Protein 2	Transcription factor in endothelial cells	0.043229
GBP2	Guanylate Binding Protein 2	Binds to interferon induced proteins	0.025969
GHRHR	Gonadotropin-releasing hormone receptor	Synthesis and release of growth hormone	0.045732
GNA14	G Protein Subunit Alpha 14	Transmembrane signaling system	0.008785
GPIIB	Integrin Subunit Alpha 2b	Blood coagulation system	0.033174
GPNMB	Glycoprotein Nmb	Could be a melanogenic enzyme	0.00913
GPR39	G Protein-Coupled Receptor 39	Regulation of body weight, gastrointestinal motility, hormone secretion and cell death	0.029048
GRB10	Growth factor receptor-bound protein 10	Inhibits INSR and IGF1R signaling	0.00798
GSK3B	Glycogen Synthase Kinase 3 Beta	Energy metabolism, neuronal cell development	0.000809
GUCA2B	Guanylate cyclase activator 2B (uroguanylin)	Activator of intestinal guanylate cyclase	0.012732
GZMA	Granzyme A	Protease in T cells and NK cells granules	0.040664
GZMB	Granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-	Induction of target cell apoptosis by cytotoxic T	0.003773

	associated serine esterase 1)	lymphocytes	
H2AFZ	H2A Histone Family Member Z	H2A histone variant	0.0017631
HADHA	Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase/3-Ketoacyl-CoA Thiolase/Enoyl-CoA Hydratase (Trifunctional Protein), Alpha Subunit	LCFA beta-oxidation pathway	0.039808
HAMP	Hepcidin Antimicrobial Peptide	Iron homeostasis, iron storage in macrophages	0.012237
HAVCR1	Hepatitis A virus cellular receptor 1	HAV receptor, asthma and allergies regulation	0.003066
HCRT	Hypocretin (orexin) neuropeptide precursor	Feeding behavior, sleep, energy metabolism	0.042432
HIG2	Hypoxia Inducible Lipid Droplet Associated	Lipid accumulation, stimulates cytokine expression, cell growth	0.011751
HIGD2A	HIG1 hypoxia inducible domain family, member 2A	Possible subunit of COX, complex IV	0.011856
HMGA1	High Mobility Group AT-Hook 1	Transcription regulation	0.002562
HMOX1	Heme Oxygenase 1	Heme catabolism	0.015489
HNFA			0.019851
HOPX	HOP Homeobox	Cardiac growth and development	0.031689
HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Tyrosine catabolism	0.016173
HPS1	Biogenesis Of Lysosomal Organelles Complex 3 Subunit 1	Organelle biogenesis, melanosomes, lysosomes	0.035255
ICAM	Intercellular adhesion molecule	Ligands for leukocytes adhesion proteins	0.017959
IGFALS	Insulin Like Growth Factor Binding Protein Acid Labile Subunit	Insulin Like Growth Factor Binding Protein Acid Labile Subunit	0.001671
IGFBP2	Insulin-like growth factor binding protein 2	Inhibits IGF mediated growth	0.023901
IGFBP3	Insulin-like growth factor binding protein 3	Prolongs IGFs half-life	0.002
IGFBP5	Insulin-like growth factor binding protein 5	Prolongs IGFs half-life	0.001244
IGFBP7	Insulin-like growth factor binding protein 7	Stimulates cell adhesion	0.049952
IKBKB	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta	Phosphorylates the NF-kB inhibitor	0.022661
IL12RB2	Interleukin 12 Receptor Subunit Beta 2	T cell and NK cell proliferation	0.008572
IL13	Interleukin 13	B cell maturation and differentiation	0.005889
IL2RA	Interleukin 2 Receptor Subunit Alpha	Regulation of immune tolerance	0.021336
INHA	Inhibin Alpha Subunit	Inhibits FSH secretion	0.004039
INPP5K	Inositol Polyphosphate-5-Phosphatase K	Inositol metabolism	0.019674

IRGC	Immunity Related GTPase Cinema		0.00969
ITIH1	Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain 1	Hyaluronan carrier	0.025867
ITIH4	Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain Family Member 4	Inflammatory response to trauma	0.044466
ITPK1	Inositol-tetrakisphosphate 1-kinase	Inositol metabolism	0.003656
KCND3	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily D Member 3	Potassium channel	0.042784
KCNG1	Potassium Voltage-Gated Channel Modifier Subfamily G Member 1	Potassium channel	0.005877
KDM1A	Lysine Demethylase 1A	Histone de methylase	0.048767
KISS1R	KISS1 Receptor	Gonadotrophin axis	0.045671
KLF17	Kruppel-like factor 17	Transcription repressor	0.034051
KRT8	Keratin 8	Striated muscle	0.036388
LATS2	Large tumor suppressor kinase 2	Tumor supressor activity	0.027757
LCK	Lymphocyte Cell-Specific Protein-Tyrosine Kinase	Selection and maduration of T cells	0.023426
LCN1	Lipocalin 1	Lipid binding protein in stress	0.02291
LDHA	Lactate Dehydrogenase A	Anaerobic glycolysis	0.005279
LGALS1	Lectin, galactoside-binding, soluble, 1	Induces T-cell apoptosis, regulates apoptosis and proliferation	0.0017
LGALS12	Lectin, galactoside-binding, soluble, 12	Binds lactose	0.003938
LGALS3	Lectin, galactoside-binding, soluble, 3	Binds IgE, neutrophil activation	0.000448
LGALS9	Lectin, galactoside-binding, soluble, 9	Immune response	0.031028
LHX2	LIM Homeobox 2	Transcriptional activator	0.030402
LIPE	Lipase E, Hormone Sensitive Type	Hydrolyzes triglycerides to free fatty acids	0.003741
LMCD1	LIM And Cysteine Rich Domains 1	Coregulator of transcription	0.00092
LMO1	IM domain only 1 (rhombotin 1)	Gene regulation in neural lineage, associated with T-cell leukemia	0.008424
LPCAT4	Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 4	Phospholipid metabolism	0.004403
LPIN3	Lipin 3	Diacylglycerol production	0.01524
LSDP5	Perilipin 5	Lipid droplet homeostasis	0.034395
MADCAM1	Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1	Cell adhesion leukocyte receptor	0.046093
MASP1	Mannan Binding Lectin Serine Peptidase 1	Pathogen recognition	0.007056
MB	Myoglobin	Oxygen transport	0.01602
MDGA1	MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1	Axon guidance, neuronal migration	0.021598
MDK	Midkine (Neurite Growth-	Cell growth, migration,	0.037278

	Promoting Factor 2)	angiogenesis	
MED27	Mediator Complex Subunit 27	RNA polymerase II coactivator	0.016838
MIF	Macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	Pro-inflammatory cytokine, counteracts glucocorticoids	0.040065
MLC2V			0.011949
MLH1	MutL Homolog 1	DNA mismatch repair system	0.039991
MLN	Motilin	Interdigestive gastrointestinal motility	0.046394
MLPH	Melanophilin	Melanosome transport	0.036406
MMP9	Matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	Role in matrix proteolysis and leukocyte migration	0.004454
MOSPD1	Motile Sperm Domain Containing 1		0.034179
MRPL52	Mitochondrial Ribosomal Protein L52	Mitochondrial ribosome	0.0177
MSN	Moesin	Cytoskeletal structures	0.030418
MT-III	Metallothionein 3	Binds heavy metals	0.049603
MUC1	Mucin 1, cell surface associated	Modulates NF-kB pathway, Ras/MAPK in activated T-cells	0.004248
MUC20	Mucin 20, Cell Surface Associated	Forms an insoluble mucous barrier	0.027535
MYH7	Myosin Heavy Chain 7	Kinetic energy transduction	0.028143
MYLPF	Myosin Light Chain, Phosphorylatable, Fast Skeletal Muscle		0.003279
NAT9	N-acetyltransferase 9 (GCN5-related, putative)		0.031358
NCOA2	Nuclear Receptor Coactivator 2	Steroid and nuclear receptor coactivator	0.032437
NFATC1	Nuclear Factor Of Activated T-Cells 1	Inducible expression of cytokines in T cells.	0.039482
NMBR	Neuromedin B Receptor	Growth factor for gastrointestinal and lung tissues	0.016898
NME4	NME/NM23 Nucleoside Diphosphate Kinase 4	dNTPs synthesis	0.024329
NNAT	Neuronatin	May regulate ion channels during brain development	0.010585
NOG	Noggin	Inhibitor of bone morphogenetic proteins	0.015224
NPEPL1	Aminopeptidase-like 1		0.012016
NPG4	Protegrin 4	Antimicrobial properties	0.021719
NPW	Neuropeptide W	Enhance cortisol secretion	0.034178
NST	Consortin, connexin sorting protein		0.00017
NTAN1	N-terminal asparagine amidase	Ubiquitin-dependent protein turnover	0.039088
OAZ1	Ornithine Decarboxylase	Polyamine uptake	0.033936

	Antizyme 1		
OCT2	POU class 2 homeobox 2	Transcription factor, activates immunoglobulin gene expression	0.011954
ODFP	Outer Dense Fiber Of Sperm Tails 1	Cytoskeleton in sperm tail	0.001256
OPRL1	Opioid Related Nociceptin Receptor 1		0.02385
ORAI1	ORAI Calcium Release-Activated Calcium Modulator 1	T cell calcium influx	0.020582
OTUB1	OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1	Prevents T-cell anergy, DNA repair regulation	0.007273
OXT	Oxytocin/neurophysin I prepropeptide	Parturition, lactation, water excretion, cardiovascular functions	0.001347
PALM	Paralemmin	Plasma membrane dynamics, axon and dendrite induction	0.014437
PAP7	Acyl-CoA Binding Domain Containing 3	Sorting and modification of proteins from the ER	0.017105
PARK7	Parkinson protein 7	Deglycase, neuroprotector, regulator of androgen signaling, modulates NF-kB signaling	0.017345
PBD2			0.038652
PBX2P1	Pre-B-Cell Leukemia Transcription Factor Pseudogene 1		0.023881
PC2	Chromobox 4	Regulates p53 transcriptional activation	0.041752
PCCB	Propionyl-CoA Carboxylase Beta Subunit	Propionyl-CoA metabolism	0.029034
PCK2	Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 2, Mitochondrial	Citric acid cycle	0.011551
PCPA1			0.005846
PDLIM3	PDZ and LIM domain 3	May play a role in actin filament organization	0.009845
PDX1	Pancreatic And Duodenal Homeobox 1	Transcription factor in pancreas	0.047376
PDXK	Pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase	Vitamin B6 synthesis	0.047559
PDZD11	Plasma Membrane Calcium ATPase-Interacting Single-PDZ Protein		0.001431
PEMT	Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase	Phosphatidylcholine metabolism	0.004576
PFDN6	Prefoldin Subunit 6	Cytoskeleton proteins chaperone	0.022795
PFKFB1	-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase 1	Fructose 2,6-biphosphate metabolism	0.049784
PGA	Pepsin A precursor	Pepsin precursor	0.00366
PGLYRP1	Peptidoglycan Recognition Protein 1	Gram-positive bacteria recognition	0.011557

PHGDH	Phosphoglycerate Dehydrogenase	L-serine synthesis	0.046481
PHKG2	Phosphorylase kinase, gamma 2 (testis)	Activates glycogen phosphorylase	0.009822
PHLDA2	Pleckstrin homology-like domain, family A, member 2	Placenta growth	0.019842
PKIG	Protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor gamma	cAMP-dependet PK inhibitor, may be involved in osteogenesis	0.033284
PLCZ	Phospholipase C, zeta 1		0.017393
PLET	Placenta Expressed Transcript 1	Keratinocyte migration	0.047703
PMF1	Polyamine-Modulated Factor 1	Mitosis	0.033849
PMM1	Phosphomannomutase 1	Mannose metabolism for transfer reactions	0.021546
PMVK	Phosphomevalonate Kinase	Cholesterol biosynthesis pathway	0.010276
PNLIPRP1	Pancreatic lipase-related protein 1	Inhibition of dietary tryglicerides digestion	0.029861
PNOC	Prepronociceptin	Pain sensitivity	0.001122
POMC	Proopiomelanocortin	Cortisol release, melanin production, endogenous plate	0.010127
PON3	Paraoxonase 3	Inhibits oxidation of LDL	0.042026
PPARD	Peroxisome proliferator-activated receptor delta	Inhibitor of PPAR activity (lipid and glucose metabolism)	0.001109
Ppgrp			0.023691
PPP1R1A	Protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 14A	Inhibits smooth muscle myosin phosphatase	0.014556
PRKAG1	Protein Kinase AMP-Activated Non-Catalytic Subunit Gamma 1	Energy sensing	0.041475
PRKAR2A	Protein Kinase CAMP-Dependent Type II Regulatory Subunit Alpha	Lipid and glucose metabolism	0.015298
PRM1	Protamine 1	Spermatogenesis	0.008164
PRPF19	Pre-mRNA processing factor 19	pre-mRNA splicing and DNA repair	0.042648
PSMA6	Proteasome Subunit Alpha 6	Proteolytic activity	0.016006
PSMB8	Proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 8	Proteasome subunit, immunoprotasome assembly	0.007843
PSME3	Proteasome (prosome, macropain) activator subunit 3 (PA28 gamma; Ki)	Subunit of proteasome regulator, regulation of SIRT1	0.008357
PSPH	Phosphoserine Phosphatase	Serine biosynthesis	0.02744
PSP-I			0.038527
PTBP1	Polypyrimidine tract binding protein 1	mRNA processing	0.000288
PTGDS	Prostaglandin D2 Synthase	Synthesis of prostaglandin D2	0.021858
PTGIS	Prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	Vasodilatation, platelet aggregation inhibition	0.010125
PUO2F1			0.036538
PVALB1	Parvalbumin	Muscle relaxation	0.034468
QIL1	MICOS Complex Subunit	Mitochondria inner membrane	0.003462

	MIC13		
RABGGTA	Rab Geranylgeranyltransferase Alpha Subunit	Transfer of geranylgeranyl moiety	0.011154
RARRES2	Retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 2	Adipokine, regulates adipogenesis, metabolism and inflammation	0.043675
RBM38	RNA binding motif protein 38	Maintenance of CDKN1A transcripts stability	0.034202
RBP7	Retinol Binding Protein 7	Intracellular transport of retinol	0.007286
REG3G	Regenerating Family Member 3 Gamma	Gram-positive bacterial killing	0.026992
RENBP	Renin binding protein	Renin inactivation	0.005545
RETNLB	Resistin Like Beta		0.012931
RGL2	Ral Guanine Nucleotide Dissociation Stimulator Like 2	Probable guanine nucleotide exchange factor	0.006304
RHO	Rhodopsin	Photoreceptor	0.001003
RING1	Ring Finger Protein 1	Transcriptional repressor	0.001123
RNF4	Ring Finger Protein 4	Transcriptional repressor	0.004324
ROMO1	Reactive Oxygen Species Modulator 1	Increases ROS production, antibacterial activity	0.001981
RPL10A	Ribosomal Protein L10a	Ribosome subunit	0.008623
RPL30	Ribosomal Protein L30	Ribosome subunit	0.003811
RPN1	Ribophorin I	ER membrane protein	0.027947
RPS15	Ribosomal protein S15	Ribosome subunit, insulinome	0.000097
RPS28	Ribosomal protein S28	Ribosome subunit	0.005699
RPS3A	Ribosomal protein S3A	Ribosome subunit	0.045772
RSF1	Remodeling And Spacing Factor 1	Nucleosome assembly	0.035407
RTL1	Retrotransposon-like 1	Maintenance of fetal capillaries	0.009839
RXRG	Retinoid X Receptor Gamma	Mediates antiproliferative effects of retinoic acid	0.001635
RYR1	Ryanodine Receptor 1	Muscle contraction	0.045625
S100A11	S100 calcium binding protein A11	Calcium release	0.019033
S100A6	S100 calcium binding protein A6	Cellular calcium signaling	0.046965
SAG	S-Antigen Visual Arrestin	Desensitization of photoactivated transduction signal	0.004459
SAT1	Spermidine/Spermine N1-Acetyltransferase 1	Spermidine and spermine acetylation	0.04145
SAT2	Spermidine/Spermine N1-Acetyltransferase Family Member 2	Spermidine and spermine acetylation	0.008389
SCARB1	Scavenger Receptor Class B Member 1	Membrane HDL receptor	0.024866
SCG5	Secretogranin V	Prevents aggregation of secreted proteins	0.041048
SDC4	Syndecan 4	Regulates exosome biogenesis	0.010823
SDTNBP1			0.004104
SELT	Selenoprotein T		0.038629

SEPX1	Methionine Sulfoxide Reductase B1	Methionine-R-sulfoxide reduction	0.040886
SERPINA1	Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1	Serine protease inhibitor, platelet activation signaling	0.003587
SERPING1	Serpin peptidase inhibitor, clade G (gamma-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1	Regulates complement activation	0.017662
SFRP4	Secreted Frizzled Related Protein 4	Wnt signaling modulator	0.038398
SFTPA1	Surfactant Protein A1	Surfactant homeostasis and defense against respiratory pathogens	0.024551
SFTPB	Surfactant Protein B	Surfactant homeostasis	0.040758
SFTPD	Surfactant Protein D	Lung defense against inhaled microorganisms	0.04453
SFXN1	Sideroflexin 1		0.044516
SGCA	Sarcoglycan, alpha	Link between cytoskeleton and matrix	0.03376
SGCD	Sarcoglycan, delta (35kDa dystrophin-associated glycoprotein)	Link between cytoskeleton and matrix	0.049664
SIRPA	Signal-regulatory protein alpha	CD47 surface receptor	0.009495
SIRT2	Sirtuin 2	Tumor suppressor activity	0.006402
SIRT4	Sirtuin 4	Tumor suppressor activity	0.011165
SIRT7	Sirtuin 7	Tumor suppressor activity	0.024642
SKIV2L	Ski2 Like RNA Helicase	RNA secondary structure alteration	0.038781
SLA-6	MHC class I antigen 6		0.048376
SLA-DMA	MHC class I antigen		0.033018
SLA-DOA	MHC class I antigen		0.033539
SLA-DQB1	MHC class I antigen		0.019321
SLC15A1	Solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1	Oligopeptide intake in intestinal epithelium	0.013827
SLC26A6	Solute Carrier Family 26 (Anion Exchanger), Member 6	Acid-base homeostasis	0.024889
SLC30A3	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 3	Accumulation of zinc in synaptic vesicles	0.000758
SLC30A7	Solute Carrier Family 30 (Zinc Transporter), Member 7	Zinc transport into Golgi	0.014382
SLC44A4	Testicular Tissue Protein Li 48	Choline uptake in neurons	0.042429
SLC6A8	Solute Carrier Family 6 (Neurotransmitter Transporter, Creatine), Member 8	Creatine uptake in muscles and brain	0.039806
SLC7A9	Solute Carrier Family 7 (Amino Acid Transporter Light Chain, Bo,+ System), Member 9	Cysteine transport, and neutral and dibasic amino acids	0.011878
SLC9A1	Solute carrier family 9, subfamily A (NHE1, cation proton antiporter 1), member 1	Na ⁺ /H ⁺ antiporter, pH regulation	0.006512

SLC9A2	Solute carrier family 9, subfamily A (NHE2, cation proton antiporter 2), member 2	pH regulation to eliminate acids by active metabolism	0.006923
SLN	Sarcolipin	Regulates sarcoplasmic reticulum Ca-ATPases	0.01743
SMOX	Spermine oxidase	Oxidation of spermine to spermidine	0.019842
SNCAIP	Synuclein Alpha Interacting Protein	Role in formation of cytoplasmic inclusions	0.014268
SNCB	Synuclein, beta	Inhibits phospholipase D2, may function in neural plasticity	0.020051
SOCS2	Suppressor of cytokine signaling 2	Negative regulator of cytokine signaling, IGF1R pathway	0.012616
SOX10	SRY (sex determining region Y)-box 10	Neural crest and peripheral nervous system development	0.017044
SPAG5	Sperm Associated Antigen 5	Mitotic spindle component	0.002644
SPARC	Secreted Protein Acidic And Cysteine Rich	Regulates cell growth through interaction with matrix	0.041096
SPATA18	Spermatogenesis Associated 18	Degradation of unhealthy mitochondria	0.002972
SPATA24	Spermatogenesis Associated 24	Binds DNA	0.00419
SPD			0.031266
SPESP1	Sperm Equatorial Segment Protein 1	Sperm-egg binding and fusion	0.032036
SPI1	Spi-1 proto-oncogene	Myeloid and B-lymphoid development	0.026731
SPMI	Seminal plasma sperm motility inhibitor		0.014634
SPMI	Seminal plasma sperm motility inhibitor		0.02106
SREBF1	Sterol regulatory element binding transcription factor 1	Lipid homeostasis	0.024556
SRPK1	SRSF Protein Kinase 1	Role in splicing	0.024123
ST3GAL1	ST3 Beta-Galactoside Alpha-2,3-Sialyltransferase 1	Glycosyltransferase	0.008357
ST3GAL3	ST3 Beta-Galactoside Alpha-2,3-Sialyltransferase 3	Glycosyltransferase	0.014765
ST6GALNA C2	ST6 N-Acetylgalactosaminide Alpha-2,6-Sialyltransferase 2	Sialyltransferase	0.003013
STIP	Tuftelin Interacting Protein 11	pre-mRNA splicing	0.013622
SYN1	Synapsin I	Axonogenesis and synaptogenesis regulation	0.03087
TAS1R3	Taste 1 Receptor Member 3	GPCR involved in taste responses	0.021767
TCAP	Titin-Cap	Sarcomere assembly	0.002343
TCF19	Transcription Factor 19	Proliferation and apoptosis of pancreatic beta cells	0.021437
TEPP	Testis, prostate and placenta expressed		0.008724
TFAM	Transcription Factor A, Mitochondrial	Mitochondrial transcription regulation	0.036655

TFAP2A	Transcription factor AP-2 alpha (activating enhancer binding protein 2 alpha)	Transcription factor	0.001843
TG			0.018237
THOP1	Thimet Oligopeptidase 1	Neuropeptides metabolism	0.019496
TIAF1	TGFB1-Induced Anti-Apoptotic Factor 1	Inhibits cytotoxic effects of TNF-alpha	0.005159
TIE2	Tyrosine Kinase With Ig And EGF Homology Domains-2	Embryonic vascular development	0.0042
TIMP1	Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases 1	Inhibits matrix metalloproteinases	0.026361
TLR8	Toll-Like Receptor 8	PAMP recognition, expressed in lung and peripheral blood leukocytes	0.047074
TLR9	Toll-Like Receptor 9	PAMP recognition, expressed in immune cell rich tissues and peripheral blood leukocytes	0.010233
TMBIM6	Transmembrane BAX Inhibitor Motif Containing 6	Calcium leak channel in ER	0.001622
TNC	Tenascin C	Matrix protein implicated in neuronal migration, development and synaptic plasticity	0.001109
TNFRSF12A	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 12A	Angiogenesis and endothelial cell proliferation	0.004177
TNNI2	Troponin I type 2 (skeletal, fast)	Inhibitory subunit of troponin	0.003825
TNNI3	Troponin I type 3 (skeletal, fast)	Inhibitory subunit of troponin	0.00565
TNNT1	Troponin T type 1 (skeletal, slow)	Bind tropomyosin	0.018952
TNX	Tenascin XB	Mediates cell-matrix interaction, accelerates collagen fibril formation	0.003024
TPI1	Triosephosphate Isomerase 1	Isomerase implicated in glycolysis and gluconeogenesis	0.036821
TPM2	Tropomyosin 2 (Beta)	Association with troponin complex	0.00086
TPM3	Tropomyosin 3	Binds actin, plays role in muscle contraction	0.005663
TPPP	Tubulin polymerization promoting protein	Integrity of microtubule network	0.012552
TRIM21	Tripartite motif containing 21	E3 ubiquitin-protein ligase	0.017908
TUSC5	Tumor Suppressor Candidate 5	May be involved in fat metabolism	0.01103
TXN	Thioredoxin	Redox reactions, intracellular nitric oxide response	0.000812
TXNRD2	Thioredoxin Reductase 2	Reduces thioredoxins, regulates cellular redox environment	0.047207
TYROBP	TYRO Protein Tyrosine Kinase Binding Protein	Neutrophil activation	0.025812

UBA52	Ubiquitin A-52 Residue Ribosomal Protein Fusion Product 1	Fusion between ubiquitin and ribosomal protein L40	0.016456
UF	NUF2, NDC80 kinetochore complex component		0.015122
UNC45A	Unc-45 Myosin Chaperone A	Binds progesterone receptor	0.009925
UNC5B	Unc-5 homolog B (C. elegans)	Axon guidance, inhibits vascular branching in angiogenesis	0.007157
UPK2	Uroplakin 2	Urothelium membrane protein	0.03637
USF1	Upstream Transcription Factor 1	Transcription factor	0.0136
VARS	Valyl-TRNA Synthetase	Aminoacylation of tRNA	0.021709
VIPR2	Vasoactive intestinal peptide receptor 2	Smooth muscle contraction, water and ion flux	0.025612
VTN	Vitronectin	Cell adhesion	0.003531
WDR45L	WD Repeat Domain 45	Role in autophagy pathway	0.009983
WDR62	WD Repeat Domain 62	Cerebral development	0.002618
WDTC1	WD And Tetratricopeptide Repeats 1		0.044151
WEE1B	WEE1 G2 Checkpoint Kinase	Regulator of entry to mitosis	0.045675
XBP1P1	X-Box Binding Protein 1 Pseudogene 1		0.026223
XRCC6	X-Ray Repair Cross Complementing 6	Single-stranded DNA-dependent ATP-dependent helicase	0.001981
ZP4	Zona Pellucida Glycoprotein 4	Sperm-binding, induction of acrosome, prevents post-fertilization polyspermy	0.025362

TSO5 (TCGGTCGGTCGGTCGGGCGGT)			
Nombre	Descripción	Función	P-value
ABAT	GABA Aminotransferase	GABA catabolism	0.017837
ABHD5	Abhydrolase Domain Containing 5	Phosphatidic acid biosynthesis	0.029502
ACACA	Acetyl-CoA Carboxylase Alpha	LCFA byogenesis	0.021821
ACE	Angiotensin I Converting Enzyme	Angiotensin II synthesis, blood pressure control	0.0355
ACO2	Aconitate Hydratase, Mitochondrial	Citrate to isocitrate conversion in Krebs cycle	0.008058
ACR	Acrosin Light And Heavy Chain Prepropeptide	Protease in spermatozoa	0.005366
ACTA1	Actin, Alpha 1, Skeletal Muscle	Cytoskeleton	0.008945
ACY1	Aminoacylase 1	Hydrolysis of acylated amino acids	0.01469
ADAP1	ArfGAP with dual PH domains 1	Bind to IP3 and IP4	0.004686
ADM5	Adrenomedullin 5 (Putative)		0.048471
AGPAT2	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2	Phospholipid synthesis	0.022911
AGPAT6	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 6	Lipid biogenesis	0.000945

AKT1	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	Metabolism, cell proliferation, cell survival, growth, angiogenesis	0.000625
AMH	Anti-Mullerian hormone	Mullerian ducts regression in male embryos	0.003763
ANAPC13	Anaphase Promoting Complex Subunit 13	Cell cycle progression	0.003766
ANGPTL2	Angiopoietin-like 2	Endothelial cells sprouting	0.002255
APEH	Acylaminoacyl-Peptide Hydrolase	Hydrolysis of terminal acetylated amino acid	0.040842
APOA2	Apolipoprotein A2	HDL metabolism	0.040312
APOE	Apolipoprotein E	Catabolism of lipoproteins	0.029089
AQP5	Aquaporin 5	Water channel	0.042742
ARF4	ADP-ribosylation factor 4	Protein trafficking	0.005175
ARF5	ADP-ribosylation factor 5	Vesicular trafficking	0.017285
ARL6IP4	ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 4	pre-mRNA splicing	0.011845
ARPC2	Actin Related Protein 2/3 Complex Subunit 2	Actin polymerization	0.007279
ASCL2	Achaete-scute family bHLH transcription factor 2	Determination of neuronal precursors	0.007508
ASIP	Agouti signaling protein	Hair color, melanocortin action, lipid metabolism	0.022046
ATF4	Activating transcription factor 4	Binds to CRE	0.025351
ATG2A	Autophagy related 2A	Autophagosome formation	0.000686
ATG4D	Autophagy related 4D	Autophagosome formation	0.005706
ATG7	Autophagy related 7	Autophagy, axonal homeostasis, hematopoietic stem cell	0.003415
ATP1A1	ATPase Na ⁺ /K ⁺ Transporting Subunit Alpha 1	Na ⁺ /K ⁺ ATPase, maintains electrochemical gradient	0.029919
ATP5G1	ATP Synthase, H ⁺ Transporting, Mitochondrial Fo Complex Subunit C1 (Subunit 9)	Na ⁺ /K ⁺ ATPase, maintains electrochemical gradient	0.009086
ATP5J2	ATP Synthase, H ⁺ Transporting, Mitochondrial Fo Complex Subunit F2	Na ⁺ /K ⁺ ATPase, maintains electrochemical gradient	0.010386
AURKB	Aurora Kinase B	Chromosome segregation in mitosis	0.028391
AVP	Arginine vasopressin	Water excretion, vasoconstriction	0.000178
AVPR2	Arginine Vasopressin Receptor 2	Expressed in kidney tubule	0.015603
BCAS4	Breast Carcinoma Amplified Sequence 4/3 Fusion Protein		0.004783
BGLAP	Bone gamma-carboxyglutamate (gla) protein	Regulates bone and energy metabolism	0.001464
BIN1	Bridging Integrator 1	Synaptic vesicles endocytosis	0.027205
BIRC5	Baculoviral IAP Repeat Containing 5	Prevents apoptosis, promotes cell proliferation	0.012363
BLOC1S3	Biogenesis Of Lysosomal Organelles Complex 1 Subunit 3	Biosynthesis of lysosome-related organelles	0.002433

BPI	Bactericidal/permeability-increasing protein	Antibacterial activity against gram-negative bacteria	0.010076
BPIL1	Bactericidal/Permeability-Increasing Protein-Like 1	LPS binding protein in tonsils	0.036573
BSG	Basigin (Ok blood group)	Neural network formation, tumor progression, induces production of MMPS	0.024178
BYS1	Bystin-like		0.006838
C12H10orf43			0.033397
C15H2orf62			0.003002
C15H2orf82			0.000129
C1QA	Complement component 1, q subcomponent, A chain	Complement C1 subcomponent	0.001318
C2	Complement C2	Complement C2 subcomponent	0.047605
CALB2	Calbindin 2	Buffers cytosolic calcium	0.018884
CALR	Calreticulin	Calcium-binding, quality control in the ER	0.022236
CAMK2G	Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase II Gamma	Synapse formation, neural plasticity	0.008738
CAPN1	Calpain 1	Cystein protease, cytoskeletal remodeling	0.025403
CAPN10	Calpain 10	Cystein protease, cytoskeletal remodeling	0.005578
CAPZB	Capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta	F-actin capping protein	0.006115
CAPZB	Capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta	F-actin capping protein	0.041073
CBR2			0.021391
CCL8	Chemokine (C-C motif) ligand 8	Chemotactic factor, attracts monocytes, lymphocytes, basophils, eosinophils	0.014283
CCND2	Cyclin D2	Cell cycle, inhibits RB proteins	0.008101
CCS	Copper Chaperone For Superoxide Dismutase	Delivers copper to copper zinc superoxide dismutase	0.030709
CD14	CD14 molecule	LPS coreceptor	0.017571
CD209	CD209 Molecule	Initiation of primary immune response	0.025164
CDC37	Cell Division Cycle 37	Directs Hsp90 to target	0.029055
CDK10	Cyclin-dependent kinase 10	Role in cell cycle	0.003296
CDK5R1	Cyclin Dependent Kinase 5 Regulatory Subunit 1	Deregulates CDK5 activity	0.00846
CDKN2B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4)	Effector of TGF-beta cell cycle arrest	0.034624
CECR1	Cat Eye Syndrome Chromosome Region, Candidate 1	Degradation of extracellular adenosine	0.021328
CES3	Carboxylesterase 3	Fatty acid and cholesterol ester metabolism, may play a role in the BBB	0.005174
CHAT	Choline O-acetyltransferase	Acetylcholine synthesis	0.002539

CHRM1	Cholinergic receptor, muscarinic 1	Bronchoconstriction and acid secretion in gastrointestinal tract	0.018325
CJUN	Jun proto-oncogene	Gene expression regulation	0.0018
CKM	Creatine Kinase, M-Type	Phosphate transfer between ATP and creatine phosphate	0.04308
CLDN11	Claudin 11	Tight junctions	0.007489
CLDN14	Claudin 14	Tight junctions	0.000778
CLDN15	Claudin 15	Tight junctions	0.00629
CLDN20	Claudin 20	Tight junctions	0.039319
CLDN23	Claudin 23	Tight junctions	0.006761
CLDN3	Claudin 3	Tight junctions	0.0063
CLDN4	Claudin 4	Tight junctions	0.005408
CLDN5	Claudin 5	Tight junctions	0.021636
CLDN6	Claudin 6	Tight junctions	0.041242
CLDN7	Claudin 7	Tight junctions	0.025774
CLPS	Colipase	Cofactor of pancreacriv kios	0.021514
CNN1	Calponin 1, basic, smooth muscle	Smooth muscle contraction	0.006319
COASY	Coenzyme A Synthase	CoA synthesis	0.039239
COFILIN	Cofilin 1	Actin cytoskeleton dynamics	0.011231
COL5A1	Collagen Type V Alpha 1 Chain	Cell matrix, ubiquitous distribution	0.014944
COX17	COX17 cytochrome c oxidase copper chaperone	Mitochondrial respiratory chain, catalyzes cyt c oxidation	0.003282
COX8H	Cytochrome C Oxidase Subunit 8B, Pseudogene		0.007801
CRABP2	Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2	Transport of retinoic acid to nucleus	0.027864
CRAT	Carnitine O-Acetyltransferase	Fat metabolism	0.015411
CRISP1	Cysteine Rich Secretory Protein 1	Role in sperm-egg fusion	0.029255
CSF2	Colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	Hematopoietic precursor cells differentiation	0.031183
CSK	C-Src Tyrosine Kinase	Role in cell growth, differentiation, migration and immune response	0.014851
CSTB	Cystatin B	Thiol proteinase inhibitor	0.018781
CTSD	Cathepsin D	Proteolytic activation of hormones and growth factors	0.015872
CTSH	Cathepsin H	Protein degradation in lysosomes	0.044785
CTSZ	Cathepsin Z	Lysosomal proteinase	0.038978
CUL7	Cullin 7	Ubiquitination, microtubule dynamics	0.005311
CYP19A2			0.049979
CYP2D25	Vitamin D(3) 25-hydroxylase		0.024692
CYP39A1	Cytochrome P450 Family 39 Subfamily A Member 1	Bile acid metabolism	0.03097
CYTH2	Cytohesin 2	GEF	0.000272
DCPS	Decapping Enzyme, Scavenger	mRNA decay pathway	0.027067

DDIT3	DNA-damage-inducible transcript 3	Stress response, cell cycle arrest, involved in IL1B response	0.001425
DDRGK1	DDRGK Domain Containing 1	Prevents apoptosis in ER-stressed secretory tissues	0.036617
DGAT	Diacylglycerol O-acyltransferase	Tryglicerides synthesis	0.017179
DGAT2	Diacylglycerol O-acyltransferase 2	Tryglicerides synthesis	0.002518
DIO3	Deiodinase, iodothyronine, type III	Regulation of thyroid hormone inactivation	0.000798
DIS3L2	DIS3 Like 3'-5' Exoribonuclease 2	Recognizes RNA polyuridylated at their 3' end	0.006478
DLK1	Delta Like Non-Canonical Notch Ligand 1	Regulates cell growth, adipocyte differentiation	0.035077
DNAJB13	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 13	May be involved in inhibiting testis spermatogenesis apoptosis	0.005144
DNAJC3	DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member C3	Unfold protein response during ER stress	0.043169
DNASE1L1	Deoxyribonuclease I-like 1		0.001945
DOK2	Docking Protein 2	Scaffold protein, may modulates cell proliferation induced by IL-2, IL-3 and IL-4	0.035433
DPEP1	Dipeptidase 1 (renal)	Renal metabolism of glutathione, leukotriene activity	0.015993
DTNBP1	Dystrobrevin binding protein 1	Lysosome-related organelles biogenesis	0.000795
DUOX1	Dual Oxidase 1	Thyroid hormone synthesis and lactoperoxidase-mediated antimicrobial defense	0.022746
E4			0.01672
EDN3	Endothelin 3	Vasoconstriction	0.008322
EIF4A	Eukaryotic Translation Initiation Factor 4A	mRNA cap recognition	0.033117
EIF4E2	Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Family Member 2	Unwinds secondary mRNA structures	0.025082
ELSPBP1	Epididymal Sperm Binding Protein 1	Binds to spermatozoa upon ejaculation	0.020435
ENG	Endoglin	Angiogenesis regulator	0.012142
ENHO	Energy Homeostasis Associated	Glucose homeostasis and lipid metabolism	0.030059
ENO3	Enolase 3	Muscle development and regeneration	0.033907
ENTPD1	Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1	Hydrolyzes extracellular ATP and ADP to AMP	0.032178
EPAS1	Endothelial PAS Domain Protein 1	Oxygen regulated genes induction	0.009468
EPHX1	Epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	Epoxide metabolism	0.017434

ERCC1	ERCC Excision Repair 1, Endonuclease Non-Catalytic Subunit	Catalyzes 5' incision in the process of excising the DNA lesion	0.016617
F12	Coagulation factor XII (Hageman factor)	Participates in blood coagulation initiation	0.001979
F7	Coagulation factor VII (serum prothrombin conversion accelerator)	Platelet signaling, formation of fibrin clot	0.000226
FAAH	Fatty Acid Amide Hydrolase	Degrades bioactive fatty acid amides	0.002526
FADD	Fas Associated Via Death Domain	Activates caspase 8	0.006671
FASN	Fatty acid synthase	Palmitate synthesis	0.007922
FBP	Fructose-1,6-bisphosphatase	Glucolysis, regulator of appetite and adiposity	0.010837
FBXO32	F-box protein 32	Ubiquitination	0.011828
FCGR2B	Fc Fragment Of IgG, Low Affinity Iib, Receptor For (CD32)	Receptor for Fc region of immunoglobulins gamma	0.044545
FCN1	Ficolin (collagen/fibrinogen domain containing) 1	Binds PAMPs, activates complement	0.000032
FCN2	Ficolin (collagen/fibrinogen domain containing) 2	Binds PAMPs, activates complement	0.013418
FDFT1	Farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1	Cholesterol byosynthesis	0.002759
FGF21	Fibroblast growth factor 21	Induction of glucose transporters in adipose tissues	0.00311
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2	Cell proliferation, differentiation, migration, apoptosis, embryonic development	0.013523
FOXP3	Forkhead box P3	Transcriptional regulator crucial for Treg development and function	0.001031
FTCD	Formimidoyltransferase Cyclodeaminase	Channels one-carbon units from formiminoglutamate to folate pool	0.039501
FTH1	Ferritin, heavy polypeptide 1	Iron homeostasis	0.011592
FZD2	Frizzled class receptor 2	Wnt receptor	0.033304
GADD45G	Growth arrest and DNA-damage-inducible, gamma	Regulation of growth and apoptosis	0.001237
GALNS	Galactosamine (N-Acetyl)-6-Sulfatase	Lysosomal exohydrolase	0.015654
GAST	Gastrin	Stimulate secretion of HCl by gastric mucose	0.025868
GBA	Glucosylceramidase Beta	Glycolipid metabolism	0.005859
GBP1	Guanylate Binding Protein 1	Hydrolyzes GTP to GMP	0.035116
GKN3	Gastrokin 3	May inhibit gastric epithelial cell proliferation	0.007101
GNA14	G Protein Subunit Alpha 14	Transmembrane signaling system	0.024609
GPR39	G Protein-Coupled Receptor 39	Regulation of body weight, gastrointestinal motility,	0.01059

		hormone secretion and cell death	
GPX2	Glutathione peroxidase 2 (gastrointestinal)	Protects from hyperoxides toxicity	0.035615
GRB10	Growth factor receptor-bound protein 10	Inhibits INSR and IGF1R signaling	0.000171
GRB2	Growth Factor Receptor Bound Protein 2	Link between cell surface growth factors and Ras pathway	0.038615
GUCA2A	Guanylate Cyclase Activator 2A	Activator of intestinal guanylate cyclase	0.007513
GUCA2B	Guanylate cyclase activator 2B (uroguanylin)	Activator of intestinal guanylate cyclase	0.010156
GZMB	Granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 1)	Induction of target cell apoptosis by cytotoxic t lymphocytes	0.007582
GZMH	Granzyme H (cathepsin G-like 2, protein h-CCPX)	Target cell lysis, antiviral response, constitutively expressed in NK cells	0.049762
HAMP	Hepcidin Antimicrobial Peptide	Iron homeostasis, iron storage in macrophages	0.017963
HAND1	Heart and neural crest derivatives expressed 1	Cardiac morphogenesis	0.001227
HAS1	Hyaluronic Acid Synthase 1	Synthesis of hyaluronan, major matrix component	0.022059
HAVCR1	Hepatitis A virus cellular receptor 1	HAV receptor, asthma and allergies regulation	0.001304
HCRT	Hypocretin (orexin) neuropeptide precursor	Feeding behavior, sleep, energy metabolism	0.001648
HDH			0.030922
HMGA1	High Mobility Group AT-Hook 1	Transcription regulation	0.03667
HMGCS2	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Synthase 2 (Mitochondrial)	Ketogenesis metabolic pathway	0.031183
HNRNPAB	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B	mRNA processing	0.007332
HP	Haptoglobin	Hepatic recycling of iron	0.029146
HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Tyrosine catabolism	0.000062
HPS1	Biogenesis Of Lysosomal Organelles Complex 3 Subunit 1	Organelle biogenesis, melanosomes, lysosomes	0.028187
HSD11B2	Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2	Cortisol to cortisone	0.039815
HSD17B8	Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 8	Regulates active forms of estrogens and androgens	0.001317
HSD3B1	Hydroxy-Delta-5-Steroid Dehydrogenase, 3 Beta- And Steroid Delta-Isomerase 1	Several hormones production	0.027376
HYAL2	Hyaluronoglucosaminidase 2	Degradate hyaluronan in cell matrix, involved in proliferation, migration, differentiation	0.008841

ICAM2	Intercellular adhesion molecule 2	Several immune response functions	0.011867
IDH2	Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 2, Mitochondrial	Decarboxylation of isocitrate to 2-oxoglutarate in Krebs cycle	0.002427
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 receptor	Cell growth and survival control	0.006497
IGF2	Insulin Like Growth Factor 2	Cell development and growth	0.036157
IGFALS	Insulin Like Growth Factor Binding Protein Acid Labile Subunit	Insulin Like Growth Factor Binding Protein Acid Labile Subunit	0.00114
IGFBP3	Insulin-like growth factor binding protein 3	Prolongs IGFs half-life	0.003874
IGFBP5	Insulin-like growth factor binding protein 5	Prolongs IGFs half-life	0.044234
IGFBP6	Insulin-like growth factor binding protein 6	Prolongs IGFs half-life	0.01403
IKBKB	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta	Phosphorylates the NF-kB inhibitor	0.000921
IL13	Interleukin 13	B cell maturation and differentiation	0.033783
INHA	Inhibin Alpha Subunit	Inhibits FSH secretion	0.019587
INS	Insulin	Decreases blood glucose concentration	0.002071
IRF6	Interferon Regulatory Factor 6	Keratinocyte proliferation-differentiation switch	0.009345
IRF7	Interferon Regulatory Factor 7	Key transcriptional regulator of type I interferon-dependent immune response	0.025293
IRGC	Immunity Related GTPase Cinema		0.010285
ITGB2	Integrin, beta 2 (complement component 3 receptor 3 and 4 subunit)	ICAM receptor, leukocyte migration	0.004761
ITPK1	Inositol-tetrakisphosphate 1-kinase	Inositol metabolism	0.02096
JUP	Junction Plakoglobin	Desmosomes and intermediate junctions	0.049783
KCND3	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily D Member 3	Potassium channel	0.029641
KCNG1	Potassium Voltage-Gated Channel Modifier Subfamily G Member 1	Potassium channel	0.00306
KCNN4	Potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 4	Potassium ionic channel	0.012196
KLF15	Kruppel-like factor 15	Transcription regulator	0.011344
KLF17	Kruppel-like factor 17	Transcription repressor	0.032936
KLF2	Kruppel-like factor 2	T-cell trafficking	0.013416
KLK1	Kallikrein 1	Protease, releases the vasoactive peptide Lys-bradykin	0.025717

LALBA	Lactalbumin Alpha	Milk protein, lactose production	0.026372
LAMP1	Lysosomal Associated Membrane Protein 1	Presents carbohydrate ligands to selectins	0.024737
LATS2	Large tumor suppressor kinase 2	Tumor suppressor activity	0.046155
LCN1	Lipocalin 1	Lipid binding protein in stress	0.014084
LEP	Leptin	Regulates energy metabolism and body weight control	0.029595
LGALS1	Lectin, galactoside-binding, soluble, 1	Induces T-cell apoptosis, regulates apoptosis and proliferation	0.021281
LGALS3	Lectin, galactoside-binding, soluble, 3	Binds IgE, neutrophil activation	0.004754
LGALS9	Lectin, galactoside-binding, soluble, 9	Immune response	0.032438
LHX2	LIM Homeobox 2	Transcriptional activator	0.013237
LIPE	Lipase E, Hormone Sensitive Type	Hydrolyzes triglycerides to free fatty acids	0.008089
LMO1	IM domain only 1 (rhombotin 1)	Gene regulation in neural lineage, associated with T-cell leukemia	0.000089
LPIN3	Lipin 3	Diacylglycerol production	0.013289
LTA	Lymphotoxin Alpha	Cytokine, immune response	0.028289
LTF	Lactotransferrin	Binds iron, antimicrobial activity	0.029934
LY6G6F	Lymphocyte antigen 6 complex, locus G6F	Immune system and cellular recognition	0.042886
LY86	Lymphocyte Antigen 86	Mediate response to LPS, cytokine production	0.042222
MAP1LC3A	Microtubule Associated Protein 1 Light Chain 3 Alpha	Interaction between microtubules and cytoskeleton	0.042514
MAP2K	Mitogen-activated protein kinase kinase	Role in MAPK signal transduction pathway	0.026762
MBL1	Mannose Binding Lectin 1, Pseudogene		0.038235
MBP	Myelin Basic Protein	Major constituent of myelin sheath	0.04923
MED27	Mediator Complex Subunit 27	RNA polymerase II coactivator	0.031825
MGLL	Monoglyceride Lipase	Fatty acid and glycerol synthesis	0.03308
MIF	Macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	Pro-inflammatory cytokine, counteracts glucocorticoids	0.004982
MKNK1	MAP Kinase Interacting Serine/Threonine Kinase 1	Response to environmental stress and cytokines	0.049806
MLC2V			0.013923
MLPH	Melanophilin	Melanosome transport	0.030922
MMP2	Matrix Metalloproteinase 2	Matrix degradation	0.046648
MMP9	Matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	Local matrix proteolysis, leukocyte migration	0.007819

MUC1	Mucin 1, cell surface associated	Modulates NF-kB pathway, Ras/MAPK in activated T-cells	0.035774
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response 88	Signal transducer in IL-1 pathway	0.035021
NAT9	N-acetyltransferase 9 (GCN5-related, putative)		0.007544
NDUFB8	ADH:Ubiquinone Oxidoreductase Subunit B8	Transfers electrons from NADH to respiratory chain	0.035852
NFKB1	Nuclear Factor Kappa B Subunit 1	Transcription factor responsive to many biological processes	0.014973
NME4	NME/NM23 Nucleoside Diphosphate Kinase 4	dNTPs synthesis	0.013302
NOG	Noggin	Inhibitor of bone morphogenetic proteins	0.010977
NOS3	Nitric Oxide Synthase 3 (Endothelial Cell)	Smooth muscle relaxation, angiogenesis	0.033904
NPEPL1	Aminopeptidase-like 1		0.001758
NPG1	Protegrin 1	Antimicrobial properties	0.020406
NPG3	Protegrin 3	Antimicrobial properties	0.020406
NPM2	Nucleophosmin/nucleoplasmin 2	Chromatin reprogramming during development	0.004857
NR6A1	Nuclear Receptor Subfamily 6 Group A Member 1	Orphan nuclear receptor	0.042291
NST	Consortin, connexin sorting protein		0.000464
NTAN1	N-terminal asparagine amidase	Ubiquitin-dependent protein turnover	0.014867
OAZ1	Ornithine Decarboxylase Antizyme 1	Cell growth and proliferation, polyamine biosynthesis	0.031403
OCT2	POU class 2 homeobox 2	Transcription factor, activates immunoglobulin gene expression	0.022434
ODF3	Outer Dense Fiber Of Sperm Tails 3	Physical properties to sperm tail	0.039694
ORAI1	ORAI Calcium Release-Activated Calcium Modulator 1	T cell calcium influx	0.007714
OTUB1	OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1	Prevents T-cell anergy, DNA repair regulation	0.000482
OXT	Oxytocin/neurophysin I prepropeptide	Parturition, lactation, water excretion, cardiovascular functions	0.01042
PALM	Paralemmin	Plasma membrane dynamics, axon and dendrite induction	0.00066
PARK7	Parkinson protein 7	Deglycase, neuroprotector, regulator of androgen signaling, modulates NF-kB signaling	0.000821
PC2			0.002865
PCK2	Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 2, Mitochondrial	Citric acid cycle	0.029967

PCPA			0.027625
PDLIM3	PDZ and LIM domain 3	May play a role in actin filament organization	0.027288
PDX1	Pancreatic And Duodenal Homeobox 1	Regulates pancreatic activity	0.007508
PDXK	Pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase	Vitamin B6 synthesis	0.030295
PEBP4	Phosphatidylethanolamine Binding Protein 4	Lipid binding, serine protease	0.008001
PECAM1	Platelet And Endothelial Cell Adhesion Molecule 1	Leukocyte migration	0.0261
PECI	Enoyl-CoA Delta Isomerase 2	Beta oxidation	0.009653
PEMT	Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase	Phosphatidylcholine metabolism	0.000503
PEX6	Peroxisomal Biogenesis Factor 6	Peroxisomal import	0.048524
PG2	Delta-Like 1 Homolog (Drosophila)		0.021308
PGA	Pepsin A precursor	Pepsin precursor	0.031954
PGLYRP1	Peptidoglycan Recognition Protein 1	Gram-positive bacteria recognition	0.022176
PHI1			0.028695
PHKG2	Phosphorylase kinase, gamma 2 (testis)	Activates glycogen phosphorylase	0.001049
PHLDA2	Pleckstrin homology-like domain, family A, member 2	Placenta growth	0.01686
PIGE-108A11			0.014508
PIK3R5	Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 5	Regulation of PI3K gamma complex	0.015519
PKIG	Protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor gamma	cAMP-dependent PK inhibitor, may be involved in osteogenesis	0.00124
PKMYT1	Protein kinase, membrane associated tyrosine/threonine 1	Negative regulator of G2 to M transition	0.002479
PLG	Plasminogen	Tissue remodeling, inflammation	0.044269
PLIN3	Perilipin 3	Mannose 6-phosphate receptor transport	0.004856
PMM1	Phosphomannomutase 1	Mannose metabolism for transfer reactions	0.015082
PMVK	Phosphomevalonate Kinase	Cholesterol biosynthesis pathway	0.045512
PNCK	Pregnancy up-regulated nonubiquitous CaM kinase	Protein kinase	0.034583
PNLIPRP1	Pancreatic lipase-related protein 1	Inhibition of dietary triglycerides digestion	0.044891
PNOC	Prepronociceptin	Pain sensitivity	0.00039
POMC	Proopiomelanocortin	Cortisol release, melanin production, endogenous opiate	0.012528
POR	Cytochrome P450 Oxidoreductase	Electron transfer from NADP to cytochrome P450 in	0.007455

		microsomes	
PPARD	Peroxisome proliferator-activated receptor delta	Inhibitor of PPAR activity (lipid and glucose metabolism)	0.00317
PPP1R14A	Protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 14A	Inhibits smooth muscle myosin phosphatase	0.001842
PPP2R1A	Protein Phosphatase 2 Scaffold Subunit Aalpha	Negative control of cell growth	0.045835
PRKAG3	Protein Kinase AMP-Activated Non-Catalytic Subunit Gamma 3	AMPK regulation, fatty acid and cholesterol synthesis	0.022251
PRM1	Protamine 1	Spermatogenesis	0.033758
PRPF19	Pre-mRNA processing factor 19	pre-mRNA splicing and DNA repair	0.000778
PSMB8	Proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 8	Proteasome subunit, immunoproteasome assembly	0.011278
PSME3	Proteasome (prosome, macropain) activator subunit 3 (PA28 gamma; Ki)	Subunit of proteasome regulator, regulation of SIRT1	0.001209
PTBP1	Polypyrimidine tract binding protein 1	mRNA processing	0.000484
PTGDS	Prostaglandin D2 Synthase	Synthesis of prostaglandin D2	0.016337
PTGES	Prostaglandin E Synthase	Induced by IL-1B, inflammatory response	0.008957
PTPN1	Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 1	Negative regulator of insulin signaling	0.009668
PVALB1	Parvalbumin	Muscle relaxation	0.004396
QIL1	MICOS Complex Subunit MIC13	Mitochondria inner membrane	0.042692
RABGGTA	Rab Geranylgeranyltransferase Alpha Subunit	Transfer of geranylgeranyl moiety	0.036972
RAE1	Ribonucleic Acid Export 1	Binds mRNA, nucleocytoplasmic transport	0.004709
RARRES2	Retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 2	Adipokine, regulates adipogenesis, metabolism and inflammation	0.005514
RASGEF1B	RasGEF Domain Family Member 1B		0.024671
RBM38	RNA binding motif protein 38	Maintenance of CDKN1A transcripts stability	0.028328
RDH10	Retinol Dehydrogenase 10	All-trans-retinol to all-trans-retinal	0.040214
RENBP	Renin binding protein	Renin inactivation	0.000156
RH			0.043139
RHBG	Rh family, B glycoprotein (gene/pseudogene)	Ammonium transporter	0.031502
RHO	Rhodopsin	Photoreceptor	0.016658
RING1	Ring Finger Protein 1	Transcriptional repressor	0.027001
RNF4	Ring Finger Protein 4	Transcriptional repressor	0.018694
RPS15	Ribosomal protein S15	Ribosome subunit, insulinome	0.009753
RPS28	Ribosomal protein S28	Ribosome subunit	0.01866
RPS3A	Ribosomal protein S3A	Ribosome subunit	0.013703

RTL1	Retrotransposon-like 1	Maintenance of fetal capillaries	0.002297
RTN2	Reticulon 2	Generation of tubular endoplasmic reticulum	0.041113
RYR1	Ryanodine Receptor 1	Muscle contraction	0.024435
S100A11	S100 calcium binding protein A11	Calcium release	0.011867
S100A9	S100 calcium binding protein A9	Regulation of inflammatory response, neutrophil chemotaxis	0.020154
SAG	S-Antigen Visual Arrestin	Desensitization of photoactivated transduction signal	0.011925
SAL1			0.017103
SELM	Selenoprotein M precursor	Disulfide bond formation	0.016459
SELT	Selenoprotein T		0.027746
SEPX1	Methionine Sulfoxide Reductase B1	Methionine-R-sulfoxide reduction	0.022169
SERF2	Small EDRK-Rich Factor 2		0.046702
SERPINA1	Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1	Serine protease inhibitor, platelet activation signaling	0.004231
SFTPC	Surfactant Protein C	Lowers alveolar surface tension	0.031404
SIRPA	Signal-regulatory protein alpha	CD47 surface receptor	0.003526
SIRT7	Sirtuin 7	Tumor suppressor activity	0.002368
SLA-2	MHC class I antigen 2		0.026376
SLA3	MHC class I antigen 3		0.048375
SLA-DMA	MHC class I antigen		0.013749
SLA-DOA	MHC class I antigen		0.013976
SLA-DQAA	MHC class I antigen		0.041212
SLC11A1	Solute Carrier Family 11 (Proton-Coupled Divalent Metal Ion Transporter), Member 1	Iron and manganese transport, macrophage-specific	0.040958
SLC16A1	Solute Carrier Family 16, Member 1 (Monocarboxylic Acid Transporter 1)	Monocarboxylate transporter	0.010564
SLC24A4	Solute Carrier Family 24 (Sodium/Potassium/Calcium Exchanger), Member 4	Adaptation in olfactory sensory neurons	0.015135
SLC25A19	Solute Carrier Family 25 (Mitochondrial Thiamine Pyrophosphate Carrier), Member 19	Uptake of thiamine pyrophosphate into mitochondria	0.034815
SLC25A6	Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 6	Exchanges cytoplasmic ADP with mitochondrial ATP	0.001849
SLC26A3	Solute Carrier Family 26 (Anion Exchanger), Member 3	Intestinal chloride absorption	0.006608
SLC30A2	Solute Carrier Family 30 (Zinc Transporter), Member 2	Zinc secretion into breast milk	0.00502

SLC30A3	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 3	Acumulation of zinc in synaptic vesicles	0.007644
SLC35C2	Solute Carrier Family 35 (GDP-Fucose Transporter), Member C2	Cellular response to tissue hypoxia	0.013307
SLC5A10	Solute Carrier Family 5 (Sodium/Glucose Cotransporter), Member 10	Mannose and fructose transport in kidney	0.0356
SLC9A1	Solute carrier family 9, subfamily A (NHE1, cation proton antiporter 1), member 1	Na ⁺ /H ⁺ antiporter, pH regulation	0.002467
SLC9A2	Solute carrier family 9, subfamily A (NHE2, cation proton antiporter 2), member 2	pH regulation to eliminate acids by active metabolism	0.028517
SLC9A3R1	Solute Carrier Family 9, Subfamily A (NHE3, Cation Proton Antiporter 3), Member 3 Regulator 1	Na ⁺ /H ⁺ exchanger regulator	0.023683
SLC9A3R2	Solute Carrier Family 9, Subfamily A (NHE3, Cation Proton Antiporter 3), Member 3 Regulator 2	Mediates cellular processes by regulating protein-protein interaction of membrane receptors	0.016361
SMOX	Spermine oxidase	Oxidation of spermine to spermidine	0.046681
SMTN	Smoothelin	Cytoskeleton structure	0.025293
SNCB	Synuclein, beta	Inhibits phospholipase D2, may function in neural plasticity	0.033059
SOCS2	Suppressor of cytokine signaling 2	Negative regulator of cytokine signaling, IGF1R pathway	0.018708
SOX10	SRY (sex determining region Y)-box 10	Neural crest and peripheral nervous system development	0.011951
SPAG5	Sperm Associated Antigen 5	Mitotic spindle component	0.041834
SPATA18	Spermatogenesis Associated 18	Degradation of unhealthy mitochondria	0.0464
SPATA24	Spermatogenesis Associated 24	Binds DNA	0.045657
SPATS2L	Spermatogenesis Associated Serine Rich 2 Like		0.016203
SPDEF	SAM Pointed Domain Containing ETS Transcription Factor	Transactivator of the prostate-specific antigen promoter	0.025892
SPI1	Spi-1 proto-oncogene	Myeloid and B-lymphoid development	0.002174
SREBF1	Sterol regulatory element binding transcription factor 1	Lipid homeostasis	0.001014
SRPK3	Serine/Threonine-Protein Kinase 23	Protein kinase	0.017545
SRY	Sex Determining Region Y	Initiates male sex determination	0.049871
ST3GAL3	ST3 Beta-Galactoside Alpha-2,3-Sialyltransferase 1	Glycosyltransferase	0.012808
ST6GALNA C	ST6 N-Acetylgalactosaminide Alpha-2,6-Sialyltransferase 1	Sialyltransferase	0.029758

ST6GALNA C2	ST6 N-Acetylgalactosaminide Alpha-2,6-Sialyltransferase 2	Sialyltransferase	0.013614
ST7	Suppression Of Tumorigenicity 7	May act as tumor suppressor	0.018609
STAT5B	Signal Transducer And Activator Of Transcription 5B	Mediates signal triggered by IL2, IL4, CSF1, growth hormones	0.033488
STK19	Serine/Threonine Kinase 19	Protein kinase	0.018227
STX16	Syntaxin 16	SNARE target in trans-Golgi	0.016759
SULT1A1	Sulfotransferase Family 1A Member 1	Sulfate conjugation of many hormones	0.036943
SYK	Spleen Associated Tyrosine Kinase	B cell maturation	0.036103
TCTP	Tumor protein, translationally-controlled 1	Calcium binding, microtubule stabilization	0.020798
TEPP	Testis, prostate and placenta expressed		0.003331
TFAP2A	Transcription factor AP-2 alpha (activating enhancer binding protein 2 alpha)	Transcriptional regulator, development	0.00085
TIMP1	Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases 1	Inhibits matrix metalloproteinases	0.0271
TMSB4X	Thymosin Beta 4, X-Linked	Regulates actin polymerization	0.023922
TNC	Tenascin C	Matrix protein implicated in neuronal migration, development and synaptic plasticity	0.019344
TNNI2	Troponin I type 2 (skeletal, fast)	Inhibitory subunit of troponin	0.00013
TNNI3	Troponin I type 3 (cardiac)	Inhibitory subunit of troponin	0.002139
TNNT1	Troponin T type 1 (skeletal, slow)	Bind tropomyosin	0.001882
TNX	Tenascin XB	Mediates cell-matrix interaction, accelerates collagen fibril formation	0.005532
TPM3	Tropomyosin 3	Binds actin, plays role in muscle contraction	0.027149
TPPP	Tubulin polymerization promoting protein	Integrity of microtubule network	0.002657
TSPO	Translocator protein (18kDa)	Cholesterol, porphyrins and heme transport	0.017909
TWEAK	TNF Superfamily Member 12A	Weak inducer of apoptosis	0.041381
TXN	Thioredoxin	Redox reactions, intracellular nitric oxide response	0.027989
TXNRD1	Thioredoxin Reductase 2	Reduces thioredoxins, regulates cellular redox environment	0.006447
UABP2			0.045407
UBA52	Ubiquitin A-52 Residue Ribosomal Protein Fusion Product 1	Fusion between ubiquitin and ribosomal protein L40	0.030354
UCHL1	Ubiquitin Carboxyl-Terminal Esterase L1 (Ubiquitin Thiolesterase)	Processing of ubiquitin precursors and ubiquitinated proteins	0.04542

UCP2	Uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	Mitochondrial transporter, proton leak	0.015685
UCP3	Uncoupling Protein 3 (Mitochondrial, Proton Carrier)	Proton leaks across inner mitochondrial membrane	0.022872
UF			0.042222
UFBP			0.03643
UNC5B	Unc-5 homolog B (C. elegans)	Axon guidance, inhibits vascular branching in angiogenesis	0.003307
VAPB	VAMP (vesicle-associated membrane protein)-associated protein B and C	ER unfolded protein response	0.011048
VIPR2	Vasoactive intestinal peptide receptor 2	Hydrolase that deubiquitinates, increases Treg cells function	0.031675
VPS26B	Vesicle Protein Sorting 26B	Retromer cargo-selective complex	0.049634
VTN	Vitronectin	Cell adhesion	0.029089
WDR45L	WD Repeat Domain 45	Role in autophagy pathway	0.026358
WT1	Wilms Tumor 1	Cellular development and cell survival	0.015388
ZNF217	Zinc Finger Protein 217	Promotes cell proliferation, inhibits apoptosis	0.048362

TSO6 (AAGTGCTGGGATTAAGGCAT)			
Nombre	Descripción	Función	P-value
A	Putative blood group A transferase		0.040722
ACVR2B	Activin A Receptor Type 2B	Kinase, neuronal development	0.02864
AGER	Advanced Glycosylation End Product-Specific Receptor	TNF-alpha expression, proinflammatory	0.018039
AKT1	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	Metabolism, cell proliferation, cell survival, growth, angiogenesis	0.014798
ANGPTL1	Angiopoietin-like 1	Endothelial cells sprouting	0.042013
ANGPTL2	Angiopoietin-like 2	Endothelial cells sprouting	0.032785
APOE	Apolipoprotein E	Catabolism of lipoproteins	0.014718
AQP7	Aquaporin 7	Water channel	0.018272
ARF5	ADP-ribosylation factor 5	Vesicular trafficking	0.046024
ATP4A	ATPase, H+/K+ exchanging, alpha polypeptide	Maintains stomach acidic environment	0.017738
ATP5G1	ATP Synthase, H+ Transporting, Mitochondrial Fo Complex Subunit C1 (Subunit 9)	ATP synthesis	0.024055
AURKB	Aurora Kinase B	Chromosome segregation in mitosis	0.013157
AVP	Arginine vasopressin	Water excretion, vasoconstriction	0.015445
BYS1	Bystin-like		0.044149

C14H2orf82			0.036957
C1QA	Complement component 1, q subcomponent, A chain	Complement C1 subcomponent	0.032148
C1QTNF7	Complement-C1q Tumor Necrosis Factor-Related Protein 7		0.01372
CA11	Carbonic Anhydrase 11	Reversible hydration of carbon dioxide	0.028653
CAPZB	Capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta	F-actin capping protein	0.0164
CAR	Constitutive androstane receptor		0.04458
CARBP2			0.020227
CCL5	Chemokine (C-C motif) ligand 5	Chemokine receptor activator, histamine release, eosinophils activation	0.045007
CCR3	Chemokine (C-C Motif) Receptor 3	Accumulation and activation of eosinophils	0.024966
CD207	CD207 Molecule	Antigen presentation	0.017828
CD46	CD46 Molecule	C1 cofactor, T-cell coactivator	0.038589
CDK10	Cyclin-dependent kinase 10	Role in cell cycle	0.025568
CHAT	Choline O-acetyltransferase	Acetylcholine synthesis	0.000971
CLDN11	Claudin 11	Tight junctions	0.020769
CLDN14	Claudin 14	Tight junctions	0.014743
CLDN8	Claudin 8	Tight junctions	0.014096
CLDN9	Claudin 9	Tight junctions	0.017117
CMKLR1	Chemerin Chemokine-Like Receptor 1	Cell signaling, cytokine production	0.034753
COL6A3	Collagen Type VI Alpha 3	Cell bind	0.036519
COX7A2	Cytochrome C Oxidase Subunit 7A2	Mitochondrial respiratory chain	0.033519
CPT1B	Carnitine Palmitoyltransferase 1B	LCFA beta-oxidation pathway	0.047456
CSN3	Casein Kappa	Stabilizes micelle formation in milk	0.013061
CST3	Cystatin C	Cystein protease inhibition	0.026223
CYB5B	Cytochrome B5 Type B	Mitochondrial respiratory chain	0.026983
CYP2D25	Vitamin D(3) 25-hydroxylase		0.043792
DDIT3	DNA-damage-inducible transcript 3	Stress response, cell cycle arrest, involved in IL1B response	0.025133
DHRS4	Dehydrogenase/Reductase (SDR Family) Member 4	Visual cycle	0.013549
DNMT1	DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase 1	DNA methylation	0.034144
DSG1	Desmoglein 1	Desmosome junctions	0.024301
DYNLL1	Dynein Light Chain LC8-Type	Cell transport	0.005401
DYNLT1	Dynein Light Chain Tctex-Type 1	Cell transport, role in neuronal morphogenesis	0.000837
EDN3	Endothelin 3	Vasoconstriction	0.040947
EIF4E2	Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Family Member 2	Unwinds secondary mRNA structures	0.012989

EPAS1	Endothelial PAS Domain Protein 1	Oxygen regulated genes induction	0.005487
EPHX1	Epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	Epoxide metabolism	0.015081
EPOR	Erythropoietin Receptor	Erythroblast proliferation	0.007702
ERP44	Endoplasmic Reticulum Protein 44		0.044627
F7	Coagulation factor VII (serum prothrombin conversion accelerator)	Platelet signaling, formation of fibrin clot	0.007524
FAU	Finkel-Biskis-Reilly Murine Sarcoma Virus (FBR-MuSV) Ubiquitously Expressed		0.010939
FCN1	Ficolin (collagen/fibrinogen domain containing) 1	Binds PAMPs, activates complement	0.045998
FLT1	Fms Related Tyrosine Kinase 1	Angiogenesis and vasculogenesis	0.030119
FSHR	Follicle Stimulating Hormone Receptor	Gonad development	0.006668
GBA	Glucosylceramidase Beta	Glycolipid metabolism	0.001457
GGT1	Gamma-Glutamyltransferase 1	Glutathione breakdown	0.04771
GH1	Growth Hormone 1	Growth control, IGF-1 secretion, myoblast proliferation	0.035882
GRIFIN	Galectin-Related Inter-Fiber Protein	Carbohydrate binding	0.000286
GZMB	Granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 1)	Produced by NK cell and CTLs to induce apoptosis	0.021168
HMBS	Hydroxymethylbilane Synthase	Heme biosynthetic pathway	0.019523
HP	Haptoglobin	Hepatic recycling of iron	0.022375
HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Tyrosine catabolism	0.049124
HPX	Hemopexin	Heme metabolism	0.025439
HSD11B2	Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2	Cortisol to cortisone	0.025439
ICAM1	Intercellular adhesion molecule 1	Leukocyte adhesion	0.039688
IKBKB	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta	Phosphorylates the NF-kB inhibitor	0.033262
IL13	Interleukin 13	B cell maturation and differentiation	0.01279
INS	Insulin	Decreases blood glucose concentration	0.002522
KLK1	Kallikrein 1		0.036347
LPCAT4	Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 4	Phospholipid metabolism	0.014741
LSM2	U6 Small Nuclear RNA And MRNA Degradation Associated		0.032591
MAOA	Monoamine Oxidase A	Neurotransmitter deamination	0.047394
MLPH	Melanophilin	Melanosome transport	0.032257
NME4	NME/NM23 Nucleoside	dNTPs synthesis	0.014632

	Diphosphate Kinase 4		
NPG1	Protegrin 1	Antimicrobial properties	0.006912
NPG3	Protegrin 3	Antimicrobial properties	0.006912
NPG4	Protegrin 4	Antimicrobial properties	0.001401
NPW	Neuropeptide W	Enhance cortisol secretion	0.02179
NQO1	NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1	Prevents radical species	0.048516
OAZ1	Ornithine Decarboxylase Antizyme 1	Polyamine uptake	0.031715
ORAI1	ORAI Calcium Release-Activated Calcium Modulator 1	T cell calcium influx	0.041188
OTUB1	OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1	Prevents T-cell anergy, DNA repair regulation	0.015831
OXT	Oxytocin/neurophysin I prepropeptide	Parturition, lactation, water excretion, cardiovascular functions	0.04047
PALM	Paralemmin	Plasma membrane dynamics, axon and dendrite induction	0.008497
PDLIM3	PDZ and LIM domain 3	May play a role in actin filament organization	0.03059
PDX1	Pancreatic And Duodenal Homeobox 1	Regulates pancreatic activity	0.041981
PDXK	Pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase	Vitamin B6 synthesis	0.007683
PDZK1IP1	PDZK1 Interacting Protein 1	Tumor biology	0.036243
PECI	Peroxisomal 3,2-trans-enoyl-CoA isomerase		0.021178
PEMT	Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase	Phosphatidylcholine metabolism	0.006787
PG2	Delta-Like 1 Homolog (Drosophila)		0.007254
PGA	Pepsin A precursor	Pepsin precursor	0.025585
PIGR	Polymeric immunoglobulin receptor	Binds to IgA and IgM on epithelial cells	0.045148
PKIG	Protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor gamma	cAMP-dependet PK inhibitor, may be involved in osteogenesis	0.006539
PKMYT1	Protein kinase, membrane associated tyrosine/threonine 1	Negative regulator of G2 to M transition	0.00442
PMF1	Polyamine-Modulated Factor 1	Mitosis	0.005426
PRDX5	Peroxiredoxin 5	Intracellular redox	0.046555
PRKAR2A	Protein Kinase CAMP-Dependent Type II Regulatory Subunit Alpha	Lipid and glucose metabolism	0.01609
PRKG1	Protein Kinase, CGMP-Dependent, Type I	Involved in NO/cGMP pathway	0.01487
PRM1	Protamine 1	Spermatogenesis	0.040373
PRPF19	Pre-mRNA processing factor 19	pre-mRNA splicing and DNA repair	0.006514
PTBP1	Polypyrimidine tract binding protein 1	mRNA processing	0.016303

PTGIS	Prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	Vasodilatation, platelet aggregation inhibition	0.028034
PTGR1	Prostaglandin Reductase 1	Leukotriene B4 inactivation	0.027935
QIL1			0.028533
RAMP1	Receptor Activity Modifying Protein 1	GPCR	0.043581
RASGEF1B	RasGEF Domain Family Member 1B	Guanine nucleotide exchange factor	0.030498
RHO	Rhodopsin	Photoreceptor	0.006523
RNASE4	Ribonuclease A Family Member 4	Pancreatic RNase	0.005238
ROMO1	Reactive Oxygen Species Modulator 1	Increases ROS production, antibacterial activity	0.01321
RPL30	Ribosomal Protein L30	Ribosome subunit	0.036957
RPS15	Ribosomal protein S15	Ribosome subunit, insulinome	0.040167
RYR1	Ryanodine Receptor 1	Muscle contraction	0.028021
S100A11	S100 calcium binding protein A11	Calcium release	0.017224
S100A8	S100 calcium binding protein A8	Induce neutrophil chemotaxis and adhesion	0.037743
SEPHS2	Selenophosphate Synthetase 2	Synthesizes selenophosphate	0.03624
SERF2	Small EDRK-Rich Factor 2		0.008986
SERPINA3	Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 3	Can inhibit neutrophil cathepsin G	0.047218
SGCZ	Sarcoglycan Zeta	Cytoskeleton - cell matrix interaction	0.041455
SLA6	MHC class I antigen 6		0.021452
SLC10A7	Solute carrier family 10, member 7	Na+/Bile acid symporter	0.02822
SLC25A1	Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 1	Citrate transport	0.031017
SLC30A3	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 3	Accumulation of zinc in synaptic vesicles	0.00767
SLC44A4	Solute Carrier Family 44 Member 4	Choline uptake in neurons	0.017834
SLC6A14	Solute Carrier Family 6 (Neurotransmitter Transporter), Member 14	Cationic aminoacids uptake	0.025488
SMCP	Sperm Mitochondria Associated Cysteine Rich Protein	Sperm motility	0.012429
SNCG	Synuclein Gamma	Neurofilament network integrity	0.037238
SPATA20	Spermatogenesis Associated 20	Male fertility regulation	0.017412
SRPK1	SRSF Protein Kinase 1	Role in splicing	0.008838
THOP1	Thimet Oligopeptidase 1	Neuropeptides metabolism	0.045047
TLR4	Toll Like Receptor 4	Mediates LPS immune response	0.043163
TNNI2	Troponin I type 2 (skeletal, fast)	Troponin inhibition	0.012645
TPM2	Tropomyosin 2 (Beta)	Association with troponin	0.025389

		complex	
TRIM21	Tripartite motif containing 21	E3 ubiquitin-protein ligase	0.038641
TYROBP	TYRO Protein Tyrosine Kinase Binding Protein	Neutrophil activation	0.001789
UBE2L3	Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 L3	E2 ubiquitin-conjugating enzyme	0.018472
UNC5B	Unc-5 homolog B (C. elegans)	Axon guidance, inhibits vascular branching in angiogenesis	0.048253
VIPR2	Vasoactive intestinal peptide receptor 2	Hydrolase that deubiquitinates, increases Treg cells function	0.023768
VTN	Vitronectin	Cell adhesion	0.022824
WDR62	WD Repeat Domain 62	Cerebral development	0.028393
ZFP36	ZFP36 Ring Finger Protein	Role in inflammatory response, regulates MHC-I	0.036081