



Universidad de Concepción  
Dirección de Postgrado  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
Programa de Doctorado en Ciencias Veterinarias

**Estudio del efecto antifibrótico del secretoma de células madre mesenquimales equinas condicionadas con PGE<sub>2</sub> en modelos *in vitro* de fibrosis endometrial.**

**Tesis para optar al grado de Doctora en Ciencias Veterinarias**

**Lidice Méndez Pérez  
CHILLÁN-CHILE  
2025**

Profesor Guía: Dr. Fidel Ovidio Castro Reborado  
Departamento de Ciencia Animal  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
Universidad de Concepción

© Lidice Méndez Pérez, 2025

Se autoriza la reproducción con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

Esta tesis ha sido realizada en el Departamento de Ciencia Animal de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción

Profesor Guía

---

Dr. Fidel Ovidio Castro Reboredo  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
Universidad de Concepción

Comisión Evaluadora:

---

Dr. Oliberto Sánchez Ramos  
Facultad de Ciencias Biológicas  
Universidad de Concepción

---

Dr. Fernando Saravia Ramos  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
Universidad de Concepción

---

Dr. Marcelo Ratto Fuster  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
Universidad Austral de Chile

Director (s) de Programa

---

Dra. Lleretny Rodríguez Álvarez  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
Universidad de Concepción

A mis abuelos Mamá Martina y Papá Buse por enseñarme a ser perseverante y nunca rendirme.

A mis padres por apoyarme siempre.

A mis hermanos por siempre estar para mí.

A Nelita y Tío Eloy por aceptarme como una hija.

A mis suegros por darme un lugar en sus corazones.

A mi pequeña sobrina Aitana por traer tanta alegría.

A mi esposo por su amor y apoyo incondicional sin él no sería la persona que soy hoy.

A mi hijo por ser el experimento más hermoso que he hecho, te amo infinitamente.

"Nada en este mundo debe ser temido, solo entendido. Ahora es el momento de entender más,  
para poder temer menos"

Marie Curie

## **Agradecimientos**

**A lo largo de mi vida estudiantil- profesional existen muchas personas a la que debo agradecer:**

En primer lugar, a mis tutores el Dr Fidel Ovidio y la Dra Lleretny Rodríguez por recibirme en su laboratorio y brindarme todo su apoyo, más que tutores se convirtieron en mi familia, los quiero mucho y les agradezco infinitamente.

A esta comisión por tomarse el tiempo para revisar esta tesis, y ayudarme con sus señalamientos y oportunos comentarios a ser mejor científica.

A todos los profesores del claustro que siempre están dispuestos a enseñar y colaborar.

A los miembros del departamento de Ciencia Animal y postgrado: Dr Allende, querida Marcela, señora Clarita, Don Gustavo, señora Anita.

A todos los profesores que han contribuido a mi formación a lo largo de mi vida en especial a mi profesora Ana Rosa que hizo que me enamorara perdidamente del mundo de la biología molecular.

A mis compañeros cibgecianos que más que compañeros fueron mis mentores: Omar, Oliberto, Joana, Jannel, la Chini, Roberto, Alain, Alina, Mario, Pilar.

A mis amigos entrañables de horas de laboratorio, clonando, haciendo cinéticas de crecimiento, competencias de tetris y demás: Alina Venereo, Erlinda, Alejo, Claudia, Yeny, Eli, Ili, Yasser; Rafa; Yamil, Pedro, Lillian, Samy.

A mis amigas Marisdania y Elsitita que hacían que las largas horas de trabajo siempre fueran más llevaderas.

A mis amigas de ayer, hoy y siempre Guanty y Acela, mis paños de lágrimas, mis luchadoras, mis animadoras incansables las amo.

A mi hermana de vida Yaymara, por siempre estar para mí, tú sabes lo que representas en mi vida.

A mis amigos del lab Yat, Joel, Diego, Pame, Maka, Cony, Felipe, Belén, Ana que me recibieron con los brazos abiertos.

A mi familia cubana en Chile: Nori, Yai, Eli, Mire, Erne, Ioa, Camilo, Yos, Lachy, Marce, Machi, July, Thali, Adrian.

**A mi familia porque siempre han sido mi soporte, sobre sus hombros fui creciendo, ellos me cuidaron como un gran tesoro y me prepararon para lo que estaba por venir, nunca hubiera llegado tan lejos sin mi familia.**

## Tabla de contenido

Tabla de contenido	VII
Resumen	X
Abstract	XI
Lista de Abreviaturas	XIII
Lista de Figuras	XVIII
Lista de Tablas y Material Suplementario	XX
<b>I.Revisión Bibliográfica</b>	1
I.1 Introducción	1
I.2 Histofisiología endometrial	2
I.3 Endometriosis	5
I.3.1 Relevancia de la prostaglandina E <sub>2</sub> en la regulación inmune y la endometriosis.	9
I.4 Tratamientos de la endometriosis	12
I.4.1 Uso de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la endometriosis.	13
I.4.2 Vesículas extracelulares: posibles herramientas terapéuticas para el tratamiento de la endometriosis.	15
I.4.2.1 Aspectos generales sobre las vesículas extracelulares.	15
I.4.2.2 Potencial terapéutico del secretoma y las vesículas extracelulares derivadas de MSCs.	17
<b>II.Fundamentos</b>	20
<b>III. Materiales y métodos</b>	21
III.1 Muestras biológicas	21
III.2 Células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial (ET-eMSCs): Aislamiento y caracterización	21
III.3 Análisis de marcadores de superficie celular	22
III.4 Diferenciación trilineaje	23
III.5 Evaluación del secretoma de ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> en un modelo de miofibroblastos in vitro (Objetivo específico 1).	24
III.5.1 Inducción del fenotipo fibrótico en fibroblastos endometriales.	24
III.5.2 Experimento 1: Co-cultivo de miofibroblastos con ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> : evaluación del secretoma en co-cultivo.	24
III.5.3 Experimento 2: Cultivo de miofibroblastos con sobrenadante libre de residuos celulares proveniente de ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> . Evaluación del secretoma de ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> (solo medio condicionado)	25
III.5.4 Experimento 3: Cultivo de miofibroblastos con vesículas extracelulares (VEs) aisladas de ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub>	26
III.5.4.1 Aislamiento de vesículas extracelulares (VEs) a partir de ET-eMSCs	26
III.5.4.2 Cultivo de miofibroblastos con vesículas extracelulares (VEs) aisladas de ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub>	27
III.6 Caracterización del efecto antifibrótico del secretoma de ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> en un modelo in vitro de explantes endometriales mediante el análisis de la expresión relativa de genes asociados a la fibrosis endometrial (Objetivo específico 2).	28
III.6.1 Inducción del fenotipo fibrótico en explantes endometriales in vitro.	28
III.6.1.1 Obtención de la muestra en matadero	28
III.6.1.2 Cultivo de explantes endometriales in vitro	29
III.6.1.3 Inducción del fenotipo fibrótico en explantes de endometrio de yeguas	29

III.6.2 Co-cultivo de explantes con ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> : efecto antifibrótico de la interacción del secretoma de ET-eMSCs sobre explantes endometriales obtenidos de yeguas con endometriosis grado IIA y IIB.	29
III.6.2.1 Obtención de biopsias endometriales.	29
III.6.2.2 Obtención de los explantes a partir de biopsias endometriales.	30
III.6.2.3 Co-cultivo de explantes con ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub>	30
III.7 Análisis de expresión génica mediante RT qPCR.	32
III.8 Ensayos de SDS-PAGE y Western Blot	33
III.9 Cuantificación de PGE <sub>2</sub> y AMPc contenido en el sobrenadante de cultivo de las ET-eMSCs.	34
III.10 Análisis estadístico	34
III.11 Sistema de co-cultivo indirecto para evaluar la comunicación bidireccional en un modelo de fibrosis endometrial equina basado en la interacción entre las ET-MSC precondicionadas con PGE <sub>2</sub> y miofibroblastos.	34
III.11.1 Análisis proteómico de la interacción entre miofibroblastos endometriales y células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial (ET-eMSCs) precondicionadas con PGE <sub>2</sub> para el estudio de la endometriosis (Experimento 1 de proteómica)	34
III.11.1.2 Inducción de miofibroblastos a partir de fibroblastos endometriales	35
III.11.1.3 Cultivo de ET-eMSCs para ensayos de co-cultivo.	35
III.11.1.4 Co-cultivo de miofibroblastos y ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub>	36
III.11.2 Identificación canónica de proteínas y cuantificación relativa de la interacción entre miofibroblastos endometriales y ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> mediante el método SILAC (Experimento 2 de proteómica)	36
III.11.2.1 Preparación del Marcaje de Isótopos Estables con Aminoácidos (SILAC) diferencial de las líneas celulares.	37
III.11.2.2 Inducción de miofibroblastos a partir de fibroblastos endometriales.	38
III.11.2.3 Preacondicionamiento de ET-eMSCs con PGE <sub>2</sub> .	38
III.11.2.4 Co-cultivos.	38
III.11.3 Extracción de proteínas y preparación para espectrometría de masas.	39
III.11.4 Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).	40
III.11.5 Identificación de proteínas y cuantificación relativa.	40
III.11.5.1 Cuantificación proteica basada en Marcaje de Isótopos Estables con Aminoácidos (SILAC).	41
III.11.6 Análisis bioinformático	42
<b>IV Resultados</b>	<b>43</b>
IV.1 Objetivo específico 1: Caracterizar el efecto antifibrótico de la interacción de las secreciones de células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE <sub>2</sub> , para revertir la fibrosis en un modelo in vitro de miofibroblastos	43
IV.1.1 Caracterización de las ET-eMSCs.	43
IV.1.2 Inducción in vitro de la diferenciación a miofibroblastos de fibroblastos endometriales.	44
IV.1.3 Caracterización de las vesículas extracelulares contenidas en el medio acondicionado con PGE <sub>2</sub> de la ET-eMSCs.	45
IV.1.4 Evaluación de los niveles de PGE <sub>2</sub> y cAMP después del preacondicionamiento de PGE <sub>2</sub> .	46
IV.1.5 Evaluación de los efectos antifibróticos del secretoma ET-eMSCs condicionado con PGE <sub>2</sub> sobre la expresión de marcadores de miofibroblastos.	47

IV.1.6 Caracterización de las respuestas de MMP9/MMP2 y sus inhibidores (TIMP 1 y TIMP2)	49
IV.2 Objetivo específico 2: Caracterizar el efecto antifibrótico de la interacción de las secreciones de células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE <sub>2</sub> , para revertir la fibrosis en un modelo in vitro de explantes endometriales.	52
IV.2.1 Inducción in vitro del fenotipo fibrótico en explantes endometriales (modelo biológico).	53
IV.2.2 Caracterización del efecto antifibrótico de las secreciones de ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> empleando explantes con grado IIA y IIB de endometriosis mediante la expresión relativa de diferentes genes relacionados con la fibrosis endometrial.	54
IV.2.3 Evaluación de marcadores asociados al fenotipo fibrótico en ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> co-cultivadas con explantes con grado IIA y IIB de endometriosis.	56
IV.3 Objetivo específico 3: Determinar mediadores proteicos solubles con potencial antifibrótico presentes en el secretoma de las células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE <sub>2</sub> .	57
IV.3.1. Experimento 1: Análisis de la abundancia diferencial de proteínas durante el co-cultivo de miofibroblastos con ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> mediante detección de proteínas canónicas en ensayo de proteómica "shotgun".	57
IV.3.1.2. Experimento 1: Análisis de enriquecimiento de ontología génica (GO) y rutas Reactome de las proteínas con abundancia diferencial en el secretoma de ET-eMSCs.	64
IV.3.1.3. Experimento 1: Análisis de enriquecimiento de ontología génica (GO) y rutas Reactome de proteínas con abundancia diferencial en miofibroblastos	71
IV.3.1.4. Experimento 1: Análisis de enriquecimiento de proteínas relacionadas con fibrosis en miofibroblastos y en el secretoma de ET-eMSCs	77
IV.3.2 Experimento 2: Intercambio bidireccional de proteínas en co-cultivos miofibroblasto/ET-eMSCs precondicionadas con PGE <sub>2</sub> revelado por proteómica SILAC	80
<b>V Discusión</b>	83
V.1 Caracterización del efecto antifibrótico del secretoma de las células madre mesenquimales de origen endometrial precondicionadas con PGE <sub>2</sub> sobre miofibroblastos.	83
V.2 Caracterización del efecto antifibrótico del secretoma de las células madre mesenquimales de origen endometrial precondicionadas con PGE <sub>2</sub> sobre explantes endometriales con grado IIA y IIB de endometriosis.	88
V.3 Identificar, mediante análisis proteómico, mediadores proteicos solubles con potencial antifibrótico presentes en el secretoma de células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE <sub>2</sub> .	90
<b>VI. Conclusiones:</b>	100
<b>VII. Referencias Bibliográficas</b>	101
<b>VIII Archivos complementarios</b>	121

## Resumen

El objetivo de esta tesis fue evaluar el potencial terapéutico de células madre mesenquimales derivadas del endometrio equino (ET-eMSCs), precondicionadas con prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), y sus vesículas extracelulares (VEs), en la reversión del fenotipo fibrótico de miofibroblastos endometriales y explantes, condición asociada a la endometriosis, una patología reproductiva común en yeguas. Esta investigación propuso abordar si la interacción entre ET-eMSCs y miofibroblastos puede modular la secreción de factores antifibróticos y generar cambios funcionales en las células involucradas, mediante tres objetivos específicos: (1) caracterizar las propiedades antifibróticas de las ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> y su secretoma, (2) determinar si las VEs derivadas de estas células son suficientes para inducir cambios en el fenotipo de miofibroblastos, y (3) identificar, mediante análisis proteómico cuantitativo, los mecanismos moleculares involucrados en dicha interacción.

Los resultados demostraron que las ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, así como su medio condicionado libre de detritos y sus VEs aisladas, modulan la función biológica de miofibroblastos *in vitro*, reduciendo la expresión de marcadores fibróticos como  $\alpha$ -SMA y CTGF, e inhibiendo la deposición de colágeno tipo I. Adicionalmente, el análisis cuantitativo proteómico mediante LC-MS/MS y SILAC reveló que el co-cultivo de ET-eMSCs con miofibroblastos genera un cambio significativo en el perfil secretor de ambas poblaciones celulares. Se detectaron proteínas asociadas a la remodelación de la matriz extracelular, respuesta al estrés oxidativo, plegamiento de proteínas, organización del citoesqueleto y regulación inmune. En particular, la interacción bidireccional activó rutas que promueven la reorganización tisular y la resolución del daño, indicando que el efecto terapéutico no se limita a una acción unidireccional, sino que ambos tipos celulares contribuyen activamente al ambiente antifibrótico.

Esto tiene importantes implicancias para el desarrollo de terapias regenerativas en medicina veterinaria y humana, ya que se demostró que las ET-eMSCs pretratadas con PGE<sub>2</sub> pueden ser programadas para secretar un perfil bioactivo más eficaz, capaz de revertir cambios fibróticos preexistentes. Además, la utilización de VEs como herramientas terapéuticas no invasivas refuerza la posibilidad de aplicar este enfoque de forma segura y específica. El sistema de co-cultivo y la integración de herramientas proteómicas avanzadas permitieron establecer un modelo robusto para el estudio de la fibrosis endometrial equina y aportan evidencia sólida sobre la plasticidad celular y la posibilidad de inducir regresión del fenotipo patológico mediante intervención molecular dirigida.

En términos prácticos, esta tecnología ofrece un marco prometedor para mejorar la eficiencia reproductiva en equinos mediante tratamientos personalizados que restauren la funcionalidad endometrial. A largo plazo, podría extenderse a otras especies y contextos clínicos donde las enfermedades fibróticas comprometan la función tisular.

## Abstract

The objective of this thesis was to evaluate the therapeutic potential of equine endometrial-derived mesenchymal stem cells (ET-eMSCs), preconditioned with prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), and their extracellular vesicles (VEs), in reversing the fibrotic phenotype of endometrial myofibroblasts and explants. This condition is associated with endometriosis, a common reproductive disorder in mares. The research aimed to determine whether the interaction between ET-eMSCs and myofibroblasts can influence the secretion of antifibrotic factors and cause functional changes in the cells involved, through three specific objectives: (1) to characterize the antifibrotic properties of ET-eMSCs preconditioned with PGE<sub>2</sub> and their secretome, (2) to assess if VEs derived from these cells can induce changes in the myofibroblast phenotype, and (3) to identify, via quantitative proteomic analysis, the molecular mechanisms underlying such interactions.

The results showed that ET-eMSCs preconditioned with PGE<sub>2</sub>, their detritus-free conditioned medium, and isolated VEs influence the biological function of myofibroblasts *in vitro*, decreasing the expression of fibrotic markers such as  $\alpha$ -SMA and CTGF, and preventing the buildup of type I collagen. Additionally, quantitative proteomic analysis using LC-MS/MS and SILAC indicated that co-culturing ET-eMSCs with myofibroblasts causes a significant change in the secretory profile of both groups.

Proteins associated with extracellular matrix remodeling, oxidative stress response, protein folding, cytoskeleton organization, and immune regulation were detected. In particular, the bidirectional interaction activated pathways that promote tissue reorganization and damage resolution, indicating that the therapeutic effect is not limited to a unidirectional action, but that both cell types actively contribute to the antifibrotic environment.

This has important implications for the development of regenerative therapies in veterinary and human medicine, as it was shown that ET-eMSCs pretreated with PGE<sub>2</sub> can be programmed to secrete a more effective bioactive profile, capable of reversing pre-existing fibrotic changes. Moreover, the use of VEs as noninvasive therapeutic tools reinforces the possibility of applying this approach in a safe and targeted manner. The co-culture system and the integration of advanced proteomic tools allowed the establishment of a robust model for the study of equine endometrial fibrosis and provided solid evidence on cellular plasticity and the possibility of inducing regression of the pathological phenotype by targeted molecular intervention.

Proteins associated with extracellular matrix remodeling, oxidative stress response, protein folding, cytoskeleton organization, and immune regulation were detected. In particular, the bidirectional interaction activated pathways that promote tissue reorganization and damage resolution, indicating that the therapeutic effect is not limited to a unidirectional action, but that both cell types actively contribute to the antifibrotic environment.

This has significant implications for the development of regenerative therapies in both veterinary and human medicine, as it was demonstrated that ET-eMSCs pretreated with PGE<sub>2</sub> can be programmed to secrete a more potent bioactive profile, capable of reversing existing fibrotic changes. Furthermore, using VEs as noninvasive therapeutic tools strengthens the potential for applying this approach safely and precisely. The co-culture system and the integration of advanced proteomic techniques enabled the creation of a robust model for studying equine endometrial fibrosis, providing strong evidence of cellular plasticity and the potential to induce regression of the pathological phenotype through targeted molecular intervention.

In practical terms, this technology offers a promising platform for improving reproductive efficiency through personalized treatments that restore endometrial function over the long term. It could also be applied to other species and clinical situations where fibrotic diseases impair tissue

### Lista de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>	<b>Observación/Contexto</b>
48hPGE <sub>2</sub>	48 horas con PGE <sub>2</sub>	Contextual
AAM	Antibiotic-Antimycotic Solution	
Akt	Protein Kinase B (PKB)	
Arg	Arginina	
ARPC2	Arp2/3 complex 34 kDa subunit	
AT-eMSCs	Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo	
AU-rich elements	Elementos ricos en adenina y uracilo	
AUF1	AU-rich element RNA-binding factor 1 (hnRNP D0)	
BP	Biological Process	GO
C5	Complement component 5	
C6	Complement component 6	
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico	
CC	Cellular Component	GO
CCN1	Cellular Communication Network Factor 1	
CCN2 / CTGF	Factor 2 de red de comunicación celular / Factor de crecimiento del tejido conectivo	
CLU	Cadena alfa de clusterina	
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono	
COL1A1	Colágeno tipo I alfa 1	
COL2A1	Colágeno tipo II alfa 1	
COL3A1	Colágeno tipo III alfa 1	
COL5A1	Colágeno tipo V alfa 1	
COL7A1	Colágeno tipo VII alfa 1	
COMP	Proteína oligomérica de la matriz del cartílago	
COX-2 PTGS2	/ Ciclooxygenasa-2 / Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	
CTGF	Connective Tissue Growth Factor	= CCN2

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>	<b>Observación/Contexto</b>
CTSK	Catepsina K	
CXCL6	Quimioquina motivo C-X-C 6	
CXCL8	Quimioquina motivo C-X-C 8	
DAPs	Proteínas diferencialmente abundantes	
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium	
DTT	Ditiotreitol	
ECM	Matriz extracelular	
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético	
eMSCs.0H	ET-eMSCs preconicionadas con PGE <sub>2</sub>	Contextual
eMSCs.48H	ET-eMSCs tras 48 h de co-cultivo con miofibroblastos	Contextual
eMSCs	Células madre mesenquimales equinas	
EP <sub>2</sub>	Receptor subtipo 2 de la PGE <sub>2</sub>	
ER-to-Golgi	Del retículo endoplasmático al Golgi	Transporte
ET-eMSCs(s)	Células madre mesenquimales derivadas del endometrio equino	
F11R	Molécula de adhesión de la unión A	
F5	Factor V	
FBS	Suero fetal bovino	
FC	Fold-Change	Cambio relativo
FDR	False Discovery Rate	Tasa de descubrimiento falso
FERMT2	FERM domain containing kindlin 2	
FOXO1	Forkhead box protein O1	
FWHM	Full Width at Half Maximum	
GJA1	Proteína de unión en hendidura (gap junction)	
GO	Gene Ontology	
GSN	Gelsolina	
h	Horas	
H/L	Razón Heavy/Light	SILAC
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	Buffer
hnRNP D0	Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein D0	

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>	<b>Observación/Contexto</b>
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución	
IGF	Insulin-like Growth Factor	
IGFBPs	IGF Binding Proteins	
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 beta	
IL-6	Interleucina-6	
JAK/STAT	Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription	
JAK1	Janus Kinase 1	
K0/R0	Lisina y arginina sin marcar (SILAC)	
K8/R10	Lisina-8 / Arginina-10 (SILAC)	
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes	
LC-MS/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem	
logFC	Logaritmo del cambio de expresión	
LOXL2	Lisil oxidasa homóloga 2	
LUM	Lumican	
Lys	Lisina	
m/z	Masa/carga	Espectrometría
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	
MCL	Agrupamiento por Markov	Bioinformática
MF	Molecular Function	GO
MMPs	Metaloproteinasas de matriz	
MMP-1/2/9/14	Subtipos específicos de MMP	
MMP/TIMP	Metaloproteinasas/Inhibidores tisulares de MMP	
mRNA	ARN mensajero	
MS	Espectrometría de masas	
MSCs	Células madre mesenquimales	
MXRA5 / 8	Matrix Remodeling Associated 5 / 8	
MYO-ET-eMSCs	Miofibroblastos co-cultivados con ET-eMSCs	Contextual
Myo.0H	Miofibroblastos en tiempo cero	Contextual

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>	<b>Observación/Contexto</b>
Myo.48H	Miofibroblastos tras 48 h de co-cultivo	Contextual
NaCl	Cloruro de sodio	
PAI-1 SERPINE1	/ Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1	
PBS	Phosphate-Buffered Saline	
PCA	Análisis de Componentes Principales	
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa	
PDGF PDGFR $\alpha$	/ Factor de crecimiento derivado de plaquetas / Receptor alfa	
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>	
PI3K/AKT	Vía PI3K/AKT	
PKA	Protein Kinase A	
PLAT / PLAU	Activador del plasminógeno tipo uroquinasa	
PPI	Interacción proteína-proteína	
PPM	Partes por millón	
PTGIS	Prostaciclina sintasa	
PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2	= COX-2
PTM	Modificaciones postraduccionales	
Rho/ROCK	Proteína quinasa asociada a Rho	
SGCA	Sarcoglicano alfa	
SILAC	Marcaje isotópico estable en cultivo celular	
SPD	Muestras por día	
sPGE <sub>2</sub>	Sin PGE <sub>2</sub>	Condicionado
STAT3	Transductor de señal y activador de transcripción 3	
T0EMSCS	ET-eMSCs en tiempo cero	Contextual
T0MYO	Miofibroblastos en tiempo cero	Contextual
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta	
THBS1 THBS2	/ Trombospondina 1 / 2	
TIMP-1 / TIMP- 2	Inhibidores tisulares de metaloproteinasas	

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>	<b>Observación/Contexto</b>
TMM	Media recortada de valores M	
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa	
TriC / CCT	Complejo de anillo TCP-1 / Chaperonina TCP-1	
uPA	Activador del plasminógeno tipo uroquinasa	= PLAU
YAP/TAZ	Proteína asociada a Yes / Cofactor de transcripción con dominio PDZ	
$\alpha$ -SMA	Actina del músculo liso alfa	
$\mu$ L	Microlitros	
$\mu$ M	Micromolar	

## Lista de figuras

<b>Figura 1: Sección transversal histológica del útero de una yegua.</b>	3
<b>Figura 2: Ruta biosintética de la prostaglandina E2.</b>	11
<b>Figura 3: Representación esquemática del flujo de trabajo experimental para modelo de miofibroblastos.</b>	28
<b>Figura 4: Representación esquemática del flujo de trabajo experimental para el modelo de explante.</b>	31
<b>Figura 5: Representación esquemática del diseño experimental para el análisis proteómico (Experimento 1 de proteómica).</b>	35
<b>Figura 6: Representación esquemática del diseño experimental empleado para el experimento de co-cultivo con SILAC.</b>	37
<b>Figura 7: Potencial de diferenciación multilínea y caracterización inmunofenotípica de ET-eMSCs en fase 4</b>	44
<b>Figura 8 Inducción de la diferenciación de miofibroblastos en fibroblastos endometriales como modelo de fibrosis in vitro.</b>	45
<b>Figura 9. Caracterización de vesículas extracelulares (VE) aisladas de medios de cultivo de ET-eMSCs condicionados con PGE<sub>2</sub> y sin tratar.</b>	46
<b>Figura 10 Cuantificación de los niveles de PGE<sub>2</sub> y AMPc extracelular tras el precondicionamiento de PGE<sub>2</sub>.</b>	46
<b>Figura 11. Análisis de la expresión relativa de genes relacionados con el fenotipo fibrótico en miofibroblastos tratados con el secretoma o VEs derivados de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> mediante qPCR en tiempo real.</b>	48
<b>Figura 12 Análisis representativos de Western blot y cuantificación relativa de la expresión de proteínas αSMA y CTGF en miofibroblastos tratados con secretoma o vesículas extracelulares (VEs) derivadas de ET-eMSCs acondicionadas con PGE<sub>2</sub> en tres ensayos experimentales.</b>	49
<b>Figura 13 Análisis de la expresión relativa de ARNm que codifica para las metaloproteinasas MMP9 y MMP2 en tres ensayos: Experimento 1 (cocultivo), Experimento 2 (tratamiento con medio acondicionado) y Experimento 3 (tratamiento con vesículas extracelulares, VEs).</b>	50
<b>Figura 14 Análisis de la expresión relativa de ARNm que codifica para TIMP1 y TIMP2 en miofibroblastos tratados con tres ensayos: Experimento 1 (co-cultivo), Experimento 2 (sobrenadante) y Experimento 3 (VEs).</b>	51
<b>Figura 15 Cociente MMP9/TIMP1 y MMP2/TIMP2 en miofibroblastos bajo diferentes tratamientos.</b>	52
<b>Figura 16 Inducción del fenotipo fibrótico en explantes endometriales como modelo de fibrosis in vitro.</b>	53
<b>Figura 17 Análisis de la expresión relativa de genes relacionados con el fenotipo fibrótico en explantes de endometrio en grado IIA y IIB (Kenney &amp; Doig, 1986) co- cultivadas con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, mediante qPCR en tiempo real.</b>	55
<b>Figura 18 Análisis de la expresión relativa de genes relacionados con el fenotipo fibrótico en ET-eMSCs co- cultivadas con explantes de endometrio en grado IIA y IIB, mediante qPCR en tiempo real.</b>	56
<b>Fig 19 Análisis de Componentes Principales (PCA) de los perfiles proteómicos.</b>	58
<b>Figura 20 Diagramas de volcán que muestran la abundancia diferencial de proteínas en miofibroblastos y en el secretoma de muestras de ET-eMSCs después de 48 horas de co-cultivo, en comparación con el tiempo 0.</b>	59
<b>Figura 21 Red reguladora de interacciones proteína-proteína.</b>	60-63
<b>Figura 22 Análisis de ontología génica de 487 proteínas con abundancia diferencial (DAPs) entre los sobrenadantes de ET-eMSCs precondicionadas durante 24 horas con PGE<sub>2</sub> y los sobrenadantes del co-cultivo de ET-eMSCs con miofibroblastos.</b>	66-70

<b>Figura 23</b> Análisis de ontología génica de 136 proteínas con abundancia diferencial (DAPs) entre miofibroblastos en el tiempo 0 y miofibroblastos co-cultivados con ET-eMSCs durante 48 horas.	73-76
<b>Figura 24</b> Mapas de calor de abundancia diferencial de proteínas relacionadas con fibrosis en miofibroblastos y en el secretoma de muestras de ET-eMSCs.	79
<b>Figura 25</b> Comparación del número total de proteínas cuantificadas (barras amarillas) y proteínas diferencialmente abundantes con significancia estadística (barras verdes) para cada contraste evaluado mediante la relación Heavy/Light (H/L) de SILAC	80

### Lista de tablas y contenido suplementario.

<b>Tabla 1:</b> Anticuerpos empleados para la identificación citométrica de flujo de marcadores de células madre mesenquimales equinas, caracterización de vesículas extracelulares e inmunodetección mediante transferencia Western de proteínas SMA, CTGF y GAPDH.	<b>22</b>
<b>Tabla 2:</b> Resumen de las características patológicas de las yeguas incluidas en el experimento.	<b>31</b>
<b>Tabla 3:</b> Lista de cebadores utilizados para el análisis de PCR.	<b>32</b>
<b>Tabla 4:</b> Mediadores proteicos de comunicación ET-eMSCs+PGE <sub>2</sub> /miofibroblastos: regulación diferencial (Exp.1) y origen celular por SILAC (Exp.2).	<b>81</b>
<b>Tablas:</b> S1(Archivos Suplementarios): Abundancia de proteínas en el proteoma miofibroblastos	<b>122</b>
<b>Tabla S2:</b> (Archivos Suplementarios): Abundancia de proteínas en el secretoma	<b>150</b>
<b>Tabla S3:</b> Archivos Suplementarios-: Vías GO más significativas enriquecidas en grupos de miofibroblastos.	<b>168</b>
<b>Tabla S4:</b> Archivos Suplementarios: Las vías GO más significativas enriquecidas en los clústeres de Secretome	<b>169</b>
<b>Tabla S5:</b> Archivos Suplementarios: Ontología genética/vías enriquecidas para miofibroblastos y secretoma.	<b>173</b>
<b>Tabla S6:</b> Archivos Suplementarios: Abundancia diferencial de proteínas en el secretoma empleando base de datos de fibrosis.	<b>224</b>
<b>Tabla S7:</b> Archivos Suplementarios: Abundancia diferencial de proteínas en el proteoma (miofibroblastos) empleando base de datos de fibrosis.	<b>230</b>

## I.Revisión Bibliográfica

### I.1Introducción

Dentro de los animales de granja, los equinos ocupan una posición excepcional, ya que se sitúan en un punto intermedio entre los animales de producción y aquellos con los que se establece un vínculo afectivo. Esta dualidad ha contribuido a que no se escatimen recursos en su manutención, atención veterinaria y en el desarrollo de programas destinados a optimizar su manejo y bienestar (Singh et al., 2019).

En países como Estados Unidos, Canadá, Australia y Reino Unido, la industria equina genera impactos anuales que van desde \$122 mil millones USD en Estados Unidos, \$19 mil millones USD en Canadá, £3,39 mil millones (~\$4,2 mil millones USD) en el Reino Unido, hasta aproximadamente \$8 mil millones USD en Australia (Glen Hardy, 2019; Sylvia & Currie, 2022; Watson, 2023).(<https://horsecouncil.org/project/results-from-the-2023-national-equine-economic-impact-study-released>). (Weatherbys. Weatherbys Return of Mares. Available online: <https://www.weatherbys.co.uk/0.2>).

Según el último censo Agropecuario y Forestal, (INE 2021), Chile cuenta con una masa caballar de aproximadamente 179.502 cabezas según el último censo Agropecuario y Forestal, (INE 2021), esta masa no solo genera ganancias económicas propias de la explotación de los animales en deportes y producción de carne, sino también es una fuente de empleos (INE 2021). Las mayores pérdidas económicas generadas en la industria equina están relacionadas con el manejo reproductivo. Durante la estación reproductiva equina existen múltiples factores que pueden afectar, en menor o mayor medida la eficiencia reproductiva. Sin embargo, la causa primaria está relacionada a procesos inflamatorios o degenerativos del útero, como la endometritis y la endometrosis (Del Prete et al., 2024; Ferreira-Dias et al., 2020). La endometritis se define como la inflamación de la mucosa que recubre el interior del útero y se divide en cuatro categorías, basado en la etiología y fisiopatología: (1) endometritis de transmisión sexual, (2) endometritis persistente post-monta o inseminación artificial (IA), (3) endometritis crónica infecciosa y (4) endometrosis (endometritis degenerativa crónica) (Morris et al., 2020; Troedsson, 1999).

No obstante, la endometritis es una respuesta fisiológica e inmunológica normal a la introducción de semen en el útero de la yegua (LeBlanc y Causey, 2009). Tanto después de la monta natural como de la IA, todos los componentes del eyaculado: espermatozoides, plasma seminal, bacterias y otros elementos presentes en éste se depositan en el útero. La yegua sana, experimenta una reacción inflamatoria normal de carácter temporal a nivel uterino, en respuesta a estos componentes (Tuppits et al., 2014). Esta inflamación fisiológica se resuelve con la eliminación exitosa del líquido uterino, el semen y las bacterias dentro de las 48 horas posteriores al servicio (Troedsson, 2006). La resolución

de esta inflamación se basa en la coordinación efectiva de varias vías de respuesta, (1) una vía mecánica que involucra contracciones miométriales para evacuar físicamente los desechos inflamatorios, (2) la respuesta inmunitaria innata como principal mecanismo para eliminar el exceso de espermatozoides y bacterias (3) y la clásica respuesta inmunológica antígeno-anticuerpo que en este caso es mínima y, por lo tanto, de menor importancia en las yeguas. Juntas, estas vías funcionan para prevenir el establecimiento prolongado del proceso inflamatorio fisiológico (Hurtgen, 2006). Lo anterior, permite que el ambiente uterino retorne a la normalidad, y que el embrión que ingresa al útero alrededor del día 5 y 6 post ovulación pueda interactuar exitosamente en el ambiente endometrial. Sin embargo, si esta inflamación permanece sin resolverse más allá de las 48 horas, entonces se produce la condición patológica de endometritis endometritis persistentes post-monta o IA. Las yeguas que muestran mecanismos de limpieza uterina eficientes y su inflamación endometrial transitoria cesa dentro de las 24 a 36 horas posteriores a la monta o IA se les denomina yeguas "resistentes", mientras que aquellas yeguas que no logran resolver su endometritis persistente post-monta o IA se definen como "susceptibles" (Canisso et al., 2020). Esta condición las predispone a una infección uterina secundaria en donde la acumulación de líquido intrauterino persiste durante varios días después de la ovulación, comprometiendo el éxito reproductivo de estas yeguas (Canisso et al., 2020; Hurtgen, 2006; Jasinski et al., 2021; LeBlanc y Causey, 2009). En la actualidad, no existen marcadores que predigan si el endometrio de una yegua será o no susceptible a la endometritis post-monta o IA (Jasiński et al., 2022).

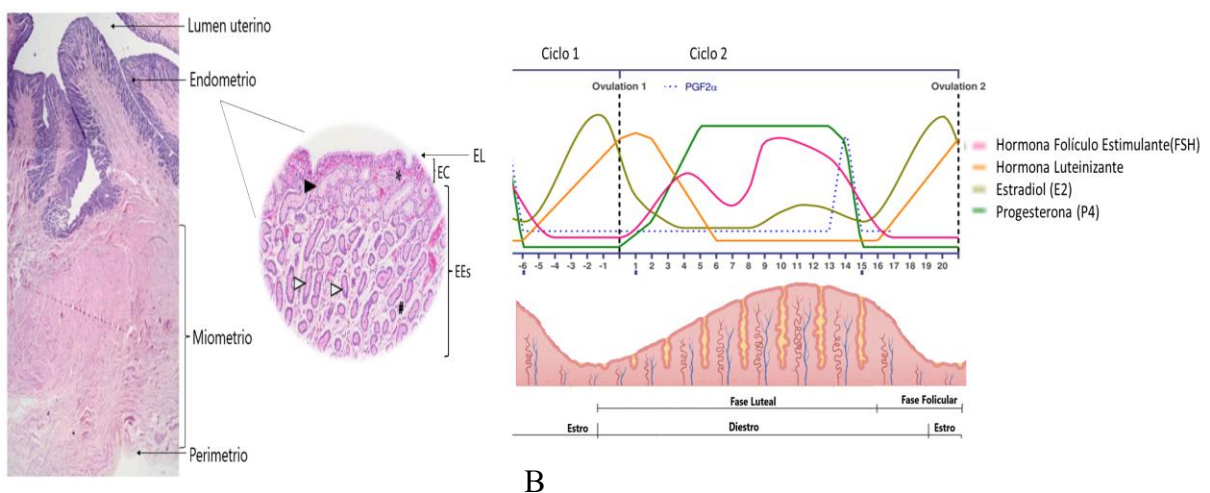
En yeguas en edad reproductiva, la endometrosis se presenta como una patología multifactorial, donde factores como la edad de las yeguas, números de partos, estado inmunológico juegan un papel relevante, observándose una mayor prevalencia conforme avanza la vida reproductiva. Los cambios degenerativos a nivel del endometrio, característicos de la fibrosis endometrial, disminuyen significativamente la capacidad uterina para nutrir al embrión. Esta disfunción se traduce directamente en una mayor probabilidad de pérdida temprana del concepto o en el fracaso para llevar a término la gestación. (Bracher et al., 1996; Buczkowska et al., 2014; Christoffersen & Troedsson, 2017; Clerc Danvila & Cazales, 2020; Hoffmann et al., 2009).

## **I.2 Histofisiología endometrial**

El útero es un órgano tubular formado por el cuerpo (corpus) y dos cuernos (cornua). Las paredes uterinas a su vez están compuestas por tres capas, el perimetrio, el miometrio y el endometrio. Periféricamente, el útero está rodeado por peritoneo visceral denominado perimetrio. La pared uterina consta de capas de músculo liso longitudinal (exterior) y circular (interior) con una capa vascular en el medio, que constituye el miometrio. (Kenney, 1978; Lara et al., 2018; Samper, 2008). Finalmente, la capa más interna del útero consiste en el endometrio, que es glandular y secretor (Brinsko et al., 2010).

El endometrio está constituido por dos capas, el epitelio luminal y la lámina propia que se extiende desde la membrana basal del epitelio hasta el miometrio. De manera general los componentes celulares del endometrio incluyen el epitelio luminal y glandular, el estroma, el endotelio y algunas células del sistema inmunitario (Yin y Ma, 2005). Específicamente el epitelio luminal está formado por células cuboidales altas asentadas en una membrana basal (zona basal) y la lámina propia que se divide en dos estratos, compacto y esponjoso (zona funcional) (Rivera Cantero, 2003; Thompson et al., 2020). El estrato compacto se dispone inmediatamente debajo del epitelio luminal y tiene una alta densidad de capilares y células estromales de aspecto ovaladas con gran núcleo y escaso citoplasma. El estrato esponjoso tiene una baja densidad celular y una apariencia esponjosa, debido a numerosas fibras que conectan células y muchos vasos linfáticos. Aquí se ubica gran número de glándulas endometriales, de epitelio secretor cuboidal, además junto a las glándulas en este segmento se encuentran vasos sanguíneos y linfáticos (Snider et al., 2011) (Fig1) Las glándulas endometriales se derivan del epitelio luminal y se comunican con la luz uterina a través de conductos glandulares (Gray et al., 2001). La principal función biológica de las glándulas uterinas es la secreción del histótrofo un líquido rico en nutrientes como glicógeno, aminoácidos, lípidos y glicoproteínas fundamental para la adhesión del embrión, la receptividad uterina y el desarrollo fetal temprano (Filant y Spencer, 2014; Rawlings et al., 2021; Spencer, 2014).

El endometrio equino experimenta cambios histológicos, tanto dentro del año, según, la estación y dentro de la estación reproductiva durante las distintas etapas del ciclo estral (Schoniger & Schoon, 2020). Durante el anestro invernal el endometrio sufre atrofia endometrial estacional, debido a la inactividad ovárica y a la ausencia de gonadotrofinas. Las glándulas se aprecian inactivas, de delgado calibre, poco ramificadas y con cantidades variables de una sustancia amorfa de carácter hialino en su lumen (Aurich, 2011).



A **Figura 1 Sección transversal histológica del útero de una yegua.** A) se aprecian las diferentes capas que conforman el útero y en una muestra de biopsia con mayor aumento se aprecia el epitelio luminal (EL) y la lámina propia mucosa con el estrato compacto superficial (EC) y el estrato esponjoso más profundo (EEs). El estrato compacto tiene un estroma denso

(asterisco) y contiene los conductos glandulares (punta de flecha negra). El estrato esponjoso tiene un estroma suelto (símbolo de número) que rodea las porciones secretoras de las glándulas endometriales (puntas de flecha blancas) y B) Resume el comportamiento hormonal durante el ciclo estral así como las modificaciones que sufre el endometrio en su fase proliferativa (Fase folicular) y en la fase secretora o lútea. Modificado de. (Lara et al., 2018; Thompson et al., 2020) (Schoniger & Schoon, 2020)

Las células del epitelio luminal son cuboidales y/o escamosas, el estroma y la lámina propia carecen de edema (Gerstenberg et al., 1999). Durante la época reproductiva fisiológica de las yeguas, los ciclos ováricos son regulares y las glándulas endometriales muestran actividad funcional. La morfología endometrial, caracterizada por fases proliferativa y secretora, se corresponde con las fases folicular y lútea del ciclo estral, respectivamente (Donadeu & Watson, 2007).

Durante el estro, debido al aumento del edema uterino, las glándulas parecen tener una distribución más escasa, el epitelio luminal se torna alto y columnar, llegando a presentarse pseudoestratificado, es frecuente la vacuolización y la acumulación moderada de polimorfonucleares (Kenney, 1978) (Schoniger & Schoon, 2020; Thompson et al., 2020). Las células poligonales de microvellosidades están presentes con células secretoras que rodean las aberturas glandulares siendo la mayor actividad secretora durante esta etapa del ciclo estral (Thompson et al., 2020). Sin embargo, en el diestro, las glándulas endometriales son más complejas y densamente distribuidas (Kenney, 1978). En esta etapa las células del lumen epitelial son altas o cuboidales reunidas en una sola capa, infrecuentemente dos, la densidad aparente de las glándulas aumenta, por la disminución del edema y por la gran actividad que estas presentan, alcanzando en este momento su mayor ramificación y altura de su epitelio (Kenney, 1978; Schoniger y Schoon, 2020). No hay cambios en la densidad vascular endometrial durante la fase folicular en comparación con la fase lútea del ciclo estral en las yeguas (Ferreira-Dias et al., 2001). Se conoce que en el endometrio equino la respuesta inmune predominante es caracterizada por una respuesta innata, aunque el estudio de las células del sistema inmune y sus productos secretados en la función endometrial no está del todo documentado (Rebordao, Galvao, et al., 2014). A pesar de ello se puede sacar en claro que los componentes celulares principales de esta respuesta son macrófagos ( $M\phi$ ), células dendríticas (CD), mastocitos, eosinófilos y neutrófilos ( $N\phi$ ). y en dependencia del ciclo estral están en mayor o menor representación en el endometrio (Galvão et al., 2012; Schoniger y Schoon, 2020). Varios estudios han demostrado un reclutamiento mayor de las células de respuesta no específica inmediatamente después de la ovulación lo que sugiere el papel que juega el sistema inmunológico “la limpieza uterina” después de la monta o IA y esto coincide con una respuesta a los estrógenos altos. Por el contrario, los niveles altos de P4, observados durante la fase lútea en las yeguas, inhiben la respuesta inmune (Szostek et al., 2013). La respuesta inmunitaria inhibida podría ayudar a adaptarse a una posible preñez.

Células Dendríticas asociadas con monocitos y  $M\phi$  actúan como células presentadoras de antígenos. Estas células procesan antígenos extraños y presentan péptidos antigénicos en su superficie para su eliminación mediante la activación de linfocitos T vírgenes. Por otro lado, los  $N\phi$  son parte de la

respuesta inmune innata endometrial que migran hacia el estroma atraídas por un estímulo externo como espermatozoides, plasma seminal, detritus o infiltración bacteriana (Christoffersen & Troedsson, 2017; Zerbe et al., 2004) . Junto a los M $\phi$  tienen como labor eliminar el debris y los patógenos mediante fagocitosis y liberación de enzimas líticas, pero bajo una hiperactivación en procesos inflamatorios severos, los N $\phi$  han mostrado la habilidad de emitir “Trampas extracelulares de neutrófilos o NETs”, que están basadas en la liberación extracelular de cromatina (Galvão et al., 2012; Neeli et al., 2009) . Estas proyecciones de ADN contienen un cóctel de enzimas elastasas, mieloperoxidasas y catepsinas, las cuales han demostrado ser factores inductores de fibrosis en otros órganos (Berkes et al., 2014).

Los fibroblastos no juegan un papel pasivo a nivel inmunológico, estos expresan varios genes asociados a receptores tipo Toll, lo que les permite detectar patrones moleculares relacionados a patógenos y daño (PAMP/DAMP) que al activarse inducen a una activación al fenotipo miofibroblástico y una señalización para la migración de células polimorfonucleadas y macrófagos, iniciando la inflamación (Bhattacharyya et al., 2017; Meneghin & Hogaboam, 2007). Tanto los componentes específicos como los no específicos de la respuesta inmunitaria secretan citoquinas para mejorar las respuestas inmunitarias a nivel de endometrio. Sin embargo, fallas en el mecanismo de regresión de la respuesta inmune y por consiguiente de la inflamación generan un ambiente donde se favorecen a nivel del tejido endometrial cambios degenerativos que conllevan al desarrollo de la fibrosis endometrial o endometrosis.

### **1.3 Endometrosis**

La endometrosis representa uno de los principales desafíos en la reproducción equina, ya que se asocia con una alta incidencia de muerte embrionaria temprana y una disminución en la tasa de partos (Buczowska et al., 2014; Hoffmann et al., 2009; Kenney y Doig, 1986). Esta condición, de naturaleza degenerativa, afecta principalmente a las glándulas uterinas, comprometiendo su funcionalidad y, en consecuencia, la viabilidad del concepto. Desde que Kenney introdujo el término en 1978, originalmente vinculado a los efectos de la endometritis crónica degenerativa, su definición ha sido ampliada y refinada. Actualmente, la endometrosis se describe como una patología degenerativa caracterizada por fibrosis estromal endometrial, atrofia glandular, fibrosis periglandular (formación de los llamados “nichos fibróticos”), aparición de lagunas linfáticas y reducción del número de glándulas uterinas funcionales (Buczowska et al., 2014; Hanada et al., 2014; Hoffmann et al., 2009; Kenney, 1978; Lehmann et al., 2011).

El primer indicio de endometrosis es la aparición de una diferenciación morfológica y funcional atípica en las células del estroma periglandular endometrial. En la fase inicial de la fibrosis, se observan células estromales poligonales de gran tamaño alrededor de las glándulas uterinas, que presentan una intensa actividad en la síntesis de fibras de colágeno. A medida que la fibrosis progresa, estas células pueden adoptar un estado metabólicamente activo o inactivo, y se pierde la evidencia de

síntesis colagénica. Con el avance del proceso, se produce una proliferación progresiva de glándulas uterinas dispuestas en nichos glandulares, los cuales están rodeados por un número creciente de capas de tejido fibroso, donde se incrementa la presencia de miofibroblastos. Dentro de estos nichos se forman quistes glandulares, mientras que el número de glándulas endometriales normales disminuye progresivamente (Kilgenstein et al., 2015; Lunelli et al., 2013; Walter et al., 2001)

La fibrosis periglandular puede clasificarse en diferentes tipos en función de la morfología y el estado metabólico de las células estromales, así como del grado de integridad epitelial. Según esta clasificación, existen formas destructivas, en las que se observa degeneración y necrosis del epitelio glandular, y formas no destructivas, en las que las células epiteliales glandulares permanecen estructuralmente íntegras. A su vez, en cada categoría se identifican tres niveles según la actividad metabólica de las células estromales: activo, inactivo o mixto, definidos en función del porcentaje de focos fibróticos con células metabólicamente activas (Buczowska et al., 2014; Hoffmann et al., 2009; Lehmann et al., 2011; Schoniger y Schoon, 2020)

- La categoría no destructiva activa se caracteriza por glándulas rodeadas por un estroma denso, con células desordenadas, de núcleo ovoide hipocromático y citoplasma opaco, indicativo de alta actividad metabólica.
- En la variante no destructiva inactiva, los nichos glandulares están rodeados por células estromales fusiformes, con núcleos hiper cromáticos y citoplasma elongado, lo que refleja un estado metabólico reducido.
- En el caso de la fibrosis destructiva activa, las células estromales activas invaden el lumen glandular y coexisten con células epiteliales degeneradas, lo que evidencia un proceso agresivo de remodelación.
- Finalmente, en la fibrosis destructiva inactiva, las células estromales están dispuestas paralelamente al eje glandular, y se observa acumulación de secreciones uterinas en la luz, junto con destrucción epitelial evidente

Kenney y Doig (1986) propusieron una clasificación histopatológica que actualmente se considera el estándar de referencia para evaluar la condición del endometrio en yeguas. (Kenney y Doig, 1986). Este sistema se basa principalmente en el grado de inflamación, fibrosis y atrofia del tejido endometrial, y permite establecer una correlación directa entre el daño histológico y la capacidad de las yeguas para lograr una determinada tasa de parición (Dubrovskaya et al., 2019; Lehmann et al., 2011).

La clasificación contempla cuatro grados de afectación, que van desde tejido sano (Grado I) hasta alteraciones severas (Grado III):

- Grado I: Representa un endometrio sin alteraciones patológicas evidentes. No se observan signos de inflamación ni fibrosis, y se asocia con una tasa de gestación exitosa cercana al 90%.
- Grado IIA: Corresponde a un estado leve de daño, con fibrosis estromal inicial alrededor de las glándulas, infiltrado inflamatorio leve a moderado, y presencia ocasional de lagunas linfáticas. Las yeguas clasificadas en este grupo presentan entre un 50 y 80% de probabilidad de parto exitoso.
- Grado IIB: Se caracteriza por cambios inflamatorios y fibróticos más pronunciados. En promedio, entre el 35 y el 60% de las glándulas presentan alteraciones, con 2 a 4 nichos fibróticos por campo microscópico. La probabilidad de gestación disminuye significativamente, situándose entre un 10 y 50%.
- Grado III: Describe un endometrio con daño severo, afectando a más del 60% de las glándulas. Se observan múltiples nichos fibróticos (más de 5 por campo), fibrosis extensa, lagunas linfáticas prominentes y una tasa de parto menor al 10%.

Esta clasificación sigue siendo una herramienta fundamental en la evaluación pronóstica de la fertilidad en yeguas, facilitando la toma de decisiones clínicas en programas reproductivos.

Independientemente del grado, tipo y curso del cuadro, la endometrosis es un proceso fibrótico. La fibrosis es comúnmente entendida como el resultado de un desequilibrio en los mecanismos normales de reparación tisular, donde este proceso de recuperación se ve alterado, favoreciendo una respuesta excesiva o desregulada (Eckes et al., 2000). En el caso del endometrio, uno de los primeros signos de este proceso es la diferenciación morfológica y funcional anómala de las células estromales, que adoptan una morfología poligonal y alargada junto con una intensa actividad metabólica, lo cual se relaciona con la activación del fenotipo miofibroblastoide (Trundell, 2022).

La activación de los miofibroblastos constituye un evento clave tanto en la reparación fisiológica como en procesos patológicos, caracterizándose por la expresión de proteínas contráctiles como la actina de músculo liso  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) y la sobreproducción de componentes de la matriz extracelular (ECM), especialmente colágeno. Estas propiedades les permiten participar activamente en la contracción y remodelación del tejido lesionado (Bozyk y Moore, 2011; Garrison et al., 2013; Hinz et al., 2007; Shinde et al., 2017).

La diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos es esencial en la reparación tisular, ya que promueve la regeneración estructural del tejido dañado. No obstante, cuando esta activación se mantiene de forma persistente, ocurre una acumulación patológica de miofibroblastos que secretan excesivamente ECM, lo que genera una tensión mecánica sostenida sobre el tejido y favorece el desarrollo de fibrosis (Gerarduzzi y Di Battista, 2017; Hinz et al., 2012).

Bajo condiciones normales, una vez que el proceso de reparación concluye, los miofibroblastos son eliminados por apoptosis (Shinde et al., 2017). Sin embargo, en estados patológicos como la fibrosis endometrial, dicha eliminación es deficiente, lo que permite su persistencia en el estroma. Esta acumulación celular incrementa la rigidez del tejido y contribuye a la deposición anómala de colágeno (Rebordao, Galvao, et al., 2014). Se ha demostrado que la fibrosis periglandular no se caracteriza únicamente por un incremento en las fibras colágenas, sino por la presencia de fibroblastos dispuestos concéntricamente alrededor de las glándulas. Estas células expresan marcadores característicos del fenotipo miofibroblástico como  $\alpha$ -SMA, tropomiosina y, ocasionalmente, desmina, y sintetizan ECM (colágeno tipo IV, laminina y fibronectina)(Hoffmann et al., 2009).

Entre los principales inductores de la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos se encuentra el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1), una citoquina multifuncional secretada por macrófagos, neutrófilos, plaquetas y fibroblastos, que regula proliferación, adhesión, migración y apoptosis celular. Este factor también promueve la transición epitelio-mesenquimal, facilitando la reconstrucción tisular (Wipff et al., 2007). Recientemente en endometrio equino se ha reportado una correlación directa entre el TGF- $\beta$ 1 y la expresión de  $\alpha$ -SMA, así como un aumento en la transcripción de los genes Col1a1, Col3a1 y Fn1, lo que refuerza el rol del TGF- $\beta$ 1 en la patogénesis de la endometrosis(Szostek-Mioduchowska, Lukasik, et al., 2019).

En las fases iniciales de esta condición, la activación epitelial se evidencia por el engrosamiento focal de la lámina basal y la acumulación local de células estromales productoras de colágeno (Walter et al., 2001). Diversos factores pueden desencadenar esta activación, incluyendo endometritis periglandular, isquemia local por angioesclerosis, cicatrización post-traumática o alteraciones en el recambio de la lámina basal. Se ha establecido que una lámina basal íntegra es crítica para suprimir la activación epitelial y la secreción de factores profibróticos (Hoffmann et al., 2009). Así, la proliferación de células estromales, su diferenciación a miofibroblastos y el aumento de la síntesis de ECM, ocurren en un entorno propicio por mediadores con acción sinérgica y auto-inductiva (Gerarduzzi y Di Battista, 2017).

A este microambiente se suma la contribución inmunológica. El sistema inmune innato, primera línea de defensa del endometrio, reconoce patrones moleculares asociados a patógenos mediante receptores como los tipos Toll (TLR), cuya activación en fibroblastos puede inducir su diferenciación a miofibroblastos (Creagh y O'Neill, 2006; Meneghin y Hogaboam, 2007). Asimismo, los neutrófilos, como células reclutadas tempranamente, no solo fagocitan patógenos y restos celulares, sino que, al activarse de forma excesiva, secretan mediadores inflamatorios y proteinasas como MMP-2 y MMP-9, que promueven la secreción de TGF- $\beta$ 1, perpetuando la fibrosis (Harvey et al., 2016; Nakazawa et al., 2017).

Además, las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), compuestas por cromatina y enzimas, son abundantes en zonas de inflamación crónica y fibrosis, estimulando aún más la producción de

TGF- $\beta$ 1 y la inhibición de la degradación de la ECM (Corsiero et al., 2016; Jorch y Kubes, 2017; Rebordao et al., 2021; Rebordao, Carneiro, et al., 2014). Los macrófagos también juegan un rol dual: son fuente de MMP y TIMP, y dependiendo de su polarización (M1 o M2), pueden perpetuar la inflamación o favorecer la fibrosis mediante la secreción de TGF- $\beta$ 1 (Van Linthout et al., 2014; Wynn y Vannella, 2016).

Se ha observado que la inflamación sostenida en yeguas susceptibles a endometritis persistente se acompaña de una expresión prolongada de citocinas proinflamatorias como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, lo cual contribuye a la activación del eje inflamación-fibrosis (Christoffersen et al., 2012; Woodward et al., 2013). Adicionalmente, factores fisiológicos como la disminución de las contracciones uterinas y una respuesta inmune local alterada favorecen la retención de material inflamatorio, generando daño endometrial progresivo (Christoffersen y Troedsson, 2017).

Por otro lado, se ha observado que los cambios endocrinos cíclicos y estacionales tienen poca influencia sobre el curso de la fibrosis, especialmente en estadios avanzados, donde la expresión de receptores de progesterona y estrógenos está disminuida (Hoffmann et al., 2009). La progresión de la fibrosis puede mantenerse incluso después de la resolución del estímulo inflamatorio (Aresu et al., 2012; Cadario et al., 2002), siendo impulsada por la persistencia de miofibroblastos resistentes a la apoptosis y su capacidad de continuar modificando la ECM (Shete et al., 2020).

En este contexto, el papel de la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) adquiere relevancia. Esta molécula ejerce efectos inmunosupresores potentes que favorecen la resolución de la inflamación y promueven la regeneración tisular. La PGE<sub>2</sub> actúa de forma autocrina o paracrina sobre fibroblastos y células epiteliales, interrumpiendo la cascada fibrótica y contribuyendo al restablecimiento de la homeostasis (Lara et al., 2018; Li et al., 2021).

### **I.3.1 Relevancia de la prostaglandina E<sub>2</sub> en la regulación inmune y en la endometriosis.**

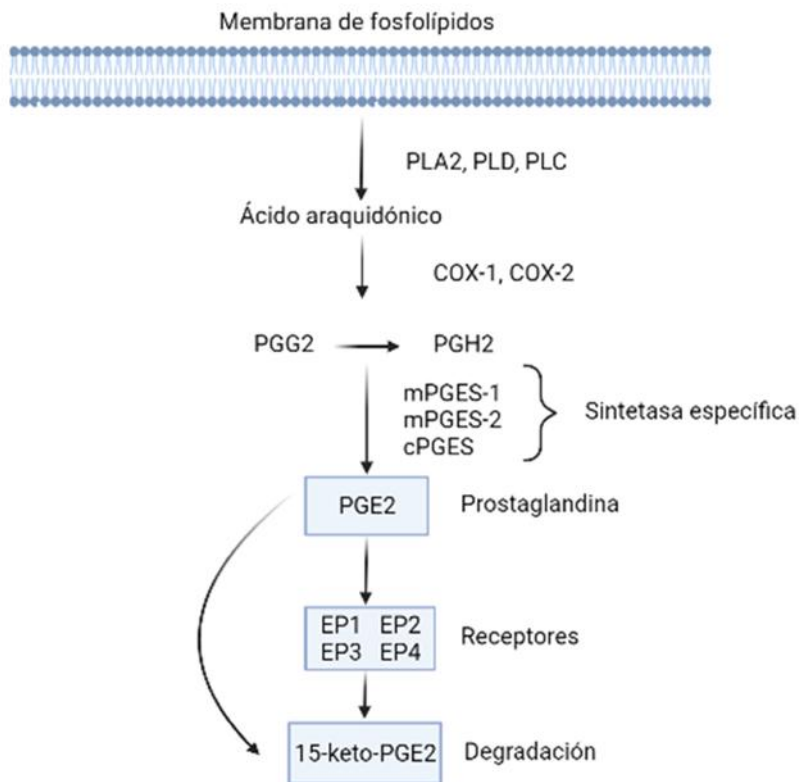
Numerosos estudios han demostrado que la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ejerce efectos anti-fibróticos en distintos tejidos al inhibir la proliferación y migración celular, así como la expresión y depósito de colágeno. Además, actúa suprimiendo la diferenciación de fibroblastos hacia un fenotipo miofibroblástico (Bärnthaler et al., 2020; Huang et al., 2007; Kohyama et al., 2001).

Las prostaglandinas (PGs), también conocidas como prostanoides, forman parte de la familia de los eicosanoides, lípidos oxigenados derivados de ácidos grasos de 20 carbonos. Se reconocen cinco tipos principales: PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , PGI<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), los cuales son sintetizados por diversas células, especialmente aquellas involucradas en respuestas inflamatorias (Narumiya et al., 1999). A diferencia de otras moléculas de señalización, las PGs no se almacenan en las células, sino que se sintetizan de novo a partir del ácido araquidónico (AA) en respuesta a estímulos específicos, incluyendo daño tisular, inflamación o señales bioquímicas (Park et al., 2006).

La prostaglandina  $E_2$  es la prostaglandina más abundante y relevante en mamíferos, y puede ser producida por múltiples tipos celulares, como fibroblastos, macrófagos y células epiteliales (Harris et al., 2002; Kalinski, 2012). Su función es altamente contextual: puede desempeñar roles tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, además de participar en la homeostasis, vasodilatación, inducción de fiebre y relajación del músculo liso. En el sistema reproductivo, la  $PGE_2$  está implicada en procesos fisiológicos como la ovulación, implantación, mantenimiento del cuerpo lúteo, contracciones uterinas, dilatación cervical y eventos del parto y posparto (Crisóstomo, 2018; Lee et al., 2016; Rebordao et al., 2019; Weems et al., 2006).

La biosíntesis de  $PGE_2$  se inicia con la liberación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de membrana, un proceso catalizado por la fosfolipasa  $A_2$  (cPLA<sub>2</sub>), activada por señales inflamatorias y flujos de calcio intracelular. Una vez liberado, el ácido araquidónico es convertido por la ciclooxigenasa (PTGS1 o PTGS2) en prostaglandina  $G_2$  (PGG<sub>2</sub>) y luego en prostaglandina  $H_2$  (PGH<sub>2</sub>). Esta última es transformada en  $PGE_2$  por la acción específica de la  $PGE_2$  sintasa (mPGES). Finalmente, la  $PGE_2$  puede salir de la célula por difusión pasiva o mediante transporte activo a través del transportador MRP4 (Narumiya et al., 1999; Park et al., 2006).

Los efectos biológicos de la  $PGE_2$  son mediados por su interacción con cuatro receptores acoplados a proteína G, denominados EP1, EP2, EP3 y EP4. Cada uno de estos receptores activa diferentes vías de señalización intracelular, lo que determina la diversidad de efectos fisiológicos de esta prostaglandina. En particular, la activación de EP2 y EP4 estimula la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), favoreciendo respuestas como la relajación del músculo liso, proliferación celular y neovascularización a través de la inducción de factores como el VEGF (Bozyk y Moore, 2011; Lee et al., 2016).



**Figura 2 Ruta biosintética de la prostaglandina E2.** Se muestra la conversión de ácido araquidónico a PGG2 y luego a PGH2, son catalizadas por la ciclooxigenasa y la conversión subsiguiente de PGH2 a cada PGE<sub>2</sub> es catalizada por PGE<sub>2</sub> sintetasa. Tomado y modificado de Li et al, (Li et al., 2021).

La señalización mediada por el receptor EP1 incrementa los niveles intracelulares de calcio (Ca<sup>2+</sup>), lo que induce la contracción de las células musculares lisas. Por su parte, la activación del receptor EP3 reduce la concentración de AMPc, modulando así la proliferación celular e inhibiendo la relajación del músculo liso (Bozyk y Moore, 2011; Lee et al., 2016; Niringiyumukiza et al., 2018; Sacco et al., 2012). En este contexto, el eje COX-2/PGE<sub>2</sub> establece un circuito autocrino y paracrino que influye en la progresión del ciclo celular y en los procesos apoptóticos, regulando la viabilidad celular a través de la activación de uno o varios subtipos de receptores EP (Lee et al., 2016).

Por otra parte, se ha demostrado que la PGE<sub>2</sub> también participa en la regulación de la fibrosis tisular en distintos órganos, proceso en el que están implicadas diversas células como fibroblastos, células epiteliales alveolares, células mesangiales renales y células estrelladas hepáticas (Li et al., 2021). El efecto que ejerce la PGE<sub>2</sub> sobre estos procesos depende del tipo de receptor activado. La unión a EP2 o EP4 se ha asociado con respuestas antifibróticas, mientras que la interacción con EP1 o EP3 favorece la progresión fibrótica. De esta manera, el balance entre los distintos subtipos de receptores presentes en los tejidos determina el desenlace funcional. A nivel local, la PGE<sub>2</sub> puede actuar sobre fibroblastos o células epiteliales mediante mecanismos autocrinos o paracrinos, interrumpiendo el avance del proceso fibrótico. Numerosos estudios han documentado que la

señalización PGE<sub>2</sub>-EP2/EP4, a través de la vía del AMPc/PKA, inhibe la proliferación y migración celular, reduce la síntesis y depósito de colágeno, y bloquea la diferenciación de fibroblastos (Bozyk y Moore, 2011; Lacy et al., 2019; Li et al., 2021; Wang et al., 2017).

Estos hallazgos respaldan la importancia de continuar explorando los mecanismos de acción de la PGE<sub>2</sub>, particularmente su capacidad de modular el secretoma celular, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras para el tratamiento de enfermedades fibróticas como la endometriosis.

#### **I.4 Tratamientos de la endometriosis**

No existe un tratamiento satisfactorio para la endometriosis equina al ser una patología asociada a degeneración irreversible del tejido endometrial (Katila y Ferreira-Dias, 2022). Sin embargo, se han empleado diferentes soluciones que están más enfocados a tratar la endometritis y con ello prevenir el desarrollo de la endometriosis como por ejemplo el uso de agentes ecbólicos y el lavado uterino que apuntan a la vía mecánica al ayudar al aclaramiento físico, y con esto limitar el tiempo de inflamación mediado por exposición a agentes infecciosos o retención de fluidos (Katila, 2016; Morris et al., 2020). También se han empleado agentes de naturaleza irritante como queroseno, DMSO y sales isotónicas; con el propósito de realizar la reparación del endometrio, desprender la capa fibrótica y aprovechar la capacidad de regeneración endometrial para el restablecimiento de la funcionalidad o utilizar estas soluciones por la capacidad de producir edema y permitir la expulsión de las excreciones retenidas en las glándulas endometriales (Bradecamp et al., 2014; Ley et al., 1989; Lu y Von Dollen, 2021; Samper, 2008; Trundell, 2022). Adicionalmente, existen tratamientos dirigidos a la vía de respuesta inmunológica. El uso de glucocorticoides o drogas antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs = Non-steroidal anti-inflammatory drugs) se indican en yeguas susceptibles para prevenir una inflamación excesiva mientras que los NSAIDs inhiben la síntesis de prostaglandinas en respuesta a la inflamación endometrial (Wolf et al., 2012). Esto reduce la inflamación y explica la mejora de la fertilidad observada después del tratamiento con glucocorticoides como dexametasona (Bucca y Carli, 2011; Bucca et al., 2008) o prednisolona (Dell'aqua Junior et al., 2006; Papa et al., 2008) en yeguas susceptibles. Sin embargo, dado el papel de los NSAIDs en la inhibición de la liberación de prostaglandinas y su potencial para reducir las contracciones miométricas necesarias para evacuar el líquido uterino, se justifica una mayor evaluación de la eficacia del tratamiento con NSAIDs y se recomienda el tratamiento con un ecbólico como la oxitocina (Cadario et al., 2002; Morris et al., 2020; Risco et al., 2009).

También se han aplicado con cierto grado de éxito terapias no convencionales como es el uso del plasma rico en plaquetas (PRP) en yeguas con baja fertilidad, observándose mejoras en la tasa de preñez cuando se usa combinado con antibióticos (Carluccio et al., 2020; Dawod et al., 2021; Pascoe, 1995). Los mecanismos biológicos del PRP sobre la respuesta inflamatoria aún no están bien dilucidados. Sin embargo, algunos estudios han demostrado una acción antiinflamatoria del

PRP debido a su capacidad para suprimir la expresión de COX-2, metaloproteinasa-3 (MMP-3), TNF $\alpha$ , IL1 y moléculas de adhesión vascular. Adicionalmente los gránulos de plaquetas contienen péptidos antimicrobianos (RANTES, factor plaquetario 4 y timosina beta-4), que pueden contribuir a la conocida actividad bactericida del PRP (Reghini et al., 2016; Segabinazzi et al., 2021; Segabinazzi et al., 2017). Esto ha sido corroborado cuando el tratamiento de yeguas susceptibles con PRP condujo a una regulación a la baja de la expresión endometrial de IL1 $\beta$ , IL6 y CXCL8 (Metcalf, 2014; Metcalf et al., 2012). Otro estudio también informó que el PRP disminuyó la expresión endometrial de COX-2, así como el número de PMN en lumen uterino y aumentó en las tasas de preñez (Segabinazzi et al., 2017).

#### **I.4.1 Uso de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la endometriosis.**

Las células madre mesenquimales (MSC) han sido ampliamente investigadas como herramientas de terapia celular y han demostrado ser eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades, gracias a su capacidad para restaurar la homeostasis en tejidos inflamados, dañados o alterados (Levy et al., 2020; Voga et al., 2020). Estas células, extraídas de distintos tejidos, poseen la capacidad de autorrenovarse, multiplicarse y diferenciarse en una amplia variedad de tipos celulares y tejidos (Gugjoo y Sharma, 2019). En medicina veterinaria, el uso de MSCs está especialmente extendido al tratamiento de lesiones musculoesqueléticas en equinos, dada la alta incidencia de patologías articulares asociadas al deporte (Depuydt et al., 2021; Schnabel y Koch, 2023).

Las MSCs autólogas han sido utilizadas tanto en medicina humana como veterinaria para modular la respuesta inflamatoria en condiciones agudas y crónicas (Voga et al., 2020). Estas células secretan una amplia gama de moléculas bioactivas en respuesta a la lesión tisular, entre ellas compuestos inmunomoduladores como PGE<sub>2</sub>, TGF- $\beta$ 1, IL-10, HLA-G, LIF, IL-1Ra e iNOS (da Silva Meirelles et al., 2009) Estas moléculas permiten que las MSC modulen procesos inflamatorios en contextos tanto experimentales como clínicos (da Silva Meirelles et al., 2008; Le Blanc et al., 2004).

Las MSCs también han sido propuestas como agentes clave en la regeneración celular de tejidos con alta capacidad de recambio, como el endometrio (Cabezas et al., 2014; Gargett, 2006). El endometrio exhibe una notable capacidad de renovación, comparable con la observada en tejidos altamente regenerativos como la médula ósea hematopoyética, la epidermis o el epitelio intestinal, donde las MSCs son responsables de la producción y regeneración celular continua (Gargett y Masuda, 2010). Durante el ciclo estral, el endometrio experimenta múltiples procesos de proliferación, apoptosis y regeneración, regulados por hormonas sexuales que controlan la diferenciación de células estromales y epiteliales, tanto en el ciclo estral como en la gestación (Gargett, 2006).

Células madre endometriales han sido identificadas en humanos (Gargett, 2006), ratones (Chan y Gargett, 2006), y animales de granja, como cerdos (Baregundi Subbarao et al., 2015; Miernik y Karasinski, 2012), ovejas (Letouzey et al., 2015), vacas (Cabezas et al., 2014) y equinos (Rink et al., 2017). Esta evidencia ha motivado la exploración de las MSC equinas (eMSCs) como herramienta

terapéutica para tratar la endometriosis, dado su potencial inmunomodulador y su capacidad para intervenir en el remodelamiento tisular asociado a esta patología.

Se han desarrollado protocolos de administración intrauterina de eMSCs equinas derivadas de tejido adiposo (AT-eMSCs), utilizando una cánula de inseminación en yeguas con distintos grados de endometriosis. Las células trasplantadas, marcadas previamente con un fluoróforo, fueron detectadas en el tejido endometrial 21 días después de la infusión, localizadas principalmente en regiones glandulares y periglandulares, lo que demuestra su capacidad de integración en el tejido lesionado (Mambelli et al., 2013).

En un estudio posterior, los mismos autores aplicaron un diseño experimental similar para evaluar los cambios en el patrón de expresión de proteínas asociadas a procesos fibróticos en el endometrio tras la infusión de AT-eMSCs. A los 7 días, se observaron modificaciones en la localización intracelular e intraglandular de proteínas clave como laminina, vimentina, Ki-67,  $\alpha$ -SMA y CK18, todas ellas relacionadas con la fisiopatología de la fibrosis endometrial. Asimismo, se reportó una modulación positiva en la expresión de proteínas secretoras y una mayor proliferación de células epiteliales glandulares, sugiriendo un efecto beneficioso en el entorno endometrial afectado. (Mambelli et al., 2014).

Otros autores, utilizaron eMSCs alogénicas administradas intrauterinamente antes de la inseminación artificial, observando una modulación de la respuesta inflamatoria inducida por los espermatozoides en yeguas sanas (Ferris et al., 2014).

Recientemente se ha implementado un modelo experimental de endometritis inducida mediante la infusión de espermatozoides muertos. Veinticuatro horas después, las yeguas fueron tratadas con AT-eMSCs o con MSCs derivadas del endometrio equino (ET-eMSCs). Los resultados mostraron una disminución significativa en la expresión de IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como una menor infiltración de PMNs en el endometrio. Además, se comprobó la persistencia de las células trasplantadas hasta 30 días después, lo que sugiere una integración duradera. (Navarrete, Saravia, et al., 2020). Sin embargo, debido a la complejidad de la patología y al mecanismo de acción aún no completamente dilucidado, se requieren más estudios para profundizar en el potencial terapéutico de las MSCs en el tratamiento de la endometriosis.

Una estrategia alternativa al uso directo de eMSCs consiste en aplicar el medio condicionado (CM) derivado de estas células, que contiene los factores solubles secretados en cultivo. Se han evaluado el uso del CM alogénico como diluyente de semen en IA y como tratamiento intrauterino previo a la monta, observando en ambos casos una reducción de la inflamación endometrial, evidenciada por menor número de PMNs y menor acumulación de fluido intrauterino (de Oliveira Tongu et al., 2021). El CM ha demostrado ser eficaz en la estimulación de la regeneración estructural y funcional en tejidos como médula espinal (Bi et al., 2007; Gnechi et al., 2006), renal (Togel et al., 2005), de cardiomiocitos (Quertainmont et al., 2012; Timmers et al., 2007) y de tendón (Lange-Consiglio et al., 2013) tejidos. Estos efectos se atribuyen a Mecanismos paracrinos que estimulan células madre endógenas mediante la liberación de factores solubles bioactivos (como citoquinas, factores de

crecimiento, lípidos y miRNAs), capaces de inhibir la apoptosis y la fibrosis, promover la angiogénesis y la proliferación celular, y modular la inmunidad (Rezakhani et al., 2021). Además, investigaciones recientes han identificado en el CM vesículas extracelulares (VEs) que actúan como mediadores clave en la comunicación intercelular (Perrini et al., 2016).

#### **I.4.2 Vesículas extracelulares: posibles herramientas terapéuticas para el tratamiento de la endometriosis.**

##### **I.4.2.1 Aspectos generales sobre las vesículas extracelulares.**

Las células secretan vesículas extracelulares (VEs) que pueden tener un origen endosomal o de evaginaciones de la membrana plasmática (Casado-Díaz et al., 2020). Existe gran heterogeneidad en las VEs y esto es debido a diferencias en la composición de la membrana, el contenido encapsulado, el tamaño y el origen celular (Nikoloff et al., 2021). Inicialmente, las VEs se consideraron desechos celulares o una forma de excretar productos tóxicos o innecesarios de las células, pero sus antiguos orígenes evolutivos y sus mecanismos de generación conservados indican que estas desempeñan funciones fisiológicas esenciales en la comunicación célula-célula (Sedgwick y D'Souza-Schorey, 2018).

Las VEs se han clasificado de manera general, en tres tipos teniendo en cuenta su tamaño y biogénesis, los exosomas con un tamaño entre 40-100 nm, son liberados del compartimento intracelular por la vía endolisosomal a partir de la gemación intraluminal de cuerpos multivesiculares (MVB del inglés multivesicular bodies) y fusión de los MVB con la membrana celular (Chen y Yang, 2024). Las microvesículas (MVs) que brotan directamente de la membrana celular con un tamaño variable de entre 100- 1000 nm y los cuerpos apoptóticos que surgen de la superficie celular; mediante ampollas hacia el exterior de la membrana celular y retículo endoplásmico, a través de procesos apoptóticos (1000-5000 nm) (Casado-Díaz et al., 2020; El Andaloussi et al., 2013; Nikoloff et al., 2021). Tanto las microvesículas como los exosomas contienen proteínas, lípidos, glicolípidos, glicoproteínas y ácidos nucleicos, incluidos ADN, ARNm y ARN no codificante, sin embargo, debido a su biogénesis altamente regulada, los exosomas suelen acomodar algunos componentes definidos adicionales como proteínas de membrana que incluyen receptores y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (El Andaloussi et al., 2013; Sedgwick y D'Souza-Schorey, 2018). En el caso de los cuerpos apoptóticos su composición se basa en fracciones nucleares, restos de orgánulos celulares (El Andaloussi et al., 2013).

Específicamente, las vesículas exosomales o exosomas son un tipo de VEs, que se definen como estructuras esféricas con una bicapa lipídica, sin capacidad de replicación, y su biogénesis está relacionada con el transporte intracelular y la degradación (Casado-Díaz et al., 2020). Los exosomas se generan en un proceso que implica la doble invaginación de la membrana plasmática en el endosoma temprano y la formación de MVB que contienen vesículas intraluminales (ILV), que maduran durante el proceso de degradación (Kalluri y LeBleu, 2020; Van Niel et al., 2006). En una misma célula pueden coexistir dos tipos de MVB, aquellos que se fusionarán con los lisosomas para

la degradación de su contenido y aquellos que se fusionarán con la membrana plasmática para liberar su contenido al exterior (Raposo y Stoorvogel, 2013). La diferencia entre estas dos poblaciones parece ser el contenido en proteínas y lípidos de superficie por ejemplo se ha descrito una población de MVB rica en colesterol se dirige hacia la vía de secreción de exosomas y otra, morfológicamente idéntica, pero pobre en colesterol para la vía lisosomal (Doyle y Wang, 2019). De forma general al originarse del compartimento endolisosomal tienden a estar más enriquecidos en componentes del complejo mayor de histocompatibilidad, tetraspaninas CD37, CD53, CD63, CD81 y CD82, complejo de clasificación endosomal necesario para el transporte (ESCRT) (el cual es indispensable para la formación de los MVB), Alix, proteína del gen de susceptibilidad tumoral 101 (TSG101); ambas proteínas accesorias de la vía ESCRT y algunas chaperonas, que son independientes del tipo de célula (Doyle y Wang, 2019). En su composición están presentes ácidos nucleicos ADN y prácticamente todas las especies de ARN (ARN mensajero (ARNm), ARN ribosómico (ARNr) y ARN de transferencia (ARNt), ARN largo no codificante (lncARN), microARN (miARN), snoARN involucrados en la regulación de la expresión génica. En particular, se sabe que los lncRNAs se unen a objetivos complementarios de ADN o ARN, pero también actúan como ligandos aptaméricos para otras biomoléculas como las proteínas, para regular la transcripción de genes, eventos postranscripcionales y epigenéticos, especialmente durante los procesos de desarrollo y diferenciación (Riazifar et al., 2017). Es importante destacar que los miARN, son ARN pequeños (aproximadamente 22 nucleótidos), monocatenarios y no codificantes, que desempeñan funciones críticas en la regulación de la expresión génica celular al unirse a secuencias complementarias en los ARNm específicos, lo que lleva a la represión traslacional o a la degradación de los ARNm específicos (Riazifar et al., 2017). Interesantemente los miARNs transferidos a través de VEs a otras células pueden alterar las respuestas de las células receptoras de ahí su importancia en la modulación de la función de las células receptoras. Además de los ácidos nucleicos también están presentes proteínas citoplasmáticas y de membrana, incluidos los receptores (Casado-Diaz et al., 2020; El Andaloussi et al., 2013).

El proceso de formación de las MVs es a través de evaginación de zonas ricas en fosfatidilserina en la monocapa externa de la membrana. El mecanismo que permite la formación de estas vesículas, en sentido contrario a como es habitual en la membrana plasmática (por endocitosis o invaginación), no se conoce en detalle y parece depender de numerosas moléculas, incluso de la desorganización del citoesqueleto y de la pérdida de asimetría de la membrana plasmática. (Sedgwick y D'Souza-Schorey, 2018). Entre los componentes que se requieren en la ruta de formación de MV están los componentes del citoesqueleto, como actina y microtúbulos, proteínas de la membrana plasmática, proteínas citosólicas, ácidos nucleicos y otros metabolitos. Debido a que las MV se originan por evaginación de la membrana plasmática, están expuestas continuamente al material citoplasmático, a diferencia de las vesículas intraluminales, que están encerradas dentro de las MVB. Sin embargo, los mecanismos activos propios de las células pueden enriquecer las MVs con ácido nucleico, proteínas y componentes lipídicos, y, al igual que los exosomas, la biogénesis de las MVs también

podría usar ESCRT para completar la brotación (Riazifar et al., 2017). El número de MVs producidos depende del estado fisiológico y del microambiente de las células receptoras.

Una vez liberados, tanto los exosomas como las MVs, tienen que difundir y reconocer a sus células diana. El reconocimiento parece estar mediado por moléculas de superficie. La célula diana puede iniciar la respuesta, a veces por el simple contacto con moléculas de la superficie de la vesícula, pero en otras el contenido de la vesícula ha de entrar en el interior de la célula por lo que tiene que haber fusión vesícula-membrana plasmática de la célula diana o ser captada por endocitosis (la vesícula se fusionaría con la membrana del endosoma quedando el contenido de la vesícula en el citosol de la célula diana). La fosfatidilserina en las membranas de las vesículas favorece la incorporación de estas vesículas por las células. Sin embargo, en otras ocasiones las vesículas se romperán y liberarán su contenido en la matriz extracelular (Colombo et al., 2014; Zaborowski et al., 2015). Las VEs se han detectado en múltiples fluidos corporales, incluyendo orina (Pisitkun et al., 2004), saliva (Ogawa et al., 2011), sangre (Caby et al., 2005), leche (Admyre et al., 2007); líquido ascítico (Andre et al., 2002), semen (Aalberts et al., 2012), por lo que están fácilmente disponibles para su análisis. La mayoría de estos estudios atribuyeron las vesículas aisladas a los exosomas. Sin embargo, es probable que las vesículas circulantes estén compuestas tanto de exosomas como de MVs (Raposo y Stoorvogel, 2013).

Varias son las técnicas de purificación de las VEs basados en diferentes principios que van desde ultracentrifugación seriadas con gradientes o sin gradiente, cromatografías de exclusión molecular, precipitación con polímeros, ultrafiltración hasta purificación por inmunofinidad (Tang et al., 2021; Yang et al., 2020). En la actualidad no existe un consenso de cuál es el método ideal para la purificación de las EV, pero en todos los casos el método de elección debe salvaguardar la integridad de las vesículas y obtener un producto lo más puro posible para garantizar el éxito de su aplicación. Las VEs han demostrado ser una oportunidad real para el tratamiento de diferentes patologías en gran medida por los grandes cambios que inducen al modificar el comportamiento de la célula diana y provocar cambios en la vecindad de esta. Se describen dos mecanismos generales por lo cual se lleva a cabo estos procesos: la transferencia de proteínas funcionales y la entrega de ARN que inducen una reprogramación de las células diana. Ambos mecanismos dependen principalmente de la entrada de los VEs en las células receptoras. En otros casos, la superficie de los VEs puede desencadenar la señalización a través de la interacción con los receptores en la superficie celular y activar una serie de señales que conlleven a diferentes respuestas en dependencia del tipo celular sin que exista fusión de las membranas (Capomaccio et al., 2019).

#### **1.4.2.2 Potencial terapéutico del secretoma y las vesículas extracelulares derivadas de MSCs.**

Las vesículas extracelulares exhiben, *in vitro*, propiedades biológicas similares a las de sus células parentales, incluyendo la promoción de la proliferación celular (Tan et al., 2014), la prevención de la apoptosis (Zhou et al., 2013), la modulación de la respuesta inmunitaria (Théry et al., 2009), la supresión de la fibrosis y la promoción de la angiogénesis (Capomaccio et al., 2019; Lacy et al., 2019).

Sin duda, una de las funciones más prometedoras y emergentes de las VEs es su papel en el mantenimiento de la homeostasis tisular. En particular, el uso de VEs secretadas por MSCs ha demostrado ser una estrategia terapéutica alentadora para el tratamiento de diversas patologías equinas, como lesiones tendinosas, enfermedades articulares y heridas cutáneas (Capomaccio et al., 2019). Esto se debe a que las VEs derivadas de MSC podrían ser más adecuadas para aplicaciones clínicas que las propias células, ya que están exentas de potencial inmunogénico, lo que reduce significativamente el riesgo de rechazo (Admyre et al., 2007; Lee et al., 2021; Toh et al., 2017).

Además, diversos estudios han demostrado que el secretoma de las MSC posee efectos terapéuticos notables, incluyendo actividades antiinflamatorias, regenerativas, inmunomoduladoras, proangiogénicas y antiproteolíticas. (Bari et al., 2020; Bari et al., 2019; Ferreira et al., 2018) Por esta razón, existe un creciente interés por optimizar el potencial terapéutico de las MSC mediante la modulación de su secretoma. Una de las estrategias más estudiadas para este fin es el preacondicionamiento celular con moléculas bioactivas.

Se ha reportado que el preacondicionamiento con citoquinas como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  (Szabo et al., 2015), IL1 $\beta$  (Carrero et al., 2012), PGE<sub>2</sub> (Lara et al., 2017), o combinaciones de PGE<sub>2</sub> y sustancia P (Cabezas et al., 2020), así como con TGF- $\beta$ 1 (Dubon et al., 2018; Wong et al., 2024), puede inducir cambios significativos en el perfil secretor de las MSCs, potenciando así su eficacia terapéutica en diversos contextos patológicos.

El preacondicionamiento de MSCs se ha consolidado como una estrategia biotecnológica eficaz para potenciar sus propiedades terapéuticas sin necesidad de modificar genéticamente las células. Este enfoque se basa en la exposición de las MSCs a estímulos bioactivos que inducen respuestas adaptativas y funcionales, optimizando así la composición de su secretoma. Entre los agentes utilizados, PGE<sub>2</sub> ha demostrado particular relevancia por su capacidad para modular el perfil secretor y potenciar la actividad inmunomoduladora y antifibrótica de las MSCs.

Diversos estudios han documentado el efecto de la PGE<sub>2</sub> en la reprogramación funcional de MSCs derivadas de distintos tejidos. En un estudio reciente se demostró que el preacondicionamiento *in vitro* de MSCs equinas derivadas de tejido adiposo con PGE<sub>2</sub>, sola o combinada con sustancia P, modificó significativamente el secretoma proteico de estas células, mejorando su capacidad inmunomoduladora sin comprometer su multipotencial (Cabezas et al., 2020). Del mismo modo se ha reportado que el desafío *in vitro* con PGE<sub>2</sub> alteró la expresión transcriptómica y las propiedades funcionales de MSCs endometriales bovinas, lo que indica un efecto directo sobre rutas relacionadas con inflamación, matriz extracelular y migración celular (Lara et al., 2017).

Estas observaciones concuerdan con trabajos más amplios sobre preacondicionamiento, en los cuales se destaca que distintos estímulos—incluyendo citoquinas, hipoxia, fármacos o mediadores lipídicos como la PGE<sub>2</sub>; pueden activar rutas de señalización que derivan en un secretoma enriquecido con factores bioactivos, como citoquinas antiinflamatorias, factores angiogénicos, MMPs

y VEs cargadas con miRNAs terapéuticos. (Hu y Li, 2018; Li et al., 2022; Matta et al., 2022). En particular se ha reportado que la exposición de AT-eMSCs a TGF- $\beta$ 1 genera vesículas extracelulares con alta carga de miRNAs antifibróticos, lo que sugiere que mediadores bioactivos como la PGE<sub>2</sub> también podrían inducir perfiles similares (Wong et al., 2024)

Por otra parte, estudios actuales subrayan que el preconditionamiento no solo modifica el secretoma sino también la matriz extracelular y el microambiente pericelular, lo cual puede amplificar los efectos paracrinicos de las MSCs (Ahmadi et al., 2023; Andreeva et al., 2025). Otros estudios que refuerzan esta perspectiva al proponer el uso del medio condicionado por MSCs preactivadas como alternativa a la terapia celular, especialmente en contextos como la regeneración tisular y la fibrosis (Joseph et al., 2020; Strecanska et al., 2024).

En conjunto, estos hallazgos posicionan al preconditionamiento con PGE<sub>2</sub> como una estrategia prometedora para reprogramar el secretoma de las MSCs y potenciar sus aplicaciones en contextos inflamatorios y fibróticos, como es el caso de la fibrosis endometrial. Este enfoque se alinea con la tendencia actual de utilizar terapias basadas en productos derivados de MSCs (como el secretoma o las vesículas extracelulares) que poseen menor riesgo inmunológico y mayor estandarización que las terapias celulares convencionales.

## II.Fundamentos

Hipótesis:

El secretoma de las células madre mesenquimales equinas de origen endometrial cultivadas *in vitro* y precondicionadas con PGE<sub>2</sub> favorece la activación de mecanismos antifibróticos a nivel molecular que atenúan el fenotipo de fibrosis endometrial en dos modelos establecidos a partir de fibroblastos y explantes endometriales

Objetivos:

Objetivo General:

Evaluar el efecto antifibrótico de la interacción del secretoma de las células madre mesenquimales equinas de origen endometrial precondicionadas con PGE<sub>2</sub> con dos modelos *in vitro* establecidos a partir de fibroblastos/explantes endometriales de yeguas.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar el efecto antifibrótico de la interacción de las secreciones de células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, para revertir la fibrosis en un modelo *in vitro* de miofibroblastos
2. Caracterizar el efecto antifibrótico de la interacción de las secreciones de células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, para revertir la fibrosis en un modelo *in vitro* de explantes endometriales.
3. Determinar mediadores proteicos solubles con potencial antifibrótico presentes en el secretoma de las células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE<sub>2</sub>.

### **III. Materiales y métodos**

El Comité de Bioética de la Universidad de Concepción, Chile, aprobó todos los procedimientos experimentales relacionados con el manejo y muestreo de animales bajo el número de aprobación CEBB 907-2021. Las muestras fueron obtenidas durante la temporada reproductiva del hemisferio sur (de agosto a enero 2023-2024).

#### **III.1 Muestras biológicas**

Muestras de tejido endometrial: los úteros fueron recolectados post mortem inmediatamente después del sacrificio de yeguas Pura Sangre Chilenas clínicamente sanas (n = 6) durante el faenado rutinario en una planta faenadora distantes a 8kms del laboratorio. Previo a la recolección del tejido, todos los animales fueron examinados por un veterinario autorizado para confirmar su salud reproductiva y sistémica. Solo se seleccionaron para su procesamiento aquellas yeguas claramente identificadas en la fase folicular del ciclo estral, según lo determinado por la morfología ovárica. Los úteros se incidieron longitudinalmente para acceder a la cavidad uterina, y el tejido endometrial se extrajo en tiras longitudinales de la región del cuerno, excluyendo estrictamente la capa miometrial según la metodología reportada por (Cabezas et al., 2018). La integridad del tejido se verificó macroscópicamente antes del procesamiento, y las muestras se sometieron a una evaluación histopatológica de endometrosis de acuerdo con la escala de Kenney y Doig (1986). Las muestras fueron procesadas inmediatamente después de su extracción; si se detectaba endometrosis posteriormente, dichas muestras eran descartadas y no se realizaba cultivo celular para esos casos particulares.

#### **III.2 Células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial (ET-eMSCs): Aislamiento y caracterización**

Las muestras de tejido endometrial fueron procesadas de forma individual. Se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) al 1x, suplementada con una solución antibiótica-antimicótica al 2x (código: 30-004-CI; Corning™, EE. UU.). Posteriormente, se cortaron 15 g de tejido en pequeños fragmentos de aproximadamente 1 mm para facilitar la digestión enzimática. Los fragmentos fueron colocados en tubos de 15 mL que contenían medio DMEM con alta concentración de glucosa (código: D6429; Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU.) suplementado con colagenasa tipo I a 1 mg/mL (código: 17100017; Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc, EE. UU.), y se incubaron a 38 °C con agitación suave durante 2 horas. Tras la incubación, las muestras fueron homogeneizadas utilizando una pipeta, y el sobrenadante fue filtrado a través de un tamiz celular de 40 µm (código: 431750; Corning, EE. UU.) hacia un tubo de 50 mL. Las células fueron centrifugadas a 1000 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente (Heraeus Megafuge 16, Thermo Scientific™, Alemania). El pellet celular resultante se resuspendió en DMEM con alta concentración de glucosa suplementado con un 10% de suero fetal bovino (FBS) (código: F2442; Sigma-Aldrich™, Saint Louis,

MO, EE. UU.) y solución AAM al 1x. Las células fueron sembradas en cajas Petri estériles de 100 mm y se incubaron a 38 °C en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>, reemplazando el medio cada 2–3 días hasta alcanzar un 90% de confluencia. Los aislados celulares fueron expandidos en frascos T175 cm<sup>2</sup> (código: 71175, SPL Life Sciences Co., Ltd, Gyeonggi-do, Corea) y criopreservados en el pasaje 2 (P2). Para los experimentos posteriores, los aislados individuales fueron combinados (igual densidad celular para cada cultivo individual) para conformar lo que se denominó línea celular ET-eMSCs.

### III.3 Análisis de marcadores de superficie celular

Los marcadores de superficie celular (CD90, CD44, CD45 y MHC II) fueron detectados mediante citometría de flujo utilizando un citómetro acústico de enfoque (Attune NXT Acoustic Focusing Cytometer™, Thermo Fisher Scientific™, Waltham, MA, EE. UU.). Para ello, los pellets celulares fueron incubados en una solución de BSA al 0,5% (código: A2153; Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU.) disuelta en PBS 1x durante una hora. Posteriormente, las células fueron lavadas dos veces con PBS 1x y luego incubadas con los anticuerpos específicos, diluidos en Attune™ focusing fluid (Thermo Fisher Scientific™, Waltham, MA, EE. UU.) en una proporción 1:50, durante una hora a 4 °C en oscuridad. Los anticuerpos utilizados se encuentran listados en la Tabla 1. Las células fueron consideradas positivas si expresaban CD90 y CD44, y negativas si no expresaban CD45 ni MHC II, de acuerdo con los criterios establecidos por Dominici et al. (2006) y Ranera et al. (2011)(Dominici et al., 2006; Ranera et al., 2011).

Tabla 1 Anticuerpos empleados para la identificación por citometría de flujo de marcadores de células madre mesenquimales equinas, caracterización de vesículas extracelulares e inmunodetección mediante transferencia Western de proteínas SMA, CTGF y GAPDH.

Anticuerpos	Catalogo o número de clon	Casa comercial	Dilución de trabajo
CD90 PE-conjugated (mouse anti-human)	555596	BD Pharmingen	1:50
CD45 antibody, PE conjugate (EM-5)	MA1-10233	Thermo	1:50
CD44 RPE conjugated(mouse anti-horse)	MCA1082PE	Bio-Rad	1:50
MHC II RPE conjugated	MCA1085PE	Bio-Rad	1:50
Alix (E6P9B) Rabbit mAb	92880	Cell Signaling Technology	1:1000
CD9 (D3H4P) Rabbit mAb	13403	Cell Signaling Technology	1:1000
beta Actin Anticuerpo (C4)	sc-47778	Santa Cruz	1:1000
GAPDH (mouse anti-human)	sc-166574	Santa Cruz	1:1000
Alpha SMA (rabbit anti-human)	19245	Cell Signaling Technology	1:1000
CTGF Anticuerpo (E-5)	sc-365970	Santa Cruz	1:200
Anti Mouse IgG HRP conjugated	7076P2	Promega	1:5000
Anti Rabbit IgG HRP conjugated	7074P2	Cell Signaling Technology	1:5000

### III.4 Diferenciación trilineaje

Para el ensayo de diferenciación multilínea, las células fueron sembradas por triplicado en el pasaje 3 (P3) en placas de 12 pocillos (código: 30012, SPL Life Sciences Co., Ltd., Gyeonggi-do, Corea), utilizando DMEM con alta concentración de glucosa suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) y solución antibiótica-antimicótica al 1x. Las células se cultivaron hasta alcanzar un 80–90% de confluencia. En ese punto, se retiró el medio de cultivo y se realizaron dos lavados con PBS 1x. Posteriormente, se añadió medio de inducción específico para cada linaje: adipogénico (código: A1007001), condrogénico (código: A1007101) y osteogénico (código: A1007201) (todos de Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc, EE. UU.) en los pocillos correspondientes. Las células fueron mantenidas bajo condiciones de diferenciación durante 21 días. Todos los experimentos incluyeron controles negativos consistentes en células no diferenciadas, sometidas a los mismos protocolos de tinción.

En el día 15, se utilizó una de las placas para la extracción de ARN total y se analizó la expresión relativa de genes asociados a la diferenciación mediante RT-PCR en tiempo real: PPAR $\gamma$  (adipogénesis), RUNX2 (osteogénesis) y SOX9 (condrogénesis), según se detalla en la Tabla 2.

En el día 21, se realizaron tinciones específicas para cada linaje:

Tinción de Alizarin red para la diferenciación osteogénica: las células se lavaron dos veces con PBS 1x y luego se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 15 min a temperatura ambiente (TA) y se tiñeron con 1 mL por pocillo de Alizarin red S al 2% (código: TMS-008, Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU), pH 4,1 a 4,3, se incubó durante 20 minutos con agitación suave. El exceso de tinción se eliminó lavando 4 veces en 1 mL de PBS 1x durante 5 minutos con agitación gentil. Finalmente, las placas se examinaron bajo el microscopio invertido empezando por el objetivo de menor aumento al mayor, para buscar cristales de hidroxapatita.

Tinción con Alcian Blue para la diferenciación condrogénica: las células se lavaron dos veces con PBS al 1% y luego se fijaron con etanol al 100% durante 60 minutos a TA, se lavó con PBS al 1% y se tiñeron con 1 mL por pocillo de Alcian Blue 8GX (código: TMS-010, Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU), pH 1, durante 3 horas con agitación suave y posteriormente se lavó 3 veces con 1 mL de etanol al 100% durante 5 minutos con agitación. El exceso de líquido se eliminó y luego se evaluó bajo el microscopio invertido para glicosaminoglicanos ácidos (GAG).

Tinción con Oil red para la diferenciación adipogénica: las células se lavaron dos veces con PBS 1x y luego se fijaron con formaldehído al 10% durante 20 min a TA, se lavaron y se tiñeron con la solución de Oil red (código: 1.02419, Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU) durante 20 minutos bajo agitación sutil. Las células se lavaron 3 veces con 1 mL de PBS al 1% para eliminar el exceso de colorante. Finalmente, las células se visualizaron bajo el microscopio invertido empezando por el

objetivo de menor aumento al mayor, para observar la coloración roja de las vacuolas lipídicas dentro de las células.

### **III.5 Evaluación del secretoma de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> en un modelo de miofibroblastos in vitro (Objetivo específico 1).**

Diseño Experimental

(Ver Figura 3 para una representación esquemática del diseño experimental).

#### **III.5.1 Inducción del fenotipo fibrótico en fibroblastos endometriales.**

Para este trabajo se empleó una línea celular de fibroblastos endometriales equinos previamente aislada y caracterizada en nuestro laboratorio, según lo descrito por Wong et al. (Wong et al., 2023). En este estudio no se utilizaron líneas celulares comerciales.

Los fibroblastos fueron descongelados en un frasco T75 cm<sup>2</sup> (código: 70075; SPL Life Sciences Co., Ltd., Gyeonggi-do, Corea) que contenía DMEM con alta concentración de glucosa, suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS), 1 mM de piruvato de sodio, 2 mM de L-glutamina y solución antibiótica-antimicótica al 1X (AAM). Las células se cultivaron hasta alcanzar un 80% de confluencia. Posteriormente, fueron sembradas a una densidad de  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup> en placas de 12 pocillos (por triplicado), bajo las mismas condiciones de cultivo.

Al día siguiente, las células fueron lavadas con PBS 1x e incubadas durante 18 horas a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> en un medio de preinducción compuesto por DMEM con alta glucosa, 0,5% de FBS, 1 mM de piruvato de sodio, 2 mM de L-glutamina y AAM al 1x. Transcurrido este tiempo, se añadió un cóctel de inducción compuesto por TGF-β, TNF-α, IL-6 e IL-1β, cada uno a una concentración de 10 ng/mL (códigos: 100-21-10UG, 300-01A-50UG, AF-200-06-20UG, 200-01B-10UG, respectivamente; Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc., EE. UU.). Las células fueron incubadas durante 24 horas adicionales a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> (Wong et al., 2024).

#### **III.5.2 Experimento 1: Co-cultivo de miofibroblastos con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>: evaluación del secretoma en co-cultivo.**

Este experimento evaluó la influencia combinada de los mediadores solubles y de las interacciones celulares indirectas proporcionadas por las ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> sobre el comportamiento de los miofibroblastos. Para ello, los miofibroblastos fueron co-cultivados con ET-eMSCs precondicionadas a través de una membrana permeable, y se analizaron sus marcadores de activación y actividad de depósito de ECM, con el fin de determinar cómo los factores secretados y las señales mediadas por membrana modulaban el fenotipo fibrótico.

En el Día 1, los fibroblastos fueron sembrados en placas de 12 pocillos a una densidad de  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup> (por triplicado), siguiendo un protocolo previamente establecido para la inducción

del fenotipo fibrótico. En paralelo, las ET-eMSCs fueron sembradas en insertos Transwell (tamaño de poro de 0,4  $\mu\text{m}$ ; código: 37012, SPL Insert™ Hanging; SPL Life Sciences Co., Ltd., Corea) colocados sobre placas de 12 pocillos, a una densidad de  $6 \times 10^4$  células/cm<sup>2</sup>, en 2 mL de DMEM con alta concentración de glucosa suplementado con 10% de FBS y solución antibiótico-antimicótica al 1x.

En el Día 3 (48 horas después), las ET-eMSCs fueron lavadas con PBS 1x e incubadas a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 horas adicionales en un medio de preconditionamiento que contenía 3  $\mu\text{M}$  de PGE<sub>2</sub> (código: 14010; Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, EE. UU.).

En el Día 4 (72 horas desde el Día 1), se retiró el medio de inducción de las culturas de miofibroblastos y las células fueron lavadas dos veces con PBS 1x. Luego, los insertos Transwell que contenían las ET-eMSCs preconditionadas fueron transferidos a las placas con miofibroblastos, y se añadió 1 mL de medio condicionado tanto en la cámara superior como en la inferior para permitir el intercambio bidireccional de biomoléculas. El co-cultivo se mantuvo hasta el Día 6. Este experimento incluyó los siguientes grupos:

- Grupo ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>: miofibroblastos co-cultivados con ET-eMSCs preconditionadas con PGE<sub>2</sub>.
- Grupo ET-eMSCs – PGE<sub>2</sub>: miofibroblastos co-cultivados con ET-eMSCs no expuestas a PGE<sub>2</sub>.
- Grupo Myo: miofibroblastos cultivados solo en medio mínimo (control).

### **III.5.3 Experimento 2: Cultivo de miofibroblastos con sobrenadante libre de residuos celulares proveniente de ET-eMSCs preconditionadas con PGE<sub>2</sub>. Evaluación del secretoma de ET-eMSCs preconditionadas con PGE<sub>2</sub> (solo medio condicionado)**

Este experimento evaluó el efecto de los factores solubles presentes en el secretoma de ET-eMSCs preconditionadas con PGE<sub>2</sub> sobre la reducción del fenotipo fibrótico. Los miofibroblastos fueron cultivados en medio condicionado filtrado, obtenido de ET-eMSCs preconditionadas con PGE<sub>2</sub>, y se cuantificaron los cambios en la expresión de genes profibróticos.

En el Día 1, los fibroblastos fueron sembrados en placas de 24 pocillos (código: 30024; SPL Life Sciences Co., Ltd., Gyeonggi-do, Corea) a una densidad de  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup> (por triplicado), siguiendo el mismo protocolo de inducción del fenotipo fibrótico utilizado en el Experimento 1. Simultáneamente, las ET-eMSCs fueron sembradas en insertos Transwell bajo las mismas condiciones descritas anteriormente.

En el Día 3, las ET-eMSCs fueron lavadas con PBS 1x e incubadas durante 24 horas en un medio de preconditionamiento con 3  $\mu\text{M}$  de PGE<sub>2</sub>. En el Día 4, se recolectó el medio condicionado de las

ET-eMSCs, el cual fue clarificado mediante centrifugación a  $700 \times g$  durante 5 minutos y luego filtrado a través de una membrana de  $0,22 \mu\text{m}$  para eliminar residuos celulares. Posteriormente, se añadió directamente 1 mL de este sobrenadante libre de residuos a las culturas de miofibroblastos, que se mantuvieron en cultivo hasta el Día 6. Este experimento incluyó los siguientes grupos:

- Grupo ET-eMSCs +  $\text{PGE}_2$ : miofibroblastos tratados con sobrenadante libre de residuos celulares proveniente de ET-eMSCs precondicionadas con  $\text{PGE}_2$ .
- Grupo ET-eMSCs –  $\text{PGE}_2$ : miofibroblastos tratados con sobrenadante libre de residuos celulares de ET-eMSCs no expuestas a  $\text{PGE}_2$ .
- Grupo Myo: miofibroblastos cultivados solo en medio mínimo (control fibrótico).

### **III.5.4 Experimento 3: Cultivo de miofibroblastos con VEs aisladas de ET-eMSCs precondicionadas con $\text{PGE}_2$**

Este experimento se realizó con el objetivo de cuantificar el papel específico de las VEs liberadas por las ET-eMSCs precondicionadas con  $\text{PGE}_2$ . Las VEs purificadas fueron añadidas a cultivos de miofibroblastos en un medio definido libre de suero, y se analizó su efecto sobre la expresión de marcadores antifibróticos. Al centrarse en la fracción vesicular, se buscó demostrar que componentes como microARNs, proteínas y lípidos contenidos en las VEs eran suficientes para inducir un cambio hacia un fenotipo menos fibrótico. De este modo, se comparó directamente el potencial antifibrótico de cada secretoma en los distintos esquemas experimentales.

#### **III.5.4.1 Aislamiento de VEs a partir de ET-eMSCs**

Las ET-eMSCs fueron sembradas en frascos T75 (código: 70075; SPL Life Sciences Co., Ltd., Corea) a una densidad de  $6 \times 10^4$  células/ $\text{cm}^2$  en un volumen final de 10 mL de DMEM con alta concentración de glucosa, suplementado con AAM al 1x y 10% de FBS. Se utilizaron seis frascos para el grupo tratado (precondicionadas con  $3 \mu\text{M}$  de  $\text{PGE}_2$ ) y seis frascos para el grupo control (sin  $\text{PGE}_2$ ). Las células fueron incubadas a  $38^\circ\text{C}$  en una atmósfera humidificada con 5% de  $\text{CO}_2$ .

Después de 48 horas, los cultivos fueron lavados con PBS 1x y posteriormente incubados durante 24 horas en 10 mL de medio de precondicionamiento (DMEM con alta glucosa, AAM al 1x y  $3 \mu\text{M}$  de  $\text{PGE}_2$ ). En el caso del grupo control, las células se cultivaron en DMEM con alta concentración de glucosa suplementado solo con AAM al 1x.

Pasadas las 24 horas, se recolectó el medio condicionado, que fue clarificado mediante centrifugación a  $700 \times g$  durante 5 minutos, seguida de una segunda centrifugación a  $10.000 \times g$  durante 10 minutos. El sobrenadante se filtró a través de una membrana de  $0,22 \mu\text{m}$ . Este procedimiento se aplicó de forma idéntica a ambos grupos experimentales.

El aislamiento de VEs se realizó utilizando el exoEasy Maxi Kit para aislamiento de exosomas (QIAGEN, Hilden, Alemania), que emplea un paso de afinidad basada en membrana para capturar exosomas y otras VEs, siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante. Las VEs aisladas fueron resuspendidas en 500  $\mu$ L de PBS comercial filtrado a 0,22  $\mu$ m (código: 10010023, Gibco™, Thermo Fisher Scientific™, MA, EE. UU.).

Las vesículas obtenidas fueron caracterizadas mediante análisis de Western blot para los marcadores CD9 y Alix (los anticuerpos y sus concentraciones se detallan en la Tabla Suplementaria S1). La heterogeneidad y concentración de las vesículas purificadas se evaluaron mediante análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) utilizando el instrumento Nanosight NS300 (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido). Las muestras fueron diluidas en una proporción de 1:50 en PBS comercial 1x y se inyectaron al sistema con un flujo continuo de 5  $\mu$ L/min. El seguimiento de partículas se realizó con un rango de 10 a 100 partículas por cuadro, mientras que el PBS 1x (< 7 partículas por cuadro) fue utilizado como control negativo. Los datos fueron capturados y analizados mediante el software NTA (versión 3.2, Dev Build 3.2.16), y el análisis gráfico reveló la distribución del tamaño de las partículas, mientras que la concentración fue reportada como partículas por mililitro.

#### **III.5.4.2 Cultivo de miofibroblastos con VEs aisladas de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>**

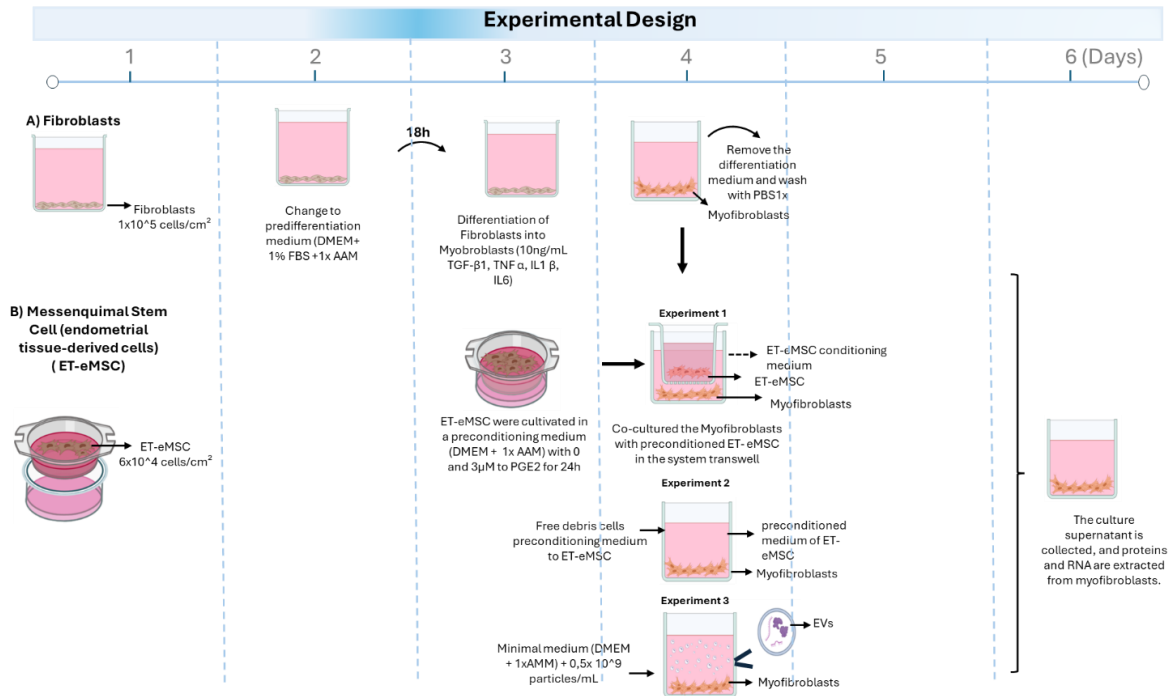
En el Día 1 del Experimento 3, los fibroblastos fueron sembrados en placas de 24 pocillos a una densidad de  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup> (por triplicado), siguiendo el protocolo estándar de inducción del fenotipo fibrótico.

En el Día 4 (72 horas después del Día 1), los cultivos de miofibroblastos fueron lavados dos veces con PBS 1x para eliminar el medio de inducción. Luego se añadió DMEM con alta concentración de glucosa suplementado con AAM al 1x, y se incorporaron las VEs aisladas a una concentración final de  $0,5 \times 10^9$  partículas/mL en un volumen total de 200  $\mu$ L. El medio suplementado con VEs se mantuvo en cultivo hasta el Día 6.

Este experimento se organizó en los siguientes grupos:

- Grupo ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>: miofibroblastos tratados con VEs aisladas de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>.
- Grupo ET-eMSCs – PGE<sub>2</sub>: miofibroblastos tratados con VEs aisladas de ET-eMSCs no expuestas a PGE<sub>2</sub>.
- Grupo Myo: miofibroblastos cultivados únicamente en medio mínimo (control fibrótico).

Tras finalizar los ensayos, las muestras de miofibroblastos y los sobrenadantes correspondientes fueron recolectados y procesados para la extracción de ARN total y proteínas. Cada experimento se realizó por duplicado: un juego de placas se destinó al análisis de ARN y otro al análisis de proteínas.



**Figura 3: Representación esquemática del flujo de trabajo experimental para modelo de miofibroblastos.** El ensayo se dividió en tres experimentos debido al gran volumen de muestra y a la complejidad de los procedimientos requeridos para cada condición. Sin embargo, todos los experimentos siguieron el mismo flujo de trabajo estandarizado, con ajustes según los requisitos específicos de cada ensayo. El diagrama ilustra los pasos secuenciales involucrados, incluyendo el cultivo celular, el aislamiento de vesículas extracelulares (VEs), los sistemas de co-cultivo y las condiciones de tratamiento aplicadas a los miofibroblastos (Fig 3 creada con BioRender.com).

### III.6 Caracterización del efecto antifibrótico del secretoma de ET-eMSCs precondionadas con PGE<sub>2</sub> en un modelo in vitro de explantes endometriales mediante el análisis de la expresión relativa de genes asociados a la fibrosis endometrial (Objetivo específico 2).

#### Diseño Experimental

(Ver Fig 4 para una representación esquemática del diseño experimental).

#### III.6.1 Inducción del fenotipo fibrótico en explantes endometriales in vitro.

##### III.6.1.1 Obtención de la muestra en planta faenadora.

La recolección de muestras biológicas se realizó en la planta faenadora Frigo Sur. Todos los procedimientos se llevaron a cabo durante la estación reproductiva, con el fin de garantizar que las yeguas se encontraran ciclando. Se efectuó una evaluación macroscópica de los ovarios,

considerando la presencia de un folículo en crecimiento o un cuerpo lúteo. Solo se incluyeron úteros en fase folicular y endometriosis grado I.

#### **III.6.1.2 Cultivo de explantes endometriales *in vitro***

Los úteros fueron lavados con PBS 1x suplementado con 100 µg/mL de estreptomicina (código: S9137; Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU) y 100 UI/mL de penicilina (código: P3032; Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU). Posteriormente, se abrió el útero en la región central ipsilateral al ovario activo y se extrajeron tiras de endometrio, separando cuidadosamente el miometrio con tijeras para aislar exclusivamente el tejido endometrial.

Se tomaron dos muestras endometriales, las cuales fueron fijadas en formaldehído tamponado al 4 % para su evaluación histológica y clasificación endometrial. Los endometrios fueron analizados histológicamente de acuerdo según el índice de clasificación de Kenney y Doig (Kenney y Doig, 1986). En este ensayo de inducción, solo se consideraron los endometrios clasificados como grado I, con el fin de excluir la variabilidad atribuible al estado histológico del tejido.

Las tiras endometriales fueron colocadas en una solución de PBS 1x con antibióticos (100 µg/mL de estreptomicina y 100 UI/mL de penicilina) dentro de una placa de Petri mantenida en hielo. En estas condiciones, se realizaron cortes que generaron fragmentos de entre 20 y 30 mg. Cada fragmento fue depositado individualmente en pozos de una placa de 12 pocillos, en 1 mL de medio DMEM suplementado con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 % (p/v) (código: BSAV-RO; Roche Diagnostics, Merck, Mannheim, Germany) y 1X AAM. Los explantes fueron incubados durante 1 hora a 38 °C, en atmósfera humidificada con 5 % de CO<sub>2</sub>, siguiendo protocolos previamente descritos (Amaral et al., 2020; Crisóstomo, 2018; Nash et al., 2008).

#### **III.6.1.3 Inducción del fenotipo fibrótico en explantes de endometrio de yeguas**

Finalizado el periodo de incubación, el medio de cultivo fue reemplazado (el medio recolectado se utilizó para evaluar la viabilidad del explante) por un medio de inducción del fenotipo fibrótico, consistente en DMEM suplementado con albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v), 1 % de AAM, al cual se adicionaron 10 ng/mL de TGF-β, TNF-α, IL-6 e IL-1β. Los explantes fueron incubados durante 24 horas en las mismas condiciones de cultivo.

### **III.6.2 Co-cultivo de explantes con ET-eMSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub>: efecto antifibrótico de la interacción del secretoma de ET-eMSCs sobre explantes endometriales obtenidos de yeguas con endometriosis grado IIA y IIB.**

#### **III.6.2.1 Obtención de biopsias endometriales.**

Los explantes se obtuvieron a partir de biopsias de yeguas de entre 6-15 años, con historial clínico de bajas tasas de preñez. Para las biopsias endometriales, la muestra de tejido fue tomada desde la

parte dorso medial de la base del cuerno uterino, utilizando una pinza de biopsia de 3/8 pulgadas de diámetro (EquiBov, Campbellville, Ontario, Canadá) siguiendo el procedimiento descrito por Kenney (Kenney, 1978). Las biopsias se transportaron en solución de sales balanceadas de Hanks (código:H9269, Sigma-Aldrich™, Saint Louis, MO, EE. UU) suplementado con antibiótico (100 µg/mL de estreptomina y 100 UI/mL de penicilina). Se tomaron un total de tres biopsias por yeguas.

### **III.6.2.2 Obtención de los explantes a partir de biopsias endometriales.**

Las biopsias se colectadas se colocaron en una solución de PBS 1x con antibióticos (100 µg/mL de estreptomina y 100 UI/mL de penicilina) dentro de una placa de Petri mantenida en hielo. En estas condiciones, se realizaron cortes que generaron fragmentos de entre 20 y 30 mg (explantes de aproximadamente 3 mm). Cada fragmento fue depositado individualmente en pozos de una placa de 12 pocillos, en 1 mL de medio DMEM suplementado con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 % (p/v) (código: BSAV-RO; Roche Diagnostics, Merck, Mannheim, Germany) y 1x AAM. Los explantes fueron incubados durante 1 hora a 38 °C, en atmósfera humidificada con 5 % de CO<sub>2</sub>, hasta el comienzo del experimento de co-cultivo.

### **III.6.2.3 Co-cultivo de explantes con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>**

Diseño Experimental: El sistema experimental consistió en un modelo de co-cultivo indirecto mediante inserciones tipo transwell, diseñado para evaluar la interacción entre explantes de endometrio equino y ET-eMSCs, precondicionadas PGE<sub>2</sub>.

(Ver Fig 4 para una representación esquemática del diseño experimental).

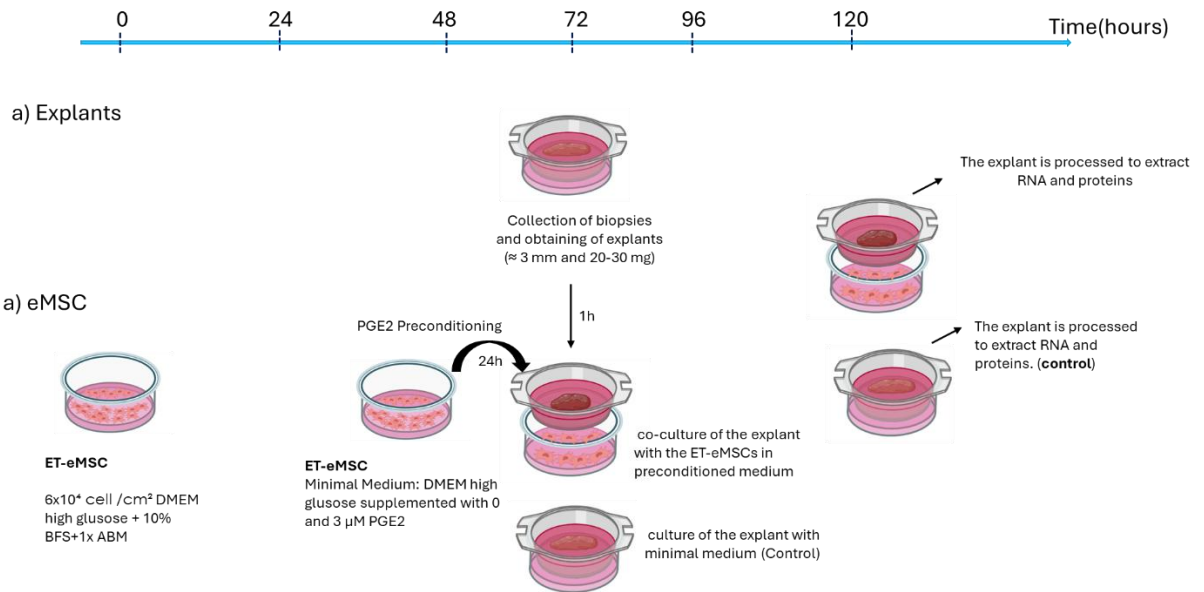
Las ET-eMSCs fueron sembradas sobre placas de 12 pocillos, a una densidad de  $6 \times 10^4$  células/cm<sup>2</sup>, en 2 mL de DMEM con alta concentración de glucosa suplementado con 10% de FBS y solución antibiótico-antimicótica al 1x. Pasadas 48 horas, las ET-eMSCs fueron lavadas con PBS 1x e incubadas a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 horas adicionales en un medio de precondicionamiento que contenía 3 µM de PGE<sub>2</sub>.

En el Día 4 (72 horas desde el Día 1), se llevó a cabo el co-cultivo empleado el sistema Transwell para ello, los explantes se colocaron en la cámara superior embebidos en 1mL de medio precondicionado y las ET-eMSCs quedaron en la cámara inferior con 1mL de medio restante. En estas condiciones de cultivo se incubó a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se extrajo el ARN total de los explantes y de las ET-eMSCs. El ensayo incluyó los siguientes grupos experimentales:

- **Grupo Control explante (CE):** explante endometrial sin contacto con células, mantenido únicamente en medio DMEM alto en glucosa suplementado con 1x de AAM.

- **Grupo ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>**: explante co-cultivado con ET-eMSCs sin preconditionamiento con PGE<sub>2</sub>.
- **Grupo ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>**: explante co-cultivado con ET-eMSCs preconditionadas con PGE<sub>2</sub>.
- **Grupo ET-eMSCs**: ET-eMSCs cultivadas en medio DMEM alto en glucosa suplementado con 1x de AAM.

**Experimental design**



**Figura 4 Representación esquemática del flujo de trabajo experimental para el modelo de explante.** Cada grupo experimental consto con 3 réplicas técnicas (Fig 4 creada con BioRender.com).

En total se procesaron 6 yeguas grado IIA (n=4) y IIB (n=2) como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de las características de las yeguas incluidas en el experimento.

Yeguas (nombre)	Índice clasificación Kenney and Doig)	Otras observaciones
Yegua 1 (Luna Nueva)	IIA	OI: varios folículos pequeños OD: folículo de 40mm Edema: 1-2 Cx: 2
Yegua 2 (Amorosa)	IIB	OI: presencia de cuerpo lúteo OD: varios folículos pequeños Edema: 0-1 Cx: 1 Presencia de quistes endometriales

Yegua 3 (Alcancia)	IIB	Ol: Varios folículos pequeños y cuerpo lúteo no funcional OD: vários folículos pequeños Edema: 2 Cx: 1-2
Yegua 4 (Utopía)	IIA	No preñez por una o más temporadas reproductivas
Yegua 5 (Juana)	IIA	No preñez por una o más temporadas reproductivas
Yegua 6 (Yamilet)	IIA	No preñez por una o más temporadas reproductivas

Ol: ovario Izquierdo; OD: ovario derecho; Edema endometrial: escala del 1 al 3; Cx: grado de apertura del cuello uterino, escala del 1 al 3.

### III.7 Análisis de expresión génica mediante RT qPCR.

El ARN total fue aislado a partir de las células utilizando el kit EZNA Total RNA Kit I (OMEGA, Madison, WI, EE. UU.) y se resuspendió en 20 µL de agua grado molecular. La calidad del ARN fue evaluada mediante la medición del cociente 260/280 nm usando un espectrofotómetro (BioTek EPOCH, Agilent Technologies™, EE. UU.). Siguiendo las instrucciones del fabricante, se utilizó un microgramo de ARN total por muestra para la síntesis de ADN complementario (cDNA), utilizando transcriptasa reversa M-MuLV y cebadores aleatorios (New England Biolabs).

Los transcritos fueron analizados mediante qPCR en el sistema Mx3000 qPCR (Agilent, EE. UU.) empleando la mezcla Brilliant II SYBR Green qPCR master mix (Agilent Technologies, EE. UU.) y cebadores específicos previamente optimizados (Tabla 3). Cada muestra experimental fue corrida por triplicado. Las reacciones de PCR se realizaron en un volumen final de 12,5 µL, conteniendo 6,5 µL de la mezcla SYBR Green, 0,5 µL de una mezcla de cebadores directos e inversos (10 nM), 0,187 µL de colorante, 3,56 µL de agua grado molecular y 2 µL de cDNA diluido 1:2 en agua libre de ARNasa. Se incluyeron controles negativos sin molde en todos los ensayos.

Tabla 3. Lista de cebadores utilizados para el análisis de PCR

Marcador	Gene (Accesion Number)	Forward 5'...3'	Reverse 5'...3'	Amplicon (bp)	Temperatura de alineamiento (°C)
Marcador de MSC de diferenciación multilíneaje	PPARG XM_001492411.5	TCTCCAGCATTCTGCTCCACA	AGGCTCCACTTTGATCGCACTT	119	53
	RUN2 XM_005603968	ACTTCTGTGTGCTCCGTGCTGC	TCCCATCTGGTACCTCTCCGA	96	58
	SOX9 XM_014736619.1	GCTCTGGAGACTGCTGAACGAG	GTACTTGTAGTCCGGGTGGTCC	100	57
Marcador de fibrosis	ACTA2 (αSMA) XM_001503035.6	TTTCATCGGGATGGAATCTGCT	AGTCCAGCACAATGCCAGTT	91	56
	CCN2 (CTGF) XM_023651101.1	CGTGTGCACCCCAAGA	CTGGTATTGTCAGCTGCTCTG	91	57
	COL1A1 XM_023652710.1	TAAGGGTGACAGAGGCGATG	GGACCCTAGGACCAGTTTC	144	56
	COL3A1 AF117954.1	GCTCCCATCTTGGTCAGTCC	GATCCTGAGTCACAGACGCAT	82	54

	<b>MMP2</b> XM_023637007.1	TCAAGTTCCCTGGAGATGTCGC	CGTGTCTTCAGCACAAACAGG	<b>116</b>	<b>55</b>
	<b>MMP9</b> NM_001111302.1	TTGGTCTGGCGGTCTTGG	ACACCAAGTGTAGCCATAGCG	<b>152</b>	<b>56</b>
	<b>TIMP-1</b> U95039.1	GGTCTCCGGCATTCTGTTGT	TGGCCCTGATGACGAACTCA	<b>113</b>	<b>56</b>
	<b>TIMP-2</b> XM_023651899.1	AATGCAGATGTAGTGATCAGGG	TCATACTGAATCCGCTTGATGG	<b>98</b>	<b>54</b>
<b>prostaglandin E synthase</b>	<b>PTGES</b> NM_001081935.1	GAAGAAGGCTTTCGCCAACCC	CGGAACGACATGGAGACCAT	<b>90</b>	<b>56</b>
<b>transforming growth factor beta 1</b>	<b>TGFB1</b> NM_001081849.1	AGCAGTGCCCGATCCCA	TGGAGCTGTACCAGAAATACAGC	<b>100</b>	<b>57</b>
<b>Gen de referencia</b>	<b>GAPDH</b> NM_001163856.1	CCTGGCCAAGGTCATCCATGAC	TCTGGGTGGCAGTGATGGCATG	<b>80</b>	<b>57</b>

La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MxPro QPCR. La expresión de cada gen fue normalizada en relación con la expresión del gen GAPDH equino. Los niveles relativos de expresión génica fueron calculados utilizando el método  $2^{-\Delta\Delta CT}$  (Livak y Schmittgen, 2001). El grupo de miofibroblastos fue utilizado como referencia para la normalización de cada condición experimental.

### III.8 Ensayos de SDS-PAGE y Western Blot

Las muestras celulares de miofibroblastos homogeneizadas fueron separadas por electroforesis en geles de SDS-PAGE al 10%, según lo descrito por Sambrook et al (Sambrook et al., 1989), bajo condiciones reductoras que incluyeron 5% de  $\beta$ -mercaptoetanol, 1% de glicerol, 0,4% de SDS y 12,5 mM de Tris-HCl a pH 6,6. Se cargaron 30  $\mu$ g de cada muestra directamente desde el pellet celular lisado en tampón RIPA, el cual contenía 150 mM de NaCl, 10 mM de Tris-HCl, 1 mM de EDTA, 1% de Triton X-100, 10% de SDS y 0,1% de deoxicolato de sodio, suplementado con un cóctel inhibidor de proteasas 1X (Cell Signaling Technology™, MA, EE. UU.).

Las proteínas separadas por SDS-PAGE fueron transferidas a una membrana de nitrocelulosa Hybond-C utilizando una celda de transferencia semiseca Mini Trans-Blot Electrophoretic Transfer Cell (Bio-Rad, Hercules, CA, EE. UU.). El análisis de Western blot se realizó utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas  $\alpha$ -SMA, CTGF y GAPDH. Los anticuerpos secundarios empleados fueron anti-IgG de ratón HRP o anti-IgG de conejo HRP (Tabla 1). Las concentraciones proteicas se determinaron mediante el kit Pierce BCA Protein Assay (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.).

La detección de la señal de Western blot se llevó a cabo utilizando el sistema de fluorescencia GeneGnome XRQ (Syngene, CA, Cambridge, Reino Unido). El análisis de densitometría de las relaciones  $\alpha$ -SMA/tinción con rojo Ponceau y CTGF/ $\beta$ -actina fue realizado empleando el software ImageJ 1.48 (National Institutes of Health, University of Tennessee, Knoxville, EE. UU.).

### **III.9 Cuantificación de PGE<sub>2</sub> y AMPc contenido en el sobrenadante de cultivo de las ET-eMSCs.**

Tras 24 horas de preacondicionamiento de las ET-eMSCs con PGE<sub>2</sub>, se recolectó el medio de cultivo para su análisis. Las concentraciones de PGE<sub>2</sub> y adenosín monofosfato cíclico (AMPc) fueron determinadas mediante kits de ELISA comerciales: Prostaglandin E<sub>2</sub> Express ELISA Kit y Cyclic AMP ELISA Kit (ambos de Cayman™, Ann Arbor, MI, EE. UU.). Todos los procedimientos se realizaron siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante.

### **III.10 Análisis estadístico**

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad en la distribución de los datos. Para los análisis que involucraron tres o más grupos experimentales, se aplicó un ANOVA de una vía, seguido de pruebas de comparaciones múltiples: Tukey.

En los casos en que se compararon solo dos grupos experimentales, se empleó la prueba t de Student no pareada.

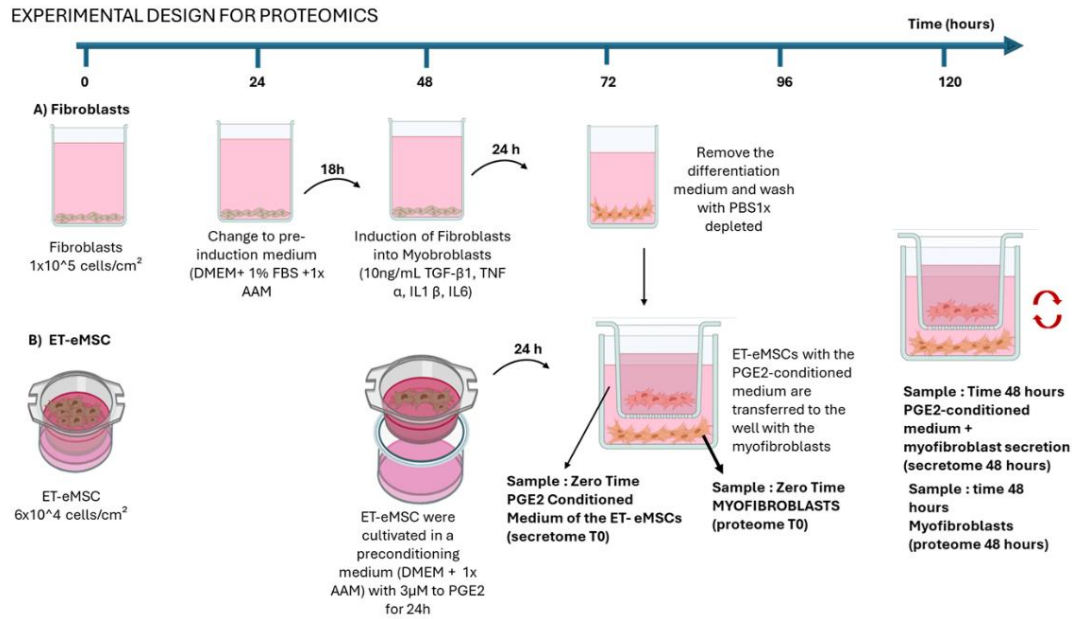
Cuando los datos no cumplieron con los supuestos de normalidad, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software GraphPad Prism, versión 10.0.0 (GraphPad Software, Boston, MA, EE. UU., [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

### **III.11 Sistema de co-cultivo indirecto para evaluar la comunicación bidireccional en un modelo de fibrosis endometrial equina basado en la interacción entre las ET-MSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub> y miofibroblastos.**

#### **III.11.1 Análisis proteómico de la interacción entre miofibroblastos endometriales ET-eMSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub> para el estudio de la endometrosis (Experimento 1 de proteómica)**

Este experimento evaluó el efecto combinado de los mediadores solubles y de las interacciones celulares indirectas mediadas por ET-eMSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub> sobre el comportamiento de los miofibroblastos. Los miofibroblastos se co-cultivaron con las ET-eMSCs preacondicionadas utilizando un sistema transwell que permitió únicamente la señalización paracrina. Las líneas celulares de ET-eMSCs se combinaron en un único cultivo y el ensayo se realizó por triplicado.



**Figura 5 Representación esquemática del diseño experimental para el análisis proteómico (Experimento 1 de proteómica).** Los miofibroblastos fueron inducidos durante 24 horas mediante un cóctel de citoquinas (TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) antes de ser co-cultivados con ET-eMSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub> (3  $\mu$ M) en un sistema transwell. Este sistema permitió el intercambio bidireccional de factores solubles sin contacto celular directo. Se recolectaron muestras en dos puntos temporales: (i) en el tiempo cero, que incluyó el medio condicionado por las ET-eMSCs (secretoma T0) y los extractos totales de proteínas de los miofibroblastos (proteoma T0), y (ii) a las 48 horas de co-cultivo, obteniéndose el medio condicionado por PGE<sub>2</sub> con secreciones de miofibroblastos (secretoma 48 horas) y los extractos totales de proteínas de los miofibroblastos (proteoma 48 horas). Cada muestra fue analizada por triplicado. (Fig 5 creada con BioRender.com).

### III.11.1.2 Inducción de miofibroblastos a partir de fibroblastos endometriales

Los fibroblastos se sembraron a una densidad de  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup> en placas de 12 pocillos de fondo plano, en DMEM de alta concentración de glucosa (Sigma-Aldrich™ D6429; Saint Louis, MO, EE. UU.) suplementado con 10 % de suero fetal bovino (FBS) (Sigma-Aldrich™ F2442; Saint Louis, MO, EE. UU.) y 1x solución antibiótico-antimicótica (AAM) (Corning™ 30-004-CI; EE. UU.). Se siguieron los pasos descritos en el acápite III.5.1 (Inducción del fenotipo fibrótico en fibroblastos endometriales) de Materiales y Métodos.

### III.11.1.3 Cultivo de ET-eMSCs para ensayos de co-cultivo.

Las ET-eMSCs se sembraron en la cámara superior de un sistema Transwell (tamaño de poro de 0,4  $\mu$ m; SPLInsert™ Hanging 37012, SPL Life Sciences Co., Ltd, Corea) a una densidad de  $6 \times 10^4$  células/cm<sup>2</sup> en 2 mL de DMEM con alta concentración de glucosa, suplementado con 10% de FBS y 1x AAM. Las células se incubaron bajo estas condiciones de cultivo a 38 °C en una atmósfera húmeda con 5% de CO<sub>2</sub> durante 48 horas. Tras las 48 horas, las ET-eMSCs se transfirieron a un medio acondicionado con 3  $\mu$ M de PGE<sub>2</sub> (DMEM con alta concentración de glucosa suplementado con 1x AAM y 3  $\mu$ M de PGE<sub>2</sub>; Cayman Chemical 14010, Ann Harbor, MI, EE. UU.) y se incubaron durante 24 horas adicionales (72 horas en la Figura 5).

#### **III.11.1.4 Co-cultivo de miofibroblastos y ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>**

El día 4 (72 horas en la Figura 5), se retiró el medio de inducción de las placas con miofibroblastos y estos se lavaron dos veces con PBS 1x para eliminar cualquier resto de medio. La co-cultura de miofibroblastos y ET-eMSCs precondicionadas con 3  $\mu$ M de PGE<sub>2</sub> se realizó utilizando un sistema Transwell, que permitió el intercambio bidireccional entre las células sembradas en la cámara superior y las de la cámara inferior, sin contacto físico directo.

Para el co-cultivo, las ET-eMSCs en la cámara superior se transfirieron al pocillo donde se encontraban los miofibroblastos en el fondo de la placa (cámara inferior). A ambos compartimentos se les añadió 1 mL de medio condicionado con PGE<sub>2</sub> procedente de las ET-eMSCs.

Las muestras de miofibroblastos (obtenidas 24 horas después de la inducción con el cóctel de citoquinas) y los sobrenadantes de cultivo de ET-eMSCs (precondicionadas durante 24 horas con PGE<sub>2</sub>) se recolectaron al inicio del co-cultivo (proteoma T0 y secretoma T0, respectivamente) y nuevamente después de 48 horas (proteoma 48 horas y secretoma 48 horas, respectivamente). Cada muestreo se realizó por triplicado.

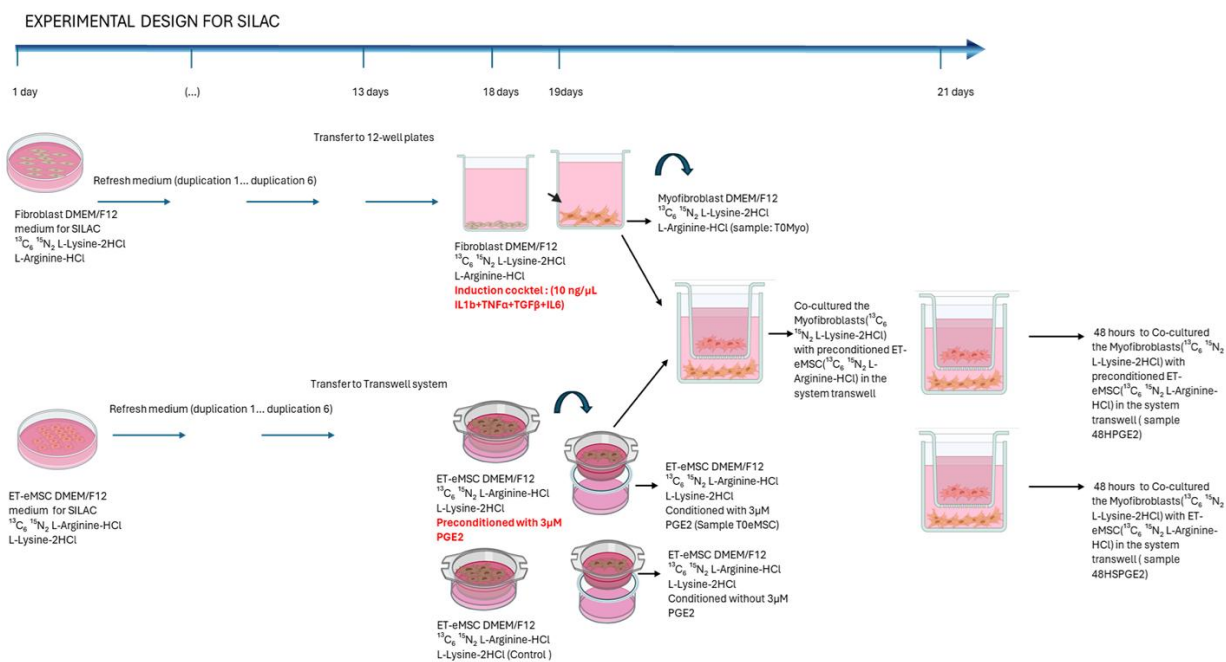
Las muestras de sobrenadante de cultivo destinadas al análisis del secretoma se colectaron y se suplementaron con un cóctel inhibidor de proteasas (Cell Signaling Technology™ 7012, MA, USA) a una concentración final de 1x, posteriormente se almacenaron a -80 °C hasta su procesamiento.

Para las muestras de miofibroblastos, la monocapa celular se recolectó con raspadores, se resuspendió en 100  $\mu$ L de PBS comercial 1x (Gibco 10010023, Thermo Fisher Scientific, USA) suplementado con cóctel inhibidor de proteasas a una concentración final de 1x y se almacenó a -80 °C hasta su procesamiento. La Figura 5 resume las condiciones experimentales.

#### **III.11.2 Identificación canónica de proteínas y cuantificación relativa de la interacción entre miofibroblastos endometriales y ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> mediante el método SILAC (Experimento 2 de proteómica)**

La identificación de proteínas y la cuantificación relativa de la interacción entre miofibroblastos endometriales y ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> se llevaron a cabo utilizando el kit SILAC Protein Quantitation Kit (Trypsin).

Este ensayo tuvo como objetivo determinar, dentro del sobrenadante del co-cultivo entre miofibroblastos y ET-eMSCs (como en el experimento 1), las proteínas específicas aportadas por cada línea celular. Para ello, se cultivaron dos poblaciones celulares en medios suplementados con aminoácidos isotópicos livianos o pesados, respectivamente, siguiendo el protocolo del kit SILAC Protein Quantitation Kit (Trypsin)(Mann, 2006) (Fig 6).



**Figura 6 Representación esquemática del diseño experimental empleado para el experimento de co-cultivo con SILAC.** Los co-cultivos se mantuvieron en medio SILAC condicionado hasta el día 21 para permitir el intercambio molecular bidireccional. Se recolectaron muestras en dos momentos: (i) en el tiempo cero, que incluyó el medio condicionado por las ET-eMSCs (T0MSC) y el obrenadante de los miofibroblastos (T0Myo), y (ii) a las 48 horas de co-cultivo, obteniéndose el medio condicionado con PGE<sub>2</sub> que contenía secreciones tanto de miofibroblastos como de ET-eMSCs (48H-PGE<sub>2</sub>), además del grupo control (48H-SPGE<sub>2</sub>). Cada muestra fue analizada por triplicado. (Fig creada con BioRender.com).

### III.11.2.1 Preparación del marcaje isotópico diferencial (SILAC) de las líneas celulares.

Para este ensayo, se utilizó el kit SILAC Protein Quantitation Kit (Trypsin) – DMEM (código: A33972; Pierce Biotechnology, Thermo Fisher Scientific Inc., USA), que incluía medio DMEM/F12 para SILAC, 13C<sub>6</sub> 15N<sub>2</sub> L-Lisina-HCl, L-Lisina-HCl, 13C<sub>6</sub> 15N<sub>4</sub> L-Arginina-HCl, L-Arginina-HCl y suero fetal bovino dializado. El medio SILAC fue suplementado con 10% de FBS dializado (incluido en el kit) y solución antibiótico-antimicótica 1x, siguiendo las instrucciones del fabricante para el cultivo celular y el marcaje proteico.

Los fibroblastos fueron marcados con isotopólogos pesados de lisina (13C<sub>6</sub> 15N<sub>2</sub> L-Lisina-HCl), mientras que las ET-eMSCs fueron marcadas con isotopólogos pesados de arginina (13C<sub>6</sub> 15N<sub>4</sub> L-Arginina-HCl). Ambas poblaciones celulares se subcultivaron durante siete duplicaciones de población, y el medio de cultivo se reemplazó cada 48 horas. La densidad de siembra celular se ajustó para mantener la proliferación activa dentro de la fase de crecimiento logarítmico, logrando aproximadamente un 90% de confluencia en placas de cultivo celular de 100 mm.

En el día trece, las ET-eMSCs fueron sembradas en la cámara superior de un sistema Transwell (poros de 0,4 µm; SPLInsert™ Hanging 37012; SPL Life Sciences Co., Ltd, Corea) a una densidad de 6 × 10<sup>4</sup> células/cm<sup>2</sup> en 2 mL de DMEM/F12 suplementado con 13C<sub>6</sub> 15N<sub>4</sub> L-Arginina-HCl, 10% de

FBS dializado y AAM1x. Las células se incubaron durante 48 horas a 38 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>.

Paralelamente, los fibroblastos fueron sembrados a una densidad de 1 × 10<sup>5</sup> células/cm<sup>2</sup> en placas de 12 pozos (por triplicado), en 1 mL de DMEM/F12 suplementado con 13C<sub>6</sub> 15N<sub>2</sub> L-Lisina-HCl, 10% de FBS dializado y AAM 1x. Las células se incubaron bajo las mismas condiciones durante 48 horas.

#### **III.11.2.2 Inducción de miofibroblastos a partir de fibroblastos endometriales.**

Después de 24 horas de cultivo, los fibroblastos fueron lavados con PBS 1X e incubados durante 18 horas a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> en un medio de preinducción (DMEM/F12 suplementado con 13C<sub>6</sub> 15N<sub>2</sub> L-Lisina-HCl, 0,5% de FBS dializado y AAM1x ).

Finalizado este periodo, se añadió un cóctel de inducción (siguiendo los pasos descritos en el acápite de III.11.1.2 de Materiales y Métodos) Los fibroblastos se incubaron durante 24 horas adicionales a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> para inducir su diferenciación a miofibroblastos.

#### **III.11.2.3 Precondicionamiento de ET-eMSCs con PGE<sub>2</sub>.**

Tras 48 horas de cultivo, las ET-eMSCs fueron lavadas con PBS 1x e incubadas durante 24 horas adicionales a 38 °C con 5% de CO<sub>2</sub> en un medio de precondicionamiento compuesto por DMEM/F12 suplementado con 13C<sub>6</sub> 15N<sub>4</sub> L-Arginina·HCl, AAM 1x y 3 μM de PGE<sub>2</sub> (Cayman Chemical 14010, Ann Arbor, MI, USA). Para el grupo control, las ET-eMSCs se mantuvieron en un medio con DMEM/F12 suplementado con 13C<sub>6</sub> 15N<sub>4</sub> L-Arginina·HCl y AAM 1x, sin la adición de PGE<sub>2</sub>.

#### **III.11.2.4 Co-cultivos.**

En el día 19, se recolectó el medio de inducción de los cultivos de miofibroblastos (muestra T0MYO), el cual fue suplementado con un cóctel inhibidor de proteasas (Protease Inhibitor Cocktail, Cell Signaling Technology™ 7012, MA, USA) a una concentración final de 1x y almacenado a -80 °C hasta su procesamiento. Posteriormente, los miofibroblastos fueron enjuagados dos veces con PBS 1x.

A continuación, se insertaron los Transwell que contenían las ET-eMSCs precondicionadas en las placas con miofibroblastos, y se añadió 1 mL de medio condicionado (suplementado con 13C<sub>6</sub> 15N<sub>4</sub> L-Arginina·HCl) tanto en la cámara superior como en la inferior, permitiendo así el intercambio molecular bidireccional. Los co-cultivos se mantuvieron durante 48 horas.

Como se muestra en la Figura 2, durante este periodo también se recolectaron muestras de sobrenadante del cultivo de ET-eMSCs precondicionadas (muestra T0MSC), siguiendo el mismo protocolo que para las muestras T0MYO.

Al cabo de las 48 horas de co-cultivo, se recolectaron los sobrenadantes de los pozos con ET-eMSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub>, y se suplementaron con cóctel inhibidor de proteasas (código:7012, Cell Signaling Technology™, MA, USA) a una concentración final de 1x. Las muestras fueron almacenadas a -80 °C hasta su procesamiento.

Los pasos de extracción proteica para el análisis por espectrometría, así como la preparación para espectrometría de masas (MS) y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), fueron similares a los descritos anteriormente, considerando las recomendaciones de Kani (Kani, 2017).

### **III.11.3 Extracción de proteínas y preparación para espectrometría de masas.**

La extracción de proteínas se realizó utilizando 100 µL de tampón de lisis que contenía 50 mM HEPES (pH 8,0), 1 % (p/p) Triton X-100, 1 % (v/v) NP-40, 1 % (v/v) Tween 20, 1 % (p/p) desoxicolato de sodio, 5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 1 % (v/v) glicerol, inhibidor de proteasas Complete 1× y 5 mM DTT. Las muestras se incubaron durante 30 minutos a 60 °C y se homogeneizaron mediante sonicación durante 2 minutos en ciclos de 10 segundos, a una amplitud del 40 %. Posteriormente, las proteínas se alquilaron con 20 mM de yodoacetamida en 25 mM de bicarbonato de amonio y se incubaron en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente.

La purificación de proteínas se llevó a cabo mediante el método de precipitación cloroformo/metanol. En resumen, un volumen del extracto proteico se mezcló con cinco volúmenes de metanol, un volumen de cloroformo y tres volúmenes de agua Milli-Q. Tras centrifugación a 15 000 × g durante 5 minutos, el disco de proteína se lavó cuatro veces con metanol al 100 % y se secó en un concentrador rotatorio durante la noche a 40 °C.

Para asegurar una purificación adicional y compatibilidad con la digestión, el pellet proteico también se sometió a precipitación con acetona fría (5 volúmenes de acetona a -20 °C, toda la noche a -80 °C). Los pellets se centrifugaron a 16 000 × g durante 15 minutos a 4 °C, se lavaron tres veces con acetona fría al 80 % y se secaron.

Los pellets de proteína se resuspendieron en 30 µL de 8 M de urea en 25 mM de bicarbonato de amonio. La reducción se realizó con 20 mM de DTT, seguida de alquilación con 20 mM de yodoacetamida en condiciones protegidas de la luz. Las muestras se diluyeron 8 veces con 25 mM de bicarbonato de amonio antes de la digestión enzimática.

La digestión con tripsina se realizó con una proporción enzima/proteína de 1:50 (masa/masa) durante 16 horas a 37 °C. La reacción de digestión se detuvo con ácido fórmico al 10 % y 200 ng de péptidos se limpiaron usando columnas desechables C18 Evotips (EVOSEP EVO2018, Biosystems, Dinamarca) según las instrucciones del fabricante.

#### **III.11.4 Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).**

Las columnas Evotips fueron montadas en un sistema Evosep One (Evosep Biosystems, Billedskærervej 15, Dinamarca), acoplado a un espectrómetro de masas timsTOF Pro 2 ("Trapped Ion Mobility Spectrometry – Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometer", Bruker Daltonics), utilizando una columna EVOSEP Performance (15 cm × 150 µm, perlas de 1,5 µm ReproSil-Pur C18, EVOSEP Biosystems, Billedskærervej 15, Dinamarca).

La cromatografía líquida se realizó utilizando el modo de 30 SPD ("Samples per-Day") en todas las muestras. El gradiente aplicado fue del 2% al 35% del tampón B (0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo).

La adquisición de datos se llevó a cabo con el software Tims Control 2.0 (Bruker Daltonics), bajo 10 ciclos PASEF, con un rango de masas de 100 a 1.700 m/z, ionización por capilar a 1.500 V y temperatura del capilar de 180 °C. La frecuencia del analizador TOF se configuró en 10 kHz, con una resolución de 50.000 FWHM.

#### **III.11.5 Identificación de proteínas y cuantificación relativa.**

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el software MSFragger v4.1 (Kong et al., 2017), ejecutado en la plataforma Fragpipe v22.0 (<https://fragpipe.nesvilab.org/>), utilizando el flujo de trabajo por defecto. El análisis se realizó en un servidor de datos con 48 núcleos y 512 GB de memoria RAM. Se emplearon parámetros de tolerancia de masa para los precursores de -20 a 20 PPM, y una tolerancia para los fragmentos de 40 PPM.

En las opciones de digestión, se seleccionó tripsina como enzima, con modo de digestión específica y un máximo de 2 sitios de corte no realizados por péptido. Las modificaciones postraduccionales (PTMs) consideradas fueron: carbamidometilación de cisteínas (modificación fija), oxidación de metionina (M) y acetilación del extremo N-terminal, estas dos últimas como modificaciones variables. Para la identificación de proteínas, se utilizó la base de datos del proteoma de Equus caballus (UP000002281), disponible en UniProt. Se incluyó una estimación de FDR <1% mediante el uso de una base de datos tipo decoy. Además, se incorporó una base de datos de contaminantes comunes en espectrometría de masas para refinar la identificación proteica canónica.

Los recuentos espectrales de las proteínas canónicas identificadas fueron utilizados para realizar un análisis de abundancia diferencial empleando los paquetes de R EdgeR y Limma. Se excluyeron aquellas proteínas con un recuento total inferior a 5 espectros, y la normalización se realizó mediante el método TMM (Trimmed Mean of M-values). El análisis de proteínas diferencialmente abundantes se efectuó ajustando un modelo lineal general con distribución binomial negativa, considerando un FDR <0,05.

Los resultados se visualizaron mediante volcano plots y heatmaps generados con el paquete ggplot2 de R. Para el análisis funcional, se utilizó el paquete gProfiler2, considerando categorías de ontología génica (Proceso Biológico, Componente Celular, Función Molecular) y rutas de Reactome.

Además, se analizaron las proteínas diferencialmente abundantes mediante anotaciones de Gene Ontology (GO), clasificándolas en categorías de Proceso Biológico (BP), Componente Celular (CC) y Función Molecular (MF). Se utilizaron las bases de datos KEGG (<http://www.genome.jp/kegg>) y Reactome (<https://reactome.org>) para la asignación de proteínas a sus rutas metabólicas correspondientes. Asimismo, se empleó la base de datos STRING para examinar redes de interacción proteína-proteína (PPI), considerando conexiones tanto físicas como funcionales entre las proteínas seleccionadas.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento de proteínas relacionadas con fibrosis en muestras de miofibroblastos y secretoma utilizando la base de datos FibroAtlas (<http://biokb.ncpsb.org/fibroatlas/>).

#### **III.11.5.1 Cuantificación proteica basada en Marcaje de Isótopos Estables con Aminoácidos (SILAC)**

La cuantificación proteica mediante SILAC se realizó utilizando el paquete IonQuant (versión 1.11.9). Se definieron los canales isotópicos como: canal "pesado" (K8/R10 para lisina-8 y arginina-10) y canal "ligero" (K0/R0 para lisina y arginina no marcadas). A partir de estas etiquetas isotópicas, se calcularon las razones de intensidad Pesado/Ligero (H/L) para cada muestra experimental, permitiendo la cuantificación relativa de las proteínas canónicas según su origen celular.

Los archivos de salida cuantitativa generados por FragPipe fueron importados en R (versión 4.3.2) y filtrados para conservar únicamente las proteínas anotadas para *Equus caballus*, descartando duplicados y muestras de baja calidad. Utilizando un script personalizado en R, se extrajeron las intensidades correspondientes a los canales ligero (K0/R0) y pesado (K8/R10), y se calcularon las razones H/L para cada proteína en cada muestra.

Posteriormente, la matriz de datos resultante fue reorganizada y normalizada utilizando normalización por cuantiles, mediante funciones del paquete Limma (versión 3.58.1).

Se realizaron comparaciones por pares entre los grupos experimentales mediante el ajuste de un modelo lineal en Limma, y se evaluó la abundancia diferencial mediante el método eBayes. Se consideraron como proteínas diferencialmente abundantes aquellas con un valor p ajustado  $< 0,05$ . Además, se generaron tablas completas con todas las proteínas canónicas cuantificadas, así como aquellas clasificadas como diferencialmente abundantes (valor p ajustado  $< 0,05$ ).

Finalmente, se integró la información obtenida de los péptidos marcados (modificaciones: K[+8.0142], R[+10.0083]) para asignar el origen celular más probable de cada señal (ET-eMSCs,

MYO o ambas). Esta anotación fue añadida a las tablas finales de abundancia total y abundancia diferencial.

### **III.11.6 Análisis bioinformático**

Las proteínas cuantificadas se filtraron mediante la prueba U de Mann-Whitney no paramétrica, corregidas para pruebas múltiples con un valor p ajustado por Benjamini-Hochberg  $< 0,05$  y un factor de cambio (FC)  $\geq 0,5$  o  $< -0,5$ , para investigar con más detalle solo aquellas estadísticamente significativas y alteradas en la progresión de la fibrosis. Las comparaciones realizadas fueron:

- Secretoma en diferentes momentos: secretoma 48 horas (MYO-ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>) vs. secretoma T0 (ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>).
- Miofibroblasto en diferentes momentos: proteoma 48 horas vs. proteoma T0.

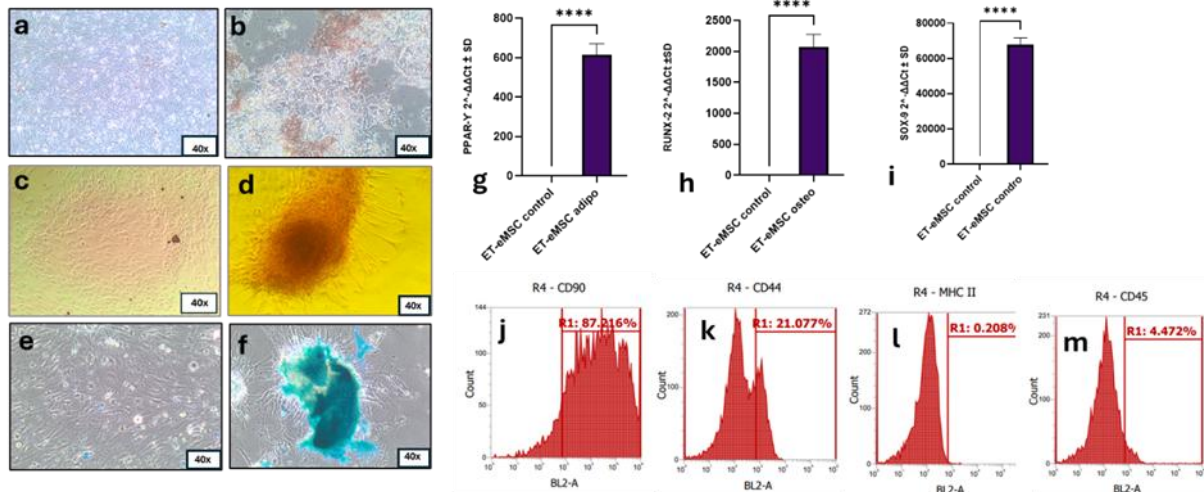
## **IV Resultados**

### **IV.1 Objetivo específico 1: Caracterizar el efecto antifibrótico de la interacción de las secreciones de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, para revertir la fibrosis en un modelo in vitro de miofibroblastos**

#### **IV.1.1 Caracterización de las ET-eMSCs.**

Las líneas de ET- eMSCs se aislaron a partir de 6 úteros sanos de yeguas en etapa reproductiva durante la estación de reproducción. La caracterización de las ET-eMSCs se llevó a cabo siguiendo los criterios planteados por Dominici et al (Dominici et al., 2006) y reevaluados para equinos por Barberini et al (Barberini et al., 2014). Las células mostraron adhesión al plástico además de un fenotipo celular de fibroblastoide entre las 24-72 horas de cultivo. Los cultivos se mantuvieron de forma individual y se expandieron hasta pase 2 donde se crioconservaron. Para los experimentos de diferenciación y posteriores ensayos las líneas individuales fueron combinadas generándose una línea de trabajo que denominamos ET-eMSCs.

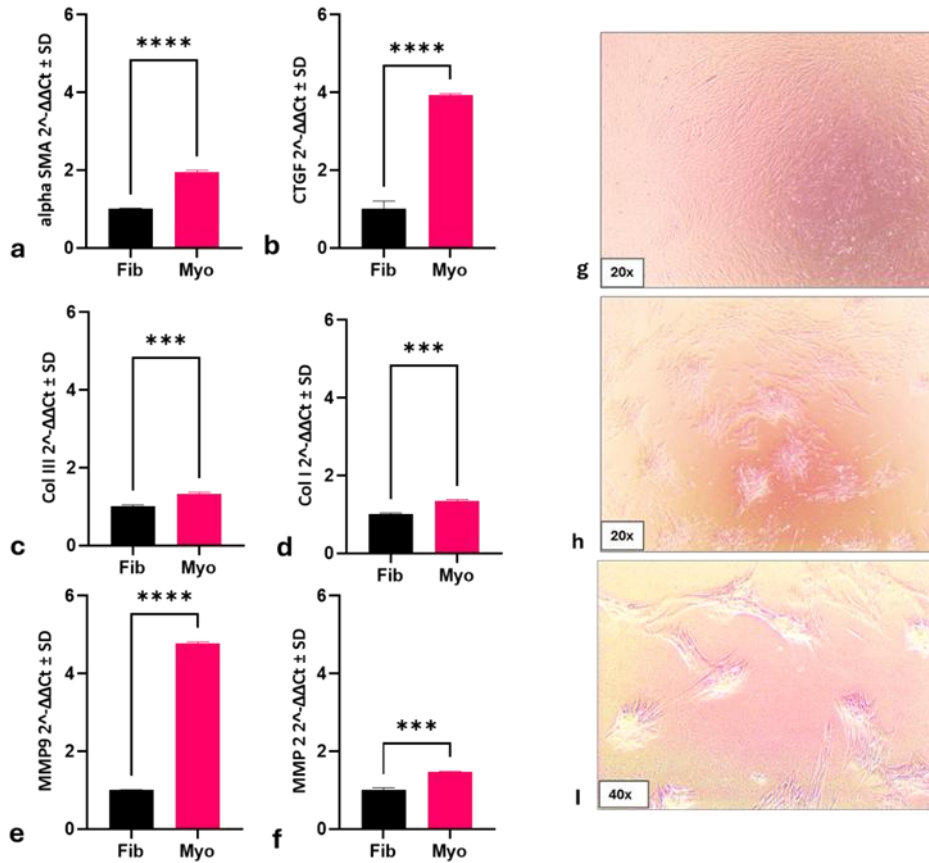
Las ET-eMSCs en pase 4 se sometieron a un ensayo de diferenciación multilínea para evaluar el potencial de diferenciación en linajes mesodérmicos. A los 15 días de inducción se observó un aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) en la expresión por qPCR en tiempo real de los transcritos relacionadas con la diferenciación trilineal (PPAR- $\gamma$  para diferenciación adipogénica, RUNX2 para diferenciación osteogénica y SOX 9 para diferenciación condrogénica) de las muestras inducidas con respecto a los controles sin inducir (Fig 7g-i). Mientras, que a los 21 días de inducción se comprobó la diferenciación adipogénica mediante la acumulación de gotas de lípidos en el citoplasma cuando las células fueron teñidas con Oil Red O (Fig 7b). De igual forma se pudo observar la diferenciación osteogénica por detección de depósitos de mineralización de calcio en la matriz empleando la tinción con colorante rojo de alizarina (Fig 7d). y la diferenciación condrogénica con Alcian Blue que detecta los depósitos de proteoglicanos y glucosaminoglicanos ácidos (GAG) (Fig. 7f). Adicionalmente se realizó la inmunoidentificación de marcadores moleculares por citometría de flujo y se observó positividad para CD90 y CD44, así como bajos niveles de detección (<5%) para MCHII y CD 45. (Fig 7 j-m).



**Figura 7: Potencial de diferenciación multilineaje y caracterización inmunofenotípica de ET-eMSCs en pase 4.** Las imágenes representativas incluyen células de control no inducidas (indiferenciadas) (a, c, e) y diferenciación inducida en linajes adipogénicos, osteogénicos y condrogénicos. La diferenciación adipogénica se evidencia por la acumulación de gotitas lipídicas teñidas con Oil Red O (b), la diferenciación osteogénica por depósitos de calcio teñidos con Alizarin Red (d) y la diferenciación condrogénica por depósitos de proteoglicanos teñidos con Alcian Blue (f). Las expresiones relativas de los marcadores de diferenciación trilineaje (PPAR- $\gamma$  para adipogénesis, RUNX2 para osteogénesis y SOX9 para condrogénesis) se evaluaron mediante qPCR en tiempo real después de 15 días de diferenciación, mostrando una regulación positiva significativa en las muestras inducidas en comparación con los controles (g, h, i). El análisis de citometría de flujo de los marcadores de superficie indicó expresión positiva de CD90 (87,22%) y CD44 (21,08%), con una detección mínima de MHC II (0,21%) y CD45 (4,47%) (j, k, l, m). El aumento para imágenes de microscopía fue de 40x.

#### IV.1.2 Inducción *in vitro* de la diferenciación a miofibroblastos de fibroblastos endometriales.

Para caracterizar las diferencias entre los fibroblastos y fibroblastos inducidos a miofibroblastos en el establecimiento de un modelo celular para utilizar en experimentos posteriores, evaluamos la expresión génica de marcadores típicos de fibrosis. Como se muestra en la Figura 8 (a-f), el cóctel de citoquinas que incluyó TGF  $\beta$ 1+TNF $\alpha$ +IL 1 $\beta$ +IL6 en una concentración de 10ng/mL. utilizado para la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos, indujo un incremento significativo ( $p < 0.001$ ) en la expresión relativa de los transcritos que codifican para las proteínas  $\alpha$ SMA (actina de músculo liso 2), CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo 2), COL1A1 (Colágeno tipo I alfa 1), COL3A1 (Colágeno tipo III alfa 1), así como MMP2 (Metaloproteinas de matriz- 2) and MMP9 (Metaloproteinas de matriz- 9). Además, pudimos observar un cambio en la morfología del cultivo pasadas 24 horas de adicionar el cóctel de inducción (Fig. 8g-i), donde se aprecia la contractilidad del cultivo al formar agregados celulares. En los siguientes experimentos de co-cultivo, utilizamos fibroblastos inducidos a miofibroblasto como modelo *in vitro* para la fibrosis endometrial.

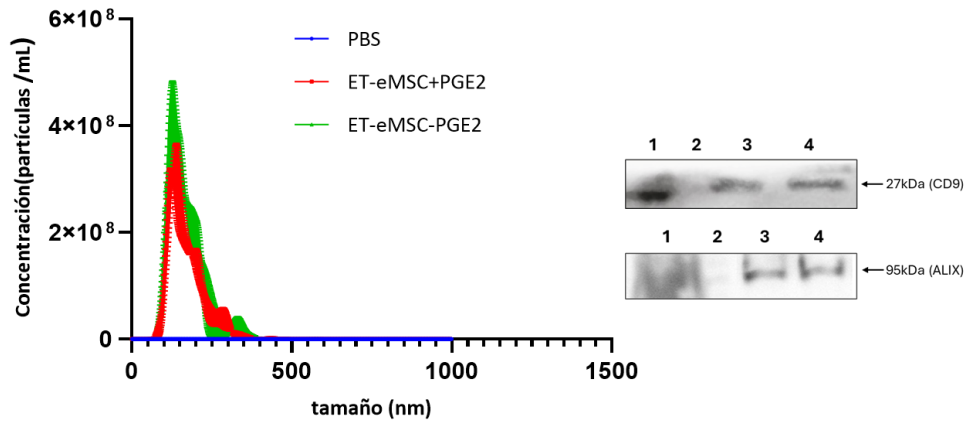


**Figura 8 Inducción de la diferenciación de miofibroblastos en fibroblastos endometriales como modelo de fibrosis in vitro.** (a–f) Análisis de la expresión génica de los marcadores relacionados con la fibrosis ACTA2 ( $\alpha$ SMA), CCN2 (CTGF), COL1A1 (COL I), COL3A1 (COL III), MMP2 y MMP9 mediante qPCR en tiempo real. (g–i) Cambios morfológicos observados en fibroblastos tratados con el cóctel de inducción, incluyendo contractilidad y agregación celular, 24 horas después del tratamiento. Las imágenes con aumentos de 20x y 40x revelan la formación de agregados celulares indicativos de la diferenciación de miofibroblastos. Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (\*\*p < 0,001; \*\*\*\*p < 0,0001). Las barras de error representan la desviación estándar.

#### IV.1.3 Caracterización de las VEs contenidas en el medio acondicionado con $PGE_2$ de la ET-eMSCs.

Para evaluar el efecto antifibrótico mediado por las VEs presentes en el medio acondicionado de las ET-eMSCs, se aislaron y caracterizaron las VEs a partir de los sobrenadantes de cultivo de ET-eMSCs pretratadas con  $PGE_2$  y ET-eMSCs sin tratar. El contenido de ambos aislados se caracterizó con el empleo de un instrumento de caracterización de nanopartículas NanoSight NS300 (NTA). En general, los medios acondicionados de las ET-eMSCs con  $PGE_2$  y las no tratadas fueron similares con respecto al contenido total de VEs y el tamaño medio de partícula (Fig.9). Es importante destacar que el medio acondicionado con  $PGE_2$  y el no tratado contenían VEs de 110 a 300 nm de diámetro y similar grado de dispersión como se aprecia en los histogramas (Fig. 9). La concentración en ambos aislados fue de  $2,99e+10 \pm 1,20e+09$  partículas/mL y  $3,95e+10 \pm 2,13e+09$  partículas/mL para ET-eMSCs acondicionadas con  $PGE_2$  y ET-eMSCs respectivamente. En el caso de la muestra de PBS solo se detectó una concentración de  $3,20e+007 \pm 2,95e+006$  partículas/mL. Además, el

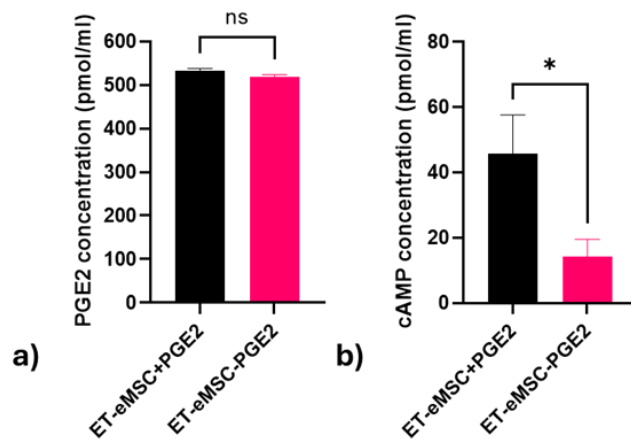
análisis de Western blot confirmó la presencia de marcadores específicos de VEs Alix y CD9, lo que corrobora la presencia de vesículas extracelulares en las muestras analizadas.



**Figura 9. Caracterización de vesículas extracelulares (VEs) aisladas de medios de cultivo de ET-eMSCs condicionados con PGE<sub>2</sub> y sin tratar.** La distribución del tamaño y la concentración de vesículas extracelulares (VEs) se analizaron mediante análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA). El análisis mediante Western blot valida la identidad de las partículas aisladas como VEs mediante la detección de los marcadores específicos Alix y CD9. Carril 1: sobrenadante de cultivo de fibroblastos (control positivo); Carril 2: marcador de peso molecular; Carril 3: VEs aisladas del sobrenadante de cultivo de ET-eMSCs condicionadas con PGE<sub>2</sub>; Carril 4: VE aisladas del sobrenadante de cultivo de ET-eMSCs sin tratar.

#### IV.1.4 Evaluación de los niveles de PGE<sub>2</sub> y AMPc después del precondicionamiento de PGE<sub>2</sub>.

Los niveles de PGE<sub>2</sub> se cuantificaron en el sobrenadante de las células estimuladas y no estimuladas por PGE<sub>2</sub> utilizando ELISA específico. Después de 24 horas de precondicionamiento, las concentraciones de PGE<sub>2</sub> en el sobrenadante de cultivo fueron comparables entre las células estimuladas y no estimuladas (Fig. 10a). Sin embargo, cuando se midieron los niveles de AMPc extracelular, se detectó un aumento significativo en el sobrenadante de las células precondicionadas con PGE<sub>2</sub> en comparación con aquellas sin adición de PGE<sub>2</sub> (Fig. 10b).



**Figura 10 Cuantificación de los niveles de PGE<sub>2</sub> y AMPc extracelular tras el precondicionamiento de PGE<sub>2</sub>.** (a) Las concentraciones de PGE<sub>2</sub> en el sobrenadante de cultivo de ET-eMSCs después de 24 horas de precondicionamiento de PGE<sub>2</sub> (día 0) fueron similares entre las células estimuladas con PGE<sub>2</sub> y las no estimuladas. (b) Los niveles de AMPc extracelular fueron significativamente mayores en el sobrenadante de cultivo de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> que en las células no estimuladas ( $p < 0,05$ ). Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar.

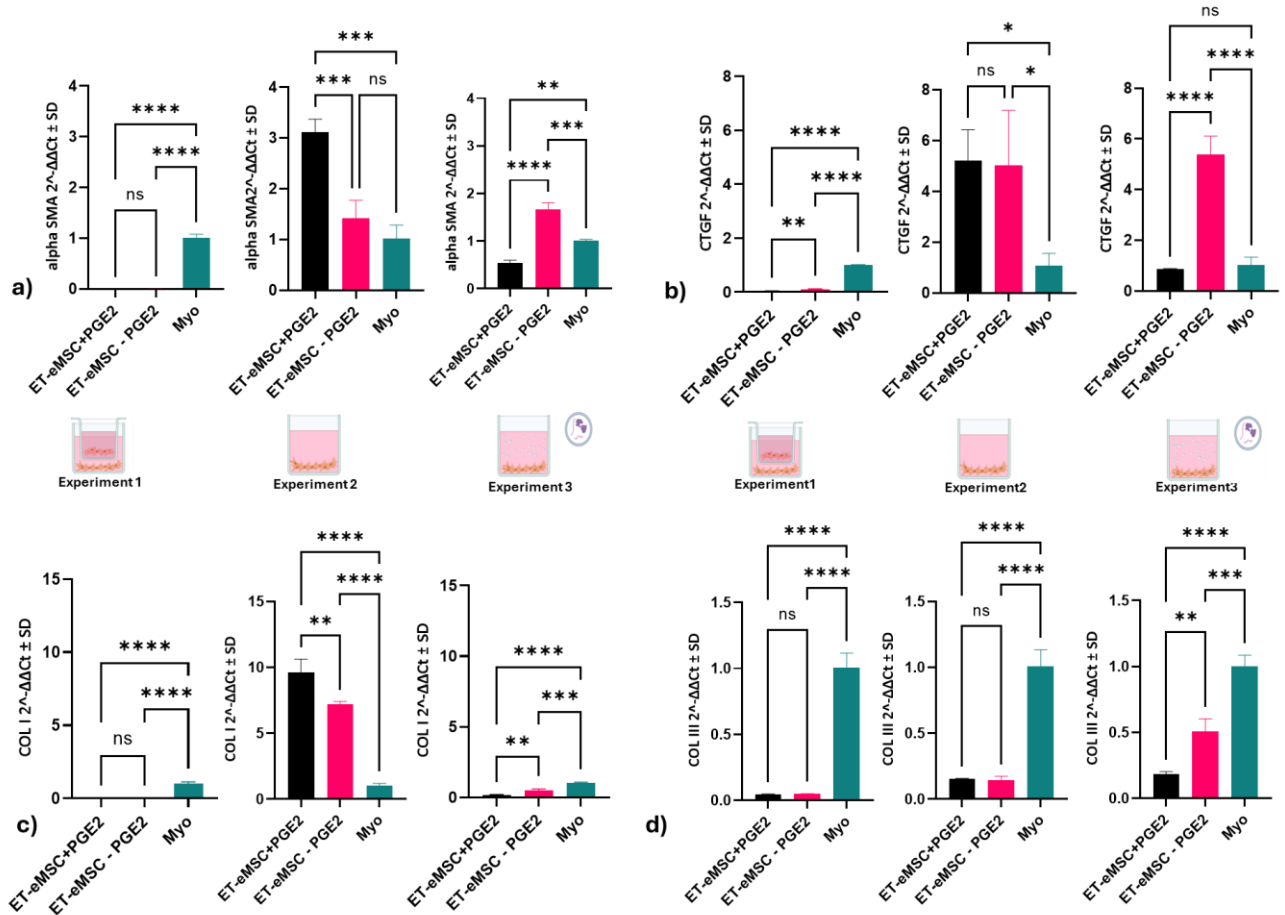
#### **IV.1.5 Evaluación de los efectos antifibróticos del secretoma ET-eMSCs condicionado con PGE<sub>2</sub> sobre la expresión de marcadores de miofibroblastos.**

La evaluación de la respuesta antifibrótica se realizó mediante la cuantificación de la expresión génica relativa de los genes ACTA 2( $\alpha$ SMA), CCN2 (CTGF), COL1A1, COL3A1, asociados a la transición de fibroblastos a miofibroblastos, junto con la determinación de la expresión relativa de las proteínas actina de músculo liso alfa 2 ( $\alpha$ SMA) y factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF).

Como se muestra en la Figura 11a, los niveles relativos de expresión de ARNm de  $\alpha$ SMA se redujeron significativamente ( $p < 0,05$ ) en los miofibroblastos tratados con secreciones de ET-eMSCs acondicionadas con PGE<sub>2</sub> (ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>) en comparación con los controles de miofibroblastos no tratados en los Experimentos 1 y 3. Sin embargo, en el Experimento 2, los miofibroblastos tratados con un medio condicionado con PGE<sub>2</sub> mostraron un aumento notable en la expresión de ARNm de  $\alpha$ SMA. En el Experimento 1, no se observaron diferencias significativas entre los miofibroblastos cocultivados con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y los tratados con ET-eMSCs no condicionada (ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>). Por el contrario, el Experimento 3 reveló un aumento sustancial en los niveles de ARNm de  $\alpha$ SMA en el grupo tratado con EVs aislados de sobrenadantes ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>.

La Figura 11b ilustra que, en el Experimento 1, los miofibroblastos tratados con el secretoma ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> mostraron una regulación a la baja de la expresión de ARNm de CTGF. Por el contrario, en el Experimento 3, los miofibroblastos tratados con EV derivados de ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> mostraron un aumento significativo en los niveles de ARNm de CTGF en comparación con los tratados con EV de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>. Además, en el Experimento 2, los tratamientos ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> aumentaron significativamente los niveles de ARNm de CTGF en relación con el grupo de control. En cuanto a las transcripciones de COL1A1 y COL3A1, el Experimento 1 no reveló diferencias significativas entre los grupos tratados con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>. Sin embargo, ambos grupos mostraron una disminución significativa en comparación con los controles de miofibroblastos no tratados. Para el Experimento 2, las transcripciones de COL1A1 mostraron un aumento significativo en los grupos tratados con medios ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> en comparación con el grupo control, siendo en el grupo tratado con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> los niveles significativamente más altos ( $p < 0,0001$ ). Por el contrario, en comparación con el control, las transcripciones de COL3A1 en el Experimento 2 mostraron una reducción significativa en los grupos tratados con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>, sin diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. En el Experimento 3, las transcripciones de COL1A1 y COL3A1 se redujeron significativamente en los grupos tratados con ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> en comparación con sus respectivos controles. En particular,

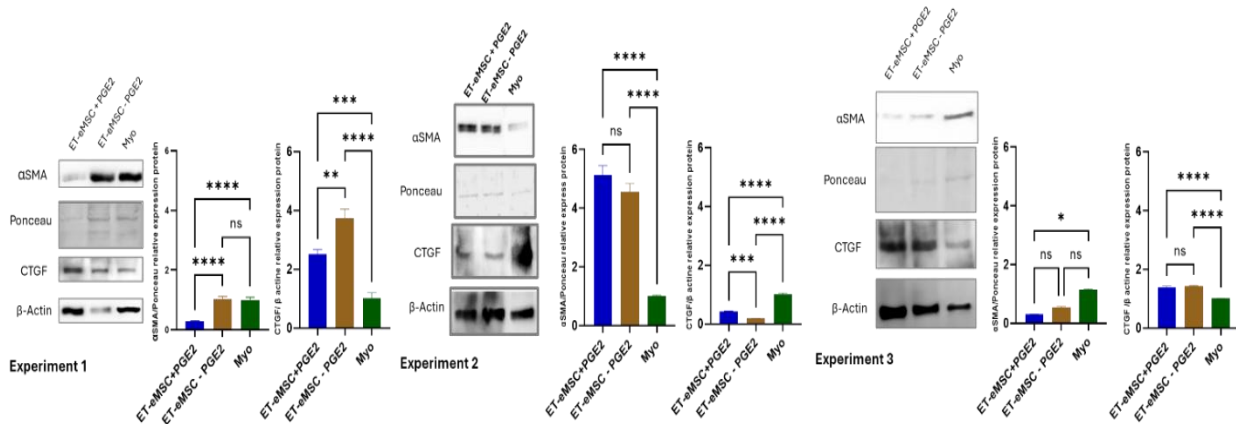
los VEs aislados de los sobrenadantes ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> regulaban aún más a la baja las transcripciones de COL3A1 en comparación con los EV derivados de los sobrenadantes ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> (Fig 11 c y d).



**Figura 11. Análisis de la expresión relativa de genes relacionados con el fenotipo fibrótico en miofibroblastos tratados con el secretoma o VEs derivados de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> mediante qPCR en tiempo real.** Experimento 1: Co-cultivo de ET-eMSCs con miofibroblastos; Experimento 2: miofibroblastos tratados con el medio condicionado de ET-eMSCs y Experimento 3: miofibroblastos tratados con VEs. Las barras negras (ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>) indican miofibroblastos tratados con secretoma o VEs de ET-eMSCs precondicionados con PGE<sub>2</sub>; las barras rosas (ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>) indican tratamiento con secretoma o VEs de ET-eMSCs sin precondicionamiento de PGE<sub>2</sub>; y las barras verdes representan miofibroblastos cultivados en medio mínimo (control). El eje Y muestra cambios en la expresión relativa normalizada contra GAPDH como gen normalizador. Las diferencias estadísticamente significativas están marcadas con asteriscos (\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; \*\*\*\*p < 0,0001), las barras de error representan las desviaciones estándar.

Con el objetivo de evaluar si los tratamientos aplicados inhibían la diferenciación de los miofibroblastos inducidos por el coctel de TGF β 1+TNFα+IL 1β+ IL6 se evaluó en los diferentes experimentos los niveles de producción de proteína αSMA y CTGF. Para ello se inmunoidentificaron mediante Western blot las proteínas αSMA y CTGF (Fig. 12). Para el análisis de la expresión relativa de la proteína αSMA se empleó la tinción con rojo Ponceau, mientras que para CTGF se utilizó la inmunodetección de β-actina como normalizador. En el Experimento 1 pudimos detectar una disminución significativa (p<0.0001) en los niveles de expresión relativa de la proteína αSMA para el

grupo tratado con el ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> con respecto al grupo tratado con ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> y el grupo control. En el caso de los niveles relativos de producción de proteínas CTGF pudimos detectar un incremento de estos valores para los grupos tratados con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> con respecto a los miofibroblastos sin tratar (Fig 12 Experimento 1). Para el Experimento 2 se observó un aumento significativo ( $p < 0.0001$ ) en la expresión de  $\alpha$ SMA en respuesta a los tratamientos con los sobrenadantes de cultivos provenientes de las ET-eMSCs tanto preacondicionada o no con PGE<sub>2</sub> con respecto a los miofibroblastos no tratados. Sin embargo, para la proteína CTGF se observó una disminución en los niveles de proteína para los grupos tratados con el medio de las ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> con respecto a su grupo control (Fig 12 Experimento 2). En el caso del Experimento 3 se observó en el grupo tratado con las VEs aisladas de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> una disminución significativa en la expresión de  $\alpha$ SMA en comparación con el grupo control, mientras que en el grupo tratado con los VEs de las ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> se observó resistencia a la reversión del fenotipo de miofibroblastos al no mostrar diferencias con lo miofibroblastos no tratados. Mientras que para la proteína CTGF se visualizó un incremento en los niveles de expresión relativos para los grupos tratados con las VEs con respecto a su grupo control (miofibroblastos en medio mínimo) y no mostraron diferencias entre los grupos ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> (Fig 12 Experimento 3).



**Figura 12 Análisis representativos de Western blot y cuantificación relativa de la expresión de proteínas  $\alpha$ SMA y CTGF en miofibroblastos tratados con secretoma o vesículas extracelulares (VEs) derivadas de ET-eMSCs acondicionadas con PGE<sub>2</sub> en tres ensayos experimentales.** Las barras azules corresponden a miofibroblastos tratados con el secretoma o VEs de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>, las barras marrones representan miofibroblastos tratados con el secretoma o VEs de ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>, y las barras verdes indican miofibroblastos incubados con un medio mínimo. La tinción de Ponceau sirvió como control de carga para la  $\alpha$ SMA, mientras que la  $\beta$ -actina funcionó como normalizador para el CTGF. Las cuantificaciones se llevaron a cabo utilizando el software ImageJ basado en tres réplicas independientes. Se indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ). Las barras de error representan la desviación estándar.

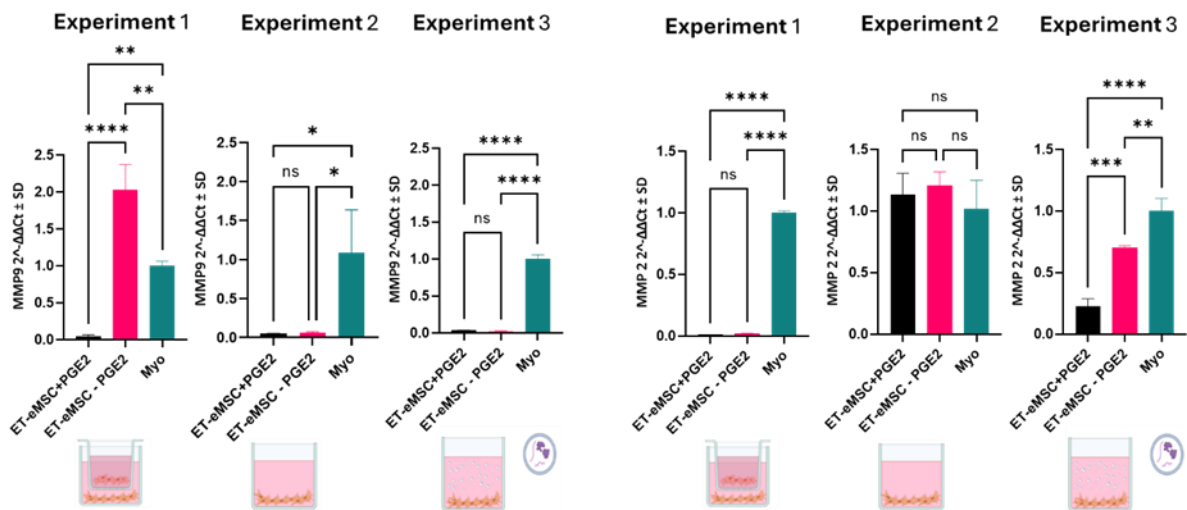
#### IV.1.6 Caracterización de las respuestas de MMP9/MMP2 y sus inhibidores (TIMP 1 y TIMP2)

En el Experimento 1 los niveles de transcripción de MMP9 aumentaron en los miofibroblastos tratados con el co-cultivo de ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> en comparación con su respectivo grupo control ( $p <$

0,001) y con el grupo tratado con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> (p < 0,01; Fig. 13 Experimento 1). Sin embargo, el grupo tratado con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> mostró una disminución significativa en los niveles de transcritos para MMP9 con respecto a los miofibroblastos no tratados.

En los experimentos 2 y 3, se observó una reducción significativa en los niveles de ARNm de MMP9 en los grupos tratados con el medio acondicionado de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> en comparación con los miofibroblastos no tratados (p < 0,05; p < 0,001, respectivamente (Fig. 13, Experimentos 2 y 3).

Además, se evaluaron los niveles de ARNm de MMP2. En el Experimento 1, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos con ET-eMSCs acondicionado y no acondicionado con PGE<sub>2</sub>. Sin embargo, los niveles de transcripción de este gen se redujeron significativamente en comparación con el grupo control (p < 0,0001; Fig. 13, Experimento 1). En el Experimento 3, se observó una disminución significativa en los niveles de ARNm de MMP2 en los grupos tratados con VEs independientemente del acondicionamiento de PGE<sub>2</sub>, en comparación con el grupo de control. Además, los niveles de ARNm de MMP2 fueron significativamente más bajos en el grupo tratado con VEs derivados de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> que en los tratados con EV de ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> (Fig. 13, Experimento 3).



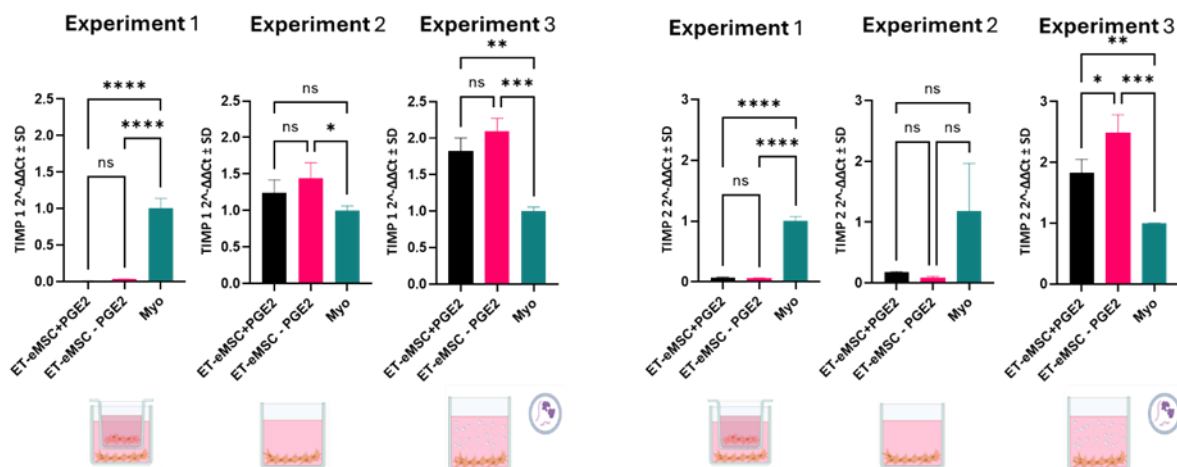
**Figura 13** Análisis de la expresión relativa de ARNm que codifica para las metaloproteinasas MMP9 y MMP2 en tres ensayos: Experimento 1 (cocultivo), Experimento 2 (tratamiento con medio acondicionado) y Experimento 3 (tratamiento con vesículas extracelulares, VEs). Barras negras: miofibroblastos tratados con secretoma o VEs derivados de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>; barras rosas: miofibroblastos tratados con secretoma o VEs de ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>; Barras verdes: miofibroblastos incubados con un medio mínimo. Todos los análisis se realizaron con tres repeticiones, y se utilizó GAPDH como gen de referencia para la normalización. Las barras de error representan la desviación estándar. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 y \*\*\*\*p < 0,0001; ns: no diferencias significativas.

Además, se evaluaron en las muestras de miofibroblastos los niveles relativos de ARNm que codifican para el inhibidor tisular de metaloproteinasas 1 (TIMP1) y el inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP2), que inhiben MMP9 y MMP2 respectivamente. En el Experimento 1,

los tratamientos con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> disminuyeron significativamente los niveles de ARNm de TIMP1 y TIMP2 en comparación con sus respectivos grupos de control ( $p < 0,0001$ ; Fig 14, Experimento 1). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre las células condicionadas y no condicionadas.

En el Experimento 2, para los niveles de ARNm de TIMP1, no se detectaron diferencias significativas entre el grupo tratado con el secretoma ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>, el grupo control o el grupo tratado con ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>. Sin embargo, el grupo tratado con ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> mostró una regulación positiva en los niveles de ARNm de TIMP1 en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ; Fig 14, Experimento 2). Para los niveles de ARNm de TIMP2 en el Experimento 2, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos o controles (Fig 14, Experimento 2).

En el Experimento 3, se observó una regulación positiva de la transcripción de TIMP1 y TIMP2 en los grupos tratados con EV derivados de sobrenadantes de cultivo ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> en comparación con sus grupos de control negativos (Figs 14, Experimento 3).



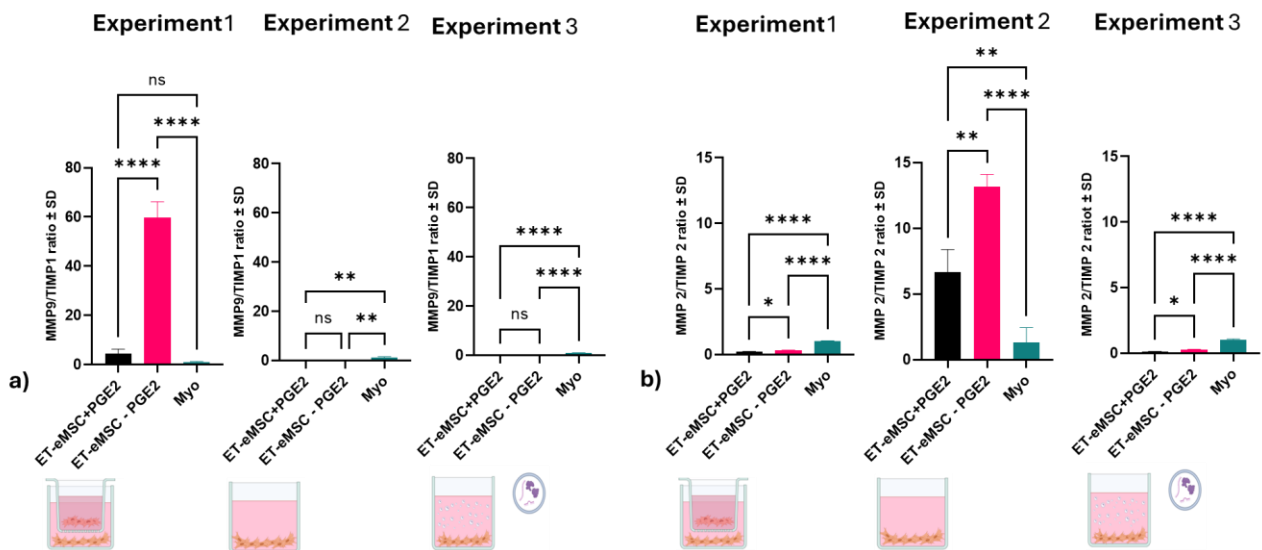
**Figura 14** Análisis de la expresión relativa de ARNm que codifica para TIMP1 y TIMP2 en miofibroblastos tratados con tres ensayos: Experimento 1 (co-cultivo), Experimento 2 (sobrenadante) y Experimento 3 (VEs). Las barras negras representan los tratamientos ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>, las barras rosas los tratamientos ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> y las barras verdes los controles no tratados. En el Experimento 1, ambos tratamientos redujeron significativamente los niveles de TIMP1 y TIMP2 en comparación con los controles ( $p < 0,0001$ ). En el Experimento 2, los niveles de TIMP1 aumentaron en el grupo ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ), mientras que TIMP2 no mostró cambios. En el Experimento 3, los EV de ambos tratamientos aumentaron los niveles de TIMP1 y TIMP2. Los datos representan triplicados, normalizados a GAPDH, con significación indicada (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ).

Para evaluar mejor el equilibrio entre MMPs y TIMPs, se calcularon las proporciones de MMP9/TIMP1 y MMP2/TIMP2. Como se muestra en la figura 15a, en el Experimento 1, la relación MMP9/TIMP1 mostró un desequilibrio ascendente significativo en los miofibroblastos co-cultivados con ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>, que se asoció con una mayor actividad de MMP9. En los Experimentos 2 y 3, se evidenció una reducción notable en la relación MMP9/TIMP1 en los grupos tratados con el

secretoma y las VEs de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub>, en comparación con los controles negativos.

Para la relación MMP2/TIMP2 en el Experimento 1, se registraron valores significativamente más bajos en los miofibroblastos co-cultivados con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> en comparación con el grupo no tratado ( $p < 0,0001$ ; Fig. 15b, Experimento 1). En particular, el grupo ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> exhibió la proporción más baja, significativamente diferente de todos los demás grupos. En el Experimento 2, se detectó un desequilibrio al alza en la relación MMP2/TIMP2, con aumentos significativos en los grupos ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> en comparación con los miofibroblastos no tratados. La razón más alta se observó en el grupo tratado con medio ET-eMSCs -PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,005$  y  $p < 0,0001$ ; Fig. 15b, Experimento 2).

Para el Experimento 3, la relación MMP2/TIMP2 fue significativamente menor en los miofibroblastos tratados con VEs aislados del medio condicionado de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>, en comparación con todos los demás grupos experimentales ( $p < 0,05$  y  $p < 0,0001$ ; Fig. 15b, Experimento 3).

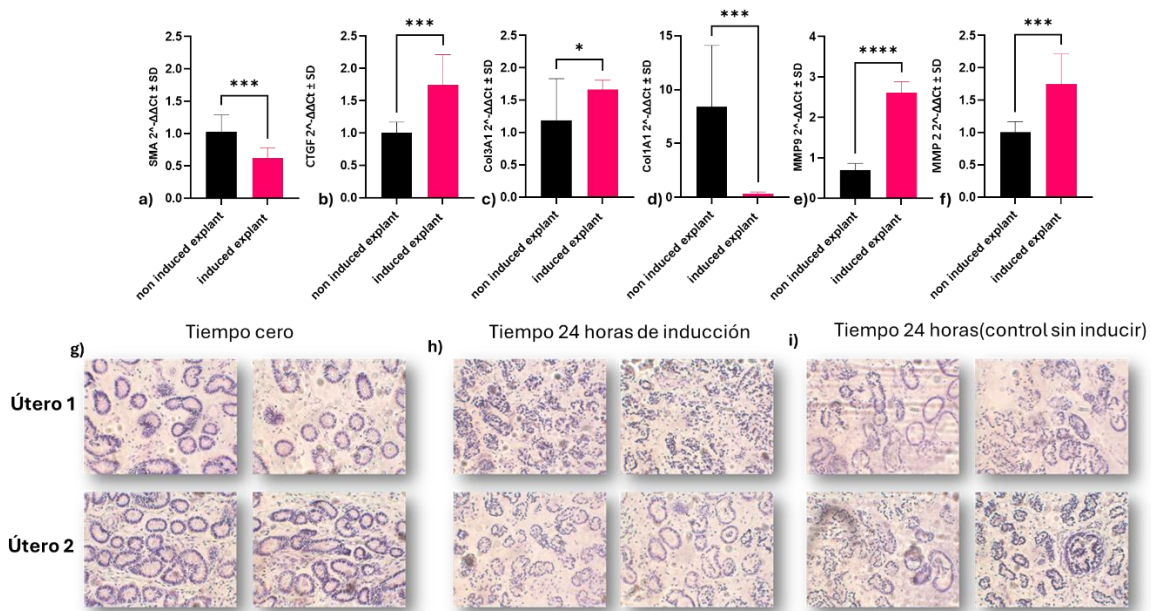


**Figura 15 Cociente MMP9/TIMP1 y MMP2/TIMP2 en miofibroblastos bajo diferentes tratamientos.** Las barras negras representan los tratamientos con el secretoma o EV de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>, las barras rosas representan ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> y las barras verdes corresponden a controles medios mínimos. (a) Relación MMP9/TIMP1: se observó un aumento significativo en el Experimento 1 para ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,0001$ ), mientras que los Experimentos 2 y 3 mostraron una disminución significativa en comparación con los controles. (b) Relación MMP2/TIMP2: El experimento 1 mostró una reducción significativa ( $p < 0,0001$ ) en ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> en comparación con los controles. En el Experimento 2, las proporciones aumentaron significativamente para ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,005$ ) y ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,0001$ ). El experimento 3 mostró una disminución significativa de los EV de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,0001$ ). Todos los análisis se realizaron por triplicado, normalizados a GAPDH.

**IV.2 Objetivo específico 2: Caracterizar el efecto antifibrótico de la interacción de las secreciones de células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial preacondicionadas con PGE<sub>2</sub>, para revertir la fibrosis en un modelo *in vitro* de explantes endometriales.**

#### IV.2.1 Inducción *in vitro* del fenotipo fibrótico en explantes endometriales (modelo biológico).

Con el objetivo de evaluar las potencialidades del uso de explantes endometriales como modelos biológicos *in vitro* para el estudio de la endometriosis, se realizó un ensayo de inducción del fenotipo fibrótico en explantes frescos. Para ello se emplearon 2 úteros (obtenidos en matadero) de yeguas sanas en etapa reproductiva. Como se muestra en la figura 14, el cóctel de citoquinas utilizado para la diferenciación al fenotipo fibrótico incluyó TGF  $\beta$ 1+TNF $\alpha$ +IL 1 $\beta$ +IL6 en una concentración de 10ng/mL de cada uno. La exposición de los explantes al coctel de inducción por 24h, indujo un incremento significativo en la expresión relativa de los transcritos que codifican para las proteínas CTGF, COL3A1, así como MMP2 y MMP9. Mientras, que para la expresión relativa de los transcritos que codifican para  $\alpha$ SMA y COL1A1 se observó una disminución significativa en comparación con las muestras de explantes no tratadas con el coctel de inducción. Adicionalmente se apreciaron cambios en la arquitectura tisular asociados a la disgregación celular, perdiéndose la estructura característica del tejido endometrial pasadas 24 horas de cultivo. Este cambio fue más marcado en los explantes tratados con el cóctel de inducción (Fig. 16 g-i).



**Figura 16 Inducción del fenotipo fibrótico en explantes endometriales como modelo de fibrosis *in vitro*.** (a–f) Análisis de la expresión génica de los marcadores relacionados con la fibrosis ACTA2 ( $\alpha$ SMA), CCN2 (CTGF), COL1A1 (COL I), COL3A1 (COL III), MMP2 y MMP9 mediante qPCR en tiempo real. (g–i) Cambios morfológicos observados en la arquitectura tisular de los explantes cultivados con el cóctel de inducción, incluyendo contractilidad y agregación celular, 24 horas después del tratamiento. Las imágenes con aumentos de 20x y 40x revelan la formación de agregados celulares indicativos de la diferenciación de miofibroblastos. Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (\*\*p < 0,001; \*\*\*\*p < 0,0001). Las barras de error representan la desviación estándar.

Debido al notable deterioro de los explantes inducidos a fibrosis, se decidió realizar el resto de los ensayos que involucraban explantes, empleado muestras de yeguas diagnosticadas con endometriosis en grado IIA y IIB.

#### **IV.2.2 Caracterización del efecto antifibrótico de las secreciones de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> empleando explantes con grado IIA y IIB de endometriosis mediante la expresión relativa de diferentes genes relacionados con la fibrosis endometrial.**

La expresión génica relativa de marcadores asociados al fenotipo fibrótico fue evaluada en explantes endometriales de grado IIA y IIB tras 48 horas de cultivo en tres grupos experimentales: co-cultivo con ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>, co-cultivo con ET-eMSCs sin precondicionamiento (ET-eMSCs), y explantes cultivados en medio sin suero (Control explante). Para ello se evaluaron los transcriptos de los genes ACTA2( $\alpha$ SMA), CCN2(CTGF), COL1A1, COL3A1, MMP9 y MMP2.

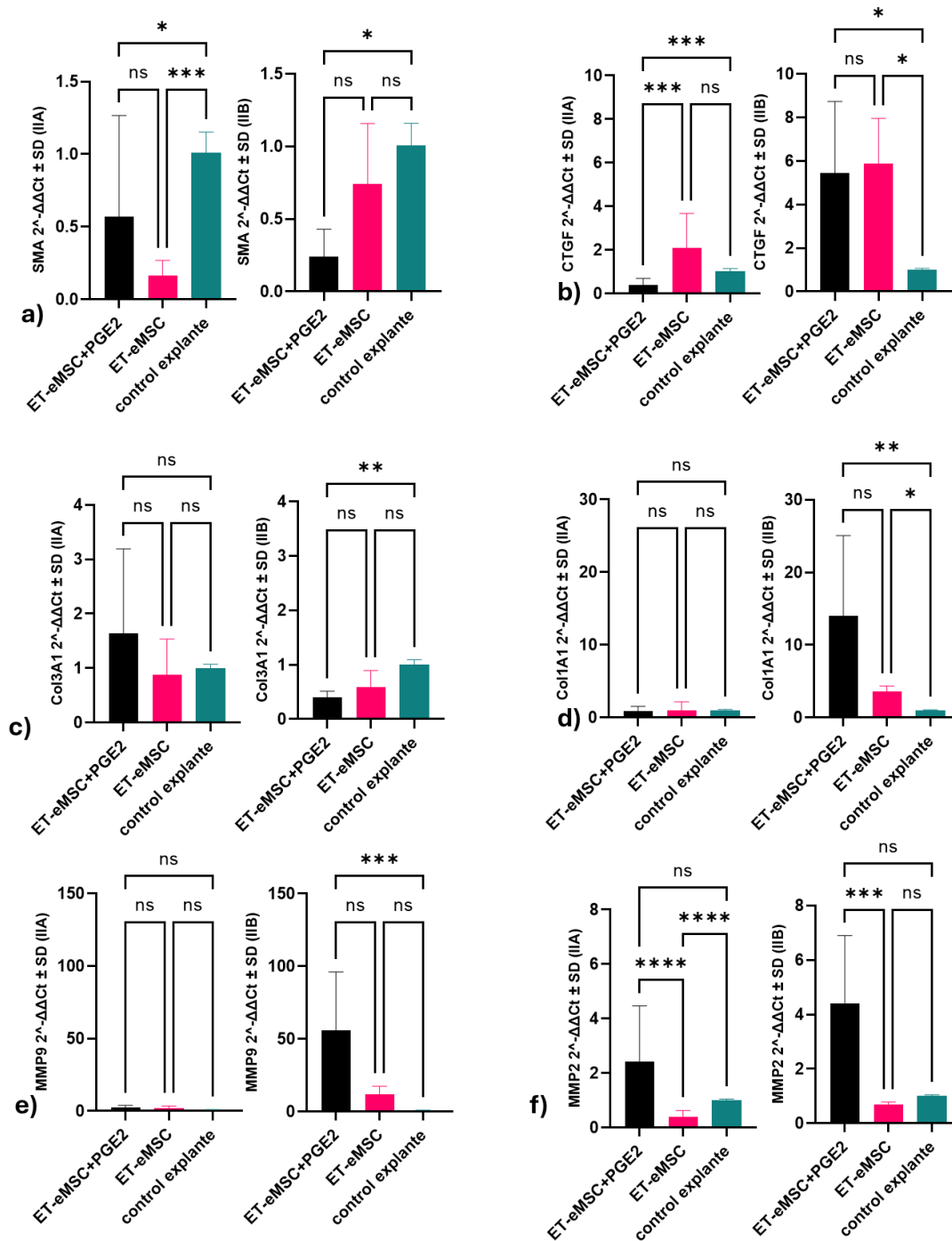
Como se muestra en la Figura 17a, los niveles relativos de expresión de ARNm para  $\alpha$ SMA se redujeron significativamente en los explantes tratados con secreciones de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> en comparación con los controles de explantes no tratados (control explante) tanto en los de grado IIA como IIB. No se observó diferencias significativas en entre los grupos ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs tanto en grado IIA como IIB.

En los explantes grado IIA (Fig.17b) se observó una disminución en la expresión de CTGF en el grupo co-cultivado con ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> respecto al control de explante y al grupo ET-eMSCs. Sin embargo, en los explantes IIB se observa un aumento significativo en los grupos de co-cultivo con respecto al grupo control.

Para el caso de la expresión de Col3A1 y Col1A1 en los explantes de grado IIA no hay diferencias significativas entre ninguno de los grupos experimentales (Fig.17c-d, izquierda). Sin embargo, en los explantes de grado IIB, se observó para Col3A1 una disminución significativa en el grupo ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> con respecto al grupo control. Mientras que para Col1A1 se obtuvo un aumento significativo de este grupo experimental con respecto a su control de explante (Fig.17c-d, derecha).

La expresión de MMP9 en los explantes grado IIA no mostró diferencias entre los diferentes grupos experimentales (Fig. 17e izquierda). En los explantes de grado IIB (Fig 17e derecha), los niveles de transcripción de MMP9 aumentaron significativamente en el grupo tratado con el co-cultivo de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> en comparación con su respectivo grupo control.

Por otro lado, MMP2 mostró una ligera tendencia al aumento en el grupo ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> para ambos tipos de explantes, sin diferencias marcadas entre ellas. La expresión de MMP2 se redujo significativamente en el grupo ET-eMSCs en comparación con el control y con el grupo ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> independiente del grado de endometriosis (Fig 17f).

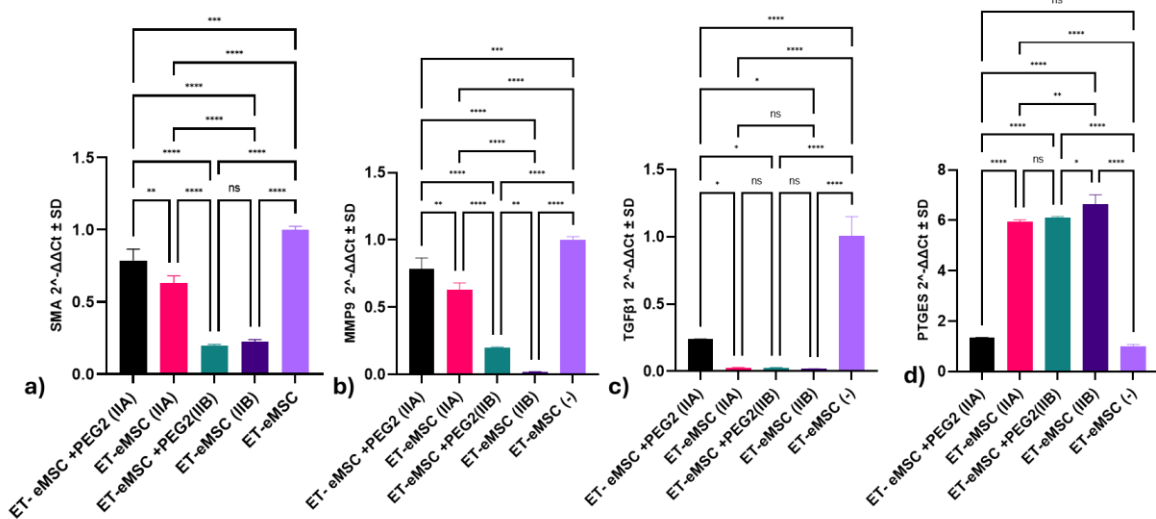


**Figura 17 Análisis de la expresión relativa de genes relacionados con el fenotipo fibrótico en explantes de endometrio en grado IIA y IIB (Kenney y Doig, 1986) co- cultivadas con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, mediante qPCR en tiempo real.** Gráficos de la izquierda explantes con grado IIA y gráficos de la derecha explantes con grado IIB. Las barras negras (ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>): explantes co- cultivados con ET-eMSCs - PGE<sub>2</sub>; las barras rosas (ET-eMSCs): indican explantes co- cultivados con ET-eMSCs; y las barras verdes (control de explante) representan los explantes cultivados en medio mínimo. El eje Y muestra cambios en la expresión relativa de los transcritos empleando GAPDH como gen normalizador. Las diferencias estadísticamente significativas están marcadas con asteriscos (\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001), las barras de error representan las desviaciones estándar.

### IV.2.3 Evaluación de marcadores asociados al fenotipo fibrótico en ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> co-cultivadas con explantes con grado IIA y IIB de endometriosis.

A la par de la caracterización de la expresión relativa de genes asociados al fenotipo fibrótico en explantes tratados con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, se evaluó en las ET-eMSCs la expresión de marcadores seleccionados, relacionados con la diferenciación a miofibroblastos como son ACTA2( $\alpha$ SMA), MMP9 y TGF  $\beta$ 1, se incluyó PTEGS como gen relacionado con la vía de síntesis de PGE<sub>2</sub>. Los resultados para cada gen se describen a continuación:

Como se aprecia en la figura 18a, se observa una disminución significativa en la expresión relativa de  $\alpha$ SMA en todos los grupos de ET-eMSCs co-cultivadas con los explantes con respecto al grupo no expuesto al explante (grupo control de células). Además, se observa una mayor disminución de la expresión relativa en los ET-eMSCs expuestas a los explantes en grado IIB con respecto a las ET-eMSCs co-cultivas con los explantes en grado IIA.



**Figura 18** Análisis de la expresión relativa de genes relacionados con el fenotipo fibrótico en ET-eMSCs co-cultivadas con explantes de endometrio en grado IIA y IIB, mediante qPCR en tiempo real. Las barras negras, ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> co-cultivadas con los explantes en grado IIA. Las barras rosas, ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> co-cultivadas con los explantes en grado IIA. Las barras verdes, representan ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> co-cultivadas con los explantes en grado IIB. Las barras moradas, indican ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> co-cultivadas con los explantes en grado IIB. Las barras magentas representan ET-eMSCs cultivadas en medio mínimo. El eje Y muestra cambios en la expresión relativa normalizado contra GAPDH como gen normalizador. Las diferencias estadísticamente significativas están marcadas con asteriscos (\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; \*\*\*\*p < 0,0001), las barras de error representan las desviaciones estándar.

Una expresión relativa similar se detectó para el gen MMP9 (Fig. 18b). Se observó una disminución significativa en todos los grupos de las ET-eMSCs co-cultivadas con los explantes con respecto al grupo control. En el caso de las ET-eMSCs expuestas a los explantes en grado IIB la disminución fue más marcada con respecto al resto de los grupos experimentales.

En el análisis de la expresión relativa para los transcritos de TGF  $\beta$ 1 (Fig 18c) se observó una regulación significativa a la baja en los grupos co-cultivados con los explantes, siendo más marcado en los grupos co-cultivados con los explantes provenientes de hembras con endometriosis grado IIB.

Para los transcritos de PTEGS se observó un aumento significativo ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$ ) en los grupos de ET-eMSCs (IIA), ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> (IIB) y ET-eMSCs (IIB) con respecto al grupo control. Mientras que el grupo ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> (IIA) no presenta diferencias significativas con respecto al grupo control.

### **IV.3 Objetivo específico 3: Determinar mediadores proteicos solubles con potencial antifibrótico presentes en el secretoma de las células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial preacondicionadas con PGE<sub>2</sub>.**

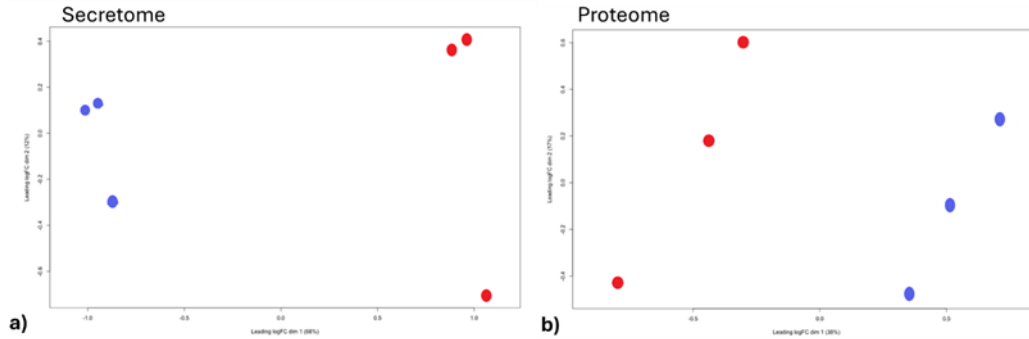
#### **IV.3.1. Experimento 1: Análisis de la abundancia diferencial de proteínas durante el co-cultivo de miofibroblastos con ET-eMSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub> mediante detección de proteínas canónicas en ensayo de proteómica “shotgun”.**

Para investigar la respuesta antifibrótica inducida en los miofibroblastos por la interacción con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub>, se realizó un análisis proteómico mediante espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (LC-MS/MS). Los perfiles proteómicos fueron evaluados a partir de muestras del secretoma de ET-eMSCs y miofibroblastos recolectados en distintos tiempos experimentales.

Para el grupo ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>, las muestras del secretoma se obtuvieron en dos puntos temporales: al inicio del experimento (secretoma 0 horas) y tras 48 horas de co-cultivo con miofibroblastos (secretoma 48 horas) (Fig 5). En el caso de los miofibroblastos, las muestras se recolectaron antes del co-cultivo (proteoma 0 horas) y después de 48 horas de co-cultivo con ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> (proteoma 48 horas). Este diseño experimental permitió analizar y comparar los cambios proteómicos en ambas poblaciones celulares durante la interacción, utilizando un sistema transwell.

La extracción de proteínas se realizó a partir del secretoma de las muestras de ET-eMSCs y de miofibroblastos, y los datos obtenidos por espectrometría de masas fueron analizados mediante la plataforma computacional FragPipe, utilizando el motor de búsqueda MSFragger y el proteoma de referencia de Equus caballus (ID UniProt: UP000002281) para la identificación de proteínas.

El análisis de componentes principales (ACP) reveló una clara separación entre las muestras de 0 y 48 horas tanto en el secretoma de ET-eMSCs (Fig. 19a) como en el de miofibroblastos (Fig 19b), lo que pone de manifiesto diferencias biológicas marcadas entre ambos tiempos.

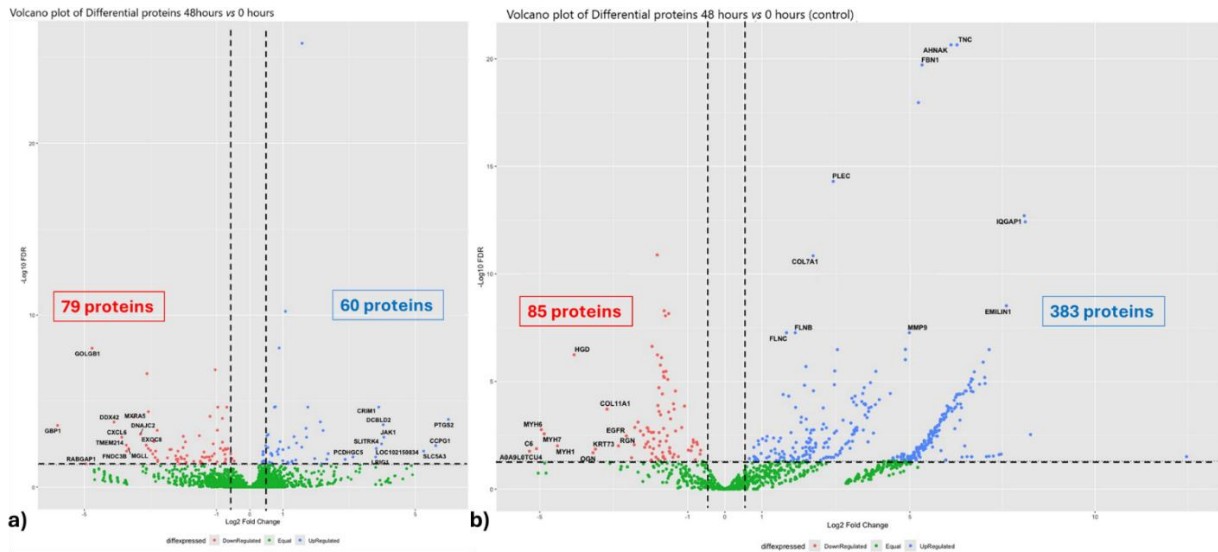


**Fig 19 Análisis de Componentes Principales (ACP) de los perfiles proteómicos.**(a) El ACP del secretoma de las muestras de ET-eMSCs muestra una clara separación entre las condiciones de 0 horas (azul) y 48 horas (rojo), lo que evidencia diferencias biológicas marcadas tras el preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub>.(b) El ACP del proteoma de las muestras de miofibroblastos también demuestra una separación entre las condiciones de 0 horas (azul) y 48 horas (rojo), indicando cambios proteómicos inducidos por el co-cultivo

Se identificaron un total de 3.861 proteínas cuantificables en las muestras de miofibroblastos y 1.410 proteínas en el secretoma de las muestras de ET-eMSCs. En los miofibroblastos, 139 proteínas mostraron una abundancia diferencial significativa al comparar el proteoma a 0 horas con el de 48 horas de co-cultivo con ET-eMSCs. De estas, 79 proteínas presentaron una disminución en su abundancia ( $\logFC < -0,5$ ;  $FDR < 0,05$ ), mientras que 60 proteínas mostraron un aumento ( $\logFC \geq 0,5$ ;  $FDR < 0,05$ ), como se visualiza en el diagrama de volcán de la Figura 20a.

En el secretoma de las ET-eMSCs, de las 1.410 proteínas cuantificables, 468 exhibieron una abundancia diferencial significativa tras 48 horas de co-cultivo en comparación con el tiempo cero. De ellas, 85 proteínas mostraron baja abundancia ( $\logFC \leq -0,5$ ;  $FDR < 0,05$ ) y 383 presentaron un aumento de abundancia ( $\logFC \geq 0,5$ ;  $FDR < 0,05$ ), como se representa en la Figura 20b.

Este análisis pone de relieve los cambios en el proteoma tanto de los miofibroblastos como del secretoma de ET-eMSCs bajo condiciones de co-cultivo. Para el conteo total de proteínas, se consideraron posibles proteoformas cuando fue posible, ya que algunas de ellas podrían diferir en su actividad biológica. Las Tablas S1 y S2 (Archivos Suplementarios) contienen los listados de las proteínas con abundancia diferencial.



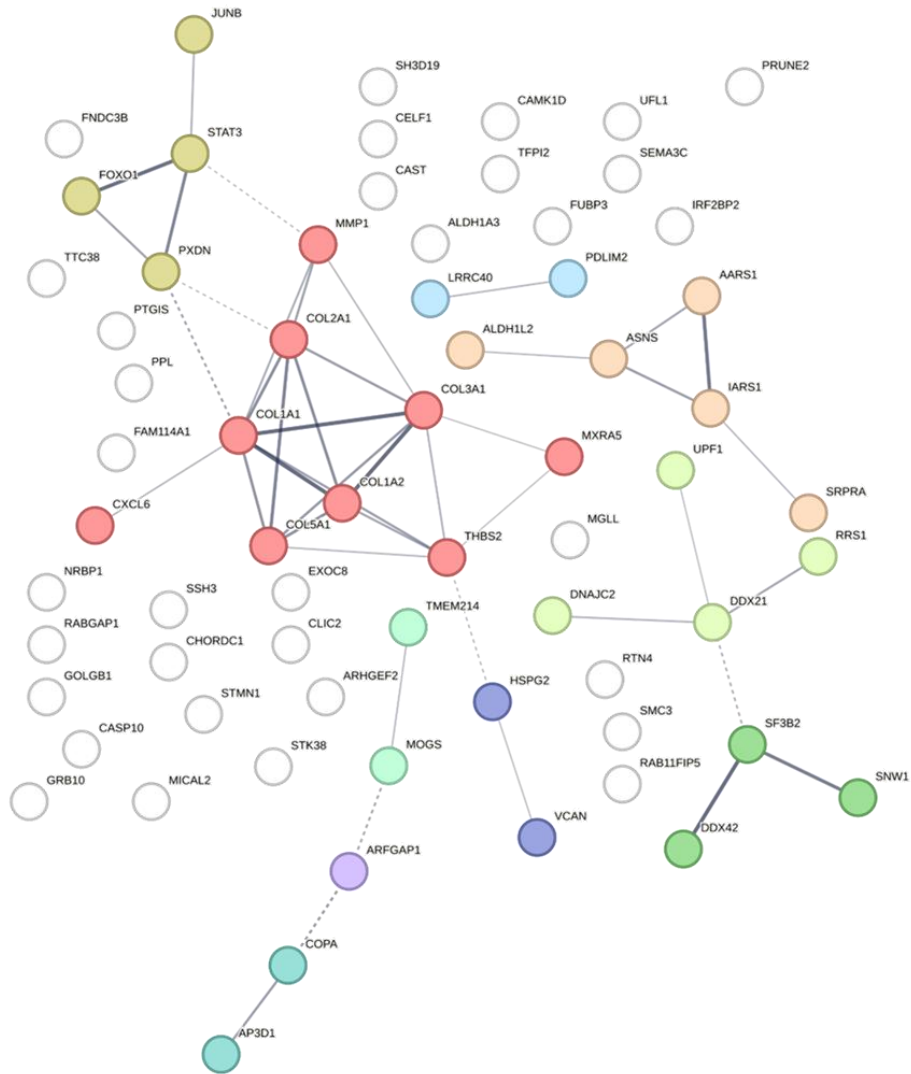
**Figura 20** Gráfico de volcán que muestran la abundancia diferencial de proteínas en miofibroblastos y en el secretoma de muestras de ET-eMSCs después de 48 horas de co-cultivo, en comparación con el tiempo 0. (a) Gráficos de volcán que representa los cambios en la abundancia de proteínas en miofibroblastos. Las proteínas clave de interés se encuentran etiquetadas. (b) Gráfico de volcán correspondiente al secretoma de las muestras de ET-eMSCs. En ambos gráficos, el color rojo indica proteínas de baja abundancia, mientras que el color verde representa proteínas de alta abundancia. Las proteínas destacadas con mayores cambios de pliegue (fold change) se encuentran resaltadas. Las líneas discontinuas señalan los umbrales de significancia ( $FDR < 0,05$  y  $\log \text{Fold Change} \geq 0,5$  o  $\leq -0,5$ ).

Adicionalmente, se realizó la reconstrucción de redes funcionales y físicas de genes utilizando la herramienta STRING, con el fin de visualizar las interacciones entre las proteínas de baja y alta abundancia en los miofibroblastos y en el secretoma de ET-eMSCs bajo condiciones de co-cultivo (Fig. 21). Las redes construidas para las proteínas de baja y alta abundancia en los miofibroblastos mostraron un enriquecimiento significativo en interacciones proteína-proteína en comparación con conjuntos aleatorios de proteínas ( $p = 1,12 \times 10^{-11}$  y  $p = 1,33 \times 10^{-6}$ , respectivamente).

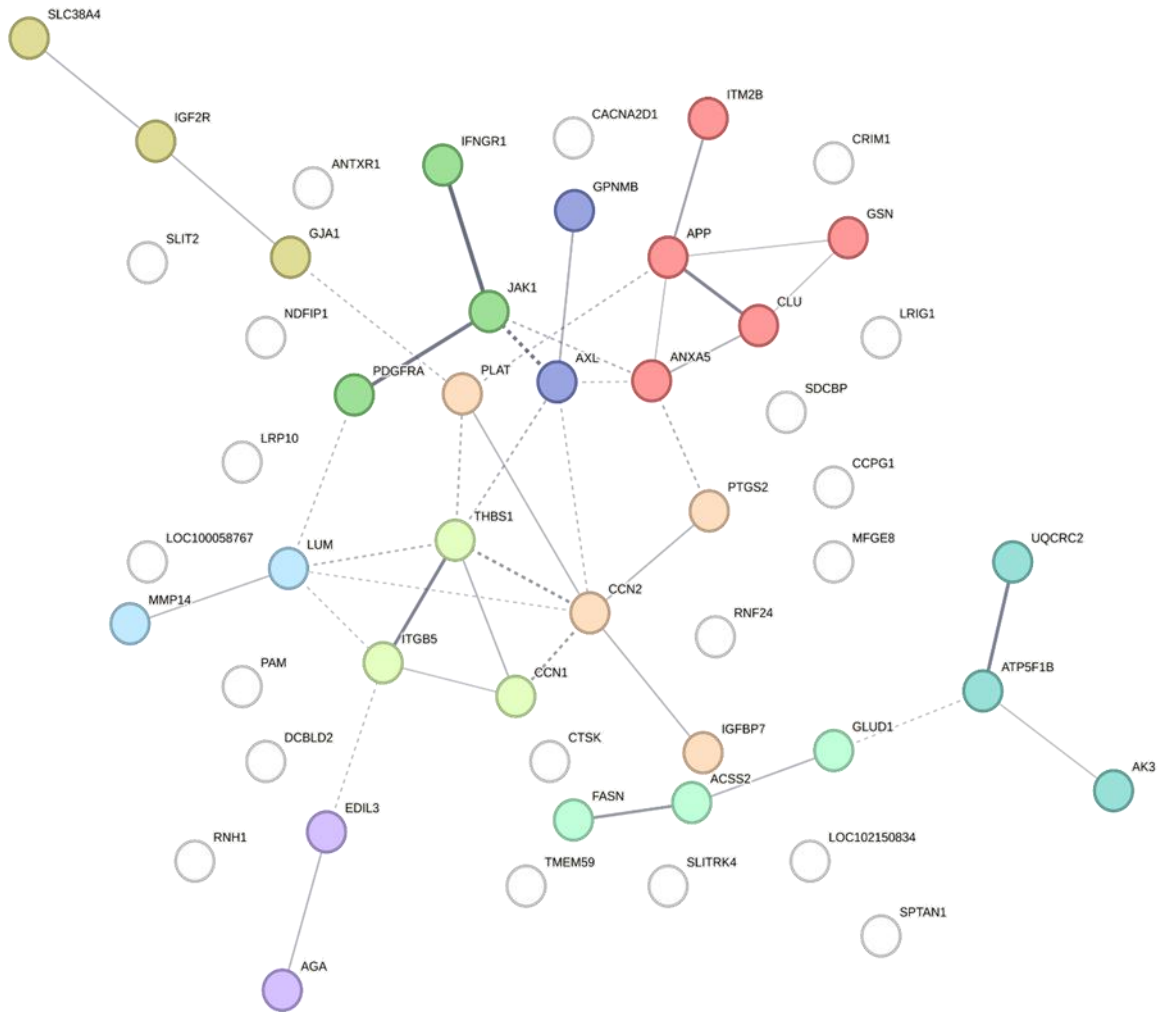
En el caso del secretoma de ET-eMSCs, el enriquecimiento de proteínas tanto de baja como de alta abundancia fue altamente significativo ( $p < 10^{-16}$ ).

Se analizaron las proteínas con abundancia diferencial, revelando que, entre las proteínas de baja abundancia en los miofibroblastos, se identificaron 10 conglomerados significativos mediante análisis de redes de interacción proteína-proteína (PPI), utilizando el algoritmo de agrupamiento MCL. Del mismo modo, se identificaron 10 conglomerados significativos entre las proteínas de alta abundancia (Tabla S3, Archivos Suplementarios).

Paralelamente, el análisis del secretoma de ET-eMSCs reveló 12 conglomerados entre las proteínas de baja abundancia y 78 conglomerados entre las de alta abundancia (Tabla S4, Archivos Suplementarios).



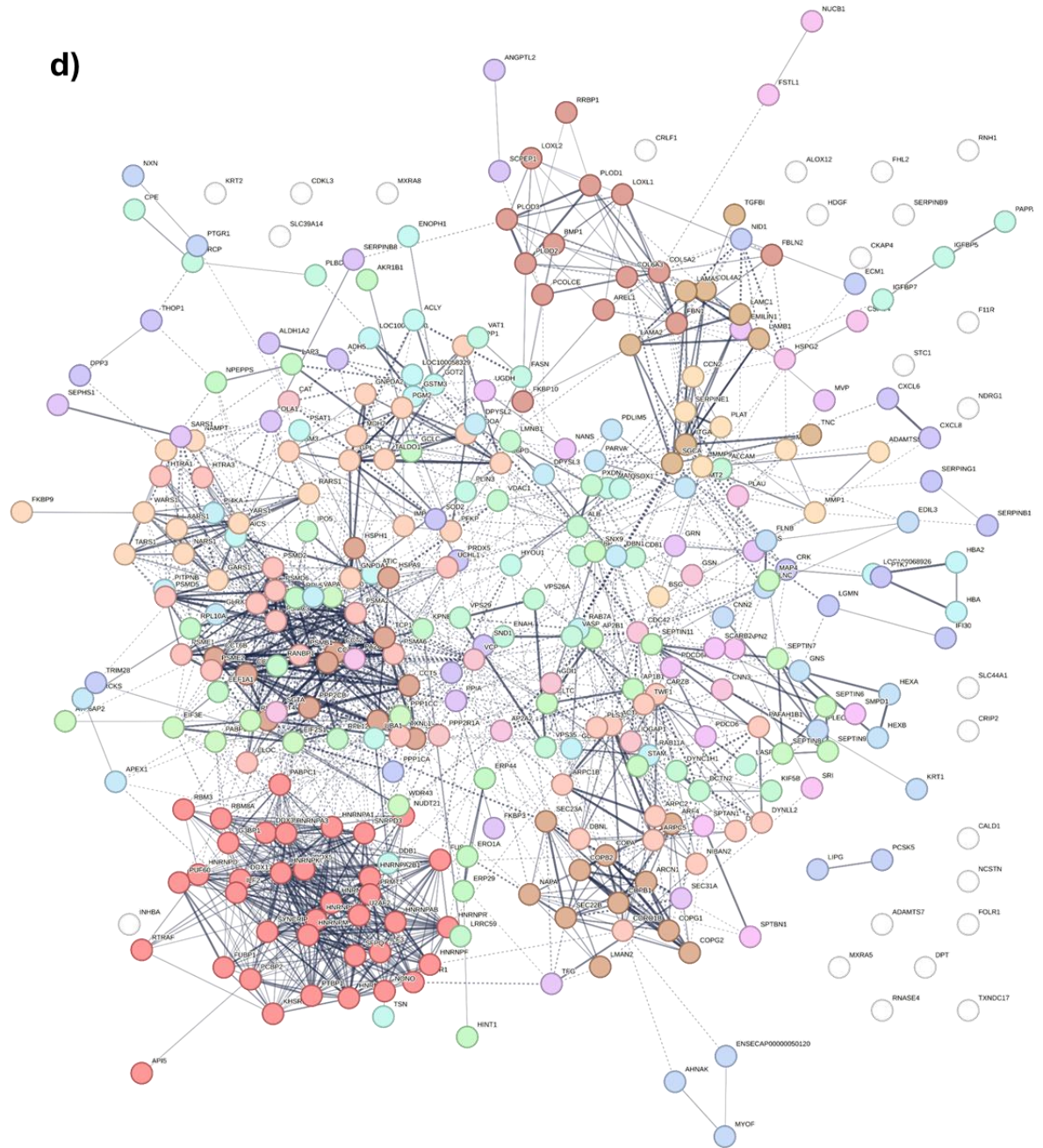
a) Proteoma (miofibroblastos) proteínas de baja abundancia.



b) Proteoma (miofibroblastos) proteínas de alta abundancia.



d)



d) Secretoma proteínas de alta abundancia

**Figura 21 Red reguladora de interacciones proteína-proteína.** Las proteínas con abundancia diferencial (DAPs) en miofibroblastos y en el secretoma de ET-eMSCs se utilizaron para construir redes de interacción proteína-proteína (PPI) mediante el software STRING. Las fuentes activas de interacción incluyeron minería de texto, datos experimentales, bases de datos, coexpresión, vecindad genómica, fusiones génicas y co-ocurrencia, con un puntaje mínimo de confianza en la interacción de 0,4 (confianza media). Los paneles (a) y (c) representan las proteínas de baja abundancia, mientras que los paneles (b) y (d) corresponden a las proteínas de alta abundancia en el proteoma y en el secretoma, respectivamente. Los conglomerados están identificados por colores; los círculos del mismo color pertenecen al mismo conglomerado (Tablas S3 y S4).

#### **IV.3.1.2. Experimento 1: Análisis de enriquecimiento de ontología génica (GO) y rutas Reactome de las proteínas con abundancia diferencial en el secretoma de ET-eMSCs.**

Con el objetivo de comprender mejor las funciones y vías biológicas asociadas a las proteínas con abundancia diferencial (DAPs), se realizaron análisis de enriquecimiento de términos de ontología génica (GO), vías KEGG y de rutas Reactome (Fig 22 y Tabla S5, Archivos Suplementarios).

El análisis reveló que las proteínas de baja abundancia se asociaron con 48 términos enriquecidos relacionados con procesos biológicos (BP). Los 10 términos principales estuvieron relacionados con la regulación negativa de la actividad endopeptidasa, proteólisis, metabolismo de proteínas, actividad catalítica, coagulación sanguínea y organización de fibras supramoleculares (Fig. 22a). En contraste, las proteínas de alta abundancia presentaron un enriquecimiento significativo en 127 términos relacionados con BP. Los 10 términos GO más significativos incluyeron: organización de fibras supramoleculares, plegamiento de proteínas, organización del citoesqueleto de actina, organización de la matriz extracelular, transporte mediado por vesículas desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi, desintoxicación celular y regulación del empalme (splicing) de ARN (Fig. 22b).

En cuanto a la función molecular (MF), las proteínas de baja abundancia se asociaron con 13 términos de enriquecimiento, entre los que se encuentran: componentes estructurales de la epidermis cutánea, actividad inhibidora de endopeptidasas, actividad reguladora de peptidasas, actividad inhibidora de endopeptidasas de tipo serina, unión a glicosaminoglicanos, actividad reguladora de enzimas, actividad de moléculas estructurales, unión a lípidos, actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico y unión a iones metálicos (Fig. 22c). En contraste, las proteínas de baja abundancia se asociaron con 13 términos de enriquecimiento, entre los que se encuentran: componentes estructurales de la epidermis cutánea, actividad inhibidora de endopeptidasas, actividad reguladora de peptidasas, actividad inhibidora de endopeptidasas de tipo serina, unión a glicosaminoglicanos, actividad reguladora de enzimas, actividad de moléculas estructurales, unión a lípidos, actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico y unión a iones metálicos (Fig 22d).

En cuanto a los componentes celulares (CC), las proteínas de baja abundancia se asociaron con componentes celulares como el espacio extracelular, filamentos intermedios, filamentos de queratina, fibras supramoleculares, miofibrillas, fibras citoesqueléticas poliméricas, envolturas cornificadas, sarcómeros y el complejo de ataque a membranas (Fig. 22e). Por el contrario, las proteínas de alta abundancia mostraron enriquecimiento en 76 términos, que incluyen localizaciones como el complejo T que contiene chaperoninas, membranas de vesículas revestidas, cubiertas de vesículas, matriz extracelular con colágeno, membrana basal, complejo de endopeptidasas, citoesqueleto de actina y complejo accesorio del proteasoma (Fig 22f).

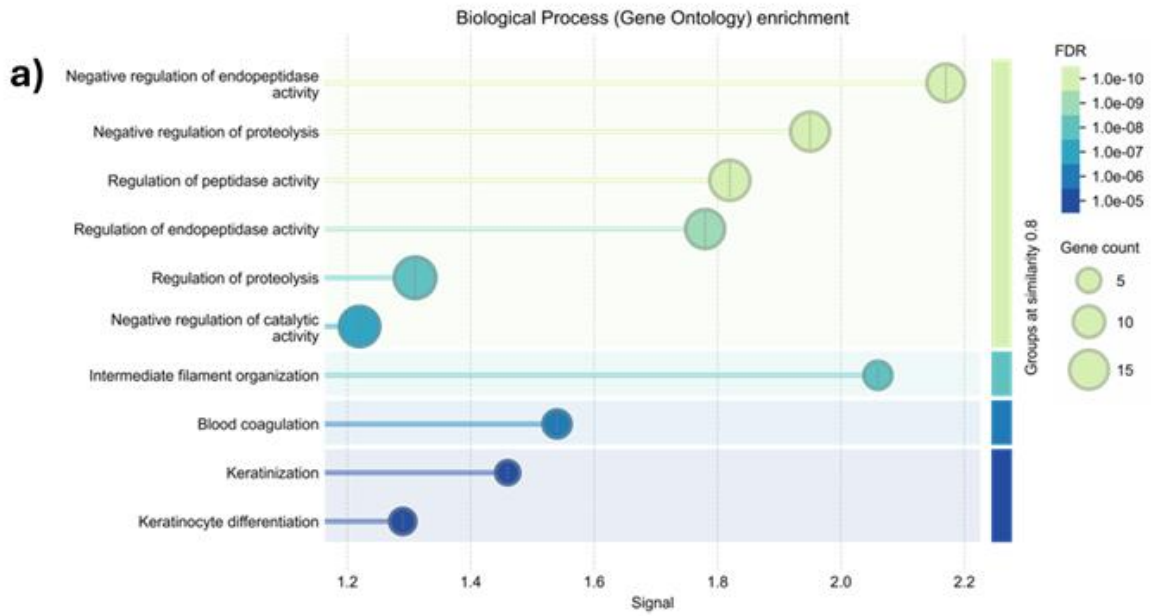
En cuanto al secretoma, las proteínas reguladas negativamente en las vías KEGG a las 48 horas estuvieron enriquecidas en procesos inmunológicos y de coagulación, destacándose la vía del complemento y las cascadas de coagulación, junto con rutas asociadas a infecciones como *Staphylococcus aureus* y enfermedades autoinmunes como el lupus sistémico eritematoso. En contraste, las proteínas secretadas que aumentaron su abundancia en el medio tras 48 horas mostraron un enriquecimiento funcional amplio y diverso. Se identificaron rutas significativamente representadas como adhesión focal, procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico, metabolismo de azúcares y proteínas, y ensamblaje del citoesqueleto. También se evidenció una participación importante en rutas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, inmunológicas y de señalización intracelular. Entre las proteínas destacadas figuran integritinas, colágenos, proteínas del proteasoma, y elementos de la maquinaria de transporte vesicular.

El análisis de enriquecimiento de rutas Reactome reveló que las proteínas de alta abundancia participaron en 194 términos enriquecidos, que incluyeron rutas como el plegamiento de proteínas mediado por TriC/CCT, organización de la matriz extracelular, degranulación de neutrófilos, desestabilización de ARNm mediada por AUF1 (hnRNP D0), aminoacilación de ARNt en el citosol, transporte anterógrado del retículo endoplasmático al aparato de Golgi, regulación de la estabilidad del ARNm por elementos ricos en AU, respuestas inmunes innatas y respuestas al estrés celular (Fig 22k y Tabla S5, Archivos Suplementarios).

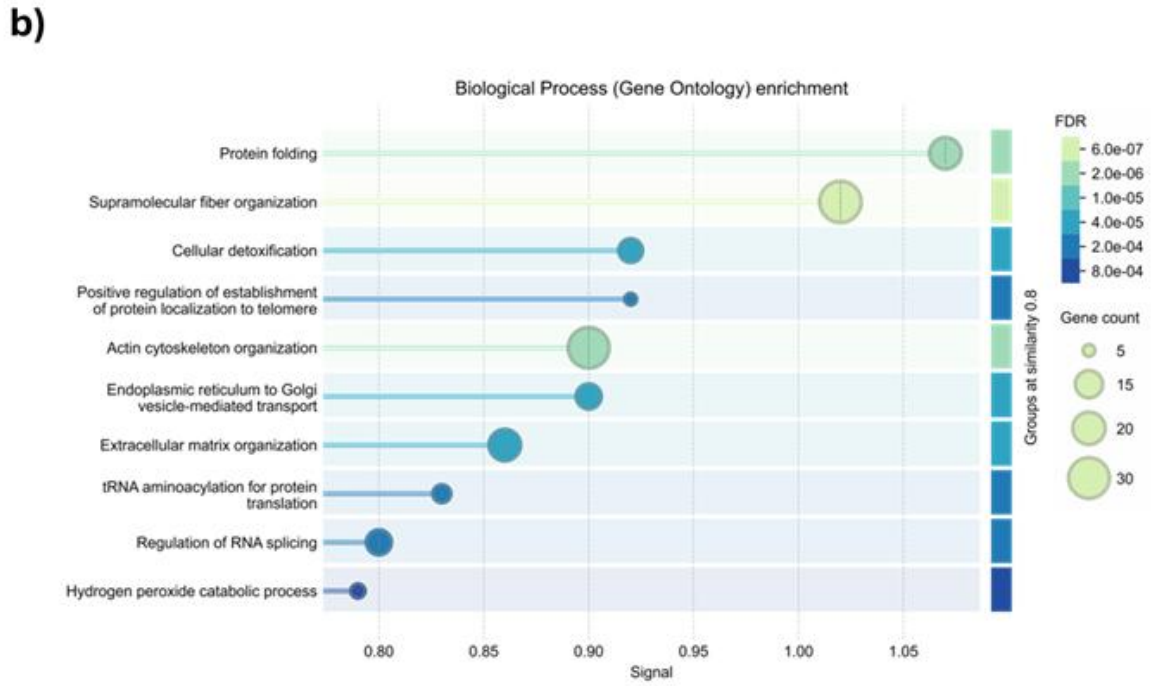
En contraste, las proteínas de baja abundancia se asociaron con 30 términos enriquecidos, entre los que se incluyen rutas como el transporte y captación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) por IGFbps, formación de la envoltura cornificada, fosforilación postraducciona de proteínas, degranulación plaquetaria, queratinización, formación de coágulos de fibrina, activación y agregación plaquetaria, hemostasia y regulación de la cascada del complemento (Fig 22e y Tabla S5, Archivos Suplementarios).

Todos los gráficos muestran los 10 procesos o rutas más significativos de cada análisis, seleccionados en función de los valores de FDR más bajos y del mayor número de proteínas asociadas (recuento génico). El tamaño de los círculos representa la cantidad de proteínas vinculadas a cada término, mientras que el gradiente de color indica el nivel de significancia estadística (FDR). Estos términos enriquecidos destacan procesos biológicos y rutas funcionales estrechamente relacionadas con las interacciones celulares durante el co-cultivo, lo que permite una interpretación focalizada de los resultados más relevantes.

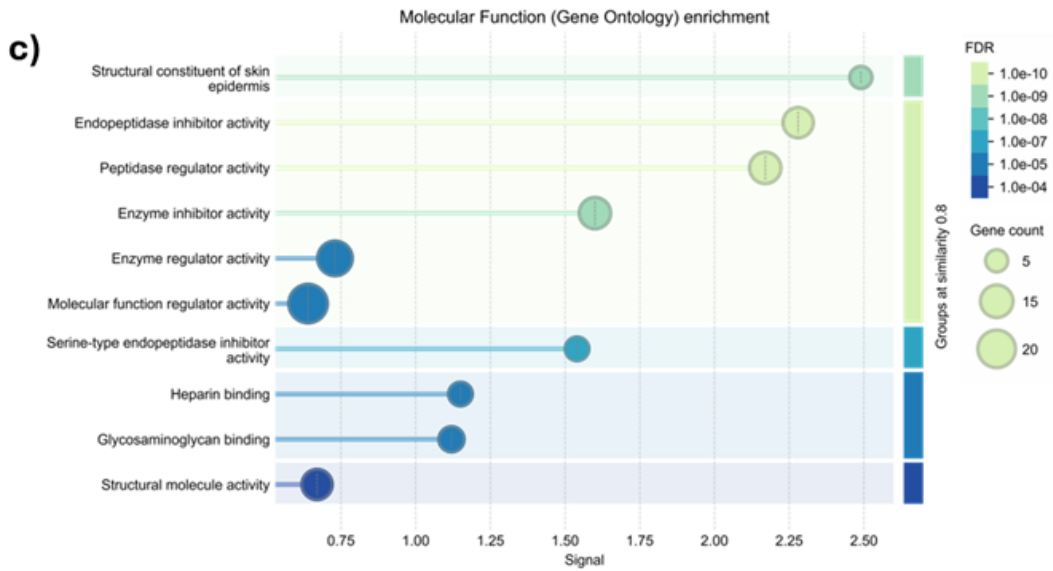
Secretome low-abundance proteins.



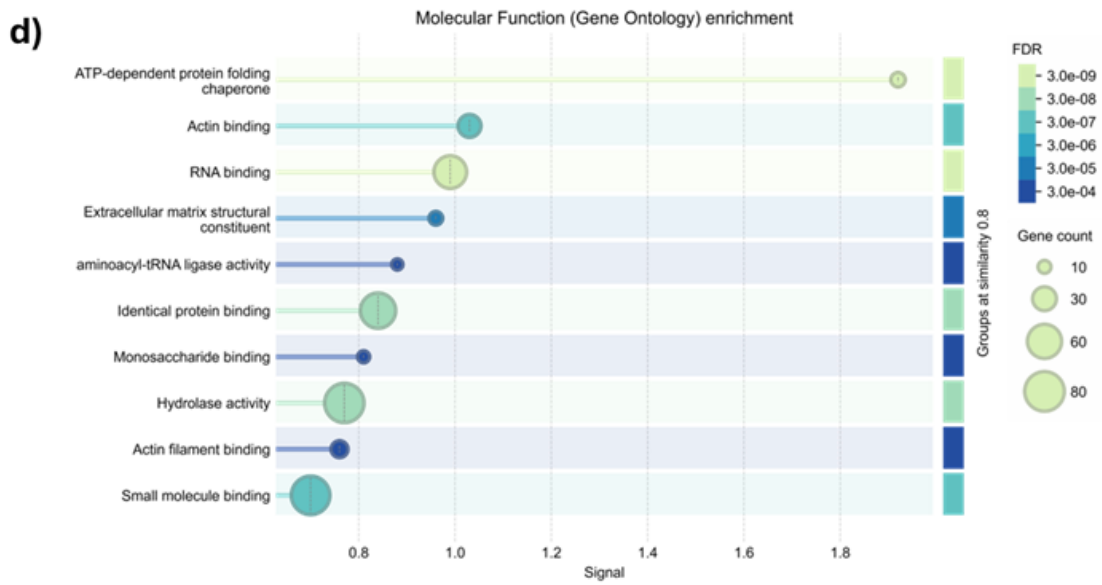
Secretome high-abundance proteins.



Secretome low-abundance proteins.

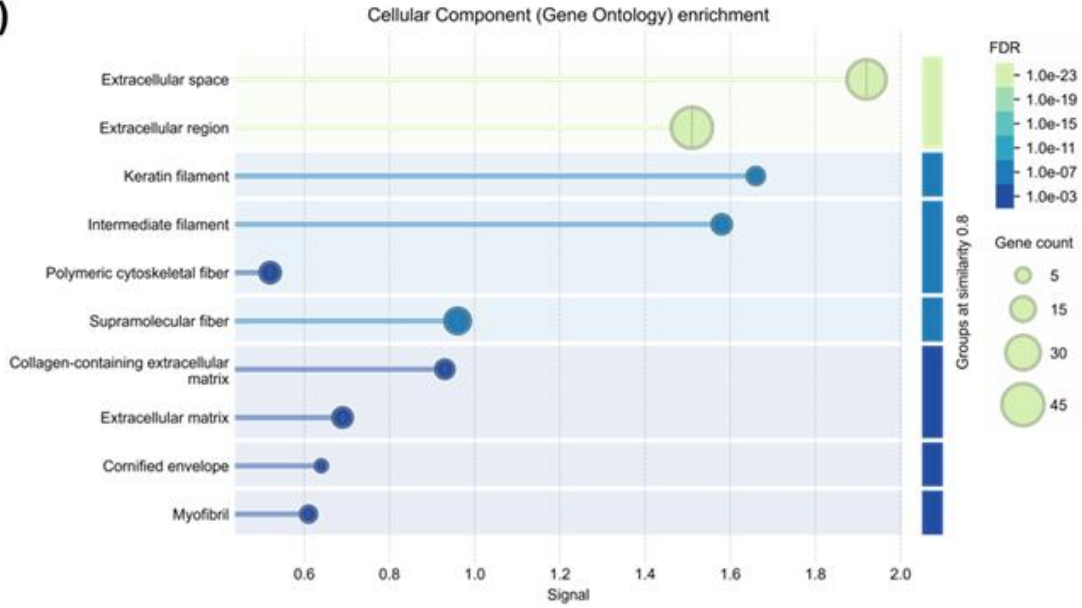


Secretome high-abundance proteins.



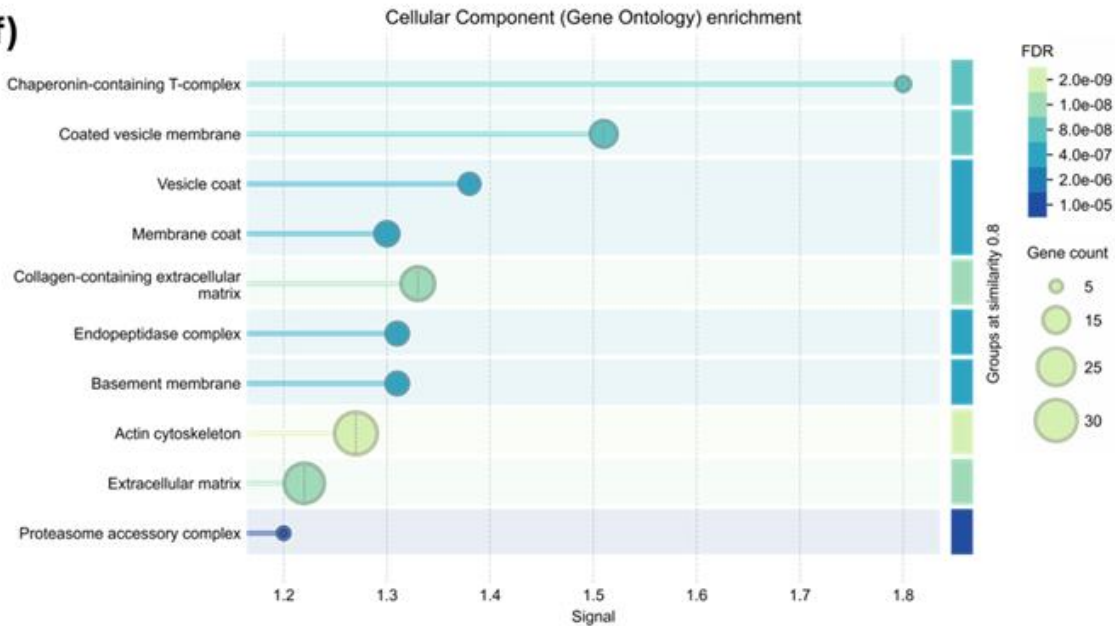
Secretome low-abundance proteins.

e)



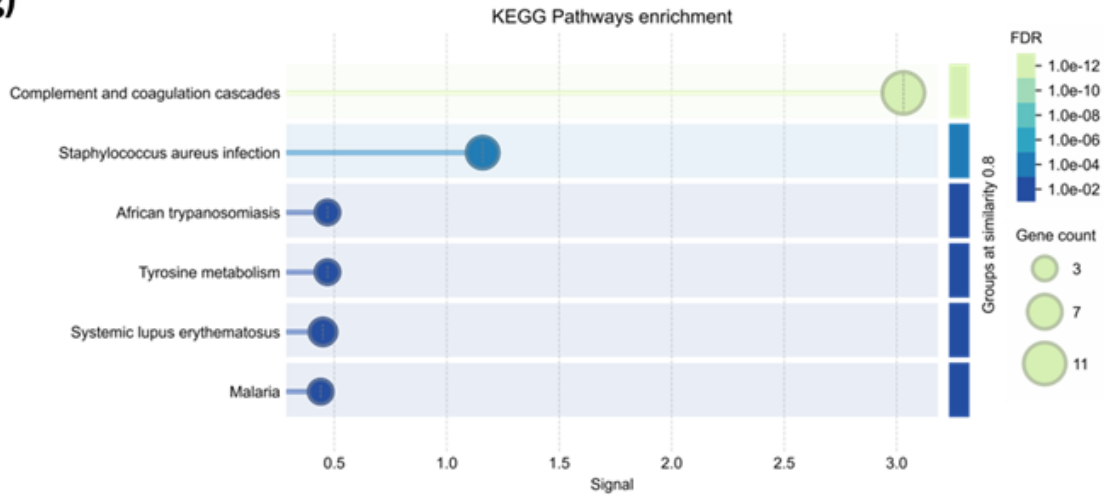
Secretome high-abundance proteins.

f)



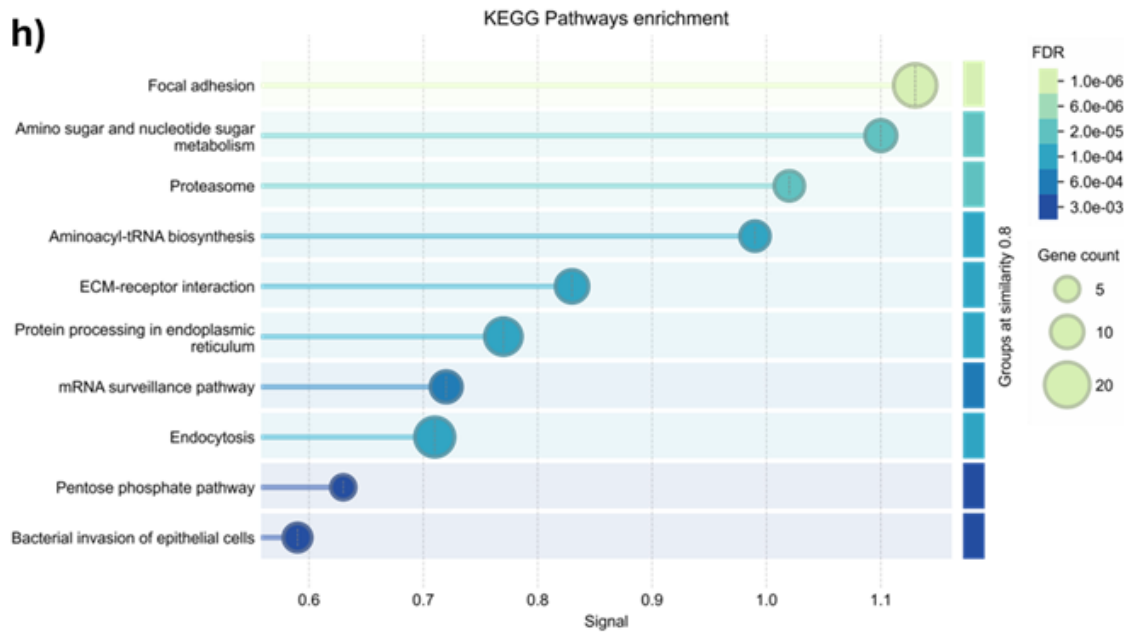
Secretome low-abundance proteins.

g)

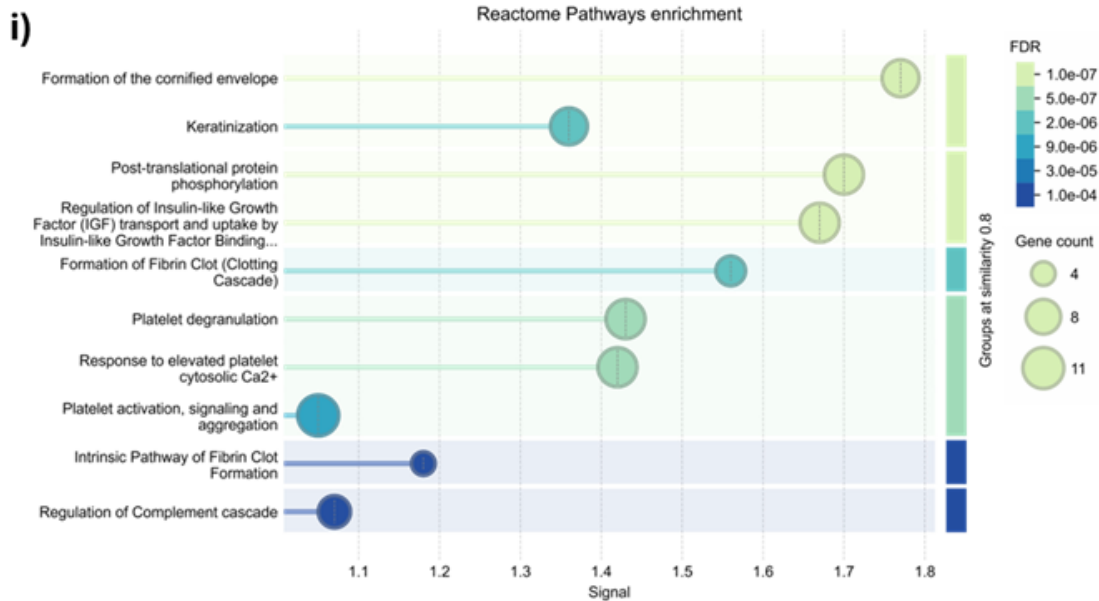


Secretome high-abundance proteins.

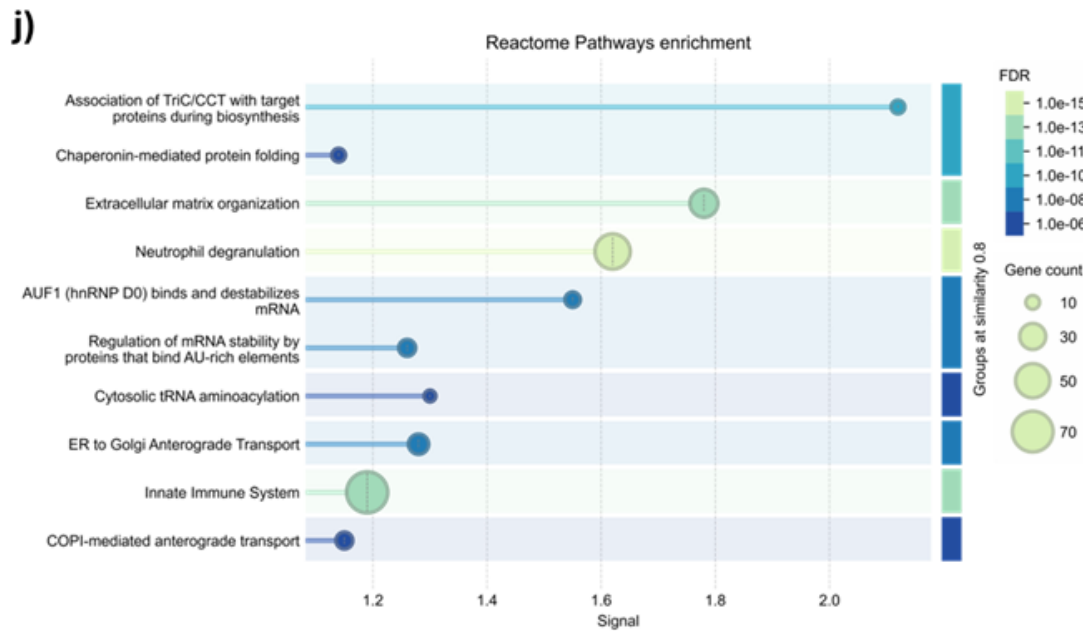
h)



### Secretome low-abundance proteins.



### Secretome high-abundance proteins.



**Figura 22 Análisis de ontología génica de 487 proteínas con abundancia diferencial (DAPs) entre los sobrenadantes de ET-eMSCs precondicionadas durante 24 horas con PGE<sub>2</sub> y los sobrenadantes del co-cultivo de ET-eMSCs con miofibroblastos.** Se presentan las diez categorías principales de procesos biológicos, componentes celulares y funciones moleculares. Los gráficos corresponden al análisis de familias proteicas con alta abundancia y baja abundancia. El tamaño de cada burbuja indica la cantidad de genes enriquecidos en cada categoría, y el gradiente de color representa los valores de la tasa de descubrimiento falso (FDR). El análisis se realizó utilizando la herramienta STRING v12.0, con un umbral de FDR de 0,05 y una señal mínima de 0,01.

#### **IV.3.1.3. Experimento 1: Análisis de enriquecimiento de ontología génica (GO) y rutas Reactome de proteínas con abundancia diferencial en miofibroblastos**

El análisis GO, que comparó los miofibroblastos co-cultivados durante 48 horas con aquellos en el tiempo 0, reveló términos de enriquecimiento significativos en las categorías de procesos biológicos (BP), funciones moleculares (MF) y componentes celulares (CC) (Fig. 23 y Tabla S5, Archivos Suplementarios).

Específicamente, se identificaron 11 términos significativos para BP (8 asociados a proteínas de alta abundancia y 3 a proteínas de baja abundancia), 12 términos para MF (11 relacionados con proteínas de alta abundancia y 1 con proteínas de baja abundancia) y 14 términos para CC (9 vinculados a proteínas de alta abundancia y 5 a proteínas de baja abundancia).

En la categoría de procesos biológicos (BP), las proteínas de baja abundancia se asociaron con términos relacionados con la organización de la matriz extracelular, el desarrollo del sistema circulatorio y la organización de fibrillas de colágeno. Por el contrario, los 10 términos GO más significativos asociados a proteínas de alta abundancia incluyeron: regulación de procesos multicelulares, angiogénesis, adhesión celular, migración celular, regulación positiva de la locomoción, respuesta a sustancias orgánicas, regulación de la migración celular y regulación positiva de la migración celular (Fig. 23 a) y b)).

En cuanto a la función molecular (MF), el único término identificado para las proteínas de baja abundancia fue componente estructural de la matriz extracelular. En contraste, las proteínas de alta abundancia se asociaron con los siguientes términos: unión a glicosaminoglicanos, unión a heparina, unión a proteoglicanos, unión a factores de crecimiento, unión a derivados de carbohidratos, unión a integrinas, unión a aminoácidos modificados, unión a complejos que contienen proteínas, unión a receptores de señales, unión a sindecanos y unión a fosfatidilserina (Fig 23 c) y d)).

Respecto a los componentes celulares (CC), las proteínas de baja abundancia se asociaron con los siguientes términos: trímero de colágeno fibrilar, matriz extracelular con colágeno, trímero de colágeno, matriz extracelular y membrana basal. Por su parte, las proteínas de alta abundancia estuvieron enriquecidas en regiones extracelulares, superficie celular, periferia celular, espacio extracelular, matriz extracelular, membrana plasmática, sistema endomembranoso, vesículas citoplasmáticas y lumen de la envoltura nuclear (Fig 23 e) y f)).

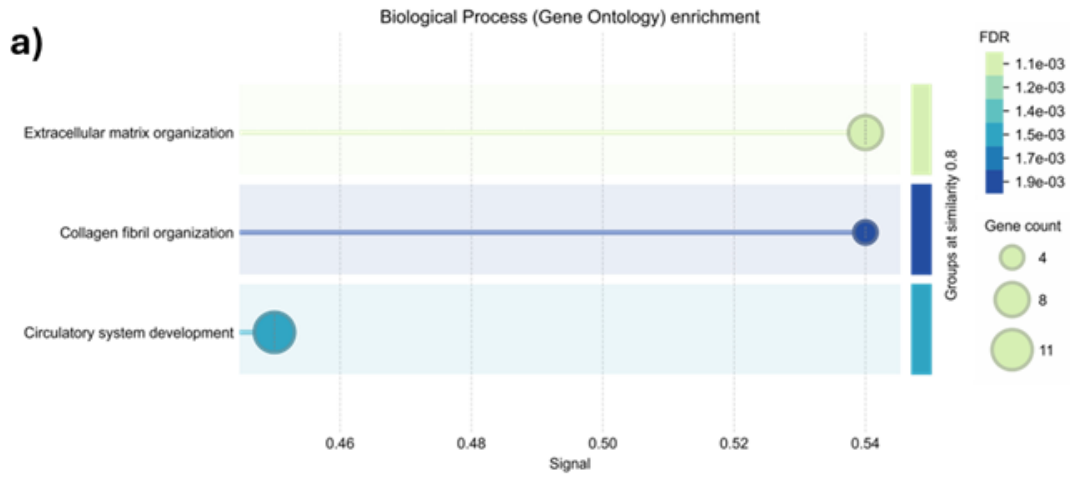
Los análisis de enriquecimiento funcional para las vías KEGG realizados sobre las proteínas diferencialmente expresadas entre las 48 horas y el tiempo basal (0 h) revelan rutas biológicas relevantes asociadas a la respuesta de miofibroblastos y al secretoma inducido por el co-cultivo con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>. En los miofibroblastos, las proteínas que mostraron un decremento de la abundancia proteica estuvieron asociadas significativamente con rutas relacionadas con la interacción matriz-receptor (ECM-receptor interacción) la señalización AGE-RAGE en

complicaciones diabéticas, y la digestión y absorción de proteínas, todas representadas mayoritariamente por colágenos y proteínas de matriz extracelular como COL1A1, COL1A2, COL2A1 y THBS2 (Fig. 23 h))

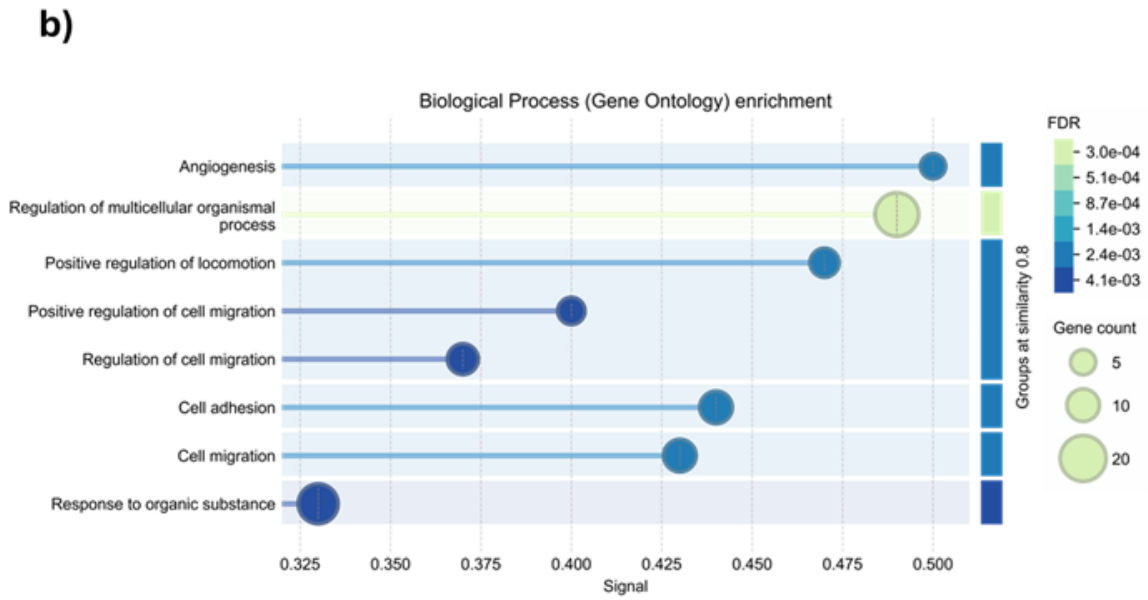
El análisis de rutas Reactome identificó 14 rutas enriquecidas asociadas a proteínas de baja abundancia. Estas incluyeron: interacciones membrana-matriz extracelular independientes de integrinas, ensamblaje de fibrillas de colágeno y otras estructuras multiméricas, proteoglicanos de la matriz extracelular, degradación de colágeno, degradación de matriz extracelular, trimerización de cadenas de colágeno, señalización mediada por PDGF, organización de la matriz extracelular, formación de colágeno e interacciones de integrinas en la superficie celular (Fig 23 g) y Tabla S5, Archivos Suplementarios).

Cabe destacar que no se identificaron rutas de vías KEGG ni Reactome significativamente enriquecidas para las proteínas con abundancia aumentada.

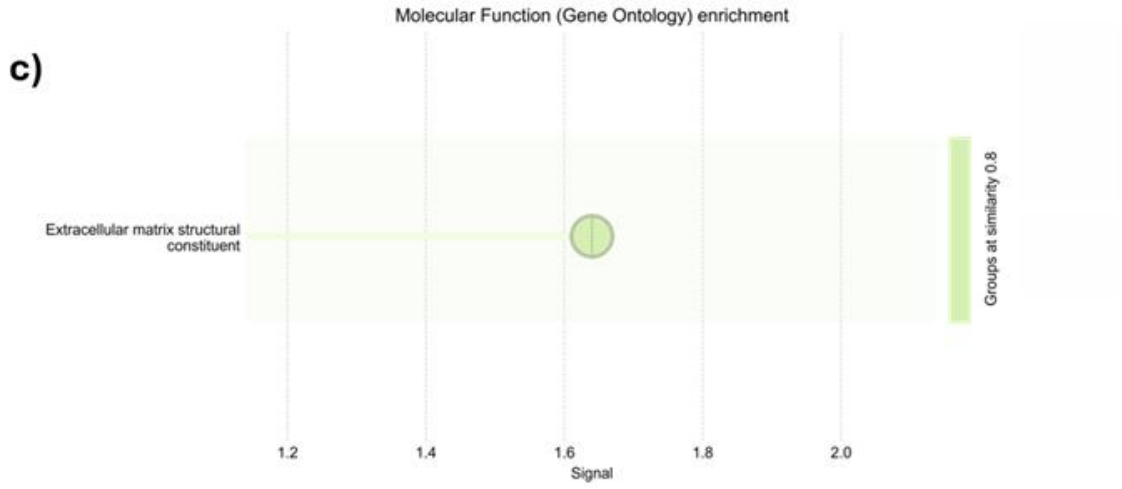
Myfibroblasts: low-abundance proteins.



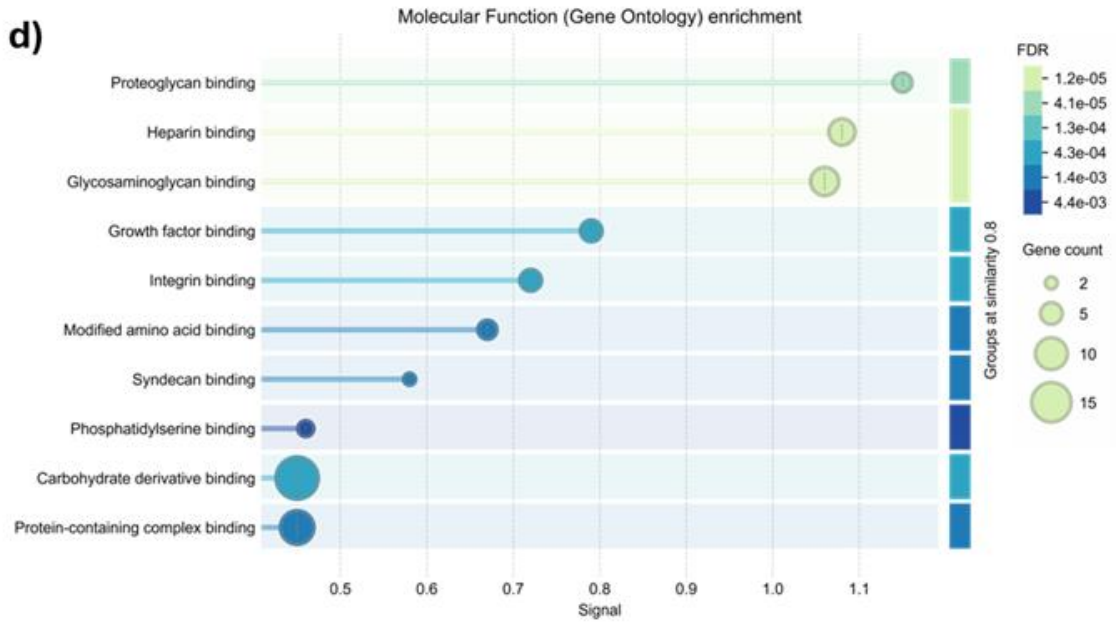
Myfibroblasts: high-abundance proteins.



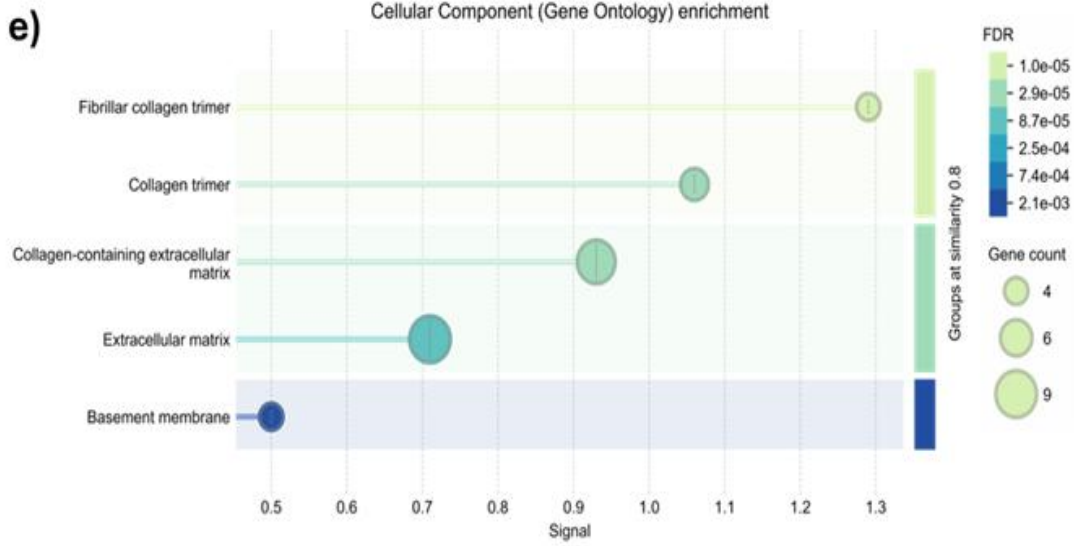
Myfibroblasts: low-abundance proteins.



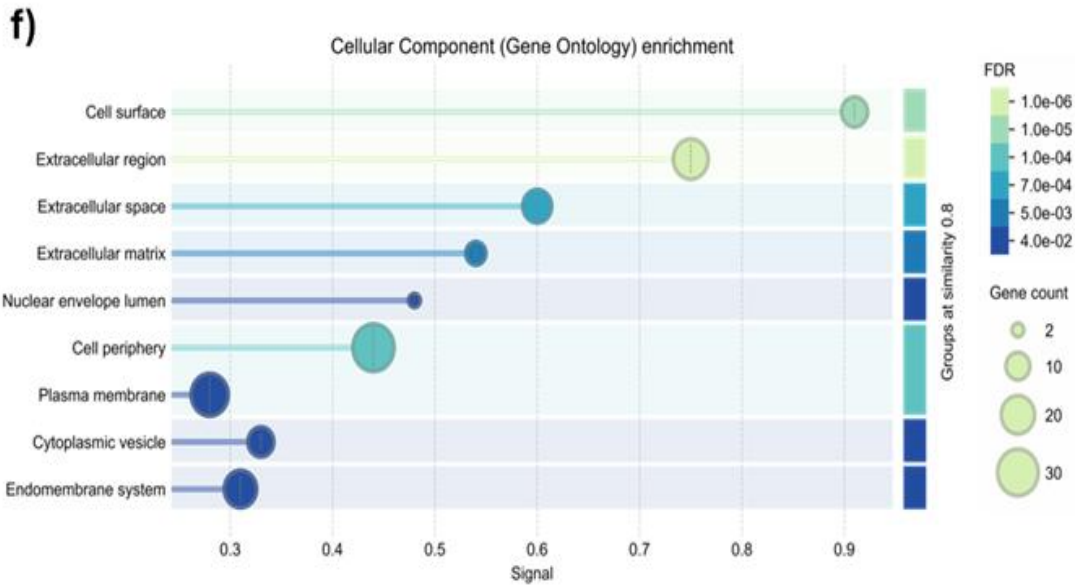
Myfibroblasts: high-abundance proteins.



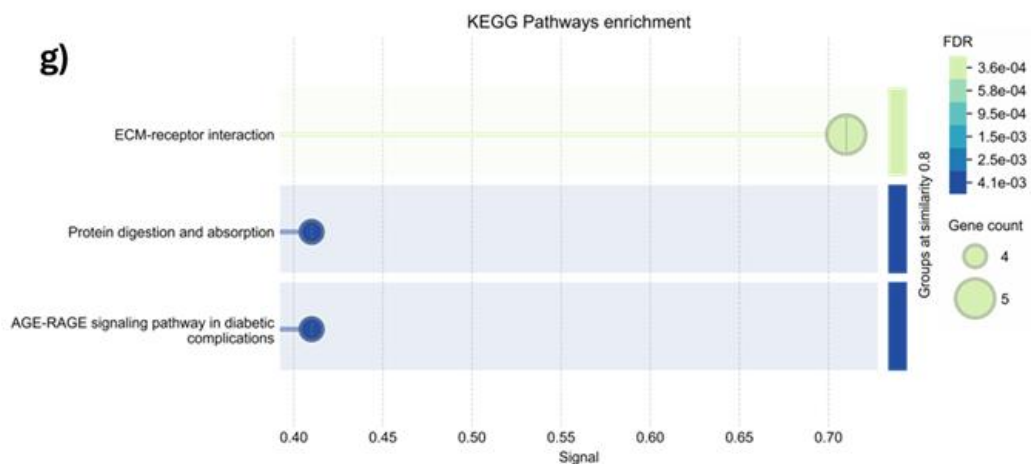
Myfibroblasts: low-abundance proteins.



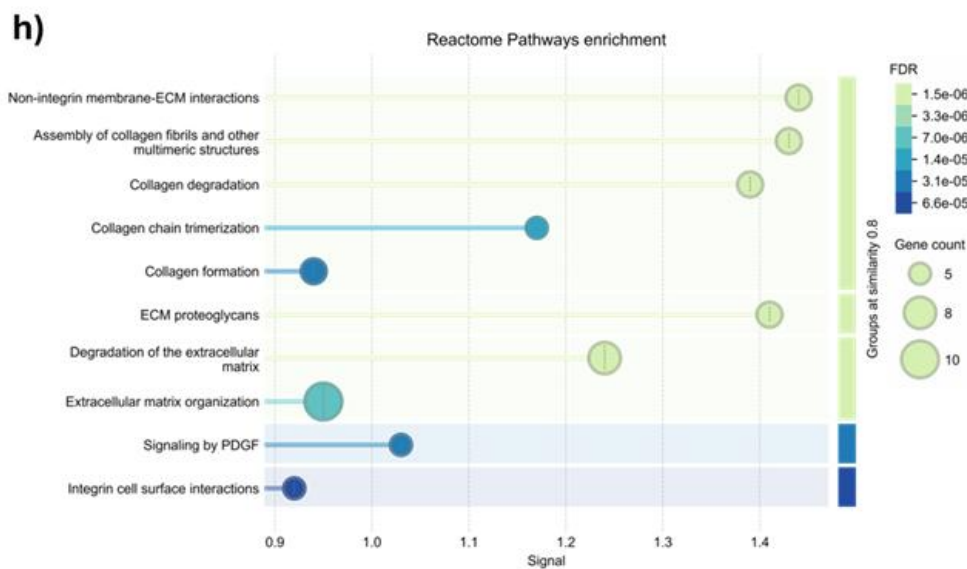
Myfibroblasts: high-abundance proteins.



Myfibroblasts: low-abundance proteins.



Myfibroblasts: low-abundance proteins.



**Figura 23 Análisis de ontología génica de 136 proteínas con abundancia diferencial (DAPs) entre miofibroblastos en el tiempo 0 y miofibroblastos co-cultivados con ET-eMSCs durante 48 horas.** Se presentan las diez principales categorías de procesos biológicos, componentes celulares y funciones moleculares. Los gráficos corresponden al análisis de familia proteínas con abundancia alta y baja. El tamaño de cada burbuja indica la cantidad de genes enriquecidos en cada categoría, y el gradiente de color representa los valores de la tasa de descubrimiento falso (FDR). El análisis se realizó utilizando la herramienta STRING v12.0, con un umbral de FDR de 0,05 y una señal mínima de 0,01.

#### **IV.3.1.4. Experimento 1: Análisis de enriquecimiento de proteínas relacionadas con fibrosis en miofibroblastos y en el secretoma de ET-eMSCs**

Se realizó un análisis de enriquecimiento utilizando la lista de genes relacionados con fibrosis publicada por Liu et al. (Liu et al., 2019), con el objetivo de analizar las proteínas implicadas en la regulación de procesos fibróticos. Las proteínas cuantificables fueron evaluadas tanto en los miofibroblastos como en el sobrenadante de cultivo (secretoma) de las muestras de ET-eMSCs.

En el secretoma de ET-eMSCs se identificaron 137 proteínas asociadas a fibrosis, de las cuales 33 presentaron una abundancia aumentada y 15 una abundancia disminuida (Tabla S6, Archivos Suplementarios). En los miofibroblastos, se identificaron 212 proteínas vinculadas a procesos fibróticos utilizando la base de datos FibroAtlas, entre las cuales 11 mostraron abundancia significativamente baja y 9 abundancia elevada (Tabla S7, Archivos Suplementarios).

Se analizó la abundancia de proteínas fibróticas identificadas en el secretoma de ET-eMSCs y en miofibroblastos bajo las condiciones experimentales mediante un algoritmo de ensamblaje, el cual reveló dos ramas claramente diferenciadas: A (proteínas de alta abundancia) y B (proteínas de baja abundancia) (Fig. 24). Este algoritmo también permitió visualizar los cambios en la abundancia proteica en respuesta a la interacción entre miofibroblastos y ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, tanto a nivel de los miofibroblastos como del secretoma.

El mapa de calor (Fig. 24a) muestra los perfiles de abundancia de proteínas relacionadas con fibrosis que presentaron cambios diferenciales en las muestras de miofibroblastos en dos puntos de tiempo: 0 horas (Myo.0H) y 48 horas (Myo.48H) de co-cultivo con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>. La escala de colores representa los cambios en la abundancia: rojo indica proteínas de alta abundancia, verde indica baja abundancia y negro indica cambios mínimos o nulos.

El análisis de agrupamiento jerárquico reveló dos conglomerados distintos. El Clúster 1, representado en el panel izquierdo, incluyó proteínas cuya abundancia aumentó predominantemente a las 48 horas, tales como trombospondina 1 (THBS1), prostaglandina G/H sintasa 2 (PTGS2), receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$ ), metaloproteinasa de matriz 14 (MMP14), cadena alfa de clusterina (CLU), activador del plasminógeno (PLAT), factor 2 de la red de comunicación celular (CCN2/CTGF) y proteína de uniones gap (GJA1), todas asociadas a procesos profibróticos.

En contraste, el Clúster 2 mostró una reducción significativa en la abundancia de proteínas como colágeno tipo I alfa 1 y 2 (COL1A1, COL1A2) y colágeno tipo III alfa 1 (COL3A1) a las 48 horas de co-cultivo, lo cual concuerda con los resultados obtenidos por PCR. Asimismo, se observaron disminuciones relevantes en metaloproteinasa de matriz 1 (MMP1), prostaciclina sintasa (PTGIS), el transductor y activador de la transcripción 3 (STAT3), la proteína Forkhead box O1 (FOXO1) y la quimiocina CXCL6.

El mapa de calor (Fig. 24b) presenta el análisis de proteínas con abundancia diferencial en las muestras de secretoma de ET-eMSCs preacondicionadas con PGE<sub>2</sub> (eMSCs.0H) y tras 48 horas de co-cultivo con miofibroblastos (eMSCs.48H).

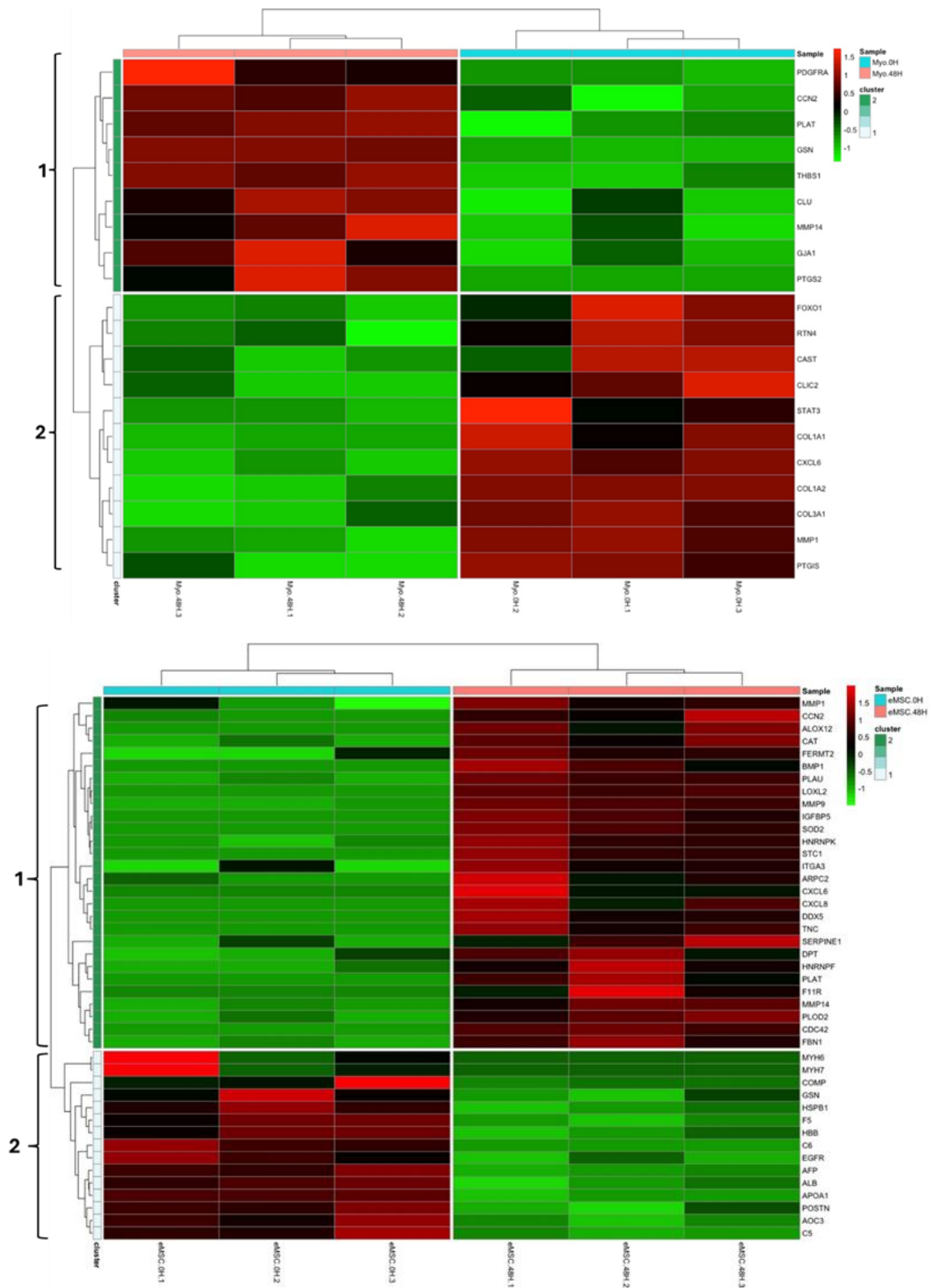
El análisis de agrupamiento jerárquico reveló dos conglomerados bien diferenciados, donde las proteínas de alta abundancia se representan en rojo y las de baja abundancia en verde.

En el grupo eMSCs.0H, se observó una alta abundancia de proteínas involucradas en las rutas de cascada del complemento y coagulación, como C5, C6 y F5. Sin embargo, luego de 48 horas de co-cultivo (eMSCs.48H), estas proteínas mostraron una disminución notable en su abundancia, lo que indica una reducción en sus niveles.

Por el contrario, se observó un aumento significativo en la abundancia de proteínas como MMP-9, MMP-1 y MMP-14 (involucradas en procesos catabólicos del colágeno); Sarcoglicano alfa (SGCA); Lisil oxidasa homóloga 2 (LOXL2); molécula de adhesión de uniones intercelulares A (F11R); CCN2; PLAT; activador del plasminógeno tipo uroquinasa (PLAU) e interleucina-8 (CXCL8), todas ellas relacionadas con la migración celular.

Asimismo, otras proteínas asociadas con la organización de filamentos de actina, como gelsolina (GSN), FERMT2 (proteína que contiene el dominio FERM, kindlin-2) y la subunidad de 34 kDa del complejo Arp2/3 (ARPC2), también mostraron un aumento significativo.

Estos hallazgos indican una respuesta dinámica del secretoma de ET-eMSCs durante su interacción con los miofibroblastos.



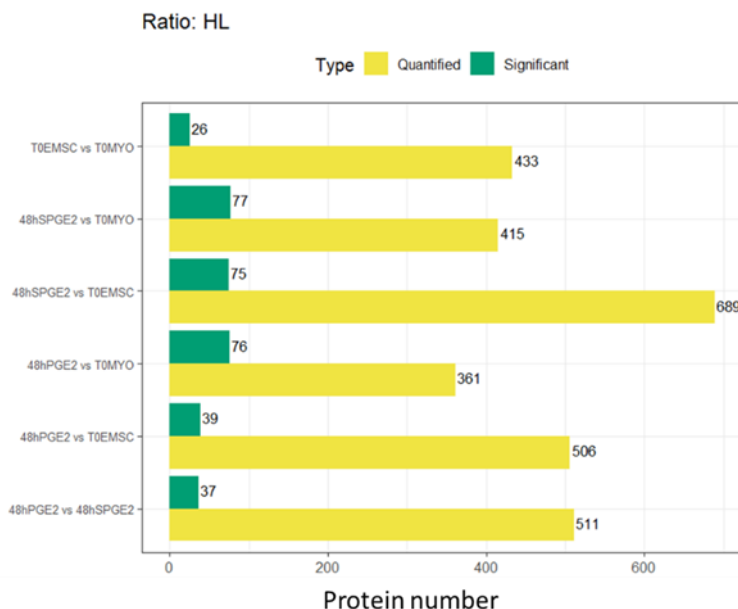
**Figura 24** Mapas de calor de abundancia diferencial de proteínas relacionadas con fibrosis en miofibroblastos y en el secretoma de muestras de ET-eMSCs. (a) El mapa de calor ilustra los perfiles de abundancia de proteínas relacionadas con fibrosis que presentaron cambios diferenciales en muestras de miofibroblastos co-cultivadas con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> en dos puntos de tiempo: 0 horas (Myo.0H) y 48 horas (Myo.48H). (b) El mapa de calor muestra las proteínas con abundancia diferencial en el secretoma de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> (eMSCs.0H) y tras 48 horas de co-cultivo con

miofibroblastos (eMSCs.48H). La escala de colores representa los cambios en la abundancia proteica: el rojo indica sobreexpresión, el verde indica subexpresión y el negro representa cambios mínimos o nulos.

### IV.3.2 Experimento 2: Intercambio bidireccional de proteínas en co-cultivos miofibroblasto/ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> revelado por proteómica SILAC

Para investigar la contribución de cada tipo celular al secretoma general, se diseñó un ensayo mediante marcaje con isótopos estables de aminoácidos en cultivo celular (SILAC). Esta técnica permitió discriminar el origen de las proteínas en el secretoma basándose en el peso molecular de los aminoácidos ligeros o pesados utilizados durante el crecimiento de cada cultivo celular. En este estudio, se incluyó un grupo control de ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> (Fig 6).

Los fibroblastos se cultivaron en medio que contenía isótopos pesados de lisina, mientras que las ET-eMSCs se mantuvieron en medio con isótopos pesados de arginina, logrando una incorporación >98.5% (Figura S1, Archivos Complementarios). La cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) permitió identificar proteínas marcadas como pesadas tanto en el secretoma de los co-cultivos como en los secretomas individuales de miofibroblastos y ET-eMSCs (Fig 25 y Tabla S8, Archivos Complementarios).



**Figura 25 Comparación del número total de proteínas cuantificadas (barras amarillas) y proteínas diferencialmente abundantes con significancia estadística (barras verdes) para cada contraste evaluado mediante la relación Heavy/Light (H/L) de SILAC.** Las muestras se recolectaron en dos puntos temporales: (i) tiempo cero, incluyendo el medio condicionado de ET-eMSCs (T0MSC) y el sobrenadante de miofibroblastos (T0Myo); y (ii) tras 48 horas de co-cultivo, recolectando el medio condicionado con PGE<sub>2</sub> que contiene secretomas de miofibroblastos y ET-eMSCs (48H-PGE<sub>2</sub>) y el grupo control (48H-SPGE<sub>2</sub>). Significancia estadística definida como p<0.01 (corrección de Benjamini-Hochberg)

En el contraste T0EMSCs vs T0MYO se cuantificaron 433 proteínas, identificándose 26 con abundancia significativamente mayor. Para 48hSPGE<sub>2</sub> vs T0MYO se registraron 415 proteínas cuantificadas, de las cuales 77 mostraron regulación diferencial significativa. En la comparación

48hSPGE<sub>2</sub> vs T0EMSCS se detectaron 689 proteínas, con 75 que exhibieron cambios significativos en abundancia. El análisis 48hPGE<sub>2</sub> vs T0MYO arrojó 361 proteínas cuantificadas, siendo 76 significativamente reguladas. En el contraste 48hPGE<sub>2</sub> vs T0EMSCS se cuantificaron 506 proteínas, de las cuales 39 presentaron variaciones sustanciales. Finalmente, en 48hPGE<sub>2</sub> vs 48hSPGE<sub>2</sub> se identificaron 511 proteínas, con 37 que mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tras identificar las proteínas presentes en los secretomas de los distintos grupos experimentales, realizamos un análisis dirigido de aquellas proteínas previamente asociadas con la modulación del proceso fibrótico. El enfoque se centró en metaloproteinasas (MMPs), sus inhibidores, citoquinas y marcadores de fibrosis, según se detalla en la Tabla 4. También incluimos proteínas que, aunque no mostraban abundancia diferencial en el experimento previo, poseían relevancia biológica significativa (etiquetadas como 'igual' en la Tabla 4).

Destacablemente, MMP-1, MMP-2 y MMP-9 se detectaron en todos los grupos y fueron rastreadas tanto a ET-eMSCs como a miofibroblastos, mientras que MMP14 apareció en los grupos 48 h PGE<sub>2</sub>, 48 h sPGE<sub>2</sub> y T0MYO, pero no en T0MSC. Los inhibidores TIMP1 y TIMP2, así como las trombospondinas THBS1 y THBS2, estuvieron presentes en todas las muestras y se atribuyeron a ambos tipos celulares.

La proteína remodeladora de matriz 5 (MXRAS5) se detectó en los grupos 48 h PGE<sub>2</sub>, 48 h sPGE<sub>2</sub> y T0MYO procedente de ambas poblaciones celulares, mientras que MXRAS8 fue exclusiva de los grupos 48 h PGE<sub>2</sub> y 48 h sPGE<sub>2</sub> y se originó únicamente en ET-eMSCs. Las quimiocinas CXCL6 y CXCL8 se identificaron en los secretomas de los grupos de 48 horas con PGE<sub>2</sub> y sPGE<sub>2</sub>, detectándose CXCL6 también en T0MYO. CXCL6 fue secretada exclusivamente por miofibroblastos, mientras que CXCL8 se originó tanto en ET-eMSCs como en miofibroblastos.

Finalmente, los marcadores de fibrosis CCN2 y TGF-β1 se detectaron en el secretoma de 48 h SPGE<sub>2</sub> y en muestras de miofibroblastos, producidos ambos por las dos poblaciones celulares. Este enfoque basado en SILAC permitió una atribución proteica precisa y posibilitó una evaluación integral de las interacciones celulares subyacentes al fenotipo fibrótico.

**Tabla 4. Mediadores proteicos de comunicación ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>/miofibroblastos: regulación diferencial (Exp.1) y origen celular por SILAC (Exp.2).**

Genes	Secretoma Experimento 1	Secretoma Experimento 2 (identificación en muestras de donantes)				Origen celular
	(abundancia)	48H PGE <sub>2</sub>	48H SPGE <sub>2</sub>	T0MSC	T0MYO	
MMP1	abundancia alta	+	+	+	+	ambos
MMP2	Igual	+	+	+	+	ambos
MMP9	abundancia alta	+	+	+	+	ambos
MMP14	abundancia alta	+	+	-	+	ambos
TIMP1	Igual	+	+	+	+	ambos
TIMP2	Igual	+	+	+	+	ambos

MXRA5	abundancia alta	+	+	-	+	ambos
MXRA8	abundancia alta	+	+	-	-	ET-eMSCs
CXCL6	abundancia alta	+	+	-	+	MYO
CXCL8	abundancia alta	+	+	-	-	ambos
C-C motif chemokine	Igual	+	+	-	+	MYO
HMGB1	Igual	+	+	-	-	ambos
THBS 1	Igual	+	+	+	+	ambos
THBS 2	Igual	+	+	+	+	ambos
PLAU	abundancia alta	+	+	+	+	ambos
SERPINE 1	abundancia alta	+	+	+	+	ambos
CCN2/CTGF	abundancia alta	-	+	-	+	ambos
TGF $\beta$ 1	Igual	-	+	-	-	ambos
INHBA	abundancia alta	+	+	-	+	ambos
PCOLCE	abundancia alta	+	+	+	+	ambos
PCOLCE2	Igual	+	+	+	+	ambos

\*\*Ambos: \*\* Presencia de péptidos marcados con arginina pesada y lisina pesada, indicando proteínas producidas por ET-eMSCs y miofibroblastos respectivamente.

\*\*ET-eMSCs: \*\* Detección de péptidos exclusivamente marcados con L-Arginina HCl- $^{13}\text{C}_6^{15}\text{N}_4$ .

\*\*MYO: \*\* Detección de péptidos exclusivamente marcados con L-Lisina-2HCl- $^{13}\text{C}_6^{15}\text{N}_2$ .

\*\*+\*\* Representa la detección de la proteína en la muestra.

\*\*-\*\* Ausencia de detección de la proteína en la muestra.

## V Discusión

### V.1 Caracterización del efecto antifibrótico del secretoma de las células madre mesenquimales de origen endometrial precondicionadas con PGE<sub>2</sub> sobre miofibroblastos.

En este estudio se evaluó el potencial antifibrótico del secretoma de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>, utilizando un modelo de fibrosis *in vitro*. Dos investigaciones recientes demostraron que la PGE<sub>2</sub> actúa como principal mediador de la función antiinflamatoria presente en el medio condicionado de MSC (Szabo et al., 2015; Yang et al., 2018). Estudios de este laboratorio reportan que al estimular *in vitro* MSCs bovinas de origen endometrial con PGE<sub>2</sub>, se indujo un reordenamiento masivo del transcriptoma celular, con efectos más notables en genes y rutas relacionadas con respuesta inmune, angiogénesis y proliferación celular. Adicionalmente, evidenciaron que la PGE<sub>2</sub> suprime las vías de señalización Wnt-β-catenina y TGF-β1 en células endometriales, hallazgo relevante para estudios en endometriosis (Lara et al., 2017).

En otro estudio realizado por nuestro grupo de investigación se precondicionaron MSCs equinas derivadas de tejido adiposo con PGE<sub>2</sub> y su combinación con sustancia P, observando sobrerregulación de procesos biológicos relacionados con localización, transporte, organización y desensamblaje de matriz extracelular (Cabezas et al., 2020). Asimismo se ha demostrado que el precondicionamiento a corto plazo con TGF-β en MSC adiposas equinas induce un fenotipo antifibrótico, caracterizado por secreción de miRNA antifibróticos, aumento de secreción de PGE<sub>2</sub> y elevación de transcritos de PTGES y COX2 (Wong et al., 2024).

En nuestra investigación, se aislaron 6 cultivos primarios de ET-eMSC y mediante cultivo agrupado se obtuvo una población homogénea de ET-eMSCs, caracterizadas según perfiles de expresión establecidos por Dominici et al. (2006) y adaptados para equinos por Barberini et al (Barberini et al., 2014; Dominici et al., 2006). La multipotencia se demostró mediante diferenciación trilineal (adipogénica, osteogénica, condrogénica) y aumento de niveles de expresión génica asociados a estas rutas. Estos resultados confirman el aislamiento exitoso de MSCs según criterios ISCT (Dominici et al., 2006).

En condiciones experimentales, fibroblastos endometriales expuestos durante 24 horas a una combinación de citoquinas proinflamatorias (TGF-β1, IL-1β, IL-6, TNF-α) mostraron incrementos significativos en transcritos de genes marcadores de fibrosis (αSMA, CTGF, COL1A1, COL3A1). Estos hallazgos concuerdan con estudios previos siendo indicativo de la transición fenotípica a miofibroblastos (Szostek-Mioduchowska, Lukasik, et al., 2019; Wong et al., 2023). Adicionalmente, se observó un aumento en transcritos de MMP2 y MMP9, divergiendo con otros reportes donde no se detectó incrementos en MMP2 al estimular fibroblastos endometriales equinos únicamente con TGF-β1 (A. Szostek-Mioduchowska et al., 2020). En otros estudios demostraron regulación transcripcional de varias MMPs (incluyendo MMP2/9) en respuesta a IL-1β e IL-6 en cultivos de

calota craneal murina. (Kusano et al., 1998) Además, se han reportado aumentos de transcritos de MMP2/9 en fibroblastos dérmicos y pulmonares humanos asociados a IL-1 $\beta$ , pero no a TGF- $\beta$ 1 (Mia et al., 2014). En este estudio, la combinación de citoquinas con mecanismos de acción diversos estimuló genes de contractilidad tisular e indujo una respuesta potenciada de MMP2 y MMP9.

Esta transición subraya la intrincada interrelación entre citoquinas proinflamatorias y los mecanismos moleculares que impulsan la fibrosis, estableciendo las bases para evaluar el potencial antifibrótico del secretoma de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> sobre miofibroblastos como modelo biológico. Para ello, los miofibroblastos se cultivaron en tres experimentos independientes, cada uno diseñado para evaluar una fracción diferente del secretoma generado por ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> (secretoma total del co-cultivo de las ET-eMSCs y los miofibroblastos, medio acondicionado y vesículas extracelulares)

En el Experimento 1, se observó una disminución en los niveles de ARNm para  $\alpha$ -SMA, CTGF, COL1A1 y COL3A1 en comparación con miofibroblastos no tratados. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos de co-cultivo con ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> y aquellos sin PGE<sub>2</sub>. Este resultado indicó que la respuesta estaba mediada por las secreciones intrínsecas de las ET-eMSCs, lo cual se explicó por concentraciones similares de PGE<sub>2</sub> en los sobrenadantes de cultivo de ambos grupos tras 24 horas de tratamiento. Adicionalmente, se detectó AMPc en ambos grupos, demostrando los efectos autocrinos y paracrinos de la PGE<sub>2</sub> secretada por las ET-eMSCs.

Con base en estos resultados, fue evidente que la secreción natural de PGE<sub>2</sub> por las ET-eMSCs fue suficiente para ejercer un efecto antifibrótico a nivel de ARNm para  $\alpha$ -SMA, CTGF, COL1A1 y COL3A1 en ambos grupos experimentales. Numerosos estudios han reportado que el tratamiento de miofibroblastos con PGE<sub>2</sub> incrementa los niveles de AMPc mediante la estimulación de receptores EP2/EP4, suprime la expresión de  $\alpha$ -SMA mediada por TGF- $\beta$ 1 y reduce los niveles de colágeno I (Garrison et al., 2013; Huang et al., 2007; Kolodsick et al., 2003; Lacy et al., 2019). Adicionalmente, los miofibroblastos pueden secretar señales que mantienen la estimulación en las ET-eMSCs, perpetuando así la respuesta antifibrótica mediada por la interacción PGE<sub>2</sub>-EP2/EP4. Esto fue respaldado por los resultados obtenidos en el Experimento 2 donde no se detectó efecto antifibrótico en los niveles de expresión génica de los transcritos evaluados cuando los miofibroblastos fueron tratados únicamente con medio condicionado (Experimento 2).

En el experimento donde se añadieron VEs a los miofibroblastos (Experimento 3), se observó una disminución significativa en los niveles de ARNm de  $\alpha$ SMA, COL1A1 y COL3A1 en los miofibroblastos tratados con VEs aisladas de los sobrenadantes de cultivo de ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>, en comparación con el grupo control. Curiosamente, en este ensayo, a diferencia del Experimento 1, se detectó un aumento estadísticamente significativo en la expresión relativa de los genes  $\alpha$ SMA y CTGF en el grupo tratado con VEs aisladas de los sobrenadantes de ET-eMSCs no preacondicionadas. Este resultado indicó que el preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub> de las ET-eMSCs indujo la secreción de moléculas con actividad antifibrótica, modificando la carga de las VEs,

potencialmente al incluir miARN u otras biomoléculas con propiedades antifibróticas. Por el contrario, una respuesta profibrótica pareció predominar en el grupo no preacondicionado. Estos resultados son consistentes con los observados en estudios realizados por nuestro grupo en 2020, los cuales revelaron que las células madre mesenquimales endometriales equinas en su estado basal presentan una regulación al alza de la señalización de TGF- $\beta$ 1 y de las vías de multipotencia, como demostraron los análisis transcriptómicos y del miRNoma de las VEs (Navarrete, Wong, et al., 2020). Esta observación puede explicar por qué la carga de las VEs en el grupo no preacondicionado con PGE<sub>2</sub> está más enriquecida con elementos asociados a la actividad profibrótica.

Al mismo tiempo, la disminución en la expresión relativa de genes fibróticos observada en los miofibroblastos tratados con VEs aisladas del sobrenadante de cultivo de ET- eMSCs+ PGE<sub>2</sub>, podría deberse a que se observó un aumento significativo en los niveles de AMPc secretado en el grupo tratado con PGE<sub>2</sub> en comparación con el grupo no tratado (Fig.10). Este hallazgo respaldó la hipótesis de que el preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub> indujo una sobreestimulación de los receptores EP2 y EP4, lo que resultó en una elevación sustancial de los niveles de AMPc en comparación con los niveles basales encontrados en las ET-eMSCs no preacondicionadas. Reportes demostraron que la estimulación de cultivos de células endoteliales con forskolina combinada con rolipram aumentó significativamente los niveles de AMPc intracelular. También observaron que el AMPc extracelular era expulsado al espacio extracelular y podía empaquetarse como carga dentro de las VEs. Aunque estos autores no demostraron que las VEs enriquecidas con AMPc pudieran entregar este segundo mensajero a células de origen o cercanas para activar su mecanismo de acción, concluyeron que el AMPc dentro de las VEs queda encapsulado en una bicapa lipídica, lo que lo protege de las ectoenzimas. Esta encapsulación podría prevenir su degradación y permitir que la señalización del AMPc se transduzca nuevamente mediante acción endocrina o paracrina (Sayner et al., 2019).

Por otro lado, al medir la presencia de los marcadores de fibrosis  $\alpha$ SMA y CTGF a nivel proteico, se observó una reducción en la expresión de la proteína  $\alpha$ SMA tras el tratamiento con ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>, especialmente en los Experimentos 1 y 3, lo que destaca los potenciales efectos antifibróticos de estos tratamientos. Estos resultados son consistentes con Zhu et al. (2019), quienes demostraron que el co-cultivo de células estromales endometriales con células madre menstruales atenuó el aumento mediado por TGF $\beta$  en la expresión de las proteínas marcadoras de fibrosis  $\alpha$ SMA y Colágeno I (Zhu et al., 2019). La falta de reducción significativa en los niveles de  $\alpha$ SMA con las VEs de ET-eMSCs no sometidas a preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub> en el Experimento 3 respalda aún más la noción de que el preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub> potencia las propiedades antifibróticas de las VEs.

Los niveles elevados de CTGF observados en la mayoría de los grupos de tratamiento, particularmente en los Experimentos 1 y 3, podrían reflejar una respuesta compensatoria a las vías de señalización fibrótica en curso. Se sabe que CTGF desempeña un doble papel en la fibrosis,

promoviendo la fibrogénesis y la remodelación tisular, como han reportado otros autores (Leask y Abraham, 2004; Tsai et al., 2018). Si bien la expresión elevada de CTGF puede parecer contradictoria, estudios han demostrado que las células madre mesenquimales estimuladas con PGE<sub>2</sub> pueden inducir un aumento en la expresión de CTGF mediado por la activación de activina A, lo que resulta en una vía alternativa que no afecta la expresión de  $\alpha$ SMA, COL1 ni FN1 (Kusama et al., 2021).

La reducción en la expresión de CTGF observada en los miofibroblastos en el Experimento 2 tras el tratamiento con medios acondicionados por ET-eMSCs (tanto con como sin PGE<sub>2</sub>) concuerda con los hallazgos previamente discutidos. En este ensayo, a diferencia de los experimentos 1 y 3, la presencia y el efecto de la PGE<sub>2</sub> se ven significativamente disminuidos, probablemente debido a su degradación mediada por factores secretados por los miofibroblastos en el sobrenadante de cultivo.

Además de estudiar los marcadores de fibrosis a nivel de los miofibroblastos bajo diferentes tratamientos, también se evaluó la expresión de MMP2, MMP9, TIMP1 y TIMP2, así como el equilibrio entre las MMPs y sus inhibidores. La modulación de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) es crucial en la patogénesis de las fibrosis, como lo demuestran diversos estudios (Centeno et al., 2024; Szostek-Mioduchowska, Baclawska, et al., 2019; Szymanowski et al., 2016). En un estudio reciente se investigó la expresión de MMPs y TIMPs en la endometriosis equina, revelando que, TGF- $\beta$ 1 regula al alza la MMP-1, -9, -13 y TIMP1 en fibroblastos endometriales, mientras regula a la baja la MMP-3. Esto sugiere un papel regulador complejo del TGF- $\beta$ 1 en la remodelación de la matriz extracelular (PGE<sub>2</sub>) (A. Szostek-Mioduchowska et al., 2020).

En nuestro estudio, la reducción observada en los niveles de ARNm de MMP9 en miofibroblastos tratados con el secretoma de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>, particularmente en el ensayo de co-cultivo (Experimento 1), resalta el potencial antifibrótico del preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub>. Esto es consistente con el papel de MMP9 en la degradación e inflamación de la MEC, ya que la actividad excesiva de MMP9 contribuye a la remodelación patológica del tejido. La disminución observada sugiere un cambio hacia la estabilización de la ECM, probablemente mediado por factores reguladores enriquecidos en el secretoma y los VEs de ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> (Bonnans et al., 2014; Das et al., 2021; A. Z. Szostek-Mioduchowska et al., 2020; Zhao et al., 2016).

La ausencia de diferencias significativas en los niveles de ARNm de MMP2 entre los tratamientos con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> y ET-eMSCs-PGE<sub>2</sub> en el Experimento 1 subraya la complejidad de la regulación de la PGE<sub>2</sub>. Sin embargo, la reducción sustancial en la expresión de MMP2 observada en el Experimento 3 dentro de los grupos tratados con VEs resalta el potencial de estas para modular la actividad de MMPs. Además, las diferencias notables entre los grupos tratados con VEs derivadas de ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> y aquellos sin PGE<sub>2</sub> confirman el papel modulador del preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub> en el mantenimiento de la homeostasis tisular. Moustafa et al. (2018) identificaron a MMP2

como un mediador crítico de la degradación de la PGE<sub>2</sub>, y su supresión como beneficiosa para mitigar el daño tisular asociado con estrés oxidativo e inflamación (Moustafa et al., 2018).

Por otra parte, la regulación a la baja de los niveles de TIMP1 y TIMP2 en el Experimento 1, independientemente del precondicionamiento con PGE<sub>2</sub>, sugiere un efecto regulador generalizado de las ET-eMSCs sobre la actividad de TIMP. Esto podría implicar otras moléculas, como factores de transcripción u otros inhibidores de proteasas con efectos inhibidores sobre la actividad de metaloproteinasas no relacionados con los TIMPs (Alpoim-Moreira, Fernandes, Pimenta, et al., 2022; Harwood et al., 2021). La regulación al alza de TIMPs en los grupos tratados con VEs en el Experimento 3 sugiere una relación directa entre la activación de TIMP y la regulación de MMP, a diferencia del ensayo de co-cultivo. Navarrete et al. (2020) encontraron que las VEs de ET-eMSCs transportaban miARNs involucrados en la reorganización de la matriz extracelular, lo que podría relacionarse con el entorno dinámico del endometrio y el papel fundamental de las MSC en el mantenimiento de la homeostasis tisular (Navarrete, Wong, et al., 2020).

Los TIMPs son inhibidores clave de las MMPs, y su supresión podría reflejar un equilibrio finamente regulado necesario para la remodelación de la matriz extracelular sin promover una fibrosis excesiva. Esta observación confirma los hallazgos que enfatizan la importancia de mantener un balance óptimo MMP-TIMP durante la reparación y regeneración tisular (Bonnans et al., 2014). Los cocientes calculados de MMP9/TIMP1 y MMP2/TIMP2 ilustran aún más los efectos reguladores de los tratamientos con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>. En el Experimento 3, los cocientes MMP/TIMP significativamente más bajos en los miofibroblastos tratados con vesículas extracelulares derivadas de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> sugieren un cambio hacia una menor degradación de la matriz extracelular y una mayor estabilización tisular. Esto concuerda con los efectos antifibróticos observados en terapias con MSCs moduladas por PGE<sub>2</sub>, destacando el potencial de las vesículas extracelulares como vehículos de liberación dirigida de moléculas bioactivas que median la remodelación de la matriz extracelular (Najar et al., 2016; Noronha et al., 2019).

Como conclusión de este capítulo (objetivo experimental), el precondicionamiento con PGE<sub>2</sub> de las ET-eMSCs demostró un doble efecto modulador sobre su secretoma y la carga de las VEs, potenciando su eficacia antifibrótica. Este precondicionamiento indujo cambios en la carga de las VEs que redujeron significativamente la expresión de genes asociados a fibrosis ( $\alpha$ SMA, CTGF, COL1A1, COL3A1) en los miofibroblastos, efecto probablemente mediado por niveles elevados de AMPc que potenciaron la señalización a través de mecanismos paracrin y endocrinos. Adicionalmente, el precondicionamiento con PGE<sub>2</sub> alteró la expresión de MMPs y TIMPs, así como los cocientes MMP/TIMP, favoreciendo una degradación más controlada de la MEC.

Nuestros resultados evidencian que el precondicionamiento con PGE<sub>2</sub> desempeña un papel decisivo en la orientación de los efectos antifibróticos del secretoma. Este hallazgo concuerda con estudios previos sobre la remodelación de la matriz extracelular y destaca el valor de la PGE<sub>2</sub> como

agente de precondicionamiento en el desarrollo de terapias basadas en MSCs para el tratamiento de enfermedades fibróticas.

Finalmente, para trasladar estos hallazgos a aplicaciones clínicas, futuros estudios deberán profundizar en la carga molecular de las VEs. Identificar los mediadores antifibróticos clave dentro de estas vesículas y evaluar su eficacia in vivo será crucial para avanzar hacia el uso terapéutico de los tratamientos con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>.

Adicionalmente, los resultados obtenidos en el Experimento 1 (co-cultivo de miofibroblastos con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub>) son particularmente reveladores, ya que demuestran una respuesta antifibrótica en miofibroblastos impulsada por su interacción con las ET-eMSCs. Destaca especialmente que las señales emitidas por los miofibroblastos estimularon y sostuvieron una respuesta antifibrótica en las ET-eMSCs a lo largo del tiempo, permitiendo a estas células madre ejercer un efecto modulador significativo sobre los miofibroblastos.

## **V.2 Caracterización del efecto antifibrótico del secretoma de las células madre mesenquimales de origen endometrial precondicionadas con PGE2 sobre explantes endometriales con grado IIA y IIB de endometriosis.**

El estudio de la endometriosis empleando explantes endometriales constituye un modelo biológico muy atractivo debido a diferencia de los cultivos primario de células estromales, en el explante se preserva la microarquitectura tisular, manteniéndose la organización espacial original (glándulas, estroma, vasos) y las interacciones células-células y células -matriz extracelular, cruciales para estudiar procesos inflamatorios o fibróticos.

En un primer ensayo se emplearon explantes obtenidos a partir de úteros sanos provenientes de matadero, los cuales se incubaron con un coctel de citoquinas (TGF β1, TNFα, IL 1β e IL6) para inducir un fenotipo fibrótico. Tras 24 horas de exposición, se observó un incremento en la expresión relativa para los transcritos de CTGF, COL3A1, MMP9 y MMP2, mientras que para los transcritos de αSMA y COL1A1 se apreció un decremento significativo con respecto a su grupo control. Rebordao et al reportó aumentos significativos en la expresión relativa para COL3 cuando trató explantes en grado I/IIA con catepsina G que es una serina proteasa, específicamente una serina proteasa de neutrófilos, que desempeña un papel en el sistema inmunológico, particularmente en la eliminación de patógenos y la inflamación (Rebordao et al., 2018), mientras que no observaron cambios significativos a nivel de ARNm de COL1. Resultados similares reportó Monteiro de Barros et al , donde en estudios de transcriptómica encontró una regulación negativa de COL1A2 unido a una regulación a la alza de MMP9 a las 24 horas del cultivo (Monteiro de Barros et al., 2021). De igual forma otros autores han inducido un fenotipo inflamatorio a nivel de explante con la incubación con LPS (Ibrahim et al., 2019; Penrod et al., 2013), aunque en su mayoría lo trabajos están enfocados

a evaluar la respuesta de secreción de prostaglandinas como mediadores de la las respuesta inflamatoria a nivel de endometrio.

Estudios previos han reportado la pérdida de viabilidad de explantes entre las 48-72h (Ibrahim et al., 2019; López et al., 2023; Monteiro de Barros et al., 2021; Nash et al., 2010; Rebordao et al., 2018; Thompson, 2020), esta pérdida de la viabilidad en algunos casos es significativamente mayor en los explantes que han sido sometidos a algún tratamiento con respecto al control (Ibrahim et al., 2019). Nuestros resultados muestran que a las 24 horas hay una tendencia a la pérdida de la arquitectura tisular siendo más notoria en los explantes expuestos al coctel de inducción (Schwinghamer et al., 2018). Además, otros autores han reportado como una desventaja el empleo de úteros de matadero como fuente para la obtención de los explantes, pues se desconoce si los explantes provienen de úteros de yeguas resistentes o susceptibles y esto puede determinar el tipo de respuesta genética antes diferentes estímulos (Nash et al., 2010). Teniendo en cuenta los resultados anteriores se decidió realizar los siguientes ensayos empleando biopsias de yeguas con historial clínico conocido y con grado IIA y IIB en el índice de clasificación de Kenny.

En los explantes de grados IIA y IIB tratados con co-cultivo de ET-eMSCs, se observó una disminución en la expresión relativa de transcritos que codifican  $\alpha$ SMA (ACTA2) en comparación con explantes no tratados, tras 48 horas de co-cultivo. Esta reducción podría asociarse a la producción de PGE<sub>2</sub> por las ET-eMSCs, la cual induciría indirectamente una disminución en la síntesis de TGF- $\beta$ 1, factor responsable del aumento de  $\alpha$ SMA en células estromales (Teegala et al., 2023).

Al analizar la expresión relativa del ARNm que codifica para Col3A1 en explantes de grado IIA, no se observaron diferencias significativas tras 48 horas de co-cultivo, resultados que coinciden con lo reportado por Rebordão et al. (Rebordao et al., 2018). En cambio, en los explantes de grado IIB se evidenció una disminución de la expresión en el grupo co-cultivado con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> en comparación con el grupo control. Esta reducción podría estar relacionada con el reemplazo de colágeno tipo III por colágeno tipo I, dado el aumento significativo de COL1A1 observado en los explantes IIB. Al mismo tiempo se observa un aumento significativo en los valores de MMP9 y MMP2 en los explantes de grado IIB, este aumento pudiera estar inducido por los altos niveles de colágeno tipo 1. Resultados similares obtuvo Monteiro de Barros et al, donde reportan aumentos de los transcritos de MMP9 tras 24 y 48 horas de cultivo de los explantes asociados a una restructuración de la matriz extracelular (Monteiro de Barros et al., 2021).

Los transcritos de CTGF en explantes de grado IIA muestran una disminución significativa en el grupo de co-cultivo con las ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub>, mientras que para los explantes de grado IIB se observa un aumento significativo en ambos grupos tratado con el co-cultivo de ET-eMSCs. Este resultado se explica en gran medida por la complejidad de función a nivel de endometrio que se le atribuyen a CTGF donde una variedad de funciones biológicas importantes, como la proliferación celular, la diferenciación, la adhesión y la angiogénesis, así como en múltiples procesos patológicos,

como el desarrollo de tumores y la fibrosis tisular (Li et al., 2019; Wang et al., 2021). Diversos autores han reportado un aumento de los niveles de CTGF asociado a una mayor expresión de TGF- $\beta$  (Effendi y Nagano, 2022; Isshiki et al., 2024; Leask y Abraham, 2004; Ren et al., 2024; Tsai et al., 2018; Yanagihara et al., 2022). Sin embargo, nuestros resultados sugieren que, en el caso de CTGF, podría existir una vía de estimulación alternativa independiente de TGF- $\beta$ . Esta hipótesis se basa en el análisis de los niveles de transcritos de TGF- $\beta$  en ET-eMSCs expuestas a explantes con distintos grados de endometriosis, donde se observó una relación inversamente proporcional entre la expresión de PTGS2 (enzima clave en la síntesis de PGE<sub>2</sub>) y TGF- $\beta$ . Específicamente, en los explantes de grado IIB, donde los niveles de TGF- $\beta$  fueron más bajos, se detectó un incremento significativo en la expresión de CTGF.

Los resultados obtenidos en este objetivo demuestran que el secretoma derivado de células madre mesenquimales endometriales precondicionadas con PGE<sub>2</sub> ejerce efectos antifibróticos diferenciados según el grado de severidad de la endometriosis en los explantes endometriales. La utilización de un modelo ex vivo basado en explantes permitió preservar la arquitectura tisular y reproducir condiciones más cercanas al microambiente fisiopatológico del endometrio. En los explantes de grado IIA y IIB se observó una modulación de la expresión de genes clave asociados a fibrosis, como ACTA2, COL3A1, COL1A1, MMP2, MMP9 y CTGF, destacándose una disminución de ACTA2 en ambos grados, lo que sugiere una inhibición del fenotipo miofibroblástico. Particularmente en los explantes de grado IIB, el co-cultivo con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> indujo un aumento de COL1A1 y de metaloproteinasas, posiblemente como parte de un proceso de reorganización de la matriz extracelular. Asimismo, los cambios observados en CTGF señalan la existencia de vías de regulación independientes de TGF- $\beta$ , posiblemente mediadas por la acción de PGE<sub>2</sub>. En conjunto, estos hallazgos apoyan el potencial terapéutico del secretoma de ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> para el tratamiento de la fibrosis endometrial equina, con respuestas que varían según el grado de avance de la lesión. Estos datos indican que las células madre mesenquimales precondicionadas con PGE<sub>2</sub> participan en una interacción bidireccional con el entorno fibrótico (explantes o miofibroblastos), modulando activamente las señales que conducen a la atenuación del fenotipo fibrótico

### **V.3 Identificar, mediante análisis proteómico, mediadores proteicos solubles con potencial antifibrótico presentes en el secretoma de células madre mesenquimales equinas derivadas de tejido endometrial precondicionadas con PGE<sub>2</sub>.**

El presente estudio revela el intrincado diálogo molecular entre los miofibroblastos endometriales y las células madre mesenquimales derivadas de endometrio equino (ET-eMSCs) en un modelo in vitro. Evalúa el potencial terapéutico de las ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> y su secretoma para el tratamiento de la endometriosis equina.

El análisis proteómico cuantitativo libre de marcaje (label-free) demostró una modulación significativa de marcadores asociados a fibrosis en los miofibroblastos tras el co-cultivo con ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>, respaldando la hipótesis de que las interacciones paracrinan median un mecanismo regulador bidireccional. Este intercambio no solo promovió señales antifibróticas en los miofibroblastos, sino que también potenció la capacidad terapéutica del secretoma de ET-eMSCs, como previamente demostró nuestro grupo de investigación (Cabezas et al., 2020; Navarrete, Saravia, et al., 2020; Navarrete, Wong, et al., 2020; Wong et al., 2024).

La reconstrucción de la red génica funcional y física utilizando la herramienta STRING permite una visualización integral de las interrelaciones entre las proteínas cuya abundancia se alteró en respuesta a la interacción entre miofibroblastos y células ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> en condiciones de co-cultivo. Esta metodología proporciona evidencia sólida de la organización y el grado de interconexión entre los diferentes componentes proteicos implicados en la patogénesis de la endometriosis en yeguas (Szkłarczyk et al., 2023).

En el modelo *in vitro* para inducir el fenotipo miofibroblástico, se empleó la estimulación con TGF-β1, TNF-α, IL-6 e IL-1β. Varios autores han descrito que el TGF-β1, en particular, desempeña un papel crucial en la inducción de la transición de fibroblastos a miofibroblastos mediante la activación de vías canónicas (Smad2/3) y no canónicas (MAPK, PI3K/AKT, Rho/ROCK, YAP/TAZ), promoviendo la abundancia de α-SMA, colágenos y otros componentes de la matriz extracelular (Biernacka et al., 2011; Frangogiannis, 2020; Gallardo et al., 2025). Esta diferenciación hacia el fenotipo miofibroblástico se asoció con una deposición excesiva de proteínas de la matriz extracelular y la rigidez tisular característica de la fibrosis endometrial (Alpoim-Moreira, Fernandes, Rebordao, et al., 2022; Pohlers et al., 2009; Vallee y Lecarpentier, 2019).

Cuando los miofibroblastos endometriales se co-cultivaron con ET-eMSCs+ PGE<sub>2</sub> durante 48 horas, se observó una atenuación de la fibrosis. Esto se asoció con una inhibición significativa de proteínas de matriz fibrilar (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL2A1, COL7A1) y sus andamiajes (fibronectina, versicano). Este hallazgo se consideró altamente relevante, ya que estudios previos habían asociado la alta deposición y acumulación de matriz extracelular en el tejido endometrial – particularmente alrededor de glándulas endometriales y nidos fibrosos con pérdida de función secretora y exacerbación del proceso fibrótico (Aresu et al., 2012; Centeno et al., 2024; Giantin et al., 2012; Oddsdóttir, 2008; Szóstek-Mioduchowska et al., 2019; Zeisberg y Kalluri, 2013). Adicionalmente, a nivel de los miofibroblastos se observó un aumento en enzimas y proteínas moduladoras responsables del remodelado y degradación controlada de la matriz (MMP-14, PLAT, CTSK [catepsina K]), así como factores que reforzaron la señal antifibrótica (PTGS2).

Aunque el papel de la MMP14 en el desarrollo de la endometriosis no ha sido descrito en detalle, se ha reportado que esta metaloproteinasa no solo degrada directamente el colágeno tipo I, sino que también activa las formas inactivas de MMP-2 y MMP-9, amplificando así la degradación pericelular

de la matriz extracelular (Aresu et al., 2012; Rohani y Parks, 2015). Por otro lado, se ha demostrado que PLAT convierte el plasminógeno en plasmina, una serina proteasa capaz de degradar fibrina y diversos componentes de la matriz extracelular, así como de activar pro-MMPs como MMP2 y MMP9 (Jaiswal et al., 2018; Sillen y Declerck, 2021). En contraste, se ha encontrado que CTSK (cathepsina K) actúa principalmente en compartimentos lisosomales ácidos y en el entorno pericelular ácido, donde degrada con alta eficiencia fibras de colágeno tipo I y III, especialmente en tejidos mineralizados o patológicos (Diaz-Espinosa et al., 2020). Se considera que la activación de plasmina por PLAT facilita la conversión de pro-MMP14 y otras pro-MMPs, mejorando así su cooperación en la corteza pericelular. Por su parte, CTSK actúa sobre fragmentos de colágeno resistentes, completando la eliminación de la matriz residual. En tejidos fibróticos, se ha observado que el aumento combinado de MMP14 y PLAT acelera la disolución del colágeno y la fibrina, lo que favorece la migración celular y la regeneración. A este proceso le sigue la acción de CTSK, responsable de la degradación de los fragmentos persistentes de colágeno (Amar et al., 2017). Otro hallazgo importante fue la disminución significativa de los niveles de MMP1 en los miofibroblastos tras 48 horas de co-cultivo con ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>, lo que podría estar asociado con la reducción en los valores de concentración de colágeno.

Trabajos previos han demostrado que la PGE<sub>2</sub> puede revertir la diferenciación de miofibroblastos inducida por TGF-β<sub>1</sub>, lo que resulta en una disminución significativa, dependiente de la dosis y del tiempo, de los niveles de ARNm y proteína de colágeno tipo I en modelos de fibroblastos pulmonares, dérmicos y de piel, pero no de endometrio (Garrison et al., 2013; Wipff et al., 2007). En fibroblastos dérmicos tratados con TGF-β<sub>1</sub>, la PGE<sub>2</sub> redujo la síntesis de colágeno asociado a cicatrización a través de la señalización mediada por el receptor EP<sub>2</sub>-AMPc y mediante el desplazamiento del equilibrio MMP/TIMP. De forma similar, en cultivos de órganos de piel envejecida, niveles elevados de PGE<sub>2</sub> se correlacionaron con una menor abundancia de procolágeno tipo I (Li et al., 2015; Zhao et al., 2016). Efectos antifibróticos similares, relacionados con la acumulación de colágeno, también se han reportado en fibroblastos de tendón y muestras histológicas de hígado fibrótico de rata (Cilli et al., 2004).

Nuestros resultados mostraron una disminución en la abundancia de mediadores de señalización profibróticos, específicamente STAT3 y FOXO1. El factor de transcripción STAT3 es un efector aguas abajo bien conocido de TGF-β<sub>1</sub> e IL-6 que promueve el fenotipo miofibroblástico; su inhibición transcripcional contribuye a una menor activación fibrogénica (Becerra et al., 2017; Zhao et al., 2021). Estos hallazgos respaldan la idea de que la PGE<sub>2</sub> modula la señalización de TGF-β<sub>1</sub> de manera indirecta, a través de segundos mensajeros. Al atenuar la actividad de STAT3, la PGE<sub>2</sub> interrumpe la transcripción de genes profibróticos y proliferativos, posicionándose como un regulador negativo por retroalimentación dentro de las vías fibróticas mediadas por JAK/STAT. De acuerdo con esto,

Lee et al. reportaron que la PGE<sub>2</sub> suprime directamente la actividad de STAT3 en células de cáncer de mama y modelos de xenoinjerto (Lee et al., 2019).

Por otro lado, FOXO1 funciona como un factor de transcripción que potencia la señalización profibrótica inducida por TGF-β1 en fibroblastos; su regulación negativa refuerza aún más el bloqueo de las señales intracelulares profibróticas. Estudios previos también han demostrado que la desfosforilación de Akt inducida por PGE<sub>2</sub> regula a los miembros de la familia FOXO, lo que confirma que la PGE<sub>2</sub> reprime la función de FOXO1 mediante modificaciones postraduccionales, reduciendo así las rutas transcripcionales dirigidos por FOXO1 (Meng et al., 2006; Naini et al., 2016). En modelos en los que FOXO1 fue inhibido o eliminado genéticamente en fibroblastos, se observó una marcada disminución en la deposición de matriz extracelular, en la abundancia de α-SMA y en la rigidez del tejido, lo que posiciona a FOXO1 como un objetivo terapéutico prometedor en estrategias antifibróticas (Xin et al., 2018).

A su vez, se observó una sobreexpresión de JAK1, actuando como mediador de la señalización de citocinas profibróticas (particularmente aguas abajo de IL-6 y TGF-β1), promoviendo la activación de fibroblastos y la deposición de matriz extracelular (Liu et al., 2023). Sin embargo, en el contexto de nuestro ensayo, su activación podría estar asociada a vías de retroalimentación que modulan el eje antiproliferativo mediado por los receptores EP-AMPC/PKA en fibroblastos, especialmente cuando se acompaña de un aumento significativo en la producción de la Prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 (PTGS2/COX-2). PTGS2 fue identificada como la enzima limitante en la síntesis de PGE<sub>2</sub> y responsable de catalizar la producción de prostaglandinas, reforzando así el circuito antifibrótico al amplificar la señal de PGE<sub>2</sub> (Bozyk y Moore, 2011). Este circuito ilustra cómo la regulación positiva de JAK1 y la producción de PGE<sub>2</sub> interactúan para modular de manera precisa las actividades de STAT3 y FOXO1, con posibles implicancias en el control de la progresión fibrótica mediante la modulación dirigida de estos nodos de señalización.

Lo anterior condujo a la hipótesis de que la sobreexpresión de JAK1 potencia la síntesis de PGE<sub>2</sub> a través de la inducción de PTGS2 mediada por STAT3, mientras que el aumento de PGE<sub>2</sub> ejerce un efecto de retroalimentación negativa que suprime la señalización de STAT3 y atenúa la actividad de FOXO1 mediante mecanismos postraduccionales específicos. En conjunto, estas dinámicas establecen un circuito regulador en el que JAK1 se encuentra sobreexpresado, promoviendo la producción de PGE<sub>2</sub>, y esta última, a su vez, regula negativamente a STAT3 y FOXO1.

Después de 48 horas de co-cultivo, se observó una sobreabundancia marcada de lumicán (LUM), trombospondina-1 (THBS1), CCN1 y CCN2(CTGF) en las muestras de miofibroblastos, lo que sugiere que la matriz extracelular fue reorganizada hacia una estructura más ordenada y menos rígida. El lumicán regula el diámetro y el espaciamiento de las fibrillas de colágeno tipo I, previniendo su agregación en haces gruesos y manteniendo una red fibrilar equilibrada (Rixon et al., 2023);

Stamov et al., 2013). Por su parte, la trombospondina-1 activa la forma latente del TGF- $\beta$ 1 y, mediante su unión a metaloproteinasas de matriz como la MMP-14, permite el anclaje focalizado de estas enzimas dentro de la matriz, promoviendo así un remodelado controlado y menos patológico (Sweetwyne y Murphy-Ullrich, 2012).

Aunque clásicamente se ha asociado a CCN1 y CCN2 con actividades profibróticas, también se ha demostrado su implicación en la degradación de matriz y la angiogénesis (Chaour, 2020). CCN1, por ejemplo, puede inducir la expresión de MMP-1, lo que conduce a la fragmentación de las fibrillas de colágeno y a la reconfiguración de la red fibrilar (Qin et al., 2023). En un contexto regulado, como el secretoma derivado de células madre mesenquimales precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, este efecto localizado podría contribuir de manera eficaz a dismantelar el exceso de colágeno y reducir la rigidez tisular. Por otro lado, CCN2(CTGF), cuya abundancia es incrementada por TGF- $\beta$ 1, actúa como un cofactor que amplifica la señalización profibrótica, estimulando la activación de miofibroblastos, la proliferación celular y la deposición de colágeno, como se ha descrito previamente (Effendi y Nagano, 2022; Kubota y Takigawa, 2015).

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el efecto antifibrótico observado en las muestras de miofibroblastos co-cultivadas durante 48 horas con ET-eMSCs precondicionadas con PGE<sub>2</sub> estaría mediado por moléculas secretadas al medio de cultivo, en el marco de un intercambio bidireccional entre ambos tipos celulares. A nivel del secretoma, se identificaron proteínas diferencialmente abundantes relacionadas con procesos fibróticos.

En las muestras de secretoma se observó una disminución en la abundancia de proteínas involucradas en el entramado de la matriz extracelular y en marcadores fibróticos (como periostina y la proteína oligomérica de matriz cartilaginosa [COMP]), así como de proteínas asociadas con la dinámica del citoesqueleto y la respuesta al estrés celular (incluyendo gelsolina, proteína de choque térmico  $\beta$ 1 y cadenas pesadas de miosina). La reducción de periostina y COMP sugiere el dismantelamiento de puentes rígidos dentro de la matriz extracelular (Posey et al., 2018; Qiao et al., 2024; Yamaguchi, 2014). De igual forma, los niveles más bajos de factores de coagulación y componentes del complemento podrían reflejar un microambiente menos inflamatorio y menos trombogénico. La disminución de proteínas relacionadas con el citoesqueleto y el estrés celular indica que las vías de activación de los miofibroblastos probablemente fueron atenuadas.

Las proteínas más abundantes en el secretoma estuvieron asociadas a varios grupos funcionales: organizadores matricelulares (Tenascina-C, Fibrilina-1 [dos proteoformas], CCN2/CTGF, Dermatopontina); proteasas de matriz y sus reguladores (MMP-1, MMP-9, MMP-14, activador del plasminógeno tipo uroquinasa [PLAU] y su inhibidor PAI-1 [SERPINE1]); enzimas modificadoras de colágeno (procolágeno-lisina 5-dioxigenasa, lisil oxidasa); factores antioxidantes y de homeostasis (superóxido dismutasa, catalasa, 12-lipooxigenasa de ácido araquidónico); remodeladores de

adhesión celular y citoesqueleto (integrina  $\alpha 3$ , kindlina-2, complejo Arp2/3, JAM-A); y moduladores de factores de crecimiento y quimiocinas (IGFBP-5, CXCL6, CXCL8, estanniocalcina-1).

A nivel de secretoma, las proteínas asociadas a la matriz remodelaron el andamiaje extracelular favoreciendo la elasticidad y manteniendo una rigidez controlada. Se ha demostrado que la tenascina-C modula la arquitectura de la ECM y la mecanotransducción, previniendo la rigidez excesiva al influir en el comportamiento de los fibroblastos en contextos fibróticos (Bhattacharyya et al., 2016; Imanaka-Yoshida y Aoki, 2014). Las estructuras de fibrilina otorgan elasticidad y resiliencia a los tejidos conectivos, además de secuestrar factores de crecimiento que regulan el remodelado de la matriz (Rathaur et al., 2024). En este contexto CCN2 (CTGF) actuó como un versátil modulador matricelular, regulando la adhesión, proliferación y síntesis de ECM de forma dependiente del contexto, influenciando la organización de la matriz sin necesariamente promover rigidez patológica. Por su parte, la dermatopontina regula la fibrillogénesis de colágeno y fibronectina, promoviendo la formación equilibrada de fibrillas que favorecen la plasticidad tisular más que la rigidez patológica (Kato et al., 2014).

Nuestros resultados demostraron que las proteasas de matriz y sus reguladores conforman una red degradativa finamente regulada que permite la degradación localizada del colágeno en los miofibroblastos sin una pérdida excesiva de matriz. Específicamente, las metaloproteinasas de matriz (MMP-1, MMP-9 y MMP-14), junto con el sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA/PLAU) y su inhibidor PAI-1 (SERPINE1), desempeñan un papel central en la regulación del recambio de la matriz extracelular (ECM) en modelos fibróticos. Su abundancia coordinada limita la acumulación patológica de colágeno al tiempo que previene una degradación descontrolada. Del mismo modo, el equilibrio entre los activadores del plasminógeno y PAI-1 contribuye a mantener la homeostasis tisular mediante la regulación de la proteólisis mediada por plasmina y MMPs; su desregulación puede conducir tanto a fibrosis como a una pérdida excesiva de matriz, dependiendo del contexto, tal como ha sido reportado por otros autores (Ghosh y Vaughan, 2012; Giannandrea y Parks, 2014).

En el secretoma obtenido tras 48 horas de co-cultivo entre miofibroblastos y ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub> se observó una sobreexpresión de las quimiocinas CXCL6 y CXCL8. Se ha demostrado que CXCL6 participa en el reclutamiento de neutrófilos y en la modulación del tráfico de células inmunes en contextos inflamatorios, y su neutralización ha reducido la inflamación y la fibrosis pulmonar en modelos experimentales (Dai et al., 2023). Por su parte, CXCL8 se ha implicado en el reclutamiento de neutrófilos y monocitos hacia lesiones fibróticas, así como en la activación de fibroblastos mediante la señalización vía CXCR1/2. Niveles elevados de CXCL8 han sido reportados en fibrosis pulmonar y de médula ósea, y se han asociado con la progresión de la enfermedad (Dunbar et al., 2023). Por tanto, el aumento observado de CXCL6 y CXCL8 respalda un papel modulador de estas

quimiocinas en el proceso fibrótico, en concordancia con estudios previos que han documentado su sobreexpresión en microambientes fibróticos.

Durante el Experimento 1 se realizó un análisis comparativo del perfil proteómico de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y del secretoma obtenido tras 48 horas de co-cultivo entre miofibroblastos y ET-eMSCs en un sistema Transwell. Este análisis reveló una modulación diferencial de las MMPs en el secretoma en comparación con el proteoma, acompañada de una disminución significativa en las concentraciones de colágeno tipo I y tipo III en los miofibroblastos. Simultáneamente, se evidenció una reestructuración de la matriz extracelular y alteraciones en la organización del citoesqueleto de los miofibroblastos, lo que indica que el secretoma derivado del co-cultivo contribuyó a la recuperación de la homeostasis tisular en el modelo experimental.

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio demostraron que la incubación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-eMSCs) con TGF- $\beta$ 1 durante 24 horas induce un fenotipo profibrótico, asociado a una disminución en la producción de PGE<sub>2</sub> (Wong et al., 2024). Con base en estos antecedentes, se evaluó el efecto de las ET-eMSCs en un contexto fibrótico, con el fin de determinar si estas células contribuían a perpetuar el estado fibrótico o, por el contrario, ejercían un efecto modulador antifibrótico al interactuar con miofibroblastos endometriales equinos.

Los resultados obtenidos en el presente estudio demostraron que las ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> indujeron una reversión parcial del fenotipo miofibroblástico. Específicamente, el secretoma de estas células contenía factores solubles capaces de atenuar la abundancia de marcadores profibróticos en los miofibroblastos y de promover un fenotipo caracterizado por una menor capacidad contráctil y una disminución en la síntesis de matriz extracelular fibrótica. De manera recíproca, los miofibroblastos secretaron mediadores que potenciaron las funciones inmunomoduladoras y el mantenimiento de la viabilidad de las ET-eMSCs + PGE<sub>2</sub>. Este mecanismo de modulación parácrina bidireccional sugiere la existencia de un diálogo dinámico que favoreció la restauración de la homeostasis endometrial en el modelo de co-cultivo, fenómeno que, hasta donde sabemos, no ha sido descrito previamente en el contexto de la fibrosis endometrial.

El uso de la técnica SILAC (del inglés: "Stable isotope labeling by amino acids") fue fundamental en este estudio, ya que permitió diferenciar con precisión el origen celular de las proteínas secretadas dentro del modelo de co-cultivo. Mediante el marcaje metabólico de ET-eMSCs y miofibroblastos con aminoácidos isotópicos ligeros y pesados, respectivamente, fue posible rastrear y cuantificar el origen de cada proteína presente en el secretoma compartido. Este enfoque proporcionó una precisión cuantitativa y una reproducibilidad superiores en comparación con las técnicas proteómicas tradicionales o sin marcaje. En consecuencia, SILAC facilitó un análisis riguroso y específico por tipo celular de enzimas proteolíticas, inhibidores, citocinas y marcadores de remodelación de la matriz, componentes clave del fenotipo fibrótico, lo que incrementó significativamente la profundidad y fiabilidad de nuestros resultados.

Mediante el empleo de SILAC, se confirmó que las MMP-1, MMP-2 y MMP-9 eran producidas tanto por ET-eMSCs como por los miofibroblastos, lo que coincidió con los hallazgos obtenidos en el Experimento 1 de proteómica. Este resultado fue particularmente relevante, ya que demostró que los miofibroblastos endometriales secretaban MMP-14, lo que resalta su posible papel en la activación de otras MMPs y en el mantenimiento de la homeostasis tisular. Asimismo, los inhibidores de metaloproteinasas TIMP-1 y TIMP-2 se detectaron en todas las condiciones experimentales, lo que refuerza su papel esencial en la regulación de la actividad proteolítica. La presencia de trombospondinas THBS1 y THBS2 en todos los grupos celulares evaluados corroboró su función clásica en la mediación de la comunicación célula-célula y célula-matriz (Lawler, 2000).

En relación con las proteínas de remodelación de la matriz, MXRA5 y MXRA8 mostraron patrones de abundancia diferenciados: MXRA5 fue identificada en los grupos 48 h PGE<sub>2</sub>, 48 h sPGE<sub>2</sub> y T0MYO, y fue secretada por ambos tipos celulares, en concordancia con su rol documentado en el ensamblaje de la matriz extracelular, la organización del colágeno y sus funciones antiinflamatorias y antifibróticas (Peng et al., 2023; Poveda et al., 2017). Por el contrario, MXRA8 se detectó exclusivamente en los grupos 48 h PGE<sub>2</sub> y 48 h sPGE<sub>2</sub>, y fue producida únicamente por las ET-eMSCs, lo que concuerda con su función conocida en la adhesión celular y la remodelación de la matriz extracelular (Ichihara et al., 2022; Xu et al., 2022). La quimiocina CXCL6 se observó únicamente en los secretomas de miofibroblastos de los grupos 48 h PGE<sub>2</sub>, 48 h sPGE<sub>2</sub> y T0MYO, lo que sugiere una inducción específica asociada al fenotipo miofibroblástico, en concordancia con informes previos (Gharaee-Kermani et al., 2012; Kechschull et al., 2009). En cambio, CXCL8 se detectó en ambos tipos celulares bajo las mismas condiciones, lo que respalda su papel proinflamatorio y su potencial implicación en la activación de miofibroblastos.

Los resultados obtenidos para CCN2 (CTGF) fueron inconsistentes en comparación con los del Experimento 1 de proteómica, ya que esta proteína no fue detectada en las muestras del secretoma condicionado con PGE<sub>2</sub> a 48 horas durante el Experimento 2 basado en SILAC. No obstante, CCN2 fue identificada en el secretoma de miofibroblastos en tiempo cero y en el secretoma del grupo 48 horas sPGE<sub>2</sub>, en los cuales fue secretada por ambos tipos celulares. Esta discrepancia representa una limitación del estudio, considerando que se esperaba que el grupo condicionado con PGE<sub>2</sub> por 48 horas presentara resultados comparables a los del Experimento 1 de proteómica en el mismo punto temporal.

Finalmente, TGF-β1 fue detectado únicamente en el secretoma del grupo 48 h sPGE<sub>2</sub> y no en los grupos T0MYO, 48 h PGE<sub>2</sub> ni en las muestras de ET-eMSCs, lo cual respalda el efecto antifibrótico de PGE<sub>2</sub> a través de la inhibición de la señalización mediada por TGF-β1. Su ausencia en T0MYO también sugiere que la liberación de TGF-β1 ocurre en pulsos intermitentes en lugar de manera continua, lo que concuerda con observaciones previas sobre su secreción episódica y su impacto biológico prolongado (Tan et al., 2013).

Este estudio demuestra que el secretoma de las células madre mesenquimales endometriales equinas precondicionadas con PGE<sub>2</sub> ejerce un efecto antifibrótico significativo mediante la modulación de redes proteicas críticas en miofibroblastos endometriales. El análisis proteómico y la metodología SILAC revelaron un diálogo paracrino bidireccional que: 1) suprime mediadores profibróticos (STAT3, FOXO1, TGF-β1) y colágenos fibrilares; 2) potencia enzimas remodeladoras (MMP-14, PLAT, CTSK) y organizadores matricelulares (Tenascina-C, Fibrilina-1); 3) induce un circuito regulador JAK1-PTGS2-PGE<sub>2</sub> que atenúa la señalización fibrótica; y 4) reorganiza la matriz extracelular hacia un fenotipo menos rígido mediante moduladores como lumicán y trombospondina-1. Estos hallazgos identifican mediadores proteicos solubles en el secretoma de ET-eMSCs/PGE<sub>2</sub> que revierten características clave de la endometriosis equina, ofreciendo nuevas bases moleculares para estrategias terapéuticas basadas en medicina regenerativa.

En conjunto, los resultados obtenidos en esta tesis representan un avance significativo en el campo de la medicina regenerativa aplicada a enfermedades fibróticas, al demostrar por primera vez que el secretoma derivado ET-eMSCs, precondicionadas con PGE<sub>2</sub>, establece una interacción bidireccional funcional con modelos biológicos de fibrosis, ya sea a nivel celular (miofibroblastos) o tisular (explantes endometriales con clasificación IIA/IIB).

La novedad de este trabajo radica en evidenciar que dicha interacción no es unidireccional ni pasiva, sino que se basa en un diálogo molecular dinámico y recíproco, donde tanto las ET-eMSCs como el entorno fibrótico modulan activamente su comportamiento. En particular, se observó que las señales provenientes del microambiente fibrótico son capaces de activar una respuesta sostenida en las ET-eMSCs, favoreciendo la producción de mediadores antifibróticos en su secretoma. A su vez, estos factores actúan sobre los miofibroblastos y tejidos fibróticos atenuando marcadores clave del fenotipo patológico, reorganizando la matriz extracelular y suprimiendo rutas pro-fibróticas.

Este fenómeno de retroalimentación positiva se manifestó en ambos modelos experimentales. Tanto en el co-cultivo de miofibroblastos con ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> como el modelo ex vivo de explantes endometriales, se documentó una reducción sostenida de marcadores profibróticos. En el modelo ex vivo de explantes endometriales, se evidenció una modulación de genes asociados a fibrosis, con una respuesta diferenciada según el grado de severidad de la lesión, reflejo de un efecto terapéutico adaptativo y contexto-dependiente.

El análisis proteómico mediante SILAC aportó una capa adicional de comprensión mecánica, identificando redes de proteínas solubles en el secretoma ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> con capacidad para: suprimir factores centrales en la progresión fibrótica (como TGF-β1, STAT3 y FOXO1), promover la actividad de metaloproteinasas y proteínas organizadoras de la matriz (como MMP-14, PLAT, CTSK, TNC, FBN1), activar circuitos intracelulares reguladores como JAK1-PTGS2-PGE<sub>2</sub> y estimular la remodelación de la matriz hacia un fenotipo menos rígido.

En conjunto, estos hallazgos no solo consolidan el papel del secretoma de ET-eMSCs+PGE<sub>2</sub> como agente antifibrótico, sino que establecen un nuevo paradigma basado en la modulación recíproca entre terapias celulares y el entorno fibrótico, lo cual amplía significativamente el potencial clínico de las MSCs condicionadas. Esta capacidad de respuesta adaptativa y dirigida posiciona al secretoma como una plataforma versátil y eficaz para el desarrollo de intervenciones terapéuticas personalizadas contra la fibrosis endometrial equina y, potencialmente, otras patologías fibróticas de origen inflamatorio crónico.

## VI. Conclusiones:

1. El preacondicionamiento con PGE<sub>2</sub> de las ET-eMSCs demostró un doble efecto modulador sobre su secretoma y la carga de las VEs, potenciando su eficacia antifibrótica en un modelo *in vitro* de fibrosis basado en miofibroblastos endometriales
2. Las secreciones de ET-eMSC preacondicionadas con PGE<sub>2</sub> ejercen un efecto antifibrótico en explantes endometriales equinos IIA/IIB, modulando de forma diferencial genes asociados a fibrosis (ACTA2, COL3A1, COL1A1, MMP2, MMP9, CCN2). La disminución consistente de ACTA2 en ambos grados sugiere la inhibición del fenotipo miofibroblástico y respalda el potencial terapéutico de esta estrategia.
3. El análisis proteómico y la metodología SILAC revelaron un diálogo paracrino bidireccional que: 1) suprime mediadores profibróticos (STAT3, FOXO1, TGF-β1) y colágenos fibrilares; 2) potencia enzimas remodeladoras (MMP-14, PLAT, CTSK) y organizadores matricelulares (Tenascina-C, Fibrilina-1); 3) induce un circuito regulador JAK1-PTGS2-PGE<sub>2</sub> que atenúa la señalización fibrótica; y 4) reorganiza la matriz extracelular hacia un fenotipo menos rígido mediante moduladores como lumicán y trombospondina-1. Estos hallazgos identifican mediadores proteicos solubles en el secretoma de ET-eMSCs/PGE<sub>2</sub> que revierten características clave de la endometriosis equina, ofreciendo nuevas bases moleculares para estrategias terapéuticas basadas en medicina regenerativa

## VII. Referencias Bibliográficas

- Admyre, C., Johansson, S. M., Qazi, K. R., Filén, J.-J., Lahesmaa, R., Norman, M., Neve, E. P., Scheynius, A., & Gabrielsson, S. (2007). Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *The Journal of immunology*, 179(3), 1969-1978.
- Ahmadi, F., Lotfi, A. S., Navaei-Nigjeh, M., & kadivar, M. (2023). Trimetazidine Preconditioning Potentiates the Effect of Mesenchymal Stem Cells Secretome on the Preservation of Rat Pancreatic Islet Survival and Function In Vitro. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 195(8), 4796-4817. <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04532-8>
- Alpoim-Moreira, J., Fernandes, C., Pimenta, J., Bliedernicht, M., Rebordao, M. R., Castelo-Branco, P., Szostek-Mioduchowska, A., Skarzynski, D. J., & Ferreira-Dias, G. (2022). Metallopeptidases 2 and 9 genes epigenetically modulate equine endometrial fibrosis. *Front Vet Sci*, 9, 970003. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.970003>
- Alpoim-Moreira, J., Fernandes, C., Rebordao, M. R., Costa, A. L., Bliedernicht, M., Nunes, T., Szostek-Mioduchowska, A., Skarzynski, D. J., & Ferreira-Dias, G. (2022). Collagen Type III as a Possible Blood Biomarker of Fibrosis in Equine Endometrium. *Animals (Basel)*, 12(14), 1854. <https://doi.org/10.3390/ani12141854>
- Amar, S., Smith, L., & Fields, G. B. (2017). Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1864(11 Pt A), 1940-1951. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.015>
- Amaral, A., Fernandes, C., Rebordao, M. R., Szostek-Mioduchowska, A., Lukasik, K., Gawronska-Kozak, B., Telo da Gama, L., Skarzynski, D. J., & Ferreira-Dias, G. (2020). The In Vitro Inhibitory Effect of Sivelestat on Elastase Induced Collagen and Metallopeptidase Expression in Equine Endometrium. *Animals (Basel)*, 10(5), 863. <https://doi.org/10.3390/ani10050863>
- Andreeva, E., Zhidkova, O., Matveeva, D., Gornostaeva, A., Lobanova, M., & Buravkova, L. (2025). Ex Vivo Preconditioning as a Useful Tool for Modification of the Extracellular Matrix of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *International journal of molecular sciences*, 26(13), 6301. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/13/6301>
- Aresu, L., Benali, S., Giannuzzi, D., Mantovani, R., Castagnaro, M., & Falomo, M. E. (2012). The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis. *J Vet Sci*, 13(2), 171-177. <https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.2.171>
- Aurich, C. (2011). Reproductive cycles of horses. *Anim Reprod Sci*, 124(3-4), 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2011.02.005>
- Barberini, D. J., Freitas, N. P., Magnoni, M. S., Maia, L., Listoni, A. J., Heckler, M. C., Sudano, M. J., Golim, M. A., da Cruz Landim-Alvarenga, F., & Amorim, R. M. (2014). Equine mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue and umbilical cord: immunophenotypic characterization and differentiation potential. *Stem Cell Res Ther*, 5(1), 25. <https://doi.org/10.1186/scrt414>
- Baregundi Subbarao, R., Ullah, I., Kim, E.-J., Jang, S.-J., Lee, W.-J., Jeon, R. H., Kang, D., Lee, S.-L., Park, B.-W., & Rho, G.-J. (2015). Characterization and evaluation of neuronal trans-differentiation with electrophysiological properties of mesenchymal

- stem cells isolated from porcine endometrium. *International journal of molecular sciences*, 16(5), 10934-10951.
- Bari, E., Ferrarotti, I., Saracino, L., Perteghella, S., Torre, M. L., & Corsico, A. G. (2020). Mesenchymal stromal cell secretome for severe COVID-19 infections: premises for the therapeutic use. *Cells*, 9(4), 924.
- Bari, E., Ferrarotti, I., Torre, M. L., Corsico, A. G., & Perteghella, S. (2019). Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: The long way through “pharmaceuticalization” for the best formulation. *Journal of Controlled Release*, 309, 11-24.
- Bärnthaler, T., Theiler, A., Zabini, D., Trautmann, S., Stacher-Priehse, E., Lanz, I., Klepetko, W., Sinn, K., Flick, H., & Scheidl, S. (2020). Inhibiting eicosanoid degradation exerts antifibrotic effects in a pulmonary fibrosis mouse model and human tissue. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(3), 818-833. e811.
- Becerra, A., Rojas, M., Vallejos, A., Villegas, V., Perez, L., Cabello-Verrugio, C., & Simon, F. (2017). Endothelial fibrosis induced by suppressed STAT3 expression mediated by signaling involving the TGF-beta1/ALK5/Smad pathway. *Lab Invest*, 97(9), 1033-1046. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.61>
- Berkes, E., Oehmke, F., Tinneberg, H.-R., Preissner, K. T., & Saffarzadeh, M. (2014). Association of neutrophil extracellular traps with endometriosis-related chronic inflammation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 183, 193-200.
- Bhattacharyya, S., Midwood, K. S., Yin, H., & Varga, J. (2017). Toll-like receptor-4 signaling drives persistent fibroblast activation and prevents fibrosis resolution in scleroderma. *Advances in wound care*, 6(10), 356-369.
- Bhattacharyya, S., Wang, W., Morales-Nebreda, L., Feng, G., Wu, M., Zhou, X., Lafyatis, R., Lee, J., Hinchcliff, M., Feghali-Bostwick, C., Lakota, K., Budinger, G. R., Raparia, K., Tamaki, Z., & Varga, J. (2016). Tenascin-C drives persistence of organ fibrosis. *Nat Commun*, 7(1), 11703. <https://doi.org/10.1038/ncomms11703>
- Bi, B., Schmitt, R., Israilova, M., Nishio, H., & Cantley, L. G. (2007). Stromal Cells Protect against Acute Tubular Injury via an Endocrine Effect. *Journal of the American society of nephrology*, 18(9), 2486-2496. <https://doi.org/10.1681/asn.2007020140>
- Biernacka, A., Dobaczewski, M., & Frangogiannis, N. G. (2011). TGF-beta signaling in fibrosis. *Growth Factors*, 29(5), 196-202. <https://doi.org/10.3109/08977194.2011.595714>
- Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15(12), 786-801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>
- Bozyk, P. D., & Moore, B. B. (2011). Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 45(3), 445-452. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0025RT>
- Bracher, V., Mathias, S., & Allen, W. R. (1996). Influence of chronic degenerative endometritis (endometrosis) on placental development in the mare. *Equine Vet J*, 28(3), 180-188. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1996.tb03771.x>
- Bradecamp, E., Ahlschwede, S., & Cook, J. (2014). The effects of intra-uterine kerosene infusion on endometrial epithelial cilia concentration. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34(1), 134.

- Brinsko, S. P., Blanchard, T. L., Varner, D. D., Schumacher, J., & Love, C. C. (2010). *Manual of equine reproduction*. Elsevier Health Sciences.
- Bucca, S., & Carli, A. (2011). Efficacy of human chorionic gonadotropin to induce ovulation in the mare, when associated with a single dose of dexamethasone administered at breeding time. *Equine veterinary journal*, *43*, 32-34.
- Bucca, S., Carli, A., Buckley, T., Dolci, G., & Fogarty, U. (2008). The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*, *70*(7), 1093-1100.
- Buczowska, J., Kozdrowski, R., Nowak, M., Ras, A., & Mrowiec, J. (2014). Endometrosis-significance for horse reproduction, pathogenesis, diagnosos, and proposed therapeutic methods. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, *17*(3).
- Cabezas, J., Lara, E., Pacha, P., Rojas, D., Veraguas, D., Saravia, F., Rodriguez-Alvarez, L., & Castro, F. O. (2014). The endometrium of cycling cows contains populations of putative mesenchymal progenitor cells. *Reprod Domest Anim*, *49*(4), 550-559. <https://doi.org/10.1111/rda.12309>
- Cabezas, J., Rojas, D., Navarrete, F., Ortiz, R., Rivera, G., Saravia, F., Rodriguez-Alvarez, L., & Castro, F. O. (2018). Equine mesenchymal stem cells derived from endometrial or adipose tissue share significant biological properties, but have distinctive pattern of surface markers and migration. *Theriogenology*, *106*, 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.035>
- Cabezas, J., Rojas, D., Wong, Y., Telleria, F., Manriquez, J., Mancanares, A. C. F., Rodriguez-Alvarez, L. L., & Castro, F. O. (2020). In vitro preconditioning of equine adipose mesenchymal stem cells with prostaglandin E(2), substance P and their combination changes the cellular protein secretomics and improves their immunomodulatory competence without compromising stemness. *Vet Immunol Immunopathol*, *228*, 110100. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110100>
- Cadario, M. E., Losinno, L., Giguere, S., Aguilar, J., Jack, T. J., Macpherson, M., Fitzpatrick, C., & Uhl, E. W. (2002). Uterine expression of fibrogenic cytokines in the mare. *Theriogenology*, *58*(2-4), 449-452. <Go to ISI>://WOS:000177415400061
- Canisso, I. F., Segabinazzi, L., & Fedorka, C. E. (2020). Persistent Breeding-Induced Endometritis in Mares - a Multifaceted Challenge: From Clinical Aspects to Immunopathogenesis and Pathobiology. *Int J Mol Sci*, *21*(4), 1432. <https://doi.org/10.3390/ijms21041432>
- Capomaccio, S., Cappelli, K., Bazzucchi, C., Coletti, M., Gialletti, R., Moriconi, F., Passamonti, F., Pepe, M., Petrini, S., Mecocci, S., Silvestrelli, M., & Pascucci, L. (2019). Equine Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Release Extracellular Vesicles Enclosing Different Subsets of Small RNAs. *Stem Cells Int*, *2019*(1), 4957806. <https://doi.org/10.1155/2019/4957806>
- Carluccio, A., Veronesi, M., Plenteda, D., & Mazzatenta, A. (2020). Platelet-rich plasma uterine infusion and pregnancy rate in barren mares with chronic degenerative endometritis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 431-438-431-438.
- Carrero, R., Cerrada, I., Lledó, E., Dopazo, J., García-García, F., Rubio, M.-P., Trigueros, C., Dorronsoro, A., Ruiz-Sauri, A., & Montero, J. A. (2012). IL1 $\beta$  induces mesenchymal stem cells migration and leucocyte chemotaxis through NF- $\kappa$ B. *Stem Cell Reviews and Reports*, *8*, 905-916.
- Centeno, L. A. M., Bastos, H. B. A., Bueno, V. L. C., Trentin, J. M., Fiorenza, M., Panziera, W., Winter, G. H. Z., Kretzmann, N. A., Fiala-Rechsteiner, S., Mattos, R.

- C., & Rubin, M. I. B. (2024). Collagen and collagenases in mare's endometrium with endometriosis. *Theriogenology*, 230, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.08.031>
- Chan, R. W., & Gargett, C. E. (2006). Identification of label-retaining cells in mouse endometrium. *Stem cells*, 24(6), 1529-1538. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0411>
- Chaour, B. (2020). Caught between a "Rho" and a hard place: are CCN1/CYR61 and CCN2/CTGF the arbiters of microvascular stiffness? *J Cell Commun Signal*, 14(1), 21-29. <https://doi.org/10.1007/s12079-019-00529-3>
- Chen, X., & Yang, F. (2024). Classification and Nomenclature of Extracellular Vesicles. In Q. Wang & L. Zheng (Eds.), *Extracellular Vesicles* (pp. 3-7). Springer Nature Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-99-8365-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-99-8365-0_1)
- Christoffersen, M., & Troedsson, M. (2017). Inflammation and fertility in the mare. *Reprod Domest Anim*, 52 Suppl 3, 14-20. <https://doi.org/10.1111/rda.13013>
- Christoffersen, M., Woodward, E., Bojesen, A. M., Jacobsen, S., Petersen, M. R., Troedsson, M. H., & Lehn-Jensen, H. (2012). Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *BMC Vet Res*, 8, 41. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-41>
- Cilli, F., Khan, M., Fu, F., & Wang, J. H. (2004). Prostaglandin E2 affects proliferation and collagen synthesis by human patellar tendon fibroblasts. *Clin J Sport Med*, 14(4), 232-236. <https://doi.org/10.1097/00042752-200407000-00006>
- Clerc Danvila, M., & Cazales, N. (2020). *Reacción inflamatoria uterina luego de la inseminación artificial con espermatozoides vivos y muertos en yeguas*
- Corsiero, E., Pratesi, F., Prediletto, E., Bombardieri, M., & Migliorini, P. (2016). NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*, 7, 485.
- Creagh, E. M., & O'Neill, L. A. (2006). TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends in immunology*, 27(8), 352-357.
- Crisóstomo, M. R. R. C. S. (2018). *Mare endometrium: physiological and pathological involvement of hormones and neutrophil extracellular traps* Universidade de Lisboa (Portugal)].
- da Silva Meirelles, L., Caplan, A. I., & Nardi, N. B. (2008). In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem cells*, 26(9), 2287-2299. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-1122>
- da Silva Meirelles, L., Fontes, A. M., Covas, D. T., & Caplan, A. I. (2009). Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine & growth factor reviews*, 20(5-6), 419-427.
- Dai, C. L., Yang, H. X., Liu, Q. P., Rahman, K., & Zhang, H. (2023). CXCL6: A potential therapeutic target for inflammation and cancer. *Clin Exp Med*, 23(8), 4413-4427. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01152-8>
- Das, A., Basu, S., Bandyopadhyay, D., Mukherjee, K., Datta, D., Chakraborty, S., Jana, S., Adak, M., Bose, S., Chakrabarti, S., Swarnakar, S., Chakrabarti, P., & Bhattacharyya, S. N. (2021). Inhibition of extracellular vesicle-associated MMP2 abrogates intercellular hepatic miR-122 transfer to liver macrophages and curtails inflammation. *Iscience*, 24(12), 103428. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103428>
- Dawod, A., Miro, J., Elbaz, H. T., Fahmy, H., & Abdoon, A. S. (2021). Effect of intrauterine infusion of equine fresh platelets-rich plasma (Prp) or lyophilized prp

- (l-gfequina) on ovarian activity and pregnancy rate in repeat breeder purebred arabian mares. *Animals*, 11(4), 1123.
- de Oliveira Tongu, E. A., Segabinazzi, L. G., Alvarenga, M. L., Monteiro, A., Papa, F. O., & Alvarenga, M. A. (2021). Allogenic mesenchymal stem cell-conditioned medium does not affect sperm parameters and mitigates early endometrial inflammatory responses in mares. *Theriogenology*, 169, 1-8.
- Del Prete, C., Montano, C., Cocchia, N., de Chiara, M., Gasparrini, B., & Pasolini, M. P. (2024). Use of regenerative medicine in the treatment of endometritis in mares: A systematic review and meta-analysis. *Theriogenology*, 227, 9-20.  
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.07.006>
- Dell'aqua Junior, J. A., Papa, F. O., Lopes, M. D., Alvarenga, M. A., Macedo, L., & Melo, C. (2006). Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen.
- Depuydt, E., Broeckx, S. Y., Van Hecke, L., Chiers, K., Van Brantegem, L., Van Schie, H., Beerts, C., Spaas, J. H., Pille, F., & Martens, A. (2021). The evaluation of equine allogeneic tenogenic primed mesenchymal stem cells in a surgically induced superficial digital flexor tendon lesion model. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 641441.
- Diaz-Espinosa, A. M., Link, P. A., Sicard, D., Jorba, I., Tschumperlin, D. J., & Haak, A. J. (2020). Dopamine D1 receptor stimulates cathepsin K-dependent degradation and resorption of collagen I in lung fibroblasts. *J Cell Sci*, 133(23).  
<https://doi.org/10.1242/jcs.248278>
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D., & Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315-317.  
<https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Donadeu, F. X., & Watson, E. D. (2007). Seasonal changes in ovarian activity: lessons learnt from the horse. *Anim Reprod Sci*, 100(3-4), 225-242.  
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.12.001>
- Dubon, M. J., Yu, J., Choi, S., & Park, K. S. (2018). Transforming growth factor  $\beta$  induces bone marrow mesenchymal stem cell migration via noncanonical signals and N-cadherin. *Journal of cellular physiology*, 233(1), 201-213.
- Dubrovskaya, A., Lebedeva, L., & Schukis, K. (2019). Comparative histomorphological characteristics of the endometrium of young and aged mares in estrus and diestrus. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science,
- Dunbar, A. J., Kim, D., Lu, M., Farina, M., Bowman, R. L., Yang, J. L., Park, Y., Karzai, A., Xiao, W., Zaroogian, Z., O'Connor, K., Mowla, S., Gobbo, F., Verachi, P., Martelli, F., Sarli, G., Xia, L., Elmansy, N., Kleppe, M.,...Hoffman, R. (2023). CXCL8/CXCR2 signaling mediates bone marrow fibrosis and is a therapeutic target in myelofibrosis. *Blood*, 141(20), 2508-2519.  
<https://doi.org/10.1182/blood.2022015418>
- Eckes, B., Zigrino, P., Kessler, D., Holtkotter, O., Shephard, P., Mauch, C., & Krieg, T. (2000). Fibroblast-matrix interactions in wound healing and fibrosis. *Matrix Biol*, 19(4), 325-332. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(00\)00077-9](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(00)00077-9)

- Effendi, W. I., & Nagano, T. (2022). Connective Tissue Growth Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Breaking the Bridge. *Int J Mol Sci*, 23(11), 6064. <https://doi.org/10.3390/ijms23116064>
- Ferreira-Dias, G., Rebordão, M., Galvão, A., Roberto-da-Costa, R., Amaral, A., Fernandes, C., Pinto-Bravo, P., Morazzo, S., Alexandre-Pires, G., & Lukasik, K. (2020). What goes wrong from a mare healthy endometrium to endometriosis? Advances in Animal Health, Medicine and Production: A Research Portrait of the Centre for Interdisciplinary Research in Animal Health (CIISA), University of Lisbon, Portugal,
- Ferreira-Dias, G. M., Serrão, P. M., Durão, J. F. C., & Silva, J. R. (2001). Microvascular development and growth of uterine tissue during the estrous cycle in mares. *American Journal of Veterinary Research*, 62(4), 526-530.
- Ferreira, J. R., Teixeira, G. Q., Santos, S. G., Barbosa, M. A., Almeida-Porada, G., & Goncalves, R. M. (2018). Mesenchymal Stromal Cell Secretome: Influencing Therapeutic Potential by Cellular Pre-conditioning. *Front Immunol*, 9, 2837. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02837>
- Ferris, R. A., Frisbie, D. D., & McCue, P. M. (2014). Use of mesenchymal stem cells or autologous conditioned serum to modulate the inflammatory response to spermatozoa in mares. *Theriogenology*, 82(1), 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.02.015>
- Filant, J., & Spencer, T. E. (2014). Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization. *Int J Dev Biol*, 58(2-4), 107-116. <https://doi.org/10.1387/ijdb.130344ts>
- Frangogiannis, N. (2020). Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. *J Exp Med*, 217(3), e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- Gallardo, F. S., Cruz-Soca, M., Bock-Pereda, A., Faundez-Contreras, J., Gutierrez-Rojas, C., Gandin, A., Torresan, V., Casar, J. C., Ravasio, A., & Brandan, E. (2025). Role of TGF-beta/SMAD/YAP/TAZ signaling in skeletal muscle fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 328(3), C1015-C1028. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00541.2024>
- Galvão, A., Rebordão, M. R., Szóstek, A. Z., J Skarzynski, D., & Ferreira-Dias, G. (2012). Cytokines and neutrophil extracellular traps in the equine endometrium: friends or foes? *Pferdeheilkunde*, 28, 4-7.
- Gargett, C. E. (2006). Identification and characterisation of human endometrial stem/progenitor cells. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 46(3), 250-253. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00582.x>
- Gargett, C. E., & Masuda, H. (2010). Adult stem cells in the endometrium. *Molecular human reproduction*, 16(11), 818-834.
- Garrison, G., Huang, S. K., Okunishi, K., Scott, J. P., Kumar Penke, L. R., Scruggs, A. M., & Peters-Golden, M. (2013). Reversal of myofibroblast differentiation by prostaglandin E(2). *Am J Respir Cell Mol Biol*, 48(5), 550-558. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0262OC>
- Gerarduzzi, C., & Di Battista, J. A. (2017). Myofibroblast repair mechanisms post-inflammatory response: a fibrotic perspective. *Inflamm Res*, 66(6), 451-465. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1019-x>
- Gerstenberg, C., Allen, W. R., & Stewart, F. (1999). Cell proliferation patterns in the equine endometrium throughout the non-pregnant reproductive cycle. *J Reprod Fertil*, 116(1), 167-175. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1160167>

- Gharaee-Kermani, M., Kasina, S., Moore, B. B., Thomas, D., Mehra, R., & Macoska, J. A. (2012). CXC-type chemokines promote myofibroblast phenoconversion and prostatic fibrosis. *PloS one*, 7(11), e49278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049278>
- Ghosh, A. K., & Vaughan, D. E. (2012). PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol*, 227(2), 493-507. <https://doi.org/10.1002/jcp.22783>
- Giannandrea, M., & Parks, W. C. (2014). Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Dis Model Mech*, 7(2), 193-203. <https://doi.org/10.1242/dmm.012062>
- Giantin, M., Aresu, L., Benali, S., Aricò, A., Morello, E. M., Martano, M., Vascellari, M., Castagnaro, M., Lopparelli, R. M., Zancanella, V., Granato, A., Mutinelli, F., & Dacasto, M. (2012). Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and vascular endothelial growth factor in canine mast cell tumours. *J Comp Pathol*, 147(4), 419-429. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.01.011>
- Glen Hardy, P. L. (2019). *Measurement of economic impact of the Australian thoroughbred breeding industry*.
- Gnecchi, M., He, H., Noiseux, N., Liang, O. D., Zhang, L., Morello, F., Mu, H., Melo, L. G., Pratt, R. E., & Ingwall, J. S. (2006). Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. *The FASEB Journal*, 20(6), 661-669.
- Gray, C. A., Bartol, F. F., Tarleton, B. J., Wiley, A. A., Johnson, G. A., Bazer, F. W., & Spencer, T. E. (2001). Developmental biology of uterine glands. *Biol Reprod*, 65(5), 1311-1323. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.5.1311>
- Gugjoo, M. B., & Sharma, G. T. (2019). Equine mesenchymal stem cells: properties, sources, characterization, and potential therapeutic applications. *Journal of Equine Veterinary Science*, 72, 16-27.
- Hanada, M., Maeda, Y., & Oikawa, M. A. (2014). Histopathological characteristics of endometrosis in thoroughbred mares in Japan: results from 50 necropsy cases. *J Equine Sci*, 25(2), 45-52. <https://doi.org/10.1294/jes.25.45>
- Harris, S. G., Padilla, J., Koumas, L., Ray, D., & Phipps, R. P. (2002). Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends in immunology*, 23(3), 144-150.
- Harvey, A., Montezano, A. C., Lopes, R. A., Rios, F., & Touyz, R. M. (2016). Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(5), 659-668.
- Harwood, S. L., Nielsen, N. S., Diep, K., Jensen, K. T., Nielsen, P. K., Yamamoto, K., & Enghild, J. J. (2021). Development of selective protease inhibitors via engineering of the bait region of human alpha(2)-macroglobulin. *J Biol Chem*, 297(1), 100879. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100879>
- Hinz, B., Phan, S. H., Thannickal, V. J., Prunotto, M., Desmouliere, A., Varga, J., De Wever, O., Mareel, M., & Gabbiani, G. (2012). Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*, 180(4), 1340-1355. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.004>
- Hoffmann, C., Ellenberger, C., Mattos, R. C., Aupperle, H., Dhein, S., Stief, B., & Schoon, H. A. (2009). The equine endometrosis: new insights into the pathogenesis. *Anim Reprod Sci*, 111(2-4), 261-278. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.03.019>

- Hu, C., & Li, L. (2018). Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(3), 1428-1442.
- Huang, S., Wettlaufer, S. H., Hogaboam, C., Aronoff, D. M., & Peters-Golden, M. (2007). Prostaglandin E(2) inhibits collagen expression and proliferation in patient-derived normal lung fibroblasts via E prostanoid 2 receptor and cAMP signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 292(2), L405-413.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00232.2006>
- Hurtgen, J. P. (2006). Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: a review. *Theriogenology*, 66(3), 560-566.  
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.006>
- Ibrahim, S., Szóstek-Mioduchowska, A., & Skarzynski, D. (2019). Expression profiling of selected miRNAs in equine endometrium in response to LPS challenge in vitro: A new understanding of the inflammatory immune response. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 209, 37-44.
- Ichihara, R., Shiraki, Y., Mizutani, Y., Iida, T., Miyai, Y., Esaki, N., Kato, A., Mii, S., Ando, R., Hayashi, M., Takami, H., Fujii, T., Takahashi, M., & Enomoto, A. (2022). Matrix remodeling-associated protein 8 is a marker of a subset of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer. *Pathol Int*, 72(3), 161-175.  
<https://doi.org/10.1111/pin.13198>
- Imanaka-Yoshida, K., & Aoki, H. (2014). Tenascin-C and mechanotransduction in the development and diseases of cardiovascular system. *Front Physiol*, 5, 283.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00283>
- Isshiki, T., Naiel, S., Vierhout, M., Otsubo, K., Ali, P., Tsubouchi, K., Yazdanshenas, P., Kumaran, V., Dvorkin-Gheva, A., Kolb, M. R. J., & Ask, K. (2024). Therapeutic strategies to target connective tissue growth factor in fibrotic lung diseases. *Pharmacol Ther*, 253, 108578. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108578>
- Jaiswal, R. K., Varshney, A. K., & Yadava, P. K. (2018). Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed Pharmacother*, 98, 886-898.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.029>
- Jasiński, T., Zdrojkowski, Ł., Ferreira-Dias, G., Kautz, E., Juszczuk-Kubiak, E., & Domino, M. (2022). Molecular mechanism of equine endometrosis: the NF-κB-Dependent pathway underlies the ovarian steroid receptors' dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 23(13), 7360.
- Jasinski, T., Zdrojkowski, L., Kautz, E., Juszczuk-Kubiak, E., Ferreira-Dias, G., & Domino, M. (2021). Equine Endometrosis Pathological Features: Are They Dependent on NF-kappaB Signaling Pathway? *Animals (Basel)*, 11(11), 3151.  
<https://doi.org/10.3390/ani11113151>
- Jorch, S. K., & Kubes, P. (2017). An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*, 23(3), 279-287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
- Joseph, A., Baiju, I., Bhat, I. A., Pandey, S., Bharti, M., Verma, M., Pratap Singh, A., Ansari, M. M., Chandra, V., & Saikumar, G. (2020). Mesenchymal stem cell-conditioned media: A novel alternative of stem cell therapy for quality wound healing. *Journal of cellular physiology*, 235(7-8), 5555-5569.
- Kalinski, P. (2012). Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *The Journal of immunology*, 188(1), 21-28.

- Kani, K. (2017). Quantitative Proteomics Using SILAC. In L. Comai, J. E. Katz, & P. Mallick (Eds.), *Proteomics: Methods and Protocols* (pp. 171-184). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6747-6\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6747-6_13)
- Katila, T. (2016). Update on endometritis therapy. *Pferdeheilkunde Equine Med*, 3, 39-45.
- Katila, T., & Ferreira-Dias, G. (2022). Evolution of the Concepts of Endometrosis, Post Breeding Endometritis, and Susceptibility of Mares. *Animals (Basel)*, 12(6), 779. <https://doi.org/10.3390/ani12060779>
- Kato, A., Okamoto, O., Wu, W., Matsuo, N., Kumai, J., Yamada, Y., Katagiri, F., Nomizu, M., & Fujiwara, S. (2014). Identification of fibronectin binding sites in dermatopontin and their biological function. *J Dermatol Sci*, 76(1), 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.07.003>
- Kebschull, M., Demmer, R., Behle, J. H., Pollreisz, A., Heidemann, J., Belusko, P. B., Celenti, R., Pavlidis, P., & Papananou, P. N. (2009). Granulocyte chemotactic protein 2 (gcp-2/cxcl6) complements interleukin-8 in periodontal disease. *J Periodontal Res*, 44(4), 465-471. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01134.x>
- Kenney, R., & Doig, P. (1986). Equine endometrial biopsy. *Current therapy in theriogenology*, 2(3), 723-729.
- Kenney, R. M. (1978). Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. *J Am Vet Med Assoc*, 172(3), 241-262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/621166>
- Kilgenstein, H. J., Schöniger, S., Schoon, D., & Schoon, H.-A. (2015). Microscopic examination of endometrial biopsies of retired sports mares: an explanation for the clinically observed subfertility? *Research in veterinary science*, 99, 171-179.
- Kohyama, T., Ertl, R. F., Valenti, V., Spurzem, J., Kawamoto, M., Nakamura, Y., Veys, T., Allegra, L., Romberger, D., & Rennard, S. I. (2001). Prostaglandin E2 inhibits fibroblast chemotaxis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 281(5), L1257-L1263.
- Kolodsick, J. E., Peters-Golden, M., Larios, J., Toews, G. B., Thannickal, V. J., & Moore, B. B. (2003). Prostaglandin E2 inhibits fibroblast to myofibroblast transition via E. prostanoid receptor 2 signaling and cyclic adenosine monophosphate elevation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 29(5), 537-544. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0243OC>
- Kubota, S., & Takigawa, M. (2015). Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and its role under physiological and pathological conditions. *Clinical science*, 128(3), 181-196.
- Kusama, K., Fukushima, Y., Yoshida, K., Azumi, M., Yoshie, M., Mizuno, Y., Kajihara, T., & Tamura, K. (2021). PGE2 and Thrombin Induce Myofibroblast Transdifferentiation via Activin A and CTGF in Endometrial Stromal Cells. *Endocrinology*, 162(12), bqab207. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab207>
- Kusano, K., Miyaura, C., Inada, M., Tamura, T., Ito, A., Nagase, H., Kamoi, K., & Suda, T. (1998). Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology*, 139(3), 1338-1345. <https://doi.org/10.1210/endo.139.3.5818>
- Lacy, S. H., Woeller, C. F., Thatcher, T. H., Pollock, S. J., Small, E. M., Sime, P. J., & Phipps, R. P. (2019). Activated Human Lung Fibroblasts Produce Extracellular Vesicles with Antifibrotic Prostaglandins. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 60(3), 269-278. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0248OC>

- Lange-Consiglio, A., Rossi, D., Tassan, S., Perego, R., Cremonesi, F., & Parolini, O. (2013). Conditioned medium from horse amniotic membrane-derived multipotent progenitor cells: immunomodulatory activity in vitro and first clinical application in tendon and ligament injuries in vivo. *Stem Cells Dev*, 22(22), 3015-3024. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0214>
- Lara, E., Rivera, N., Cabezas, J., Navarrete, F., Saravia, F., Rodriguez-Alvarez, L., & Castro, F. O. (2018). Endometrial Stem Cells in Farm Animals: Potential Role in Uterine Physiology and Pathology. *Bioengineering (Basel)*, 5(3), 75. <https://doi.org/10.3390/bioengineering5030075>
- Lara, E., Velasquez, A., Cabezas, J., Rivera, N., Pacha, P., Rodriguez-Alvarez, L., Saravia, F., & Castro, F. O. (2017). Endometritis and In Vitro PGE(2) Challenge Modify Properties of Cattle Endometrial Mesenchymal Stem Cells and Their Transcriptomic Profile. *Stem Cells Int*, 2017(1), 4297639. <https://doi.org/10.1155/2017/4297639>
- Lawler, J. (2000). The functions of thrombospondin-1 and-2. *Curr Opin Cell Biol*, 12(5), 634-640. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(00\)00143-5](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(00)00143-5)
- Le Blanc, K., Rasmusson, I., Sundberg, B., Götherström, C., Hassan, M., Uzunel, M., & Ringdén, O. (2004). Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *The Lancet*, 363(9419), 1439-1441.
- Leask, A., & Abraham, D. J. (2004). TGF-beta signaling and the fibrotic response. *Faseb j*, 18(7), 816-827. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1273rev>
- LeBlanc, M. M., & Causey, R. C. (2009). Clinical and subclinical endometritis in the mare: both threats to fertility. *Reprod Domest Anim*, 44 Suppl 3, 10-22. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01485.x>
- Lee, B.-C., Kang, I., & Yu, K.-R. (2021). Therapeutic features and updated clinical trials of mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 711.
- Lee, B.-C., Kim, H.-S., Shin, T.-H., Kang, I., Lee, J. Y., Kim, J.-J., Kang, H. K., Seo, Y., Lee, S., & Yu, K.-R. (2016). PGE2 maintains self-renewal of human adult stem cells via EP2-mediated autocrine signaling and its production is regulated by cell-to-cell contact. *Scientific Reports*, 6(1), 26298.
- Lee, E. J., Kim, S. J., Hahn, Y. I., Yoon, H. J., Han, B., Kim, K., Lee, S., Kim, K. P., Suh, Y. G., Na, H. K., & Surh, Y. J. (2019). 15-Keto prostaglandin E(2) suppresses STAT3 signaling and inhibits breast cancer cell growth and progression. *Redox Biol*, 23, 101175. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101175>
- Lehmann, J., Ellenberger, C., Hoffmann, C., Bazer, F. W., Klug, J., Allen, W. R., Sieme, H., & Schoon, H. A. (2011). Morpho-functional studies regarding the fertility prognosis of mares suffering from equine endometrosis. *Theriogenology*, 76(7), 1326-1336. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.06.001>
- Letouzey, V., Tan, K. S., Deane, J. A., Ulrich, D., Gurung, S., Ong, Y. R., & Gargett, C. E. (2015). Isolation and characterisation of mesenchymal stem/stromal cells in the ovine endometrium. *PloS one*, 10(5), e0127531.
- Levy, O., Kuai, R., Siren, E. M., Bhere, D., Milton, Y., Nissar, N., De Biasio, M., Heinelt, M., Reeve, B., & Abdi, R. (2020). Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Science advances*, 6(30), eaba6884.

- Ley, W., Bowen, J., Sponenberg, D., & Lessard, P. (1989). Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology*, 32(2), 263-276.
- Li, K., Zhao, J., Wang, M., Niu, L., Wang, Y., Li, Y., & Zheng, Y. (2021). The Roles of Various Prostaglandins in Fibrosis: A Review. *Biomolecules*, 11(6), 789. <https://doi.org/10.3390/biom11060789>
- Li, M., Jiang, Y., Hou, Q., Zhao, Y., Zhong, L., & Fu, X. (2022). Potential pre-activation strategies for improving therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells: current status and future prospects. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02822-2>
- Li, X.-T., Li, J.-Y., Zeng, G.-C., Lu, L., Jarrett, M. J., Zhao, Y., Yao, Q.-Z., Chen, X., & Yu, K.-J. (2019). Overexpression of connective tissue growth factor is associated with tumor progression and unfavorable prognosis in endometrial cancer. *Cancer Biomarkers*, 25(4), 295-302.
- Li, Y., Lei, D., Swindell, W. R., Xia, W., Weng, S., Fu, J., Worthen, C. A., Okubo, T., Johnston, A., Gudjonsson, J. E., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2015). Age-Associated Increase in Skin Fibroblast-Derived Prostaglandin E2 Contributes to Reduced Collagen Levels in Elderly Human Skin. *J Invest Dermatol*, 135(9), 2181-2188. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.157>
- Liu, J., Sun, D., Liu, J., Xu, H., Liu, Y., Li, Y., Diao, L., Wang, X., Wang, D., Tian, L., Zhang, H., Liu, Z., Ren, W., He, F., Li, D., & Guo, S. (2019). FibroAtlas: A Database for the Exploration of Fibrotic Diseases and Their Genes. *Cardiol Res Pract*, 2019(1), 4237285. <https://doi.org/10.1155/2019/4237285>
- Liu, J., Wang, F., & Luo, F. (2023). The Role of JAK/STAT Pathway in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Biomolecules*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/biom13010119>
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *methods*, 25(4), 402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- López, A., Méndez, L., Céspedes, B., Poblete, P., Rodríguez-Alvarez, L., Saravia, F., Dias, G. F., & Castro, F. O. (2023). Assessment of the viability and quality of equine endometrial explants as a potential ex vivo model for fibrosis research. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104726.
- Lu, K., & Von Dollen, K. (2021). Nonantibiotic therapies for endometritis: what, when, and why. *Clinical Theriogenology*, 13(3), 260-264.
- Lunelli, D., Cirio, S. M., Leite, S. C., Camargo, C. E., & Kozicki, L. E. (2013). Collagen types in relation to expression of estradiol and progesterone receptors in equine endometrial fibrosis. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 4(4), 599-605.
- Mambelli, L. I., Mattos, R. C., Winter, G. H., Madeiro, D. S., Morais, B. P., Malschitzky, E., Miglino, M. A., Kerkis, A., & Kerkis, I. (2014). Changes in expression pattern of selected endometrial proteins following mesenchymal stem cells infusion in mares with endometrosis. *PloS one*, 9(6), e97889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097889>
- Mambelli, L. I., Winter, G. H., Kerkis, A., Malschitzky, E., Mattos, R. C., & Kerkis, I. (2013). A novel strategy of mesenchymal stem cells delivery in the uterus of mares with endometrosis. *Theriogenology*, 79(5), 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.11.030>

- Mann, M. (2006). Functional and quantitative proteomics using SILAC. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(12), 952-958. <https://doi.org/10.1038/nrm2067>
- Matta, A., Nader, V., Lebrin, M., Gross, F., Prats, A.-C., Cussac, D., Galinier, M., & Roncalli, J. (2022). Pre-Conditioning Methods and Novel Approaches with Mesenchymal Stem Cells Therapy in Cardiovascular Disease. *Cells*, 11(10), 1620. <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/10/1620>
- Meneghin, A., & Hogaboam, C. M. (2007). Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 117(3), 530-538.
- Meng, Z., Sun, J., Ling, J., Lv, J., Zhu, D., Chen, Q., Sun, Y., & Han, X. (2006). Prostaglandin E 2 regulates Foxo activity via the Akt pathway: Implications for pancreatic islet beta cell dysfunction. *Diabetologia*, 49, 2959-2968. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00125-006-0447-5.pdf>
- Metcalf, E. (2014). The effect of platelet-rich plasma (PRP) on intraluminal fluid and pregnancy rates in mares susceptible to persistent mating-induced endometritis (PMIE). *Journal of Equine Veterinary Science*, 34(1), 128.
- Metcalf, E., Scoggin, K., & Troedsson, M. (2012). The effect of platelet-rich plasma on endometrial pro-inflammatory cytokines in susceptible mares following semen deposition. *Journal of Equine Veterinary Science*, 32(8), 498.
- Mia, M. M., Boersema, M., & Bank, R. A. (2014). Interleukin-1beta attenuates myofibroblast formation and extracellular matrix production in dermal and lung fibroblasts exposed to transforming growth factor-beta1. *PloS one*, 9(3), e91559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091559>
- Miernik, K., & Karasinski, J. (2012). Porcine uterus contains a population of mesenchymal stem cells. *Reproduction*, 143(2), 203-209. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0202>
- Monteiro de Barros, M. R., Davies-Morel, M. C., Mur, L. A., Creevey, C. J., Alison, R. H., & Nash, D. M. (2021). Characterization of an ex vivo equine endometrial tissue culture model using next-generation RNA-sequencing technology. *Animals*, 11(7), 1995.
- Morris, H., McCue, M., & Aurich, C. (2020). Equine endometritis: a review of challenges and new approaches. *Reproduction*, 160(5), R95-R110. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0478>
- Moustafa, P. E., Abdelkader, N. F., El Awdan, S. A., El-Shabrawy, O. A., & Zaki, H. F. (2018). Extracellular Matrix Remodeling and Modulation of Inflammation and Oxidative Stress by Sulforaphane in Experimental Diabetic Peripheral Neuropathy. *Inflammation*, 41(4), 1460-1476. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0792-9>
- Naini, S. M., Choukroun, G. J., Ryan, J. R., Hentschel, D. M., Shah, J. V., & Bonventre, J. V. (2016). Cytosolic phospholipase A2alpha regulates G1 progression through modulating FOXO1 activity. *Faseb j*, 30(3), 1155-1170. <https://doi.org/10.1096/fj.15-278416>
- Najar, M., Raicevic, G., Fayyad-Kazan, H., Bron, D., Toungouz, M., & Lagneaux, L. (2016). Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy*, 18(2), 160-171.
- Nakazawa, D., Kumar, S. V., Marschner, J., Desai, J., Holderied, A., Rath, L., Kraft, F., Lei, Y., Fukasawa, Y., & Moeckel, G. W. (2017). Histones and neutrophil extracellular traps enhance tubular necrosis and remote organ injury in ischemic AKI. *Journal of the American society of nephrology*, 28(6), 1753-1768.

- Narumiya, S., Sugimoto, Y., & Ushikubi, F. (1999). Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiological reviews*, 79(4), 1193-1226.
- Nash, D., Lane, E., Herath, S., & Sheldon, I. M. (2008). Endometrial explant culture for characterizing equine endometritis. *Am J Reprod Immunol*, 59(2), 105-117. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00548.x>
- Nash, D. M., Sheldon, I. M., Herath, S., & Lane, E. A. (2010). Endometrial explant culture to study the response of equine endometrium to insemination. *Reprod Domest Anim*, 45(4), 670-676. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01328.x>
- Navarrete, F., Saravia, F., Cisterna, G., Rojas, F., Silva, P. P., Rodriguez-Alvarez, L., Rojas, D., Cabezas, J., Mancares, A. C. F., & Castro, F. O. (2020). Assessment of the anti-inflammatory and engraftment potential of horse endometrial and adipose mesenchymal stem cells in an in vivo model of post breeding induced endometritis. *Theriogenology*, 155, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.06.010>
- Navarrete, F., Wong, Y. S., Cabezas, J., Riadi, G., Manriquez, J., Rojas, D., Furlanetto Mancares, A. C., Rodriguez-Alvarez, L., Saravia, F., & Castro, F. O. (2020). Distinctive Cellular Transcriptomic Signature and MicroRNA Cargo of Extracellular Vesicles of Horse Adipose and Endometrial Mesenchymal Stem Cells from the Same Donors. *Cell Reprogram*, 22(6), 311-327. <https://doi.org/10.1089/cell.2020.0026>
- Neeli, I., Dwivedi, N., Khan, S., & Radic, M. (2009). Regulation of extracellular chromatin release from neutrophils. *Journal of innate immunity*, 1(3), 194-201.
- Niringiyumukiza, J. D., Cai, H., & Xiang, W. (2018). Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 1-10.
- Noronha, N. d. C., Mizukami, A., Caliári-Oliveira, C., Cominal, J. G., Rocha, J. L. M., Covas, D. T., Swiech, K., & Malmegrim, K. C. (2019). Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 131.
- Oddsóttir, C. (2008). *Development of endometrial fibrosis in the mare: factors involved in tissue remodelling and collagen deposition*
- Papa, F. O., Junior, J. A. D. a., Alvarenga, M. A., Melo, C. M., Zahn, F. S., & Lopes, M. D. (2008). Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. *Pferdeheilkunde*, 24(1), 79.
- Park, J. Y., Pillinger, M. H., & Abramson, S. B. (2006). Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clinical immunology*, 119(3), 229-240.
- Pascoe, D. (1995). Effect of adding autologous plasma to an intrauterine antibiotic therapy after breeding on pregnancy rates in mares. *Biology of reproduction*, 52(monograph\_series1), 539-543.
- Peng, S. Q., Zhu, X. R., Zhao, M. Z., Zhang, Y. F., Wang, A. R., Chen, M. B., & Ye, Z. Y. (2023). Identification of matrix-remodeling associated 5 as a possible molecular oncotarget of pancreatic cancer. *Cell Death Dis*, 14(2), 157. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05684-5>
- Penrod, L., Allen, R., Turner, J., Limesand, S., & Arns, M. (2013). Effects of oxytocin, lipopolysaccharide (LPS), and polyunsaturated fatty acids on prostaglandin secretion and gene expression in equine endometrial explant cultures. *Domestic Animal Endocrinology*, 44(1), 46-55.

- Perrini, C., Strillacci, M. G., Bagnato, A., Esposti, P., Marini, M. G., Corradetti, B., Bizzaro, D., Idda, A., Ledda, S., Capra, E., Pizzi, F., Lange-Consiglio, A., & Cremonesi, F. (2016). Microvesicles secreted from equine amniotic-derived cells and their potential role in reducing inflammation in endometrial cells in an in-vitro model. *Stem Cell Res Ther*, 7(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0429-6>
- Pohlers, D., Brenmoehl, J., Löffler, I., Müller, C. K., Leipner, C., Schultze-Mosgau, S., Stallmach, A., Kinne, R. W., & Wolf, G. (2009). TGF- $\beta$  and fibrosis in different organs—molecular pathway imprints. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1792(8), 746-756. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443909001355?via%3Dihub>
- Posey, K. L., Coustry, F., & Hecht, J. T. (2018). Cartilage oligomeric matrix protein: COMPathies and beyond. *Matrix Biol*, 71-72, 161-173. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.023>
- Poveda, J., Sanz, A. B., Fernandez-Fernandez, B., Carrasco, S., Ruiz-Ortega, M., Cannata-Ortiz, P., Ortiz, A., & Sanchez-Niño, M. D. (2017). MXRA 5 is a TGF- $\beta$ 1-regulated human protein with anti-inflammatory and anti-fibrotic properties. *Journal of cellular and molecular medicine*, 21(1), 154-164. [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/678037/MXRA5\\_poveda\\_jcmm\\_2016.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/678037/MXRA5_poveda_jcmm_2016.pdf?sequence=1)
- Qiao, B., Liu, X., Wang, B., & Wei, S. (2024). The role of periostin in cardiac fibrosis. *Heart Fail Rev*, 29(1), 191-206. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10361-y>
- Qin, L., Liu, N., Bao, C. L., Yang, D. Z., Ma, G. X., Yi, W. H., Xiao, G. Z., & Cao, H. L. (2023). Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases—the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sin*, 44(2), 268-287. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00952-0>
- Quertainmont, R., Cantinieaux, D., Botman, O., Sid, S., Schoenen, J., & Franzen, R. (2012). Mesenchymal stem cell graft improves recovery after spinal cord injury in adult rats through neurotrophic and pro-angiogenic actions. *PloS one*, 7(6), e39500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039500>
- Ranera, B., Lyahyai, J., Romero, A., Vazquez, F. J., Remacha, A. R., Bernal, M. L., Zaragoza, P., Rodellar, C., & Martin-Burriel, I. (2011). Immunophenotype and gene expression profiles of cell surface markers of mesenchymal stem cells derived from equine bone marrow and adipose tissue. *Vet Immunol Immunopathol*, 144(1-2), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.033>
- Rathaur, P., Rodriguez, J., Kuchtey, J., Insignares, S., Jones, W. B., Kuchtey, R. W., & Bassnett, S. (2024). The Biomechanics of Fibrillin Microfibrils: Lessons from the Ciliary Zonule. *Cells*, 13(24), 2097. <https://doi.org/10.3390/cells13242097>
- Rawlings, T. M., Makwana, K., Tryfonos, M., & Lucas, E. S. (2021). Organoids to model the endometrium: implantation and beyond. *Reprod Fertil*, 2(3), R85-R101. <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0023>
- Rebordao, M. R., Amaral, A., Fernandes, C., Silva, E., Lukasik, K., Szostek-Mioduchowska, A., Pinto-Bravo, P., Galvao, A., Skarzynski, D. J., & Ferreira-Dias, G. (2021). Enzymes Present in Neutrophil Extracellular Traps May Stimulate the Fibrogenic PGF(2alpha) Pathway in the Mare Endometrium. *Animals (Basel)*, 11(9), 2615. <https://doi.org/10.3390/ani11092615>
- Rebordao, M. R., Amaral, A., Lukasik, K., Szostek-Mioduchowska, A., Pinto-Bravo, P., Galvao, A., Skarzynski, D. J., & Ferreira-Dias, G. (2018). Constituents of

- neutrophil extracellular traps induce in vitro collagen formation in mare endometrium. *Theriogenology*, 113, 8-18.  
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.02.001>
- Rebordao, M. R., Amaral, A., Lukasik, K., Szostek-Mioduchowska, A., Pinto-Bravo, P., Galvao, A., Skarzynski, D. J., & Ferreira-Dias, G. (2019). Impairment of the antifibrotic prostaglandin E(2) pathway may influence neutrophil extracellular traps-induced fibrosis in the mare endometrium. *Domest Anim Endocrinol*, 67, 1-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.10.004>
- Rebordao, M. R., Carneiro, C., Alexandre-Pires, G., Brito, P., Pereira, C., Nunes, T., Galvao, A., Leitao, A., Vilela, C., & Ferreira-Dias, G. (2014). Neutrophil extracellular traps formation by bacteria causing endometritis in the mare. *J Reprod Immunol*, 106, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.08.003>
- Rebordao, M. R., Galvao, A., Szostek, A., Amaral, A., Mateus, L., Skarzynski, D. J., & Ferreira-Dias, G. (2014). Physiopathologic mechanisms involved in mare endometrosis. *Reprod Domest Anim*, 49 Suppl 4, 82-87.  
<https://doi.org/10.1111/rda.12397>
- Reghini, M. F. S., Neto, C. R., Segabinazzi, L. G., Chaves, M. M. B. C., Dell'Aqua, C. d. P. F., Bussiere, M. C. C., Dell'Aqua Jr, J. A., Papa, F. O., & Alvarenga, M. A. (2016). Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology*, 86(2), 516-522.
- Ren, M., Yao, S., Chen, T., Luo, H., Tao, X., Jiang, H., Yang, X., Zhang, H., Yu, S., Wang, Y., Lu, A., & Zhang, G. (2024). Connective Tissue Growth Factor: Regulation, Diseases, and Drug Discovery. *Int J Mol Sci*, 25(9), 4692.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25094692>
- Rezakhani, L., Kelishadroki, A. F., Soleimanizadeh, A., & Rahmati, S. (2021). Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes as a cell-free therapy for patients Infected with COVID-19: Real opportunities and range of promises. *Chem Phys Lipids*, 234, 105009. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2020.105009>
- Rink, B. E., Amilon, K. R., Esteves, C. L., French, H. M., Watson, E., Aurich, C., & Donadeu, F. X. (2017). Isolation and characterization of equine endometrial mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 8, 1-12.
- Risco, A., Reilas, T., Muilu, L., Kareskoski, M., & Katila, T. (2009). Effect of oxytocin and flunixin meglumine on uterine response to insemination in mares. *Theriogenology*, 72(9), 1195-1201.
- Rivera Cantero, G. (2003). *Caracterización histopatológica del endometrio de yeguas con antecedentes clinicoreproductivos de subfertilidad*
- Rixon, C., Andreassen, K., Shen, X., Erusappan, P. M., Almaas, V. M., Palmero, S., Dahl, C. P., Ueland, T., Sjaastad, I., Louch, W. E., Stokke, M. K., Tonnessen, T., Christensen, G., & Lunde, I. G. (2023). Lumican accumulates with fibrillar collagen in fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*, 10(2), 858-871.  
<https://doi.org/10.1002/ehf2.14234>
- Rohani, M. G., & Parks, W. C. (2015). Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol*, 44-46, 113-121. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.002>
- Sacco, K., Portelli, M., Pollacco, J., Schembri-Wismayer, P., & Calleja-Agius, J. (2012). The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, 28(2), 134-138.

- Sambrook, J., Fritsch, E. F., & Maniatis, T. (1989). *Molecular cloning: a laboratory manual*.
- Samper, J. C. (2008). *Equine breeding management and artificial insemination*. Elsevier Health Sciences.
- Sayner, S. L., Choi, C. S., Maulucci, M. E., Ramila, K. C., Zhou, C., Scruggs, A. K., Yarbrough, T., Blair, L. A., King, J. A., Seifert, R., Kaever, V., & Bauer, N. N. (2019). Extracellular vesicles: another compartment for the second messenger, cyclic adenosine monophosphate. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 316(4), L691-L700. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00282.2018>
- Schnabel, L. V., & Koch, D. W. (2023). Use of mesenchymal stem cells for tendon healing in veterinary and human medicine: getting to the “core” of the problem through a one health approach. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(10), 1435-1442.
- Schoniger, S., & Schoon, H. A. (2020). The Healthy and Diseased Equine Endometrium: A Review of Morphological Features and Molecular Analyses. *Animals (Basel)*, 10(4), 625. <https://doi.org/10.3390/ani10040625>
- Schwinghamer, R., Massolo, A., Knight, C., & Klein, C. (2018). Equine endometrial explants undergo significant degenerative changes in culture. *The Anatomical Record*, 301(1), 148-153.
- Segabinazzi, L. G., Canisso, I. F., Podico, G., Cunha, L. L., Novello, G., Rosser, M. F., Loux, S. C., Lima, F. S., & Alvarenga, M. A. (2021). Intrauterine blood plasma platelet-therapy mitigates persistent breeding-induced endometritis, reduces uterine infections, and improves embryo recovery in mares. *Antibiotics*, 10(5), 490.
- Segabinazzi, L. G., Friso, A. M., Correal, S. B., Crespilho, A. M., Dell'Aqua, J. A., Jr., Miro, J., Papa, F. O., & Alvarenga, M. A. (2017). Uterine clinical findings, fertility rate, leucocyte migration, and COX-2 protein levels in the endometrial tissue of susceptible mares treated with platelet-rich plasma before and after AI. *Theriogenology*, 104, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.08.007>
- Shete, M. V., Deshmukh, R. S., Kulkarni, T., Shete, A. V., Karande, P., & Hande, P. (2020). Myofibroblasts as important diagnostic and prognostic indicators of oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study in normal oral mucosa, epithelial dysplasia, and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Carcinogenesis*, 19, 1.
- Shinde, A. V., Humeres, C., & Frangogiannis, N. G. (2017). The role of alpha-smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1863(1), 298-309. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.006>
- Sillen, M., & Declerck, P. J. (2021). A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)Physiological Role: To Target or Not to Target? *Int J Mol Sci*, 22(5), 2721. <https://doi.org/10.3390/ijms22052721>
- Singh, B., Mal, G., Gautam, S. K., Mukesh, M., Singh, B., Mal, G., Gautam, S. K., & Mukesh, M. (2019). Reproduction biotechnology in equines. *Advances in Animal Biotechnology*, 183-193.
- Snider, T. A., Sepoy, C., & Holyoak, G. R. (2011). Equine endometrial biopsy reviewed: observation, interpretation, and application of histopathologic data. *Theriogenology*, 75(9), 1567-1581. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.12.013>

- Spencer, T. E. (2014). Biological roles of uterine glands in pregnancy. *Semin Reprod Med*, 32(5), 346-357. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376354>
- Stamov, D. R., Muller, A., Wegrowski, Y., Brezillon, S., & Franz, C. M. (2013). Quantitative analysis of type I collagen fibril regulation by lumican and decorin using AFM. *J Struct Biol*, 183(3), 394-403. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2013.05.022>
- Strecanska, M., Sekelova, T., Csobonyeiova, M., Danisovic, L., & Cehakova, M. (2024). Therapeutic applications of mesenchymal/medicinal stem/signaling cells preconditioned with external factors: Are there more efficient approaches to utilize their regenerative potential? *Life Sciences*, 346, 122647. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122647>
- Sweetwyne, M. T., & Murphy-Ullrich, J. E. (2012). Thrombospondin1 in tissue repair and fibrosis: TGF-beta-dependent and independent mechanisms. *Matrix Biol*, 31(3), 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2012.01.006>
- Sylvia, E., & Currie, E. (2022). The Equine Industry Employment Crisis: Exploring Opinions of Employment Practices within the Ontario Equine Industry. *Organizational Cultures*, 22(1), 59.
- Szabo, E., Fajka-Boja, R., Kriston-Pal, E., Hornung, A., Makra, I., Kudlik, G., Uher, F., Katona, R. L., Monostori, E., & Czibula, A. (2015). Licensing by Inflammatory Cytokines Abolishes Heterogeneity of Immunosuppressive Function of Mesenchymal Stem Cell Population. *Stem Cells Dev*, 24(18), 2171-2180. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0581>
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., Gable, A. L., Fang, T., Doncheva, N. T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2023). The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*, 51(D1), D638-D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- Szóstek-Mioduchowska, A., Baclawska, A., Okuda, K., & Skarzynski, D. J. (2019). Effect of proinflammatory cytokines on endometrial collagen and metalloproteinase expression during the course of equine endometriosis. *Cytokine*, 123, 154767.
- Szostek-Mioduchowska, A., Slowinska, M., Pacewicz, J., Skarzynski, D. J., & Okuda, K. (2020). Matrix metalloproteinase expression and modulation by transforming growth factor-beta1 in equine endometriosis. *Sci Rep*, 10(1), 1119. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58109-0>
- Szostek-Mioduchowska, A. Z., Baclawska, A., Okuda, K., & Skarzynski, D. J. (2019). Effect of proinflammatory cytokines on endometrial collagen and metalloproteinase expression during the course of equine endometriosis. *Cytokine*, 123, 154767. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154767>
- Szostek-Mioduchowska, A. Z., Baclawska, A., Rebordao, M. R., Ferreira-Dias, G., & Skarzynski, D. J. (2020). Prostaglandins effect on matrix metalloproteinases and collagen in mare endometrial fibroblasts. *Theriogenology*, 153, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.04.040>
- Szostek-Mioduchowska, A. Z., Lukasik, K., Skarzynski, D. J., & Okuda, K. (2019). Effect of transforming growth factor -beta1 on alpha-smooth muscle actin and collagen expression in equine endometrial fibroblasts. *Theriogenology*, 124, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.10.005>

- Szostek, A. Z., Lukasik, K., Galvao, A. M., Ferreira-Dias, G. M., & Skarzynski, D. J. (2013). Impairment of the interleukin system in equine endometrium during the course of endometriosis. *Biol Reprod*, 89(4), 79. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.109447>
- Szymanowski, K., Mikolajczyk, M., Wirstlein, P., & Dera-Szymanowska, A. (2016). Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor-beta2 (TGF-beta2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. *Ann Agric Environ Med*, 23(4), 649-653. <https://doi.org/10.5604/12321966.1226861>
- Tan, A. B., Kress, S., Castro, L., Sheppard, A., & Raghunath, M. (2013). Cellular re- and de-programming by microenvironmental memory: why short TGF-beta1 pulses can have long effects. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 6(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-6-12>
- Tan, C. Y., Lai, R. C., Wong, W., Dan, Y. Y., Lim, S.-K., & Ho, H. K. (2014). Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Research & Therapy*, 5, 1-14.
- Teegala, L. R., Gudneppanavar, R., Sabu Kattuman, E. E., Snyderman, M., Thanusha, A. V., Katari, V., Thodeti, C. K., & Paruchuri, S. (2023). Prostaglandin E(2) attenuates lung fibroblast differentiation via inactivation of yes-associated protein signaling. *Faseb j*, 37(10), e23199. <https://doi.org/10.1096/fj.202300745RR>
- Théry, C., Ostrowski, M., & Segura, E. (2009). Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nature reviews immunology*, 9(8), 581-593.
- Thompson, R. E. (2020). Endometrial tissue cryopreservation and organoid culture from domestic and endangered equids.
- Thompson, R. E., Premanandan, C., Pukazhenti, B. S., & Whitlock, B. K. (2020). A review of in vivo and in vitro studies of the mare endometrium. *Anim Reprod Sci*, 222, 106605. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106605>
- Timmers, L., Sluijter, J. P., Verlaan, C. W., Steendijk, P., Cramer, M. J., Emons, M., Strijder, C., Grundeman, P. F., Sze, S. K., Hua, L., Piek, J. J., Borst, C., Pasterkamp, G., & de Kleijn, D. P. (2007). Cyclooxygenase-2 inhibition increases mortality, enhances left ventricular remodeling, and impairs systolic function after myocardial infarction in the pig. *Circulation*, 115(3), 326-332. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647230>
- Togel, F., Hu, Z., Weiss, K., Isaac, J., Lange, C., & Westenfelder, C. (2005). Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289(1), F31-42. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00007.2005>
- Toh, W. S., Lai, R. C., Hui, J. H. P., & Lim, S. K. (2017). MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment. *Seminars in cell & developmental biology*,
- Troedsson, M. H. (1999). Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, 52(3), 461-471. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(99\)00143-0](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(99)00143-0)
- Troedsson, M. H. (2006). Breeding-induced endometritis in mares. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 22(3), 705-712.
- Trundell, D. A. (2022). Mare Can Teach Us When Dealing. *Endometriosis: Recent Advances, New Perspectives and Treatments*, 133.

- Tsai, C. C., Wu, S. B., Kau, H. C., & Wei, Y. H. (2018). Essential role of connective tissue growth factor (CTGF) in transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1)-induced myofibroblast transdifferentiation from Graves' orbital fibroblasts. *Sci Rep*, 8(1), 7276. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25370-3>
- Tuppitts, U., Orro, T., Einarsson, S., Kask, K., & Kavak, A. (2014). Influence of the uterine inflammatory response after insemination with frozen–thawed semen on serum concentrations of acute phase proteins in mares. *Animal reproduction science*, 146(3-4), 182-186.
- Vallee, A., & Lecarpentier, Y. (2019). TGF-beta in fibrosis by acting as a conductor for contractile properties of myofibroblasts. *Cell Biosci*, 9(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0362-3>
- Van Linthout, S., Miteva, K., & Tschöpe, C. (2014). Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovascular research*, 102(2), 258-269.
- Voga, M., Adamic, N., Vengust, M., & Majdic, G. (2020). Stem cells in veterinary medicine—current state and treatment options. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 278.
- Walter, I., Handler, J., Reifinger, M., & Aurich, C. (2001). Association of endometriosis in horses with differentiation of periglandular myofibroblasts and changes of extracellular matrix proteins. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*, 121(4), 581-586.
- Wang, Q., Oka, T., Yamagami, K., Lee, J.-K., Akazawa, H., Naito, A. T., Yasui, T., Ishizu, T., Nakaoka, Y., & Sakata, Y. (2017). An EP4 receptor agonist inhibits cardiac fibrosis through activation of PKA signaling in hypertrophied heart. *International heart journal*, 58(1), 107-114.
- Wang, S., Li, B., Duan, H., Wang, Y., Shen, X., & Dong, Q. (2021). Abnormal expression of connective tissue growth factor and its correlation with fibrogenesis in adenomyosis. *Reproductive BioMedicine Online*, 42(3), 651-660. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.11.002>
- Watson, O. (2023). Assessing the Impact of the Tennessee Equine Industry.
- Weems, C., Weems, Y., & Randel, R. (2006). Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *The Veterinary Journal*, 171(2), 206-228.
- Wipff, P. J., Rifkin, D. B., Meister, J. J., & Hinz, B. (2007). Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol*, 179(6), 1311-1323. <https://doi.org/10.1083/jcb.200704042>
- Wolf, C., Maslchitzky, E., Gregory, R., Jobim, M., & Mattos, R. (2012). Effect of corticotherapy on proteomics of endometrial fluid from mares susceptible to persistent postbreeding endometritis. *Theriogenology*, 77(7), 1351-1359.
- Wong, Y. S., Mancanares, A. C., Navarrete, F., Poblete, P., Mendez-Perez, L., Rodriguez-Alvarez, L., & Castro, F. O. (2024). Short preconditioning with TGFbeta of equine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells predisposes towards an anti-fibrotic secretory phenotype: A possible tool for treatment of endometriosis in mares. *Theriogenology*, 225, 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.05.018>
- Wong, Y. S., Mancanares, A. C., Navarrete, F. I., Poblete, P. M., Mendez-Perez, L., Ferreira-Dias, G. M. L., Rodriguez-Alvarez, L., & Castro, F. O. (2023). Mare stromal endometrial cells differentially modulate inflammation depending on oestrus cycle status: an in vitro study. *Front Vet Sci*, 10, 1271240. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1271240>

- Woodward, E., Christoffersen, M., Campos, J., Betancourt, A., Horohov, D., Scoggin, K., Squires, E., & Troedsson, M. (2013). Endometrial inflammatory markers of the early immune response in mares susceptible or resistant to persistent breeding-induced endometritis. *Reproduction*, *145*(3), 289-296.
- Wynn, T. A., & Vannella, K. M. (2016). Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, *44*(3), 450-462.
- Xin, Z., Ma, Z., Hu, W., Jiang, S., Yang, Z., Li, T., Chen, F., Jia, G., & Yang, Y. (2018). FOXO1/3: Potential suppressors of fibrosis. *Ageing Res Rev*, *41*, 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.11.002>
- Xu, Z., Chen, X., Song, L., Yuan, F., & Yan, Y. (2022). Matrix Remodeling-Associated Protein 8 as a Novel Indicator Contributing to Glioma Immune Response by Regulating Ferroptosis. *Front Immunol*, *13*, 834595. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.834595>
- Yamaguchi, Y. (2014). Periostin in Skin Tissue Skin-Related Diseases. *Allergology International*, *63*(2), 161-170. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0685>
- Yanagihara, T., Tsubouchi, K., Gholiof, M., Chong, S. G., Lipson, K. E., Zhou, Q., Scallan, C., Upagupta, C., Tikkanen, J., Keshavjee, S., Ask, K., & Kolb, M. R. J. (2022). Connective-Tissue Growth Factor Contributes to TGF-beta1-induced Lung Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, *66*(3), 260-270. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0504OC>
- Yang, C., Chen, Y., Li, F., You, M., Zhong, L., Li, W., Zhang, B., & Chen, Q. (2018). The biological changes of umbilical cord mesenchymal stem cells in inflammatory environment induced by different cytokines. *Mol Cell Biochem*, *446*(1-2), 171-184. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3284-1>
- Yin, Y., & Ma, L. (2005). Development of the mammalian female reproductive tract. *J Biochem*, *137*(6), 677-683. <https://doi.org/10.1093/jb/mvi087>
- Zeisberg, M., & Kalluri, R. (2013). Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*, *304*(3), C216-225. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00328.2012>
- Zerbe, H., Engelke, F., Klug, E., Schoon, H. A., & Leibold, W. (2004). Degenerative endometrial changes do not change the functional capacity of immigrating uterine neutrophils in mares. *Reproduction in Domestic Animals*, *39*(2), 94-98.
- Zhao, J., Qi, Y. F., & Yu, Y. R. (2021). STAT3: A key regulator in liver fibrosis. *Ann Hepatol*, *21*, 100224. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.06.010>
- Zhao, J., Shu, B., Chen, L., Tang, J., Zhang, L., Xie, J., Liu, X., Xu, Y., & Qi, S. (2016). Prostaglandin E2 inhibits collagen synthesis in dermal fibroblasts and prevents hypertrophic scar formation in vivo. *Exp Dermatol*, *25*(8), 604-610. <https://doi.org/10.1111/exd.13014>
- Zhou, Y., Xu, H., Xu, W., Wang, B., Wu, H., Tao, Y., Zhang, B., Wang, M., Mao, F., & Yan, Y. (2013). Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro. *Stem Cell Research & Therapy*, *4*, 1-13.
- Zhu, H., Pan, Y., Jiang, Y., Li, J., Zhang, Y., & Zhang, S. (2019). Activation of the Hippo/TAZ pathway is required for menstrual stem cells to suppress myofibroblast and inhibit transforming growth factor beta signaling in human endometrial stromal cells. *Hum Reprod*, *34*(4), 635-645. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez001>

## VIII. Archivos Suplementarios

<b>Tablas: S1(Archivos Suplementarios): Abundancia de proteínas en el proteoma miofibroblastos</b>							
DAPs in Myofiblasts							
Protein.ID	GenName	Description	logFC	logCPM	PValue	FDR	DEPs
A0A5F5PZ4 5	GBP1	Guanylate binding protein 1	- 5,809271 7	6,122800 09	1,41E-06	0,000259 852	Down
A0A3Q2HJY 6	RABGAP1	RAB GTPase activating protein 1	- 4,955144 7	5,620927 91	0,001496 52	0,043773 102	Down
A0A3Q2HZS 8	GOLGB1	Golgin B1	- 4,765395 8	7,475760 79	8,78E-12	8,47E-09	Down
A0A9L0SSV 6	DDX42	DEAD-box helicase 42	- 4,103249 9	6,320742 21	8,12E-07	0,000164 965	Down
Q8MIN2	CXCL6	C-X-C motif chemokine ligand 6	- 3,866214 9	6,164911 71	1,10E-05	0,001267 333	Down
A0A5F5PH2 7	TMEM214	Transmembrane protein 214	- 3,731280 4	6,080167 68	4,03E-05	0,003662 359	Down
A0A3Q2GU K5	FNDC3B	Fibronectin type III domain containing 3B	- 3,723051	6,079872 55	0,000138 13	0,008152 751	Down
A0A3Q2HH 66	MGLL	Monoglyceride lipase	- 3,659506 9	6,035847 02	8,54E-05	0,005889 031	Down
F6PJVO	MXRA5	Matrix remodeling associated 5	- 3,500367 4	6,892247 68	3,32E-07	8,53E-05	Down
A0A3Q2HJ9 9	DNAJC2	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C2	- 3,304014 6	6,357099 57	5,66E-06	0,000840 48	Down
F6YSE4	EXOC8	Exocyst complex component 8	- 3,130135 6	6,245039 23	4,13E-05	0,003662 359	Down
F6PSS0	RRS1	Ribosome biogenesis regulator 1 homolog	- 3,129410 3	6,244866 17	4,17E-05	0,003662 359	Down
Q9XSZ5	MMP1	Matrix metalloproteinase 1	-3,10653	7,142954 89	3,91E-10	2,52E-07	Down
A0A9L0RTO 2	CAMK1D	Calcium/calmodulin dependent protein kinase ID	- 3,066928 9	6,205155 4	7,91E-05	0,005760 786	Down
F6V7B1	TFPI2	Tissue factor pathway inhibitor 2	- 3,065043 4	6,867827 75	1,41E-07	4,18E-05	Down
A0A3Q2I8Z 8	GRB10	Growth factor receptor bound protein 10	- 3,001097 6	6,164930 11	0,000121 54	0,007448 915	Down
A0A9L0SRE 2	STK38	Serine/threonine kinase 38	- 2,932078 1	6,122870 78	0,000228 76	0,011803 341	Down
F6Y5A4	JUNB	JunB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	- 2,897865 8	6,461442 47	2,11E-05	0,002265 49	Down
A0A9L0TQS 8	RIGI	RNA sensor RIG-I	- 2,859420 6	6,080072 14	0,000461 71	0,019376 556	Down

A0A3Q2ICG0	ARFGAP1	ARF GTPase activating protein 1	- 2,8451015	6,42763234	0,00014033	0,008152751	Down
F6UF33	CLIC2	Chloride intracellular channel 2	- 2,7850339	6,67851166	3,12E-06	0,000502557	Down
F6VYT3	FOXO1	Forkhead box O1	- 2,7831675	6,03596255	0,00098671	0,032842111	Down
A0A3Q2KXT4	RAB11FIP5	RAB11 family interacting protein 5	- 2,4897756	6,03595433	0,00073204	0,026918225	Down
F6YMG4	PTGIS	Prostaglandin I2 synthase	- 2,4159338	6,20548635	0,00048953	0,020107058	Down
A0A9L0QZX0	UFL1	UFM1 specific ligase 1	- 2,3736245	6,42811828	0,00010385	0,006637118	Down
A0A9L0RF01	AP3D1	Adaptor related protein complex 3 subunit delta 1	- 2,2391098	7,14281293	9,86E-05	0,006561165	Down
A0A9L0RQ27	DDX21	DExD-box helicase 21	- 2,2226136	6,89254217	0,00033279	0,015296219	Down
A0A9L0SJ42	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	- 2,1797887	6,52728648	0,00063878	0,024387853	Down
F6VQ75	SSH3	Slingshot protein phosphatase 3	- 2,1708771	6,28361745	0,00101691	0,033557863	Down
A0A9L0TNK8	IRF2BP2	Interferon regulatory factor 2 binding protein 2	- 2,1691268	6,49500709	0,00061527	0,023781558	Down
A0A9L0RGY6	PDLIM2	PDZ and LIM domain 2	- 2,1134338	6,98939154	0,00014148	0,008152751	Down
A0A3Q2I4K8	NRBP1	Nuclear receptor binding protein 1	- 2,0831389	6,24496115	0,00159114	0,04550675	Down
A0A9L0RCX2	SEMA3C	Semaphorin 3C	- 2,0617668	6,94109893	0,00042372	0,017999966	Down
A0A9L0RTV8	CASP10	Caspase 10	- 2,0159074	6,42776108	0,0005467	0,022136035	Down
A0A5F5PIB7	COL2A1	Collagen type II alpha 1 chain	- 2,0099383	6,89320547	6,58E-05	0,005107894	Down
A0A5F5PRZ2	ARHGEF2	Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor 2	- 1,9755374	7,14324876	8,72E-06	0,001122558	Down
F7CGE1	LRRC40	Leucine rich repeat containing 40	- 1,9477469	6,55862243	0,00058461	0,023032245	Down
A0A9L0S4V0	A0A9L0S4V0	High mobility group nucleosome binding domain 1	- 1,9477469	7,10099301	2,25E-05	0,002350509	Down

A0A3Q2GSP0	CELF1	CUGBP Elav-like family member 1	- 1,9434323	6,3575817	0,00151552	0,043995634	Down
A0A3Q2L9H8	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	- 1,9239306	6,52722358	0,00113076	0,035494717	Down
F6ULE3	MOGS	Mannosyl-oligosaccharide glucosidase	- 1,9239262	6,52806991	0,00131971	0,040081112	Down
A0A3Q2HE76	SNW1	SNW domain containing 1	- 1,8982119	6,81625415	0,00031661	0,01472793	Down
A0A3Q2I3I2	MICAL2	Microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2	- 1,6940339	6,8168412	0,00094138	0,031966263	Down
A0A3Q2IDL1	ALDH1A3	Aldehyde dehydrogenase 1 family member A3	- 1,5240389	7,87850464	7,69E-06	0,001024043	Down
A0A3Q2HBK0	SH3D19	SH3 domain containing 19	- 1,4963652	7,01240773	0,00090105	0,031067812	Down
A0A3Q2HBC4	SMC3	Structural maintenance of chromosomes 3	- 1,4916589	7,42794593	0,00138394	0,041102973	Down
A0A9L0R623	TTC38	Tetratricopeptide repeat domain 38	- 1,4481494	7,0801594	0,0012948	0,039676499	Down
A0A9L0S7Y5	FAM114A1	Family with sequence similarity 114 member A1	- 1,4413818	7,2445188	0,00039488	0,017728205	Down
A0A5F5PZQ6	SRPRA	SRP receptor subunit alpha	- 1,3825822	7,42723879	0,00016652	0,009184613	Down
A0A9L0SHD1	PPL	Periplakin	- 1,3663458	7,87862	0,00047172	0,019583982	Down
A0A9L0SXF6	FAM114A1	Family with sequence similarity 114 member A1	- 1,3007326	7,73463006	0,00042424	0,017999966	Down
F7BEY7	FUBP3	Far upstream element binding protein 3	- 1,2285457	7,78960458	0,00040751	0,017999966	Down
A0A9L0TCZ6	CHORDC1	Cysteine and histidine rich domain containing 1	- 1,2162181	7,51055954	0,00076645	0,027656496	Down
A0A5F5PRZ7	COL5A1	Collagen type V alpha 1 chain	- 1,2017347	8,57093761	2,81E-07	7,74E-05	Down
A0A5F5Q292	PRUNE2	Prune homolog 2 with BCH domain	- 1,1948586	7,66349693	0,00073973	0,026944289	Down
A0A3Q2H6U5	ALDH1A3	Aldehyde dehydrogenase	- 1,1387681	7,95226952	0,00034925	0,015864283	Down

A0A3Q2GZL7	ASNS	Asparagine synthetase [glutamine-hydrolyzing]	- 1,1058935	8,16306938	3,18E-05	0,003071404	Down
A0A9L0RA24	STMN1	Stathmin 1	- 1,0719223	8,2446812	0,00021585	0,011441637	Down
A0A9L0R6B9	UPF1	UPF1 RNA helicase and ATPase	- 1,0528229	7,94108657	0,00159115	0,04550675	Down
A0A9L0TK32	COL1A2	Collagen type I alpha 2 chain	- 1,0442891	9,55197572	1,95E-10	1,51E-07	Down
A0A9L0R7P4	COL5A1	Collagen type V alpha 1 chain	- 1,0419968	8,04424808	0,00161563	0,045867191	Down
A0A9L0R910	THBS2	Thrombospondin 2	- 0,986817	7,97733647	0,00103463	0,033853513	Down
A0A9L0T4M1	A0A9L0T4M1	Collagen type VII alpha 1 chain	- 0,9798343	9,42104241	2,95E-06	0,00049505	Down
A0A3Q2HNE1	PXDN	Peroxidasin	- 0,9658773	9,25588075	5,33E-08	2,24E-05	Down
A0A5F5PJP7	IARS1	Isoleucine--tRNA ligase	- 0,8898913	8,91415477	7,66E-05	0,005717946	Down
A0A9L0RHE1	COL3A1	Collagen type III alpha 1 chain	- 0,8311792	9,54943889	4,20E-07	0,00010145	Down
A0A3Q2HT74	HSPG2	Heparan sulfate proteoglycan 2	- 0,8298922	9,02238084	2,40E-05	0,002441714	Down
A0A9L0SU25	ALDH1L2	10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase	- 0,8017578	8,80080542	0,00011848	0,007377925	Down
A0A5F5PFU1	SF3B2	Splicing factor 3b subunit 2	- 0,7586946	8,49444252	0,00120805	0,037615041	Down
A0A3Q2IF55	CAST	Calpastatin	- 0,7533014	8,8861527	0,00024927	0,012498854	Down
A0A9L0RE13	SF3B2	Splicing factor 3b subunit 2	- 0,7477633	8,53473994	0,00109179	0,034837916	Down
A0A3Q2LD09	CAST	Calpastatin	- 0,7447398	9,08327092	8,47E-05	0,005889031	Down
A0A5F5PJ23	IARS1	Isoleucine--tRNA ligase	- 0,7308564	8,8332338	0,00061594	0,023781558	Down
F7DY34	VCAN	Versican	- 0,7115924	9,19781381	0,00010101	0,006609907	Down
A0A9L0RB71	COL1A1	Collagen type I alpha 1 chain	- 0,6950866	10,636761	6,17E-08	2,24E-05	Down

A0A5F5PVK6	VCAN	Versican core protein	- 0,6667117	9,40760707	8,50E-05	0,005889031	Down
A0A3Q2HV04	RTN4	Isoform B2 of Reticulon-4	- 0,5787575	9,56862932	0,00023052	0,011803341	Down
A0A3Q2HW0	COPA	Coatomer subunit alpha	- 0,5369969	9,64494192	0,00055885	0,022244559	Down
A0A3Q2I6Z2	AARS1	Alanine--tRNA ligase	- 0,4726079	9,87250003	0,00090122	0,031067812	Down
O19183	PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	5,99828874	6,12583165	5,15E-07	0,000116931	Up
A0A3Q2GYF3	CCPG1	Cell cycle progression 1	5,61357732	5,89515268	4,59E-05	0,003936433	Up
A0A9L0SUE0	SLC5A3	Solute carrier family 5 member 3	5,25030916	5,68141992	0,00013554	0,008152751	Up
A0A3Q2H1C4	JAK1	Janus kinase 1	4,04772468	6,08190382	1,10E-05	0,001267333	Up
A0A9L0R2X6	DCBLD2	Discoidin, CUB and LCCL domain containing 2	4,02847566	6,6513719	1,23E-06	0,000236726	Up
A0A3Q2KWV4	SLITRK4	SLIT and NTRK like family member 4	3,97775789	6,03791817	3,26E-05	0,003071404	Up
A0A3Q2HUT5	CRIM1	Cysteine rich transmembrane BMP regulator 1	3,89313012	6,52996347	6,95E-08	2,24E-05	Up
A0A9L0T6Q8	LOC102150834	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A isoform X3	3,81762529	5,9441777	7,70E-05	0,005717946	Up
A0A3Q2H4R1	LRIG1	Leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 1	3,79916763	5,94370903	0,00041761	0,017999966	Up
A0A5F5PZ67	PCDHGC5	Protocadherin gamma subfamily C, 5	3,11482749	6,03718382	0,00041137	0,017999966	Up
A0A9L0S247	ACSS2	Acyl-CoA synthetase short chain family member 2	2,87784855	6,24596873	0,00065744	0,024644427	Up
A0A9L0SG62	RNF24	RING finger protein 24	2,36547606	6,39544027	0,00021633	0,011441637	Up
A0A9L0RI43	SLC38A4	Solute carrier family 38 member 4	2,32630145	6,16701132	0,00064428	0,024387853	Up
A0A9L0R720	IFNGR1	Interferon gamma receptor 1	2,21382514	6,92044652	3,31E-06	0,000511368	Up
F6VEV4	AXL	AXL receptor tyrosine kinase	2,1649096	6,08155887	0,00149526	0,043773102	Up
A0A3Q2HGZ3	TMEM59	Transmembrane protein 59	2,12953964	7,53149652	7,54E-07	0,000161801	Up
A0A5F5PFI0	PAM	Peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase	1,96162249	6,49649037	0,00055039	0,022136035	Up
A0A9L0S909	ITM2B	Integral membrane protein 2B	1,7526177	7,73959756	6,69E-08	2,24E-05	Up

A0A9L0RLH1	NDFIP1	Nedd4 family interacting protein 1	1,71493267	7,26708885	1,12E-05	0,001267333	Up
F6UGF3	LRP10	LDL receptor related protein 10	1,69777648	7,46521603	2,19E-06	0,000384762	Up
F6YR34	THBS1	Thrombospondin 1	1,57584055	10,136963	3,97E-30	1,53E-26	Up
A0A3Q2HJQ9	SLIT2	Slit guidance ligand 2	1,56726343	7,24742804	5,79E-05	0,004759985	Up
A0A9L0RV36	TPBG	Trophoblast glycoprotein	1,40964239	7,623093	2,78E-05	0,002753791	Up
F6SK35	GJA1	Gap junction protein alpha 1	1,38790777	7,2081341	0,00073131	0,026918225	Up
A0A9L0RET5	PDGFRA	Platelet derived growth factor receptor alpha	1,33494808	8,08222601	9,46E-06	0,001177693	Up
F6RIZ2	IGFBP7	Insulin like growth factor binding protein 7	1,27708005	7,20794754	0,00106766	0,034640774	Up
F6RUJ8	CCN1	Cellular communication network factor 1	1,27270987	7,2672645	0,00089985	0,031067812	Up
A0A3Q2IDK5	PLAT	Plasminogen activator, tissue type	1,17574095	7,87171653	6,61E-05	0,005107894	Up
A0A9L0R5F9	ANTXR1	ANTXR cell adhesion molecule 1	1,16862611	7,52905683	0,00137464	0,041102973	Up
A0A9L0T021	LUM	Lumican	1,14345539	7,46436343	0,00108204	0,034814724	Up
F7CW51	SDCBP	Syndecan binding protein	1,07396827	10,158092	3,13E-14	6,04E-11	Up
A0A3Q2H0H3	CACNA2D1	Calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 1	0,99948839	8,18927958	0,00010486	0,006637118	Up
A0A5F5PLI4	AGA	Aspartylglucosaminidase	0,99576849	7,90855929	0,00082302	0,029422893	Up
Q29482	CLU	Clusterin	0,91465871	8,74830664	2,06E-05	0,00226549	Up
A0A9L0QYF4	CTSK	Cathepsin K	0,88500406	10,1883211	6,31E-12	8,12E-09	Up
A0A3Q2HMD7	UQCRC2	Ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 2	0,86809852	8,62565969	9,17E-05	0,00621089	Up
F6X0K3	CCN2	Cellular communication network factor 2	0,85615626	8,47330313	0,00026371	0,01272727	Up
A0A5F5PRO3	AK3	Adenylate kinase 3	0,82501671	8,67722	0,00015267	0,008644151	Up
A0A3Q2KSV4	GNPMB	Glycoprotein nmb	0,77347914	9,9425693	3,89E-08	2,14E-05	Up
A0A3Q2HEQ2	GNPMB	Glycoprotein nmb	0,74161989	10,019002	5,94E-08	2,24E-05	Up
A0A3Q2HP57	IGF2R	Insulin like growth factor 2 receptor	0,67245809	9,07189343	0,00030935	0,014565727	Up
A0A5F5PLA1	FASN	Fatty acid synthase	0,66437954	10,0693377	0,00132877	0,040081112	Up
A0A3Q2HIF9	APP	Amyloid beta precursor protein	0,66127243	9,16851261	0,00025351	0,012548548	Up

A0A9L0SLM5	MFGE8	Lactadherin	0,63873908	9,29766032	0,0001989	0,01081631	Up
A0A3Q2HT17	EDIL3	EGF like repeats and discoidin domains 3	0,63742819	9,23996955	0,00023234	0,011803341	Up
A0A3Q2GWX4	ITGB5	Integrin subunit beta 5	0,59216658	9,14404885	0,00111755	0,03536778	Up
A0A9L0TIU4	GLUD1	Glutamate dehydrogenase 1, mitochondrial	0,55392647	10,326982	6,24E-06	0,000891641	Up
A0A9L0RNS2	MMP14	Matrix metalloproteinase-14	0,54616307	10,5489411	6,29E-05	0,005060433	Up
F6U187	ATP5F1B	ATP synthase subunit beta	0,51541062	10,6116269	7,45E-06	0,001024043	Up
Q28372	GSN	Gelsolin	0,47802625	10,4350692	4,69E-05	0,003938728	Up
A0A3Q2GW51	RNH1	Ribonuclease inhibitor	0,46617187	9,83538229	0,00094384	0,031966263	Up
F7AZD1	LOC100072592	Purine nucleoside phosphorylase	0,42379597	10,1620135	0,00084526	0,029940728	Up
F6UPN4	SPTAN1	Spectrin alpha, non-erythrocytic 1	0,404351	11,0534337	0,00026196	0,01272727	Up
F6UPM7	SPTAN1	Spectrin alpha, non-erythrocytic 1	0,40222163	11,0524622	0,00015448	0,008644151	Up
A0A3Q2GZL9	SPTAN1	Spectrin alpha, non-erythrocytic 1	0,39353813	11,0536456	0,00027969	0,013331911	Up
A0A5F5Q3H0	ANXA5	Annexin	0,38742705	10,8387652	0,00124236	0,038373895	Up
A0A9L0TKA3	ATP	ATP synthase subunit beta, mitochondrial	0,3772779	10,5905105	0,00098249	0,032842111	Up

#### Análisis de secuencia de las isoformas

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

```
Sequence type explicitly set to Protein
Sequence format is Pearson
Sequence 1: A0A3Q2IDL1 484 aa
Sequence 2: A0A3Q2H6U5 463 aa
Start of Pairwise alignments
Aligning...
```

```
Sequences (1:2) Aligned. Score: 93.0886
Guide tree file created: \[clustalw.dnd\]
```

```
There are 1 groups
Start of Multiple Alignment
```

```
Aligning...
Group 1: Sequences: 2 Score:7069
Alignment Score 2664
```

```
CLUSTAL-Alignment file created \[clustalw.aln\]
```

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
A0A3Q2IDL1      MATTNGAVENGQPDRKPPALPRPIRNLEVKFTKIFINNEWHESKSGKKFATYNPSTLEKI
A0A3Q2H6U5      MATTNGAVENGQPDRKPPALPRPIRNLEVKFTKIFINNEWHESKSGKKFATYNPSTLEKI
*****

A0A3Q2IDL1      CEVEEGDKPDVDKAVEAAQAAFQRGSPWRRLDALSRGRLHQLADLVERDRAVLATLETM
A0A3Q2H6U5      CEVEEGDKPDVDKAVEAAQAAFQRGSPWRRLDALSRGRLHQLADLVERDRAVLATLETM
*****

A0A3Q2IDL1      DSGKPFLHAFFIDLEGCIKTLRYFAGWADKIQGR TIP-----
A0A3Q2H6U5      DSGKPFLHAFFIDLEGCIKTLRYFAGWADKIQGR TIPDDNVVCFTRHEPVGVCGAITPW
*****

A0A3Q2IDL1      -----TVVWKLAPALCCGNTVVVKPAEQTPLTALYLGSLIKEVGFPPGVNIVPGFGPTA
A0A3Q2H6U5      NFPLLMLVWKLAPALCCGNTVVVKPAEQTPLTALYLGSLIKEVGFPPGVNIVPGFGPTA
      :*****

A0A3Q2IDL1      GAAISSHPQISKIAFTGSTEVGKLVKEASSQSNLKRVTLELGGKNPCIVCADADLDLAVE
A0A3Q2H6U5      GAAISSHPQISKIAFTGSTEVGKLVKEASSQSNLKRVTLELGGKNPCIVCADADLDLAVE
*****

A0A3Q2IDL1      CAHQGVFFNQGCCTAASRVFVEEQVYADFVRRSVEYAKKRPVGD PFDVRTEQGPQIDQK
A0A3Q2H6U5      CAHQGVFFNQGCCTAASRVFVEEQVYADFVRRSVEYAKKRPVGD PFDVRTEQGPQIDQK
*****

A0A3Q2IDL1      QFNKILDLDLIDSGKEEGAKLECGGSAMEDRGLFIKPTVFSEVDTMRIAAREEIFGVPQPIL
A0A3Q2H6U5      QFNKILDLDLIDSGKEEGAKLECGGSAMEDRGLFIKPTVFSEVDTMRIAAREEIFGVPQPIL
*****

A0A3Q2IDL1      KFKSIEEVIKRANSLEYGLTAAVFTKNLDKALKLASALEAGTVWINCYNALYAQAPFGGF
A0A3Q2H6U5      KFKSIEEVIKRANSLEYGLTAAVFTKNLDKALKLASALEAGTV-----
*****

A0A3Q2IDL1      KMSGNGRELGEYALTEYTEVKTVTIKLDDKNP
A0A3Q2H6U5      -----
```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

Sequence type explicitly set to Protein  
Sequence format is Pearson  
Sequence 1: **F6U187** 487 aa  
Sequence 2: **A0A9L0TKA3** 530 aa  
Start of Pairwise alignments  
Aligning...

Sequences (1:2) Aligned. Score: 84.5996  
Guide tree file created: [\[clustalw.dnd\]](#)

There are 1 groups  
Start of Multiple Alignment

Aligning...  
Group 1: Sequences: 2 Score:6738  
Alignment Score 2401

clustalw.aln

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
F6U187 -----MLGLV
A0A9L0TKA3 MVEEMRDCQPIGAALRVMGSKFIQWTCLLQSRPPPNCRRVAGAGTAAGLSLHPDSAMLGLV
*****

F6U187 GRVAAASASGALRGLSPSAPLPQAQLLLRAAPAALQPARDYAAQTSPAPKAGAATGRIVA
A0A9L0TKA3 GRVAAASASGALRGLSPSAPLPQAQLLLRAAPAALQPARDYAAQTSPAPKAGAATGRIVA
*****

F6U187 VIGAVVDVQFDEGLPPILNALEVQGRETRLVLEVAQHLGESTVRTIAMDGTEGLVRGQKV
A0A9L0TKA3 VIGAVVDVQFDEGLPPILNALEVQGRETRLVLEVAQHLGESTVRTIAMDGTEGLVRGQKV
*****

F6U187 LDSGAPIKIPVGPETLGRIMNVIGEPIDERGPIKTKQFAAIHAEAPEFMEMSVEQEILVT
A0A9L0TKA3 LDSGAPIKIPVGPETLGRIMNVIGEPIDERGPIKTKQFAAIHAEAPEFMEMSVEQEILVT
*****

F6U187 GIKVVDLLAPYAKGGKIGLFGGAGVGKTVLIMELINNVAKAHGGYSVFAGVGERTREGND
A0A9L0TKA3 GIKVVDLLAPYAKGGKIGLFGGAGVGKTVLIMELINNVAKAHGGYSVFAGVGERTREGND
*****

F6U187 LYHEMIESGVINLKDATSKVALVYQGMNEPPGARARVALTGLTVAEYFRDQEGQDVLLFI
A0A9L0TKA3 LYHEMIESGVINLKDAT-----
*****

F6U187 DNI FRFTQAGSEVSALLGRIPSAVGYQPTLATDMGMTQERITTTKKSITSVQAIYVPAD
A0A9L0TKA3 -----SKVSALLGRIPSAVGYQPTLATDMGMTQERITTTKKSITSVQAIYVPAD
*.:*****

F6U187 DLTD PAPATTF AHL DATTVLSRAIAELGIYPAVDPLDSTSRIMDPNIVGTEHYEVARGVQ
A0A9L0TKA3 DLTD PAPATTF AHL DATTVLSRAIAELGIYPAVDPLDSTSRIMDPNIVGTEHYEVARGVQ
*****

F6U187 KILQDYKSLQDIIAILGMDELSEEDKLTVSRARKIQRFLSQPFGEVGTPERDHQRIPADF
A0A9L0TKA3 KILQDYKSLQDIIAILGMDELSEEDKLTVSRARKIQRFLSQPFQVAEVFTGHLGKLVPLK
***** . . . :.

F6U187 GR-----
A0A9L0TKA3 ETIKGFQQILAGDYDHLPEQAFYMGPIEEAVAKADKLAEEHS
```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

Sequence type explicitly set to Protein  
Sequence format is Pearson  
Sequence 1: **A0A3Q2IF55** 779 aa  
Sequence 2: **A0A3Q2LD09** 785 aa  
Start of Pairwise alignments  
Aligning...

(Partial alignment)  
Sequences (1:2) Aligned. Score: 85.8793

Guide tree file created: [\[clustalw.dnd\]](#)

There are 1 groups  
Start of Multiple Alignment

Aligning...  
Group 1: Sequences: 2      Score:12401  
Alignment Score 4442

CLUSTAL-Alignment file created [\[clustalw.aln\]](#)

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
A0A3Q2IF55      -----MYDSCHKVNNILSYCNKKATSLGSSQPSRTHAGETAPATKVSTSF
A0A3Q2LD09      MAFASWWYQTHVNEKTSGPSKSGEKKGSDEKKATSLGSSQPSRTHAGETAPATKVSTSF
                      .* * .: . :*****

A0A3Q2IF55      ASTSKSYSMNPTETKAI PVSKQMEGPHSPNKKRHRKQAVKTEPEKKSQSTKPSVVHEKKT
A0A3Q2LD09      ASTSKSYSMNPTETKAI PVSKQMEGPHSPNKKRHRKQAVKTEPEKKSQSTKPSVVHEKKT
                      *****

A0A3Q2IF55      QEVKPKHETEPKSLPKHTSDAGSKDAHQEKAVSTSSEQLKSEKSAKPKAKSQDTIPADGK
A0A3Q2LD09      QEVKPKHETEPKSLPKHTSDAGSKDAHQEKAVSTSSEQLKSEKSAKPKAKSQDTIPADGK
                      *****

A0A3Q2IF55      TVVAGVAAASGKPDKKKESKSLTSAVPVESKPEKPSGESGIDAALNDLIDTLGEPGAE
A0A3Q2LD09      TVVAGVAAASGKPDKKKESKSLTSAVPVESKPEKPSGESGIDAALNDLIDTLGEPGAE
                      *****

A0A3Q2IF55      EDTTTYTGPEVLDPMSSTFIEELGKREVTLPKYRELLAKKGVPGPPPDSLTPVGPDDAI
A0A3Q2LD09      EDTTTYTGPEVLDPMSSTFIEELGKREVTLPKYRELLAKKGVPGPPPDSLTPVGPDDAI
                      *****

A0A3Q2IF55      DALASDFTCSPTASGQKTEEEKSTGEVLKAQSAGFVKSPAPPQEKRRKVEEDAI SDQAL
A0A3Q2LD09      DALASDFTCSPTASGQKTEEEKSTGEVLKAQSAGFVKSPAPPQEKRRKVEEDAI SDQAL
                      *****

A0A3Q2IF55      EALSASLGSPKPDPEPDFSSLKEVDEAKAKEEKLKKCGEDDETVPSEYRLKPATDKDGKP
A0A3Q2LD09      EALSASLGSPKPDPEPDFSSLKEVDEAKAKEEKLKKCGEDDETVPSEYRLKPATDKDGKP
                      *****

A0A3Q2IF55      LLPSEEEKPKPLSESELIDELSEDFDQSKRKEKQLKPAEKTESRAAAPAPVGEAVSQTS
A0A3Q2LD09      LLPSEEEKPKPLSESELIDELSEDFDQSKRKEKQLKPAEKTESRAAAPAPVGEAVSQTS
                      *****

A0A3Q2IF55      MCSVQSAPPKPATVVSVDPLGIEKKGTVPDDAVEALAGSLGKKEADPEGGKPVEDQVKEKS
A0A3Q2LD09      MCSVQSAPPKPATVK-----GTVPDDAVEALAGSLGKKEADPEGGKPVEDQVKEKS
                      *****

A0A3Q2IF55      KEEDREKLGEKEETIPPDYRLEEVDKDKGKPLLHKDPKESLPPLSDDFLLDALSEDFAFP
A0A3Q2LD09      KEEDREKLGEKEETIPPDYRLEEVDKDKGKPLLHKDPKESLPPLSDDFLLDALSEDFAFP
                      *****

A0A3Q2IF55      QDTSSLQKQFEDAKLSAVISEVVSQTPAPTTHAARPPPDALQSDNKELDDALDQLSDSLG
A0A3Q2LD09      QDTSSLQKQFEDAKLSAVISEVVSQTPAPTTHAARPPPDALQSDNKELDDALDQLSDSLG
                      *****

A0A3Q2IF55      QRQPDNDENKPVEDKVKEKVAEHRDKLGERDDTIPPEYRHLLDKNDEGKPVKPEKKPG
A0A3Q2LD09      QRQPDNDENKPVEDKVKEKVAEHRDKLGERDDTIPPEYRHLLDKNDEGKPVKPEKKPG
```

```

*****
A0A3Q2IF55      ESKKTADDQDPIDALSGDFDSCPSTTESSENTAKDKDKKNASSSKAPKTGGKAKDSAKAK
A0A3Q2LD09      ESKKTADDQDPIDALSGDFDSCPSTTESSENTAKDKDKKNASSSKAPKTGGKAKDSAKAK
*****

A0A3Q2IF55      KETSKPKADEKKTS
A0A3Q2LD09      KETSKPKADEKKTS
*****

```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

Sequence type explicitly set to Protein  
Sequence format is Pearson  
Sequence 1: **A0A9L0R7P4** 1718 aa  
Sequence 2: **A0A5F5PRZ7** 1843 aa  
Start of Pairwise alignments  
Aligning...

Sequences (1:2) Aligned. Score: 99.2433  
Guide tree file created: [\[clustalw.dnd\]](#)

There are 1 groups  
Start of Multiple Alignment

Aligning...  
Group 1: Sequences: 2 Score:29415  
Alignment Score 11569

CLUSTAL-Alignment file created [\[clustalw.aln\]](#)

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```

A0A9L0R7P4      MDVHTRWKARSPLRPGAPLLSPLLLLLLLWAPPPSRAAQPADLLKVLDFHNLDPGITKTT
A0A5F5PRZ7      MDVHTRWKARSPLRPGAPLLSPLLLLLLLWAPPPSRAAQPADLLKVLDFHNLDPGITKTT
*****

A0A9L0R7P4      GFCATTRSSKGPDVAYRVTKDAQLSAPTKQLYPASAFPEDFSILTTVKAKKGSQAFVLSI
A0A5F5PRZ7      GFCATTRSSKGPDVAYRVTKDAQLSAPTKQLYPASAFPEDFSILTTVKAKKGSQAFVLSI
*****

A0A9L0R7P4      YNEQGIQQIGLEMGRSPVFLYEDHTGKPGPEDYPLFRGINLSDGKWHRIALSVHKKNVTL
A0A5F5PRZ7      YNEQGIQQIGLEMGRSPVFLYEDHTGKPGPEDYPLFRGINLSDGKWHRIALSVHKKNVTL
*****

A0A9L0R7P4      ILDCKKKTTKFLDRSDHPMIDVNGIIVFGTRILDEEVFEGDIQQLLFVSDHRAAYDYCEH
A0A5F5PRZ7      ILDCKKKTTKFLDRSDHPMIDVNGIIVFGTRILDEEVFEGDIQQLLFVSDHRAAYDYCEH
*****

A0A9L0R7P4      YSPDCDTAVPDTFQSQDPNPDEYYPEGENEGETYYYEYPYEDTEDVSKPEPPTKTPVEA
A0A5F5PRZ7      YSPDCDTAVPDTFQSQDPNPDEYYPEGENEGETYYYEYPYEDTEDVSKPEPPTKTPVEA
*****

A0A9L0R7P4      ARETTEIAEELTLPPTEAAPVTDASEGPGKEDDVGIEDYDYVPSEDYYTPPPYEDLNYGE
A0A5F5PRZ7      ARETTEIAEELTLPPTEAAPVTDASEGPGKEDDVGIEDYDYVPSEDYYTPPPYEDLNYGE

```

```

*****
A0A9L0R7P4      GLENDENPDQLPEPRARAEVPTSTVSTSNGSNPAPPPEEGRDDLEGEFTEETIKNLDEN
A0A5F5PRZ7      GLENDENPDQLPEPRARAEVPTSTVSTSNGSNPAPPPEEGRDDLEGEFTEETIKNLDEN
*****

A0A9L0R7P4      YYDPYYDPTVSPSEIGPGMPANQDTIYEGIGGPRGEKQKGEPAIIEPGMLLEGPPGPEG
A0A5F5PRZ7      YYDPYYDPTVSPSEIGPGMPANQDTIYEGIGGPRGEKQKGEPAIIEPGMLLEGPPGPEG
*****

A0A9L0R7P4      PAGLPGPPGTGPTGQVGDPERGPPGRPGLPGADGLPGPPGTMLMLPFRFGGGDAGSK
A0A5F5PRZ7      PAGLPGPPGTGPTGQVGDPERGPPGRPGLPGADGLPGPPGTMLMLPFRFGGGDAGSK
*****

A0A9L0R7P4      GPMVSAQESQAQAILQQARLALRGPAGPMGLTGRPGMPGPPGSGGLKGEPMGPPGPRG
A0A5F5PRZ7      GPMVSAQESQAQAILQQARLALRGPAGPMGLTGRPGMPGPPGSGGLKGEPMGPPGPRG
*****

A0A9L0R7P4      VQGPPGPAKPGRRGRAGSDGARGMPGQTGPKGDRGFDGLAGLPGEKGRGDFGPPSGPPG
A0A5F5PRZ7      VQGPPGPAKPGRRGRAGSDGARGMPGQTGPKGDRGFDGLAGLPGEKGRGDFGPPSGPPG
*****

A0A9L0R7P4      PPGDDGERDDEGEVGRGLPGEFGRGLLPGKPPGPPGPPGVTGMDGQPLKGNVGPQG
A0A5F5PRZ7      PPGDDGERDDEGEVGRGLPGEFGRGLLPGKPPGPPGPPGVTGMDGQPLKGNVGPQG
*****

A0A9L0R7P4      EPGPPGQGNPGAQGLPGPQGAIGPPGEKGLKPKPLGMPGADGPPGHPGKEGPPGKEK
A0A5F5PRZ7      EPGPPGQGNPGAQGLPGPQGAIGPPGEKGLKPKPLGMPGADGPPGHPGKEGPPGKEK
*****

A0A9L0R7P4      GQGPPGPGPIGYPGPRGVKADGIRGLKGTKEKGEDGFPFGKDMGIKDRGEIGPPP
A0A5F5PRZ7      GQGPPGPGPIGYPGPRGVKADGIRGLKGTKEKGEDGFPFGKDMGIKDRGEIGPPP
*****

A0A9L0R7P4      PRGEDGPEGPKRGGPNNDPGLPGEKGLKLVPLPGYPRQGPKGSI GFPGFPANG
A0A5F5PRZ7      PRGEDGPEGPKRGGPNNDPGLPGEKGLKLVPLPGYPRQGPKGSI GFPGFPANG
*****

A0A9L0R7P4      EKGGRTPGKPGPRGQRGPTGPRGERGPRGITGKPGKNSGGDGPAGPPGERGPNPQG
A0A5F5PRZ7      EKGGRTPGKPGPRGQRGPTGPRGERGPRGITGKPGKNSGGDGPAGPPGERGPNPQG
*****

A0A9L0R7P4      PTGFPKGPVPPGKDGGLPGHPGQRGETGFQKGTGPPGPPGVVGPQGPTGETGPMGERG
A0A5F5PRZ7      PTGFPKGPVPPGKDGGLPGHPGQRGETGFQKGTGPPGPPGVVGPQGPTGETGPMGERG
*****

A0A9L0R7P4      HPGPPGPPGEQGLPGVAGKEGTGKDPGAPLPGKDGPPGLRGFPGDRGLPGVVALGLK
A0A5F5PRZ7      HPGPPGPPGEQGLPGVAGKEGTGKDPGAPLPGKDGPPGLRGFPGDRGLPGVVALGLK
*****

A0A9L0R7P4      NEGPPGPPGAGSPGERGPAAGAAGPIGIPGRPGPQGGPPGAGEKAPGEKGPQGPAGRDG
A0A5F5PRZ7      NEGPPGPPGAGSPGERGPAAGAAGPIGIPGRPGPQGGPPGAGEKAPGEKGPQGPAGRDG
*****

A0A9L0R7P4      LQGPVGLPGPAGVPPGEDGDKGEI GEPGQKSKGDKGEQGGPPPTGPQGPVGPVPSG
A0A5F5PRZ7      LQGPVGLPGPAGVPPGEDGDKGEI GEPGQKSKGDKGEQGGPPPTGPQGPVGPVPSG
*****

A0A9L0R7P4      ADGEPGPRGQGLFGQKDEGRGFPGPPGVLQGLPGPPGEKGETGDVGMGPPGPPG
A0A5F5PRZ7      ADGEPGPRGQGLFGQKDEGRGFPGPPGVLQGLPGPPGEKGETGDVGMGPPGPPG
*****

A0A9L0R7P4      PRGSPGAPGADGPPGGIGNPVAVGEKGEPEAGEPGLPGEGGPPGPKGERGEKGESG

```

```

A0A5F5PRZ7      PRGPSGAPGADGFPQGGIIGNPGAVGKGEPEAGEPGLPGEGGPPGPKGERGKGESG
*****
A0A9L0R7P4      PSGAAGPPGPKGPPGDDGPKGSPGVGFPDGPDPGPPGEPGAGQDGGPPGDKGDDGEPGQTG
A0A5F5PRZ7      PSGAAGPPGPKGPPGDDGPKGSPGVGFPDGPDPGPPGEPGAGQDGGPPGDKGDDGEPGQTG
*****
A0A9L0R7P4      SPGPTGEPGSPGPPGKRGPPGAPGPEGRQGEKGAKEAGLEGGPPGKTGPIGPQGAPGKPG
A0A5F5PRZ7      SPGPTGEPGSPGPPGKRGPPGAPGPEGRQGEKGAKEAGLEGGPPGKTGPIGPQGAPGKPG
*****
A0A9L0R7P4      PDGLRGIIPGVGEQGLPGSPGPDGPPGPMGPPGLPGLKGDSPGPKGEKGHPGLIGLIGPPP
A0A5F5PRZ7      PDGLRGIIPGVGEQGLPGSPGPDGPPGPMGPPGLPGLKGDSPGPKGEKGHPGLIGLIGPPP
*****
A0A9L0R7P4      EQGEKDRGLPGFQGS SPKGEQGITGSPGPIGPPGPPGLPGPPGPKGAKGSSGPTGPKG
A0A5F5PRZ7      EQGEKDRGLPGFQGS SPKGEQGITGSPGPIGPPGPPGLPGPPGPKGAKGSSGPTGPKG
*****
A0A9L0R7P4      EAGHPGPPGPPGPPGPEVIQPLPIQASRRRNIDASQMLDDGDGENYMDYADGMEEIFGSL
A0A5F5PRZ7      EAGHPGPPGPPGPPGPEVIQPLPIQASRRRNIDASQMLDDGDGENYMDYADGMEEIFGSL
*****
A0A9L0R7P4      NSLKLEIEQMKRPLGTQQNPARTCKDLQLCHPDFPDGEYWVDPNQCSRDSFKVYCNFTA
A0A5F5PRZ7      NSLKLEIEQMKRPLGTQQNPARTCKDLQLCHPDFPDGEYWVDPNQCSRDSFKVYCNFTA
*****
A0A9L0R7P4      GGATCVFPDKKSEGSKMARWPKEQPSTWYSQYKRGSLI-----
A0A5F5PRZ7      GGATCVFPDKKSEGARITSWPKENPGSWFSEFKRGKLLSYVDAEGNPVGVVQMTFLRLLS
*****:::  ***:*.:.*:.*:.*:.*:.*:
A0A9L0R7P4      -----
A0A5F5PRZ7      ASAHQNITYNCYQSVAWQDAATGSYDKAMRFLGSNDEEMSFDNSPYIRALVDGCATRKY

A0A9L0R7P4      -----
A0A5F5PRZ7      QKTVLEIDTPKVEQVPIVDIMFNDFGEASQKFGFEVGPACFLG

```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

```

Sequence type explicitly set to Protein
Sequence format is Pearson
Sequence 1: A0A9L0S7Y5 517 aa
Sequence 2: A0A9L0SXF6 642 aa
Start of Pairwise alignments
Aligning...

```

```

Sequences (1:2) Aligned. Score: 98.2592
Guide tree file created: \[clustalw.dnd\]

```

```

There are 1 groups
Start of Multiple Alignment

```

```

Aligning...
Group 1: Sequences: 2      Score:8188
Alignment Score 3025

```

```

CLUSTAL-Alignment file created \[clustalw.aln\]

```

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
A0A9L0S7Y5      MSDDVGDTLATGEKAEITEMPSSGSLPKDAEVHCDSATISNEPTPADPRGDEHENAAIQG
A0A9L0SXF6      MSDDVGDTLATGEKAEITEMPSSGSLPKDAEVHCDSATISNEPTPADPRGDEHENAAIQG
*****

A0A9L0S7Y5      AETADIRHPEQPKDISAMEPPVNGEVTEDTLTECIDSVSLEAEPGSEIPLKEQSNPAVDS
A0A9L0SXF6      AETADIRHPEQPKDISAMEPPVNGEVTEDTLTECIDSVSLEAEPGSEIPLKEQSNPAVDS
*****

A0A9L0S7Y5      PPHGGGWAGWGSWGKSLSSASATVGHGLTAVKEKAGATLRIHSVNSSSSEGAQTDTEG
A0A9L0SXF6      PPHGGGWAGWGSWGKSLSSASATVGHGLTAVKEKAGATLRIHSVNSSSSEGAQTDTEG
*****

A0A9L0S7Y5      VPQTDAAATDESPAESPASPSSGSRGVLSAITSVVQNT-----
A0A9L0SXF6      VPQTDAAATDESPAESPASPSSGSRGVLSAITSVVQNTGKSVLTGGLDALEFIGKKT MNV
*****

A0A9L0S7Y5      -----MLREAKEKEKQRLAQQLTAERTAHYGM LFDEYQGLSH
A0A9L0SXF6      LAESDPGFKRKTKLMERTVLSQMLREAKEKEKQRLAQQLTAERTAHYGM LFDEYQGLSH
*****

A0A9L0S7Y5      LEALEILSNESESKVQSFLSSLDGKLELLKNDLISIKDIFAAKELENEENQEEQG--LE
A0A9L0SXF6      LEALEILSNESESKVQSFLSSLDGKLELLKNDLISIKDIFAAKELENEENQEEQGKGLE
*****

A0A9L0S7Y5      EKGEEFASMLTELLFELHVAATPDKLN-----
A0A9L0SXF6      EKGEEFASMLTELLFELHVAATPDKLNKHAVVDTGPHLSKWVRKGQKEAVRWRESNFFIS
*****

A0A9L0S7Y5      -----KAMKKAHDCMDEDQT
A0A9L0SXF6      GRGHRLWQVNDLNTVGNCLIH LRAAPATAQSVYDASKVPLVYLHSQAMKKAHDCMDEDQT
:*****

A0A9L0S7Y5      VVSVDVAEESSEKTKKEEGEEKPENPKEDGKEGRRTKTVEEVYMLSIESLAEVTARCIEQ
A0A9L0SXF6      VVSVDVAEESSEKTKKEEGEEKPENPKEDGKEGRRTKTVEEVYMLSIESLAEVTARCIEQ
*****

A0A9L0S7Y5      LHKVAELILHGQEEKSAQYQAKVLIKLTAMCKEVASLSKKFTNSLTTVGSNKKAEVLN
A0A9L0SXF6      LHKVAELILHGQEEKSAQYQAKVLIKLTAMCKEVASLSKKFTNSLTTVGSNKKAEVLN
*****

A0A9L0S7Y5      PMINSVLLEGNSMITYVQDAFQLLLPVLQVSHIQTSCKAQ
A0A9L0SXF6      PMINSVLLEGNSMITYVQDAFQLLLPVLQVSHIQTSCKAQ
*****
```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

Sequence type explicitly set to Protein  
Sequence format is Pearson  
Sequence 1: **A0A3Q2KSV4** 527 aa  
Sequence 2: **A0A3Q2HEQ2** 521 aa  
Start of Pairwise alignments  
Aligning...

Sequences (1:2) Aligned. Score: 83.6852  
Guide tree file created: [\[clustalw.dnd\]](#)

There are 1 groups  
Start of Multiple Alignment

Aligning...  
Group 1: Sequences: 2      Score:7650  
Alignment Score 2797

CLUSTAL-Alignment file created [\[clustalw.aln\]](#)

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
A0A3Q2KSV4      MECVYCFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLSNERPSGYMREHNQLKGWSSDENDWNEKLYP
A0A3Q2HEQ2      -----MREHNQLKGWSSDENDWNEKLYP
                  *****

A0A3Q2KSV4      VWKRGDPRWKNWSKGGRRVQAVLTSDSPALVGSTMTFVVS LVFPRCQKEDANGNIVYETNC
A0A3Q2HEQ2      VWKRGDPRWKNWSKGGRRVQAVLTSDSPALVGSTMTFVVS LVFPRCQKEDANGNIVYETNC
                  *****

A0A3Q2KSV4      RNDTGSPDPFVYNWTAWTEDDDWGNDSSQGHHNVFPDGKPFPRPPGWKKRNFVYVFHTL
A0A3Q2HEQ2      RNDTGSPDPFVYNWTAWTEDDDWGNDSSQGHHNVFPDGKPFPRPPGWKKRNFVYVFHTL
                  *****

A0A3Q2KSV4      GQYFQRLGRCSARVSINTTNVPLGQP LMEVTVYRRHGRAYCPIAKVKDVYVVTDRIPIFV
A0A3Q2HEQ2      GQYFQRLGRCSARVSINTTNVPLGQP LMEVTVYRRHGRAYCPIAKVKDVYVVTDRIPIFV
                  *****

A0A3Q2KSV4      TMSQKNDRNSSDETFLRDLP IVFNVL IHDPSHF LIESSINYKWNFGDNTGLFVSNNSTLN
A0A3Q2HEQ2      TMSQKNDRNSSDETFLRDLP IVFNVL IHDPSHF LIESSINYKWNFGDNTGLFVSNNSTLN
                  *****

A0A3Q2KSV4      HTYVVLNGTFSLNLT VQA AVPGPCPTPSRPLTPTPALLPGGDNPLQLRDVPDENC RINRY
A0A3Q2HEQ2      HTYVVLNGTFSLNLT VQA AVPGPCPTPSRPLTPTPALLPGGDNPLQLRDVPDENC RINRY
                  *****

A0A3Q2KSV4      GYFKATIEIVDGILEVNI IKMTDVLMPVPQ PDDSVVDFVVTCEGTIPTEVCTVISDPTCR
A0A3Q2HEQ2      GYFKATIEIVDGILEVNI IKMTDVLMPVPQ PDDSVVDFVVTCEGTIPTEVCTVISDPTCR
                  *****

A0A3Q2KSV4      ITQSTVCDPVDVDVGELCLLTVRRAFSGSGTYCMNLT LGDEASLALTSTLKTQG-----
A0A3Q2HEQ2      ITQSTVCDPVDVDVGELCLLTVRRAFSGSGTYCMNLT LGDEASLALTSTLVSVPGRDPAS
                  *****

A0A3Q2KSV4      -----LQTD RKQYWD RGRKEAECFSQPC KGCVLPRKPGKR
A0A3Q2HEQ2      PLRIANGVLF SVGCLTIVVTV IALLVYKHKHKDYRPIENSTGIVVKGKRLN VFLNRAKAVF
                  * .::: : :. . . . * * .

A0A3Q2KSV4      STAQEPPRNSLNLQPYS-
A0A3Q2HEQ2      SRGNQEKDPLLKNHPGTL
                  * .::      * : * :
```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

Sequence type explicitly set to Protein  
Sequence format is Pearson  
Sequence 1: **A0A5F5PJP7** 1230 aa  
Sequence 2: **A0A5F5PJ23** 1455 aa  
Start of Pairwise alignments  
Aligning...

Sequences (1:2) Aligned. Score: 99.7561  
Guide tree file created: [\[clustalw.dnd\]](#)

There are 1 groups  
Start of Multiple Alignment

Aligning...  
Group 1: Sequences: 2 Score:20269  
Alignment Score 7694

CLUSTAL-Alignment file created [\[clustalw.aln\]](#)

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
A0A5F5PJP7 -----
A0A5F5PJ23 MCRDGARALQVGGRESARGRAARTLVQRRSRAPRSWRAARAACLPADSGVTVRARRTGNSP

A0A5F5PJP7 -----
A0A5F5PJ23 SVGHSRACRRGAQPRTARSRLRNVSPGATSLDSTQAGRSAQDTERRHTFAGPEPRGRLLPG

A0A5F5PJP7 -----
A0A5F5PJ23 THRGTARGRGRYERPIGTLLVGGCRRRVLIGPCVPAPPSWLRRAVRALHHS PAGTRRGRCC

A0A5F5PJP7 -----MVQQVPENINFPAAEEKILQFWSEFNCFQECLKQSKHRPKYTFYDGP
A0A5F5PJ23 FPRATVRETLSNKMVQQVPENINFPAAEEKILQFWSEFNCFQECLKQSKHRPKYTFYDGP
*****

A0A5F5PJP7 PFATGLPHYGHILAGTIKDIVTRYAHQSGFHVDRRFGWDCHGLPVEYEIDKTLGIRGPED
A0A5F5PJ23 PFATGLPHYGHILAGTIKDIVTRYAHQSGFHVDRRFGWDCHGLPVEYEIDKTLGIRGPED
*****

A0A5F5PJP7 VAKMGIVEYNNQCRAIVMRYSTEWKSI VTRLGRWIDFDNDYKTLYPQFMESVWVFKQLY
A0A5F5PJ23 VAKMGIVEYNNQCRAIVMRYSTEWKSI VTRLGRWIDFDNDYKTLYPQFMESVWVFKQLY
*****

A0A5F5PJP7 DKGLVYRGVKVMPFSTACNTPLSNFESHQNYKDVQDPSVFVTFPLEEDENISLVAWTTTP
A0A5F5PJ23 DKGLVYRGVKVMPFSTACNTPLSNFESHQNYKDVQDPSVFVTFPLEEDENISLVAWTTTP
*****

A0A5F5PJP7 WTLPSNLALCVNPDQYVKIKDVVRGKLLILMEARLSALYKLES DYEILERFPAYLKGK
A0A5F5PJ23 WTLPSNLALCVNPDQYVKIKDVVRGKLLILMEARLSALYKLES DYEILERFPAYLKGK
*****

A0A5F5PJP7 KYTPLFDYFVKD-----DYRVCMDFGIIQKDSL
A0A5F5PJ23 KYTPLFDYFVKCKENGAFTVLVDNYVREEEGTGVVHQAPYFGADDYRVCMDFGIIQKDSL
*****
```

A0A5F5PJP7 PICPVDASGCFTAEVTD FFMGQYVKDADKNI IRTLKEHGRLLVASTFTTHSY PFCWRSDTPL  
A0A5F5PJ23 PICPVDASGCFTAEVTD FFMGQYVKDADKNI IRTLKEHGRLLVASTFTTHSY PFCWRSDTPL  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 IYKAVPSWFVRVEHMVDQLLRNNDLCYWVPEFVREKRFGNWLKDARDWAVSRNRYWGTP I  
A0A5F5PJ23 IYKAVPSWFVRVEHMVDQLLRNNDLCYWVPEFVREKRFGNWLKDARDWAVSRNRYWGTP I  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 PLWVSDDLEEVVCGSMAELEELSGAKISDLHRESIDHLTI PSRCGKGS LHR ISEVFDCW  
A0A5F5PJ23 PLWVSDDLEEVVCGSMAELEELSGAKISDLHRESIDHLTI PSRCGKGS LHR ISEVFDCW  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 FESGSMPYAQVHYPFESKREFEAF PADFIAEGIDQTRGW FYTLLVLATALFGQPPFKNV  
A0A5F5PJ23 FESGSMPYAQVHYPFESKREFEAF PADFIAEGIDQTRGW FYTLLVLATALFGQPPFKNV  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 IVNGLVLASDGQKMSKRKKNYPDPLSVIHKYGADALR LYLINS PVVRAENLRFKEEGVRD  
A0A5F5PJ23 IVNGLVLASDGQKMSKRKKNYPDPLSVIHKYGADALR LYLINS PVVRAENLRFKEEGVRD  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 VLKDVLLPWYNAYRFFIQN I LRLQKEEEMEFLYNENTVKESANITDRWVLSFMQSLVEFF  
A0A5F5PJ23 VLKDVLLPWYNAYRFFIQN I LRLQKEEEMEFLYNENTVKESANITDRWVLSFMQSLVEFF  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 KAEMAAYRLYTVVPRLVKFVDVLTN WYVRMNRRLKGENGMEDCVLALET LFSVLLSLCR  
A0A5F5PJ23 KAEMAAYRLYTVVPRLVKFVDVLTN WYVRMNRRLKGENGMEDCVLALET LFSVLLSLCR  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 LMAPYTPFLTEMMYQNLKMLIDPVS VQDKDTLSIHYLMLPHVREELIDKKTESAVSRMQS  
A0A5F5PJ23 LMAPYTPFLTEMMYQNLKMLIDPVS VQDKDTLSIHYLMLPHVREELIDKKTESAVSRMQS  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 VIELGRVIRDRTIPIKYPLKEIVVIHQDPEALNDIKSLEKYIEELNVRKVTLSTDKSK  
A0A5F5PJ23 VIELGRVIRDRTIPIKYPLKEIVVIHQDPEALNDIKSLEKYIEELNVRKVTLSTDKSK  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 YGIRLRAEPDHMVLGKRLKGAFKVVMTA I KQLSSEELEQFQRRGTIVVEGHELHEEDIRL  
A0A5F5PJ23 YGIRLRAEPDHMVLGKRLKGAFKVVMTA I KQLSSEELEQFQRRGTIVVEGHELHEEDIRL  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 MCTFDQAASGTAQFEAHSDAQALVLLDVT PDQSMVDEGMAREVINRIQKLRKKNLVPTD  
A0A5F5PJ23 MCTFDQAASGTAQFEAHSDAQALVLLDVT PDQSMVDEGMAREVINRIQKLRKKNLVPTD  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 EITVYYKAKSEGEYLNNVIESHTEFIFATIKAPLKPYPVPTADKILIQEKTQLKGS DLEI  
A0A5F5PJ23 EITVYYKAKSEGEYLNNVIESHTEFIFATIKAPLKPYPVPTADKILIQEKTQLKGS DLEI  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 TLRGSSVPGPACAYVNLNICTNGSEQGGV LLENPKGDNRLDLLKLSVVT SIFGVKTT  
A0A5F5PJ23 TLRGSSVPGPACAYVNLNICTNGSEQGGV LLENPKGDNRLDLLKLSVVT SIFGVKTT  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 RLAVFHGETEIQNQTDLLSLSGKTL CVTAGSAPSLIDSPSALLCQYVNLQLLDADPQECL  
A0A5F5PJ23 RLAVFHGETEIQNQTDLLSLSGKTL CVTAGSAPSLIDSPSALLCQYVNLQLLDADPQECL  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 MGTVGTLLLENPLGQSGLTHQGLLYEAAKV FGLRSRKLKFLNETQTDEITEEIPMKTLN  
A0A5F5PJ23 MGTVGTLLLENPLGQSGLTHQGLLYEAAKV FGLRSRKLKFLNETQTDEITEEIPMKTLN  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PJP7 MKTVYVSVLPTTADF  
A0A5F5PJ23 MKTVYVSVLPTTADF  
\*\*\*\*\*

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

Sequence type explicitly set to Protein  
Sequence format is Pearson  
Sequence 1: **A0A5F5PFU1** 879 aa  
Sequence 2: **A0A9L0RE13** 897 aa  
Start of Pairwise alignments  
Aligning...

Sequences (1:2) Aligned. Score: 99.3174  
Guide tree file created: [\[clustalw.dnd\]](#)

There are 1 groups  
Start of Multiple Alignment

Aligning...  
Group 1: Sequences: 2 Score:14520  
Alignment Score 5512

CLUSTAL-Alignment file created [\[clustalw.aln\]](#)

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
A0A5F5PFU1      MATEHPEPPKGE LQLPPPPPPGHYGAWAAQELQAKLAEIGAPIQG-SREELVERLQTYTR
A0A9L0RE13      MATEHPEPPKGE LQLPPPPPPGHYGAWAAQELQAKLAEIGAPIQAGSREELVERLQTYTR
*****

A0A5F5PFU1      QTGIVLNRPVLRGEDGDKAAPPMSAQLSGIPMPMPMGLPPLQPPPPPPPPGGLGLGF
A0A9L0RE13      QTGIVLNRPVLRGEDGDKAAPPMSAQLSGIPMPMPMGLPPLQPPPPPPPPGGLGLGF
*****

A0A5F5PFU1      PMAVGPRPPN LGPPPPLRVGEPVALSEERLKLAAQQAALLMQQEERAKQ-----
A0A9L0RE13      PMAVGPRPPN LGPPPPLRVGEPVALSEERLKLAAQQAALLMQQEERAKQQGDHSLKEHE
*****

A0A5F5PFU1      -----AAVLLEQERQQQEIAKMGTVPVPRPPQDLGQIGVRTPLGPRVAAPVGPTPTVLP
A0A9L0RE13      LLEQQKRAAVLLEQERQQQEIAKMGTVPVPRPPQDLGQIGVRTPLGPRVAAPVGPTPTVLP
*****

A0A5F5PFU1      MGAPVPRPRGPPPPPGDENREMDPSVGPKIPQALEKILQLKESRQEEMNSQQEEEEEMET
A0A9L0RE13      MGAPVPRPRGPPPPPGDENREMDPSVGPKIPQALEKILQLKESRQEEMNSQQEEEEEMET
*****

A0A5F5PFU1      DARSSLGQSASETEEDTVSVSKKEKNRKRNRKRRRKKKKKQVRVGASSESSGDREKESARPR
A0A9L0RE13      DARSSLGQSASETEEDTVSVSKKEKNRKRNRKRRRKKKKKQVRVGASSESSGDREKESARPR
*****

A0A5F5PFU1      GSDSPAADVEIEYVTEEPEIYEPNFIFFKRIFEAFKLTDDVKKEKEKEPEKLDKLENSAA
A0A9L0RE13      GSDSPAADVEIEYVTEEPEIYEPNFIFFKRIFEAFKLTDDVKKEKEKEPEKLDKLENSAA
*****

A0A5F5PFU1      PKKKGFEEH KDSDDSSDDEQEKKPEAPKLSKKKLRRMNRFVVAELKQLVARPDVEMH
A0A9L0RE13      PKKKGFEEH KDSDDSSDDEQEKKPEAPKLSKKKLRRMNRFVVAELKQLVARPDVEMH
*****

A0A5F5PFU1      DVTAQDPKLLVHLKATRNSVPVPRHWCFKRKYLGKRGIEKPPFELPDFIKRTGIQEMRE
```

```

A0A9L0RE13      DVTAQDPKLLVHLKATRNSVPRHWCFKRKYLQGKRGIEKPPFELPDFIKRTGIQEMRE
*****
A0A5F5PFU1      ALQEKEEQKTMKSKMREKVRPKMGKIDIDYQKLHDAFFKWQTKPKLTIHGDLIYEGKEFE
A0A9L0RE13      ALQEKEEQKTMKSKMREKVRPKMGKIDIDYQKLHDAFFKWQTKPKLTIHGDLIYEGKEFE
*****
A0A5F5PFU1      TRLKEKKPGDLSDELRLISLGMVPGNAHKVPPPWLIAMQRYGPPPSYPNLKIPGLNSPIP
A0A9L0RE13      TRLKEKKPGDLSDELRLISLGMVPGNAHKVPPPWLIAMQRYGPPPSYPNLKIPGLNSPIP
*****
A0A5F5PFU1      ESCSFGYHAGGWGKPPVDETGKPLYGDVFGTNAAEFQTKTEEEEIDRTPWGELEPSDEES
A0A9L0RE13      ESCSFGYHAGGWGKPPVDETGKPLYGDVFGTNAAEFQTKTEEEEIDRTPWGELEPSDEES
*****
A0A5F5PFU1      SEEEEEESEDEKPDETGFITPADSGLITPGGFSSVPAGMETPELIELRKKKIEEAMDGS
A0A9L0RE13      SEEEEEESEDEKPDETGFITPADSGLITPGGFSSVPAGMETPELIELRKKKIEEAMDGS
*****
A0A5F5PFU1      ETPQLFTVLPEKRTATVGGAMMGSTHIYDMSTVMSRKGPAPELQGVVALAPEEELDPM
A0A9L0RE13      ETPQLFTVLPEKRTATVGGAMMGSTHIYDMSTVMSRKGPAPELQGVVALAPEEELDPM
*****
A0A5F5PFU1      AMTQKYEEHVREQQAQVEKEDEFSDMVAEHAAKQKQKRRKAQPQDSRGGSKKYKEFKF
A0A9L0RE13      AMTQKYEEHVREQQAQVEKEDEFSDMVAEHAAKQKQKRRKAQPQDSRGGSKKYKEFKF
*****

```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

```

Sequence type explicitly set to Protein
Sequence format is Pearson
Sequence 1: F6UPN4      2464 aa
Sequence 2: F6UPM7      2463 aa
Sequence 3: A0A3Q2GZL9  2489 aa
Start of Pairwise alignments
Aligning...

```

```

Sequences (1:2) Aligned. Score: 95.2497
Sequences (1:3) Aligned. Score: 99.7565
Sequences (2:3) Aligned. Score: 99.7564
Guide tree file created: \[clustalw.dnd\]

```

```

There are 2 groups
Start of Multiple Alignment

```

```

Aligning...
Group 1: Sequences:  2      Score:40081
Group 2: Sequences:  3      Score:39674
Alignment Score 44551

```

```

CLUSTAL-Alignment file created \[clustalw.aln\]

```

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

F6UPM7 MLSSFRKRRVQKMDPSGVKVLETAEDIQERRQQVLD RYHRFKELSTLRRQKLEDSYRFQF  
A0A3Q2GZL9 MLSSFRKRRVQKMDPSGVKVLETAEDIQERRQQVLD RYHRFKELSTLRRQKLEDSYRFQF  
F6UPN4 -----MDPSGVKVLETAEDIQERRQQVLD RYHRFKELSTLRRQKLEDSYRFQF  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 FQRDAEELEKWIQEKLQIASDENYKDPTNLQGK LQKHQAFEAEVQANS GAIVKLDETGNL  
A0A3Q2GZL9 FQRDAEELEKWIQEKLQIASDENYKDPTNLQGK LQKHQAFEAEVQANS GAIVKLDETGNL  
F6UPN4 FQRDAEELEKWIQEKLQIASDENYKDPTNLQGK LQKHQAFEAEVQANS GAIVKLDETGNL  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 MISEGHFASETIRTRLMELHRQWELLLEK MREKGVKLLQAQKLVQYLRECE DVM DWINDK  
A0A3Q2GZL9 MISEGHFASETIRTRLMELHRQWELLLEK MREKGVKLLQAQKLVQYLRECE DVM DWINDK  
F6UPN4 MISEGHFASETIRTRLMELHRQWELLLEK MREKGVKLLQAQKLVQYLRECE DVM DWINDK  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 EAIVTSEELGQDLEHVEVLQKFFEEFQTDMAAHEERVNEVNQFAAKLIQE QHP EEELIKT  
A0A3Q2GZL9 EAIVTSEELGQDLEHVEVLQKFFEEFQTDMAAHEERVNEVNQFAAKLIQE QHP EEELIKT  
F6UPN4 EAIVTSEELGQDLEHVEVLQKFFEEFQTDMAAHEERVNEVNQFAAKLIQE QHP EEELIKT  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 KQDEVNAAWQRLKGLALQRQKGLFGAAEVQRFN RDVDETI SWIKEKEQLMASDDFGRDLA  
A0A3Q2GZL9 KQDEVNAAWQRLKGLALQRQKGLFGAAEVQRFN RDVDETI SWIKEKEQLMASDDFGRDLA  
F6UPN4 KQDEVNAAWQRLKGLALQRQKGLFGAAEVQRFN RDVDETI SWIKEKEQLMASDDFGRDLA  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 SVQALLRKHEGLERDLAAL EDKVKALCAEADRLQ QSHPLSATQIQVKREELITNWEQIRT  
A0A3Q2GZL9 SVQALLRKHEGLERDLAAL EDKVKALCAEADRLQ QSHPLSATQIQVKREELITNWEQIRT  
F6UPN4 SVQALLRKHEGLERDLAAL EDKVKALCAEADRLQ QSHPLSATQIQVKREELITNWEQIRT  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 LAAERHARLND SYRLQRFLADFRDLT SWVTEMKALINADELANDVAGAEALLDRHQEHKG  
A0A3Q2GZL9 LAAERHARLND SYRLQRFLADFRDLT SWVTEMKALINADELANDVAGAEALLDRHQEHKG  
F6UPN4 LAAERHARLND SYRLQRFLADFRDLT SWVTEMKALINADELANDVAGAEALLDRHQEHKG  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 EIDAHEDSFKSADESGQALLAAGHYASDEVKEKLTILSEERAALLELWELRRQQYEQCMD  
A0A3Q2GZL9 EIDAHEDSFKSADESGQALLAAGHYASDEVKEKLTILSEERAALLELWELRRQQYEQCMD  
F6UPN4 EIDAHEDSFKSADESGQALLAAGHYASDEVKEKLTILSEERAALLELWELRRQQYEQCMD  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 LQLFYRDTEQVDNWM SKQEAFLLNEDLGDSLDSVEALLKKHEDFEKSLSAQEEKITALDE  
A0A3Q2GZL9 LQLFYRDTEQVDNWM SKQEAFLLNEDLGDSLDSVEALLKKHEDFEKSLSAQEEKITALDE  
F6UPN4 LQLFYRDTEQVDNWM SKQEAFLLNEDLGDSLDSVEALLKKHEDFEKSLSAQEEKITALDE  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 FATKLIQNNHYAMEDVATR RDALLSRNALHERAMYRRAQLADSFHLQQFFRDSDELKSW  
A0A3Q2GZL9 FATKLIQNNHYAMEDVATR RDALLSRNALHERAMYRRAQLADSFHLQQFFRDSDELKSW  
F6UPN4 FATKLIQNNHYAMEDVATR RDALLSRNALHERAMYRRAQLADSFHLQQFFRDSDELKSW  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 VNEKMTATDEAYKDPSNLQGVKQKHQAFEAE L SANQSRIDALEKAGQK LIDVNHYAKDE  
A0A3Q2GZL9 VNEKMTATDEAYKDPSNLQGVKQKHQAFEAE L SANQSRIDALEKAGQK LIDVNHYAKDE  
F6UPN4 VNEKMTATDEAYKDPSNLQGVKQKHQAFEAE L SANQSRIDALEKAGQK LIDVNHYAKDE  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 VAARMNEVISLWKKLLEATELKG IKLREANQQQ FNRNVEDIELWLVEVEGH LASDDYGK  
A0A3Q2GZL9 VAARMNEVISLWKKLLEATELKG IKLREANQQQ FNRNVEDIELWLVEVEGH LASDDYGK  
F6UPN4 VAARMNEVISLWKKLLEATELKG IKLREANQQQ FNRNVEDIELWLVEVEGH LASDDYGK  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 DLTNVQNLQKKHALLEADVA AHQDRIDGITI QARQFQDAGHFDAENIKKKQEALVARYEA  
A0A3Q2GZL9 DLTNVQNLQKKHALLEADVA AHQDRIDGITI QARQFQDAGHFDAENIKKKQEALVARYEA  
F6UPN4 DLTNVQNLQKKHALLEADVA AHQDRIDGITI QARQFQDAGHFDAENIKKKQEALVARYEA

```

*****
F6UPM7      LKEPMIARKQKLDADSLRQLFRDVEDEETWIREKEPIAASTNRGKDLIGVQNLKKHQA
A0A3Q2GZL9 LKEPMIARKQKLDADSLRQLFRDVEDEETWIREKEPIAASTNRGKDLIGVQNLKKHQA
F6UPN4      LKEPMIARKQKLDADSLRQLFRDVEDEETWIREKEPIAASTNRGKDLIGVQNLKKHQA
*****

F6UPM7      LQAEIAGHEPRIKAVTQKGHAMVEEGHFAAEDVKAKLNELNQKWE SLKSKASQRRQDLED
A0A3Q2GZL9 LQAEIAGHEPRIKAVTQKGHAMVEEGHFAAEDVKAKLNELNQKWE SLKSKASQRRQDLED
F6UPN4      LQAEIAGHEPRIKAVTQKGHAMVEEGHFAAEDVKAKLNELNQKWE SLKSKASQRRQDLED
*****

F6UPM7      SLQAQQYFADANEAESWMREKEPIVGSTDYGKDEDSAEALLKKHEALMSDLSAYGSSIIQA
A0A3Q2GZL9 SLQAQQYFADANEAESWMREKEPIVGSTDYGKDEDSAEALLKKHEALMSDLSAYGSSIIQA
F6UPN4      SLQAQQYFADANEAESWMREKEPIVGSTDYGKDEDSAEALLKKHEALMSDLSAYGSSIIQA
*****

F6UPM7      LREQAQSCRQQVAPMDDDETGKELV LALYDYQEKS PREVTMKGDI LTLN STNKDWWKVE
A0A3Q2GZL9 LREQAQSCRQQVAPMDDDETGKELV LALYDYQEKS PREVTMKGDI LTLN STNKDWWKVE
F6UPN4      LREQAQSCRQQVAPMDDDETGKELV LALYDYQEKS PREVTMKGDI LTLN STNKDWWKVE
*****

F6UPM7      VNDRQGFVPAAYVKKLDPAQSASREN LLEEQGSIALRQE-----Q
A0A3Q2GZL9 VNDRQGFVPAAYVKKLDPAQSASREN LLEEQGSIALRQE QIDNQTRITKEAGSVSLRMKQ
F6UPN4      VNDRQGFVPAAYVKKLDPAQSASREN LLEEQGSIALRQE QIDNQTRITKEAGSVSLRMKQ
*****

F6UPM7      IDNQYRSLLELGEKRRKGMLEKSCKKFMLFREANELQQWINEKEAALTSEEVGADLEQVEV
A0A3Q2GZL9 VEELYRSLLELGEKRRKGMLEKSCKKFMLFREANELQQWINEKEAALTSEEVGADLEQVEV
F6UPN4      VEELYRSLLELGEKRRKGMLEKSCKKFMLFREANELQQWINEKEAALTSEEVGADLEQVEV
::: *****

F6UPM7      LQKKFDDFQKDLKANESRLKDINKVAEAELESEGLMAEEVQAVQQQEVYGAMPRDEGDSKT
A0A3Q2GZL9 LQKKFDDFQKDLKANESRLKDINKVAEAELESEGLMAEEVQAVQQQEVYGAMPRDEGDSKT
F6UPN4      LQKKFDDFQKDLKANESRLKDINKVAEAELESEGLMAEEVQAVQQQ-----DEGDSKT
*****

F6UPM7      ASPWKSARLMVHTVATFNSIKELNERWRS LQQLAEERSQLLGS AHEVQRFHRDAETKEW
A0A3Q2GZL9 ASPWKSARLMVHTVATFNSIKELNERWRS LQQLAEERSQLLGS AHEVQRFHRDAETKEW
F6UPN4      ASPWKSARLMVHTVATFNSIKELNERWRS LQQLAEERSQLLGS AHEVQRFHRDAETKEW
*****

F6UPM7      IEKNQALNTDNYGHDLASVQALQRKH EGFERDLAALGDKVNSLGETAERLIQSHPEAE
A0A3Q2GZL9 IEKNQALNTDNYGHDLASVQALQRKH EGFERDLAALGDKVNSLGETAERLIQSHPEAE
F6UPN4      IEKNQALNTDNYGHDLASVQALQRKH EGFERDLAALGDKVNSLGETAERLIQSHPEAE
*****

F6UPM7      DLQEKCTELNQAWSSLGKRADQRKAKLGD SHDLQRFLSDFRDLMSWINGIRGLVSSDELA
A0A3Q2GZL9 DLQEKCTELNQAWSSLGKRADQRKAKLGD SHDLQRFLSDFRDLMSWINGIRGLVSSDELA
F6UPN4      DLQEKCTELNQAWSSLGKRADQRKAKLGD SHDLQRFLSDFRDLMSWINGIRGLVSSDELA
*****

F6UPM7      KDVTGAEALLERHQEHRTEIDARAGTFQAF EQFGQQLLAHRHYASPEIKEKLDILDQERA
A0A3Q2GZL9 KDVTGAEALLERHQEHRTEIDARAGTFQAF EQFGQQLLAHRHYASPEIKEKLDILDQERA
F6UPN4      KDVTGAEALLERHQEHRTEIDARAGTFQAF EQFGQQLLAHRHYASPEIKEKLDILDQERA
*****

F6UPM7      DLEKAWVQRRMMLDQCLELQLFHRDCEQAENWMAAREAF LNTEDKGDSLDSVEALIKKHE
A0A3Q2GZL9 DLEKAWVQRRMMLDQCLELQLFHRDCEQAENWMAAREAF LNTEDKGDSLDSVEALIKKHE
F6UPN4      DLEKAWVQRRMMLDQCLELQLFHRDCEQAENWMAAREAF LNTEDKGDSLDSVEALIKKHE
*****

F6UPM7      DFDKAINVQEEKIAALQSFADQLIAGHYAKGDISSRRNEVLDWRRLKAQMIEKRSKLG

```

A0A3Q2GZL9 F6UPN4 DFDKAINVQEEKIAALQSFADQLIAAGHYAKGDISSRRNEVLDWRRLKAQMIEKRSLG  
DFDKAINVQEEKIAALQSFADQLIAAGHYAKGDISSRRNEVLDWRRLKAQMIEKRSLG  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 ESQTLQQFSRDVDEIEAWISEKLQASDES YKDPTNIQLSKLLSKHQKHQAFEAEHLANA  
ESQTLQQFSRDVDEIEAWISEKLQASDES YKDPTNIQLSKLLSKHQKHQAFEAEHLANA  
ESQTLQQFSRDVDEIEAWISEKLQASDES YKDPTNIQS-----KHQKHQAFEAEHLANA  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 DRIRGVIDMGNSLIERGACAGSEDAVKARLALADQWQFLVQKSAEKSQKLKEANKQQNF  
DRIRGVIDMGNSLIERGACAGSEDAVKARLALADQWQFLVQKSAEKSQKLKEANKQQNF  
DRIRGVIDMGNSLIERGACAGSEDAVKARLALADQWQFLVQKSAEKSQKLKEANKQQNF  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 NTGIKDFDFWLSEVEALLASEDYGKDLASVNNLLKKHQLEADI SAHEDRLKDLNSQADS  
NTGIKDFDFWLSEVEALLASEDYGKDLASVNNLLKKHQLEADI SAHEDRLKDLNSQADS  
NTGIKDFDFWLSEVEALLASEDYGKDLASVNNLLKKHQLEADI SAHEDRLKDLNSQADS  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 LMTSSAFDTSQVKDKRDTINGRFQKIKSMAASRRAKLNESHRLHQFFRDMDEESWIKEK  
LMTSSAFDTSQVKDKRDTINGRFQKIKSMAASRRAKLNESHRLHQFFRDMDEESWIKEK  
LMTSSAFDTSQVKDKRDTINGRFQKIKSMAASRRAKLNESHRLHQFFRDMDEESWIKEK  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 KLLVSSSEDYGRDLTGQVQNLKHKRLEAEALAAHEPAIQGVLDTGKKLSDDNTIGKEEIQQ  
KLLVSSSEDYGRDLTGQVQNLKHKRLEAEALAAHEPAIQGVLDTGKKLSDDNTIGKEEIQQ  
KLLVSSSEDYGRDLTGQVQNLKHKRLEAEALAAHEPAIQGVLDTGKKLSDDNTIGKEEIQQ  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 RLAQFVEHWKELKQLAAARGQRLEESLEYQQFVANVEEEEAWINEKMTLVASEDYGDTLA  
RLAQFVEHWKELKQLAAARGQRLEESLEYQQFVANVEEEEAWINEKMTLVASEDYGDTLA  
RLAQFVEHWKELKQLAAARGQRLEESLEYQQFVANVEEEEAWINEKMTLVASEDYGDTLA  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 AIQGLLKKHEAFETDFTVHKDRVNDVCTNGQDLVKKNNHHEENISSKMCLNGKVS DLEK  
AIQGLLKKHEAFETDFTVHKDRVNDVCTNGQDLVKKNNHHEENISSKMCLNGKVS DLEK  
AIQGLLKKHEAFETDFTVHKDRVNDVCTNGQDLVKKNNHHEENISSKMCLNGKVS DLEK  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 AASQRKAKLDENSAFLQFNWKADVVE SWIGEKENS LKTD D YGRDLSSVQTL LTKQETFDA  
AASQRKAKLDENSAFLQFNWKADVVE SWIGEKENS LKTD D YGRDLSSVQTL LTKQETFDA  
AASQRKAKLDENSAFLQFNWKADVVE SWIGEKENS LKTD D YGRDLSSVQTL LTKQETFDA  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 GLQAFQQEGIANITALKDQLLAAKH IQSKAIEARHASLMKRWSQLLANSATRKKKLEAQ  
GLQAFQQEGIANITALKDQLLAAKH IQSKAIEARHASLMKRWSQLLANSATRKKKLEAQ  
GLQAFQQEGIANITALKDQLLAAKH IQSKAIEARHASLMKRWSQLLANSATRKKKLEAQ  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 SHFRKVEDLFLTFAKKASAFNSWFENAEEDLTD PVR CNSLEEIKALREAHDAFRSSLSSA  
SHFRKVEDLFLTFAKKASAFNSWFENAEEDLTD PVR CNSLEEIKALREAHDAFRSSLSSA  
SHFRKVEDLFLTFAKKASAFNSWFENAEEDLTD PVR CNSLEEIKALREAHDAFRSSLSSA  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 QADFNQLAELDRQIKSFRVASNPYTWFTMEALEETWRNLQKIKERELELQKEQRRQEEN  
QADFNQLAELDRQIKSFRVASNPYTWFTMEALEETWRNLQKIKERELELQKEQRRQEEN  
QADFNQLAELDRQIKSFRVASNPYTWFTMEALEETWRNLQKIKERELELQKEQRRQEEN  
\*\*\*\*\*

F6UPM7 A0A3Q2GZL9 F6UPN4 DKLRQEF AQHANAFHQW IQETR-----SCMVEESGTLESQLEATKRKHQEI RAMRSQLK  
DKLRQEF AQHANAFHQW IQETR-----SCMVEESGTLESQLEATKRKHQEI RAMRSQLK  
DKLRQEF AQHANAFHQW IQETR-----SCMVEESGTLESQLEATKRKHQEI RAMRSQLK  
\*\*\*\*\*

```

F6UPM7      KIEDLGAAMEEALILDNKYTEHSTVGLAQQWDQLDQLGMRMQHNLEQQIQARNTTGVTEE
A0A3Q2GZL9 KIEDLGAAMEEALILDNKYTEHSTVGLAQQWDQLDQLGMRMQHNLEQQIQARNTTGVTEE
F6UPN4      KIEDLGAAMEEALILDNKYTEHSTVGLAQQWDQLDQLGMRMQHNLEQQIQARNTTGVTEE
*****

F6UPM7      ALKEFSMMFKHFDDKDKSGRLNHQEFKSLRSLGYDLPVVEEGEPDPEFEAILDTPVDPNRD
A0A3Q2GZL9 ALKEFSMMFKHFDDKDKSGRLNHQEFKSLRSLGYDLPVVEEGEPDPEFEAILDTPVDPNRD
F6UPN4      ALKEFSMMFKHFDDKDKSGRLNHQEFKSLRSLGYDLPVVEEGEPDPEFEAILDTPVDPNRD
*****

F6UPM7      GHVSLQEYMAFMISRETENVKSSEEIESAFRALSSSEGKPYVTKEELYQNLTREQADYCVS
A0A3Q2GZL9 GHVSLQEYMAFMISRETENVKSSEEIESAFRALSSSEGKPYVTKEELYQNLTREQADYCVS
F6UPN4      GHVSLQEYMAFMISRETENVKSSEEIESAFRALSSSEGKPYVTKEELYQNLTREQADYCVS
*****

F6UPM7      HMKPYVDSKGRELPTAFDYVEFTRSLFVN
A0A3Q2GZL9 HMKPYVDSKGRELPTAFDYVEFTRSLFVN
F6UPN4      HMKPYVDSKGRELPTAFDYVEFTRSLFVN
*****

```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

```

Sequence type explicitly set to Protein
Sequence format is Pearson
Sequence 1: A0A9L0SJ42 702 aa
Sequence 2: A0A3Q2L9H8 694 aa
Start of Pairwise alignments
Aligning...

```

```

Sequences (1:2) Aligned. Score: 89.6254
Guide tree file created: \[clustalw.dnd\]

```

```

There are 1 groups
Start of Multiple Alignment

```

```

Aligning...
Group 1: Sequences: 2      Score:10242
Alignment Score 3872

```

CLUSTAL-Alignment file created [\[clustalw.aln\]](#)

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```

A0A9L0SJ42  MAQWNQLQQLDTRYLEQLHQLYSDSFPMELRQFLAPWIESQDWAYAASKESHATLVFHNL
A0A3Q2L9H8  MAQWNQLQQLDTRYLEQLHQLYSDSFPMELRQFLAPWIESQDWAYAASKESHATLVFHNL
*****

A0A9L0SJ42  LGEIDQQYSRFLQESNVLYQHNLRRIKQFLQSRYLEKPMIARIVARCLWEESRLLQTAA
A0A3Q2L9H8  LGEIDQQYSRFLQESNVLYQHNLRRIKQFLQSRYLEKPMIARIVARCLWEESRLLQTAA
*****

A0A9L0SJ42  TAAQQGGQANHPTAAVVTEKQQMLEQHLQDVRKRVQDLEQKMKVVENLQDDDFNFYKTLK
A0A3Q2L9H8  TAAQQGGQANHPTAAVVTEKQQMLEQHLQDVRKRVQDLEQKMKVVENLQDDDFNFYKTLK
*****

```

```

A0A9L0SJ42      SQGDMQDLNGNNSVTRQKMQQLEQMLTALDQMRRSIVSELAGLLSAMEYVQKTLTDEEL
A0A3Q2L9H8      SQGDMQDLNGNNSVTRQKMQQLEQMLTALDQMRRSIVSELAGLLSAMEYVQKTLTDEEL
*****

A0A9L0SJ42      ADWKRRQQIACIGGPPNICLDRLNWTSLAESQLQTRQQIKKLEELQQKVSYKGDPIVQ
A0A3Q2L9H8      ADWKRRQQIACIGGPPNICLDRLNWTSLAESQLQTRQQIKKLEELQQKVSYKGDPIVQ
*****

A0A9L0SJ42      HRPMLEERIVELFRNLMKSAFVVERQPCMPMHPDRPLVIKTVQFTTKVRLLVKFPPELNY
A0A3Q2L9H8      HRPMLEERIVELFRNLMKSAFVVERQPCMPMHPDRPLVIKTVQFTTKVRLLAS-----
*****

A0A9L0SJ42      QLKIKVCIDKDSGDVAALRGRKFNILGTNTKVMNMEESNNGSLSAEFKHLTLREQRCGN
A0A3Q2L9H8      -----

A0A9L0SJ42      GGRANCDASLIVTEELHLITFETEVYHQGLKIDLETHSLPVVVISNICQMPNAWASILWY
A0A3Q2L9H8      -----LIVTEELHLITFETEVYHQGLKIDLETHSLPVVVISNICQMPNAWASILWY
*****

A0A9L0SJ42      NMLTNNPKNVNFFTKPPIGTWDQVAEVLWSWQFSSTTKRGLSIEQLTTLAEKLLGPGVNY
A0A3Q2L9H8      NMLTNNPKNVNFFTKPPIGTWDQVAEVLWSWQFSSTTKRGLSIEQLTTLAEKLLGPGVNY
*****

A0A9L0SJ42      GCQITWAKFCKENMAGKGFSEFWVWLDNIIDLVKKYILALWNEGYIMGFISKERERAILST
A0A3Q2L9H8      GCQITWAKFCKENMAGKGFSEFWVWLDNIIDLVKKYILALWNEGYIMGFISKERERAILST
*****

A0A9L0SJ42      KPPGTFLRRFSESSKEGGVTFWVEKDISGKTQIQSVEPYTKQLNNSFAEIIIMGYKIM
A0A3Q2L9H8      KPPGTFLRRFSESSKEGGVTFWVEKDISGKTQIQSVEPYTKQLNNSFAEIIIMGYKIM
*****

A0A9L0SJ42      DATNILVSPVLYLPDIPKEEAFGKYCRPESQEHPEADPGSC-----
A0A3Q2L9H8      DATNILVSPVLYLPDIPKEEAFGKYCRPESQEHPEADPGAAPYLKTKFICVTPPTCSNT
*****

A0A9L0SJ42      -----
A0A3Q2L9H8      IDLPMSPRTLDSLMOFGNNGEGAEPGAGGQFESLTFDMELTSECATSPM

```

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

```

Sequence type explicitly set to Protein
Sequence format is Pearson
Sequence 1: A0A5F5PVK6 3400 aa
Sequence 2: F7DY34 2260 aa
Start of Pairwise alignments
Aligning...

```

```

Sequences (1:2) Aligned. Score: 99.5575
Guide tree file created: \[clustalw.dnd\]

```

```

There are 1 groups
Start of Multiple Alignment

```

```

Aligning...
Group 1: Sequences: 2 Score:37170
Alignment Score 13787

```

---

[clustalw.aln](#)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
A0A5F5PVK6      MLINIKSILWMCSTLIATHALHKVKVEKSPPVKGSLSGKVNLPCHFSTLPTLPPSYNTTS
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      EFLRIKWSKIELDKNGKDLKETTVLVAQNGNIKIGQGYKGRVAVPTHPEVDGASLTVVK
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      LRASDAGRYRCDVMYGIEDTQDTVSLAVDGVVFHYRAATSRYTLNFESAQKACLDIGAVI
F7DY34          -----MNTSKHGVVFHYRAATSRYTLNFESAQKACLDIGAVI
                  :. : .*****

A0A5F5PVK6      ATPEQLHAAYEDGFEQCDAGWLSDQTVRYPIRTPREGCYGDMMGKEGVRTYGFRRSPHETY
F7DY34          ATPEQLHAAYEDGFEQCDAGWLSDQTVRYPIRTPREGCYGDMMGKEGVRTYGFRRSPHETY
                  *****

A0A5F5PVK6      DVYCYVDHLDGDVVFHITAPKKFTFEEAEEECENRDARLATVGELQAARNGFDQCDYGWL
F7DY34          DVYCYVDHLDGDVVFHITAPKKFTFEEAEEECENRDARLATVGELQAARNGFDQCDYGWL
                  *****

A0A5F5PVK6      SDASVRHPVTVARAQCGGLLGVRTLRYRFENQTGFPPPSRFDAYCFKPKQNI SEATTIE
F7DY34          SDASVRHPVTVARAQCGGLLGVRTLRYRFENQTGFPPPSRFDAYCFKR-----
                  *****

A0A5F5PVK6      LNILAETASPSLSEELQMVPDRTPPIVPLITELPVITTKFPPVGNIVSFEQKATVQSQAV
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      THRLVTESPTPAGSTKKPGDMHYSPSASGPLGKPDITEIKEEVPQSTTVISHRATDSWD
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      GVMEDTQTQESVTQIEQIEVGLVTSMETSKHLPKSFVSTETPFVSATMTLESKTEKKT
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      VSVISESVTPSHYGFTLGKADGEDRTFTVRSQSTLVFSQIPEVITVSKTSEDITPTQPE
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      DAESVSASTLVSPVTIPDIDGSSMDVWEEKQTNGRMTKDFFGQNMSTTFPSEHHTVEVF
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      FPYSGDKRLVEGMSTVIYSPQIEMTQEGERRRTRPEMRTDTYTADEIQERITKDPFIG
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      KIEEEDFSGMKFSTASSEQIHLTESSVEMTKSFDSPALITTKLSVAPTEARDVKEDFTTT
F7DY34          -----

A0A5F5PVK6      PVGLETGDYQDTTTTYDEGITTVHLTHSTLDVEVVTVSKWSWDEDNTTSKPFGSTEHAGSP
F7DY34          -----
```

A0A5F5PVK6 F7DY34 KLPPALFPTMGVSGKDEDIPSFTEDEGGDEFLLIPGSTQKPFKEFPEEDTTDHGKFSVRFQ  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 PTTSTGIAEKSTLRDSTTEERVSPITSTEGLVVYATVEGSALDEGEDVDVSKPVSTVPQF  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 VHTSDVEGLAFVNYSSTQEPTTYVDTSHTVSLSLIPKTEWGVLPSPVSEGEVLGEPSED  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 IHVLDQTPLEATISPETIRTTTEITQGTTQEEFPWREQTSEKPIPALSSVTGTAKEATTS  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 LDEQESDGSAYTVSEDRLVTSSSERVPVLETPVGKIEYSMSYPPGAVTEHKAKTDEVVTP  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 SMGPKVSLRPLDQKYETEGTSPGEIVSPFSTAVTQFIEETTTEKREETSLDYIDLGSL  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 FEKPKATELPEFSTINATVPSDIIAAFSSVDRLHTTSASTEKPPLIDREPGEETTSDMVI  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 IGESTSRVPPTTLEDVVVKETETDIDREYFTTSSTPSATQPTRPPTVEGQEAFRPQALST  
-----

A0A5F5PVK6 F7DY34 PEPSAGTKFRPDINVYIIIEVRENKTGRMSDLSVIGHPIDSESKEDPCSEETDPEHDLIA  
-----RMSDLSVIGHPIDSESKEDPCSEETDPEHDLIA  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 F7DY34 EILPELIEIDIYHSEDEAEDEECANATDVTTTPSVQYINGKHLVTTVPKDPEAAEARRG  
EILPELIEIDIYHSEDEAEDEECANATDVTTTPSVQYINGKHLVTTVPKDPEAAEARRG  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 F7DY34 QFESVAPSQNFSDSSESGTHQFVIAITGLSTAMQPNESKETTESLEITWKPETYPETPEH  
QFESVAPSQNFSDSSESGTHQFVIAITGLSTAMQPNESKETTESLEITWKPETYPETPEH  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 F7DY34 SSSGEPDVFPVTSFHEGEATEGPESITERGPELDTLVHGHTEPVPLFSEESSGDATIDQE  
SSSGEPDVFPVTSFHEGEATEGPESITERGPELDTLVHGHTEPVPLFSEESSGDATIDQE  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 F7DY34 SQKMI FSGATEVTFDEEA EKRTSVTYTPSAVPSSVSASVSEEVSVTLTEKSWPDDSLSTV  
SQKMI FSGATEVTFDEEA EKRTSVTYTPSAVPSSVSASVSEEVSVTLTEKSWPDDSLSTV  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 F7DY34 ESWVEITPRPIVELSGSPSIPPEGSGEAEEDKDKMFTAVTNLPQRSTTDLVTL DASKI  
ESWVEITPRPIVELSGSPSIPPEGSGEAEEDKDKMFTAVTNLPQRSTTDLVTL DASKI  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 F7DY34 MITEGLFDISATTVYSVSEQPFAEVVPTK FVRETDTSEWVFSTSLGKRRKDEEVGATGT  
MITEGLFDISATTVYSVSEQPFAEVVPTK FVRETDTSEWVFSTSLGKRRKDEEVGATGT  
\*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 F7DY34 ASTVQAHSPTQRSDQLILPPELEGSNDTVSRDSASATRNGFMSLITPMQSEREMTSSTLV  
ASTVQAHSPTQRSDQLILPPELEGSNDTVSRDSASATRNGFMSLITPMQSEREMTSSTLV

```

*****
A0A5F5PVK6 FTETSVLDDLEAPTAEPSSSGQPVVQEGLS PAPGSPVSLFMEQGSGEAAADPEATTVSSF
F7DY34 FTETSVLDDLEAPTAEPSSSGQPVVQEGLS PAPGSPVSLFMEQGSGEAAADPEATTVSSF
*****

A0A5F5PVK6 SFNLEPEIQTKKEAAGTLAPHVETILPFEP TGLVLSTVMDREVTEIINQTSKENLISEVS
F7DY34 SFNLEPEIQTKKEAAGTLAPHVETILPFEP TGLVLSTVMDREVTEIINQTSKENLISEVS
*****

A0A5F5PVK6 GEPNHAERKGFSTDFPLEEDFSGDLREYSTVSYPI TKEETVVMEGSGDAAFKDTQILPS
F7DY34 GEPNHAERKGFSTDFPLEEDFSGDLREYSTVSYPI TKEETVVMEGSGDAAFKDTQILPS
*****

A0A5F5PVK6 AIPTSDHITHIADLEGGSTSVSTSAFPWEEFTASAEGSGEQLVPVSSSDVQVFP SAMGN
F7DY34 AIPTSDHITHIADLEGGSTSVSTSAFPWEEFTASAEGSGEQLVPVSSSDVQVFP SAMGN
*****

A0A5F5PVK6 VSGTEFFPIDQGLGEVGAITEANKRSTILPTAEAE GTEAPTEKGEVTV DGTVSVDFPQTM
F7DY34 VSGTEFFPIDQGLGEVGAITEANKRSTILPTAEAE GTEAPTEKGEVTV DGTVSVDFPQTM
*****

A0A5F5PVK6 EPAKLWSRQEVN PVRQGN ESEVASEENIQEQKSSESPQSSISPEQTI FDSQTF TESGLQT
F7DY34 EPAKLWSRQEVN PVRQGN ESEVASEENIQEQKSSESPQSSISPEQTI FDSQTF TESGLQT
*****

A0A5F5PVK6 TDYSTLMTKKTYRTDEEMEEEGISLVDVTT PDPDSKGLEPYTTLPEVTEKSHLFLVTTSE
F7DY34 TDYSTLMTKKTYRTDEEMEEEGISLVDVTT PDPDSKGLEPYTTLPEVTEKSHLFLVTTSE
*****

A0A5F5PVK6 TESIPAESVVT DSSIKEEESIKSFPEVMRPI SKESD TDLLFSGLGS GEEVLP TAVSVNFT
F7DY34 TESIPAESVVT DSSIKEEESIKSFPEVMRPI SKESD TDLLFSGLGS GEEVLP TAVSVNFT
*****

A0A5F5PVK6 DVEQIISTLYPQTSQVESVETSS LNDTTEDYKGIENVAEVRPLISK TDSISEDKETS PPS
F7DY34 DVEQIISTLYPQTSQVESVETSS LNDTTEDYKGIENVAEVRPLISK TDSISEDKETS PPS
*****

A0A5F5PVK6 TTLSEISGDTRTEGPSTALLPFST DTEHAQNQTRSWAEEIQTSR PQPTSEQVSS ESSSTA
F7DY34 TTLSEISGDTRTEGPSTALLPFST DTEHAQNQTRSWAEEIQTSR PQPTSEQVSS ESSSTA
*****

A0A5F5PVK6 ETKETATSS TDFLARTYGLEMAKEFVTSASKPSDSFYEHS GEGSGELDI VDLVRTSGTTQ
F7DY34 ETKETATSS TDFLARTYGLEMAKEFVTSASKPSDSFYEHS GEGSGELDI VDLVRTSGTTQ
*****

A0A5F5PVK6 ATRQGGTTFVSDKSLERHPEVSRAEAVTV DGFPTVSVV VPLHLEQNASSPDPTSTPPSNT
F7DY34 ATRQGGTTFVSDKSLERHPEVSRAEAVTV DGFPTVSVV VPLHLEQNASSPDPTSTPPSNT
*****

A0A5F5PVK6 VSSETSSEGAADSFQDHVRGFEDSTLKPDRRKATENI IIDLKEDKDLIL TITESTILEI
F7DY34 VSSETSSEGAADSFQDHVRGFEDSTLKPDRRKATENI IIDLKEDKDLIL TITESTILEI
*****

A0A5F5PVK6 LPELTSDKN TIIDIDHTKPYEDILGMPTNLDPEVPSGPHDSNEESVQEKYEAGFNLSST
F7DY34 LPELTSDKN TIIDIDHTKPYEDILGMPTNLDPEVPSGPHDSNEESVQEKYEAGFNLSST
*****

A0A5F5PVK6 EENFEGSGDLLPANYTQATHNQSMPS EDRSQVDHRGFIFTTGIPV SSTETELDILLPTAT
F7DY34 EENFEGSGDLLPANYTQATHNQSMPS EDRSQVDHRGFIFTTGIPV SSTETELDILLPTAT
*****

A0A5F5PVK6 SLPIPSK SATVNPETEVPSTESKALDDIFESSTLS DGQAIADQSEIISTMGLH LERTQDEY

```

F7DY34 SLPKIPSKSATVNPETEVPESTESKALDDIFESSTLSDGQAIADQSEIISTMGLHRTQDEY  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 EEKKYVGPSPFQPEFSSGAEALIDATPYVSIISTIHLLTAQSLTEAPNVLEGSSPPAYTDTT  
 F7DY34 EEKKYVGPSPFQPEFSSGAEALIDATPYVSIISTIHLLTAQSLTEAPNVLEGSSPPAYTDTT  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 SAVSASAKLFSPTSSSPLTVHLGSGASEHTEGFPQSALLSTSASTSQMSPGKLANIDVTS  
 F7DY34 SAVSASAKLFSPTSSSPLTVHLGSGASEHTEGFPQSALLSTSASTSQMSPGKLANIDVTS  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 KPSSEEFYITEPPALPPDTQLEPSEDETKPKSSEQIEAAPTQLVAEEGTEIPRDSQNKI  
 F7DY34 KPSSEEFYITEPPALPPDTQLEPSEDETKPKSSEQIEAAPTQLVAEEGTEIPRDSQNKI  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 NVQLPGETIKIFASIRTPEAGTVVTAADDEVKLERATSWPHSTSASVIYGIEAHVVPQPS  
 F7DY34 NVQLPGETIKIFASIRTPEAGTVVTAADDEVKLERATSWPHSTSASVIYGIEAHVVPQPS  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 QTPERPTVPSLEVKPETQAALIRGEDFTVAAPEQQASARILDSNNQATVSTAELNTELA  
 F7DY34 QTPERPTVPSLEVKPETQAALIRGEDFTVAAPEQQASARILDSNNQATVSTAELNTELA  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 TFSFSLLETSNETDFLIGINEESVEGTAVYLPGPDRCKTNPCLNGGTCYPTETSIVCTCV  
 F7DY34 TFSFSLLETSNETDFLIGINEESVEGTAVYLPGPDRCKTNPCLNGGTCYPTETSIVCTCV  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 PGYSGDQCELDDECHSNPCRNGATCIDGFNTFRCLCLPSYIGALCEQDTETCDYGWHKF  
 F7DY34 PGYSGDQCELDDECHSNPCRNGATCIDGFNTFRCLCLPSYIGALCEQDTETCDYGWHKF  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 QGQCYKYFAHRRTWDAARECRLOGAHLTSLSHHEEQMFVNRVGHDYQWIGLNDKMFHD  
 F7DY34 QGQCYKYFAHRRTWDAARECRLOGAHLTSLSHHEEQMFVNRVGHDYQWIGLNDKMFHD  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 FRWTDGSTLQYENWRPNQPDFFSAGEDCVVI IWHENGQWNDVPCNYHLTYTCKKGTVAC  
 F7DY34 FRWTDGSTLQYENWRPNQPDFFSAGEDCVVI IWHENGQWNDVPCNYHLTYTCKKGTVAC  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 GQPPVVENAKTFGKMKPRYEINSLIRYHCKDGFIRHPPTIRCLGNGKWAMPKITCMNPS  
 F7DY34 GQPPVVENAKTFGKMKPRYEINSLIRYHCKDGFIRHPPTIRCLGNGKWAMPKITCMNPS  
 \*\*\*\*\*

A0A5F5PVK6 AYQRTYSKKYFKNSSAKDNSINTSKHEHRWSRRWQESRR  
 F7DY34 AYQRTYSKKYFKNSSAKDNSINTSKHEHRWSRRWQESRR  
 \*\*\*\*\*

Tabla S2 (Archivos Suplementarios): Abundancia de proteínas en el secretoma							
DAPs in Secretome							
Protein.ID	GenName	Description	logFC	logCPM	PValue	FDR	DEPs
A0A3Q2L5E0	A0A3Q2L5E0	Keratin, type I cytoskeletal 19	-1,6674841	8,65831392	0,01002833	0,03399024	DownRegulated
A0A9L0SD08	A0A9L0SD08	Glutathione S-transferase (333 aa)	-2,164286	8,53529431	0,00222736	0,01146194	DownRegulated
A0A9L0TCU4	A0A9L0TCU4	EGF-like domain-containing protein (366aa)	-5,2792455	7,84873875	0,0040072	0,01749273	DownRegulated
A0A5F5PU06	A2M	Alpha-2-macroglobulin. (1480 aa)	-1,3707829	12,8599716	1,35E-05	0,0001949	DownRegulated
F6Z8K0	ACTG2	Actin gamma 2, smooth muscle; Belongs to the actin family. (408 aa)	-0,7610887	12,8514542	0,00109894	0,00664456	DownRegulated
F7B3I5	AFM	Afamin. (624 aa)	-1,4986712	9,9620217	0,004121	0,01787878	DownRegulated
P49066	AFP	Alpha-fetoprotein (609 aa)	-1,8272748	12,0019061	7,45E-14	1,31E-11	DownRegulated
A0A5F5PJ36	AHSG	Alpha 2-HS glycoprotein. (398 aa)	-0,8902842	11,0631952	0,00197215	0,0104539	DownRegulated
A0A3Q2H333	ALB	Albumin (637 aa)	-1,7745236	14,8304626	0,00030181	0,00237741	DownRegulated
A0A9L0TTQ9	ALDOB	Fructose-bisphosphate aldolase (398 aa)	-1,9665427	8,58395061	0,00548578	0,02235533	DownRegulated
A0A3Q2GSR0	ANXA5	Annexin. (326 aa)	-0,8471172	11,37021	0,0011494	0,00680945	DownRegulated
A0A5F5Q3H0	ANXA5	Annexin. (221 aa)	-0,7982424	10,7809742	0,01435999	0,04450017	DownRegulated
F6T7X3	AOC3	Amine oxidase. (763 aa)	-1,6206179	8,82076871	0,01257385	0,04038524	DownRegulated
A0A9L0RR06	APOA1	Apolipoprotein A1. (266 aa)	-1,9669111	10,6959723	2,84E-09	2,35E-07	DownRegulated
A0A3Q2HRX3	APOB	Apolipoprotein B. (4423 aa)	-1,4673513	10,5495029	4,53E-05	0,00054607	DownRegulated
A0A9L0RQ55	APOD	Apolipoprotein D. (213 aa)	-1,7718306	9,2124014	0,00174832	0,00955476	DownRegulated
A0A9L0SFM5	B4GAT1	Beta-1,4-glucuronyltransferase 1. (415 aa)	-2,2817771	8,85516991	0,0002378	0,0020031	DownRegulated
A0A9L0R124	BHMT	Betaine-homocysteine S-methyltransferase 1 (407 aa)	-1,4029081	9,71517451	0,0099107	0,03391768	DownRegulated
A0A9L0RP73	C3	Complement C3(1662 aa)	-1,742221	12,6656596	3,19E-08	1,73E-06	DownRegulated
A0A3Q2HWQ6	C3	Complement C3(1662aa)	-1,6570079	12,8639438	8,17E-08	3,60E-06	DownRegulated
A0A9L0SDT3	C3	Complement C3(1732 aa)	-1,6559128	12,8642238	1,33E-07	5,70E-06	DownRegulated
A0A9L0RMF3	C5	Complement C5. (1679 aa)	-2,0974908	9,32970204	0,00014209	0,00142089	DownRegulated
A0A5F5PGY6	C6	Complement C6. (954 aa)	-5,0878377	7,76396428	0,00292689	0,01335569	DownRegulated
A0A9L0TLN0	C7	Complement C7. (910 aa)	-1,4754974	9,64432244	0,00516408	0,02135293	DownRegulated
A0A3Q2H0H3	CACNA2D1	Calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 1. (1106 aa)	-1,9217451	9,37511936	0,00068003	0,00462415	DownRegulated
A0A3Q2IDD2	CFB	Complement factor B (768 aa)	-1,7751218	10,4153536	1,81E-05	0,00024971	DownRegulated

A0A3Q2I6U4	CNTN1	Contactin 1. (1032 aa)	- 1,5844563	10,387574 4	0,0009265 5	0,00591146	DownRegulat ed
A0A5F5PKC8	COL11A1	Collagen type XI alpha 1 chain. (1818 aa)	- 3,1824456	8,5767084 3	1,33E-05	0,00019315	DownRegulat ed
A0A9L0QZF3	COMP	Cartilage oligomeric matrix protein. (793 aa)	- 1,3878716	11,188571 4	5,84E-06	0,00010972	DownRegulat ed
F6WZA8	CPN1	Carboxypeptidase N subunit 1. (462 aa)	- 1,8605598	8,5240187 6	0,0094920 7	0,03308277	DownRegulat ed
F6PVG3	EFEMP1	EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1. (614 aa)	- 1,1660912	10,822621 7	0,0001360 7	0,00138032	DownRegulat ed
A0A3Q2I5Q7	EGFR	Receptor protein-tyrosine kinase. (1195 aa)	- 2,6607302	8,6510161 8	0,0004747 7	0,00338091	DownRegulat ed
A0A3Q2H8V4	ENPP2	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2. (1011 aa)	- 1,6688358	9,0096916 2	0,0081385 3	0,03030657	DownRegulat ed
F7BFJ1	F2	Prothrombin. (622 aa)	- 1,5504446	10,264750 8	0,0004564 9	0,00328391	DownRegulat ed
F7DZ01	F5	Coagulation factor V (2266 aa)	- 1,7791876	10,603319	6,59E-07	1,94E-05	DownRegulat ed
F7D281	F7D281	IF rod domain-containing protein (595 aa)	- 2,1271525	10,118054 8	0,0014276 4	0,00814968	DownRegulat ed
A0A3Q2GXX5	FBLN1	Fibulin-1; for (705 aa)	- 1,0887672	11,724590 1	8,45E-06	0,00014019	DownRegulat ed
F6T0P6	GC	GC vitamin D binding protein. (522 aa)	- 1,6540299	12,941875 6	0,0001567 1	0,00153445	DownRegulat ed
Q28372	GSN	Gelsolin (731 aa)	- 0,9854814	12,393327 9	0,0034565 2	0,01552133	DownRegulat ed
P02062	HBB	Hemoglobin subunit beta(146 aa)	- 1,6358492	11,867373	1,62E-07	6,51E-06	DownRegulat ed
A0A3Q2H2J4	HGD	Homogentisate 1,2-dioxygenase. (446 aa)	- 4,0703992	9,2061664 1	8,53E-09	5,73E-07	DownRegulat ed
A0A3Q2HCG1	HGFAC	HGF activator. (719 aa)	- 1,2569753	9,9271540 2	0,008685	0,03130576	DownRegulat ed
A0A9L0S0M8	HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. (393 aa)	- 2,0763708	9,4721774 2	0,0001519 6	0,00149834	DownRegulat ed
A0A3Q2GTN6	HSPB1	Heat shock protein beta-1 (189 aa)	- 0,9150688	10,733151 6	0,0037424 8	0,01649029	DownRegulat ed
A0A9L0SNS8	IL1RAP	Interleukin 1 receptor accessory protein. (687 aa)	- 1,9264832	8,8734402 1	0,0029250 9	0,01335569	DownRegulat ed
F6PKE1	INHCA	Transferrin(656 aa)	-1,66301	9,0056463 4	0,0083759 9	0,03051719	DownRegulat ed
A0A3Q2GWN9	INHCA	Serotransferrin (707 aa)	- 1,5167394	13,140151 7	1,95E-05	0,00026428	DownRegulat ed
A0A9L0S1S1	ITIH1	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 1. (908 aa)	- 2,0750482	8,9667116 8	0,0010328 1	0,00638714	DownRegulat ed
A0A5F5PM55	ITIH2	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 2. (946 aa)	- 1,5171839	11,855709 7	5,90E-11	6,93E-09	DownRegulat ed
A0A3Q2HN28	ITIH3	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3. (890 aa)	- 1,6385322	11,91377	4,02E-11	5,15E-09	DownRegulat ed
A0A5F5PUE2	KNG1	Kininogen 1. (653 aa)	- 1,9270721	9,6339257 2	0,0002854 7	0,00231327	DownRegulat ed
A0A5F5PMV0	KRT1	Keratin, type II cytoskeletal 1 (626 aa)	- 2,0606071	9,5964372 8	0,0002509 3	0,00208121	DownRegulat ed
F7B7X0	KRT1	Keratin, type II cytoskeletal 1 (606 aa)	- 1,8073699	10,421682 3	7,72E-06	0,00013108	DownRegulat ed

A0A9L0R3G9	KRT10A	Keratin, type I cytoskeletal 10 (587 aa)	-1,5908648	11,7933601	7,20E-08	3,38E-06	DownRegulated
A0A5F5PUZ8	KRT16	Keratin 16 (518 aa)	-2,345675	9,64897271	6,98E-05	0,00077514	DownRegulated
A0A3Q2GXH5	KRT42	Keratin, type I cytoskeletal 17(419 aa)	-2,1999899	8,80573793	0,00042394	0,00306539	DownRegulated
F7ATL5	KRT42	Keratin, type I cytoskeletal 17 (470aa)	-1,986397	9,26029146	0,00029415	0,00234319	DownRegulated
F7AGY4	KRT73	Keratin 73 (540 aa)	-3,4952944	8,18407696	0,00307815	0,01400061	DownRegulated
F6XWG3	KRT79	Keratin 79(507 aa)	-2,0250411	8,7111055	0,00211165	0,0111098	DownRegulated
F7A808	KRT80	Keratin 80 (503 aa)	-1,8063887	8,61862683	0,01294723	0,04111619	DownRegulated
A0A3Q2I6F9	KRT82	Keratin 82 (521 aa)	-2,4480149	8,5574544	0,00157324	0,00869908	DownRegulated
F7DYB1	LOC100051073	Alpha-amylase. (511 aa)	-1,7492857	9,64864365	0,00096621	0,00607644	DownRegulated
A0A9L0R7H5	LOC100059239	C4a anaphylatoxin (1744 aa)	-1,6041584	11,469245	8,16E-11	8,85E-09	DownRegulated
F6QAD8	LOC100061656	Alpha-2-macroglobulin(1467 aa)	-1,5402975	12,1625665	2,17E-07	8,05E-06	DownRegulated
F6REX3	LOC100061763	Pregnancy zone protein (1477 aa)	-1,491068	9,9200869	0,00245298	0,01209336	DownRegulated
P02801	LOC100630543	Metallothionein-1B (61aa)	-1,6839651	8,94361735	0,00468722	0,01978734	DownRegulated
O77811	LTF	Lactotransferrin (695 aa)	-1,3295752	10,4738166	0,00023355	0,0020031	DownRegulated
Q8MJV0	MYH1	Myosin-1 (1940 aa)	-4,5225228	8,32519116	0,00181789	0,0098966	DownRegulated
A0A5F5PP47	MYH6	Myosin-6(1850 aa)	-4,95798	8,61072754	0,00018284	0,00173019	DownRegulated
Q8MJU9	MYH7	Myosin-7 (1850 aa)	-4,8792762	8,55689662	0,00036012	0,00272991	DownRegulated
A0A9L0RCU7	OGN	Mimecan(298 aa)	-3,5606398	7,83571418	0,00492381	0,02060112	DownRegulated
A0A9L0SQ87	PLG	Plasminogen(878 aa)	-1,688638	10,6713744	1,59E-06	3,81E-05	DownRegulated
A0A3Q2HZI0	PLP1	Proteolipid protein 1. (396 aa)	-1,9874077	8,32567364	0,01475658	0,04523211	DownRegulated
A0A3Q2H7K2	POSTN	Periostin. (836 aa)	-1,71116	11,0968219	1,28E-08	7,84E-07	DownRegulated
Q28369	RBP4	Retinol-binding protein 4 (201 aa)	-1,820804	10,8544493	9,08E-09	5,82E-07	DownRegulated
A0A0B4J1C3	RGN	Regucalcin (299 aa)	-2,8745658	8,41478132	0,00182706	0,00990827	DownRegulated
F6ZRF6	SERPINA7	Thyroxine-binding globulin (437 aa)	-1,3711197	9,72777695	0,00624655	0,02453379	DownRegulated
A0A9L0S3A7	SERPINC1	Antithrombin-III (463 aa)	-1,3344166	11,0918455	9,83E-07	2,77E-05	DownRegulated
A0A9L0RZN5	SERPINH1	Serpin family H member 1 (411 aa)	-0,7445893	12,3093315	0,00150262	0,00841937	DownRegulated
F6PWW8	SERPINH1	Serpin family H member 1 (412 aa)	-0,6707382	12,2594125	0,00603623	0,0239749	DownRegulated
F6QSC5	TG	Thyroglobulin. (2768 aa)	-2,430963	9,47641508	0,00013177	0,00136096	DownRegulated
A0A9L0R791	THBS4	Thrombospondin 4. (961 aa)	-1,735346	10,2602206	2,69E-05	0,00035493	DownRegulated
A0A5F5PHR4	VCL	Vinculin. (1284 aa)	-0,6559505	12,3196412	0,00350284	0,01567937	DownRegulated
F6V881	VTN	Vitronectin. (478 aa)	-2,5187447	8,23119856	0,01054794	0,03532681	DownRegulated
A0A5F5PYF1	YWHAE	Tyrosine 3-monooxygenase/trypto	-0,8539981	11,303922	0,00079579	0,00526793	DownRegulated

		phan 5-monoxygenase activation protein epsilon (240 aa)					
A0A3Q2HE43	A0A3Q2HE43	FUS RNA binding protein (508aa)	4,96919468	8,22458904	0,01391222	0,0433552	UpRegulated
A0A3Q2HSD4	A0A3Q2HSD4	UBC core domain-containing protein(212 aa)	2,69871583	8,98597983	0,0012717	0,00736619	UpRegulated
A0A3Q2I9R9	A0A3Q2I9R9	Glutathione S-transferase (334 aa)	3,56933191	8,95228032	0,00013224	0,00136096	UpRegulated
A0A5F5PN84	A0A5F5PN84	AHNAK nucleoprotein 2 (2061aa)	5,90747584	8,79039314	5,13E-05	0,00059783	UpRegulated
A0A5F5Q1J8	A0A5F5Q1J8	Large ribosomal subunit protein uL10 (255 aa)	2,29723617	8,73132751	0,00682696	0,02641478	UpRegulated
A0A9L0R8X8	A0A9L0R8X8	NADP-dependent oxidoreductase domain-containing protein	5,03046283	8,24315708	0,00835164	0,03051719	UpRegulated
A0A9L0RPI3	A0A9L0RPI3	UV excision repair protein RAD23 (354 aa)	3,88864633	9,17709003	1,10E-05	0,00016951	UpRegulated
A0A9L0S2L4	A0A9L0S2L4	AHNAK nucleoprotein 2	5,81965516	8,73041991	6,84E-05	0,00076537	UpRegulated
A0A9L0S410	A0A9L0S410	Elongation factor 1-alpha (462 aa)	0,97926857	10,7766266	0,00539135	0,02209828	UpRegulated
A0A9L0S4D7	A0A9L0S4D7	NADP-dependent oxidoreductase domain-containing protein (374 aa)	5,03047362	8,24315708	0,00835889	0,03051719	UpRegulated
A0A9L0SAI6	A0A9L0SAI6	AHNAK nucleoprotein 2 (1877aa)	5,56734436	8,56504523	0,00023533	0,0020031	UpRegulated
A0A9L0T4M1	A0A9L0T4M1	Collagen type VII alpha 1 chain (2942 aa)	2,38464717	11,2795676	9,17E-14	1,44E-11	UpRegulated
A0A3Q2I6Z2	AARS1	Alanine--tRNA ligase (977 aa)	6,65173349	9,32873796	1,05E-06	2,79E-05	UpRegulated
A0A3Q2HPV4	ACLY	ATP-citrate synthase (1098 aa)	7,02959177	9,61122344	3,61E-07	1,24E-05	UpRegulated
F6WM79	ACTR2	Actin-related protein 2 (392 aa)	1,99286869	8,9166858	0,00963454	0,03329583	UpRegulated
A0A5F5PZN1	ADAMTS5	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5. (929 aa)	2,45776686	9,22897968	0,00148544	0,00837788	UpRegulated
F6W0M1	ADAMTS7	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 7. (1686 aa)	4,95603711	8,22076774	0,01404649	0,04362456	UpRegulated
P19854	ADH5	Alcohol dehydrogenase class-3 (374 aa)	5,87409448	8,76920664	2,82E-05	0,00036174	UpRegulated
A0A3Q2HJF2	AHNAK	AHNAK nucleoprotein. (5865 aa)	6,10785162	10,948386	3,18E-24	2,25E-21	UpRegulated
F7DMQ3	AKR1B1	Aldo-keto reductase family 1 member B. (378 aa)	3,01165355	9,2025702	0,00023604	0,0020031	UpRegulated
A0A3Q2HCD2	AKR1B1	Aldo-keto reductase family 1 member B. (378 aa)	3,48339896	8,89077425	0,00036953	0,00276043	UpRegulated
A0A3Q2GZ81	ALCAM	Activated leukocyte cell adhesion molecule. (583 aa)	6,29500471	9,06375503	1,85E-06	4,06E-05	UpRegulated
F7CVL4	ALDH1A2	Aldehyde dehydrogenase 1 family member A2; Belongs to the aldehyde dehydrogenase family. (518 aa)	5,62482601	8,60331959	0,00038596	0,00286422	UpRegulated
P00883	ALDOA	Fructose-bisphosphate aldolase; Belongs to the class I fructose-	5,96727884	8,87541851	0,01464003	0,04516945	UpRegulated

		bisphosphate aldolase family. (477 aa)					
F6X3M3	ALOX12	Arachidonate 12-lipoxygenase, 12S type. (663 aa)	5,97448024	8,8382485	3,52E-05	0,00044749	UpRegulated
A0A9L0QYB9	ANGPTL2	Angiopoietin like 2. (494 aa)	4,85499825	8,14547943	0,01470858	0,04519101	UpRegulated
A0A9L0TQP3	AP1B1	Adaptor related protein complex 1 subunit beta 1. (969 aa)	2,93953866	8,54779447	0,01002574	0,03399024	UpRegulated
A0A9L0R5S8	AP2A2	AP-2 complex subunit alpha (910 aa)	5,39337784	8,45881552	0,00088228	0,00568044	UpRegulated
A0A3Q2LQ45	AP2B1	AP complex subunit beta (937 aa)	2,7863118	9,04593679	0,00221486	0,01146194	UpRegulated
A0A9L0RWG4	APEX1	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) endonuclease (432 aa)	5,09689798	8,27796737	0,0060177	0,0239749	UpRegulated
A0A3Q2I292	API5	Tetratricopeptide repeat domain 17. (1198 aa)	4,42222676	7,92364652	0,01676699	0,04977148	UpRegulated
A0A3Q2IE84	ARCN1	Coatmer subunit delta; (519 aa)	5,92063689	8,80079899	4,82E-05	0,00056643	UpRegulated
A0A9L0R2I2	ARF4	ADP-ribosylation factor (162 aa)	1,78396169	9,07483849	0,01670988	0,04977148	UpRegulated
A0A3Q2I591	ARPC1B	Actin related protein 2/3 complex subunit 1B. (408 aa)	1,98752337	9,20340374	0,0121103	0,03916403	UpRegulated
F7APR4	ARPC2	Arp2/3 complex 34 kDa subunit (301 aa)	3,44737662	8,86862654	0,00095423	0,00603346	UpRegulated
A0A5F5PPW1	ARPC5	Actin-related protein 2/3 complex subunit 5 (136 aa)	3,11198378	8,6535762	0,00393986	0,01725217	UpRegulated
F7B570	ARPC5	Actin-related protein 2/3 complex subunit 5 (154 aa)	2,87656375	8,50985687	0,00990727	0,03391768	UpRegulated
A0A9L0RQ86	ATIC	Bifunctional purine biosynthesis protein ATIC (562 aa)	1,9009115	9,91650428	0,00441547	0,01892342	UpRegulated
A0A3Q2GXY5	ATP6AP2	Renin receptor (342 aa)	4,94145711	8,19115041	0,01084331	0,03568381	UpRegulated
F6YTB8	BMP1	Metalloendopeptidase. (1083 aa)	6,03380664	8,87689193	1,61E-05	0,00022859	UpRegulated
A0A3Q2GVR9	BSG	Basigin. (271 aa)	4,95439176	8,19928798	0,01078003	0,03568381	UpRegulated
A0A3Q2GSD5	CALD1	Caldesmon 1. (562 aa)	1,4641052	10,0897532	0,0059105	0,02381089	UpRegulated
A0A5F5PK83	CAPN2	Calpain 2 (732 aa)	7,01851055	9,60660813	1,59E-07	6,51E-06	UpRegulated
A0A9L0S1R2	CAPZB	F-actin-capping protein subunit beta (357 aa)	2,18669229	9,58095759	0,00213956	0,0112148	UpRegulated
F7D854	CAT	Catalase. (598 aa)	1,38880825	9,82380858	0,01557839	0,04699923	UpRegulated
F6X0K3	CCN2	Cellular communication network factor 2. (475 aa)	4,46811464	9,60181306	1,41E-06	3,62E-05	UpRegulated
A0A3Q2GXR2	CCT2	T-complex protein 1 subunit beta (538 aa)	2,45209893	9,22089656	0,00127994	0,00736619	UpRegulated
F6V3D5	CCT3	T-complex protein 1 subunit gamma. (528 aa)	3,43189523	9,938134	3,00E-06	6,04E-05	UpRegulated
F6Z6Q7	CCT4	T-complex protein 1 subunit delta. (539 aa)	5,91996689	8,80118568	2,45E-05	0,0003264	UpRegulated
F6UH83	CCT5	T-complex protein 1 subunit epsilon (541 aa)	5,96898261	8,83514532	2,40E-05	0,00032294	UpRegulated

A0A5F5PMG6	CCT6B	Chaperonin containing TCP1 subunit 6B (589 aa)	4,66206088	8,04094384	0,00952477	0,03308277	UpRegulated
F6XSN2	CCT7	T-complex protein 1 subunit eta (579 aa)	4,06721932	9,30695465	6,72E-06	0,00011838	UpRegulated
F6ZQE2	CCT8	T-complex protein 1 subunit theta (534 aa)	3,93196237	9,89037216	3,23E-07	1,14E-05	UpRegulated
A0A3Q2I0B3	CD81	Tetraspanin. (259 aa)	5,24944087	8,36945718	0,00582698	0,02354165	UpRegulated
A0A9L0SD60	CDC42	Cell division control protein 42-like protein. (192 aa)	4,85111667	8,14068674	0,01328087	0,04189268	UpRegulated
F6VUR4	CKAP4	Serine/threonine-protein phosphatase. (848 aa)	5,82120055	8,73112556	5,75E-05	0,00065402	UpRegulated
A0A3Q2GYQ4	CLTC	Clathrin heavy chain (1681aa)	2,15242135	10,9477805	4,81E-07	1,51E-05	UpRegulated
A0A3Q2HEE5	CNN2	Calponin (270 aa)	5,73865236	8,68058882	0,00011047	0,00116236	UpRegulated
F7DCH4	CNN3	Calponin (336 aa)	5,62745685	8,60634645	0,00029211	0,00234017	UpRegulated
A0A9L0S7L5	CNN3	Calponin (329 aa)	1,95607731	8,89635829	0,01386722	0,04335428	UpRegulated
A0A3Q2I3N3	COL4A2	Collagen type IV alpha 2 chain. (1712 aa)	1,84095927	9,72173958	0,00248752	0,01222091	UpRegulated
A0A5F5PR28	COL5A2	Collagen type V alpha 2 chain. (1481 aa)	1,45853996	10,3612618	0,00096964	0,00607644	UpRegulated
A0A5F5PTP6	COL6A3	Collagen type VI alpha 3 chain. (3273 aa)	0,90404505	12,2828536	0,00090013	0,00576904	UpRegulated
A0A3Q2HW W0	COPA	Coatomer subunit alpha (1234 aa)	6,35120484	9,10473597	1,73E-06	4,00E-05	UpRegulated
F6YZP7	COPB1	Coatomer subunit beta (953 aa)	2,45073142	9,51505651	0,00218837	0,01138601	UpRegulated
A0A3Q2HN97	COPB2	Coatomer subunit beta (937 aa)	3,69725014	9,70754105	4,43E-06	8,55E-05	UpRegulated
F7CY72	COPG1	Coatomer subunit gamma (814 aa)	6,23754704	9,02297657	2,65E-06	5,42E-05	UpRegulated
A0A9L0RV49	COPG2	Coatomer subunit gamma (758 aa)	4,84940356	8,13981156	0,01524653	0,04653161	UpRegulated
F7CVF5	CORO1B	Coronin (489 aa)	4,82000321	8,13244745	0,0082261	0,03044304	UpRegulated
A0A9L0R585	CPE	Carboxypeptidase E. (476 aa)	5,51322076	8,53373333	0,00040058	0,00294177	UpRegulated
A0A3Q2H843	CRIP2	Cysteine rich protein 2. (208 aa)	5,72383812	8,66703141	0,00012388	0,0012939	UpRegulated
A0A9L0SV04	CRIP2	Cysteine rich protein 2. (208 aa)	5,15804365	8,31892627	0,0107158	0,03568381	UpRegulated
F7BME5	CRK	Adapter molecule crk. (304 aa)	5,02448678	8,23724402	0,0095341	0,03308277	UpRegulated
A0A9L0S3E1	CRLF1	Cytokine receptor like factor 1. (421 aa)	5,12259299	8,29421667	0,00683787	0,02641478	UpRegulated
A0A9L0R5T7	CSPG4	Chondroitin sulfate proteoglycan 4. (2321 aa)	3,40508096	9,91819959	7,88E-05	0,00086082	UpRegulated
A0A3Q2HN08	CTSS	Cathepsin S (332 aa)	5,10831746	8,28671022	0,00471536	0,01984674	UpRegulated
Q8MIN2	CXCL6	C-X-C motif chemokine 6 (113 aa)	5,16895682	8,3242633	0,01392901	0,0433552	UpRegulated
A0A9L0SA98	CXCL8	C-X-C motif chemokine (95 aa)	4,94925656	8,19501057	0,01333205	0,04196026	UpRegulated
A0A5F5PGQ0	DBN1	PDZ and LIM domain protein 7 (476 aa)	5,55662203	8,55857262	0,00078085	0,00519335	UpRegulated
A0A9L0SBP6	DBN1	Drebrin 1. (770aa)	5,38449788	8,44894988	0,00086015	0,00561484	UpRegulated

A0A5F5PJ10	DBNL	Drebrin like. (565 aa)	5,5055690 5	8,5271788 4	0,0011014 7	0,00664456	UpRegulated
A0A9L0T5N9	DCTN2	Dynactin subunit 2. (422 aa)	5,3134981	8,4076329 1	0,0025708 3	0,01241392	UpRegulated
A0A9L0SEP4	DDB1	Damage specific DNA binding protein 1. (1286 aa)	4,9452522 2	8,1941488 2	0,009347	0,03284429	UpRegulated
A0A3Q2H9C5	DDX17	RNA helicase (644 aa)	5,7238626 9	8,6677554 8	0,0002683 8	0,00220101	UpRegulated
A0A5F5PW07	DDX39B	DEAD-box helicase 39B. (428 aa)	1,6014984 6	9,5537433 1	0,0108677 3	0,03568381	UpRegulated
A0A5F5Q254	DDX5	DEAD-box helicase 5 (614 aa)	5,5669719	8,5654001 3	0,0003408	0,00259744	UpRegulated
A0A3Q2HPC0	DNPEP	Aspartyl aminopeptidase (526 aa)	5,7899982 2	8,7119317 5	0,0002055 4	0,00184592	UpRegulated
F6TNY4	DPP3	Dipeptidyl peptidase 3 (759 aa)	5,1083367 6	8,2867102 2	0,0047343 7	0,01986745	UpRegulated
A0A9L0S8Y9	DPT	Dermatopontin. (210 aa)	1,8295590 9	9,3344694 7	0,0101201 4	0,0341373	UpRegulated
A0A3Q2H363	DPYSL2	Dihydropyrimidinase-related protein 2 (678 aa)	1,7252025 9	10,777624 6	2,25E-06	4,80E-05	UpRegulated
A0A9L0SC10	DPYSL3	Dihydropyrimidinase like 3 (684 aa)	2,3932904 8	10,415619 6	9,41E-07	2,71E-05	UpRegulated
F7CL80	DSTN	Destrin, actin depolymerizing factor (176 aa)	3,525707	8,9206565	0,0002162 4	0,00190558	UpRegulated
A0A9L0REI6	DYNC1H1	Dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1 (4617 aa)	3,8676444 5	9,1589135 8	0,0010484 6	0,00642752	UpRegulated
A0A3Q2GTG5	DYNLL2	Dynein light chain (239 aa)	3,0488019 6	8,6089320 5	0,0070199 3	0,02697029	UpRegulated
F6QYS3	ECM1	Extracellular matrix protein 1. (543 aa)	0,7813312 7	11,712335 6	0,0022609 9	0,01146761	UpRegulated
A0A3Q2HT17	EDIL3	EGF like repeats and discoidin domains 3 (470 aa)	5,1862289 8	8,3332994 5	0,0026982 9	0,01276513	UpRegulated
A0A9L0RZ21	EEF1A1	Elongation factor 1-alpha (425aa)	0,8246872 7	10,940011	0,0099920 3	0,03399024	UpRegulated
A2Q0Z0	EEF1A1	Elongation factor 1-alpha 1 (462 aa)	0,8051292 1	11,001770 3	0,0153343 4	0,04662115	UpRegulated
A0A9L0TM85	EIF2S1	Eukaryotic translation initiation factor subunit 1-like protein. (317 aa)	5,1145984 7	8,2912979	0,0054383 8	0,02222642	UpRegulated
A0A9L0SL37	EIF3E	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit E (460 aa)	5,0484421 6	8,2499248 5	0,0079988	0,03003433	UpRegulated
A0A9L0TC24	EIF3E	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit E (445 aa)	5,0484671 7	8,2499248 5	0,0080091 5	0,03003433	UpRegulated
F7D5C0	ELOC	Elongin C (112 aa)	5,0277851 5	8,2401998 3	0,0083480 9	0,03051719	UpRegulated
F6SMZ4	EMILIN1	Elastin microfibril interfacier 1. (1016 aa)	7,6038125 2	10,079715 1	2,14E-11	3,01E-09	UpRegulated
A0A3Q2HWB8	ENAH	ENAH actin regulator. (816 aa)	5,1828752 2	8,3296001 2	0,0026729 8	0,01273279	UpRegulated
A0A9L0RN75	ENOPH1	Enolase-phosphatase (246 aa)	5,0175098 9	8,2342896 6	0,0127082 5	0,04053989	UpRegulated
A0A9L0S3J4	ERO1A	Endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 alpha. (468 aa)	4,9473547	8,1945629 5	0,0115145	0,03740886	UpRegulated
A0A9L0RSF5	ERP29	Endoplasmic reticulum resident protein 29. (341 aa)	5,6688958 4	8,6295036 5	0,0001902 7	0,00177934	UpRegulated

A0A9L0SY49	ERP44	Endoplasmic reticulum protein 44. (415 aa)	2,3264582 6	9,4357136 3	0,0007774 5	0,00519335	UpRegulated
A0A5F5PER4	EWSR1	EWS RNA binding protein 1. (661 aa)	5,3156568 3	8,4064300 1	0,0016952 3	0,0093007	UpRegulated
F7B6C3	F11R	F11 receptor. (307 aa)	4,6375757 7	8,0323845 6	0,0168929 9	0,04993526	UpRegulated
F6T1A4	F6T1A4	Large ribosomal subunit protein uL11(377aa)	3,4394653 6	8,8634723 8	0,0003965 3	0,00292726	UpRegulated
F6TTP1	F6TTP1	Large ribosomal subunit protein uL10(332aa)	2,3988743 4	8,7953844 1	0,0042473 2	0,01831412	UpRegulated
F6Z2I7	F6Z2I7	Glutathione S-transferase (300aa)	3,2622983 5	8,7469587 2	0,0014076 3	0,00806814	UpRegulated
F6W3W7	FAM171B	Family with sequence similarity 171 member B(978aa)	5,5792500 8	8,5730308 2	0,0006821 4	0,00462415	UpRegulated
A0A3Q2HV34	FAM171B	Family with sequence similarity 171 member B(983aa)	5,1870577 8	8,3324769 1	0,0034274 8	0,01544006	UpRegulated
A0A5F5PLA1	FASN	Fatty acid synthase. (2505 aa)	6,4783069 2	9,1741205 6	0,0018514 3	0,01000197	UpRegulated
A0A3Q2GWF8	FBLN2	Fibulin 2. (1183 aa)	2,9678944 7	10,378871 6	6,42E-08	3,23E-06	UpRegulated
F7CKI7	FBN1	Fibrillin 1. (2874 aa)	5,3265227 4	11,035871 1	4,11E-23	1,93E-20	UpRegulated
A0A9L0STN9	FBN1	Fibrillin 1. (2827aa)	5,2278080 4	10,951287 1	3,07E-21	1,08E-18	UpRegulated
A0A9L0S7S8	FERMT2	Fermitin family member 2. (707 aa)	2,2416050 6	9,6186843 1	0,0012326 1	0,00718175	UpRegulated
F6Z272	FHL2	Four and a half LIM domains 2. (279 aa)	5,3793431 6	8,4477599 2	0,0024287 8	0,01201607	UpRegulated
A0A9L0T2S0	FKBP10	Peptidylprolyl isomerase. (583 aa)	2,2264957 8	8,6887997 1	0,0159985 6	0,04799568	UpRegulated
A0A5F5PI89	FKBP3	Peptidylprolyl isomerase. (273 aa)	5,8273579 6	8,7375507 2	4,77E-05	0,0005654	UpRegulated
A0A5F5PGB0	FKBP9	Peptidylprolyl isomerase. (616 aa)	5,7186564 2	8,6634109 4	0,0002386 7	0,0020031	UpRegulated
A0A3Q2H1S8	FLNB	Filamin B. (2633 aa)	1,9031115 9	11,656732	6,02E-10	5,40E-08	UpRegulated
A0A5F5PG69	FLNC	Filamin C. (2917 aa)	1,6651260 6	11,595730 7	5,78E-10	5,40E-08	UpRegulated
A0A3Q2H4A7	FOLR1	Uncharacterized protein. (312 aa)	6,2822696 5	9,0565225	6,04E-06	0,00011123	UpRegulated
A0A5F5PT31	FSTL1	Follistatin like 1. (317 aa)	1,7853513 5	10,208787 3	0,0003005 4	0,00237741	UpRegulated
A0A3Q2I240	FUBP1	Far upstream element binding protein 1. (687 aa)	5,3166969 1	8,4084306 6	0,0019501 4	0,01039113	UpRegulated
A0A5F5PNI2	FUBP1	Far upstream element binding protein 1. (687 aa)	5,3166954 6	8,4084306 6	0,0019505 3	0,01039113	UpRegulated
A0A9L0S793	G3BP1	G3BP stress granule assembly factor 1. (508 aa)	5,7118321 3	8,6619627 1	0,0004856 3	0,00344088	UpRegulated
F7DMG5	G6PD	Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase (555 aa)	1,5544140 9	10,047137 5	0,0041685 7	0,0180297	UpRegulated
F7C4H8	GANAB	Glucosidase II alpha subunit (966 aa)	2,3376696	9,8975475 2	0,0001998	0,00180961	UpRegulated
A0A9L0SIZ1	GARS1	Glycyl-tRNA synthetase. (739 aa)	2,6666168 5	9,6788577 6	8,80E-05	0,00095498	UpRegulated
A0A9L0RP17	GCLC	Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit. (637 aa)	5,4001250 7	8,4623686	0,0011676 1	0,00685971	UpRegulated
A0A3Q2HND7	GDI1	Rab GDP dissociation inhibitor (574 aa)	2,1904126 8	10,718417 5	3,88E-08	2,03E-06	UpRegulated

A0A5F5Q2Q4	GDI2	Rab GDP dissociation inhibitor (441 aa)	0,87103088	10,8088349	0,0125531	0,04038524	UpRegulated
A0A9L0RI96	GLOD4	Glyoxalase domain containing 4 (264aa)	3,16165715	8,68176169	0,00253241	0,01239824	UpRegulated
A0A9L0R420	GLRX3	Glutaredoxin 3. (339 aa)	5,09688881	8,27796737	0,00602163	0,0239749	UpRegulated
A0A9L0SZQ7	GNPDA1	Glucosamine-6-phosphate isomerase. (289 aa)	3,48740927	8,89774522	0,00021606	0,00190558	UpRegulated
A0A3Q2HTN4	GNPDA2	Glucosamine-6-phosphate isomerase. (276 aa)	2,58888857	8,33833594	0,01471112	0,04519101	UpRegulated
A0A3Q2I189	GNS	N-acetylglucosamine-6-sulfatase (553 aa)	5,18092324	8,32672453	0,00238111	0,01182171	UpRegulated
P08907	GOT2	Aspartate aminotransferase, mitochondrial). (401 aa)	5,20363708	8,34070324	0,00454073	0,01928443	UpRegulated
A0A5F5Q0L8	GOT2	Aspartate aminotransferase(481 aa)	5,20369615	8,34070324	0,00455599	0,01929114	UpRegulated
A0A9L0TIL2	GPI	Glucose-6-phosphate isomerase; Belongs to the GPI family. (573 aa)	1,35065892	10,2865825	0,00310166	0,01406218	UpRegulated
F7AB03	GRN	Granulin (594 aa)	3,04001353	10,4296913	4,66E-09	3,32E-07	UpRegulated
A0A3Q2GVQ5	GRN	Granulin. (509 aa)	2,65673201	10,1321955	1,11E-05	0,00016951	UpRegulated
A0A9L0SB09	GSTM3	Glutathione S-transferase. (225 aa)	3,95051982	9,22160846	9,48E-06	0,00015365	UpRegulated
A0A5F5PVD1	HDGF	Heparin binding growth factor. (240 aa)	3,7402807	9,07281656	0,00020021	0,00180961	UpRegulated
F6ZN26	HDGF	Heparin binding growth factor. (254 aa)	3,38145214	8,82892197	0,00270693	0,01276513	UpRegulated
A0A5F5PPC4	HEXA	Beta-hexosaminidase. (529 aa)	4,16951574	9,38173469	3,51E-06	6,97E-05	UpRegulated
F6VE62	HEXB	Beta-hexosaminidase. (538 aa)	6,34102667	9,09758147	1,56E-06	3,80E-05	UpRegulated
A0A5F5PY70	HINT1	Histidine triad nucleotide binding protein 1. (266 aa)	5,11379729	8,28962713	0,00614644	0,02420805	UpRegulated
A0A9L0RFB2	HINT1	Histidine triad nucleotide binding protein 1. (78 aa)	4,94199247	8,19156404	0,00876636	0,03130576	UpRegulated
K9K211	HNRNPA1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A-like protein. (320 aa)	1,91239023	10,5080907	1,00E-05	0,00015917	UpRegulated
A0A3Q2GW64	HNRNPA2B1	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1 (535 aa)	1,14251984	10,8415095	0,0005091	0,00357129	UpRegulated
F6VYB1	HNRNPA2B1	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1 (301 aa)	1,11355111	10,8222303	0,00087526	0,0056611	UpRegulated
A0A9L0R8F1	HNRNPA3	RRM domain-containing protein. (355 aa)	5,56576294	8,56429126	0,00032639	0,00251477	UpRegulated
A0A9L0S6M0	HNRNPA3	RRM domain-containing protein (291 aa)	5,61856855	8,59885718	0,00046105	0,00329991	UpRegulated
A0A9L0SF78	HNRNPAB	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B. (286 aa)	2,20996733	9,35260334	0,00104725	0,00642752	UpRegulated
F6Z0C6	HNRNPD	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like. (420 aa)	3,76454019	9,75781003	6,27E-07	1,92E-05	UpRegulated
F6WHS3	HNRNPD	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like. (420 aa)	3,72483828	9,72736623	1,44E-06	3,62E-05	UpRegulated

A0A9L0TRS4	HNRNPDL	Heteroous nuclear ribonucleoprotein D like(301aa)	6,2669587 7	9,0433766 3	1,87E-06	4,06E-05	UpRegulated
A0A3Q2IA51	HNRNPDL	Heteroous nuclear ribonucleoprotein D like (363aa)	6,0000478 3	8,8527039 2	8,14E-06	0,00013669	UpRegulated
F6X7G5	HNRNPF	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F. (398 aa)	3,8429952 6	9,1439455 7	3,86E-05	0,00048166	UpRegulated
F7C113	HNRNPH1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1. (472 aa)	2,1964723 2	9,0455623 3	0,0040955 4	0,0178232	UpRegulated
F7BZZ0	HNRNPH3	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H3. (346 aa)	4,8174608 9	8,1311125 4	0,007663	0,02920224	UpRegulated
A0A9L0TRC2	HNRNPK	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K. (464 aa)	2,0575922 5	10,165327 1	7,20E-05	0,00079278	UpRegulated
F6RTD6	HNRNPL	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L. (588 aa)	6,3134858 7	9,0780894 7	1,71E-06	4,00E-05	UpRegulated
F6XAL9	HNRNPM	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M. (730 aa)	2,9575984 4	9,1658357 8	0,0003182 3	0,00248249	UpRegulated
A0A9L0RKL9	HNRNPM	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M. (739 aa)	2,8186482	9,0700763 9	0,0006936 2	0,00466551	UpRegulated
A0A9L0R5P0	HNRNPM	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M. (757 aa)	2,8186514 1	9,0700763 9	0,0006948 6	0,00466551	UpRegulated
A0A3Q2LLQ0	HNRNPR	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R. (640 aa)	5,3151146 6	8,4080252 9	0,0022508 8	0,01146761	UpRegulated
F6YZI4	HSPA4	Heat shock protein family A (Hsp70) member 4. (840 aa)	3,5186718 4	10,008758 1	2,28E-06	4,80E-05	UpRegulated
A0A9L0T7G8	HSPA9	Stress-70 protein, mitochondrial (653 aa)	5,1034041 3	8,2817148 3	0,0050802 8	0,02107486	UpRegulated
A0A3Q2HT74	HSPG2	Heparan sulfate proteoglycan 2. (4396 aa)	1,2484291	11,340413 8	0,0038606 3	0,01695792	UpRegulated
A0A5F5PI06	HSPH1	Heat shock protein family H (Hsp110) member 1. (869 aa)	5,2400306 7	8,3637855 4	0,0044936 7	0,01920021	UpRegulated
A0A9L0RVJ3	HTRA1	HtrA serine peptidase 1. (548 aa)	1,1961934 8	10,262852 1	0,0087423 9	0,03130576	UpRegulated
A0A3Q2IC55	HTRA3	HtrA serine peptidase 3. (493 aa)	6,5886256 7	9,2814830 3	4,46E-07	1,43E-05	UpRegulated
A0A5F5PPR0	HYOU1	Hypoxia up-regulated 1. (1000 aa)	5,4760382 5	8,5046342 3	0,0014785 6	0,00837256	UpRegulated
F7BN14	IFI30	IFI30 lysosomal thiol reductase. (295 aa)	5,1103710 5	8,2883804 3	0,0050065 1	0,02088514	UpRegulated
F7ALY5	IGFBP5	Insulin like growth factor binding protein 5. (271 aa)	5,0244869 7	8,2363963 5	0,0081646 6	0,03030657	UpRegulated
F6RIZ2	IGFBP7	Insulin like growth factor binding protein 7. (282 aa)	1,5050210 2	10,396200 2	0,0006198 4	0,0042842	UpRegulated
A0A3Q2HMK3	ILF2	Interleukin enhancer binding factor 2. (407 aa)	4,9352680 5	8,1872926 3	0,0108405 3	0,03568381	UpRegulated
A0A5F5PR42	ILF3	Interleukin enhancer binding factor 3. (899 aa)	5,9131184 4	8,7945219 5	4,51E-05	0,00054607	UpRegulated

F6T4X6	IMPA1	Inositol monophosphatase 1. (414 aa)	3,4886033 1	8,8990735 7	0,0001986 1	0,00180961	UpRegulated
P55102	INHBA	Inhibin beta A chain. (426 aa)	6,6601674 9	9,3341164 6	1,91E-07	7,47E-06	UpRegulated
A0A9L0T427	IPO5	Importin 5. (1285 aa)	3,5530545 1	9,5990070 5	7,28E-06	0,0001251	UpRegulated
A0A3Q2I982	IQGAP1	IQ motif containing GTPase activating protein 1. (1645 aa)	8,0843394 8	10,479490 8	8,40E-16	1,97E-13	UpRegulated
A0A3Q2HXB2	IQGAP1	IQ motif containing GTPase activating protein 1. (1849 aa)	8,1139271 1	10,504416 6	1,87E-15	3,77E-13	UpRegulated
A0A3Q2HPF0	ITGA3	Integrin subunit alpha 3. (1086 aa)	2,1573649 2	9,0275074 1	0,0069779 5	0,02688228	UpRegulated
F7A984	KHSRP	KH-type splicing regulatory protein (714 aa)	6,1350631 7	8,9520975 9	1,73E-05	0,00024438	UpRegulated
A0A9L0RR41	KIF5B	Kinesin-like protein. (964 aa)	4,9361804 4	8,1864317 6	0,0090862 4	0,03210926	UpRegulated
A0A3Q2HNC5	KPNB1	Karyopherin subunit beta 1. (876 aa)	1,6249314 4	9,2046904 2	0,0166284 2	0,04967387	UpRegulated
A0A5F5Q211	LAMA2	Laminin subunit alpha 2. (3094 aa)	5,3857203 2	8,4509265 6	0,0009783 4	0,00607863	UpRegulated
F7BXV9	LAMA5	Laminin subunit alpha 5. (3754 aa)	6,0395720 2	8,8813507 7	1,32E-05	0,00019315	UpRegulated
A0A9L0TN67	LAMB1	Laminin subunit beta 1. (1849 aa)	1,3156388 1	10,622050 4	0,0006108 2	0,00424265	UpRegulated
A0A3Q2HSI9	LAMC1	Laminin subunit gamma 1. (1612 aa)	0,9188423 9	11,116695 4	0,0014741 7	0,00837256	UpRegulated
A0A3Q2HRL1	LAP3	Leucine aminopeptidase 3. (545 aa)	6,2354691 8	9,0213525 1	9,32E-06	0,00015277	UpRegulated
A0A3Q2H069	LASP1	LIM and SH3 domain protein 1. (258 aa)	5,6151836 8	8,5943453 9	0,0003250 9	0,00251477	UpRegulated
A0A3Q2HWA0	LASP1	LIM and SH3 domain protein 1. (307 aa)	5,2486081 5	8,3654043 9	0,0026935 2	0,01276513	UpRegulated
A0A5F5PT09	LGMN	Legumain. (433 aa)	2,8736257 6	8,5055657 2	0,0098760 8	0,03391768	UpRegulated
A0A3Q2KJA1	LIPG	Lipase G, endothelial type. (521 aa)	6,1984215 6	8,9947183 4	3,82E-06	7,49E-05	UpRegulated
F6Q8G7	LMAN2	Lectin, mannose binding 2 (365 aa)	5,6799360 8	8,6398906 3	0,0001922 1	0,00177934	UpRegulated
A0A3Q2H2I7	LMAN2	Lectin, mannose binding 2. (333 aa)	5,6799459 1	8,6398906 3	0,0001930 8	0,00177934	UpRegulated
F6UCU8	LMNB1	Lamin B1 (586 aa)	2,2898760 2	9,4082758 5	0,0011317 5	0,00678536	UpRegulated
A0A9L0R138	LOXL1	Lysyl oxidase like 1. (578 aa)	5,8713780 2	8,7660314 2	2,82E-05	0,00036174	UpRegulated
F6QDE2	LOXL2	Lysyl oxidase like 2. (1047 aa)	6,4343536 6	9,1658873 5	1,50E-06	3,72E-05	UpRegulated
A0A9L0SMJ1	LRRC59	Uncharacterized protein. (306 aa)	4,8199524 5	8,1324474 4	0,0082563 4	0,03047496	UpRegulated
A0A3Q2GXC3	LTBP2	Leucine rich repeat containing 59(290aa)	6,5190170 2	9,2276970 4	1,01E-06	2,78E-05	UpRegulated
A0A9L0TPQ3	MANF	Mesencephalic astrocyte derived neurotrophic factor. (183 aa)	5,6622044 3	8,6269081 5	0,0002888 4	0,00232725	UpRegulated
A0A3Q2LJQ0	MAP4	Microtubule-associated protein. (1106 aa)	3,7856845 6	9,1025918 7	2,81E-05	0,00036174	UpRegulated
A0A9L0R1A9	MARCKS	Myristoylated alanine rich protein kinase C substrate. (336 aa)	5,2534752	8,3698595 9	0,0022202 1	0,01146194	UpRegulated
F6TYW4	MDH2	Malate dehydrogenase. (338 aa)	3,8817812 9	9,1704029 3	1,80E-05	0,00024971	UpRegulated

A0A3Q2I7G4	MINPP1	Multiple inositol-polyphosphate phosphatase 1 (493 aa)	5,38564305	8,45211724	0,00285386	0,01328035	UpRegulated
Q9XSZ5	MMP1	Interstitial collagenase. (520 aa)	0,8082929	10,9273224	0,01034322	0,03480653	UpRegulated
A0A9L0RNS2	MMP14	Matrix metalloproteinase 14. (581 aa)	0,87360571	10,7109444	0,01361403	0,04265729	UpRegulated
A0A3Q2I1G5	MMP9	Matrix metalloproteinase 9. (714 aa)	4,98362813	10,0140381	6,13E-10	5,40E-08	UpRegulated
A0A3Q2GRT7	MVP	Major vault protein. (854 aa)	5,21156621	8,33823568	0,00360752	0,016093	UpRegulated
A0A3Q2LCX5	MVP	Major vault protein. (895aa)	5,21158148	8,33823568	0,00361807	0,016093	UpRegulated
F6PIV0	MXRA5	Matrix remodeling associated 5. (2851 aa)	5,83818354	8,75519106	0,00369481	0,01638264	UpRegulated
F6UG31	MXRA8	Matrix remodeling-associated protein 8. (703 aa)	2,9412007	8,5493879	0,00997408	0,03399024	UpRegulated
A0A3Q2GSU0	MYOF	Myoferlin. (2121 aa)	2,9995262	8,58390095	0,00639831	0,02506006	UpRegulated
A0A3Q2KYJ2	NAMPT	Nicotinamide phosphoribosyltransferase. (534 aa)	5,32000253	8,41002628	0,00154992	0,00860388	UpRegulated
F6YM24	NANS	N-acetylneuraminase synthase. (425 aa)	6,04597443	8,88742034	9,85E-06	0,0001578	UpRegulated
F7DE75	NAPA	NSF attachment protein alpha. (388 aa)	5,77985459	8,70582098	9,53E-05	0,00102597	UpRegulated
A0A5F5Q2P9	NAPA	NSF attachment protein alpha. (256 aa)	5,5129085	8,53296868	0,0004192	0,00304673	UpRegulated
A0A3Q2GV25	NARS1	Asparaginyl-tRNA synthetase. (559 aa)	5,17786102	8,32467193	0,00290672	0,01335569	UpRegulated
A0A3Q2LJE9	NCSTN	Nicastrin. (709 aa)	4,77094493	8,09532014	0,01307664	0,04143384	UpRegulated
A0A9L0RW21	NDRG1	N-myc downstream regulated 1. (384 aa)	5,11222131	8,28713412	0,01081148	0,03568381	UpRegulated
A0A3Q2HZZ8	NIBAN2	Niban apoptosis regulator 2. (848 aa)	3,16359838	8,68467088	0,0029002	0,01335569	UpRegulated
A0A9L0SQS5	NID1	Nidogen 1. (1244 aa)	2,74617288	9,02303569	0,00110271	0,00664456	UpRegulated
A0A9L0RSS8	NONO	Non-POU domain containing octamer binding. (470 aa)	6,19952206	8,99561145	1,21E-05	0,00018187	UpRegulated
A0A5F5PJE0	NPEPPS	Aminopeptidase. (921 aa)	1,50224884	9,89642791	0,01006822	0,03404362	UpRegulated
A0A3Q2KN19	NUCB1	Nucleobindin 1. (457 aa)	2,28043351	9,64725212	0,00063242	0,00434979	UpRegulated
A0A9L0R2V1	NUDT21	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 5 (256 aa)	4,54210264	7,9819586	0,01091375	0,03570392	UpRegulated
A0A9L0SBX0	OLA1	Glyoxalase domain containing 4. (449 aa)	4,42223402	7,92364652	0,01673492	0,04977148	UpRegulated
P00761	P00761	Trypsin(231aa)	7,40555684	9,95511847	0,00652557	0,02541729	UpRegulated
F7CMH2	PA2G4	Proliferation-associated 2G4. (387 aa)	5,36373404	8,44106863	0,00337576	0,01525584	UpRegulated
A0A3Q2I1M9	PABPC1	Polyadenylate-binding protein (636 aa)	6,36625448	9,11564625	6,28E-06	0,0001121	UpRegulated
A0A3Q2GZ77	PABPC4	Polyadenylate-binding protein. (636 aa)	5,39343521	8,45566836	0,00260551	0,01253848	UpRegulated
A0A3Q2GUP3	PAFAH1B1	Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit alpha (413 aa)	5,3200104	8,41002628	0,00154776	0,00860388	UpRegulated
A0A9L0S4E3	PAICS	PurE domain-containing protein. (384 aa)	5,57533479	8,57032316	0,00106862	0,00652272	UpRegulated

A0A9L0RT12	PAICS	PurE domain-containing protein. (504 aa)	5,2571003 2	8,3743169 3	0,0029251 5	0,01335569	UpRegulated
F6UNF7	PAPPA	Pappalysin 1. (1627 aa)	5,1836426 2	8,3312447 6	0,0022968	0,01156604	UpRegulated
A0A3Q2I1N3	PARVA	Parvin alpha. (459 aa)	5,5714161	8,5707227 9	0,0002421 1	0,00201999	UpRegulated
A0A9L0SKS1	PCBP1	Poly(rC) binding protein 1(356aa)	1,8619762 4	9,1214672	0,0124055 3	0,040027	UpRegulated
A0A3Q2H8C6	PCBP2	K Homology domain-containing protein (467 aa)	2,6689736 5	8,9710945 3	0,0023280 1	0,01167352	UpRegulated
A0A3Q2H024	PCBP2	Poly(rC) binding protein 2. (366 aa)	2,6689905 4	8,9710945 3	0,0023347 1	0,01167352	UpRegulated
F6WZ69	PCOLCE	Procollagen C-endopeptidase enhancer. (495 aa)	1,3696283 5	10,300253	0,0050818 8	0,02107486	UpRegulated
A0A3Q2H267	PCSK5	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 5 (865 aa)	6,7378447 9	9,3931582 1	7,86E-08	3,58E-06	UpRegulated
A0A9L0RZ59	PDCD6	Programmed cell death 6. (176 aa)	5,5510022 4	8,5555580 1	0,0008722 1	0,0056611	UpRegulated
A0A3Q2HWB5	PDCD6IP	Programmed cell death 6 interacting protein. (907 aa)	5,6794739 2	8,6394947 1	0,0001811 2	0,00172551	UpRegulated
A0A3Q2HGW8	PDLIM5	PDZ and LIM domain 5. (651 aa)	1,9248845 7	9,9320888 6	0,0011493 6	0,00680945	UpRegulated
A0A5F5PZA2	PFKP	ATP-dependent 6-phosphofructokinase (851 aa)	5,6274370 1	8,6056025 6	0,0003679 5	0,00276043	UpRegulated
A0A3Q2H4G7	PFKP	ATP-dependent 6-phosphofructokinase (842 aa)	5,6274533 1	8,6056025 6	0,0003700 2	0,00276043	UpRegulated
A0A3Q2GW18	PGM2	Phosphoglucomutase 2. (619 aa)	2,2103901 8	10,142666 4	0,0001800 4	0,00172551	UpRegulated
A0A9L0RJ03	PGM3	Phosphoacetylglucosamine mutase (542aa)	5,1853806	8,3320671 5	0,0027858 4	0,01305643	UpRegulated
A0A5F5PL45	PITPNB	Phosphatidylinositol transfer protein beta. (273 aa)	5,5656370 1	8,5623846 1	0,0002318 6	0,0020031	UpRegulated
A0A3Q2IDK5	PLAT	Plasminogen activator, tissue type. (615 aa)	5,4954721 8	8,5199006 7	0,0008380 7	0,00549615	UpRegulated
A0A9L0TAU7	PLAU	Plasminogen activator, urokinase. (433 aa)	4,8769315	9,9305233 8	4,14E-09	3,25E-07	UpRegulated
A0A9L0S640	PLBD2	Phospholipase B-like (533 aa)	2,7415882 2	9,4253680 7	0,0001411 5	0,00142089	UpRegulated
A0A5F5PQE5	PLEC	Plectin. (4689 aa)	2,9275146 4	11,718307 7	1,76E-17	4,98E-15	UpRegulated
A0A9L0RV37	PLIN3	Perilipin 3. (540 aa)	5,4027002	8,4611761 3	0,0018628 1	0,01002502	UpRegulated
A0A9L0T8Q4	PLOD1	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1. (727 aa)	2,1034114 7	9,7263401 9	0,0025599	0,01241392	UpRegulated
A0A5F5PVY9	PLOD2	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2. (758 aa)	4,0787289	10,007544 6	7,02E-08	3,38E-06	UpRegulated
F7B3H1	PLOD3	procollagen-lysine 5-dioxygenase 3 (764 aa)	2,0678848 4	10,304781 5	3,63E-05	0,00045655	UpRegulated
A0A9L0SEX4	PLOD3	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3. (694 aa)	2,1964539 9	10,129581 7	4,68E-05	0,00055927	UpRegulated
A0A9L0SZ69	PLS3	Plastin 3. (639 aa)	0,7970945 8	11,002132	0,0090613 5	0,03210177	UpRegulated
P62937	PPIA	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A (165aa)	5,9673095 9	8,8754185 1	0,0145010 2	0,04483869	UpRegulated

F6R8R0	PPP1CA	Serine/threonine-protein phosphatase (330 aa)	2,3724519	9,16426436	0,00255752	0,01241392	UpRegulated
A0A3Q2HEA5	PPP1CB	Serine/threonine-protein phosphatase(318aa)	2,28972421	9,11094733	0,00223748	0,01146761	UpRegulated
A0A9L0S9S2	PPP1CC	Serine/threonine-protein phosphatase (389 aa)	2,10168164	8,98693537	0,00775867	0,02940666	UpRegulated
A0A9L0STS1	PPP2CA	Serine/threonine-protein phosphatase(302aa)	3,53845137	8,93404058	0,00014532	0,00144293	UpRegulated
A0A9L0S645	PPP2CB	Serine/threonine-protein phosphatase. (309 aa)	3,49941388	8,90729399	0,00026849	0,00220101	UpRegulated
A0A9L0SKM1	PPP2R1A	Protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha. (538 aa)	1,60526142	9,70724746	0,00611308	0,02417343	UpRegulated
F6UJZ8	PRCP	Prolylcarboxypeptidase. (497 aa)	2,12937297	8,62838897	0,01686777	0,04993526	UpRegulated
A0A9L0T6K3	PRDX5	Peroxioredoxin. (255 aa)	5,10808369	8,28587519	0,00576503	0,02342563	UpRegulated
A0A9L0TGT9	PRDX5	Peroxioredoxin. (244 aa)	4,78148061	8,10019192	0,00579352	0,02347373	UpRegulated
A0A3Q2H1I0	PRMT1	Type I protein arginine methyltransferase (347 aa)	6,68884865	9,35611637	2,11E-07	8,03E-06	UpRegulated
A0A3Q2HFB0	PRMT1	Protein arginine methyltransferase 1 (343aa)	6,87830099	9,50209994	4,00E-07	1,34E-05	UpRegulated
A0A3Q2I2H4	PSAT1	Phosphoserine transaminase. (324 aa)	5,44037533	8,48630242	0,00169477	0,0093007	UpRegulated
A0A3Q2I7Z3	PSAT1	Phosphoserine aminotransferase. (375 aa)	2,7405271	8,42693027	0,00936412	0,03284429	UpRegulated
F6TCI4	PSMA2	Proteasome subunit alpha type. (234 aa)	2,2040839	8,67572308	0,01536322	0,04662115	UpRegulated
A0A3Q2HJF4	PSMA6	Proteasome subunit alpha type. (203 aa)	5,10880881	8,28754533	0,00453183	0,01928443	UpRegulated
A0A3Q2LTZ2	PSMA6	Proteasome 20S subunit alpha 6. (235 aa)	4,94313056	8,19328715	0,00770314	0,02927607	UpRegulated
F6YYB1	PSMB1	Proteasome subunit beta 1. (406 aa)	5,56563323	8,56238461	0,00023201	0,0020031	UpRegulated
F6R449	PSMC3	Proteasome 26S subunit, ATPase 3 (450aa)	6,10952073	8,93039962	1,14E-05	0,00017321	UpRegulated
A0A5F5PHN9	PSMD13	Proteasome 26S subunit, non-ATPase 13. (394 aa)	4,84066391	8,13806147	0,00612051	0,02417343	UpRegulated
A0A3Q2I636	PSMD13	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13. (349 aa)	5,02227818	8,23680825	0,01342403	0,04215565	UpRegulated
F6UQJ3	PSMD2	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2. (904 aa)	6,01242286	8,86468977	1,82E-05	0,00024971	UpRegulated
A0A3Q2H5S0	PSMD2	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2 (820 aa)	5,58012575	8,57227656	0,00116457	0,00685971	UpRegulated
A0A5F5PTM2	PSMD5	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 5 (461 aa)	3,56397002	8,94948968	0,00021069	0,00188019	UpRegulated
A0A5F5PW11	PSMD6	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 6 (441 aa)	5,03740271	8,24441855	0,01273777	0,04054233	UpRegulated

A0A3Q2IFM4	PSME1	Proteasome activator complex subunit 1. (237 aa)	6,0395431 1	8,8813507 7	1,33E-05	0,00019315	UpRegulated
A0A5F5PV20	PSME2	Proteasome activator complex subunit 2(228aa)	4,9556489	8,1984256 7	0,0126752 1	0,04052618	UpRegulated
A0A5F5PUI6	PTBP1	Polypyrimidine tract binding protein 1. (591 aa)	2,9572954 9	10,152334 2	4,29E-07	1,41E-05	UpRegulated
A0A9L0S2F1	PTGR1	Prostaglandin reductase 1. (329 aa)	2,4028759 8	9,7384494 4	0,0001919 8	0,00177934	UpRegulated
A0A9L0R3M3	PTK7	Protein tyrosine kinase 7 (inactive); (1079 aa)	4,8761643 5	9,9318209 6	1,65E-08	9,69E-07	UpRegulated
A0A3Q2H8R9	PUF60	Poly(U) binding splicing factor 60. (561 aa)	4,7489646 8	8,0882570 1	0,0089548 3	0,0318043	UpRegulated
A0A3Q2HNE1	PXDN	Peroxidasin. (1596 aa)	1,5740127 8	11,643974 3	1,83E-06	4,06E-05	UpRegulated
A0A9L0RP87	QSOX1	Sulfhydryl oxidase. (752 aa)	0,9036174 6	10,687286 3	0,0163591 8	0,04897334	UpRegulated
A0A3Q2I053	RAB11A	RAB11A, member RAS oncogene family. (216 aa)	2,6702019 1	8,3886951 5	0,0114904 2	0,03740886	UpRegulated
A0A3Q2H195	RAB7A	RAB7A, member RAS oncogene family. (229 aa)	2,2763572 3	9,4020015 5	0,0026539 4	0,01269415	UpRegulated
H9H002	RANBP1	RAN binding protein 1. (278 aa)	4,8580242 3	8,1476470 7	0,0155374 5	0,04699923	UpRegulated
F6YPN7	RARS1	Arginyl-tRNA synthetase. (658 aa)	5,5164411 3	8,5352626 8	0,0005615 9	0,00392	UpRegulated
A0A9L0SCE5	RBM3	RNA binding motif protein 3. (156 aa)	5,0060240 8	8,2300536 2	0,0153750 6	0,04662115	UpRegulated
F6XEW8	RBM8A	RNA-binding protein 8A. (179 aa)	5,0262489 4	8,2385039 1	0,0079843 5	0,03003433	UpRegulated
W0UVF5	RNASE4	Ribonuclease 4 (147 aa)	2,3106935 7	9,1254851 8	0,0037268 3	0,01647281	UpRegulated
A0A3Q2GW51	RNH1	Ribonuclease inhibitor (683 aa)	7,1388339 2	9,7047899 1	4,70E-09	3,32E-07	UpRegulated
A0A9L0S668	RNH1	Ribonuclease inhibitor (451 aa)	6,9783823 1	9,5787769 8	2,23E-08	1,26E-06	UpRegulated
A0A9L0TBX2	RPL10A	Ribosomal protein; (224 aa)	5,2566972 8	8,3747250 1	0,0025708 3	0,01241392	UpRegulated
A0A5K1VP18	RPL5	Ribosomal protein L5. (297 aa)	5,3857193 2	8,4509265 6	0,0009786 2	0,00607863	UpRegulated
F7DFM3	RPS4X	40S ribosomal protein S4 (263 aa)	5,7839719	8,7097874	0,0001032 9	0,00109506	UpRegulated
A0A3Q2HMK9	RRBP1	Ribosome binding protein 1. (1577 aa)	4,0121191 8	9,2773236 3	0,0003287 8	0,00251942	UpRegulated
A0A9L0RKT7	RTRAF	RNA transcription, translation and transport factor. (248 aa)	5,4180126 9	8,4777515 2	0,0028929 1	0,01335569	UpRegulated
F7BTP3	SARS1	Seryl-tRNA synthetase. (538 aa)	6,6400697 6	9,3197283 8	2,86E-07	1,03E-05	UpRegulated
A0A9L0R1Y5	SCARB2	Scavenger receptor class B member 2. (441 aa)	5,9149806 7	8,7959824 2	4,01E-05	0,00049485	UpRegulated
A0A3Q2HE38	SCARB2	Scavenger receptor class B member 2. (479 aa)	5,9149676 5	8,7959824 2	4,04E-05	0,00049485	UpRegulated
A0A3Q2H6B6	SCPEP1	Carboxypeptidase. (455 aa)	5,1837793 5	8,3312447 6	0,0023600 5	0,01175853	UpRegulated
F7CW51	SDCBP	Syndecan binding protein. (299 aa)	1,1303943 7	10,4341	0,0106885 2	0,03568381	UpRegulated
A0A5F5PI19	SEC22B	SEC22 homolog B, vesicle trafficking protein. (218 aa)	5,5196183 9	8,5360273 7	0,0008118 3	0,00534894	UpRegulated

A0A3Q2H5Z6	SEC23A	Protein transport protein SEC23. (765 aa)	2,3150986	9,88098161	0,00031868	0,00248249	UpRegulated
F6Q3I9	SEC31A	Protein transport protein Sec31A (1252aa)	3,11202988	8,65375737	0,00525309	0,02165747	UpRegulated
A0A5F5Q068	SEPHS1	Selenophosphate synthetase 1. (392 aa)	5,32962345	8,41842814	0,00195294	0,01039113	UpRegulated
A0A3Q2HEH6	SEPTIN11	Septin 11 (438 aa)	2,62558694	9,65216228	0,00017334	0,00167403	UpRegulated
A0A3Q2HOH9	SEPTIN6	Septin 6. (482 aa)	3,30088007	8,76937416	0,00127754	0,00736619	UpRegulated
A0A9L0TQH4	SEPTIN7	Septin 7 (423 aa)	3,47695314	9,54072922	4,72E-06	8,99E-05	UpRegulated
A0A5F5PNV6	SEPTIN8	Septin 8 (431 aa)	5,3201706	8,41002628	0,00150474	0,00841937	UpRegulated
A0A5F5PH65	SEPTIN9	Septin 9. (578 aa)	5,67596823	8,63542996	0,00013525	0,00138032	UpRegulated
P05619	SERPINB1	Leukocyte elastase inhibitor (379 aa)	5,57246221	8,57263086	0,00023244	0,0020031	UpRegulated
A0A3Q2LD63	SERPINB8	Serpin family B member 8 (415 aa)	6,27268949	9,04845129	1,87E-06	4,06E-05	UpRegulated
A0A9L0SGR6	SERPINB8	Serpin family B member 8 (243 aa)	5,25441398	8,37188688	0,00217832	0,01137565	UpRegulated
A0A9L0RGU0	SERPINB9	Serpin family B member 9. (381 aa)	3,19262227	9,33479596	5,50E-05	0,00063458	UpRegulated
F7DDC0	SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1 (395 aa)	1,01711003	11,5709992	0,00068038	0,00462415	UpRegulated
F7CZW9	SERPING1	Serpin family G member 1 (568 aa)	5,68903775	8,64582099	0,00027897	0,00227366	UpRegulated
A0A3Q2H6E4	SFPQ	Splicing factor proline and glutamine rich. (708 aa)	6,48995414	9,20617413	1,02E-06	2,78E-05	UpRegulated
A0A9L0QZG5	SGTA	Small glutamine rich tetratricopeptide repeat co-chaperone alpha (332 aa)	4,51878845	7,97376674	0,01559975	0,04699923	UpRegulated
A0A3Q2HOY1	SLC39A14	Solute carrier family 39 member 14. (532 aa)	4,65995258	8,04045645	0,00816773	0,03030657	UpRegulated
A0A3Q2HXV0	SLC44A1	Choline transporter-like protein. (627 aa)	5,1024594	8,28212519	0,0064455	0,02517493	UpRegulated
F6PH25	SMPD1	Sphingomyelin phosphodiesterase 1. (824 aa)	4,54210578	7,9819586	0,0108823	0,03568381	UpRegulated
A0A3Q2HPW2	SND1	Staphylococcal nuclease domain-containing protein; (925 aa)	6,63298096	9,31395753	6,44E-07	1,93E-05	UpRegulated
A0A9L0SSG2	SNRPD3	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D3. (120 aa)	5,17817043	8,32467193	0,00280385	0,01309084	UpRegulated
A0A3Q2GWK7	SNX9	Sorting nexin. (621 aa)	5,74293008	8,68703473	0,00049263	0,003473	UpRegulated
A0A9L0S7T2	SOD2	Superoxide dismutase (232 aa)	6,232113	9,01810447	2,58E-06	5,35E-05	UpRegulated
A0A3Q2GZL9	SPTAN1	Spectrin alpha, non-erythrocytic 1. (2489aa)	3,76145368	9,76042911	6,15E-06	0,00011123	UpRegulated
F6UPM7	SPTAN1	Spectrin alpha, non-erythrocytic 1. (2463aa)	3,79669113	9,78799585	6,15E-06	0,00011123	UpRegulated
F6UPN4	SPTAN1	Spectrin alpha, non-erythrocytic 1. (2464 aa)	3,79723543	9,7884293	6,97E-06	0,00012137	UpRegulated
F6TH64	SPTBN1	Spectrin beta chain (2331 aa)	6,35182968	9,11825796	5,54E-05	0,00063458	UpRegulated
A0A9L0SSS3	SPTBN1	Spectrin beta chain (2162 aa)	6,21216338	9,02021973	0,00016103	0,00156591	UpRegulated
A0A3Q2HYH6	SRI	Sorcin. (216 aa)	5,25631754	8,37553521	0,00225744	0,01146761	UpRegulated

A0A5F5PKJ8	STAM	Signal transducing adaptor molecule. (727 aa)	2,74409429	8,43088566	0,01044938	0,03508005	UpRegulated
A0A9L0R8G6	STC1	Stanniocalcin 1. (391 aa)	4,94086133	8,1902891	0,00841713	0,03058801	UpRegulated
A0A3Q2H857	SYNCRIP	Synaptotagmin binding cytoplasmic RNA interacting protein. (623 aa)	3,35212787	8,80349149	0,00094503	0,00600224	UpRegulated
A0A5F5PF23	TALDO1	Transaldolase. (318 aa)	2,21330277	9,06250016	0,00595621	0,02391513	UpRegulated
F7BA40	TALDO1	Transaldolase (309 aa)	2,14144388	9,01549294	0,00676869	0,0262916	UpRegulated
A0A9L0SZP2	TARS1	Threonyl-tRNA synthetase. (722 aa)	6,70265949	9,36519951	1,16E-06	3,03E-05	UpRegulated
A0A3Q2HLJ5	TCP1	T-complex 1. (556 aa)	2,30224667	8,73477384	0,01074376	0,03568381	UpRegulated
A0A3Q2HNR5	TFG	Trafficking from ER to golgi regulator. (424 aa)	4,94730212	8,19456295	0,01143455	0,0373211	UpRegulated
F6UMQ4	TGFBI	Transforming growth factor-beta-induced protein ig-h3. (734 aa)	0,78353241	11,7841959	0,00829696	0,03051719	UpRegulated
A0A9L0TP23	THOP1	Thimet oligopeptidase 1. (695 aa)	5,27501297	8,37958675	0,00969227	0,03341346	UpRegulated
A0A3Q2HD92	TNC	Tenascin C. (2293 aa)	6,27164507	11,0938774	1,66E-24	2,25E-21	UpRegulated
A0A3Q2I129	TRIM28	Tripartite motif containing 28 (832 aa)	5,11324121	8,29046249	0,00530525	0,02180875	UpRegulated
A0A3Q2IE78	TRIM28	Tripartite motif containing 28. (751 aa)	4,95562607	8,19842567	0,0126565	0,04052618	UpRegulated
A0A9L0R156	TSN	Translin. (218 aa)	4,94199024	8,19156404	0,00871711	0,03130576	UpRegulated
F6Y1E7	TWF1	Twinfilin actin binding protein 1. (384 aa)	5,83382275	8,74397707	5,80E-05	0,00065473	UpRegulated
A0A9L0RY71	TXNDC17	Thioredoxin domain containing 17. (159 aa)	2,38993067	8,78767216	0,00434491	0,01867783	UpRegulated
A0A3Q2GX96	TXNL1	Thioredoxin like 1. (303 aa)	5,18538364	8,33206715	0,00278722	0,01305643	UpRegulated
A0A9L0R5N5	U2AF2	Splicing factor U2AF subunit (456 aa)	2,8099642	8,46897695	0,00954942	0,03308277	UpRegulated
A0A9L0SGW6	UBA1	E1 ubiquitin-activating enzyme (1018 aa)	1,52985395	9,92111426	0,009233967	0,03256982	UpRegulated
A0A3Q2GVL4	UCHL1	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1 (281 aa)	1,77729848	9,67270753	0,00727691	0,02780607	UpRegulated
A0A3Q2HZR9	UGDH	UDP-glucose 6-dehydrogenase (503 aa)	4,55121468	7,98605977	0,0131449	0,04155674	UpRegulated
A0A3Q2H1L9	VAPA	VAMP associated protein A. (317 aa)	5,51169426	8,53063721	0,00119976	0,00701933	UpRegulated
F6VZY5	VASP	Vasodilator stimulated phosphoprotein (385 aa)	5,60904937	8,5969229	0,00210519	0,0111098	UpRegulated
F6XC16	VAT1	Vesicle amine transport 1. (477 aa)	1,46829079	9,7540811	0,01563368	0,04700105	UpRegulated
A0A3Q2HWP9	VCP	Valosin containing protein. (822 aa)	0,66291067	11,4933001	0,01179075	0,0382183	UpRegulated
A0A3Q2IA99	VDAC1	Non-selective voltage-gated ion channel VDAC1 (306 aa)	5,77672213	8,70256976	9,98E-05	0,0010662	UpRegulated
A0A9L0R7V3	VDAC1	Non-selective voltage-gated ion channel VDAC1. (296 aa)	5,18286742	8,32960012	0,00265587	0,01269415	UpRegulated
A0A9L0TPG2	VPS26A	VPS26, retromer complex component A. (327 aa)	5,39878444	8,4615816	0,00113571	0,00678536	UpRegulated

A0A3Q2HL64	VPS29	Vacuolar protein sorting-associated protein 29 (186 aa)	5,3363301 4	8,4220292 5	0,0022902 2	0,01156604	UpRegulated
F6RC09	VPS35	Vacuolar protein sorting-associated protein 35 (796 aa)	6,3891716 1	9,1355086 6	1,05E-05	0,00016524	UpRegulated
A0A9L0R368	WARS1	Tryptophanyl-tRNA synthetase (466 aa)	0,8234946 8	10,900029 3	0,0150578	0,0460553	UpRegulated
F6S9J8	YARS1	Tyrosine--tRNA ligase. (774 aa)	5,2291071 2	8,3613543 4	0,0071615 3	0,02743957	UpRegulated

Table S3 Most significant GO pathways enriched in Myofibroblasts clusters

Proteome (Myofibroblasts) Down-regulated proteins 48hours VS 0 hours				
Cluster number	Color cluster	Gene count	Primary description	Protein names
1	Red	9	Collagen degradation	CXCL6, COL1A1, MXRA5, COL3A1, THBS2, MMP1, COL2A1, COL5A1, COL1A2
2	Brown	5	aminoacyl-tRNA editing activity	ASNS, ALDH1L2, AARS1, IARS1, SRPRA
3	Dark Golden Rod	4	Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling	FOXO1, PXDN, STAT3, JUNB
4	Green Yellow	4	-	RRS1, DDX21, UPF1, DNAJC2
5	Green 2	3	U2 snRNP, and ATP-dependent RNA helicase DEAD-box, conserved site	SF3B2, DDX42, SNW1
6	Green	2	-	MOGS, TMEM214
7	Blue	2	-	AP3D1, COPA
8	Light Sky Blue	2	-	PDLIM2, LRRC40
9	Medium Blue	2	A tetrasaccharide linker sequence is required for GAG synthesis	HSPG2, VCAN
10	Purple	1	-	ARFGAP1
Proteome (Myofibroblasts) Up-regulated proteins 48hours VS 0 hours				
Cluster number	Color cluster	Gene count	Primary description	Protein names
1	Red	5	Amyloid fibril formation	CLU, GSN, ANXA5, APP, ITM2B
2	Brown	4	Insulin growth factor-binding protein homologues	PLAT, CCN2, IGFBP7, PTGS2
3	Dark Golden Rod	3	-	GJA1, IGF2R, SLC38A4
4	Green Yellow	3	Von Willebrand factor (vWF) type C domain	THBS1, CCN1, ITGB5
5	Green 2	3	Regulation of IFNG signaling	IFNGR1, JAK1, PDGFRA
6	Green	3	Transcriptional activation of mitochondrial biogenesis	ACSS2, GLUD1, FASN
7	Blue	3	-	ATP5F1B, AK3, UQCRC2
8	Light Sky Blue	2	-	MMP14, LUM
9	Medium Blue	2	-	AXL, GPNMB
10	Purple	2	-	EDIL3, AGA

Table S4 Most significant GO pathways enriched in Secretome clusters

Secretome (supernatant samples after co-culture for 48 hours compared to 0 hours) Down-regulated				
Cluster number	Color cluster	Gene count	Primary description	Protein names
1	Red	34	Mixed, incl. Complement and coagulation cascades, and Lipoprotein particle	F5, KNG1, ALB, PLG, SERPINC1, LOC100061763, AHSG, F2, LOC100059239, APOB, VTN, APOA1, CFB, AFP, GSN, LOC100068926, GC, AFM, RBP4, LTF, APOD, A2M, EFEMP1, EGFR, SERPINA7, ANXA5, HGFAC, ITIH2, ALDOB, CPN1, LOC100051073, ENSECAP00000033574, TG, PLP1
2	Brown	7	Collagen biosynthesis and modifying enzymes, and CS/DS degradation	SERPINH1, POSTN, COL11A1, FBLN1, OGN, THBS4, COMP
3	Dark Golden Rod	4	Thick filament	VCL, MYH1, ACTG2, MYH6
4	Yellow	3	Structural constituent of skin epidermis	KRT82, KRT80, BHMT
5	Green	3	Structural constituent of skin epidermis	KRT4, KRT1, KRT10A
6	Light Green	2	Vault protein Inter-alpha-Trypsin domain	ITIH3, ITIH1
7	Lime Green	2	-	YWHAE, AOC3
8	Cyan	2	-	HSPB1, RGN
9	Dark Cyan	2	-	KRT42, KRT6B
10	Blue	2	Tyrosine catabolism	HGD, HPD
11	Purple	2	Factor I membrane attack complex	C6, C7
12	Pink	1	-	C5
Secretome (supernatant samples after co-culture for 48 hours compared to 0 hours) Up-regulated				
Cluster number	Color cluster	Gene count	Primary description	Protein names
1	Red	37	RNA recognition motif domain, and Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U, SPRY domain	NUDT21, SFPO, NONO, ILF2, HNRNPM, DDX39B, RBM8A, HNRNPK, U2AF2, HNRNPF, HNRNPD, EWSR1, PABPC1, FUS, HNRNPH3, PTBP1, SYNCRIP, HNRNPA3, HNRNPR, DDX5, HNRNPA2B1, HNRNPAB, HNRNPA1, HNRNPL, API5, PRMT1, DDX17, ILF3, G3BP1, SNRPD3, HNRNPH1, FUBP1, KHSRP, PCBP2, RTRAF, RBM3, PUF60
2	Salmon 2	15	Proteasome	ELOC, PSMD2, PSMD13, PSMD6, PSMC3, PSMB1, PSMA2, PSMA6, HTRA3, PSMD5, PSME2, PSME1, TXNL1, UCHL1, HTRA1
3	Fire Brick 2	14	Collagen formation	FBLN2, LOXL1, COL5A2, FBN1, COL6A3, PLOD2, RRBP1, FKBP10, LOXL2, PLOD3, PLOD1, AREL1, BMP1, PCOLCE
4	Salmon	12	ATP-dependent protein folding chaperone	CCT5, TCP1, HSPA4, CCT6B, CCT3, CCT7, CCT8, CCT4, CCT2, HSPA9, HSPH1, PPP2CB

5	Fire Brick	12	Pentose phosphate pathway	PFKP, ALDOA, GPI, G6PD, MDH2, TALDO1, IMPA1, GNPDA1, GNPDA2, MINPP1, PGM2, PGM3
6	Sandy Brown	11	Endoplasmic reticulum to Golgi vesicle-mediated transport	ARF4, COPG2, COPG1, SEC22B, COPB2, ARCN1, COPA, COPB1, NAPA, LMAN2, SEC23A
7	Saddle Brown	10	tRNA aminoacylation for protein translation	FKBP9, WARS1, AARS1, YARS1, GARS1, RARS1, DNPEP, NAMPT, TARS1, NARS1
8	Brown	9	ECM-receptor interaction	ITGAV, SGCA, TNC, LAMB1, COL4A2, LAMA5, LAMA2, LAMC1, TGFBI
9	Dark Golden Rod	8	Arp2/3 complex-mediated actin nucleation	CORO1B, ARPC2, ACTR2, ARPC1B, DSTN, NIBAN2, DBNL, ARPC5
10	Sandy Brown 2	8	Activation of Matrix Metalloproteinases	CCN2, MMP1, PLAT, MMP14, MMP9, SERPINE1, BSG, ADAMTS5
11	Light Green	8	Eukaryotic 48S preinitiation complex	WDR43, EIF2S1, RPS4X, RPLP0, PABPC4, EIF3E, PPP1CC, ATP6AP2
12	Light Green 4	6	Septin ring	SEPTIN11, SEPTIN6, SEPTIN8, SEPTIN9, SEPTIN7, MAP4
13	Light Green 7	5	Clathrin coat	CLTC, AP1B1, AP2B1, SNX9, STAM
14	Light Green 9	5	COPI-independent Golgi-to-ER retrograde traffic	CAPZB, DYNLL2, TWF1, PLS3, PAFAH1B1
15	Light Green 8	4	Mixed, incl. Disulphide isomerase, and Protein folding in endoplasmic reticulum	ERP29, HINT1, ERP44, ERO1A
16	Light Green 5	4	Metalloaminopeptidase activity	NPEPPS, LAP3, GCLC, AKR1B1
17	Light Green 2	4	Cytosolic large ribosomal subunit	EEF1A1, RPL12, RPL10A, RPL5
18	Green	4	Importin-beta, N-terminal domain, and Importin-alpha, importin-beta-binding domain superfamily	RANBP1, IPO5, KPNB1, LRRC59
19	Light Green 3	3	Vesicle transport along microtubule	KIF5B, DYNC1H1, DCTN2
20	Light Green 6	3	Retromer, cargo-selective complex	VPS35, VPS29, VPS26A
21	Medium Aqua Marine	3	Immunological synapse	CD81, SDCBP, ALCAM
22	Medium Aqua Marine 2	3	Profilin binding	VASP, LASP1, ENAH
23	Aquamarine 7	3	-	PLBD2, PRCP, CPE
24	Aquamarine 5	3	-	PLIN3, FASN, VAT1
25	Aquamarine 3	3	Insulin-like growth factor-binding protein family 1-6, chordata, and Retromer complex binding	IGFBP7, IGFBP5, PAPP4

26	Aquamarine	3	Mixed, incl. Disulphide isomerase, and Protein folding in endoplasmic reticulum	HYOU1, MANF, QSOX1
27	Cyan	3	-	UBA1, DDB1, TSN
28	Aquamarine 2	3	Oxaloacetate metabolism	GOT2, ACLY, ENOPH1
29	Aquamarine 4	3	De novo IMP biosynthesis	PSAT1, ATIC, PAICS
30	Aquamarine 6	3	Drug metabolism - cytochrome P450	GSTM3, LOC100058329, LOC100058290
31	Sky Blue 8	3	G protein activity	RAB11A, RAB7A, GDI2
32	Sky Blue 6	3	-	VAPA, PI4KA, PITPNB
33	Sky Blue 4	3	CRMPs in Sema3A signaling	DBN1, DPYSL2, DPYSL3
34	Sky Blue 2	3	-	GLRX3, APEX1, MARCKS
35	Sky Blue	3	Cell-extracellular matrix interactions	PARVA, PDLIM5, FERMT2
36	Sky Blue 3	3	Glycosaminoglycan degradation	GNS, HEXB, HEXA
37	Sky Blue 5	3	Filamin-type immunoglobulin domains	FLNC, FLNB, EDIL3
38	Sky Blue 7	3	Structural molecule activity conferring elasticity	ENSECAP00000050120, AHNAK, MYOF
39	Cornflower Blue 5	2	-	PTGR1, NXN
40	Cornflower Blue 4	2	Plasma lipoprotein remodeling	PCSK5, LIPG
41	Cornflower Blue 2	2	Laminin binding	ECM1, NID1
42	Blue	2	-	PPP1CA, TRIM28
43	Cornflower Blue	2	-	LGMN, IFI30
44	Cornflower Blue 3	2	SERine Proteinase INhibitors	SERPING1, SERPINB1
45	Medium Slate Blue 5	2	-	CRK, PTK7
46	Medium Slate Blue 3	2	Detoxification of Reactive Oxygen Species, and Methylglyoxal metabolism	SOD2, PRDX5
47	Medium Slate Blue	2	-	THOP1, DPP3
48	Medium Slate Blue 2	2	Chemotaxis	CXCL6, CXCL8
49	Medium Slate Blue 4	2	-	GANAB, SND1
50	Medium Purple	2	Aldehyde dehydrogenase (NAD+) activity	ALDH1A2, ADH5
51	Medium Purple 2	2	-	ANGPTL2, SCPEP1

52	Medium Purple 3	2	-	OLA1, SERPINB8
53	Medium Purple 4	2	Rotamase	PPIA, FKBP3
54	Medium Purple 5	2	Selenocysteine synthesis	SARS1, SEPHS1
55	Medium Purple 6	2	COPII-coated vesicle budding	TFG, SEC31A
56	Orchid 8	2	Mixed, incl. Cysteine peptidase, asparagine active site, and Lysosome-associated membrane glycoprotein	CTSS, GRN
57	Orchid 7	2	-	EMILIN1, MVP
58	Orchid 6	2	-	NANS, UGDH
59	Orchid 4	2	Mixed, incl. ALIX V-shaped domain, and Syndecan binding	PDCD6IP, PDCD6
60	Orchid 2	2	-	PXDN, LMNB1
61	Violet 3	2	-	SCARB2, SMPD1
62	Violet	2	NCAM signaling for neurite out-growth	SPTAN1, SPTBN1
63	Purple	2	-	CAPN2, SRI
64	Violet 2	2	Desmoplakin, spectrin-like domain, and Calponin/LIMCH1	PLEC, CNN2
65	Violet 4	2	-	FSTL1, NUCB1
66	Orchid	2	A tetrasaccharide linker sequence is required for GAG synthesis	HSPG2, CSPG4
67	Orchid 3	1	-	PA2G4
68	Orchid 5	1	-	PLAU
69	Hot Pink 4	1	-	SGTA
70	Hot Pink 2	1	-	VDAC1
71	Hot Pink	1	-	AP2A2
72	Hot Pink 3	1	-	CNN3
73	Pale Violet Red 2	1	-	CDC42
74	Pale Violet Red	1	-	GDI1
75	Pink	1	-	VCP
76	Light Coral 3	1	-	IQGAP1
77	Light Coral	1	-	CAT
78	Light Coral 2	1	-	PPP2R1A

Tabla S5, Archivos Suplementarios: Ontología genética/vías enriquecidas para miofibroblastos y secretoma.							
Proteome (Myofibroblasts) Down-regulated proteins 48hours VS 0 hours							
#term ID	Gene Ontology/secretome pathways enriched	Gene count	Primary description	Protein names	strength	signal	FDR
GO:0030198	Biological Process	8	Extracellular matrix organization	EXOC8,MMP1,COL3A1,COL1A2,PXDN,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.03	0.54	0.0115
GO:0072359	Biological Process	11	Circulatory system development	JUNB,RTN4,PDLIM2,SEMA3C,COL3A1,COL1A2,PXDN,MICAL2,COL2A1,HSPG2,COL1A1	0.73	0.45	0.0156
GO:0030199	Biológico Process	4	Collagen fibril organization	COL3A1,COL1A2,PXDN,COL2A1	1.53	0.54	0.0194
GO:0005201	Molecular Function	8	Extracellular matrix structural constituent	MXRA5,COL3A1,COL1A2,PXDN,COL2A1,COL5A1,VCAN,COL1A1	1.49	1.64	1.22e-06
GO:0005583	Cellular Component	4	Fibrillar collagen trimer	COL3A1,COL2A1,COL5A1,COL1A1	2.14	1.29	0.00010
GO:0062023	Cellular Component	8	Collagen-containing extracellular matrix	THBS2,COL3A1,PXDN,COL2A1,COL5A1,VCAN,HSPG2,COL1A1	1.07	0.93	0.00020
GO:0005581	Cellular Component	5	Collagen trimer	COL3A1,COL1A2,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.49	1.06	0.00027
GO:0031012	Cellular Component	9	Extracellular matrix	MMP1,THBS2,COL3A1,PXDN,COL2A1,COL5A1,VCAN,HSPG2,COL1A1	0.87	0.71	0.00092
GO:0005604	Cellular Component	4	Basement membrane	THBS2,PXDN,COL2A1,HSPG2	1.23	0.5	0.0219
ecb04512	KEGG Pathways	5	ECM-receptor interaction	THBS2,COL1A2,COL2A1,HSPG2,COL1A1	1.26	0.71	0.0036
ecb04933	KEGG Pathways	4	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	FOXO1,COL1A2,STAT3,COL1A1	1.11	0.41	0.0420
ecb04974	KEGG Pathways	4	Protein digestion and absorption	COL1A2,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.13	0.41	0.0420
MAP-1442490	Reactome Pathways	6	Collagen degradation	MMP1,COL3A1,COL1A2,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.53	1.39	1.58e-05
MAP-1474228	Reactome Pathways	8	Degradation of the extracellular matrix	CAST,MMP1,COL3A1,COL1A2,COL2A1,COL5A1,HSPG2,COL1A1	1.23	1.24	1.58e-05
MAP-2022090	Reactome Pathways	6	Assembly of collagen fibrils and other multimeric structures	COL3A1,COL1A2,PXDN,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.63	1.43	1.58e-05
MAP-3000171	Reactome Pathways	6	Non-integrin membrane-ECM interactions	COL3A1,COL1A2,COL2A1,COL5A1,HSPG2,COL1A1	1.65	1.44	1.58e-05
MAP-3000178	Reactome Pathways	6	ECM proteoglycans	COL3A1,COL1A2,COL2A1,VCAN,HSPG2,COL1A1	1.57	1.41	1.58e-05
MAP-1474244	Reactome Pathways	10	Extracellular matrix organization	CAST,MMP1,COL3A1,COL1A2,PXDN,COL2A1,COL5A1,VCAN,HSPG2,COL1A1	0.95	0.95	5.74e-05
MAP-8948216	Reactome Pathways	5	Collagen chain trimerization	COL3A1,COL1A2,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.55	1.17	0.00012
MAP-186797	Reactome Pathways	5	Signaling by PDGF	THBS2,COL3A1,FNDC3B,STAT3,COL2A1	1.45	1.03	0.00031
MAP-1474290	Reactome Pathways	6	Collagen formation	COL3A1,COL1A2,PXDN,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.23	0.94	0.00038
MAP-216083	Reactome Pathways	5	Integrin cell surface interactions	COL3A1,COL1A2,COL2A1,HSPG2,COL1A1	1.35	0.92	0.00066
MAP-1650814	Reactome Pathways	5	Collagen biosynthesis and modifying enzymes	COL3A1,COL1A2,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.2	0.71	0.0032
MAP-430116	Reactome Pathways	3	GP1b-IX-V activation signalling	COL1A2,FNDC3B,COL1A1	1.74	0.74	0.0048
MAP-2243919	Reactome Pathways	3	Crosslinking of collagen fibrils	COL1A2,PXDN,COL1A1	1.72	0.73	0.0052

MAP-9006934	Reactome Pathways	8	Signaling by Receptor Tyrosine Kinases	JUNB,THBS2,COL3A1,FNDC3B,STAT3,GRB10,COL2A1,COL1A1	0.67	0.36	0.0366
MAP-1442490	Reactome Pathways	6	Collagen degradation	MMP1,COL3A1,COL1A2,COL2A1,COL5A1,COL1A1	1.53	1.39	1.58e-05

Proteome (Myofibroblasts) Up-regulated proteins 48hours VS 0 hours							
#term ID	Gene Ontology/secretome pathways enriched	Gene count	Primary description	Protein names	strength	signal	FDR
GO:0051239	Biological Process	18	Regulation of multicellular organismal process	GJA1,MMP14,THBS1,AXL,CCN2,LUM,JAK1,NDVIP1,APP,ATP5F1B,CCN1,ANXA5,RNH1,GPNMB,SLITRK4,SLIT2,PDGFR A,CACNA2D1	0.58	0.47	0.0042
GO:0001525	Biological Process	6	Angiogenesis	THBS1,CCN2,ATP5F1B,CCN1,SLIT2,PDGFRA	1.08	0.47	0.0283
GO:0007155	Biological Process	10	Cell adhesion	THBS1,AXL,IGFBP7,CCN2,APP,CCN1,GPNMB,MFGE8,ITGB5,PDGFRA	0.78	0.42	0.0283
GO:0016477	Biological Process	10	Cell migration	MMP14,THBS1,AXL,CCN2,ATP5F1B,CCN1,ITGB5,SLIT2,PDGFRA,PLAT	0.77	0.41	0.0283
GO:0040017	Biological Process	8	Positive regulation of locomotion	MMP14,THBS1,APP,ATP5F1B,CCN1,GPNMB,SLIT2,PDGFRA	0.91	0.44	0.0283
GO:0010033	Biological Process	15	Response to organic substance	CLU,THBS1,IFNGR1,AXL,CCN2,JAK1,APP,ATP5F1B,ANXA5,GSN,ITGB5,SLIT2,PDGFRA,CACNA2D1,FASN	0.52	0.31	0.0488
GO:0030334	Biological Process	9	Regulation of cell migration	GJA1,MMP14,THBS1,APP,ATP5F1B,CCN1,GPNMB,SLIT2,PDGFRA	0.74	0.36	0.0488
GO:0030335	Biological Process	7	Positive regulation of cell migration	MMP14,THBS1,APP,ATP5F1B,CCN1,GPNMB,PDGFRA	0.88	0.38	0.0488
GO:0072522	Biological Process	5	Purine-containing compound biosynthetic process	ATP5PD,ACSS2,ATP5F1B,LOC100058767,AK3	1.15	0.42	0.0488
GO:0005539	Molecular Function	8	Glycosaminoglycan binding	THBS1,CCN2,APP,CCN1,ANXA5,GPNMB,MFGE8,SLIT2	1.19	1.04	0.00016
GO:0008201	Molecular Function	7	Heparin binding	THBS1,CCN2,APP,CCN1,ANXA5,GPNMB,SLIT2	1.27	1.06	0.00019
GO:0043394	Molecular Function	4	Proteoglycan binding	CTSK,SDCBP,GPNMB,SLIT2	1.87	1.13	0.00045
GO:0019838	Molecular Function	5	Growth factor binding	THBS1,IGFBP7,CCN1,IGF2R,PDGFRA	1.32	0.78	0.0031
GO:0097367	Molecular Function	17	Carbohydrate derivative binding	THBS1,AXL,ITM2B,CCN2,CTSK,JAK1,APP,ATP5F1B,CCN1,SDCBP,ANXA5,GPNMB,MFGE8,SLIT2,PDGFRA,GLUD1,AK3	0.51	0.44	0.0042
GO:0005178	Molecular Function	5	Integrin binding	THBS1,CCN2,CCN1,GPNMB,ITGB5	1.24	0.7	0.0050
GO:0072341	Molecular Function	4	Modified amino acid binding	THBS1,AXL,ANXA5,FASN	1.4	0.65	0.0095
GO:0044877	Molecular Function	11	Protein-containing complex binding	THBS1,CCN2,LUM,CTSK,CCN1,GSN,GPNMB,IGF2R,ITGB5,PDGFRA,SPTAN1	0.63	0.43	0.0129
GO:0005102	Molecular Function	12	Signaling receptor binding	THBS1,CCN2,JAK1,APP,ATP5F1B,CCN1,GPNMB,ITGB5,SLIT2,PDGFRA,PLAT,LRIG1	0.56	0.37	0.0254
GO:0045545	Molecular Function	2	Syndecan binding	SDCBP,GPNMB	2.31	0.56	0.0254
GO:0001786	Molecular Function	3	Phosphatidylserine binding	THBS1,AXL,ANXA5	1.46	0.44	0.0479
GO:0005576	Cellular Component	22	Extracellular region	CLU,MMP14,THBS1,AXL,IGFBP7,ITM2B,EDIL3,CCN2,LUM,CTSK,APP,PAM,CCN1,ANXA5,RNH1,GSN,MFGE8,CRIM1,SLIT2,PLAT,LRIG1,AGA	0.62	0.73	3.09e-06
GO:0009986	Cellular Component	12	Cell surface	THBS1,AXL,DCBLD2,APP,ATP5F1B,LOC102150834,ANXA5,IGF2R,ITGB5,ANTXR1,PDGFRA,PLAT	0.87	0.89	4.36e-05
GO:0071944	Cellular Component	31	Cell periphery	GJA1,MMP14,THBS1,IFNGR1,AXL,ITM2B,CCN2,LUM,DCBLD2,NDVIP1,APP,ATP5F1B,LRP10,CCN1,SDCBP,LOC102150834,ANXA5,GSN,GPNMB,MFGE8,TMEM59,IGF2R,ITGB5,AN	0.35	0.43	0.00024

				TXR1,CRIM1,PDGFRA,CACNA2D1,SLC38A4,LRIG1,SPTAN1,FASN			
GO:0005615	Cellular Component	15	Extracellular space	CLU,MMP14,THBS1,AXL,IGFBP7,ITM2B,LUM,CTSK,APP,ANXA5,GSN,SLIT2,PLAT,LRIG1,AGA	0.62	0.58	0.00057
GO:0031012	Cellular Component	7	Extracellular matrix	MMP14,THBS1,CCN2,LUM,CCN1,MFGE8,LRIG1	0.88	0.52	0.0115
GO:0005886	Cellular Component	25	Plasma membrane	GJA1,MMP14,THBS1,IFNGR1,AXL,ITM2B,DCBLD2,APP,ATP5F1B,LRP10,SDCBP,LOC102150834,ANXA5,GSN,GPNMB,TMEM59,IGF2R,ITGB5,ANTXR1,CRIM1,PDGFRA,CACNA2D1,SLC38A4,SPTAN1,FASN	0.29	0.27	0.0363
GO:0012505	Cellular Component	19	Endomembrane system	GJA1,CLU,MMP14,THBS1,ITM2B,RNF24,PTGS2,NDFIP1,APP,PAM,CCN1,TMEM59,IGF2R,PDGFRA,CACNA2D1,GLUD1,PLAT,AGA,FASN	0.37	0.29	0.0363
GO:0031410	Cellular Component	12	Cytoplasmic vesicle	CLU,MMP14,THBS1,ITM2B,NDFIP1,APP,PAM,GSN,TMEM59,IGF2R,PLAT,FASN	0.51	0.32	0.0429
GO:0005641	Cellular Component	2	Nuclear envelope lumen	APP,IGF2R	1.96	0.47	0.0441
MAP-1592230	Reactome Pathways	4	Mitochondrial biogenesis	ATP5PD,ACSS2,ATP5F1B,GLUD1	1.44	0.52	0.0282

\*There were no significant pathway enrichments observed in the following categories: Local Network Cluster (STRING), KEGG Pathways

Secretome (supernant ) Down-regulated proteins 48hours VS 0 hours							
#term ID	Gene Ontology/secretome pathways enriched	Gene count	Primary description	Protein names	strength	signal	FDR
GO:0010951	Biological Process	14	Negative regulation of endopeptidase activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,ITIH1,ITF,A2M,KNG1,AHSG	1.3	2.17	1.91e-10
GO:0045861	Biological Process	15	Negative regulation of proteolysis	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,ITIH1,ITF,A2M,KNG1,AHSG	1.19	1.95	2.78e-10
GO:0052547	Biological Process	16	Regulation of peptidase activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,ITIH1,FBLN1,GSN,ITF,A2M,KNG1,AHSG	1.12	1.82	3.18e-10
GO:0052548	Biological Process	15	Regulation of endopeptidase activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,ITIH1,GSN,ITF,A2M,KNG1,AHSG	1.13	1.78	1.18e-09
GO:0030162	Biological Process	17	Regulation of proteolysis	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,ITIH1,FBLN1,GSN,ITF,A2M,KNG1,AHSG	0.92	1.31	3.17e-08
GO:0051248	Biological Process	19	Negative regulation of protein metabolic process	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,HSPB1,APOD,ITIH1,FBLN1,ITF,EGFR,A2M,KNG1,AHSG	0.83	1.19	3.83e-08
GO:0045109	Biological Process	8	Intermediate filament organization	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT42,ENSECAP0000033574,KRT1,KRT80	1.63	2.06	4.60e-08
GO:0043086	Biological Process	16	Negative regulation of catalytic activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,HSPB1,ITIH1,ITF,AOC3,A2M,KNG1,AHSG	0.9	1.22	1.53e-07
GO:0007596	Biological Process	8	Blood coagulation	F5,F2,SERPINC1,ANXA5,FBLN1,PLG,COMP,KNG1	1.4	1.54	1.71e-06
GO:0097435	Biological Process	13	Supramolecular fiber organization	SERPINH1,KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT42,GSN,ENSECAP0000033574,ACTG2,COMP,MYH6,KRT1,KRT80	0.91	1.07	4.80e-06
GO:0031424	Biological Process	6	Keratinization	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT1,KRT80	1.61	1.46	1.01e-05
GO:0030216	Biological Process	7	Keratinocyte differentiation	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT1,KRT80	1.37	1.29	1.85e-05
GO:0050878	Biological Process	9	Regulation of body fluid levels	F5,F2,SERPINC1,ANXA5,FBLN1,PLG,COMP,KRT1,KNG1	1.08	1.06	3.97e-05
GO:0006950	Biological Process	26	Response to stress	ITIH3,F5,LOC100059239,YWHAE,F2,SERPINC1,C5,THBS4,HSPB1,APOD,POLR3C,ANXA5,FBLN1,GSN,MT2A,ITF,PLG,EGFR,COMP,ALB,CFB,PLP1,C6,KRT1,KNG1,AHSG	0.47	0.58	7.72e-05
GO:0009611	Biological Process	9	Response to wounding	F5,F2,SERPINC1,APOD,ANXA5,FBLN1,PLG,COMP,KNG1	1.03	0.97	9.51e-05
GO:0043588	Biological Process	8	Skin development	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,COMP,KRT1,KRT80	1.1	0.97	0.00014
GO:0050790	Biological Process	21	Regulation of catalytic activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,HSPB1,ITIH1,FBLN1,GSN,ITF,EGFR,AOC3,RGN,A2M,KNG1,AHSG	0.51	0.55	0.00043
GO:1900046	Biological Process	5	Regulation of hemostasis	F2,SERPINC1,PLG,COMP,KNG1	1.47	0.98	0.00045
GO:0050818	Biological Process	5	Regulation of coagulation	F2,SERPINC1,ANXA5,PLG,KNG1	1.45	0.96	0.00052
GO:0051246	Biological Process	22	Regulation of protein metabolic process	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,C5,THBS4,HSPB1,APOD,ITIH1,FBLN1,GSN,ITF,EGFR,ENPP2,A2M,KNG1,AHSG	0.48	0.53	0.00052

GO:0009888	Biological Process	17	Tissue development	SERPINH1,KRT82,B4GAT1,KRT6B,VCL,VTN,KRT71,OGN,KRT4,KRT10A,POSTN,ENSECAP00000033574,ACTG2,COMP,KRT1,KRT80,COL11A1	0.58	0.58	0.00057
GO:0065009	Biological Process	23	Regulation of molecular function	SERPINH1,IL1RAP,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,ALDOB,VTN,ITIH2,C5,HSPB1,ITIH1,FBLN1,GSN,ITF,EGFR,AOC3,RGN,A2M,KNG1,AHSG	0.44	0.46	0.0016
GO:0006959	Biological Process	7	Humoral immune response	LOC100059239,F2,C5,ITF,CFB,C6,KRT1	1.02	0.71	0.0019
GO:1900047	Biological Process	4	Negative regulation of hemostasis	F2,PLG,COMP,KNG1	1.52	0.76	0.0031
GO:0050819	Biological Process	4	Negative regulation of coagulation	F2,ANXA5,PLG,KNG1	1.51	0.76	0.0032
GO:0032502	Biological Process	31	Developmental process	SERPINH1,KRT82,EFEMP1,B4GAT1,KRT6B,VCL,VTN,KRT71,OGN,KRT4,C5,KRT10A,APOD,AFP,POSTN,CNTN1,KRT42,GSN,ENSECAP00000033574,ITF,ACTG2,PLG,EGFR,APOB,COMP,PLP1,C6,MYH6,KRT1,KRT80,COL11A1	0.33	0.38	0.0033
GO:0032501	Biological Process	37	Multicellular organismal process	SERPINH1,F5,KRT82,EFEMP1,B4GAT1,F2,KRT6B,VCL,SERPINC1,VTN,KRT71,OGN,KRT4,C5,THBS4,APOD,AFP,CNTN1,ANXA5,FBLN1,GSN,MYH1,ENSECAP00000033574,ITF,ACTG2,PLG,APOB,COMP,ENPP2,CACNA2D1,PLP1,C6,MYH6,KRT1,KRT80,KNG1,COL11A1	0.27	0.35	0.0041
GO:0006956	Biological Process	5	Complement activation	LOC100059239,C5,CFB,C6,KRT1	1.23	0.68	0.0042
GO:0048856	Biological Process	29	Anatomical structure development	SERPINH1,KRT82,EFEMP1,B4GAT1,KRT6B,VCL,VTN,KRT71,OGN,KRT4,C5,KRT10A,APOD,AFP,POSTN,CNTN1,GSN,ENSECAP00000033574,ITF,ACTG2,PLG,APOB,COMP,PLP1,C6,MYH6,KRT1,KRT80,COL11A1	0.34	0.38	0.0042
GO:0051239	Biological Process	19	Regulation of multicellular organismal process	IL1RAP,EFEMP1,F2,VCL,SERPINC1,C5,THBS4,HSPB1,APOD,POLR3C,ANXA5,ITF,PLG,EGFR,COMP,ENPP2,CACNA2D1,KNG1,AHSG	0.45	0.41	0.0062
GO:0032101	Biological Process	11	Regulation of response to external stimulus	F2,SERPINC1,C5,THBS4,HSPB1,POLR3C,ITF,PLG,KRT1,KNG1,AHSG	0.67	0.49	0.0064
GO:0008015	Biological Process	7	Blood circulation	F5,GSN,ACTG2,COMP,CACNA2D1,MYH6,KNG1	0.91	0.56	0.0070
GO:0006952	Biological Process	13	Defense response	ITIH3,LOC100059239,F2,C5,POLR3C,GSN,ITF,CFB,PLP1,C6,KRT1,KNG1,AHSG	0.58	0.45	0.0075
GO:0030193	Biological Process	4	Regulation of blood coagulation	F2,SERPINC1,PLG,KNG1	1.38	0.64	0.0075
GO:0030212	Biological Process	3	Hyaluronan metabolic process	ITIH3,ITIH2,ITIH1	1.66	0.59	0.0131
GO:0048519	Biological Process	29	Negative regulation of biological process	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,EFEMP1,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,VTN,ITIH2,KRT4,C5,THBS4,HSPB1,APOD,ITIH1,ANXA5,FBLN1,GSN,MT2A,ITF,PLG,EGFR,COMP,ALB,A2M,KRT1,KNG1,AHSG	0.3	0.32	0.0155
GO:0048513	Biological Process	20	Animal organ development	SERPINH1,KRT82,EFEMP1,B4GAT1,KRT6B,KRT71,OGN,KRT4,KRT10A,APOD,AFP,CNTN1,ENSECAP00000033574,ITF,ACTG2,PLG,COMP,MYH6,KRT1,KRT80	0.39	0.33	0.0228
GO:0030855	Biological Process	8	Epithelial cell differentiation	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,ENSECAP00000033574,KRT1,KRT80	0.74	0.41	0.0239
GO:0006953	Biological Process	3	Acute-phase response	ITIH3,F2,AHSG	1.54	0.5	0.0248

GO:0051241	Biological Process	10	Negative regulation of multicellular organismal process	EFEMP1,F2,THBS4,APOD,ANXA5,LTf,PLG,EGFR,KNK1,AHSG	0.62	0.38	0.0271
GO:0006954	Biological Process	7	Inflammatory response	ITIH3,LOC100059239,F2,C5,PLP1,KNK1,AHSG	0.8	0.41	0.0280
GO:0006936	Biological Process	5	Muscle contraction	GSN,MYH1,COMP,CACNA2D1,MYH6	1.0	0.42	0.0327
GO:0030198	Biological Process	6	Extracellular matrix organization	SERPINH1,VTN,POSTN,FBLN1,COMP,COL11A1	0.87	0.4	0.0346
GO:0009605	Biological Process	16	Response to external stimulus	LOC100059239,B4GAT1,F2,C5,HSPB1,POLR3C,POSTN,CNTN1,GSN,LTf,APOB,ENPP2,ALB,CFB,C6,KRT1	0.43	0.31	0.0374
GO:0050896	Biological Process	41	Response to stimulus	IL1RAP,ITIH3,F5,LOC100059239,YWHAE,EFEMP1,B4GAT1,F2,SERPINC1,VTN,OGN,C5,THBS4,HSPB1,APOD,AFP,POLR3C,POSTN,TG,CNTN1,ANXA5,LOC100068926,FBLN1,GSN,MT2A,ENSECAP0000033574,LTf,PLG,EGFR,APOB,AOC3,COMP,ENPP2,ALB,CACNA2D1,CFB,PLP1,C6,KRT1,KNK1,AHSG	0.2	0.25	0.0376
GO:0006958	Biological Process	3	Complement activation, classical pathway	LOC100059239,C5,C6	1.44	0.43	0.0417
GO:0030195	Biological Process	3	Negative regulation of blood coagulation	F2,PLG,KNK1	1.35	2.28	1.04e-10
GO:0010927	Biological Process	4	Cellular component assembly involved in morphogenesis	CNTN1,ENSECAP0000033574,ACTG2,MYH6	1.28	2.17	1.04e-10
GO:0004866	Molecular Function	13	Endopeptidase inhibitor activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,ITIH2,C5,ITIH1,LTf,A2M,KNK1,AHSG	1.95	2.49	4.77e-09
GO:0061134	Molecular Function	14	Peptidase regulator activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,ITIH2,C5,ITIH1,FBLN1,LTf,A2M,KNK1,AHSG	1.07	1.6	8.10e-09
GO:0030280	Molecular Function	7	Structural constituent of skin epidermis	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT1,KRT80	1.37	1.54	1.37e-06
GO:0004857	Molecular Function	14	Enzyme inhibitor activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,ITIH2,C5,HSPB1,ITIH1,LTf,A2M,KNK1,AHSG	1.1	1.12	2.25e-05
GO:0004867	Molecular Function	8	Serine-type endopeptidase inhibitor activity	SERPINH1,ITIH3,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,ITIH2,ITIH1,A2M	1.18	1.15	2.92e-05
GO:0005539	Molecular Function	9	Glycosaminoglycan binding	F2,SERPINC1,THBS4,POSTN,ITIH1,ANXA5,LTf,APOB,COMP	0.65	0.73	5.42e-05
GO:0008201	Molecular Function	8	Heparin binding	F2,SERPINC1,THBS4,POSTN,ANXA5,LTf,APOB,COMP	0.55	0.64	6.42e-05
GO:0030234	Molecular Function	17	Enzyme regulator activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,ITIH2,C5,HSPB1,ITIH1,FBLN1,LTf,EGFR,RGN,A2M,KNK1,AHSG	0.7	0.67	0.00039
GO:0098772	Molecular Function	21	Molecular function regulator activity	SERPINH1,ITIH3,LOC100059239,YWHAE,SERPINA7,LOC100061763,SERPINC1,OGN,ITIH2,C5,THBS4,HSPB1,ITIH1,TG,FBLN1,LTf,EGFR,RGN,A2M,KNK1,AHSG	0.68	0.59	0.0015
GO:0005198	Molecular Function	13	Structural molecule activity	KRT82,KRT6B,VCL,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT42,FBLN1,ENSECAP0000033574,PLP1,KRT1,KRT80,COL11A1	2.29	0.53	0.0231
GO:0008289	Molecular Function	12	Lipid binding	APOA1,F2,APOD,AFP,ANXA5,GC,GSN,LTf,APOB,ALB,AFM,RBP4	0.32	0.28	0.0405
GO:0005006	Molecular Function	2	Epidermal growth factor receptor activity	EFEMP1,EGFR	1.35	2.28	1.04e-10
GO:0046872	Molecular Function	24	Metal ion binding	F5,EFEMP1,B4GAT1,F2,HPD,BHMT,LOC100051073,THBS4,AFP,POSTN,CPN1,ANXA5,LOC100068926,FBLN1,GSN,MT2A,HGD,LTf,AOC3,COMP,RGN,ENPP2,ALB,AFM	1.28	2.17	1.04e-10
GO:0005615	Cellular Component	39	Extracellular space	SERPINH1,F5,LOC100059239,APOA1,EFEMP1,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,BHMT,VTN,C5,LOC100051073,THBS4,APOD,AFP,POSTN,CPN1,TG,ANXA5,GC,FBLN1,GSN,	0.89	1.92	8.44e-23

				HGD,HGFAC,LTf,PLG,APOB,COMP,ENPP2,ALB,AFM,CFB,C6,RBP4,A2M,KNG1,COL11A1,AHSG			
GO:0005576	Cellular Component	43	Extracellular region	SERPINH1,ITIH3,F5,LOC100059239,APOA1,EFEMP1,SERPINA7,F2,LOC100061763,SERPINC1,BHMT,VTN,OGN,ITIH2,C5,LOC100051073,THBS4,APOD,AFP,POSTN,CPN1,ITIH1,TG,ANXA5,GC,FBLN1,GSN,HGD,HGFAC,LTf,PLG,APOB,COMP,ENPP2,ALB,AFM,CFB,C6,RBP4,A2M,KNG1,COL11A1,AHSG	0.76	1.51	3.21e-21
GO:0005882	Cellular Component	9	Intermediate filament	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT42,ENSECAP00000033574,KRT1,KRT80	1.31	1.58	5.45e-07
GO:0045095	Cellular Component	7	Keratin filament	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT1,KRT80	1.53	1.66	1.18e-06
GO:0099512	Cellular Component	16	Supramolecular fiber	KRT82,KRT6B,VCL,KRT71,KRT4,HSPB1,KRT10A,KRT42,FBLN1,MYH1,ENSECAP00000033574,ACTG2,MYH6,KRT1,KRT80,COL11A1	0.78	0.96	2.30e-06
GO:0062023	Cellular Component	8	Collagen-containing extracellular matrix	EFEMP1,F2,VTN,THBS4,POSTN,FBLN1,COMP,COL11A1	1.04	0.93	0.00016
GO:0031012	Cellular Component	9	Extracellular matrix	EFEMP1,F2,VTN,OGN,THBS4,POSTN,FBLN1,COMP,COL11A1	0.84	0.69	0.0010
GO:0030016	Cellular Component	6	Myofibril	VCL,HSPB1,MYH1,ENSECAP00000033574,ACTG2,MYH6	0.99	0.61	0.0051
GO:0099513	Cellular Component	10	Polymeric cytoskeletal fiber	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT42,ENSECAP00000033574,ACTG2,KRT1,KRT80	0.69	0.52	0.0051
GO:0001533	Cellular Component	3	Cornified envelope	HSPB1,KRT10A,KRT1	1.6	0.64	0.0087
GO:0030017	Cellular Component	5	Sarcomere	HSPB1,MYH1,ENSECAP00000033574,ACTG2,MYH6	0.97	0.47	0.0210
GO:0005579	Cellular Component	2	Membrane attack complex	C5,C6	1.99	0.49	0.0291
ecb04610	KEGG Pathways	11	Complement and coagulation cascades	F5,LOC100059239,F2,SERPINC1,VTN,C5,PLG,C7,CFB,C6,KNG1	1.64	3.03	2.02e-12
ecb05150	KEGG Pathways	6	Staphylococcus aureus infection	LOC100059239,C5,KRT10A,KRT42,PLG,CFB	1.35	1.16	6.71e-05
ecb00350	KEGG Pathways	3	Tyrosine metabolism	HPD,HGD,AOC3	1.35	0.47	0.0301
ecb05143	KEGG Pathways	3	African trypanosomiasis	APOA1,LOC100068926,KNG1	1.4	0.47	0.0301
ecb05322	KEGG Pathways	4	Systemic lupus erythematosus	LOC100059239,C5,C7,C6	1.13	0.45	0.0301
ecb05144	KEGG Pathways	3	Malaria	THBS4,LOC100068926,COMP	1.28	0.44	0.0353
MAP-381426	Reactome Pathways	10	Regulation of Insulin-like Growth Factor (IGF) transport and uptake by Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs)	F5,LOC100059239,APOA1,SERPINC1,ITIH2,AFP,APOB,ALB,KNG1,AHSG	1.29	1.67	1.40e-07
MAP-6809371	Reactome Pathways	9	Formation of the cornified envelope	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT42,ENSECAP00000033574,KRT1,KRT80	1.4	1.77	1.40e-07
MAP-8957275	Reactome Pathways	10	Post-translational protein phosphorylation	F5,LOC100059239,APOA1,SERPINC1,ITIH2,AFP,APOB,ALB,KNG1,AHSG	1.32	1.7	1.40e-07
MAP-114608	Reactome Pathways	10	Platelet degranulation	ITIH3,F5,APOA1,LOC100061763,VCL,ANXA5,PLG,A2M,KNG1,AHSG	1.18	1.43	7.75e-07
MAP-76005	Reactome Pathways	10	Response to elevated platelet cytosolic Ca <sup>2+</sup>	ITIH3,F5,APOA1,LOC100061763,VCL,ANXA5,PLG,A2M,KNG1,AHSG	1.17	1.42	7.85e-07
MAP-6805567	Reactome Pathways	9	Keratinization	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,KRT42,ENSECAP00000033574,KRT1,KRT80	1.2	1.36	2.43e-06

MAP-140877	Reactome Pathways	6	Formation of Fibrin Clot (Clotting Cascade)	F5,F2,LOC100061763,SERPINC1,A2M,KNG1	1.61	1.56	3.97e-06
MAP-76002	Reactome Pathways	11	Platelet activation, signaling and aggregation	ITIH3,F5,APOA1,F2,LOC100061763,VCL,ANXA5,PLG,A2M,KNG1,AHSG	0.95	1.05	1.14e-05
MAP-109582	Reactome Pathways	14	Hemostasis	ITIH3,F5,APOA1,SERPINA7,F2,LOC100061763,VCL,SERPINC1,ANXA5,PLG,APOB,A2M,KNG1,AHSG	0.72	0.76	7.82e-05
MAP-977606	Reactome Pathways	7	Regulation of Complement cascade	LOC100059239,F2,VTN,C5,CPN1,CFB,C6	1.19	1.07	7.98e-05
MAP-140837	Reactome Pathways	4	Intrinsic Pathway of Fibrin Clot Formation	F2,LOC100061763,A2M,KNG1	1.79	1.18	0.00015
MAP-166658	Reactome Pathways	7	Complement cascade	LOC100059239,F2,VTN,C5,CPN1,CFB,C6	1.14	0.99	0.00015
MAP-1474244	Reactome Pathways	9	Extracellular matrix organization	SERPINH1,EFEMP1,LOC100061763,VTN,FBLN1,PLG,COMP,A2M,COL11A1	0.87	0.76	0.00049
MAP-174577	Reactome Pathways	3	Activation of C3 and C5	LOC100059239,C5,CFB	2.1	1.04	0.00055
MAP-8963898	Reactome Pathways	4	Plasma lipoprotein assembly	APOA1,LOC100061763,APOB,A2M	1.51	0.88	0.0012
MAP-174824	Reactome Pathways	5	Plasma lipoprotein assembly, remodeling, and clearance	APOA1,LOC100061763,PLG,APOB,A2M	1.19	0.74	0.0023
MAP-140875	Reactome Pathways	3	Common Pathway of Fibrin Clot Formation	F5,F2,SERPINC1	1.58	0.63	0.0095
MAP-8963896	Reactome Pathways	3	HDL assembly	APOA1,LOC100061763,A2M	1.58	0.63	0.0095
MAP-1266738	Reactome Pathways	10	Developmental Biology	KRT82,KRT6B,KRT71,KRT4,KRT10A,CNTN1,KRT42,ENSECAP00000033574,KRT1,KRT80	0.61	0.41	0.0156
MAP-8963899	Reactome Pathways	3	Plasma lipoprotein remodeling	APOA1,PLG,APOB	1.48	0.56	0.0156
MAP-9707616	Reactome Pathways	3	Heme signaling	APOA1,LOC100068926,APOB	1.48	0.56	0.0156
MAP-8963684	Reactome Pathways	2	Tyrosine catabolism	HPD,HGD	2.07	0.56	0.0186
MAP-166665	Reactome Pathways	2	Terminal pathway of complement	C5,C6	1.92	0.49	0.0303
MAP-2129379	Reactome Pathways	3	Molecules associated with elastic fibres	EFEMP1,VTN,FBLN1	1.34	0.46	0.0303
MAP-8964041	Reactome Pathways	2	LDL remodeling	PLG,APOB	1.92	0.49	0.0303
MAP-168249	Reactome Pathways	14	Innate Immune System	LOC100059239,F2,VCL,VTN,C5,CPN1,LOC100068926,GSN,LTF,APOB,CFB,C6,KRT1,AHSG	0.44	0.32	0.0329
MAP-3000471	Reactome Pathways	2	Scavenging by Class B Receptors	APOA1,APOB	1.86	0.47	0.0329
MAP-8963901	Reactome Pathways	2	Chylomicron remodeling	APOA1,APOB	1.81	0.45	0.0379
MAP-1566948	Reactome Pathways	3	Elastic fibre formation	EFEMP1,VTN,FBLN1	1.26	0.42	0.0419
MAP-975634	Reactome Pathways	3	Retinoid metabolism and transport	APOA1,APOB,RBP4	1.25	0.42	0.0428
Secretome (supernatant) Up-regulated proteins 48hours VS 0 hours							
#term ID	Gene Ontology/secretome pathways enriched	Gene count	Primary description	Protein names	strength	signal	FDR
GO:0006457	Biological Process	19	Protein folding	FKBP9,HSPA9,CCT8,HYOU1,PPIA,CCT7,ERP44,QSOX1,FKBP3,TCP1,HSPH1,CCT5,CCT3,HSPA4,FKBP10,CCT4,ERO1A,CC T2,CCT6B	0.81	1.05	5.96e-06
GO:0097435	Biological Process	29	Supramolecular fiber organization	API5,VASP,ACTR2,COL5A2,PLS3,KPNB1,PAFAH1B1,CORO1B,DPT,ARPC5,AREL1,DSTN,PLOD3,ENAH,LOXL1,TWF1,LOXL2,EMILIN1,DYNC1H1,CDC42,FKBP10,DPYSL3,DBN1,PXDN,ARPC2,MARCKS,FLNC,PLEC,ARPC1B	0.6	0.9	5.96e-06

GO:0030036	Biological Process	29	Actin cytoskeleton organization	API5,VASP,ACTR2,CRK,PTK7,PLS3,PAFAH1B1,CORO1B,ARPC5,DSTN,CNN3,ENAH,TWF1,SDCBP,CNN2,CDC42,F11R,CAPZB,DPYSL3,DBN1,PARVA,ARPC2,MARCKS,PDLIM5,SPTAN1,FLNC,DBNL,ARPC1B,FLNB	0.58	0.86	9.58e-06
GO:0030198	Biological Process	19	Extracellular matrix organization	ADAMTS7,MMP14,FBLN2,LAMB1,COL5A2,DPT,NID1,QSOX1,TGFBI,MMP1,PLOD3,LOXL1,LAMC1,LOXL2,EMILIN1,FKBP10,PXDN,COL4A2,ADAMTS5	0.71	0.87	3.93e-05
GO:0033036	Biological Process	64	Macromolecule localization	ERP29,VPS35,ARF4,CD81,NAPA,HSPA9,LMNB1,GDI2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,SGTA,COPG2,KPNB1,PAFAH1B1,IPO5,RRBP1,CORO1B,AP2A2,SPTBN1,GOT2,SEC31A,TCP1,ARCN1,FBN1,FERMT2,PDCD6,RBM8A,INHBA,COPA,PLOD3,SEPTIN6,TWF1,LIPG,SNX9,F11R,CLTC,RAB7A,SEPTIN9,CCT4,RAB11A,STAM,SEC23A,COPB1,HNRNPA2B1,SEPTIN8,DBN1,SEPTIN11,AP1B1,VPS29,DCTN2,CCT2,GDI1,COPB2,SEPTIN7,VCP,COPG1,SCARB2,SRI,PITPNB,PLEC,HEXA,DDX39B	0.32	0.62	3.93e-05
GO:0006888	Biological Process	13	Endoplasmic reticulum to Golgi vesicle-mediated transport	HYOU1,SEC22B,COPG2,SEC31A,ARCN1,TFG,PDCD6,COPA,LMAN2,SEC23A,COPB1,COPB2,COPG1	0.88	0.91	7.35e-05
GO:0009987	Biological Process	287	Cellular process	ELOC,ERP29,FKBP9,NUDT21,API5,KIF5B,VPS35,PTGR1,ARF4,CD81,NAPA,PLAU,HSPA9,NPEPPS,ADAMTS7,VASP,PCSK5,LMNB1,SLC39A14,MMP14,ECM1,ACTR2,GDI2,HNRNPA1,FBLN2,LAMB1,PLBD2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,CSPG4,RPL12,TRIM28,RPS4X,HDFGF,PPP2CB,DDX5,CRK,COL5A2,PTK7,CCT8,MANF,SOD2,HEXB,THOP1,SND1,VDAC1,RTRAF,CXCL6,HNRNPL,DDB1,SMPD1,IGFBP7,IGFBP5,MMP9,PLS3,HYOU1,PSMD5,STC1,RPL10A,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,RRBP1,ALDH1A2,CORO1B,AP2A2,CXCL8,RPLP0,TSN,DPT,SPTBN1,ANGPTL2,OLA1,PPIA,CCN2,NID1,GOT2,CCT7,ERP44,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,GCLC,ILF3,LRRRC59,CDKL3,PSAT1,SEC31A,FKBP3,EIF2S1,TCP1,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ALCAM,ARPC5,AREL1,GSTM3,CCT5,PTBP1,ENOPH1,GARS1,SERPINE1,PAICS,ARCN1,DSTN,FBN1,SARS1,CNN3,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,FERMT2,TGFBI,CCT3,PDCD6,RPL5,TARS1,MMP1,HSPA4,RBM8A,ALOX12,FHL2,APEX1,PSMA6,INHBA,COPA,PLOD3,ENAH,CTSS,PSMD2,PAPPA,IMPA1,GNPDA1,HINT1,SNRPD3,MDH2,HNRNPA3,LOXL1,LAMC1,SEPTIN6,CRLF1,PGM3,TWF1,HNRNPM,RBM3,LOC100058329,RARS1,PUF60,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,MVP,EMILIN1,DYNC1H1,LAMA2,EIF3E,LIPG,MYOF,SDCBP,DYNLL2,NIBAN2,NARS1,NUCB1,UCHL1,PGM2,SNX9,BSG,CNN2,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADHS,LMAN2,U2AF2,SEPTIN9,DPYSL2,NDRG1,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,HTRA1,SFPQ,STAM,SLC44A1,SYNCRIP,G3BP1,VAPA,CAPZB,DDX17,SEC23A,	0.06	0.42	0.00012

				DPYSL3, ERO1A, AKR1B1, COPB1, PI4KA, TXNL1, FUS, HNRNPK, HNRNPA2B1, SEPTIN8, DBN1, SEPTIN11, SGCA, AP1B1, VPS29, DCTN2, GLRX3, CCT2, GDI1, ALDOA, COPB2, MINPP1, SERPINB8, TNC, GNPDA2, SEPTIN7, LAMA5, VCP, COPG1, PDCC6IP, MAP4, PARVA, IQGAP1, PXDN, NCSTN, PABPC1, ITGAV, ARPC2, COL4A2, FOLR1, CAT, MARCKS, SERPINB1, PSMD13, AARS1, PDLIM5, PLAT, SCARB2, SRI, SPTAN1, TXNDC17, TALDO1, CCT6B, FLNC, DBNL, PITPNB, CAPN2, PPP2R1A, PRMT1, PLEC, WDR43, HEXA, FSTL1, ARPC1B, COL6A3, FASN, FLNB, PSMD6, DDX39B, ADAMTS5, RNASE4			
GO:0008104	Biological Process	53	Protein localization	ERP29, VPS35, ARF4, CD81, NAPA, HSPA9, LMNB1, GDI2, CPE, AP2B1, VPS26A, SGTA, COPG2, KPNB1, PAFAH1B1, IPO5, RRBP1, CORO1B, AP2A2, SPTBN1, SEC31A, TCP1, ARCN1, FBN1, FERMT2, PDCC6, COPA, PLOD3, SEPTIN6, TWF1, SNX9, F11R, CLTC, RAB7A, SEPTIN9, RAB11A, STAM, SEC23A, COPB1, SEPTIN8, DBN1, SEPTIN11, AP1B1, VPS29, DCTN2, GDI1, COPB2, SEPTIN7, VCP, COPG1, SCARB2, SRI, PLEC	0.33	0.56	0.00023
GO:0016043	Biological Process	118	Cellular component organization	NUDT21, API5, KIF5B, VPS35, NAPA, HSPA9, ADAMTS7, VASP, LMNB1, MMP14, ACTR2, FBLN2, LAMB1, PLIN3, SGTA, LGMN, CSPG4, CRK, COL5A2, PTK7, MANF, SMPD1, PLS3, PSMD5, SEC22B, KPNB1, PAFAH1B1, UGDH, ALDH1A2, CORO1B, AP2A2, RPLO, DPT, SPTBN1, NID1, QSOX1, CDKL3, SEC31A, EIF2S1, GRN, ALCAM, ARPC5, AREL1, DSTN, CNN3, TFG, FERMT2, TGFBI, CCT3, PDCC6, RPL5, MMP1, APEX1, PLOD3, ENAH, SNRPD3, LOXL1, LAMC1, SEPTIN6, TWF1, PUF60, LOXL2, EMILIN1, DYNC1H1, LAMA2, EIF3E, LIPG, MYOF, SDCBP, SNX9, BSG, CNN2, CDC42, F11R, CLTC, RANBP1, FKBP10, RAB7A, LMAN2, NDRG1, SFPQ, G3BP1, VAPA, CAPZB, SEC23A, DPYSL3, FUS, DBN1, SGCA, DCTN2, GLRX3, CCT2, TNC, SEPTIN7, LAMA5, VCP, MAP4, PARVA, IQGAP1, PXDN, ARPC2, COL4A2, FOLR1, MARCKS, PSMD13, PDLIM5, SPTAN1, FLNC, DBNL, PITPNB, PPP2R1A, PRMT1, PLEC, HEXA, ARPC1B, FLNB, DDX39B, ADAMTS5	0.19	0.48	0.00023
GO:0043484	Biological Process	13	Regulation of RNA splicing	HNRNPF, HNRNPH3, DDX5, HNRNPH1, PTBP1, RBM8A, PUF60, U2AF2, DDX17, FUS, HNRNPK, AHNK, ENSECAP00000050120	0.81	0.8	0.00023
GO:0051641	Biological Process	67	Cellular localization	ERP29, KIF5B, VPS35, ARF4, CD81, NAPA, HSPA9, LMNB1, SLC39A14, GDI2, CPE, AP2B1, VPS26A, SGTA, HYOU1, SEC22B, COPG2, KPNB1, PAFAH1B1, IPO5, RRBP1, CORO1B, AP2A2, SPTBN1, SEC31A, TCP1, GRN, ARCN1, FBN1, TFG, FERMT2, PDCC6, COPA, PLOD3, SEPTIN6, TWF1, DYNC1H1, SNX9, CNN2, F11R, CLTC, RANBP1, RAB7A, LMAN2, SEPTIN9, RAB11A, SFPQ, STAM, SEC23A, COPB1, HNRNPA2B1, SEPTIN8, DBN1, SEPTIN11, AP1B1, VPS29, DCTN2, GDI1, COPB2, SEPTIN7, VCP, COPG1, SCARB2, SRI, PLEC, HEXA, DDX39B	0.28	0.53	0.00023

GO:0033043	Biological Process	37	Regulation of organelle organization	VPS35,VASP,GDI2,TRIM28,CRK,VDAC1,SEC22B,PAFAH1B1,CORO1B,SPTBN1,CCN2,VAT1,CCT7,TCP1,GRN,ARPC5,DSTN,FERMT2,CCT3,TWF1,DYNC1H1,SNX9,F11R,CLTC,SEPTIN9,CCT4,SFPQ,STAM,G3BP1,CAPZB,CCT2,IQGAP1,ARPC2,SPTAN1,DBNL,CAPN2,ARPC1B	0.4	0.59	0.00033
GO:0071840	Biological Process	120	Cellular component organization or biogenesis	NUDT21,API5,KIF5B,VPS35,NAPA,HSPA9,ADAMTS7,VASP,L MNB1,MMP14,ACTR2,FBLN2,LAMB1,PLIN3,SGTA,LGMN,C SPG4,CRK,COL5A2,PTK7,MANF,SMPD1,PLS3,PSMD5,RPL10A,SEC22B,KPNB1,PAFAH1B1,UGDH,ALDH1A2,CORO1B,A P2A2,RPLP0,DPT,SPTBN1,NID1,QSOX1,CDKL3,SEC31A,EIF2 S1,GRN,ALCAM,ARPC5,AREL1,DSTN,CNN3,TFG,FERMT2,T GFBI,CCT3,PDCD6,RPL5,MMP1,APEX1,PLOD3,ENAH,SNRP D3,LOXL1,LAMC1,SEPTIN6,TWF1,PUF60,LOXL2,EMILIN1,D YNC1H1,LAMA2,EIF3E,LIPG,MYOF,SDCBP,SNX9,BSG,CNN2 ,CDC42,F11R,CLTC,RANBP1,FKBP10,RAB7A,LMAN2,NDRG 1,SFPQ,G3BP1,VAPA,CAPZB,SEC23A,DPYSL3,FUS,DBN1,SG CA,DCTN2,GLRX3,CCT2,TNC,SEPTIN7,LAMA5,VCP,MAP4,P ARVA,IQGAP1,PXDN,ARPC2,COL4A2,FOLR1,MARCKS,PSM D13,PDLIM5,SPTAN1,FLNC,DBNL,PITPNB,PPP2R1A,PRMT 1,PLEC,WDR43,HEXA,ARPC1B,FLNB,DDX39B,ADAMTS5	0.18	0.46	0.00040
GO:1904851	Biological Process	5	Positive regulation of establishment of protein localization to telomere	CCT7,TCP1,CCT3,CCT4,CCT2	1.66	0.91	0.00040
GO:0006418	Biological Process	8	tRNA aminoacylation for protein translation	YARS1,GARS1,SARS1,TARS1,RARS1,NARS1,WARS1,AARS1	1.09	0.83	0.00043
GO:0032970	Biological Process	19	Regulation of actin filament-based process	VASP,CRK,CORO1B,SPTBN1,CCN2,ARPC5,DSTN,FERMT2,TWF1,SNX9,CNN2,F11R,CAPZB,IQGAP1,ARPC2,SRI,SPTAN1,DBNL,ARPC1B	0.6	0.66	0.00045
GO:0006082	Biological Process	31	Organic acid metabolic process	PTGR1,PLOD2,YARS1,SEPHS1,UGDH,ALDH1A2,GOT2,GCLC ,PSAT1,GPI,ENOPH1,GARS1,SARS1,TARS1,ALOX12,PLOD3,GNPDA1,MDH2,RARS1,LIPG,NARS1,WARS1,ADH5,PFKP,AC LY,AKR1B1,ALDOA,GNPDA2,PXDN,AARS1,FASN	0.43	0.59	0.00047
GO:0043603	Biological Process	32	Cellular amide metabolic process	NPEPPS,PCSK5,CPE,YARS1,RPL12,RPS4X,HEXB,THOP1,SMP D1,RPL10A,G6PD,RPLP0,GCLC,EIF2S1,GSTM3,GARS1,SARS 1,EEF1A1,RPL5,TARS1,GNPDA1,LOC100058329,RARS1,LO C100058290,EIF3E,NARS1,WARS1,ACLY,GNPDA2,NCSTN,A ARS1,HEXA	0.42	0.58	0.00049
GO:0019752	Biological Process	30	Carboxylic acid metabolic process	PTGR1,PLOD2,YARS1,SEPHS1,UGDH,ALDH1A2,GOT2,GCLC ,PSAT1,GPI,ENOPH1,GARS1,SARS1,TARS1,ALOX12,PLOD3,GNPDA1,MDH2,RARS1,LIPG,NARS1,WARS1,ADH5,PFKP,AC LY,AKR1B1,ALDOA,GNPDA2,AARS1,FASN	0.44	0.59	0.00050
GO:0006518	Biological Process	26	Peptide metabolic process	NPEPPS,PCSK5,CPE,YARS1,RPL12,RPS4X,THOP1,RPL10A,G 6PD,RPLP0,GCLC,EIF2S1,GSTM3,GARS1,SARS1,EEF1A1,RP L5,TARS1,LOC100058329,RARS1,LOC100058290,EIF3E,NA RS1,WARS1,NCSTN,AARS1	0.47	0.59	0.00059

GO:0046907	Biological Process	41	Intracellular transport	KIF5B,VPS35,ARF4,NAPA,HSPA9,LMNB1,AP2B1,VPS26A,SGTA,HYOU1,SEC22B,COPG2,KPNB1,PAFAH1B1,IPO5,AP2A2,SEC31A,GRN,ARCN1,TFG,PDCD6,COPA,DYNC1H1,SNX9,CLTC,RANBP1,RAB7A,LMAN2,RAB11A,SFPQ,STAM,SEC23A,COPB1,HNRNPA2B1,AP1B1,VPS29,COPB2,VCP,COPG1,SCARB2,DDX39B	0.35	0.54	0.00059
GO:0009056	Biological Process	51	Catabolic process	ELOC,NPEPPS,ADAMTS7,MMP14,PLBD2,SGTA,LGMN,DDX5,HEXB,SND1,DDDB1,SMPD1,MMP9,PAFAH1B1,UBA1,GOT2,PRDX5,KHSRP,GPI,GSTM3,PSMA2,MMP1,PSMB1,RBM8A,APEX1,PSMA6,CTSS,PSMD2,IMPA1,GNPDA1,HINT1,PSMC3,EIF3E,LIPG,UCHL1,PGM2,CLTC,RAB7A,ADH5,PFKP,STAM,ALDOA,GNPDA2,VCP,PXD1,PABPC1,CAT,PSMD13,CAPN2,HEXA,PSMD6	0.29	0.48	0.0012
GO:0016192	Biological Process	39	Vesicle-mediated transport	VPS35,ARF4,CD81,NAPA,GDI2,AP2B1,VPS26A,HYOU1,SEC22B,COPG2,AP2A2,CXCL8,SEC31A,ARCN1,TFG,PDCD6,COPA,LOXL2,SNX9,CNN2,CDC42,CLTC,RAB7A,LMAN2,RAB11A,STAM,SEC23A,COPB1,AP1B1,VPS29,GDI1,COPB2,VCP,COPG1,PDCD6IP,ITGAV,FOLR1,SCARB2,DBNL	0.35	0.5	0.0012
GO:0006886	Biological Process	26	Intracellular protein transport	VPS35,ARF4,NAPA,HSPA9,AP2B1,VPS26A,SGTA,COPG2,KPNB1,IPO5,AP2A2,SEC31A,PDCD6,COPA,SNX9,CLTC,RAB7A,STAM,SEC23A,COPB1,AP1B1,VPS29,COPB2,VCP,COPG1,SCARB2	0.45	0.54	0.0013
GO:0110053	Biological Process	15	Regulation of actin filament organization	VASP,CORO1B,SPTBN1,CCN2,ARPC5,DSTN,FERMT2,TWF1,SNX9,F11R,CAPZB,ARPC2,SPTAN1,DBNL,ARPC1B	0.63	0.6	0.0015
GO:0007010	Biological Process	38	Cytoskeleton organization	API5,VASP,LMNB1,ACTR2,CRK,PTK7,PLS3,KPNB1,PAFAH1B1,CORO1B,SPTBN1,ARPC5,DSTN,CNN3,ENAH,TWF1,DYNC1H1,SDCBP,CNN2,CDC42,F11R,RANBP1,CAPZB,DPYSL3,DBN1,DCTN2,VCP,MAP4,PARVA,ARPC2,MARCKS,PDLIM5,SPTAN1,FLNC,DBNL,PLEC,ARPC1B,FLNB	0.35	0.49	0.0016
GO:0032956	Biological Process	17	Regulation of actin cytoskeleton organization	VASP,CRK,CORO1B,SPTBN1,CCN2,ARPC5,DSTN,FERMT2,TWF1,SNX9,F11R,CAPZB,IQGAP1,ARPC2,SPTAN1,DBNL,ARPC1B	0.58	0.58	0.0016
GO:0048519	Biological Process	100	Negative regulation of biological process	HTRA3,VPS35,PA2G4,PLAU,HSPA9,ADAMTS7,LMNB1,MMP14,ECM1,GDI2,SGTA,LGMN,TRIM28,SERPING1,HDGF,PPP2CB,DDX5,CRK,COL5A2,SERPINB9,SND1,VDAC1,RTRAF,DDB1,SMPD1,IGFBP5,HYOU1,SEC22B,PAFAH1B1,G6PD,ALDH1A2,CORO1B,CXCL8,TSN,DPT,SPTBN1,CCN2,VAT1,QSOX1,PRDX5,GCLC,ILF3,CDKL3,EIF2S1,HNRNPAB,GRN,KHSRP,PTB1,SERPINE1,FBN1,SARS1,FERMT2,PDCD6,MMP1,RBM8A,ALOX12,FHL2,INHBA,CRLF1,TWF1,LOXL2,MVP,EMILIN1,EIF3E,NIBAN2,CNN2,F11R,CLTC,NXN,RAB7A,WARS1,U2AF2,NDRG1,SFPQ,SYNCRIP,G3BP1,CAPZB,DPYSL3,ERO1A,FUS,SGCA,GLRX3,GDI1,SERPINB8,IQGAP1,IFI30,PABPC1,ITGAV,	0.18	0.42	0.0016

				COL4A2,CAT,SERPINB1,AARS1,PLAT,SRI,SPTAN1,PRMT1,FS TL1,DDX39B,ADAMTS5,RNASE4			
GO:0051128	Biological Process	53	Regulation of cellular component organization	VPS35,NAPA,VASP,MMP14,GDI2,TRIM28,CRK,PTK7,VDAC1 ,SMPD1,IGFBP7,SEC22B,PAFAH1B1,CORO1B,SPTBN1,CCN 2,VAT1,CCT7,CDKL3,TCP1,GRN,ARPC5,DSTN,FERMT2,CCT3 ,INHBA,TWF1,EMILIN1,DYNC1H1,SNX9,CDC42,F11R,CLTC, WARS1,SEPTIN9,CCT4,SFPQ,STAM,G3BP1,CAPZB,DPYSL3, SEPTIN8,DBN1,CCT2,GDI1,TNC,IQGAP1,ITGAV,ARPC2,SPT AN1,DBNL,CAPN2,ARPC1B	0.28	0.46	0.0016
GO:0009988	Biological Process	8	Cell-cell recognition	CD81,CCT7,TCP1,CCT3,CCT4,CCT2,ALDOA,FOLR1	0.96	0.67	0.0017
GO:0009653	Biological Process	52	Anatomical structure morphogenesis	KIF5B,CD81,VASP,PCSK5,MMP14,LAMB1,CPE,TRIM28,COL 5A2,PTK7,PAFAH1B1,UGDH,ALDH1A2,SPTBN1,CCN2,CDKL 3,GPI,ALCAM,FBN1,TGFB1,PDCC6,MMP1,FHL2,INHBA,PLO D3,ENAH,PRCP,LAMC1,LOXL2,EMILIN1,LAMA2,MYOF,BSG, CDC42,FKBP10,CAPZB,SGCA,TNC,LAMA5,PARVA,IQGAP1,P XDN,ITGAV,COL4A2,FLNC,DBNL,CAPN2,PLEC,HEXA,ADAM TSS,RNASE4,HSPG2	0.28	0.45	0.0019
GO:0015031	Biological Process	34	Protein transport	ERP29,VPS35,ARF4,NAPA,HSPA9,GDI2,AP2B1,VPS26A,SGT A,COPG2,KPNB1,PAFAH1B1,IPOS,RRBP1,AP2A2,SEC31A,T CP1,ARCN1,PDCC6,COPA,SNX9,CLTC,RAB7A,RAB11A,STA M,SEC23A,COPB1,AP1B1,VPS29,GDI1,COPB2,VCP,COPG1, SCARB2	0.37	0.49	0.0019
GO:0044281	Biological Process	44	Small molecule metabolic process	PTGR1,SLC39A14,PLOD2,YARS1,SMPD1,SEPHS1,UGDH,ATI C,G6PD,ALDH1A2,OLA1,GOT2,GCLC,PSAT1,GPI,ENOPH1,G ARS1,PAICS,FBN1,SARS1,TARS1,ALOX12,PLOD3,IMPA1,GN PDA1,HINT1,MDH2,PGM3,RARS1,LIPG,NARS1,PGM2,NA MPT,WARS1,ADH5,PFKP,ACLY,AKR1B1,ALDOA,GNPDA2,PX DN,CAT,AARS1,FASN	0.31	0.47	0.0019
GO:0071704	Biological Process	155	Organic substance metabolic process	ELOC,HTRA3,NUDT21,PTGR1,PLAU,NPEPPS,ADAMTS7,PC SK5,SLC39A14,MMP14,HNRNPA1,PLBD2,CPE,PLOD2,YARS 1,SGTA,PPP1CA,LGMN,RPL12,TRIM28,RPS4X,PPP2CB,DDX 5,CRK,PTK7,HEXB,THOP1,SND1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,SM PD1,MMP9,RPL10A,SEPHS1,PAFAH1B1,UBA1,UGDH,ATIC, GANAB,G6PD,ALDH1A2,RPLP0,TSN,OLA1,PPIA,CCN2,GOT 2,ERP44,PPP1CC,GCLC,ILF3,CDKL3,PSAT1,FKBP3,EIF2S1,K HSRP,GPI,GSTM3,PTBP1,ENOPH1,GARS1,PAICS,FBN1,SAR S1,EEF1A1,PSMA2,RPL5,TARS1,MMP1,PSMB1,PCOLCE,DN PEP,RBM8A,ALOX12,BMP1,APEX1,PSMA6,INHBA,PLOD3,C TSS,PSMD2,PAPPA,IMPA1,GNPDA1,HINT1,PLOD1,SNRPD3 ,MDH2,HNRNPA3,PRCP,LOXL1,PGM3,TWF1,HNRNPM,LOC 100058329,RARS1,PUF60,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,E IF3E,LIPG,NARS1,UCHL1,PGM2,NAMPT,FKBP10,RAB7A,W ARS1,ADH5,U2AF2,PFKP,ACLY,HTRA1,SFPQ,STAM,SCPEP1, G3BP1,DDX17,AKR1B1,NANS,PI4KA,FUS,HNRNPK,HNRNP	0.13	0.39	0.0019

				A2B1, GLRX3, LAP3, ALDOA, GNPDA2, VCP, PXDN, GNS, NCSTN, PABPC1, ITGAV, COL4A2, CAT, PSMD13, AARS1, PLAT, SCARB2, TALDO1, DPP3, CAPN2, PPP2R1A, PRMT1, PLEC, WDR43, HEXA, FASN, PSMD6, DDX39B, ADAMTS5, RNASE4			
GO:0006520	Biological Process	15	Cellular amino acid metabolic process	PLOD2, YARS1, SEPHS1, GOT2, GCLC, PSAT1, ENOPH1, GARS1, SARS1, TARS1, PLOD3, RARS1, NARS1, WARS1, AARS1	0.61	0.57	0.0021
GO:0051493	Biological Process	21	Regulation of cytoskeleton organization	VASP, CRK, PAFAH1B1, CORO1B, SPTBN1, CCN2, ARPC5, DSTN, FERMT2, TWF1, DYNC1H1, SNX9, F11R, CLTC, CAPZB, IQGAP1, ARPC2, SPTAN1, DBNL, CAPN2, ARPC1B	0.49	0.52	0.0025
GO:0061077	Biological Process	8	Chaperone-mediated protein folding	HSPA9, CCT7, FKBP3, TCP1, HSPH1, CCT3, CCT4, CCT2	0.92	0.63	0.0025
GO:0007015	Biological Process	15	Actin filament organization	API5, VASP, ACTR2, PLS3, CORO1B, ARPC5, DSTN, ENAH, TWF1, CDC42, DPYSL3, DBN1, ARPC2, MARCKS, ARPC1B	0.59	0.54	0.0030
GO:1901564	Biological Process	106	Organonitrogen compound metabolic process	ELOC, HTRA3, PLAU, NPEPPS, ADAMTS7, PCSK5, MMP14, CPE, PLOD2, YARS1, SGTA, PPP1CA, LGMN, RPL12, TRIM28, RPS4X, PPP2CB, PTK7, HEXB, THOP1, DDB1, SMPD1, MMP9, RPL10A, SEPHS1, UBA1, UGDH, ATIC, GANAB, G6PD, RPLP0, OLA1, PPIA, GOT2, ERP44, GCLC, ILF3, CDKL3, PSAT1, FKBP3, EIF2S1, GPI, GSTM3, ENOPH1, GARS1, PAICS, SARS1, EEF1A1, PSMA2, RPL5, TARS1, MMP1, PSMB1, PCOLCE, DNPEP, BMP1, PSMA6, INHBA, PLOD3, CTSS, PSMD2, PAPP, GNPDA1, HINT1, PLOD1, PRC, P, LOXL1, TWF1, LOC100058329, RARS1, PSMC3, LOC100058290, LOXL2, EIF3E, NARS1, UCHL1, PGM2, NAMPT, FKBP10, RAB7A, WARS1, ADH5, PFKP, ACLY, HTRA1, SFPQ, STAM, SCPEP1, GLRX3, LAP3, ALDOA, GNPDA2, VCP, GNS, NCSTN, CAT, PSMD13, AARS1, PLAT, DPP3, CAPN2, PPP2R1A, PRMT1, HEXA, PSMD6, ADAMTS5	0.16	0.38	0.0034
GO:0035036	Biological Process	7	Sperm-egg recognition	CCT7, TCP1, CCT3, CCT4, CCT2, ALDOA, FOLR1	0.99	0.61	0.0036
GO:0006508	Biological Process	39	Proteolysis	ELOC, HTRA3, PLAU, NPEPPS, ADAMTS7, PCSK5, MMP14, CPE, SGTA, LGMN, THOP1, DDB1, MMP9, UBA1, PSMA2, MMP1, PSMB1, PCOLCE, DNPEP, BMP1, PSMA6, CTSS, PSMD2, PAPP, PRCP, PSMC3, UCHL1, HTRA1, STAM, SCPEP1, LAP3, VCP, NCSTN, PSMD13, PLAT, DPP3, CAPN2, PSMD6, ADAMTS5	0.32	0.44	0.0037
GO:0044238	Biological Process	147	Primary metabolic process	ELOC, HTRA3, NUDT21, PTGR1, PLAU, NPEPPS, ADAMTS7, PCSK5, SLC39A14, MMP14, HNRNPA1, PLBD2, CPE, PLOD2, YARS1, SGTA, PPP1CA, LGMN, RPL12, TRIM28, RPS4X, PPP2CB, DDX5, CRK, PTK7, HEXB, THOP1, SND1, RTRAF, HNRNPL, DDB1, SMPD1, MMP9, RPL10A, SEPHS1, PAFAH1B1, UBA1, UGDH, ATIC, GANAB, G6PD, ALDH1A2, RPLP0, TSN, OLA1, PPIA, CCN2, GOT2, ERP44, PPP1CC, GCLC, ILF3, CDKL3, PSAT1, FKBP3, EIF2S1, KHSRP, GPI, PTBP1, ENOPH1, GARS1, PAICS, FBN1, SARS1, EEF1A1, PSMA2, RPL5, TARS1, MMP1, PSMB1, PCOLCE, DNPEP, RBM8A, ALOX12, BMP1, APEX1, PSMA6, INHBA, PLOD3, CTSS, PSMD2, PAPP, IMPA1, GNPDA1, HINT1, PLOD1, SNRPD3, MDH2, HNRNPA3, PRCP, LOXL1, PGM3, TWF1, HNRNPM, RARS1, PU	0.13	0.36	0.0038

				F60,PSMC3,LOXL2,EIF3E,LIPG,NARS1,UCHL1,PGM2,NAMPT,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,U2AF2,PFKP,ACLY,HTRA1,SFPQ,STAM,SCPEP1,G3BP1,DDX17,AKR1B1,NANS,PI4KA,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,GLRX3,LAP3,ALDOA,GNPDA2,VC P,NCSTN,PABPC1,COL4A2,CAT,PSMD13,AARS1,PLAT,TALDO1,DPP3,CAPN2,PPP2R1A,PRMT1,WDR43,HEXA,FASN,PSMD6,DDX39B,ADAMTSS5,RNASE4			
GO:0005975	Biological Process	19	Carbohydrate metabolic process	SLC39A14,PPP1CA,HEXB,UGDH,GANAB,G6PD,PPP1CC,GPI,FBN1,IMPA1,GNPDA1,PGM3,PGM2,PFKP,NANS,ALDOA,GNPDA2,TALDO1,HEXA	0.5	0.49	0.0041
GO:0035987	Biological Process	6	Endodermal cell differentiation	MMP14,LAMB1,MMP1,INHBA,ITGAV,COL4A2	1.09	0.61	0.0041
GO:0010770	Biological Process	7	Positive regulation of cell morphogenesis involved in differentiation	CRK,PAFAH1B1,CDKL3,FERMT2,CDC42,DBN1,DBNL	0.97	0.59	0.0042
GO:0051130	Biological Process	29	Positive regulation of cellular component organization	VPS35,VASP,TRIM28,PTK7,SMPD1,PAFAH1B1,CORO1B,CCN2,CCT7,CDKL3,TCP1,GRN,DSTN,FERMT2,CCT3,TWF1,EMILIN1,DYNC1H1,SNX9,CDC42,WARS1,SEPTIN9,CCT4,SFPQ,G3BP1,DPYSL3,DBN1,CCT2,DBNL	0.38	0.45	0.0042
GO:0008064	Biological Process	11	Regulation of actin polymerization or depolymerization	VASP,SPTBN1,ARPC5,DSTN,TWF1,SNX9,CAPZB,ARPC2,SPTAN1,DBNL,ARPC1B	0.7	0.53	0.0045
GO:1990748	Biological Process	9	Cellular detoxification	SOD2,PRDX5,GSTM3,NXN,ADH5,TXNL1,PXDN,CAT,TXNDC17	0.8	0.55	0.0046
GO:0006891	Biological Process	6	intra-Golgi vesicle-mediated transport	COPG2,ARCN1,COPA,COPB1,COPB2,COPG1	1.06	0.58	0.0049
GO:0010467	Biological Process	52	Gene expression	NUDT21,PLAU,PCSK5,MMP14,HNRNPA1,CPE,YARS1,LGMN,RPL12,RPS4X,DDX5,RTRAF,HNRNPL,RPL10A,RPLP0,TSN,EIF2S1,PTBP1,GARS1,SARS1,EEF1A1,RPL5,TARS1,RBM8A,BMP1,INHBA,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,RARS1,PUF60,EIF3E,NARS1,WARS1,U2AF2,SFPQ,DDX17,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,GLRX3,NCSTN,PABPC1,ITGAV,COL4A2,AARS1,PLAT,SCARB2,PRMT1,WDR43,DDX39B,RNASE4	0.26	0.4	0.0049
GO:0016477	Biological Process	27	Cell migration	PLAU,MMP14,LAMB1,CSPG4,CRK,PTK7,CXCL6,MMP9,PAFAH1B1,CORO1B,CXCL8,CCN2,ARPC5,LAMC1,LOXL2,EMILIN1,NARS1,CNN2,F11R,SGCA,LAMA5,PARVA,IQGAP1,ITGAV,PLAT,FSTL1,RNASE4	0.39	0.45	0.0049
GO:0051649	Biological Process	44	Establishment of localization in cell	KIF5B,VPS35,ARF4,NAPA,HSPA9,LMNB1,SLC39A14,AP2B1,VPS26A,SGTA,HYOU1,SEC22B,COPG2,KPNB1,PAFAH1B1,IPO5,AP2A2,SEC31A,GRN,ARCN1,TFG,PDCD6,COPA,DYNC1H1,SNX9,CNN2,CLTC,RANBP1,RAB7A,LMAN2,RAB11A,SFPQ,STAM,SEC23A,COPB1,HNRNPA2B1,AP1B1,VPS29,DCTN2,COPB2,VCP,COPG1,SCARB2,DDX39B	0.28	0.4	0.0057
GO:1901575	Biological Process	43	Organic substance catabolic process	ELOC,NPEPPS,ADAMTSS7,PLBD2,SGTA,LGMN,DDX5,HEXB,SEND1,DDB1,SMPD1,PAFAH1B1,UBA1,GOT2,KHSRP,GPI,PSMA2,PSMB1,RBM8A,APEX1,PSMA6,CTSS,PSMD2,IMPA1,GNPDA1,HINT1,PSMC3,EIF3E,LIPG,UCHL1,PGM2,RAB7A,A	0.29	0.4	0.0059

				DH5,PFKP,STAM,ALDOA,GNPDA2,VCP,PABPC1,PSMD13,CAPN2,HEXA,PSMD6			
GO:0022603	Biological Process	25	Regulation of anatomical structure morphogenesis	VPS35,ECM1,CRK,PTK7,PAFAH1B1,CORO1B,CXCL8,VAT1,CDKL3,SERPINE1,SARS1,FERMT2,PDCD6,EMILIN1,RNH1,CD42,F11R,WARS1,CAPZB,DBN1,GDI1,ALDOA,SEPTIN7,COL4A2,DBNL	0.4	0.44	0.0060
GO:0085029	Biological Process	6	Extracellular matrix assembly	LAMB1,QSOX1,PLOD3,EMILIN1,FKBP10,PXDN	1.04	0.56	0.0060
GO:1901998	Biological Process	6	Toxin transport	CCT7,TCP1,CCT3,CCT4,CCT2,COPB2	1.04	0.56	0.0060
GO:0048646	Biological Process	26	Anatomical structure formation involved in morphogenesis	CD81,VASP,MMP14,LAMB1,PTK7,PAFAH1B1,ALDH1A2,CCN2,GPI,TGFBI,PDCD6,MMP1,FHL2,INHBA,PRCP,LOXL2,MYOF,SGCA,PARVA,PXDN,ITGAV,COL4A2,FLNC,CAPN2,ADAMTS5,RNASE4	0.39	0.42	0.0069
GO:0048731	Biological Process	71	System development	KIF5B,CD81,HSPA9,VASP,PCSK5,SLC39A14,MMP14,ECM1,LAMB1,CPE,CSPG4,TRIM28,CRK,COL5A2,PTK7,MANF,PLS3,PAFAH1B1,UGDH,G6PD,ALDH1A2,CXCL8,SPTBN1,CCN2,NID1,CDKL3,ALCAM,ARC1,FBN1,MXRA8,TGFBI,FHL2,INHBA,PLOD3,ENAH,PRCP,CRLF1,PGM3,LOXL2,EMILIN1,LAMA2,NARS1,BSG,CNN2,CDC42,PABPC4,NXN,FKBP10,NDRG1,CRIP2,DBN1,SGCA,AP1B1,TNC,LAMA5,MAP4,PARVA,IQGAP1,PXDN,NCSTN,ITGAV,MARCKS,AARS1,PDLIM5,DBNL,PRMT1,PLEC,HEXA,FASN,RNASE4,HSPG2	0.2	0.37	0.0069
GO:1903311	Biological Process	14	Regulation of mRNA metabolic process	NUDT21,DDX5,HNRNPAB,PTBP1,RBM8A,APEX1,PUF60,PABPC4,U2AF2,SYNCRIP,DDX17,FUS,HNRNPK,PABPC1	0.57	0.47	0.0069
GO:1902903	Biological Process	16	Regulation of supramolecular fiber organization	VASP,CORO1B,SPTBN1,CCN2,ARPC5,DSTN,FERMT2,TWF1,EMILIN1,SNX9,F11R,CAPZB,ARPC2,SPTAN1,DBNL,ARPC1B	0.52	0.46	0.0070
GO:0007275	Biological Process	77	Multicellular organism development	KIF5B,CD81,HSPA9,VASP,PCSK5,SLC39A14,MMP14,ECM1,LAMB1,CPE,CSPG4,TRIM28,CRK,COL5A2,PTK7,MANF,PLS3,PAFAH1B1,UGDH,G6PD,ALDH1A2,CXCL8,SPTBN1,CCN2,NID1,CDKL3,GPI,ALCAM,ARC1,FBN1,MXRA8,TGFBI,PDCD6,MMP1,FHL2,BMP1,INHBA,PLOD3,ENAH,PRCP,CRLF1,PGM3,LOXL2,EMILIN1,LAMA2,NARS1,BSG,CNN2,CDC42,PABPC4,NXN,FKBP10,NDRG1,CRIP2,DBN1,SGCA,AP1B1,TNC,LAMA5,MAP4,PARVA,IQGAP1,PXDN,NCSTN,ITGAV,COL4A2,MARCKS,AARS1,PDLIM5,DBNL,CAPN2,PRMT1,PLEC,HEXA,FASN,RNASE4,HSPG2	0.19	0.36	0.0071
GO:0007339	Biological Process	6	Binding of sperm to zona pellucida	CCT7,TCP1,CCT3,CCT4,CCT2,ALDOA	1.01	0.54	0.0071
GO:0017185	Biological Process	4	Peptidyl-lysine hydroxylation	PLOD2,PLOD3,PLOD1,FKBP10	1.41	0.57	0.0071
GO:0030199	Biological Process	6	Collagen fibril organization	COL5A2,PLOD3,LOXL1,LOXL2,FKBP10,PXDN	1.01	0.54	0.0071
GO:0030833	Biological Process	10	Regulation of actin filament polymerization	VASP,SPTBN1,ARPC5,TWF1,SNX9,CAPZB,ARPC2,SPTAN1,DBNL,ARPC1B	0.71	0.5	0.0071
GO:0032212	Biological Process	5	Positive regulation of telomere maintenance via telomerase	CCT7,TCP1,CCT3,CCT4,CCT2	1.16	0.56	0.0071
GO:0071705	Biological Process	40	Nitrogen compound transport	ERP29,VPS35,ARF4,NAPA,HSPA9,GDI2,CPE,AP2B1,VPS26A,SGTA,COPG2,KPNB1,PAFAH1B1,IPO5,RRBP1,AP2A2,SEC3	0.29	0.39	0.0072

				1A,TCP1,ARCN1,PDCD6,RBM8A,COPA,SNX9,CLTC,RAB7A,RAB11A,STAM,SLC44A1,SEC23A,COPB1,HNRNPA2B1,AP1B1,VPS29,GDI1,COPB2,VCP,COPG1,FOLR1,SCARB2,DDX39B			
GO:0008152	Biological Process	160	Metabolic process	ELOC,HTRA3,NUDT21,PTGR1,PLAU,HSPA9,NPEPPS,ADAMTS7,PCSK5,SLC39A14,MMP14,HNRNPA1,PLBD2,CPE,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,RPL12,TRIM28,RPS4X,PPP2CB,DDX5,CRK,PTK7,SOD2,HEXB,THOP1,SND1,RTRAF,HNRNPL,DDDB1,SMPD1,MMP9,RPL10A,SEPHS1,PAFAH1B1,UBA1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,ALDH1A2,RPLP0,TSN,OLA1,PPIA,CCN2,GOT2,ERP44,PPP1CC,PRDX5,GCLC,ILF3,CDKL3,PSAT1,FKBP3,EIF2S1,KHSRP,GPI,GSTM3,PTBP1,ENOPH1,GARS1,SERPINE1,PAICS,FBN1,SARS1,EEF1A1,PSMA2,RPL5,TARS1,MMP1,PSMB1,PCOLCE,DNPEP,RBM8A,ALOX12,BMP1,APEX1,PSMA6,INHBA,PLOD3,CTSS,PSMD2,PAPPA,IMPA1,GNPDA1,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,HNRNPA3,PRCP,LOXL1,PGM3,TWF1,HNRNPM,LOC100058329,RARS1,PUF60,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,EIF3E,LIPG,NARS1,UCHL1,PGM2,CLTC,NAMPT,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,U2AF2,PFKP,ACLY,HTRA1,SFPQ,STAM,SCPEP1,G3BP1,DDX17,AKR1B1,NANS,PI4KA,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,GLRX3,LAP3,ALDOA,GNPDA2,VCP,PXDN,GNS,NCSTN,PABPC1,ITGAV,COL4A2,CAT,PSMD13,AARS1,PLAT,SCARB2,TALDO1,DPP3,CAPN2,PPP2R1A,PRMT1,PLEC,WDR43,HEXA,FASN,PSMD6,DDX39B,ADAMTS5,RNASE4	0.11	0.33	0.0075
GO:0008380	Biological Process	16	RNA splicing	HNRNPA1,DDX5,RTRAF,PTBP1,RBM8A,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,PUF60,U2AF2,SFPQ,DDX17,FUS,PABPC1,PRMT1,DDX39B	0.51	0.45	0.0076
GO:0006807	Biological Process	134	Nitrogen compound metabolic process	ELOC,HTRA3,NUDT21,PLAU,NPEPPS,ADAMTS7,PCSK5,MMP14,HNRNPA1,CPE,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,RPL12,TRIM28,RPS4X,PPP2CB,DDX5,PTK7,HEXB,THOP1,SND1,RTRAF,HNRNPL,DDDB1,SMPD1,MMP9,RPL10A,SEPHS1,UBA1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,RPLP0,TSN,OLA1,PPIA,CCN2,GOT2,ERP44,GCLC,ILF3,CDKL3,PSAT1,FKBP3,EIF2S1,KHSRP,GPI,GSTM3,PTBP1,ENOPH1,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,PSMA2,RPL5,TARS1,MMP1,PSMB1,PCOLCE,DNPEP,RBM8A,BMP1,APEX1,PSMA6,INHBA,PLOD3,CTSS,PSMD2,PAPPA,GNPDA1,HINT1,PLOD1,SNRPD3,HNRNPA3,PRCP,LOXL1,PGM3,TWF1,HNRNPM,LOC100058329,RARS1,PUF60,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,EIF3E,NARS1,UCHL1,PGM2,NAMPT,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,U2AF2,PFKP,ACLY,HTRA1,SFPQ,STAM,SCPEP1,G3BP1,DDX17,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,GLRX3,LAP3,ALDOA,GNPDA2,VCP,GNS,NCSTN,PABPC1,COL4A2,CAT,PSMD13,AARS1,PLAT,DPP3,CAPN2,PPP	0.13	0.33	0.0082

				2R1A,PRMT1,WDR43,HEXA,PSMD6,DDX39B,ADAMTS5,RNASE4			
GO:0065008	Biological Process	70	Regulation of biological quality	KIF5B,VPS35,CD81,PLAU,HSPA9,VASP,PCSK5,SLC39A14,CPE,LGMN,SERPING1,DDB1,STC1,PAFAH1B1,G6PD,ALDH1A2,SPTBN1,CCN2,CCT7,PRDX5,GCLC,CDKL3,TCP1,GRN,GPI,ARPC5,DSTN,FBN1,FERMT2,CCT3,ALOX12,APEX1,INHBA,PLOD3,PRCP,TWF1,EMILIN1,DYNC1H1,LIPG,NIBAN2,SNX9,F11R,PABPC4,RAB7A,ADH5,CCT4,RAB11A,SCPEP1,SYNCRIP,CAPZB,ERO1A,AKR1B1,FUS,SEPTIN8,DBN1,GLRX3,CCT2,ALDOA,IFI30,NCSTN,PABPC1,ARPC2,AARS1,SRI,SPTAN1,DBNL,PLEC,FSTL1,ARPC1B,ADAMTS5	0.2	0.36	0.0083
GO:0048856	Biological Process	89	Anatomical structure development	KIF5B,CD81,HSPA9,VASP,PCSK5,SLC39A14,MMP14,ECM1,LAMB1,CPE,CSPG4,TRIM28,DDX5,CRK,COL5A2,PTK7,MANF,DDB1,PLS3,PAFAH1B1,UGDH,G6PD,ALDH1A2,CXCL8,SPTBN1,CCN2,NID1,CDKL3,GPI,ALCAM,ARCN1,FBN1,MXRA8,TGFBI,PDCD6,MMP1,ALOX12,FHL2,BMP1,INHBA,PLOD3,ENAH,PLOD1,PRCP,LAMC1,CRLF1,PGM3,LOXL2,EMILIN1,LAMA2,MYOF,NARS1,BSG,CNN2,CDC42,F11R,PABPC4,NXN,FKBP10,NDRG1,CAPZB,DDX17,CRIP2,DBN1,SGCA,AP1B1,TNC,LAMA5,MAP4,PARVA,IQGAP1,PXDN,NCSTN,ITGAV,COL4A2,MARCKS,AARS1,PDLIM5,FLNC,DBNL,CAPN2,PRMT1,PLEC,HEXA,FSTL1,FASN,ADAMTS5,RNASE4,HSPG2	0.17	0.33	0.0118
GO:0007155	Biological Process	25	Cell adhesion	LAMB1,PTK7,IGFBP7,DPT,CCN2,NID1,ALCAM,FBN1,MXRA8,FERMT2,TGFBI,LAMC1,EMILIN1,LAMA2,BSG,F11R,SGCA,SERPINB8,TNC,LAMA5,PARVA,PXDN,ITGAV,FOLR1,COL6A3	0.37	0.38	0.0126
GO:0001704	Biological Process	8	Formation of primary germ layer	MMP14,LAMB1,GPI,MMP1,INHBA,SGCA,ITGAV,COL4A2	0.76	0.44	0.0145
GO:1904874	Biological Process	3	Positive regulation of telomerase RNA localization to Cajal body	TCP1,CCT4,CCT2	1.68	0.5	0.0145
GO:0007369	Biological Process	9	Gastrulation	MMP14,LAMB1,UGDH,GPI,MMP1,INHBA,SGCA,ITGAV,COL4A2	0.69	0.41	0.0189
GO:0044248	Biological Process	39	Cellular catabolic process	ELOC,NPEPPS,PLBD2,SGTA,LGMN,DDX5,HEXB,SND1,DDB1,SMPD1,UBA1,GOT2,PRDX5,KHSRP,GSTM3,PSMA2,RBM8A,APEX1,PSMA6,PSMD2,GNPDA1,HINT1,PSMC3,EIF3E,LIPG,UCHL1,PGM2,CLTC,RAB7A,ADH5,STAM,GNPDA2,VCP,PXDN,PABPC1,CAT,PSMD13,HEXA,PSMD6	0.27	0.33	0.0190
GO:0044283	Biological Process	16	Small molecule biosynthetic process	SLC39A14,PLOD2,SEPHS1,UGDH,G6PD,ALDH1A2,GOT2,PSAT1,GPI,ENOPH1,ALOX12,PLOD3,IMPA1,LIPG,PGM2,FASN	0.47	0.38	0.0190
GO:0045454	Biological Process	5	Cell redox homeostasis	PRDX5,GCLC,APEX1,ERO1A,GLRX3	1.04	0.44	0.0190
GO:0048870	Biological Process	28	Cell motility	PLAU,MMP14,LAMB1,CSPG4,CRK,PTK7,CXCL6,MMP9,PAFAH1B1,CORO1B,CXCL8,CCN2,ARPC5,ENAH,LAMC1,LOXL2,EMILIN1,NARS1,CNN2,F11R,SGCA,LAMA5,PARVA,IQGAP1,ITGAV,PLAT,FSTL1,RNASE4	0.33	0.35	0.0190

GO:0050775	Biological Process	4	Positive regulation of dendrite morphogenesis	PAFAH1B1,CDKL3,DBN1,DBNL	1.23	0.45	0.0199
GO:0090666	Biological Process	3	scaRNA localization to Cajal body	TCP1,CCT4,CCT2	1.58	0.45	0.0211
GO:0051179	Biological Process	90	Localization	ERP29,KIF5B,VPS35,ARF4,CD81,NAPA,HSPA9,LMNB1,SLC39A14,GDI2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,SGTA,VDAC1,HYOU1,SEC22B,COPG2,KPNB1,PAFAH1B1,IPO5,RRBP1,CORO1B,AP2A2,CXCL8,SPTBN1,GOT2,CCT7,SEC31A,TCP1,GRN,ARCN1,FBN1,TFG,FERMT2,CCT3,PDCD6,RBM8A,INHBA,COPA,PLOD3,SEPTIN6,TWF1,LOXL2,DYNC1H1,LIPG,NIBAN2,SNX9,CNN2,CDC42,F11R,CLTC,RANBP1,RAB7A,LMAN2,SEPTIN9,CT4,RAB11A,SFPQ,STAM,SLC44A1,VAPA,SEC23A,ERO1A,COPB1,HNRNPA2B1,SEPTIN8,DBN1,SEPTIN11,AP1B1,VPS29,DCTN2,CCT2,GDI1,COPB2,SEPTIN7,VCP,LASP1,COPG1,PD6IP,ITGAV,FOLR1,SCARB2,SRI,DBNL,PITPNB,PLEC,HEXA,DDX39B	0.15	0.3	0.0227
GO:0048468	Biological Process	38	Cell development	KIF5B,VASP,ECM1,LAMB1,CRK,MANF,DDB1,PAFAH1B1,UGDH,G6PD,ALDH1A2,CDKL3,ALCAM,MXRA8,PDCD6,FHL2,PLOD3,ENAH,LAMC1,LAMA2,MYOF,BSG,CDC42,F11R,PABPC4,NDRG1,TNC,LAMA5,MAP4,PARVA,IQGAP1,NCSTN,ITGAV,FLNC,DBNL,PRMT1,HEXA,FASN	0.27	0.32	0.0229
GO:0034314	Biological Process	4	Arp2/3 complex-mediated actin nucleation	ACTR2,ARPC5,ARPC2,ARPC1B	1.2	0.43	0.0231
GO:0008154	Biological Process	6	Actin polymerization or depolymerization	API5,VASP,DSTN,ENAH,TWF1,ARPC2	0.88	0.4	0.0250
GO:0009226	Biological Process	4	Nucleotide-sugar biosynthetic process	UGDH,GNPDA1,PGM3,GNPDA2	1.18	0.41	0.0277
GO:0044087	Biological Process	26	Regulation of cellular component biogenesis	NAPA,VASP,GDI2,TRIM28,SEC22B,SPTBN1,CCN2,ARPC5,FERMT2,TWF1,EMILIN1,DYNC1H1,SNX9,CDC42,F11R,WARS1,SEPTIN9,STAM,G3BP1,CAPZB,DPYSL3,SEPTIN8,ARPC2,SPTAN1,DBNL,ARPC1B	0.33	0.32	0.0286
GO:0022604	Biological Process	12	Regulation of cell morphogenesis	CRK,PAFAH1B1,CORO1B,CDKL3,FERMT2,CDC42,F11R,CAPZB,DBN1,ALDOA,SEPTIN7,DBNL	0.54	0.35	0.0289
GO:0034641	Biological Process	76	Cellular nitrogen compound metabolic process	NUDT21,NPEPPS,PCSK5,HNRNPA1,CPE,YARS1,RPL12,TRIM28,RPS4X,DDX5,HEX,THOP1,SN1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,SMPD1,RPL10A,UGDH,ATIC,G6PD,RPLP0,TSN,OLA1,CCN2,GCLC,EIF2S1,KHSRP,GPI,GSTM3,PTBP1,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,RPL5,TARS1,RBM8A,APEX1,INHBA,GNPDA1,HINT1,SNRPD3,HNRNPA3,PGM3,HNRNPM,LOC100058329,RRS1,PUF60,LOC100058290,EIF3E,NARS1,PGM2,NAMPT,WARS1,U2AF2,PFKP,ACLY,SFPQ,G3BP1,DDX17,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,ALDOA,GNPDA2,VCP,NCSTN,PABPC1,COL4A2,AARS1,PRMT1,WDR43,HEXA,DDX39B,RNASE4	0.17	0.29	0.0291
GO:0001666	Biological Process	9	Response to hypoxia	PLAU,NPEPPS,PLOD2,HYOU1,PLOD1,LOXL2,NDRG1,PLAT,RNASE4	0.64	0.36	0.0309
GO:1901607	Biological Process	6	Alpha-amino acid biosynthetic process	PLOD2,SEPHS1,GOT2,PSAT1,ENOPH1,PLOD3	0.85	0.38	0.0311

GO:0000380	Biological Process	4	Alternative mRNA splicing, via spliceosome	DDX5,PUF60,SFPQ,DDX17	1.15	0.4	0.0314
GO:0010638	Biological Process	17	Positive regulation of organelle organization	VPS35,VASP,TRIM28,CCN2,CCT7,TCP1,GRN,DSTN,FERMT2,CCT3,DYNC1H1,SNX9,SEPTIN9,CCT4,SFPQ,G3BP1,CCT2	0.43	0.33	0.0320
GO:0043043	Biological Process	18	Peptide biosynthetic process	PCSK5,YARS1,RPL12,RPS4X,RPL10A,RPLP0,GCLC,EIF2S1,GARS1,SARS1,EEF1A1,RPL5,TARS1,RARS1,EIF3E,NARS1,WAR1,AARS1	0.41	0.32	0.0327
GO:0006397	Biological Process	16	mRNA processing	NUDT21,HNRNPA1,DDX5,HNRNPL,PTBP1,RBM8A,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,PUF60,U2AF2,SFPQ,DDX17,HNRNPA2B1,PABPC1,DDX39B	0.44	0.33	0.0340
GO:0032502	Biological Process	93	Developmental process	KIF5B,CD81,HSPA9,VASP,PCSK5,SLC39A14,MMP14,ECM1,LAMB1,CPE,CSPG4,TRIM28,DDX5,CRK,COL5A2,PTK7,MANF,DDB1,MMP9,PLS3,PAFAH1B1,UGDH,G6PD,ALDH1A2,CXCL8,SPTBN1,CCN2,NID1,CDKL3,GPI,ALCAM,ARCN1,FBN1,MXRA8,TGFB1,PDCC6,MMP1,ALOX12,FHL2,BMP1,INHBA,PLOD3,ENAH,PLOD1,PRCP,LAMC1,SEPTIN6,CRLF1,PGM3,LOXL2,EMILIN1,LAMA2,MYOF,NARS1,BSG,CNN2,CDC42,F11R,PABPC4,NXN,FKBP10,NDRG1,CAPZB,DDX17,CRIP2,DBN1,SGCA,AP1B1,TNC,SEPTIN7,LAMA5,MAP4,PARVA,IQGAP1,PXDN,NCSTN,ITGAV,COL4A2,MARCKS,AARS1,PDLIM5,FLNC,DBNL,CAPN2,PRMT1,PLEC,HEXA,FSTL1,FASN,FLNB,ADAMT55,RNASE4,HSPG2	0.14	0.27	0.0340
GO:0022607	Biological Process	51	Cellular component assembly	NUDT21,API5,HSPA9,VASP,LMN1,LAMB1,CSPG4,PLS3,PSMD5,KPNB1,PAFAH1B1,UGDH,ALDH1A2,CORO1B,AP2A2,RPLP0,QSOX1,EIF2S1,TFG,FERMT2,CCT3,PDCC6,RPL5,PLOD3,SNRPD3,LAMC1,SEPTIN6,PUF60,EMILIN1,DYNC1H1,EIF3E,SNX9,CDC42,CLTC,FKBP10,RAB7A,G3BP1,DPYSL3,FUS,GLRX3,CCT2,SEPTIN7,PARVA,PXDN,ARPC2,MARCKS,FLNC,DBNL,PPP2R1A,PRMT1,DDX39B	0.21	0.29	0.0347
GO:0016070	Biological Process	37	RNA metabolic process	NUDT21,HNRNPA1,YARS1,DDX5,SND1,RTRAF,HNRNPL,RPL10A,TSN,KHSRP,PTBP1,GARS1,SARS1,TARS1,RBM8A,INHBA,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,RARS1,PUF60,EIF3E,NARS1,WAR1,U2AF2,SFPQ,DDX17,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,PABPC1,COL4A2,AARS1,PRMT1,WDR43,DDX39B,RNASE4	0.26	0.29	0.0350
GO:0009888	Biological Process	37	Tissue development	VASP,SLC39A14,MMP14,ECM1,LAMB1,TRIM28,DDX5,PTK7,PAFAH1B1,ALDH1A2,CCN2,GPI,PDCC6,MMP1,FHL2,INHBA,PLOD3,PLOD1,LAMC1,CRLF1,LOXL2,LAMA2,CDC42,F11R,DDX17,SGCA,TNC,LAMA5,IQGAP1,ITGAV,COL4A2,MARCKS,PRMT1,PLEC,FSTL1,FASN,HSPG2	0.26	0.29	0.0360
GO:0009057	Biological Process	27	Macromolecule catabolic process	ELOC,ADAMT57,SGTA,LGMN,DDX5,SND1,DDB1,UBA1,KHSRP,PSMA2,PSMB1,RBM8A,APEX1,PSMA6,CTSS,PSMD2,PSMC3,EIF3E,Uchl1,PGM2,RAB7A,STAM,VCP,PABPC1,PSMD13,CAPN2,PSMD6	0.31	0.3	0.0369

GO:0050684	Biological Process	8	Regulation of mRNA processing	NUDT21,DDX5,PTBP1,RBM8A,PUF60,U2AF2,DDX17,HNR NPK	0.67	0.34	0.0381
GO:0051246	Biological Process	53	Regulation of protein metabolic process	VPS35,CD81,ECM1,SGTA,LGMN,CSPG4,RPS4X,SERPING1,S ERPINB9,RTRAF,DDB1,SMPD1,IGFBP5,SEC22B,G6PD,PRDX 5,ILF3,EIF2S1,PSME2,GRN,SERPINE1,FBN1,EEF1A1,FERMT 2,PDCD6,PCOLCE,RBM8A,INHBA,PSMD2,CRLF1,TWF1,RB M3,PSMC3,MVP,EMILIN1,EIF3E,LIPG,SDCBP,SNX9,NXN,W ARS1,U2AF2,SYNCRIP,SERPINB8,IQGAP1,NCSTN,PABPC1,I TGAV,SERPINB1,AARS1,PSME1,PLAT,RNASE4	0.21	0.28	0.0381
GO:0071702	Biological Process	44	Organic substance transport	ERP29,VPS35,ARF4,NAPA,HSPA9,GDI2,CPE,AP2B1,VPS26A ,SGTA,COPG2,KPNB1,PAFAH1B1,IPO5,RRBP1,AP2A2,GOT2 ,SEC31A,TCP1,ARCN1,PDCD6,RBM8A,INHBA,COPA,LIPG,S NX9,CLTC,RAB7A,RAB11A,STAM,SLC44A1,SEC23A,COPB1, HNRNPA2B1,AP1B1,VPS29,GDI1,COPB2,VCP,COPG1,FOLR 1,SCARB2,PITPNB,DDX39B	0.23	0.28	0.0381
GO:0009067	Biological Process	4	Aspartate family amino acid biosynthetic process	PLOD2,GOT2,ENOPH1,PLOD3	1.11	0.37	0.0388
GO:0043604	Biological Process	20	Amide biosynthetic process	PCSK5,YARS1,RPL12,RPS4X,SMPD1,RPL10A,RPLP0,GCLC,EI F2S1,GARS1,SARS1,EEF1A1,RPL5,TARS1,RARS1,EIF3E,NAR S1,WARS1,ACLY,AARS1	0.37	0.31	0.0388
GO:0048523	Biological Process	82	Negative regulation of cellular process	HTRA3,VPS35,PA2G4,HSPA9,ADAMTS7,MMP14,ECM1,GDI 2,SGTA,LGMN,TRIM28,HDFG,PPP2CB,DDX5,CRK,COL5A2,V DAC1,RTRAF,DDB1,SMPD1,IGFBP5,HYOU1,SEC22B,PAFAH 1B1,ALDH1A2,CORO1B,CXCL8,DPT,SPTBN1,CCN2,VAT1,QS OX1,PRDX5,GCLC,ILF3,CDKL3,EIF2S1,HNRNPAB,GRN,PTBP 1,FBN1,SARS1,FERMT2,PDCD6,ALOX12,FHL2,INHBA,CRLF 1,TWF1,LOXL2,MVP,EMILIN1,NIBAN2,CNN2,F11R,CLTC,NX N,RAB7A,WARS1,U2AF2,NDRG1,SFPQ,SYNCRIP,G3BP1,CA PZB,DPYSL3,ERO1A,FUS,SGCA,GDI1,IQGAP1,IFI30,PABPC1 ,ITGAV,CAT,AARS1,SRI,SPTAN1,PRMT1,FSTL1,DDX39B,RNA SE4	0.15	0.27	0.0388
GO:0090114	Biological Process	4	COPII-coated vesicle budding	SEC31A,TFG,PDCD6,SEC23A	1.11	0.37	0.0388
GO:0031589	Biological Process	9	Cell-substrate adhesion	LAMB1,CCN2,NID1,FERMT2,LAMC1,EMILIN1,SGCA,PARVA ,ITGAV	0.62	0.34	0.0390
GO:0046394	Biological Process	11	Carboxylic acid biosynthetic process	PLOD2,SEPHS1,UGDH,ALDH1A2,GOT2,PSAT1,ENOPH1,AL OX12,PLOD3,LIPG,FASN	0.54	0.33	0.0390
GO:0061640	Biological Process	7	Cytoskeleton-dependent cytokinesis	SEPTIN6,SNX9,SEPTIN9,SEPTIN8,SEPTIN11,SEPTIN7,PDCD 6IP	0.73	0.35	0.0390
GO:1901566	Biological Process	35	Organonitrogen compound biosynthetic process	PCSK5,PLOD2,YARS1,RPL12,RPS4X,SMPD1,RPL10A,SEPHS 1,UGDH,ATIC,RPLP0,GOT2,GCLC,PSAT1,EIF2S1,ENOPH1,G ARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,RPL5,TARS1,INHBA,PLOD3,RAR S1,EIF3E,NARS1,PGM2,NAMPT,WARS1,ACLY,ALDOA,NCST N,AARS1,HEXA	0.26	0.29	0.0393

GO:0006048	Biological Process	3	UDP-N-acetylglucosamine biosynthetic process	GNPDA1,PGM3,GNPDA2	1.38	0.37	0.0426
GO:0048024	Biological Process	7	Regulation of mRNA splicing, via spliceosome	DDX5,PTBP1,RBM8A,PUF60,U2AF2,DDX17,HNRNPK	0.72	0.34	0.0432
GO:1901576	Biological Process	53	Organic substance biosynthetic process	PCSK5,SLC39A14,PLOD2,YARS1,RPL12,RPS4X,DDX5,SMPD1,RPL10A,SEPHS1,UGDH,ATIC,G6PD,ALDH1A2,RPLP0,CCN2,GOT2,GCLC,PSAT1,EIF2S1,GPI,ENOPH1,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,RPL5,TARS1,ALOX12,INHBA,PLOD3,IMPA1,GNPDA1,PGM3,RARS1,EIF3E,LIPG,NARS1,PGM2,NAMPT,WARS1,ACLY,NANS,PI4KA,ALDOA,GNPDA2,VCP,NCSTN,COL4A2,AARS1,HEXA,FASN,RNASE4	0.2	0.27	0.0436
GO:0030154	Biological Process	63	Cell differentiation	KIF5B,CD81,HSPA9,VASP,SLC39A14,MMP14,ECM1,LAMB1,CSPG4,TRIM28,DDX5,CRK,PTK7,MANF,DDB1,PAFAH1B1,UGDH,G6PD,ALDH1A2,CCN2,CDKL3,ALCAM,MXRA8,PDCD6,MMP1,FHL2,INHBA,PLOD3,ENAH,LAMC1,SEPTIN6,LOXL2,LAMA2,MYOF,BSG,CDC42,F11R,PABPC4,NXN,NDRG1,DDX17,DBN1,SGCA,TNC,SEPTIN7,LAMA5,MAP4,PARVA,IQGAP1,NCSTN,ITGAV,COL4A2,MARCKS,FLNC,DBNL,CAPN2,PRMT1,PLEC,HEXA,FSTL1,FASN,FLNB,ADAMTS5	0.18	0.27	0.0437
GO:0072359	Biological Process	22	Circulatory system development	PCSK5,CPE,PTK7,ALDH1A2,CCN2,FBN1,TGFB1,FHL2,PRCP,LOXL2,EMILIN1,NXN,FKBP10,AP1B1,PARVA,PXDN,ITGAV,PD LIM5,PRMT1,PLEC,RNASE4,HSPG2	0.35	0.29	0.0437
GO:0016071	Biological Process	19	mRNA metabolic process	NUDT21,HNRNPA1,DDX5,SND1,HNRNPL,KHSRP,PTBP1,RBM8A,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,PUF60,EIF3E,U2AF2,SFPQ,DDX17,HNRNPA2B1,PABPC1,DDX39B	0.38	0.3	0.0438
GO:0006890	Biological Process	5	Retrograde vesicle-mediated transport, Golgi to endoplasmic reticulum	SEC22B,ARCN1,COPA,LMAN2,COPB2	0.9	0.34	0.0461
GO:0005488	Molecular Function	277	Binding	ERP29,FKBP9,HTRA3,NUDT21,HNRNPF,KIF5B,VPS35,ARF4,CKAP4,CD81,PA2G4,HNRNPH3,NAPA,HSPA9,NPEPPS,ADAMTS7,VASP,PCSK5,LMNB1,MMP14,ECM1,ACTR2,HNRNPA1,FBLN2,LAMB1,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,CSPG4,RPL12,TRIM28,RPS4X,HDGF,PPP2CB,DDX5,CRK,COL5A2,PTK7,CCT8,MANF,SOD2,THOP1,SND1,VDAC1,RTRAF,CXCL6,HNRNPL,DDB1,SMPD1,IGFBP7,IGFBP5,MMP9,PLS3,HYOU1,PSMD5,STC1,RPL10A,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,RRBP1,CORO1B,AP2A2,CXCL8,EDIL3,RPLP0,TSN,SPTBN1,ANGPTL2,OLA1,PPIA,CCN2,NID1,VAT1,GOT2,CCT7,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,GCLC,ILF3,LRRCS9,CDKL3,PSAT1,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ALCAM,ARPC5,AREL1,GSTM3,CCT5,PTBP1,ENOPH1,GARS1,SERPINE1,PAICS,ARCN1,DSTN,FBN1,SARS1,CNN3,TFG,EEF1A1,PSMA2,FERMT2,TGFB1,CCT3,PDCD6,RPL5,TARS1,MMP1,HSMA4,PSMB1,PCOLCE,DNPEP,RBM8A,ALOX12,FHL2,BMP1,A	0.12	0.63	1.82e-12

				PEX1,PSMA6,INHBA,COPA,PLOD3,ENAH,CTSS,PCBP2,IMP A1,GNPDA1,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,HNRNPA3,LOXL 1,SEPTIN6,CRLF1,PGM3,TWF1,HNRNPM,RBM3,RARS1,PU F60,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,MVP,EMILIN1,DYNC1H 1,LAMA2,EIF3E,LIPG,MYOF,SDCBP,DYNLL2,NARS1,NUCB1, PGM2,SNX9,BSG,CNN2,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,PABPC4 ,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,SEPTIN9,DP YSL2,NDRG1,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,HTRA1,SFPQ,STAM, SYNCRIP,G3BP1,VAPA,CAPZB,DDX17,CRIP2,SEC23A,DPYSL 3,ERO1A,PI4KA,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,SEPTIN8,DBN1, AHNAK,SEPTIN11,SGCA,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,ILF2, CCT2,LAP3,NONO,ALDOA,COPB2,TNC,GNPDA2,SEPTIN7,L AMA5,VCP,LASP1,PDCC6IP,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,P XDN,HNRNPD,GNS,NCSTN,PABPC1,ITGAV,ARPC2,HNRNPR ,FUBP1,FOLR1,CAT,MARCKS,AARS1,PDLIM5,PLAT,SCARB2, SRI,SPTAN1,CCT6B,FLNC,DBNL,DPP3,PITPNB,CAPN2,EWS R1,PRMT1,PLEC,ENSECAP0000050120,WDR43,HEXA,FST L1,ARPC1B,FASN,FLNB,DDX39B,ADAMT55,RNASE4,HSPG2			
GO:0003723	Molecular Function	55	RNA binding	NUDT21,HNRNPF,CKAP4,HNRNPH3,HNRNPA1,YARS1,RPL1 2,RPS4X,DDX5,SND1,RTRAF,HNRNPL,RPL10A,HNRNPH1,R RBP1,RPLP0,TSN,ILF3,LRRC59,EIF2S1,HNRNPAB,KHSRP,PT BP1,ARCN1,SARS1,EEF1A1,RPL5,RBM8A,APEX1,PSMA6,P CBP2,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,RBM3,PUF60,CLTC,PA BPC4,U2AF2,SFPQ,SYNCRIP,G3BP1,DDX17,FUS,HNRNPK,H NRNPA2B1,ILF2,NONO,HNRNPD,PABPC1,HNRNPR,FUBP1, AARS1,EWSR1,DDX39B	0.47	1.01	2.42e-09
GO:0005515	Molecular Function	166	Protein binding	ERP29,HTRA3,NUDT21,KIF5B,VPS35,CD81,PA2G4,NAPA,H SPA9,VASP,LMNB1,ECM1,ACTR2,LAMB1,CPE,AP2B1,PLIN3 ,VPS26A,SGTA,CSPG4,TRIM28,HDGF,DDX5,CRK,COL5A2,PT K7,CCT8,MANF,RTRAF,CXCL6,DDB1,IGFBP7,IGFBP5,PLS3,P SMD5,STC1,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,IPO5,UGDH,ATIC,G 6PD,CORO1B,AP2A2,CXCL8,TSN,SPTBN1,ANGPTL2,CCN2, NID1,CCT7,LRRC59,PSAT1,TCP1,PSME2,GRN,GPI,HSPH1,A LCAM,ARPC5,AREL1,GSTM3,CCT5,GARS1,SERPINE1,DSTN, FBN1,SARS1,CNN3,TFG,EEF1A1,PSMA2,FERMT2,TGFB1,CC T3,PDCC6,TARS1,PSMB1,DNPEP,FHL2,BMP1,PSMA6,INHBA, COPA,ENAH,CTSS,GNPDA1,MDH2,CRLF1,TWF1,PUF60,P SMC3,LOC100058290,MVP,EMILIN1,DYNC1H1,LAMA2,EIF 3E,SDCBP,DYNLL2,NARS1,NUCB1,SNX9,CNN2,F11R,CLTC,N AMPT,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,DPYSL2,NDRG1,CCT4, PFKP,HTRA1,SFPQ,STAM,VAPA,CAPZB,DPYSL3,FUS,DBN1,A HNAK,SGCA,AP1B1,DCTN2,GLRX3,CCT2,ALDOA,COPB2,TN C,GNPDA2,LAMA5,VCP,LASP1,PDCC6IP,MAP4,PARVA,CAL D1,IQGAP1,PXDN,NCSTN,ITGAV,ARPC2,CAT,MARCKS,PDLI M5,PLAT,SCARB2,SRI,SPTAN1,CCT6B,FLNC,DBNL,EWSR1,P	0.2	0.67	3.91e-09

				RMT1, PLEC, ENSECAP00000050120, HEXA, ARPC1B, FLNB, DX39B, RNASE4, HSPG2			
GO:0140662	Molecular Function	12	ATP-dependent protein folding chaperone	HSPA9, CCT8, HYOU1, CCT7, TCP1, HSPH1, CCT5, CCT3, HSPA4, CCT4, CCT2, CCT6B	1.33	1.95	4.79e-09
GO:0016787	Molecular Function	79	Hydrolase activity	HTRA3, KIF5B, ARF4, PLAU, HSPA9, NPEPPS, ADAMTS7, PCSK5, MMP14, PLBD2, CPE, PPP1CA, LGMN, PPP2CB, DDX5, CCT8, HEXB, THOP1, SND1, SMPD1, MMP9, ATIC, GANAB, TSN, OLA1, CCT7, PPP1CC, TCP1, ENOPH1, GARS1, EEF1A1, CCT3, MMP1, PSMB1, DNPEP, BMP1, APEX1, CTSS, PAPP, IMPA1, GNPDA1, HINT1, PRCP, SEPTIN6, PSMC3, LIPG, UCHL1, CDC42, RAB7A, SEPTIN9, DPYSL2, CCT4, RAB11A, HTRA1, SCPEP1, G3BP1, DDX17, DPYSL3, SEPTIN8, SEPTIN11, CCT2, LAP3, MINPP1, GNPDA2, SEPTIN7, VCP, GNS, NCSTN, CAT, AARS1, PLAT, CCT6B, DPP3, CAPN2, HEXA, FASN, DDX39B, ADAMTS5, RNASE4	0.33	0.79	3.76e-08
GO:0042802	Molecular Function	63	Identical protein binding	ERP29, HTRA3, NUDT21, KIF5B, SGTA, RTRAF, CXCL6, SEPHS1, PAFAH1B1, UGDH, ATIC, G6PD, CORO1B, TSN, PSAT1, PSME2, ALCAM, GSTM3, GARS1, FBN1, SARS1, TFG, PSMA2, TGFBI, PDCD6, TARS1, DNPEP, FHL2, BMP1, INHBA, GNPDA1, MDH2, PUF60, PSMC3, LOC100058290, MVP, EMILIN1, SNX9, F11R, CLTC, NAMPT, WARS1, ADH5, PFKP, HTRA1, SFPO, DPYSL3, FUS, AHNK, DCTN2, GLRX3, ALDOA, GNPDA2, PDCD6IP, CAT, MARCKS, SCARB2, EWSR1, PRMT1, ENSECAP00000050120, FLNB, DX39B, RNASE4	0.38	0.84	4.95e-08
GO:0003779	Molecular Function	27	Actin binding	VASP, ACTR2, PLS3, CORO1B, SPTBN1, ARPC5, DSTN, CNN3, FERMT2, ENAH, TWRF1, CNN2, CAPZB, DBN1, LASP1, PARVA, CALD1, IQGAP1, ARPC2, MARCKS, PDLIM5, SPTAN1, FLNC, DBNL, ARPC1B, FLNB, RNASE4	0.61	0.98	9.81e-07
GO:0036094	Molecular Function	72	Small molecule binding	KIF5B, ARF4, CD81, HSPA9, ACTR2, PLOD2, YARS1, HDGF, DDX5, PTK7, CCT8, VDAC1, HYOU1, SEPHS1, UBA1, UGDH, G6PD, OLA1, GOT2, CCT7, QSOX1, GCLC, CDKL3, PSAT1, TCP1, GPI, HSPH1, CCT5, GARS1, PAICS, SARS1, EEF1A1, CCT3, TARS1, HSPA4, PLOD3, HINT1, PLOD1, SEPTIN6, TWRF1, RARS1, PSMC3, DYNC1H1, NARS1, BSG, CDC42, RAB7A, WARS1, LMAN2, SEPTIN9, CCT4, PFKP, ACLY, RAB11A, G3BP1, DDX17, ERO1A, PI4KA, SEPTIN8, SEPTIN11, CCT2, ALDOA, SEPTIN7, VCP, FOLR1, CAT, AARS1, SCARB2, CCT6B, PRMT1, FASN, DDX39B	0.29	0.63	9.97e-06
GO:0097367	Molecular Function	68	Carbohydrate derivative binding	KIF5B, ARF4, HSPA9, ACTR2, YARS1, HDGF, DDX5, PTK7, CCT8, MANF, CXCL6, HYOU1, SEPHS1, UBA1, CXCL8, OLA1, CCN2, NID1, CCT7, GCLC, CDKL3, TCP1, GPI, HSPH1, AREL1, CCT5, GARS1, PAICS, FBN1, SARS1, EEF1A1, CCT3, TARS1, HSPA4, PCOLCE, CTSS, SEPTIN6, TWRF1, RARS1, PSMC3, DYNC1H1, LIPG, SDCBP, NARS1, CDC42, RAB7A, WARS1, SEPTIN9, CCT4, PFKP, ACLY, RAB11A, G3BP1, DDX17, DPYSL3, PI4KA, SEPTIN8, SEPTIN11, CC	0.3	0.64	9.97e-06

				T2,TNC,SEPTIN7,VCP,AARS1,CCT6B,FSTL1,DDX39B,ADAMT55,RNASE4			
GO:0043167	Molecular Function	126	Ion binding	FKBP9,KIF5B,ARF4,HSPA9,NPEPPS,ADAMTS7,MMP14,ACTR2,FBLN2,CPE,PLOD2,YARS1,PPP1CA,TRIM28,PPP2CB,DDX5,COL5A2,PTK7,CCT8,SOD2,THOP1,SMPD1,MMP9,PLS3,HYOU1,SEPHS1,UBA1,EDIL3,OLA1,NID1,VAT1,GOT2,CCT7,QSOX1,PPP1CC,GCLC,CDKL3,PSAT1,TCP1,HSPH1,AREL1,GSTM3,CCT5,ENOPH1,GARS1,PAICS,FBN1,SARS1,EEF1A1,FERMT2,CCT3,PDCD6,TARS1,MMP1,HSPA4,DNPEP,ALOX12,FHL2,BMP1,APEX1,PLOD3,IMPA1,PLOD1,LOXL1,SEPTIN6,PGM3,TWF1,RARS1,PSMC3,LOXL2,DYNC1H1,LIPG,MYOF,NARS1,NUCB1,PGM2,CDC42,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,SEPTIN9,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,G3BP1,DDX17,CRIP2,SEC23A,ERO1A,PI4KA,FUS,SEPTIN8,DBN1,SEPTIN11,SGCA,VPS29,GLRX3,CCT2,LAP3,SEPTIN7,VCP,LASP1,CALD1,IQGAP1,GNS,ITGAV,FOLR1,CAT,AARS1,PDLIM5,SCARB2,SRI,SPTAN1,CCT6B,DPP3,PITPNB,CAPN2,EWSR1,PRMT1,FSTL1,DDX39B,ADAMT55,RNASE4,HSPG2	0.19	0.54	1.70e-05
GO:0005201	Molecular Function	11	Extracellular matrix structural constituent	LAMB1,COL5A2,DPT,MXRA5,FBN1,LAMC1,EMILIN1,LAMA2,LAMA5,PXDN,COL4A2	0.94	0.98	4.45e-05
GO:0003824	Molecular Function	138	Catalytic activity	FKBP9,HTRA3,KIF5B,PTGR1,ARF4,PLAU,HSPA9,NPEPPS,ADAMTS7,PCSK5,MMP14,PLBD2,CPE,PLOD2,YARS1,PPP1CA,LGMN,TRIM28,PPP2CB,DDX5,PTK7,CCT8,SOD2,HEXB,THOP1,SND1,SMPD1,MMP9,SEPHS1,UBA1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,ALDH1A2,TSN,OLA1,PPIA,VAT1,GOT2,CCT7,ERP44,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,GCLC,CDKL3,PSAT1,FKBP3,TCP1,GPI,GSTM3,ENOPH1,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,CCT3,TARS1,MMP1,PSMB1,DNPEP,ALOX12,BMP1,APEX1,PLOD3,CTSS,PAPPA,IMPA1,GNPDA1,HINT1,PLOD1,MDH2,PRCP,LOXL1,SEPTIN6,PGM3,TWF1,LOC100058329,RARS1,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,LIPG,NARS1,UCHL1,PGM2,CDC42,NA MPT,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,SEPTIN9,DPYSL2,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,HTRA1,SCPEP1,G3BP1,DDX17,DPYSL3,ERO1A,AKR1B1,NANS,PI4KA,TXNL1,SEPTIN8,SEPTIN11,GLRX3,CCT2,LAP3,ALDOA,MINPP1,GNPDA2,SEPTIN7,VC P,PXDN,IFI30,GNS,NCSTN,CAT,AARS1,PLAT,TXNDC17,TALD O1,CCT6B,DPP3,CAPN2,PRMT1,HEXA,FASN,DDX39B,ADAMT55,RNASE4	0.16	0.5	5.50e-05
GO:0044877	Molecular Function	40	Protein-containing complex binding	KIF5B,CD81,LAMB1,SGTA,DDX5,SND1,DDB1,PLS3,PAFAH1B1,CORO1B,SPTBN1,CCN2,NID1,EIF2S1,ARPC5,DSTN,FBN1,FERMT2,TGFB1,PCOLCE,CTSS,TWF1,EMILIN1,SNX9,F11R,PFKP,CAPZB,SGCA,DCTN2,LAMA5,LASP1,IQGAP1,ITGAV,ARPC2,MARCKS,SPTAN1,FLNC,DBNL,ARPC1B,FLNB	0.39	0.64	7.58e-05
GO:0004812	Molecular Function	8	aminoacyl-tRNA ligase activity	YARS1,GARS1,SARS1,TARS1,RARS1,NARS1,WARS1,AARS1	1.07	0.89	0.00021

GO:0048029	Molecular Function	9	Monosaccharide binding	PLOD2,G6PD,GPI,PLOD3,PLOD1,BSG,LMAN2,PFKP,ALDOA	0.95	0.82	0.00032
GO:0008092	Molecular Function	35	Cytoskeletal protein binding	KIF5B,VASP,ACTR2,PLS3,PAFAH1B1,CORO1B,SPTBN1,HSPH1,ARPC5,DSTN,CNN3,FERMT2,ENAH,TWF1,CNN2,NDRG1,CAPZB,DPYSL3,DBN1,DCTN2,ALDOA,LASP1,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,ARPC2,MARCKS,PDLIM5,SPTAN1,FLNC,DBNL,ARPC1B,FLNB,RNASE4	0.38	0.58	0.00035
GO:0051015	Molecular Function	15	Actin filament binding	PLS3,CORO1B,ARPC5,DSTN,TWF1,CAPZB,LASP1,IQGAP1,ARPC2,MARCKS,SPTAN1,FLNC,DBNL,ARPC1B,FLNB	0.65	0.69	0.00045
GO:0005198	Molecular Function	30	Structural molecule activity	LMNB1,LAMB1,RPL12,RPS4X,COL5A2,RPL10A,COPG2,RPLP0,DPT,SPTBN1,MXRA5,SEC31A,ARPC5,FBN1,RPL5,LAMC1,EMILIN1,LAMA2,CLTC,COPB1,AHNAK,COPB2,LAMA5,COPG1,PXDN,ARPC2,COL4A2,PSMD13,PLEC,ENSECAP0000050120	0.41	0.56	0.00068
GO:0005178	Molecular Function	11	Integrin binding	CD81,LAMB1,CNN2,FBN1,FERMT2,TGFB1,EMILIN1,F11R,SGCA,LAMA5,ITGAV	0.78	0.7	0.00070
GO:0000166	Molecular Function	59	Nucleotide binding	KIF5B,ARF4,HSPA9,ACTR2,YARS1,HDGF,DDX5,PTK7,CCT8,VDAC1,HYOU1,SEPHS1,UBA1,UGDH,G6PD,OLA1,CCT7,QSOX1,GCLC,CDKL3,TCP1,HSPH1,CCT5,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,CCT3,TARS1,HSPA4,HINT1,SEPTIN6,TWF1,RARS1,PSMC3,DYNC1H1,NARS1,CDC42,RAB7A,WARS1,SEPTIN9,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,G3BP1,DDX17,ERO1A,PI4KA,SEPTIN8,SEPTIN11,CCT2,SEPTIN7,VCP,CAT,AARS1,CCT6B,PRMT1,DDX39B	0.26	0.48	0.00087
GO:0016874	Molecular Function	12	Ligase activity	YARS1,UBA1,GCLC,GARS1,PAICS,SARS1,TARS1,RARS1,NARS1,UCHL1,WARS1,AARS1	0.69	0.62	0.0014
GO:0043168	Molecular Function	62	Anion binding	KIF5B,ARF4,HSPA9,ACTR2,PLOD2,YARS1,DDX5,PTK7,CCT8,HYOU1,SEPHS1,UBA1,OLA1,GOT2,CCT7,QSOX1,GCLC,CDKL3,PSAT1,TCP1,HSPH1,GSTM3,CCT5,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,FERMT2,CCT3,TARS1,HSPA4,PLOD3,PLOD1,SEPTIN6,TWF1,RARS1,PSMC3,DYNC1H1,NARS1,CDC42,RAB7A,WARS1,ADH5,SEPTIN9,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,G3BP1,DDX17,ERO1A,PI4KA,SEPTIN8,SEPTIN11,CCT2,SEPTIN7,VCP,IQGAP1,FOLR1,AARS1,CCT6B,DDX39B	0.24	0.45	0.0014
GO:0017111	Molecular Function	24	Nucleoside-triphosphatase activity	KIF5B,ARF4,HSPA9,CCT8,OLA1,CCT7,TCP1,EEF1A1,CCT3,SEPTIN6,PSMC3,CDC42,RAB7A,SEPTIN9,CCT4,RAB11A,G3BP1,SEPTIN8,SEPTIN11,CCT2,SEPTIN7,VCP,CCT6B,DDX39B	0.44	0.53	0.0015
GO:0016853	Molecular Function	12	Isomerase activity	FKBP9,PPIA,ERP44,QSOX1,FKBP3,GPI,ENOPH1,GNPDA1,PGM3,PGM2,FKBP10,GNPDA2	0.68	0.6	0.0017
GO:0097159	Molecular Function	124	Organic cyclic compound binding	NUDT21,HNRNPF,KIF5B,ARF4,CKAP4,CD81,PA2G4,HNRNP H3,HSPA9,LMNB1,ACTR2,HNRNPA1,PLOD2,YARS1,RPL12,T RIM28,RPS4X,HDGF,DDX5,PTK7,CCT8,SND1,VDAC1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,HYOU1,RPL10A,SEPHS1,UBA1,HNRNPH1,UGDH,G6PD,RRBP1,RPLP0,TSN,OLA1,GOT2,CCT7,QSOX1,PRDX5,GCLC,ILF3,LRRCS9,CDKL3,PSAT1,EIF2S1,HNRNPAB,	0.14	0.39	0.0021

				TCP1,KHSRP,HSPH1,CCT5,PTBP1,GARS1,PAICS,ARCN1,SARS1,EEF1A1,CCT3,RPL5,TARS1,HSPA4,RBM8A,APEX1,PSMA6,PLOD3,PCBP2,HINT1,PLOD1,SNRPD3,HNRNPA3,SEPTIN6,TWF1,HNRNPM,RBM3,RARS1,PUF60,PSMC3,DYNC1H1,EIF3E,NARS1,NUCB1,CDC42,CLTC,PABPC4,FKBP10,RAB7A,WARS1,U2AF2,SEPTIN9,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,SFPQ,SYNCRIP,G3BP1,DDX17,ERO1A,PI4KA,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,SEPTIN8,SEPTIN11,ILF2,CCT2,NONO,SEPTIN7,VCP,PXDN,HNRNPD,PABPC1,HNRNPR,FUBP1,FOLR1,CAT,AARS1,SCARB2,CCT6B,EWSR1,PRMT1,DDX39B,RNASE4			
GO:1901681	Molecular Function	14	Sulfur compound binding	HDGF,CXCL6,CXCL8,CCN2,AREL1,GSTM3,FBN1,PCOLCE,LIPG,DPYSL3,PRMT1,FSTL1,ADAMTS5,RNASE4	0.6	0.57	0.0021
GO:0008233	Molecular Function	26	Peptidase activity	HTRA3,PLAU,NPEPPS,ADAMTS7,PCSK5,MMP14,CPE,LGMN,THOP1,MMP9,MMP1,PSMB1,DNPEP,BMP1,CTSS,PAPPA,PRCP,UCHL1,HTRA1,SCPEP1,LAP3,NCSTN,PLAT,DPP3,CAPN2,ADAMTS5	0.4	0.49	0.0022
GO:0016462	Molecular Function	25	Pyrophosphatase activity	KIF5B,ARF4,HSPA9,CCT8,OLA1,CCT7,TCP1,GARS1,EEF1A1,CCT3,SEPTIN6,PSMC3,CDC42,RAB7A,SEPTIN9,CCT4,RAB11A,G3BP1,SEPTIN8,SEPTIN11,CCT2,SEPTIN7,VCP,CCT6B,DDX39B	0.42	0.5	0.0022
GO:1901363	Molecular Function	122	Heterocyclic compound binding	NUDT21,HNRNPF,KIF5B,ARF4,CKAP4,PA2G4,HNRNPH3,HSPA9,LMNB1,ACTR2,HNRNPA1,PLOD2,YARS1,RPL12,TRIM28,RPS4X,HDGF,DDX5,PTK7,CCT8,SND1,VDAC1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,HYOU1,RPL10A,SEPHS1,UBA1,HNRNPH1,UGDH,G6PD,RRBP1,RPLP0,TSN,OLA1,GOT2,CCT7,QSOX1,PRDX5,GCLC,ILF3,LRRC59,CDKL3,PSAT1,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,KHSRP,HSPH1,CCT5,PTBP1,GARS1,PAICS,ARCN1,SARS1,EEF1A1,CCT3,RPL5,TARS1,HSPA4,RBM8A,APEX1,PSMA6,PLOD3,PCBP2,HINT1,PLOD1,SNRPD3,HNRNPA3,SEPTIN6,TWF1,HNRNPM,RBM3,RARS1,PUF60,PSMC3,DYNC1H1,EIF3E,NARS1,NUCB1,CDC42,CLTC,PABPC4,FKBP10,RAB7A,WARS1,U2AF2,SEPTIN9,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,SFPQ,SYNCRIP,G3BP1,DDX17,ERO1A,PI4KA,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,SEPTIN8,SEPTIN11,ILF2,CCT2,NONO,SEPTIN7,VCP,PXDN,HNRNPD,PABPC1,HNRNPR,FUBP1,FOLR1,CAT,AARS1,CCT6B,EWSR1,PRMT1,DDX39B,RNASE4	0.14	0.39	0.0024
GO:0050839	Molecular Function	15	Cell adhesion molecule binding	CD81,LAMB1,CPE,PTK7,CCN2,LRRC59,FBN1,FERMT2,TGFB1,EMILIN1,F11R,NDRG1,SGCA,LAMA5,ITGAV	0.56	0.54	0.0025
GO:0050840	Molecular Function	7	Extracellular matrix binding	ECM1,FBLN2,NID1,TGFB1,PXDN,ITGAV,ADAMTS5	0.94	0.63	0.0025
GO:0035639	Molecular Function	50	Purine ribonucleoside triphosphate binding	KIF5B,ARF4,HSPA9,ACTR2,YARS1,DDX5,PTK7,CCT8,HYOU1,SEPHS1,UBA1,OLA1,CCT7,GCLC,CDKL3,TCP1,HSPH1,CCT5,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,CCT3,TARS1,HSPA4,SEPTIN6,TWF1,RARS1,PSMC3,DYNC1H1,NARS1,CDC42,RAB7A,WARS1,SEPTIN9,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,G3BP1,DDX17,PI4K	0.26	0.43	0.0028

				A,SEPTIN8,SEPTIN11,CCT2,SEPTIN7,VCP,AARS1,CCT6B,DDX39B			
GO:0008237	Molecular Function	13	Metallopeptidase activity	NPEPPS,ADAMTS7,MMP14,CPE,THOP1,MMP9,MMP1,DNPEP,BMP1,PAPPA,LAP3,DPP3,ADAMTS5	0.6	0.54	0.0032
GO:0051082	Molecular Function	9	Unfolded protein binding	HSPA9,CCT8,CCT7,TCP1,CCT5,CCT3,CCT4,CCT2,CCT6B	0.76	0.56	0.0038
GO:0008201	Molecular Function	11	Heparin binding	HDGF,CXCL6,CXCL8,CCN2,AREL1,FBN1,PCOLCE,LIPG,FSTL1,ADAMTS5,RNASE4	0.66	0.53	0.0043
GO:0008475	Molecular Function	3	Procollagen-lysine 5-dioxygenase activity	PLOD2,PLOD3,PLOD1	1.8	0.62	0.0052
GO:0032555	Molecular Function	50	Purine ribonucleotide binding	KIF5B,ARF4,HSPA9,ACTR2,YARS1,DDX5,PTK7,CCT8,HYOU1,SEPHS1,UBA1,OLA1,CCT7,GCLC,CDKL3,TCP1,HSPH1,CCT5,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,CCT3,TARS1,HSPA4,SEPTIN6,TWTF1,RARS1,PSMC3,DYNC1H1,NARS1,CDC42,RAB7A,WARS1,SEPTIN9,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,G3BP1,DDX17,PI4KA,SEPTIN8,SEPTIN11,CCT2,SEPTIN7,VCP,AARS1,CCT6B,DDX39B	0.25	0.39	0.0056
GO:0015035	Molecular Function	6	Protein-disulfide reductase activity	QSOX1,NXN,ERO1A,TXNL1,GLRX3,TXNDC17	0.97	0.56	0.0057
GO:0016667	Molecular Function	7	Oxidoreductase activity, acting on a sulfur group of donors	QSOX1,NXN,ERO1A,TXNL1,GLRX3,IFI30,TXNDC17	0.86	0.53	0.0064
GO:0097493	Molecular Function	3	Structural molecule activity conferring elasticity	EMILIN1,AHNAK,ENSECAP00000050120	1.68	0.57	0.0078
GO:0016887	Molecular Function	14	ATP hydrolysis activity	KIF5B,HSPA9,CCT8,OLA1,CCT7,TCP1,CCT3,PSMC3,CCT4,G3BP1,CCT2,VCP,CCT6B,DDX39B	0.52	0.45	0.0080
GO:0016860	Molecular Function	6	Intramolecular oxidoreductase activity	ERP44,QSOX1,GPI,ENOPH1,GNPDA1,GNPDA2	0.92	0.51	0.0085
GO:0005539	Molecular Function	12	Glycosaminoglycan binding	HDGF,CXCL6,CXCL8,CCN2,AREL1,FBN1,PCOLCE,LIPG,DPYSL3,FSTL1,ADAMTS5,RNASE4	0.56	0.44	0.0107
GO:0008238	Molecular Function	8	Exopeptidase activity	NPEPPS,MMP14,CPE,DNPEP,PRCP,SCPEP1,LAP3,DPP3	0.73	0.46	0.0112
GO:0016491	Molecular Function	27	Oxidoreductase activity	PTGR1,PLOD2,SOD2,UGDH,G6PD,ALDH1A2,VAT1,QSOX1,PRDX5,ALOX12,APEX1,PLOD3,PLOD1,MDH2,LOXL1,LOXL2,NXN,ADH5,ERO1A,AKR1B1,TXNL1,GLRX3,PXDN,IFI30,CAT,TXNDC17,FASN	0.33	0.38	0.0117
GO:0140657	Molecular Function	21	ATP-dependent activity	KIF5B,HSPA9,DDX5,CCT8,HYOU1,OLA1,CCT7,TCP1,HSPH1,CCT5,CCT3,HSPA4,PSMC3,DYNC1H1,CCT4,G3BP1,DDX17,CCT2,VCP,CCT6B,DDX39B	0.38	0.38	0.0135
GO:0016209	Molecular Function	7	Antioxidant activity	SOD2,PRDX5,NXN,TXNL1,PXDN,CAT,TXNDC17	0.78	0.45	0.0138
GO:0004177	Molecular Function	5	Aminopeptidase activity	NPEPPS,MMP14,DNPEP,LAP3,DPP3	0.97	0.45	0.0168
GO:0004175	Molecular Function	18	Endopeptidase activity	HTRA3,PLAU,ADAMTS7,PCSK5,MMP14,LGMN,THOP1,MMP9,MMP1,PSMB1,BMP1,CTSS,PAPPA,HTRA1,NCSTN,PLAT,CAPN2,ADAMTS5	0.41	0.37	0.0181
GO:0005524	Molecular Function	39	ATP binding	KIF5B,HSPA9,ACTR2,YARS1,DDX5,PTK7,CCT8,HYOU1,SEPHS1,UBA1,CCT7,GCLC,CDKL3,TCP1,HSPH1,CCT5,GARS1,PAICS,SARS1,CCT3,TARS1,HSPA4,TWTF1,RARS1,PSMC3,DYNC1H1,NARS1,WARS1,CCT4,PFKP,ACLY,G3BP1,DDX17,PI4KA,CCT2,VCP,AARS1,CCT6B,DDX39B	0.25	0.31	0.0251

GO:0016861	Molecular Function	3	Intramolecular oxidoreductase activity, interconverting aldoses and ketoses	GPI,GNPDA1,GNPDA2	1.38	0.42	0.0275
GO:0043394	Molecular Function	4	Proteoglycan binding	NID1,CTSS,SDCBP,TNC	1.06	0.39	0.0314
GO:0005737	Cellular Component	253	Cytoplasm	ERP29,FKBP9,NUDT21,API5,KIF5B,VPS35,PTGR1,ARF4,CKAP4,PA2G4,NAPA,HSPA9,NPEPPS,VASP,PCSK5,SLC39A14,MMP14,GDI2,PLBD2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,RPL12,RPS4X,HDF,PPP2CB,CCT8,MANF,SOD2,HEXB,THOP1,SERPINB9,SND1,VDAC1,RTRAF,DDB1,SMPD1,PLS3,HYOU1,RPL10A,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,RRBP1,ALDH1A2,CORO1B,AP2A2,RPLP0,TSN,SPTBN1,OLA1,PP1A,VAT1,GOT2,CCT7,ERP44,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,GCLC,ILF3,LRRC59,PSAT1,SEC31A,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ARPC5,GSTM3,CC T5,ENOPH1,GARS1,PAICS,ARCNI,DSTN,SARS1,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,FERMT2,TGFB1,CCT3,PDCD6,RPL5,TARS1,HSPA4,PSMB1,DNPEP,RBM8A,ALOX12,FHL2,APEX1,PSMA6,INHBA,COPA,PLOD3,ENAH,CTSS,PCBP2,PSMD2,IMPA1,GNPDA1,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,PRCP,SEPTIN6,PGM3,TWF1,HNRNPM,RBM3,RARS1,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,MVP,DYNC1H1,EIF3E,LIPG,MYOF,SDCBP,DYNLL2,NIBAN2,NARS1,NUCB1,UCHL1,PGM2,SNX9,BSG,RNH1,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,SEPTIN9,DPYSL2,NDRG1,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,SFPQ,STAM,SLC44A1,SCPEP1,SYNCRIP,G3BP1,VAPA,CAPZB,CRIP2,SEC23A,DPYSL3,ERO1A,AKR1B1,NA NS,COPB1,PI4KA,TXNL1,FUS,HNRNPK,SEPTIN8,DBN1,AHNAK,SEPTIN11,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,CCT2,LAP3,ATP6AP2,GDI1,ALDOA,COPB2,MINPP1,SERPINB8,GNPDA2,SEPTIN7,VCP,LASP1,COPG1,PDCD6IP,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,PXDN,IFI30,HNRNPD,GNS,NCSTN,PABPC1,ITGAV,ARPC2,FUBP1,CAT,MARCKS,SERPINB1,PSMD13,AARS1,PDLIM5,PSME1,PLAT,SCARB2,SRI,SPTAN1,TXNDC17,TALDO1,CCT6B,FLNC,DBNL,DPP3,PITPNB,CAPN2,PPP2R1A,PRMT1,PLEC,ENSECAP00000050120,HEXA,ARPC1B,FASN,FLNB,DDX39B	0.19	0.8	4.28e-21
GO:0005829	Cellular Component	107	Cytosol	API5,KIF5B,VPS35,NPEPPS,MMP14,PLIN3,VPS26A,YARS1,SGTA,RPL12,RPS4X,PPP2CB,CCT8,SND1,PLS3,RPL10A,COPG2,KPNB1,HNRNPH1,UGDH,ATIC,G6PD,CORO1B,RPLP0,SPTBN1,CCT7,PRDX5,PSAT1,EIF2S1,TCP1,GPI,HSPH1,ARPC5,GSTM3,CCT5,GARS1,PAICS,SARS1,EEF1A1,FERMT2,CCT3,PDCD6,RPL5,DNPEP,ALOX12,PCBP2,SNRPD3,PGM3,TWF1,RARS1,LOC100058290,MVP,EIF3E,NIBAN2,NARS1,PGM2,SNX9,CLTC,RANBP1,PABPC4,NXN,RAB7A,WARS1,ADH5,DPYSL	0.32	0.88	2.55e-11

				2,NDRG1,CCT4,PFKP,ACLY,SLC44A1,SCPEP1,SYNCRIP,G3BP1,SEC23A,DPYSL3,AKR1B1,NANS,COPB1,TXNL1,DBN1,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,CCT2,ALDOA,COPB2,SERPINB8,VCP,COPG1,PARVA,IFI30,PABPC1,ITGAV,ARPC2,PSMD13,AARS1,SRI,TXNDC17,CCT6B,FLNC,DBNL,DPP3,CAPN2,HEXA,FASN,FLNB			
GO:0005622	Cellular Component	281	Intracellular anatomical structure	ELOC,ERP29,FKBP9,NUDT21,HNRNPF,API5,KIF5B,VPS35,PTGR1,ARF4,CKAP4,PA2G4,HNRNPH3,NAPA,HSPA9,NPEPPS,VASP,PCSK5,LMNB1,SLC39A14,MMP14,ACTR2,GDI2,HNRNPA1,PLBD2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,RPL12,TRIM28,RPS4X,HDGF,PPP2CB,DDX5,CRK,CCT8,MANF,SOD2,HEXB,THOP1,SERPINB9,SND1,VDAC1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,SMPD1,PLS3,HYOU1,PSMD5,RPL10A,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,RRBP1,ALDH1A2,CORO1B,AP2A2,RPLP0,TSN,SPTBN1,OLA1,PPIA,VAT1,GO T2,CCT7,ERP44,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,GCLC,ILF3,LRRC59,CDKL3,PSAT1,SEC31A,FKBP3,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ARPC5,GSTM3,CCT5,PTBP1,ENOPH1,GARS1,PAICS,ARCN1,DSTN,SARS1,CNN3,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,FERMT2,TGFB1,CCT3,PDCD6,RPL5,TARS1,HSPA4,PSMB1,DNPEP,RBM8A,ALOX12,FHL2,APEX1,PSMA6,INHBA,COPA,PLOD3,ENAH,CTSS,PCBP2,PSMD2,IMPA1,GNPDA1,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,HNRNPA3,PRCP,SEPTIN6,PGM3,TWF1,HNRNPM,RBM3,RARS1,PUF60,PSMC3,LOC100058290,LOXL2,MVP,DYNC1H1,EIF3E,LIPG,MYOF,SDCBP,DYNLL2,NIBAN2,NARS1,NUCB1,UCHL1,PGM2,SNX9,BSG,RNH1,CNN2,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,SEPTIN9,DPYSL2,NDRG1,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,SFPQ,STAM,SLC44A1,SCPEP1,SYNCRIP,G3BP1,VAPA,CAPZB,DDX17,CRIP2,SEC23A,DPYSL3,ERO1A,AKR1B1,NANS,COPB1,PI4KA,TXNL1,FUS,HNRNPK,SEPTIN8,DBN1,AHNAK,SEPTIN11,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,ILF2,CCT2,LAP3,NONO,ATP6AP2,GDI1,ALDOA,COPB2,MINPP1,SERPINB8,GNPDA2,SEPTIN7,VCP,LASP1,COPG1,PDCD6IP,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,PXDN,IFI30,HNRNPD,GNS,NCSTN,PABPC1,ITGAV,ARPC2,HNRNPR,FUBP1,FOLR1,CAT,MARCKS,SERPINB1,PSMD13,AARS1,PDLIM5,PSME1,PLAT,SCARB2,SRI,SPTAN1,TXNDC17,TALDO1,CCT6B,FLNC,DBNL,DPP3,PITPNB,CAPN2,PPP2R1A,EWRSR1,PRMT1,PLEC,ENSECAP00000050120,WDR43,HEXA,ARPC1B,FASN,FLNB,PSMD6,DDX39B,RNASE4	0.1	0.6	5.45e-11
GO:0005576	Cellular Component	77	Extracellular region	HTRA3,CD81,PLAU,ADAMTS7,PCSK5,MMP14,ECM1,FBLN2,LAMB1,PLBD2,CPE,LGMN,SERPING1,HDGF,COL5A2,MANF,SERPINB9,CXCL6,SMPD1,IGFBP7,IGFBP5,MMP9,STC1,C	0.35	0.85	5.23e-09

				XCL8, EDIL3, DPT, ANGPTL2, CCN2, NID1, QSOX1, MXRA5, GRN, GPI, AREL1, GSTM3, GARS1, SERPINE1, FBN1, TGFB1, MMP1, P, COLCE, BMP1, INHBA, PLOD3, CTSS, PAPP, LOXL1, LAMC1, CRLF1, LOC100058290, LOXL2, EMILIN1, LAMA2, LIPG, NUCB1, RNH1, NAMPT, LMAN2, HTRA1, SCPEP1, DPYSL3, ERO1A, HNRNPA2B1, ALDOA, SERPINB8, TNC, LAMA5, PXDN, IFI30, COL4A2, SERPINB1, PLAT, SRI, FSTL1, COL6A3, ADAMTS5, RNASE4			
GO:0015629	Cellular Component	30	Actin cytoskeleton	API5, ACTR2, CRK, PLS3, CORO1B, SPTBN1, ARPC5, DSTN, EEF1A1, TWLF1, DYNLL2, SNX9, CNN2, SEPTIN9, CAPZB, DPYSL3, DBN1, SEPTIN11, DCTN2, ALDOA, PARVA, CALD1, IQGAP1, ARPC2, MARCKS, PDLIM5, SPTAN1, DBNL, ARPC1B, RNASE4	0.65	1.22	8.22e-09
GO:0031012	Cellular Component	28	Extracellular matrix	ADAMTS7, MMP14, ECM1, FBLN2, LAMB1, COL5A2, MMP9, ANGPTL2, CCN2, NID1, AREL1, FBN1, TGFB1, MMP1, PLOD3, LOXL1, LAMC1, LOXL2, EMILIN1, LAMA2, TNC, LAMA5, PXDN, COL4A2, COL6A3, ADAMTS5, RNASE4, HSPG2	0.68	1.24	1.02e-08
GO:0032991	Cellular Component	134	Protein-containing complex	ELOC, NUDT21, HNRNPF, KIF5B, VPS35, HNRNPH3, NAPA, PLAU, ACTR2, LAMB1, AP2B1, VPS26A, SGTA, PPP1CA, RPL12, TRIM28, RPS4X, HDGF, PPP2CB, DDX5, CRK, COL5A2, CCT8, SND1, VDAC1, RTRAF, HNRNPL, DDB1, IGFBP5, HYOU1, PSMD5, RPL10A, SEC22B, COPG2, KPNB1, PAFAH1B1, HNRNPH1, GANAB, AP2A2, RPLP0, TSN, SPTBN1, CCT7, PPP1CC, GCLC, ILF3, SEC31A, EIF2S1, HNRNPAB, TCP1, PSME2, HSPH1, ARPC5, CCT5, ARCN1, PSMA2, CCT3, PDCD6, RPL5, PSMB1, PCOLCE, RBM8A, PSMA6, INHBA, COPA, PSMD2, PLOD1, SNRPD3, SEPTIN6, CRLF1, HNRNPM, RARS1, PSMC3, EMILIN1, DYNC1H1, EIF3E, LIPG, DYNLL2, RNH1, F11R, CLTC, RANBP1, PABPC4, WARS1, U2AF2, SEPTIN9, CCT4, PFKP, SFPQ, STAM, SYNCRIP, G3BP1, CAPZB, DDX17, SEC23A, DPYSL3, COPB1, SEPTIN8, SEPTIN11, SGCA, AP1B1, VPS29, DCTN2, GLRX3, ILF2, CCT2, COPB2, TNC, SEPTIN7, LAMA5, VCP, COPG1, CALD1, IQGAP1, NCSTN, PABPC1, ITGAV, ARPC2, COL4A2, HNRNPR, CAT, PSMD13, PDLIM5, PSME1, PLAT, CCT6B, CAPN2, PPP2R1A, PRMT1, HEXA, ARPC1B, PSMD6, DD X39B, RNASE4	0.22	0.68	2.06e-08
GO:0062023	Cellular Component	21	Collagen-containing extracellular matrix	ECM1, FBLN2, LAMB1, COL5A2, ANGPTL2, NID1, FBN1, PLOD3, LOXL1, LAMC1, LOXL2, EMILIN1, LAMA2, TNC, LAMA5, PXDN, COL4A2, COL6A3, ADAMTS5, RNASE4, HSPG2	0.8	1.36	2.06e-08
GO:0030662	Cellular Component	15	Coated vesicle membrane	AP2B1, SEC22B, COPG2, AP2A2, SEC31A, ARCN1, PDCD6, COPA, CLTC, SEC23A, COPB1, ATP6AP2, COPB2, COPG1, DBNL	0.99	1.54	3.09e-08
GO:0005832	Cellular Component	8	Chaperonin-containing T-complex	CCT8, CCT7, TCP1, CCT5, CCT3, CCT4, CCT2, CCT6B	1.59	1.82	7.11e-08
GO:0030117	Cellular Component	13	Membrane coat	AP2B1, COPG2, AP2A2, SEC31A, ARCN1, PDCD6, COPA, CLTC, SEC23A, COPB1, AP1B1, COPB2, COPG1	0.98	1.32	6.13e-07
GO:0030120	Cellular Component	11	Vesicle coat	COPG2, AP2A2, SEC31A, ARCN1, PDCD6, COPA, CLTC, SEC23A, COPB1, COPB2, COPG1	1.11	1.4	6.13e-07

GO:0005604	Cellular Component	12	Basement membrane	LAMB1,NID1,FBN1,LAMC1,LOXL2,LAMA2,TNC,LAMA5,PXDN,COL4A2,RNASE4,HSPG2	1.01	1.32	8.27e-07
GO:0005615	Cellular Component	54	Extracellular space	CD81,PLAU,PCSK5,MMP14,ECM1,LAMB1,CPE,SERPING1,HDGF,COL5A2,MANF,SERPINB9,CXCL6,SMPD1,IGFBP7,IGFBP5,MMP9,STC1,CXCL8,ANGPTL2,QSOX1,GRN,GPI,GARS1,SERPINE1,FBN1,TGFBI,MMP1,PCOLCE,BMP1,INHBA,PLOD3,CTSS,PAPPA,LOXL1,CRLF1,LOXL2,EMILIN1,LIPG,NAMPT,LMAN2,DPYSL3,ERO1A,ALDOA,SERPINB8,TNC,PXDN,COL4A2,SERPINB1,PLAT,SRI,COL6A3,ADAMTS5,RNASE4	0.37	0.76	8.27e-07
GO:1905369	Cellular Component	12	Endopeptidase complex	PLAU,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMD2,PSMC3,PSMD13,PSME1,CAPN2,PSMD6	1.01	1.32	8.27e-07
GO:0099080	Cellular Component	44	Supramolecular complex	KIF5B,LMNB1,RPS4X,COL5A2,PLS3,KPNB1,PAFAH1B1,CORO1B,CCT7,PPP1CC,EIF2S1,TCP1,KHSRP,HSPH1,AREL1,FBN1,CCT3,FHL2,PSMA6,SEPTIN6,TWF1,DYNC1H1,DYNLL2,CLTC,PABPC4,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,G3BP1,DPYSL3,DCTN2,GLRX3,CCT2,SEPTIN7,VCP,MAP4,CALD1,IQGAP1,PABPC1,COL4A2,SERPINB1,PDLIM5,SRI,PLEC	0.42	0.8	1.05e-06
GO:0030135	Cellular Component	17	Coated vesicle	AP2B1,SEC22B,COPG2,AP2A2,SEC31A,ARCN1,PDCD6,COPA,SNX9,CLTC,LMAN2,SEC23A,COPB1,ATP6AP2,COPB2,COPG1,DBNL	0.75	1.06	2.55e-06
GO:0030659	Cellular Component	30	Cytoplasmic vesicle membrane	VPS35,SLC39A14,CPE,AP2B1,VPS26A,SEC22B,COPG2,UBA1,AP2A2,SEC31A,ARCN1,PDCD6,COPA,SNX9,CLTC,RAB7A,NDRG1,RAB11A,STAM,SEC23A,COPB1,PI4KA,SEPTIN8,VPS29,ATP6AP2,COPB2,COPG1,SCARB2,SRI,DBNL	0.5	0.83	4.76e-06
GO:0000502	Cellular Component	10	Proteasome complex	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMD2,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.05	1.19	5.62e-06
GO:0005938	Cellular Component	18	Cell cortex	PAFAH1B1,SPTBN1,DSTN,EEF1A1,SEPTIN6,DYNC1H1,SNX9,SEPTIN9,CRIP2,SEPTIN8,SEPTIN11,GLRX3,SEPTIN7,LASP1,IQGAP1,MARCKS,SPTAN1,DBNL	0.68	0.96	6.66e-06
GO:0043229	Cellular Component	237	Intracellular organelle	ELOC,ERP29,FKBP9,NUDT21,HNRNPF,API5,KIF5B,VPS35,ARF4,CKAP4,PA2G4,HNRNPH3,HSPA9,VASP,PCSK5,LMNB1,SLC39A14,MMP14,ACTR2,HNRNPA1,PLBD2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,RPL12,TRIM28,RPS4X,HDGF,PPP2CB,DDX5,CRK,MANF,SOD2,HEXB,THOP1,SND1,VDAC1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,SMPD1,PLS3,HYOU1,RPL10A,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,GANAB,G6PD,RRBP1,CORO1B,AP2A2,RPLP0,TSN,SPTBN1,PPIA,VAT1,GOT2,CCT7,ERP44,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,ILF3,LRRCS9,CDKL3,SEC31A,FKBP3,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ARPC5,PTBP1,ENOPH1,GARS1,ARCN1,DSTN,SARS1,CNN3,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,FERMT2,TGFBI,CCT3,PDCD6,RPL5,PSMB1,RBM8A,FHL2,APEX1,PSMA6,COPA,PLOD3,ENAH,CTSS,PCBP2,PSMD2,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,HNR	0.09	0.49	6.66e-06

				NPA3,PRCP,SEPTIN6,TWF1,HNRNPM,RBM3,RARS1,PUF60,PSMC3,LOXL2,MVP,DYNC1H1,EIF3E,LIPG,MYOF,DYNLL2,NIBAN2,NUCB1,UCHL1,SNX9,BSG,RNH1,CNN2,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,ACLY,RAB11A,SFPQ,STAM,SLC44A1,SYNCRIP,G3BP1,VAPA,CAPZB,DDX17,SEC23A,DPYSL3,ERO1A,COPB1,PI4KA,FUS,HNRNPK,SEPTIN8,DBN1,AHNAK,SEPTIN11,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,ILF2,CCT2,NONO,ATP6AP2,GDI1,ALDOA,COPB2,MINPP1,SEPTIN7,VCP,LASP1,COPG1,PDCD6IP,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,PXDN,IFI30,HNRNPD,GNS,NCSTN,PABPC1,ARPC2,HNRNPR,FUBP1,FOLR1,CAT,MARCKS,SERPINB1,PSMD13,AARS1,PDLIM5,PSME1,PLAT,SCARB2,SRI,SPTAN1,FLNC,DBNL,PITPNB,CAPN2,EWSR1,PRMT1,PLEC,ENSECAP00000050120,WDR43,HEXA,ARPC1B,FASN,FLNB,DDX39B,RNASE4			
GO:0031982	Cellular Component	55	Vesicle	KIF5B,VPS35,CD81,SLC39A14,MMP14,CPE,AP2B1,VPS26A,LGMN,SND1,SMPD1,SEC22B,COPG2,UBA1,AP2A2,QSOX1,PRDX5,SEC31A,TCP1,GRN,GARS1,ARCN1,PDCD6,COPA,SEPTIN6,LIPG,MYOF,SNX9,F11R,CLTC,RAB7A,LMAN2,NDRG1,CCT4,RAB11A,STAM,SEC23A,COPB1,PI4KA,SEPTIN8,VPS29,DCTN2,ATP6AP2,ALDOA,COPB2,COPG1,PDCD6IP,NCSTN,SERPINB1,PLAT,SCARB2,SRI,DBNL,HEXA,FASN	0.33	0.66	9.08e-06
GO:0022624	Cellular Component	7	Proteasome accessory complex	PSMD5,PSME2,PSMD2,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.31	1.21	1.31e-05
GO:0043226	Cellular Component	241	Organelle	ELOC,ERP29,FKBP9,NUDT21,HNRNPF,API5,KIF5B,VPS35,ARF4,CKAP4,CD81,PA2G4,HNRNPH3,HSPA9,VASP,PCSK5,LMNB1,SLC39A14,MMP14,ACTR2,HNRNPA1,PLBD2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,RPL12,TRIM28,RPS4X,HDGF,PPP2CB,DDX5,CRK,CCT8,MANF,SOXD2,HEXB,THOP1,SND1,VDAC1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,SMPD1,PLS3,HYOU1,RPL10A,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,GANAB,G6PD,RRBP1,CORO1B,AP2A2,RPLP0,TSN,SPTBN1,PPIA,VAT1,GOT2,CCT7,ERP44,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,ILF3,LRRC59,CDKL3,SEC31A,FKBP3,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ARPC5,GSTM3,PTBP1,ENOPH1,GARS1,ARCN1,DSTN,SARS1,CNN3,TFG,EEF1A1,MXRAS,PSMA2,FERMT2,TGFB1,CCT3,PDCD6,RPL5,PSMB1,RBM8A,FHL2,APEX1,PSMA6,COPA,PLOD3,ENAH,CTSS,PCBP2,PSMD2,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,HNRNPA3,PRCP,SEPTIN6,TWF1,HNRNPM,RBM3,RARS1,PUF60,PSMC3,LOXL2,MVP,DYNC1H1,EIF3E,LIPG,MYOF,DYNLL2,NIBAN2,NARS1,NUCB1,UCHL1,SNX9,BSG,RNH1,CNN2,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,ACLY,RAB11A,SFPQ,STAM,SLC44A1,SYNCRIP,G	0.09	0.47	1.46e-05

				3BP1,VAPA,CAPZB,DDX17,SEC23A,DPYSL3,ERO1A,COPB1,PI4KA,FUS,HNRNPK,SEPTIN8,DBN1,AHNAK,SEPTIN11,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,ILF2,CCT2,NONO,ATP6AP2,GDI1,ALDOA,COPB2,MINPP1,SEPTIN7,VCP,LASP1,COPG1,PDCC6IP,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,PXDN,IFI30,HNRNPD,GN S,NCSTN,PABPC1,ARPC2,HNRNPR,FUBP1,FOLR1,CAT,MARCKS,SERPINB1,PSMD13,AARS1,PDLIM5,PSME1,PLAT,SCARB2,SRI,SPTAN1,FLNC,DBNL,PITPNB,CAPN2,EWSR1,PRMT1,PLEC,ENSECAP00000050120,WDR43,HEXA,ARPC1B,FASN,FLNB,DDX39B,RNASE4			
GO:0110165	Cellular Component	328	Cellular anatomical entity	ELOC,ERP29,FKBP9,HTRA3,NUDT21,HNRNPF,API5,KIF5B,VPS35,PTGR1,ARF4,CKAP4,CD81,PA2G4,HNRNPH3,NAPA,PLAU,HSPA9,NPEPPS,ADAMTS7,VASP,PCSK5,LMN1,SLC39A14,MMP14,ECM1,ACTR2,GDI2,HNRNPA1,FBLN2,LAMB1,PLBD2,CPE,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,CSPG4,RPL12,TRIM28,RPS4X,SERPING1,HDGF,PPP2CB,DDX5,CRK,COL5A2,PTK7,CCT8,MANF,SOD2,HEXB,THOP1,SERPINB9,SND1,VDAC1,RTRAF,CXCL6,HNRNPL,DDB1,SMPD1,IGFBP7,IGFBP5,MMP9,PLS3,HYOU1,PSMD5,STC1,RPL10A,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,RRBP1,ALDH1A2,CORO1B,AP2A2,CXCL8,EDIL3,RPLP0,TSN,DPT,SPTBN1,ANGPTL2,OLA1,PPIA,CCN2,NID1,VAT1,GOT2,CCT7,ERP44,QSOX1,PPP1CC,MXRA5,PRDX5,GCLC,ILF3,LRRC59,CDKL3,PSAT1,SEC31A,FKBP3,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ALCAM,ARPC5,AREL1,GSTM3,CCT5,PTBP1,ENOPH1,GARS1,SERPINE1,PAICS,ARC1,DSTN,FBN1,SARS1,CNN3,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,FERMT2,TGFBI,CT3,PDCC6,RPL5,TARS1,MMP1,HSPA4,PSMB1,PCOLCE,DNPEP,RBM8A,ALOX12,FHL2,BMP1,APEX1,PSMA6,INHBA,CO PA,PLOD3,ENAH,CTSS,PCBP2,PSMD2,PAPPA,IMPA1,GNPD A1,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,HNRNPA3,PRCP,LOXL1,LAMC1,SEPTIN6,CRLF1,PGM3,TWF1,HNRNPM,RBM3,LOC10058329,RARS1,PUF60,PSMC3,LOC10058290,LOXL2,MVP,EMILIN1,DYNC1H1,LAMA2,EIF3E,LIPG,MYOF,SDCBP,DYNLL2,NIBAN2,NARS1,NUCB1,UCHL1,PGM2,SNX9,BSG,RNH1,CNN2,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,SEPTIN9,DYSL2,NDRG1,CCT4,PFKP,ACLY,RAB11A,HTRA1,SFPQ,STAM,SLC44A1,SCPEP1,SYNCRIP,G3BP1,VAPA,CAPZB,DDX17,CRI P2,SEC23A,DPYSL3,ERO1A,AKR1B1,NANS,COPB1,PI4KA,TXNL1,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,SEPTIN8,DBN1,AHNAK,SEPTIN11,SGCA,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,ILF2,CCT2,LAP3,NONO,ATP6AP2,GDI1,ALDOA,COPB2,MINPP1,SERPINB8,TNC,GNPDA2,SEPTIN7,LAMA5,VCP,LASP1,COPG1,PDCC6I	0.02	0.43	1.46e-05

				P,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,PXDND,IFI30,HNRNPD,GNS,NCSTN,PABPC1,ITGAV,ARPC2,COL4A2,HNRNPR,FUBP1,FO LR1,CAT,MARCKS,SERPINB1,PSMD13,AARS1,PDLIM5,PSME1,PLAT,SCARB2,SRI,SPTAN1,TXNDC17,TALDO1,CCT6B,FLNC,DBNL,DPP3,PITPNB,CAPN2,PPP2R1A,EWSR1,PRMT1,PLEC,ENSECAP0000050120,WDR43,HEXA,FSTL1,ARPC1B,COL6A3,FASN,FLNB,PSMD6,DDX39B,ADAMT55,RNASE4,HS PG2			
GO:0005856	Cellular Component	61	Cytoskeleton	NUDT21,API5,KIF5B,VASP,LMNB1,MMP14,ACTR2,PPP2CB,CRK,RTRAF,PLS3,PAFAH1B1,G6PD,CORO1B,SPTBN1,CCT7,PPP1CC,TCP1,HSPH1,ARPC5,DSTN,CNN3,EEF1A1,CCT3,AP EX1,ENAH,SEPTIN6,TWF1,MVP,DYNC1H1,DYNLL2,SNX9,CNN2,CDC42,CLTC,RANBP1,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,CAPZB,DPYSL3,SEPTIN8,DBN1,SEPTIN11,DCTN2,CCT2,ALDOA,SEPTIN7,LASP1,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,ARPC2,MARCKS,PDLIM5,SPTAN1,DBNL,PLEC,ARPC1B,RNASE4	0.29	0.62	1.75e-05
GO:0031410	Cellular Component	51	Cytoplasmic vesicle	KIF5B,VPS35,SLC39A14,MMP14,CPE,AP2B1,VPS26A,LGMN,SND1,SMPD1,SEC22B,COPG2,UBA1,AP2A2,PRDX5,SEC31A,TCP1,GRN,GARS1,ARCN1,PDCC6,COPA,SEPTIN6,LIPG,MYOF,SNX9,F11R,CLTC,RAB7A,LMAN2,NDRG1,CCT4,RAB11A,STAM,SEC23A,COPB1,PI4KA,SEPTIN8,VPS29,ATP6AP2,COPB2,COPG1,PDCC6P,NCSTN,SERPINB1,PLAT,SCARB2,SRI,DBNL,HEXA,FASN	0.33	0.65	1.84e-05
GO:0030126	Cellular Component	6	COPI vesicle coat	COPG2,ARCN1,COPA,COPB1,COPB2,COPG1	1.41	1.17	2.51e-05
GO:0043232	Cellular Component	101	Intracellular non-membrane-bounded organelle	NUDT21,API5,KIF5B,CKAP4,PA2G4,HSPA9,VASP,LMNB1,MMP14,ACTR2,PLIN3,PPP1CA,RPL12,TRIM28,RPS4X,PPP2CB,DDX5,CRK,RTRAF,DDB1,SMPD1,PLS3,RPL10A,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,G6PD,CORO1B,RPLP0,SPTBN1,CCT7,PPP1CC,ILF3,LRRCS9,EIF2S1,TCP1,KHSRP,HSPH1,ARPC5,DSTN,CNN3,EEF1A1,CCT3,RPL5,FHL2,APEX1,PSMA6,ENAH,PSMD2,SEPTIN6,TWF1,RARS1,LOXL2,MVP,DYNC1H1,DYNLL2,SNX9,CNN2,CDC42,CLTC,RANBP1,PABPC4,RAB7A,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,SFPQ,G3BP1,CAPZB,DPYSL3,SEPTIN8,DBN1,SEPTIN11,DCTN2,GLRX3,ILF2,CCT2,ALDOA,SEPTIN7,VCP,LASP1,MAP4,PARVA,CALD1,IQGAP1,PABPC1,ARPC2,MARCKS,SERPINB1,PDLIM5,SRI,SPTAN1,FLNC,DBNL,CAPN2,EWSR1,PLEC,WDR43,ARPC1B,FLNB,RNASE4	0.2	0.55	2.51e-05
GO:0030660	Cellular Component	8	Golgi-associated vesicle membrane	COPG2,ARCN1,COPA,CLTC,COPB1,PI4KA,COPB2,COPG1	1.05	1.0	5.84e-05
GO:0005764	Cellular Component	21	Lysosome	VPS35,SLC39A14,PLBD2,VPS26A,LGMN,HEXB,SMPD1,UBA1,GRN,CTSS,PRCP,CLTC,RAB7A,ATP6AP2,IFI30,GNS,NCSTN,SERPINB1,SCARB2,CAPN2,HEXA	0.54	0.74	7.24e-05
GO:0099081	Cellular Component	31	Supramolecular polymer	KIF5B,LMNB1,COL5A2,PLS3,PAFAH1B1,CORO1B,CCT7,TCP1,HSPH1,AREL1,FBN1,CCT3,FHL2,TWF1,DYNC1H1,DYNLL2	0.4	0.62	0.00015

				,CLTC,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,DPYSL3,DCTN2,GLRX3,CCT2,MAP4,CALD1,IQGAP1,COL4A2,PDLIM5,SRI,PLEC			
GO:1990904	Cellular Component	29	Ribonucleoprotein complex	HNRNPF,HNRNPH3,RPL12,RPS4X,DDX5,SND1,HNRNPL,RP L10A,HNRNPH1,RPLP0,ILF3,EIF2S1,HNRNPAB,RPL5,RBM8 A,PSMA6,SNRPD3,HNRNPM,EIF3E,PABPC4,U2AF2,SYNCRIP,G3BP1,DDX17,ILF2,IQGAP1,PABPC1,HNRNPR,DDX39B	0.41	0.6	0.00024
GO:0005940	Cellular Component	5	Septin ring	SEPTIN6,SEPTIN9,SEPTIN8,SEPTIN11,SEPTIN7	1.36	0.91	0.00029
GO:0031105	Cellular Component	5	Septin complex	SEPTIN6,SEPTIN9,SEPTIN8,SEPTIN11,SEPTIN7	1.36	0.91	0.00029
GO:0099512	Cellular Component	30	Supramolecular fiber	KIF5B,LMNB1,COL5A2,PLS3,PAFAH1B1,CORO1B,CCT7,TCP 1,HSPH1,AREL1,FBN1,CCT3,FHL2,TWF1,DYNC1H1,DYNLL2 ,CLTC,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,DPYSL3,DCTN2,GLRX3,CCT2,MAP4,CALD1,IQGAP1,PDLIM5,SRI,PLEC	0.39	0.58	0.00032
GO:0002199	Cellular Component	4	Zona pellucida receptor complex	TCP1,CCT3,CCT4,CCT2	1.63	0.92	0.00036
GO:0098588	Cellular Component	40	Bounding membrane of organelle	VPS35,PCSK5,SLC39A14,CPE,AP2B1,VPS26A,VDAC1,SMPD 1,SEC22B,COPG2,UBA1,AP2A2,VAT1,QSOX1,SEC31A,GRN, GPI,ARCN1,MXRA8,PDCE6,COPA,PLOD1,CLTC,RAB7A,LMA N2,NDRG1,RAB11A,STAM,SEC23A,COPB1,PI4KA,SEPTIN8, VPS29,ATP6AP2,COPB2,COPG1,CAT,SCARB2,SRI,DBNL	0.31	0.52	0.00052
GO:0005838	Cellular Component	5	Proteasome regulatory particle	PSMD5,PSMD2,PSMC3,PSMD13,PSMD6	1.22	0.78	0.00088
GO:0032432	Cellular Component	7	Actin filament bundle	PLS3,CORO1B,CNN2,SEPTIN9,SEPTIN11,MARCKS,PDLIM5	0.93	0.7	0.0011
GO:0012505	Cellular Component	80	Endomembrane system	ERP29,FKBP9,VPS35,ARF4,CKAP4,PCSK5,LMNB1,SLC39A1 4,MMP14,CPE,AP2B1,VPS26A,PLOD2,LGMN,MANF,SMPD 1,HYOU1,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1 ,GANAB,RRBP1,AP2A2,TSN,ERP44,QSOX1,LRRC59,SEC31A ,TCP1,GRN,GARS1,ARCN1,TFG,TGFBI,PDCE6,APEX1,COPA, PLOD3,PLOD1,SEPTIN6,LOXL2,LIPG,NUCB1,UCHL1,SNX9,B SG,CLTC,RANBP1,FKBP10,RAB7A,LMAN2,NDRG1,RAB11A, STAM,VAPA,SEC23A,ERO1A,COPB1,SEPTIN8,AP1B1,VPS29, ATP6AP2,GDI1,COPB2,MINPP1,VCP,COPG1,PDCE6IP,PXDN ,NCSTN,SERPINB1,PLAT,SRI,DBNL,CAPN2,HEXA,FASN	0.19	0.43	0.0012
GO:0005885	Cellular Component	4	Arp2/3 protein complex	ACTR2,ARPC5,ARPC2,ARPC1B	1.41	0.75	0.0014
GO:0030864	Cellular Component	7	Cortical actin cytoskeleton	SPTBN1,DSTN,EEF1A1,SNX9,IQGAP1,SPTAN1,DBNL	0.84	0.59	0.0031
GO:0030906	Cellular Component	3	Retromer, cargo-selective complex	VPS35,VPS26A,VPS29	1.68	0.67	0.0033
GO:0043227	Cellular Component	211	Membrane-bounded organelle	ELOC,ERP29,FKBP9,NUDT21,HNRNPF,KIF5B,VPS35,ARF4,C KAP4,CD81,PA2G4,HNRNPH3,HSPA9,PCSK5,LMNB1,SLC39 A14,MMP14,HNRNPA1,PLBD2,CPE,AP2B1,VPS26A,PLOD2, YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,TRIM28,HDGF,PPP2CB,DDX5, CCT8,MANF,SOD2,HEXB,THOP1,SND1,VDAC1,RTRAF,HNR NPL,DDB1,SMPD1,HYOU1,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1, PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,GANAB,G6PD,RR BP1,AP2A2,RPLP0,TSN,SPTBN1,PP1A,VAT1,GOT2,ERP44,Q SOX1,PPP1CC,PRDX5,ILF3,LRRC59,CDKL3,SEC31A,FKBP3,E IF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ARP C5,GSTM3,PTBP1,ENOPH1,GARS1,ARCN1,SARS1,TFG,EEF	0.07	0.35	0.0036

				1A1,MXRA8,PSMA2,FERMT2,TGFBI,PDCD6,RPL5,PSMB1,RBM8A,FHL2,APEX1,PSMA6,COPA,PLOD3,CTSS,PCBP2,PSMD2,HINT1,PLOD1,SNRPD3,MDH2,HNRNPA3,PRCP,SEPTIN6,HNRNPM,RBM3,RARS1,PUF60,PSMC3,LOXL2,MVP,EIF3E,LIPG,MYOF,DYNLL2,NIBAN2,NARS1,NUCB1,UCHL1,SNX9,BSG,RNH1,CDC42,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,ACLY,RAB11A,SFPQ,STAM,SLC44A1,SYNCRIP,G3BP1,VAPA,DDX17,SEC23A,ERO1A,COPB1,PI4KA,FUS,HNRNPK,SEPTIN8,AHNAK,AP1B1,VPS29,DCTN2,GLRX3,ILF2,NO,ATP6AP2,GDI1,ALDOA,COPB2,MINPP1,SEPTIN7,VCP,COPG1,PDCD6IP,PARVA,IQGAP1,PXDN,IFI30,HNRNPD,GNS,NCSTN,PABPC1,ARPC2,HNRNPR,FUBP1,FOLR1,CAT,MARCKS,SERPINB1,PSMD13,AARS1,PSME1,PLAT,SCARB2,SRI,SP TAN1,DBNL,PITPNB,CAPN2,EWSR1,PRMT1,ENSECAP0000050120,WDR43,HEXA,ARPC1B,FASN,DDX39B,RNASE4			
GO:0005783	Cellular Component	39	Endoplasmic reticulum	ERP29,FKBP9,CKAP4,PLOD2,MANF,HYOU1,SEC22B,COPG2,KPNB1,UBA1,GANAB,RRBP1,TSN,ERP44,LRRCS59,SEC31A,GRN,ARCN1,TFG,PDCD6,APEX1,PLOD3,PLOD1,LOXL2,UCHL1,BSG,FKBP10,LMAN2,VAPA,SEC23A,ERO1A,ATP6AP2,MINPP1,VCP,COPG1,PXDN,NCSTN,SRI,CAPN2	0.27	0.41	0.0043
GO:0010494	Cellular Component	7	Cytoplasmic stress granule	KPNB1,EIF2S1,KHSRP,PABPC4,G3BP1,VCP,PABPC1	0.8	0.55	0.0048
GO:0042470	Cellular Component	7	Melanosome	MMP14,SND1,SEC22B,CLTC,RAB7A,CCT4,FASN	0.8	0.54	0.0051
GO:0099513	Cellular Component	22	Polymeric cytoskeletal fiber	KIF5B,LMNB1,PLS3,PAFAH1B1,CORO1B,CCT7,TCP1,HSPH1,CCT3,TWF1,DYNC1H1,DYNLL2,CLTC,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,DPYSL3,DCTN2,CCT2,MAP4,IQGAP1,PDLM5	0.37	0.42	0.0064
GO:0031252	Cellular Component	14	Cell leading edge	VASP,PAFAH1B1,CORO1B,ARPC5,EEF1A1,TWF1,CDC42,DPYSL3,ATP6AP2,PARVA,IQGAP1,PABPC1,ITGAV,DBNL	0.49	0.45	0.0071
GO:0005874	Cellular Component	16	Microtubule	KIF5B,PAFAH1B1,CCT7,TCP1,HSPH1,CCT3,DYNC1H1,DYNLL2,CLTC,SEPTIN9,NDRG1,CCT4,DCTN2,CCT2,MAP4,IQGAP1	0.44	0.43	0.0081
GO:0043231	Cellular Component	201	Intracellular membrane-bounded organelle	ELOC,ERP29,FKBP9,NUDT21,HNRNPF,KIF5B,VPS35,ARF4,CAP4,PA2G4,HNRNPH3,HSPA9,PCSK5,LMNB1,SLC39A14,MMP14,HNRNPA1,PLBD2,CPE,AP2B1,VPS26A,PLOD2,YARS1,SGTA,PPP1CA,LGMN,TRIM28,HDGF,PPP2CB,DDX5,MANF,SOD2,HEXB,THOP1,SND1,VDAC1,RTRAF,HNRNPL,DDB1,SMPD1,HYOU1,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,IPO5,HNRNPH1,UGDH,GANAB,G6PD,RRBP1,AP2A2,RPLP0,TSN,SPTBN1,PPIA,VAT1,GOT2,ERP44,QSOX1,PPP1CC,PRDX5,ILF3,LRRCS59,CDKL3,SEC31A,FKBP3,EIF2S1,HNRNPAB,TCP1,PSME2,GRN,KHSRP,GPI,HSPH1,ARPC5,PTBP1,ENOPH1,GARS1,ARCN1,SARS1,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,FERMT2,TGFBI,PDCD6,RPL5,PSMB1,RBM8A,FHL2,APEX1,PSMA6,COPA,PLOD3,CTSS,PCBP2,PSMD2,HINT1,PLOD1,SNR	0.07	0.32	0.0081

				PD3,MDH2,HNRNPA3,PRCP,SEPTIN6,HNRNPM,RBM3,RAR S1,PUF60,PSMC3,LOXL2,MVP,EIF3E,LIPG,MYOF,NIBAN2,NUCB1,UCHL1,SNX9,BSG,RNH1,F11R,CLTC,NAMPT,RANBP1,PABPC4,NXN,FKBP10,RAB7A,WARS1,ADH5,LMAN2,U2AF2,NDRG1,CCT4,ACLY,RAB11A,SFPQ,STAM,SLC44A1,SYNCRIP,G3BP1,VAPA,DDX17,SEC23A,ERO1A,COPB1,PI4KA,FUS,HNRNPK,SEPTIN8,AHNAK,AP1B1,VPS29,GLRX3,ILF2,NONO,ATP6AP2,GDI1,COPB2,MINPP1,VCP,COPG1,PDCD6IP,PARVA,IQGAP1,PXDN,IFI30,HNRNPD,GNS,NCSTN,PABPC1,ARPC2,HNRNPR,FUBP1,FOLR1,CAT,MARCKS,SERPINB1,PSMD13,AARS1,PSME1,PLAT,SCARB2,SRI,SPTAN1,DBNL,PITPNB,CAPN2,EWSR1,PRMT1,ENSECAP0000050120,WDR43,HEXA,ARPC1B,FASN,DDX39B,RNASE4			
GO:0036464	Cellular Component	11	Cytoplasmic ribonucleoprotein granule	RPS4X,KPNB1,EIF2S1,KHSRP,PSMA6,PABPC4,G3BP1,VCP,IQGAP1,PABPC1,SERPINB1	0.54	0.43	0.0111
GO:0098637	Cellular Component	3	Protein complex involved in cell-matrix adhesion	PLAU,EMILIN1,TNC	1.38	0.51	0.0125
GO:0005793	Cellular Component	7	Endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment	SEC22B,COPG2,ERP44,NUCB1,LMAN2,COPB1,COPG1	0.72	0.45	0.0130
GO:0030027	Cellular Component	9	Lamellipodium	VASP,CORO1B,ARPC5,CDC42,DPYSL3,PARVA,PABPC1,ITGAV,DBNL	0.61	0.43	0.0130
GO:0032153	Cellular Component	6	Cell division site	PPP1CC,SEPTIN6,SEPTIN9,SEPTIN8,SEPTIN11,SEPTIN7	0.8	0.46	0.0130
GO:0070971	Cellular Component	4	Endoplasmic reticulum exit site	SEC31A,TFG,PDCD6,SEC23A	1.06	0.48	0.0137
GO:0098636	Cellular Component	5	Protein complex involved in cell adhesion	PLAU,EMILIN1,SGCA,TNC,ITGAV	0.89	0.46	0.0145
GO:0031527	Cellular Component	3	Filopodium membrane	VASP,SGCA,ITGAV	1.28	0.46	0.0189
GO:0001725	Cellular Component	5	Stress fiber	CORO1B,CNN2,SEPTIN9,SEPTIN11,PDLIM5	0.85	0.42	0.0205
GO:0012507	Cellular Component	4	ER to Golgi transport vesicle membrane	SEC22B,SEC31A,PDCD6,SEC23A	0.99	0.43	0.0218
GO:0008540	Cellular Component	3	Proteasome regulatory particle, base subcomplex	PSMD5,PSMD2,PSMC3	1.2	0.42	0.0268
GO:0030054	Cellular Component	38	Cell junction	NAPA,VASP,PTK7,VDAC1,PAFAH1B1,UBA1,SPTBN1,EIF2S1,MXRA8,FERMT2,SEPTIN6,TWF1,PUF60,SDCBP,DYNLL2,NIBAN2,CDC42,F11R,NAMPT,NDRG1,RAB11A,SEPTIN8,DBN1,SEPTIN11,SGCA,ATP6AP2,LASP1,PARVA,IQGAP1,IFI30,NCSN,ITGAV,ARPC2,PDLIM5,PLAT,SPTAN1,DBNL,PLEC	0.23	0.3	0.0268
GO:0032311	Cellular Component	2	angiogenin-PR1 complex	RNH1,RNASE4	1.8	0.43	0.0268
GO:0097180	Cellular Component	2	Serine protease inhibitor complex	PLAU,PLAT	1.8	0.43	0.0268
GO:0031258	Cellular Component	3	Lamellipodium membrane	VASP,CDC42,ITGAV	1.17	0.4	0.0316
GO:0030658	Cellular Component	8	Transport vesicle membrane	CPE,SEC22B,SEC31A,PDCD6,CLTC,SEC23A,SEPTIN8,ATP6AP2	0.57	0.35	0.0322
GO:0031090	Cellular Component	59	Organelle membrane	VPS35,PCSK5,LMNB1,SLC39A14,CPE,AP2B1,VPS26A,PLOD2,YARS1,VDAC1,SMPD1,SEC22B,COPG2,SEPHS1,KPNB1,PAFAH1B1,UBA1,RRBP1,AP2A2,VAT1,ERP44,QSOX1,LRRCS9,SEC31A,EIF2S1,GRN,GPI,ARCN1,MXRA8,PDCD6,COPA,PLOD3,PLOD1,PSMC3,NARS1,UCHL1,SNX9,BSG,CLTC,RAB7A,L	0.17	0.28	0.0322

				MAN2,NDRG1,RAB11A,STAM,VAPA,SEC23A,ERO1A,COPB1,PI4KA,SEPTIN8,VPS29,ATP6AP2,COPB2,VCP,COPG1,CAT,SCARB2,SRI,DBNL			
GO:0030665	Cellular Component	5	Clathrin-coated vesicle membrane	AP2B1,AP2A2,CLTC,ATP6AP2,DBNL	0.78	0.36	0.0346
GO:0030127	Cellular Component	3	COPII vesicle coat	SEC31A,PDCC6,SEC23A	1.14	0.38	0.0362
GO:0008537	Cellular Component	2	Proteasome activator complex	PSME2,PSME1	1.63	0.38	0.0391
GO:0030134	Cellular Component	5	COPII-coated ER to Golgi transport vesicle	SEC22B,SEC31A,PDCC6,LMAN2,SEC23A	0.76	0.35	0.0391
GO:0106002	Cellular Component	2	mCRD-mediated mRNA stability complex	SYNCRIP,PABPC1	1.63	0.38	0.0391
ecb04510	KEGG Pathways	18	Focal adhesion	VASP,LAMB1,PPP1CA,CRK,PPP1CC,LAMC1,LAMA2,CDC42,SGCA,TNC,LAMA5,PARVA,ITGAV,COL4A2,FLNC,CAPN2,COL6A3,FLNB	0.79	1.15	8.96e-07
ecb00520	KEGG Pathways	9	Amino sugar and nucleotide sugar metabolism	HEXB,UGDH,GPI,GNPDA1,PGM3,PGM2,NANS,GNPDA2,HXA	1.12	1.12	1.81e-05
ecb03050	KEGG Pathways	8	Proteasome	PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMD2,PSMC3,PSMD13,PSME1	1.13	1.03	5.15e-05
ecb00970	KEGG Pathways	8	Aminoacyl-tRNA biosynthesis	YARS1,GARS1,SARS1,TARS1,RARS1,NARS1,WARS1,AARS1	1.09	1.0	6.41e-05
ecb04141	KEGG Pathways	13	Protein processing in endoplasmic reticulum	ERP29,CKAP4,HYOU1,GANAB,RRBP1,SEC31A,EIF2S1,HSPH1,LMAN2,SEC23A,ERO1A,VCP,CAPN2	0.72	0.79	0.00016
ecb04512	KEGG Pathways	10	ECM-receptor interaction	LAMB1,LAMC1,LAMA2,SGCA,TNC,LAMA5,ITGAV,COL4A2,COL6A3,HSPG2	0.87	0.85	0.00016
ecb04144	KEGG Pathways	15	Endocytosis	KIF5B,VPS35,ARF4,AP2B1,VPS26A,AP2A2,ARPC5,CDC42,C LTC,RAB7A,RAB11A,STAM,CAPZB,VPS29,ARPC2	0.64	0.73	0.00021
ecb03015	KEGG Pathways	9	mRNA surveillance pathway	NUDT21,PPP1CA,PPP2CB,PPP1CC,RBM8A,FUS,PABPC1,PP2R1A,DDX39B	0.83	0.74	0.00057
ecb01100	KEGG Pathways	42	Metabolic pathways	PLOD2,HEXB,SMPD1,SEPHS1,PAFAH1B1,UGDH,ATIC,GANAB,G6PD,ALDH1A2,GOT2,GCLC,PSAT1,GPI,GSTM3,ENOPH1,PAICS,ALOX12,PLOD3,IMPA1,GNPDA1,PLOD1,MDH2,PGM3,LOC100058329,LOC100058290,LIPG,PGM2,ADH5,ACLY,AKR1B1,NANS,PI4KA,LAP3,ALDOA,MINPP1,GNPDA2,GNS,CAT,TALDO1,HEXA,FASN	0.3	0.49	0.00087
ecb01200	KEGG Pathways	9	Carbon metabolism	G6PD,GOT2,PSAT1,GPI,MDH2,ADH5,ALDOA,CAT,TALDO1	0.73	0.59	0.0025
ecb05014	KEGG Pathways	16	Amyotrophic lateral sclerosis	KIF5B,HNRNPA1,VDAC1,EIF2S1,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMD2,HNRNPA3,PSMC3,FUS,HNRNPA2B1,DCTN2,VCP,CAT,PSMD13	0.5	0.52	0.0025
ecb00030	KEGG Pathways	5	Pentose phosphate pathway	G6PD,GPI,PGM2,ALDOA,TALDO1	1.09	0.64	0.0029
ecb05100	KEGG Pathways	7	Bacterial invasion of epithelial cells	CRK,ARPC5,SEPTIN6,CDC42,CLTC,SEPTIN8,ARPC2	0.84	0.6	0.0029
ecb00480	KEGG Pathways	6	Glutathione metabolism	G6PD,GCLC,GSTM3,LOC100058329,LOC100058290,LAP3	0.92	0.6	0.0034
ecb03040	KEGG Pathways	9	Spliceosome	HNRNPA1,DDX5,RBM8A,SNRPD3,HNRNPA3,PUF60,FUS,HNRNPK,DDX39B	0.69	0.55	0.0034
ecb04142	KEGG Pathways	9	Lysosome	LGMN,HEXB,SMPD1,CTSS,CLTC,AP1B1,GNS,SCARB2,HEXA	0.69	0.55	0.0034
ecb05146	KEGG Pathways	8	Amoebiasis	LAMB1,SERPINB9,CXCL8,LAMC1,LAMA2,RAB7A,LAMA5,COL4A2	0.72	0.53	0.0047

ecb05205	KEGG Pathways	11	Proteoglycans in cancer	PLAU,PPP1CA,DDX5,MMP9,PPP1CC,CDC42,IQGAP1,ITGAV,FLNC,FLNB,HSPG2	0.58	0.5	0.0047
ecb05016	KEGG Pathways	13	Huntington disease	KIF5B,AP2B1,SOD2,VDAC1,AP2A2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMD2,PSMC3,CLTC,DCTN2,PSMD13	0.5	0.46	0.0066
ecb05132	KEGG Pathways	11	Salmonella infection	CXCL8,ARPC5,DYNC1H1,DYNLL2,SNX9,CDC42,RAB7A,AHN AK,ARPC2,FLNC,FLNB	0.56	0.47	0.0066
ecb04612	KEGG Pathways	6	Antigen processing and presentation	LGMN,PSME2,HSPA4,CTSS,IFI30,PSME1	0.8	0.49	0.0093
ecb05222	KEGG Pathways	7	Small cell lung cancer	LAMB1,LAMC1,LAMA2,SGCA,LAMA5,ITGAV,COL4A2	0.71	0.47	0.0103
ecb05012	KEGG Pathways	11	Parkinson disease	KIF5B,VDAC1,UBA1,EIF2S1,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMD2,PSMC3,UCLH1,PSMD13	0.51	0.41	0.0127
ecb00270	KEGG Pathways	5	Cysteine and methionine metabolism	GOT2,GCLC,PSAT1,ENOPH1,MDH2	0.82	0.43	0.0184
ecb03013	KEGG Pathways	8	RNA transport	KPNB1,EIF2S1,EEF1A1,RBM8A,EIF3E,FUS,PABPC1,DDX39B	0.55	0.34	0.0353
ecb00010	KEGG Pathways	5	Glycolysis / Gluconeogenesis	GPI,PGM2,ADH5,ALDOA,MINPP1	0.74	0.35	0.0368
ecb00531	KEGG Pathways	3	Glycosaminoglycan degradation	HEXB,GNS,HEXA	1.03	0.34	0.0486
ecb04810	KEGG Pathways	9	Regulation of actin cytoskeleton	PPP1CA,CRK,PPP1CC,ARPC5,CDC42,SGCA,IQGAP1,ITGAV,ARPC2	0.48	0.3	0.0486
ecb05165	KEGG Pathways	12	Human papillomavirus infection	LAMB1,PPP2CB,LAMC1,LAMA2,CDC42,SGCA,TNC,LAMA5,ITGAV,COL4A2,PPP2R1A,COL6A3	0.4	0.29	0.0486
MAP-6798695	Reactome Pathways	50	Neutrophil degranulation	CKAP4,PA2G4,PLAU,ACTR2,GDI2,CCT8,HEXB,SERPINB9,MMP9,KPNB1,AP2A2,PPIA,VAT1,ERP44,QSOX1,GRN,GPI,ARPC5,CNN3,EEF1A1,PSMA2,MMP1,PSMB1,PRCP,PSMC3,MVP,DYNC1H1,SDCBP,PGM2,CNN2,RAB7A,ACLY,VAPA,COPB1,ILF2,CCT2,ATP6AP2,ALDOA,VCP,IQGAP1,GNS,NCSTN,ITGAV,FOLR1,CAT,SERPINB1,PSMD13,SPTAN1,DBNL,PSMD6	0.63	1.51	4.65e-14
MAP-1474244	Reactome Pathways	34	Extracellular matrix organization	MMP14,FBLN2,LAMB1,PLOD2,COL5A2,MMP9,NID1,AREL1,SERPINE1,FBN1,MMP1,PCOLCE,BMP1,PLOD3,CTSS,PLOD1,LOXL1,LAMC1,LOXL2,EMILIN1,LAMA2,BSG,F11R,HTRA1,SGCA,TNC,LAMA5,PXDN,ITGAV,COL4A2,CAPN2,COL6A3,ADAMTS5,HSPG2	0.79	1.81	1.80e-13
MAP-168249	Reactome Pathways	68	Innate Immune System	CKAP4,CD81,PA2G4,PLAU,ACTR2,GDI2,LGMN,SERPING1,PPP2CB,CRK,CCT8,HEXB,SERPINB9,MMP9,PSMD5,KPNB1,AP2A2,PPIA,VAT1,ERP44,QSOX1,PSME2,GRN,GPI,ARPC5,DS TN,CNN3,EEF1A1,PSMA2,MMP1,PSMB1,PSMA6,CTSS,PRCP,PSMC3,MVP,DYNC1H1,SDCBP,PGM2,RNH1,CNN2,CDC42,RAB7A,ACLY,SCPEP1,VAPA,COPB1,ILF2,CCT2,ATP6AP2,ALDOA,VCP,MAP4,IQGAP1,GNS,NCSTN,ITGAV,ARPC2,FOLR1,CAT,SERPINB1,PSMD13,PSME1,SPTAN1,DBNL,PPP2R1A,ARPC1B,PSMD6	0.47	1.14	1.73e-12
MAP-392499	Reactome Pathways	94	Metabolism of proteins	ELOC,FKBP9,ARF4,CKAP4,NAPA,ADAMTS7,LAMB1,CPE,YARS1,RPL12,RPS4X,CCT8,VDAC1,DDDB1,IGFBP7,IGFBP5,PSMD5,RPL10A,SEC22B,COPG2,UBA1,GANAB,RRBP1,EDIL3,RPLP0,SPTBN1,CCT7,QSOX1,SEC31A,EIF2S1,TCP1,PSME2,CC T5,GARS1,ARCN1,FBN1,SARS1,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,TGFB1,CCT3,RPL5,TARS1,PSMB1,PSMA6,INHBA,COPA,PA	0.36	0.95	4.72e-12

				PPA,LAMC1,PGM3,RARS1,PSMC3,DYNC1H1,EIF3E,DYNLL2,NARS1,NUCB1,UCHL1,RNH1,PABPC4,FKBP10,WARS1,LMAN2,CCT4,RAB11A,STAM,CAPZB,DDX17,SEC23A,NANS,COPB1,DCTN2,CCT2,LAP3,ATP6AP2,COPB2,TNC,VCP,COPG1,MAP4,PABPC1,FOLR1,PSMD13,AARS1,PSME1,SPTAN1,CC			
MAP-390471	Reactome Pathways	10	Association of TriC/CCT with target proteins during biosynthesis	FKBP9,CCT8,CCT7,TCP1,CCT5,CCT3,FKBP10,CCT4,CCT2,CC	1.55	2.14	2.34e-09
MAP-168256	Reactome Pathways	86	Immune System	ELOC,KIF5B,CKAP4,CD81,PA2G4,PLAU,NPEPPS,ACTR2,GDI2,AP2B1,LGMN,SERPING1,PPP2CB,CRK,PTK7,CCT8,HEXB,SERPINB9,MMP9,PLS3,PSMD5,KPNB1,UBA1,AP2A2,PPIA,VAT1,ERP44,QSOX1,SEC31A,PSME2,GRN,GPI,ARPC5,DSTN,CNN3,EEF1A1,PSMA2,MMP1,PSMB1,PSMA6,CTSS,PRCP,CRLF1,PSMC3,MVP,DYNC1H1,SDCBP,DYNLL2,PGM2,RNH1,CNN2,CDC42,CLTC,RAB7A,ACLY,SCPEP1,VAPA,CAPZB,SEC23A,COPB1,AP1B1,DCTN2,ILF2,CCT2,ATP6AP2,ALDOA,VCP,MAP4,IQGAP1,IFI30,HNRNPD,GNS,NCSTN,ITGAV,ARPC2,FOLR1,CAT,SERPINB1,PSMD13,PSME1,SPTAN1,DBNL,PPP2R1A,ARPC1B,FLNB,PSMD6	0.31	0.76	3.76e-08
MAP-199977	Reactome Pathways	19	ER to Golgi Anterograde Transport	ARF4,NAPA,SEC22B,COPG2,SPTBN1,SEC31A,ARCN1,TFG,COPA,DYNC1H1,DYNLL2,LMAN2,CAPZB,SEC23A,COPB1,DCTN2,COPB2,COPG1,SPTAN1	0.82	1.31	8.61e-08
MAP-450408	Reactome Pathways	12	AUF1 (hnRNP D0) binds and destabilizes mRNA	PSMD5,HNRNPAB,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PABPC4,PABPC1,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.14	1.58	8.94e-08
MAP-8953854	Reactome Pathways	43	Metabolism of RNA	NUDT21,HNRNPF,HNRNPH3,HNRNPA1,RPL12,RPS4X,DDX5,RTRAF,HNRNPL,PSMD5,RPL10A,HNRNPH1,RPLP0,HNRNPAB,PSME2,KHSRP,PTBP1,PSMA2,RPL5,PSMB1,RBM8A,PSMA6,PCBP2,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,RBM3,PUF60,PSMC3,PABPC4,U2AF2,SYNCRIP,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,PABPC1,HNRNPR,FUBP1,PSMD13,PSME1,WDR43,PSMD6,DDX39B	0.46	0.89	1.94e-07
MAP-199991	Reactome Pathways	37	Membrane Trafficking	KIF5B,ARF4,NAPA,ACTR2,GDI2,AP2B1,PLIN3,SEC22B,COPG2,PAFAH1B1,AP2A2,SPTBN1,SEC31A,ARPC5,ARCN1,TFG,COPA,DYNC1H1,DYNLL2,SNX9,CLTC,RAB7A,LMAN2,RAB11A,STAM,CAPZB,SEC23A,COPB1,AP1B1,DCTN2,GDI1,COPB2,COPG1,GNS,ARPC2,SCARB2,SPTAN1	0.49	0.88	6.75e-07
MAP-450531	Reactome Pathways	14	Regulation of mRNA stability by proteins that bind AU-rich elements	PSMD5,HNRNPAB,PSME2,KHSRP,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PABPC4,PABPC1,FUBP1,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.93	1.28	6.75e-07
MAP-9675108	Reactome Pathways	24	Nervous system development	ACTR2,LAMB1,AP2B1,MMP9,AP2A2,SPTBN1,ALCAM,ARPC5,DSTN,ENAH,LAMC1,LAMA2,SDCBP,CDC42,CLTC,DPYSL2,DPYSL3,AHNAK,NCSTN,ARPC2,PDLIM5,SPTAN1,ENSECA,P0000050120,ARPC1B	0.63	1.01	9.14e-07

MAP-948021	Reactome Pathways	19	Transport to the Golgi and subsequent modification	ARF4,NAPA,SEC22B,COPG2,SPTBN1,SEC31A,ARCN1,TFG,COPA,DYNC1H1,DYNLL2,LMAN2,CAPZB,SEC23A,COPB1,DC TN2,COPB2,COPG1,SPTAN1	0.72	1.07	1.55e-06
MAP-72163	Reactome Pathways	21	mRNA Splicing - Major Pathway	HNRNPF,HNRNPH3,HNRNPA1,DDX5,HNRNPL,HNRNPH1,HNRNPAB,PTBP1,RBM8A,PCBP2,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,RBM3,PUF60,U2AF2,SYNCRIP,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,HNRNPR	0.67	1.02	1.69e-06
MAP-6807878	Reactome Pathways	14	COPI-mediated anterograde transport	ARF4,NAPA,COPG2,SPTBN1,ARCN1,COPA,DYNC1H1,DYNLL2,CAPZB,COPB1,DCTN2,COPB2,COPG1,SPTAN1	0.88	1.17	2.00e-06
MAP-72172	Reactome Pathways	21	mRNA Splicing	HNRNPF,HNRNPH3,HNRNPA1,DDX5,HNRNPL,HNRNPH1,HNRNPAB,PTBP1,RBM8A,PCBP2,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,RBM3,PUF60,U2AF2,SYNCRIP,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,HNRNPR	0.66	0.98	2.59e-06
MAP-1474228	Reactome Pathways	15	Degradation of the extracellular matrix	MMP14,LAMB1,COL5A2,MMP9,NID1,FBN1,MMP1,CTSS,LAMC1,BSG,HTRA1,COL4A2,CAPN2,ADAMTSS,HSPG2	0.81	1.08	3.75e-06
MAP-5653656	Reactome Pathways	38	Vesicle-mediated transport	KIF5B,ARF4,NAPA,ACTR2,GDI2,AP2B1,PLIN3,HYOU1,SEC22B,COPG2,PAFAH1B1,AP2A2,SPTBN1,SEC31A,ARPC5,ARCN1,TFG,COPA,DYNC1H1,DYNLL2,SNX9,CLTC,RAB7A,LMAN2,RAB11A,STAM,CAPZB,SEC23A,COPB1,AP1B1,DCTN2,GDI1,COPB2,COPG1,GNS,ARPC2,SCARB2,SPTAN1	0.44	0.78	3.78e-06
MAP-379716	Reactome Pathways	8	Cytosolic tRNA aminoacylation	YARS1,GARS1,SARS1,TARS1,RARS1,NARS1,WARS1,AARS1	1.28	1.31	4.33e-06
MAP-4086400	Reactome Pathways	12	PCP/CE pathway	AP2B1,PSMD5,AP2A2,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,CLTC,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.92	1.13	5.55e-06
MAP-446203	Reactome Pathways	23	Asparagine N-linked glycosylation	ARF4,NAPA,SEC22B,COPG2,GANAB,SPTBN1,SEC31A,ARCN1,TFG,COPA,PGM3,DYNC1H1,DYNLL2,LMAN2,CAPZB,SEC23A,NANS,COPB1,DCTN2,COPB2,VCP,COPG1,SPTAN1	0.59	0.88	6.99e-06
MAP-390466	Reactome Pathways	10	Chaperonin-mediated protein folding	FKBP9,CCT8,CCT7,TCP1,CCT5,CCT3,FKBP10,CCT4,CCT2,CC T6B	1.03	1.16	7.86e-06
MAP-8856688	Reactome Pathways	15	Golgi-to-ER retrograde transport	KIF5B,ARF4,NAPA,SEC22B,COPG2,PAFAH1B1,ARCN1,COPA,DYNC1H1,DYNLL2,CAPZB,COPB1,DCTN2,COPB2,COPG1	0.77	0.99	9.62e-06
MAP-72203	Reactome Pathways	23	Processing of Capped Intron-Containing Pre-mRNA	NUDT21,HNRNPF,HNRNPH3,HNRNPA1,DDX5,HNRNPL,HNRNPH1,HNRNPAB,PTBP1,RBM8A,PCBP2,SNRPD3,HNRNPA3,HNRNPM,RBM3,PUF60,U2AF2,SYNCRIP,FUS,HNRNPK,HNRNPA2B1,HNRNPR,DDX39B	0.57	0.85	1.04e-05
MAP-195253	Reactome Pathways	11	Degradation of beta-catenin by the destruction complex	PPP2CB,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.94	1.09	1.08e-05
MAP-2132295	Reactome Pathways	15	MHC class II antigen presentation	KIF5B,AP2B1,LGMN,AP2A2,SEC31A,CTSS,DYNC1H1,DYNLL2,CLTC,RAB7A,CAPZB,SEC23A,AP1B1,DCTN2,IFI30	0.76	0.98	1.14e-05
MAP-391251	Reactome Pathways	10	Protein folding	FKBP9,CCT8,CCT7,TCP1,CCT5,CCT3,FKBP10,CCT4,CCT2,CC T6B	1.01	1.11	1.14e-05
MAP-1234176	Reactome Pathways	10	Oxygen-dependent proline hydroxylation of Hypoxia-inducible Factor Alpha	ELOC,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.0	1.11	1.22e-05
MAP-1236978	Reactome Pathways	9	Cross-presentation of soluble exogenous antigens (endosomes)	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.06	1.12	1.36e-05

MAP-349425	Reactome Pathways	9	Autodegradation of the E3 ubiquitin ligase COP1	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.06	1.12	1.36e-05
MAP-350562	Reactome Pathways	9	Regulation of ornithine decarboxylase (ODC)	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.07	1.13	1.36e-05
MAP-381426	Reactome Pathways	14	Regulation of Insulin-like Growth Factor (IGF) transport and uptake by Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs)	CKAP4,LAMB1,IGFBP7,IGFBP5,RRBP1,EDIL3,QSOX1,FBN1,MXRA8,PAPPA,LAMC1,NUCB1,TNC,FSTL1	0.78	0.98	1.36e-05
MAP-422475	Reactome Pathways	21	Axon guidance	ACTR2,LAMB1,AP2B1,MMP9,AP2A2,SPTBN1,ALCAM,ARPC5,DSTN,ENAH,LAMC1,SDCBP,CDC42,CLTC,DPYSL2,DPYSL3,NCSTN,ARPC2,PDLIM5,SPTAN1,ARPC1B	0.6	0.86	1.36e-05
MAP-5687128	Reactome Pathways	11	MAPK6/MAPK4 signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,CDC42,SEPTIN7,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.92	1.06	1.36e-05
MAP-69601	Reactome Pathways	9	Ubiquitin Mediated Degradation of Phosphorylated Cdc25A	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.07	1.13	1.36e-05
MAP-69610	Reactome Pathways	9	p53-Independent DNA Damage Response	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.07	1.13	1.36e-05
MAP-69613	Reactome Pathways	9	p53-Independent G1/S DNA damage checkpoint	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.07	1.13	1.36e-05
MAP-75815	Reactome Pathways	9	Ubiquitin-dependent degradation of Cyclin D	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.07	1.13	1.36e-05
MAP-4641257	Reactome Pathways	9	Degradation of AXIN	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.04	1.1	1.63e-05
MAP-597592	Reactome Pathways	61	Post-translational protein modification	ELOC,ARF4,CKAP4,NAPA,ADAMTS7,LAMB1,VDAC1,DDB1,IGFBP7,IGFBP5,PSMD5,SEC22B,COPG2,UBA1,GANAB,RRBP1,EDIL3,SPTBN1,QSOX1,SEC31A,PSME2,ARCN1,FBN1,TFG,EEF1A1,MXRA8,PSMA2,PSMB1,PSMA6,COPA,LAMC1,PGM3,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,NUCB1,UCHL1,RNH1,LMAN2,RAB11A,STAM,CAPZB,DDX17,SEC23A,NANS,COPB1,DCTN2,LAP3,COPB2,TNC,VCP,COPG1,MAP4,FOLR1,PSMD13,PSME1,SPTAN1,DPP3,FSTL1,PSMD6,ADAMTS5	0.29	0.62	1.63e-05
MAP-8852276	Reactome Pathways	9	The role of GTSE1 in G2/M progression after G2 checkpoint	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.04	1.1	1.63e-05
MAP-9762114	Reactome Pathways	9	GSK3B and BTRC:CUL1-mediated-degradation of NFE2L2	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.04	1.1	1.63e-05
MAP-1474290	Reactome Pathways	12	Collagen formation	PLOD2,COL5A2,PCOLCE,BMP1,PLOD3,PLOD1,LOXL1,LOXL2,LAMA5,PXDN,COL4A2,COL6A3	0.84	1.0	1.74e-05
MAP-4641258	Reactome Pathways	9	Degradation of DVL	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.03	1.09	1.74e-05
MAP-5607761	Reactome Pathways	9	Dectin-1 mediated noncanonical NF-kB signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.03	1.09	1.74e-05
MAP-5676590	Reactome Pathways	9	NIK-->noncanonical NF-kB signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.03	1.09	1.74e-05
MAP-9755511	Reactome Pathways	11	KEAP1-NFE2L2 pathway	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,VCP,PSMD13,PSME1,DPP3,PSMD6	0.89	1.02	1.85e-05

MAP-5358346	Reactome Pathways	10	Hedgehog ligand biogenesis	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,VCP,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.95	1.05	1.90e-05
MAP-8854050	Reactome Pathways	9	FBXL7 down-regulates AURKA during mitotic entry and in early mitosis	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.02	1.07	2.02e-05
MAP-1234174	Reactome Pathways	10	Cellular response to hypoxia	ELOC,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.94	1.04	2.04e-05
MAP-5610780	Reactome Pathways	9	Degradation of GLI1 by the proteasome	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.01	1.06	2.21e-05
MAP-69541	Reactome Pathways	9	Stabilization of p53	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.01	1.06	2.21e-05
MAP-8957275	Reactome Pathways	13	Post-translational protein phosphorylation	CKAP4,LAMB1,IGFBP7,IGFBP5,RRBP1,EDIL3,QSOX1,FBN1,MXRA8,LAMC1,NUCB1,TNC,FSTL1	0.78	0.95	2.21e-05
MAP-1169091	Reactome Pathways	9	Activation of NF-kappaB in B cells	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.0	1.05	2.40e-05
MAP-5610785	Reactome Pathways	9	GLI3 is processed to GLI3R by the proteasome	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.0	1.05	2.40e-05
MAP-8941858	Reactome Pathways	9	Regulation of RUNX3 expression and activity	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.0	1.05	2.40e-05
MAP-9711123	Reactome Pathways	15	Cellular response to chemical stress	SOD2,PSMD5,PRDX5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,ERO1A,VCP,CAT,PSMD13,PSME1,DPP3,PSMD6	0.7	0.89	2.53e-05
MAP-8939902	Reactome Pathways	9	Regulation of RUNX2 expression and activity	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	1.0	1.05	2.54e-05
MAP-187577	Reactome Pathways	9	SCF(Skp2)-mediated degradation of p27/p21	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.99	1.03	2.84e-05
MAP-9759194	Reactome Pathways	9	Nuclear events mediated by NFE2L2	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.99	1.03	2.84e-05
MAP-379724	Reactome Pathways	8	tRNA Aminoacylation	YARS1,GARS1,SARS1,TARS1,RARS1,NARS1,WARS1,AARS1	1.07	1.06	2.95e-05
MAP-9716542	Reactome Pathways	34	Signaling by Rho GTPases, Miro GTPases and RHOBTB3	KIF5B,CKAP4,LMNB1,ACTR2,PLIN3,PPP2CB,PAFAH1B1,RRBP1,CCT7,PPP1CC,ARPC5,DSTN,FERMT2,HINT1,TWF1,RBM3,DYNC1H1,DYNLL2,CDC42,CLTC,RAB7A,STAM,CAPZB,TXNL1,DBN1,CCT2,LAP3,VCP,MAP4,IQGAP1,ARPC2,SPTAN1,PPP2R1A,ARPC1B	0.41	0.69	2.95e-05
MAP-2022090	Reactome Pathways	8	Assembly of collagen fibrils and other multimeric structures	COL5A2,PCOLCE,BMP1,LOXL1,LOXL2,LAMA5,PXDN,COL4A2	1.06	1.05	3.33e-05
MAP-4608870	Reactome Pathways	9	Asymmetric localization of PCP proteins	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.97	1.01	3.37e-05
MAP-2243919	Reactome Pathways	6	Crosslinking of collagen fibrils	PCOLCE,BMP1,LOXL1,LOXL2,PXDN,COL4A2	1.33	1.12	3.59e-05
MAP-3000157	Reactome Pathways	6	Laminin interactions	LAMB1,LAMC1,LAMA2,LAMA5,COL4A2,HSPG2	1.33	1.12	3.59e-05
MAP-2467813	Reactome Pathways	15	Separation of Sister Chromatids	PPP2CB,PSMD5,PAFAH1B1,PPP1CC,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.68	0.86	3.64e-05
MAP-6814122	Reactome Pathways	8	Cooperation of PDCL (PhLP1) and TRIC/CCT in G-protein beta folding	CCT8,CCT7,TCP1,CCT5,CCT3,CCT4,CCT2,CCT6B	1.05	1.04	3.64e-05

MAP-8939236	Reactome Pathways	9	RUNX1 regulates transcription of genes involved in differentiation of HSCs	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.97	1.0	3.64e-05
MAP-351202	Reactome Pathways	9	Metabolism of polyamines	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.96	1.0	3.92e-05
MAP-1236975	Reactome Pathways	10	Antigen processing-Cross presentation	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,ITGAV,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.88	0.94	5.08e-05
MAP-194315	Reactome Pathways	33	Signaling by Rho GTPases	KIF5B,CKAP4,LMNB1,ACTR2,PPP2CB,PAFAH1B1,RRBP1,CC T7,PPP1CC,ARPC5,DSTN,FERMT2,HINT1,TWF1,RBM3,DYNC1H1,DYNLL2,CDC42,CLTC,RAB7A,STAM,CAPZB,TXNL1,DB N1,CCT2,LAP3,VCP,MAP4,IQGAP1,ARPC2,SPTAN1,PPP2R1A,ARPC1B	0.4	0.66	5.08e-05
MAP-174084	Reactome Pathways	9	Autodegradation of Cdh1 by Cdh1:APC/C	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.94	0.96	5.33e-05
MAP-69202	Reactome Pathways	9	Cyclin E associated events during G1/S transition	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.93	0.95	5.88e-05
MAP-8878159	Reactome Pathways	10	Transcriptional regulation by RUNX3	PSMD5,CCN2,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.87	0.92	5.88e-05
MAP-69275	Reactome Pathways	15	G2/M Transition	PPP2CB,PSMD5,PAFAH1B1,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DCTN2,LAP3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.65	0.81	6.01e-05
MAP-68882	Reactome Pathways	17	Mitotic Anaphase	LMNB1,PPP2CB,PSMD5,KPNB1,PAFAH1B1,PPP1CC,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.6	0.78	6.04e-05
MAP-2555396	Reactome Pathways	17	Mitotic Metaphase and Anaphase	LMNB1,PPP2CB,PSMD5,KPNB1,PAFAH1B1,PPP1CC,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.6	0.78	6.24e-05
MAP-3000178	Reactome Pathways	8	ECM proteoglycans	LAMB1,COL5A2,SERPINE1,LAMC1,LAMA2,TNC,ITGAV,HSP G2	1.01	0.98	6.24e-05
MAP-453274	Reactome Pathways	15	Mitotic G2-G2/M phases	PPP2CB,PSMD5,PAFAH1B1,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DCTN2,LAP3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.65	0.81	6.24e-05
MAP-6811442	Reactome Pathways	16	Intra-Golgi and retrograde Golgi-to-ER traffic	KIF5B,ARF4,NAPA,PLIN3,SEC22B,COPG2,PAFAH1B1,ARCN1,COPA,DYNC1H1,DYNLL2,CAPZB,COPB1,DCTN2,COPB2,COPG1	0.62	0.79	6.24e-05
MAP-69563	Reactome Pathways	9	p53-Dependent G1 DNA Damage Response	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.93	0.94	6.24e-05
MAP-69580	Reactome Pathways	9	p53-Dependent G1/S DNA damage checkpoint	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.93	0.94	6.24e-05
MAP-216083	Reactome Pathways	9	Integrin cell surface interactions	COL5A2,FBN1,BSG,F11R,SGCA,TNC,ITGAV,COL4A2,HSPG2	0.92	0.94	6.46e-05
MAP-69615	Reactome Pathways	9	G1/S DNA Damage Checkpoints	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.92	0.94	6.46e-05
MAP-69656	Reactome Pathways	9	Cyclin A: Cdk2-associated events at S phase entry	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.92	0.94	6.46e-05

MAP-69206	Reactome Pathways	11	G1/S Transition	PPP2CB,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.8	0.88	6.49e-05
MAP-174154	Reactome Pathways	9	APC/C:Cdc20 mediated degradation of Securin	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.91	0.93	6.86e-05
MAP-3858494	Reactome Pathways	12	Beta-catenin independent WNT signaling	AP2B1,PSMD5,AP2A2,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,CLTC,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.75	0.86	6.87e-05
MAP-68949	Reactome Pathways	9	Orc1 removal from chromatin	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.9	0.91	8.28e-05
MAP-5689603	Reactome Pathways	10	UCH proteinases	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,UCHL1,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.84	0.88	8.30e-05
MAP-1168372	Reactome Pathways	9	Downstream signaling events of B Cell Receptor (BCR)	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.9	0.9	8.98e-05
MAP-8948751	Reactome Pathways	9	Regulation of PTEN stability and activity	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.9	0.9	8.98e-05
MAP-174184	Reactome Pathways	9	Cdc20:Phospho-APC/C mediated degradation of Cyclin A	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.89	0.9	9.72e-05
MAP-69017	Reactome Pathways	9	CDK-mediated phosphorylation and removal of Cdc6	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.89	0.9	9.72e-05
MAP-176409	Reactome Pathways	9	APC/C:Cdc20 mediated degradation of mitotic proteins	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.88	0.88	0.00011
MAP-179419	Reactome Pathways	9	APC:Cdc20 mediated degradation of cell cycle proteins prior to satisfaction of the cell cycle checkpoint	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.88	0.88	0.00011
MAP-176814	Reactome Pathways	9	Activation of APC/C and APC/C:Cdc20 mediated degradation of mitotic proteins	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.87	0.87	0.00013
MAP-8878166	Reactome Pathways	9	Transcriptional regulation by RUNX2	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.87	0.86	0.00014
MAP-174178	Reactome Pathways	9	APC/C:Cdh1 mediated degradation of Cdc20 and other APC/C:Cdh1 targeted proteins in late mitosis/early G1	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.86	0.85	0.00015
MAP-3000171	Reactome Pathways	7	Non-integrin membrane-ECM interactions	LAMB1,COL5A2,LAMC1,LAMA2,ITGAV,COL4A2,HSPG2	1.03	0.9	0.00016
MAP-382556	Reactome Pathways	11	ABC-family proteins mediated transport	PSMD5,EIF2S1,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,VCP,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.74	0.79	0.00017
MAP-5621481	Reactome Pathways	10	C-type lectin receptors (CLRs)	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,MAP4,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.78	0.79	0.00021
MAP-5607764	Reactome Pathways	9	CLEC7A (Dectin-1) signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.83	0.8	0.00025
MAP-5632684	Reactome Pathways	9	Hedgehog on state	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.83	0.8	0.00025
MAP-75205	Reactome Pathways	5	Dissolution of Fibrin Clot	PLAU,SERPINB9,SERPINE1,SERPINB8,PLAT	1.27	0.9	0.00029
MAP-1566948	Reactome Pathways	7	Elastic fibre formation	FBLN2,AREL1,FBN1,LOXL1,LOXL2,EMILIN1,ITGAV	0.97	0.82	0.00033
MAP-9619665	Reactome Pathways	5	EGR2 and SOX10-mediated initiation of Schwann cell myelination	LAMB1,LAMC1,LAMA2,AHNAK,ENSECAP00000050120	1.25	0.87	0.00036

MAP-2682334	Reactome Pathways	9	EPH-Ephrin signaling	ACTR2,MMP9,ARPC5,DSTN,SDCBP,CDC42,NCSTN,ARPC2,ARPC1B	0.8	0.75	0.00039
MAP-174143	Reactome Pathways	9	APC/C-mediated degradation of cell cycle proteins	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.79	0.75	0.00041
MAP-453276	Reactome Pathways	9	Regulation of mitotic cell cycle	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.79	0.75	0.00041
MAP-162582	Reactome Pathways	75	Signal Transduction	KIF5B,VPS35,CKAP4,PCSK5,LMNB1,ACTR2,LAMB1,AP2B1,PLIN3,VPS26A,PPP1CA,PPP2CB,DDX5,CRK,COL5A2,CXCL6,MMP9,PSMD5,PAFAH1B1,RRBP1,ALDH1A2,AP2A2,CXCL8,SPTBN1,CCT7,PPP1CC,PSME2,ARPC5,AREL1,PTBP1,DSTN,FBN1,PSMA2,FERMT2,PSMB1,PSMA6,PSMD2,HINT1,LAMC1,TWF1,HNRNPM,RBM3,PSMC3,DYNC1H1,LAMA2,DYNL2,CDC42,F11R,CLTC,RAB7A,SFPO,STAM,CAPZB,TXNL1,DBN1,VPS29,CCT2,LAP3,NONO,SEPTIN7,VCP,MAP4,IQGAP1,NCSTN,ITGAV,ARPC2,PSMD13,PSME1,PLAT,SPTAN1,PPP2R1A,PRMT1,FSTL1,ARPC1B,PSMD6	0.2	0.47	0.00049
MAP-453279	Reactome Pathways	11	Mitotic G1 phase and G1/S transition	PPP2CB,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.68	0.69	0.00051
MAP-5668541	Reactome Pathways	9	TNFR2 non-canonical NF-kB pathway	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.78	0.72	0.00054
MAP-69052	Reactome Pathways	9	Switching of origins to a post-replicative state	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.78	0.72	0.00054
MAP-6811434	Reactome Pathways	10	COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic	KIF5B,ARF4,NAPA,SEC22B,COPG2,ARCN1,COPA,COPB1,COPB2,COPG1	0.72	0.7	0.00058
MAP-195721	Reactome Pathways	17	Signaling by WNT	VPS35,AP2B1,VPS26A,PPP2CB,PSMD5,AP2A2,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,CLTC,VPS29,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.5	0.6	0.00072
MAP-8953897	Reactome Pathways	28	Cellular responses to stimuli	ELOC,HSPA9,HDGF,SOD2,HYOU1,PSMD5,PRDX5,EIF2S1,PSME2,HSPH1,EEF1A1,PSMA2,HSPA4,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,CAPZB,CRIP2,ERO1A,DCTN2,VCP,CAT,PSMD13,PSME1,DPP3,PSMD6	0.36	0.52	0.00086
MAP-9013420	Reactome Pathways	6	RHO GTPase cycle	CDC42,CLTC,STAM,TXNL1,IQGAP1,SPTAN1	0.99	0.74	0.00090
MAP-71291	Reactome Pathways	16	Metabolism of amino acids and derivatives	PSMD5,SEPHS1,GOT2,PSAT1,PSME2,ENOPH1,SARS1,PSMA2,PSMB1,PSMA6,RARS1,PSMC3,SLC44A1,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.51	0.59	0.00091
MAP-9706574	Reactome Pathways	6	RHOBTB GTPase Cycle	CCT7,TWF1,RBM3,TXNL1,DBN1,CCT2	0.97	0.71	0.0011
MAP-72766	Reactome Pathways	18	Translation	YARS1,RPL12,RPS4X,RPL10A,RPLP0,EIF2S1,GARS1,SARS1,EEF1A1,RPL5,TARS1,RARS1,EIF3E,NARS1,PABPC4,WARS1,PABPC1,AARS1	0.46	0.55	0.0012
MAP-2262752	Reactome Pathways	27	Cellular responses to stress	ELOC,HSPA9,HDGF,SOD2,HYOU1,PSMD5,PRDX5,EIF2S1,PSME2,HSPH1,EEF1A1,PSMA2,HSPA4,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,CAPZB,ERO1A,DCTN2,VCP,CAT,PSMD13,PSME1,DPP3,PSMD6	0.36	0.5	0.0013
MAP-70326	Reactome Pathways	7	Glucose metabolism	GOT2,GPI,GNPDA1,MDH2,PFKP,ALDOA,GNPDA2	0.83	0.64	0.0018

MAP-9013424	Reactome Pathways	6	RHOV GTPase cycle	CDC42,CLTC,TXNL1,LAP3,IQGAP1,SPTAN1	0.93	0.66	0.0018
MAP-6807070	Reactome Pathways	9	PTEN Regulation	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,P SME1,PSMD6	0.69	0.6	0.0019
MAP-71387	Reactome Pathways	15	Metabolism of carbohydrates	CSPG4,HEXB,G6PD,GOT2,GPI,GNPDA1,MDH2,PGM2,PFKP, ALDOA,GNPDA2,GNS,TALDO1,HEXA,HSPG2	0.5	0.54	0.0019
MAP-68867	Reactome Pathways	10	Assembly of the pre-replicative complex	PSMD5,KPNB1,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PS MD13,PSME1,PSMD6	0.64	0.58	0.0020
MAP-3928662	Reactome Pathways	6	EPHB-mediated forward signaling	ACTR2,ARPC5,DSTN,CDC42,ARPC2,ARPC1B	0.91	0.64	0.0021
MAP-5610787	Reactome Pathways	9	Hedgehog off state	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,P SME1,PSMD6	0.68	0.59	0.0022
MAP-5683057	Reactome Pathways	17	MAPK family signaling cascades	PPP2CB,PSMD5,SPTBN1,PPP1CC,PSME2,PSMA2,PSMB1,P SMA6,PSMC3,CDC42,SEPTIN7,IQGAP1,PSMD13,PSME1,S PTAN1,PPP2R1A,PSMD6	0.45	0.51	0.0024
MAP-8875878	Reactome Pathways	5	MET promotes cell motility	LAMB1,CRK,COL5A2,LAMC1,LAMA2	1.01	0.63	0.0028
MAP-202424	Reactome Pathways	9	Downstream TCR signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,P SME1,PSMD6	0.67	0.56	0.0029
MAP-9020702	Reactome Pathways	9	Interleukin-1 signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,P SME1,PSMD6	0.67	0.56	0.0029
MAP-1650814	Reactome Pathways	8	Collagen biosynthesis and modifying enzymes	PLOD2,COL5A2,PCOLCE,BMP1,PLOD3,PLOD1,COL4A2,COL 6A3	0.71	0.56	0.0032
MAP-69239	Reactome Pathways	9	Synthesis of DNA	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,P SME1,PSMD6	0.65	0.54	0.0034
MAP-68886	Reactome Pathways	19	M Phase	LMNB1,PPP2CB,PSMD5,KPNB1,PAFAH1B1,PPP1CC,PSME2 ,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,DCTN2, LAP3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.4	0.46	0.0039
MAP-9013422	Reactome Pathways	5	RHOBTB1 GTPase cycle	CCT7,RBM3,TXNL1,DBN1,CCT2	0.97	0.6	0.0039
MAP-373760	Reactome Pathways	6	L1CAM interactions	LAMB1,AP2B1,AP2A2,ALCAM,LAMC1,CLTC	0.84	0.57	0.0043
MAP-69002	Reactome Pathways	10	DNA Replication Pre-Initiation	PSMD5,KPNB1,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PS MD13,PSME1,PSMD6	0.6	0.51	0.0043
MAP-9012999	Reactome Pathways	21	RHO GTPase cycle	CKAP4,LMNB1,RRBP1,CCT7,FERMT2,HINT1,TWF1,RBM3,C DC42,CLTC,RAB7A,STAM,CAPZB,TXNL1,DBN1,CCT2,LAP3,V CP,MAP4,IQGAP1,SPTAN1	0.37	0.45	0.0043
MAP-5358351	Reactome Pathways	10	Signaling by Hedgehog	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,VCP,PSMD 13,PSME1,PSMD6	0.59	0.51	0.0046
MAP-8874081	Reactome Pathways	4	MET activates PTK2 signaling	LAMB1,COL5A2,LAMC1,LAMA2	1.13	0.6	0.0046
MAP-1280218	Reactome Pathways	34	Adaptive Immune System	ELOC,KIF5B,CD81,NPEPPS,AP2B1,LGMN,PPP2CB,PTK7,PS MD5,UBA1,AP2A2,SEC31A,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6 ,CTSS,PSMC3,DYNC1H1,DYNLL2,CDC42,CLTC,RAB7A,SCPE P1,CAPZB,SEC23A,AP1B1,DCTN2,IFI30,ITGAV,PSMD13,PS ME1,PPP2R1A,PSMD6	0.27	0.4	0.0056
MAP-1266738	Reactome Pathways	24	Developmental Biology	ACTR2,LAMB1,AP2B1,MMP9,AP2A2,SPTBN1,ALCAM,ARP C5,DSTN,ENAH,LAMC1,LAMA2,SDCBP,CDC42,CLTC,DPYSL 2,DPYSL3,AHNAK,NCSTN,ARPC2,PDLM5,SPTAN1,ENSECA P0000050120,ARPC1B	0.33	0.41	0.0061

MAP-1430728	Reactome Pathways	57	Metabolism	PTGR1,PLBD2,PLIN3,CSPG4,HEXB,VDAC1,SMPD1,PSMD5,SEPHS1,KPNB1,UGDH,ATIC,G6PD,GOT2,GCLC,PSAT1,PSME2,GPI,GSTM3,ENOPH1,PAICS,SARS1,PSMA2,PSMB1,ALOX12,FHL2,PSMA6,IMPA1,GNPDA1,MDH2,LOC100058329,RARS1,PSMC3,LOC100058290,PGM2,BSG,NAMPT,ADH5,PFKP,ACLY,SLC44A1,AKR1B1,PI4KA,ALDOA,MINPP1,GNPDA2,GNS,FOLR1,MARCKS,PSMD13,PSME1,TALDO1,PITPNB,H EXA,FASN,PSMD6,HSPG2	0.19	0.37	0.0063
MAP-195258	Reactome Pathways	15	RHO GTPase Effectors	KIF5B,ACTR2,PPP2CB,PAFAH1B1,RRBP1,PPP1CC,ARPC5,DSTN,DYNC1H1,DYNLL2,CDC42,IQGAP1,ARPC2,PPP2R1A,ARPC1B	0.44	0.44	0.0067
MAP-2129379	Reactome Pathways	5	Molecules associated with elastic fibres	FBLN2,AREL1,FBN1,EMILIN1,ITGAV	0.9	0.53	0.0072
MAP-202403	Reactome Pathways	9	TCR signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.59	0.46	0.0083
MAP-449147	Reactome Pathways	16	Signaling by Interleukins	PPP2CB,CRK,PLS3,PSMD5,PSME2,DSTN,PSMA2,PSMB1,PSMA6,CRLF1,PSMC3,HNRNP,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.41	0.42	0.0083
MAP-70171	Reactome Pathways	5	Glycolysis	GPI,GNPDA1,PFKP,ALDOA,GNPDA2	0.88	0.51	0.0086
MAP-446652	Reactome Pathways	9	Interleukin-1 family signaling	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.58	0.44	0.0102
MAP-5663213	Reactome Pathways	5	RHO GTPases Activate WASPs and WAVEs	ACTR2,ARPC5,CDC42,ARPC2,ARPC1B	0.86	0.49	0.0103
MAP-9006934	Reactome Pathways	19	Signaling by Receptor Tyrosine Kinases	PCSK5,LAMB1,AP2B1,PPP2CB,CRK,COL5A2,MMP9,AP2A2,PTBP1,LAMC1,HNRNPM,LAMA2,CDC42,CLTC,STAM,NCSTN,ITGAV,PLAT,PPP2R1A	0.36	0.39	0.0104
MAP-5689880	Reactome Pathways	11	Ub-specific processing proteases	VDAC1,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,LAP3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.5	0.42	0.0111
MAP-5658442	Reactome Pathways	4	Regulation of RAS by GAPs	PSMD5,PSMB1,PSME1,PSMD6	0.99	0.49	0.0121
MAP-69242	Reactome Pathways	9	S Phase	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.56	0.43	0.0123
MAP-177504	Reactome Pathways	3	Retrograde neurotrophin signalling	AP2B1,AP2A2,CLTC	1.24	0.5	0.0126
MAP-5140745	Reactome Pathways	3	WNT5A-dependent internalization of FZD2, FZD5 and ROR2	AP2B1,AP2A2,CLTC	1.24	0.5	0.0126
MAP-446353	Reactome Pathways	4	Cell-extracellular matrix interactions	VASP,FERMT2,PARVA,FLNC	0.98	0.47	0.0134
MAP-69306	Reactome Pathways	10	DNA Replication	PSMD5,KPNB1,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.52	0.41	0.0139
MAP-204005	Reactome Pathways	6	COPII-mediated vesicle transport	NAPA,SEC22B,SEC31A,TFG,LMAN2,SEC23A	0.7	0.42	0.0177
MAP-5099900	Reactome Pathways	3	WNT5A-dependent internalization of FZD4	AP2B1,AP2A2,CLTC	1.17	0.46	0.0183
MAP-6806834	Reactome Pathways	6	Signaling by MET	LAMB1,CRK,COL5A2,LAMC1,LAMA2,STAM	0.69	0.41	0.0198
MAP-8878171	Reactome Pathways	9	Transcriptional regulation by RUNX1	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.52	0.38	0.0212
MAP-156590	Reactome Pathways	4	Glutathione conjugation	GCLC,GSTM3,LOC100058329,LOC100058290	0.9	0.41	0.0227
MAP-1442490	Reactome Pathways	5	Collagen degradation	MMP14,COL5A2,MMP9,MMP1,COL4A2	0.76	0.4	0.0236

MAP-1257604	Reactome Pathways	11	PIP3 activates AKT signaling	PPP2CB,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.45	0.35	0.0244
MAP-9696264	Reactome Pathways	5	RND3 GTPase cycle	CKAP4,RRBP1,RBM3,TXNL1,MAP4	0.76	0.39	0.0250
MAP-8951664	Reactome Pathways	13	Neddylation	ELOC,DDDB1,PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,VCP,PSMD13,PSME1,DPP3,PSMD6	0.4	0.34	0.0262
MAP-1500931	Reactome Pathways	8	Cell-Cell communication	VASP,FERMT2,F11R,LAMA5,PARVA,IQGAP1,FLNC,RNASE4	0.55	0.36	0.0263
MAP-9696270	Reactome Pathways	5	RND2 GTPase cycle	CKAP4,RRBP1,RBM3,TXNL1,MAP4	0.74	0.38	0.0284
MAP-2024101	Reactome Pathways	3	CS/DS degradation	CSPG4,HEXB,HEXA	1.08	0.4	0.0288
MAP-447115	Reactome Pathways	4	Interleukin-12 family signaling	PLS3,DSTN,CRLF1,HNRNPD	0.86	0.39	0.0292
MAP-446728	Reactome Pathways	7	Cell junction organization	VASP,FERMT2,F11R,LAMA5,PARVA,FLNC,RNASE4	0.59	0.36	0.0293
MAP-2871837	Reactome Pathways	9	FCERI mediated NF-kB activation	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PSMD6	0.5	0.34	0.0296
MAP-6811436	Reactome Pathways	5	COPI-independent Golgi-to-ER retrograde traffic	PAFAH1B1,DYNC1H1,DYNLL2,CAPZB,DCTN2	0.73	0.37	0.0296
MAP-8856828	Reactome Pathways	9	Clathrin-mediated endocytosis	ACTR2,AP2B1,AP2A2,ARPC5,SNX9,CLTC,STAM,ARPC2,SCARB2	0.49	0.34	0.0303
MAP-1280215	Reactome Pathways	19	Cytokine Signaling in Immune system	ELOC,PPP2CB,CRK,PLS3,PSMD5,KPNB1,PSME2,DSTN,PSMA2,PSMB1,PSMA6,CRLF1,PSMC3,HNRNPD,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,FLNB,PSMD6	0.31	0.3	0.0350
MAP-9013405	Reactome Pathways	5	RHOD GTPase cycle	LMNB1,HINT1,RAB7A,CAPZB,DBN1	0.71	0.35	0.0354
MAP-8866427	Reactome Pathways	3	VLDLR internalisation and degradation	AP2B1,AP2A2,CLTC	1.03	0.37	0.0370
MAP-156827	Reactome Pathways	9	L13a-mediated translational silencing of Ceruloplasmin expression	RPL12,RPS4X,RPL10A,RPLP0,EIF2S1,RPL5,EIF3E,PABPC4,PABPC1	0.48	0.32	0.0387
MAP-201681	Reactome Pathways	10	TCF dependent signaling in response to WNT	PSMD5,PSME2,PSMA2,PSMB1,PSMA6,PSMC3,PSMD13,PSME1,PPP2R1A,PSMD6	0.44	0.32	0.0387
MAP-174824	Reactome Pathways	6	Plasma lipoprotein assembly, remodeling, and clearance	PCSK5,AP2B1,AP2A2,BMP1,LIPG,CLTC	0.61	0.33	0.0402
MAP-5663205	Reactome Pathways	6	Infectious disease	IPO5,GANAB,CORO1B,RANBP1,G3BP1,HSPG2	0.61	0.33	0.0402
MAP-1643685	Reactome Pathways	8	Disease	SND1,IPO5,GANAB,CORO1B,BSG,RANBP1,G3BP1,HSPG2	0.51	0.32	0.0412
MAP-166520	Reactome Pathways	7	Signaling by NTRKs	PCSK5,AP2B1,PPP2CB,CRK,AP2A2,CLTC,PPP2R1A	0.55	0.32	0.0440
MAP-71336	Reactome Pathways	3	Pentose phosphate pathway	G6PD,PGM2,TALDO1	0.98	0.35	0.0463
MAP-141424	Reactome Pathways	6	Amplification of signal from the kinetochores	PPP2CB,PAFAH1B1,PPP1CC,DYNC1H1,DYNLL2,PPP2R1A	0.59	0.31	0.0497
MAP-141444	Reactome Pathways	6	Amplification of signal from unattached kinetochores via a MAD2 inhibitory signal	PPP2CB,PAFAH1B1,PPP1CC,DYNC1H1,DYNLL2,PPP2R1A	0.59	0.31	0.0497

Tabla S6, Archivos Suplementarios: Abundancia diferencial de proteínas en el secretoma empleando base de datos de fibrosis.

GenName	Protein.ID	logFC	logCPM	PValue	FDR	diffexpressed
AFP	P49066	-1,827275	12,001906	7,45E-14	1,31E-11	DownRegulated
APOA1	A0A9LORR06	-1,966911	10,695972	2,84E-09	2,35E-07	DownRegulated
POSTN	A0A3Q2H7K2	-1,71116	11,096822	1,28E-08	7,84E-07	DownRegulated
HBB	P02062	-1,635849	11,867373	1,62E-07	6,51E-06	DownRegulated
F5	F7DZ01	-1,779188	10,603319	6,59E-07	1,94E-05	DownRegulated
COMP	A0A9L0QZF3	-1,387872	11,188571	5,84E-06	0,0001097	DownRegulated
C5	A0A9L0RMF3	-2,097491	9,329702	0,0001421	0,0014209	DownRegulated
MYH6	A0A5F5PP47	-4,95798	8,6107275	0,0001828	0,0017302	DownRegulated
ALB	A0A3Q2H333	-1,774524	14,830463	0,0003018	0,0023774	DownRegulated
MYH7	Q8MJU9	-4,879276	8,5568966	0,0003601	0,0027299	DownRegulated
EGFR	A0A3Q2I5Q7	-2,66073	8,6510162	0,0004748	0,0033809	DownRegulated
C6	A0A5F5PGY6	-5,087838	7,7639643	0,0029269	0,0133557	DownRegulated
GSN	Q28372	-0,985481	12,393328	0,0034565	0,0155213	DownRegulated
HSPB1	A0A3Q2GTN6	-0,915069	10,733152	0,0037425	0,0164903	DownRegulated
AOC3	F6T7X3	-1,620618	8,8207687	0,0125738	0,0403852	DownRegulated
VEGFA	Q9GKR0	4,4541118	7,9342804	0,0171433	0,0504634	Equal
GRB2	A0A5F5PPE4	4,4250518	7,926876	0,0180125	0,0517288	Equal
LDHA	A0A3Q2LKR5	-0,598331	11,28774	0,0180406	0,0517288	Equal
LDHA	A0A9L0T4Z2	-0,598324	11,28774	0,0180907	0,0517288	Equal
LDLR	A0A9L0RNR3	4,2900684	7,8626531	0,0206846	0,0565218	Equal
MAP1B	A0A9L0TGU3	4,5018693	7,9710107	0,0218274	0,0588462	Equal
DDAH2	F6TY61	4,8318818	8,1328608	0,022015	0,0591261	Equal
THY1	A0A9L0TJ45	2,0662816	8,5876537	0,0232756	0,0615733	Equal
SLC3A2	A0A3Q2HBF9	1,8931507	8,8540129	0,0240639	0,063067	Equal

BAX	A0A9L0RT93	4,7588181	8,0949032	0,0246728	0,0639783	Equal
CAT	A0A3Q2I6E8	1,2779042	9,7502938	0,0265798	0,0663318	Equal
AGT	A0A5F5PSV7	-1,244388	9,3264066	0,0276375	0,0681273	Equal
HSPD1	A0A9L0S8L8	1,7566216	8,7725628	0,0300167	0,0719788	Equal
SEC23B	A0A3Q2H5Q5	2,6236472	8,3573116	0,0315556	0,075031	Equal
FMOD	A0A9L0SB30	-1,401782	8,9604521	0,0324593	0,0766627	Equal
ANXA1	Q8HZM6	-0,606494	11,070941	0,033332	0,0781998	Equal
RHOA	A0A3Q2HPM2	4,7430397	8,0851735	0,0360736	0,08284	Equal
CAST	A0A3Q2IF55	4,1569174	7,8049718	0,0386821	0,0869884	Equal
CAST	A0A3Q2LD09	4,1572082	7,8049718	0,0389956	0,0871218	Equal
DSP	A0A9L0TDD3	-1,930189	8,4205865	0,0390503	0,0871218	Equal
VEGFC	A0A3Q2HZW8	4,3774617	7,9134559	0,0412173	0,0906652	Equal
PDGFRA	A0A9L0RET5	4,5413009	7,9801183	0,0422066	0,092092	Equal
MAPK1	F6PMR8	2,3361228	8,2037421	0,0424581	0,0923857	Equal
F10	F6TDH5	-1,311296	8,7610049	0,0444626	0,0948445	Equal
CTSD	P07339	5,2099487	8,3856877	0,0467186	0,0984875	Equal
LIF	A0A3Q2H2V5	4,2763474	7,8584233	0,0468909	0,0984875	Equal
SERPINF2	A0A5F5PW18	-1,118179	9,3691179	0,048865	0,101772	Equal
ITGA1	A0A3Q2HMM5	4,4931435	7,9723458	0,0557954	0,1135231	Equal
XPNPEP1	A0A3Q2HIL7	1,8035267	8,44105	0,0642085	0,1275126	Equal
LTBP4	A0A3Q2GSE1	2,4838095	8,2866207	0,0646303	0,1281698	Equal
FAP	A0A3Q2HB68	1,327383	9,0134348	0,0711297	0,1340511	Equal
VIM	A0A3Q2HXD5	-0,40018	12,552211	0,0773802	0,1411463	Equal
MST1	A0A9L0S9Z6	-1,672851	8,2003587	0,0831366	0,1481954	Equal
VIM	F7B5C4	-0,389964	12,498774	0,0852229	0,1511501	Equal
RAC1	A0A3Q2HKU0	3,9746708	7,7297439	0,0891452	0,1563983	Equal

CD44	A0A3Q2HEJ5	-1,042231	8,9319709	0,0935607	0,1624637	Equal
MYL2	F6TL29	-5,042827	7,7611446	0,1069407	0,1819632	Equal
PDGFRB	A0A3Q2LML8	1,1525847	8,9077763	0,1106378	0,187274	Equal
DDAH1	A0A3Q2GZF3	2,0269198	8,0526948	0,1215278	0,2015932	Equal
GREM1	A0A9L0S4T5	3,8209784	7,6648908	0,1281973	0,210674	Equal
CAT	P04040	4,4365465	7,9641694	0,1477905	0,2328907	Equal
HMGB1	Q08IE6	1,373955	8,554051	0,1657095	0,2550769	Equal
HSPA1A	A0A9L0RZP4	0,5330491	10,547692	0,1751085	0,2669221	Equal
MAPK1	A0A9L0TEM9	1,9068431	7,9950324	0,1829344	0,2770543	Equal
FN1	Q28377	0,3943186	14,725513	0,1983241	0,2917029	Equal
TUBB3	F6QD28	0,3963439	10,928963	0,2329152	0,3334116	Equal
FN1	F7CN11	0,3663768	14,765966	0,2385441	0,3404324	Equal
ITGB1	A0A9L0SCX1	0,5129912	10,333749	0,2537692	0,3578146	Equal
CXCL16	A0A9L0R5H5	3,3604374	7,5083865	0,2606124	0,3633542	Equal
RP55	A0A5F5PQJ7	3,3601785	7,5083865	0,2616193	0,3633542	Equal
ILK	A0A3Q2H733	3,3674351	7,5119489	0,263439	0,3641657	Equal
FIS1	A0A3Q2H7N6	3,3526047	7,5073402	0,2779423	0,3808952	Equal
MSN	A0A3Q2HM18	-0,268139	11,738189	0,2905514	0,3935423	Equal
COL1A1	A0A9L0RB71	0,2747613	12,796363	0,2942437	0,3973981	Equal
CAV1	Q2QLB0	3,5103313	7,5787902	0,3208676	0,4197674	Equal
HGF	A0A9L0SA83	-1,102229	8,2345471	0,3260915	0,4241596	Equal
TOM1	A0A5F5PVK5	3,3051985	7,5027381	0,3382195	0,4383176	Equal
CTSB	A0A3Q2LB56	0,234908	11,49314	0,3439242	0,4412498	Equal
HSP90AB1	Q9GKX8	0,4560881	10,348717	0,3475373	0,4434639	Equal
BGN	O46403	0,4464123	10,89049	0,3542279	0,4511846	Equal
PPARD	A0A5F5PIK8	-0,653071	8,9080944	0,426	0,5268947	Equal

C5	P01031	3,2751306	7,5016935	0,4349947	0,5344247	Equal
CD109	A0A3Q2GW75	-0,724761	8,225181	0,4455338	0,5438984	Equal
JUP	A0A5F5Q220	-1,270162	7,7851835	0,4490176	0,5462596	Equal
DCN	O46542	-0,318366	11,396816	0,4631592	0,559122	Equal
CTSD	A0A3Q2I2V3	-0,184367	11,908961	0,4655126	0,5614822	Equal
MMP2	A0A3Q2H348	-0,155534	12,612262	0,5773657	0,6823853	Equal
S100A4	F6UF75	0,3989655	8,9758959	0,6151636	0,7172035	Equal
TIMP1	O02722	-0,133728	11,934951	0,6203429	0,721686	Equal
MYH10	A0A3Q2I8P4	0,2397497	9,9996353	0,6990022	0,7999944	Equal
CDH2	A0A9L0T5A5	-0,177995	10,143884	0,7324959	0,826917	Equal
LAMP1	A0A3Q2GV00	0,6050348	7,8928925	0,7436606	0,8344712	Equal
PLAUR	A0A9L0S542	0,9031854	8,0055837	0,7623532	0,8531096	Equal
COL1A2	A0A9L0TK32	-0,065054	11,941824	0,7829287	0,8699208	Equal
AHCYL1	A0A3Q2LCZ6	-0,450176	8,3204973	0,8118273	0,8908366	Equal
AHCYL1	A0A9L0R4C7	-0,450172	8,3204973	0,8118934	0,8908366	Equal
TIMP2	A0A3Q2HIQ3	-0,094273	10,556488	0,833922	0,9079768	Equal
SQSTM1	F6WA05	-0,170793	8,6959913	0,8522123	0,9243226	Equal
SPARC	A0A3Q2H253	0,053004	11,807142	0,86009	0,9321498	Equal
THBS1	F6YR34	0,0404726	12,175812	0,9155366	0,9854249	Equal
BLMH	A0A9L0SVW2	0,1511887	8,5644245	1	1	Equal
CD248	A0A3Q2HA78	0,575924	7,5270602	1	1	Equal
CDH11	B8K205	0,1717384	8,8572827	1	1	Equal
CLU	Q29482	-0,002906	12,192453	1	1	Equal
COL3A1	A0A9L0RHE1	-0,012244	11,850765	0,9639913	1	Equal
MFAP5	A0A3Q2H626	-0,333263	8,2020144	1	1	Equal
MRC2	F6SEM5	-0,074314	10,244833	0,9338027	1	Equal

RTN4	A0A3Q2HV04	0,1150367	8,5540513	1	1	Equal
TNC	A0A3Q2HD92	6,2716451	11,093877	1,66E-24	2,25E-21	UpRegulated
FBN1	F7CKI7	5,3265227	11,035871	4,11E-23	1,93E-20	UpRegulated
FBN1	A0A9L0STN9	5,227808	10,951287	3,07E-21	1,08E-18	UpRegulated
MMP9	A0A3Q2I1G5	4,9836281	10,014038	6,13E-10	5,40E-08	UpRegulated
PLAU	A0A9L0TAU7	4,8769315	9,9305234	4,14E-09	3,25E-07	UpRegulated
PLOD2	A0A5F5PVY9	4,0787289	10,007545	7,02E-08	3,38E-06	UpRegulated
CCN2	F6X0K3	4,4681146	9,6018131	1,41E-06	3,62E-05	UpRegulated
LOXL2	F6QDE2	6,4343537	9,1658874	1,50E-06	3,72E-05	UpRegulated
SOD2	A0A9L0S7T2	6,232113	9,0181045	2,58E-06	5,35E-05	UpRegulated
BMP1	F6YTB8	6,0338066	8,8768919	1,61E-05	0,0002286	UpRegulated
ALOX12	F6X3M3	5,9744802	8,8382485	3,52E-05	0,0004475	UpRegulated
HNRNPF	F6X7G5	3,8429953	9,1439456	3,86E-05	0,0004817	UpRegulated
HNRNPK	A0A9L0TRC2	2,0575922	10,165327	7,20E-05	0,0007928	UpRegulated
DDX5	A0A5F5Q254	5,5669719	8,5654001	0,0003408	0,0025974	UpRegulated
ALB	P02768	8,2556784	10,65249	0,0004032	0,0029453	UpRegulated
SERPINE1	F7DDC0	1,01711	11,570999	0,0006804	0,0046241	UpRegulated
PLAT	A0A3Q2IDK5	5,4954722	8,5199007	0,0008381	0,0054962	UpRegulated
ARPC2	F7APR4	3,4473766	8,8686265	0,0009542	0,0060335	UpRegulated
FERMT2	A0A9L0S7S8	2,2416051	9,6186843	0,0012326	0,0071818	UpRegulated
ITGA3	A0A3Q2HPF0	2,1573649	9,0275074	0,006978	0,0268823	UpRegulated
IGFBP5	F7ALY5	5,024487	8,2363964	0,0081647	0,0303066	UpRegulated
STC1	A0A9L0R8G6	4,9408613	8,1902891	0,0084171	0,030588	UpRegulated
ALB	P02769	12,468484	14,532078	0,0086878	0,0313058	UpRegulated
GSN	P06396	6,5411329	9,2873817	0,0087639	0,0313058	UpRegulated
HBB	P68871	6,4032761	9,1857615	0,0094494	0,0330613	UpRegulated

DPT	A0A9L0S8Y9	1,8295591	9,3344695	0,0101201	0,0341373	UpRegulated
MMP1	Q9XSZ5	0,8082929	10,927322	0,0103432	0,0348065	UpRegulated
CDC42	A0A9L0SD60	4,8511167	8,1406867	0,0132809	0,0418927	UpRegulated
CXCL8	A0A9L0SA98	4,9492566	8,1950106	0,0133321	0,0419603	UpRegulated
MMP14	A0A9L0RNS2	0,8736057	10,710944	0,013614	0,0426573	UpRegulated
CXCL6	Q8MIN2	5,1689568	8,3242634	0,013929	0,0433552	UpRegulated
CAT	F7D854	1,3888083	9,8238086	0,0155784	0,0469992	UpRegulated
F11R	F7B6C3	4,6375758	8,0323846	0,016893	0,0499353	UpRegulated

Tabla S7, Archivos Suplementarios: Abundancia diferencial de proteínas en el proteoma (miofibroblastos) empleando base de datos de fibrosis.

GenName	Protein.ID	logFC	logCPM	PValue	FDR	diffexpressed
COL1A2	A0A9L0TK32	-1,044289	9,5519757	1,95E-10	1,51E-07	DownRegulated
MMP1	Q9XSZ5	-3,10653	7,1429549	3,91E-10	2,52E-07	DownRegulated
COL1A1	A0A9L0RB71	-0,695087	10,636761	6,17E-08	2,24E-05	DownRegulated
COL3A1	A0A9L0RHE1	-0,831179	9,5494389	4,20E-07	0,0001015	DownRegulated
CLIC2	F6UF33	-2,79915	6,6785117	3,12E-06	0,0005026	DownRegulated
CXCL6	Q8MIN2	-3,866215	6,1649117	1,10E-05	0,0012673	DownRegulated
CAST	A0A3Q2LD09	-0,74474	9,0832709	8,47E-05	0,005889	DownRegulated
RTN4	A0A3Q2HV04	-0,578757	9,5686293	0,0002305	0,0118033	DownRegulated
CAST	A0A3Q2IF55	-0,753301	8,8861527	0,0002493	0,0124989	DownRegulated
PTGIS	F6YMG4	-2,489776	6,2054864	0,0004895	0,0201071	DownRegulated
STAT3	A0A9L0SJ42	-2,222614	6,5272865	0,0006388	0,0243879	DownRegulated
FOXO1	F6VYT3	-2,785034	6,0359626	0,0009867	0,0328421	DownRegulated
STAT3	A0A3Q2L9H8	-1,923931	6,5272236	0,0011308	0,0354947	DownRegulated
HMOX1	A0A9L0R3K7	-1,413234	6,9660797	0,00209	0,0564301	Equal
FAP	A0A3Q2HB68	0,5461279	9,1060784	0,0027753	0,0661452	Equal
TIMP2	A0A3Q2HIQ3	0,933504	7,9074966	0,0028121	0,0666094	Equal
MMP2	A0A3Q2H348	0,5977297	8,83146	0,0037596	0,0829481	Equal
MRC2	F6SEM5	-0,514773	9,2301661	0,0042095	0,0883311	Equal
ALOX12	F6X3M3	0,5343774	9,061678	0,0043008	0,0889217	Equal
FBN1	A0A9L0STN9	-0,54011	10,303885	0,0056347	0,1021393	Equal
FBN1	F7CKI7	-0,508584	10,374539	0,0058768	0,1045638	Equal
NRP1	A0A3Q2HMG2	1,703514	6,2069145	0,0074043	0,1215462	Equal
CTSD	A0A3Q2I2V3	0,3143357	10,362685	0,0082133	0,1273558	Equal
PDGFRB	A0A3Q2LML8	0,5677292	8,7382793	0,0084135	0,1286107	Equal

DCN	O46542	0,7644818	7,9086306	0,0084275	0,1286107	Equal
FERMT2	A0A9L0S7S8	-0,409557	9,5288346	0,0087764	0,1328852	Equal
CTNNB1	A0A9L0SNT2	-0,630156	8,3921818	0,0111272	0,1567956	Equal
ITGB1	A0A9L0SCX1	0,3041828	10,443726	0,0115965	0,1611798	Equal
HSPB1	A0A3Q2GTN6	0,365971	9,8235414	0,0118289	0,1628022	Equal
SGPL1	A0A3Q2HKU8	-2,759199	5,5599909	0,0125247	0,168494	Equal
LDLR	A0A9L0RNR3	0,6523193	8,2468712	0,0128111	0,1688185	Equal
NFKB1	A0A3Q2HC64	-1,419612	6,5273984	0,0135509	0,1744007	Equal
DSP	A0A9L0TDD3	0,914951	8,118039	0,0150402	0,1849367	Equal
HSPA1A	A0A9L0RZP4	0,3149784	10,126306	0,0157217	0,190041	Equal
SOD2	A0A9L0S7T2	0,4277063	9,1937792	0,0157506	0,190041	Equal
LSP1	A0A3Q2HHV6	-1,270933	6,6791933	0,0200809	0,2204823	Equal
VIM	A0A3Q2HXD5	-0,314193	11,771685	0,020631	0,2241363	Equal
ROCK2	A0A3Q2I745	-1,258769	6,8687468	0,0215473	0,2273064	Equal
CTSB	A0A3Q2LB56	0,2744508	10,351557	0,0280364	0,2615669	Equal
BGN	O46403	0,5838251	8,1868214	0,0279606	0,2615669	Equal
MYLK	A0A3Q2H2B2	-0,573266	8,4517837	0,0295422	0,2709322	Equal
ALB	A0A3Q2H333	0,5448416	8,3238781	0,0304949	0,2760719	Equal
VIM	F7B5C4	-0,318244	11,683043	0,0326257	0,2875981	Equal
PLAU	A0A9L0TAU7	0,4131175	8,7811907	0,0361971	0,3038194	Equal
CDH2	A0A9L0T5A5	-0,606758	7,892831	0,0370971	0,3080255	Equal
SQSTM1	F6WA05	0,3301785	9,4870451	0,0401051	0,3205576	Equal
TIMP1	O02722	0,4751152	8,5386065	0,0432487	0,3338253	Equal
PLAUR	A0A9L0S542	0,6209211	7,8314157	0,0439123	0,33507	Equal
NT5E	A0A3Q2H3I5	0,5198622	8,1787087	0,0507423	0,3704805	Equal
DKC1	F7C3C0	-4,688005	5,4954785	0,0519265	0,3717626	Equal

CDC42	A0A9L0SD60	-0,405014	8,7141678	0,0518191	0,3717626	Equal
TNS1	A0A3Q2H2N4	0,3964213	8,8833076	0,0521757	0,3717626	Equal
HK2	A2PYL6	0,5644303	7,9204166	0,0527054	0,373386	Equal
PLOD2	A0A5F5PVY9	0,2840643	9,6586499	0,0558629	0,3862741	Equal
FGF1	A0A9L0TQU2	-1,823258	5,8435036	0,0573244	0,3900248	Equal
CASP3	F7A730	0,5952084	7,7244268	0,0586222	0,3929519	Equal
ARPC2	F7APR4	0,410445	8,7027785	0,0605617	0,3975997	Equal
RNF7	F6STS3	-3,758733	5,123891	0,0689675	0,422672	Equal
MECP2	A0A3Q2HTZ1	-3,754002	5,1237911	0,0750894	0,4400543	Equal
CAT	F7D854	0,2743413	10,640902	0,0754107	0,4400543	Equal
AGER	A0A3Q2HII4	4,1429499	5,2066578	0,0790326	0,4438044	Equal
LAMP1	A0A3Q2GV00	0,5852119	7,6517228	0,0821152	0,4471745	Equal
CAT	A0A3Q2I6E8	0,2570381	10,524239	0,0832521	0,4497099	Equal
MAP2K1	A0A9L0R8Q4	-0,660415	7,3929571	0,0838916	0,4517512	Equal
CPT1A	A0A3Q2H4S1	-0,765167	7,1242659	0,0877191	0,4644836	Equal
LDHA	A0A9L0T4Z2	-0,24349	9,8350285	0,0879988	0,4644836	Equal
LDHA	A0A3Q2LKR5	-0,245315	9,8289693	0,0962796	0,4820281	Equal
YAP1	A0A3Q2GX11	-0,780893	7,5103147	0,1007661	0,4962471	Equal
RBFOX2	A0A3Q2HKF5	-1,138403	6,2453773	0,108506	0,5204246	Equal
PON2	A0A3Q2I8U4	1,8104124	5,6814304	0,1090573	0,5224197	Equal
ITGB3	A0A3Q2HJP2	0,3651827	8,584007	0,1111406	0,5252313	Equal
WNT5A	A0A9L0THF2	0,732557	6,920132	0,111433	0,5259691	Equal
GNA13	A0A9L0RUP7	0,4255532	8,1975887	0,1154904	0,5361556	Equal
MSN	A0A3Q2HM18	0,1813473	11,212371	0,1266358	0,5545286	Equal
BAX	A0A9L0RT93	0,415819	8,1252452	0,1265529	0,5545286	Equal
FOSL2	F6QEY3	-2,058912	5,2841446	0,1272573	0,555187	Equal

MAPK1	A0A9L0TEM9	-0,397716	8,3295405	0,1320082	0,5650595	Equal
FN1	F7CN11	-0,095333	12,210293	0,1336179	0,5655024	Equal
PARP1	A0A9L0T7N7	-0,709505	6,8937991	0,1351862	0,5667414	Equal
GALNT2	A0A3Q2HBT4	-0,530164	7,7083468	0,1374441	0,5712289	Equal
FN1	Q28377	-0,102193	12,158297	0,1415203	0,5772488	Equal
RELA	A0A3Q2GZS8	-1,024971	6,3215365	0,1443119	0,5804045	Equal
ROCK1	A0A3Q2L241	-0,944612	6,393986	0,1651206	0,62434	Equal
BLMH	A0A9L0SVW2	0,3664027	8,1463988	0,1812715	0,6498508	Equal
DDAH1	A0A3Q2GZF3	-0,332493	8,3393815	0,1837795	0,6557973	Equal
BMP1	F6YTB8	-0,601991	6,9660306	0,1864798	0,660549	Equal
MAPK1	F6PMR8	-0,307596	8,5504812	0,1895306	0,6628422	Equal
GNAI2	A0A5F5PNX1	0,2993379	8,5845148	0,1973637	0,6766443	Equal
ENG	A0A3Q2HJG4	-0,413803	7,9792964	0,2134842	0,7032958	Equal
TNPO3	A0A3Q2H0X3	-1,032152	5,8941708	0,2261377	0,7194606	Equal
HSPD1	A0A9L0S8L8	0,1626158	10,448933	0,2284398	0,7207514	Equal
BAK1	F6XWS9	0,5378141	7,1458892	0,25454	0,7453301	Equal
EGFR	A0A3Q2I5Q7	0,5179516	7,1864082	0,2624642	0,7566815	Equal
GNA12	A0A3Q2H8B8	0,7414517	6,0368823	0,2633872	0,7566815	Equal
TM4SF1	A0A3Q2HG69	0,6699346	6,3942393	0,2649807	0,7584066	Equal
TUBB3	F6QD28	-0,133466	11,035287	0,2711562	0,7630715	Equal
SPHK2	A0A3Q2HTQ0	-1,794763	5,2063155	0,2868368	0,7801845	Equal
CSF1	A0A5F5PIK6	-0,881658	6,124088	0,2894084	0,7831613	Equal
AHCYL1	A0A9L0R4C7	0,421737	7,4295625	0,2888814	0,7831613	Equal
HSP90AB1	Q9GKX8	0,1189233	10,934433	0,2910288	0,7852287	Equal
AKT1	A0A3Q2HHJ1	-0,627348	6,2455948	0,313299	0,8130599	Equal
RBPJ	A0A3Q2I598	0,6475061	6,2066271	0,3153193	0,8130599	Equal

SQSTM1	A0A9L0RXB4	0,1846136	9,1475842	0,3277652	0,8314726	Equal
COMMD1	A0A9L0SGG8	0,6144621	6,285075	0,3288241	0,832586	Equal
S100A4	F6UF75	0,1754098	9,3818658	0,3391431	0,8426201	Equal
CRYAB	F6SYI2	-0,450255	6,76421	0,348919	0,8476911	Equal
RPS5	A0A5F5PQJ7	0,2022437	8,6015452	0,3456122	0,8476911	Equal
HNRNPF	F6X7G5	0,1845936	8,8061156	0,3670608	0,8657432	Equal
IGFBP5	F7ALY5	-0,538731	6,4961268	0,3771218	0,8702416	Equal
RAC1	A0A3Q2HKU0	-0,228594	8,2154393	0,3823992	0,8702416	Equal
LOXL2	F6QDE2	0,5791456	6,0811041	0,383488	0,8702416	Equal
CAMK2D	A0A3Q2HNC4	0,1845055	8,7656608	0,3969488	0,8808158	Equal
SRSF3	A0A9L0T1R6	-0,236014	8,5294073	0,403029	0,8864877	Equal
SPARC	A0A3Q2H253	0,1371664	9,5917387	0,4070515	0,8877174	Equal
GRB2	A0A5F5PPE4	0,2741272	7,778831	0,4119969	0,8927583	Equal
ELAVL1	A0A9L0SQX3	0,2741363	7,7793929	0,4119968	0,8927583	Equal
PARD3	A0A3Q2GZQ5	1,8615316	5,124547	0,4394161	0,9121284	Equal
IKBKG	A0A9L0T7C7	-0,634082	5,7368895	0,443189	0,9123858	Equal
TGFB1	O19011	-0,658736	5,8943034	0,4548106	0,9140929	Equal
AHCYL1	A0A3Q2LCZ6	0,3188529	7,2663265	0,4500412	0,9140929	Equal
ACP1	A0A9L0THL1	0,4913932	6,3217478	0,4475866	0,9140929	Equal
MYH10	A0A3Q2I8P4	0,092447	11,020079	0,4621051	0,9149681	Equal
DDX5	A0A5F5Q254	-0,130225	9,3765886	0,4631776	0,9166217	Equal
PIK3R1	A0A3Q2LU84	-1,014352	5,2842958	0,4648779	0,9171658	Equal
HDAC2	A0A9L0RR56	-0,466228	6,4622152	0,4735295	0,9215208	Equal
RPS5	F6TNE1	0,185732	8,5470641	0,475078	0,9230845	Equal
GLT8D2	A0A3Q2HUC4	-1,057812	5,7370194	0,4799635	0,925644	Equal
SEC23B	A0A3Q2H5Q5	-0,25348	7,8310829	0,4797692	0,925644	Equal

ICAM1	A0A3Q2HXX1	0,2961776	6,9915851	0,4799308	0,925644	Equal
MAPK3	F7COM6	0,2063143	8,1770827	0,4813992	0,9270236	Equal
PPP2R5E	A0A9L0S603	-0,271576	7,4959769	0,4887715	0,9296319	Equal
XPNPEP1	A0A3Q2HIL7	0,1391195	9,0911406	0,4899477	0,9303141	Equal
SERPINE1	F7DDC0	-0,131289	10,062888	0,5005139	0,9339875	Equal
CDKN2A	F7AS48	0,4239436	6,5916605	0,4995868	0,9339875	Equal
HBB	P02062	-0,313234	7,1657125	0,5119041	0,9375946	Equal
ACP1	A0A9L0SJ59	-0,280901	7,2451768	0,5258431	0,9432399	Equal
CREB1	A0A5F5PIY8	-0,598476	6,1241228	0,530547	0,9448532	Equal
HMGB1	Q08IE6	0,1005993	9,3555529	0,5328491	0,9454703	Equal
AGT	A0A5F5PSV7	1,6914179	5,1239006	0,535005	0,9466009	Equal
NCF1	A0A9L0QYV6	0,2695457	7,3222704	0,5386582	0,9488505	Equal
JUP	A0A5F5Q220	0,1848758	8,1466816	0,5401783	0,9501918	Equal
PPP3R1	A0A9L0TFT3	-0,316575	6,894064	0,5515149	0,9557445	Equal
PTK2	A0A3Q2GWL9	0,9257253	5,5601861	0,5548781	0,9581325	Equal
THY1	A0A9L0TJ45	0,1378084	8,6602106	0,5571045	0,9583883	Equal
CAV1	Q2QLB0	0,1839335	8,013454	0,5727089	0,9651807	Equal
AFP	P49066	-0,627632	5,7369711	0,5814568	0,967699	Equal
GNA11	F6Y959	-0,197718	7,6060898	0,5811913	0,967699	Equal
TNC	A0A3Q2HD92	-0,104386	10,510842	0,5857881	0,967699	Equal
DDAH2	F6TY61	0,1603067	8,0921956	0,5856706	0,967699	Equal
TXN2	A0A3Q2KVV9	0,9227569	5,5600613	0,5813026	0,967699	Equal
MAPK3	A0A5F5Q3S5	0,161474	8,1565147	0,5946549	0,9745172	Equal
SFRP1	A0A3Q2LJ28	0,2810395	7,1655263	0,5966946	0,9766163	Equal
PYCARD	A0A9L0TP02	-0,462901	5,9427542	0,689566	1	Equal
GFER	A0A3Q2GZW8	-0,441737	5,943232	0,6542397	1	Equal

MAPK14	A0A9L0RKD4	-0,347361	5,6213851	0,8206782	1	Equal
MYD88	F6TAV5	-0,341361	5,1239698	1	1	Equal
PRKG1	F7BM62	-0,255847	6,283885	0,849149	1	Equal
APOA1	A0A9L0RR06	-0,221894	6,080695	1	1	Equal
MAPK9	A0A3Q2HL84	-0,203308	5,4284291	1	1	Equal
BICC1	A0A3Q2H4F5	-0,190238	6,8951024	0,883005	1	Equal
GSK3B	A0A9L0R1Z8	-0,167574	7,4784137	0,6633651	1	Equal
PRKAA1	A0A9L0RS89	-0,149279	6,8175693	0,7608073	1	Equal
CDH11	B8K205	-0,138876	5,9430368	1	1	Equal
F11R	F7B6C3	-0,125352	7,3031943	0,8043519	1	Equal
MYH6	A0A5F5PP47	-0,12081	6,0366129	0,8407927	1	Equal
DCTN4	F7BMP0	-0,105557	7,205642	0,8204286	1	Equal
SLC3A2	A0A3Q2HBF9	-0,082822	8,7231362	0,7744167	1	Equal
ATP2A2	Q257U4	-0,066661	8,7302895	0,8303123	1	Equal
TPMT	A0A3Q2HII6	-0,064246	7,5751947	0,9110902	1	Equal
CUL3	A0A5F5PNP3	-0,028583	7,0810738	1	1	Equal
STAT1	A0A5F5PXT6	-0,018792	9,172517	1	1	Equal
TOLLIP	A0A9L0RQH7	-0,013977	7,166081	1	1	Equal
CTNND1	A0A3Q2KZ20	0,0005943	9,3081627	1	1	Equal
MYH7	Q8MJU9	0,0008362	5,8944817	1	1	Equal
MAP1B	A0A9L0TGU3	0,0032147	10,331653	1	1	Equal
HNRNPK	A0A9L0TRC2	0,0093249	10,015715	0,9652	1	Equal
MMP9	A0A3Q2I1G5	0,0117447	7,4275297	1	1	Equal
TGM2	A0A9L0SSX2	0,0126125	8,227249	0,9312082	1	Equal
TOLLIP	A0A5F5PTD9	0,0272351	7,1027943	1	1	Equal
AHR	F6ZNC3	0,0289642	5,8945314	1	1	Equal

ILK	A0A3Q2H733	0,0344249	8,955811	0,8952522	1	Equal
TPMT	Q3BCR6	0,0357125	7,527408	1	1	Equal
CAMK2G	A0A3Q2L898	0,0451505	8,1240878	0,9285003	1	Equal
ANXA1	Q8HZM6	0,0468027	11,184364	0,6726133	1	Equal
TOM1	A0A5F5PVK5	0,0490444	8,5436014	0,877797	1	Equal
FIS1	A0A3Q2H7N6	0,063851	6,943374	1	1	Equal
CD44	A0A3Q2HEJ5	0,0644723	8,3230891	0,8041284	1	Equal
PRDX3	A0A9L0T7K0	0,0658339	7,4461723	0,906313	1	Equal
ITGA3	A0A3Q2HPF0	0,0720118	9,2325755	0,6771775	1	Equal
CAMK2G	A0A3Q2ID69	0,0737622	8,4294713	0,7481271	1	Equal
ITGA1	A0A3Q2HMM5	0,0765317	8,4634237	0,8126273	1	Equal
RHOA	A0A3Q2HPM2	0,0891277	8,3861621	0,7449313	1	Equal
MAPK3	A0A5F5PK37	0,1091452	8,0258552	0,7093602	1	Equal
GNAS	F6X8Y3	0,1531397	7,6076437	0,677545	1	Equal
DPT	A0A9L0S8Y9	0,1594727	5,3582776	1	1	Equal
GREM1	A0A9L0S4T5	0,1799662	6,3582808	0,8509501	1	Equal
NDUFS6	F6XVS1	0,2542565	6,7089808	0,7492732	1	Equal
SMAD3	A0A3Q2HWG4	0,3008481	6,1656829	0,67772	1	Equal
SMAD2	A0A3Q2GU09	0,3125369	6,0814055	0,6656234	1	Equal
MAOA	Q5NU32	0,3833412	5,6805899	1	1	Equal
BID	A0A9L0RQB5	0,6305283	5,6215875	0,7756236	1	Equal
IL18	Q9XSQ7	0,6307372	5,6214965	0,7811738	1	Equal
CD109	A0A3Q2GW75	0,7954436	5,3582797	0,7723655	1	Equal
THBS1	F6YR34	1,5758406	10,136963	3,97E-30	1,53E-26	UpRegulated
PTGS2	O19183	5,9982887	6,1258317	5,15E-07	0,0001169	UpRegulated
PDGFRA	A0A9L0RET5	1,3349481	8,082226	9,46E-06	0,0011777	UpRegulated

CLU	Q29482	0,9146587	8,7483066	2,06E-05	0,0022655	UpRegulated
GSN	Q28372	0,4780262	10,435069	4,69E-05	0,0039387	UpRegulated
MMP14	A0A9LORNS2	0,5461631	10,548941	6,29E-05	0,0050604	UpRegulated
PLAT	A0A3Q2IDK5	1,175741	7,8717165	6,61E-05	0,0051079	UpRegulated
CCN2	F6X0K3	0,8561563	8,4733031	0,0002637	0,0127273	UpRegulated
GJA1	F6SK35	1,3879078	7,2081341	0,0007313	0,0269182	UpRegulated