Impact des catécholamines sur la progression tumorale des carcinomes hépatocellulaires

Elise Lelou

▶ **To cite this version:**

Elise Lelou. Impact des catécholamines sur la progression tumorale des carcinomes hépatocellulaires. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2022. Français. NNT : 2022REN1B014 . tel-04561406

HAL Id: tel-04561406
https://theses.hal.science/tel-04561406

Submitted on 27 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie Santé
Spécialité : « *Cancérologie* »

Par
Elise LELOU

« Impact des catécholamines sur la progression tumorale des carcinomes hépatocellulaires »

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 13 avril 2022
Unité de recherche : UMR1241 Institut NuMeCan « Nutrition, Métabolismes et Cancer »

Rapporteurs avant soutenance :

Sophie Chauvet	Professeure, CNRS UMR 7288, IBDM, Université Aix-Marseille, France
Fouad Lafdil	Professeur, INSERM U955, IMRB, Université Paris Est Créteil, France

Composition du Jury :

Président :	Pascal Pineau	Directeur de Recherche, HDR, Institut Pasteur, INSERM U993, Paris
Rapporteurs :	Sophie Chauvet	Professeure, CNRS UMR 7288, IBDM, Université Aix-Marseille
	Fouad Lafdil	Professeur, INSERM U955, IMRB, IUF, Université Paris Est Créteil
Examinateurs :	Hélène Gilgenkrantz	Directrice de Recherche, INSERM UMR1149, CRI, CNRS 8252, Université Paris Diderot
	Eric Le Ferrec	Maître de Conférences, HDR, INSERM UMR1085, IRSET, Université de Rennes 1
	Pascal Pineau	Directeur de Recherche, HDR, Institut Pasteur, INSERM U993, Paris
Dir. de thèse :	Caroline Aninat	Maître de Conférences, HDR, INSERM UMR1241, Institut NuMecan, Université de Rennes 1
Co-dir. de thèse :	Anne Corlu	Directrice de Recherche, INSERM UMR1241, Institut NuMecan, Université de Rennes 1

« *J’ai appris que la voie du progrès n’était ni rapide ni facile.* »

Marie Curie

Remerciements

Cette thèse est le fruit de travaux de plus de trois années de recherche à laquelle ont contribué de nombreuses personnes et pour lesquelles je souhaite leur exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour leur expertise ou ne serait-ce que pour leur soutien.

Ainsi, je souhaite en premier lieu remercier **Caroline Aninat**, ma directrice de thèse, pour m'avoir proposée ce passionnant sujet de thèse lorsque j'étais en stage de Master2 sous sa direction, sur ce même sujet. Dès le début du doctorat, elle m'a fait confiance dans la mise en place des expériences et la conception des protocoles, me permettant d'être autonome dans la réalisation de ce projet de thèse. Elle a su me donner des conseils et des critiques justes pour me remettre en question sur des points expérimentaux et rédactionnels mais aussi pour me pousser à faire mieux. Je la remercie vraiment pour sa gentillesse, toute son aide qu'elle m'a apportée et d'avoir été aussi disponible avec moi, la porte de son bureau toujours grande ouverte si besoin, que ce soit pour lui apporter de bons comme de mauvais résultats mais aussi pour avoir pu librement lui poser tout un tas de questions ou juste lui exprimer certains de mes doutes.

Je souhaite ensuite remercier **Anne Corlu**, ma co-directrice de thèse, pour sa gentillesse et toute son aide qu'elle m'a apportée, pour m'avoir aussi fait confiance et d'avoir toujours eu la porte de son bureau ouverte si besoin. Je la remercie également pour m'avoir bien conseillée, d'avoir discuté et apporté des connaissances sur certains sujets qui relevaient plutôt parfois de ma curiosité scientifique ou encore pour la mise en place de protocoles. L'enseignement et l'expérience scientifique qu'elle m'a offert avec **Caroline Aninat** depuis que je suis à l'Institut NuMeCan m'ont clairement permis d'acquérir une meilleure réflexion scientifique. Je suis ravie d'avoir été votre doctorante et d'avoir pu travailler avec vous.

Je tiens à remercier les professeurs **Sophie Chauvet** et **Fouad Lafdil** de m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de ma thèse ainsi que les docteurs **Hélène Gilgenkratz**, **Eric Le Ferrec** et **Pascal Pineau** d'être les examinateurs de mes travaux de thèse.

Je remercie également les docteurs **Eric Le Ferrec** et **Laurent Dubuquoy** d'avoir été les membres de mon comité de suivi de thèse et d'avoir pu m'éclairer sur certains points au cours de la thèse.

Je remercie particulièrement **Claudine Rauch**, grande partenaire d'expériences au laboratoire depuis mon stage de Master2 jusqu'à quasiment la fin de ma thèse, pour m'avoir tant appris expérimentalement (mention spéciale pour le *Western Blot*), pour m'avoir aidée et conseillée sur

beaucoup de choses. Sans elle, je n'aurais pas réussi à réaliser tout ce qui a été entrepris. Ce fut un vrai plaisir de travailler avec elle.

Je tiens à remercie les autres personnes de l'Institut NuMeCan qui ont contribué aux résultats de cette thèse. Ainsi, je remercie **Hélène Dubois-Pot-Schneider** qui a réalisé les puces à ADNc, **Claude Bendavid** et **Marc Bourgeois** pour m'avoir permis de réaliser les dosages des catécholamines et de leurs métabolites au CHU de Rennes et d'avoir pris le temps de m'expliquer la technique. Je remercie aussi **Yoann Daniel** pour m'avoir appris la technique de formation de sphères, **Luis Cano** pour la réalisation des courbes de survies ainsi que **Lise Desquilles** pour l'analyse d'expression de gènes liés aux catécholamines dans une cohorte de CHC. Je souhaite également remercie **Pascal Loyer** pour ses précieux conseils sur la prolifération des hépatocytes pour la mise au point des tests d'incorporation de BrdU, sur la culture primaire d'hépatocytes humains ou encore pour avoir pu faire au sein de la plateforme SyNanoVect avec **Manuel Vlach** des incorporations de siRNA pour un autre projet. Je remercie également **Pierre-Jean Ferron** pour ses conseils d'analyse par FIJI des sphères ; **Kilian Petitjean** pour m'avoir permis de tester des techniques de viabilité cellulaire ; **Julie Massart** pour ses discussions sur les *Western Blots* et pour m'avoir prêtée certains anticorps et **Tatiani Victoni** pour m'avoir conseillée sur les techniques de zymographies qui n'ont malheureusement pas abouti. Enfin, je souhaite remercier le personnel du secrétariat de l'institut pour leur gentillesse et toutes leurs aides aux démarches administratives qu'elles ont pu réaliser lors de cette thèse : **Michèle Le Guennec**, **Thomas Poussou**, **Patricia Jouas** et **Adina Pascu**.

Je tiens aussi à remercier les personnes ne faisant pas partie de l'Institut NuMeCan et qui ont pu aussi contribuer à ces résultats : **Jacques Le Seyec** (IRSET) pour m'avoir permis d'utiliser la technologie Incucyte ainsi que **Thu Hà Pham** (IRSET) et **Adrien Alusse** (IGDR) pour avoir pris le temps de bien m'expliquer la technique et la méthode d'analyse ; **Rémy Le Guével** de la plateforme ImPACcell pour la réalisation d'images de microscopie et de leur analyse pour les tests de prolifération cellulaire ; **Eric Le Ferrec** pour m'avoir prêtée l'anticorps anti-récepteur β_2-adrénergique pour les *Western blots* ; le **CRB** et **Biopredic** pour avoir pu récupérer des hépatocytes humains pour leur mise en culture primaire.

Je remercie **Yoann Daniel, Kilian Petitjean, Kévin Bevant** et **Julien Allard** de m'avoir, dès mon stage de Master2, intégrée au sein du laboratoire et dans le groupe de doctorants avec **Yann Verres** et **Corentin Louis**. Je les remercie, avec les autres doctorants dont **Thomas Guerbette**, **Thomas**

Gautier, **Clémence Penhoat** et **Sarah Rochdi**, pour avoir passé de très bons moments avec eux et discuté bien souvent de sujets non-scientifiques.

Merci à **Yann Verres, Corentin Louis, Julie Bronsard, Panagiotis Papoutsoglou** et **Fouzia Moussouni-Marzolf** d'avoir été de supers voisins de bureau.

Je tiens à remercier tous les membres de l'Institut Numecan avec qui j'ai pu échanger ou travailler avec plaisir, notamment **Nicolas Nesseler** mais également les doctorants du laboratoire, anciens comme nouveaux, pour les bons moments partagés et la mise en place de l'**Association NPhDA** (Numecan PhD Association), dont j'ai été la secrétaire depuis sa création jusqu'à la fin de ma thèse.

Je remercie la **Team des sportifs du dimanche (Kilian Petitjean, Yoann Daniel, Alicia Barguillet, Sarah Rochdi, Thomas Guerbette, Yann Verres et Thomas Gautier)** pour m'avoir enfin permis de réussir à me remettre au sport pendant la thèse. Ça a clairement rendu le sport plus agréable, une véritable soupape nécessaire en fin de thèse.

Je remercie particulièrement **Alicia Barguillet, Yoann Daniel** et **Kilian Petitjean** pour leurs amitiés précieuses durant cette thèse ainsi que pour les très bons moments partagés avec eux comme les soirées *Koh-Lanta* ou bien les vacances en Espagne.

Je remercie aussi particulièrement **Juliette Trochain** et **Edouard Gennetay** pour m'avoir soutenue, conseillée et surtout supportée durant toutes ces années depuis le lycée, et en particulier pendant ma thèse, et qui sont des amis toujours présents dans les bons comme dans les mauvais moments.

Je souhaite finalement remercier ma famille, et notamment **mes parents et mes frères**, qui, quand bien même ils ne comprenaient pas bien ce que je faisais, m'ont soutenue durant ces trois longues années de thèse.

Enfin, je tenais à témoigner ma reconnaissance et ma gratitude envers ma défunte grand-mère **Agnès Lelou** qui m'a questionnée pendant son cancer, ou par le biais de ma famille, et qui a su titiller mon esprit scientifique alors que je n'étais qu'au tout début de mon parcours universitaire. Je pense sincèrement que ses questionnements m'ont permis d'en arriver là où j'en suis actuellement, à savoir de progressivement me mener vers la toxicologie puis aujourd'hui dans la recherche en cancérologie. Cela m'a appris que l'on ne se pose jamais assez de questions et que la recherche de réponses, même partielles, est nécessaire.

Liste des abréviations

AADC/DDC : L-aminoacide aromatique décarboxylase/DOPA décarboxylase
AAV2 : Virus adéno-associé de type 2
ABCG8 : *ATP-binding cassette G8*
AC : Adénylate cyclase
ACh : Acétylcholine
ACTH : Hormone adrénocorticotrophine hypophysaire
ADAM : *A disintegrin and metalloproteinases*
ADAMTS : *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADNc : ADN complémentaire
ARN : Acide ribonucléique
ADR : Récepteur adrénergique ou adrénocepteur
AFP : αlpha-fœtoprotéine
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ANGPTL4 : Angiopoiétine-like 4
ANOVA : *Analysis of variance*
ARN : Acide ribonucléique
ASR : Taux normalisés selon l'âge
ATP : Adénosine triphosphate
βARK : *β-adrenergic receptor kinase*
BB : Beta-bloquant
BBNS : Beta-bloquant non sélectif
BCLC : *Barcelona Clinic Liver Cancer*
BDNF : *Brain-derived neurotrophic factor*
DBH : Dopamine β-hydroxylase
CCK : Cholécystokinine/gastrine
CCL2 : *Chemokine (C-C motif) ligand 2*
CCl_4 : Tétrachlorure de carbone
CCNA2 : Cycline A2
CD44 : Glycoprotéine antigène de type cluster de différenciation 44
CDK : *Cyclin-dependent kinase*
CDH : Cadhérine
CEB : Cellule épithéliale biliaire/cholangiocyte
CES : Cellule endothéliale sinusoïdale
CGRP : Peptide relié au gène calcitonine
CHC/HCC : Carcinome hépatocellulaire
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
Chrm-1 : *Cholinergic receptor muscarinic 1*/M1R
CLIP : *Classification of Liver Italian Program*
COL1A1 : *Collagen Type I Alpha 1 Chain*
COMT : Catéchol-O-méthyltransférase
CRB : Centres de Ressources Biologiques de Rennes
CREB : *cAMP response element-binding protein*
CRP : Protéine C réactive
CSC : Cellule souche cancéreuse
CTNNB1 : Caténine Beta 1
CXCL2 : *Chemokine (C-X-C motif) ligand 2*
CYP7A1 : Cytochrome P450 7A1
DAG : Diacylglycérol
DEG : *Differentially expressed genes*
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DNMT : DNA méthyltransférases
L-DOPA : 3,4-hydroxyphenylalanine
DRD : Récepteur dopaminergique
E : Epinephrine/adrénaline
EGF : *Epidermal Growth Factor*
EGFR : *EGF Receptor*
ELISA : *Enzyme-Linked Immuno Assay*
EPAC : *Exchange protein activated by cAMP*
ER : Etude rétrospective
ERK : *Extracellular signal-regulated kinases*
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
ERN : Espèces réactives de l'azote
EP : Etude prospective
FC : *Fold change*
FGF19 : *Fibroblastic Growth Factor 19*
FT : Facteur de transcription
FT-TEM : Facteur de transcription de la TEM
FXR/NRH14 : Récepteur Farnesoid X/*Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 4*
G6PC/G6PC1 : *Glucose-6-phosphatase Catalytic subunit 1*
GAGE : *Generally applicable gene set enrichment for pathway analysis*
GALT : Tissu lymphoïde associée à la muqueuse intestinale
GAPDH : *Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase*
GDNF : *Glial cell line-derived neurotrophic factor*
GDP : Guanosine-diphosphate
GFRα2 : *GDNF Family Receptor Alpha2*
GLOBOCAN : *Global Cancer Observatory*
GLP : *Glucagon-like peptide*
GLUT1/SLC2A1 : *Glucose transporter 1/Solute Carrier Family 2 Member 1*
GObp : *Gene Ontology biological processes*
GOcc : *Gene Ontology cellular components*
GOmf : *Gene Ontology molecular functions*
GPCR : Récepteur couplé aux protéines G
GRK : GPCR kinase
GSEA : *Gene Set Enrichment Analysis*
GST : Glutathion S-transférase
GTP : Guanosine-triphosphate
HB-EGF : *Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor*
HGF : *Hepatocytes Growth Factor*
HIF-1α : *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*
HK2 : Hexokinase 2
HNF-4α : *Hepatocyte Nuclear Factor 4alpha*
HPC : Cellule progénitrice hépatique
HVA : Acide homovanillique
IARC : Agence International de la Recherche sur le Cancer
IFN-γ : Interféron gamma
IGFR1 : *Insulin-like growth factor 1 receptor*
IκB : *Inhibitor of κappaB*
IKKβ : *Inhibitor Of Nuclear Factor κappaB Kinase Subunit Beta*
IL-6 : Interleukine 6
IL6R : Récepteur de l'IL-6
IP3 : Inositol triphosphate
ITGA2/B1 : Intégrine α2/β1

JAK1 : *Janus kinase 1*
KEGG : *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*
Lef/Tcf : *T-cell factor / Lymphoid enhancer-binding factor*
LAMB3 : *Laminin Subunit Beta 3*
L-DOPA : 3,4-hydroxyphenylalanine
LDHA : Lactate déshydrogénase A
LIHC : *Liver Hepatocellular Carcinoma*
Lymphocytes NK : Lymphocytes *Natural Killer*
MAFLD : *Metabolic-associated fatty liver diseases*
MAOA/B : Monoamine oxydase A/B
MALT : Tissu lymphoïde associée à la muqueuse
MAPK : *Mitogen-activated protein kinase*
MEC/ECM : Matrice extracellulaire
MEK : MAPK/ERK Kinase
MLL4 : *Myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 4*
MMP : Métalloprotéinase matricielle
MN : Métanéphrine
MRP2/ABCC2 : *Multidrug resistance protein 2*
NAFLD : *Non-alcoholic fatty liver diseases*
NAT : N-acétyltransférase
NE : Norepinephrine/noradrénaline
NF-κB : *Nuclear Factor-κappaB*
NGF : *Nerve growth factor*
NMN : Normétanéphrine
nNO : Oxyde nitrique neuronal
NO : Monoxyde d'azote
NPY : Neuropeptide Y
NSCLC : *Non small-cell lung cancer*
NT-3 : Neurotrophine 3
OMS : Organisation Mondial de la Santé
OSM : Oncostatine M
PDGF : *Platelet-derived Growth Factor*
PD1 : *Programmed Cell Death Protein 1*
PDK1 : Pyruvate Déshydrogenase Kinase 1
PDL1 : *PD1 ligand*
PFKFB3 : 6-Phosphofructo-2-Kinase / Fructose-2,6-Biphosphatase-3
PFKP : Phosphofructokinase, Plaquette
PGE2 : Prostaglandine E2
PGP9.5 : *Protein Gene Product 9.5*
PHx : Hépatectomie partielle
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
PIP2 : Phosphatidylinositol biphosphate
PHH : Hépatocytes humains en culture primaire
PCK1 : Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1
PKA/C : Protéine kinase A/C
PKL : Pyruvate Kinase L
PLC : Phospholipase C
PNMT : Phényléthanolamine-N-méthyltransférase
PP : Périportal
pR1 : *Retinoblastoma protein 1*
PTEN : *Phosphatase and TENsin homolog*
PV : Périveineux
RXRα : *Retinoid X receptor-alpha*
RT-qPCR : *Reverse transcription – quantitative polymerase chaine reaction*
SAA : Sérum Amyloïde A
SEMA4F : Sémaphorine 4F
SMART : Servier Medical Art
SMX : Salmétérol Xinafoate
SNA : Système nerveux autonome
SNC : Système nerveux central
SNS : Système nerveux sympathique
SNP : Système nerveux parasympathique
STAT3 : *Signal Transducer and Activator of Transcription Factor 3*
SULT : Sulfotransférase
TAM : *Tumor-associated macrophages*
TBP : *TATA-binding protein*
TCGA : *The Cancer Genome Atlas*
TEM/EMT : Transition épithélio-mésenchymateuse
TERT : *Telomerase Reverse Transcriptase*
TGF-β : *Transforming Growth Factor-βeta*
TIL : *Tumor-infiltrated lymphocytes*
TIMP : *Tissue Inhibitor Metalloproteases*
TH : Tyrosine hydroxylase
TME : Transition mésenchymo-épithéliale
TNF-α : *Tumor Necrosis Factor alpha*
TNM : Tumeur-Nodes-Métastases
TP53 : *Tumor protein 53*
TRAIL : *Tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand*
TrKA : *Tropomyosin receptor kinase A*
THBS2 : Thrombospondine 2
TNC : Ténascine
TSP-1 : Thrombospondine 1
TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique
Ub : Ubiquitine
UDP : Uridine diphosphate
UGT : Uridine diphospho-glucuronyltransférase
uPA : Activateur du plasminogène de type urokinase
USP28 : *Ubiquitin Specific Peptidase 28*
UT : *Untreated*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
VEGFR : *VEGF Receptor*
VHB/C : Virus des hépatites B/C
VIP : Polypeptide intestinal vasoactif
VMA : Acide vanylmandélique
YAP : *Yes-associated Protein*
ZEB1 : *Zinc Finger E-Box Binding Homeobox*

Liste des travaux scientifiques

Publications

Daniel, Y.[*], Lelou, E.[*], Aninat, C., Corlu, A. and Cabillic, F., 2021. "*Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells"*, Cancers, 13(8), p.1973. https://doi.org/10.3390/cancers13081973

[*] : co-premiers auteurs

Lelou, E., Corlu, A., Nesseler, N., Rauch, C., Mallédant, Y., Seguin, P. and Aninat, C., 2022. "*The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes"*, Cells, 11(6):1021. https://doi.org/10.3390/cells11061021

En cours de soumission : Lelou, E., Rauch, C., Dubois-Pot-Schneider, H., Cano, L., Desquilles, L., Nesseler, N., Bendavid, C., Bourgeois, M., Musso, O., Corlu, A. and Aninat, C., 2022. "*Involvement of catecholamines in HCC progression could be link to their role during liver regeneration and fibrosis*".

Communications orales

Lelou Elise, Rauch Claudine, Dubois-Pot-Schneider Hélène, Nesseler Nicolas, Corlu Anne and Aninat Caroline. « *Role of catecholamines on hepatic cell plasticity in hepatocellular carcinoma* ». **VIII^{ème} colloque de Génomique Fonctionnelle du Foie**, les 26-28 février 2020 à Rennes. Communication orale.

Lelou Elise, Rauch Claudine, Dubois-Pot-Schneider Hélène, Nesseler Nicolas, Corlu Anne and Aninat Caroline. « *Catecholamines enhance expression of genes involved in inflammation and EMT by the activation of the β2-adrenoceptor in hepatocellular carcinoma* ». **3ème édition des Journées Scientifiques de l'Ecole Doctorale Biologie-Santé de l'UBL**, les 10-11 décembre 2020 à Nantes en distanciel. Communication orale vidéo.

Lelou Elise, Rauch Claudine, Dubois-Pot-Schneider Hélène, Nesseler Nicolas, Corlu Anne et Aninat Caroline. « *Les catécholamines sont des potentiels facteurs d'agressivité du carcinome hépatocellulaire par l'activation des récepteurs α_{1A}- et β_2-adrénergiques et l'induction d'une réponse inflammatoire* ». **15èmes journées du Cancéropôle Grand Ouest**, les 1-2 juillet 2021 à Angers. Communication orale.

Lelou Elise, Rauch Claudine, Dubois-Pot-Schneider Hélène, Nesseler Nicolas, Corlu Anne and Aninat Caroline. « *Catecholamines are potential factors of hepatocellular carcinoma aggressiveness*

by activation of α_{1A}- and β_2-adrenergic receptors and the induction of an inflammatory response ». **6èms congrès du GDR 3697 MICRONIT « Microenvironnement des Niches Tumorales »**, les 15-17 décembre 2021 en distanciel. Communication orale.

Posters et présentations flash

Lelou Elise, Rauch Claudine, Corlu Anne and Aninat Caroline. « *Role of catecholamines on hepatic cell plasticity in hepatocellular carcinoma* ». **9ème journée recherche Journée Recherche du Campus Santé « Chimie, Biologie, Mathématiques et Physique, la recherche fondamentale au service du Médicament et de la Santé »**, le 16 janvier 2019 à Rennes. Présentation Flash avec Poster.

Lelou Elise, Rauch Claudine, Nesseler Nicolas, Corlu Anne et Aninat Caroline. « *Rôle des catécholamines sur la plasticité des cellules hépatiques dans le carcinome hépatocellulaire* ». **13èmes journées du Cancéropôle Grand Ouest**, les 1-2 juillet 2019 à Tours. Poster

Lelou Elise, Rauch Claudine, Dubois-Pot-Schneider Hélène, Nesseler Nicolas, Corlu Anne, and Aninat Caroline. « *Role of catecholamines on hepatic cells plasticity in hepatocellular carcinoma* ». **10ième journée recherche Journée Recherche du Campus Santé « Chimie, Biologie, Mathématiques et Physique, la recherche fondamentale au service du Médicament et de la Santé »**, le 22 janvier 2020, Rennes. Présentation Flash avec Poster.

Lelou Elise, Rauch Claudine, Dubois-Pot-Schneider Hélène, Nesseler Nicolas, Corlu Anne and Aninat Caroline. « *Role of catecholamines on hepatic cell plasticity in hepatocellular carcinoma* ». **VIIIème colloque de Génomique Fonctionnelle du Foie**, les 26-28 février 2020 à Rennes. Poster.

Lelou Elise, Rauch Claudine, Dubois-Pot-Schneider Hélène, Nesseler Nicolas, Corlu Anne and Aninat Caroline. « *Catecholamines are potential factors of hepatocellular carcinoma progression through α_{1A}- and β_2-adrenergic receptors activation* ». **27th Porto Cancer Meeting – Stemness & Metastasis: Advances in Research and Clinical Translation**, les 20-21 mai 2021 à Porto, Portugal, en distanciel. E-Poster.

Autre

Membre du comité de doctorants organisateurs de la **2ème édition des Journées Scientifiques de l'Ecole Doctorale Biologie-Santé de l'UBL (Université Bretagne-Loire)**, les 10-11 décembre 2019 à Angers.

Index des illustrations

Tableaux

Tableau 1. Fonctions physiologiques des catécholamines et leurs implications physiopathologiques 53
Tableau 2. Distribution des fibres nerveuses catécholaminergiques, cholinergiques et peptidergiques dans le foie en fonction des espèces 59
Tableau 3. Etudes cliniques rétrospectives et prospectives ciblant les récepteurs adrénergiques dans certains types de cancer 98
Tableau 4. Agents pharmacologiques utilisés dans le cadre de ce projet de recherche 110
Tableau 5. Séquences des oligonucléotides de RT-qPCR utilisées pour les résultats complémentaires 303
Tableau 6. Liste des anticorps utilisés pour les Westerns blots dans la partie de résultats complémentaires 303
Tableau 7. Liste des 30 premiers termes de processus biologiques de Gene Ontology (GO.bp) significatifs et associés aux gènes réprimés par 1µM d'adrénaline après 3h de traitement 304
Tableau 8. Liste et informations des lots d'hépatocytes humains de patients utilisés lors du projet de thèse 307

Figures

Figure 1. Organisation structurelle et fonctionnelle du foie 37
Figure 2. Les principaux types cellulaires hépatiques 39
Figure 3. Les deux modes de régénération hépatique 46
Figure 4. Biosynthèse des catécholamines 50
Figure 5. Organes innervés par le système nerveux sympathique périphérique 52
Figure 6. Classification des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques 55
Figure 7. Exemple des voies de signalisations activées suite à la stimulation des récepteurs α_{1A}- et β_2-adrénergiques et leur désensibilisation par endocytose 56
Figure 8. Innervation hépatique autonome 58
Figure 9. Capacités et caractéristiques distinctives des cancers 65
Figure 10. La transition épithélio-mésenchymateuse 67
Figure 11. Inflammation promouvant la tumeur 70
Figure 12. Les différentes phases du cycle cellulaire 72

Figure 13. Angiogenèse, migration, invasion et remodelage de la matrice extracellulaire favorisant la formation de métastases 75
Figure 14. Invasion péri-neurale, axonogenèse et neurogenèse dans les cancers 81
Figure 15. Prévalence en proportion (sur 5 ans) et taux de mortalité et d'incidence, estimés et normalisés selon l'âge, du cancer du foie dans le monde et en France en 2020, tous sexes confondus et tous les âges 87
Figure 16. Etiologies et facteurs de risque des maladies chroniques du foie et du carcinome hépatocellulaire 88
Figure 17. Classifications moléculaires et pathologiques des carcinomes hépatocellulaires 91
Figure 18. Traitements curatifs et palliatifs utilisés selon le stade du carcinome hépatocellulaire 94
Figure 19. Impacts des catécholamines et des β-bloquants dans le carcinome hépatocellulaire 96
Figure 20. La lignée cellulaire HepaRG 104
Figure 21. Les lignées cellulaires d'hépatomes humains HepG2, HuH-7 et HBG-BC2 ainsi que les hépatocytes humains en culture primaire 105
Figure 22. Voies de signalisation ciblées et leurs agents pharmacologiques respectifs utilisés dans le cadre de ce projet de recherche 109
Figure 23. L'adrénaline module de nombreux gènes associés au remodelage du microenvironnement et de la matrice extracellulaire 191
Figure 24. Les catécholamines induisent les *MMP1* et *MMP3* dans les hépatocytes-HepaRG et les hépatocytes humains en culture primaire après 3h de traitements 192
Figure 25. Les termes KEGG associés aux voies de signalisation de l'IL-17 et du TNF sont enrichis dans les conditions traitées à 1µM d'adrénaline pendant 3h dans les puces à ADNc et ils présentent dans leurs voies de signalisation l'induction des *MMP1* et/ou *MMP3* 194
Figure 26. L'adrénaline induit la *MMP3* dans les hépatocytes-HepaRG par activation du récepteur α_1-adrénergique et des voies des p38- et $ERK_{1/2}$-MAPKs après 3h de traitements 195
Figure 27. L'adrénaline induit *HIF1A* et *HIF2A* ainsi que des gènes associés à la voie de signalisation de HIF-1α dans les hépatocytes-HepaRG après 3h de traitements 196
Figure 28. Les catécholamines induisent précocément le *VEGFA* et l'*ANGPTL4*. La production d'*ANGPTL4* passe par l'activation de la voie canonique du récepteur β_2-adrénergique et des voies des NF-κB, JAK et $ERK_{1/2}$-MAPKs après 3h de traitement dans les hépatocytes-HepaRG 198
Figure 29. L'adrénaline module de nombreux gènes associés aux métabolismes glucidiques et lipidiques 199

Figure 30. L'adrénaline active précocément la voie AKT par la stimulation des récepteurs α_1-adrénergique et module de nombreux gènes associés à la voie PI3K/AKt après 3h de traitement. 200
Figure 31. L'adrénaline réprime de nombreux gènes associés à la biosynthèse et la métabolisation du cholestérol et ainsi que du catabolisme des lipides après 3h de traitement..... 202
Figure 32. Les catécholamines répriment le *CYP7A1* dans les hépatocytes humains en culture primaires et dans les hépatocytes-HepaRG par l'activation du récepteur α_1-adrénergique et de la voie canonique du récepteur β_2-adrénergique après 3h de traitement..... 203
Figure 33. Les catécholamines augmentent le nombre de canalicules biliaires dans les hépatocytes-HepaRG et répriment des gènes associés à la régulation de la bile et de la formation des acides biliaires après 3h de traitement et après traitement chroniques 204
Figure 34. Les catécholamines stimulent l'expression de gènes impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire, les métabolismes énergétiques et de la bile ainsi que de l'angiogenèse et l'hypoxie dans les hépatocytes-HepaRG par activation des récepteurs α_1- et β_2-adrénergiques 207

Sommaire

Remerciements 5

Liste des abréviations 11

Liste des travaux scientifiques 15

Index des illustrations 19

Sommaire 25

Avant-propos 31

Introduction 35

I. Le foie 37

A. Architecture générale du foie 37

1) Anatomie du foie et vascularisation hépatique 37

2) Les différents types cellulaires retrouvés dans le foie 39

a) Hépatocytes 39

b) Cellules étoilées 40

c) Cellules de Kupffer 40

d) Cellules endothéliales sinusoïdales 41

e) Cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes 41

f) Cellules immunitaires hépatiques 42

B. Rôles physiologiques du foie 43

1) Rôles généraux 43

2) Fonction particulière du foie : la régénération hépatique 45

II. Rôles généraux des catécholamines et de leurs récepteurs 49

A. Les catécholamines 49

1) Production, sécrétion et métabolisme des catécholamines 49

2) Le système nerveux sympathique 51

3) Rôles des catécholamines 53

B. Les récepteurs des catécholamines et leurs voies de signalisation associées 55

C. Foie et catécholamines 58

1) L'innervation hépatique 58

2) Rôles physiologiques et pathophysiologiques des catécholamines dans le foie 62

III. Rôles des catécholamines décrits dans le cancer 64

A. Les principaux processus tumoraux retrouvés lors de la progression tumorale 66

1) Transition épithélio-mésenchymateuse 66

2) Microenvironnement inflammatoire promouvant la tumeur 69

3) Prolifération cellulaire et résistance aux morts cellulaires 71

4) Angiogenèse 74

5) Migration, invasion et remodelage de la matrice extracellulaire favorisant la formation de métastases 76

6) Caractéristiques métaboliques associées aux cellules tumorales : Effet Warburg, reprogrammation métabolique et résistance aux traitements anti-tumoraux 78

7) Invasion péri-neurale, axonogenèse et neurogenèse dans les cancers 79

B. Influence des catécholamines et du stress chronique dans des processus tumoraux de certains cancers 82

1) Cancers du sein 82

2) Cancers de la prostate 84

3) Cancers du pancréas 85

4) Dopamine et récepteurs dopaminergiques dans certains types de cancer 86

C. Le carcinome hépatocellulaire 86

1) Généralités 86

2) Origines et facteurs de risque participant au développement du carcinome hépatocellulaire. 87

3) Développement et progression du carcinome hépatocellulaire 88

a) Mécanismes de développement de CHC sur foies non-cirrhotiques 89

b) Mécanismes de développement de CHC sur foies cirrhotiques 89

4) Classifications internationales des carcinomes hépatocellulaires 91

5) Traitements utilisés dans le cadre du carcinome hépatocellulaire 93

6) Catécholamines et carcinome hépatocellulaire 95

D. Particularité de l'action des catécholamines sur la TEM et la reprogrammation métabolique dans un contexte de microenvironnement de cellules souches cancéreuses 96

E. Catécholamines, stress et cancers : études cliniques rétrospectives et prospectives 97

Objectifs de la thèse 101

Résultats 107

I. Résultats principaux 109

II. Résultats et discussion des données de recherches complémentaires 189

A. L'adrénaline stimulerait le remodelage du microenvironnement et de la matrice extracellulaire 189

B. L'adrénaline stimulerait l'angiogenèse en stabilisant les voies de l'hypoxie 195

C. L'adrénaline modulerait les métabolismes énergétiques dans les hépatocytes-HepaRG 198

D. Les catécholamines impacteraient la formation et le transport des acides biliaires et du cholestérol hépatocytaire : un lien avec la régénération hépatique ? 201

E. Résumé des résultats complémentaires 206

Discussion générale et perspectives 209

Conclusion 219

Bibliographie 223

Annexes 259

I. Revue « *The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes* » (Cells, 2022)…261

II. Revue « *Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells* » (Cancers, 2021) 285

III. Figures et tableaux supplémentaires des résultats complémentaires 303

IV. Matériels et méthodes supplémentaires associés aux résultats complémentaires 307

A. Numéros d'identification des hépatocytes humains utilisés lors de cette thèse 307

B. Traitements cellulaires par agents pharmacologiques 308

C. ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) de l'Angptl4 308

D. Analyse transcriptomique par Rstudio et les packages GAGE/ComplexHeatmap..... 308

E. Calcul du nombre de canalicules biliaires 309

Avant-propos

Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont des cancers primaires du foie. Ils font partie des cancers les plus fréquents et mortels dans le monde. Leurs traitements actuels sont encore peu efficaces et n'apportent qu'une faible amélioration de la durée de survie globale des patients. La recherche de nouvelles thérapies en vue de limiter la progression tumorale des CHC est donc cruciale. Parmi ces traitements, des médicaments de type β-bloquants, antagonisant les récepteurs β-adrénergiques et régulièrement employés pour d'autres affections (hypertension, insuffisance cardiaque, etc.) pourraient présenter une avancée en tant qu'adjuvant thérapeutique. En effet, certaines études rétrospectives montrent leur action bénéfique dans différents types de cancer dont le CHC. Ces β-bloquants permettraient de contrecarrer l'effet des catécholamines, relarguées par le système nerveux sympathique ou les médullosurrénales au niveau sanguin. Ces neurohormones/neurotransmetteurs ont en effet été décrites comme pouvant favoriser la progression tumorale dans divers types de cancer. Quelques publications ont également pu montrer leurs actions sur des processus pro-tumoraux dans des modèles de CHC.

Ainsi, le but de cette étude est d'évaluer *in vitro* le rôle des catécholamines d'un point de vue moléculaire et fonctionnel sur des cellules tumorales de CHC. Pour cela, nous avons utilisé plusieurs lignées cellulaires (HepaRG, HBG-BC2, HepG2 et HuH-7) ainsi que des hépatocytes humains en culture primaire. L'analyse de données de cohortes de patients atteints de CHC a également été abordée. Associés à l'utilisation de techniques de biologie moléculaire et/ou d'outils bio-informatiques, ces modèles cellulaires et ces données de patients ont permis de déterminer différentes voies de signalisation activées en réponse aux catécholamines et de mesurer l'effet des antagonistes α- et β-adrénergiques sur des processus impliqués dans la progression tumorale des CHC.

Introduction

Les catécholamines ont une importance métabolique au niveau hépatique, notamment pour permettre la mise en circulation rapide de glucose en réponse à un stress. D'après la littérature, ces hormones/neurotransmetteurs sont aussi présentées comme acteurs dans l'initiation ou la progression des maladies chroniques du foie. Ainsi, afin d'exposer plus précisément les actions des catécholamines au niveau hépatique, il sera tout d'abord présenté le foie, de son architecture à son organisation, puis ses fonctions. Le carcinome hépatocellulaire et son lien avec les catécholamines seront également présentés ultérieurement dans cette introduction.

I. Le foie

A. Architecture générale du foie

1) Anatomie du foie et vascularisation hépatique

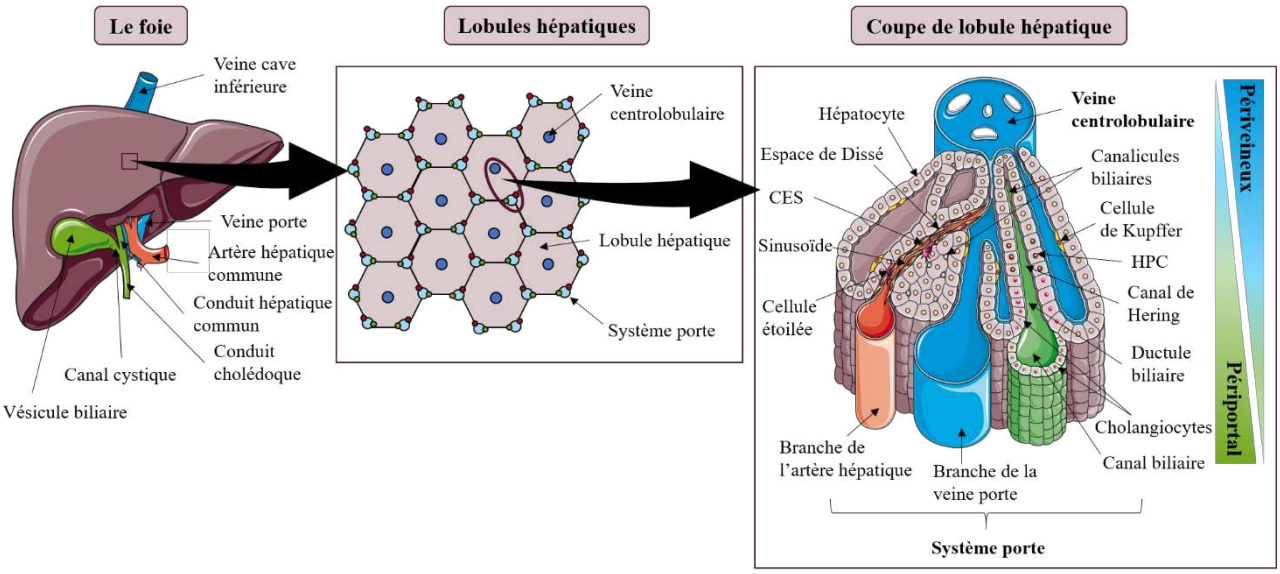


Figure 1. Organisation structurelle et fonctionnelle du foie

Le foie est un organe richement vascularisé, notamment par la veine porte et les artères hépatiques, permettant aussi le passage de la bile via les canaux biliaires en direction de la vésicule biliaire. Son parenchyme est organisé en lobules hépatiques et structuré par une zonation périportale/périveineuse selon l'accès à la veine centrolobulaire présente au centre du lobule hépatique ou du système porte aux extrémités du lobule hépatique. Le système porte est composé d'une branche de l'artère hépatique, d'une branche de la veine porte et d'un canal biliaire. De part et d'autre de ces lobules hépatiques, sont retrouvés principalement des hépatocytes, cellules parenchymateuses du foie, mais aussi d'autres types cellulaires (cholangiocytes, cellules de Kupffer, cellules étoilées, cellules endothéliales sinusoïdales (CES) ou encore les cellules progénitrices hépatiques (HPC)). Utilisation de SMART.

Le foie est un organe situé dans la partie haute et droite de la cavité abdominale, sous le diaphragme, et est composé chez l'homme de deux lobes principaux, un droit volumineux et un gauche plus petit qui sont séparés par le ligament falciforme, et de deux lobes accessoires délimités à la surface inférieure par des fissures, le hile hépatique ou hilus (Bismuth, 1982). La vascularisation du foie est importante pour le maintien de ses fonctions. Il est vascularisé principalement par la veine porte (80%) qui apporte un flux sanguin riche en nutriments provenant de l'œsophage, de l'estomac, des intestins et de la rate de par l'union des veines mésentériques supérieure et inférieure et de la veine splénique. Les 20% restant proviennent de l'artère hépatique commune qui se divisera en artères hépatiques droite et gauche et qui fournira un sang riche en oxygène (Sibulesky, 2013). Ces afflux sanguins seront ensuite efflués dans trois veines hépatiques irriguant le parenchyme hépatique, puis se réunissant avant de rejoindre la veine cave inférieure (Bismuth, 1982; Sibulesky, 2013).

Le parenchyme hépatique est organisé en unités structurelles appelées lobules hépatiques et décrits par Kiernan en 1833 (Kiernan, 1833; Lau *et al.*, 2021). Ces lobules sont majoritairement composés de cordons d'hépatocytes (15 à 25 hépatocytes en longueur) se regroupant autour d'une veine centrolobulaire et sont représentés lors d'une coupe en 2 dimensions par un hexagone où il est retrouvé aux extrémités les espaces portes, encore appelée la triade porte (**Figure 1**). Les espaces portes sont constitués de trois éléments : une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire.

Ainsi, au sein du lobule, il est retrouvé une zonation métabolique : une zone périportale, proche de la triade porte et une zone périveineuse, proche de la veine centrolobulaire. La zone périportale est riche en oxygène et en nutriments (zone 1), la zone centrolobulaire est pauvre en oxygène et en nutriments (zone 3) et la zone intermédiaire permet l'homéostasie des gradients d'oxygène et de nutriments nécessaires aux différentes voies métaboliques utilisées par les cellules le long des sinusoïdes (zone 2) (Hijmans *et al.*, 2014; Trefts, Gannon and Wasserman, 2017). En fonction de leur localisation, les hépatocytes ne vont pas avoir les mêmes fonctions. Par exemple, les hépatocytes situés au niveau centrolobulaire interviendront plus dans la biotransformation des xénobiotiques alors que les hépatocytes péri-portaux seront plus impliqués dans la β-oxydation. Au niveau du parenchyme, les sinusoïdes hépatiques sont les capillaires sanguins spécialisés dans la vascularisation des lobules hépatiques, partant des triades portales en direction de la veine centro-lobulaire et circulant au travers des travées d'hépatocytes.

2) Les différents types cellulaires retrouvés dans le foie

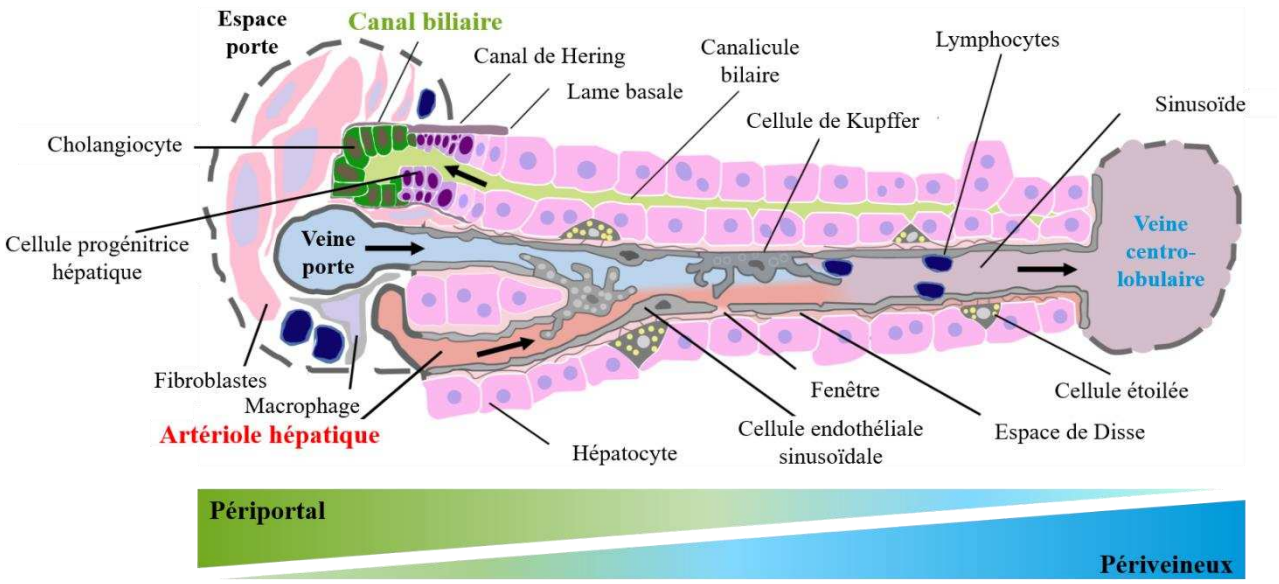


Figure 2. Les principaux types cellulaires hépatiques

De part et d'autre des lobules hépatiques, il est principalement retrouvé des hépatocytes, cellules parenchymateuses majoritaires du foie, mais aussi d'autres types cellulaires non-parechymateux, proche des sinusoïdes, comme les cholangiocytes, les cellules de Kupffer, les cellules étoilées, les cellules endothéliales sinusoïdales ou encore les cellules progénitrices hépatiques. Adapté de (Musso et al., 2020).

Le foie est constitué par 4 principaux types cellulaires différents (**Figure 2**) : majoritairement les cellules parenchymateuses du foie c'est-à-dire les hépatocytes (60-65% de l'ensemble de toutes les cellules hépatiques correspondant à 80% de la masse hépatique), mais également les cellules endothéliales sinusoïdales (10-20%), les cellules de Kupffer (8-12%) et les cellules étoilées (3-8%). D'autres types cellulaires non-parenchymateux sont également retrouvés : les cholangiocytes (3-5%) ou cellules épithéliales biliaires, des lymphocytes NK (« *Natural Killer* »), NKT (T « *Natural Killer* ») et des cellules dendritiques (Ishibashi *et al.*, 2009; Damania, Jain and Kumar, 2014; Trefts, Gannon and Wasserman, 2017). Ces différentes cellules hépatiques ont chacune des fonctions particulières et coopèrent entre elles pour assurer la régulation de nombreuses fonctions hépatiques.

a) Hépatocytes

Les hépatocytes sont les principales cellules du foie, représentant environ 60-65% des cellules hépatiques. Ce sont de grandes cellules épithéliales polarisées et polyédriques de 20 à 25µm de diamètre à noyau centré qui sont arrangées entre elles pour former le lobule hépatique dans le parenchyme hépatique. Les hépatocytes ont des rôles métaboliques vitaux pour l'organisme (Hijmans *et al.*, 2014).

Parmi ces fonctions, il est cité le stockage de glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse) ou bien le stockage du fer ou de la vitamine B12. Ils participent aussi au transport et au métabolisme des lipides, au turnover des hormones stéroïdiennes ou encore à la régulation du taux de cholestérol. Par ailleurs, ils permettent la sécrétion de la bile et la synthèse de certaines protéines plasmatiques comme l'albumine, des globulines, la prothrombine ou bien le fibrinogène. Des protéines jouant un rôle important dans la régulation immunitaire et les réactions inflammatoires sont également produites par les hépatocytes. C'est le cas par exemple de la protéine C réactive (CRP), de la sérum Amyloïde A (SAA), de la céruloplasmine ou encore de l'haptoglobine. Ces protéines sont synthétisées après l'activation des facteurs de transcription STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription Factor 3*) et NF-κB (*Nuclear Factor-κappaB*) en réponse à des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6), l'IL-1β ou le TNF-α (*Tumor Necrosis Factor α*) sécrétées par les cellules de Kupffer (Ishibashi *et al.*, 2009; Zhou, Xu and Gao, 2016). Les hépatocytes ont également un rôle important dans le métabolisme des xénobiotiques.

b) Cellules étoilées

Les cellules étoilées sont situées au niveau des espaces de Disse, entre les hépatocytes et les cellules endothéliales fenestrées. Elles peuvent être dans un état quiescent ou dans un état activé. Dans leur état quiescent, ces cellules stockent jusqu'à 80% de vitamine A, une vitamine liposoluble aussi appelée rétinol, ainsi que des lipides (triglycérides, cholestérol, phospholipides et acides gras libres) dans des gouttelettes lipidiques (Blaner *et al.*, 2009). Lorsqu'elles sont activées par des cytokines, elles prennent un phénotype myofibroblastique et sont les principales cellules responsables de dépôts de composés protéiques matriciels (Ishibashi *et al.*, 2009). Il en résulte une augmentation de la sécrétion d'enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) telles que des métalloprotéinases matricielles (MMP) ainsi que la sécrétion d'éléments matriciels comme des fibres de collagènes de type I, III et IV ce qui contribue à la cicatrisation du foie mais parfois également à la progression vers un état cirrhotique. Elles peuvent aussi proliférer en réponse au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF ; *Platelet-derived Growth Factor*) et sécréter des facteurs de croissance. En s'activant et/ou en proliférant, les cellules étoilées perdent leurs stocks de vitamine A.

c) Cellules de Kupffer

Les cellules de Kupffer sont des macrophages résidents du foie qui sont situés au niveau de la lumière de l'endothélium des sinusoïdes, près du système porte (Ishibashi *et al.*, 2009). Elles représentent 80 à 90% des macrophages résidents dans l'organisme, et sont responsables de la surveillance et de la

protection des cellules hépatiques, en particulier par phagocytose, vis-à-vis de débris cellulaire, de pathogènes, d'endotoxines, d'agents toxiques ou de complexes immunitaires entrant dans le sang portal à partir du tractus gastro-intestinal (Nemeth, Baird and O'Farrelly, 2009). Lorsque ces cellules présentatrices d'antigènes sont activées, elles sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-1), des prostaglandines et des chimiokines (MCP-1 aussi appelée CCL2 (Chimiokine à motif C-C Ligand 2), IL-8 aussi appelée CXCL8 (Chimiokine à motif C-X-C Ligand 8)), permettant le recrutement d'autres cellules immunitaires, mais aussi des facteurs de croissance. Par ailleurs, elles jouent un rôle dans le métabolisme du fer via le recyclage de l'hème des érythrocytes sénescents qu'elles phagocytent. Elles peuvent également participer à la cicatrisation du foie après des lésions hépatiques.

d) Cellules endothéliales sinusoïdales

Les cellules endothéliales sinusoïdales sont les cellules composant la paroi des vaisseaux sanguins du foie appelés sinusoïdes (Ishibashi *et al.*, 2009). En formant une seule couche de cellules constituant l'endothélium fenêtré des sinusoïdes, sans jonctions serrées, elles permettent la circulation du sang entre le système porte et la veine centrolobulaire et le passage de nombreuses substances dans l'espace de Disse, jusqu'aux hépatocytes. Elles contiennent aussi de nombreuses enzymes lysosomales nécessaires à la dégradation du matériel endocyté et elles participent à la filtration et au transport de nutriments provenant du sang. Elles interviennent dans la synthèse de molécules d'adhésion pour les leucocytes (globules blancs), de monoxyde d'azote (NO) pour le tonus vasculaire, la présentation d'antigènes ou encore dans la sécrétion de cytokines (IL-1 et IL-6), d'éicosanoïdes (comme les prostaglandines PGE2 et PGEI2), d'interféron (IFN), d'endothéline-1 et de composants de la MEC.

e) Cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes

Les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes représentent 3 à 5% des cellules hépatiques. Elles forment les épithéliums de l'arbre biliaire, intra- et extra-hépatiques. Les cholangiocytes matures et différenciés sont polarisés et possèdent une membrane basale à leur pôle basolatéral et des microvillosités à leur à leur pôle apical (luminal) (Tabibian *et al.*, 2013). Ainsi, ces cellules permettre le transport et la modification de la composition de la bile via l'excrétion de composés par des transporteurs et des canaux ioniques présents à leur pôle apical et impliquant principalement les voies de signalisations de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et du Ca^{2+} intracellulaire. En effet, le long de l'arbre biliaire, les cholangiocytes sont responsables de l'efflux de Cl^-, HCO_3^- et d'eau et

de la réabsorption de glucose, d'acides biliaires, d'acides aminés et d'eau pour former la bile. Ils peuvent également sécréter des cytokines.

f) Cellules immunitaires hépatiques

En plus des cellules de Kupffer, trois grands types de cellules immunitaires sont retrouvées dans le foie : les lymphocytes NK (« *Natural Killer* ») cytotoxiques, les lymphocytes NKT (des lymphocytes T ayant aussi des marqueurs NK) et les cellules dendritiques (des cellules présentatrices d'antigène impliquées dans l'immunité innée). Ces cellules sont des cellules immunitaires non-parenchymateuses retrouvées en très faible quantité dans le foie et en particulier au niveau de l'endothélium sinusoïdal (Nakatani *et al.*, 2004; Gao, Radaeva and Park, 2009). Elles participent à la première phase du système de défense du foie via des rôles antiviraux et antimicrobiens, anti-tumoraux mais aussi en cas de lésions hépatiques, en particulier lors de la fibrose et de la régénération hépatique. Les NK comme les NKT, produisent des cytokines pro-inflammatoires et ont des fonctions similaires. Par exemple, les lymphocytes NK limitent la fibrose en éliminant les cellules étoilées activées sénescentes et en produisant de l'interféron gamma (IFN-γ) tandis que cette production d'IFN-γ, en plus de la sécrétion de TNF-α par les cellules NK, permet de limiter la régénération hépatique en éliminant les hépatocytes et en particulier les cellules progénitrices hépatiques (HPC) (Gao, Radaeva and Park, 2009). Elles ont aussi des fonctions anti-tumorales : i) soit par l'exocytose de granules contenant de la perforine et des granzymes qui sont des substances cytotoxiques lysant des cibles cellulaires, ii) soit par l'induction de mort cellulaire des cellules tumorales par apoptose médiée via l'activation des récepteurs de mort sur ces cellules, iii) soit par la production de nombreuses cytokines. Les NKT agissent de même et à moindre escient sur les cellules dendritiques ainsi que sur les cellules étoilées et permettent aussi l'assistance aux lymphocytes NK via la production d'IFN-γ (Nakatani *et al.*, 2004). Quant aux cellules dendritiques hépatiques, elles sont principalement retrouvées autour des triades portales et des veines centrolobulaires et peuvent produire des cytokines ainsi que phagocyter des éléments pathogènes (Nemeth, Baird and O'Farrelly, 2009).

B. Rôles physiologiques du foie

1) Rôles généraux

Le foie est au centre de nombreuses fonctions physiologiques cruciales qui vont du métabolisme des lipides et des glucides en passant par le cycle de l'urée, la synthèse du cholestérol, la formation de la bile, la production d'albumine, la détoxification des xénobiotiques, etc. De plus, cet organe est capable de se régénérer et il est aussi impliqué dans des fonctions endocrines et immunitaires (Trefts, Gannon and Wasserman, 2017).

C'est donc un organe clé d'un point de vue métabolique puisqu'il permet, en particulier grâce aux hépatocytes, le stockage postprandial du glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse), la distribution de besoins énergétiques à partir des réserves pour d'autres tissus (par exemple le cerveau ou les muscles) lors d'une période de jeûne avec la formation de glucose (par néoglucogenèse ou glycogénolyse), l'oxydation des lipides (β-oxydation) mais aussi le transport d'acide gras associés à des lipoprotéines vers d'autres tissues comme le tissu adipeux pour leur stockage lorsque les lipides sont en excès (Bechmann *et al.*, 2012; Rui, 2014). Le foie assure aussi le maintien du métabolisme des acides aminés et des protéines (notamment via le cycle de Krebs appelé aussi le cycle de l'acide tricarboxylique), la production et la sécrétion de protéines sanguines, notamment l'albumine, des globulines, la prothrombine ou bien le fibrinogène. Il intervient également dans l'élimination de déchets azotées et d'ammoniaque dans les urines via le cycle de l'urée.

Le foie participe aussi à l'élaboration de la bile à partir des hépatocytes et des cholangiocytes, avant son stockage dans la vésicule biliaire puis son excrétion dans le canal cholédoque (Boyer, 2013). En effet, elle est élaborée par les hépatocytes présents au niveau des canalicules biliaires, formant ainsi la bile primaire, puis au niveau du canal de Hering, canal de jonction composé à la fois d'hépatocytes et de cholangiocytes (**Figure 1**) (Roskams *et al.*, 2004). La bile est ensuite modifiée au contact des cholangiocytes présents tout au long des ductules biliaires et des canaux biliaires dans les lobules hépatiques, proche des systèmes portes. La bile est composée à 95% d'eau dans laquelle sont retrouvés des électrolytes, des acides biliaires, de la bilirubine et des lipides tels que le cholestérol ou des phospholipides, ou encore des protéines. Elle favorise la digestion des graisses à partir du duodénum et l'élimination de métabolites (Esteller, 2008; Boyer, 2013).

Le foie est aussi un organe majeur dans la détoxification de xénobiotiques (médicaments, produits chimiques, etc…) potentiellement toxiques pour l'organisme (Sevior, Pelkonen and Ahokas, 2012; Esteves, Rueff and Kranendonk, 2021). Cette biotransformation permet de rendre les xénobiotiques plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminables dans les urines. Trois phases clés sont impliquées dans cette biotransformation (phase I à III). La phase I, appelée phase de fonctionnalisation, fait principalement intervenir les cytochromes P450 (CYP) mais aussi des monoamines oxydases, des flavines mono-oxygénases ou encore des époxydes hydrolases permettant ainsi l'oxydation, la réduction ou encore l'hydrolyse de composés souvent lipophiles. La phase II, appelée phase de conjugaison, fait intervenir d'autres enzymes de biotransformation capables de conjuguer les métabolites issus de la phase I avec une autre molécule par un groupement fonctionnel pour rendre le composé plus hydrophile : sulfonation (ajout d'un groupement sulphonate par une sulfotransferase ou SULT), glucuronidation (ajout d'un acide UDP-glucuronique par une uridine diphospho-glucuronyltransférase ou UGT), N-acétylation (ajout d'un groupement acétyl sur un groupement ou cycle aromatique aminé par une N-acétyltransférase ou NAT), ou encore par conjugaison à un glutathion (avec l'ajout du glutathion par des glutathion S-transférase ou GST). Enfin la phase III est une phase d'excrétion des métabolites conjugués par des transporteurs. Cette excrétion se fait soit dans la bile (au niveau du pôle apical des hépatocytes), soit dans le sang des sinusoïdes (au niveau du pôle basolatéral). Parmi les principaux types de transporteurs impliqués, nous pouvons citer les *multidrug resistance protein* (MRP) ou bien les *ATP-binding cassette* (ABC) (Sevior, Pelkonen and Ahokas, 2012; Esteves, Rueff and Kranendonk, 2021).

Le foie au cours de la vie fœtale peut être considéré comme un organe important au niveau immunitaire. En effet, avant la naissance et jusqu'à la formation de la moelle osseuse quelques semaines après la naissance, le foie est un des principaux sites d'hématopoïèse fœtale avec la rate (Popescu *et al.*, 2019). Cette hématopoïèse permet de produire, après différenciation et maturation, différentes cellules sanguines telles que les érythrocytes (ou globules rouges), les thrombocytes (ou plaquettes), les macrophages et les leucocytes (ou globules blancs). Progressivement après la naissance, l'hématopoïèse hépatique fœtale disparaît au profit de la différenciation du foie et de ses hépatocytes. Ce renversement de situation semble coordonné par l'oncostatine M (OSM), une cytokine de la famille de l'IL-6, qui est sécrétée de manière importante par les cellules souches hématopoïétique après leur expansion dans le foie et permet de manière paracrine la différenciation des cellules hépatiques et l'acquisition de leurs fonctions hépatiques (Miyajima *et al.*, 2000).

Une fois mature, le foie joue encore un rôle en tant que système immunitaire, de manière locale, de par la présence de cellules de Kupffer, des lymphocytes NK et NKT ou encore des cellules dendritiques résidentes dans le foie. A cela se rajoute la capacité de produire des médiateurs et régulateurs de défense incluant la production des protéines de la phase aigüe de l'inflammation comme la CRP, la céruloplasmine ou bien l'haptoglobine, mais aussi la production de la majeure partie des protéines du système du complément, un système de l'immunité innée permettant d'éliminer des pathogènes et d'éviter des réactions auto-immunes, telles que les protéines C2 et C4 de la voie classique du complément (Zhou, Xu and Gao, 2016). Enfin, les hépatocytes sont capables de produire de nombreuses protéines sanguines comme des globulines, la prothrombine, le fibrinogène mais surtout l'albumine. Cette dernière, représentant environ 55% des protéines totales plasmatiques, est non seulement essentielle pour le maintien du volume sanguin mais elle permet aussi le transport de nombreuses autres molécules comme des hormones ou des lipides dans le sang (Trefts, Gannon and Wasserman, 2017).

2) Fonction particulière du foie : la régénération hépatique

Le foie a l'unique propriété parmi les organes internes d'avoir la capacité de se régénérer après une perte de tissue à la suite de dommages pour assurer une homéostasie tissulaire et le maintien de ses fonctions (Michalopoulos, 2017). Deux modes de régénération hépatique sont reconnus (**Figure 3**). Le premier, une régénération hépatique « normale », se produit à la suite d'une hépatectomie partielle dans laquelle jusqu'à 2/3 du foie est retiré chirurgicalement (PHx) ou à la suite d'une blessure unique aigüe comme l'action d'un toxique. Cette régénération fait principalement intervenir une prolifération des hépatocytes. Le deuxième mode de régénération, dite alternative, fait intervenir principalement des cellules progénitrices hépatiques (HPC) *in vivo* lorsque la régénération par les hépatocytes est altérée. Elle se déclenche à la suite de maladies chroniques du foie ou de lésions pouvant être causées de manière chronique par éléments toxiques ou des virus en réponse à de l'inflammation. Néanmoins, ce dernier mode de régénération n'a pas encore été démontré chez l'homme.

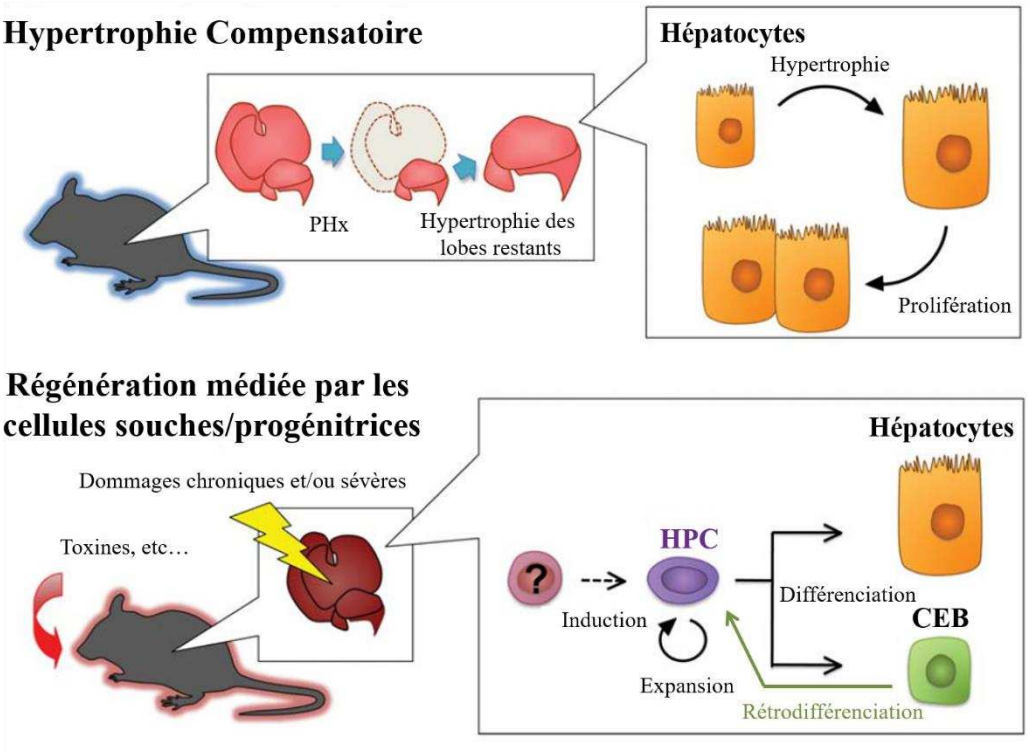


Figure 3. Les deux modes de régénération hépatique

Le foie a la capacité de se régénérer de deux manières pour assurer l'« hépatostast » ou homéostasie tissulaire hépatique : soit via les hépatocytes après hépatectomie partielle (PHx) via l'hypertrophie compensatoire et la prolifération des hépatocytes, soit via la prolifération de cellules souches/progénitrices hépatiques (HPC) ou cellules épithéliales biliaires (CEB) se rétro-différenciant en HPC. Ce deuxième mode de régénération se produit après des dommages sévères et/ou chroniques à la suite d'exposition à des toxines et les HPC proliférant peuvent ensuite se différencier en hépatocytes et CEB matures in vivo. Modifié et adapté de (Itoh and Miyajima, 2014; Rodrigo-Torres et al., 2014).

Après PHx, un relargage de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF-α, IL1-β ou bien IFN-γ), de facteurs de croissance (TGF-β, *Transforming Growth Factor-βeta ;* EGF, *Epidermal Growth Factor* ; HGF, *Hepatocytes Growth Factor* ; VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor* ; ou bien IGF1, *Insulin-like growth factor 1*) ou encore d'enzymes remodelant la matrice extracellulaire environnante comme des MMP2 et MMP9 est observé (Michalopoulos, 2007; Geisler and Strazzabosco, 2015; Banales *et al.*, 2019). Lorsqu'il y a une PHx de 30% du foie, ces composés vont permettre à des hépatocytes quiescents d'entrer activement en prolifération après un phénomène d'hypertrophie compensatoire, où les hépatocytes vont s'hypertrophier afin de restaurer de manière homéostatique la masse de tissu hépatique et réparer les dommages (Itoh and Miyajima, 2014). En effet, 30 à 60 minutes après la PHx, il y a activation de voies de signalisation pro-mitogéniques grâce notamment à l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) qui permet le relargage du facteur de croissance des hépatocytes (HGF) de la matrice extracellulaire et l'activation de son récepteur c-

MET. L'EGF, l'HB-EGF (*Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor*) et l'amphiréguline interviennent également à cette étape en activant l'EGFR.

Puis, rapidement une augmentation du taux sanguin d'HGF mais aussi de noradrénaline, de TNF-α ou encore d'IL6, sont observée 1 à 3h après PHx, contribuant au contrôle de la prolifération hépatocytaire (Michalopoulos, 2007). Dans ce contexte, la noradrénaline agit aussi sur les voies de signalisation de l'HGF et de l'EGF ainsi que sur la voie STAT3 via l'activation du récepteur α_{1A}-adrénergique (Cruise, Houck and Michalopoulos, 1985; Cruise *et al.*, 1987; Han *et al.*, 2008). Ainsi, la progression dans le cycle cellulaire des hépatocytes matures est activée suite à cette perte de masse tissulaire (Corlu and Loyer, 2012). Durant cette régénération, la réplication des hépatocytes restants est synchrone avec un pic de synthèse de leur ADN (Acide DésoxyriboNucléique) entre 22-24h après résection chez le rat et 36h chez la souris. Avant cette synthèse d'ADN, il y activation de nombreuses voies de signalisation incluant les facteurs de transcription STAT3, NF-κB 30min à 1h post-PHx, l'induction de l'expression et l'activation de protéine telles que c-fos, c-Jun, p53, p21, c-Myc, ERK-MAPK (*Extracellular signal-regulated kinases-Mitogen-activated protein kinase*) ou encore des TGF-β après 30min post-PHx et plus tardivement (Michalopoulos, 2007, 2017). Le rôle des catécholamines dans la régénération est traité dans la revue « *The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes* » (Lelou *et al.*, 2022), retrouvée en **Annexes** à la page **261** de ce manuscrit.

La réplication synchrone des cellules hépatiques non-parenchymateuses est plus tardive : les cholangiocytes au niveau de l'arbre intrahépatique biliaire ont un pic de synthèse d'ADN 40-48h post-PHx alors que pour les cellules étoilées, ce pic est situé 1 à 2 jours post-PHx et 3 à 6 jours post-opération pour les cellules endothéliales. Cela permet ainsi au foie de retrouver sa masse, ses fonctions et son architecture environ 5-7 jours post-PHx chez le rat et 8-15 jours post-résection chez l'homme (Michalopoulos, 2007; Itoh and Miyajima, 2014).

La régénération est aussi contrôlée par le flux de la bile et la formation des acides biliaires, en particulier lors de la terminaison de la régénération (Itoh and Miyajima, 2014; Naugler, 2014; Naugler *et al.*, 2015). En effet, 24h après PHx, il y a une augmentation de la formation des acides biliaires. Ces derniers se lient au récepteur Farnesoid X (FXR), ce qui peut affecter la vitesse et l'intensité de la régénération hépatique. Notamment, cela se fait via la régulation par FXR de l'expression du facteur de croissance fibroblastique 19 (FGF19 ; *Fibroblastic Growth Factor*) au niveau intestinal qui réprime, en se fixant sur le récepteur FGFR4/β-Klotho, l'expression du cytochrome P450 7A1

(CYP7A1) hépatique qui est responsable de la première étape de biosynthèse des acides biliaires, et permet ainsi de réduire le taux d'acides biliaires (Naugler, 2014; Naugler *et al.*, 2015). Cette chute d'acides biliaires participe alors à l'arrêt de la régénération.

Néanmoins, la régénération hépatique peut être dysfonctionnelle dans certaines maladies chroniques hépatiques où un contexte pro-inflammatoire est retrouvé comme lors d'une hépatite ou d'une fibrose. Elle participe alors à une perte de fonction et d'architecture tissulaire du foie et peut aboutir au développement de cirrhose ou de cancer du foie. Dans ce cadre, la prolifération des hépatocytes peut se retrouver altérée et, *in vivo*, les HPC au niveau du canal de Hering se retrouvent impliquées pour restaurer la perte cellulaire en proliférant puis en se différenciant en hépatocytes matures, de manière dépendante de la composition de la MEC avoisinante (densité des dépôts de collagènes, de laminines ou présence de signaux pro-fibrotiques) (Español–Suñer *et al.*, 2012; Banales *et al.*, 2019).

D'autre part, outre les HPC, il peut aussi se produire une réaction ductulaire où les hépatocytes et cholangiocytes, présents au niveau de l'arbre biliaire et des conduits biliaires des lobules hépatiques, peuvent proliférer de manière anormale (Roskams *et al.*, 2004). Dans ce cas, ou suite à une stéatohépatite, les hépatocytes peuvent se trans-différencier en cholangiocytes, et inversement, via l'activation des voies Notch, Jag1 ou encore Sox9 (Geisler and Strazzabosco, 2015; Morell *et al.*, 2017), ce dernier étant aussi un marqueur pour la prolifération d'hépatocytes hybrides périportaux (Font-Burgada *et al.*, 2015). Cette réaction ductulaire peut conduire ainsi à la formation de tumeurs hépatiques tels que les cholangiocarcinomes. Lorsque la régénération des hépatocytes est compromise, notamment lors de nécroses ou d'insuffisances hépatiques, les cholangiocytes peuvent participer à la régénération hépatique par compensation (Banales *et al.*, 2019). Dans ce cas, il y une transition épithélio-mésenchymateuse (ou TEM) dite partielle avec l'acquisition de marqueurs de cellules mésenchymateuse, comme l'expression de S100A4, vimentine, snail, MMP2 ou encore la répression de la E-cadhérine, nécessaire pour la motilité des cellules et la réparation tissulaire. Cette TEM partielle est aussi associée à la capacité des cellules à sécréter des cytokines pro-inflammatoires responsables au final d'une réponse inflammatoire amplifiée et de réponses pro-fibrotiques pouvant mener à des transformations néoplasiques (Sasaki *et al.*, 2010; Fabris and Strazzabosco, 2011; Brivio *et al.*, 2015). Ces cholangiocytes lors de la réaction ductulaire, et non pas en condition normale ou après hépatectomie partielle, peuvent aussi produire des cellules progénitrices hépatiques se différenciant ensuite en hépatocytes matures, contribuant ainsi à la régénération hépatique (Español–Suñer *et al.*, 2012; Rodrigo-Torres *et al.*, 2014).

Le foie est ainsi un organe essentiel à de nombreuses fonctions vitales qui sont assurées principalement par les hépatocytes. La vascularisation de cet organe a un rôle important pour ces fonctions. Cela assure également un contact des cellules hépatiques avec les catécholamines relarguées par cette vascularisation hépatique, pouvant alors participer à certaines fonctions hépatiques dont la régénération hépatique.

II. Rôles généraux des catécholamines et de leurs récepteurs

A. Les catécholamines

1) Production, sécrétion et métabolisme des catécholamines

Le terme catécholamine regroupe trois composés endogènes portant un groupement catéchol associé à une chaîne latérale éthylamine (**Figure 4**) : la dopamine, la noradrénaline (aussi appelée norépinephrine) et l'adrénaline (ou épinephrine). Ces composés sont synthétisés lors de situation de stress en réponse dite « *fight-or-flight* » (« combat-ou-fuite ») ou après exposition à différents stimuli (hypoglycémie, peur, hypotension, exercice physique, douleur, etc.) afin de permettre un maintien de l'homéostasie (Axelrod and Weinshilboum, 1972; Goldstein, 2010). Les catécholamines sont considérées comme des neurotransmetteurs lorsqu'elles sont sécrétées par les terminaisons des fibres nerveuses sympathiques, ce qui est principalement le cas pour la dopamine et la noradrénaline et dans une moindre mesure de l'adrénaline (Christensen, 1991). L'adrénaline est considérée comme une hormone lorsqu'elle est synthétisée au niveau des surrénales et qu'elle a une action paracrine. Les catécholamines présentes dans le système nerveux central ou dans la circulation sanguine périphérique ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique (Axelrod and Weinshilboum, 1972).

Ces trois composés sont tous biosynthétisés à partir de l'acide aminé L-tyrosine. Dans un premier temps, la L-tyrosine est convertie en L-DOPA (3,4-hydroxyphenylalanine) par la tyrosine hydroxylase (TH), une enzyme exprimée dans toutes les fibres nerveuses sympathiques produisant des catécholamines (Nagatsu, Levitt and Udenfriend, 1964). La L-DOPA est ensuite transformée par la L-aminoacide aromatique décarboxylase (AADC) en dopamine (3-hydroxytyramine) (Blaschko, 1942), et cette dernière est rapidement métabolisée en noradrénaline par la dopamine β-hydroxylase (DBH) (Levin, Levenberg and Kaufman, 1960). Enfin, la noradrénaline est méthylée en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT), principalement dans les cellules chromaffines des glandes médullo-surrénales (Wurtman and Axelrod, 1966) où elle est ensuite

stockée dans des granules de sécrétion pour être finalement relarguée dans la circulation sanguine. Néanmoins, il existe une très faible portion d'adrénaline qui peut être issue des terminaisons des fibres nerveuses sympathiques.

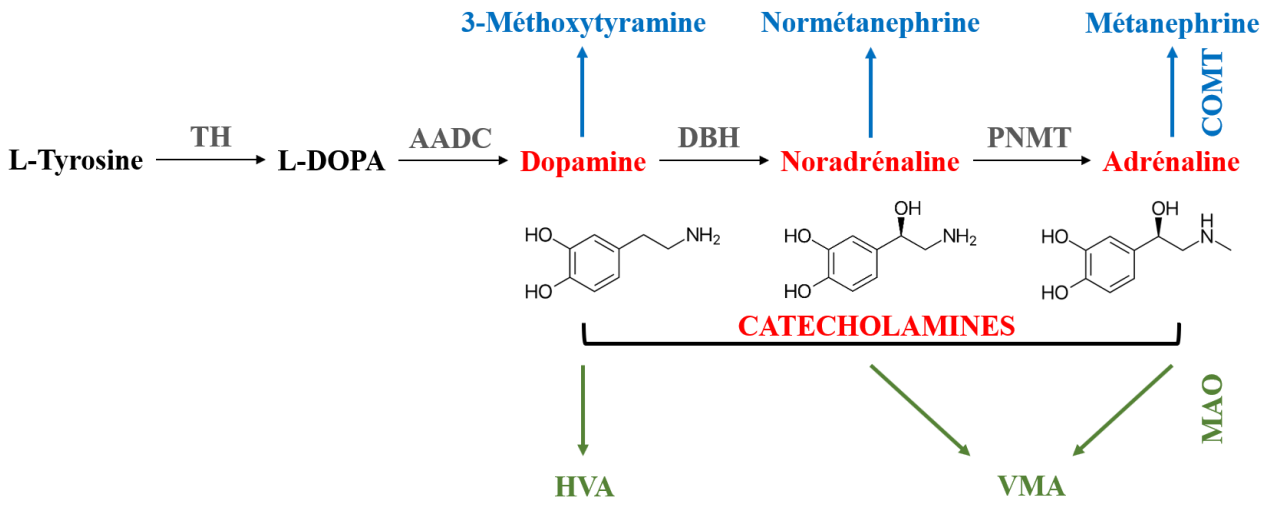


Figure 4. Biosynthèse des catécholamines

Les catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) sont issues de la métabolisation de la L-tyrosine par la tyrosine hydroxylase (TH) puis de la L-DOPA par la L-aminoacide aromatique décarboxylase (AADC). A partir de la dopamine sera produite la noradrénaline via la dopamine β-hydroxylase (DBH) qui sera à son tour dégradée en adrénaline phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT). Ces catécholamines sont des substrats de la catéchol-O-Méthyltransférase (COMT) aboutissant à la formation de métabolites intermédiaires (3-méthoxytyramine, normétanéphrine et métanéphrine) ou des monoamines oxydases (MAO) aboutissant à la formation de métabolites finaux (acide homovanillique (HVA) à partir de dopamine ou d'acide vanylmandélique (VMA) à partir de noradrénaline et d'adrénaline).

La production en périphérie de la noradrénaline et de la dopamine a principalement lieu au niveau des terminaisons des fibres nerveuses sympathiques innervant de nombreux organes tels que le foie ou le tractus gastro-intestinal mais aussi dans des cellules exprimant la TH (Goldstein *et al.*, 1999; Yang *et al.*, 2000). Une fois produite, ces catécholamines vont être métabolisées par les monoamines oxydases (MAO) A et B et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (**Figure 4**). Les MAOA et B réalisent une déamination de la chaîne latérale des catécholamines, première étape pour la formation de leur métabolite final qui est l'acide vanylmandélique (VMA) pour la noradrénaline et l'adrénaline et l'acide homovanillique (HVA) pour la dopamine (Goldstein, Eisenhofer and Kopin, 2003). La COMT permet une méthylation des catécholamines sur le groupement catéchol produisant ainsi de la normétanéphrine (NMN) à partir de noradrénaline, de la métanéphrine (MN) à partir d'adrénaline et de la 3-méthoxytyramine à partir de dopamine. Ces trois métabolites sont des métabolites intermédiaires pouvant conduire, après métabolisation, à la formation de VMA (issu de NMN et de MN) ou de HVA (issu du 3-méthoxytyramine).

2) Le système nerveux sympathique

Le système nerveux autonome (SNA) est constitué du système nerveux sympathique (SNS) et du système nerveux parasympathique (SNP) (Johnson, 2013). Ce SNA est impliqué dans des fonctions qui sont sous un contrôle dit involontaire ou automatique (**Figure 5**) comme la respiration, les fonctions cardio-vasculaires, la digestion ou encore des fonctions endocrines (Felten, O'Banion and Maida, 2016). Il s'oppose au système nerveux somatique qui permet des fonctions dites volontaires.

Le SNS est composé d'une chaîne de deux populations neuronales. Tout d'abord, les neurones pré-ganglionnaires qui ont leur corps cellulaire au niveau central (moelle épinière et tronc cérébral), localisés principalement au niveau des vertèbres T1 à L2. Leur terminaison axonale se retrouve en dehors du système nerveux central (SNC) dans des ganglions. On distingue les ganglions sympathiques para-vertébraux qui se trouvent le long de la colonne vertébrale et desquels vont repartir des neurones post-ganglionnaires ciblant les organes de la tête ou du thorax, des ganglions sympathiques pré-vertébraux (ganglion céliaque et ganglions mésentériques supérieur et inférieur) qui vont eux cibler les organes abdominaux et pelviens. Au niveau de ces ganglions, les terminaisons axonales sécrètent de l'acétylcholine. Au départ de ces ganglions, des neurones post-ganglionnaires sécrétant les catécholamines, et particulièrement la noradrénaline sont retrouvés (Jänig, 1989; Felten, O'Banion and Maida, 2016). Ils innervent les muscles lisses des organes (vaisseaux, viscères, organes excréteurs, larynx, poumons, racines des cheveux et poils, pupilles), le cœur, certaines glandes (sudoripares, lacrymales, salivaires et digestives) mais aussi les tissus adipeux et lymphatiques (dont la rate, la moelle osseuse, le thymus ou encore les ganglions lymphatiques), le foie, la vésicule biliaire et les canaux biliaires, les appareils du tractus gastro-intestinal (estomac, pancréas, intestin, colon, rectum), les reins, la vessie et les organes reproducteurs.

Par ailleurs, via des fibres nerveuses pré-ganglionnaires sympathiques, le SNS innerve les glandes surrénales, situées au-dessus des reins (Edwards *et al.*, 1996). Elles contiennent la médullosurrénale qui est un tissu endocrinien composé de cellules chromaffines capables de produire et de relarguer dans le sang les catécholamines (20% de noradrénaline et 80% d'adrénaline) (Felten, O'Banion and Maida, 2016). De ce fait, le SNS va innerver tous les organes du corps humain et sera activé lors d'un stress aigue ou de signaux de danger. Cependant, la présence d'un stress chronique peut altérer ce fonctionnement et conduire à des phénomènes de sensibilisation et/ou d'accoutumance aux réponses au stress (Ulrich-Lai and Herman, 2009; Goldstein, 2010).

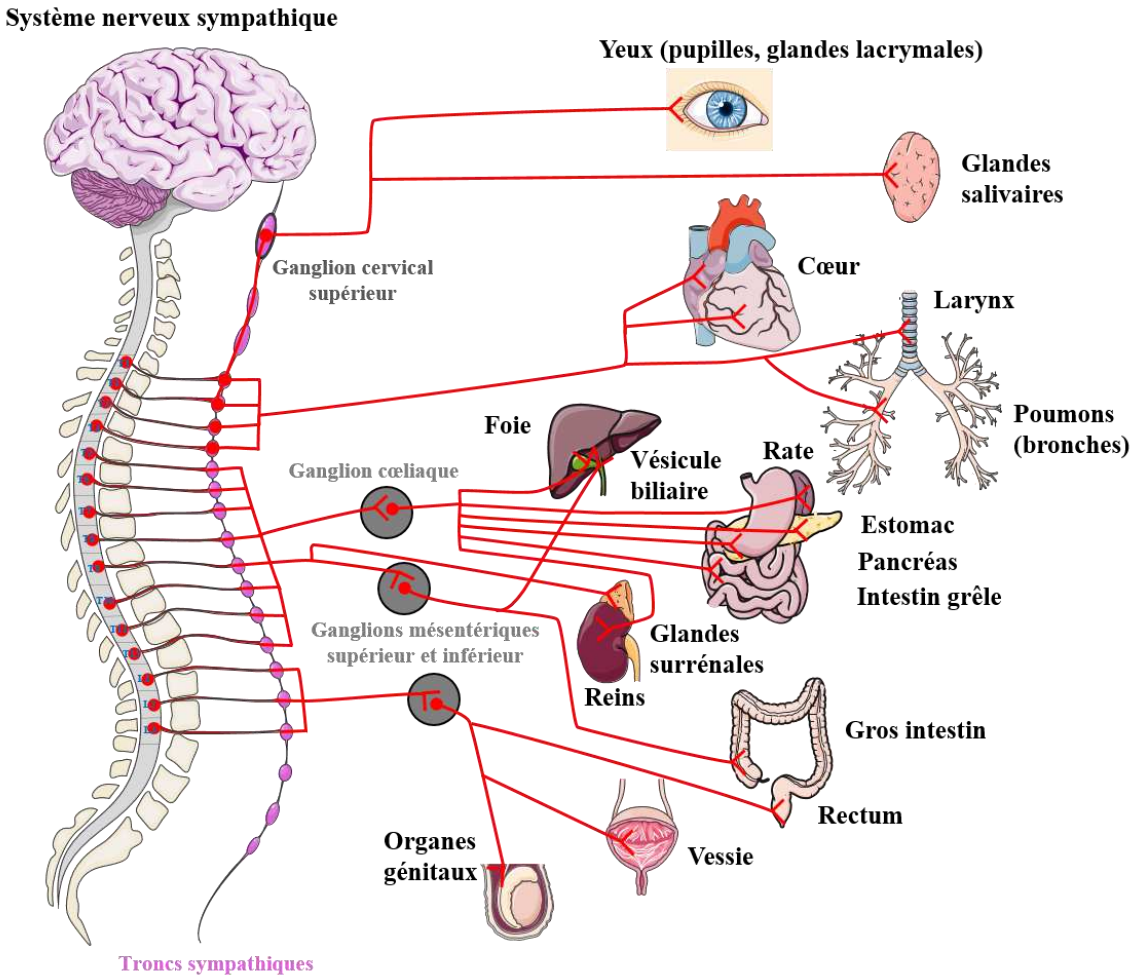


Figure 5. Organes innervés par le système nerveux sympathique périphérique

Les fibres nerveuses du système nerveux sympathique de nombreux viscères et tissus du corps humain sont représentées dans ce schéma de manière simplifiée. Des neurones pré-ganglionnaires partant de la colonne vertébrale (de T1 à L2) vont atteindre des ganglions de troncs sympathiques à partir desquels des neurones post-ganglionnaires, pouvant passer par l'intermédiaire de ganglions sympathiques pré-vertébraux (cœliaque ou mésentérique inférieur ou supérieur) vont innerver les organes et tissus de la tête et du thorax (yeux, glandes lacrymales et salivaires, cœur, larynx, poumons) ou de l'abdomen et du pelvis (foie, rate, estomac, pancréas, intestins, glandes surrénales, reins, colon, rectum, vessie et organes génitaux). Utilisation de SMART© (Servier Medical Art, disponible sur https://smart.servier.com) et modifié d'après (Felten, O'Banion and Maida, 2016).

D'un point de vue quantitatif, la noradrénaline est retrouvée en périphérie de manière plus importante. Ainsi, la concentration plasmatique basale d'adrénaline et de noradrénaline correspond respectivement à 53.6-57.18 pg/mL et 209.4-346.61 pg/mL chez l'homme (Mannelli *et al.*, 1982; Ward *et al.*, 1983). Ces différences sont également retrouvées au niveau tissulaire, avec par exemple au niveau du foie humain une concentration de 2.18 nmol.g^{-1} de tissus sec pour la noradrénaline, issues principalement dans ce cas d'une sécrétion nerveuse sympathiqus hépatique, contre 0.04 nmole.g^{-1} de tissus sec pour l'adrénaline (Kjaer *et al.*, 1994). La sécrétion surrénalienne humaine des catécholamines entraîne une augmentation de la concentration plasmatique d'adrénaline et de

noradrénaline avec des concentrations respectives de 13.63-126.73 ng/mL et 2.54-28.74 ng/mL au niveau de la veine surrénalienne (Planz and Planz, 1979; Mannelli *et al.*, 1982). Cette grande variabilité est due à une sécrétion intermittante de ces catécholamines par les cellules chromaffines mais qui permet néanmoins un relarguage surrénalien 170 à 381 fois plus importante pour l'adrénaline contre 11 à 45 fois plus importante pour la noradrénaline en comparaison à leurs concentrations plasmatiques périphériques basales (Planz and Planz, 1979; Mannelli *et al.*, 1982). Toutes ces valeurs de concentration plasmatique sont augmentées après une exposition à des facteurs de stress (Mannelli *et al.*, 1982; Ward *et al.*, 1983).

3) Rôles des catécholamines

Les catécholamines sont impliquées dans diverses fonctions physiologiques mais aussi pathologiques au niveau de différents organes ou tissus (Felten, O'Banion and Maida, 2016). Chaque catécholamine peut avoir des fonctions qui leur sont propres en fonction du récepteur activé (Johnson, 2013; Tank and Lee Wong, 2015). Les principales actions des catécholamines sont regroupées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Fonctions physiologiques des catécholamines et leurs implications physiopathologiques

Fonctions	Effecteurs et réponses à la stimulation	Implications pathologiques
Cérébrales	Neurotransmission pour la coordination des activités locomotrices Neurotransmission pour l'activation du circuit de la récompense/plaisir et la modulation du comportement lié à la prise de nourriture Neurotransmission pour l'apprentissage et la consolidation de la mémoire Thermorégulation : régulation de la perte de chaleur Régulations hormonales (libérine et thyréolibérine pour les hormones thyroïdiennes et la corticolibérine pour l'adrénocorticotrophine et les glucocorticoïdes)	Maladie de Parkinson (mort de neurones dopaminergiques) Associées aux troubles d'addiction, de dépression et de schizophrénie Altération de la mémorisation Participation aux Troubles de Stress Post-Traumatiques (TSPT)
Cardio-vasculaires et sanguines	Vasoconstriction : contraction des muscles lisses des lits vasculaires (microcirculation sanguine) Vasodilatation : dilatation des muscles lisses des vaisseaux sanguins des muscles squelettiques, du cœur et du cerveau mais aussi des muscles lisses rénaux et mésentériques lorsqu'il y a une faible concentration de dopamine Augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction (tachycardie)	Arythmies et insuffisance cardiaques Hypertension : augmentation de la pression artérielle Ischémie myocardiale, cardiomyopathies Hypotension orthostatique (syncope, vertiges en position debout)
Pulmonaires	Augmentation de la respiration et bronchodilatation : dilatation des muscles lisses pulmonaires et des bronchioles pour augmenter l'oxygénation du sang	Asthme et anaphylaxie aiguë Hyperventilation

Hépato-gastro-intestinaux	Augmentation du métabolisme glucidique hépatique (néoglucogenèse et glycogénolyse) Augmentation du métabolisme lipidique hépatique (lipogenèse) Régénération hépatique (prolifération des hépatocytes) Relaxation des muscles lisses intestinaux, diminution du flux sanguin intestinal et inhibition de la motilité intestinale (péristaltisme) et des activités sécro-moteurs (gastrine, acide chlorhydrique) de l'estomac et du duodénum Relaxation de la vésicule biliaire et contraction des sphincters du cholédoque et de l'ampoule hépato-pancréatique	Utilisation de catécholamines lors de cas de choc anaphylactique ou de sepsis Dilatation gastrique (inhibition de la vidange gastrique voire dysphagie), iléus paralytique ou bien constipation ou diarrhée, mégacolon (obstruction intestinale), distension et hypertrophie du colon Neuropathies de la vésicule biliaire avec des pertes de réponses de sa couche de muscle lisse pour sa contraction, le développement de calculs biliaires et hypercholestérolémie.
Adipocytaires	Activation de la thermogenèse du tissu adipeux brun pour la production de chaleur et la lipolyse via l'activation du récepteur β_3-adrénergique Augmentation de la lipolyse des adipocytes des tissus adipeux blanc	Altération ou perte de contrôle de la température corporelle souvent lié au vieillissement pouvant conduire à un coup de chaleur ou de l'hypothermie
Immunitaires	Prolifération, différenciation et mobilisation des cellules immunitaires présentes dans la moelle osseuse et le thymus Modulation de la réactivité de l'immunité innée (passage vers un profil Th1 ou Th2 des lymphocytes T Helper) dans la rate et les ganglions lymphatiques Régulations de réponses immunitaires dans les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse des poumons ou de la peau (MALT) et des intestins (GALT)	Réactivité auto-immune
Endocrine	Augmentation de la diaphorèse (sécrétion de sueur par les glandes sudoripares) Augmentation de la sécrétion des glandes salivaires par contraction des cellules myoépithéliales des conduits salivaires Augmentation de la sécrétion de la rénine (et le système angiotensine-rénine-aldostérone), régulation de la natriurèse (concentration de sodium dans les urines) par les reins Stimulation de la réabsorption de chlorure de sodium par les tubules proximaux rénaux ; diminution de taux de filtration glomérulaire ; inhibition des transporteurs Na^+ des tubules proximaux rénaux (par la dopamine) Régulation de la sécrétion de corticostéroïdes par le cortex surrénalien et de catécholamines par les glandes médullosurrénales Régulation de la sécrétion de prolactine (hypophysaire), d'aldostérone (surrénalienne) par le système dopaminergique Régulation de la sécrétion de l'insuline par les cellules endocrines du pancréas (îlots de Langerhans)	Troubles de la thermogenèse (frissonnement, sueurs ou inhabilité de suer) Hyponatrémie (baisse de la concentration de sodium) Association de neuropathies aux personnes diabétiques insulino-dépendant ayant une altération de la sécrétion d'insuline
Autres fonctions	Pilo-érection : contraction des muscles arrector pili à la base des follicules pileux Maintien de la mydriase (contraction des muscles lisses radiaux pupillaires) pour la dilatation de la pupille, relaxation des muscles ciliaires et diminution de la pression oculaire Relaxation du détrusor de la vessie (couche de muscles lisses), contraction du muscle trigone et du sphincter interne de la vessie et contraction des muscles lisses des uretères Modulation de fonctions sexuelles et reproductives (érection, éjaculation et contraction du vas deferens chez l'homme ; contraction de l'utérus, stimulation des glandes vestibulaires vaginales chez la femme)	Troubles de la thermogenèse (frissonnement, sueurs) ou si dénervation : inhabilité de suer et perte de pilo-érection Glaucome (augmentation de la pression oculaire) ; réflexes pupillaires insensibles à la lumière Dysfonction du tractus urinaire comme la rétention urinaire Dysfonction érectile, hypertrophie prostatique chez l'homme ; sècheresse vaginale et dyspareunie chez la femme

Les catécholamines participent à des fonctions de nombreux organes et tissus notamment cérébraux, cardio-vasculaire et sanguins, pulmonaires, hépato-gastro-intestinaux, immunitaires ou encore adipocytaires associés à de la régulation de fonctions endocrines. Ainsi la dérégulation de la production, de la sécrétion ou de l'élimination des catécholamines peuvent intervenir dans les physiopathologies dans de nombreux viscères du corps humains. (Thomas and Palmiter, 1997; Höglinger et al., 2004; Li, 2006; Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Johnson, 2013; Tank and Lee Wong, 2015; Felten, O'Banion and Maida, 2016).

B. Les récepteurs des catécholamines et leurs voies de signalisation associées

Les catécholamines sont capables de stimuler deux classes de récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) présents à la surface des cellules : d'une part les récepteurs adrénergiques (ADR) pour la noradrénaline et l'adrénaline, d'autre part les récepteurs dopaminergiques (DRD) pour la dopamine (**Figure 6**). Néanmoins, ces stimulations ne sont pas exclusives. Il a été démontré que l'adrénaline et la noradrénaline étaient capables de stimuler des récepteurs dopaminergiques et la dopamine d'activer des récepteurs adrénergiques (Robbins, Wakakuwa and Ikeda, 1988; Anfossi *et al.*, 1993; Lanau *et al.*, 1997; Cornil *et al.*, 2002; Lazou *et al.*, 2006). L'adrénaline et la noradrénaline ont cependant des affinités différentes pour ces récepteurs. En effet, l'adrénaline aura plus d'affinité que la noradrénaline pour les α_1-, α_2- et β_2-ADR tandis que la noradrénaline aura plus d'affinité pour les β_3-ADR et autant que l'adrénaline pour les β_1-ADR. Ces récepteurs, composés de 7 domaines transmembranaires, sont couplés à des protéines G hétérotrimériques : la sous-unité α, liée à du guanosine-diphosphate (GDP) au niveau de son domaine GTPase et qui sera échangé avec du guanosine-triphosphate (GTP) après activation du récepteur, et les sous-unités β et γ qui sont regroupées sous forme de complexe βγ. Ce complexe sera séparé de la sous-unité Gα et du récepteur après l'acquisition de GTP.

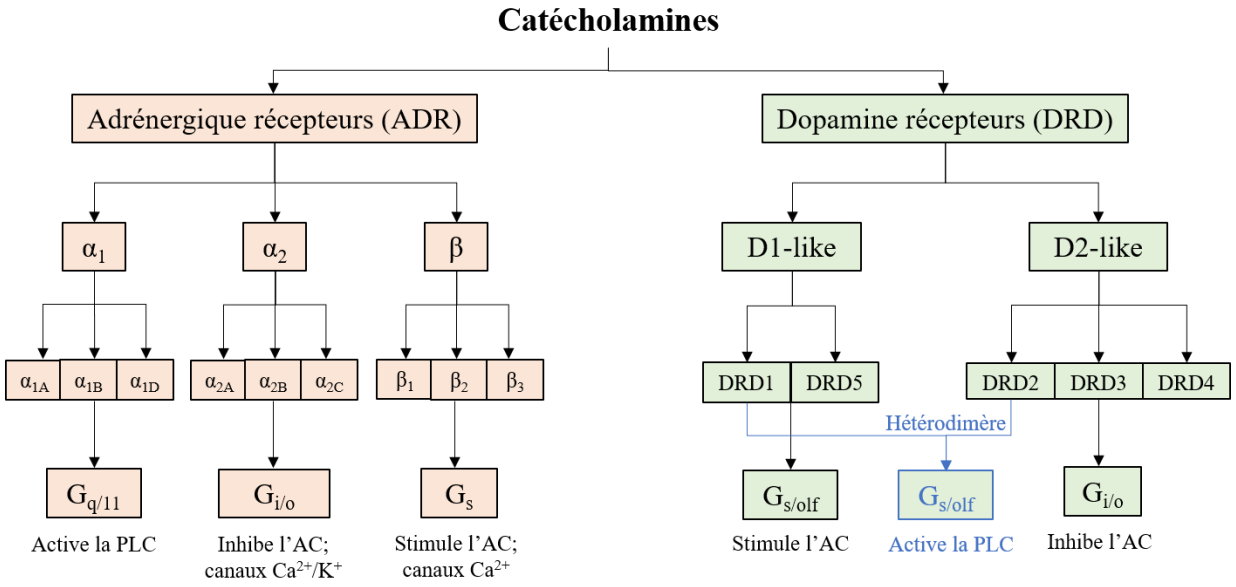


Figure 6. Classification des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques

Les catécholamines sont les ligands des récepteurs adrénergiques (ADR) et dopaminergiques (DRD). Les neufs ADR sont classés en trois grands types (α_1, α_2 et β) et chacun est subdivisé en trois sous-types tandis que les cinq DRD sont classés en deux grands types (D1- ou D2-like) aussi subdivisés en sous-types de récepteurs. Ces différents sous-types de récepteurs sont tous issus de gènes distincts. Ils sont classés selon leur association de sous-unité protéiques G_α mais aussi selon l'activation de l'adénylate cyclase (AC), de la phospholipase C (PLC) ou encore l'ouverture de canaux ioniques.

Les sous-unités Gα-GTP vont agir sur des effecteurs pour activer la transduction du signal et la régulation de diverses cascades de signalisation cellulaire (Gough, 2016). Deux effecteurs sont principalement retrouvés : l'adénylate cyclase (AC) et la phospholipase C (PLC) (**Figure 7**). Des canaux ioniques peuvent également être régulés (Gilman, 1987). L'AC est inhibée ou activée en fonction de la sous-unité $G\alpha_{\text{-GTP}}$ à laquelle elle est couplée. La sous unité $G_{\alpha s}$ permet par exemple la production d'AMPc intracellulaire à partir d'adénosine triphosphate (ATP). L'AMPc activera à son tour des enzymes telles que la protéine kinase A (PKA) ou l'EPAC (*Exchange protein activated by cAMP*). La sous unité $G_{\alpha i/o}$ inhibera l'AC alors que la sous unité $G_{\alpha q/11}$ activera la PLC et permettra la production inositol triphosphate (IP3) qui jouera un rôle dans le relargage de Ca^{2+} cytoplasmique issu du réticulum endoplasmique, et de diacylglycérol (DAG), pour l'activation de la protéine kinase C (PKC) stimulant des canaux calciques membranaires. Ainsi, ces différents récepteurs sont classés d'un point de vue pharmacologique en fonction de leur capacité à coupler certaines sous-unités de protéines Gα : stimulante de AC ($G\alpha_s$), inhibitrice de l'AC ($G\alpha_i$ ou $G\alpha_o$) ou stimulante de la PLC ($G\alpha_{q/11}$) (Hein and Kobilka, 1995; Rashid *et al.*, 2007; Gurevich, Gainetdinov and Gurevich, 2016). Après activation du récepteur, il y a aussi la possibilité de transactivation d'autres récepteurs, en particulier des récepteurs à tyrosine kinase ou de facteurs de croissance tels que le récepteur du facteur de croissance épidermique EGF (EGFR ; *Epidermal Growth Factor Receptor*) ou de l'insuline-like 1 (IGF1R ; *Insulin-like growth factor 1 receptor*) via la sécrétion de MMPs ou de composants de la matrice extracellulaire (Li *et al.*, 2014; Gu *et al.*, 2015).

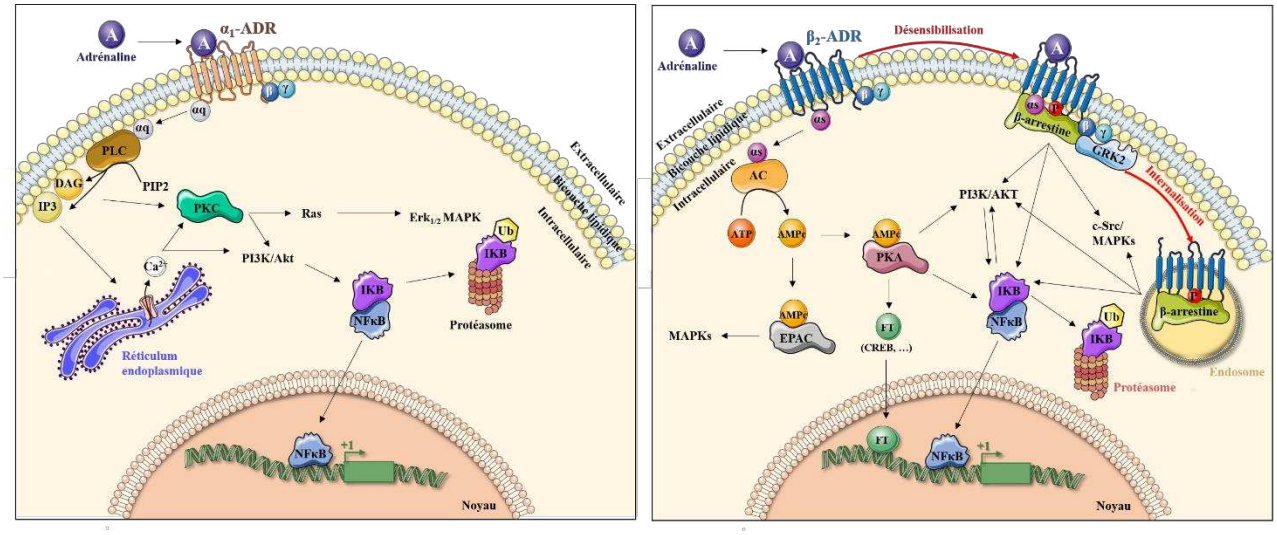


Figure 7. Exemple des voies de signalisations activées suite à la stimulation des récepteurs α_{1A}- et β_2-adrénergiques et leur désensibilisation par endocytose

L'adrénaline est un ligand des récepteurs adrénergiques (ADR), notamment les récepteurs α_{1A}- et β_2-ADR. Ces récepteurs couplés aux protéines G trimériques (α, β et γ) peuvent activer différents effecteurs cellulaires de signalisation : l'adénylate cyclase (AC) pour le β_2-ADR, la phospholipase C (PLC) ou encore l'ouverture

de canaux ioniques, en particulier calciques, pour le α_{1A}-ADR. Suite à la stimulation de ces effecteurs, de nombreuses voies de signalisation en aval peuvent être activées : MAPKs (Mitogen-activated protein kinases), NF-κB (Nuclear Factor-κB), PI3K/AKT (phosphoinositide 3-kinase), PKA, PKC (protéines kinases A/C) ou encore EPAC (Exchange protein activated by cAMP). La stimulation prolongée de ces récepteurs peut entrainer leur désensibilisation par recrutement d'une β–arrestine et d'une GRK (G Protein coupled receptor kinases), suivie de l'endocytose du récepteur, permettant aussi l'activation de voies de signalisation. DAG : diacylglycérol ; IP3 : inositol triphosphate ; PIP2 : phosphatidylinositol biphosphate ; IκB : Inhibitor of κB ; Ub : ubiquitine ; cAMP : cyclic adenosine monophosphate ; ATP : adenosine triphosphate ; FT : facteur de transcription ; CREB : cAMP response element-binding protein.

Une fois l'activation du récepteur maintenue, les β-arrestines, principalement les β-arrestines 1 ou 2, liant ce récepteur peuvent aussi participer à la transduction de signaux cellulaires, indépendamment de l'activation des protéines G (Pippig *et al.*, 1993; Wang, Qiao and Li, 2018). Pour se faire, il y a tout d'abord le recrutement de GPCR kinases (GRK), notamment GRK2 précédemment appelée *β-adrenergic receptor kinase* (βARK) par les β-ADR. Le recrutement de cette protéine kinase permet de phosphoryler le GPCR. Cette phosphorylation va ensuite conduire au recrutement d'une β-arrestine puis à la transduction de différentes voies de signalisation (**Figure 7**). Les récepteurs adrénergiques et dopaminergiques ont par ailleurs plus d'affinité pour les β-arrestines 2 que pour les β-arrestines 1 (Oakley *et al.*, 2000). Parmi les voies de signalisation activées, sont trouvées celles des TGF-β, Wnt, Notch, Hedgehog, de NF-κB ou encore de kinases telles que *Phosphoinositide 3-Kinase* (PI3K) ou MAPK (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Si l'activation du récepteur adrénergique ou dopaminergique est maintenue plus longtemps, ceux-ci peuvent subir un phénomène de désensibilisation par endocytose du récepteur (Laporte *et al.*, 1999; Yu *et al.*, 2018). Dans ce cas, après recrutement de la GRK phosphorylant le GPCR, puis la liaison de la β-arrestine au récepteur, celui-ci est internalisé dans une vésicule d'endocytose à clathrine (Goodman *et al.*, 1996). Il est ensuite soit dégradé via les lysosomes, soit recyclé à la membrane (Yu *et al.*, 2018). Néanmoins, il a été démontré que ces récepteurs endocytés sont aussi capables d'activer des voies de signalisation depuis leur compartiment (Thomsen *et al.*, 2016). En effet, Thomsen et al. ont démontré que lorsque le récepteur β_2-adrénergique se trouvait au niveau de l'endosome sous forme d'un méga-complexe avec le récepteur de la vasopressine de type 2, une β-arrestine et une protéine G hétérotrimérique, la transduction du signal AMPc- et AC-dépendante pouvait être stimulée.

C. Foie et catécholamines

1) L'innervation hépatique

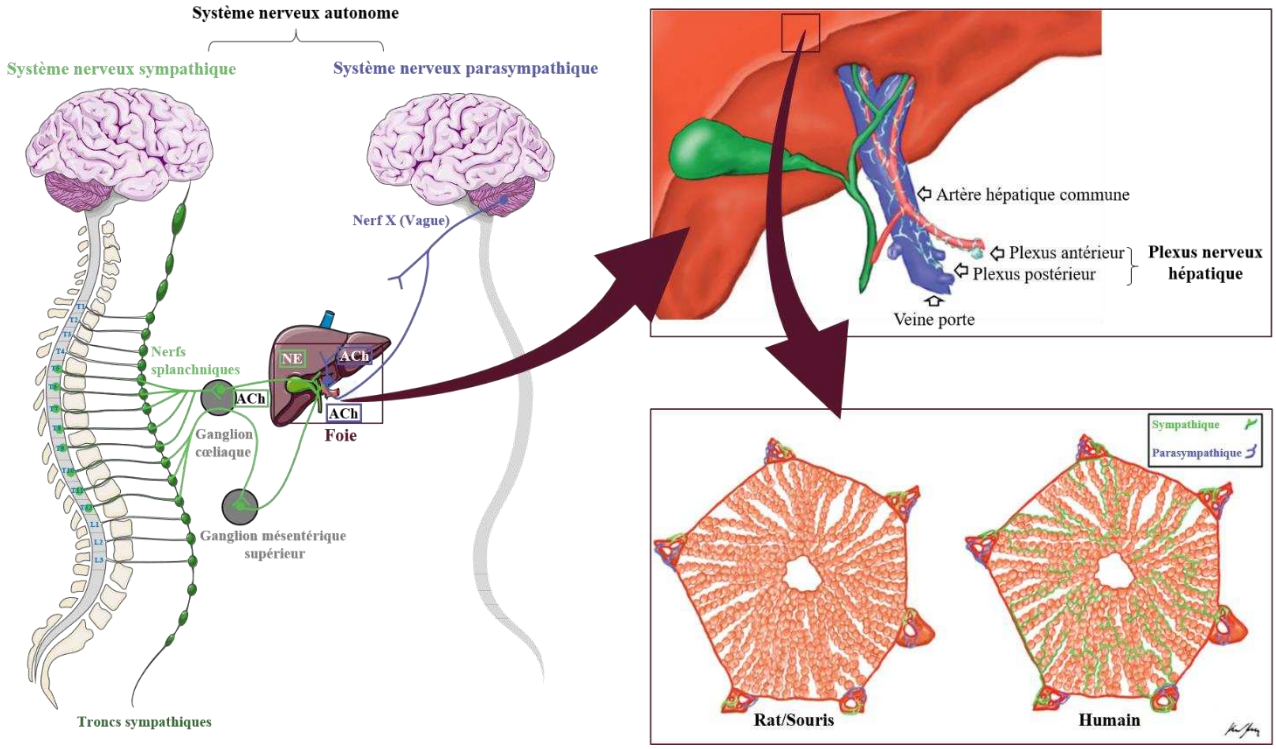


Figure 8. Innervation hépatique autonome

Le foie est innervé par des branches du nerf vague (X) du système nerveux parasympathique sécrétant de l'acétylcholine (ACh). Il est aussi innervé par le système nerveux sympathique via des nerfs splanchniques sécrétant de l'ACh et communicant avec des neurones post-ganglionnaires sympathiques qui sécrètent de la noradrénaline (NE). Ces communications ou synapses se réalisent au niveau des ganglions sympathiques cœliaque ou mésentérique supérieur. Ensuite, ces deux systèmes nerveux vont former le plexus nerveux hépatique en entrant dans le foie au niveau du hile hépatique et se scinder en deux plexus communicants : un plexus antérieur autour de l'artère hépatique commune et un plexus postérieur autour de la veine porte. Néanmoins, chez l'homme, seul le système sympathique permet une innervation du parenchyme hépatique et de ses hépatocytes au sein des lobules et au travers des sinusoïdes hépatiques. Modifié d'après (Jensen, Alpini and Glaser, 2013) et de SMART.

L'innervation hépatique est composée principalement de fibres nerveuses appartenant aux systèmes nerveux parasympathique (SNP) et sympathique (SNS). Le SNP innerve le foie via deux branches du nerf X (dixième paire de nerfs crâniens), appelées troncs vagaux antérieur et postérieur, par des fibres cholinergiques. Le nerf X est aussi appelé nerf vague et il est issu du tronc cérébral. Quant au SNS, il innerve le foie via des fibres nerveuses appelées nerfs splanchniques provenant du ganglion cœliaque et du ganglion mésentérique supérieur par fibres catécholaminergiques sécrétant majoritairement de la noradrénaline (aussi appelées fibres noradrénergiques ou aminergiques et exprimant toutes la tyrosine hydroxylase) bien qu'il puisse aussi y avoir de la dopamine ou de

l'adrénaline en plus faible quantité (McCuskey, 2004) (**Figure 5** ; **Figure 8**). D'autres fibres nerveuses innervent le foie : dix principaux types de fibres peptidergiques, co-localisant avec les fibres catécholaminergiques et cholinergiques, ainsi que des fibres nitrergiques sécrétant de l'oxyde nitrique neuronal (nNO) sont également présentes. Ces différents types de fibres nerveuses efférentes (catécholaminergiques, cholinergiques et peptidergiques) ont une distribution qui est espèce-dépendante (**Tableau 2**) (Uyama, Geerts and Reynaert, 2004).

Les fibres nerveuses peptidergiques, peuvent provenir à la fois du SNC (via l'axe hypothalamo-hypophysaire) ou du SNA (par les fibres sympathiques ou parasympathiques également capables de produire ces neuropeptides) (Hökfelt *et al.*, 1980; Stanley *et al.*, 2010). Parmi ces neuropeptides sont retrouvés le glucagon, le glucagon-like peptide (GLP), la somatostatine, la neurotensine, le neuropeptide Y (NPY), la substance P, le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), le peptide relié au gène calcitonine (CGRP), la gastrine/cholécystokinine (CCK) ou encore la galanine. Les fibres contenant du NPY, de la substance P et de la somatostatine peuvent co-localiser avec les fibres catécholaminergiques et ont des distributions intra-lobulaires dépendantes de l'espèce, comme les fibres nerveuses sécrétant les catécholamines. D'autre part, celles qui sécrètent du VIP et de la CGRP co-localisent avec les fibres cholinergiques au niveau du système portal. Quant aux cinq autres fibres neuropeptidiques (contenant du glucagon, de la GLP, de la neurotensine, de la CCK ou encore de la galanine), peu d'informations sont retrouvées concernant leurs distributions hépatiques selon les espèces (Pikula *et al.*, 1994; Uyama, Geerts and Reynaert, 2004). Enfin, les fibres nitrergiques sont retrouvées au niveau du système porte et ont une distribution similaire aux fibres nerveuses contenant du NPY et de la CGRP. Dans certaines espèces, comme chez le chat ou le cochon d'Inde, ces fibres sont aussi retrouvées dans le parenchyme (Peinado *et al.*, 2002). Certaines fibres nerveuses peuvent aussi être purinergiques en produisant des dérivés de purines comme l'adénosine et de l'ATP (Streba, 2014).

Tableau 2. Distribution des fibres nerveuses catécholaminergiques, cholinergiques et peptidergiques dans le foie en fonction des espèces

Types de fibres nerveuses	Région périportale			Parenchyme
	AH	VP	CB	
Catécholaminergiques				
▪ Rat	++	+	+	–
▪ Souris	++	+	+	–
▪ Hamster	++	+	+	–
▪ Cochon d'Inde	+++	++	+	++
▪ Chat	++	+	+	+
▪ Chien	+++	++	+	+
▪ Homme	++	+	+	+
Cholinergiques				
▪ Rat	+++	+	++	–
▪ Hamster	++	+	+	–
▪ Cochon d'Inde	+	+	+	–

▪ Chien	++	+	+	–
▪ Homme	++	+	+	–
Substance P				
▪ Rat	+	–	–	–
▪ Hamster	+	+	–	–
▪ Cochon d'Inde	++	+	+	+
▪ Chat	++	+	++	+
▪ Chien	+	+	+	+
▪ Homme	+	++	+	+
CGRP				
▪ Rat	+	++	++	–
▪ Hamster	+	++	++	–
▪ Cochon d'Inde	+	+	++	–
▪ Chat	+	+	+	–
▪ Chien	+	+	++	–
▪ Homme	+	–	++	–
NPY				
▪ Rat	+	–	–	–
▪ Souris	+	–	–	–
▪ Hamster	++	–	–	–
▪ Cochon d'Inde	++	++	+	+++
▪ Chat	+++	++	++	++
▪ Chien	++	++	+	++
▪ Homme	+	++	–	++
VIP				
▪ Rat	+	+	–	–
▪ Hamster	+	+	+	–
▪ Cochon d'Inde	+	+	+	–
▪ Chat	+	+	+	–
▪ Chien	+	+	+	–
▪ Homme	+	+	+	–
Somatostatine				
▪ Rat	–	–	–	–
▪ Chat	++	++	++	++
▪ Homme	++	++	++	++
Glucagon				
▪ Homme	+	+	–	+
GLP				
▪ Homme	+	+	++	++
Neurotensine				
▪ Homme	++	++	++	++
CCK				
▪ Homme	–	–	+	+
Sérotonine				
▪ Homme	+	+	+	+
Galanine				
▪ Homme	++	++	++	++
Nitrergiques*				
▪ Rat	+	+	+	–
▪ Truite	+	+	+	–
▪ Cochon d'Inde	+	+	+	+
▪ Chat	+	+	+	+
▪ Homme	+	+	+	+

*La distribution des différentes fibres nerveuses dans le foie est différente en fonction de l'espèce. Cette distribution est représentée par les symboles suivants : +++ : nombreuses ; ++ : modérées ; + : peu ; – : absentes. * concernant les fibres nerveuses produisant du monoxyde d'azote (NO), la distribution est présentée comme présente (+) ou absente (–). AH : artère hépatique ; VP : veine porte ; CB : canaux biliaires ; CGRP : Calcitonin gene-related peptide ; NPY : neuropeptide Y ; VIP : vasoactive intestinal polypeptide ; GLP : glucagon-like peptide ; CCK : gastrine/cholécystokinine. Adapté de (El-Salhy, Stenling and Grimelius, 1993; Pikula et al., 1994; Uyama, Geerts and Reynaert, 2004).*

Les terminaisons de fibres nerveuses entrent dans le foie au niveau du hile hépatique pour former le plexus nerveux hépatique (Jensen, Alpini and Glaser, 2013). Ce plexus est composé de deux plexus nerveux communicant entre eux, formés aussi bien de fibres sympathiques que parasympathiques : le plexus antérieur, autour de l'artère commune hépatique, et le plexus postérieur autour de la veine

porte et du conduit biliaire. Ces deux structures sont composées de fibres nerveuses efférentes (information du SNC vers le foie) du SNS et du SNP et vont aller innerver différentes structures intra-hépatiques en suivant les structures biliaires, portales et artérielles. Ainsi, la triade portale est innervée par les deux composantes du SNA (SNS et SNP) aussi bien chez l'homme que chez d'autres mammifères comme les rongeurs. Néanmoins, le parenchyme hépatique chez les rats et les souris n'est peu voire pas innervé par ces deux systèmes nerveux. Chez l'homme, une innervation sympathique est présente au niveau des lobules hépatiques et plus particulièrement au niveau des sinusoïdes jusque dans l'espace de Disse. Ceci permet une innervation au contact des hépatocytes, des cellules étoilées ou encore des cellules de Kupffer (Nobin *et al.*, 1978; Mann, Bhathal and Bell, 1991; Fukuda *et al.*, 1996; Jensen, Alpini and Glaser, 2013). Le système parasympathique ou cholinergique quant à lui innerve seulement les structures portales (Nobin *et al.*, 1978). Le système dopaminergique n'est pas retrouvé (Mann, Bhathal and Bell, 1991).

D'autre part, il existe aussi des terminaisons de fibres nerveuses autonomes « senseurs » parasympathiques et sympathiques qui sont des fibres nerveuses afférentes (information partant du foie vers le SNC) pour capter des modifications et envoyer des signaux au cerveau (Uyama, Geerts and Reynaert, 2004). La stimulation de ces fibres peut se faire grâce à des cytokines ou à des métabolites circulant comme le glucose, des acides aminés ou encore des lipides. Ces fibres sensorielles sont originaires de neurones vagaux provenant du ganglion inférieur du nerf vague (ganglion nodeux) pour le parasympathique et de neurones spinaux issus des ganglions inférieurs de la racine dorsale thoracique pour le sympathique. Elles ont dans les deux cas des terminaisons innervant le hile hépatique et les conduits biliaires, en suivant l'artère hépatique commune (Berthoud, Kressel and Neuhuber, 1992). Cependant, elles ne sont pas retrouvées dans le parenchyme hépatique au contact des hépatocytes.

L'innervation hépatique permet au foie de modifier des fonctions hépatiques en fonction de l'environnement (satiété ou jeûne par exemple) (Jungermann *et al.*, 1987; Uyama, Geerts and Reynaert, 2004; Kandilis *et al.*, 2015; Taher, Farr and Adeli, 2016; Winnick *et al.*, 2016). Leurs rôles exacts restent encore partiellement méconnus. A ceci s'ajoute le problème des différences inter-espèces de la distribution des fibres nerveuses : la plupart des études existantes sont menées sur des rongeurs qui n'ont pas la même distribution que l'Homme (Forssmann and Ito, 1977; Nobin *et al.*, 1978; Burt *et al.*, 1989; Mann, Bhathal and Bell, 1991; Akiyoshi, Gonda and Terada, 2008). Les données convergent cependant pour montrer un rôle de l'innervation sympathique dans le contrôle de la vasoconstriction et du flux sanguin (hémodynamique hépatique) au travers des sinusoïdes

hépatiques, la régulation de métabolismes énergétiques (glucidique et lipidique), la régulation du flux de la bile et de la production des acides biliaires ou encore la régénération hépatique (Nobin *et al.*, 1977, 1978; Hartmann, Beckh and Jungermann, 1982; Cruise *et al.*, 1987; Beckh and Arnold, 1991; Iwai, Miyashita and Shimazu, 1991; Seseke, Gardemann and Jungermann, 1992; Kjaer *et al.*, 1994; Xue *et al.*, 2000; Kandilis *et al.*, 2015; Taher, Farr and Adeli, 2016; Winnick *et al.*, 2016; Izumi *et al.*, 2018).

En condition pathologique, plusieurs études montrent que les distributions des innervations sympathiques hépatiques peuvent être modifiées et contribuer à la progression de maladies hépatiques chroniques ou au développement de l'obésité ou du diabète (Thorp and Schlaich, 2015; Amir *et al.*, 2020). En effet, l'utilisation de *Protein Gene Product 9.5* (PGP9.5), une hydrolase cytoplasmique neurale permettant de marquer les terminaisons nerveuses, a permis de mettre en évidence par l'équipe de Lee une diminution du nombre de fibres nerveuses dans les foies pré-cirrhotiques, en particulier dans le parenchyme, puis une disparition complète de ces fibres au niveau des nodules de régénération dans les foies cirrhotiques et avec un système porte encore bien innervé (Lee *et al.*, 1992). Depuis, de nouvelles publications ont pu démontrer une association entre des maladies chroniques hépatiques et une modulation de l'innervation sympathique hépatique. En effet, dans des modèles murins, une désorganisation ainsi qu'une dégénération de l'innervation sympathique ont été corrélées avec le degré pathologique de maladies du foie gras non-alcoolique, en particulier la stéatose et la stéatohépatite. Cette dégénération semble être due à une hyperactivation chronique du système nerveux sympathique (Adori *et al.*, 2021). Ces différents points sont abordés dans la revue « *The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes* » (Lelou *et al.*, 2022) qui est retrouvée en **Annexes** à la page **261** de ce manuscrit.

2) Rôles physiologiques et pathophysiologiques des catécholamines dans le foie

De par sa riche vascularisation et son innervation, en particulier par des fibres nerveuses sympathiques, le foie est en contact avec de nombreuses hormones et médiateurs cellulaires. Parmi ces molécules, sont donc retrouvées les catécholamines. Elles participent aux fonctions hépatiques, de manière physiologique mais influencent également des mécanismes associés aux maladies chroniques du foie, allant de la stéatose aux cancers du foie (Sigala *et al.*, 2013; Amir *et al.*, 2020), dont le carcinome hépatocellulaire. Le résumé de leurs actions au niveau hépatique, aussi bien dans des contextes physiologiques que pathologiques, a fait l'objet de la revue scientifique suivante dans *Cells* : « *The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes* » (Lelou *et al.*, 2022).

Résumé de la revue scientifique :

Depuis plusieurs années, le nombre de publications portant sur le rôle des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) dans le développement de maladies du foie (fibrose hépatique, stéatose, CHC) est en constante progression. Cependant, les mécanismes impliqués dans ces effets ne sont pas complètement compris. Dans cette revue, il est d'abord abordé la manière dont le foie peut être en contact avec les catécholamines ainsi que son implication dans leur métabolisme. L'accent est ensuite porté sur l'expression des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques par les cellules hépatiques. L'implication des catécholamines dans les processus physiologiques (les métabolismes du glucose et des lipides, la régénération hépatique) et pathophysiologiques (impact sur l'expression des enzymes métabolisant les médicaments, sur la dysfonction hépatique au cours du sepsis, sur le développement de la fibrose ainsi que sur les maladies métaboliques et les cancers du foie) sont ensuite décrits.

Ainsi, l'adrénaline et la noradrénaline sont les principales catécholamines retrouvées en périphérie, au niveau sanguin et tissulaire. Elles sont relarguées soit par les médullosurrénales, soit par les terminaisons nerveuses sympathiques. Elles déclenchent ensuite des cascades de signalisation via l'activation des récepteurs adrénergiques permettant alors différentes fonctions physiologiques en fonction de l'organe ou du tissu cible, dont le foie. Une part importante de leur métabolisation se déroule finalement au niveau du foie. De cette façon, ces catécholamines peuvent participer à certaines fonctions hépatiques, aussi bien en condition physiologique que pathologique.

III. Rôles des catécholamines décrits dans le cancer

Comme abordé précédemment, l'influence défavorable des catécholamines sur les maladies chroniques du foie, et en particulier les cancers hépatiques, est davantage exposée dans la littérature depuis quelques années. Cependant, cette influence a été plus clairement argumentée dans la progression tumorale d'autres types de cancer avec notamment un impact sur certains processus tumoraux qui seront exposés ci-après.

La cancérogenèse est un phénomène complexe multi-étapes où les cellules, dotées d'altérations génétiques et de plasticité, vont progressivement se transformer en cellules malignes cancéreuses et s'adapter à leur environnement mais aussi le modifier en réalisant de nombreux processus tumoraux distincts (Hanahan and Weinberg, 2000). Hanahan et Weinberg ont décrit, en 2000 puis en 2011, six « *Hallmarks* » ou capacités distinctives développées par les cellules tumorales (**Figure 9**). Il s'agit du maintien de signaux pro-prolifératifs et de l'insensibilité aux suppresseurs de croissance cellulaire, leur accordant un plus grand potentiel de prolifération cellulaire, auxquels s'ajoute un potentiel de réplication indéfinie et une résistance aux morts cellulaires programmées, en particulier l'apoptose. Enfin, elles ont la capacité d'induire de l'angiogenèse permettant de leur assurer un apport énergétique suffisant mais aussi leur dissémination. A ceci s'ajoute la capacité de réaliser une transition épithélio-mésenchymateuse (ou TEM) et un remodelage de la matrice extracellulaire aboutissant à une migration, une invasion puis à la formation de métastase sur un site distant de la tumeur originale. Enfin, la reprogrammation métabolique, l'échappement au système immunitaire, permettant la survie des cellules cancéreuses et leur résistance aux traitements anti-tumoraux, le déverrouillage de la plasticité phénotypique (par dédifférenciation, transdifférenciation ou différenciation incomplète et/ou bloquée de la cellule tumorale) et la présence de cellules sénescentes sécrétant de nombreuses molécules promouvant la tumeur ont depuis été décrits (Hanahan and Weinberg, 2011; Hanahan, 2022). D'autres caractéristiques, comme l'installation d'une réponse inflammatoire, l'instabilité et la mutation du génome, la reprogrammation épigénétique non-mutationnelle (par mécanismes microenvironnementaux au niveau de cellules tumorales et/ou stromales) ou encore la présence de variabilité dans le microbiome pouvant impacter certains phénotypes de cancer, sont décrits comme contribuant au développement tumoral (**Figure 9**).

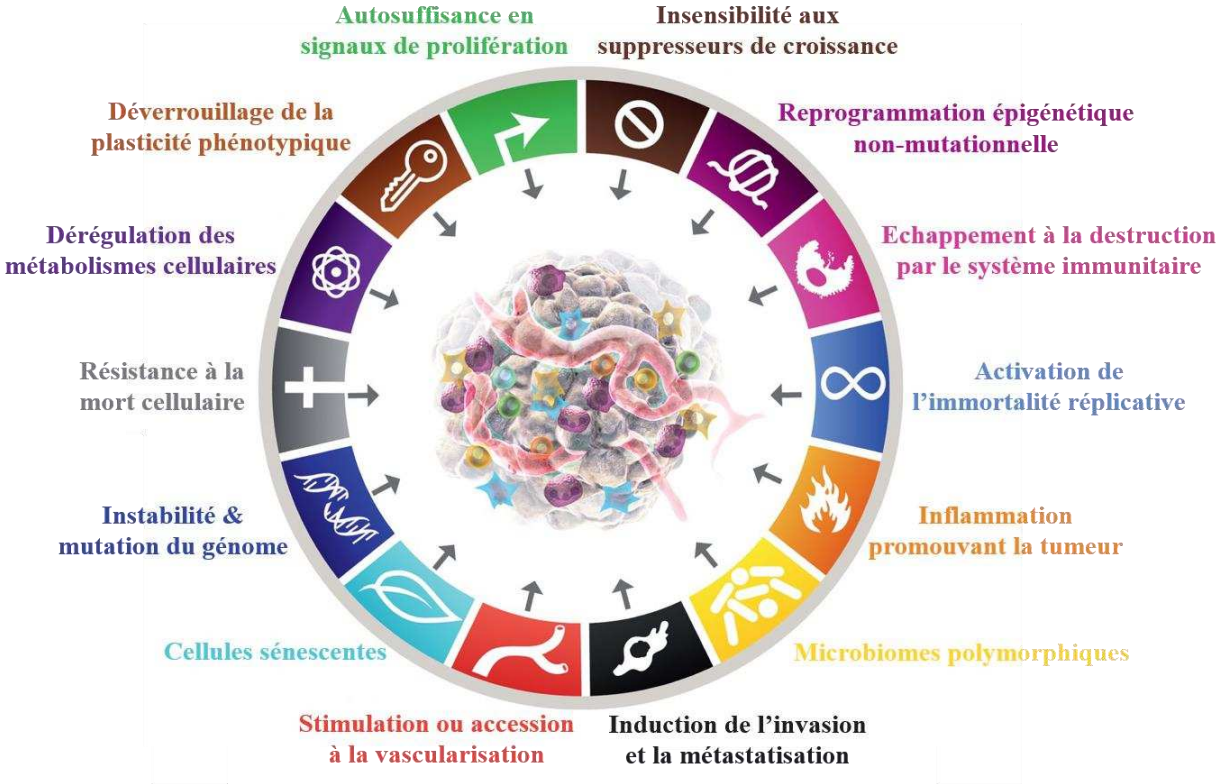


Figure 9. Capacités et caractéristiques distinctives des cancers

Six « Hallmarks » ou capacités distinctives des cancers sont décrits et reconnus dans le développement général des tumeurs. Il s'agit de l'autosuffisance en signaux de prolifération, l'insensibilité aux suppresseurs de croissance, la résistance à la mort cellulaire, l'activation de l'immortalité réplicative, la stimulation ou l'accession à la vascularisation ou encore l'induction de l'invasion et la formation de métastases. Ces Hallmarks ont ensuite été complétés et associés à des capacités distinctives émergentes (dérégulation des métabolismes cellulaires, échappement à la destruction par le système immunitaire, déverrouillage de la plasticité phénotypique et la présence de cellules sénescentes) et des caractéristiques favorisantes les cancers (instabilité et mutation du génome, inflammation promouvant la tumeur, la reprogrammation épigénétique non-mutationnelle et la présence de variabilité dans le microbiome), permettant de contribuer à la progression tumorale. Modifié d'après (Hanahan, 2022).

Le microenvironnement tumoral a une forte influence sur ces capacités d'adaptations. Ainsi, au sein du microenvironnement, l'action d'hormones telles que les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) a été décrite comme jouant un rôle dans la progression tumorale de certains types de cancers (Eng *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2017; Dai *et al.*, 2020). Quoique non cité dans la **Figure 9**, la présence d'une neurogenèse perturbée dans certains types de cancer pourrait également jouer un rôle important.

A. Les principaux processus tumoraux retrouvés lors de la progression tumorale

1) Transition épithélio-mésenchymateuse

La transition épithelio-mésenchymateuse (TEM) est un processus biologique dynamique et transitoire impliquant des changements phénotypiques et moléculaires. La cellule épithéliale différenciée et adhérente à son support se dédifférencie et acquiert des propriétés de cellule mésenchymateuse (**Figure 10**) (Lamouille, Xu and Derynck, 2014). Il en découle une perte de polarité et d'adhérence notamment via la perte de contacts intercellulaires (jonctions serrées et adhérentes et desmosomes) mais aussi avec des composants de la MEC ou de la membrane basale (hémidesmosomes). Elle acquiert également une capacité migratoire et invasive associée à un remodelage du cytosquelette et de la MEC environnante. Ce phénomène peut être réversible en réalisant la transition mésenchymo-épithéliale (TME) où la cellule va regagner des caractéristiques épithéliales et s'ancrer au tissu environnant au niveau d'éléments matriciels et en recréant des jonctions intercellulaires. Cet évènement inverse est effectué lors de l'organogenèse embryonnaire ou de la colonisation de cellules cancéreuses établissant une métastase (Polyak and Weinberg, 2009).

Dans la littérature, il est décrit trois types de TEM allant du type I au type III (Kalluri and Weinberg, 2009). La TEM de type I est physiologique et elle est retrouvée chez les cellules embryonnaires, lors de la migration des cellules des crêtes neurales pendant le développement embryonnaire et en particulier lors de l'organogenèse pour la formation des structures et des organes de l'embryon. Dans ce contexte, la TEM va être transitoire et permettre à la cellule embryonnaire d'atteindre sa localisation finale par l'acquisition de propriétés mésenchymateuses à fort potentiel de migration jusqu'au site où elle enclenchera sa différenciation et sa spécialisation programmée (Eastham *et al.*, 2007). Cette TEM est en partie coordonnée par le gène suppresseur de tumeur *TP53* (codant pour la protéine tumorale p53, aussi appelée gardien du génome), souvent retrouvé muté dans les tumeurs, et qui dans ce contexte contrôle aussi le cycle cellulaire (Rinon *et al.*, 2011).

La TEM de type II, moins représentée dans la littérature, est une TEM dite intermédiaire décrite lors de processus de cicatrisation et de régénération tissulaire associée à de l'inflammation et de la fibrose. Elle est notamment observée lors de la fibrose hépatique (Tennakoon *et al.*, 2015). Il y est également retrouvé un fort remodelage de la MEC, et en particulier un dépôt de collagène de type I, associé à l'induction de l'expression de facteurs de croissance comme le TGF-β. Les cellules peuvent présenter des caractéristiques à la fois épithéliales et mésenchymateuses (Singh *et al.*, 2018). Ce type de TEM

peut également être utilisée par les cellules tumorales lorsque la tumeur se retrouve dans un contexte pro-inflammatoire et pro-fibrotique (O'Connor and Gomez, 2014).

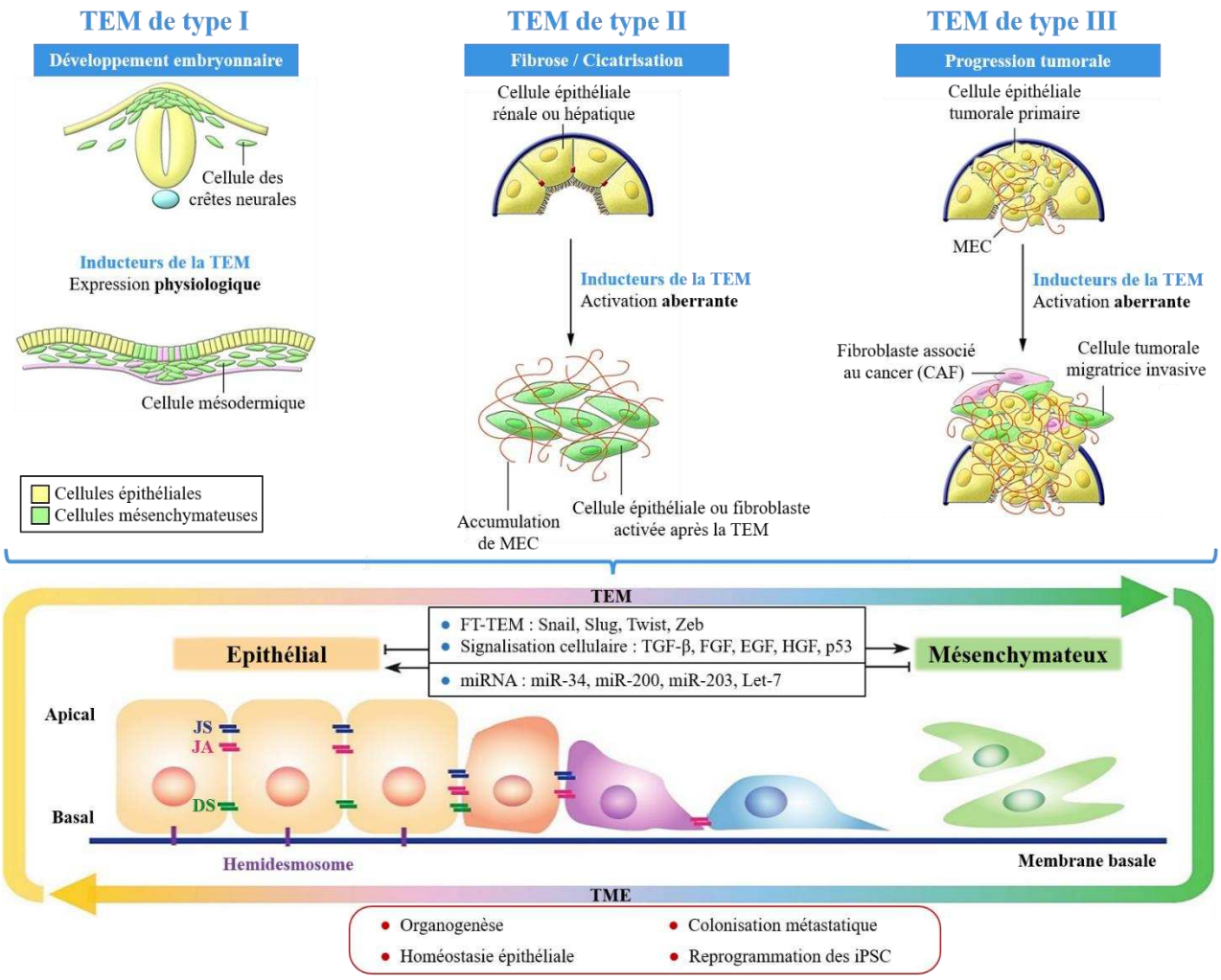


Figure 10. La transition épithélio-mésenchymateuse

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un changement phénotypique réversible (TME, transition mésenchymo-épithéliale) où les cellules épithéliales perdent leur polarité apico-basale et leurs jonctions entre cellules et avec la membrane basale. Ce phénomène, régulé par de nombreux facteurs tels que des facteurs de transcription (FT-TEM) ou l'activation de voie de signalisation impliquant des facteurs de croissance ou encore des modifications épigénétiques par des miRNA, est retrouvé lors du développement et de maladies et peut être catégorisé en trois types. La TEM de type I se déroule de manière physiologique lors du développement embryonnaire pour la délamination des cellules des crêtes neurales. Dans ce cas, les inducteurs de TEM sont exprimés jusqu'à ce que la TEM soit inversée en TME pendant l'organogenèse où leur expression va être rendue silencieuse et ensuite maintenue silencieuse chez l'adulte. La TEM de type II, comme le type III, est pathologique. Elle est activée lors de processus de fibrose (rein, foie) ou bien lors de phénomène de cicatrisation où les inducteurs de TEM, jusqu'alors silencieux, vont être exprimés de nouveau. Lors de ce type II de TEM, il y a une forte accumulation de MEC produite par les cellules épithéliales ou fibroblastiques en réponse à un environnement pro-inflammatoire et/ou fibrotique. Enfin, la TEM de type III est celle retrouvée classiquement pendant la progression tumorale, au niveau d'un carcinome. Lors de celle-ci les cellules tumorales épithéliales vont ré-exprimer les inducteurs de TEM pour permettre leur migration et invasion. JS : jonction serrée ; JA : jonction adhérente ; DS : desmosome, MEC : matrice extracellulaire ;

iPSC : cellules souches pluripotentes induites. Modifié et adapté d'après (Acloque et al., 2009; Lai et al., 2020).

La TEM de type III est la TEM classiquement présente lors de la tumorigenèse, en particulier dans les carcinomes qui sont des tumeurs se développant à partir de cellules issues de tissus épithéliaux. Elle permet aux cellules tumorales de se dédifférencier et d'acquérir des propriétés de cellules souches avant de procéder à de l'invasion cellulaire et de se disséminer (Morel *et al.*, 2008; Rhim *et al.*, 2012). Elle représente une des étapes clés nécessaires à la progression tumorale et à la formation de métastases sur un site secondaire de la tumeur originale. Ce processus tumoral fait intervenir des voies de signalisation moléculaires classiquement conservées chez les espèces et qui sont associées à des changements dans les jonctions cellulaires, l'ancrage à la MEC via l'activation de MMP ainsi que la survie à l'anoïkis, une mort cellulaire programmée se déclenchant lorsque les cellules se détachent de leur support, ce qui conduira au final à leur changement phénotypique (Heerboth *et al.*, 2015).

Dans ce type de TEM est observé une réexpression aberrante de facteurs de transcription de la TEM (FT-TEM) comme Snail (*SNAI1*), Slug (*SNAI2*), Twist1/2 ou ZEB1/2 ou encore de miRNA (comme miR-34, miR-200, miR-203 ou Let-7) (Alidadiani *et al.*, 2018). Des facteurs de croissance de la famille des TGF-β (TGF-β1, TGF-β2 et TGF-β3), l'HGF et son récepteur c-MET, ou encore la voie Wnt/β-caténine jouent un rôle important dans la régulation et l'activation de ces FT-TEM. Une fois activée, ces derniers induisent l'expression de proto-oncogènes comme c-Myc ou Ras, dont la présence confère un phénotype cancéreux, ou au contraire empêche l'action de suppresseurs de tumeur comme p53 (Voon *et al.*, 2013; Alidadiani *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2018). L'activation des FT-TEM peut aussi réguler l'expression de gènes (comme TGF-β, HIF-1α, VEGF, des MMP) ou encore activer des voies de signalisation (PI3K/AKT, EGFR) impliqués dans différents processus tumoraux. De plus, ces FT-TEM permettent l'acquisition par la cellule de marqueurs de dédifférenciation et/ou de cellules souches tels que CD44, Nanog, Sox2 ou Sox9 (Mani *et al.*, 2008).

En parallèle, les FT-TEM et le TGF-β vont permettre, en réprimant directement les gènes, la perte de protéines impliquées dans les jonctions intercellulaires comme la E-cadhérine (cadhérine épithéliale), les occludines et les claudines (Cano *et al.*, 2000) au profit de l'induction de l'expression de la N-cadhérine (cadhérine neuronale) ou de la vimentine (filament intermédiaire), retrouvées exprimées dans les cellules mésenchymateuses. Ces modifications de protéines de jonctions ou du cytosquelette sont associées à l'induction et à l'activation d'enzymes du remodelage de la MEC, les MMP, notamment les MMP2 et MMP9. Ces dernières permettent la dégradation de composants matriciels (collagènes, fibronectines ou encore élastines) ce qui facilite une perte d'ancrage à la MEC et une

augmentation de la motilité cellulaire (Do *et al.*, 2008). Cette perte d'ancrage va ensuite activer des voies de survie comme la voie de signalisation PI3K/AKT pour résister à l'anoïkis (Kim *et al.*, 2012).

Des signaux extérieurs, comme des cytokines pro-inflammatoires, peuvent être responsable de l'induction de TEM dans les cellules cancéreuses (Lamouille, Xu and Derynck, 2014; Ricciardi *et al.*, 2015; Cabillic and Corlu, 2016). Parmi les cytokines capables d'induire une TEM sont retrouvées l'IL-6, l'IL-1β, l'IL-8, le TGF-β, le TNF-α, l'INF-γ, CCL2 ou bien CCL5 (Dubois-Pot-Schneider *et al.*, 2014; Ricciardi *et al.*, 2015; Suarez-Carmona *et al.*, 2017).

2) Microenvironnement inflammatoire promouvant la tumeur

Une inflammation chronique dans le microenvironnement est capable de promouvoir la progression tumorale (Dvorak, 1986; Hanahan and Weinberg, 2011). Cette inflammation est en partie induite par des infiltrats de cellules immunitaires présents dans le tissu tumoral et non tumoral adjacent (*Tumor-associated macrophages* ou TAM, *Tumor-infiltrated lymphocytes* ou TIL, *Tumor-associated Neutrophiles*, cellules dendritiques, cellules NK, etc.). Ces infiltrats représentent une des premières réponses anti-tumorales du système immunitaire et visent à éradiquer les cellules tumorales qui, elles, vont tenter de s'adapter de manière à échapper à leur destruction en instaurant des mécanismes d'immunosuppression (Lin and Karin, 2007).

Paradoxalement, les réponses inflammatoires des cellules immunitaires, constituent aussi des effets promoteurs de tumeur (de Visser, Eichten and Coussens, 2006; Qian and Pollard, 2010). Cela s'explique par le potentiel mutagène que peuvent avoir les EROs et les ERNs (espèces réactives de l'oxygène et de l'azote) qui sont produites par ces cellules et qui sont censées détruire les cellules tumorales (Qian and Pollard, 2010). L'induction et la libération de ces EROs/ERNs sont la conséquence de la production locale de cytokines (entre autres IL-6, IL-11, IL-1, IL-17, TNF-α), ou de chimiokines aussi bien par les cellules tumorales que par les cellules immunitaires (Lin and Karin, 2007; Colotta *et al.*, 2009). En effet, ces EROs/ERNs, avec les cytokines, participent à l'établissement de cycles de nécrose/régénération des cellules transformées et sont capables d'activer les facteurs de transcriptions STAT3 et NF-κB dans les cellules tumorales. L'activation de ces voies de signalisation contribuent à l'initiation tumorale ainsi qu'à l'installation de l'inflammation chronique et à la progression tumorale (**Figure 11**) (Karin and Greten, 2005; Yu, Kortylewski and Pardoll, 2007; Grivennikov, Greten and Karin, 2010).

Parmi les différents processus tumoraux également stimulés par cette exacerbation inflammatoire, sont retrouvés l'angiogenèse, l'invasion cellulaire, la migration, la suppression des réponses

immunitaires antitumorales ou encore la formation de métastases, notamment dans les carcinomes hépatocellulaires (Zhu *et al.*, 2008; Qian and Pollard, 2010). D'autre part, ce microenvironnement pro-inflammatoire, en favorisant l'instabilité génétique, notamment chromosomique, des cellules épithéliales tumorales, aboutit à l'activation d'oncogènes et à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Colotta *et al.*, 2009).

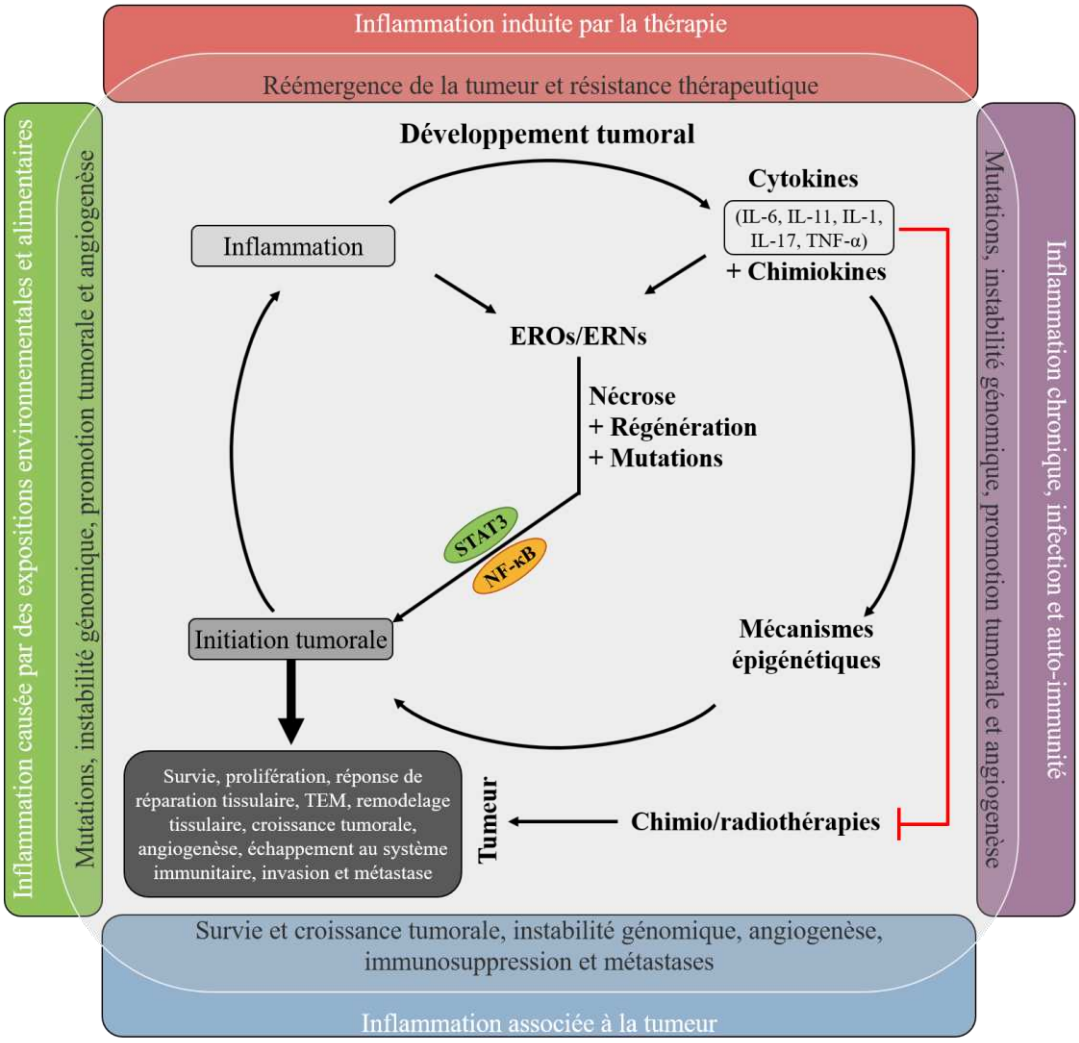


Figure 11. Inflammation promouvant la tumeur

Le développement tumoral est intimement lié à la présence d'un microenvironnement pro-inflammatoire chronique dans certains types de cancer. Celui-ci impacte la survie et la croissance tumorale par la stimulation d'instabilité génomique, de l'angiogenèse, de mécanismes d'immunosuppression et de résistances aux traitements anti-tumoraux permettant aussi la formation de métastases. IL-6 : Interleukine 6 ; TNF-a : Tumor Necrosis Factor-α ; ERO/Ns : espèces réactives de l'oxygènes/de l'azote ; STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3 ; NF-κB : Nuclear Factor-κB ; TEM : transition épithélio-mésenchymateuse. Adapté et modifié de (Grivennikov, Greten and Karin, 2010)

Ces médiateurs inflammatoires peuvent aussi influencer des mécanismes épigénétiques participant à la formation de lésions. En effet, des mécanismes d'hyperméthylation de l'ADN au niveau de gènes suppresseurs de tumeurs, notamment par l'induction de DNA méthyltransférases (DNMT), ou bien

de modifications d'histones sont régulés par des cytokines comme l'IL-6 ou le TNF-α (Martin and Herceg, 2012; Yang, Dang and Ji, 2019). Enfin, l'inflammation contribue aussi à la stimulation d'autres processus pro-tumoraux comme l'activation de signaux de survie, la limitation des signaux antiprolifératifs, la modulation d'enzymes liées au remodelage de la MEC ou de l'angiogenèse ou encore l'induction de signaux favorisant la TEM (Hanahan and Weinberg, 2011).

A titre d'illustration, l'IL-6 est considérée comme une cytokine centrale dans l'installation d'une inflammation chronique. Elle permet la création d'un microenvironnement favorable à l'initiation tumorale par stimulation de la prolifération cellulaire et de la résistance des cellules tumorales aux morts cellulaires (Fisher, Appenheimer and Evans, 2014). Dans le CHC, l'IL-6 peut être produite par plusieurs types cellulaires dont les cellules tumorales mais également par les cellules de Kupffer. Ainsi, il a été démontré que la production d'IL-6 au sein du CHC pouvait causer des effets mitogéniques et anti-apoptotiques via l'activation de son récepteur IL6R présent sur les cellules tumorales. Cette activation induit la phosphorylation de STAT3 par la protéine kinase JAK1/2 (Janus kinase) (Lin and Karin, 2007; Gu *et al.*, 2011). L'IL-6 participe aussi aux mécanismes d'immunosuppression et à la résistance aux thérapies antitumorales, notamment par l'activation de mécanismes de survie via l'activation d'AKT et la stimulation de la glycolyse par l'induction de l'hexokinase 2 (HK2) (Kumari *et al.*, 2016; Kumari, Das and Bhatt, 2019). D'autre part, *in vitro,* dans des hépatocytes-HepaRG, l'induction de la production d'IL-6 par le TGF-β1 ou le TNF-α au cours de la rétrodifférenciation entraîne une répression de marqueurs hépatocytaires, l'acquisition de marqueurs de TEM et l'acquisition d'un phénotype progéniteur/souche (Dubois-Pot-Schneider *et al.*, 2014). De manière similaire, la présence de TAM produisant de l'IL-6 peut induire, via l'activation de STAT3, la prolifération des cellules tumorales hépatiques présentant des caractéristiques souches telle que l'expression de l'antigène CD44 (Wan *et al.*, 2014)

3) Prolifération cellulaire et résistance aux morts cellulaires

Les cellules tumorales acquièrent progressivement des capacités de maintien de signaux pro-prolifératifs avec notamment l'acquisition d'une autosuffisance vis-à-vis des signaux mitogéniques et d'une insensibilité aux suppresseurs de croissance cellulaire (Hanahan and Weinberg, 2000). A ces différents paramètres s'ajoute un potentiel de réplication indéfinie, souvent permis par la présence de mutations sur le gène *TERT* ou sur son promoteur qui est impliqué dans la maintien et/ou l'élongation du télomère des chromosomes lors de la réplication de l'ADN pendant la phase S du cycle cellulaire (Bell *et al.*, 2016).

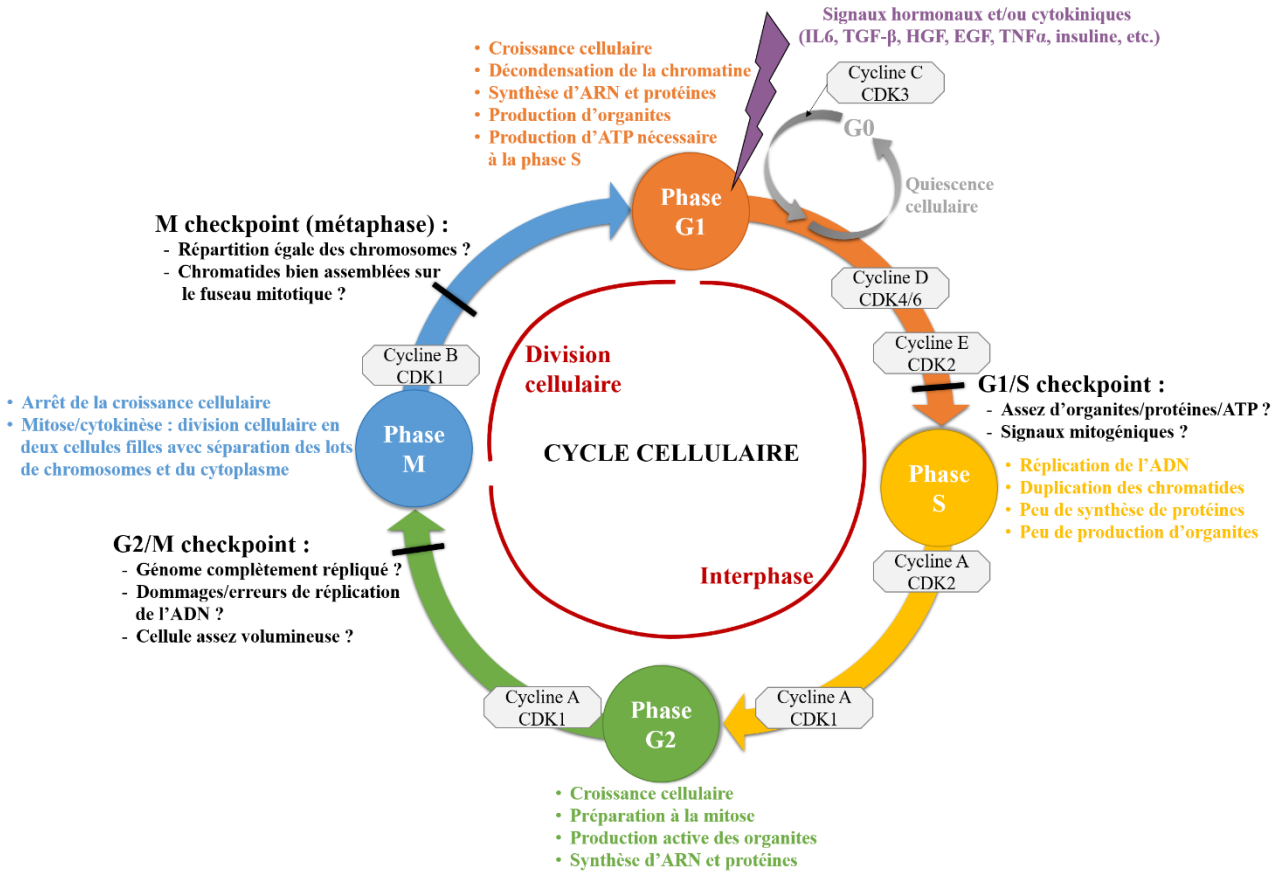


Figure 12. Les différentes phases du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est composé d'une interphase comprenant 3 phases (phases G1, S et G2) suivies d'une phase de division cellulaire/mitose appelée phase M pour mitose. Ces différentes phases et transitions de phase sont régulées par des combinaisons de cyclines et CDK (Cyclin-dependent kinases) ainsi que par des checkpoints/points de contrôles permettant de détecter différentes anomalies produites lors de la phase en cours qui doivent être résolues pour que la cellule s'engage dans la phase suivante. L'entrée du cycle en G1 peut être stimulée par de nombreux signaux et peut être temporairement mise en repos par le passage de la cellule dans une phase alternative G0, correspondant à un état de quiescence de la cellule. De même, une fois la division cellulaire finie, la phase peut entrer en phase G0 avant de relancer activement le cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire se découpe en différentes phases ayant des durées qui diffèrent d'un type cellulaire à l'autre et qui permettent l'obtention, à partir d'une cellule originale, de deux cellules filles indépendantes et ayant une copie identique du matériel génétique. Les hépatocytes en quiescence (phase G0 ou *Gap 0*) rentrent dans le cycle (G0/G1) lorsqu'ils sont soumis à des signaux mitogéniques (EGF, HGF, etc.) et pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, etc.) (Corlu and Loyer, 2012). Celui-ci est composé de 4 phases (G1, S, G2 et M) (**Figure 12**). Chacune des transitions entre les différentes phases est contrôlée par des couples Cycline/CDK (*Cyclin-dependent kinase*). D'autre part, le passage de points de contrôles ou « *checkpoints* », au niveau des transitions G1/S, G2/M et lors de la phase M (en particulier lors de la métaphase), permet d'assurer le bon déroulement du cycle cellulaire et

d'éviter que des erreurs de réplication ou des aberrations chromosomiques soient transmises aux cellules filles (Barnum and O'Connell, 2014).

La phase G1 (*Gap 1*) est une phase d'entrée dans le cycle et se caractérise par une croissance cellulaire, la décondensation de la chromatine, la synthèse de protéines et d'ARN, la production d'organites ou encore la production d'ATP nécessaire à la phase S. Elle est sensible aux signaux mitogéniques et peut ainsi être stimulée par l'action de l'HGF, l'EGF, du TNFα, de l'IL-6, de l'insuline et du TGF-β (Huard *et al.*, 2012). Ces différents signaux permettent non seulement l'entrée en phase G1 mais aussi le passage du point de restriction en fin de phase G1 via l'activation de différentes voies de signalisation comme celle de JAK, des MAPKs, ou encore de PI3K/AKT. La phase S est une phase de synthèse et de réplication de l'ADN (Matthews, Bertoli and de Bruin, 2022). La phase G2 (*Gap 2*) permet la préparation de la cellule à la mitose. Lors de cette phase, la cellule va croître davantage, produire activement des organites mais aussi synthétiser des ARN et des protéines. Enfin, lors de la phase M il y a un arrêt de la croissance cellulaire. La cellule s'engage alors dans une étape de mitose suivie d'une étape de cytokinèse pour former les deux cellules filles (Matthews, Bertoli and de Bruin, 2022). Pour les hépatocytes de rat, ces quatre phases durent respectivement environ 21.6h, 7h, 3.4h et 1.6h (Rotstein *et al.*, 1984).

Les cellules tumorales peuvent s'affranchir des différents signaux extérieurs nécessaires à l'entrée et à la régulation du cycle cellulaire. Ceci peut être dû à la présence de mutations dans des gènes contrôlant la progression du cycle cellulaire (dans des proto-oncogènes tels que Ras ou Myc ou des gènes suppresseurs de tumeur tels que p53, *Phosphatase and Tensin homolog* PTEN, *Retinoblastoma protein* Rb1) ou à la production de leurs propres facteurs de croissance (EGF, HGF, etc.) (Hanahan and Weinberg, 2011; Du and Lovly, 2018; Yu *et al.*, 2018; Matthews, Bertoli and de Bruin, 2022).

La présence de mutation dans le promoteur du gène TERT entraîne également une élongation des télomères via la réactivation de la transcriptase inverse de la télomérase, normalement désactivée au cours des divisions successives des cellules afin de limiter la prolifération cellulaire et d'éviter les erreurs de réplication dans les cellules sénescentes (Yuan, Larsson and Xu, 2019).

Par ailleurs, en plus d'une capacité de réplication infinie, les populations de cellules tumorales peuvent assurer leur expansion par une résistance aux morts cellulaires programmées telles que l'apoptose ou l'anoïkis (Hanahan and Weinberg, 2000; Paoli, Giannoni and Chiarugi, 2013). Un des principaux mécanismes adoptés par la cellule tumorale permettant la résistance à l'apoptose est l'inactivation de la protéine suppresseur de tumeur p53. La résistance à l'anoïkis est, elle, permise

par l'activation de voie de survie telle que PI3K/AKT qui transmet des signaux anti-apoptotiques à la cellule. Cette voie peut être suractivée par une perte de l'expression du suppresseur de tumeur *PTEN* ou la surexpression de Ras (Paoli, Giannoni and Chiarugi, 2013). Cette résistance à l'anoïkis permet à la cellule tumorale d'envahir un autre tissu, notamment par extravasation au sein de vaisseaux sanguins et la formation de métastase. De plus, bien que ce soit controversé, la cellule tumorale peut aussi résister à l'autophagie (mécanisme permettant le démantèlement des organites dans des vésicules appelées autophagosomes) induite par des stress cellulaires (Mathew, Karantza-Wadsworth and White, 2007). L'autophagie et l'apoptose sont des programmes cellulaires pouvant être réalisés de concert par les cellules puisque des voies similaires interviennent dans ces deux programmes. En effet, l'autophagie peut être inhibée dans la cellule tumorale lorsque l'on a une activation de la voie de survie comme PI3K/AKT/mTOR kinase ou bien une mutation de Beclin-1 (Mathew, Karantza-Wadsworth and White, 2007).

4) Angiogenèse

L'apport d'oxygène et de nutriments à la tumeur fournis par la vascularisation est crucial pour la survie des cellules tumorales et le maintien de leurs fonctions cellulaires (Hanahan and Weinberg, 2000). En effet, en s'accroissant, la tumeur va retrouver en son centre un environnement hypoxique. Cette hypoxie entraîne la stabilisation du facteur de transcription HIF-1α (*Hypoxia-inducible factor 1-alpha*) favorisant la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales (Forsythe *et al.*, 1996). Ceci permet la formation de nouveaux vaisseaux sanguins mais aussi l'extension de vaisseaux préexistants aux abords de la tumeur via la prolifération des cellules endothéliales (Nishida *et al.*, 2006).

L'angiogenèse est une propriété requise pour le développement et l'expansion de la tumeur. Elle peut en effet conduire à la dissémination des cellules tumorales et la formation de métastases (**Figure 13**). La stimulation continue de ce processus en condition tumorale, appelé « *switch angiogénique* », provoque cependant au niveau des tumeurs une néovascularisation aberrante avec une augmentation excessive de branchement vasculaire, une distorsion et un élargissement des vaisseaux entraînant un flux sanguin dérégulé et des microhémorragies (Baluk, Hashizume and McDonald, 2005).

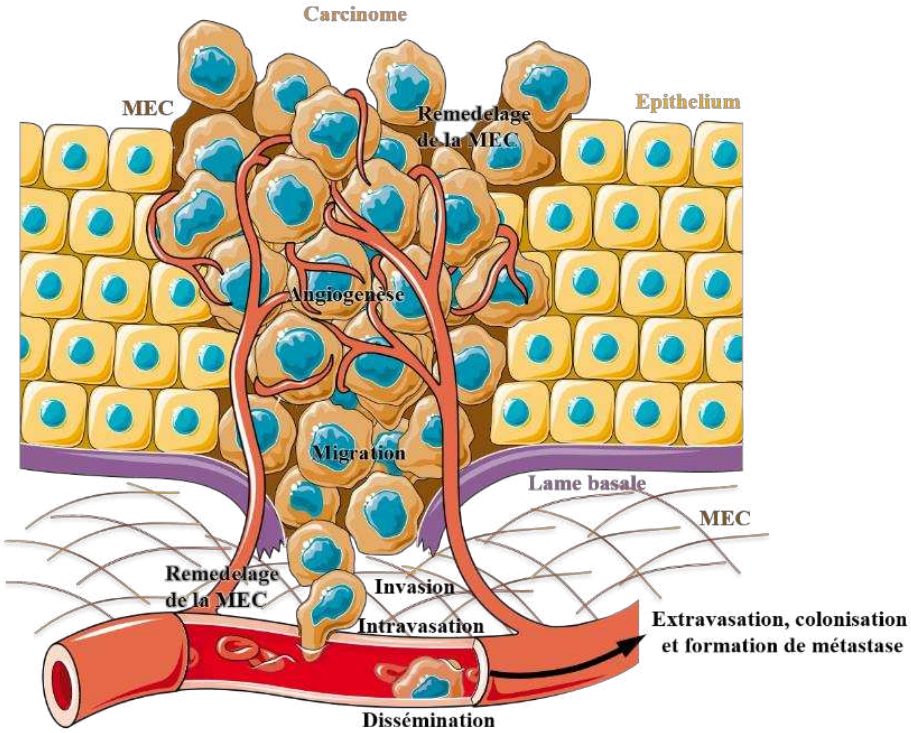


Figure 13. Angiogenèse, migration, invasion et remodelage de la matrice extracellulaire favorisant la formation de métastases

La croissance tumorale va nécessiter un apport de nutriments et d'oxygène via l'activation de l'angiogenèse et la néovascularisation au sein de la tumeur. Les cellules tumorales vont aussi se doter d'une capacité de migration et d'un fort potentiel de remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) qui permettra l'expansion tumorale au travers de celle-ci. Ainsi, ces cellules tumorales pourront, par dissémination via les vaisseaux sanguins, coloniser d'autres tissus et former des métastases. Utilisation de SMART.

Le VEGF-A est un des principaux facteurs angiogéniques stimulant la prolifération des cellules endothéliales et leur migration. Il est induit par les cellules tumorales suite à la stabilisation de HIF-1α ou bien suite à l'expression d'oncogènes comme Ras et va agir sur un récepteur transmembranaire à tyrosine kinase exprimé par les cellules endothéliales (VEGFR2) (Nishida *et al.*, 2006; Kikuchi *et al.*, 2009). Le VEGF-A est le principal représentant de cette famille impliqué dans ces phénomènes (Holmes and Zachary, 2005). Le VEGFR2 est le principal récepteur impliqué dans la prolifération des cellules endothéliales et l'activation de leur migration en réponse au VEGF.

La stimulation du VEGFR2 par le VEGF-A active différentes voies de signalisation comme la voie PLC/PKC/$ERK_{1/2}$-MAPK impliquée dans la prolifération, la voie PI3K/AKT impliquée dans la survie des cellules mais également dans la production de monoxyde d'azote (NO) endothélial permettant la vasodilation et la perméabilité vasculaire, la voie P38-MAPK, est impliquée quant à elle dans la migration (Li *et al.*, 2012; Chatterjee *et al.*, 2013; Claesson-Welsh and Welsh, 2013). Des facteurs de croissance (TGF-β/α, HGF, EGF), le TNF-α, des interleukines (IL-1, -6 et -8) ou encore

les oncogènes c-Myc, c-Src, c-Jun peuvent aussi participer à l'induction de l'angiogenèse (Nishida *et al.*, 2006). La thrombospondine 1 (TSP-1), les interleukines 10 et 12, les TIMP (*Tissue Inhibitor Metalloproteases*), p53, l'angiotensine, l'angiopoiétine-2, l'endostatine ou bien l'IFN-α sont au contraire des facteurs anti-angiogéniques (Nishida *et al.*, 2006; Kazerounian, Yee and Lawler, 2008). Et c'est le déséquilibre du ratio des facteurs pro-angiogéniques/anti-angiogéniques qui conduira finalement à la mise en place de l'angiogenèse.

5) Migration, invasion et remodelage de la matrice extracellulaire favorisant la formation de métastases

Une fois la masse tumorale développée, les cellules tumorales sont amenées à envahir les tissus adjacents à la tumeur (Hanahan and Weinberg, 2000). Ces dernières peuvent aussi se disséminer après intravasation et extravasation au travers de vaisseaux sanguins et coloniser un site distant, formant ainsi des métastases qui représentent le stade agressif et ultime de la progression d'un cancer et qui est la cause de décès de 90% de patients atteints d'un cancer (**Figure 13**). Ces invasions cellulaires, intimement liées aux processus de TEM et d'angiogenèse, nécessitent l'association de mécanismes de migration et de remodelage de la MEC par l'activation des protéases extracellulaires (MMPs) ainsi que des modulations d'expression de protéines d'adhésion appelées CAM (*Cell-cell adhesion molecules*) (Cavallaro and Christofori, 2004). L'invasivité de la tumeur nécessite donc la diminution des interactions intercellulaires via une répression d'expression de cadhérines impliquées dans les jonctions adhérentes comme, par exemple, l'E-cadhérine (*CDH1*). Cette répression est permise par l'activation de FT-TEM comme Snail ou Slug qui vont se lier sur des éléments de réponses « *E-box* » au niveau du promoteur de *CDH1* (Cavallaro and Christofori, 2004). La partie intracellulaire de l'E-cadhérine interagit avec la β-caténine et permet l'immobilisation à la membrane de cette dernière. La diminution d'expression de l'E-cadhérine entraîne donc le relargage de la β-caténine dans le cytoplasme. Ce relargage de β-caténine peut favoriser l'activation de la voie de signalisation Wnt et son association avec le facteur de transcription Lef/Tcf (T-*cell factor / Lymphoid enhancer-binding factor*) qui transloquera dans le noyau et activera des gènes cibles impliqués dans la prolifération cellulaire (Cycline D1, MYC) (Monga, 2015; Perugorria *et al.*, 2019). La perte de l'E-cadhérine est aussi associée à une dédifférenciation cellulaire. L'activation de récepteurs à tyrosine kinase comme EGFR, c-MET, FGFR peut aussi déstabiliser les adhésions intercellulaires par phosphorylation des E- et N-cadhérines ou de la β-caténine (Cavallaro and Christofori, 2004). *In vivo* et *in vitro*, une déficience de l'expression ou des fonctions de l'E-cadhérine est associée à l'induction de phénotype invasif et métastatique (Hanahan and Weinberg, 2000).

Cette perte de l'E-cadhérine, caractéristique de cellules épithéliales, s'accompagne souvent chez les cellules tumorales de carcinomes invasifs d'une augmentation de l'expression de la N-cadhérine, (*CDH2*). Ce processus de modification d'expression de cadhérines est nommé « *Switch des cadhérines* » et marque le changement phénotypique de la cellule tumorale avec le développement d'un comportement plus invasif et agressif (Hazan *et al.*, 2004). Cette induction de la N-cadhérine va permettre l'adhésion des cellules cancéreuses présentes dans les vaisseaux aux cellules endothéliales mais aussi avec des cellules stromales (Li, Satyamoorthy and Herlyn, 2001; Suyama *et al.*, 2002). Elle se fait sous l'action de différent stimuli induis lors de la TEM (TGF-β, activation du EGFR, FGF2 expression, etc.) (Hazan *et al.*, 2000; Nakajima *et al.*, 2004; Qi *et al.*, 2005; Araki *et al.*, 2011).

L'activation de tous ces processus enclenchera alors l'invasion cellulaire. Celle-ci est aidée par la digestion de la matrice extracellulaire par des métalloprotéinases liant le zinc, sécrétées sous forme de pro-enzymes, et activées par les cellules tumorales par clivages protéolytiques (Gialeli, Theocharis and Karamanos, 2011). Chacune de ces enzymes peut spécifiquement dégrader des composants de la MEC ainsi que les interactions cellules-cellules ou cellules-MEC. Il s'agit de MMPs, d'ADAMs (*A disintegrin and metalloproteinases*) ou d'ADAMTS (*A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*). Parmi les MMPs, une fois activée, la MMP1 dégrade les principaux types de collagènes dont le type I, la MMP3 dégrade des fibronectines, des laminines ou certains types de gélatines tandis que les MMP2 ou MMP9 dégradent des gélatines et moins spécifiquement d'autres types de collagènes (Quintero-Fabián *et al.*, 2019). Les ADAMs et les ADAMTS peuvent libérer certains éléments de la MEC comme des cytokines, des facteurs de croissance comme l'HB-EGF qui pourra alors activer le récepteur EGFR mais aussi digérer des molécules d'adhésion comme la E-cadhérine (Rocks *et al.*, 2008; Bonnans, Chou and Werb, 2014). Les ADAMs et les ADAMTS peuvent aussi se lier à des intégrines pour faciliter les contacts des cellules avec des éléments matriciels médiés par ces intégrines comme les laminines, la fibronectine ou bien la tenascine (Eto *et al.*, 2000; Huang, Bridges and White, 2005).

Les MMP participent également à l'extension vasculaire puisque lors de la tumorigenèse et/ou à la suite d'inflammation, le VEGF séquestré dans la MEC sous forme latente peut se retrouver libéré par des protéases comme la MMP9 (Vempati, Popel and Mac Gabhann, 2014). La collagénase MMP1 stimule aussi le remodelage vasculaire et l'angiogenèse par l'induction de l'expression du VEGFR2 ou bien la prolifération des cellules endothéliales tandis que la MMP7 est capable de moduler l'expression du VEGF et de dégrader le VEGFR1 soluble promouvant ensuite l'angiogenèse (Quintero-Fabián *et al.*, 2019). Ces MMP et ADAM sont normalement inhibées, de manière

réversible, par des inhibiteurs appelés TIMP (*tissue inhibitors of metalloproteinases* TIMP1 à 4). C'est le déséquilibre du ratio MMP-ADAM/TIMP qui facilitera la migration et l'invasion cellulaire (Bonnans, Chou and Werb, 2014).

Finalement, les cellules tumorales peuvent coloniser un nouveau tissu et former une nouvelle tumeur en deux phases : en utilisant la dissémination par la vascularisation et en évoluant et s'adaptant au nouveau microenvironnement qui diffère de celui présent au niveau de la tumeur originale (Hanahan and Weinberg, 2011). Néanmoins, la survie des cellules tumorales formant ces métastases nécessite, comme la formation de la tumeur primaire, l'acquisition de caractéristiques distinctives du cancer (autosuffisance en signaux prolifératifs, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, un potentiel de réplication sans limite, l'échappement aux morts cellulaires ou à la destruction par le système immunitaire et de l'angiogenèse active). Dans le cas des cellules tumorales en dissémination et des métastases, cela peut échouer du fait de la forte pression de sélection subie par ces cellules tumorales circulantes et celles colonisant un nouveau site mais aussi de la faible probabilité d'adaptation à ce nouveau microenvironnement (Shibue and Weinberg, 2011). Tous ces évènements sont des mécanismes d'adaptation et de survie des cellules tumorales qui peuvent être accompagnés de reprogrammation métabolique.

6) Caractéristiques métaboliques associées aux cellules tumorales : Effet Warburg, reprogrammation métabolique et résistance aux traitements anti-tumoraux

Les cellules tumorales sont en constante adaptation pour assurer leur survie et leur prolifération. La reprogrammation métabolique est une étape clé de cette adaptation notamment pour s'adapter au microenvironnement, pour pallier à un manque d'apport énergétique ou en réponse à l'hypoxie (Hanahan and Weinberg, 2011). Cette reprogrammation métabolique a été mise en évidence en 1924 par les travaux d'Otto Warburg qui ont montré que les cellules cancéreuses sont capables de métaboliser différemment le glucose en comparaison à des cellules saines, phénomène appelé dans ce cas « *l'Effet Warburg* » et correspondant à une glycolyse aérobie (Warburg, 1956). Elle est notamment liée à une dysfonction mitochondriale. En effet, les cellules tumorales sont capables de favoriser la glycolyse au détriment de la phosphorylation oxydative mitochondriale observée en présence d'oxygène dans les cellules normales. Cette glycolyse est favorisée par l'induction de transporteur du glucose (GLUT1 pour *Glucose transporter 1*) et de l'hexokinase 2 et entraîne la formation lactate (Vander Heiden, Cantley and Thompson, 2009; Yang *et al.*, 2016). Cependant, plusieurs études récentes montrent clairement que la reprogrammation métabolique peut faire

intervenir plusieurs autres processus énergétiques : la phosphorylation oxydative mitochondriale, le cycle de Krebs (ou cycle des acides tricarboxyliques), la β-oxydation ou bien les métabolismes de la glutamine ou du lactate (Hanahan and Weinberg, 2011; Yoshida, 2015).

D'autre part, cette reprogrammation métabolique participe potentiellement à l'initiation de la TEM (bien que la TEM puisse aussi initier des changements métaboliques) ainsi qu'à la résistance aux traitements anti-tumoraux notamment via la présence de cellules souches cancéreuses au sein des tumeurs ou l'acquisition de propriétés souches par rétrodifférenciation des cellules tumorales (Dean, Fojo and Bates, 2005; Singh and Settleman, 2010; Fekir *et al.*, 2019). Ces différents points sont abordés dans la revue « *Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells »* qui est retrouvée en **Annexes** à la page **285** de ce manuscrit (Daniel *et al.*, 2021).

7) Invasion péri-neurale, axonogenèse et neurogenèse dans les cancers

Depuis quelques années, la présence d'infiltration neuronale dans les tumeurs solides touchant principalement des organes fortement innervés (pancréas, tête, cou, prostate et colon) a été mise en évidence (Krasna *et al.*, 1988; Fagan *et al.*, 1998; Duraker, ŞiŞman and Can, 2003; Nakagohri *et al.*, 2003; Liebig, Ayala, J. Wilks, *et al.*, 2009; Albo *et al.*, 2011; Magnon *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2014; Shao *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017; Kamiya *et al.*, 2019; Bednarsch, Kather, *et al.*, 2021). Trois phénomènes peuvent être définis : l'invasion péri-neurale, l'axonogenèse et la neurogenèse (**Figure 14**). L'invasion péri-neurale correspond à l'invasion par les cellules tumorales d'une des trois gaines neurales protectrices et/ou à l'encerclement d'au moins 33% de la circonférence du nerf par ces mêmes cellules tumorales (Liebig, Ayala, J. A. Wilks, *et al.*, 2009). L'axonogenèse correspond à l'élongation et à l'élargissement des axones des neurones (Ayala *et al.*, 2008). Elle s'accompagne de l'augmentation des branchements des neurites (terminaisons nerveuses axonales) par bourgeonnements (ou « *sprouting* »). Enfin, la neurogenèse est caractérisée par l'augmentation du nombre de corps cellulaire neuronaux ou de la migration de cellules progénitrices neuronales qui aboutissent au final à la formation de nouvelles fibres nerveuses (**Figure 14**). Ce dernier mécanisme peut également être associé à du « *sprouting* » (Ayala *et al.*, 2008; Mauffrey *et al.*, 2019).

L'axonogenèse et la neurogenèse sont permises par la sécrétion par les cellules tumorales de facteurs de croissance (EGF et bFGF) (Mauffrey et al., 2019) et de neurotrophrines (facteurs de croissance neurotrophiques). Ces neurotrophines activent leurs récepteurs respectifs exprimés au niveau des fibres nerveuses. Il s'agit des couples de neutrophine/récepteur suivant : le NGF (*Nerve growth*

factor) activant TrkA (*Tropomyosin receptor Kinase A*), le BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) activant TrkB ou GFRα2 (*GDNF Family Receptor Alpha2*), le GDNF (*Glial cell line-derived neurotrophic factor*) activant GFRα1 ou bien NT-3 (neurotrophine 3) activant TrkC (Liebig, Ayala, J. A. Wilks, *et al.*, 2009; Roh *et al.*, 2015). Ces différents composés favorisent le recrutement de fibres nerveuses par neurotropisme et la croissance axonale (Liebig, Ayala, J. A. Wilks, *et al.*, 2009; Roh *et al.*, 2015; Mauffrey et al., 2019). Ces neurotrophines sont aussi associées à l'activation de la voie de signalisation WNT ou YAP (*Yes-associated Protein*) dans les cellules tumorales, pouvant également être nécessaire pour le recrutement de fibres nerveuses (Zhao *et al.*, 2014; Hayakawa *et al.*, 2017). Le recrutement aberrant de fibres nerveuses peut aussi être facilité par les sémaphorines (dont les SEMA4F, 3A, 3E), sécrétées par les cellules tumorales et connues pour réguler la guidage axonal, qui activent ensuite les récepteurs neuropilines ou plexines exprimés au niveau neuronal (Carmeliet and Tessier-Lavigne, 2005; Ayala *et al.*, 2008). La migration et l'infiltration de cellules progénitrices neuronales exprimant la doublecortine, une protéine essentielle pour la migration de ces précurseurs neuronaux, à partir de certaine région du cerveau vers la tumeur via la vascularisation, permet aussi l'initiation de la neurogenèse. Ces cellules vont pouvoir se différencier en neurones sympathiques matures au sein du microenvironnement tumoral, notamment dans des modèles de cancers prostatiques (Mauffrey *et al.*, 2019). Il a également été montré que des cellules souches cancéreuses issues de carcinomes gastrique et colorectal étaient capables de générer des neurones *de novo* dans la tumeur, aussi bien adrénergiques que cholinergiques (Lu *et al.*, 2017). Ces deux mécanismes associés au « *sprouting* », que sont l'axonogenèse et la neurogenèse, participent ainsi à l'augmentation de la densité de fibres nerveuses au sein du microenvironnement tumoral et de la tumeur (Magnon *et al.*, 2013).

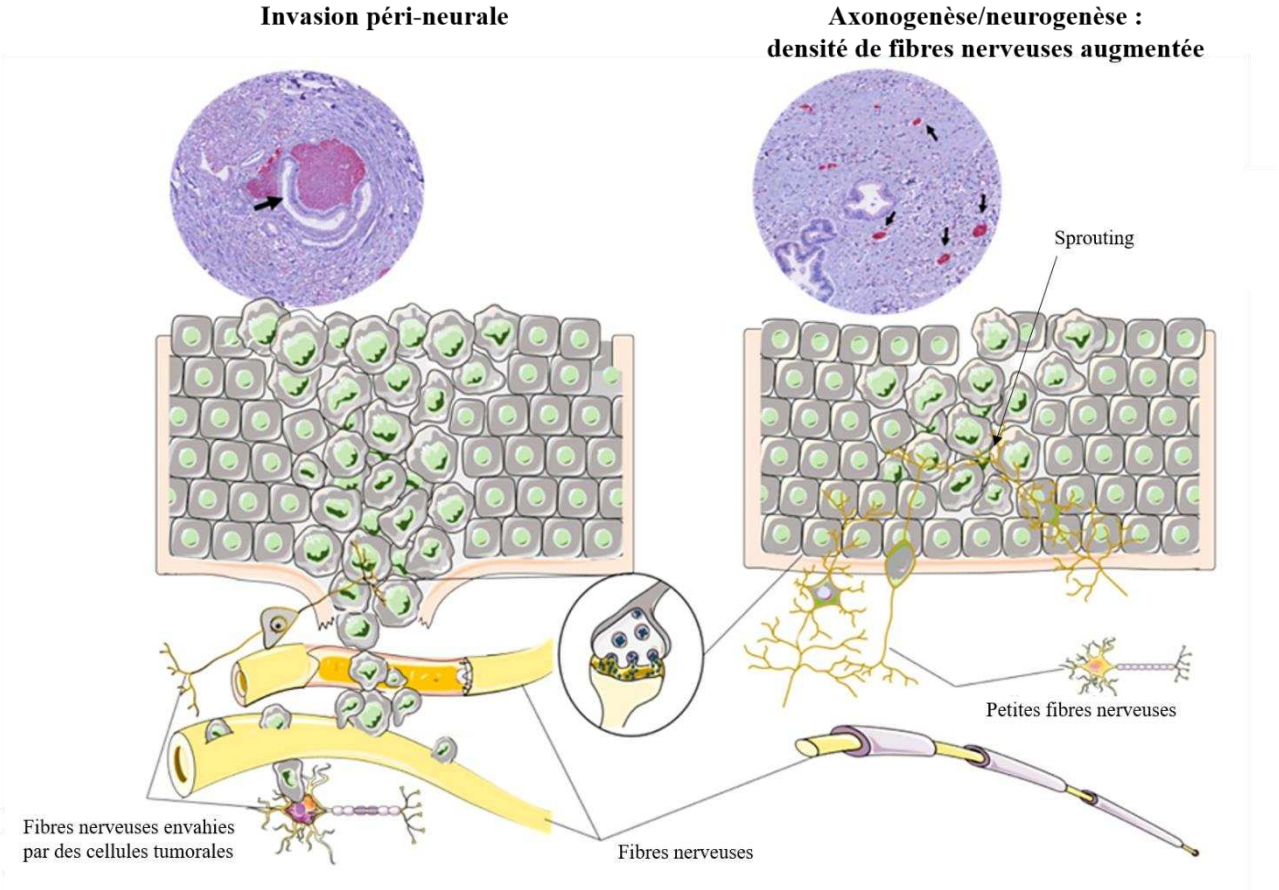


Figure 14. Invasion péri-neurale, axonogenèse et neurogenèse dans les cancers

Lors de l'invasion péri-neurale, les cellules tumorales envahissent les gaines neurales englobant et protégeant une large fibre nerveuse, et se retrouvent alors à l'entourer. Tandis que lors de l'axonogenèse et de la neurogenèse, des mécanismes de « sprouting » de petites fibres nerveuses se mettent en place, permettant ainsi d'augmenter la densité de fibres nerveuses au sein du microenvironnement tumorale ou au contact de la tumeur. Néanmoins dans cette condition, les fibres nerveuses ne sont normalement pas envahies par les cellules tumorales. Sur cette figure, les fibres nerveuses sont colorées par immunohistochimie ciblant PGP9.5, un marqueur pan-neuronal. Adapté et modifié de (Bednarsch, Tan, et al., 2021).

Ce recrutement de fibres nerveuses peut favoriser la survie et l'expansion de la tumeur par divers processus moléculaires. En effet, l'invasion péri-neurale peut stimuler l'activation et la translocation nucléaire de NF-κB dans les cellules tumorales épithéliales, qui est alors responsable de l'augmentation de l'expression de PIM-2 (*Proto-Oncogene Serine/Threonine Kinase Pim-2*) et DAD-1 (*Defender Against Cell Death 1*) (Ayala *et al.*, 2004). Cela aboutit ensuite à l'inhibition de l'apoptose de ces cellules tumorales. D'autre part, les récepteurs β2- et β3-ADR mais aussi Chrm-1 et 3 (*Cholinergic receptor muscarinic 1/3*, aussi appelés M1R ou M3R) peuvent également être activés au niveau de cellules stromales dans le microenvironnement tumoral, suite à la sécrétion de catécholamines ou d'acétylcholine par les fibres nerveuses, ce qui favoriserait la croissance tumorale (Cornell *et al.*, 2003; Magnon *et al.*, 2013).

Par ailleurs, la régulation de la neurogenèse et de l'axonogenèse, semble interconnectés avec l'angiogenèse ainsi qu'avec le remodelage de la MEC dans le microenvironnement tumoral et dans les tumeurs (Carmeliet and Tessier-Lavigne, 2005; Ayala *et al.*, 2008; Boilly *et al.*, 2017; Zahalka *et al.*, 2017; Kuol *et al.*, 2018; Mauffrey *et al.*, 2019; Zahalka and Frenette, 2020; Han *et al.*, 2021). En effet, ces processus s'apparentent alors à des mécanismes liés à de la cicatrisation ou de la régénération puisque les tumeurs réactivent des voies de signalisation dépendantes des nerfs similaires à ceux retrouvés dans le développement ou la régénération tissulaire.

B. Influence des catécholamines et du stress chronique dans des processus tumoraux de certains cancers

Dans cette partie, les études présentées, de manière non exhaustive, seront focalisées sur les effets pro-tumoraux du stress chronique et des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) (Antoni *et al.*, 2006; Tang *et al.*, 2013; Eckerling *et al.*, 2021). En effet, lors de stress chronique (stress social : isolement, dépression, anxiété, autres détresses psychologiques ; stress physique : immobilisation, chirurgie, contrainte physique par confinement ou douleur), l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est activé. Il est alors observé la production d'adrénaline et de glucocorticoïdes à partir des glandes médullo-surénales sous le contrôle de l'ACTH hypophysaire (hormone adrénocorticotrophine) mais également de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses sympathiques (Antoni *et al.*, 2006; Chida Yoichi, Sudo Nobuyuki, and Kubo Chiharu, 2009; Eckerling *et al.*, 2021). Ces catécholamines peuvent ensuite interagir directement sur la tumeur et agir sur plusieurs processus de la progression tumorale (prolifération, migration, invasion, inflammation, TEM, angiogenèse, reprogrammation métabolique, inhibition de l'autophagie, etc.). Les différents mécanismes observés, bien documentés dans les cancers du sein, de la prostate et du pancréas, sont résumés ci-dessous. Néanmoins, ces mécanismes peuvent aussi être observés dans d'autres types de cancer (ovariens, gastriques, colorectaux, de la tête et du cou, du SNC, vasculaires, pulmonnaires, de la peau, de la thyroïde, cervicaux ou dans des leucémies lymphoblastiques aigües).

1) Cancers du sein

Dans la littérature, l'implication des catécholamines dans la progression tumorale des cancers du sein a été largement documentée. Ainsi, *in vitro* la noradrénaline peut induire une TEM, caractérisée par l'acquisition de marqueurs telle que la vimentine ou par la répression de l' E-cadhérine, et une migration cellulaire par répression du miR-337-3p qui sera à l'origine d'une activation de la voie de STAT3 (Du *et al.*, 2020). Cette migration peut aussi être associée à l'augmentation de l'adhésion

cellulaire des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire. En effet, la norépinephrine induit la production de GRO-α (ou CXCL1) et d'IL-8 par les cellules endothéliales HMVECs ce qui favorisent l'adhésion des cellules MDA-MD-231 de cancer du sein à l'endothélium grâce à leurs récepteurs CXCR1/CXCR2 (Strell *et al.*, 2012). Quant à l'adrénaline, *in vitro* sur des cellules MDA-MB-468, elle augmente aussi la migration cellulaire en induisant l'expression de l'intégrine-α_2 grâce à un mécanisme β_2-ADR/CREB-dépendant (Lang *et al.*, 2004). Elle peut également inhiber l'apoptose en permettant la phosphorylation de BAD après activation de la voie β_2-ADR/cAMP/PKA (Sastry *et al.*, 2007) ou encore diminuer l'autophagie tout en augmentant la migration et l'invasion cellulaire via l'activation des β-ADR (Zhu *et al.*, 2021). L'adrénaline, comme l'isoprotérénol, est aussi capable d'induire une résistance aux traitements chimiothérapiques (comme le trastuzumab) par activation de la voie β_2-ADR/Her2/STAT3/MUC1 permettant ensuite l'expression du miR21, un miRNA inhibiteur de PTEN. La diminution de l'expression de PTEN favorise l'activation des voies PI3K/Akt/mTOR et $ERK_{1/2}$-MAPK (Liu *et al.*, 2016). Enfin l'adrénaline est aussi capable d'induire, dans les lignées MCF-7 et MDA-MB-231 de cancer du sein, ainsi qu'*in vivo*, l'acquisition de marqueurs de cellules souches cancéreuses (β-caténine/Oct4/Nanog) par l'activation du β_2-ADR ainsi qu'une reprogrammation métabolique principalement pro-glycolytique médiée par l'augmentation de LDHA (Lactate déshydrogénase A) (Cui *et al.*, 2019). D'autres part, il a été montré que l'isoprénaline, un agoniste β_2-adrénergique, est capable de favoriser de l'invasion cellulaire via l'activation de la voie β_2-ADR/AMPc/CREB/MMP2 (Gillis *et al.*, 2021) et que l'isoprotérénol, un autre agoniste β_2-adrénergique, peut également induire de la prolifération et de la migration cellulaire via la voie β_2-ADR/RANLK (*Receptor activator of nuclear factor-κB ligand*) (Campbell *et al.*, 2012).

In vivo, il a été montré que le stress chronique, les catécholamines, l'isoprénaline ou bien l'isoprotérénol peuvent favoriser, par activation des récepteurs β-adrénergiques (dont β_2-ADR), la croissance tumorale et la formation de métastases pulmonaires par l'activation des voies IL-6/JAK/STAT3) ou osseuses (via une augmentation de l'expression de RANKL) (Sloan *et al.*, 2010; Campbell *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2016; Cui *et al.*, 2019; Du *et al.*, 2020; An *et al.*, 2021; Gillis *et al.*, 2021). Elles peuvent également favoriser le recrutement de cellules suppressives dérivées de cellules myéloïdes appelées MDSC (pour *Myeloid-derived suppressor cells*) en induisant la production d'IL-6 par les cellules tumorales (mécanisme β-ADR-dépendant). L'IL-6 produite déclenche la différenciation des MDSCs grâce à l'activation de la voie JAK/STAT3 (An *et al.*, 2021). Après exposition à un stress chronique, des TAM (*Tumor-associated macrophages*) pro-métastatiques peuvent également être recrutés et stimuler de l'angiogenèse. Cette stimulation peut être limitée par

antagonisation des β-ADR (Sloan *et al.*, 2010). Ce recrutement de TAM est également associé à l'augmentation de l'expression de marqueurs pro-métastatiques (TGF-β, ARG1, PTGS2, MMP9, VEGF, VCAM et CSF1) au sein des tumeurs primaires (Sloan *et al.*, 2010).

2) Cancers de la prostate

L'implication des catécholamines dans la progression du cancer de la prostate est également bien documentée dans la littérature. Parmi les principaux mécanismes décrits, il a été montré que les catécholamines pouvaient jouer un rôle dans la prolifération cellulaire, la migration et l'invasion cellulaire et l'inhibition de l'apoptose et de l'autophagie dans ces cancers. En effet, *in vitro* la noradrénaline comme l'adrénaline induisent de la prolifération cellulaire via l'activation de récepteurs α_1- (Liou *et al.*, 2009) et β-adrénergiques (Brohée *et al.*, 2015). Une augmentation de la migration cellulaire a également été décrite. Elle serait due à une induction de l'expression de l'intégrine α_2 et une répression de la destrine après activation de la voie classique β_2-ADR/cAMP/PKA/CREB (Lang *et al.*, 2004; Palm *et al.*, 2006).

In vivo, ces effets se traduisent par une augmentation de la croissance tumorale et de la formation de métastases (Palm *et al.*, 2006). Les catécholamines stimulent aussi l'angiogenèse en favorisant l'augmentation de la densité des micro-vaisseaux de manière β_2-adrénergique dépendante (Zahalka *et al.*, 2017). Elles favorisent également, via l'activation du β_2-ADR et de l'expression de c-Myc, de la reprogrammation métabolique en augmentant la glycolyse mais aussi en diminuant la phosphorylation oxydative par diminution de l'expression de Cox10 et de Coa6, deux composants nécessaires pour la formation et l'activité de la cytochrome c oxydase qui correspond au complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale (Zahalka *et al.*, 2017). D'autre part, les catécholamines sont capables *in vitro*, dans des cellules LNCaP et C4-2 de lignées de tumeurs prostatiques, d'inhiber l'apoptose en phosphorylant BAD par un mécanisme β_2-ADR/PKA-dépendant (Sastry *et al.*, 2007). L'inhibition de l'apoptose par les catécholamines a également été montrée *in vivo* dans des modèles de souris ayant été stressés par immobilisation ou bien ayant reçu de l'adrénaline (Hassan *et al.*, 2013). Enfin, l'inhibition par le propranolol des β-ADR dans des cellules de lignée de tumeur prostatique PC-3 réactive l'autophagie dans ces cellules via l'augmentation de l'expression des protéines pro-autophagiques LC3II et p62 (Brohée *et al.*, 2015). Ceci permet aussi de diminuer la survie de ces cellules par l'inhibition de la phosphorylation, et donc de l'activation, d'AKT et de la protéine ribosomale S6 contribuant à la synthèse d'ADN (Brohée *et al.*, 2015).

3) Cancers du pancréas

Dans des modèles de cancers du pancréas, les catécholamines ou le stress chronique sont principalement responsables de l'activation de la prolifération cellulaire, de la migration ou encore de l'invasion des cellules tumorales, de l'apparition d'une axonogenèse et d'une angiogenèse, du recrutement de cellules immunitaires ou encore de l'inhibition de l'apoptose. En effet, *in vitro* les catécholamines ou l'agoniste β-adrénergique isoprotérénol stimulent la prolifération cellulaire via l'activation de β_2-ADR qui permet ensuite l'entrée dans le cycle cellulaire, l'augmentation de la synthèse d'ADN ainsi que la sécrétion de TGF-β (Partecke *et al.*, 2016). Ceci pourrait être dû à l'activation des facteurs de transcription NF-κB, AP1 et CREB, de manière β-adrénergique dépendante (Zhang *et al.*, 2010). L'apoptose peut aussi être inhibée *in vitro* par l'adrénaline via l'activation du β_2-ADR et l'inhibition des caspases 3 et 9 (D. Zhang *et al.*, 2009).

D'autre part, les catécholamines ou l'isoproterenol stimulent aussi la migration et l'invasion cellulaire via l'activation de β-ADR et l'induction de l'expression du VEGF, de la cyclooxygénase 2 (COX2) ainsi que des MMP2 et MMP9 (Guo *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2010). Ces résultats ont été démontrés *in vivo* lors d'un stress chronique dans des modèles murins (Al-Wadei *et al.*, 2012; Kim-Fuchs *et al.*, 2014). Ils impliquent aussi l'activation de la voie β2-ADR/CREB et $ERK_{1/2}$-MAPKs, responsables de l'induction de l'expression de PGE2 (prostaglandine E2) et du VEGF. L'activation de ces voies entraîne ensuite l'activation d'AKT et de c-Src, ce qui stimule alors l'augmentation de la croissance tumorale et la formation de métastases (Al-Wadei *et al.*, 2012). Ces mécanismes peuvent aussi être accompagnés de la stimulation de l'angiogenèse, par augmentation de la densité de micro-vaisseaux de manière β-adrénergique dépendante (Partecke *et al.*, 2016), ou d'axonogenèse par augmentation de la densité de fibres nerveuses sympathique pancréatiques TH^+ de manière dépendante de la sécrétion de NGF (Renz *et al.*, 2018).

Cependant, *in vivo*, il a été démontré que le système sympathique est aussi essentiel pour limiter la croissance tumorale. En effet, la sympathectomie de tumeurs pancréatiques dans des modèles murins a permis de stimuler la croissance tumorale et la formation de métastases (Guillot *et al.*, 2020). Après sympathectomie, ces tumeurs primaires pancréatiques comportaient également plus de fibrose et de zones hypoxiques et moins de zones vascularisées. Ceci s'expliquerait par le recrutement de TAM pro-tumoraux $CD163^+$ lors de la sympathectomie. Ces résultats suggèrent ainsi un rôle protecteur du système nerveux sympathique existant au niveau pancréatique.

4) Dopamine et récepteurs dopaminergiques dans certains types de cancer

Différents travaux ont pu également montrer un effet de la dopamine ou de l'activation des récepteurs dopaminergiques dans la progression tumorale de certains types de cancer, en particulier du cancer du sein. Cependant, certaines études montrent au contraire un effet protecteur vis-à-vis de la progression tumorale (Ben-Jonathan *et al.*, 2019; Weissenrieder *et al.*, 2019). En effet, selon les modèles, des agonistes de DRD (DRD1, DRD2, DRD4) favoriseraient la mort cellulaire par apoptose ainsi que l'inhibition de plusieurs processus tumoraux comme la prolifération, l'invasion cellulaire, la TEM et l'acquisition de caractéristiques souches voire aussi de la diminution de la formation de métastases (Lang *et al.*, 2004; Pornour *et al.*, 2015; Borcherding *et al.*, 2016; Minami *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2019; Fan *et al.*, 2021; Q. Liu *et al.*, 2021; Yong *et al.*, 2021). De manière similaire et contradictoire, ces même effets anti-tumoraux ont aussi pu être obtenu avec l'utilisation des antagonistes de DRD1/5 ou DRD2 dans des modèles de cancer du sein (Yin *et al.*, 2015; J. Li *et al.*, 2017). Ces derniers résultats sont également en accord avec les études suivantes dans lesquelles la surexpression de DRD2 dans le tissus tumoral ou dans les cellules cancéreuses, respectivement dans un modèle de cancer colorectal ou endométrial (Lee *et al.*, 2021; Pierce *et al.*, 2021), ou de la surexpression de DRD5 dans le tissus tumoral par rapport au tissu non-tumoral dans un modèle de cancer œsophagien (Qian *et al.*, 2021) favorisent la progression tumorale.

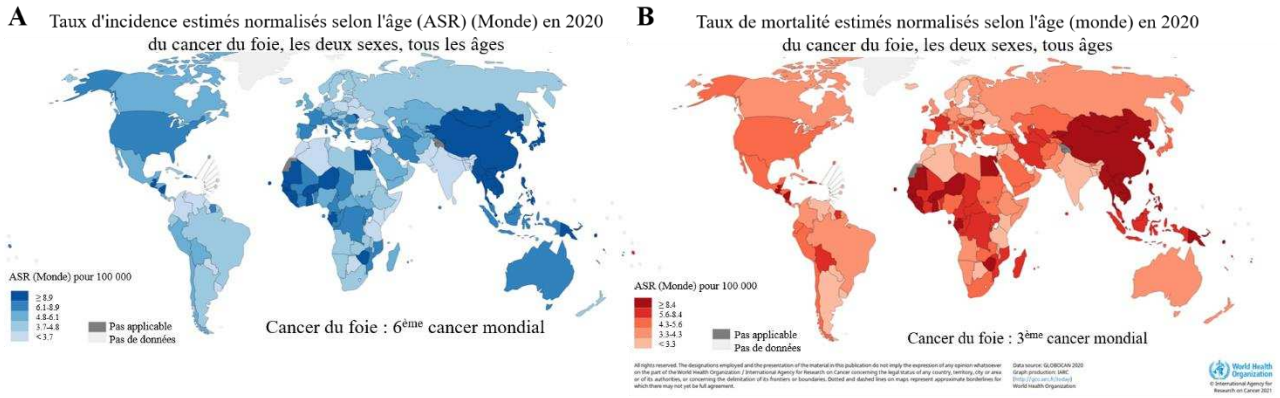
C. Le carcinome hépatocellulaire

Les catécholamines peuvent également agir au niveau du carcinome hépatocellulaire (ou CHC). Ainsi, dans cette partie, seront présentés ses origines, sa progression ainsi que les traitements actuels mais aussi son lien avec les catécholamines.

1) Généralités

Le cancer du foie est le 6ème cancer le plus fréquent et le 3ème le plus mortel dans le monde, avec 905 677 nouveaux cas et 830 180 décès en 2020 selon les données du GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*, disponible sur http://gco.iarc.fr/today) de l'Agence International de la Recherche sur le Cancer (IARC) de l'Organisation Mondial de la Santé (OMS) (**Figure 15**) (Ferlay *et al.*, 2020). Les régions les plus touchées par ce cancer sont l'Asie de l'Est et l'Afrique Sub-Saharienne mais aussi l'Amérique du Nord et l'Europe. En France, il représente le 15ème cancer le plus fréquent et le 6ème le plus mortel. Parmi les cancers primaires du foie, les cholangiocarcinomes intrahépatiques et les CHC, représentant respectivement 15-25% et 75-85% des cancers du foie, sont les plus fréquents (Singal,

Lampertico and Nahon, 2020). Les CHC sont 2 à 4 fois plus diagnostiqués chez l'homme que chez la femme et leur incidence augmente avec l'âge, avec un âge médian de diagnostic de 60-64 ans pour les hommes et de 65-69 ans pour les femmes, qui peut varier selon la localisation géographique et qui peut s'expliquer selon leur étiologie (McGlynn, Petrick and El-Serag, 2021).



C

Cancer du foie France	Nombre de cas incidents	Taux brut	ASR (Monde) pour 100 000	Risque cumulatif (0-74)	Classement
Incidence, tout sexes, tout âges	11 504	17,6%	7.6%	1.9	15e cancer

Cancer du foie France	Nombre de morts	Taux brut	ASR (Monde) pour 100 000	Risque cumulatif (0-74)	Classement
Mortalité, tout sexes, tout âges	10 274	15,7%	6%	1.8	6e cancer

Figure 15. Prévalence en proportion (sur 5 ans) et taux de mortalité et d'incidence, estimés et normalisés selon l'âge, du cancer du foie dans le monde et en France en 2020, tous sexes confondus et tous les âges

A-B) *Le cancer du foie est le 3ème cancer le plus mortel et 6ème cancer le plus fréquent dans le monde, avec une prédominance en Asie et en Afrique.* ***C)*** *En France, il représente le 6ème cancer le plus mortel et le 15ème cancer le plus fréquent. Données des sources : GLOBOCAN 2020. Production des cartographies et graphes : IARC (International Agency for Research on Cancer) 2021 (http://gco.iarc.fr/today), Organisation Mondial de la Santé (World Health Organization). Accédé le 29 Novembre 2021. ASR : taux normalisés selon l'âge (Age-Standardized Rate). (Ferlay et al., 2020)*

2) Origines et facteurs de risque participant au développement du carcinome hépatocellulaire

Le développement du CHC est multifactoriel, hétérogène et peut être d'origine diverses en fonction de la localisation géographique, de l'âge, du genre ou de l'ethnicité mais surtout des facteurs de risque. Bien qu'il soit majoritairement initié sur foie cirrhotique et/ou dans un environnement pro-inflammatoire chronique, de nombreux facteurs de risque participent directement ou indirectement au développement du CHC (McGlynn, Petrick and El-Serag, 2021). Les deux principaux facteurs de risque sont les infections chroniques par les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) (respectivement 33% et 21% des cas de CHC) et une consommation excessive et chronique d'alcool (30% des de

CHC) (Singal, Lampertico and Nahon, 2020). Les autres facteurs de risque (16% des cas de CHC) les plus importants pour l'apparition du CHC sont une contamination par des toxines hépatocarcinogéniques dont l'aflatoxine B_1, des facteurs diététiques, le tabagisme, des maladies héréditaires comme l'hémochromatose et l'abus chronique de régimes occidentaux favorisant l'apparition de maladie chronique du foie gras non-alcoolique (NAFLD ; non-alcoholic fatty liver diseases) et/ou associée à une dysfonction métabolique (MAFLD ; metabolic-associated fatty liver diseases) comme la cirrhose (**Figure 16**).

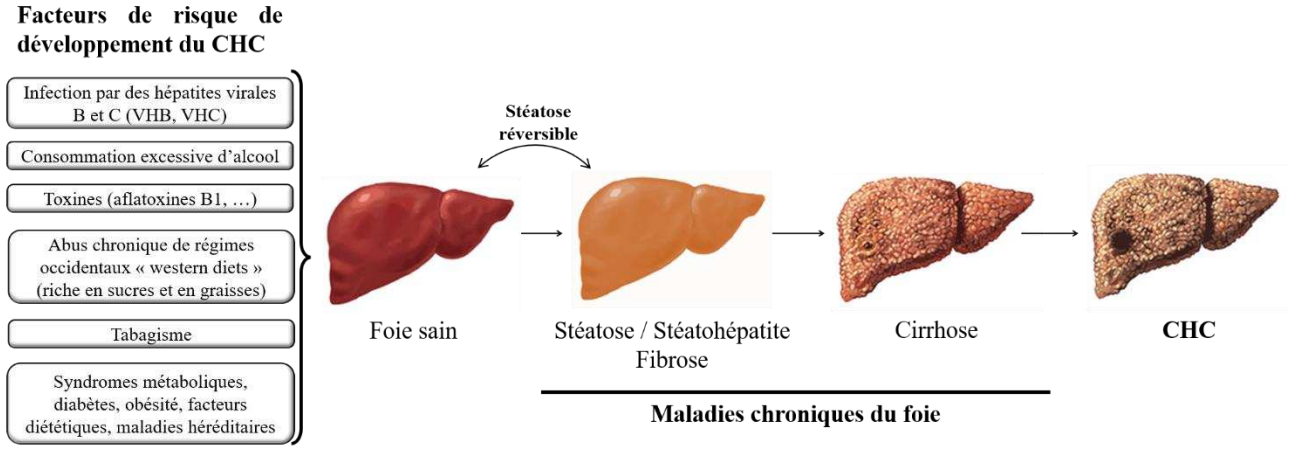


Figure 16. Etiologies et facteurs de risque des maladies chroniques du foie et du carcinome hépatocellulaire

De nombreux facteurs de risque participent au développement des maladies chroniques du foie qui vont de la stéatose (pathologie réversible), à la stéatohépatite (une stéatose comportant de la fibrose hépatique dans un contexte pro-inflammatoire) jusqu'au stade irréversible de la cirrhose. La majeure partie des carcinomes hépatocellulaires (CHC) se développent sur foie cirrhotique. La stéatose se caractérise par la présence de gouttelettes lipidiques qui s'accumulent dans le cytoplasme des hépatocytes. Ces gouttelettes lipidiques vont ensuite devenir plus nombreuses, dérégulant ainsi les métabolismes énergétiques des hépatocytes. Ces hépatocytes vont alors subir un ballonnement cellulaire et entrer en apoptose ce qui conduira localement à l'installation d'une réponse pro-inflammatoire appelée nécro-inflammation chronique. Celle-ci s'associe à la mise en place d'une fibrose hépatique par l'excès de dépôts de matrice extracellulaire, notamment de collagènes, faisant ainsi évoluer la stéatose en stéatohépatite. La mise en place dysfonctionnelle d'une cicatrisation/régénération hépatique et d'une infiltration de cellules immunitaires vont s'amplifier au cours du temps, ce qui mènera au développement de la cirrhose (Ramakrishna et al., 2013).Cette dernière fournira finalement un environnement favorable à la transformation des hépatocytes, permettant la formation de lésions néoplasiques et ainsi de tumeurs.

3) Développement et progression du carcinome hépatocellulaire

Le CHC se développe dans plus de 90% des cas sur des foies cirrhotiques via la transformation des hépatocytes. En effet, l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), de cytokines pro-inflammatoires et de fibroses sous-jacentes conduisent à l'initiation du CHC en aboutissant progressivement à de l'instabilité chromosomique et à l'acquisition de mutations, d'amplifications ou

de délétions génétiques (The Cancer Genome Atlas Research Network *et al.*, 2017). Ainsi, ces hépatocytes transformés vont progressivement présenter de nombreuses altérations génétiques mais aussi épigénétiques qui seront amplifiés au cours du temps. Il est considéré qu'il faut au minimum 2 à 6 gènes mutés appelés « *drivers* » pour initier la cancérogenèse hépatique *(Rebouissou and Nault, 2020)*. Les mécanismes moléculaires précis permettant leur formation, se déroulant en plusieurs étapes, restent encore partiellement compris.

a) Mécanismes de développement de CHC sur foies non-cirrhotiques

Dans moins de 10% des cas, les CHC se développent sur foie non cirrhotique. Ils sont donc initiés par un/des mécanisme(s) directement hépatocarcinogénique(s). Ainsi, par exemple, ils peuvent apparaître à la suite d'une infection virale chronique au VHB ou à l'AAV2 (virus adéno-associé de type 2 à ADN auparavant considéré comme non-pathogénique mais capable de s'insérer dans l'ADN humain), une contamination à l'aflatoxine B_1 ou une exposition à d'autres substances génotoxiques, l'obésité, d'un adénome (tumeur souvent bénigne) associé à des modifications hormonales, des maladies héréditaires comme l'hémochromatose ou encore de facteurs cryptogéniques (d'origine inconnue) (Desai *et al.*, 2019; Rebouissou and Nault, 2020). Pour exemple, la tumorigenèse hépatique à l'issue d'une infection chronique au VHB sur foie normal et non-fibrotique est due à l'oncoprotéine virale HBx et à un mécanisme de mutagenèse insertionnelle à côté d'un oncogène « *driver* », comme *TERT (Telomerase Reverse Transcriptase)*, *MLL4* (*Myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 4*), *CCNA2* ou *CCNE1* (codant pour les cyclines A2 et E1), modifiant ainsi leur expression et entraînant progressivement la transformation maligne (Neuveut, Wei and Buendia, 2010; Rebouissou and Nault, 2020). Etant donné l'absence de cirrhose, ce type de CHC est souvent diagnostiqué tardivement, avec 25% de ces CHC qui présentent des métastases. Ce mécanisme peut aussi exister dans le cadre d'une transformation maligne associée au VHB sur foie cirrhotique.

b) Mécanismes de développement de CHC sur foies cirrhotiques

Le développement de CHC sur foie cirrhotique est l'aboutissement final de maladie chronique du foie. Cette transformation maligne est due à l'association d'une exposition répétée à des carcinogènes, la persistance d'un environnement pro-inflammatoire notamment via l'activation des voies de signalisation comme TNFα-NFκB-JNK/STAT3 et/ou IL6-JAK-STAT, la présence de nécroses hépatocytaires et le dépôts de MEC (Ramakrishna *et al.*, 2013). Ce lit pro-inflammatoire est par ailleurs important pour l'établissement de nodules néoplasiques. En effet, ces différents évènements

conduisent ensuite à la sénescence et une régénération dysfonctionnelle des hépatocytes présents au sein de nodules néoplasiques dans le foie cirrhotique (Wang *et al.*, 2020).

Les mutations provoquées au niveau du promoteur de *TERT* ainsi que son amplification, nécessaires pour les premières étapes d'initiation du CHC, vont permettre la réexpression et la réactivation de TERT au sein des hépatocytes transformés et ainsi la maintenance des télomères. Néanmoins, cette transformation en CHC nécessite de nombreuses étapes. Outre des mutations de TERT et de son promoteur, une suractivation précoce de *MYC* (codant pour le proto-oncogène c-Myc, régulant entre autres la prolifération cellulaire) permet aussi l'initiation de la carcinogenèse.

L'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques concernant des oncogènes « *drivers* » va permettre la progression du CHC en plus de son initiation. Ces *drivers* sont impliqués dans des processus comme la maintenance de la télomérase (*TERT*), le cycle cellulaire (comme *TP53* ou *CDKN2A*), le stress oxydant (comme *NFE2L2* ou *KEAP1*), les voies de signalisation Wnt/β-caténine (comme *CTNNB1* ou *AXIN1*) ou AKT/mTOR/MAPK (comme *RP6SKA3*, *TSC1/2* ou *FGF19*) ou bien des éléments permettant la modification de marques épigénétiques (comme *ARID1A*, *ARID2* ou *MLL4*) *(Rebouissou and Nault, 2020)*. Plus tardivement pendant l'hépatocarcinogenèse, d'autres voies de signalisation sont activées telles que la voie du TGF-β ou bien de Notch.

D'autre part, l'architecture tissulaire du foie va être remodelée après l'établissement de la tumeur notamment par le dépôt de MEC via l'activation des cellules hépatiques étoilées en réponse à la nécro-inflammation et aux cytokines et molécules sécrétées (comme TGF-β, EGF, HGF, FGF, VEGF, IL6 ou TNF-α) amplifiant ensuite la fibrose (Gupta, Singh and Sahu, 2014; Banales *et al.*, 2019; Tsui, Chan and Ng, 2020). Cela peut aussi engendrer secondairement une réaction ductulaire avec l'augmentation de la taille des canaux biliaires, par prolifération d'hépatocytes ou de cholangiocytes présents au niveau de l'arbre biliaire intra-hépatique ou des cellules progénitrices bipotentes au niveau des canaux de Hering. Ces remodelages sont influencés par la sécrétion de cytokines comme le TGF-β menant à l'initiation d'une TEM avec la réexpression de marqueurs de cellules mésenchymateuses (comme S1001A4, vimentine, snail, MMP2) ou d'hépatocytes fœtaux (l'α-fœtoprotéine, AFP) et la répression de la E-cadhérine impliquée dans l'adhésion cellulaire (Ramakrishna *et al.*, 2013; Gupta, Singh and Sahu, 2014; Caja *et al.*, 2018; Banales *et al.*, 2019). Cette TEM peut être partielle et associée dans certains cas à l'acquisition de propriétés souches. Le remodelage de l'environnement tumoral permet ainsi d'influencer les propriétés prolifératives ou non-prolifératives de la tumeur, de jouer sur son niveau de différenciation, d'induire une angiogenèse, une reprogrammation métabolique

des cellules tumorales et par la suite de favoriser le développement de métastases (Tsui, Chan and Ng, 2020).

4) Classifications internationales des carcinomes hépatocellulaires

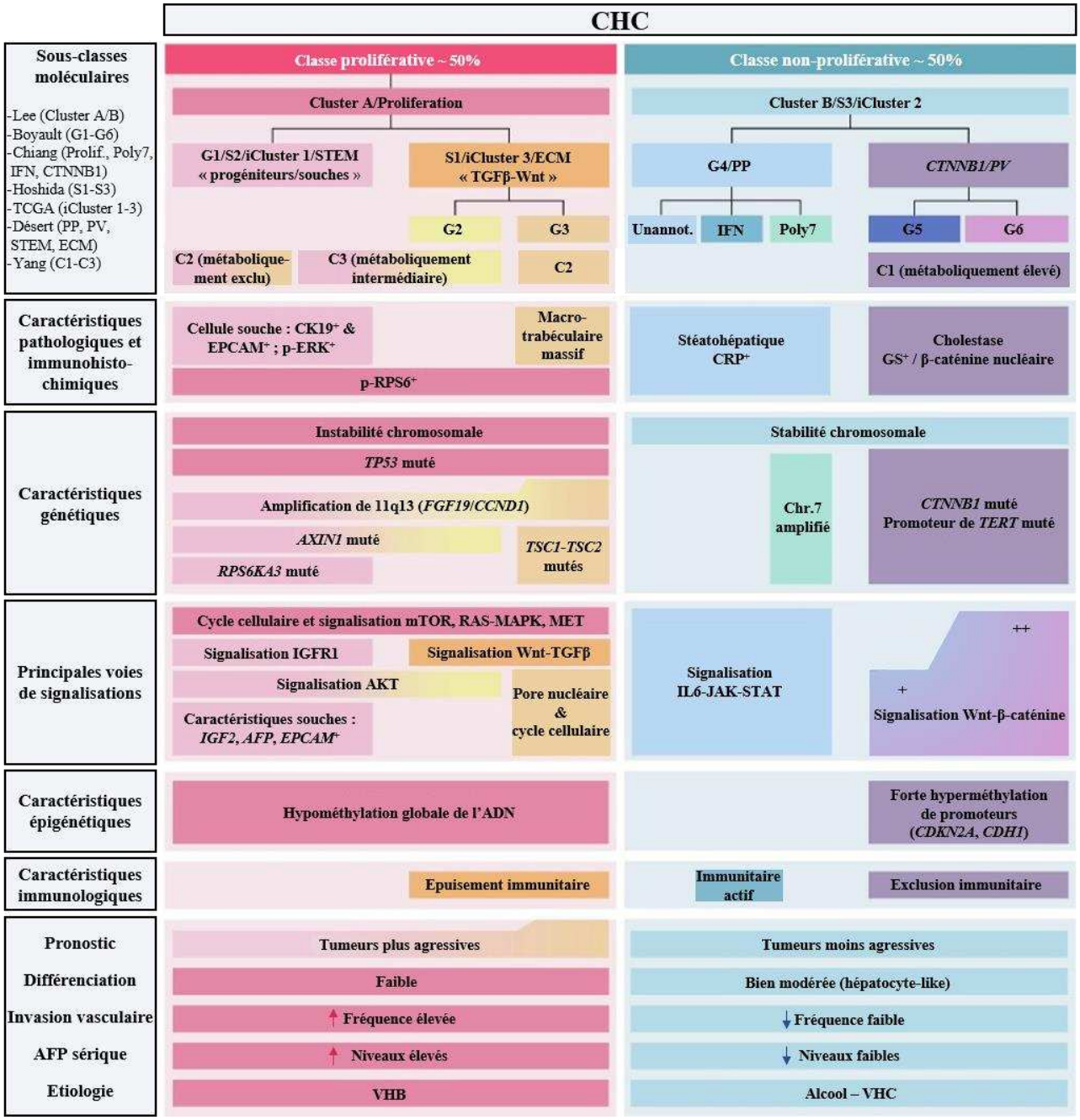


Figure 17. Classifications moléculaires et pathologiques des carcinomes hépatocellulaires

Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) peuvent être classés selon de nombreuses caractéristiques pathologiques cliniques, immunohistologiques, moléculaires ou encore (épi)génétiques. ECM : Extracellular matrix ; CK19 : Cytokeratine 19 ; EpCAM : Epithelial cell adhesion molecule ; ERK : Extracellular signal-regulated kinases ; RPS6 : Ribosomal protein S6 ; TP53 : Tumor Protein P53 ; FGF19 : Fibroblast Growth Factor 19 ; CCND1 : Cyclin D1 ; TSC1/2 : Tuberous sclerosis complex subunit 1/2 ; RPS6KA3 : Ribosomal

Protein S6 Kinase A3 ; mTOR : mammalian target of rapamycin ; MAPK : Mitogen-activated protein kinases ; MET : Mesenchymal Epithelial Transition receptor tyrosine kinase ; IGFR1 : Insulin-like Growth Factor Receptor 1 ; Wnt : Wingless-Type MMTV Integration Site Family ; TGF-β : Transforming Growth Factor-β ; AKT : A serine/threonine-protein kinase ; IGF2 : Insulin-like Growth Factor 2 ; AFP : Alpha-Fœtoprotein ; VHB/VHC : virus des hépatites B/C ; PP : periportal ; PV : perivenous ; Unannot. : Unannoted ; IFN : Interferon ; Poly7 : Chromosome (Chr.) 7 polysomy ; CTNNB1 : Catenin Beta 1 ; CRP : C reactive protein ; GS : glutamine synthetase ; TERT : Telomerase Reverse Transcriptase ; IL6 : interleukin 6 ; JAK : Janus Kinase ; STAT : Signal Transducer And Activator Of Transcription ; CDKN2A : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A ; CDH1 : Cadherin 1. Adapté et modifié de (Rebouissou and Nault, 2020).

Bien que chaque CHC soit une combinaison unique d'altérations génétiques somatiques diverses, les CHC peuvent néanmoins être classés de différentes manières : selon l'étiologie (infection par VHB/VHC ou origine alcoolique), les paramètres cliniques et/ou histopathologiques de la tumeur ou du patients (Score de Child-Pugh, classifications TNM : Tumeur-Nodes-Métastases, d'Okuda, de CLIP : *Classification of Liver Italian Program*, d'Edmondson (grade I à IV) ou de BCLC : *Barcelona Clinic Liver Cancer*) (Duseja, 2014; Zhang *et al.*, 2014). Toutes ces classifications servent avant tout à établir des indications de traitements chirurgicaux, radiothérapiques et/ou pharmacologiques ou bien à estimer le pronostic vital.

Par exemple, la classification de BCLC, très utilisée en clinique, distingue les CHC en 5 stades tumoraux de 0 puis de A à D, allant d'un stade très précoce (Stade 0) à un stade terminal de la maladie (stade D) (Llovet, Brú and Bruix, 1999; Cillo *et al.*, 2006; Duseja, 2014). Elle prend en compte, entre autres, la taille de la tumeur, le nombre de tumeurs, la présence d'hypertension portale, le taux de bilirubine ou encore l'invasion vasculaire. Elle permet ainsi d'identifier les patients avec un CHC de mauvais pronostic et d'établir ceux pouvant avoir un traitement chirurgical ou thérapeutique avec, pour chaque stade, des traitements recommandés qui sont proposés et la prise en compte d'échec ou de résistance aux traitements définis en première intention.

Les CHC peuvent aussi être classés d'un point de vue génétique, moléculaire et métabolique (**Figure 17**). Les classifications les plus utilisées sont celles de Lee, de Boyault, Chiang, Hoshida, du réseau TCGA (The Cancer Genome Atlas), de Désert ou dernièrement de Yang (Lee *et al.*, 2004; Boyault *et al.*, 2006; Chiang *et al.*, 2008; Hoshida *et al.*, 2009; Désert *et al.*, 2017; The Cancer Genome Atlas Research Network *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2020). En effet, le développement de nouvelles techniques moléculaires permettant des séquençages ainsi que des analyses transcriptomiques approfondies de cellules ou de tissus, depuis quelques dizaines d'années, a rendu possible la constitution de nombreuses classifications internationales des CHC, de manière plus précise. Ces diverses classifications, d'un point de vue génétique, moléculaire et métabolique mettent en évidence l'existence d'une hétérogénéité génotypique et phénotypique des CHC. L'ensemble de ces

classifications apporte des informations complémentaires sur la caractérisation des différents CHC et permet d'espérer la mise au point de nouveaux outils thérapeutiques plus adaptés et plus efficaces.

Parmi ces classifications, j'insisterai plus sur celle de Désert et al. qui a été utilisée dans nos travaux (Désert *et al.*, 2017). La caractérisation des tumeurs au fil des années a pu mettre en évidence l'importance du métabolisme et en particulier de la reprogrammation métabolique (Hanahan and Weinberg, 2011). Ainsi dans notre institut en 2017, une classification des CHC en 4 sous-classes (PP, PV, STEM, ECM), a pu être réalisée grâce à l'étude d'une métabase de 1133 CHC (Désert *et al.*, 2017). Cette classification repose sur la zonation métabolique du foie associée aux tumeurs (périportal *versus* périveineux) mais aussi sur le niveau de différenciation et de prolifération des hépatocytes (hépatocyte-like peu proliférant *versus* progéniteur-like très proliférant). Il a ainsi pu être montré que les tumeurs appartenant au groupe PV (périveineux) se distinguaient des 3 autres groupes par une activité métabolique hépatique de type périveineuse et un enrichissement en mutation de *CTNNB1*, codant pour la β-caténine. Comme les PP (périportal), les tumeurs PV sont des tumeurs bien différenciées et considérées comme une classe de tumeurs non-prolifératives et par conséquent ayant une agressivité moindre. Les tumeurs de la sous-classe PP quant à elles possèdent une activité métabolique hépatique de type périportale et ne sont pas mutées pour *CTNNB1*. Les deux autres sous-classes de CHC, ECM (matrice extracellulaire) et STEM (souche), ne contiennent pas non plus de mutation pour *CTNNB1*. La sous-classe ECM comprend des tumeurs moins différenciées que celle des groupes PP et PV et qui sont plus agressives de par une forte activation des voies de signalisation Wnt/TGF-β, un fort remodelage de la matrice extracellulaire et l'activation de la transition épithélio-mésenchymateuse. Enfin, la sous-classe STEM contient des tumeurs très agressives, encore moins différenciées et moins actives métaboliquement, qui présentent des caractéristiques de cellules souches associées à l'activation du cycle cellulaire, une résistance aux traitements anti-tumoraux et un fort enrichissement en mutations pour *TP53* (Désert *et al.*, 2017; Désert, Nieto and Musso, 2018).

5) Traitements utilisés dans le cadre du carcinome hépatocellulaire

Selon le stade de la tumeur et de la maladie, la prise en charge des patients se fera soit de manière curative, soit de manière palliative et voire aussi de manière symptomatique pour les patients en phase terminale (**Figure 18**) (Makowska *et al.*, 2016; Kudo *et al.*, 2018; Tsoulfas, 2019).

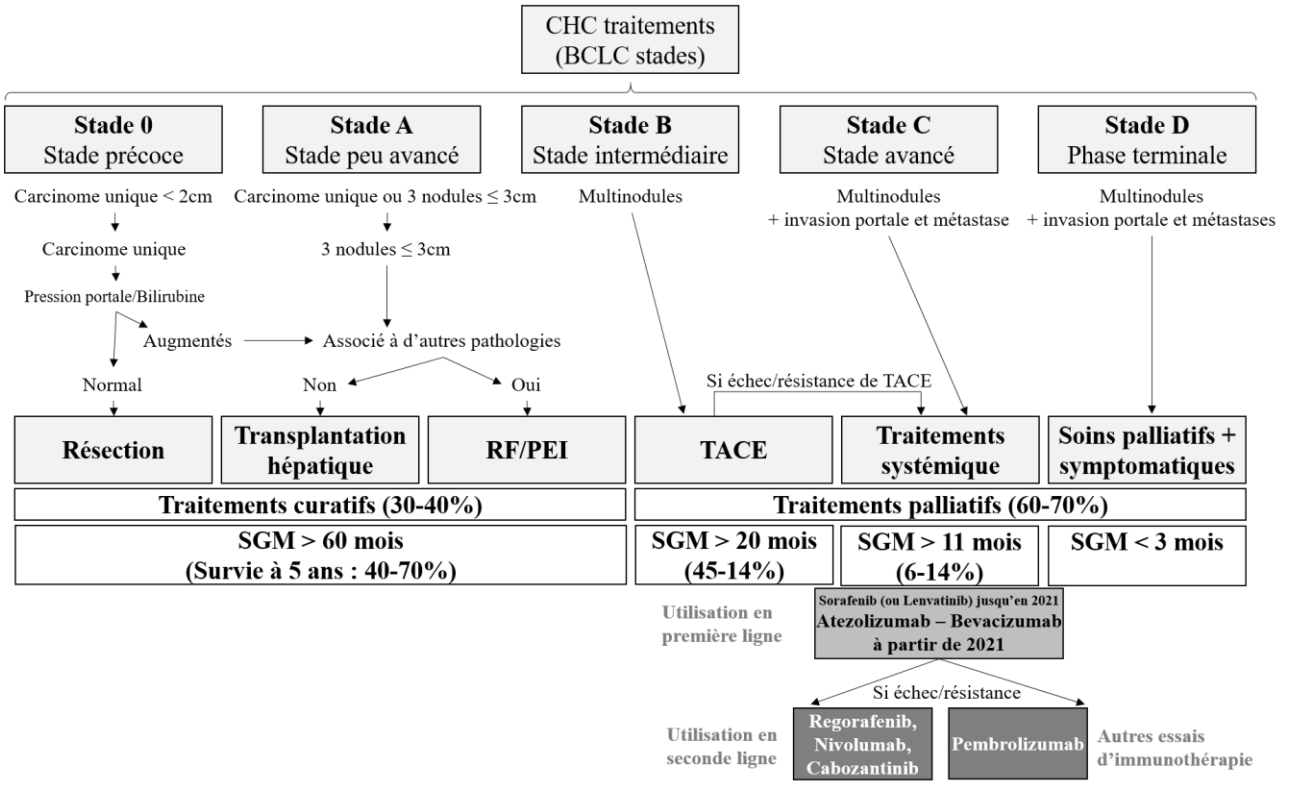


Figure 18. Traitements curatifs et palliatifs utilisés selon le stade du carcinome hépatocellulaire

Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont classés en 5 grades dans la classification de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) en prenant en compte des paramètres cliniques et histologiques. Ces différents stades de la maladie vont permettre d'estimer le pronostic du patient ainsi que le(s) traitement curatif(s) ou palliatif(s) approprié(s) de première ou seconde intention. RF : ablation thermique par radiofréquence percutanée ; PEI : injection d'éthanol percutanée ; TACE : chimio-embolisation transartérielle ; SGM : survie globale médiane. Adapté et modifié de (Duseja, 2014).

Concernant les traitements systémiques pour les CHC avancés non résécables (survie globale médiane de 7.9 mois), l'indication de première intention a été pendant une dizaine d'années et jusqu'à présent le sorafénib (un inhibiteur de kinases ciblant entre autres les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF). Le lenvatinib (un autre inhibiteur multi-kinases ciblant entre autres les VEGFR ou FGFR et qui est aussi efficace que le sorafénib) pouvait aussi être utilisé (Llovet *et al.*, 2008; Kudo *et al.*, 2018). Ils permettaient respectivement une faible amélioration du taux de survie de 2.8 mois et de 4.1 mois avec un taux de réponse au traitement de seulement 2-9% ou de 24%. Par ailleurs, ces deux traitements sont souvent associés à des effets indésirables comme de l'hypertension, de la diarrhée ou bien une perte d'appétit voire une perte de poids (Kudo *et al.*, 2018).

Depuis 2021, la combinaison des anticorps monoclonaux atézolizumab–bévacizumab, dirigés respectivement contre PDL1 (ligand de *Programmed Cell Death Protein 1* (PD1), un checkpoint immunitaire) et VEGF, est considéré comme le traitement de référence de première intention (Finn *et al.*, 2020; Cheng *et al.*, 2021). Il permet un plus fort allongement du taux de survie global médian, jusqu'à 19.2 mois sans progression de la maladie, avec un taux de réponse au traitement de 30%. Cependant, cette association d'immunothérapies a plus d'effets indésirables que le sorafénib. D'autres inhibiteurs multi-kinases ciblant les récepteurs du VEGF ou du FGF peuvent être utilisés en seconde intention comme le régorafénib, le nivolumab ou le cabozantinib (qui cible aussi c-MET, le récepteur d'HGF) pour les patients ne répondant pas/plus au sorafénib (Bruix *et al.*, 2017; El-Khoueiry *et al.*, 2017; Abou-Alfa *et al.*, 2018) et avec des effets secondaires et une amélioration du taux de survie similaires à celui-ci.

Par conséquence, la faible efficacité des traitements actuels pour les CHC de stades avancés ainsi que la résistance aux traitements sont des soucis majeurs pour limiter la progression de la maladie et améliorer la survie des patients. Ainsi, la recherche de nouveaux traitements plus efficaces ou d'adjuvants thérapeutiques aux soins de références utilisés est nécessaire.

6) Catécholamines et carcinome hépatocellulaire

Les catécholamines participent aux fonctions hépatiques mais semblent également jouer un rôle dans le carcinome hépatocellulaire (**Figure 19**). Le résumé de leurs actions est retrouvé dans la revue « *The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes* » en en **Annexes** à la page **261** de ce manuscrit (Lelou *et al.*, 2022).

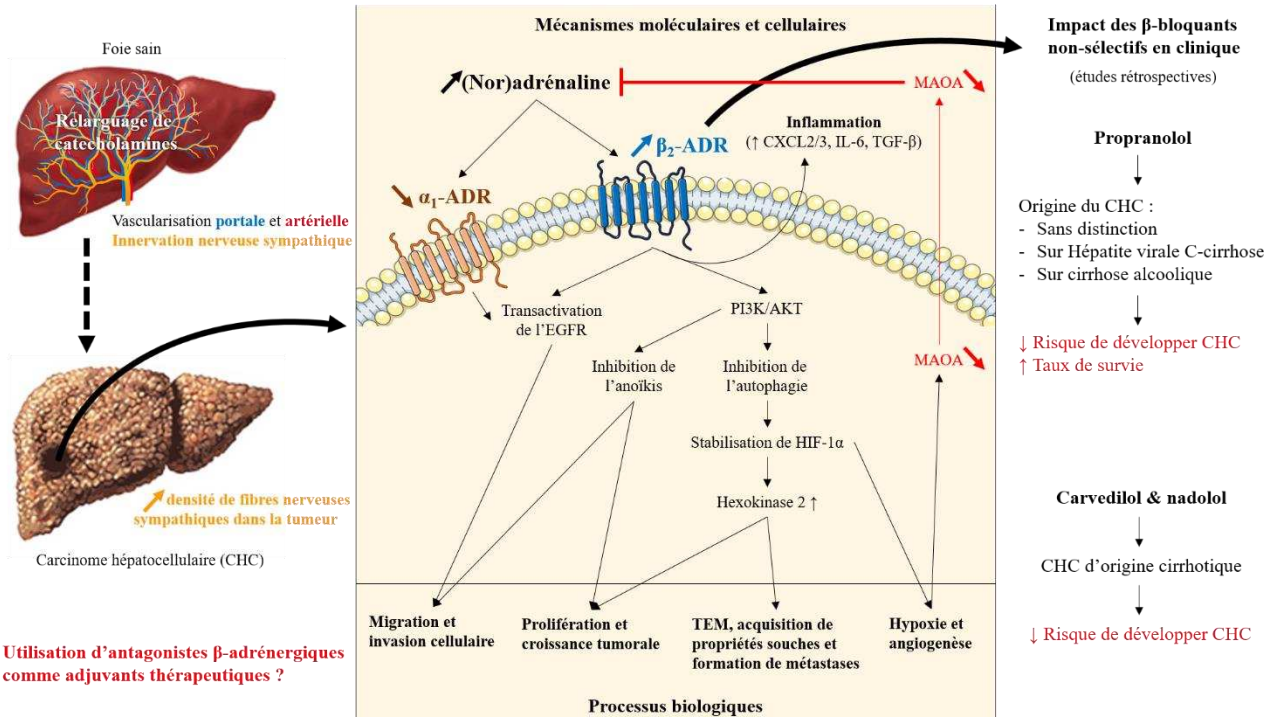


Figure 19. Impacts des catécholamines et des β-bloquants dans le carcinome hépatocellulaire

Le foie possède une riche vascularisation et innervation sympathique et est ainsi physiologiquement en contact avec les catécholamines. Lors du développement du carcinome hépatocellulaire (CHC), il est retrouvé une augmentation des fibres nerveuses sympathiques et de la densité des récepteurs β_2-adrénergiques (ADR) au sein du tissu tumoral ainsi que la répression de α_1-ADR et MAOA (monoamine oxydase A), une enzyme dégradant les catécholamines. De ce fait, la quantité de catécholamines au contact des cellules hépatiques peut être plus importante. L'activation des ADR peut conduire au final à l'activation de divers processus tumoraux impliqués dans la progression tumorale. Des études rétrospectives ciblant des β-bloquants non sélectifs ont pu montrer des effets bénéfiques chez des patients atteints de CHC, soit sur le risque de développer un CHC soit sur le taux de survie. L'utilisation de β-bloquant en tant qu'adjuvant thérapeutique dans le cadre du CHC peut être ainsi discutée. EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor ; PI3K : Phosphoinositide 3-kinase ; HIF-1α : Hypoxia-inducible factor 1-alpha ; TEM : transition épithélio-mésenchymateuse ; CXCL2/3 : Chemokine (C-X-C motif) ligand 2/3 : IL-6 : Interleukine 6 ; TGF-β : Transforming Growth Factor β.

D. Particularité de l'action des catécholamines sur la TEM et la reprogrammation métabolique dans un contexte de microenvironnement de cellules souches cancéreuses

Lors de la cancérogenèse, les cellules tumorales peuvent se dédifférencier en un phénotype progéniteur ou cellules souches cancéreuses (CSC). Elles réalisent alors la mise en place d'une TEM et d'une reprogrammation métabolique favorisant le maintien de cet état, sous l'impact de leur environnement. D'un point de vue chronologique, il n'est pas encore clairement établi quel mécanisme parmi ces deux processus (TEM et reprogrammation métabolique) est déclenché en premier et initie le second. De façon intéressante, ces deux processus peuvent être influencés par l'action des catécholamines présentes dans le microenvironnement tumoral des CSC. Cet aspect particulier a fait l'objet de la revue scientifique suivante dans *Cancers* en avril 2021 : « *Interplay*

between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells » (Daniel, Y.* et Lelou, E.* *et al.*, 2021), retrouvée en **Annexes** à la page **285**.

Résumé de la revue scientifique :

Les cellules tumorales présentent un potentiel de plasticité important, ce qui contribue à l'hétérogénéité intra-tumorale. Elles ont ainsi la capacité de se rétro-différencier vers des états plus immatures sous l'influence de leur microenvironnement. Cette conversion phénotypique s'accompagne d'une reprogrammation métabolique et, selon la théorie « *metabostemness* », cette reprogrammation métabolique représente la première étape de la transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) et de l'acquisition de caractéristiques souches. La plupart des cellules souches cancéreuses (CSC) adoptent un phénotype glycolytique même si les cellules conservent des mitochondries fonctionnelles. Une telle adaptation permettrait de réduire la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), protégeant le CSC des effets néfastes des ERO. Les CSC peuvent également compter sur la glutaminolyse ou le métabolisme des acides gras pour soutenir leurs besoins énergétiques. Outre les cytokines pro-inflammatoires qui sont bien connues pour initier le processus de rétro-différenciation, la libération de catécholamines dans le microenvironnement de la tumeur peut moduler à la fois l'EMT et les changements métaboliques dans les cellules cancéreuses grâce à l'activation de facteurs de transcription de l'EMT (ZEB1, Snail ou Slug). Il est important de noter que l'acquisition des propriétés des cellules souches favorise la résistance aux chimiothérapies. Par conséquent, une meilleure compréhension de ce processus pourrait ouvrir la voie au développement de thérapies ciblant le métabolisme des CSC, offrant de nouvelles stratégies pour éradiquer toute la masse tumorale dans les cancers n'ayant pas de traitements satisfaisants.

E. <u>Catécholamines, stress et cancers : études cliniques rétrospectives et prospectives</u>

L'intérêt du repositionnement des antagonistes adrénergiques comme adjuvant dans le traitement des cancers est mis en évidence par le nombre croissant d'études cliniques, principalement rétrospectives, publiées récemment (Fu *et al.*, 2021). Les β-bloquants, sélectifs ou non-sélectifs (propranolol, carvedilol, atenolol, etc.), sont ainsi les plus présents dans ces travaux (Pantziarka *et al.*, 2016; Na *et al.*, 2018; Regulska *et al.*, 2019; Peixoto, Pereira and Oliveira, 2020; Fu *et al.*, 2021). Ainsi, l'ensemble de ces études rétrospectives et prospectives, de manière non exhaustive, ainsi que les effets observés après traitements aux β-bloquants et certaines études cliniques encore en cours sont présentés dans le **Tableau 3**. De manière générale, une diminution du risque de développer des métastases, une potentialisation du traitement de référence anti-tumoral, voire une augmentation de

la survie globale sont souvent retrouvées associées à la prise de β-bloquants. Cependant, très peu d'études ciblant les α_1-ADR sont présentes, hormis celles concernant le carvédilol qui est capable d'antagoniser à la fois les β-ADR que les α_1-ADR.

Tableau 3. Etudes cliniques rétrospectives et prospectives ciblant les récepteurs adrénergiques dans certains types de cancer

Types de cancer	Type d'étude et agent pharmacologiques	Effet observés	Publications
Sein	ER : Carvédilol (BBNS)	Réduction de la mortalité de patients atteints de cancer sur sein (cumulatif sur 5 ans)	(Gillis *et al.*, 2021)
	ER : BB (sélectif et non sélectifs)	Amélioration de la survie globale et sans rechute des patients avec cancer du sein triple négatif	(Melhem-Bertrandt *et al.*, 2011)
	EP (phase II) : Carvedilol	Amélioration de la survie sans cardiotoxicité du Trastuzumab et anthracyclines (références thérapeutiques) avec carvedilol	(Guglin *et al.*, 2019)
	ER : Propranolol et Atenolol (sélectif pour β_1-ADR)	Diminution de la probabilité cumulative cancer-spécifique et du risque de développer de l'invasion tumorale avec propranolol mais pas atenolol	(Barron *et al.*, 2011)
	ER : BB	Diminution du risque de développer des métastases (57% après 10 ans) ou des rechutes et amélioration de la survie-cancer-spécifique (71% après 10 ans)	(Powe *et al.*, 2010)
	EP (phase II) : Propranolol	Diminution des cytokines pro-inflammatoire (IL-6, CRP, IFN-γ), TRAIL et facteurs de transcription (NF-κB, STAT3) et marqueurs pro-métastatiques (GATA1/2, ZEB1, KI67) quand utilisés de manière péri-opérative chez patients de cancer du sein	(Shaashua *et al.*, 2017; Haldar *et al.*, 2018)
	EP en cours : Propranolol (phase I, NCT02013492, NCT00502684 ; phase II ACTRN12615000889550, NCT01847001), Carvédilol (phase II, NCT02993198)		
Prostate	ER : BB	Amélioration du taux de mortalité chez les patients atteints de cancer prostatique à fort potentiel métastatique	(Grytli *et al.*, 2014)
	EP en cours : Propranolol (phase I, NCT03152786 ; phase II, NCT01857817)		
Poumons	ER : principalement des BB sélectifs pour β_1-ADR (metoprolol et atenolol) ou le carvedilol pour les BBNS	Diminution de développer des métastases et amélioration de la survie globale et sans rechute avec BB pour les patients ayant NSCLC	(Wang *et al.*, 2013)
	ER : BB	Amélioration de la survie sans progression chez patients ayant NSCLC avec BB	(Oh *et al.*, 2021)
	ER : Carvedilol	Diminution du risque de développer un cancer pulmonaire avec carvedilol	(Lin *et al.*, 2015)
	ER : BB	Diminution du risque de développer des métastases chez patients ayant NSCLC avec BB et une tendance d'amélioration du taux de survie	(Chaudhary *et al.*, 2019)

Ovaires	ER : BB	Amélioration de la survie globale et sans rechute des patients avec cancer épithélial ovarien ; réduction du risque de décès de 54% si prise BB	(Diaz, Karlan and Li, 2012)
	EP	Augmentation de la production du facteur pro-angiogénique VEGF en fonction de la diminution du bien-être social des patients ayant un carcinome ovarien	(Lutgendorf *et al.*, 2002)
	EP en cours : Propranolol (phase I, NCT01504126)		
Peau	EP : Propranolol (non-randomisée)	Amélioration de la survie sans rechute après 3 ans de traitement chez patients avec mélanome, diminution du risque de rechute de 80% si prise propranolol au moment du diagnostic	(De Giorgi *et al.*, 2018)
	ER : BB	Amélioration du taux de survie avec BB chez les patients avec mélanome	(Lemeshow *et al.*, 2011)
	EP (phase I) : Propranolol	78% de réponse avec augmentation d'IFNγ, diminution d'IL6 et amélioration de la progression tumorale chez patients avec mélanome métastatique traité par Pembrolizumab et propranolol	(Gandhi *et al.*, 2021)
	EP en cours : Propranolol (phase II, NCT01988831)		
Vasculaires	EP (phase II/III), Hémangiome infantile, propranolol	60% de résolution complète ou presque avec propranolol versus placebo	(Léauté-Labrèze *et al.*, 2015)
	EP (phase III), Hémangiome infantile, atenolol et propranolol	Résultats similaires à l'étude propranolol avec aténolol mais effets secondaires moindres	(Ji *et al.*, 2021)
	EP : propranolol, angiosarcoma	Amélioration de la chimiothérapie par methotrexate et de la survie avec 100% de réponse au propranolol	(Pasquier *et al.*, 2016)
	ER en cours pour hémangiosarcomes : Propranolol et aténolol (phase III, NCT03237637), propranolol (phase I, NCT02897986 ; phase III, EudraCT 2014-003671-30) ER en cours pour angiosarcomes : Propranolol (phase I/II, NCT02732678)		
Œsophago-gastro-intestinaux et colorectaux	ER : Carvedilol, cancers gastro-intestinaux	Diminution du risque de développer un cancer du tractus gastrointestinal supérieur avec carvedilol	(Lin *et al.*, 2015)
	EP en cours pour adénocarcinome de l'œsophage : Propranolol (phase II, NCT04682158) EP en cours pour cancers gastrique : Propranolol (phase II, NCT04005365) EP en cours pour cancer colorectal : Propranolol (phase II, ACTRN12612000852853 ; phase III, NCT00888797)		
Autres cancers	EP en cours pour cancers métastatiques (Sein, mélanome, ovarien, et CHC) : Propranolol (phase I, NCT02013492) EP en cours pour carcinome hépatocellulaire : Propranolol (phase II, NCT01265576) EP en cours pour cancer de la vessie : Propranolol (phase II, NCT04493489) EP en cours pour cancer du pancréas : Propranolol (phase II, NCT03838029) EP en cours pour glioblastome : Carvédilol (phase I, NCT03980249 ; phase I, NCT03861598) EP en cours pour neuroblastome : Propranolol (phase II, NCT02641314)		

Des études cliniques rétrospectives et prospectives, dont des essais cliniques de phases I à III encore en cours, dans différents types de cancer ciblent les récepteurs adrénergiques, souvent en combinaison par les traitements de référence. Il s'agit principalement d'antagonistes de récepteurs β_1-adrénergiques (ADR) sélectifs (metoprolol et atenolol), des β-bloquants non-sélectifs spécifiques (BBNS ; propranolol) ou pouvant également antagoniser les α_1-ADR comme le carvedilol. ER : étude rétrospective ; EP : étude prospective ; BB : β-bloquants ; NSCLC : non small-cell lung cancer ; VEGF : vasculard endothelium growth factor ; IL6 : interleukine 6 ; IFNγ : interféron-γ ; CRP : C Reactive Protein ; TRAIL : Tumor-necrosis-factor related

apoptosis inducing ligand ; NF-κB : nuclear factor κB ; STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3 ; ZEB1 : Zinc Finger E-Box Binding Homeobox.

Ainsi, les catecholamines et l'innervation sympathique sont décrites comme jouant un rôle dans la modulation de divers processus tumoraux favorisant la progression tumorale de certains types de cancer. Cette influence semble également concerner les carcinomes hépatocellulaires, des cancers primaires du foie faisant suite de la transformation maligne des hépatocytes. L'utilisation d'antagonistes de récepteurs adrénergiques constitue alors une nouvelle approche thérapeutique d'intérêt pour limiter la progression tumorale de ces différents types de cancer.

Objectifs de la thèse

Nous avons abordé dans l'introduction les effets des catécholamines et/ou de l'innervation sympathique sur des fonctions physiologiques et des processus pathologiques hépatiques ainsi que dans l'agressivité de certains cancers. Ces différents éléments justifient l'intérêt scientifique d'évaluer l'effet des catécholamines dans la progression tumorale des carcinomes hépatocellulaires. En effet peu d'étude ont été réalisées jusqu'à présent sur ce sujet. Or, les carcinomes hépatocellulaires (CHC) font partie des cancers les plus fréquents et mortels, et pour lesquels les traitements sont encore peu efficaces n'apportant, malheureusement, qu'un court rallongement de la durée de survie globale. Il s'agit de s'interroger sur un potentiel intérêt à utiliser des antagonistes de récepteurs adrénergiques tels que les β-bloquants en tant que traitement adjuvant aux traitements de référence actuels en vue de limiter la progression tumorale dans les CHC. En effet, les β-bloquants sont des médicaments bien connus et employés régulièrement pour d'autres affections (hypertension, insuffisance cardiaque, arythmie, etc.). Leur repositionnement sur de potentiels effets adjuvants dans le traitement de certains cancers pourrait alors être plus facilement envisagé du fait du recul que l'on a sur leurs autres utilisations.

Par conséquent, la finalité de ce projet de recherche était d'évaluer l'impact des catécholamines sur des hépatocytes tumoraux afin de déterminer les différentes voies de signalisation activées et d'évaluer l'effet réel de ces molécules sur les processus de progression tumorale. Pour mener à bien ce projet, nous avons travaillé sur des hépatocytes tumoraux différenciées (hépatocytes-HepaRG et -BC2) mais également sur des lignées d'hépatomes moins différenciées (lignées HepG2 et HuH-7). Des comparaisons ont également été effectuées avec des lots d'hépatocytes humains en culture primaire. Chacune de ces lignées cellulaires (HepaRG, BC2, HuH-7, HepG2) se distinguent les unes des autres génétiquement mais aussi phénotypiquement.

La lignée cellulaire HepaRG a été isolée à partir d'un CHC différencié apparu sur cirrhose après une infection chronique au VHC chez une patiente (Gripon *et al.*, 2002; Parent *et al.*, 2004). Cette lignée est dotée d'un fort potentiel de plasticité cellulaire : elle peut ainsi à partir d'un phénotype de progéniteurs bipotents prolifératifs se différencier en deux types cellulaires distincts au bout de 30 jours de culture : des « *hépatocytes-like* » et des « *cholangiocytes-like* » (Parent *et al.*, 2004; Cerec *et al.*, 2007). De plus, une fois différenciés et réensemencés à faible densité, les « *hépatocytes-like* » mais également les « *cholangiocytes-like* » peuvent se rétro-différencier pour redonner des progéniteurs bipotents. Cette rétro-différenciation en cellules progénitrices peut se faire soit après mise en culture à faible densité, soit en présence de cytokines pro-inflammatoires (TGF-β, IL-6, TNF-α) (Dubois-Pot-Schneider *et al.*, 2014). Après différenciation, les hépatocytes sont polarisés et il est

observé des structures s'apparentant à des canalicules biliaires (**Figure *20***). Ces cellules pseudodiploïdes présentent peu d'aberrations chromosomiques (trisomie du chromosome 7 et monosomie du 12p). Elles ne possèdent pas de mutations pour *TP53* ou *CTNNB1*, mutations souvent retrouvées dans les CHC (Gripon *et al.*, 2002). Ce projet de recherche portant sur des hépatocytes tumoraux, nous avons sélectivement décollé les îlots hépatocytaires afin d'enrichir nos cultures en hépatocytes-HepaRG avant traitement. Ces derniers sont décrits comme proches morphologiquement et métaboliquement des hépatocytes humains en culture primaire, avec l'expression de nombreux cytochromes P450 (CYP), d'enzymes de phase 2 (UGT, Glutathion S-transférases, etc.) (Aninat *et al.*, 2006), de transporteurs (Le Vee *et al.*, 2006, 2013) ou encore des marqueurs hépatocytaires comme l'albumine, HNF-4α (*Hepatocyte Nuclear Factor 4α*) ou l'aldolase B (Cerec *et al.*, 2007; Guillouzo *et al.*, 2007).

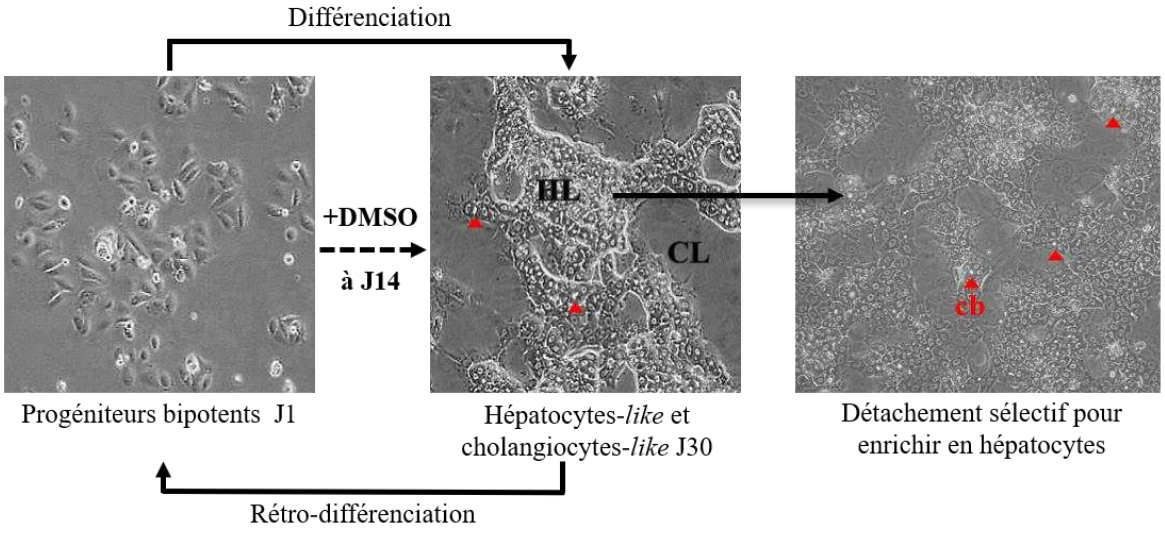


Figure 20. La lignée cellulaire HepaRG

La lignée cellulaire d'hépatocarcinome humain HepaRG peut donner, à partir de progéniteurs bipotents, des hépatocyte-like (HL) ou des cholangiocyte-like (CL) après 30 jours (J30) de culture dans un milieu contenant de l'insuline et de l'hydrocortisone, nécessaires à la croissance des cellules hépatiques. Leur différenciation est potentialisée par ajout de 2% de DMSO (Diméthylsulfoxyde) à partir de J14. Des canalicules biliaires (cb ; ▲) sont aussi formés. Le détachement sélectif d'hépatocytes-like, par l'utilisation de trypsine diluée et à température ambiante, permet un enrichissement en hépatocytes-HepaRG pour l'étude de ces hépatocytes. Par leur mise en culture à faible densité ou sous l'influence de cytokines (Dubois-Pot-Schneider et al., 2014), les cellules HepaRG différenciées peuvent également se rétro-différenciées en cellules progénitrices.

La lignée HBG-BC2 (**Figure 21**), communément appelée BC2, est une lignée cellulaire obtenue à partir d'un CHC différencié sur cirrhose alcoolique avec hépatomégalie chez un patient de 61 ans (Glaise *et al.*, 1998). Ces cellules sont pseudotriploïdes et mutées pour *TP53* et *CTNNB1*. Elle possède aussi d'autres aberrations chromosomiques telles qu'une polysomie des chromosomes 1 et 7, une monosomie du chromosome 9 et du 4p ainsi qu'une une perte du chromosome Y (Glaise *et al.*, 1998).

La différenciation de la lignée BC2 permet également l'obtention d'hépatocytes tumoraux différenciés après deux semaines de culture. Ces derniers expriment notamment l'albumine, la PKL (Pyruvate Kinase L) (Glaise *et al.*, 1998) mais également des CYP et des GST (Gómez-Lechón *et al.*, 2001; Fabre *et al.*, 2003; Guillouzo *et al.*, 2007).

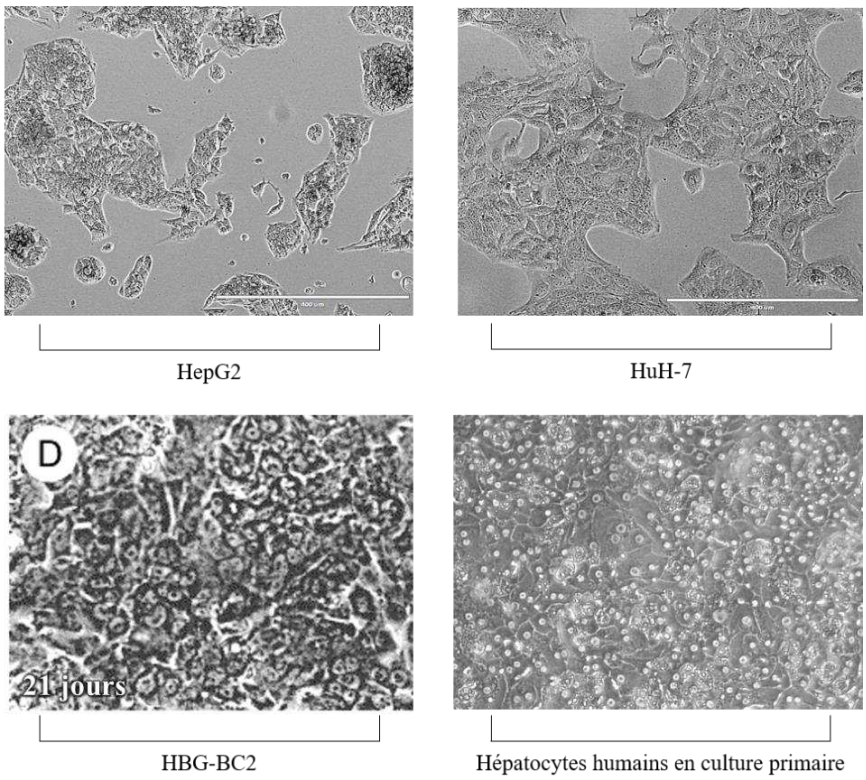


Figure 21. Les lignées cellulaires d'hépatomes humains HepG2, HuH-7 et HBG-BC2 ainsi que les hépatocytes humains en culture primaire

Les images des lignées cellulaires HepG2 et HuH-7 ont été récupérées sur le site de la LCCLD (Liver Cancer Cell Lines Database, disponible sur https://lccl.zucmanlab.com) et celle de la lignée HBG-BC2 provient de (Gómez-Lechón et al., 2001).

Deux lignées d'hépatomes tumoraux non différenciés ont également été utilisées : les lignées HuH-7 et HepG2 (**Figure 21**). La lignée HuH-7 est issue d'un hépatocarcinome différencié réséqué chez un patient japonais de 57 ans. Elle permet l'obtention d'hépatocytes tumoraux très peu différenciés, produisant de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), de l'albumine ou d'autres protéines plasmatiques (Nakabayashi *et al.*, 1982; Kasai *et al.*, 2018). Ces cellules sont aussi mutées pour *TP53* et possèdent de nombreuses aberrations chromosomiques comme une perte du chromosome Y ou encore des trisomies du chromosome 20. La lignée cellulaire HepG2 a été isolée à partir d'un hépatoblastome chez un patient argentin de 15 ans (Aden *et al.*, 1979; López-Terrada *et al.*, 2009). Ces cellules ne sont donc pas des hépatocytes tumoraux différenciées. Elles sont mutées pour *CTNNB1* et possèdent une trisomie des chromosomes 2, 16 et 20 (López-Terrada *et al.*, 2009). Elles expriment peu de

marqueurs d'hépatocyte mature et d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques de phase 1 (Fabre *et al.*, 2003; Guillouzo *et al.*, 2007). Néanmoins elles sécrètent les principales protéines plasmatiques ou du complément (Knowles, Howe and Aden, 1980).

Quant aux hépatocytes humains en culture primaire (**Figure 21**), utilisés dans le cadre de ce projet de thèse, ils sont issus de lots d'hépatocytes humains récupérés de zones saines de biopsies de pièces hépatiques provenant du CHU de Rennes (informations retrouvées en **Annexes** à la page **307)**. Pour nos études, ils sont traités au troisième jour de culture.

Le premier objectif a été de caractériser l'expression des neufs récepteurs adrénergiques et des principales enzymes de dégradation des catécholamines dans ces différentes lignées humaines et de les comparer à celles présentes dans des hépatocytes humains en culture primaire. Le choix du principal modèle cellulaire à utiliser dans ce projet de recherche s'est porté sur la lignée cellulaire présentant une expression des récepteurs adrénergiques et des enzymes de dégradation des catécholamines proche de celle retrouvée dans les hépatocytes humains. C'est ainsi que les hépatocytes-HepaRG ont été choisis. Dans un second temps, cette lignée cellulaire a été validée pour sa capacité à métaboliser les catécholamines, ce que les hépatocytes humains différenciés sont capables de faire physiologiquement chez l'homme.

Afin d'avoir une approche globale de l'effet des catécholamines sur les hépatocytes-HepaRG nous avons réalisé une étude transcriptomique après un court traitement avec de l'adrénaline (3h). Cette dernière nous a alors permis de cibler différents processus tumoraux parmi lesquels sont retrouvés l'inflammation, la prolifération, la TEM, l'acquisition de caractéristiques souches ou pro-tumoraux. Ils seront présentés dans les résultats principaux de ce manuscrit. De plus, dans le but d'avoir une idée de l'expression des ADR et des enzymes de dégradation des catécholamines dans les CHC, nous avons évalué le niveau d'expression de leurs transcrits dans des tumeurs issues des différentes sous-classes de CHC de la cohorte établie par Désert et al. (Désert *et al.*, 2017). A l'aide de la cohorte de TCGA, nous avons également analysé l'impact des taux d'expression des ADR ou des enzymes métabolisant les catécholamines sur la survie en effectuant des courbes de survie à double paramètres.

D'autres aspects, qui n'ont pas, voire peu, été abordés dans le manuscrit de la publication, seront également présentés au niveau de la partie de résultats complémentaires. Ces résultats de recherche, pour certains encore à l'état préliminaire, concernent notamment l'angiogenèse, le remodelage de la matrice extracellulaire, la régulation de métabolismes énergétiques et la régulation de la sécrétion de la bile.

Résultats

I. Résultats principaux

Les principaux résultats de ce projet de recherche font l'objet d'un manuscrit de publication scientifique originale « *Involvement of catecholamines in HCC progression could be link to their role during liver regeneration and fibrosis* », en finalisation pour une soumission dans un journal international, et dont vous pouvez retrouver une version ci-après. Le résumé de ces travaux de recherche est également décrit ci-dessous. Pour ces travaux, nous avons été amenés à utiliser différents agents pharmacologiques (**Figure 22**) dont les principaux effets sont récapitulés en **Tableau 4**.

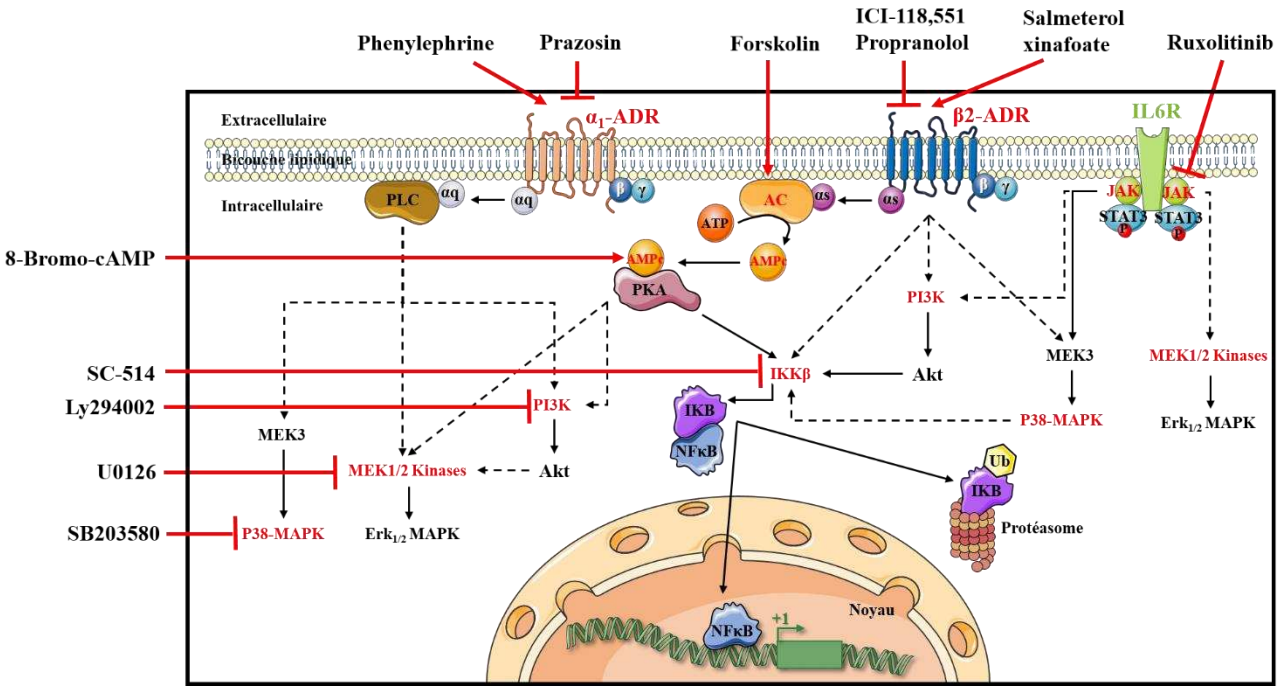


Figure 22. Voies de signalisation ciblées et leurs agents pharmacologiques respectifs utilisés dans le cadre de ce projet de recherche

Les différentes voies de signalisation, directes (flèche pleine) ou indirectes (flèche pointillée) sur ce schéma, ont été réalisées à partir des informations récupérées sur les graphiques KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, disponible sur https://www.genome.jp/kegg/pathway.html). Les protéines ciblées par les agents pharmacologiques sont en rouge. → : Activation ou production ; —| : Inhibition ou inactivation. αs/αq/β/γ : Sous-unités de protéines G ; AC : Adénylate cyclase ; ADR : Récepteur adrénergique ; AMPc : Adénosine monophosphate cyclique ; ATP : Adénosine triphosphate ; ERK : Extracellular signal-regulated kinase ; IKB : Inhibitor of nuclear factor κB ; IKKβ : Inhibitor Of Nuclear Factor κB Kinase Subunit Beta ; IL6R : Récepteur de l'interleukine 6 ; JAK : Janus-associated kinase ; STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3 ; MAPK : Mitogen-activated protein kinase ; MEK : MAPK/ERK Kinase ; NFκB : Nuclear Factor κB ; P : Phosphorylation ; PI3K : Phosphoinositide 3-kinase ; PKA : Protéine kinase A ; PLC : Phospholipase C ; Ub : Ubiquitine. Utilisation de SMART.

Tableau 4. Agents pharmacologiques utilisés dans le cadre de ce projet de recherche

Agents pharmacologiques	Mécanisme d'action	Spécificités des cibles et affinités (à plus forte concentrations) chez l'homme	Utilisation en clinique ?
ICI-118,551	Antagoniste sélectif du β_2-ADR	**Antagonise les β_2-ADR** Se lie et antagonise aussi les $\beta_{1/3}$-ADR	Non
Propranolol	Antagoniste non-sélectif des β-ADR	**Antagonise les $\beta_{1/2/3}$-ADR** Se lie aussi aux 5HT1A/B/D et 5HT2A	Oui
Prazosin	Antagoniste non-sélectif des α_1-ADR	**Antagonise les $\alpha_{1A/1B/1D}$-ADR mais aussi α_{2B}-ADR** Se lie aussi à $\alpha_{2A/2C}$-ADR (et les antagonise), DRD4, 5HT1D, AA3R ou inhibe en s'y liant le canal potassique KCNH2 et la quinone réductase II	Oui
Salmeterol xinafoate	Agoniste sélectif du β_2-ADR à longue durée d'action	**Active les β_2-ADR** Se lie aussi aux $\beta_{1/3}$-ADR (et les inactive) et DRD3	Oui
Phenylephrine	Agoniste non-sélectif des α_1-ADR	**Active les α_{1A}-, α_{1B}- et α_{1D}-ADR** Se lie et active aussi les $\alpha_{2A/2B/2C}$-ADR	Oui
Forskolin	Activateur sélectif de l'adénylate cyclase	**Active l'adénylate cyclase de type I, II et V et les protéines Gsα complexées** Se lie et active aussi PXR, FXR, GPBAR1 ou inhibe CTFR en s'y liant	Oui
8-Bromo-cAMP	Analogue de l'AMPc activant sélectivement la PKA	**Active la PKA dépendante de l'AMPc**	Non
Ruxolitinib	Inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2	**Inhibe les JAK1/2** Se lie et inhibe aussi JAK3, Tyk2 et DCLK1	Oui
SC-514	Inhibiteur sélectif d'IKKβ (IKK-2)	**Inhibe IKKβ** (voie NF-κB)	Non
Ly294002	Inhibiteur sélectif des PI3Kα/δ/β/γ	**Inhibe les PI3K (p110) α/δ/β/γ** Se lie et inhibe aussi BRD4 et PIM1	Oui
SB203580	Inhibiteur sélectif des p38-MAPK	**Inhibe les p38α/β-MAPK (SAPK2a et SAPK2b)** Se lie aussi et active AhR	Non
U0126	Inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2	**Inhibe les MEK1/2** (voie des $ERK_{1/2}$-MAPK) Se lie aussi et active PXR (NR1I2)	Non

Les informations concernant ces agents pharmacologiques ont été récupérées sur les sites des databases publiques suivantes : DrugBank Online, DrugCentral, Comparative Toxicogenomics Database et PubChem (respectivement disponibles sur https://go.drugbank.com, https://drugcentral.org, http://ctdbase.org et https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). 5HT1A : Récepteur 5-hydroxytryptamine 1A ; AA3R : Adenosine receptor A3 ; ADR : Récepteur adrénergique ; AhR : Aryl hydrocarbon Receptor ; AMPc : Adenosine monophosphate cyclique ; BRD4 : Brd4 : Bromodomain-containing protein 4 ; CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ; DCLK1 : Doublecortin Like Kinase 1 ; DRD4 : Dopamine receptor 4 ; ERK : Extracellular signal-regulated kinases ; FXR : Récepteur farnésoïde X ; IKKβ : Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Subunit Beta ; JAK1 : Janus-associated kinase 1 ; KCNH2 : Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2 ; GPBAR1 : G Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1 ; MAPK : Mitogen-activated protein kinase ; MEK : MAPK/ERK Kinase ; NF-κB : Nuclear Factor κB ; NR1I2 : Nuclear receptor subfamily 1 group I member 2 ; PI3K : Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase ; PIM1 : proto-oncogene serine/threonine-protein kinase ; PKA : Proteine Kinase A ; PXR : Pregnane X receptor ; SAPK : Stress-activated protein kinase 2b ; Tyk2 : Non-receptor tyrosine-protein kinase 2.

Résumé de l'article scientifique original :

Depuis plusieurs années, des études ont montré qu'une forte activité du système nerveux sympathique, en sécrétant des catécholamines, contribue à la progression tumorale de certains types de cancer. Ces catécholamines, en particulier l'adrénaline et la noradrénaline, peuvent induire de l'angiogenèse, de la prolifération cellulaire et/ou de l'inflammation en agissant sur les cellules tumorales mais également sur les cellules du microenvironnement. De plus, la modulation de l'expression des récepteurs adrénergiques (ADR) et des enzymes de dégradation des catécholamines a été corrélée avec l'agressivité tumorale dans certaines tumeurs de carcinomes hépatocellulaires (CHC). Ainsi, le but de cette étude est de déterminer les principaux mécanismes qui pourraient être responsables de ces effets en utilisant *in vitro* les hépatocytes-HepaRG. Pour ce faire, nous avons traité ces cellules tumorales avec de l'adrénaline pendant 3h et réaliser une analyse transcriptomique. Les principaux processus identifiés ont ensuite été étudiés en utilisant les techniques de RT-qPCR, western blots, ELISA et par des tests de prolifération. Nous avons également réalisé des comparaisons de notre modèle avec d'autres lignées d'hépatomes humains (HepG2, Huh-7, BC2) et avec des hépatocytes humains en culture primaire (PHH). Le profil d'expression des gènes up-régulés en réponse à l'adrénaline a été comparé à plusieurs signatures de CHC (Hoshida, Désert, Cairo) et des courbes Kaplan-Meier ont été réalisées avec les données de CHC issues de la cohorte LIHC-TCGA. Nos résultats ont montré que les hépatocytes-HepaRG expriment les α_{1A}- et β_2-ADR et sont capables de métaboliser effectivement les catécholamines. Ces dernières induisent significativement l'expression de gènes impliqués dans des processus tumoraux (inflammation, transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), remodelage de la matrice extracellulaire (MEC), angiogenèse et la prolifération). Plus précisément, elles stimulent une réponse inflammatoire par la production d'une boucle de rétrocontrôle positive de l'IL-6 via les voies de signalisation JAK/STAT3, ceci en activant à la fois les α_{1A}- et β_2-ADR. Elles induisent également de la prolifération cellulaire après 24h de traitement. Cette prolifération est associée avec de la TEM de type II puisqu'il est induit des marqueurs de cellules souches et des composés de la MEC liés à la fibrose, et ceci sans établir complètement un phénotype mésenchymateux. De plus, les catécholamines sont capables d'augmenter la capacité des cellules à former des sphères tout en augmentant favorisant la survie cellulaire en induisant de la résistance à l'anoïkis via l'activation de la voie PI3K/Akt. Finalement, des analyses bio-informatiques ont montré que l'expression des ADR et des enzymes métabolisant les catécholamines est associée aux sous-classes de CHC de types prolifératifs, comprenant les sous-classes *STEM* et liées à la MEC, représentant des tumeurs très agressives. En conclusion, cette étude souligne le rôle des catécholamines dans la progression des CHC, avec des mécanismes impliqués

qui ont des similarités avec ceux retrouvés lors de la régénération hépatique ou les maladies chroniques du foie telle que la fibrose puisqu'elles induisent de la prolifération, une TEM partielle, de l'inflammation, du remodelage de MEC, de l'angiogenèse et stimule la résistance à l'anoïkis dans les hépatocytes-HepaRG.

Involvement of catecholamines in HCC progression could be link to their role during liver regeneration and fibrosis

Lelou E[1], Rauch C[1], Dubois-Pot-Schneider H[2], Cano L[1], Desquilles L[1], Nesseler N[1,3], Bendavid C[1,4], Bourgeois M[4], Musso O[1], Corlu A[1] and Aninat C[1,*]

[1] INSERM, Univ Rennes, INRA, Institut NuMeCan (Nutrition, Metabolisms and Cancer) F-35000 Rennes, France

[2] Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000 Nancy, France

[3] CHU Rennes, Department of Anesthesia and Critical Care, Pontchaillou, University Hospital of Rennes, F-35000 Rennes, France

[4] CHU Rennes, Department of Biochemistry, Pontchaillou University Hospital, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes, France.

***Corresponding author:**

Mailing address: INSERM UMR1241; Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9, France

Phone: (33) 2 23 23 48 68; Fax: (33) 2 99 54 01 37: E-mail: caroline.aninat@univ-rennes1.fr

Financial support. This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) and the University of Rennes1.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Introduction: Several studies have shown that high activity of sympathetic nervous system could contribute to tumor progression in some types of cancer by the secretion of catecholamine. Both norepinephrine and epinephrine could induce angiogenesis, cell proliferation and/or inflammation by acting on tumor cells as well as on cells present in the microenvironnement. Moreover, in some hepatocellular carcinomas (HCC), changes in the expression of adrenergic receptors (ADR) or catecholamines-degrading enzymes in tumor have been correlated with tumor aggressiveness. Hence, the aim of this study is to figure out the main mechanisms that could be responsible for these effects by using the HepaRG-hepatocytes.

Methods: HepaRG-hepatocytes were treated with epinephrine for 3h and cDNA microarray analysis was performed. Main processes identified in this transcriptomic analysis were studied using RT-qPCR, western blots, ELISA and cell proliferation assays. Comparisons were performed with HepG2, Huh-7, BC2 cell lines as well as with primary human hepatocytes in culture (PHH). Gene expression profile of epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes was compared with several signatures of HCC subclasses (Hoshida, Désert, Cairo) and Kaplan-Meier curves on LIHC-TCGA cohorts were also performed.

Results: HepaRG-hepatocytes express α_{1A}- and β_2-ADR and effectively metabolize catecholamines. They significantly induce the expression of genes involved in tumor processes, (inflammatory, epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), extracellular matrix (ECM) remodelling, angiogenesis and proliferation). In this model, catecholamines stimulate an inflammatory response by a positive IL-6 feedback loop through JAK/STAT3 pathways by activating both α_{1A}- and β_2-ADR. Catecholamines also promote cell proliferation after 24h treatment. This proliferation was associated with type II EMT since stemness and ECM components linked to fibrosis are induced. Furthermore, catecholamines are also able to increase the capacity of cells to form tumorspheres and to increase cell survival by inducing anoïkis resistance through activation of PI3K signalling. Finally, bioinformatic analysis shows that expression of receptors and metabolizing-enzymes of catecholamines are associated with proliferative cancer subclasses, including STEM and ECM sublasses which represent more aggressive tumors.

Conclusion: This study emphazises the role of catecholamines in HCC progression. Mechanisms involved have similarities with their effects on liver regeneration and chronic liver diseases such as fibrosis since they induce proliferation, partial EMT, inflammation, ECM-remodelling, angiogenesis and favour anoikis resistance in HepaRG-hepatocytes.

Introduction

Catecholamines has been reported to play a role in physiologic processes in liver since decades. Norepinephrine and epinephrine are thus involved in liver glucose metabolism by inducing gluconeogenesis and glycogenolysis in hepatocytes[1],[2]. In liver regeneration, they have been described in the 1980s to act as auxiliary mitogen factors by favouring the hepatocytes proliferation[3]. However, more recent works suggest their involvement in the apparition or the progression of several liver pathologies such as steatohepatitis[4], hepatic neuropathy during diabetes[5] as well as hepatocellular carcinoma (HCC)[6],[7]. Interestingly, concerning this last point, influence of the nervous system on cancer progression is considered as an emerging domain of research which could lead to new therapies[8],[9]. Among the recent publications on the topic, it has been observed that sympathetic innervation contributes to the aggressiveness of several cancers such as breast[10], prostate[11], [12] and HCC[6], [13]. Indeed, a higher sympathetic nerve fibers density or a lower expression of MAOA, an enzyme involved in the degradation of the catecholamines, in the tumor are correlated with a poor prognosis in HCC[6],[7]. Several hypotheses could explain these phenomena. Among them, impact of neurotransmitters on the local microenvironment and more specifically on the non-parenchymal cells have been suggested. In a diethylnitrosamine (DEN)-induced HCC rat model, norepinephrine by acting on the α_1-adrenoreceptor (ADR) of Kupffer cells favours the secretion of IL-6 and TGF-β leading to a chronic inflammation in the tumor environment[6]. Norepinephrine can also act on hepatic stellate cells by increasing the secretion of the secreted frizzled-related protein 1 (sFRP1) by an α_1-ADR-AMPK-dependent mechanism[14]. As a result, sFRP1 increases the interaction of Wnt16B with its receptor expressed on the HCC cells triggering an activation of the β-catenin pathway. This mechanism leads to EMT, expression of stem markers as well as the secretion of Wnt16B by cancer cells. This secretion brings an autocrine loop pathway increasing in return the activation of the β-catenin pathway in the HCC cells. Several other works have shown that catecholamines could also allow the recruitment of immature myeloid cells in the tumor tissues. In a mice model of chronic restraint stress, the recruitment of myeloid-derived cells (MDSCs) from bone marrow to liver tumor is increased due to an overexpression of the CXCR2 receptor at their surface and an increase production of their ligand CXCL5 in the tumor tissue compared to unstressed mice[15]. These effects are linked to the β-ADR since they are abolished with propranolol. Norepinephrine is also able to transactivate the EGFR in several HCC cell lines by an α_{1A}- and β_2-ADR action. This transactivation leads to an inhibition of anoikis as well as HCC cell invasion[7]. Lastly, epinephrine inhibits the autophagy in HCC cell line by a β_2-ADR-AKT-dependent mechanism, which drives an

inhibition of the formation of the beclin1/Vsp34/Atg14 complex. This leads to a stabilization of HIF-1α and consequently to an increased expression of target genes involved in glucose metabolism (GLUT1, HK2, PDK1, LDHA) favouring the cell growth[16].

However, most of these *in vitro* studies have been performed on hepatic tumor cell lines not well characterized in term of ADR expression and highly transformed compared to primary human hepatocytes in culture (PHH). In our work, we found that the differentiated HepaRG-hepatocytes are the closest to PHH among other cell lines tested regarding ADR expression. In this model, we observed that catecholamines could induced inflammation in the microenvironment and an activation of an IL-6 positive feedback loop as well as a cell proliferation and an extracellular matrix remodelling suggesting the induction of an epithelial to mesenchymal transition (EMT) of type 2 associated to regeneration and fibrosis.

Materials and Methods

Chemicals

Epinephrine, propranolol, dimethylsulfoxide (DMSO), insulin, forskolin, SC-514, ICI-118,551, prazosin, U0126 and LY294002 were purchased from Sigma (St. Quentin Fallavier, France). Ruxolitinib was obtained from Abcam (Ab141356, Abcam, Netherland) and SB203580 from TCI (Tokyo Chemical Industry, Japan). Williams E, DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Minimal Essential Medium), DMEM F12 and MEM medium as well as KOSR serum and β-mercaptoethanol were purchased from Life Technologies (Saint-Aubin, France) and fetal calf serum (FCS) from Hyclone (Brebières, France) and Biosera (Biosera, Nuaille, France). Penicillin, streptomycin, minimum essential medium, phosphate-buffered saline (PBS) and L-glutamine were obtained from Invitrogen Corporation (Cergy-Pontoise, France). Hydrocortisone hemisuccinate was obtained from Upjohn Pharmacia (Guyancourt, France).

Cells and spheres culture

HepaRG cells were cultured as previously described[17]. When differentiated, HepaRG hepatocyte-like cells (HepaRG-hepatocytes) were selectively detached with trypsin half-diluted in PBS (0.025%) at room temperature[18] and seeded in 2% DMSO medium at a density of 2.7×10^4 cells/cm^2 cells. BC2 cell line was cultured for 2 weeks in William E Medium containing 0.025g/L pyruvate and

supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 5mg/mL insulin, 50µmol/L hydrocortisone hemisuccinate, 2mM L-glutamine and Penicillin and Streptomycin (100units/mL and 100µg/mL respectively). The HepG2 and HuH-7 cells were cultured as previously described[19]. Primary human hepatocytes (PHH) were obtained from CRB (Centre de Ressources Biologiques de Rennes) after perfusion by Biopredic company (Rennes, France) of the hepatectomy liver pieces recovered from CHU of Rennes. PHH were seeded at 2.7×10^4 cells/cm^2 and culture in HepaRG medium without DMSO for 1 day and with 2% DMSO HepaRG medium for 2 additional days. PHH were treated at day 3 in a medium without DMSO and serum.

For the sphere culture, 100.000 differentiated HepaRG-hepatocytes were seeded in 6-wells ultra-low attachment plates in DMEM F12 medium supplemented with 20% knockout serum replacement (KOSR serum), 1mM L-glutamine, 1% non-essential amino acids, Penicillin-Streptomycin antibiotics (50units/mL and 50µg/mL respectively), 0.1 mM β-mercaptoethanol, and 4 ng/mL basic fibroblast growth factor (bFGF, Miltenyi Biotec) for 5th more days. Medium in presence of treatment was renewed at day 1, 3 and 5 but spheres were treated every day and the 5th day sphere culture were stop 3h after the last treatment. Sphere formation efficiency (SFE) were measured using x4 optic microscopy (ZEISS Primovert HDcam, Carl Zeiss™) and FIJI® software (National Institutes of Health, Bethesda, MD).

All cell treatments were done in medium free of FBS except for spheres formation that needed 20% KOSR serum and the 12 days chronic treatment in adherent HepaRG-hepatocytes which was performed in 2% DMSO and 2% FBS HepaRG medium with the cells treated each day for 12 days.

RNA extraction and RT-qPCR

Total RNA extraction and purification were performed using NucleoSpin RNA® Kit (Macherey-Nagel). RNA concentration was dosed by Nanodrop®. Reverse-transcription of RNA to cDNA was realized using High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems). Real-time qPCR was performed with Thermocycler 394 well-plates QuantStudio™ device (Applied Biosystems) using SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, 4309155), 0.3µM primer solution and 5ng of cDNA sample. Gene expression was normalized by housekeeping gene *GAPDH* (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) for 1h or 3h treatments or TATA-Binding Protein (*TBP*) for longer treatments or kinetic treatments. Sequences of RT-qPCR primers are found in Supplementary Table 1. The amplification curves were read with ABI Prism 7300 SDS Software using the comparative cycle threshold method.

Protein extraction and western blotting

Cells were lysed in HEPES buffer (50 mM HEPES pH7.5, 150 mM NaCl, 1mM EDTA pH8, 2.5mM EGTA pH7.4, 0.1% Tween20, 10% glycerol, 0.1mM sodium orthovanadate, 1mM NaF and 10mM β-glycerophosphate) containing phosphatase and protease inhibitors followed by freezing and sonication. Nuclear protein extracts were performed using cold centrifugations and buffer containing 1mM DTT, 0.1mM EDTA, 0.1mM EGTA, 0.5mM PMSF and 10mM KCl or 400mM NaCl ± 1% NP40 and protein concentration was measured by Nanodrop with Protein A280 BSA program. 30µg of proteins were separated on NuPAGE® 4-12% Bis Tris Gel electrophoresis (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) and transferred onto nitrocellulose membrane using iBlot system (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Membranes were blocked in 3% BSA in TBST (10 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0.02% Tween 20) for 1h at room temperature and incubated overnight at 4°C with primary antibodies (dilution 1:1000). Then, membranes were washed with TBST, incubated for 1h at room temperature with appropriate HRP secondary antibodies (dilution 1:2000). List of antibodies used for western blotting are found in Supplementary Table 2. Finally, membranes were washed with TBST and then visualized by enhanced chemiluminescence (Pierce ECL Western Blotting Substrate; Thermo Fisher Scientific) using Fusion FX imaging system (Vilber Lourmat). Protein content was quantified by densitometry using ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, MD).

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

IL-6 productions were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (R&D Systems, Minneapolis, MN) according to the Human IL-6 DuoSet protocol and by POLARstar Omega® (BMG Labtech).

Catecholamines and its metabolites dosage by LC-MS/MS

Differentiated HepaRG-hepatocytes were washed with PBS 1X and then treated or not for 3h and 24h with 10µM of epinephrine or norepinephrine in HepaRG medium without red phenol, DMSO and FBS. Supernatants were recovered at obscurity and adjusted to pH2 with HCl 6M. Concentrations of catecholamines and its metabolites were measured by LC-MS/MS with Waters Xevo TQXS® device using MassChrom® Biogenic Amines/Metabolites in Urine VMA, HVA and 5-HIAA and Catecholamines, free metanephrines and serotonin kits (ChromSystems) at CHU of Rennes. Concentrations were then normalized by protein concentration.

Immunostaining of BrdU Incorporation and Hoechst

Differentiated HepaRG-hepatocytes were seeded at a density of 50.000 cells by well in 96-well plates and treated for 24h with catecholamines associated or not with prazosin or ICI-118,551 or with forskolin. After 18h of treatment, 2µL/mL of BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine) was added in the medium for 8h. Then, cells were fixed with 4% PAF at 4°C for 20 minutes and washed with PBS. Cells were permeabilized with Triton 0.3% and PBS for 15 minutes at room temperature and then with HCl 2N for 30 minutes. Cells were washed with borate 0.1M buffer pH8.5 and then with PBS plus 0.005% Tween20. Unspecific sites were satured with 2% serum for 30 minutes at 37°C. BrdU Staining were done using primary anti-BrdU (1/200; Zymed anti-brdu IIB5 proliferative marker ab8152) for 1h at 37°C and then washed with PBS and 0.05% tween20. Secondary antibody (Dylight 488 anti-mouse labeled; 1/500) against anti-BrdU was used and associated with Hoechst 3342 (1/1000 in PBS and 0.05% Tween20 and 2% serum) in order to stain nucleus at 37°C in obscurity (30 minutes). After washes using PBS, 0.05% tween20 and 2% serum, fluorescent positive BrdU cells and nucleus were counted in PBS at ImPACell technologic plateform (Rennes 1 University, Biosit, Rennes) using x10 fluorescence microscopy and automated imaging analysis (ArrayScan® VTI HCS Reader, Cellomics, ThermoScientific, USA).

MTT assay

HepaRG-hepatocyte spheres at day 5 were incubated with 0.5mg/L of MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) for 2h at 37°C and 5% of CO2. Spheres were centrifuged and re-suspended in 200µL of DMSO. MTT metabolite formazan production by sphere cells was measured by absorbance at 550nm using POLARstar Omega® (BMG Labtech).

Incucyte® wound healing assay

Differentiated HepaRG-hepatocytes were seeded at a density of 80.000 cells by wells in 96-well Essen Imagelock® plates (Sartorius). A scratch was performed 16h after seeding using the 96-well woundmaker (Essen) and the cells were twice washed with HepaRG medium without FBS and DMSO and then treated every 24h for 48h to performed a Kinetic Scratch Wound Assay captured by IncuCyte® S3 Live-Cell Analysis System device (Sartorius) at 37°C, 5% CO_2 and at x10 video-imaging. Results were analysed by IncuCyte 2020B software with Scratch Wound Analysis program and three parameters were used: wound width (µm), wound confluence (%) and relative wound density (%).

cDNA microarray analysis

Data of microarrays were provided by four independent experiments. mRNAs were obtained from biological replicates (n=4) of differentiated HepaRG-hepatocytes treated by 1µM of epinephrine for 3h or untreated (UT). RNA purity and integrity were evaluated with an Agilent Bioanalyser (Agilent Technologies). Labeling Kit and human SurePrint G3 8*60K pangenomic microarrays (Agilent Technologies). GeneChips were scanned using the Affymetrix GeneChip Scanner G2505C US84600244 system. The data were analyzed with Microarray Suite software v. 5.0 (MAS 5.0). Gene expression data were processed using GeneSpring GX individual software (Agilent Technologies). The data discussed in this publication have been deposited in NCBI's Gene Expression Omnibus (GEO) and are accessible through Series accession number X. To determine significantly differentially expressed genes (DEG) between untreated or epinephrine-treated cells, an unpaired t test with Benjamini correction were performed with a *p*-value < 0.05 and a fold change cut-off >1.2 or >2. List of 4269 and 1565 genes were respectively established and are found in Supplementary Table 3.

Gene annotation terms (Gene Ontology, KEGG) enrichment and GSEA analysis

Enrichments of Gene Ontology (GO, biological process, cellular components and molecular functions) and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) terms were performed using BioMart HGNC GeneSymbol, EntrezID gene and GO gene annotations (from https://www.ensembl.org) and Rstudio® Bioconductor TopGo (GO terms enrichments)[20], GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis; for KEGG terms enrichments with separation of up- and down-regulated genes)[21] and HeatmapComplex[22] packages. Fisher's exact statistical test was performed on GO data from the list of 1565 DEG (FC >2). Gamma data distribution-based two-sample t-test (equivalent to the non-parametric Wilcoxon Mann-Whitney test) and Benjamini & Hochberg correction for *p*-value adjustment called *q*-value was performed on KEGG data from the list of DEG (FC >1.2).

Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to compare the 4269 DEG (FC >1.2) between untreated or epinephrine-treated differentiated HepaRG-hepatocytes with signatures from the molecular signatures database (MSigDB). Analysis was performed using the Java-tool developed at the Broad Institute (Cambridge, MA)[23]. Unsupervised GSEA was done with the whole Hallmark gene sets from the MSigDB. The Normalized Enrichment score (NES) was determined after 1,000 permutations.

List of DEG was compared to the four Desert HCC subclasses STEM, ECM, Periportal and Perivenous up-regulated gene expression signatures[24] using venn diagram (http://www.interactivenn.net)[25] and GSEA software. This list was also compared to HCC CAIRO_LIVER_DEVELOPMENT_UP[26] and HOSHIDA_LIVER_CANCER_SUBCLASS_S1[27] up-regulated gene expression signatures using GSEA software.

Adrenoceptors and catecholamine-degrading enzymes expression in HCC Desert cohorts

Desert's metadataset (n=1133 HCCs) was constructed as previously described[24]. Four robust HCCs subclasses (Periportal, Perivenous, ECM and STEM) were identified using hierarchical clustering defined by a stepwise analysis. Expression of the *ADRA1A*, *ADRA1B*, *ADRA1D*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA2A*, *ADRA2C*, *MAOA*, *MAOB* and *COMT* was measured in each subclass and statistical significance was assessed by One-way ANOVA tests with adjustments for multiple testing (Dunnett procedure wiht Periportal subclass as reference condition).

Survival probability from TGCA data

From the data obtained from the TCGA database (367 HCC), the genes of interest were determined. Each gene was analyzed according to the maximally selected rank algorithm[28] to obtain the best cut-off point. Once the cut-off point was obtained, patients were categorized according to their location in relation to the cut-off point. Above the cut-off point and below the cut-off point, two groups were assigned. The same procedure was repeated for each of the genes of interest (*ADRA1A*, *ADRB2*, *MAOA* or *COMT*). After the assignment and formation of the different groups, we categorized them according to our interest, creating groups where the combination of interest was present. Subsequently, all patients outside this category became part of a single group, thus obtaining group A: patients with the combination of genes of interest, B: the rest of the patients. A Kaplan-Meier analysis was performed to determine the survival between the two groups, with a result of less than 0.05 being considered significant. All the statistical analysis was performed using R 4.1.1 (2021-08-10) -- "Kick Things", the following packages were used for develop statistical analysis and data cleaning: dplyr (0.8.5, Hadley Wickham, Romain François), sjstats (0.18.0, Lüdecke D), InformationValue (1.2.3, Selva Prabhakaran), survminer (0.4.8, Kassambara) and survival (3.1-12, Therneau).

Statistical tests

Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 8 software (Version 8.0; GraphPad, San Diego, CA). Comparisons between treatments were performed using a one-way ANOVA test. In the case of significant difference, Tukey's or Dunnett's multiple comparisons *post-hoc* tests were used respectively when chemicals were used and compared to untreated condition only or when antagonists and inhibitors were used and compared to untreated, epinephrine and/or norepinephrine treatment condition. For western blotting of adrenoceptors and catecholamine-degrading enzymes an unpaired t-test was performed against the untreated condition. All values are expressed in mean ± standard deviations (SD).

Results

PHHs and HepaRG-hepatocytes mainly express the α_{1A}- and β_2-adrenoceptors and are metabolically competent to metabolize catecholamines

mRNA analysis of adrenoceptors was performed in several hepatic cancer cell lines and in primary human hepatocytes (PHHs). As observed in Table 1 and Figure 1A, PHHs as well as HepaRG-progenitors and HepaRG-hepatocytes expressed the *ADRA1A* and *ADRB2* transcripts. We confirmed these expressions in HepaRG-hepatocytes by a western blot analysis and observed that a 24h treatment with epinephrine induces the β_2-ADR (Figure 1B-C). In our conditions of culture, the HepG2 cell line expressed only the *ADRA2C* transcripts whereas the HuH-7 expressed only the *ADRB1* (Table 1 and Figure 1A). The BC2 cell line expressed *ADRA1D*, *ADRA2C* and *ADRB2* mRNAs. Thus, among the cell lines tested, HepaRG is the closest to PHHs. Moreover, as expected, these receptors were functional since treatment of HepaRG-hepatocytes with epinephrine triggered the activation of several signalling pathways known to be modulated by catecholamines. For example, phosphorylation of the transcription factor CREB is rapidly observed after treatment with epinephrine as well as several protein kinases such as AKT or p38-MAPK (Supplementary Figure 1).

In order to verify whether these cell lines are able to metabolize catecholamines, the main enzymes implicated in their degradation were also analysed by RT-qPCR. The monoamine oxidase (MAO) A and B as well as the catechol-O-methyltransferase (COMT) were expressed in all the cell lines and in PHHs (Table 1 and Figure 1A). Expressions of MAOA and COMT by the HepaRG-hepatocytes

were confirmed using a western blot analysis (Figure 1B-D). Furthermore, the main metabolites of catecholamines (normetanephrine, metanephrine and vanylmandelic acid) were detected in the supernatants of HepaRG-hepatocytes exposed to norepinephrine or epinephrine for 24h (Table 2).

Epinephrine induces pleiotropic effects linked to cancer features in HepaRG-hepatocytes

In order to obtain a general view of catecholamine effects in HepaRG-hepatocytes, we performed a global gene expression analysis of HepaRG-hepatocytes treated by 1µM of epinephrine during 3h. This short treatment led to a modulation of 1565 differentially expressed genes (DEG) $p<0.05$ $|FC|>2$ (1028 up and 537 down) with known gene symbols (Figure 2A; Supplementary Table 3 and Supplementary Figure 2). Analysis of the top enriched biological processes from Gene Ontology terms revealed that several of these genes were involved in cancer progression. Thus, positive regulation of angiogenesis, positive regulation of migration, inflammatory response, positive regulation of epithelial to mesenchymal transition (EMT), extracellular matrix organization as well as proliferation were found among the top 20 biological processes (Figure 2A and Supplementary Table 4). Gene set enrichment analysis (GSEA) confirmed these results since an enrichment of the inflammation signature (Hallmark_IL6_JAK_STAT3_SIGNALING and Hallmark_Inflammatory_response) as well as of EMT, hypoxia and angiogenesis signatures were found (Figure 2B and Supplementary Table 5). Analysis of the top KEGG term enrichment obtained from the upregulated DEG revealed that they are involved in cytokine, PI3K-Akt or MAPKs signalling pathways, complement and coagulation cascades and ECM interaction while downregulated DEG were mostly involved in xenobiotic metabolisms by cytochromes P450 (Supplementary Table 6). We then validated the modulation of several genes involved in these processes by RT-qPCR and explored whether their modulations were also observed in HepaRG-hepatocytes after treatment with norepinephrine as well as in PHH and in other HCC cell lines (Figure 3). In HepaRG-hepatocytes, norepinephrine had similar effects than epinephrine (Figure 3A, C, E and G). The effects of both epinephrine and norepinephrine were less important or not found in PHH (Figure 3B, D, F and H). For example, *IL6*, *IL11*, *CRP* and *HGF* were not induced in PHH (Figure 3B, D). Except for *IL11* mRNA, epinephrine induced all these markers (inflammation, EMT, angiogenesis and ECM remodeling) in BC2 cell line (Supplementary Figure 3A-C) whereas it did not seem to have any effects in HepG2 and HuH-7 cell lines (Supplementary Figure 3D-E).

Epinephrine leads to a positive feedback loop of IL-6 in HepaRG-hepatocytes

As previously described, catecholamines induce several inflammatory markers in HepaRG-hepatocytes such as *IL6*, *IL11*, *CCL7*, *CCL2*, *CRP*, *CCL20* (Supplementary Table 4). We focused our study on the *IL6* and *IL11* since the STAT3 pathway, a well-known pathway activated by these cytokines, corresponded to one of the most significant signatures found with GSEA. In addition, inflammation is involved in tumor progression by playing a role in EMT, proliferation and angiogenesis. Interestingly both *IL6* and *IL11* are not induced in PHH (Figure 3B) suggesting that this phenomenon is linked to the transformed characteristic of the HepaRG-hepatocytes. Moreover, induction of IL-6 was also found in differentiated BC2 cells (Supplementary Figure 3). In HepaRG-hepatocytes, induction of *IL11* and *IL6* was both α_1- and β_2-ADR-dependent and cAMP-independent since forskolin, an adenylate cyclase activator failed to induce it (Figure 4A). IL6 induction was an early event compared to *IL11* induction (Figure 4B) but we failed to assay IL-11 in the medium in contrary to IL-6 (Figure 4C). IL-11 was only detected in cell lysates (not shown). IL-6 production was correlated to the phosphorylation of STAT3 1 hour after epinephrine exposition (Figure 4D). This phosphorylation was significantly decreased when HepaRG-hepatocytes were co-treated with epinephrine and the α_1-antagonist prazosin, the β_2- antagonist ICI-118,551, the NF-κB inhibitor SC-514, the PI3K inhibitor Ly294002 or the JAK inhibitor ruxolitinib (Figure 4E-F). Noteworthy, the IL-6 secretion was inhibited at 1h by the co-treatment epinephrine with prazosin, ICI-118,551 or SC-514 but not with ruxolitinib (Figure 4G) showing that IL-6 production was both α_1- and β_2-ADR-dependent and induced by an NF-κB activation. Interestingly, at 3h, both SC-514 and ruxolitinib had an impact on the production of IL-6 after co-treatment with epinephrine (Figure 4H) suggesting that as a first step epinephrine induce IL-6 production by a NF-κB-dependent mechanism and that this initial secretion of IL-6 activated the IL-6 receptor (IL6R) allowing a positive feedback loop through a JAK-STAT3 signaling (Figure 4I).

Interestingly, the induction of *IL11* by epinephrine does not follow the same pathway than IL-6 since its expression is not impacted by the 3h treatment of ruxolitinib, SC-514 or Ly294002 (Supplementary Figure 4A). Rather, the co-incubation with the JAK inhibitor as well as the NF-κB inhibitor increased significantly its expression. We observed that *IL11* induction involved the p38-MAPK and $ERK_{1/2}$-MAPK kinases (Supplementary Figure 4B).

Epinephrine induces proliferation of HepaRG-hepatocytes

As observed in Supplementary Table 4, epinephrine induces several factors favouring the hepatocyte proliferation such as *HGF*, *HB-EGF* and *AREG*. In order to verify if epinephrine could induce HepaRG-hepatocytes proliferation, we performed a BrdU incorporation assay. Both epinephrine and norepinephrine were able to induce DNA synthesis in HepaRG-hepatocytes (Figure 5A-B) and we showed that this cell proliferation was α_1-ADR dependent by using the prazosin and the ICI-118,551. Accordingly, the forskolin, an adenylate cyclase activator mimicking the canonical pathway of β_2-ADR, was not able to induce cell proliferation. Of note, HepaRG-hepatocytes proliferation was maintained over a chronic treatment with epinephrine and norepinephrine (Figure 5C). Pathways involved in hepatocytes proliferation were rapidly activated by epinephrine (Figure 5D-E) as shown by the phosphorylation of $ERK_{1/2}$-MAPK and c-Jun, which are markers of early G1 phase. Then, we observed an increased expression of *HGF*, a marker of mid-G1 phase, and *CDK1*, coding for a cyclin-dependent kinase involved in S and G2/M phases of the hepatocyte cell cycle, at 3 and 24h respectively (Figure 5F and H). Interestingly we found that, among the top growth factor induced by 3h treatment of epinephrine, *HGF* was also α_1-ADR-dependent (Figure 5F) and, as for IL-6, its induction was also JAK- and NF-κB dependent (Figure 5G). Regarding CDK1, both epinephrine and norepinephrine increased its expression and its regulation by epinephrine was dependent of the PI3K pathway and at least in part on an α_1-ADR activation (Figure 5H-I). These results indicate that epinephrine promotes DNA synthesis after cell cycle activation and induces proliferation of HepaRG-hepatocytes by an α_1-ADR mechanism that could be linked to the inflammatory response.

Epinephrine induced a partial EMT

Several markers of EMT were modulated following a 3h treatment with epinephrine (Supplementary Table 4). Among them *TGFB3* or the transcription factor *SNAI1* were significantly enhanced in HepaRG-hepatocytes by epinephrine and norepinephrine whereas *CDH1* coding for E-cadherin, an epithelial cadherin, was repressed (Figure 6A-C). Noteworthy, the N-cadherin (*CDH2*), which is normally increased in EMT, was also repressed in our conditions of culture with catecholamines (Figure 6B-C) suggesting that the EMT was partial. In accordance with these results, chronic treatment with epinephrine did not lead to significant changes in cell morphology along the treatment (Figure 5C).

Induction of *TGFB3* was β_2-ADR-dependent whereas effect on *SNAI1* was both α_1- and β_2-ADR-dependent (Figure 6A). Regarding *CDH1* and *CDH2*, we failed to identify which receptor was

involved in their repression (Figure 6D). Interestingly, these results differed from those obtained with PHH treated by epinephrine where no repression of *CDH1* and *CDH2* was observed (Figure 6E) whereas *TGFB3* and *SNAI1* were induced (Figure 3D). In order to observe if a link could be done with migration or wound healing, two processes in which some of EMT markers are modulated, we performed cell migration by scratch wound healing assay (Supplementary Figure 5). The cells were able to fill the gap however no difference was observed between treated and control cells. Interestingly, we found that other markers associated with partial EMT, also called type II-EMT, were modulated by epinephrine. Thus, epinephrine induced expression of *SOX9* and *CD44* but also of various ECM components that could contribute to the development of fibrosis, i.e. *COL1A1*, *COL4A1*, *LAMA1*, *LAMA4*, *LAMB3*, *TNC*, *THSB2*, *MMP1*, *MMP3* (Figure 6F).

Epinephrine favors non-adherent sphere formation from HepaRG-hepatocytes and anoikis resistance through the activation of the PI3K

In order to evaluate the effect of catecholamines on tumorsphere formation, we cultured differentiated HepaRG-hepatocytes in low attachment culture plates and in serum free medium only enriched with the growth factor bFGF. Catecholamines treatment were associated or not with prazosin, ICI-118,551 or Ly294002 (Figure 7A). As observed in Figure 7B-C, catecholamines were able to increase the number of sphere formation and the cell viability. These effects were mediated by an activation of the PI3K-AKT pathway. Even if β_2-ADR seems to be involved in these phenomena for norepinephrine, we failed to clearly demonstrate its implication for epinephrine.

Interestingly, after 5 days of non-adherent cultures, we observed that the expression levels of the differentiation markers *ALDB* and *CYP3A4* were slightly decreased in both untreated and treated tumorspheres with epinephrine compared to 2D culture of HepaRG-hepatocytes (Figure 7D). In contrast, the expression levels of the stem cell markers, *SOX9*, *CD44* in untreated tumorspheres had reached those detected in adherent HepaRG-hepatocytes treated 3h by epinephrine (Figure 7D). These expression levels did not increase more in tumorspheres treated by epinephrine. We also detected expression of inflammatory (*IL6*, *CRP*) and EMT (*CDH1*, *TGFB3*) markers in tumorsphere (Supplementary Figure 6). Regarding the proliferation markers, *CDK1* was not modulated in the HepaRG-tumorspheres by epinephrine whereas *HGF* expression was increased by an α_1- and β_2-adrenergic mechanism involving the PI3K pathway (Figure 7E). Altogether, this suggested that cells in tumorspheres acquired an intermediate phenotype with stem, inflammatory and hepatic markers

and that through activation of the PI3K survival pathway, catecholamines allowed sphere formation by stimulating anoikis resistance.

Low expression of receptors and metabolizing enzymes of catecholamines are associated with proliferative and stem cancer HCC subclasses

In order to evaluate whether the phenotype of epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes could be closed to specific HCC subclasses, we compared their transcriptomic profile (upregulated DEG (FC >1.2)) with the Cairo liver development signature[26] and with the signatures of HCC subclasses identified by Desert et al. (PV, perivenous; PP, periportal; ECM, extracellular matrix; STEM)[24] or Hoshida (S1, S2, S3)[27]. Supervised GSEA showed an enrichment in the up-regulated gene CAIRO liver development signature as well as in DESERT_STEM_HEPATO_CARCINOMA subclass that suggested a dedifferentiation of HepaRG-hepatocytes in the presence of epinephrine (Figure 8A-B). Importantly, both subclasses were associated with poor prognosis and reduced overall survival in HCC patients. An enrichment with the S1 Hoshida subclass signature was also found. This subclass correlated with TGF-β activation and WNT signaling and was also associated with a more invasive and disseminative HCC phenotype (Figure 8A). Thus, gene expression profile of HepaRG-hepatocytes treated with epinephrine matched with aggressive, proliferative/Stem HCC subclasses with poor prognosis.

To get further, we analysed the expression of adrenoceptors or catecholamines-metabolizing enzymes in the HCC from the Desert metadata set. We found that *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA1A* and *ADRA1B* as well as the catecholamine-metabolizing enzymes *MAOA*, *MAOB* and *COMT* were higher in the PP and PV subclasses than in the STEM subclass (Supplementary Figure 7A-C). Accordingly, when we compared the expressions of *MAOA*, *COMT*, *ADRA1A* and *ADRB2* associations using TGCA-LIHC dataset (367 HCC) for two parameters level expression-based survival probability, both high expression of *ADRA1A* and *MAOA* (p=0.0078) or *COMT* (p=0.0029) in HCC tumor tissues were correlated with a better HCC survival outcome (Figure 8C). When both catecholamines-degrading enzyme *MAOA* and *COMT* were lower expressed in the HCC tumors, the survival probability was worsened (p<0.0001). No change of survival probability was found with high expression of *ADRB2* associated with low expression of *ADRA1A*, *MAOA* or *COMT* (Supplementary Figure 7D-F).

Altogether, these results suggest the presence of lower expression of catecholamines-degrading enzymes in STEM subclass. This lower expression could generate higher concentrations of catecholamines within the tumor that could lead to persistent inflammatory cytokine production,

ECM remodelling and EMT, altogether matching with proliferative/STEM subclass and with the transcriptome of epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes.

Discussion

In vivo studies have shown that catecholamines could play a role in HCC progression[7],[14]–[16]. However, the exact mechanisms by which they act are not clear. Whereas their impact on cells present in the microenvironment has been described (such as on Kupffer cells[6] or hepatic stellates cells[14], other studies underline their influence on tumor cells[7],[16],[29]. Most of these studies has been performed in rodent models or in hepatoma cell lines not well characterized regarding catecholamine responses and metabolism. In addition, these hepatoma cells are really poorly differentiated compared to PHH[7],[16],[30]. In order to get closer to human HCC, we carried out our experiments with the HepaRG cell line. This cell line is characterized by a high plasticity potential that makes it a good model to study cancers mechanisms. When progenitor cells are seeded at low density they can differentiated in hepatocyte- as well as in cholangiocyte-like cells; conversely, when hepatocyte- or cholangiocyte-like cells are seeded at low density they can retrodifferentiate and give progenitor cells[18],[31]. Furthermore, a HepaRG-side population isolated from HepaRG progenitors reveals signatures closed to HCC stem cells[19]. Interestingly when differentiated, this cell line is also one of the most closest to PHH[17],[32]. Moreover, the HepaRG cell line has already been used to study the impact of catecholamines[33],[34]. In this work, we found that among the HCC cell lines tested, the HepaRG-hepatocytes were the closest to PHHs in term of ADR expression since they mainly express the α_{1A}- and β_2-ADR and both of these receptors are the most expressed in human liver[7],[35]. However, a low expression of α_{1B}-ADR is also observed in the PHHs. These results are in agreement with those of Mayati et al. for both PHHs and HepaRG cell line[34]. In comparison, the HepG2 and Huh-7 cell lines, both currently used in labs, have a different pattern concerning ADR expressions: in our conditions of culture, the HepG2 cell line express only the α_{2C}-ADR. This result is in accordance with the work of Schaak et al.[36],[37], but we did not find the expression of the α_{1A}-ADR mRNA as previously described[38],[39] nor those of the β_2-ADR[40]. Concerning the Huh-7 cell line, we found a low expression for all the receptors tested. These low expressions in Huh-7 cells as well as the different pattern of expression in the HepG2 cell line could explain why we do not found effect of catecholamines on these cell lines. In addition to HepG2 and Huh-7 cell lines, we also analysed catecholamines effects on the BC2 cell line which presents, as the HepaRG cell line, the capacity to

differentiate in hepatocyte-like cells[41],[42]. The latter also has a different pattern of ADRs expression compared to PHH or HepaRG-hepatocytes since it does not express the α_{1A}-ADR but the α_{1D}- and α_{2C}-ADR in addition to the β_2-ADR. Nevertheless, this cell line has the closest responses to catecholamines with the HepaRG-hepatocytes (induction of IL-6, *VEGFA*, *SNAI1*, *MMP1/3*, *TGFB3*, *HGF*, etc.) although it presents a different mutations profile compare to the HepaRG cells (mutation on *TP53* and *CTNNB1* for example)[41]. Concerning the enzymes involved in the catecholamine degradation (*MAOA/B*, *COMT*), they are expressed in all the cell lines tested. And, at least in the HepaRG-hepatocytes, their expressions allow the metabolism of epinephrine and norepinephrine as evidence by the presence of VMA after 24h of incubation.

In this work we observed that catecholamines exert pleiotropic effects on HepaRG-hepatocytes. Among them, several could be related to the role of norepinephrine already described in liver regeneration (for a review[43],[44]). As, in addition to be involved during acute injury, aberrant liver regeneration is observed in the HCC initiation due to the presence of chronic liver damage as well as of a highly inflammatory environment, we could speculate that catecholamines could contribute to the initiation and the growth of the tumor through these mechanisms. The normal regeneration process is divided in three phases: priming, progression and termination. The priming phase is induced by several cytokines such as TNFα and IL-6 that allows the transition G0/G1 for hepatocytes[45]. Then the progression of cells into the cell cycle, from G1 phase to mitosis is induced by complete mitogen factors. Among them we can found HGF, HB-EGF, EGF, AREG and TGFα, which can induce proliferation by binding the c-MET receptor or the EGFR triggering the activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT and the Ras-MAPK signaling pathways, respectively. Besides these complete mitogens, auxiliary mitogens, which can amplify the effects of complete mitogens, have also been identified. Among them norepinephrine has been described to be able to amplify the response of EGF in presence of insulin by acting on the α_1-ADR in primary rat hepatocytes[3]. Termination phase allows the hepatocytes to reinter in G0 phase. This last phase involves the action of TGF-β. In the HepaRG-hepatocytes, catecholamines acts on both the priming and the progression phases. Indeed, epinephrine and norepinephrine, in addition to their potential roles as auxiliary mitogens, induce IL-6 production and several mitogens factors such as *HGF*, *HB-EGF*, *AREG* that are able to activate the EGFR. They also lead to cell proliferation due to an α_1-ADR activation. This effect is probably enables by the fact that insulin is present in the medium of culture. Interestingly, these inductions were not found in the PHH (at least for *IL6* and *HGF*) suggesting that these effects are linked to the transformed status of these cells. The same results obtained with the differentiated BC2 cells sustain this hypothesis. To

our knowledge it is the first time that *HGF* induction by epinephrine is described in tumor-derived hepatocytes even if an induction by norepinephrine has been described in MRC-5 human embryonic lung fibroblast culture[46]. Transactivation of EGFR by shedding of HB-EGF after treatment with epinephrine has also been previously highlighted in HCC cell lines[7]. However, in our condition of culture, we failed to observe a direct phosphorylation of EGFR in HepaRG-hepatocytes by catecholamines (data not shown) but we cannot exclude it since downstream EGFR signaling pathways such as JAK-STAT, PI3K-AKT are activated in our system.

In this study we also found that the *CYP7A1* is among the most repressed gene by epinephrine. During liver regeneration, a *CYP7A1* repression is rapidly observed after a partial hepatectomy[47]. This repression allows the control of the bile acid production and is important in liver regeneration since overexpression of *CYP7A1* impairs liver regeneration in mice and increases hepatocyte mortality[48]. Interestingly, HGF is known to be involved in this repression[49] but to our knowledge it is the first time that such repression is mentioned after a catecholamine treatment even if we have already observed this phenomena with other CYP[33].

Besides the proliferation of hepatocytes, liver regeneration also involves angiogenesis as well as EMC remodelling[50]–[53]. As highlighted by the transcriptomic analysis, both of these processes are induced by epinephrine treatment in the HepaRG-hepatocytes. Thus, epinephrine induces the expression of *VEGF* and *ANGPLT4* two factors involved in angiogenesis. The repression of both *CDH1* and *CDH2*, physiologically expressed in hepatocytes at adherent junctions, shows the induction of a partial EMT or type II EMT that can also be related to the hepatocyte proliferation[54]–[57]. As well, increased expression of *MMP1*, *MMP3* and *TIMP1* suggests an ECM remodelling as observed during regeneration. This ECM remodelling was associated with induced expression of several ECM components, which could favour fibrosis when stress situation exits and leads to persistent catecholamines and inflammatory cytokines production.

Another interesting point, is that, in HepaRG-hepatocytes, catecholamines promote an inflammatory environment by increasing the production of several cytokines and chemokines (IL-6, IL-11, CCL2, CXCL3, etc.). These cytokines could be involved in the recruitment of monocytes, macrophages or immature myeloid cells. Thus, *CXCL3* have already been described to be induce by catecholamines in rodent HCC model and favour the HCC progression by recruiting immature myeloid cells able to supress innate and adaptive immunity as well as inhibit T-cell antitumor immunity[58]. Furthermore, expression of MMPs favour the infiltration of myeloid-derived suppressor cells in the tumor. In

addition, catecholamines could participate to the presence of a chronic inflammation in the microenvironment. Here we found that epinephrine induced IL-6 secretion in HepaRG-hepatocytes and BC2 cells but not in PHH, Huh-7 nor HepG2 cell lines. Epinephrine and norepinephrine were able to induce IL-6 in HepaRG-hepatocytes by an α_1- and β_2-ADR dependent mechanism. This dual effect of α_1- and β_2-ADR for IL-6 induction by catecholamines is in accordance previous work in primary culture rat hepatocytes[59]. Interestingly, it appears that there is a self-amplification loop for this secretion since a JAK/STAT3 inhibition at 1h failed to inhibit an initial IL-6 induction whereas it does at 3h.

Association of fibrosis and inflammation has been shown to contribute to aggressiveness and to the acquisition of stemness HCC profile. It may explain why epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes fit with the STEM HCC subclass of the classification of DESERT[24]. In addition, we found that epinephrine is able to enhance expression of the stemness markers *SOX9* and *CD44* in normal adherent culture. If we failed to observe these results in tumorspheres, it is probably due by the fact that the medium used for these experiments allows the acquisition of several stem markers. Interestingly, we also found that enzymes involved in the degradation of catecholamines are significantly decreased in this HCC subclass. It is not the first time that lower expression of MAO has been correlated to higher aggressiveness of HCC[7]. This could implicate a diminution of catecholamine degradation associated with increased amounts in the tumor.

In addition, we observe that catecholamines favour the formation of sphere in medium poor in growth factors. Interestingly, the tumorspheres obtained are not compact but their number increased in presence of catecholamines. These results suggest that catecholamines can enhance the resistance of anoikis in HepaRG-hepatocytes by activating the PI3K/AKT signaling pathway. This resistance to anoikis has already been described in HCC cell lines[7]. Furthermore, this was confirm by the fact that after 5 days of culture in presence of catecholamines we do not observe an increase of *CDK1*, a marker of proliferation, but an increase of *HGF* which is able to induce cell survival and has a role in morphogenesis[60]–[62].

Altogether this study put in light the role of catecholamines in tumor-hepatocyte proliferation and development of HCC. Accordingly, lower risk of developing an HCC on cirrhosis is observed when patients are treated with the non-selective β-antagonist propranolol[63],[64]. However, several questions remain notably on the presence or not of sympathetic innervation in the human HCC and, thus, on the source of catecholamines. Indeed, recent results suggest that this sympathetic innervation could

be destroy in steatohepatitis, an initial stage of tumor development[4] whereas production of catecholamines by activated stellate cells has been described in liver fibrosis[65],[66].

References

[1] N. J. Hutson, F. T. Brumley, F. D. Assimacopoulos, S. C. Harper, and J. H. Exton, 'Studies on the α-adrenergic activation of hepatic glucose output. I. Studies on the α-adrenergic activation of phosphorylase and gluconeogenesis and inactivation of glycogen synthase in isolated rat liver parenchymal cells', *J. Biol. Chem.*, vol. 251, no. 17, Art. no. 17, Sep. 1976.

[2] I. J. Arinze and Y. Kawai, 'Adrenergic regulation of glycogenolysis in isolated guinea-pig hepatocytes: Evidence that β2-receptors mediate catecholamine stimulation of glycogenolysis', *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 225, no. 1, Art. no. 1, Aug. 1983, doi: 10.1016/0003-9861(83)90023-1.

[3] J. Cruise, K. Houck, and G. Michalopoulos, 'Induction of DNA synthesis in cultured rat hepatocytes through stimulation of alpha 1 adrenoreceptor by norepinephrine', Science, vol. 227, no. 4688, pp. 749–751, Feb. 1985, doi: 10.1126/science.2982212.

[4] C. Adori *et al.*, 'Disorganization and degeneration of liver sympathetic innervations in nonalcoholic fatty liver disease revealed by 3D imaging', *Sci. Adv.*, vol. 7, no. 30, p. eabg5733, Jul. 2021, doi: 10.1126/sciadv.abg5733.

[5] A. Silva and A. Caron, 'Pathophysiological Mechanisms That Alter the Autonomic Brain-Liver Communication in Metabolic Diseases', *Endocrinology*, vol. 162, no. 11, p. bqab164, Nov. 2021, doi: 10.1210/endocr/bqab164.

[6] H. Huan *et al.*, 'Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells', *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 59, pp. 118–134, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.bbi.2016.08.016.

[7] J. Li et al., 'Monoamine oxidase A suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling', *J Hepatol*, vol. 60, no. 6, Art. no. 6, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.025.

[8] M. Monje *et al.*, 'Roadmap for the Emerging Field of Cancer Neuroscience', *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 219–222, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.03.034.

[9] W. Wang *et al.*, 'Nerves in the Tumor Microenvironment: Origin and Effects', *Front Cell Dev Biol*, vol. 8, p. 601738, 2020, doi: 10.3389/fcell.2020.601738.

[10] A. Kamiya *et al.*, 'Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression', *Nat Neurosci*, vol. 22, no. 8, pp. 1289–1305, Aug. 2019, doi: 10.1038/s41593-019-0430-3.

[11] A. H. Zahalka *et al.*, 'Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer', *Science*, vol. 358, no. 6361, Art. no. 6361, Oct. 2017, doi: 10.1126/science.aah5072.

[12] C. Magnon *et al.*, 'Autonomic Nerve Development Contributes to Prostate Cancer Progression', Science, vol. 341, no. 6142, pp. 1236361–1236361, Jul. 2013, doi: 10.1126/science.1236361.

[13] L. Zhang *et al.*, 'Sympathetic and parasympathetic innervation in hepatocellular carcinoma', *Neoplasma*, vol. 64, no. 6, Art. no. 6, 2017, doi: 10.4149/neo_2017_605.

[14] X.-H. Lin *et al.*, 'Norepinephrine-stimulated HSCs secrete sFRP1 to promote HCC progression following chronic stress via augmentation of a Wnt16B/β-catenin positive feedback loop', *J Exp Clin Cancer Res*, vol. 39, no. 1, p. 64, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13046-020-01568-0.

[15] M. Cao et al., 'Chronic restraint stress promotes the mobilization and recruitment of myeloid-derived suppressor cells through β-adrenergic-activated CXCL5-CXCR2-ERK signaling cascades', *Int. J. Cancer*, vol. 149, no. 2, Art. no. 2, Jul. 2021, doi: 10.1002/ijc.33552.

[16] F.-Q. Wu *et al.*, 'ADRB2 signaling promotes HCC progression and sorafenib resistance by inhibiting autophagic degradation of HIF1α', *Journal of Hepatology*, vol. 65, no. 2, Art. no. 2, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.019.

[17] P. Gripon *et al.*, 'Infection of a human hepatoma cell line by hepatitis B virus', *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 99, no. 24, Art. no. 24, 2002, doi: 10.1073/pnas.232137699.

[18] H. Dubois-Pot-Schneider *et al.*, 'Inflammatory cytokines promote the retrodifferentiation of tumor-derived hepatocyte-like cells to progenitor cells', *Hepatology*, vol. 60, no. 6, Art. no. 6, Dec. 2014, doi: 10.1002/hep.27353.

[19] K. Fekir *et al.*, 'Retrodifferentiation of Human Tumor Hepatocytes to Stem Cells Leads to Metabolic Reprogramming and Chemoresistance', *Cancer Res*, vol. 79, no. 8, pp. 1869–1883, Apr. 2019, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2110.

[20] A. Adrian and R. Jorg, *topGO: Enrichment Analysis for Gene Ontology*. 2020. [R package version 2.42.0]. Available: https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/topGO.html

[21] W. Luo, M. S. Friedman, K. Shedden, K. D. Hankenson, and P. J. Woolf, 'GAGE: generally applicable gene set enrichment for pathway analysis', BMC *Bioinformatics*, vol. 10, no. 1, p. 161, Dec. 2009, doi: 10.1186/1471-2105-10-161.

[22] Z. Gu, R. Eils, and M. Schlesner, 'Complex heatmaps reveal patterns and correlations in multidimensional genomic data', *Bioinformatics*, vol. 32, no. 18, pp. 2847–2849, Sep. 2016, doi: 10.1093/bioinformatics/btw313.

[23] A. Subramanian *et al.*, 'Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 43, pp. 15545–15550, Oct. 2005, doi: 10.1073/pnas.0506580102.

[24] R. Désert *et al.*, 'Human hepatocellular carcinomas with a periportal phenotype have the lowest potential for early recurrence after curative resection', *Hepatology*, vol. 66, no. 5, pp. 1502–1518, Nov. 2017, doi: 10.1002/hep.29254.

[25] H. Heberle, G. V. Meirelles, F. R. da Silva, G. P. Telles, and R. Minghim, 'InteractiVenn: a web-based tool for the analysis of sets through Venn diagrams', *BMC Bioinformatics*, vol. 16, no. 1, p. 169, Dec. 2015, doi: 10.1186/s12859-015-0611-3.

[26] S. Cairo *et al.*, 'Hepatic Stem-like Phenotype and Interplay of Wnt/β-Catenin and Myc Signaling in Aggressive Childhood Liver Cancer', *Cancer Cell*, vol. 14, no. 6, pp. 471–484, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.ccr.2008.11.002.

[27] Y. Hoshida *et al.*, 'Integrative Transcriptome Analysis Reveals Common Molecular Subclasses of Human Hepatocellular Carcinoma', *Cancer Res*, vol. 69, no. 18, pp. 7385–7392, Sep. 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089.

[28] T. Hothorn and B. Lausen, 'On the exact distribution of maximally selected rank statistics', *Computational Statistics & Data Analysis*, vol. 43, no. 2, pp. 121–137, Jun. 2003, doi: 10.1016/S0167-9473(02)00225-6.

[29] J. Liu *et al.*, 'A novel β2-AR/YB-1/β-catenin axis mediates chronic stress-associated metastasis in hepatocellular carcinoma', *Oncogenesis*, vol. 9, no. 9, Art. no. 9, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41389-020-00268-w.

[30] W. Zhao and X. Liu, 'MiR-3682 promotes the progression of hepatocellular carcinoma (HCC) via inactivating AMPK signaling by targeting ADRA1A', *Ann Hepatol*, vol. 27 Suppl 1, p. 100570, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.aohep.2021.100570.

[31] Cerec *et al.*, 'Transdifferentiation of hepatocyte-like cells from the human hepatoma HepaRG cell line through bipotent progenitor', *Hepatology*, vol. 45, no. 4, Art. no. 4, Mar. 2007, doi: 10.1002/hep.21536.

[32] C. Aninat *et al.*, 'Expression of cytochromes P450, conjugating enzymes and nuclear receptors in human hepatoma HepaRG cells', *Drug Metab Dispos*, vol. 34, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2006, doi: 10.1124/dmd.105.006759.

[33] C. Aninat, P. Seguin, P.-N. Descheemaeker, F. Morel, Y. Malledant, and A. Guillouzo, 'Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes', *Critical Care Medicine*, vol. 36, no. 3, Art. no. 3, 2008, [Online]. Available: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2008/03000/Catecholamines_induce_an_inflammatory_response_in.27.aspx

[34] A. Mayati, A. Moreau, C. Denizot, B. Stieger, Y. Parmentier, and O. Fardel, 'β2-adrenergic receptor-mediated in vitro regulation of human hepatic drug transporter expression by epinephrine', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 106, pp. 302–312, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2017.06.010.

[35] Y. Kawai, A. Powell, and I. J. Arinze, 'Adrenergic receptors in human liver plasma membranes: predominance of beta 2- and alpha 1-receptor subtypes', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 62, no. 5, Art. no. 5, May 1986, doi: 10.1210/jcem-62-5-827.

[36] S. Schaak, C. Cayla, R. Blaise, F. Quinchon, and H. Paris, 'HepG2 and SK-N-MC: two human models to study Alpha-2 adrenergic receptors of the Alpha-2C subtype', *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 281, no. 2, Art. no. 2, May 1997.

[37] C. Cayla, S. Schaak, C. Roquelaine, C. Gales, F. Quinchon, and H. Paris, 'Homologous regulation of the alpha2C-adrenoceptor subtype in human hepatocarcinoma, HepG2', *Br J Pharmacol*, vol. 126, no. 1, Art. no. 1, Jan. 1999, doi: 10.1038/sj.bjp.0702269.

[38] D. P. Kost, M. C. DeFrances, C. R. Lee, and G. K. Michalopoulos, 'Patterns of alpha-1-adrenergic receptor expression in regenerating and neoplastic hepatic tissue', *Pathobiology*, vol. 60, no. 6, Art. no. 6, 1992, doi: 10.1159/000163740.

[39] F. Sanae, K. Kohei, M. Nomura, and K. Miyamoto, 'Studies on responsiveness of hepatoma cells to catecholamines. VI. Characteristics of adrenoceptors and adenylate cyclase response in rat ascites hepatoma cells and human hepatoma cells', *J Pharmacobiodyn*, vol. 15, no. 6, Art. no. 6, Jun. 1992, doi: 10.1248/bpb1978.15.303.

[40] R. K. Paul *et al.*, 'Cannabinoid receptor activation correlates with the proapoptotic action of the β2-adrenergic agonist (R,R')-4-methoxy-1-naphthylfenoterol in HepG2 hepatocarcinoma cells', *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 343, no. 1, Art. no. 1, Oct. 2012, doi: 10.1124/jpet.112.195206.

[41] D. Glaise *et al.*, 'Cell cycle gene regulation in reversibly differentiated new human hepatoma cell lines', *Cell Growth Differ*, vol. 9, no. 2, Art. no. 2, Feb. 1998.

[42] M. J. Gómez-Lechón *et al.*, 'Expression and induction of a large set of drug-metabolizing enzymes by the highly differentiated human hepatoma cell line BC2', *Eur J Biochem*, vol. 268, no. 5, pp. 1448–1459, Mar. 2001, doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.02011.x.

[43] G. K. Michalopoulos and M. C. DeFrances, 'Liver regeneration', *Science*, vol. 276, no. 5309, Art. no. 5309, Apr. 1997, doi: 10.1126/science.276.5309.60.

[44] A. A. Abu Rmilah, W. Zhou, and S. L. Nyberg, 'Hormonal Contribution to Liver Regeneration', *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, vol. 4, no. 3, Art. no. 3, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.02.001.

[45] E. M. Webber, J. Bruix, R. H. Pierce, and N. Fausto, 'Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat', *Hepatology*, vol. 28, no. 5, pp. 1226–1234, Nov. 1998, doi: 10.1002/hep.510280509.

[46] J. Broten, G. Michalopoulos, B. Petersen, and J. Cruise, 'Adrenergic Stimulation of Hepatocyte Growth Factor Expression', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 262, no. 1, Art. no. 1, Aug. 1999, doi: 10.1006/bbrc.1999.1183.

[47] S. Sekiya and A. Suzuki, 'Hepatocytes, Rather than Cholangiocytes, Can Be the Major Source of Primitive Ductules in the Chronically Injured Mouse Liver', *The American Journal of Pathology*, vol. 184, no. 5, pp. 1468–1478, May 2014, doi: 10.1016/j.ajpath.2014.01.005.

[48] L. Zhang *et al.*, 'Significance and mechanism of CYP7a1 gene regulation during the acute phase of liver regeneration', *Mol Endocrinol*, vol. 23, no. 2, Art. no. 2, Feb. 2009, doi: 10.1210/me.2008-0198.

[49] K.-H. Song, E. Ellis, S. Strom, and J. Y. L. Chiang, 'Hepatocyte growth factor signaling pathway inhibits cholesterol 7alpha-hydroxylase and bile acid synthesis in human hepatocytes', *Hepatology*, vol. 46, no. 6, Art. no. 6, Dec. 2007, doi: 10.1002/hep.21878.

[50] M. Ross, 'Spatiotemporal expression of angiogenesis growth factor receptors during the revascularization of regenerating rat liver', *Hepatology*, vol. 34, no. 6, pp. 1135–1148, Dec. 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.29624.

[51] H. Shimizu *et al.*, 'Vascular endothelial growth factor secreted by replicating hepatocytes induces sinusoidal endothelial cell proliferation during regeneration after partial hepatectomy in rats', *Journal of Hepatology*, vol. 34, no. 5, pp. 683–689, May 2001, doi: 10.1016/S0168-8278(00)00055-6.

[52] K. Wack, 'Sinusoidal ultrastructure evaluated during the revascularization of regenerating rat liver', *Hepatology*, vol. 33, no. 2, pp. 363–378, Feb. 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.21998.

[53] K. L. Rudolph *et al.*, 'Differential regulation of extracellular matrix synthesis during liver regeneration after partial hepatectomy in rats', *Hepatology*, vol. 30, no. 5, pp. 1159–1166, Nov. 1999, doi: 10.1002/hep.510300502.

[54] B. K. Straub *et al.*, 'E–N-cadherin heterodimers define novel adherens junctions connecting endoderm-derived cells', *Journal of Cell Biology*, vol. 195, no. 5, pp. 873–887, Nov. 2011, doi: 10.1083/jcb.201106023.

[55] C. L. Tinkle, T. Lechler, H. A. Pasolli, and E. Fuchs, 'Conditional targeting of E-cadherin in skin: Insights into hyperproliferative and degenerative responses', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 2, pp. 552–557, Jan. 2004, doi: 10.1073/pnas.0307437100.

[56] U. Glück, J. R. Fernández, R. Pankov, and A. Ben-Ze'ev, 'Regulation of adherens junction protein expression in growth-activated 3T3 cells and in regenerating liver', *Experimental Cell Research*, vol. 202, no. 2, pp. 477–486, Oct. 1992, doi: 10.1016/0014-4827(92)90102-E.

[57] A. Stockinger, A. Eger, J. Wolf, H. Beug, and R. Foisner, 'E-cadherin regulates cell growth by modulating proliferation-dependent β-catenin transcriptional activity', *Journal of Cell Biology*, vol. 154, no. 6, pp. 1185–1196, Sep. 2001, doi: 10.1083/jcb.200104036.

[58] W. Jiang *et al.*, 'Chronic restraint stress promotes hepatocellular carcinoma growth by mobilizing splenic myeloid cells through activating β-adrenergic signaling', *Brain, Behavior, and Immunity*, p. S0889159118303507, May 2019, doi: 10.1016/j.bbi.2019.05.031.

[59] B. D. Jung *et al.*, 'Norepinephrine Stimulates Interleukin-6 mRNA Expression in Primary Cultured Rat Hepatocytes', *Journal of Biochemistry*, vol. 127, no. 2, pp. 205–210, Feb. 2000, doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022596.

[60] A. Addante *et al.*, 'A Signaling Crosstalk between BMP9 and HGF/c-Met Regulates Mouse Adult Liver Progenitor Cell Survival', *Cells*, vol. 9, no. 3, p. 752, Mar. 2020, doi: 10.3390/cells9030752.

[61] J. van Adelsberg *et al.*, 'Activation of Hepatocyte Growth Factor (HGF) by Endogenous HGF Activator Is Required for Metanephric Kidney Morphogenesis in Vitro', *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 18, pp. 15099–15106, Jan. 2001, doi: 10.1074/jbc.M006634200.

[62] B. Niranjan *et al.*, 'HGF/SF: a potent cytokine for mammary growth, morphogenesis and development', *Development*, vol. 121, no. 9, pp. 2897–2908, Sep. 1995, doi: 10.1242/dev.121.9.2897.

[63] I. Herrera, S. Pascual, P. Zapater, F. Carnicer, P. Bellot, and J. María Palazón, 'The use of β-blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis':, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 28, no. 10, Art. no. 10, Oct. 2016, doi: 10.1097/MEG.0000000000000677.

[64] T.-H. Li *et al.*, 'Propranolol Is Associated with Lower Risk of Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Cirrhosis: A Tertiary-Center Study and Indirect Comparison with Meta-Analysis', *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2020, pp. 1–7, Apr. 2020, doi: 10.1155/2020/1892584.

[65] J. A. Oben *et al.*, 'Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters', *Gut*, vol. 53, no. 3, Art. no. 3, Mar. 2004, doi: 10.1136/gut.2003.026658.

[66] B. Sigala *et al.*, 'Sympathetic Nervous System Catecholamines and Neuropeptide Y Neurotransmitters Are Upregulated in Human NAFLD and Modulate the Fibrogenic Function of Hepatic Stellate Cells', *PLoS ONE*, vol. 8, no. 9, p. e72928, Sep. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072928.

Legends of figures

Figure 1. Expression of adrenergic receptors in HepaRG-progenitors, HepaRG-hepatocytes, primary human hepatocytes and HepG2, HuH-7 and BC2 hepatoma cell lines. A) Adrenergic receptors (ADR) subtypes and catecholamine-degrading enzymes (*MAOA*, *MAOB* and *COMT*) mRNA expression in human hepatocytes in primary culture (PHH) and four hepatoma cell lines (HepG2, HepaRG, HuH-7, BC2) was evaluated by RT-qPCR (5 ng of RNA). Results are the mean ± SD of 3 independent experiments in triplicates, except for PHH (n=5 in triplicates) using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method and *GAPDH* as housekeeping gene. All the values were compared to *ADRA2B* expression. B-D) HepaRG-hepatocytes were treated (E) or not (UT) for 24h with 1µM epinephrine (n=3). Western blots were performed using 30µg of proteins from HepaRG-hepatocytes total cell lysates (B) or ultra-concentrated conditioned supernatant with Amicon® Ultra 3K (C). D) Densitometry were performed using FIJI software and results were analysed by unpaired t-test (*, $p<0.05$ compared to UT). S-COMT: soluble form of COMT; mb-COMT: membrane form of COMT.

Figure 2. Epinephrine modulates expression of genes involved in tumor processes in HepaRG-hepatocytes. Microarrays were performed using cDNA from Hepatocytes-HepaRG (n=4) that were treated (E) or not (UT) with 1µM epinephrine for 3h. A) Analysis of main biological process enrichment terms from Gene Ontology (GO) were done using Rstudio Bioconductor TopGo and ComplexHeatmap packages from a list of 1565 DEG ($|FC| > 2$ and p-value < 0.05). The exact Fisher's test *p*-value are written above the heatmaps. B) GSEA (Gene set analysis enrichment) was performed using Hallmark gene sets from MSigDB (Molecular Signature Database) and GSEA software (from Broad Institute) from a list of 4269 DEG ($|FC| > 1.2$ and *p*-value < 0.05). Only enriched terms with NES (normalized enrichment score) > 1, *p*-value <0.05 and FDR (False discovery score) *q*-value <0.25 are presented. DEG: differentially expressed genes; FC: Fold change.

Figure 3. Effects of epinephrine and norepinephrine in primary human hepatocytes and in HepaRG-hepatocytes on the expression of several markers involved in tumor processes. HepaRG-hepatocytes (n=3) or primary human hepatocytes (PHH; n=5 for E and n=3 for NE treatments) were treated with 1µM of epinephrine (E) or norepinephrine (NE) for 3h. mRNA gene expressions of A-B) inflammatory, C-D) EMT and proliferation, E-F) angiogenesis and G-H) extracellular matrix remodelling markers were evaluated by RT-qPCR. The $2^{-\Delta\Delta CT}$ method was performed for RT-qPCR analysis (5 ng of RNA) and housekeeping gene used was *GAPDH*. Results are expressed in mean ± SD and as comparison with the untreated condition (UT). Results were

analysed by One-way Anova followed by Dunnett's *post hoc* test (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT).

Figure 4. Epinephrine stimulates an IL-6 positive feedback loop through activation of NF-κB and JAK/STAT3 pathways in HepaRG-hepatocytes. A) mRNA levels of IL6 and IL11 in HepaRG-hepatocytes treated 3h with epinephrine (E) in presence or not of prazosin (α_1-ADR antagonist) or ICI-118,551 (β_2-ADR antagonist) or with 50µM Forskolin (F). B) Kinetic of the *IL6* and *IL11* mRNA expression in HepaRG-hepatocytes treated with 1µM epinephrine (E). C) IL-6 assay by ELISA in conditioned supernatant of HepaRG-hepatocytes treated with 1µM epinephrine. D) A kinetic of treatment with 1µM epinephrine (E) was performed in HepaRG-hepatocytes and the phosphorylation of STAT3 was analysed by western blot using 30µg of proteins. E-F) HepaRG-hepatocytes were treated 1h with 1µM epinephrine (E) in presence or not of prazosin, ICI-118,551, a PI3K inhibitor (Ly294002, 10µM), a NF-κB inhibitor (SC-514, 100µM) or a JAK inhibitor (ruxolitinib, 0.1µM). Phosphorylation of STAT3 was then analysed by Western blots using 30µg of proteins D-F) Densitometry was performed using FIJI software. G-H) IL-6 assay by ELISA in conditioned supernatant of HepaRG-hepatocytes treated 1h (G) or 3h (H) with 1µM epinephrine (E) in presence or not of prazosin, ICI-118,551, SC-514 (100µM), ruxolitinib (0.1µM). I) Scheme representing the positive feedback loop of IL-6 in response to epinephrine observed in HepaRG-hepatocytes. SMART© (Servier Medical Art) was used for this scheme. All experiments were done in triplicats. Results (mean ± SD) were analysed by One-way Anova followed by Tukeys' or Dunnett's *post hocs* with (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT and $, $p<0.05$; $$, $p<0.01$; $$$, $p<0.001$ compared to E).

Figure 5. Catecholamines stimulate HepaRG-hepatocytes proliferation after a 24h treatment through activation of the α_1-ADR. A-B) DNA replication was assessed using BrdU (Green) incorporation assay and Hoechst (Blue) nuclear staining. HepaRG-hepatocytes were treated with forskolin 50µM (F) or epinephrine 1µM (E) or norepinephrine 1µM (NE) in presence of 1µM of prazosin or ICI-118,551 for 24h and percentage of positive BrdU cells were determined. C) HepaRG-hepatocytes were chronically treated every day with 1µM of epinephrine or norepinephrine and pictures were taken at days 0, 6 and 12 in the same area at x20 microscopy. D-E) HepaRG-hepatocytes were treated with epinephrine 1µM during different periods. Analysis of the phosphorylation of $ERK_{1/2}$-MAPK and c-Jun were performed by western blots using 30µg of proteins. Densitometry were performed using FIJI software. F-I) HepaRG-hepatocytes were co-treated or not with epinephrine and prazosin, ICI-551,118, Ly294002, NF-κB or ruxolitinib during 3 or 24h. *HGF* and

CDK1 mRNA levels were evaluated by RT-qPCR (5 ng of RNA) using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method analysis. Housekeeping gene used was *GAPDH* for 3h treatment or *TBP* for 24h treatment and all the values were compared to the untreated condition (UT). F) All experiments were done in triplicats. Results (mean ± SD) were analysed by One-way Anova followed by Dunett's or Tukeys' or Dunnett's *post hocs* (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT, $, $p<0.05$; $$, $p<0.01$; $$$, $p<0.001$ compared to E and ##, $p<0.01$ compared to NE).

Figure 6. Catecholamines induce a partial EMT in HepaRG-hepatocytes. A) HepaRG-hepatocytes were treated with epinephrine (E) in presence or not of prazosin and ICI-118,551 for 3h then *TGFB3* and *SNAI1* mRNA levels were evaluated by RT-qPCR. B-C) HepaRG-hepatocytes were treated with different concentration of epinephrine (E) and norepinephrine (NE) for 24h. *CDH1* and *CDH2* mRNA levels were evaluated by RT-qPCR (B) and E- and N-cadherins levels were then analysed by western blots using 30µg of proteins (C). D) HepaRG-hepatocytes were treated with epinephrine (E) in presence or not of prazosin and ICI-118,551 for 3h then *CDH1* and *CDH2* mRNA levels were evaluated by RT-qPCR. E) Human primary hepatocytes (PHH) were treated with various concentrations of epinephrine and N- and -cadherin expression was evaluated by RT-qPCR as well as western blots. F) Microarrays were performed using cDNA from Hepatocytes-HepaRG (n=4) which were treated with 1µM epinephrine for 3h. Analysis showed a list of significantly 4269 DEG ($|FC| > 1.2$ and p-value < 0.05). From this list, markers of stemness and ECM components as well as their receptors induced by epinephrine are presented. Expression values were reported to their respective UT. Results (mean ± SD) were analysed by One-way Anova followed by Dunett's or Tukeys' or Dunnett's *post hocs* (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT, $, $p<0.05$; $$, $p<0.01$; $$$, $p<0.001$ compared to E and ##, $p<0.01$ compared to NE). DEG: differentially expressed genes; FC: Fold change.

Figure 7. Catecholamines stimulate HepaRG-hepatocyte tumorsphere formation and anoikis resistance through activation of PI3K signalling pathway. A-D) Tumorsphere formation were performed using HepaRG-hepatocytes. Tumorspheres were treated every day for 5 days with 1µM Prazosin (1µM), ICI-118,551 (1µM), Ly294002, (10µM) associated or not with 1µM of epinephrine (E) or norepinephrine (NE). B) Sphere formation efficiency (SFE) as well C) cell survival by MTT assay were measured. D) mRNA gene expression of *HGF* and *CDK1* was evaluated by RT-qPCR. E) mRNA gene expression of stemness and hepatocytes differentiated markers was evaluated by RT-qPCR in adherent HepaRG-hepatocytes treated 3h with epinephrine (E) or not (UT) and compared to HepaRG-tumorspheres treated during 5 days. RT-qPCRs (5 ng of RNA) were analysis using the 2^{-}

$^{\Delta\Delta CT}$ method with *TBP* as housekeeping gene. All values were compared to the untreated sphere condition (UT-spheres-D5). Results were the mean ± SD of 3 independent experiments and were analysed by One-way Anova followed by Tukeys' *post hoc* (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT, $, $p<0.05$; $$, $p<0.01$; $$$, $p<0.001$ compared to E and #, $p<0.05$; ##, $p<0.01$; ###, $p<0.001$ compared to NE).

Figure 8. Gene expression profile of epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes matches to proliferative and stem HCC subclasses. A-B) Microarrays were performed using cDNA from Hepatocytes-HepaRG (n=4) were treated (E) or not (UT) with 1µM epinephrine for 3h and analysis shows a list of significantly 4269 DEG (|FC| > 1.2 and *p*-value < 0.05). A) GSEA (Gene set analysis enrichment) were performed using GSEA software (from Broad Institute) and gene sets from MSigDB (Molecular Signature Database) that are associated with liver development or HCC stem and proliferative signature. Only enriched terms with NES (normalized enrichment score) > 1, p-value <0.05 and FDR (False discovery score) *q*-value <0.25 are presented. B) Venn diagram were performed using epinephrine upregulated DEG signature with the four DESERT HCC subclass signatures. Number of gene are presented in the diagram. C) A two parameters-Kaplan Meier analysis was performed to determine the survival between the two groups from the data obtained from the TCGA database (367 HCC), with a result of less than 0.05 being considered significant. Patients without the combination of genes of interest (*ADRA1A*, *ADRB2*, *MAOA* or *COMT*) are part of a single group (with three combination of gene expression). DEG: differentially expressed genes; FC: Fold change.

Supplementary Figure 1. Epinephrine rapidly activates several signalling pathways in HepaRG-hepatocytes. Western blots were performed using 30µg of proteins of cell protein lysate (A-B) or nuclear protein extract (C) from HepaRG-hepatocytes treated (E) or not (UT) with 1µM epinephrine were performed. (n=3). Densitometry were the mean ± SD of 3 independent experiment and were performed using FIJI software and results were analysed by One-way Anova followed by Dunnett's *post hoc* (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT).

Supplementary Figure 2. Heatmap of genes significantly modulated by epinephrine after 3h treatment in HepaRG-hepatocytes. Microarrays were performed using cDNA from Hepatocytes-HepaRG (n=4) treated (E) or not (UT) with 1µM epinephrine for 3h. Analysis created a list of 1565 DEG (|FC| > 2 and *p*-value < 0.05) with known GeneSymbol. There are 537 downregulated DEG and 1028 upregulated DEG. DEG: differentially expressed genes; FC: Fold change.

Supplementary Figure 3. Effects of epinephrine on the expression of several markers involved in tumor processes in the BC2, HepG2 and Huh-7 hepatoma cell lines. BC2 cells (n=3 in triplicate), HepG2 and Huh-7 cells (n=1 in triplicate) were treated with 0.1, 1 or 10µM of epinephrine (E) for 3h or 24h A-B) BC2 mRNA gene expression was evaluated by RT-qPCR C) IL-6 production by BC2 cells was analysed by ELISA in conditioned supernatant treated by epinephrine. D) HepG2 and E) Huh-7 mRNA gene expression was evaluated by RT-qPCR. The $2^{-\Delta\Delta CT}$ method was performed for RT-qPCR analysis (5 ng of RNA) and housekeeping gene used was *GAPDH* for 3h treatments or *TBP* for 24h treatments. All values (mean ± SD) were compared to the untreated condition (UT). Results were analysed by One-way Anova followed by Dunnett's *post hoc* (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT).

Supplementary Figure 4. Epinephrine induces *IL11* expression by activating the p38 and $ERK_{1/2}$-MAPK signalling pathway. *IL11* mRNA level was evaluated by RT-qPCR (5 ng of RNA) using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method analysis. Housekeeping gene used was *GAPDH* and all values were compared to the untreated condition (UT). A-B) HepaRG-hepatocytes were pretreated for 30 minutes with inhibitor of PI3K (Ly294002, 10µM), NF-κB (SC-514, 100µM), JAK (ruxolitinib, 0.1µM), p38-MAPK (SB203580, 5µM) or MEK1/2 (U0126, 5µM) before the addition of epinephrine (E, 1µM) for 3h. Results are the mean ±SD of 3 independent experiments in triplicates and were analysed by One-way Anova followed by Tukey's *post hoc* (***, $p<0.001$ compared to UT and $, $p<0.05$; $$$, $p<0.001$).

Supplementary Figure 5. Catecholamines do not enhance cell migration potential of HepaRG-hepatocytes in a wound healing assay. HepaRG-hepatocytes were seeded without ECM coating and were treated at time=0 and time=24h with 1µM of epinephrine (E) or norepinephrine (NE). Scratch wound healing assay were performed using IncuCyte® technology to measure cell migration 48h after treatment. Followed parameters were calculated: A) Wound width, B) Wound cell confluence and C) Relative wound width. Results (mean ± SD) were analysed by One-way Anova followed by Dunnett's *post hoc*.

Supplementary Figure 6. Catecholamines do not induce any further stemness, EMT and inflammatory markers. Tumorsphere formation were performed using differentiated HepaRG-hepatocytes. Tumorspheres were chronically every day treated for 5 days with 1µM antagonist of α_1- or β_2-adrenoceptors, respectively Prazosin or ICI-118,551, inhibitor of PI3K (Ly294002, 10µM) and/or treated with 1µM of epinephrine (E) or norepinephrine (NE). mRNA gene expression of A)

stemness and hepatocytes-differentiation, B) EMT and C) inflammatory markers was evaluated by RT-qPCR (5 ng of RNA) using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method analysis. Housekeeping gene used was *GAPDH* and all values were compared to the untreated condition (UT). Results (mean ± SD) were analysed by One-way Anova followed by Tukeys' *post hoc* (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to UT and #, $p<0.05$ compared to NE).

Supplementary Figure 7. Adrenoceptors and catecholamine-metabolizing enzymes are less expressed in Desert's ECM and STEM HCC subclasses. A-C) Expression of A) α_1- and α_2-adrenoceptors B) β-adrenoceptors and C) catecholamine-metabolizing enzymes in 1133 HCC from the four Desert HCC subclass was analysed. Results (mean ± SD) were analysed by One-way Anova followed by Dunnett' *post hoc* (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ compared to the PP subclass). D) A two parameters-Kaplan Meier analysis was performed to determine the survival between the two groups from the data obtained from the TCGA database (367 HCC), with a result of less than 0.05 being considered significant. Patients without the combination of genes of interest (*ADRA1A*, *ADRB2*, *MAOA* or *COMT*) are part of a single group (with three combination of gene expression). PP: Periportal; PV; Perivenous; ECM: extracellular matrix.

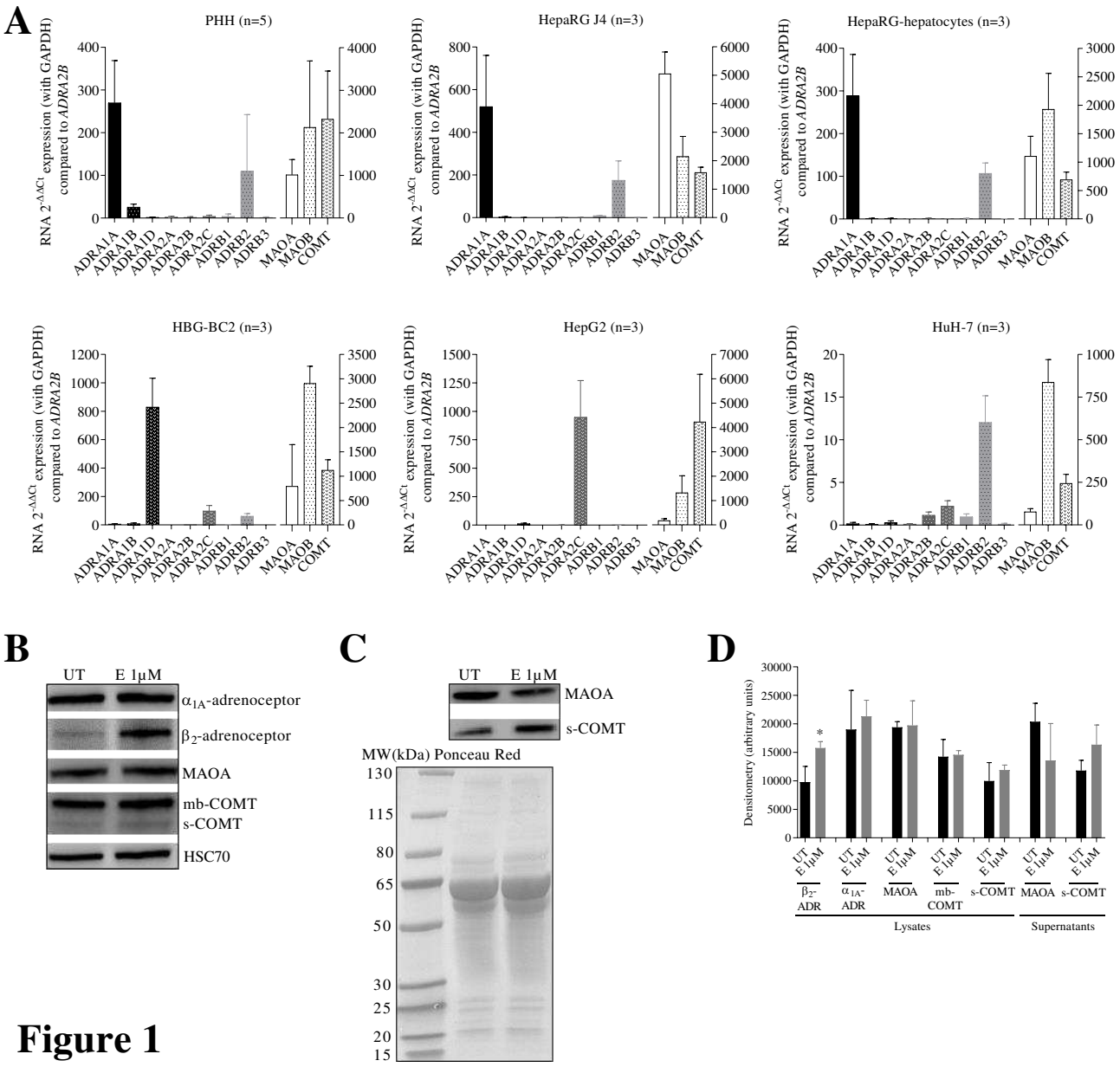
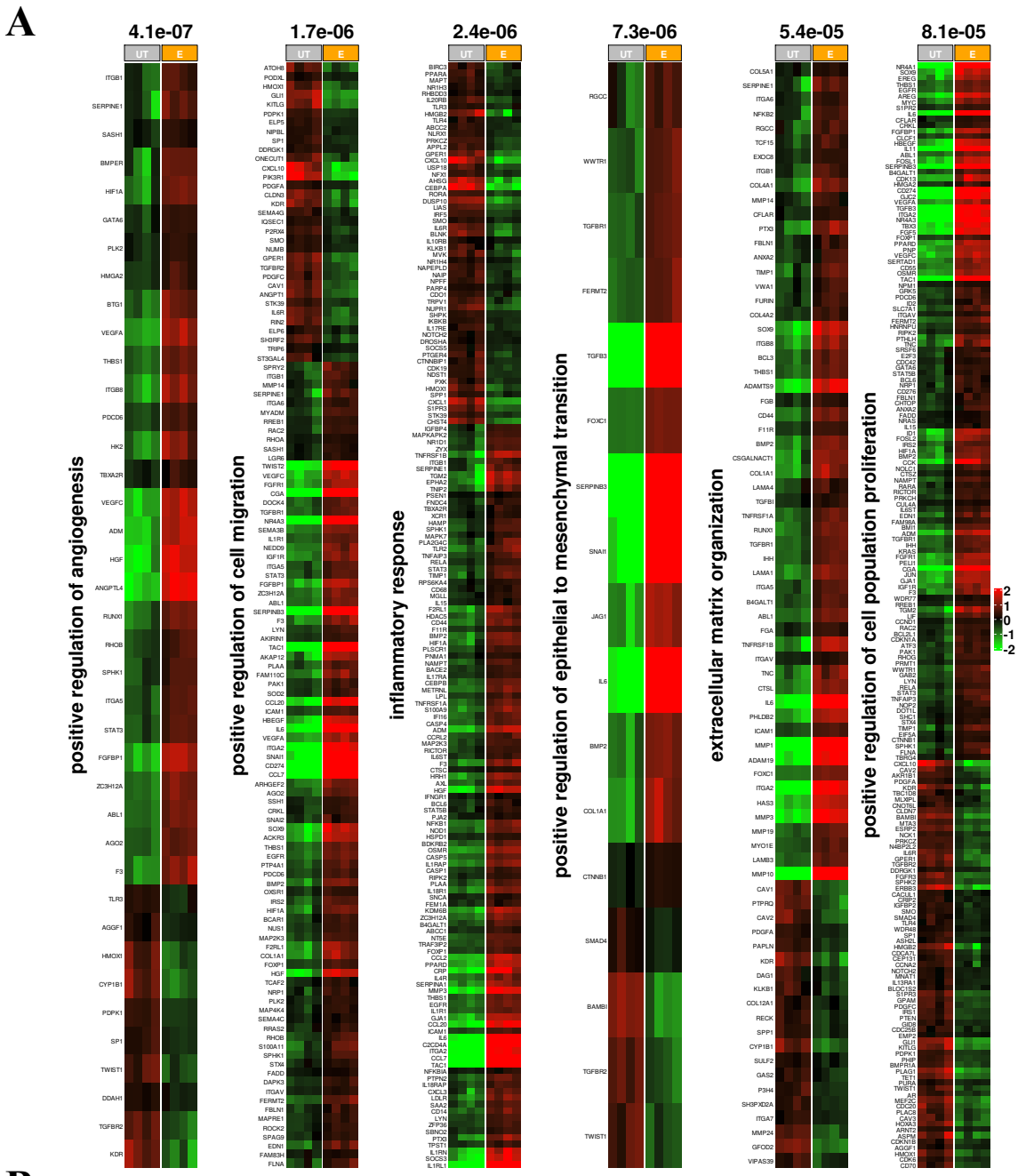
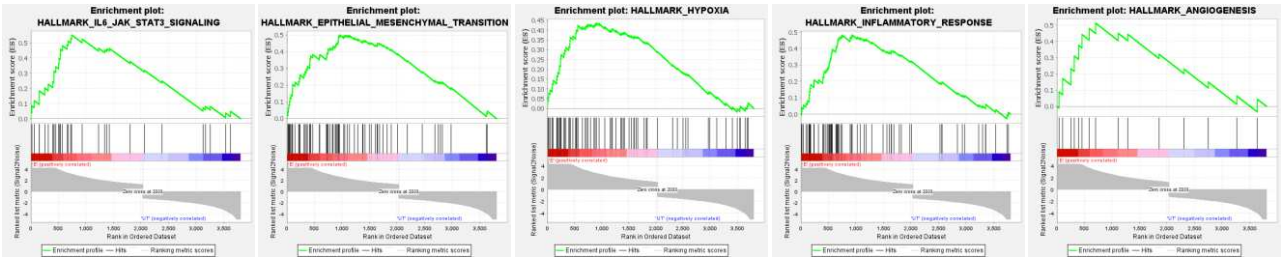

A
PHH (n=5)
HepaRG J4 (n=3)
HepaRG-hepatocytes (n=3)
HBG-BC2 (n=3)
HepG2 (n=3)
HuH-7 (n=3)
RNA 2-ΔΔCt expression (with GAPDH) compared to ADRA2B
ADRA1A ADRA1B ADRA1D ADRA2A ADRA2B ADRA2C ADRB1 ADRB2 ADRB3 MAOA MAOB COMT
B
UT
E 1µM
α1A-adrenoceptor
β2-adrenoceptor
MAOA
mb-COMT
s-COMT
HSC70
C
UT
E 1µM
MAOA
s-COMT
MW(kDa) Ponceau Red
130
115
80
65
50
30
25
20
15
D
Densitometry (arbitrary units)
UT
E 1µM
β2-ADR
α1A-ADR
MAOA
mb-COMT
s-COMT
MAOA
s-COMT
Lysates
Supernatants

Figure 1





NES: 1.6134758
P-value < 0.0001
FDR q-value: 0.23516777

NES: 1.5909177
P-value < 0.0001
FDR q-value: 0.2116722

NES: 1.552471
P-value < 0.0001
FDR q-value: 0.21286781

NES: 1.5446391
P-value < 0.0001
FDR q-value: 0.19096766

NES: 1.5361834
P-value < 0.0001
FDR q-value: 0.18021183

Figure 2

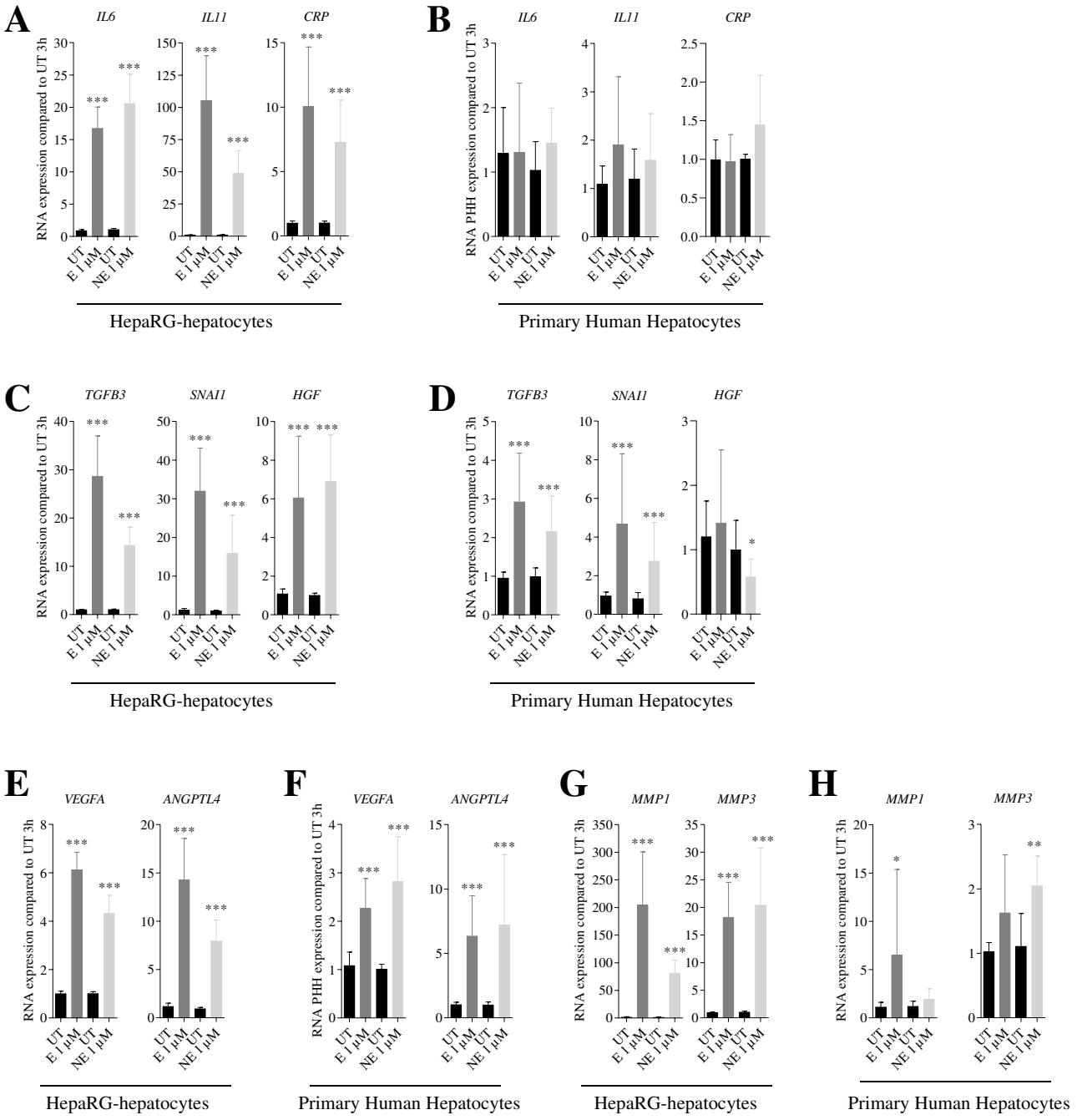

A
IL6
IL11
CRP
RNA expression compared to UT 3h
UT
E 1 µM
NE 1 µM
HepaRG-hepatocytes
B
IL6
IL11
CRP
RNA PHH expression compared to UT 3h
Primary Human Hepatocytes
C
TGFB3
SNAI1
HGF
HepaRG-hepatocytes
D
TGFB3
SNAI1
HGF
Primary Human Hepatocytes
E
VEGFA
ANGPTL4
HepaRG-hepatocytes
F
VEGFA
ANGPTL4
Primary Human Hepatocytes
G
MMP1
MMP3
HepaRG-hepatocytes
H
MMP1
MMP3
Primary Human Hepatocytes

Figure 3

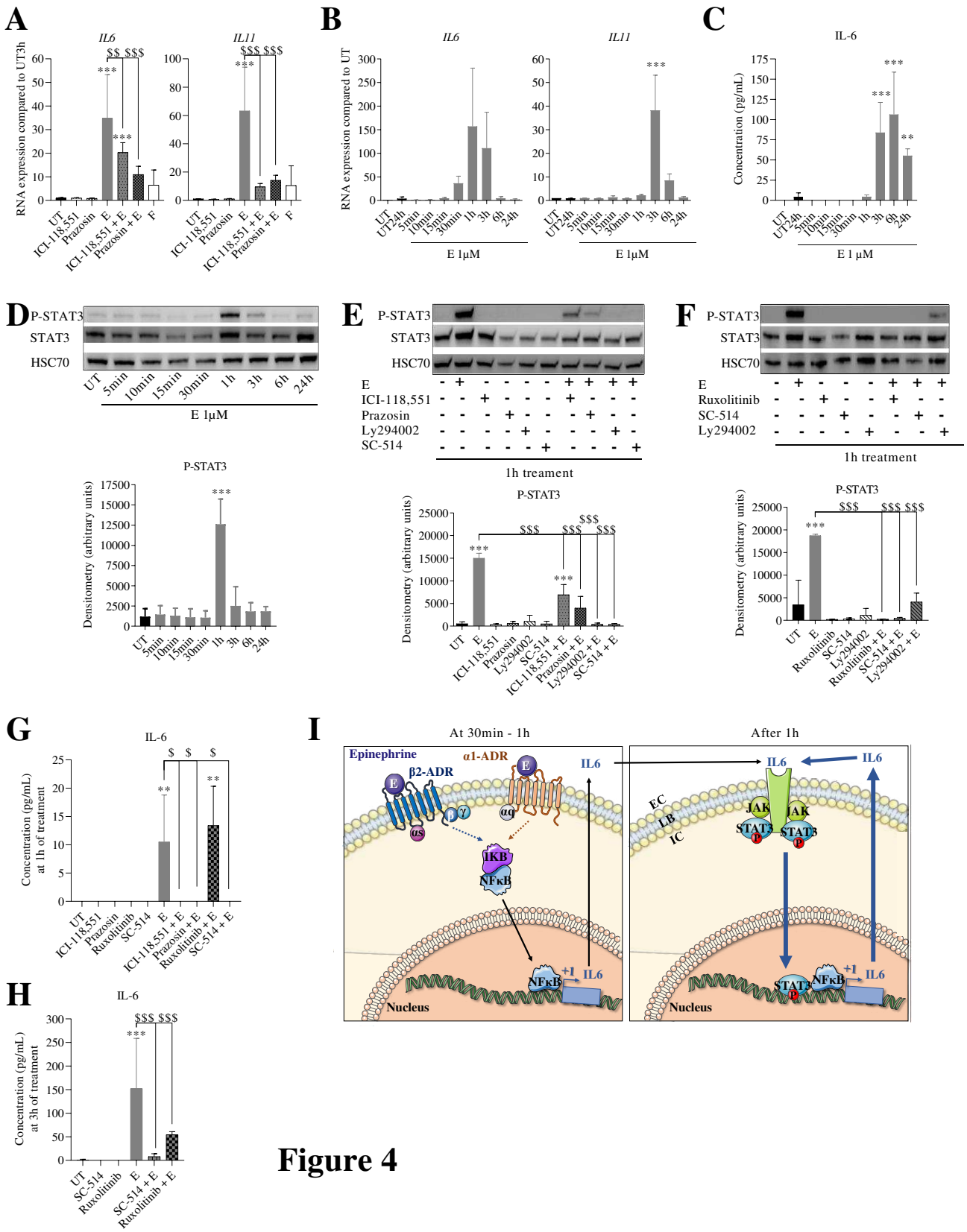

A
IL6
IL11
RNA expression compared to UT3h
UT
ICI-118,551
Prazosin
E
ICI-118,551 + E
Prazosin + E
F
B
IL6
IL11
RNA expression compared to UT
UT
UT24h
5min
10min
15min
30min
1h
3h
6h
24h
E 1µM
C
IL-6
Concentration (pg/mL)
E 1 µM
D
P-STAT3
STAT3
HSC70
E 1µM
P-STAT3
Densitometry (arbitrary units)
E
ICI-118,551
Prazosin
Ly294002
SC-514
1h treament
P-STAT3
Densitometry (arbitrary units)
ICI-118,551 + E
Prazosin + E
Ly294002 + E
SC-514 + E
F
P-STAT3
STAT3
HSC70
E
Ruxolitinib
SC-514
Ly294002
1h treatment
P-STAT3
Densitometry (arbitrary units)
Ruxolitinib + E
SC-514 + E
Ly294002 + E
G
IL-6
Concentration (pg/mL) at 1h of treatment
UT
ICI-118,551
Prazosin
Ruxolitinib
SC-514
E
ICI-118,551 + E
Prazosin + E
Ruxolitinib + E
SC-514 + E
H
IL-6
Concentration (pg/mL) at 3h of treatment
UT
SC-514
Ruxolitinib
E
SC-514 + E
Ruxolitinib + E
I
At 30min - 1h
After 1h
Epinephrine
α1-ADR
β2-ADR
IL6
IKB
NFκB
Nucleus
EC
LB
IC
JAK
STAT3
P
+1

Figure 4

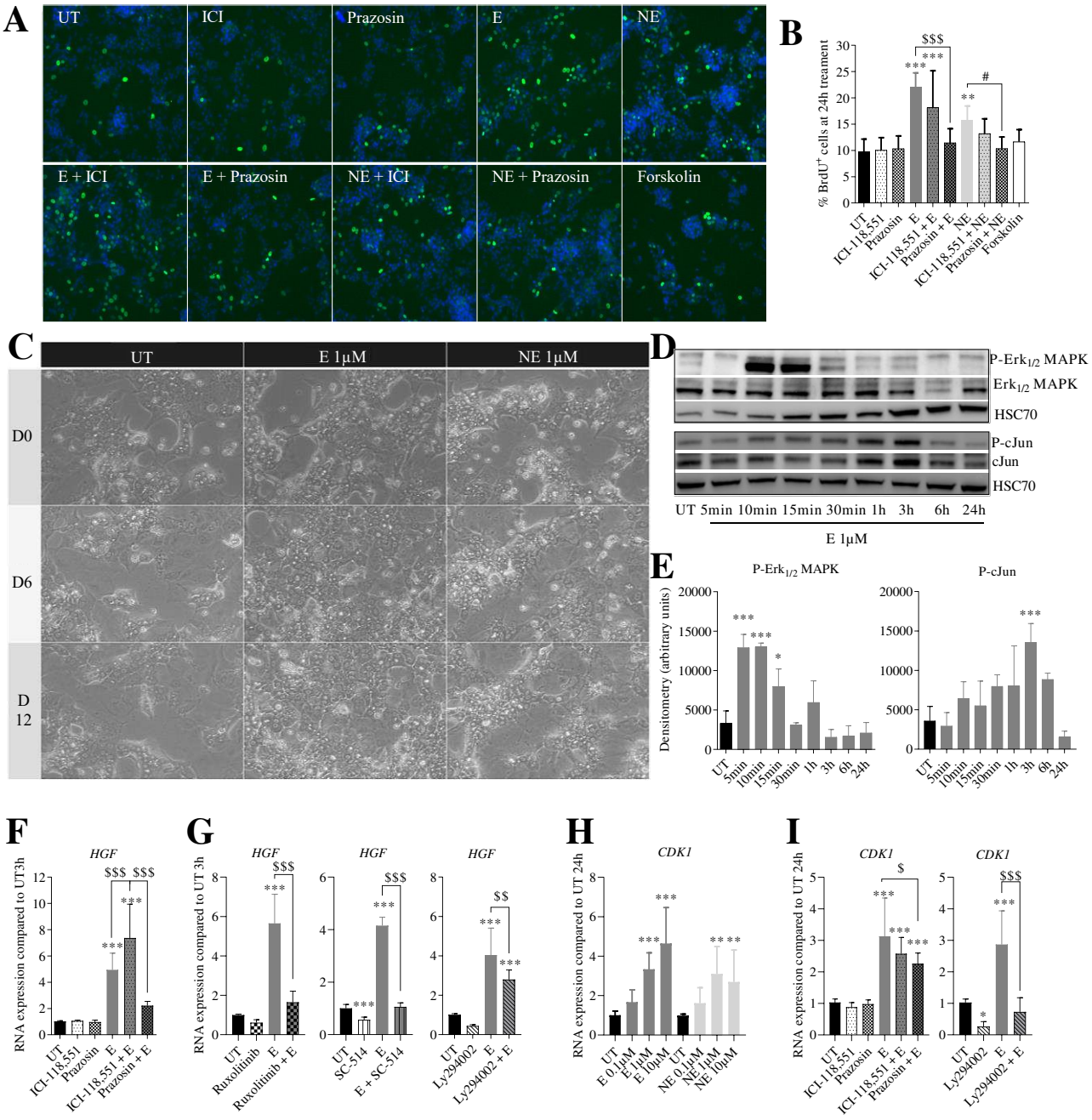

A
UT
ICI
Prazosin
E
NE
E + ICI
E + Prazosin
NE + ICI
NE + Prazosin
Forskolin
B
% BrdU+ cells at 24h treament
UT
ICI-118,551
Prazosin
E
ICI-118,551 + E
Prazosin + E
NE
ICI-118,551 + NE
Prazosin + NE
Forskolin
C
UT
E 1µM
NE 1µM
D0
D6
D 12
D
P-Erk1/2 MAPK
Erk1/2 MAPK
HSC70
P-cJun
cJun
HSC70
UT 5min 10min 15min 30min 1h 3h 6h 24h
E 1µM
E
P-Erk1/2 MAPK
P-cJun
Densitometry (arbitrary units)
F
HGF
RNA expression compared to UT3h
G
HGF
RNA expression compared to UT 3h
Ruxolitinib
Ruxolitinib + E
SC-514
E + SC-514
Ly294002
Ly294002 + E
H
CDK1
RNA expression compared to UT 24h
E 0.1µM
E 1µM
E 10µM
NE 0.1µM
NE 1µM
NE 10µM
I
CDK1
RNA expression compared to UT 24h

Figure 5

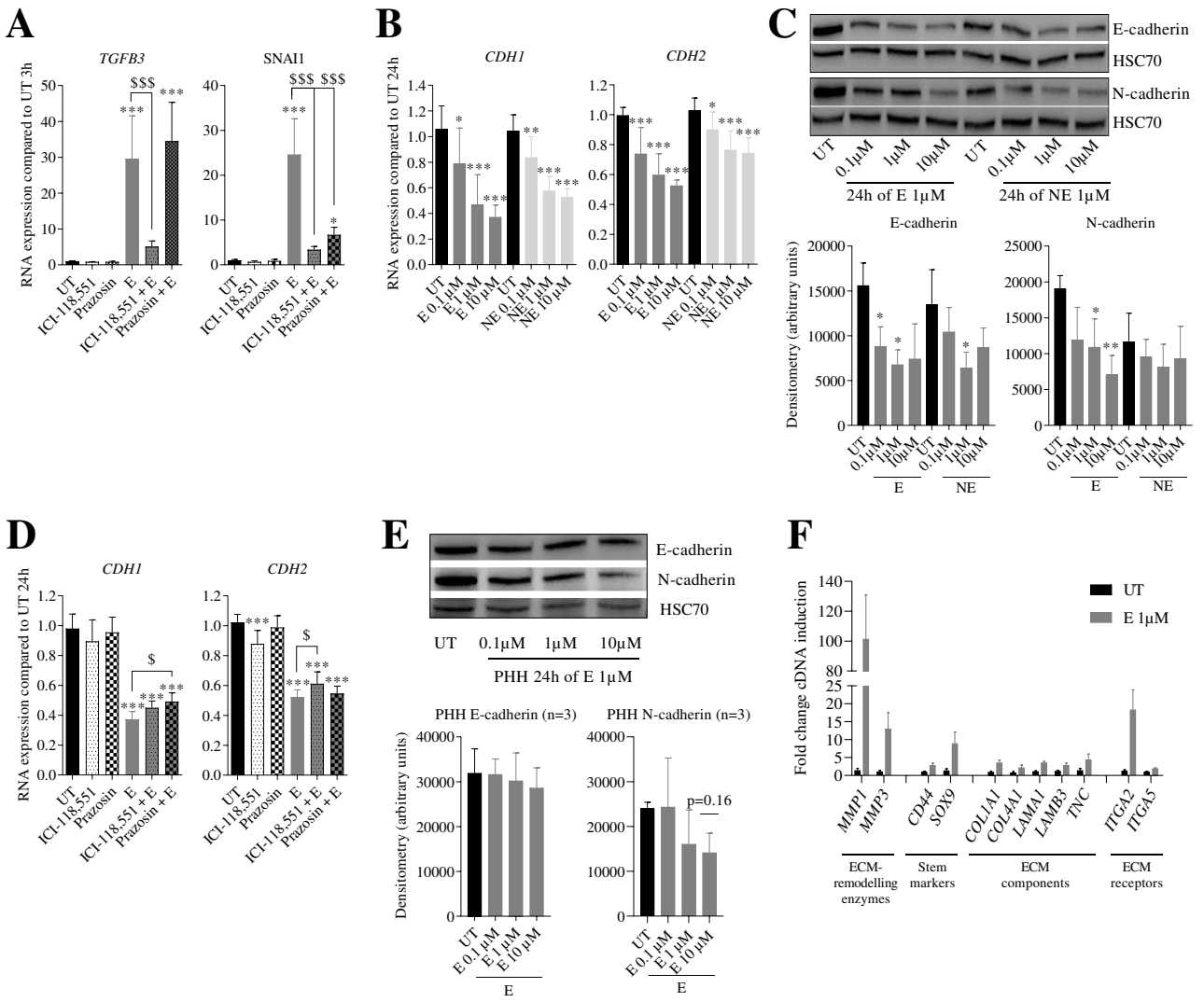

A
TGFB3
SNAI1
RNA expression compared to UT 3h
UT
ICI-118,551
Prazosin
E
ICI-118,551 + E
Prazosin + E
B
CDH1
CDH2
RNA expression compared to UT 24h
E 0.1 µM
E 1 µM
E 10 µM
NE 0.1 µM
NE 1 µM
NE 10 µM
C
E-cadherin
HSC70
N-cadherin
0.1µM
1µM
10µM
24h of E 1µM
24h of NE 1µM
Densitometry (arbitrary units)
D
E
PHH 24h of E 1µM
PHH E-cadherin (n=3)
PHH N-cadherin (n=3)
p=0.16
F
Fold change cDNA induction
MMP1
MMP3
CD44
SOX9
COL1A1
COL4A1
LAMA1
LAMB3
TNC
ITGA2
ITGA5
ECM-remodelling enzymes
Stem markers
ECM components
ECM receptors

Figure 6

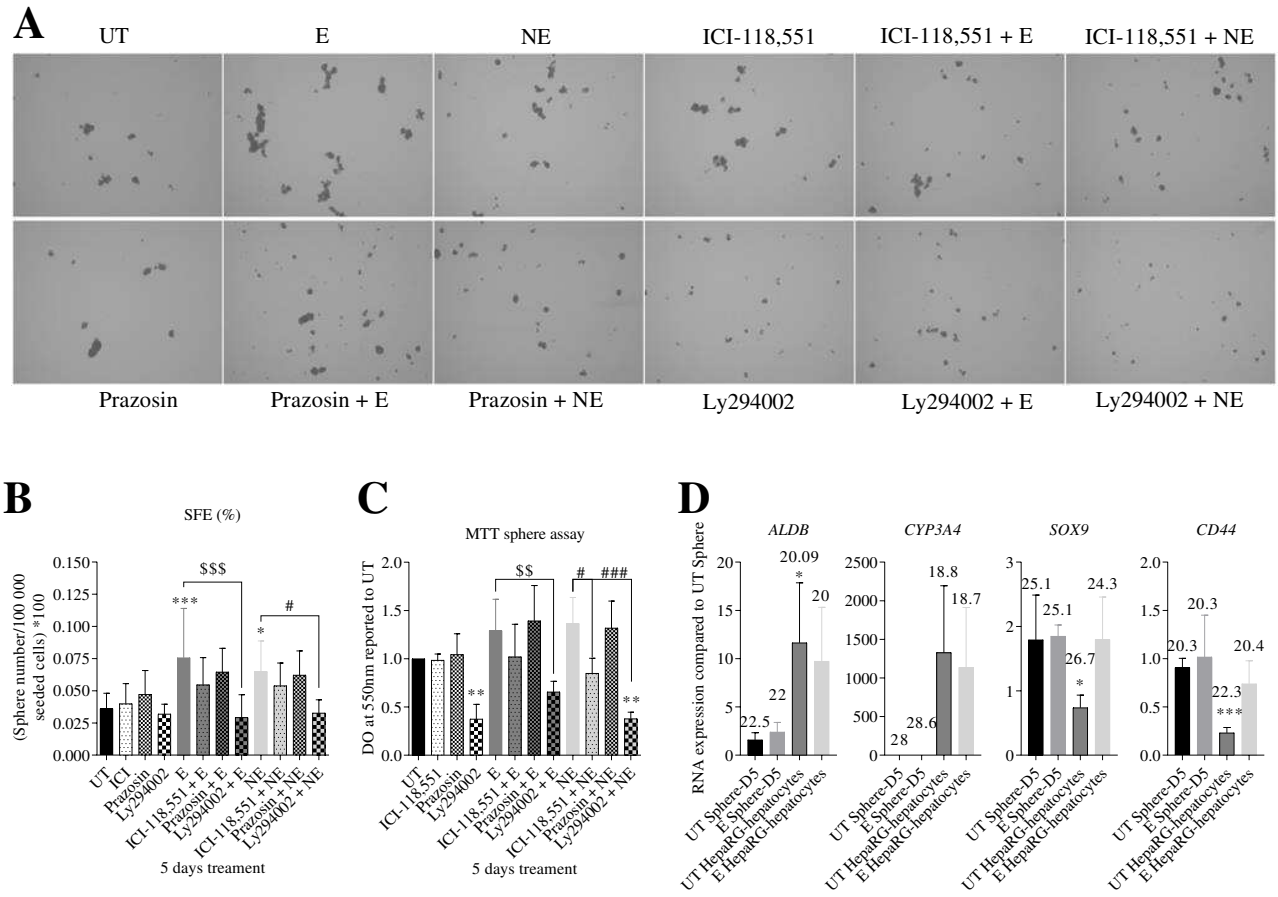
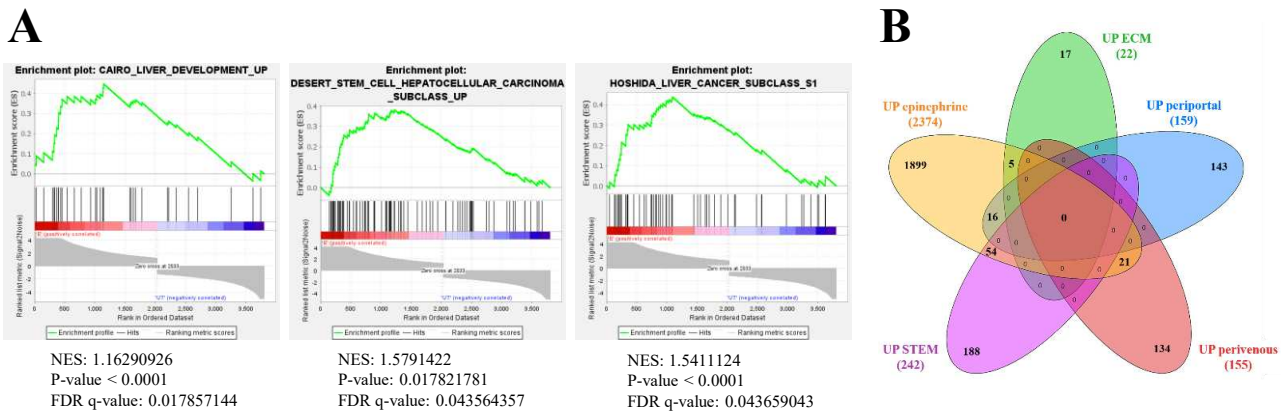

A
UT
E
NE
ICI-118,551
ICI-118,551 + E
ICI-118,551 + NE
Prazosin
Prazosin + E
Prazosin + NE
Ly294002
Ly294002 + E
Ly294002 + NE
B
SFE (%)
(Sphere number/100 000 seeded cells) *100
5 days treament
C
MTT sphere assay
DO at 550nm reported to UT
5 days treament
D
ALDB
CYP3A4
SOX9
CD44
RNA expression compared to UT Sphere
UT Sphere-D5
E Sphere-D5
UT HepaRG-hepatocytes
E HepaRG-hepatocytes
E
HGF
CDK1
RNA sphere expression compared to UT
5 days treament

Figure 7


A
Enrichment plot: CAIRO_LIVER_DEVELOPMENT_UP
Enrichment plot: DESERT_STEM_CELL_HEPATOCELLULAR_CARCINOMA_SUBCLASS_UP
Enrichment plot: HOSHIDA_LIVER_CANCER_SUBCLASS_S1
NES: 1.16290926
P-value < 0.0001
FDR q-value: 0.017857144
NES: 1.5791422
P-value: 0.017821781
FDR q-value: 0.043564357
NES: 1.5411124
P-value < 0.0001
FDR q-value: 0.043659043
B
UP ECM (22)
UP epincphrine (2374)
UP periportal (159)
UP STEM (242)
UP perivenous (155)
17
1899
5
143
16
0
54
21
188
134

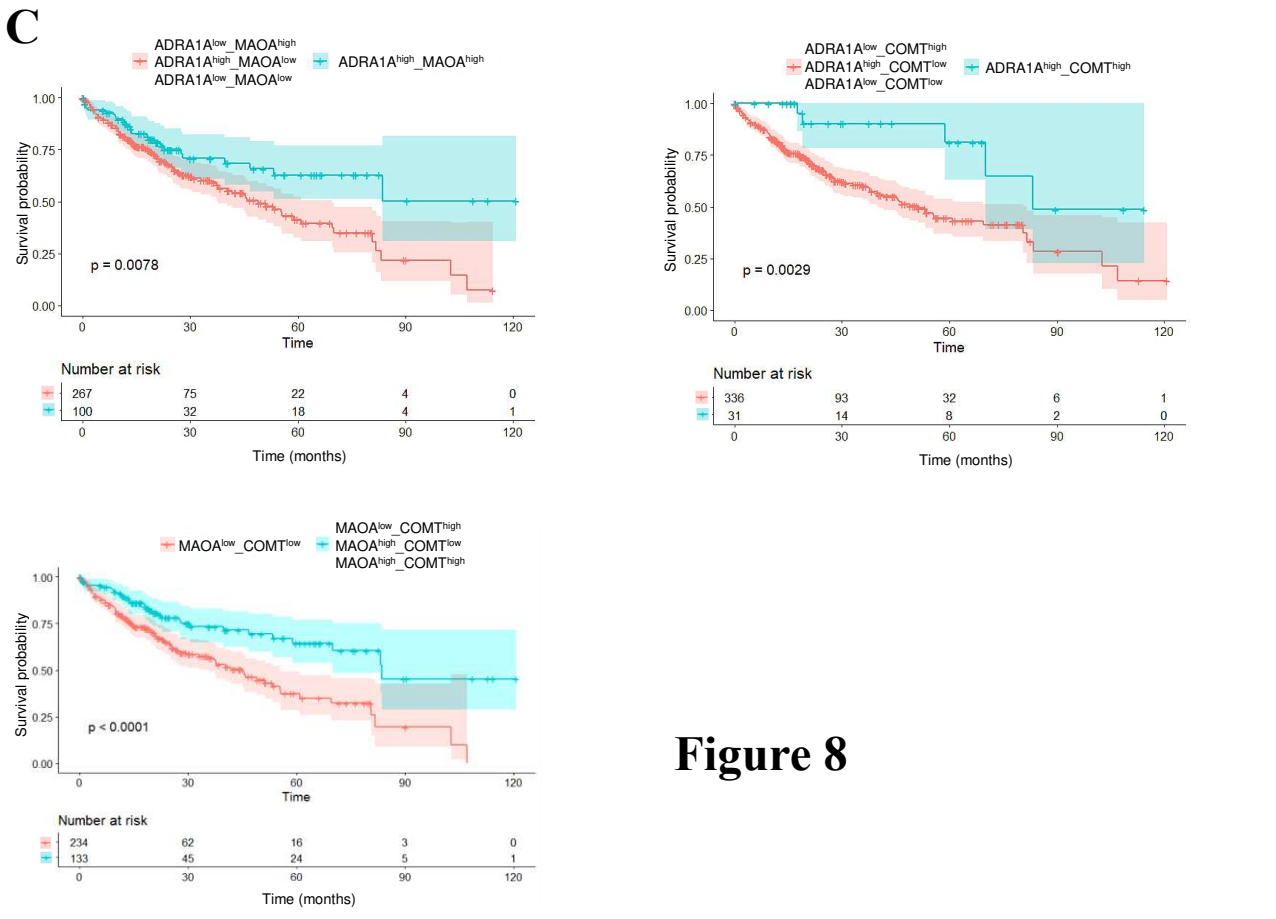
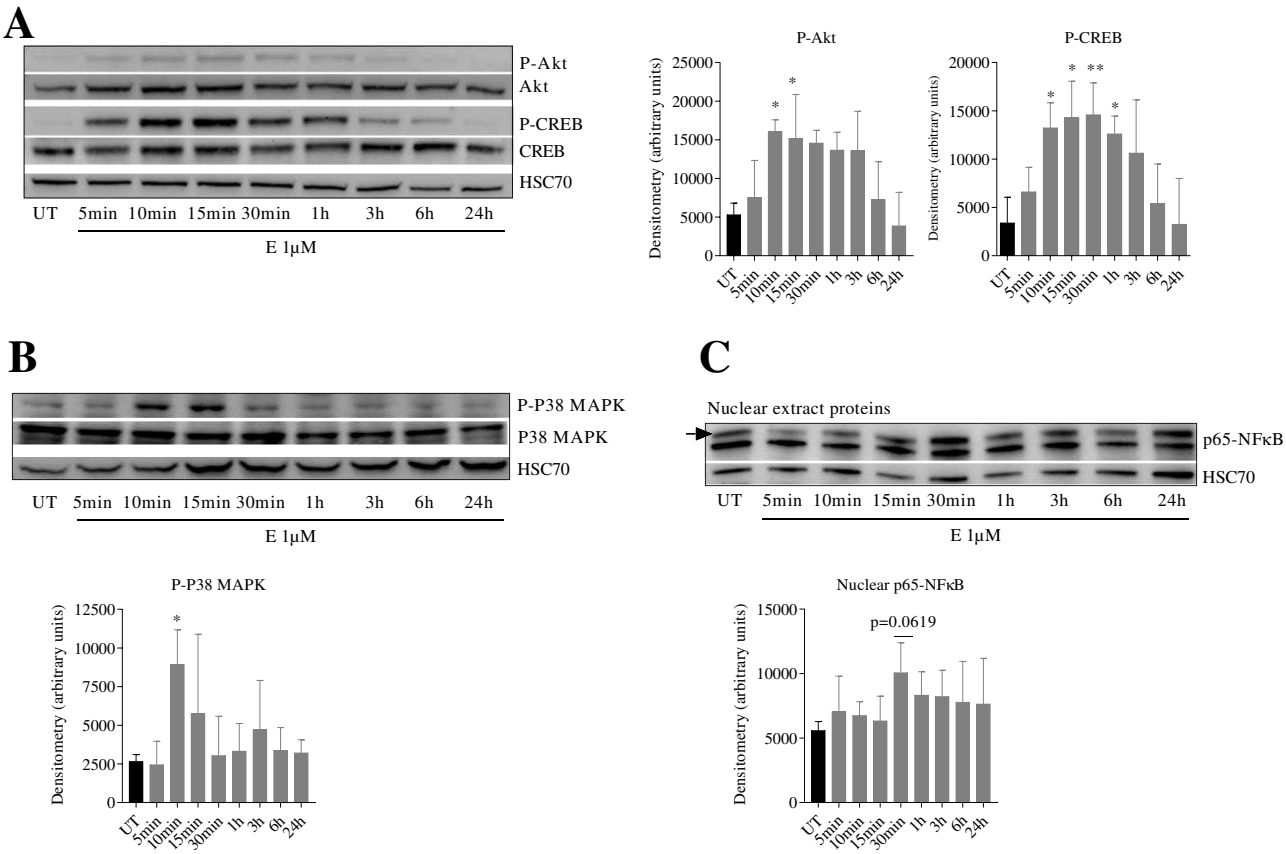
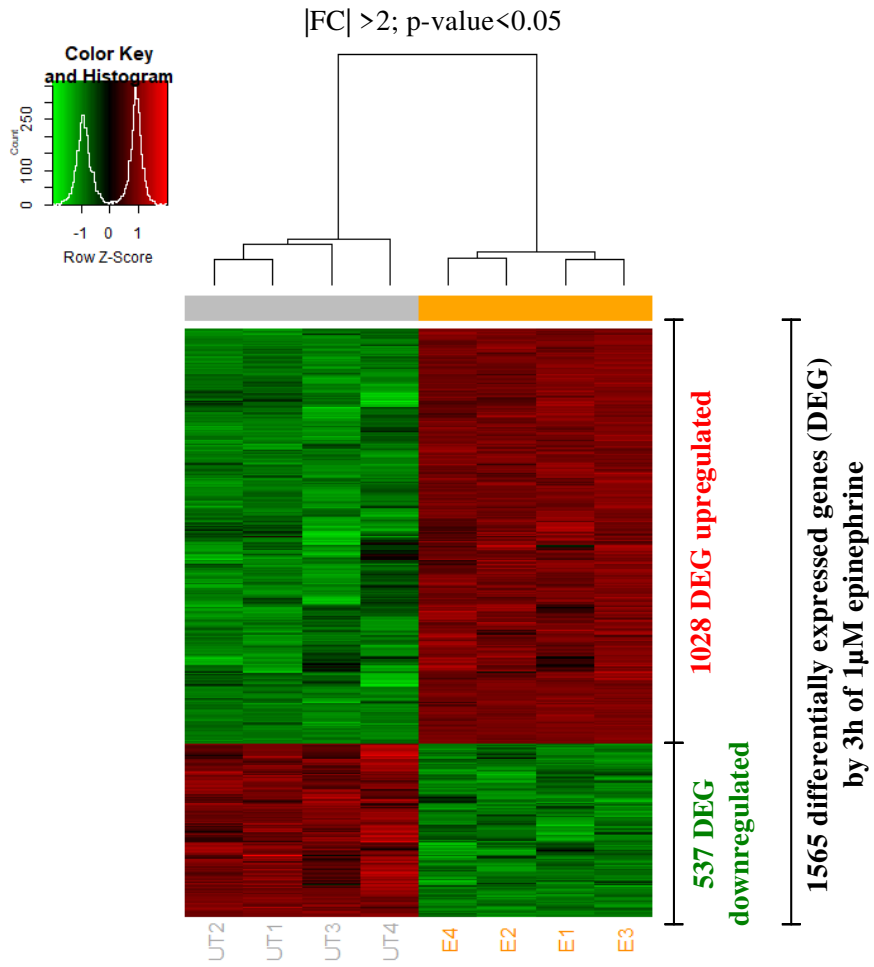

C
ADRA1A^low_MAOA^high
ADRA1A^high_MAOA^low
ADRA1A^high_MAOA^high
ADRA1A^low_MAOA^low
Survival probability
p = 0.0078
Time
Number at risk
267 75 22 4 0
100 32 18 4 1
Time (months)
ADRA1A^low_COMT^high
ADRA1A^high_COMT^low
ADRA1A^high_COMT^high
ADRA1A^low_COMT^low
p = 0.0029
336 93 32 6 1
31 14 8 2 0
MAOA^low_COMT^low
MAOA^low_COMT^high
MAOA^high_COMT^low
MAOA^high_COMT^high
p < 0.0001
234 62 16 3 0
133 45 24 5 1

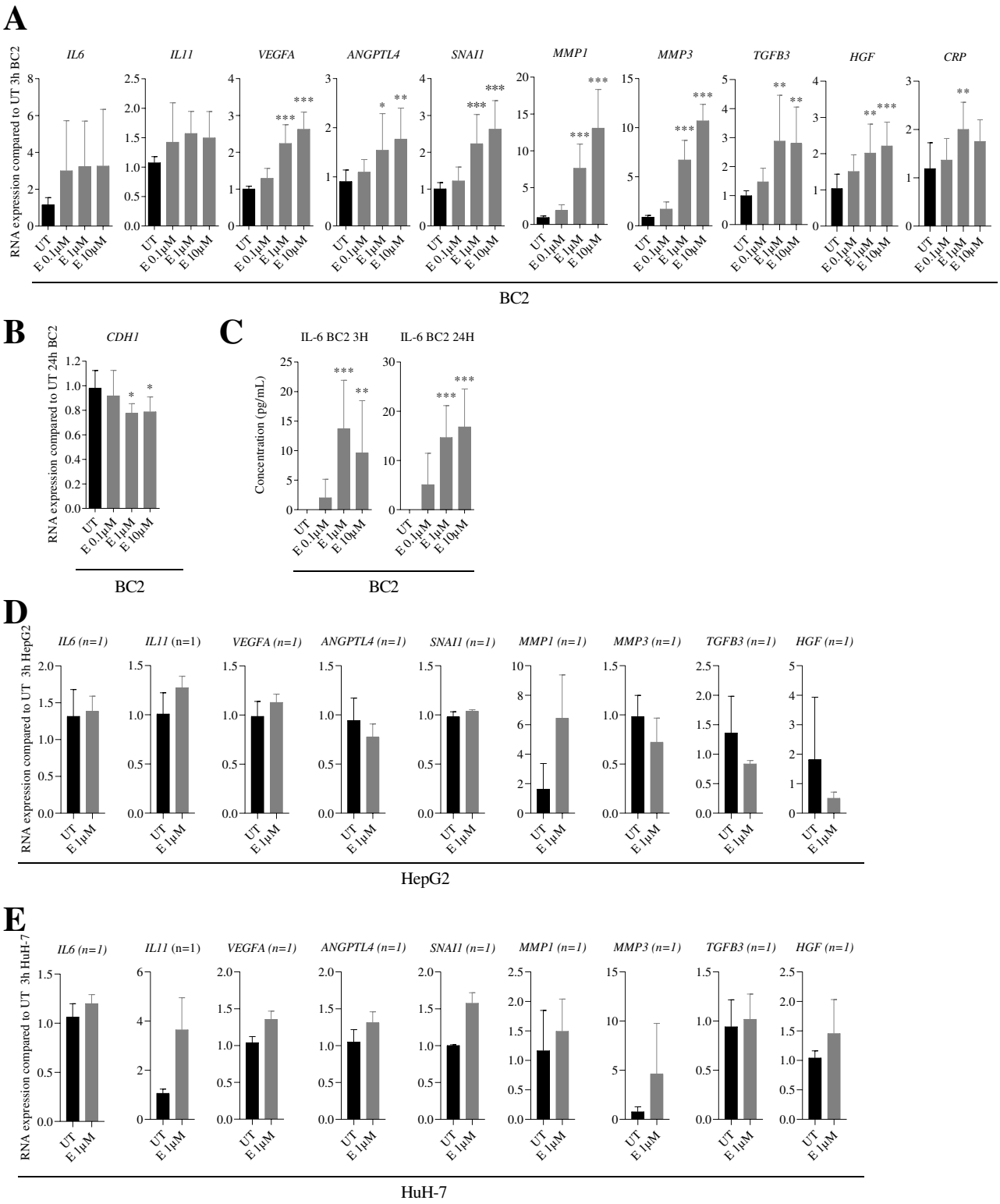
Figure 8



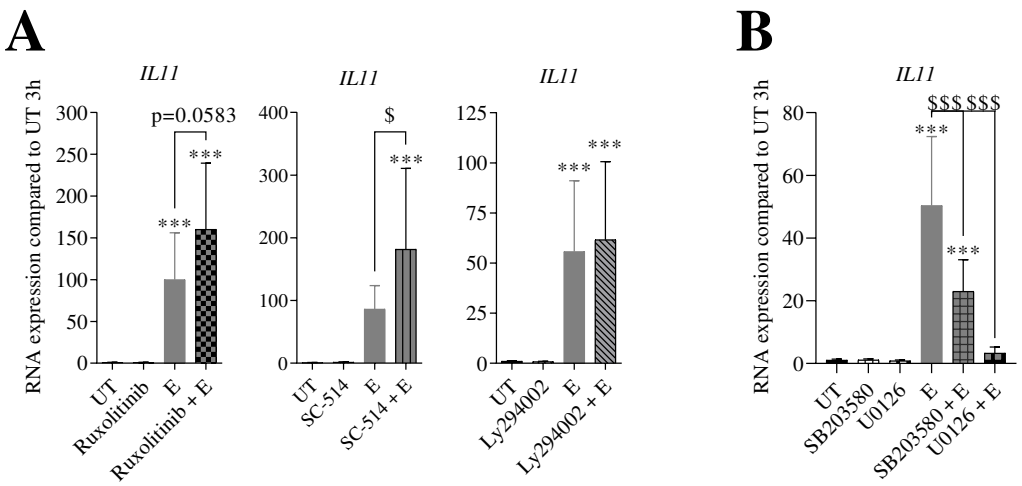
Supplementary Figure 1



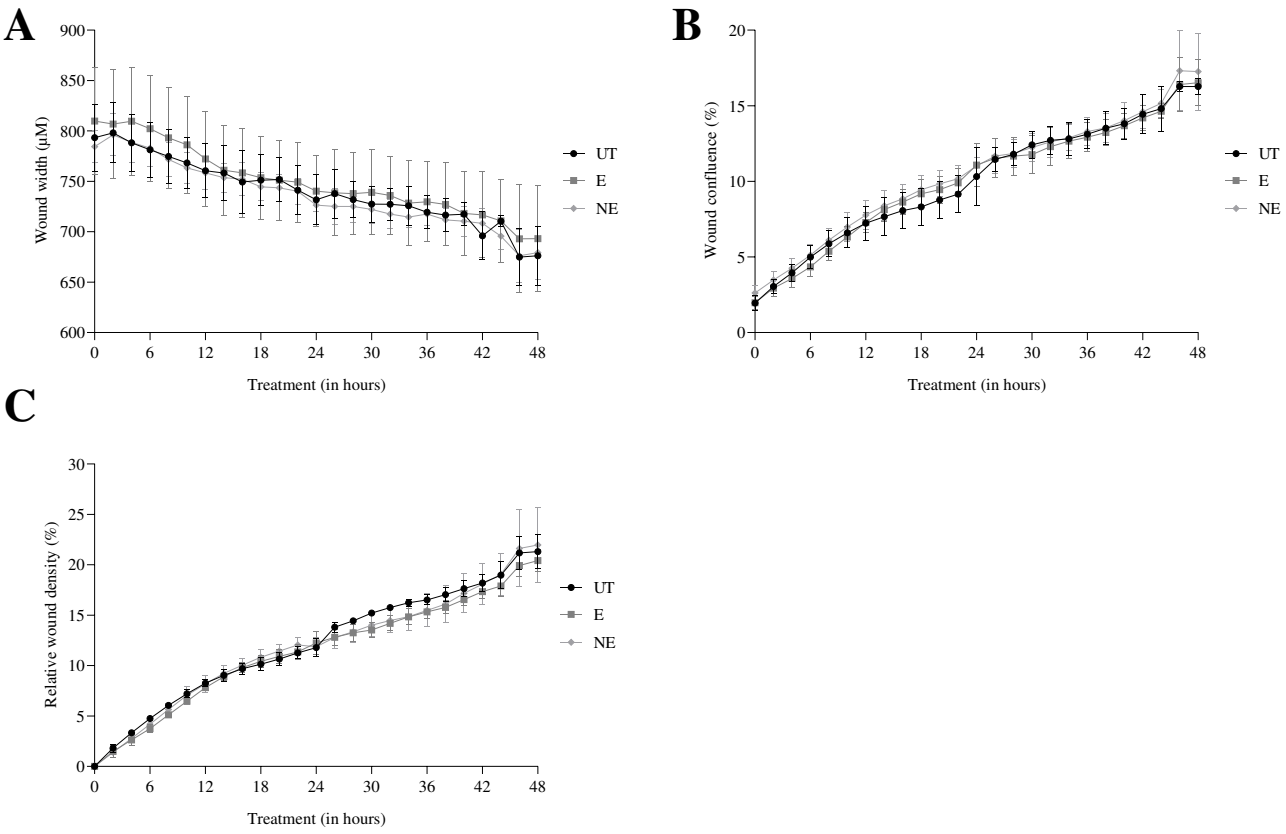
Supplementary Figure 2



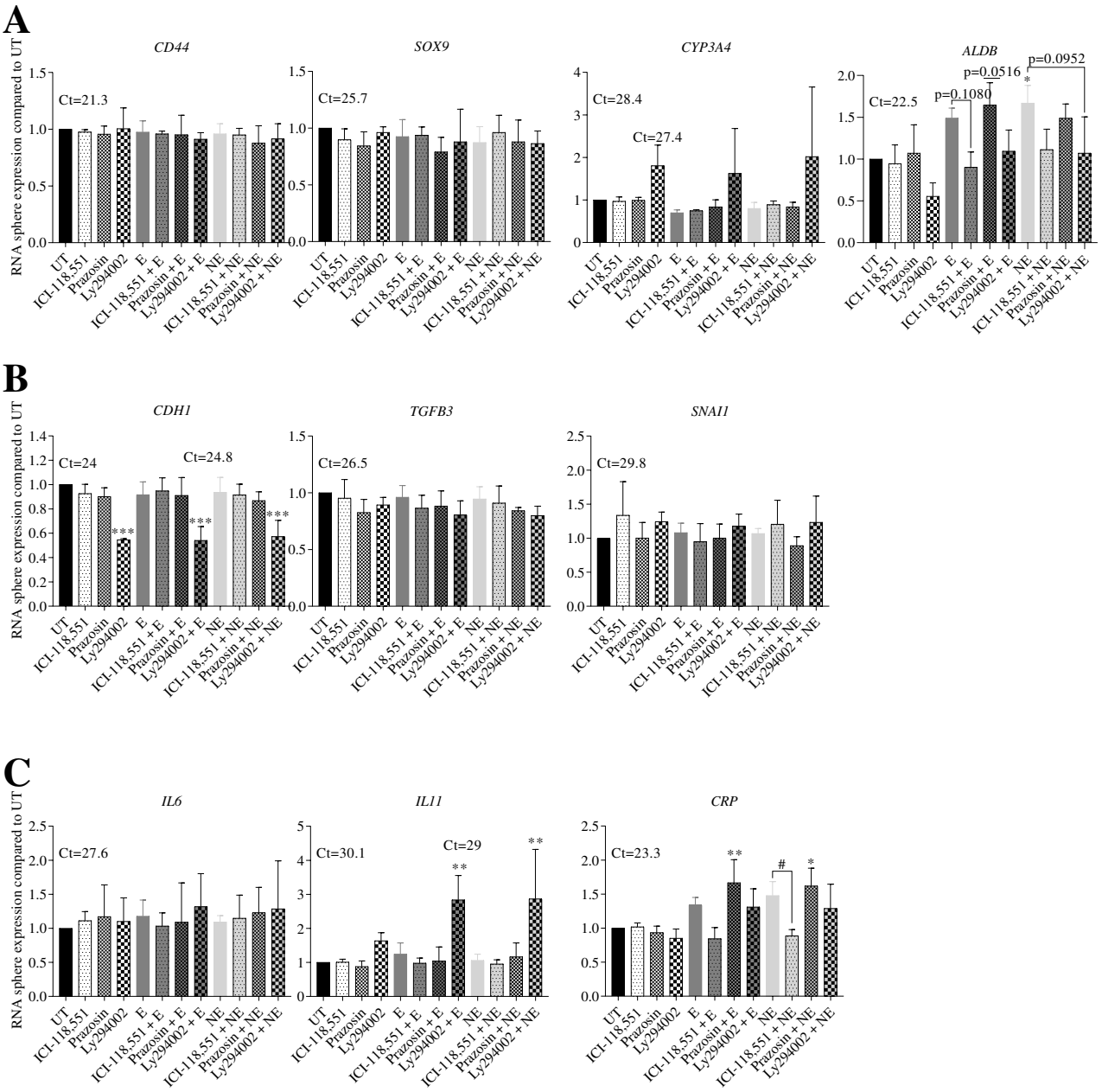
Supplementary Figure 3



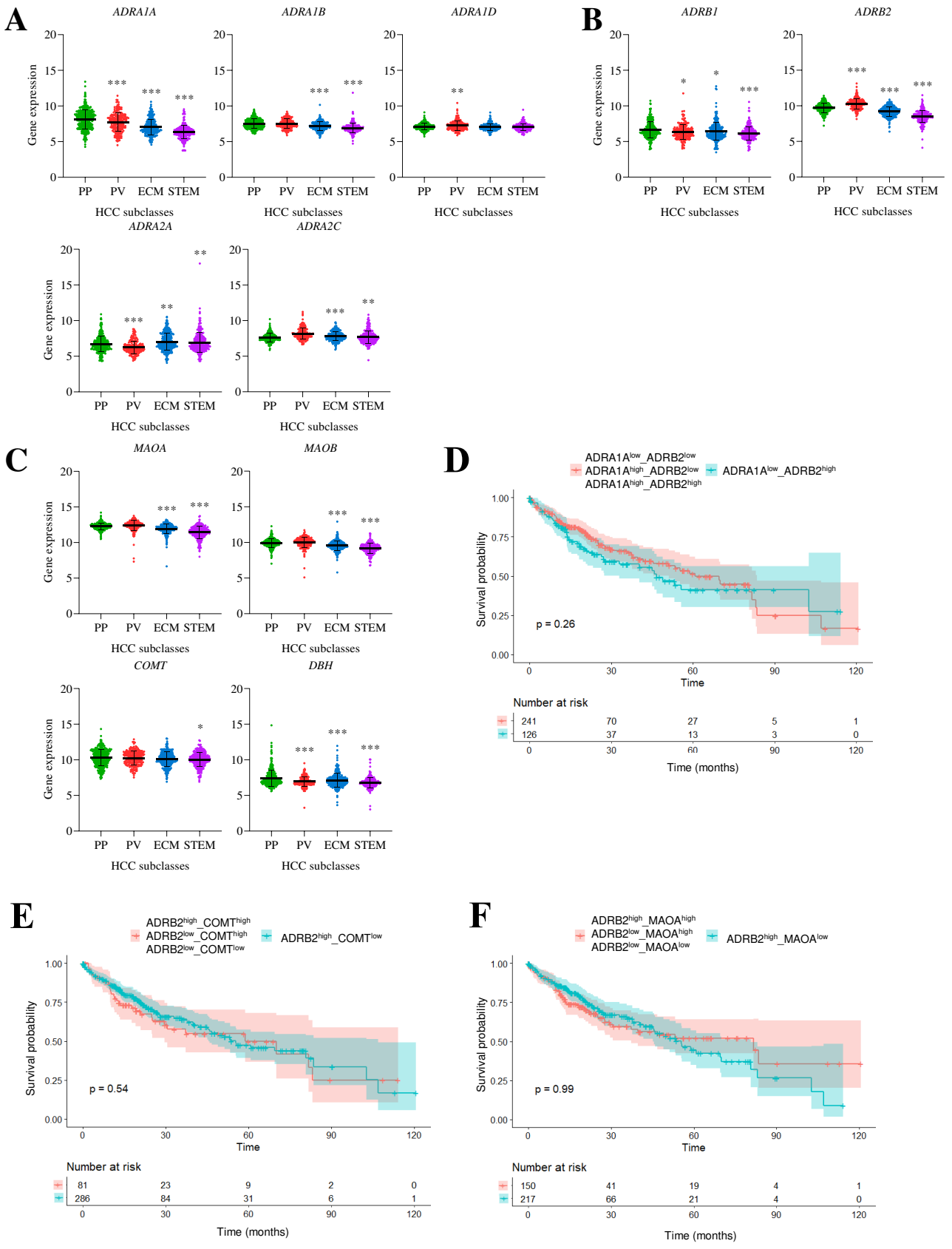
Supplementary Figure 4



Supplementary Figure 5



Supplementary Figure 6



Supplementary Figure 7

Table 1. Adrenergic receptor and catecholamine-degrading enzyme expression in human hepatocytes in primary culture and HepG2, HepaRG, HuH-7, BC2 hepatoma cell lines

	PHH	HepG2	HepaRG-Progenitors	HepaRG-Hepatocytes	HuH-7	BC2
ADRA1A	25.6 ± 0,79	35.4 ± 0,65	24.4 ± 0,74	24.9 ± 0,13	35.5 ± 0,88	32.2 ± 0,72
ADRA1B	28.9 ± 0,93	37.0 ± 1,46	31.7 ± 0,78	32.7 ± 0,50	36.6 ± 1,51	31.5 ± 0,73
ADRA1D	34.3± 2,30	30.7 ± 0,56	34.9 ± 1,43	33.8 ± 2,47	34.7 ± 1,18	24.7± 0,41
ADRA2A	33.0 ± 1,29	36.5 ± 0,93	34.4 ± 0,90	34.9 ± 1,53	36.0 ± 1,10	37.1 ± 0,93
ADRA2B	33.2 ± 1,09	34.2 ± 0,48	32.9 ± 0,53	33.0 ± 1,04	32.4 ± 0,50	34.4 ± 0,73
ADRA2C	32.0 ± 1,63	24.3 ± 0,39	34.2 ± 1,68	33.9± 1,33	31.4 ± 0,42	27.8 ± 0,44
ADRB1	32.4 ± 1,93	36.1 ± 0,98	30.1 ± 0,15	32.8 ± 1,15	32.7 ± 0,48	34.5 ± 0,46
ADRB2	27.4 ± 1,51	33.8 ± 0,48	26.0 ± 0,87	26.3 ± 0,29	29.0 ± 0,48	28.5 ± 0,48
ADRB3	34.9 ± 2,17	37.2 ± 2,10	35.5 ± 2,55	35.6 ± 1,25	36.3 ± 1,42	36.5 ± 1,40
MAOA	23.3 ± 0,59	26.7 ± 0,31	20.5 ± 0,18	22.5 ± 0,33	25.8 ± 0,42	24.2 ± 1,01
MAOB	22.5 ± 1,06	23.8 ± 0,37	21.9 ± 0,48	21.7 ± 0,37	22.3 ± 0,30	21.9 ± 0,63
COMT	22.2 ± 0,84	22.1 ± 0,21	22.2 ± 0,26	23.1 ± 0,54	24.1 ± 0,36	23.3 ± 0,57

Adrenergic receptors (ADR) subtypes and catecholamine-degrading enzymes (*MAOA*, *MAOB* and *COMT*) mRNA expression in human hepatocytes in primary culture (PHH) and four hepatoma cell lines (HepG2, HepaRG, HuH-7, BC2) was verified by RT-qPCR (5 ng of RNA). Results are the mean ± SD of 3 independent experiments in triplicates, except for PHH (5 independent experiments in triplicates) and are indicated as mean CT value ± standard deviations. As HepaRG cell line can differentiated in mature hepatocyte-like cells from bipotent progenitor cells (here used at 4 days of culture), mRNA expressions were verified in these two types of HepaRG cells. mRNA expressions with mean CT values above 30 (in grey) are considered as not expressed in cells.

Table 2. Production of catecholamines metabolites in differentiated HepaRG-hepatocytes

24h Incubation with	Metanephrine pmoles/mg protein/min	Normetanephrine pmoles/mg protein/min	VMA pmoles/mg protein/min
Epinephrine 10µM	0,12 ± 0,10	ND	11,92 ± 4,58
Norepinephrine 10µM	ND	0,09 ± 0,08	18,56 ± 7,32

Differentiated HepaRG-hepatocytes were exposed for 24h with 10µM of epinephrine or norepinephrine. Results are the mean ± SD of 3 independent experiments. Collected conditioned supernatants were adjusted to pH2 and used for assay of the main metabolites (normetanephrine, metanephrine and vanylmandelic acid) by LC-MS/MS using Waters Xevo TQXS® and ChromSystems® kits. Cell lysates were used for normalization to calculate the rate of metabolites production in pmoles per mg of protein per minutes. No metabolites were found in medium used without cells or in control cells (untreated). VMA: vanylmandelic acid; ND: Non-Defined.

Supplementary Table 1. Primer sequences used for RT-qPCR

	Primer sequences (F: Forward)	Primer sequences (R: Reverse)
ADRA1A	F: CCAAGACGGATGGCGTTTG	R: TGGACACTGTAATCCTGGCAG
ADRA1B	F: GCTAAGACGTTGGGCATTGT	R: AGCATGGGTAGATGATGGGG
ADRA1D	F: TTATGGCCGTGGCAGGTAAC	R: GCCAGGTTCACGATGAAATAGTT
ADRA2A	F: TCGTCATCATCGCCGTGTTC	R: AAGCCTTGCCGAAGTACCAG
ADRA2B	F: GCCGCATCAAGTGCATCATC	R: GCGTTTGGCGATCAGGTAGA
ADRA2C	F: GCCTCAACGACGAGACCTG	R: CCCAGCCCGTTTTCGGTAG
ADRB1	F: TCTTCATCATGTCCCTGGCC	R: TGACACACAGGGTCTCGATG
ADRB2	F: AGAGCCTGCTGACCAAGAAT	R: CACGATGGAAGAGGCAATGG
ADRB3	F: ACCTTGGGTCTCATCATGGG	R: CGGGTTGAAGGCAGAATTGG
ALDOB	F: GCATCTGTCAGCAGAATGGA	R: TAGACAGCAGCCAGGACCTT
ANGPTL4	F: TCTCCGTACCCTTCTCCACT	R: AGTACTGGCCGTTGAGGTTG
COMT	F: ACACGCTTCTCTTGGAGGAA	R: TCCACCACCTCCCTGTATTC
CD44	F: TGCCGCTTTGCAGGTGTAT	R: GGCCTCCGTCCGAGAGA
CDH1	F: GACACCCGATTCAAAGTGGG	R: GTCTCTCTTCTGTCTTCTGAG
CDH2	F: GGTGGAGGAGAAGAAGACCAG	R: GGCATCAGGCTCCACAGT
CDK1	F: AACTACAGGTCAAGTGGTAGCC	R: TCCTGCATAAGCACATCCTGA
CRP	F: GAACTTTCAGCCGAATACATCTTTT	R: CCTTCCTCGACATGTCTGTCT
CYP3A4	F: CTTCATCCAATGGACTGCATAAAT	R: TCCCAAGTATAACACTCTACACAGACAA
GAPDH	F: TGCACCACCAACTGCTTAGC	R: GGCATGGACTGTGGTCATGAG
HGF	F: GCTATCGGGGTAAAGACCTACA	R: GTAGCGTACCTCTGGATTGC
IL6	F: CAAATTCGGTACATCCTCGAC	R: GGTTCAGGTTGTTTTCTGCCA
IL11	F: TCTCTCCTGGCGGACACG	R: AATCCAGGTTGTGGTCCCC
MAOA	F: GGGCACCACTCGGATATTCTC	R: AACTTCCGTTCCTGGCCAC
MAOB	F: TCGACAACAAATGGAGGACA	R: CAGAGGGGGATTGAAGTGAA
MMP1	F: AGGCCCAGGTATTGGAGG	R: GCCGATGGGCTGGACAGG
MMP3	F: TGGCATTCAGTCCCTCTATGG	R: AGGACAAAGCAGGATCACAGTT
SNAI1	F: TCAACTGCAAATACTGCAAC	R: CTTGACATCTGAGTGGGTCT
SOX9	F: CGAACGCACATCAAGACG	R: AGGTGAAGGTGGAGTAGAGGC
TBP	F: ACTCCACTGTATCCCTCCCC	R: CAGCAAACCGCTTGGGATTA
TGFB3	F: ACTGGCTGTCTGCCCTAAAG	R: ATCTGGCCGAAGGATCTGGA
VEGFA	F: AGGAGGGCAGAATCATCA	R: CTCGATTGGATGGCAGTAGCT

RT-qPCR: Reverse-Transcription – quantitative Polymerase Chain Reaction.

Supplementary Table 2. Antibodies used for western blots

	Antibody references
α_{1A}-adrenoceptor	Sc-100291, Scbt
β_2-adrenoceptor	Sc-271322, Scbt
Akt	GTX121937, GeneTex
P-Akt	GTX61708, GeneTex; 4056S, Cell Signaling
COMT	14368, Cell Signaling
E-cadherin	Sc-8426, Scbt
N-cadherin	C3865, Sigma
CREB	9104, Cell Signaling
P-CREB	9198, Cell Signaling
$Erk_{1/2}$-MAPK	9101, Cell Signaling
P-$Erk_{1/2}$ MAPK	9102, Cell Signaling
c-Jun	Sc-4113, Scbt
P-c-Jun	9261, Cell Signaling
Hsc70	Sc-7298, Scbt
MAOA	Sc-271123, Scbt
P38-MAPK	9212, Cell Signaling
P-p38 MAPK	4511, Cell Signaling
NFκB-p65	Sc-8008, Scbt
STAT3	9139, Cell Signaling
P-STAT3	9131, Cell Signaling
Secondary anti-goat	P0449, Dako
Secondary anti-mouse	P0447, Dako
Secondary anti-rabbit	P0448, Dako

Supplementary Table 3. List of significative up-regulated and down-regulated DEG in 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes (|FC|>2)

FC2 DE UP genes E vs UT

Notes : Created from Advanced Analysis operation: significance Analysis.
#Analyses with GeneSpring GX Individuals (Agilent Technologies)
#Experiment: UT vs E 1µM 3h
#corrected p-value cut-off:0.05
#Selected Test : T Test unpaired
#Entity List: Filtered on Expression (20.0 - 100.0)th Percentile in the Raw Data 19-05-21
#Interpretation: Treatment (Non-averaged)19-05-21
#p-value computation: Asymptotic
#Multiple Testing Correction: Benjamini-Hochberg

ProbeName Agilent.SingleColor.39494	GeneSymbol	FC	Description	Sequence
A_23_P42386	CGA	1272,4242	Homo sapiens glycoprotein hormones, alpha polypeptide (CGA), transcript variant 2, mRNA [N	ATCACAAATCTTAAATGTTTTACCAAGTGCTGTCTTGATGACTGCTGATTTTCTGGAATG
A_33_P3243887	IL11	606,72614	Homo sapiens interleukin 11 (IL11), transcript variant 1, mRNA [NM_000641]	GTGTATGATTGTCTGTATTTTACAGAATTTCTGCCATGACTGTGTATTTTGCATGACACA
A_23_P169017	DEFB103B	397,0009	Homo sapiens defensin, beta 103B (DEFB103B), mRNA [NM_018661]	GCGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAATAAAAACCCTGAAACATGACGAGAGTGTT
A_23_P36882	NTS	372,66232	Homo sapiens neurotensin (NTS), mRNA [NM_006183]	AAATGTTTGCAGTCTTGTAAATAATTTGAACAGCCCAGCTGAGGAAACAGGAGAAGTTCA
A_33_P3281473	FAM83A-AS1	330,85257	Homo sapiens FAM83A antisense RNA 1 (FAM83A-AS1), long non-coding RNA [NR_024479]	CTTCTGTCAATTAGGAGGATGATGCCTTCTTCAAAGTGTTGTCATAAAGATTAAATCCTT
A_33_P3330079	LOC100128242	292,4384	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC100128242 (LOC100128242), misc_RNA [X	CACTGTACCTGCACCTCTTACAGTGATCTATAGATCTATAGATGTTGTTGATGAGTTAAT
A_21_P0000558	BRE-AS1	270,8595	Homo sapiens BRE antisense RNA 1 (BRE-AS1), long non-coding RNA [NR_028308]	GCCAAATGAAAATTGTTGAGTTAGGTCAGTAAGATTGAGTAGACAGATCCTTCTGATTTT
A_24_P38290	TAC1	267,96234	Homo sapiens tachykinin, precursor 1 (TAC1), transcript variant beta, mRNA [NM_003182]	CTCAACAAAGCACAGTGTTAAATGAAATTGTAAAACCTGTCAATGATACAGTCCCTAAAG
A_23_P398566	NR4A3	239,03748	Homo sapiens nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (NR4A3), transcript variant 3, r	GAAATCAGGAAGCCACCAGCTGTTAATGGAGAGTGCCTTGCTTTTATTTCAGACAGCAGA
A_23_P0013393	LOC102723946	238,74928	ZN695_HUMAN (Q8IW36) Zinc finger protein 695 (Zinc finger protein SBZF3), partial (8%) [	GCTGATAAGGACTTTCAGGTCAACAGCTGTAACTGCTAAATGAAGTTAATACTCTGGAAA
A_23_P155236	MUC13	174,42847	Homo sapiens mucin 13, cell surface associated (MUC13), mRNA [NM_033049]	TGAGACAATGGTTAGGGTTGTTTTCTTAATTCTTTTCCTGGTAGGGCAACAAGAACCATT
A_23_P502413	SERPINB4	169,09369	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 4 (SERPINB4), transcrip	TCCTCTTCTATGGCAGATTCTCATCCCCATAGATGCAATTAGTCTGTCACTCCATTTAGA
A_33_P3319791	NR4A1	169,07816	Homo sapiens nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1 (NR4A1), transcript variant 4, r	TATGTGACTTTTCTGATTAATATATTTAATAATAAAAAGAGACATGTAGTTGG
A_33_P3211608	IL1RL1	144,21541	Homo sapiens interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL1), transcript variant 4, non-coding RNA [NR	TGTTGTCGAGTGGTTTTTAATCTTTGTTTGCAATACTTTCAACATCATCAATGGCCTTGA
A_32_P74409	C11orf96	136,99515	Homo sapiens chromosome 11 open reading frame 96 (C11orf96), mRNA [NM_001145033]	ATGGCTGAAGGCATTTATTTAACGATCTTTTTACCTGGATATGTCTGTGAGGCTCCTGAA
A_23_P1691	MMP1	97,06955	Homo sapiens matrix metalloppetidase 1 (interstitial collagenase) (MMP1), transcript variant 1,	ACATGTGCAGTCACTGGTGTCACCCTGGATAGGCAAGGGATAACTCTTCTAACACAAAAT
A_23_P122924	INHBA	94,36283	Homo sapiens inhibin, beta A (INHBA), mRNA [NM_002192]	AAACATCATCAAAAAGGACATTCAGAACATGATCGTGGAGGAGTGTGGGTGCTCATAGAG
A_23_P51126	IL1RL1	93,061806	Homo sapiens interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL1), transcript variant 1, mRNA [NM_016232]	TGGTTTTAAGAATAGCTGACGTGAAGGAAGAGGATTTATTGCTGCAGTACGACTGTCTGG
A_23_P78037	CCL7	81,59019	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 7 (CCL7), mRNA [NM_006273]	AACCCAAACTCCAAAGCTTTGAACATTCATGACTGAACTGAAAACAAGCCATGACTTGAG
A_23_P152002	BCL2A1	76,3998	Homo sapiens BCL2-related protein A1 (BCL2A1), transcript variant 1, mRNA [NM_004049]	TGTAACCATATTTGCATTTGAAGGTATTCTCATCAAGAAACTTCTACGACAGCAAATTGC
A_33_P3356462	C2CD4A	73,0299	Homo sapiens C2 calcium-dependent domain containing 4A (C2CD4A), mRNA [NM_207322]	GTCAATATTTCCTTGGCCCTCAAGCCAACATTCATTTTTATGTATAACCTTCTCATGA
A_23_P2645	SDS	70,02362	Homo sapiens serine dehydratase (SDS), mRNA [NM_006843]	GACAAATAGGTTGCCCAAGTGAGGACGGACCCCTTACCGATCTGTGCTCTCCTAGCCCAA
A_23_P5903	SLCO4A1	69,24335	Homo sapiens solute carrier organic anion transporter family, member 4A1 (SLCO4A1), mRNA	TATTTATGGACACAGTTTGCATCAGAACGTGTTTATAGAATGTGTTTTATACCCGATC
A_23_P55632	SERPINB3	67,02026	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 3 (SERPINB3), mRNA [	CTGGCAACAACAGATTCTCTTGGCTCATATTTCTTTTCTTTCTCATCTTGATGATGATCG
A_23_P13094	MMP10	62,22182	Homo sapiens matrix metalloppetidase 10 (stromelysin 2) (MMP10), mRNA [NM_002425]	ATGTATTATGAGCCAAAATGGTTAATTTTTCCTGCATGTTCTGTGACTGAAGAAGATGAG
A_23_P91390	THBD	55,21799	Homo sapiens thrombomodulin (THBD), mRNA [NM_000361]	ACAGGGTCTGCAAGGTCTTTGGTTCAGCTAAGCTAGGAATGAAATCCTGCTTCAGTGTAT
A_23_P314755	STC1	53,040134	Homo sapiens stanniocalcin 1 (STC1), mRNA [NM_003155]	AGGCTGACTTCTCTGAATCAGAAAAGCTATTAAAGTTTGTGTGTTGTGTCCATTTTGCAA
A_33_P3780505	MT1DP	50,977448	Homo sapiens metallothionein 1D, pseudogene (functional) (MT1DP), transcript variant 1, non-c	CCCATTTACTATGTCTGTTTTCTTAAATGAAATATGGGAATGATAATAAACATTGTTGGC
A_23_P99515	MEDAG	49,006283	Homo sapiens mesenteric estrogen-dependent adipogenesis (MEDAG), mRNA [NM_032849]	ATTGGACACGGCAGCGTCCTCCTCTTATTGAAAACACATTATGTCAGTTGGGAATTTTAAAT
A_23_P420196	SOCS1	48,344624	Homo sapiens suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1), mRNA [NM_003745]	ACCTGAACTCGCACCTCCTACCTCTTCATGTTTACATATACCCAGTATCTTTGCACAAAC
A_23_P117602	GZMB	46,530487	Homo sapiens granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 1) (C	AACCATGAAACGCTACTAACTACAGGAAGCAAACTAAGCCCCCGCTGTAATGAAACACCT
A_23_P151975	RHCG	44,291016	Homo sapiens Rh family, C glycoprotein (RHCG), transcript variant 1, mRNA [NM_016321]	GGTGAACCTGAGCTCTCCCAGGAGACAACTTAGCTGCCAGTCACCACCTATGAGGCTCTT
A_23_P66881	RGS9	42,541473	Homo sapiens regulator of G-protein signaling 9 (RGS9), transcript variant 1, mRNA [NM_003(	ACACACTTGCTCGAGAACCAAAGTGCATTTGGGTGACATTTGAAGATTGGGGAGACAAGA
A_23_P41476	SHISA3	40,407646	Homo sapiens shisa family member 3 (SHISA3), mRNA [NM_001080505]	GACTTTTTGTTCAGCAACATTTAGTGTTTCAGTGAAAGTTGGACAGTTGGGGCTTAAAAC
A_23_P431388	SPOCD1	40,052002	Homo sapiens SPOC domain containing 1 (SPOCD1), transcript variant 1, mRNA [NM_144566]	TGTTTGAACTTCCTGTTTGACAATGTTTGCTGTTGATTTTTTGTTCAATAAAGAATTTGG
A_23_P118392	RASD1	39,41309	Homo sapiens RAS, dexamethasone-induced 1 (RASD1), transcript variant 1, mRNA [NM_016(	CTTACCCAGGTGTTTATACTGTGTGTGTGTGAGGTCTTTAAAGTTATTGCTTTATTTGGT
A_23_P114947	RGS2	37,731525	Homo sapiens regulator of G-protein signaling 2 (RGS2), mRNA [NM_002923]	TAGATCTGGGATTATGTGGCCTTAGGTAGCTGGTTGTACATCTTTCCTAAATCGATCCA
A_23_P429998	FOSB	37,347122	Homo sapiens FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B (FOSB), transcript variant 1,	TTTTTACAATCTGTATCTTTGACAATTCTGGGTGCGAGTGTGAGAGTGTGAGCAGGGCTT
A_23_P338479	CD274	37,107952	Homo sapiens CD274 molecule (CD274), transcript variant 1, mRNA [NM_014143]	GAGTTTTCCTATTTATTTTGAGTCTGTGAGGTCTTCTTGTCATGTGAGTGTGGTTGTGA
A_23_P201979	CREM	36,41571	Homo sapiens cAMP responsive element modulator (CREM), transcript variant 19, mRNA [NM	AGATTGTATTGCTGTCCTTGAATGCCATAGTCAAAGAGAGTTTTAATAGAACCATGTTG
A_23_P71037	IL6	33,716263	Homo sapiens interleukin 6 (IL6), mRNA [NM_000600]	ATTGTTGTTGTTAATGGGCATTCCTTCTTCTGGTCAGAAACCTGTCCACTGGGCACAGAA
A_32_P98072	TCHH	30,992535	Homo sapiens trichohyalin (TCHH), mRNA [NM_007113]	GGCAAATTTCTAGAGGCCCTTTGACAAGACCCATTTGCCCACAATCATTTGAGGCCTATT
A_32_P191441	C10orf90	30,849272	Homo sapiens chromosome 10 open reading frame 90 (C10orf90), mRNA [NM_001004298]	AAAGAATCCATTTCTATGGAAGCTCTGACGTAACTTCAGTGTTTTCTACAATACTCCTCC
A_23_P150979	MUCL1	30,71863	Homo sapiens mucin-like 1 (MUCL1), mRNA [NM_058173]	AGATGGAATCAGCTTGAGTCTTCTGCAATTGGTCACAACTATTCATGCTTCCTGTGATTT
A_23_P340333	ITPRIP	29,186155	Homo sapiens inositol 1,4,5-trisphosphate receptor interacting protein (ITPRIP), transcript varia	AAACCATGCCTGGATCTCCCATAGCTTCTCCTTTGCTTCCAGGAGAAGTTCACTGAAAA
A_23_P334955	FAM167A	28,053858	Homo sapiens family with sequence similarity 167, member A (FAM167A), mRNA [NM_05327	TTTAGCTGAATGTAGTCAGTCCAATTAAGTTGGATGCAACTGAGTGATTTAGTTGCTTGG
A_24_P160401	CDCP1	27,671711	Homo sapiens CUB domain containing protein 1 (CDCP1), transcript variant 2, mRNA [NM_17	CATTGCAAACCGCTCATCTATAAAACGTCTGTGCATCATCGAGTCTGTGTTTGAGGGTGA
A_21_P0000129	DCLK1	27,13014	Homo sapiens doublecortin-like kinase 1 (DCLK1), transcript variant 4, mRNA [NM_00119543	GGACCATGTTATTCCTCTTGAAGTTAACTTTGTGACACTTACCACCTTAGAATAACTATA
A_24_P23258	GRAMD4	26,319715	Homo sapiens GRAM domain containing 4 (GRAMD4), mRNA [NM_015124]	TCTGGGCAGATGTTTAATTTCTGTGACTAATCACTGAACTAGACGAATGTTAAATTTTTT
A_19_P00322911	TWIST2	26,148708	Homo sapiens twist family bHLH transcription factor 2 (TWIST2), transcript variant 2, mRNA [	TTTGGGGAAAGGCGAATCCACTCATACATCTTGGAGTTGTTTTTTCAAGTTCAGAAAATG
A_21_P0010324	lnc-SIK1-4	25,815685	CU084_HUMAN (P59037) Protein C21orf84, partial (30%) [THC2726832]	CTGCCTGTGAGTTGTCATGTATCATGTCTGCAAACATTAAAAATCTCACCAGATGATGGG
A_23_P88404	TGFB3	25,573345	Homo sapiens transforming growth factor, beta 3 (TGFB3), mRNA [NM_003239]	TCCTCTACATCAATTAACATCGTGGGTCACTACAGGGAGAAAATCCAGGTCATGCAGTTC
A_33_P3322949	PRR26	25,36614	Homo sapiens proline rich 26 (PRR26), transcript variant 2, long non-coding RNA [NR_027151	ACTGATTCCTACCAACGATATCCAAATCTTAGCATGAGCAGCACGATAAACAGAATGAGC
A_24_P341674	DIO2	24,735407	Homo sapiens deiodinase, iodothyronine, type II (DIO2), transcript variant 1, mRNA [NM_0139	CAATTCCAGTGTGGTGCATGTCTCCAGTACAGAAGGAGGTGACAACAGTGGCAATGGTAC
A_23_P131846	SNAI1	23,524782	Homo sapiens snail family zinc finger 1 (SNAI1), mRNA [NM_005985]	AACAATGTCTGAAAAGGGACTGTGAGTAATGGCTGTCACTTGTCGGGGGCCCAAGTGGGG
A_23_P400298	PRSS22	22,790756	Homo sapiens protease, serine, 22 (PRSS22), mRNA [NM_022119]	GGGCCCCAGCGCTTTTGTGTATATAAATGTTAATGATTTTTATAGGTATTTGTAACCCTG
A_23_P150018	DUSP5	22,036766	Homo sapiens dual specificity phosphatase 5 (DUSP5), mRNA [NM_004419]	TGGGAAAAGAGTTCTTCAGATCATAGACCAAAAAAGTCATACCTTCGAGGTGGTAGCAGT
A_23_P110531	FST	21,932177	Homo sapiens follistatin (FST), transcript variant FST344, mRNA [NM_013409]	CTGTGAAGATATCCAGTGCACTGGTGGGAAAAAATGTTTATGGGATTTCAAGGTTGGGAG
A_23_P160720	BATF3	21,45991	Homo sapiens basic leucine zipper transcription factor, ATF-like 3 (BATF3), mRNA [NM_0186	ATACCTGGGAGGAAGGCTTTTCCTTCACAATTGTATACAGGGGGCACCTGTGGCCAGGCC
A_23_P254507	HOPX	21,129929	Homo sapiens HOP homeobox (HOPX), transcript variant 2, mRNA [NM_139211]	GGAACACATTTCCTTCTGAACTTACTTCCCTAAGTCACTTTCCTTATGTATCATCTAATA
A_23_P28466	DAW1	19,459568	Homo sapiens dynein assembly factor with WDR repeat domains 1 (DAW1), mRNA [NM_1788	AAAGGCAACATAGTCATTACAGGCAGCAAGGATAATACCTGTAGGATATGGCGTTGACTG
A_23_P111402	RSPO3	19,400152	Homo sapiens R-spondin 3 (RSPO3), mRNA [NM_032784]	GTCATGTGTTTTCTTTCTCAATGAGGGAAAAACAATTTTATTACCTGCTTAATGGTCCAC
A_21_P0000624	SLC6A13	19,093866	Homo sapiens solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 13 (SLC6A13), tra	GATAACCAAACTGTTCTGTGGTCTTAAGTAATAAATAGTAGCTCTGCTGATGATGACGTT
A_33_P3317670	CRP	18,815535	Homo sapiens C-reactive protein, pentraxin-related (CRP), mRNA [NM_000567]	CCAGAGCAAAATGAAGCACTAGGTATAAATATGTTGTTACTGCCAAGAACTTAAATGACT
A_23_P206280	GPR56	18,224407	Homo sapiens G protein-coupled receptor 56 (GPR56), transcript variant 3, mRNA [NM_20152	GCGTTCAATCTTGACCTTGAAGATGGGAAGATGTTCTTTTACGTACCAATCTTTTTGT
A_32_P178800	ITGA2	17,9154	Homo sapiens integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor) (ITGA2), transcrip	ACACAAGGCTTATAAAATAGTAAGATAGTAAAATAGCTTATGAAGAAACTACAGAGATTT
A_23_P166779	LINC00312	17,856821	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 312 (LINC00312), long non-coding RNA	AGTGATATTGCCTTAGGTCAGATTCTACTAGTTTAAGCAAACGATCTCTGGTCTGA
A_24_P288754	PIGA	17,783386	Homo sapiens phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class A (PIGA), transcript variar	CTTTCTGGATACCTTAATTGTAACTGTCAGTTTGCACTGGTCGGTATGGAAACACATT
A_23_P127891	BDNF	17,759375	Homo sapiens brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transcript variant 1, mRNA [NM_170	AGGTTCAAGAGGCTTGACATCATTGGCTGACACTTTCGAACACGTGATAGAAGACTGTT
A_21_P0010293	lnc-SIK1-4	17,55341	LNC|pseudo lincRNA (lnc-SIK1-4), lincRNA [lnc-SIK1-4:3]	ACAGAGGCTCAGATGTCATGCTTGACCCCACAGTTTCTGCAGATCCTGCTTTGTGACTTC
A_33_P3422822	GJC2	17,344404	Homo sapiens gap junction protein, gamma 2, 47kDa (GJC2), mRNA [NM_020435]	TCCTCCCTAATTCAGACCCAGCCTCAAGAGGAAAGGGAGTAAAATAAAACTAACTTGTTT
A_33_P3381483	ZNF331	16,802226	Homo sapiens zinc finger protein 331 (ZNF331), transcript variant 3, mRNA [NM_001253798]	GCTTGATTTAATCCTTCCACATTGTATACATGTATCACAATCACATTGTACTCCATCA
A_33_P3389649	PDE4D	16,725796	Homo sapiens phosphodiesterase 4D, cAMP-specific (PDE4D), transcript variant 4, mRNA [NM	GCAGAATGCTTCTCAGCAGCAACATCCCCAAACAGCGGCGTTTCACGGTGGCACATACAT
A_23_P121657	HS3ST1	16,684221	Homo sapiens heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 1 (HS3ST1), mRNA [NM_00	GGCAGAACATTTGACTGGCACTGATTTGCAATAAGCTAAGCTCAGAAACTTTCCTACTGT
A_23_P101054	KRT34	16,611423	Homo sapiens keratin 34, type I (KRT34), mRNA [NM_021013]	GATGTTCAGCTCCCTGTAATCTGAGCTCCAGTTACTACTTAAGGTGTTTCCTGAACGTAC
A_23_P113613	CDCP1	16,519533	Homo sapiens CUB domain containing protein 1 (CDCP1), transcript variant 1, mRNA [NM_02	CTTAATTTGTGGATGATACAGAAAGCCAGGCTTTGGGATACAAGTTCTTTCCTCTTCATT
A_23_P131208	NR4A2	16,430922	Homo sapiens nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2 (NR4A2), mRNA [NM_00618(	AAGTTTTCTGCTGTAAAGAAAGCTGTAATATATAGTAAAACTAAATGTTGCGTGGGTGGC
A_23_P344568	FAM124A	16,187283	Homo sapiens family with sequence similarity 124A (FAM124A), transcript variant 1, mRNA [N	GTATATCTCTAGAGACACAGCAGAAAAAATACTGGCATTTTATGCAAATAAATCTCAAC
A_23_P152082	SPTBN5	15,658382	Homo sapiens spectrin, beta, non-erythrocytic 5 (SPTBN5), mRNA [NM_016642]	CTGAGCCCAAAACTCAAAGCCAAACCTGTCAGCTCTCTGAATGAGTGCACGACCAAGGAT
A_23_P48740	DIO2	15,60683	Homo sapiens deiodinase, iodothyronine, type II (DIO2), transcript variant 1, mRNA [NM_0139	GCCCATGTCACTGGTCAGCGTGGTTTTTATGTGTATTAGGATTGGGGGATGTGAAGAAAT
A_23_P257043	GEM	15,566768	Homo sapiens GTP binding protein overexpressed in skeletal muscle (GEM), transcript variant 1	GGACCTTGCTGGAAACAAAGGCTTAGCAAACAATTTTTGTTCAATGCCCACCAAGACATA
A_23_P161698	MMP3	15,55618	Homo sapiens matrix metalloppetidase 3 (stromelysin 1, progelatinase) (MMP3), mRNA [NM_0	TGACTCGAGTCACACTCAAGGGAACTTGAGCGTGAATCTGTATCTTGCCGGTCATTTTTA
A_23_P381489	LINC00313	15,431102	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 313 (LINC00313), long non-coding RNA	AAGCCCGATGGGAAAGAATGTCTGGGAAGGACGTCATGCCCGAGGCTTGCGTGACAGTTT
A_24_P342484	CRP	15,020711	Homo sapiens C-reactive protein, pentraxin-related (CRP), mRNA [NM_000567]	TACTTCCTATGTATCCCTCAAAGCACCGTTAACGAAGCCTCTCAACTGTGTG
A_23_P374082	ADAM19	14,649731	Homo sapiens ADAM metallopeptidase domain 19 (ADAM19), mRNA [NM_033274]	ACACCGTCCACTGTGCGTTTGTATGTGTCTGGGATCCAGGGCAATGTGAATTTTCTTTTT
A_23_P17065	CCL20	14,639771	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20), transcript variant 1, mRNA [NM_004(	GTAAAAAGTCAAGAACATGTAAAAACTGTGGCTTTTCTGGAATGGAATTGACATAGCC
A_23_P86653	SRGN	14,389383	Homo sapiens serglycin (SRGN), transcript variant 1, mRNA [NM_002727]	AGGACTTGGGTCAACATGGATTAGAAGAGGATTTTATGTTATAAAAGAGGATTTTCCCAC
A_23_P61050	MLKL	14,288961	Homo sapiens mixed lineage kinase domain-like (MLKL), transcript variant 1, mRNA [NM_152	GAAGTGACTGTATGCCAGTTCCAAGCCTAGGTTTCAAGAGGCCTTATAAATGTCTGTTGG
A_23_P393620	TFPI2	13,925748	Homo sapiens tissue factor pathway inhibitor 2 (TFPI2), transcript variant 1, mRNA [NM_0065	CTGTGGAGGGAATGACAATAACTTTGTTAGCAGGGAGGATTGCAAACGTGCATGTGCAAA
A_33_P3239347	NKX3-1	13,920647	Homo sapiens NK3 homeobox 1 (NKX3-1), transcript variant 1, mRNA [NM_006167]	CAACAAAACAATTACTAATGAGGTACGCTGAGGCCTGGGAGTCTCTTGACTCCACTACTT
A_32_P172848	GK	13,849224	Homo sapiens glycerol kinase (GK), transcript variant 2, mRNA [NM_000167]	GCTGGCTCCTCGACAATGTGAGAAAAGTTCAAAAGGCCGTTGAAGAAAAACGAGCTCTTT
A_32_P169179	MSX2P1	13,712591	Homo sapiens msh homeobox 2 pseudogene 1 (MSX2P1), non-coding RNA [NR_002307]	ACACAGCTGAAGTTTGTTCTTTAGGCGGAGGCACCAAGCCTTGTTTTCTTGGTGAATCT
A_33_P3376971	CHAC1	13,341329	Homo sapiens ChaC glutathione-specific gamma-glutamylcyclotransferase 1 (CHAC1), transcrip	TTCCTGGGAAGCTCATCACTACAGGCCCTGGCAACCTTCCCAGTCTGTCCCATACTGTTA
A_23_P212800	FGF5	13,206246	Homo sapiens fibroblast growth factor 5 (FGF5), transcript variant 1, mRNA [NM_004464]	CTCAAGTTTCGCTTTGGATAATATTAATCTTGGCCTTGTGAGAAACCATTCTTTCCCCTC
A_19_P00318323	CASC15	13,089693	Homo sapiens cancer susceptibility candidate 15 (non-protein coding) (CASC15), long non-codi	GATGACAGAAACAGAGAGTAAGTCAGAGCTGGCTGCCTGACAGATAAAAAGGAAATGACC
A_23_P102731	SMOX	12,955525	Homo sapiens spermine oxidase (SMOX), transcript variant 1, mRNA [NM_175839]	CTGCCTTGTTATTGTAAGTGCCTTCAATACTTTGCATTTTGGGATAATAAAAAAGGCTCC
A_33_P3227375	THBS2	12,796834	Homo sapiens thrombospondin 2 (THBS2), mRNA [NM_003247]	CCACTGAAACCCTGCACTTAGCTAGAACCTCATTTTTAAAGATTAACAACAGGAAATAAA
A_23_P16469	PLAUR	12,70145	Homo sapiens plasminogen activator, urokinase receptor (PLAUR), transcript variant 3, mRNA	ACAGGACCCTGAGCTATCGGACTGGCTTGAAGATCACCAGCCTTACCGAGGTTGTGTGTG
A_23_P383819	TBX3	12,541405	Homo sapiens T-box 3 (TBX3), transcript variant 2, mRNA [NM_016569]	GGGGATTTAAAGGGAAGGAGTGGGCAAAACACATAAAATGAATTTATTATATCTAAGCTC
A_21_P0013727	LOC101928413	12,437013	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928413 (LOC101928413), ncRNA [XR_	GTCCTGAAGAAGAACAGAGCTCAAGAATGTATACCATCAGATGTCTCCAACTTTATTACA
A_23_P134935	DUSP4	12,357131	Homo sapiens dual specificity phosphatase 4 (DUSP4), transcript variant 1, mRNA [NM_0013	CGAGCTCCTTCCCCATCATTTCTCCTTGGCCAACGACGAGGCCAGCCAGAATGGCAATAA
A_23_P6771	LMCD1	12,348277	Homo sapiens LIM and cysteine-rich domains 1 (LMCD1), transcript variant 1, mRNA [NM_01	AGGAGCAGGCTGGGATCCCAACTATCGCTTGTTGCCTCTTTTTCAAGTGGAATTTGAATT
A_33_P3295358	ANGPTL4	12,237322	Homo sapiens angiopoietin-like 4 (ANGPTL4), transcript variant 1, mRNA [NM_139314]	GCCAATGGTATCTGGGCGGAGCTCACAGAGTTCTTGGAATAAAAGCAACCTCAGAACACT
A_24_P917819	ANKRD30BP2	12,1775465	Homo sapiens ankyrin repeat domain 30B pseudogene 2 (ANKRD30BP2), non-coding RNA [NI	TAGAAGTGAAGCAACTTGAACTCACTCTCCGAAATGTACAAAATGTGGAATTGAAGACTG
A_33_P3372257	HOMER1	12,12972	Homo sapiens homer homolog 1 (Drosophila) (HOMER1), transcript variant 1, mRNA [NM_00(	GAGCACCAAGTTTTAATTTAAATAGGAGATTTAACACTAGGGATCAGGGAGTTTAGTATG
A_23_P369899	TMEM158	11,860209	Homo sapiens transmembrane protein 158 (gene/pseudogene) (TMEM158), mRNA [NM_0154	AAATTGCTATTGCTGTAGTAAGAGAAGCTCTTTGTATCTGAACATAGTTGTATTTGAAAT
A_23_P61637	HAL	11,7851095	Homo sapiens histidine ammonia-lyase (HAL), transcript variant 1, mRNA [NM_002108]	AGATCAATCCATTGTATCATTCAGTTCTTCTAAAGCCTACGTTGGTTAGGCTGATGGCAG
A_33_P3245517	LOC441666	11,729919	Homo sapiens zinc finger protein 91 pseudogene (LOC441666), non-coding RNA [NR_024380]	GTGTTCACAGGTGAGAGGAATAAATCAGTCAGAAATTTCTTGTCTTTGTAAAACCAAACTT
A_23_P51376	NKAIN1	11,55594	Homo sapiens Na+/K+ transporting ATPase interacting 1 (NKAIN1), mRNA [NM_024522]	CCAGGTTCTCTTTTCACTGGGACCTTGCAAGGAGGGGAGTGCTCTCCTGGTTTCTGTGCA
A_32_P196263	ADAMTS9	11,39332	Homo sapiens ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 9 (ADAMTS9), mRI	GAGTCTTTCCGATTGCTCATTAATTCACTTTTTTGTTACTCTTTCCAAAATGGAAGTGC
A_24_P838448	CASC15	11,303464	Homo sapiens cancer susceptibility candidate 15 (non-protein coding) (CASC15), long non-codi	TTCACTGTCTAATTTTCCAGAGCCCCTCATATAAGGAACTGTATTATTGGTATAATCATC
A_23_P425681	CCK	11,244131	Homo sapiens cholecystokinin (CCK), transcript variant 1, mRNA [NM_000729]	CTTCATCTGTGACTCCTGTTCTGAAAATGTTGTTATGCTATTAAAGTGATTTCATTCTGC
A_33_P3276713	HGF	11,15421	Homo sapiens hepatocyte growth factor (hepapoietin A; scatter factor) (HGF), transcript variant	TTATCGAGGTCTCATGGATCATACAGAATCAGGCAAGATTTGTCAGCGCTGGGATCATCA
A_23_P144916	GFPT2	11,150388	Homo sapiens glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2 (GFPT2), mRNA [NM_005110]	CATAGTAAAACAGCTTGAAATATCCCATGCAAGAAGTAGTTTCAAGTGGGCAACTCTGC
A_23_P68007	ATP1B3	11,118441	Homo sapiens ATPase, Na+/K+ transporting, beta 3 polypeptide (ATP1B3), mRNA [NM_0016(	GCCAACATCAAGTGACTTTATAGCTGCAAGAAATGTGGTATGTGGAGAAGTTCTGTATGT
A_23_P207850	TNS4	10,834945	Homo sapiens tensin 4 (TNS4), mRNA [NM_032865]	GGGCTGGCAGAGGCCCCCATATACTCTGCTACAGCTCCTATCATGAAAAATAAAATGTTT
A_23_P385017	G6PC	10,828336	Homo sapiens glucose-6-phosphatase, catalytic subunit (G6PC), transcript variant 1, mRNA [N	AAAGCTGAAGCCTATTTATTTGAAAGTCCTTGTTTTTGCTACTAATTATATAGTATACCA
A_21_P0014188	LOC401317	10,620997	Homo sapiens cDNA clone IMAGE:30398108. [BC087859]	AGATTTATTTTTAAGGGGCGTCTGGTAGATAAAGCCCTAGACCTTGTCCACACTCTCACC
A_23_P103110	MAFF	10,610165	Homo sapiens v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog F (MAFF), tran	CTCCCTGGGAAAAGTGGCGTATGGCCCTGAGCTGGGCTTTATATTTTATATCTGCAAATA
A_23_P207058	SOCS3	10,528118	Homo sapiens suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), mRNA [NM_003955]	GCAACTAAACAAACACAAAGTATTCTGTGTCAGGTATTGGGCTGGACAGGGCAGTTGTGT
A_32_P126375	NHS	10,49496	Homo sapiens Nance-Horan syndrome (congenital cataracts and dental anomalies) (NHS), transc	GTGAAGAACATCAATCCGAACTTTTCTTCTGTTGTTTGCACTGATGCGATTTTTTGTTCT
A_33_P3419190	AREG	10,493357	Homo sapiens amphiregulin (AREG), mRNA [NM_001657]	GAGAAGCTGAGGAACGAAAGAAACTTCGACAAGAGAATGGAAATGTACATGCTATAGCAT
A_23_P41541	PRMT9	10,492384	Homo sapiens protein arginine methyltransferase 9 (PRMT9), mRNA [NM_138364]	GTATTTTTGGACCTATCCTCATTGCCCTGTATACCTTTAAGCAAGCCAGTGGAACTCTTA

A_23_P32404	ISG20	10,485432	Homo sapiens interferon stimulated exonuclease gene 20kDa (ISG20), transcript variant 1, mRN	CAGGGACTAGAGGCTTTCGGCTTTTTGGGACAGCAACTACCTTGCTTTTGGAAAATACAT
A_23_P1492	AVPI1	10,456889	Homo sapiens arginine vasopressin-induced 1 (AVPI1), mRNA [NM_021732]	TGGGAGCAAAGTGACAGGCACTTAGATGCAGCATTTCACCACTCATGCTACTAATCATCT
A_23_P58266	S100P	10,444256	Homo sapiens S100 calcium binding protein P (S100P), mRNA [NM_005980]	CCAAAAGTGTTTGTTGGCAATTATTCCCCTAGGCTGAGCCTGCTCATGTACCTCTGATTA
A_23_P259071	AREG	10,341264	Homo sapiens amphiregulin (AREG), mRNA [NM_001657]	TGAGTCGGTCCTCTTTCCAGTGGATCATAAGACAATGGACCCTTTTTGTTATGATGGTTT
A_21_P0002334	lnc-OBFC2A-1	10,324638	LNCipedia lincRNA (lnc-OBFC2A-1), lincRNA [lnc-OBFC2A-1:1]	CCTAAACACACAGAGGAGAATTACTTCAAGTATTTTAAAACACAGTCACTTGTCTATGC
A_32_P49848	RHOQ	10,316032	Homo sapiens ras homolog family member Q (RHOQ), mRNA [NM_012249]	TTCTCTGAGAAAGCAAATGAAATGCTACAGCTATACCCAGACCTTTTATAGGTAATGAAG
A_23_P408249	PCK1	10,302767	Homo sapiens phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (soluble) (PCK1), mRNA [NM_002591]	GAACACTGGGTAGTAGCTAATGAAATTGAGAAGGGAAATCTTAGCATGCCTCCAAAAATT
A_23_P139704	DUSP6	10,236112	Homo sapiens dual specificity phosphatase 6 (DUSP6), transcript variant 1, mRNA [NM_00194	GCTTGTGTTGTCGCAAAGGGGATAATCTGGGAAAGACACCAAATCATGGGCTCACTTTAA
A_24_P269062	SPRY4	10,063907	Homo sapiens sprouty homolog 4 (Drosophila) (SPRY4), transcript variant 1, mRNA [NM_030	TCGCCATCATACCTCGAGTGAGGCCCAGCTAGATAATGACTTGTCCAAGATGGCACACGT
A_23_P132121	SIK1	9,999764	Homo sapiens salt-inducible kinase 1 (SIK1), mRNA [NM_173354]	CCAACACAAAACTCCTTCCCCTTTTAAAATGATTTCTGTTCTAATGCCATAGATCAAAG
A_24_P268676	BHLHE40	9,934135	Homo sapiens basic helix-loop-helix family, member e40 (BHLHE40), mRNA [NM_003670]	AACAGAACTAGACTCAGTTTTCAATTCCATCCTAAAACTCCTTTTAACCAAGCTTAGCTT
A_23_P121011	CSRNP1	9,899852	Homo sapiens cysteine-serine-rich nuclear protein 1 (CSRNP1), mRNA [NM_033027]	GCGTGATGTTCCTTAGCCCAAAGACGGTGAGACAGGGCTGAAATCAGGTGGCTTCTGCCA
A_23_P13772	TBX3	9,856513	Homo sapiens T-box 3 (TBX3), transcript variant 2, mRNA [NM_016569]	AGAGCATCCAGCGGTTGGTTAGCGGCTTGGAAGCCAAGCCGGACAGGTCCCGCAGCGCGT
A_33_P3388080	LINC01220	9,851553	long intergenic non-protein coding RNA 1220 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:49664] [ENS	ATTTGGATGCAGAAAACATGCCTGTTGCTTCTGCTGCGAAATCTGCTCTTTCTCTTCCTG
A_23_P91350	GPCPD1	9,843507	Homo sapiens glycerophosphocholine phosphodiesterase GDE1 homolog (S. cerevisiae) (GPCPI	AGCTTCTTATGTGCCTGTTATATTCTCCAGTAAGATTGTAAGCCCCTTAAGGGCAGGGAC
A_33_P3413840	GK	9,79868	Homo sapiens glycerol kinase (GK), transcript variant 4, mRNA [NM_001205019]	TTAATGCGATGACACTATTCATAGACTTTGATTTATTTATTTATAAGCCACTTGCTGCGTGAC
A_21_P0001366	lnc-TSHB-2	9,713835	LNCipedia lincRNA (lnc-TSHB-2), lincRNA [lnc-TSHB-2:1]	ATGGGGTTTCAAGTCATCACAGGGACTGAATTTAGTCTCAAGTACCATAAAGAAAATACT
A_23_P74609	G0S2	9,693375	Homo sapiens G0/G1 switch 2 (G0S2), mRNA [NM_015714]	CCAACACTGTGTGAATTATCTAAATGCGTCTACCATTTGCACTAGGGAGGAAGGATAAA
A_33_P3276718	HGF	9,683883	Homo sapiens hepatocyte growth factor (hepapoietin A; scatter factor) (HGF), transcript variant	GACTTTATGTGCTACAGCCAGTTCCATCTCTGTTTGTAAATTCTTACTTTCCATTCCATA
A_23_P326204	SGMS2	9,625716	Homo sapiens sphingomyelin synthase 2 (SGMS2), transcript variant 1, mRNA [NM_152621]	TCGACCTGAGGAGCAAAACAAAGGCATCAGCTCTTACACCAAAAGAGTTAACGCTGTAAC
A_24_P106542	RSPO3	9,585736	Homo sapiens R-spondin 3 (RSPO3), mRNA [NM_032784]	TGTCCCCCAACAAATGAGACAAGAAAGTGTACAGTGCAAAGGAAGAAGTGTCAGAAGGGA
A_23_P351275	UPP1	9,516681	Homo sapiens uridine phosphorylase 1 (UPP1), transcript variant 3, mRNA [NM_001287426]	GCTGTCTGTCAGTCATGGTATGGGCATTCCTTCTATCTCAATCATGTTGCATGAGCTCAT
A_23_P107587	NPC1	9,453353	Homo sapiens Niemann-Pick disease, type C1 (NPC1), mRNA [NM_000271]	ATTTCTCCCTGTCTTACTCAGTTACATAGGGCCATCAGTAAATAAAGCCAAAAGTTGTGC
A_19_P00317878	LINC00659	9,3002	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 659 (LINC00659), transcript variant 1, k	ATCATCTTCACGCCAAGTCTGGAAAAAATGGCTTTGAGGTTGTGCACACAAAGGAAGGAG
A_24_P82880	TPM4	9,282081	Homo sapiens tropomyosin 4 (TPM4), transcript variant Tpm4.2, mRNA [NM_003290]	GTGACCTGGAAGAAGAACTCAAGAATGTTACTAACAATCTGAAATCTCTGGAGGCTGCAT
A_23_P97309	CASP9	9,155467	Homo sapiens caspase 9, apoptosis-related cysteine peptidase (CASP9), transcript variant alpha,	AGTAACGCGTCTTCCTGAGTGGTGCCAAACAAAAGGTTCTCAGGTGTTGCCAAATATGT
A_32_P49844	RHOQ	9,136991	Homo sapiens ras homolog family member Q (RHOQ), mRNA [NM_012249]	ATAGGAACTCAGATTGATCTCCGAGATGACCCCAAAACTTTAGCAAGACTGAAGGATATG
A_21_P0004422	lnc-ARRDC3-1	9,092495	LNCipedia lincRNA (lnc-ARRDC3-1), lincRNA [lnc-ARRDC3-1:10]	GCCTGAAAAGGCAGATACATAGGTGACACCCACAAATAGGAAGAAAATCAACCTGAACCT
A_24_P943997	ARL5B	9,056396	Homo sapiens ADP-ribosylation factor-like 5B (ARL5B), mRNA [NM_178815]	GGTTTTCACTCAATCTTTCCTGTTACAGTAACGTGAAAACTGATTTATTCTTTACTCCAAG
A_24_P140608	HBEGF	9,054497	Homo sapiens heparin-binding EGF-like growth factor (HBEGF), mRNA [NM_001945]	CCCATCTGTAGTAATTTATTGTCTGTCTACATTTCTGCAGATCTTCCGTGGTCAGAGTGC
A_23_P128215	SOCS2	9,013795	Homo sapiens suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2), transcript variant 1, mRNA [NM_00	CCAAGTTGTCCTTGAATTGTCTAACCATGGACATAAACAGTTGTCTCCCTTCTACTGTGT
A_23_P26847	SOX9	8,999585	Homo sapiens SRY (sex determining region Y)-box 9 (SOX9), mRNA [NM_000346]	AAAGCAAGTTTCTTTGTATTCCTCACCCTAGATTTGTATAAATGCCTTTTTGTCCATCCC
A_24_P295010	SERPINB9	8,952437	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 9 (SERPINB9), mRNA [	TGTCTTTGCCTATTAAAGATATTATCCCTCTGTTTTATATTTTCTCTCATTCTTGTATTG
A_33_P3342126	PRDM8	8,885561	Homo sapiens PR domain containing 8 (PRDM8), transcript variant 1, mRNA [NM_020226]	GTAATTTTGTGCCAGTGAAATGGAGTCTGAATAGTTATGTGTTTCTTTTATCCCTGGAAA
A_32_P231617	TM4SF1	8,815537	Homo sapiens transmembrane 4 L six family member 1 (TM4SF1), mRNA [NM_014220]	CATGAAAACTGTGGCAAACGATGTGCGATGCTTTCTTCTGTATTGGCTGCTCTCATTGGA
A_33_P3423551	IER3	8,758588	Homo sapiens immediate early response 3 (IER3), mRNA [NM_003897]	TATCCCCAACTGGGACTTCCGAGGCAACTTGAACTCAGAACACTACAGCGGAGACGCCAC
A_23_P37484	CHSY1	8,743733	Homo sapiens chondroitin sulfate synthase 1 (CHSY1), mRNA [NM_014918]	CAGTGATAGACTTGCCATTTTAATACACGTCATTGGAGGGCTGCGTATTTGTAAATAGCC
A_23_P141974	TPM4	8,713047	Homo sapiens tropomyosin 4 (TPM4), transcript variant Tpm4.2, mRNA [NM_003290]	AGGCCAAAGAAGAGAACGTGGGCTTACATCAGACACTGGATCAGACACTAAACGAACTTA
A_33_P3271323	RHOQ	8,666583	Homo sapiens ras homolog family member Q (RHOQ), mRNA [NM_012249]	GGTGGTTCACATTAAAGTATCATGGCCTTATGTATGCTCAAATGGAATCTTATGTAACTT
A_23_P128728	ARG2	8,65521	Homo sapiens arginase 2 (ARG2), mRNA [NM_001172]	TTTGGTCAGACAAGAGAAGGAGGGCATATTGTCTATGACCAACTTCCTACTCCCAGTTCA
A_33_P3301709	GNG4	8,6419935	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4 (GNG4), transcript vari	AACTTGACTGTAAAAGTACCCCATACCGTTGACGCGCTGTGGCAGACCTGTGGGTGCGGT
A_23_P373598	MAFK	8,627983	Homo sapiens v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog K (MAFK), mR	AGCTGGGCCGGGGAAGCACGGTGTGTTCTGCTTTTCTTTTCAGATTGTTGAAATTTCATT
A_32_P25050	RDH10	8,609911	Homo sapiens retinol dehydrogenase 10 (all-trans) (RDH10), mRNA [NM_172037]	GGCATATGTATGGAAGGGTGTAAAGATTCTTTTGAAAGGTTTATTCACATTGTAGAACAG
A_33_P3299066	NR4A2	8,371648	Homo sapiens nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2 (NR4A2), mRNA [NM_00616	GACTTGGTGCCACCGCCAGCAATAATTGACAAACTTTTCCTGGACACTTTACCTTTCTAA
A_33_P3246833	IL1RN	8,351168	Homo sapiens interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN), transcript variant 4, mRNA [NM_173	TGCAAAGTTCCCTACTTCCTGTGACTTCAGCTCTGTTTACAATAAAATCTTGAAAATGC
A_23_P42257	IER3	8,341047	Homo sapiens immediate early response 3 (IER3), mRNA [NM_003897]	TGTGAGATGTTCCCCCTGCTGTAAATGCAGGTCTCTTGGTATTTATTGAGCTTTGTGGGA
A_33_P3219785	SOWAHC	8,338357	Homo sapiens sosondowah ankyrin repeat domain family member C (SOWAHC), mRNA [NM_	GGAGTCTAGGTTGCCTTGTCTCTCCTATTTTAAATAAGTGAAATTTGGGAGATTGTAAA
A_23_P393034	HAS3	8,260043	Homo sapiens hyaluronan synthase 3 (HAS3), transcript variant 1, mRNA [NM_005329]	GGGAAGAGCCTTTATACAATTGGACGCATTTTGGTTTTTCCTCATTGAGAATTCAAATCC
A_23_P161624	FOSL1	8,218065	Homo sapiens FOS-like antigen 1 (FOSL1), transcript variant 1, mRNA [NM_005438]	CTGGCCTCTCTAGCACAATTTGCACTAAATCAGAGACAAAATATTTCCATTTGTGCCAG
A_23_P89431	CCL2	8,142935	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2), mRNA [NM_002982]	GAAATTGCTTTTCCTCTTGAACCACAGTTCTACCCCTGGGATGTTTTGAGGGTCTTTGCA
A_23_P76538	TESC	8,0669565	Homo sapiens tescalcin (TESC), transcript variant 1, mRNA [NM_017899]	GCTCGTCTGCGCACCTTGTGTCTTGTAGGGTATGGTATGTGGTGGACTTCGCTGTTTTTATC
A_23_P53370	RND1	8,045912	Homo sapiens Rho family GTPase 1 (RND1), mRNA [NM_014470]	CAGTCGCTCTGAACTCATCTCTTCTACCTTCAAGAAGGAAAAGGCCAAAAGCTGTTCCAT
A_21_P0010813	LOC101929475	8,040067	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101929475 (LOC101929475), transcript vari	TAAAATGGGTGTTTAACAAGTATTTGTTGAGTAGGTGGTGGAGGAGGCACGACTAGATGC
A_33_P3277447	SLC26A2	7,988917	Homo sapiens solute carrier family 26 (anion exchanger), member 2 (SLC26A2), mRNA [NM_0	GGGGGAGTTGGTTAATAGCAGATACTTTTCTTCTAGAAGCTTATGTTTTATGCTGTTTAT
A_23_P26024	C15orf48	7,955354	Homo sapiens chromosome 15 open reading frame 48 (C15orf48), transcript variant 2, mRNA [	AGTGTGCGGAAATGCTTCTGCTACATTTTAGGGTTTGTCTACATTTTTGGGCTCTGGA
A_21_P0011851	RHOQ	7,9453044	Homo sapiens ras homolog family member Q (RHOQ), mRNA [NM_012249]	GCTGACCAAACCACAAGAAACTTTCTTTAAGTTGTGTTAAAGAGGAAAGACCTAGAATCC
A_33_P3692979	LOC283485	7,802716	Homo sapiens cDNA FLJ36543 fis, clone TRACH2006194. [AK093862]	GGACCTGAAGATGCTCATTCATCCATTTGTGCTGATTAATAAAGTGAATTCTGAACATC
A_19_P00806771	LINC00659	7,7565265	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 659 (LINC00659), transcript variant 1, k	GGGATTAGCGGAGATCCACTCTTTCATATTTAAATCTTCACAAGAGAATGAATCACTTTT
A_33_P3289251	LOC644727	7,710952	Homo sapiens cDNA FLJ38652 fis, clone HHDPC2008843. [AK095971]	GTGAGGAGGAGTTTGGCCAGAAAATTGGCTAAGAAAAATGGCAGTATGACCAAGAATGAA
A_32_P117464	MB21D2	7,6713743	Homo sapiens Mab-21 domain containing 2 (MB21D2), mRNA [NM_178496]	AGCTTTATACATGTTGACCCCATCTAAAGCTGGGGAAAATATACACTTGATGAAGTAGGT
A_23_P127948	ADM	7,6607337	Homo sapiens adrenomedullin (ADM), mRNA [NM_001124]	GTGTAAAGTTGTTCGCCGCGTGGAATGTGAGTGTGTTTGTGTGCATGAAAGAGAAAGACT
A_21_P0004421	LUCAT1	7,638188	Homo sapiens lung cancer associated transcript 1 (non-protein coding) (LUCAT1), transcript va	GGATGCCAGTATTCTCATCCCCTCACAAATAAAGAGCCTTCAAGCTCTTGCAGTCAACAA
A_23_P253350	C8orf4	7,630232	Homo sapiens chromosome 8 open reading frame 4 (C8orf4), mRNA [NM_020130]	TGAAAAAGTGCACCACATGGATGTTAAGTAGAAATTCAAGAAAGTAAGATGTCTTCAGCA
A_19_P00315651	LINC00659	7,566072	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 659 (LINC00659), transcript variant 1, k	GCTTGGACACCGTGGAGACAGGGCCCTCCTTGTGCTTCAGAAGCATCAACGTGTCAGAAA
A_19_P00803333	ZSWIM6	7,560246	Homo sapiens zinc finger, SWIM-type containing 6 (ZSWIM6), mRNA [NM_020928]	TTTGGCGGCAACAAGGCACTGCAATGACTGACAAATACAGGCAGCTCTGGGATGAGCTGG
A_33_P69810	AGPAT9	7,520388	Homo sapiens 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9 (AGPAT9), transcript variant 1, n	GTAACAAAGAGCTTAGTTTTCCTTGTTTGAATGCTGTAGATCTGTACCTAGTACCCCTCC
A_23_P165657	SLC20A1	7,504033	Homo sapiens solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1 (SLC20A1), mRNA [	TGTGGGATGGATGAATGAAGTGGAATGTGAACTTTGGGCAAGTTAAATGGGACAGCCTTC
A_23_P167096	VEGFC	7,492806	Homo sapiens vascular endothelial growth factor C (VEGFC), mRNA [NM_005429]	TTTCTGCCAATGACCAAACAGCCAAGATTTTCCTCTTGTGATTTCTTTAAAAGAATGACT
A_23_P36825	GPRC5A	7,489516	Homo sapiens G protein-coupled receptor, class C, group 5, member A (GPRC5A), mRNA [NM	ATACTTCTTTTAAGTGGGAGTCTCAGGCAACTCAAGTTTAGACCCTTACTCTTTTTGTTT
A_23_P135184	RALGDS	7,488939	Homo sapiens ral guanine nucleotide dissociation stimulator (RALGDS), transcript variant 2, mR	TGAGGAAGGAGGATTTGGGGTGGGGGTGGGGTGATTGAATATTTGTATAAAAAGCCAAAA
A_23_P368909	LINC00346	7,449757	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 346 (LINC00346), long non-coding RNA	TACTTGCGCACGTCTGGTAGCTGCCCTGGACATTCATGGACTTTCGTTTTCACTCAGATT
A_33_P3224070	CSRNP1	7,434158	Homo sapiens cysteine-serine-rich nuclear protein 1 (CSRNP1), mRNA [NM_033027]	ATTGACAGCCAGTTTGAGGACACTGTCCCAGCATCTCTAATGGAGCCTGTGCCGGTGTGA
A_21_P0004566	lnc-ARRDC3-1	7,4110255	LNCipedia lincRNA (lnc-ARRDC3-1), lincRNA [lnc-ARRDC3-1:6]	CCAACAATATTTGAAACCCTTATCTGCGTGTACAAGTTTGCTACTGGTTTTGTTTTGCTC
A_24_P23625	HS3ST3B1	7,3660493	Homo sapiens heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 3B1 (HS3ST3B1), transcript	TTGCGGTGTTTGAACAGTAGTCTGTTAACTTAGTAGGTGGTACCTGGAAAGGTATTTTAA
A_23_P131676	ACKR3	7,3611345	Homo sapiens atypical chemokine receptor 3 (ACKR3), mRNA [NM_020311]	ATCTGTGTGGTGTTTTGTACCGGCACGGGATATGGAACGAAAACTGCTTTGTAATGCAGT
A_24_P261259	PFKFB3	7,313318	Homo sapiens 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3 (PFKFB3), transcript vari	AATAACGGGGACCAATATTTTTAACTTTGCCTATTTGTTTTGGGTGAGTTTCCCCCTC
A_21_P0004569	LUCAT1	7,3120923	Homo sapiens lung cancer associated transcript 1 (non-protein coding) (LUCAT1), transcript va	TATTTCTGACTTGGCTTTCTTGTATTTCTCTCACGTTAACAAAATTGGTTCAGCATCTAC
A_33_P3403867	PMEPA1	7,30628	Homo sapiens prostate transmembrane protein, androgen induced 1 (PMEPA1), transcript varia	ATCTGGAGCAAAGAGAAGATAAACAGAAAGGACACCCTCTCTAGGGTCCCCAGGGGGGC
A_33_P3396891	AVPI1	7,1833553	Homo sapiens arginine vasopressin-induced 1 (AVPI1), mRNA [NM_021732]	AGCAAGAGGCTGCTGCCACTGACCTGCTCCATTCAGAACAAGACTGGATGCTTCTGTTGA
A_21_P0004568	LUCAT1	7,1626453	lung cancer associated transcript 1 (non-protein coding) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:484	GCTGTCCTCATCTCCCAATGAAAAGGTATTGTAAATAAAGAGAAAGATCAGAGGCTTATT
A_19_P00801649	LINC00659	7,1342387	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 659 (LINC00659), transcript variant 1, k	TCTGACGCTGCTGGCAATGTCTGAGCTCTATGCTCGCCCATCTGTCGGCTGCTATCATCA
A_33_P3329149	CDK13	7,1096015	Homo sapiens cyclin-dependent kinase 13 (CDK13), transcript variant 2, mRNA [NM_031267]	CACAGCCACAGCGGCGAGGAACGGGCCGAGGTCGCCAAGAGCGGCAGCAGCAGCAGC
A_24_P252130	PPARD	7,0915036	Homo sapiens peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARD), transcript variant 1, m	GCTGAGGATACAGCTCTTCTCAGTGTCTGAACAATCTCCAAAATTGAAATGTATATTTTT
A_23_P110712	DUSP1	7,0882463	Homo sapiens dual specificity phosphatase 1 (DUSP1), mRNA [NM_004417]	TGTCTACTCCTAGAAGAACCAAATACCTCAATTTTTGTTTTTGAGTACTGTACTATCCTG
A_21_P0009821	LINC00659	7,0050654	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 659 (LINC00659), transcript variant 1, k	CTGAAAGGATGTCAGCCTCTGCTTGGACACCGTGGAGACAGGGCCCTCCTTGTGCTTCAG
A_23_P386320	MFI2	6,924042	Homo sapiens antigen p97 (melanoma associated) identified by monoclonal antibodies 133.2 an	GCAGTGAAAGCTTTCATGACCATACAAATTATCTTTTTTCTTCCTATTCCTTGTAGAGG
A_23_P12526	TP53BP2	6,9173594	Homo sapiens tumor protein p53 binding protein 2 (TP53BP2), transcript variant 2, mRNA [NM	GACAATCCTGTTTTCTACAAGAATCCTGTCTAGTAAATAGGATCATTTATTGGGCAGTTG
A_23_P30126	FGFBP1	6,899271	Homo sapiens fibroblast growth factor binding protein 1 (FGFBP1), mRNA [NM_005130]	GGAATTTGCCTTATTTTTCTTGGATGCGATGTTCAGAGGCTGTTTCCTGCAGCATGTATT
A_23_P3363260	PGM2L1	6,850557	Homo sapiens phosphoglucomutase 2-like 1 (PGM2L1), mRNA [NM_173582]	GGATTTCTTGTGGTTTTAGCCAAATGAAGTGTTATCAGTAATAAACAGGTCTCTTCATAG
A_24_P55295	GJA1	6,8463693	Homo sapiens gap junction protein, alpha 1, 43kDa (GJA1), mRNA [NM_000165]	AGTACTGTAAACAGGCTTTAGTCATTAATGTGAGAGACTTAGAAAAAATGCTTAGAGTGG
A_32_P86763	TGM2	6,8198075	Homo sapiens transglutaminase 2 (TGM2), transcript variant 1, mRNA [NM_004613]	CTCCACACCAGTGGCCTCGTGGTTATTAGCAAGGCTGGGTAATGTGAAGGCCCAAGAGCA
A_23_P252306	ID1	6,8077097	Homo sapiens inhibitor of DNA binding 1, dominant negative helix-loop-helix protein (ID1), trar	GCAGACATTTTAAAAAATGGTCACGTTTGGTGCTTCTCAGATTTCTGAGGAAATTGCTTT
A_21_P0004423	lnc-ARRDC3-1	6,754551	LNCipedia lincRNA (lnc-ARRDC3-1), lincRNA [lnc-ARRDC3-1:1]	TACGGACTAGCAATATCCATACCCGCTACTTATTTTGTAAATCTCCTTTCTAAAGTTAAC
A_23_P214681	PPARD	6,753676	Homo sapiens peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARD), transcript variant 1, mI	TCTACAATGCCTACCTGAAAAACTTCAACATGACCAAAAAGAAGGCCCGCAGCATCCTCA
A_33_P3390057	TM4SF1	6,7482023	Homo sapiens transmembrane 4 L six family member 1 (TM4SF1), mRNA [NM_014220]	GACCACGAGGAAATACCCTCAAAACTAACTTGTTTACAACAAAATAAAGTATTCACTACC
A_33_P3389286	SFN	6,714069	Homo sapiens stratifin (SFN), mRNA [NM_006142]	GAAAGCATGTCTGCTGGGTGTGACCATGTTTCCTCTCAATAAAGTTCCCCTGTGACACTC
A_33_P3257703	C9orf131	6,6838903	Homo sapiens chromosome 9 open reading frame 131 (C9orf131), transcript variant 1, mRNA [	AAGGTGTTAGCCAAATGCCTGGATAACCATCGACCCCTACCCACCAAATCTAGTCAGTAG
A_24_P245379	SERPINB2	6,6095877	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 2 (SERPINB2), transcri	AAGTTGAGGTATACATACCCCAGTTCAAATTAGAAGAGCATTATGAACTCAGATCCATTC
A_24_P178065	PHLDB2	6,598619	Homo sapiens pleckstrin homology-like domain, family B, member 2, mRNA (cDNA clone IMA	CTCCTGCTATCCTTCTTCTTCCCATATCACTATTAATAGGCTTGTTTGGCTATCTTGAAG
A_21_P0012676	GK3P	6,594834	Homo sapiens glycerol kinase 3 pseudogene (GK3P), non-coding RNA [NR_026575]	ACAAGCAGACATTCTGTATATTCCAGTAGTGAAGCCCTTGATGCCCGAAACCACTGCATT
A_24_P54174	TNFRSF1B	6,52276	Homo sapiens tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B (TNFRSF1B), mRNA [NM	ATCTCCTTTCAGGGAATTTCAGGAACTAGAGATGACTGAGTCCTCGTAGCCATCTCTCTA
A_33_P3423755	LINC00200	6,47121	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 200 (LINC00200), long non-coding RNA	GCATCATCATGCCTGTATCATTATGTATCACCTCATGCATATATTATAATGTATTACCTC
A_23_P18372	B3GNT5	6,4136267	Homo sapiens UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 5 (B3GNT5), mI	AAATGTCAACAAAGGGAAAATAAACTATCAGCTTGGATGGTCACTTGAATAGAAGATGGT
A_33_P3272390	RANBP2	6,3960257	Homo sapiens RAN binding protein 2 (RANBP2), mRNA [NM_006267]	GGAAAGGACTTTGATTTCTCTTTGTTATTTAATCACTGATGTGGTCTAAACCCACGATAA
A_23_P328206	DNMBP	6,389573	Homo sapiens dynamin binding protein (DNMBP), mRNA [NM_015221]	CCAAGCACCTAATGACTGTTTAGTTACATCCATAGATGCAGACAACATAACACCTGTGA
A_24_P12401	VEGFA	6,376211	Homo sapiens vascular endothelial growth factor A (VEGFA), transcript variant 1, mRNA [NM_	AGTGTTTTATATACGGTACTTATTTAATATCCCTTTTTAATTAGAAATTAAAACAGTTAA
A_33_P3323298	JUN	6,362316	Homo sapiens jun proto-oncogene (JUN), mRNA [NM_002228]	CTTCCAATTTGGAATCTTCTCTTTGACAATTCCTAGATAAAAGATGGCCTTTGCTTATG
A_24_P942630	KDM6B	6,3020215	Homo sapiens lysine (K)-specific demethylase 6B (KDM6B), mRNA [NM_001080424]	TGTACATGTCTCTTTATTCACTTGGTTATGATTTGTATTTTTTGTTCTTTTCTTGTTTTT
A_33_P3357247	USP36	6,288393	Homo sapiens ubiquitin specific peptidase 36 (USP36), mRNA [NM_025090]	TGTTGCTCAAGCTGTGCCTGCCAACTTGTAACTTAATAAATACAGGAAATCCTCAGAGAA
A_23_P92161	ARL14	6,283548	Homo sapiens ADP-ribosylation factor-like 14 (ARL14), mRNA [NM_025047]	ACTGGATTTGTGAAGAGCCACATGAAATCAAGAGGAGACACTTTGGCGTTCTTCAAGCAG
A_24_P248606	ACSL3	6,2435255	Homo sapiens acyl-CoA synthetase long-chain family member 3 (ACSL3), transcript variant 1, r	GTATTTGATGATAGCATTCTCACTAAGACACATGAGAATTTAACTTTATAACCGCGTGAG
A_33_P3348870	TMEM217	6,206677	Homo sapiens transmembrane protein 217 (TMEM217), transcript variant 1, mRNA [NM_1453	CTGTCTTCTGTTGATGCTGCTTGGTTTGTCAGGGCTTTTGAGTTTTACGCACTGAGGAAT
A_23_P70670	CD83	6,1874847	Homo sapiens CD83 molecule (CD83), transcript variant 1, mRNA [NM_004233]	GCAGAAGGGACTTCACGAAGTGTTGCATGGATGTTTTAGCCATTGTTGGCTTTCCCTTAT
A_23_P165840	ODC1	6,1854534	Homo sapiens ornithine decarboxylase 1 (ODC1), transcript variant 1, mRNA [NM_002539]	AGCACTCTGGTAGCTGTTAACTGCAAGTTTAGCTTGAATTAAGGGATTTGGGGGGACCAT
A_23_P82651	NPTX2	6,180798	Homo sapiens neuronal pentraxin II (NPTX2), mRNA [NM_002523]	ATTTCCCTACAGAACTCCTCAAGAAAACAGAGATCATTTGGCTAGAGATTGTCTGAGTGA
A_23_P140256	PNP	6,178793	Homo sapiens purine nucleoside phosphorylase (PNP), mRNA [NM_000270]	CTACTAGCTCTTTGAGATAATACATTCCGAGGGGCTCAGTTCTGCCTTATCTAAATCACC
A_33_P3216994	HERC4	6,159797	Homo sapiens HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 4 (HERC4), transc	TACACATGTGGATGTAATGATCTAGGACAGCTAGGTCATGAAAAATCCAGAAAGAAACA
A_33_P338890	PTPN1	6,154133	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1 (PTPN1), transcript variant 1, r	AGTTTGGGTGTGTATATATAGTAGCATTTCAAAATGGACGTACTGGTTTAACCTCCTATC
A_23_P77859	TMEM88	6,148441	Homo sapiens transmembrane protein 88 (TMEM88), mRNA [NM_203411]	CTCAGCTCCGTCGTGAATGGGACAACAATCTCGTGCCCTCGTTTATGGTGCAGCTTCTC
A_23_P374351	KCTD20	6,1356883	Homo sapiens potassium channel tetramerization domain containing 20 (KCTD20), transcript va	ATCATATCATGCTGTTTTGATGAGGAAACATTTGCCACTGAGGAGTTGGAGGGAGGGCAA
A_23_P149281	EPHA2	6,1299386	Homo sapiens EPH receptor A2 (EPHA2), mRNA [NM_004431]	GCCGGCTACACTGCCATCGAGAAGGTGGTGCAGATGACCAACGACGACATCAAGAGGATT
A_23_P147805	UPP1	6,065188	Homo sapiens uridine phosphorylase 1 (UPP1), transcript variant 4, mRNA [NM_001287428]	ACGGGAGCCAATGCAGAGAAAGCTGAAAGTCACAAGTCTGGAGCCCGGCACTGTGGTCAT
A_19_P00322299	ZSWIM6	6,06402	Homo sapiens zinc finger, SWIM-type containing 6 (ZSWIM6), mRNA [NM_020928]	TAGAGACCAACTGCAAAAGTTTGTACAGTATTTGATCACAGTGCACCACACAGAAGTTTT
A_23_P41344	EREG	6,0571523	Homo sapiens epiregulin (EREG), mRNA [NM_001432]	TGTTCATATGGGAGAAGGGGGAGTAATGACTTGTACAAACAGTATTTCTGGTGATATTT
A_33_P3332547	IQCJ-SCHIP1	6,038813	Homo sapiens IQCJ-SCHIP1 readthrough (IQCJ-SCHIP1), transcript variant 1, mRNA [NM_00	AGAGACATGACTATTGGGCAGCTACAAGTGATAGTCAATGATCTCCATTCCCAGATAGAA
A_23_P111311	AKAP12	6,033759	Homo sapiens A kinase (PRKA) anchor protein 12 (AKAP12), transcript variant 2, mRNA [NM	CACAGGAGGAGTTACAGAAACAAGAGAGAAGTCTGCAAAGTCAGAACTTACAGAATCTT
A_23_P135857	EIF2AK3	6,0240493	Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3 (EIF2AK3), mRNA [NM_	CCTCCAATAAAGGGAAAATGAAGCTTTTTATGTAAATTGGTTGAAAGGTCTAGTTTTGGG
A_23_P23346	MLLT11	5,9977274	Homo sapiens myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); tra	AATCTTCTGAACGGCATAAGTCCTATTTTAGCCTTACCTCCTGCATTTGCAATACGTAAT
A_23_P301304	FGFR1	5,901924	Homo sapiens fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), transcript variant 1, mRNA [NM_02	GCTCTGTATATAGCTATGAAGAAACACAAAGTGTATAAATCTGAGTATATATTTACATG
A_24_P241815	JUNB	5,795286	Homo sapiens jun B proto-oncogene (JUNB), mRNA [NM_002229]	GCTTTGTCAAAGCCCTGGACGATCTGCACAAGATGAACCACGTGACACCCCCCAACGTGT
A_24_P208567	IL18R1	5,762478	Homo sapiens interleukin 18 receptor 1 (IL18R1), transcript variant 1, mRNA [NM_003855]	GGGAGCCTCTTGATGATCTCAAAAATAATAGCTATTCAAGAAAATCCAAGTGACTGT
A_23_P70398	VEGFA	5,754621	Homo sapiens vascular endothelial growth factor A (VEGFA),

A_21_P0013042	XLOC_l2_012748	5,6537943	BROAD Institute lincRNA (XLOC_l2_012748), lincRNA [TCONS_l2_00024457]	ATAGTGAGATCCTGAGGCTCAAATATTATTACCCGGGTTCCATGAACTGCTTCCTCTGAC
A_33_P3316539	SLC7A2	5,613534	Homo sapiens solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 2 (SI	ATTCTATGTCTGTAAAAACCAACAAAGGCATTGGACTTGTGTGAATGTACAGGGTTTTTT
A_23_P156289	OSMR	5,611002	Homo sapiens oncostatin M receptor (OSMR), transcript variant 1, mRNA [NM_003999]	AGACAAGGACAGTCTCCCAACAAACCCAGTAGAGGCACCACACTGTTCAGAGTATAAAAT
A_24_P112447	ENTPD7	5,582457	Homo sapiens ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 (ENTPD7), mRNA [NM_020(	CCTGTCGTAGTGTTGATGATGTTAGTACATGATTTTAAAGGTTAGAACCCCTTCTAAATG
A_33_P3342628	HES4	5,565185	Homo sapiens hes family bHLH transcription factor 4 (HES4), transcript variant 2, mRNA [NM_	CCCGTTCTAGGGCCGTGGCCTTTGCCGAGACTGTAGCAGAGAAAACGTATTTATTATTCC
A_21_P0012508	AADACP1	5,541849	arylacetamide deacetylase pseudogene 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:50305] [ENST000(	AAAGTCAGAGATACTAAGAACGGGCTTAGTTTATATTCATGGTGGTGGTTGGTATGGG
A_23_P168610	TSPAN13	5,4805927	Homo sapiens tetraspanin 13 (TSPAN13), mRNA [NM_014399]	GAGAGGTTTTGAGATTTGTTGGTGGCATTGGCCTGTTCTTCAGTTTTACAGAGATCCTGG
A_23_P420942	MT1E	5,442917	PREDICTED: Homo sapiens metallothionein 1E (MT1E), transcript variant X1, mRNA [XM_0(	TTTTTCTCGTGGGACACAAACCCCAACTGTACCCCCTATGGTTTCAGAACAGAGCTGTGC
A_32_P152437	AKAP12	5,430742	Homo sapiens A kinase (PRKA) anchor protein 12 (AKAP12), transcript variant 1, mRNA [NM	TCAAATGTTCCCCCTCAGGTTATTTTGCTTATGGTACCCATGAGTTGCCTCTCTCTGTAC
A_32_P62863	SCHIP1	5,4242997	Homo sapiens schwannomin interacting protein 1 (SCHIP1), transcript variant 1, mRNA [NM_(	AGTTCCTTTTTAGATGTGCTATTAACATTCTGTTGGATTCAGAGGGTTCCTTGAAAGTTT
A_33_P3316928	PELI1	5,4165144	Homo sapiens pellino E3 ubiquitin protein ligase 1 (PELI1), mRNA [NM_020651]	GACTAATGCAAGAAAGCAAGTCCTGTGTTGTATTTGTTCTAGTCATTTTTATTCAGGCTA
A_24_P413126	PMEPA1	5,4071364	Homo sapiens prostate transmembrane protein, androgen induced 1 (PMEPA1), transcript variai	AAGAAACTGCTTGTTGTGTATCAGTAATCATTAGTGGCAATGATGACATTCTGAAAAGCT
A_23_P32938	DDX10	5,395511	Homo sapiens DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 10 (DDX10), mRNA [NM_004398]	CTTGTCATTGGAAACACTGCCTTTGTCTTACTGGCAAGTTCTGGAGCTCTTGTGTCATTG
A_33_P3284129	LYPD1	5,3609037	Homo sapiens LY6/PLAUR domain containing 1 (LYPD1), transcript variant 1, mRNA [NM_1-	TAGAAAAACGTCTCCGAGAAGGGGAGGAGGATCATGTACGCCCGGAAGTAGGACCTCGTC
A_21_P0014214	CCAT1	5,33796	Homo sapiens colon cancer associated transcript 1 (non-protein coding) (CCAT1), long non-codi	AGGAAGGCTCGCTAGAATACTTTGTGATATTGGATATTAGTTCCATATTCTACTGTGTAT
A_24_P331704	KRT80	5,2582884	Homo sapiens keratin 80, type II (KRT80), transcript variant 1, mRNA [NM_182507]	CCAAGGAGCAAATCCTCAGTGGGGATACAAGACATATAAAGTATATATTATTTTTCAT
A_23_P406616	CCDC71L	5,17251	Homo sapiens coiled-coil domain containing 71-like (CCDC71L), mRNA [NM_175884]	GAGGTTCAAGCTTGTGACTGTTAGTAGTGCAAGGATTTGTATGGGCTCAGTGATTACAAA
A_23_P410859	ZSWIM6	5,1663313	Homo sapiens zinc finger, SWIM-type containing 6 (ZSWIM6), mRNA [NM_020928]	CAAGCCTTAGCATTAAGAATATACAATATGCCGGAATTGGGGTTCGTGCCTCCTAGCCTA
A_21_P0000035	TMEM217	5,1620693	Homo sapiens transmembrane protein 217 (TMEM217), transcript variant 2, mRNA [NM_0011	TTTATACCAGATTTTTGCAGCACAAAGGATACTGTTGGCCCTGGGGTGGGTTTGTGCTAT
A_21_P0000597	CTSLP8	5,145903	Homo sapiens cathepsin L pseudogene 8 (CTSLP8), non-coding RNA [NR_033405]	AAGTATTCTGTTGCTAATGACACTGGCTTTGTGGACATACCTTCATGGGAGAAGGACCTG
A_24_P239606	GADD45B	5,1405826	Homo sapiens growth arrest and DNA-damage-inducible, beta (GADD45B), mRNA [NM_0156	TGAGAGCGAGATGGGAAGCATAGATATCTATATTTTTATTTCTACTATGAGGGCCTTGTA
A_33_P3276703	VGF	5,135468	Homo sapiens VGF nerve growth factor inducible (VGF), mRNA [NM_003378]	CTCTGTTGTAAATACCCCTCACGGAGGAAATAGTTTTGCTAAGAAATAAAAGTGACTATT
A_23_P21324	TWIST2	5,125112	Homo sapiens twist family bHLH transcription factor 2 (TWIST2), transcript variant 1, mRNA [	ACTTTCACGCCGCTATTCTTTTCCTTTCTCCGTGATTGCTTGGCTAGCCATTTTAAAAAA
A_24_P759477	ITGB8	5,06707	Homo sapiens integrin, beta 8 (ITGB8), mRNA [NM_002214]	AGAATATGGTACTTTCACATAATATACTATGAACCTGTTCATATAACTCTGATTGACTAC
A_24_P269779	CHST3	5,013941	Homo sapiens carbohydrate (chondroitin 6) sulfotransferase 3 (CHST3), mRNA [NM_004273]	GTGGAAGCTGCTCTTTACCTCAAAAGCACAAAGCAGAATTGGCAACTTCACATGTCTCGA
A_23_P150876	VPS37B	5,0133314	Homo sapiens vacuolar protein sorting 37 homolog B (S. cerevisiae) (VPS37B), mRNA [NM_02	AGGACGATTCACTGCCATGCCAGTCAGGCGGGCTTGCCATGTTCTGTGAATCTCGAGTGA
A_21_P0008807	lnc-OR4M2-7	5,0016346	HUMTNL12 ORF2 {Homo sapiens} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (10%) [THC2577654]	CTGGTTTTGGTAAGTATTCCTTACATAGGTTTTTTCTTTGAAAATCTGGGATTGAGAGGT
A_33_P3289659	SERPINA1	4,982446	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1 [Source:HGN	TACTGACACAGAAAGGTTTGGGCTAAGTTGTTTCAAAGGAATTTCTGACTCCTTCGATCT
A_33_P3608210	MIR31HG	4,974583	Homo sapiens MIR31 host gene (non-protein coding) (MIR31HG), long non-coding RNA [NR_(	GGCCCTATGGGTTTCTGTATTCAGTTAGGAAATTACCTATCTCTGGAAATTAAACTTTTT
A_33_P3230528	MPRIP	4,9563537	myosin phosphatase Rho interacting protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30321] [ENST(	CACACGGAGGTAAAAATCGGTTCATATTGTGGTTATGTATCTATTCTCTTATGATGTGTA
A_23_P24129	DKK1	4,956164	Homo sapiens dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1 (DKK1), mRNA [NM_012242]	AATAACACCTTCCAAAAACCTGGAGTGTAAGAGCTTTGTTTCTTTATGGAACTCCCCTGT
A_23_P14124	RASL11A	4,9551663	Homo sapiens RAS-like, family 11, member A (RASL11A), mRNA [NM_206827]	CATTTGTGCAGCTAAAAGACTGGGCTTCTCGCTTTTTAATCACACATTCAGAGTTTATTT
A_33_P3348121	FOSL2	4,9400377	Homo sapiens FOS-like antigen 2 (FOSL2), mRNA [NM_005253]	TGGGACTGGAAGTGACCTGTACAAGTGATGCAGAAAGGAGGGTTTCAAAGAAAAAGGATT
A_23_P163458	EHD4	4,9304104	Homo sapiens EH-domain containing 4 (EHD4), mRNA [NM_139265]	TGGCCCTCAAACATTAAATATCCCCAGGTCTCCTTGGTGGGTGGCAGGATTTAAATTCAA
A_33_P3330353	MOSPD1	4,929128	Homo sapiens motile sperm domain containing 1 (MOSPD1), mRNA [NM_019556]	AATGGCCATACTTAGAACATGAGCAAGGATTTCAATTGACTTCTGAAGTAAATCTGTCTT
A_33_P3304668	COL1A1	4,905172	Homo sapiens collagen, type I, alpha 1 (COL1A1), mRNA [NM_000088]	GGTGGGAGGAAGCAAAAGACTCTGTACCTATTTTGTATGTATAATAATTTGAGATGTTT
A_24_P206604	PFKFB3	4,9030833	Homo sapiens 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3 (PFKFB3), transcript vari	AGAGGTCAGAGGATGCAAAGAAGGGACCTAACCCGCTCATGAGACGCAATAGTGTCACCC
A_32_P101031	LYPD1	4,899849	Homo sapiens LY6/PLAUR domain containing 1 (LYPD1), transcript variant 1, mRNA [NM_1-	CACTGTTTCAAACCCGGGGGAGTTGGCTGTGTTAAAGAAAGACCATTAAATGCTTTAGAC
A_33_P3232945	F2RL1	4,8965034	Homo sapiens coagulation factor II (thrombin) receptor-like 1 (F2RL1), mRNA [NM_005242]	GTTTGGACCACATCTCTTTGGAAAATAGTTTGCAACATATTTAAGAGATACTTGATGCCA
A_23_P329198	NABP1	4,8522964	Homo sapiens nucleic acid binding protein 1 (NABP1), transcript variant 1, mRNA [NM_00103	ACATGTCATAAGTGGTACCCACTTCCCCTTTTTACTGTAGGGTGGATAACTCTTAGGATT
A_23_P372923	FGFR1	4,8247952	Homo sapiens fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), transcript variant 13, mRNA [NM_(	TCGAGCTCACTGTGGAGTATCCATGGAGATGTGGAGCCTTGTCACCAACCTCTAACTGCA
A_24_P229531	NABP1	4,7972918	Homo sapiens nucleic acid binding protein 1 (NABP1), transcript variant 1, mRNA [NM_00103	ATTCGGTTGACCAGAGGGTATGCATCCATGTGGAAAGGATGTCTGACACTTTATACTGGA
A_23_P214897	AKAP12	4,7935433	Homo sapiens A kinase (PRKA) anchor protein 12 (AKAP12), transcript variant 2, mRNA [NM	ACAACCCACTGAGTCCCAGGCTAATGATATTGGATTTAAGAAGGTGTTTAAGTTTGTTGG
A_23_P211428	SMTN	4,7763505	Homo sapiens smoothelin (SMTN), transcript variant 2, mRNA [NM_134269]	TGATGATCATGGGCAAGAAGCCTGACCCCAAGTGTGTCTTCACCTATGTGCAGTCGCTCT
A_33_P73835	MOSPD1	4,7655945	Homo sapiens motile sperm domain containing 1 (MOSPD1), mRNA [NM_019556]	TATGTGGAGATGATTTTTCACCTTTAAACTCTAAGCCAAGTGTAAGAAACTCTTGATAGC
A_23_P12746	MRC1	4,7615123	Homo sapiens mannose receptor, C type 1 (MRC1), mRNA [NM_002438]	CTGTCCTTTTTTCCTTTGCCTAATTGAAGAAATAATTGCTTGTTTTCTAGCCTGGCAAGA
A_24_P368575	SLC4A7	4,758128	Homo sapiens solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 7 (SLC4A7), tr	TTTTTTAATCAGATTTTTGCACACTGATTAGTTTTTGTGGTTTTGTTGCTTTAT
A_23_P30338	CCNH	4,7377887	Homo sapiens cyclin H (CCNH), transcript variant 1, mRNA [NM_001239]	ACGTCTCAAAGAAATCCAAACATGAGGAGGAAGAATGGACTGATGACGACCTGGTAGAAT
A_23_P306919	CXorf40B	4,687587	Homo sapiens chromosome X open reading frame 40B (CXorf40B), mRNA [NM_001013845]	AGTTTGGTCGAGGAGTGATAGCGGGACTCGTTGACATTGGGAAACTTTGCAATGCCCCG
A_19_P00321697	LINC00313	4,6844373	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 313 (LINC00313), long non-coding RN/	GAACCTCTGTGCACACGATGGGCCTGCATCTCTTCCACTATCTGCTAGGAAACACGAGG
A_23_P35995	CLMP	4,6801386	Homo sapiens CXADR-like membrane protein (CLMP), mRNA [NM_024769]	AAAGGGATCTAGGAATGCTGAAAGATTACCCAACATACCATTATAGTCTTCTTTCTGA
A_33_P3343120	IRF8	4,6754627	Homo sapiens interferon regulatory factor 8 (IRF8), mRNA [NM_002163]	GCTGAAGTGTTCATAAGATAACAATAGGCTTGAATCTCCAATTCAAATGAATGTCAAAGC
A_33_P3362321	FHL2	4,674256	Homo sapiens four and a half LIM domains 2 (FHL2), transcript variant 2, mRNA [NM_201555	TACAGACTGCTATTCCAACGAGTACTCATCCAAGTGCCAGGAATGCAAGAAGACCATCAT
A_33_P3245183	HRH1	4,671712	Homo sapiens histamine receptor H1 (HRH1), transcript variant 1, mRNA [NM_001098213]	CCACTAAGAAAGCCCCAGCCCATCAGTGGCTAATGGCTTTAATAAATTGGTCATTTGGCT
A_33_P3413962	PFKP	4,6538186	Homo sapiens phosphofructokinase, platelet (PFKP), transcript variant 2, mRNA [NM_0012423	TAAGCAAAAGAAACGTTATTTTTCAACCTGTGGCAGAGCTGAAGAAGCAAGCGAGATTTG
A_23_P214876	JARID2	4,64207	Homo sapiens jumonji, AT rich interactive domain 2 (JARID2), transcript variant 1, mRNA [NM	TTGCCCTTCTCCGGTTGTGTGTACAGTATGTGTGGAATAAAAAAGGGAAACTGTTTTCAC
A_33_P3404739	C6orf141	4,6409745	PREDICTED: Homo sapiens chromosome 6 open reading frame 141 (C6orf141), transcript vari	CAGAAGACTAAGATTTCAACGTGAAATTCCATTTACAAAGGCTTTACTGCAAACAATAGC
A_33_P3276475	CHMP1B	4,6281223	Homo sapiens charged multivesicular body protein 1B (CHMP1B), mRNA [NM_020412]	GGCCCATGAATTACTTCCTCACTTTTGCAGTTGATTACTGAAATGTAAATCACAAGAATT
A_24_P923251	TGM2	4,6132236	Homo sapiens transglutaminase 2 (TGM2), transcript variant 2, mRNA [NM_198951]	TGTGTTCCTGGAGCATTTGTTGACCGCCAACTGACATCATGCTAGGTAGTGACCTAACCA
A_24_P314179	ETS2	4,610441	Homo sapiens v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 2 (ETS2), transcript vari	ATTCGGAGAAAACGTTTTGATCAAAATGGAGACTTTTGTAGTCGTTTCAAAAGAGCACCT
A_23_P134835	CSGALNACT1	4,606461	Homo sapiens chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (CSGALNACT1), transcr	AGCAGTTCTACTCGATCACCAAGATGCTTCTGAAAATTGCATTTTATTACCATTTCAAAC
A_33_P3338335	MIDN	4,606128	Homo sapiens midnolin (MIDN), mRNA [NM_177401]	TTTTAACGATTTTTAAATAACGTCTGTGCCTCCACTGGTTGAGGGTGGAACCTCCAGGCA
A_23_P29005	SAMSN1	4,5849147	Homo sapiens SAM domain, SH3 domain and nuclear localization signals 1 (SAMSN1), transcri	CTCTGGTTGCTATATCTCATCAGGAAATTCAGATAATGGCAAAGAGGATCTGGAGTCTGA
A_21_P0009495	LOC101927481	4,5561557	Homo sapiens uncharacterized LOC101927481 (LOC101927481), long non-coding RNA [NR_(	TCGGTATCAATAGGTTTTACTTCCCCTTGTTCTGGATTTCAGTGATTGATGACTGAATAC
A_33_P3226832	F3	4,5557876	Homo sapiens coagulation factor III (thromboplastin, tissue factor) (F3), transcript variant 1, mR	CCTAATATGCTTTACAATCTGCACTTTAACTGACTTAAGTGGCATTAAACATTGAGAGC
A_21_P0012507	AADACP1	4,5554047	Homo sapiens arylacetamide deacetylase pseudogene 1 (AADACP1), non-coding RNA [NR_02(	GCCAGTTTTAGTCAACATGAATTTAGAGACTTAAAATGTTTCCCTGTGAGAACTGATATG
A_23_P417282	IGF1R	4,506907	Homo sapiens insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R), transcript variant 1, mRNA [NM_0	AAATCAAACCAGAAGGCGGGATGGAATGGATGCACCGCAAATAATGCATTTTCTGAGTTT
A_33_P3301469	ANKRD30BL	4,4949956	Homo sapiens ankyrin repeat domain 30B-like (ANKRD30BL), transcript variant 1, non-coding	TGCCATTGCTCCATCTGCAAGACCACTCTTCCATAGAAGTAAATTTGCCTTGCTGTAAAA
A_23_P108751	FHL2	4,48779	Homo sapiens four and a half LIM domains 2 (FHL2), transcript variant 5, mRNA [NM_001035	TTTACAGCTCTGTAACCTCCCGTTGCGTCAAGTCTAAACCAAGATTATGTGACTTGCAAT
A_32_P54503	JHDM1D-AS1	4,485113	Homo sapiens JHDM1D antisense RNA 1 (head to head) (JHDM1D-AS1), long non-coding RN/	AAGGTGTGTGTTGTCGAGACAATACAGCAGTGAAGAGAAGGCATGCAAAGCTGTCTTGTT
A_33_P3300916	AADACP1	4,4841914	Homo sapiens arylacetamide deacetylase pseudogene 1 (AADACP1), non-coding RNA [NR_02(	AAATATGTGCCATCTCTTTTAAAAAGCATTTGCCTCAATATAATGCTGTTTGCCTGTCAC
A_23_P110345	CHIC2	4,471943	Homo sapiens cysteine-rich hydrophobic domain 2 (CHIC2), mRNA [NM_012110]	CCAAAGACACCGATTTTTCGACCAGATTAGCATTTACTTTATTTATAGAGACTTTCCAAG
A_24_P244944	MCTP2	4,4522204	Homo sapiens multiple C2 domains, transmembrane 2 (MCTP2), transcript variant 1, mRNA [N	ACCCATTTTGCTTGTTGGAGTTAGGCAATGACCGACTTCAGACGCATACCGTCTACAAAA
A_24_P37441	PDK1	4,449674	Homo sapiens pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1 (PDK1), transcript variant 2, mRNA [	TGGACACGAAGTGATTTTTGTAACCTGAGCAGTTAATGAATGTGCCAACATTTTCTAGGA
A_21_P0005628	CCAT1	4,447818	Homo sapiens colon cancer associated transcript 1 (non-protein coding) (CCAT1), long non-codi	GTGCTTGACAATAACAGCCTTGGCATCACTCTGCCAGGGTGTAATGGAAACTGTTACAAT
A_33_P3251430	NRIP1	4,433092	Homo sapiens nuclear receptor interacting protein 1 (NRIP1), mRNA [NM_003489]	GTACCTGCCATCCAGTTTTGGATCTTTTTAAAACTAATGAGTATGAACTTGAGATCTGTA
A_33_P3369994	DCLK1	4,422088	Homo sapiens doublecortin-like kinase 1 (DCLK1), transcript variant 1, mRNA [NM_004734]	AAATGTTTTTACCGTAGCCCTCATCTAACTTACACGTGGTCATATTAAAATAAGCAGAG
A_33_P3363560	TMEM51	4,417394	Homo sapiens transmembrane protein 51 (TMEM51), transcript variant 1, mRNA [NM_001136	CTGTTGTTCTTTGAGGGCTTAAGGCCTGATGAACGTAGGCACGTGATGCATAATAGTCTT
A_24_P58620	GRAMD1B	4,4113474	Homo sapiens GRAM domain containing 1B (GRAMD1B), transcript variant 1, mRNA [NM_0(	CCAGCTCTTAGAGTCCCAACAAAAGTACCACGATCTGAGCTCCAAAAATGGAGGGAAAT
A_23_P94533	CTSL	4,3912644	Homo sapiens cathepsin L (CTSL), transcript variant 1, mRNA [NM_001912]	AAGACATGGATCATGGTGTGCTGGTGGTTGGCTACGGATTTGAAAGCACAGAATCAGATA
A_23_P156180	SLC22A4	4,3865457	Homo sapiens solute carrier family 22 (organic cation/zwitterion transporter), member 4 (SLC22	AAACAAGAGACTCAATGGAGACAGAAGAAAATCCCAAGGTTCTAATAACTGCATTCTGAA
A_33_P3619171	PMAIP1	4,3526144	Homo sapiens phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1 (PMAIP1), mRNA [NM_0211	GGGGCCAGTAAATCAGTAGACTGAACATTCAATATAATAAAAGAACATGGGGATTTTGTA
A_24_P51061	DCBLD2	4,349815	Homo sapiens discoidin, CUB and LCCL domain containing 2 (DCBLD2), mRNA [NM_080922	TCTGGGGTTGCAAATGAACCATTCAATTGAATCAAAAGGCAATGAAATCACATTGCTGTT
A_23_P218463	SERTAD1	4,3458414	Homo sapiens SERTA domain containing 1 (SERTAD1), mRNA [NM_013376]	GTCATAGCTTGGGCTGTTCCTTCTCTGATACGGGAAGAGACCCCAATCAGATTTTTCAAA
A_33_P170857	IL1RAP	4,3406434	Homo sapiens interleukin 1 receptor accessory protein (IL1RAP), transcript variant 1, mRNA [N	AATTAATGGTTTTAAATATATGCTATAGGGACGTTCCATGCCCAGGTTAACAAAGAACTG
A_23_P364517	SELK	4,339824	Homo sapiens selenoprotein K (SELK), mRNA [NM_021237]	TCTGCAGGGAACTGGCCTGACTGACATGCAGTTCCATAAATGCAGATGTTTGTCTCATTA
A_33_P3211666	IL18R1	4,3310146	Homo sapiens interleukin 18 receptor 1 (IL18R1), transcript variant 1, mRNA [NM_003855]	GTGTTTTGGAGTTTTGGCCAGTTGAGTTGAATGACACAGGATCTTACTTTTTCCAAATGA
A_24_P686965	SH2D5	4,314196	Homo sapiens SH2 domain containing 5 (SH2D5), transcript variant 1, mRNA [NM_001110316]	AGAGACCACAGTTTTCTCTTTGTTCCAATCTGCGCCACCTCGGTAGCCCCACTTTCCTTG
A_33_P3370404	PANX1	4,284458	Homo sapiens pannexin 1 (PANX1), mRNA [NM_015368]	GAATTGAGGCCATTTGGGAAGAAAATTCTAGCACTGGTGGAGAATTATAGAATAAAGATT
A_24_P77082	KMO	4,2730975	Homo sapiens kynurenine 3-monooxygenase (kynurenine 3-hydroxylase) (KMO), mRNA [NM_	TCATGCGATTATGCCATCGACCTTTATCCCTCTCTATACAATGGTCACTTTTTCCAGAAT
A_24_P50248	FAM110C	4,268716	Homo sapiens family with sequence similarity 110, member C (FAM110C), mRNA [NM_00107	TCGGTCATCGAGAGGAACGCCCGCATCATCAAGTGGCTGTACACCTGTAAGAAGGCCAAG
A_32_P175739	HK2	4,2679157	Homo sapiens hexokinase 2 (HK2), mRNA [NM_000189]	CAATCTTCGGGGTGTGATGAATAGCAAATCATCTCAAATCCTTGAGCACTCAGTCTAGTG
A_32_P313405	LAMA1	4,205578	Homo sapiens laminin, alpha 1 (LAMA1), mRNA [NM_005559]	GAGGAGAAGTGTATGTGTGAATTAAGAATCTCTTCAGTTCATATTTCATTTCCAACTCAG
A_23_P121064	PTX3	4,1921864	Homo sapiens pentraxin 3, long (PTX3), mRNA [NM_002852]	ATGTTACTAGACTTTATGCCATGGTGCTTTCAGTTTAATGCTGTGTCTCTGTCAGATAAA
A_24_P262127	RRAD	4,1883936	Homo sapiens Ras-related associated with diabetes (RRAD), transcript variant 2, mRNA [NM_0	CTTTGACTGCAAGTTCATTGAGACATCAGCGGCATTGCACCACAATGTCCAGGCGCTGTT
A_33_P3369317	DNAJB5	4,1759734	Homo sapiens DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 5 (DNAJB5), transcript variant 1,	TGAGTTCAAAGTTCGCTTCCCAGACAGATTAACACCACAGACAAGACAGATCCTTAAGCA
A_23_P14083	AMIGO2	4,1320915	Homo sapiens adhesion molecule with Ig-like domain 2 (AMIGO2), transcript variant 2, mRNA	TCTTAGCTTTTAGCACTATTGGTAATTTCAGAGTAGGCCCAAAGGTGATATGACTCCCAT
A_23_P210253	DGKD	4,12458	Homo sapiens diacylglycerol kinase, delta 130kDa (DGKD), transcript variant 2, mRNA [NM_1	CACCGTGGAAAACAAACGCCTCTTGTATTGTCATGTACATAGTCCATACCTGAGTGCTGTA
A_21_P0014664	LOC102723630	4,1083755	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC102723630 (LOC102723630), transcript vari	AATCCCGGCTCCTGCTGCAATAAGAGGCTGTTCTGGAAGTCTGGGGTTCGGGTCTTTGT
A_23_P56559	DHRS9	4,090837	Homo sapiens dehydrogenase/reductase (SDR family) member 9 (DHRS9), transcript variant 3,	ACTCATTTAGATCGTGCTTATTTGGATTGCAAAAGGGAGTCCCACCATCGCTGGTGGTAT
A_23_P132718	SEMA3B	4,079372	Homo sapiens sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semap	TTGGGTAGTGAGCAGTGAGCAGAAAGCTGTGAACAGGCTGGGCTGCTGGAGGTGGGGCGA
A_24_P188377	CD55	4,076325	Homo sapiens CD55 molecule, decay accelerating factor for complement (Cromer blood group) (	TTCAGAAACCTACCACAGTAAATGTTCCAACTACAGAAGTCTCACCAACTTCTCAGAAAA
A_33_P3330039	PLEKHO1	4,062601	Homo sapiens pleckstrin homology domain containing, family O member 1 (PLEKHO1), mRNA	CGGGTTGGACAGACTCTTATCTCCGTGTTGCTGGATAAAGCTTTTTTATTTACCTCAATC
A_23_P157865	TNC	4,060487	Homo sapiens tenascin C (TNC), mRNA [NM_002160]	CAATACAACCAGCCCAACCATCGGTCCACACCTGGGCATTTGGTGAGAATCAAGCTGAC
A_23_P31896	ST3GAL1	4,053103	Homo sapiens ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1 (ST3GAL1), transcript variant	TTGGGGAATGAATGTGGAAGATGCCTATATTCTGAGAGACAGGACAGTTTCCCAGGAAGA
A_23_P74359	CSRP1	4,052609	Homo sapiens cysteine and glycine-rich protein 1 (CSRP1), transcript variant 1, mRNA [NM_00(	CCTGAAACATATTGGCATTTATCAATGGCTCAAATCTTCATTTATCTCTGGCCTTAAC
A_33_P3368358	NEDD9	4,045097	Homo sapiens neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 9 (NEDD9), tra	CAGAGAGATGGGCAAGTGTCCTATTTCTTAGTGAGAGCCTCTAAACAAACCAGCTTGTGA
A_24_P11506	KYNU	4,039479	Homo sapiens kynureninase (KYNU), transcript variant 2, mRNA [NM_001032998]	GAGTCACAACTACAACTTCACGGACTTAACATTGAAGAAAGTATGCGGATGATAAAGCCA
A_23_P155057	CYTH4	4,0362372	Homo sapiens cytohesin 4 (CYTH4), mRNA [NM_013385]	ACCTTGTGGGACATCTGAGGACATCCGCAGATTCTTGTCAGCCTGTGAACTAGGCCCTGC
A_23_P500300	TRIM15	4,029742	Homo sapiens tripartite motif containing 15 (TRIM15), mRNA [NM_033229]	AGCCAGCGGGCTTTCGGGGAAAAAAAAGAAAAAGACATCTAAAATAAAATGTTTAAACTG
A_33_P46928	PFKP	4,02597	Homo sapiens phosphofructokinase, platelet (PFKP), transcript variant 1, mRNA [NM_002627]	GCCTGCATGTGCCTGCAGCCACCGTGGACTGTCTGTTTTTGTAACACTTAAGTTATTTTA
A_33_P3299656	RPGR	4,016929	Homo sapiens retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR), transcript variant A, mRNA [NM_	CAGGATACAGCTCTTACTGAAAACGATGATAGTGATGAATATGAAGAAATGTCAGAAATG
A_23_P215956	MYC	4,0063796	Homo sapiens v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog (MYC), mRNA [NM_002	TTCAAATGCATGATCAAATGCAACCTCACAACCTTGGCTGAGTCTTGAGACTGAAAGATT
A_23_P16538	ELL	3,9814444	Homo sapiens elongation factor RNA polymerase II (ELL), mRNA [NM_006532]	GAGCTCCGAGGAAACTGATCCTTCATGTTTCAATAGCTGTTGTTGTTTTTCTCTTTGGGC
A_24_P367602	DUSP5P1	3,9796968	Homo sapiens dual specificity phosphatase 5 pseudogene 1 (DUSP5P1), non-coding RNA [NR_(	TATGTGTTTGTGTCTCTTGTGACAGTTGTTTTGTCTTCAAGCCACTGACTTCTGGAATTTG
A_33_P3402526	CSGALNACT2	3,9793432	Homo sapiens chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (CSGALNACT2), mRNA	GAAATAGAGACGCATCTTCATAAACAGGCATACAGGACAAACAGCGAAGCTGTTGGTTGA
A_23_P359897	KDM7A	3,9669182	Homo sapiens lysine (K)-specific demethylase 7A (KDM7A), mRNA [NM_030647]	TTGTAGTAACGTTTTGCTAGCCTGACTGACTTTTCTTACTGGTTTTTATGCCCACGGTCC
A_23_P93988	ARHGEF5	3,962596	Homo sapiens Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5 (ARHGEF5), mRNA [NM_005(	TGATAGCCGTATGTTAAACAGAATCTCACCTCAGTCTCCTGGAGGAGATGTTTAAGAGG
A_23_P386561	TWISTNB	3,958701	Homo sapiens TWIST neighbor (TWISTNB), mRNA [NM_001002926]	ACCTGTTTGTAAAGCTTGTCTCTTAATCAAATTTGTCTTGACCAAATAAGTTTCCTGAGG
A_23_P66402	MED9	3,9553685	Homo sapiens mediator complex subunit 9 (MED9), mRNA [NM_018019]	ATTTAAGCGGGTGGTCACCTGTGAGACCAGGTCTACCTTGGGACTGTTATTTAACTGAAT
A_24_P23048	S100A9	3,9546874	Homo sapiens S100 calcium binding protein A9 (S100A9), mRNA [NM_002965]	GAGCTGGTGCGAAAAGATCTGCAAAATTTTCTCAAGAAGGAGAATAAGAATGAAAAGGTC
A_23_P65240	COL4A1	3,9529562	Homo sapiens collagen, type IV, alpha 1 (COL4A1), transcript variant 1, mRNA [NM_001845]	AAAGGGTGCTAGGAGGTGTGGGTGCCTTCCATACTGTTTGCCCATTTTCATTCTTGTATT
A_33_P316239	CXorf40B	3,9528651	Homo sapiens chromosome X open reading frame 40B (CXorf40B), mRNA [NM_001013845]	CATGAAGTGTGACAAGTGTGGGCTCCTGAAAGGAATGTTCCAGAGAAACCAGCTAAATCA
A_24_P252497	TRIB1	3,9496434	Homo sapiens tribbles pseudokinase 1 (TRIB1), transcript variant 1, mRNA [NM_025195]	ACTAACGCTCTCGTGGTTGCTCGACTGTTGTATCTGTGATACATTATCCGACTAAGGACT
A_24_P282343	CDKL5	3,9465969	Homo sapiens cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5), transcript variant 1, mRNA [NM_00315	AATATTAGTCATTCAGAGCAACTCAAGGAAAAAGAGAAGCAAGGATTTTTCAGGTCAATG
A_23_P83939	SYAP1	3,9346743	Homo sapiens synapse associated protein 1 (SYAP1), transcript variant 1, mRNA [NM_032796	AATGCTTCAAGAGGAAAATTAGCTGTTCCTGAAATAGAAGAATAATCCTTAACAGTCTGC
A_33_P312718	PNPLA8	3,9334443	Homo sapiens patatin-like phospholipase domain containing 8 (PNPLA8), transcript variant 1, n	GTGCTACAGATACAGAAGAAGTCCATATAATGCTTGATGGCCTGTTACCTCCTGACACCT
A_23_P150693	FJX1	3,9247925	Homo sapiens four jointed box 1 (Drosophila) (FJX1), mRNA [NM_014344]	ACTCATTCCTGACCTCTTGTCATTTTGGCCTGAAGGCTACAAATTCAGGGTCAGCTGTAT
A_24_P117029	LDLR	3,914428	Homo sapiens low density lipoprotein receptor (LDLR), transcript variant 1, mRNA [NM_0005	ATTGCCTCTGAAATGCCTCTTCTTTATGTACAAAGATTATTTGCACGAACTGGACTGTGT
A_23_P59388	DST	3,911223	Homo sapiens dystonin (DST), transcript variant 1e, mRNA [NM_001723]	ATAAACTTGATGAACTCCAAGTTCACAGTGTCATTTCTTCAGAACTCCCCTTCATTGAAT
A_32_P41496	LO

A_23_P51699	ARHGEF2	3,7909064	Homo sapiens Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor (GEF) 2 (ARHGEF2), transcript vari	GGGATCAGAGGGCCTTGTCCTTGAACACTACTGGGGTATATTCAGGCTCATCCACGCAGC
A_33_P3220182	TRIM15	3,7730699	Homo sapiens tripartite motif containing 15 (TRIM15), mRNA [NM_033229]	CGAGGAGCACGGCGAGAAGATCTACTTCTTCTGCGAGAACGATGCCGAGTTCCTCTGTGT
A_23_P321388	RNF19B	3,753608	Homo sapiens ring finger protein 19B (RNF19B), transcript variant 1, mRNA [NM_153341]	GCATTCTCTCCAGTGGCAAGGGAAAATATAGCAGGTTAGAAGTTCAAGCCGATGTCCAAA
A_33_P3318581	PLOD2	3,750408	Homo sapiens procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 (PLOD2), transcript variant 1,	GGGAGGGTTATTTGCTTTTTTATCTTCCTGGCATAATTTCCATTTTATTCTTCTGAGTGT
A_33_P3315504	ERI1	3,7498748	Homo sapiens exoribonuclease 1 (ERI1), mRNA [NM_153332]	AAGCTTCCAAAGCCCGTAAATTTGTTAATCTAGAGCAGGGGTCAGCAAACTACCACCCAT
A_33_P3323722	ARL4C	3,7366893	Homo sapiens ADP-ribosylation factor-like 4C (ARL4C), transcript variant 1, mRNA [NM_001	CATCATCCTTCTCTTTTGTTTCCATAGCCTTTTATAATGCATATATGATGCTGTGAACAG
A_23_P251075	MAMLD1	3,7361643	Homo sapiens mastermind-like domain containing 1 (MAMLD1), transcript variant 2, mRNA [N	TTGGGGTTTGTCTTTGATGGTTTCTATCTGCAATTATCGTCATGTATATTTAAGTGTCTG
A_23_P153197	TGIF1	3,7354915	Homo sapiens TGFB-induced factor homeobox 1 (TGIF1), transcript variant 1, mRNA [NM_17(	TTTTCATTAATATTTGCACATGGGATTGCTAAAACAGCTTCCTGTTACTGAGATGTCTTG
A_23_P211007	NRIP1	3,7335196	Homo sapiens nuclear receptor interacting protein 1 (NRIP1), mRNA [NM_003489]	TGGACATGACGTCTGTGGTTTAAGCTTTGTGAAAGAATGTGCTTTGATTCGAAGGGTCTT
A_19_P00320579	LINC-PINT	3,7323382	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tr	AGGGAAATTCTCAAGAATACGCTCTACAAATCTACGTGCGCATCATTTTCACCTCGCGTC
A_24_P392151	C11orf86	3,7313504	Homo sapiens chromosome 11 open reading frame 86 (C11orf86), mRNA [NM_001136485]	TGAGGCGGTACCAACAGCAGGTAAGAAGAAGGTGGGAGAGCTTTGTCGCCATCTTCCCCA
A_23_P571	SLC2A1	3,7242076	Homo sapiens solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1 (SLC2A1), mR	TAAATACAGACACTAAGTTATAGTATATCTGGACAAGCCAACTTGTAAATACACCACCTC
A_23_P2271	PTHLH	3,7214534	Homo sapiens parathyroid hormone-like hormone (PTHLH), transcript variant 1, mRNA [NM_1	AGCAGGAAAAGAAAAAACGGCGAACTCGCTCTGCCTGGTTAGACTCTGGAGTGACTGGGA
A_23_P208310	CD3EAP	3,7195904	Homo sapiens CD3e molecule, epsilon associated protein (CD3EAP), transcript variant 2, mRN	CCCAGCCTCCAGGAACTATCCATCCACTCTTATCTCCATGAGTTCAATTGTTTTGATTTT
A_23_P201808	PPAP2B	3,7141554	Homo sapiens phosphatidic acid phosphatase type 2B (PPAP2B), mRNA [NM_003713]	TATGGATCAACCACATGCACATCCTTACTACAGAATCCGTCCTTTCATTTCAACTTATAG
A_23_P20494	NDRG1	3,7117581	Homo sapiens N-myc downstream regulated 1 (NDRG1), transcript variant 2, mRNA [NM_006(	TGCCAGGTTCCTGTACTACTGCCTTGTACTTTTCATTTTGGCTCACCGTGGATTTTCTCA
A_21_P0001802	SPATA3-AS1	3,7092245	Homo sapiens SPATA3 antisense RNA 1 (head to head) (SPATA3-AS1), long non-coding RNA	AAATACACAGAAAAGGGAAAGAAGCCGGAGTCCTGCCTTGTGTAGGAGGGATAAGTTAGA
A_32_P205110	FOXC1	3,6926744	Homo sapiens forkhead box C1 (FOXC1), mRNA [NM_001453]	CTCCCCCTTTTGTAAATAACCCAGGAAATGTAATAAATTCATTATCTTAGGGTGATCTGC
A_23_P136964	RPGR	3,6890152	Homo sapiens retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR), transcript variant A, mRNA [NM_	GACCAGAACCACATGAGTCAGAATCATCAGAATATCCCACCAACAAATACAGAGAGAAGA
A_23_P65532	PELI2	3,6849644	Homo sapiens pellino E3 ubiquitin protein ligase family member 2 (PELI2), mRNA [NM_02125	AAATCCATCTCCATCCCTTTACTGTCAATCTTCTGTCCCAGTAGTTTAGCCTTTGTGGCT
A_23_P202408	HERC4	3,6847646	Homo sapiens HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 4 (HERC4), transc	TGGATCCTAAATACGGCATGTTTAGGTATTATGAAGATTCCAGGCTCATTTGGTTTTCTG
A_23_P326319	C16orf45	3,6838708	Homo sapiens chromosome 16 open reading frame 45 (C16orf45), transcript variant 1, mRNA [	TGTCCCGTCATTGGGTGGCATATGTTAACTAGCTGCCAAACAACTTCAACCCGTGTAATT
A_23_P81392	WWC1	3,6826024	Homo sapiens WW and C2 domain containing 1 (WWC1), transcript variant 3, mRNA [NM_01	TCTAGTGCTCTTGTTGGTTTGAAGATGAACCGACTTTTTAGTTTGGGTCCTACTGTTGTT
A_23_P30024	NFKB1	3,6704824	Homo sapiens nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1 (NFKB1), tra	CCCGCCTGAATCATTCTCGATTTAACTCGAGACCTTTTCAACTTGGCTTCCTTTCTTGGT
A_33_P3407356	LINC01348	3,6700807	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1348 (LINC01348), long non-coding RN	TTTGGTTGTCCTGCTGAGAGGATGCGGCATTTGAGCAGTAGCTTCTGGAGCCCAGAGTGA
A_23_P131899	SDCBP2	3,6620529	Homo sapiens syndecan binding protein (syntenin) 2 (SDCBP2), transcript variant 1, mRNA [N	GTGATCAAGAAGGGGAAGAATTGTCTCTCTGGTCAAAGGGAGTTCTGCGGCCTGCAACGGG
A_23_P71480	DEFB1	3,6538863	Homo sapiens defensin, beta 1 (DEFB1), mRNA [NM_005218]	GCACCTGTTACAGAGGGAAGGCCAAGTGCTGCAAGTGAGCTGAGAGTGACCAGAAGAAAT
A_19_P00321617	LOC101929475	3,6513379	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101929475 (LOC101929475), transcript vari	CTCAGTGAGCCCCGTGCTGTGTTCAAATTTTCCTCTTAACAGATGTGGATGGATTTCGGA
A_32_P47643	FAM110C	3,645252	Homo sapiens family with sequence similarity 110, member C (FAM110C), mRNA [NM_00107	TGGCAGTTTCTAAACAGAGCTTTTTCTATACACTATTTGCAACTGGAGTGCAATATTGTA
A_33_P3847514	C6orf141	3,6451988	Homo sapiens chromosome 6 open reading frame 141 (C6orf141), mRNA [NM_001145652]	AATGCTATTCTGGGAGCTCCAACCTGCAATTAACCTACAGAAGGAACCTTTTGAGAGGCT
A_24_P333019	RNF24	3,6385698	Homo sapiens ring finger protein 24 (RNF24), transcript variant 1, mRNA [NM_007219]	AGAAACTTCATGAGGGTCTCTTACTAACTCCATTACACTCTCTCTCCTGGAGCCTCATCT
A_24_P38951	RELT	3,634531	Homo sapiens RELT tumor necrosis factor receptor (RELT), transcript variant 1, mRNA [NM_0	ATTGCCCTATCCTTGTGTCTCCACCCCCTTCCATGTGTTGAATAATAAAAGGTGGGAAAG
A_21_P0000040	ZBTB24	3,6341352	Homo sapiens zinc finger and BTB domain containing 24 (ZBTB24), transcript variant 2, mRN	CAGGTAATGATGTTTTCAAAGCTGATTGCAGTGTGTTGCAGAATTGGGAGTAGTGATGAT
A_33_P3236868	MT1X	3,62536	Homo sapiens metallothionein 1X (MT1X), mRNA [NM_005952]	TGCCAGGACAGCTGTGCTCTCAGATGTAAATAGAGCAACCTATATAAACCTGGATTTTTT
A_23_P65789	MCTP2	3,62396	Homo sapiens multiple C2 domains, transmembrane 2 (MCTP2), transcript variant 1, mRNA [N	TTATAATCATTTCATTTGCCTGAATGTTTTAAGCAGGAAGTAGAAATACTTTGGCTGCCC
A_33_P3214720	ZC3H12A	3,6188116	Homo sapiens zinc finger CCCH-type containing 12A (ZC3H12A), mRNA [NM_025079]	GTGGCTTCATGTCAGTAAGCAAGATGCTCTTAATAACCCACCTTCTGCCCCACTCTATT
A_24_P377499	OSBPL3	3,6089149	Homo sapiens oxysterol binding protein-like 3 (OSBPL3), transcript variant 1, mRNA [NM_015	TGCATCTTCCAGATTTATCATGAGTGATCTTGTTCTACTGTTAAGATGTCAAGCCTAAA
A_33_P3296940	FNDC3B	3,6007192	Homo sapiens fibronectin type III domain containing 3B (FNDC3B), transcript variant 1, mRNA	GTTAATCCAGGTGAGACTTTCACAATAAGAGCAGAGGATGGAACACTTCAGTGCATTCAA
A_24_P336759	MCL1	3,5887504	Homo sapiens myeloid cell leukemia 1 (MCL1), transcript variant 1, mRNA [NM_021960]	TATCGTTCTTGATCATAAGCCGCTTATTTATATCATGTATCTCTAAGGACCTAAAAGCAC
A_33_P3294509	CD44	3,5868702	Homo sapiens CD44 molecule (Indian blood group) (CD44), transcript variant 1, mRNA [NM_0	GCACACCCTTCCTCTGGTTTTTGTATATTTATTGATGGATCAATAATAATGAGGAAAGCA
A_24_P346807	HERC4	3,5624547	Homo sapiens HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 4 (HERC4), transc	AGGTGACAGAGGTACTATTATAATTCTTACTTGCAGAATGTTCAATCTACAGTGTTCAT
A_24_P625382	YBX3	3,55979	Homo sapiens Y box binding protein 3 (YBX3), transcript variant 1, mRNA [NM_003651]	TCAGAAACAAAGCAAAAAGCAGGCCACAGCCTTACCAACACCAAAGAAACATCCAAGCAA
A_23_P10591	METRNL	3,558901	Homo sapiens meteorin, glial cell differentiation regulator-like (METRNL), mRNA [NM_00100	AGCTTCCAGCCAAGGATGCCCTGGCCGATTGGAAATGCTGTAAAATGCAAACTAAGTTAT
A_23_P129556	IL4R	3,5526817	Homo sapiens interleukin 4 receptor (IL4R), transcript variant 1, mRNA [NM_000418]	GTCTGTGTGTTTTAGTTTCATCACCTGTTATCTGTGTTTGCTGAGGAGAGTGGAACAGAA
A_24_P374382	TOP1P2	3,5461361	Homo sapiens topoisomerase (DNA) I pseudogene 2 (TOP1P2), non-coding RNA [NR_001283]	AAACCAGCGCATCTGCTACAGTCGTCACTCTATTGTCATGGGGATCAATCTTCACTAAAC
A_23_P92499	TLR2	3,5413926	Homo sapiens toll-like receptor 2 (TLR2), mRNA [NM_003264]	AAGTCCTAGGTTCCCATATTTAAGACCAGTCTTTGTCTAGTTGGGATCTTTATGTCACTA
A_23_P64173	CARD16	3,5367773	Homo sapiens caspase recruitment domain family, member 16 (CARD16), transcript variant 1, n	ACCAGGAAGAGATGGAGAAAGTAAAACGTGAAAATGCTACAGTTATGGATAAGACCCGAG
A_33_P3362326	FHL2	3,5350487	Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp781J01103 (from clone DKFZp781J01103). [CR936682]	TCCATGGATTCCTCATCTGTGGATTCAACCAACTGTGGATCAAAAGTATTTAGGAAAAAA
A_23_P41327	LYAR	3,5277748	Homo sapiens Ly1 antibody reactive (LYAR), transcript variant 1, mRNA [NM_017816]	TCAACTGGAAGGGAACTATTAAAGCAATTCTGAAACAGGCCCCAGACAATGAAATAACCA
A_23_P258418	TNIP2	3,5203302	Homo sapiens TNFAIP3 interacting protein 2 (TNIP2), transcript variant 1, mRNA [NM_02430	ATCGGGAACGGGCTCAAAGTAGGATTCAAGAACTGGAGGAAAAGGTCGCCTCTTTGCTGC
A_24_P56388	HIF1A	3,4974253	Homo sapiens hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription fact	GTTGTCACAGTAAATATCTTGTTTTTTCTATGTACATTGTACAAATTTTTCATTCCTTTT
A_23_P400078	MTHFR	3,489982	Homo sapiens methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) (MTHFR), mRNA [NM_005957	TAGAATCTTCTCTAAAACGTATTCTTTGTGGCATTCTGAAATAGGATTCATGATGATGCC
A_32_P524904	C11orf86	3,4856336	Homo sapiens chromosome 11 open reading frame 86 (C11orf86), mRNA [NM_001136485]	GGCTGAGCACTCTGTGCTGAAAACCTTGAACCTCACGGTGTCCTGATGAAGGAAGCAGA
A_33_P3399101	CTSL	3,4698894	cathepsin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2537] [ENST00000342020]	AAGAGATAACAGATACCTTTTTCGGAATTCATATATTAGGGCTGGGTGGGGTGGCTCACG
A_19_P00319646	LINC00673	3,4669147	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 673 (LINC00673), long non-coding RN	TGGTTCATCCTTGTCCAAATGCAGAGTCAGAGCTATTTGTACTTCATTATTATTTCCAAG
A_23_P25746	ARHGAP5-AS1	3,4641192	Homo sapiens ARHGAP5 antisense RNA 1 (head to head) (ARHGAP5-AS1), long non-coding R	ATGAGCAAAACCACATCTACTCCAATTTGTTAAGTCTGAAAGAAAGTAATTGAGGGGGGA
A_33_P3328666	CLTB	3,4615006	Homo sapiens clathrin, light chain B (CLTB), transcript variant 2, mRNA [NM_007097]	GGGTGTGTTGTTGACTCTTTTACACTTATTTATTCATTCTCACTTCTCTGGAAGCCA
A_23_P150325	TMEM133	3,4599025	Homo sapiens transmembrane protein 133 (TMEM133), mRNA [NM_032021]	GTCGGATGTTAAGATATTATATTTCAGTACTAGGAGCTTCTTTGCAGTCATTAACATGAC
A_33_P3236392	PVRL4	3,4594	Homo sapiens poliovirus receptor-related 4 (PVRL4), mRNA [NM_030916]	CCTAGTAGCTGGGACTTTAAGTGTACACCACTGTGCCTGCTTTGAATCCTTACGAAGAG
A_23_P397238	FKBP1A	3,454285	Homo sapiens FK506 binding protein 1A, 12kDa (FKBP1A), transcript variant 2, mRNA [NM_	TGAGTATCCTTTCAGTGTTATTAGTGTATGCTTTGAATGTAAAAATTGGTCACCCTAAGG
A_24_P941441	GNA13	3,4529555	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 13 (GNA13), transcript vari	CGCCTTAATACCAGAAATGATTAGAAGTGCTGATTTAGATTCAACAAATACCATATGTCC
A_33_P3279629	UCN2	3,4489412	Homo sapiens urocortin 2 (UCN2), mRNA [NM_033199]	AGCATTGTGTATATAGCAGACATGGAGGTCCTGCAGCAGGAGGTGCTCAATAAACACAAA
A_33_P3243332	ARHGAP42	3,4482305	Homo sapiens Rho GTPase activating protein 42 (ARHGAP42), mRNA [NM_152432]	AGTGGATGGCAGTATCTTCATGGTATCCATGGTAACGAATAAATGCTATGATTTTATCTG
A_33_P3350056	MT1X	3,4401333	Homo sapiens metallothionein 1X (MT1X), mRNA [NM_005952]	TCCTGTGCCTGTGCCGGCTCCTGCAAATGCAAAGAGTGCAAATGCACCTCCTGCAAGAAG
A_23_P85209	IL13RA2	3,438838	Homo sapiens interleukin 13 receptor, alpha 2 (IL13RA2), mRNA [NM_000640]	ATACATGAAGACTTTCCATATCAAGAGACATGGTATTGACTCAACAGTTTCCAGTCATGG
A_23_P60180	ABL1	3,431521	Homo sapiens ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase (ABL1), transcript variant a,	AGGCCCTAGCTTTACGCTCATCACCTAAACTTGTACTTTATTTTTCTGATAGAAATGGTT
A_24_P418408	FAM89A	3,4313583	Homo sapiens family with sequence similarity 89, member A (FAM89A), mRNA [NM_198552]	CTGCATTACTAACTGCCCAGTGATTCGGTGAAAGCTTTTACTGAAAAGTTAACATTTC
A_32_P172864	FAM102B	3,4284437	Homo sapiens family with sequence similarity 102, member B (FAM102B), mRNA [NM_00101	GTTGACCAAATCCCATGGAGAAAAGACATCTCATTTGAGGTTCCCCTTCCTCTCATGTGT
A_33_P92154	MBD4	3,4257143	Homo sapiens methyl-CpG binding domain protein 4 (MBD4), transcript variant 1, mRNA [NM	TCATGACTGGCTTTGGGAAAATCATGAAAAATTAAGTCTATCTTAAACTCTGCAGCTTTC
A_33_P3350074	SLC25A19	3,420632	Homo sapiens solute carrier family 25 (mitochondrial thiamine pyrophosphate carrier), member	AGGTCCCTACACTTGGCCTGTTTTTCCAACCTATTTAATAGACATTAAAGCTAAACACAC
A_23_P149892	CSGALNACT2	3,4131231	Homo sapiens chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (CSGALNACT2), mRNA	CATGGTGGTTCAGAATAGATGAGCATAGCATGGTTTGTTTGTTTTCTGCTTTCAATTTTC
A_21_P65918	ITPKA	3,4123735	Homo sapiens inositol-trisphosphate 3-kinase A (ITPKA), mRNA [NM_002220]	CCCTCTCCAGAGGTGCCAGACCGCGGATTTTATTTAGCAAGCCCAGACCTTCCGGTCTAA
A_21_P0000192	TGIF1	3,4043713	Homo sapiens TGFB-induced factor homeobox 1 (TGIF1), transcript variant 1, mRNA [NM_17(	CTTCTCATTCCCATGTGGAACAGGATGCCCACATACTGTCTAATTAATAAATTTTCCATT
A_23_P112412	TEX10	3,3968272	Homo sapiens testis expressed 10 (TEX10), transcript variant 1, mRNA [NM_017746]	GTGTTCAGGAACAGTGGCTCACAGACTTACATTACTGCTTTAACGTGTATATCACTGGGC
A_23_P433188	GZF1	3,3948717	Homo sapiens GDNF-inducible zinc finger protein 1 (GZF1), mRNA [NM_022482]	GGCCATGTGGTGGAGACCTTTATTTAAGGTGATTTTTACAGAAATGTGATTTTGCTGTAG
A_23_P215790	EGFR	3,3893547	Homo sapiens epidermal growth factor receptor (EGFR), transcript variant 1, mRNA [NM_0052	TATCAAGGAAGAAATGGTTCAGAAAATATTTTCAGCCTACAGTTATGTTCAGTCACACAC
A_33_P3320538	NUPL1	3,3879833	nucleoporin like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20261] [ENST00000463407]	GGTGTAATGTAGCAGAGCTTAAGAATAGAACTCAATTATCACTTTTGTGAACAAGTTGG
A_23_P155257	FOXP1	3,387812	Homo sapiens forkhead box P1 (FOXP1), transcript variant 1, mRNA [NM_032682]	CAACCACAGTCCAGATTTTGACCATGACAGAGATTACGAAGATGAACCAGTAAACGAGGA
A_21_P0000073	OSMR	3,3838084	Homo sapiens oncostatin M receptor (OSMR), transcript variant 2, mRNA [NM_001168355]	CGCCAAGATAATTATCACTTTAAATTGTGTGCGTGTGTTATTCTCATTTCTTATGTGATGG
A_21_P0002469	lnc-SFTPB-1	3,3808491	LNCipedia lincRNA (lnc-SFTPB-1), lincRNA [lnc-SFTPB-1:1]	TAAGTGTGTTTCTCCTGGATCCCAGGTTGTCTCTTCCTTGGAGTTCTAGAAAACTGGTGT
A_24_P234116	C1orf56	3,3789163	Homo sapiens chromosome 1 open reading frame 56 (C1orf56), mRNA [NM_017860]	GACTGGAACTGAGAGTAAATTGGGAATGTATGACCAATCTTAGACCCTGAAAAATGGCAG
A_33_P3315314	MT1HL1	3,3776884	Homo sapiens metallothionein 1H-like 1 (MT1HL1), mRNA [NM_001276687]	AGTGCAAAAAGTGCAAATGCACCTCCTGCAAGAAGAGCTGCTGCTCCTGTTGCCCCCTGG
A_33_P3211804	RUNX1	3,3742516	Homo sapiens runt-related transcription factor 1 (RUNX1), transcript variant 2, mRNA [NM_00	GGAAAGCAAACAGGAAGATTCCCGAGGAGGAAACTGTGAATGCTCTGATTTAGCAATGCT
A_24_P252043	PTP4A1	3,3740711	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1 (PTP4A1), mRNA [NM_0034(	GTTGATGACTGGTTAAGTCTTGTGAAAATTAAGTTTCGTGAAGAACCTGGTTGTTGTATT
A_24_P701776	ARHGEF35	3,3713639	Homo sapiens Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 35 (ARHGEF35), mRNA [NM_0(	AACAGAAGCAAAAACAGGAACAGGTACAAGATGTGATGCTTGGGAGACAAGGAGAAAGAA
A_23_P2414	SPX	3,364157	spexin hormone [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28139] [ENST00000256969]	GACATCATAGCATTACATAAATCACTCTGATAACATAAGTGCACAGTAATATGCCTGATC
A_21_P0009476	lnc-KATNAL2-4	3,3578734	LNCipedia lincRNA (lnc-KATNAL2-4), lincRNA [lnc-KATNAL2-4:1]	ACTCTTAGCTCCTGTGCCCTGTGCATCCTGGTGTTCGTGCACGTGCTGCACGGATCATTT
A_23_P162165	KCTD14	3,3555613	Homo sapiens potassium channel tetramerization domain containing 14 (KCTD14), transcript va	ACATCAGGCAATTTCCAGGGTTGGTCTAGAGTCTTGCCACTAAATATTGATCACTCGTTT
A_19_P00317887	MPRIP	3,3519926	Homo sapiens myosin phosphatase Rho interacting protein (MPRIP), transcript variant 2, mRN	CAGAATATTTATTCCTTTGTGTGACATGCTAGATTCCCTGGATGTAGCTGATCATTTTTA
A_33_P3240702	RBBP8	3,3513112	Homo sapiens retinoblastoma binding protein 8 (RBBP8), transcript variant 1, mRNA [NM_002	TTTCTCCAAAAGGCAAGGAGCAGAAGACATAGACGTTGGAAACAGAAACAGAAGGATGAAG
A_23_P27584	MYADM	3,3498511	Homo sapiens myeloid-associated differentiation marker (MYADM), transcript variant 1, mRNA	TTTTTTAAATCCTTGGAGCTTCTGGTTCCTATCAGTTCCTGTTGTTAATCGTAGAACCGT
A_33_P3348362	ARHGAP5-AS1	3,3493457	Homo sapiens ARHGAP5 antisense RNA 1 (head to head) (ARHGAP5-AS1), long non-coding R	GCCACTACCAGCCTAACTTTAGGAACTGTCGTCCACCTGGCTTTTATTATACTGCCTTAA
A_23_P212545	RAB5A	3,3454845	Homo sapiens RAB5A, member RAS oncogene family (RAB5A), transcript variant 1, mRNA [N	TTCAGCTGTACTGTAAATAGGGTACTGCATTGTAGTCTCCATATCTGTATTACTTTTCTG
A_23_P87560	BTG1	3,3364527	Homo sapiens B-cell translocation gene 1, anti-proliferative (BTG1), mRNA [NM_001731]	AAGTCCTAGGGTGGTTTCAGTTTCTCCCAGACATACCTAAATTTTTACATCAATCCTTTT
A_32_P176550	JMY	3,3299673	Homo sapiens junction mediating and regulatory protein, p53 cofactor (JMY), mRNA [NM_152	AGAACCATCTTTCAATGCACTGAAAAGTCATCTGAAAAAATAGCTTCTTCCATATCAGCT
A_24_P149124	NREP	3,3259513	Homo sapiens neuronal regeneration related protein (NREP), transcript variant 1, mRNA [NM_(	GTGGCATTTATGTAGAGTTGCAGTTGTGTACTGCTGAAAATGCAGGCTTTGTAACAGTG
A_32_P225854	SPRED2	3,3218803	Homo sapiens sprouty-related, EVH1 domain containing 2 (SPRED2), transcript variant 1, mRN	ACCGGTGTAAATACCCAGTGTGCTTATGAGTCAGTTAGTAGACGTCTTCATTCATTGGAG
A_23_P206077	AEN	3,3170013	Homo sapiens apoptosis enhancing nuclease (AEN), mRNA [NM_022767]	TAAGCCCATTGTTTATTCTTTGAGAATTTGTTGTAACTTCTTCAGGATAACACCTGAGTC
A_23_P134744	RNF122	3,2931733	Homo sapiens ring finger protein 122 (RNF122), mRNA [NM_024787]	GGGATTTTCTGTTCCTCCCTGGAGTGGGTGAGGGTGGGAGAAAGTTACATATTTAAAGAA
A_23_P13548	CHRDL2	3,2929893	chordin-like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24168] [ENST00000376332]	GACCTAACAGTTGCAGATATGAGCTGTATAATTGTTGTTATTATATTAATAAATAAGA
A_24_P201153	TJP2	3,2880125	Homo sapiens tight junction protein 2 (TJP2), transcript variant 2, mRNA [NM_201629]	TGTGCACACCTTTTTACAGCTACAATCAACCTAAATTCAGCCAATGATAGCTGGTTTGGC
A_33_P3336925	PDLIM5	3,278412	Homo sapiens PDZ and LIM domain 5 (PDLIM5), transcript variant 9, mRNA [NM_00125642(	TCCTTGGGTTTCCGGCTGCAGGGCGGTAAGGATTTCAACATGCCTCTGACAATCTCTAG
A_33_P3231277	HIF1A	3,268176	Homo sapiens hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription fact	AATGCTCAGAGAAAGCGAAAAATGGAACATGATGGTTCACTTTTCAAGCAGTAGGAATT
A_23_P251695	NXT1	3,2675807	Homo sapiens nuclear transport factor 2-like export factor 1 (NXT1), mRNA [NM_013248]	AGGTTGAACTCTTTTTTGTTGCTCAAGTTCTAGGAGTCCCTTTCCTGAATATAATCTTGT
A_23_P360804	CPNE5	3,2608712	Homo sapiens copine V (CPNE5), mRNA [NM_020939]	TGGTTCTGTGCCCGTCTCTGAGACAGTCTCTGTGTGGAATTTGCCTTAAACTGAAGTAAA
A_23_P314145	UST	3,2600121	Homo sapiens uronyl-2-sulfotransferase (UST), mRNA [NM_005715]	GGTACTTTTACCTGTGTGTTCAAAGCATTTCTTTTCAGCAGTGATCATTAAACTTCAC
A_23_P91829	DCBLD2	3,2587464	Homo sapiens discoidin, CUB and LCCL domain containing 2 (DCBLD2), mRNA [NM_080922	TCCATCTTAAGATCTGTAGCTGGGATTTTCTGACTTGTAATGAGCAGGGGGATTGCTTTT
A_23_P126103	CTH	3,2547657	Homo sapiens cystathionine gamma-lyase (CTH), transcript variant 1, mRNA [NM_001902]	ATGTTTGCCTCTGAAGGAGGTGAGATTTGTGCTACTTTGGGAGATTATGTTCTTTTTTCA
A_23_P328600	SLC8B1	3,2519195	Homo sapiens solute carrier family 8 (sodium/lithium/calcium exchanger), member B1 (SLC8B1	GAGACATACTTAATTTTGAATTTCTCCTTGCCACGTTAATAAAGCCAAAAGCAGCGGGTG
A_21_P0011015	LOC643733	3,2498055		GACTTCATTGTTTTCTGCTCTTCAACCTCATATAACGTGTCCAGGAGAGACAGCACAAGG
A_23_P86330	IER5	3,2411869	Homo sapiens immediate early response 5 (IER5), mRNA [NM_016545]	ATGGTGACTCCAGTCTTTGTTGTATAAAGGTTGGGGGAGCTGATAAGGTTTTTGTACAGT
A_23_P129246	PLEKHO2	3,2402759	Homo sapiens pleckstrin homology domain containing, family O member 2 (PLEKHO2), transcr	GTAGGCAAGTAGCTCTGGGGCCACCTCAAGTGACCAAATGCTATTAATTTCCATCCTTTA
A_32_P4199	RNF152	3,240229	Homo sapiens ring finger protein 152 (RNF152), mRNA [NM_173557]	GTACAAGTGCGTACAATGTGACCTTCTCTAAATGCGGTAGATTCAAACAAAGATGCTCTG
A_24_P174755	SLC22A5	3,2349966	Homo sapiens solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter), member 5 (SLC22A	TTCAGAGTAGCTCACTTTAGTCCTGTAACTTTATTGGGTGATATTTTGTGTTCAGTGTAA
A_23_P32253	NFIL3	3,2333105	Homo sapiens nuclear factor, interleukin 3 regulated (NFIL3), transcript variant 3, mRNA [NM_	TGTGTTATCACTCTGCCTGTGTATAGTCAGATAGTCCATGCGAAGGCTGTATATATTGAA
A_23_P37983	MT1B	3,2325714	Homo sapiens metallothionein 1B (MT1B), mRNA [NM_005947]	TCATCAGAGAAGTGCCGCTGCTGTGCCTGATGTTGGGAGAGCCCTGCTCCCAGACATAAA
A_24_P256654	ZNF674-AS1	3,2302232	Homo sapiens ZNF674 antisense RNA 1 (head to head) (ZNF674-AS1), long non-coding RNA [	AGTGTGAATTTTCTAATGCTGAGTAAGTTGTGATCCAGAAGTAAATGTATCTGCAAGCTG
A_23_P1519	PITPNM1	3,2294142	Homo sapiens phosphatidylinositol transfer protein, membrane-associated 1 (PITPNM1), transcr	TGGAGAGAAGGTGGATGTCTACATCATGACGCAGCCGCTGTCGGGCAAGTGGATCCACTT
A_23_P157117	CREB5	3,2280722	Homo sapiens cAMP responsive element binding protein 5 (CREB5), transcript variant 1, mRN	CTTGGGAAACGCTTTGGTGCTTTTCTCCAGTTTTCTGGTACCAGTTACTTGTTTATAAAC
A_23_P15174	MT1F	3,2255638	Homo sapiens metallothionein 1F (MT1F), transcript variant 1, mRNA [NM_005949]	TGCCAGGACAACCTTTCTCCCAGATGTAAACAGAGAGACATGTACAAACCTGGATTTTTT
A_23_P204579	TDG	3,2186341	Homo sapiens thymine-DNA glycosylase (TDG), mRNA [NM_003211]	ATGACGGACATCCACTAGAGATGGGTTTGAGGATTTTCCAAGCGTGTAATAATGATGTTT
A_21_P0011016	LOC643733	3,2181277		ACTTCATTGTTTTCTGCTCTTCAACCTCATATAACGTGTCCAGGAGAGACAGCACAAGGG
A_19_P00317560	LINC-PINT	3,2158134	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tra	TGCCTCCTGAGGATTTCTGTGCCTGGAAAATATCTGTTAACAGACTGCTTTTACACCTAC
A_23_P168556	STX1A	3,206034	Homo sapiens syntaxin 1A (brain) (STX1A), transcript variant 1, mRNA [NM_004603]	TCTTGGTACAACCAGCTGCCCATTTTGTGAAATTTTTATGTAGAATAAACATTTGTATCT
A_23_P427703	MT1L	3,203054	Homo sapiens metallothionein 1L (gene/pseudogene) (MT1L), non-coding RNA [NR_001447]	CTGCTGTGCCTGATGTGGGGACAGACCTGCTCCCAGATGTAAACAGAGCAACCTGCACAA
A_33_P3378665	TC2N	3,1988108	Homo sapiens tandem C2 domains, nuclear (TC2N), transcript variant 1, mRNA [NM_152332]	CTCTGATACTAATGTACTCAACAGCCAGGTATAAACTATATCTCCTAGTAACATTTTCCA
A_23_P215525	OSBPL3	3,189937	Homo sapiens oxysterol binding protein-like 3 (OSBPL3), transcript variant 1, mRNA [NM_015	TTTTTCAGGAAATCCGACGATGACTCTTGGGTGAGCAACGGCACCTATTTGGAACTTAGA
A_24_P354715	NT5E	3,1868684	Homo sapiens 5'-nucleotidase, ecto (CD73) (NT5E), transcript variant 1, mRNA [NM_002526]	TCTGCCTCCAAATCTGAACAGTCACTGTAAATCATTCTTAAGCCCAGATATGAGAACTTC
A_23_P112512	SLC25A51	3,1847112	Homo sapiens solute carrier family 25, member 51 (SLC25A51), transcript variant 1, mRNA [N	TGGCTGGAACGGGACAGAAAACTGATAAATCTTTTCAGAGGTGCCCATCTGAATTACCAT
A_24_P935782	ZNF121	3,1743875	Homo sapiens zinc finger protein 121 (ZNF121), mRNA [NM_001008727]	TGTGGAAAATCTTTAGATATTCTTCATATCTTAATAGTCACATGCGAACCCATACTGGG
A_24_P137434	DCBLD2	3,1687791	Homo sapiens discoidin, CUB and LCCL domain containing 2 (DCBLD2), mRNA [NM_080922	TCATGTCACATGAAACGATTCTCTGCTTTTTGGTTCTGAACT

A_33_P3371727	SAT1	3,1375139	spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10540] [ENST(	GCTGTGGAGACCCGGAAGAGTTAGATATAATGTCATTTGTTGTAATTCAGTTTCATAAAA
A_23_P141636	EIF4A3	3,1306524	Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 4A3 (EIF4A3), mRNA [NM_014740]	CCAGATTCTACTTAATGGGGTTTATATGGACTTTCTTCTATAAATGGCCTGCCGTCTCC
A_33_P3404052	TNFAIP8	3,130128	Homo sapiens tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8 (TNFAIP8), transcript variant 3, m	CCCCACTTACAAAAACTATGTGATGGTATCAACAAAATGTTGGATGAAGAGAACATATGA
A_23_P112241	DNAJB5	3,1213353	Homo sapiens DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 5 (DNAJB5), transcript variant 3,	GCTGGGGGAAGACTGCTTCAGCCAGATCCTGGGGTGGGGTCTTTAGGTTTTCTCACTTTG
A_24_P129277	NOD1	3,119732	Homo sapiens nucleotide-binding oligomerization domain containing 1 (NOD1), mRNA [NM_0(	AATGTGTCTTGCGAGCTGTTGTAGTTACAGTAAATACACTGTGAAGAGACTTTATTGCCT
A_19_P00315502	LOC102723721	3,117456	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC102723721 (LOC102723721), ncRNA [XR_	AGCCGGGATCGGGTTGTTGTTAATTTCTTAAGCAATTTCTAAATTCTGTATTGACTCTCT
A_33_P3219651	BMPER	3,1098084	Homo sapiens BMP binding endothelial regulator (BMPER), mRNA [NM_133468]	CTTTCGTCTTCAGTTGAATTGGTGAAAACATCAACAAAAACAAAACCCACTGTGTCTTAA
A_23_P202071	CELF2	3,1056826	Homo sapiens CUGBP, Elav-like family member 2 (CELF2), transcript variant 3, mRNA [NM_(	TTTTTCTGATTCTTCTGTCCTCATTGTGAACATAACCGTGTAGTTGAAACAGTCAAACTT
A_33_P3371493	TOP1	3,0998409	Homo sapiens topoisomerase (DNA) I (TOP1), mRNA [NM_003286]	AGTTTGACTTCCTCGGGAAGGACTCCATCAGATACTATAACAAGGTCCCTGTTGAGAAAC
A_24_P142118	THBS1	3,0944955	Homo sapiens thrombospondin 1 (THBS1), mRNA [NM_003246]	AATAAGCTGCTCTGCCCCTTGTGCTCAGAGTGGATGTTATGGGATTCCTTTTTTCTCTGT
A_23_P92424	UTP3	3,0904367	Homo sapiens UTP3, small subunit (SSU) processome component, homolog (S. cerevisiae) (UT	GAGGCCAGGTTCGTGAAGTTCGTAAAGAAGAGCAACGTTATAGTGGTGAATTATCTGGCA
A_23_P62907	ATF6	3,0879223	Homo sapiens activating transcription factor 6 (ATF6), mRNA [NM_007348]	CTGTACCTTTCTAAACCTCTCTTCCCTCTGTGATGGTTTTGTGTTTAAACAGTCATCTTC
A_19_P00320597	LOC643733	3,0826805	Homo sapiens caspase 4, apoptosis-related cysteine peptidase pseudogene (LOC643733), transc	TATGCAATAAAGAGTTTGACCATCTGCCTCCAAGAAATGGGGCTGACTTTGCCATCATGG
A_33_P3414389	SH2B2	3,0819168	Homo sapiens SH2B adaptor protein 2 (SH2B2), mRNA [NM_020979]	ACGCCAAGCTCTTCAGTGAAGACACGATGTTATTAAAAGCCTGTTTTAGGGACTGCAAAT
A_21_P0014039	FBRSL1	3,0784662	fibrosin-like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29308] [ENST00000542061]	TTTCTGTGCCTCTGAATTGCCAATACTGTCCTTGCATCTCTGAGTCTACGTGCACGCTTG
A_23_P87532	CAPRIN2	3,0729718	Homo sapiens caprin family member 2 (CAPRIN2), transcript variant 1, mRNA [NM_00100225	GACAATAAAAGGATGGTGTTCTAATTAGTGGGATTGAAGGAAAAGTAGTCTTTGCCCTCA
A_33_P3418125	GLIPR1	3,072697	Homo sapiens GLI pathogenesis-related 1 (GLIPR1), mRNA [NM_006851]	ATCTATGAACTTTGCTATTCATGTGAGCCAGACATAAAGTGCCGTACCTTTATTGCTTCC
A_23_P318420	CTTNBP2NL	3,0661912	Homo sapiens CTTNBP2 N-terminal like (CTTNBP2NL), mRNA [NM_018704]	TCACAATGGAGTATATTGGCAACTCCACAGCTTATAGTTTGATAAAGGCAAATACATGAA
A_23_P407142	LUZP1	3,0652041	Homo sapiens leucine zipper protein 1 (LUZP1), transcript variant 1, mRNA [NM_033631]	CAGCTTGGCTCTTAAATTTTACTGGCAGGTGTATGGTTGTTGGAGGGTTCCTAGTGAGTT
A_24_P942068	TANC2	3,0641143	Homo sapiens tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2 (TANC2), mR	AGGTTTTCTATGACTCAGATGTAAAGGACTTTCTCTGTACAGTATATTATCCAATGCATG
A_23_P118427	MAP2K3	3,060197	Homo sapiens mitogen-activated protein kinase kinase 3 (MAP2K3), transcript variant B, mRN	TATCCCGGCTTTGGTGCGGGGTACACAAGAGGGGATGAGTTGTGTGAATACCCCAAGACT
A_33_P3326588	TNFRSF10D	3,053748	Homo sapiens tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10d, decoy with truncated de	CGGGCCAAATAGCACATAACACCTGGTTATATATGAAATACTCATATGTTTATGACCAAA
A_33_P3287815	DDX21	3,0502582	Homo sapiens DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box helicase 21 (DDX21), transcript variant 2, mRNA	GGTCTCAGAATTCTCTTGGCTTTTATTCCTTGATCCACTTGCCAGTTTTATCACTTTACC
A_33_P3344482	FERMT2	3,0495641	Homo sapiens fermitin family member 2 (FERMT2), transcript variant 3, mRNA [NM_0011350	GCAACATGAAACAGTGGAATGTCAACTGGGAAATCAAAATGGTAAACTCATAACAATGTT
A_23_P119789	TMEM185B	3,0479038	Homo sapiens transmembrane protein 185B (TMEM185B), mRNA [NM_024121]	ATGCTGAAGAAACATCAGTTCCAGAAGCTCCGAAAATTGCTCCAATATTTGGAAAGAAGG
A_23_P168828	KLF10	3,0456185	Homo sapiens Kruppel-like factor 10 (KLF10), transcript variant 1, mRNA [NM_005655]	GTGTGCTTTATTGAATTAGAAAATTAGTGACCATTATTCACAGGTGGACAAATGTTGTCC
A_24_P200023	IL1R1	3,0432594	Homo sapiens interleukin 1 receptor, type I (IL1R1), transcript variant 1, mRNA [NM_000877]	ATAATTTTCCTCCTAAACAAAAACACATTGAGTTTAAGTCTCTGACTCTTGCCTTTCCAC
A_23_P214821	EDN1	3,0351655	Homo sapiens endothelin 1 (EDN1), transcript variant 1, mRNA [NM_001955]	AGGCGCCTGGCACATTTCAGGGAGAAACTCCAAAGTCCACACAAAGATTTCTAAGGAAT
A_33_P3405500	SACS	3,030785	Homo sapiens sacsin molecular chaperone (SACS), transcript variant 1, mRNA [NM_014363]	ATTTTGGATAACTTGAAACCTCACCTTGTGGCTGCTTTAAAGGAAGCTGCCCAAACCCGA
A_23_P200096	SPSB1	3,0247428	Homo sapiens splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1 (SPSB1), mRNA [N	TATCCTGTAGTGAGTGCCGTCTGGGGCCACTGTGAGATCCGAATGCGCTACTTGAACGGA
A_33_P3327200	ATP2B4	3,0195081	Homo sapiens ATPase, Ca++ transporting, plasma membrane 4 (ATP2B4), transcript variant 1,	ATCCCCAAGTGAAATATGTTGCGGTAGAGATGGAATGTATAAAATCCGCCAGTAGTGTGA
A_24_P239731	B4GALT5	3,0169735	Homo sapiens UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 5 (B4GALT5),	TTGTCAGGCGATCTTGTTTGAAGCTCTATGTTGCCATAATTACCATCAAGTACACACTGT
A_24_P70002	LATS2	3,0130484	Homo sapiens large tumor suppressor kinase 2 (LATS2), mRNA [NM_014572]	TAGAGCTGGTATGTGGAATGCCATACCTCTGACCCTACTACTTACCTTTTTACTGACAGA
A_33_P3284508	CD14	3,0117338	Homo sapiens CD14 molecule (CD14), transcript variant 3, mRNA [NM_001174104]	GTTGAGGACTTTTCGACCAATTCAACCCTTTGCCCCCACCTTTATTAAAATCTTAAACAAC
A_23_P54179	ZNF410	3,0090106	Homo sapiens zinc finger protein 410 (ZNF410), transcript variant 2, mRNA [NM_021188]	AGTTCTTCATTCTGACTGTTGAGGGGAGGTTTTCCTTTGAAGAGTTTTCATCCCAGACTC
A_33_P3267186	ATP2B1	2,9975395	Homo sapiens ATPase, Ca++ transporting, plasma membrane 1 (ATP2B1), transcript variant 2,	ATACCTGAGGAGGAATTAGCAGAGGATGTTGAAGAGATTGATCACGCTGAAAGGGAGTTG
A_23_P47304	CASP5	2,997394	Homo sapiens caspase 5, apoptosis-related cysteine peptidase (CASP5), transcript variant a, mR	ACCGCACAAGGGGCTCCATCTTCATTACGGAACTCATCACATGCTTCCAGAAATATTCTT
A_24_P22050	RAB20	2,98853	Homo sapiens RAB20, member RAS oncogene family (RAB20), mRNA [NM_017817]	GTCACACACAGTGGATATATCCAGTCATAAGCCACCCAAGAGGACCAGATCTGGGTGTTG
A_33_P3338121	LAMB3	2,9854553	Homo sapiens laminin, beta 3 (LAMB3), transcript variant 2, mRNA [NM_001017402]	ACAAAGATGGTGGAGATTGGCATGCCATTGAAACTAAGAGCTCTCAAGTCAAGGAAGCTG
A_23_P203888	MMP19	2,983193	Homo sapiens matrix metallopeptidase 19 (MMP19), transcript variant 1, mRNA [NM_002429]	AATGGTGGAGGGAGATGCCTGGGTCCTGTTCTTCCTACATAAAATGCAAGAAAACAGCAT
A_33_P3368785	DLGAP1-AS1	2,9821248	Homo sapiens DLGAP1 antisense RNA 1 (DLGAP1-AS1), long non-coding RNA [NR_024101]	AAGACTCCCTGCCCGGCTGCTATATGTCTGGTAAACAGAATAAATAGTACTTGAGCATCC
A_23_P305507	TOP1	2,977186	Homo sapiens topoisomerase (DNA) I (TOP1), mRNA [NM_003286]	TGGATGGGAATTTGTCAGCGTTCTACCAGGCAAATTCACTGTTTCACTGAAATGTTTGGA
A_33_P3331856	PDE1C	2,97603	phosphodiesterase 1C, calmodulin-dependent 70kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8776]	CCCCCAGCATCTAGTAATGCATAAGTACTTTGTATGTTCTTCTGATTACCAAATAAAAACA
A_23_P112159	AGO2	2,9754398	Homo sapiens argonaute RISC catalytic component 2 (AGO2), transcript variant 1, mRNA [NM	TTCCAGAATGCCTTCCGTCCCAGATTTCAAACTTGGATTTTGAACTGCAGACCTGTATGA
A_24_P4662	BCL3	2,969592	Homo sapiens B-cell CLL/lymphoma 3 (BCL3), mRNA [NM_005178]	TACCAGATAACTGAGGAGGGGAGAGGTGGGCCGTAACGGGCACGGATCACGATGTAAATT
A_33_P3391005	NEDD4L	2,9651265	Homo sapiens neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like, E3 ubiqu	AAATTTCCAGTACATATGCGGTCAAAGACATCTTTAAACCCCAATGACCTTGGCCCCCTT
A_23_P160466	SLC19A2	2,9631944	Homo sapiens solute carrier family 19 (thiamine transporter), member 2 (SLC19A2), mRNA [N	CTTGGTATGTGGCCATATTTATAGAATGCTGAACTCAATGTGCAAGTTGTACTGTATGCA
A_32_P19716	ZNF697	2,9615915	Homo sapiens zinc finger protein 697 (ZNF697), mRNA [NM_001080470]	AACCTGGAGCAATTTAAATAGGCTAAATGGTTTTGATTAAATCTTGAGCTCCGAGTTGGA
A_23_P411296	CEBPB	2,9559805	Homo sapiens CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), beta (CEBPB), transcript variant 1, n	CACGTGTAACTGTCAGCCGGGCCCTGAGTAATCGCTTAAAGATGTTCCTACGGGCTTGTT
A_24_P125283	HDAC5	2,9545474	Homo sapiens histone deacetylase 5 (HDAC5), transcript variant 3, mRNA [NM_001015053]	CCCACTCCTTGCTTTGTCTCCCTGGATATGGATTTCAGTTAAGTATTTTGTAACCCGTTA
A_23_P70201	CHD1	2,9512126	Homo sapiens chromodomain helicase DNA binding protein 1 (CHD1), mRNA [NM_001270]	CTTCTATCAGTAGCAGTATTGTTACTTCTTTCCAGGATGCAAGGTCTATTATCCCAACAG
A_23_P206724	MT1E	2,942463	Homo sapiens metallothionein 1E (MT1E), mRNA [NM_175617]	GGCATCGGAGAAGTGCAGCTGCTGTGCCTGATGTGGGAACAGCTCTTCTCCCAGATGTAA
A_19_P00318715	LINC-PINT	2,9403882	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tra	ATAATTTGCCATCTGGAGTTTCTCTGCCTTGCTGATCTGAGCTCAGACCTGCCAATTTAC
A_23_P414273	SMIM3	2,9358017	Homo sapiens small integral membrane protein 3 (SMIM3), mRNA [NM_032947]	AGAAGATAGCACAGATATCGGGATATTATTGTGTGAAAATGCTGCTTTTACTTTGATGTG
A_23_P169437	LCN2	2,935434	Homo sapiens lipocalin 2 (LCN2), mRNA [NM_005564]	GCTATGGTGTTCTTCAAGAAAGTTTCTCAAAACAGGGAGTACTTCAAGATCACCCTCTAC
A_23_P15876	ALPK2	2,931506	Homo sapiens alpha-kinase 2 (ALPK2), mRNA [NM_052947]	GGTCTCAAAGACAGGCCATTCTTTATATACACGTTTAGCATTTTTACCAACCTCACATCA
A_23_P54840	MT1A	2,9224968	Homo sapiens metallothionein 1A (MT1A), mRNA [NM_005946]	AAATGCAACTCCTGCAAGAAGAGCTGCTGCTCCTGCTGCCCCATGAGCTGTGCCAAGTGT
A_23_P304897	BDKRB2	2,9209359	Homo sapiens bradykinin receptor B2 (BDKRB2), mRNA [NM_000623]	GCCCTATGCATGGTGTAGATGCCCTGATAAAGAACATCTGTCCTGTGAAAGACTCAATGA
A_23_P254404	SNX33	2,919548	Homo sapiens sorting nexin 33 (SNX33), mRNA [NM_153271]	TCCTGGAGAAGACTCTCAAAAGTGACTGTATATTTGAGTTCACCAGCAATAACTCCCCAC
A_24_P158089	SERPINE1	2,9154716	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1),	ACTAAGGAAAATAATATTATTTAAACTCGCTCCTAGTGTTTCTTTGTGGTCTGTGTCACC
A_33_P3214501	AEN	2,9152377	Homo sapiens apoptosis enhancing nuclease (AEN), mRNA [NM_022767]	GCTCTTAAGCAAAAGTCTGAGAAACAAGACAGTGGTTTGAATTCTGGGGCCTTTGTGTAG
A_24_P235049	MTHFD1L	2,914622	Homo sapiens methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like (MTHFD1L	TTTATGACATAGATCTTGATACCGAAACAGAACAAGTTAAAGGCTTGTTCTAAGTGGACA
A_21_P0000348	SNORA80A	2,9128325	Homo sapiens small nucleolar RNA, H/ACA box 80A (SNORA80A), small nucleolar RNA [NR_	TGAACCATTGCCTGGCCTCTGTTCCCGTAGGCTGCTGGCACTGAAGTGGGTTGCACAATA
A_24_P183150	CXCL3	2,9111316	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 3 (CXCL3), mRNA [NM_002090]	GATGTGAGTGTGTTTCATCAAACATAGCTCAGTCCTGATTATTTAATTGGAATATGATGG
A_23_P145863	S100A11	2,9098322	Homo sapiens S100 calcium binding protein A11 (S100A11), mRNA [NM_005620]	ATTTCTTAATCTGATTGGTGGCCTAGCTGTGGCTTGCCATGACTCCTTCCTCAAGGCTGT
A_23_P420209	GCNT3	2,9086592	Homo sapiens glucosaminyl (N-acetyl) transferase 3, mucin type (GCNT3), mRNA [NM_00475	TTTGAAGAACCCTAAATCCCAACAACTGATTGAATGGGTAAAAGACACTTATAGCCCAGA
A_23_P144369	NAP1L5	2,9082162	Homo sapiens nucleosome assembly protein 1-like 5 (NAP1L5), mRNA [NM_153757]	TAGCAAATTATGTAAAGCATGTGTATCCAGCGTTATGTACTTTGCGCCTTGTGACGTCTT
A_24_P189533	ENDOD1	2,905099	Homo sapiens endonuclease domain containing 1 (ENDOD1), mRNA [NM_015036]	GGGATTAGCCTCTTCCTCATTATGGAGCTGATTTTCTAGTCTGTGGATCAGCTATGCCTT
A_33_P3352449	MTRF1L	2,9033487	Homo sapiens mitochondrial translational release factor 1-like (MTRF1L), transcript variant 1, n	CTACTGGATGAACTTGTACAGTCATTGAAGGAATACGCCAATTATGAATCTTTAGTAGAA
A_23_P311616	JMJD6	2,903289	Homo sapiens jumonji domain containing 6 (JMJD6), transcript variant 2, mRNA [NM_015167	GACGGTAAGAGGGAGACCAAAGTTATCAAGGAAATGGTATAGGATTTTGAAGCAAGAGCA
A_21_P0000554	KALRN	2,893763	Homo sapiens kalirin, RhoGEF kinase (KALRN), transcript variant 4, non-coding RNA [NR_02	GGAGAAAGATGTGGGTCTACATTTTGAAATATATGCCTTGAACAAGAATTATGCACCTAT
A_33_P3396389	IL1R1	2,8924286	Homo sapiens interleukin 1 receptor, type I (IL1R1), transcript variant 1, mRNA [NM_000877]	TGGAAAAACAGTGTGGATATAAGCTGTTCATTTATGGAAGGGATGACTACGTTGGGGAAG
A_33_P3331451	TGFBR1	2,891244	Homo sapiens transforming growth factor, beta receptor 1 (TGFBR1), transcript variant 1, mRN	GAATAGGATTGCTCTCACATTAAAGATAGTTACTTCAATTTGAAGGCTGGATTTAGGGAT
A_24_P400473	SLC25A44	2,8790793	Homo sapiens solute carrier family 25, member 44 (SLC25A44), transcript variant 2, mRNA [N	ATGGGACGGTGGACTTCCATTCTCCCTAAACTGGAGTTTTGGTCGGTAATCAAAACTAAA
A_24_P406006	LPCAT1	2,8746614	Homo sapiens lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1), mRNA [NM_024830]	CAGTAAGTACGGGAAAAAATGTTTACTAACTCCTCAGAGATTCGTGATACACGCGTTTCTC
A_23_P126075	KCNK1	2,8738678	Homo sapiens potassium channel, two pore domain subfamily K, member 1 (KCNK1), mRNA [	AGTATGCTGCTGTGGTTAGAAGCAGATTTTATACTTTTAACTGGAAACTTTGGGGTTTGC
A_24_P303989	BMI1	2,8736937	Homo sapiens BMI1 proto-oncogene, polycomb ring finger (BMI1), mRNA [NM_005180]	AGTTTCTCAGAAGTAAAATGGACATACCTAATACTTTCCAGATTGATGTCATGTATGAGG
A_33_P3851788	CIRBP-AS1	2,8698595	Homo sapiens CIRBP antisense RNA 1 (CIRBP-AS1), long non-coding RNA [NR_027271]	TGAGCCTCTGCCTTTTCCTGGTTTTGCGAAGCGCCGTGTTCATTCATTCATTCATTCATT
A_23_P139722	TNFRSF1A	2,8644447	Homo sapiens tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A (TNFRSF1A), mRNA [N	TTGTTTTGTTTTTGTTTTGTTTTTAAATCAATCATGTTACACTAATAGAAACTTGGCACTC
A_23_P314115	BMI1	2,8590357	Homo sapiens BMI1 proto-oncogene, polycomb ring finger (BMI1), mRNA [NM_005180]	CCAGCAGGTTGCTAAAAGAAGGCATTTTATCTAAAGTTATTTTAATAGGTGGTATAGCAG
A_23_P9293	TJP2	2,8445282	Homo sapiens tight junction protein 2 (TJP2), transcript variant 1, mRNA [NM_004817]	GCTGGTGCAAATTCAGAACTGAGGGCTCTGTTTGTGGGACTGGGTTAGAGGAGTCTGTGG
A_23_P56736	TUBA3D	2,8436556	Homo sapiens tubulin, alpha 3d (TUBA3D), mRNA [NM_080386]	TGTGGTGGGTTCTCCCCTGCCACCCCCGGGATGGCTGCTTCCAAGTTGTTTGCAATTAAA
A_33_P3330518	CA12	2,838717	Homo sapiens carbonic anhydrase XII (CA12), transcript variant 1, mRNA [NM_001218]	CTGTCAAAAGACTCTGTATATCTTTTGTGGATGAGTTTTGTGAGAGAACGAGAGACCAT
A_19_P00322977	LINC-PINT	2,8366377	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tra	ATGCTTTACGAGTTAGAAGAGTTGGGATAATTTGCCATCTGGAGTTTCTCTGCCTTGCT
A_23_P208389	AXL	2,8337233	Homo sapiens AXL receptor tyrosine kinase (AXL), transcript variant 1, mRNA [NM_021913]	TGCAATTTCAAGGTTCTAACCCTATACTGTAGTATTCTTTGGGGTGCCCCTCTCCTTCTT
A_23_P343935	EGLN1	2,8322687	Homo sapiens egl-9 family hypoxia-inducible factor 1 (EGLN1), mRNA [NM_022051]	GAGGGTTGAACTCAATAAACCTTCAGATTCGGTCGGTAAAGACGTCTTCTAGAGCCTTTG
A_23_P127584	NNMT	2,8296707	Homo sapiens nicotinamide N-methyltransferase (NNMT), mRNA [NM_006169]	CTGCTGTGAAAGAGGCTGGCTACACAATCGAATGGTTTGAGGTGATCTCGCAAAGTTATT
A_24_P784765	CD59	2,828537	Homo sapiens CD59 molecule, complement regulatory protein (CD59), transcript variant 1, mR	TTGTGGCACTTGAGTTTCTTGCATACTGTTAGAGAAACCAAGTTTGTCATCAACTTCT
A_23_P127233	SMNDC1	2,824593	Homo sapiens survival motor neuron domain containing 1 (SMNDC1), mRNA [NM_005871]	CTGAGTTGAGTTTAAGCCAAATACATGCATAGAAAAGGGTCTTCCTATTAATGGAAGAAG
A_21_P0012079	MIR4435-1HG	2,821463	Homo sapiens MIR4435-1 host gene (non-protein coding) (MIR4435-1HG), transcript variant 2,	CAGTCTCTGTGTGTCTTAATCCCTGTCCTTCATTAAAAGCAAACTAAGAAAACAGAA
A_23_P309701	PTPN2	2,8194437	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2 (PTPN2), transcript variant 1, r	AACTGGTAAATTTTGCAACTGTATTCATACATGTCAAACACAGTATTTCACCTGACCAAC
A_23_P42335	FANCE	2,81842	Homo sapiens Fanconi anemia, complementation group E (FANCE), mRNA [NM_021922]	GGGTACCAGTGGGCTCAGATGAAGCTCTTGTGCTCATGTATATTATGACCTTCTGTGTTT
A_23_P29769	WWTR1	2,8165371	Homo sapiens WW domain containing transcription regulator 1 (WWTR1), transcript variant 1,	CCTCTTCAATGATGTAGAGTCTGCTCTGAACAAAAGTGAGCCCTTTCTAACCTGGCTGTA
A_33_P3446495	FRMD4B	2,816309	Homo sapiens FERM domain containing 4B (FRMD4B), mRNA [NM_015123]	CTACCTCATACTTTCCTTGGAAGAACTAATTAGCTATGGTTTATTGTAGGGTTTTGTTTG
A_33_P3329108	MTAP	2,8159008	Homo sapiens methylthioadenosine phosphorylase (MTAP), mRNA [NM_002451]	GTAGCTTGTGCCTTTTTTATTGCCTAGTAGTATTCTGTCATATGCCTATCTTACAATTTG
A_33_P3393766	C17orf96	2,8103704	Homo sapiens chromosome 17 open reading frame 96 (C17orf96), mRNA [NM_001130677]	GGACTTGTCTCCTTTTCTGTGAAAATGCTTTGTAAAAAGTTGTTATTGTTTGCATAGAGC
A_24_P202567	ITPKC	2,807979	Homo sapiens inositol-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC), mRNA [NM_025194]	GGAGATGCTCTCCTTTTCTACTGACCATCTTGATACTTATTTATACGAGAGGCAGTTGCT
A_23_P160025	IFI16	2,8036451	Homo sapiens interferon, gamma-inducible protein 16 (IFI16), transcript variant 2, mRNA [NM_	GACCAGGAAAAACAAGAAAGACATACTCAATCCTGATTCAAGTATGGAAACTTCACCAGA
A_23_P59637	DOCK4	2,7973707	Homo sapiens dedicator of cytokinesis 4 (DOCK4), mRNA [NM_014705]	TTTGGCAGTGAGCAGTTGAATTTATCTTGAATTTATCATGTGTGTGTATTTCTGAAGCAG
A_23_P94552	TMEM2	2,7960916	Homo sapiens transmembrane protein 2 (TMEM2), transcript variant 1, mRNA [NM_013390]	TGTTCAGGCTGACACTGGCAATGAGTACAGATAATTTCACTTTCCTCTTCCAGGGGCAAA
A_23_P151506	PLEK2	2,7946703	Homo sapiens pleckstrin 2 (PLEK2), mRNA [NM_016445]	CATCTTCATGTTACAAACCTGGAAAGGCTAGAACAGCCATTAGGCGTCAGCATCTTGACT
A_23_P97584	DNTTIP2	2,79267	Homo sapiens deoxynucleotidyltransferase, terminal, interacting protein 2 (DNTTIP2), mRNA [	TACTTCCAGATTGGAACCATTGTTGACAATCCAGCTGATTTCTACCATTCACGAATTCCC
A_23_P202720	SLC35C1	2,7909284	Homo sapiens solute carrier family 35 (GDP-fucose transporter), member C1 (SLC35C1), transc	TGGCCCTTCTGGTGGGCATTTGGTATGTCCTTTCTCTTGGGGTGATTTCTGATGTTTTTA
A_33_P3338698	IHH	2,7906253	Homo sapiens indian hedgehog (IHH), mRNA [NM_002181]	GAAGCCCATGGGAGAATTTGGGGATGTTTTGGTCTTTTCTTCCTTTGTAATAAAAATT
A_33_P3238250	F11R	2,790096	Homo sapiens F11 receptor (F11R), mRNA [NM_016946]	AAGCCAAAAGGATTTAAAACCGCTGCTCTAAAGAAAAGAAAACTGGAGGCTGGGCGCAGT
A_23_P61180	PLCXD1	2,7885208	Homo sapiens phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 1 (PLCXD1)	TTTGGGACCTAATGACTCATTTTCCAAAAATCCGCTTCTACTTTTGGTACCCGGTTGCTA
A_33_P3258392	EDN1	2,783873	Homo sapiens endothelin 1 (EDN1), transcript variant 1, mRNA [NM_001955]	TCAAATCATCTTTTCATGATCCCAAGCTGAAAGGCAAGCCCTCCAGAGAGCGTTATGTGA
A_23_P418031	IFFO2	2,7771997	Homo sapiens intermediate filament family orphan 2 (IFFO2), mRNA [NM_001136265]	GAAACCAACCTGTTACTGTACTGTTGTAAATATCATGCCCTTTATATCCTGTATATTGG
A_24_P271527	JOSD1	2,7766273	Homo sapiens Josephin domain containing 1 (JOSD1), mRNA [NM_014876]	AAACATTTCAGGGCTGGTTTCTCTGTTCATATCCAATTCTGGTGCTTAGGAACAGGGACC
A_23_P74229	STK40	2,7744243	Homo sapiens serine/threonine kinase 40 (STK40), transcript variant 3, mRNA [NM_032017]	TCAGCCCTCACTGGGTGTCACACACTGAGAGAAGTCCTATTGTAAAGAAACGGAAAAAGT
A_24_P506977	SNHG15	2,7739503	Homo sapiens small nucleolar RNA host gene 15 (non-protein coding) (SNHG15), long non-cod	CTGTGTTAATACACCTAGTGAGGAGTGGAGCTGAATTTGAATGCAAGCCTTGGCACCTTA
A_23_P35912	CASP4	2,7729182	Homo sapiens caspase 4, apoptosis-related cysteine peptidase (CASP4), transcript variant gamm	GCCAAAGCTCAAATGCCCACCATAGAACGACTGTCCATGACAAGATATTTCTACCTCTTT
A_23_P25503	FNDC3A	2,7712226	Homo sapiens fibronectin type III domain containing 3A (FNDC3A), transcript variant 1, mRNA	ATACTTGCCATTTGAGCCTCACTGCAAAATTAGTGCAGAGGAGAAAACAATTTTTAATGT
A_24_P42868	IGFBP1	2,7692957	Homo sapiens insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP1), mRNA [NM_000596]	TTTCTGCTCTTCCAAAGCTCCTGCGTCTGTTTTTAAAGCATGGAAAAATACTGCCTAG
A_21_P0000515	VTRNA1-3	2,7571356	Homo sapiens vault RNA 1-3 (VTRNA1-3), vault RNA [NR_026705]	TTAGCTCAGCGGTTACTTCGCGTGTCATCAAACCACCTCTCTGGGTTGTTCGAGACCCGC
A_24_P359545	RBMXL1	2,752697	Homo sapiens RNA binding motif protein, X-linked-like 1 (RBMXL1), transcript variant 2, mR	CCAAATTTATGTGGTTGTTACACTTCCATAGTTGTCTTAGCCGAATCCTTCCATATTCTT
A_23_P258002	CDKN2AIP	2,7487583	Homo sapiens CDKN2A interacting protein (CDKN2AIP), mRNA [NM_017632]	GTATTAAGTTGTCTACCATGTTTTCTTTTCTAGCTGAATAAACCACATCAAAGGAAAGGG
A_33_P3211604	RAP1B	2,741267	Homo sapiens RAP1B, member of RAS oncogene family (RAP1B), transcript variant 1, mRNA [	CAACTACTTTGAGGTGGCCAAATGTAAACTAAAAGCCTTAATTAAAGTGGTGCAATTTTG
A_24_P241792	ZNF160	2,7340028	Homo sapiens zinc finger protein 160 (ZNF160), transcript variant 2, mRNA [NM_198893]	CATTATCTGCTTGAAGCACATTTTGCTAATGTTTTATTCAGAATGTATCATAGATATAAT
A_23_P316430	NT5E	2,7273052	Homo sapiens 5'-nucleotidase, ecto (CD73) (NT5E), transcript variant 1, mRNA [NM_002526]	CAAATCCAGGGACAAATTTAGTGTTTGAAGATGAAATCACTGCATTACAACCTGAAGTAG
A_23_P102925	PWP2	2,726198	Homo sapiens PWP2 periodic tryptophan protein homolog (yeast) (PWP2), mRNA [NM_00504	TGACAGCCTGCATCTGCTTGGAGGAGGAGGCAGAGACTCAGAAGAAGAGATGCTGGCCTA
A_23_P34578	GNL2	2,7260056	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein-like 2 (nucleolar) (GNL2), mRNA [NM_0132	CTAGACAAAGCCAAAGCCAAAAAGTTTTCAGCAGTCAGAAATATCCAAGGGACTGAGTGAA
A_24_P273143	LINC00152	2,7228458	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 152 (LINC00152), transcript variant 1, lo	ACAGGAAGCTCTATGACACACTTGATCGAATATGACAGACACCGAAAATCACGACTCAGC
A_33_P3409159	SLC22A23	2,7183347	Homo sapiens solute carrier family 22, member 23 (SLC22A23), transcript variant 1, mRNA [N	CTGTTGTACCTTTGGGGAAAATTTGTATGTAAGTACAGAAATAAAAACGTTGCCCCAT
A_23_P62115	TIMP1	2,7123113	Homo sapiens TIMP metallopeptidase inhibitor 1 (TIMP1), mRNA [NM_003254]	CATGGAGAGTGTCTGCGGATACTTCCACAGGTCCCACAACCGCAGCGAGGAGTTTCTCAT
A_23_P115608	ARHGAP21	2,7106106	Homo sapiens Rho GTPase activating protein 21 (ARHGAP21), mRNA [NM_020824]	TCGGATAGTTGTATACAAATGAGCAAGGTATTTGTTGCAACTTACTACATAGCATATACC
A_24_P294832	PTP4A1	2,7098396	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1 (PTP4A1), mRNA [NM_00340(	AGCCCAGGCATGCAGTCACATTTAATCACATCCCCCTTCTAGAGTGCTTCAAAATGATGT
A_33_P3378509	USP38	2,7072294	Homo sapiens ubiquitin specific peptidase 38 (USP38), transcript variant 3, mRNA [NM_00129	GTTCTGTATGTGCCTTGCAGTACTGTAATTCAAAAATAGGAATCTTTGGCTGCAAAATTT
A_23_P126593	S100A11	2,7047029	Homo sapiens S100 calcium binding protein A11 (S100A11), mRNA [NM_005620]	CTTGACCGCATGATGAAGAAACTGGACACCAACAGTGATGGTCAGCTAGATTTCTCAGAA
A_24_P43391	TMEM165	2,7038953	Homo sapiens transmembrane protein 165 (TMEM165), transcript variant 1, mRNA [NM_0184	GCATTTTATTTCACCCATTTTTGTTCAAGCTCTTACATTAACATTCTTAGCAGAATGGGG
A_23_P111961	MAK16	2

A_24_P360763	CREM	2,6886332	Homo sapiens cAMP responsive element modulator (CREM), transcript variant 2, mRNA [NM_	TAAACGTAGAGAAATCCTTTCACGAAGACCCTCTTATAGGAAAATACTGAATGAACTGTC
A_33_P3379775	TLE1	2,6863432	transducin-like enhancer of split 1 (E(sp1) homolog, Drosophila) [Source:HGNC Symbol;Acc:H	GCTTTGTGTATGGTTAAACTAAATCTTATGTTTACAAAATACTGTAATTTTCAGGAAATC
A_23_P402787	UBALD1	2,6858683	Homo sapiens UBA-like domain containing 1 (UBALD1), mRNA [NM_145253]	TTGCTGTTCCTTGCAGAGAAAAGGATTGTGGGAAACTCCAGGACTCTTCCCACCGCCTCC
A_23_P51906	PFDN2	2,6790035	Homo sapiens prefoldin subunit 2 (PFDN2), mRNA [NM_012394]	GAACTAAATGAATTCCGGGAAAAGCACACAATTCGTCTCATGGGAGAAGATGAGAAGCCA
A_33_P3228128	ERCC1	2,6761773	Homo sapiens excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1), transcript variant 1, mR	AGGCCTATGAGCAGAAACCAGCGGACCTCCTGATGGAGAAGCTAGAGCAGGACTTCGTCT
A_32_P176911	LINC00239	2,6730206	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 239 (LINC00239), long non-coding RN	GGACTCTGGAGATAAAACCTCATTGCAAGGCTACCTTTGCCACTGTATCTTAGCAGCTTT
A_23_P31453	STEAP1	2,6724868	Homo sapiens six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1 (STEAP1), mRNA [NM_0	GACGTCACCAAAATTAACAAAACTGAGATATGTTCCCAGTTGTAGAATTACTGTTTACAC
A_23_P114414	LONRF3	2,6670654	Homo sapiens LON peptidase N-terminal domain and ring finger 3 (LONRF3), transcript varian	CACCTTCCCCACTGCCGTCGGGGGGAGTCTTCTTGTAAATATCTAATTGCAATAACAT
A_23_P50000	FAM57A	2,6645207	Homo sapiens family with sequence similarity 57, member A (FAM57A), mRNA [NM_024792]	TGAAATGATGGCTTTGGTAGCTGTTTACTGGGTAACCCCACTGTGACACTGTCCTTTTCA
A_24_P712350	CHML	2,6601174	Homo sapiens choroideremia-like (Rab escort protein 2) (CHML), mRNA [NM_001821]	GTGTAGAAGACTATAAAAAGGGCTTTATAACTGATCTTTGACATACTCACTTTGAGTGG
A_23_P110879	TRAF3IP2	2,648527	Homo sapiens TRAF3 interacting protein 2 (TRAF3IP2), transcript variant 2, mRNA [NM_147	GTTGGTAAATGGCTTCCAAACTGCAATTGACATATTTGAGGATAGAATCCGAGGCATTGA
A_23_P396858	FZD8	2,645325	Homo sapiens frizzled class receptor 8 (FZD8), mRNA [NM_031866]	ACTGACCTTAGGCATGGAGAAAATTACTTGTTAAACTCTAGTTCTTAAGTTGTTAGCCAA
A_23_P148463	CUL4B	2,6303363	Homo sapiens cullin 4B (CUL4B), transcript variant 1, mRNA [NM_003588]	TGGCCAGGTATTTTAAAAAGTCGTCTATTTCTTTCTAGTTGCATCAACTTGCACACTGGT
A_33_P3402116	AGO1	2,6297429	Homo sapiens argonaute RISC catalytic component 1 (AGO1), mRNA [NM_012199]	CAGCAGCAGCAGCAGCACAATTCTGTGTTTTATAAAGACAACAGTGGCTTCTATTTCTAA
A_23_P145357	BAK1	2,6285002	Homo sapiens BCL2-antagonist/killer 1 (BAK1), mRNA [NM_001188]	AAGGACTATCAACACCACTAGGAATCCCAGAGGTGGGATCCTCCCTCATGGCTCTGGCAC
A_32_P174083	CYCS	2,6160383	Homo sapiens cytochrome c, somatic (CYCS), mRNA [NM_018947]	AGTTTCAGAAAGGACCACTGGGCTAGTGTAATGCAGAAAATCTGCTGGGTCTAGGATTAGGA
A_24_P297888	MTAP	2,615543	Homo sapiens methylthioadenosine phosphorylase (MTAP), mRNA [NM_002451]	ATATTCCAATGGCTGAGCCGTTTTGCCCCAAAACGAGAGAGGTTCTTATAGAGACTGCTA
A_33_P3364869	NAMPT	2,613996	Homo sapiens cDNA FLJ13279 fis, clone OVARC1001055, moderately similar to PRE-B CELL	GGAAGAAGGTGCCGTCTAGGACTTTCATAACTAGAGAAGAAGACAACATCTGCTTTGAAAG
A_23_P2661	RAP1B	2,613729	Homo sapiens RAP1B, member of RAS oncogene family (RAP1B), transcript variant 1, mRNA	GTGGTGCAATTTTGTATAACTTAGCATCAGTAGTTCAATAAATTTGGATTGCCATGCAAG
A_33_P3391429	ZNF672	2,6105597	Homo sapiens zinc finger protein 672 (ZNF672), mRNA [NM_024836]	TTACTTTTGTTGTCCTGCCTCTTCAGGTAATGGTCACAGATTTGGCTGTAGGCACGTTAC
A_33_P3324765	CSNK1D	2,6091545	Homo sapiens casein kinase 1, delta (CSNK1D), transcript variant 1, mRNA [NM_001893]	CAACATCTCCTCGTCCGACCTCACAGGCCGACAAGATACCTCTCGCATGTCCACCTCACA
A_24_P304987	SAP30BP	2,6072006	Homo sapiens SAP30 binding protein (SAP30BP), transcript variant 2, mRNA [NM_013260]	ACCTGGTACTCTTGTGGGACCTGGGGAATATAAGGAACTCTGTGCATGAGGTTTCAAAAA
A_21_P0000044	STEAP1B	2,6066449	Homo sapiens STEAP family member 1B (STEAP1B), transcript variant 1, mRNA [NM_00116	CATCTATTCCATCTGTGAGTGACTCTTTGACATGGAGAGAATTTCACTATATTCAGGCTA
A_33_P3364864	NAMPT	2,6050842	Homo sapiens nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), mRNA [NM_005746]	TGTTCTCTTCACGGTGGAAAACACAGATCCAGAGTGTTACTGGCTTACAAATTGGATTGA
A_33_P3390708	TMEM2	2,6025558	Homo sapiens transmembrane protein 2 (TMEM2), transcript variant 1, mRNA [NM_013390]	CACTGGAAGAACTGCAAAGAAAGCAATCCGAGAGGAAATTCTATTTTGACTCCAGCACGG
A_23_P135157	PLAA	2,600894	Homo sapiens phospholipase A2-activating protein (PLAA), mRNA [NM_001031689]	ATTCACATTGCTCTGGCTACATTGGCCCTGAACTATTCTGTTTGTTTTCATAAAGACCAT
A_32_P219520	TNFAIP8	2,5997736	Homo sapiens tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8 (TNFAIP8), transcript variant 1, m	TGGCCAGCTATGTCCCTCTAGGAAATGACAGACCCAACCACCAGCAATAAACATTTCCATT
A_23_P60537	PRPF4	2,59583	Homo sapiens pre-mRNA processing factor 4 (PRPF4), transcript variant 1, mRNA [NM_00469	GAACCCCTCTCACGGTTGAAAATTTATTACCTTTTTACGCCCTGCCACGAACTGTGTAGA
A_33_P3386835	SLC20A2	2,5939178	solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1	TAACAACAGTGGGAGAACAAATAGGAACAGTTCACTGGGATGTTGGTCCCCAGAAATTGG
A_23_P422178	CUL4B	2,592831	Homo sapiens cullin 4B (CUL4B), transcript variant 1, mRNA [NM_003588]	AGCTAGAGTTCTGGCGAAAAATCCAAAGGGCAAAGACATTGAAGATGGTGACAAGTTCAT
A_23_P214330	SERPINB1	2,5910435	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 1 (SERPINB1), transcrip	TGCCGACCATCCATTCCTTTTCTTTATTCGGCATAATTCCTCAGGTAGCATCCTATTCTT
A_33_P3291776	NANS	2,5908186	Homo sapiens N-acetylneuraminic acid synthase (NANS), mRNA [NM_018946]	GTCACTGTTGAAGAGGATGACACCATCATGGAAGAATTGGTAGATAATCATGGCAAAAAA
A_33_P3275707	AP1S3	2,590075	Homo sapiens adaptor-related protein complex 1, sigma 3 subunit (AP1S3), transcript variant 1,	GATTTTAGGGACATCTTTCCATGGGCCTAGGCTAAAATAGTCATTGTGTTTTCTTTTATATT
A_23_P162579	HSPB8	2,584776	Homo sapiens heat shock 22kDa protein 8 (HSPB8), mRNA [NM_014365]	ATGGATACGTGGAGGTGTCTGGCAAACATGAAGAGAAACAGCAAGAAGGTGGCATTGTTT
A_19_P00321886	LINC-PINT	2,583493	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tr	GCTAAGGTGAAAGCTTCTATGGCCTTAACATTTTCCTCTTGAAGAATGTATTTTCTGTAA
A_33_P3225507	OR10G2	2,5810497	Homo sapiens olfactory receptor, family 10, subfamily G, member 2 (OR10G2), mRNA [NM_0	TTACACTGTTGTCACTCCATTACTGAACCCCCTCATCTATACACTGAGGAACCAGGAAGT
A_23_P69586	FAT1	2,5804358	Homo sapiens FAT atypical cadherin 1 (FAT1), mRNA [NM_005245]	AACTACTGTCATCGTGAGGTTTTCATCGGCTGTGCCATTTCCCAACGTCTTTTGGGATTT
A_24_P154037	IRS2	2,572918	Homo sapiens insulin receptor substrate 2 (IRS2), mRNA [NM_003749]	GATGGTTCGTGTTCATACTGCAGCTTAAAACAAGCAAAATACACAGATGATAATATGCTA
A_33_P3219429	SMNDC1	2,5721726	Homo sapiens survival motor neuron domain containing 1 (SMNDC1), mRNA [NM_005871]	CCTCAATAATCAGAAAAACTGTTGGATTTCATCTCTGCAGGGCTTTACATTTACCTTTTT
A_33_P3270636	SHISA5	2,5720944	Homo sapiens shisa family member 5 (SHISA5), transcript variant 5, mRNA [NM_001272068]	ATCATCATCTGCTTCACCTGCTCCTGCTGCTGCCTGTACAAGATGTGCCGCCGAACACGT
A_33_P3399090	DIXDC1	2,5707223	Homo sapiens DIX domain containing 1 (DIXDC1), transcript variant 1, mRNA [NM_0010379	GTGATAACCAGTTTTAACTGCCGGTATGTACCAGATTTGTGAACTAATTTAAAAAACCAC
A_23_P359277	ELOVL7	2,5705404	Homo sapiens ELOVL fatty acid elongase 7 (ELOVL7), transcript variant 1, mRNA [NM_0249	GAAACATCAACATGATTGTGGATCAAAATGATTTTCACTGGATATGGAATTTGTATGGGC
A_21_P1280	ASCC1	2,570506	Homo sapiens activating signal cointegrator 1 complex subunit 1 (ASCC1), transcript variant 1,	CATCTTCACCAGGTGCTGAAGAAAAGTGTCTTCGTTTTAATTGCCAAGCAGGGATGTGGA
A_23_P214882	MTRF1L	2,5653706	Homo sapiens mitochondrial translational release factor 1-like (MTRF1L), transcript variant 1, n	CATAAAGTCAAAAAATCCTAAAACATAAGTTGGTGACCATCTGTAATCATGATGTGGTGG
A_23_P22263	BANP	2,5632026	Homo sapiens BTG3 associated nuclear protein (BANP), transcript variant 2, mRNA [NM_0798	TCTGTCCAGTGTCATGAGACGGGAGCCCTTTGCTGTGTGCTCTGTCCAGTGTCATGAGAC
A_24_P105747	AP1S3	2,5617144	Homo sapiens adaptor-related protein complex 1, sigma 3 subunit (AP1S3), transcript variant 1,	TCCCCAAAGAAAAGATTTGCTGCTGACCATTATTACTGTAAGTATATCACATTTGTGCTT
A_33_P3343428	TRAF3IP2	2,5589516	Homo sapiens TRAF3 interacting protein 2 (TRAF3IP2), transcript variant 2, mRNA [NM_147	GGCCTTGTTCTGACAGCATTCTGGCTGAGGCTGGTCGGTAGCACTCCTGGCTGGTTTTTT
A_24_P253251	SLC7A1	2,5583036	Homo sapiens solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 1 (SI	CAAGGCAAATGATTTTGTGTTTCTTGATGACAGACTATTAAGTTTGGGACTTATTTTCCC
A_33_P3249434	PLAA	2,5581589	Homo sapiens phospholipase A2-activating protein (PLAA), mRNA [NM_001031689]	GGCCACTATCTAGAGAAAACTATTCTTAACATCTTGTGGCATAGTGACTATGTATGTAAA
A_33_P127079	PPRC1	2,5547752	Homo sapiens peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator-related 1 (PPRC1),	ACCGGGAAGACTTTGACCCAGCACCTGTAAAGAGCAAATTTGATTCTCTTGACTTTGACA
A_33_P167599	FAM134B	2,5547736	Homo sapiens family with sequence similarity 134, member B (FAM134B), transcript variant 1,	ACTGAAGACTTTGAACACTTGCTTTTTGTGATTGCTTATGTCATTAGTGCCTCATGACTG
A_33_P3297978	MYO1E	2,5504653	Homo sapiens myosin IE (MYO1E), mRNA [NM_004998]	TAAAGATGTGCTCTGCTTTTTTCCAACTACGGAGTGTCACTGCTTTCTAGGTCAGTCCCT
A_23_P255653	TNFRSF10A	2,5494974	Homo sapiens tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10a (TNFRSF10A), mRNA [	GATGGAAGAGAGACATGCAAAAGAAGAATTCAGGAACCTCTTGGTGGACTCTGGAAAGTT
A_32_P139894	ABL2	2,549475	Homo sapiens ABL proto-oncogene 2, non-receptor tyrosine kinase (ABL2), transcript variant	CAAACATGCGGATTCAATTCTTTAAAACTCGTTGAACGTTTATACCAAAGGTCCCGCCCC
A_23_P77630	MAP1LC3B	2,547515	Homo sapiens microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta (MAP1LC3B), mRNA [NM_0	AAAGAGTGGCATTTCTCCTGTTTCAGGTTTTGTCTGAGTTCAAACTAGTGCCTGTGTTGT
A_23_P57293	URB1	2,546982	Homo sapiens URB1 ribosome biogenesis 1 homolog (S. cerevisiae) (URB1), mRNA [NM_0148	TTTTTATGAAAACGAAGAGAGATGTTTAAAGTTTATTTTCAGCAGGTGAGGTGGCTCAC
A_23_P83923	ZNF672	2,5446692	Homo sapiens zinc finger protein 672 (ZNF672), mRNA [NM_024836]	TGAGGACCATTTTCACTGGGACCCAGGCCAAAACCATGTGGGTGCACAAAGCCAGGCACT
A_24_P310009	USP43	2,536633	Homo sapiens ubiquitin specific peptidase 43 (USP43), transcript variant 1, mRNA [NM_15321	CAGAGAGTCAAATATCACACTCTTTCTTTAGGTCGAAAGAAAACCTTACCGGAGTCCAGC
A_23_P74112	IFNLR1	2,5337563	Homo sapiens interferon, lambda receptor 1 (IFNLR1), transcript variant 1, mRNA [NM_17074	GGTGAAAGCAACATGTATCCCTTTAGACTACTAACGGTATATGTTGTTCTTATGTATTTG
A_33_P3219601	ABL2	2,5320835	Homo sapiens ABL proto-oncogene 2, non-receptor tyrosine kinase (ABL2), transcript variant b,	CCTGTCCTTAATAACTTATTGTCATGTGTACAGGAAATCAGTGATGTGGTGCAGAGGTAG
A_21_P0011028	LOC102724910	2,5299191	long intergenic non-protein coding RNA 1059 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:49074] [ENS	TAATTGGATATAGGCCAGGAGTGTGATTGGACATACGTGTGTGTGTTCATTAAAATT
A_32_P122754	MSANTD3	2,5292118	Homo sapiens Myb/SANT-like DNA-binding domain containing 3 (MSANTD3), transcript varia	AACTGATACAAATGAATGAGGTGCATTGTGGCCAAAATCCAGCAGACAGAGCGAGAGTGT
A_23_P81770	PTP4A1	2,526085	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1 (PTP4A1), mRNA [NM_0034(	AATGGTGATGTGTATTAATGTTAGTTCAACCATATATTTATACTGTCTGGGGATGTGTGG
A_24_P184445	MMP19	2,522787	Homo sapiens matrix metallopeptidase 19 (MMP19), transcript variant 1, mRNA [NM_002429]	AGAGCCCTTCTTCCCATCAAAAAGGTATCAAATGCCTTGGAAGCTCCCTGATCCCTACAAA
A_33_P3281905	LINC00930	2,5205133	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 930 (LINC00930), long non-coding RN	CTATGCTTCCTGCACAGCCTGCCATACCATGAGCCAATAAACTGTTTTCTTTGTAAATT
A_24_P355267	SLC25A25	2,51495	Homo sapiens solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; phosphate carrier), member 25 (SI	CTGGAGTCGTCAAAAAGCAAATTAAGAAAGAATTGGACGTTAGAAGTTGTCATTTAAAGC
A_33_P3313401	CYCS	2,51283	Homo sapiens cytochrome c, somatic (CYCS), mRNA [NM_018947]	GGCAATCCTGATTTAAAACTAAGACTGGCTTGTGGTTAAATGAATGTGTTCAGTTTTGTA
A_21_P0014368	PLA2G4C	2,51218	phospholipase A2, group IVC (cytosolic, calcium-independent) [Source:HGNC Symbol;Acc:HG	ACGAAGCCTCACTATGACTTTCTATAATGCCTGGCTCCTGTGCTGAAATGAGAACATGCA
A_21_P0000056	TMEM41B	2,5117674	Homo sapiens transmembrane protein 41B (TMEM41B), transcript variant 2, mRNA [NM_001	GCTCTAGGAAAAGTTTTATCCAAATACAAGGACACCTTTTATGTTCAAGTACTTGTAGCT
A_23_P127186	TACC2	2,5107307	Homo sapiens transforming, acidic coiled-coil containing protein 2 (TACC2), transcript variant	TTGCATTTTCCTAGTATAATTCATAGCAAGTTGACCTCAGAGTTCCTGTATCAGGGAGAT
A_23_P15654	TRAF4	2,5070217	Homo sapiens TNF receptor-associated factor 4 (TRAF4), mRNA [NM_004295]	GGATGATGCAGTCTTCATCCGTGCTGCTGTTGAACTGCCCCGGAAGATCCTCAGCTGAGT
A_24_P250227	NR1D1	2,5056322	Homo sapiens nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 (NR1D1), mRNA [NM_02172	AACACATCCCGGGCTTCCGTGACCTTTCTCAGCATGACCCAAGTCACCCTGCTTAAGGCTG
A_33_P3290687	DNAJC1	2,5039084	Homo sapiens DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 1 (DNAJC1), mRNA [NM_022362	CGTAAGCTTTCACTAACTTTACATCCAGACAAGAATAAAGATGAAAAGCAGAAACTCAG
A_23_P24192	RRP12	2,502055	Homo sapiens ribosomal RNA processing 12 homolog (S. cerevisiae) (RRP12), transcript varian	GAGGAAGGTGCCAAAGGCGAAGATGAAGAGATGGCTGACCCAATGGAAGATGTGATCATC
A_33_P3371718	SAT1	2,5011172	Homo sapiens spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 (SAT1), transcript variant 1, mRNA	TCCATCAACTTCTATAAAAGAAGAGGTGCTTCTGATCTGTCCAGTGAAGAGGGTTGGAGA
A_23_P401568	MAT2A	2,4992485	Homo sapiens methionine adenosyltransferase II, alpha (MAT2A), mRNA [NM_005911]	AGAGAGCAGTGCTTTTGGCGGGGAGGAGGAAATCCCTTCATACTTGAACGTTTTCTAATT
A_33_P3365037	ERCC1	2,499006	Homo sapiens excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1), transcript variant 1, mR	TCTGACCACCGTGAAGTCAGTCAACAAACGGACAGTCAGACCTCCTGACCACATTTGG
A_23_P63897	CTBP2	2,4986124	Homo sapiens C-terminal binding protein 2 (CTBP2), transcript variant 2, mRNA [NM_022802	ATCTGAACTGCATACTGAGCGGGCAAGTCGGTTGTAAGTTCAGTAAAACCCTCTGATGAT
A_23_P51646	PLK3	2,4968028	Homo sapiens polo-like kinase 3 (PLK3), mRNA [NM_004073]	AGACACTTATTTATTGGGATGTGAGCCCCAGGGGGCCTCCTCCTAGGATAATAAACAATT
A_23_P100795	STAT3	2,489815	Homo sapiens signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor) (S	AGTTTCTGTGGAATTCTGTTTGTTAAATCAAATTAGCTGGTCTCTGAATTAAGGGGGAGA
A_23_P103919	B4GALT3	2,4889665	Homo sapiens UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 3 (B4GALT3),	TGTAGGGCTTATGACTGTGAATCCTTGATGTCATGATTTTATGTGACGATTCCTAGGAGT
A_23_P152235	IRX3	2,487676	Homo sapiens iroquois homeobox 3 (IRX3), mRNA [NM_024336]	ATGTGTGAACCAAATTGTACGAGAAAGTATCTATTTTTGGCTAAATAAATGAGCTGCTGC
A_19_P00801634	NOP56	2,487544	Homo sapiens NOP56 ribonucleoprotein (NOP56), transcript variant 1, mRNA [NM_006392]	TCCAGAGAGGTGTGAGGAGACGAGTGAAAAACCCAAAAAGAAGAAAAAGCAAAAGCCCCA
A_23_P35725	ANO3	2,4873326	Homo sapiens anoctamin 3 (ANO3), mRNA [NM_031418]	TGAGTCTGTGCACGTACTTTTAGATAAAATGCTGCTGAGTGACTGCATGATGAGATACAA
A_33_P3242623	SLC7A11	2,4824293	Homo sapiens solute carrier family 7 (anionic amino acid transporter light chain, xc- system), m	GAAGTAAGTGTGTTTGTTTTCATCTTATGGAAACTCTTGATGCATGTGCTTTTGTATGGA
A_33_P3309556	PTPRE	2,4823623	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, receptor type, E (PTPRE), transcript variant 1, mR	GATGCAAGGATAAACCTTTACTTTGACTACCAGCCTGTGTTTTTGTCTTTAAATCTCTTA
A_23_P128698	SPRY2	2,4815035	Homo sapiens sprouty homolog 2 (Drosophila) (SPRY2), mRNA [NM_005842]	AGAACTTGGTGACCCATGTATTGCATAAGCTAAAGCAACACAGACACTCCTAGGCAAAGT
A_23_P203267	TRIM29	2,4744549	Homo sapiens tripartite motif containing 29 (TRIM29), mRNA [NM_012101]	TACCATTTACCATTTGCCTACAGAATTTCATTCAGTCTACACTTTGGCATTCTCTCTGGC
A_33_P3314176	FAM46C	2,4737031	Homo sapiens family with sequence similarity 46, member C (FAM46C), mRNA [NM_017709]	GGTCACTAACCTTACTTGATGCAGATAAAATCACTTGTCAATGCAAAATGTGTTAGAACT
A_23_P36562	ITGA5	2,4730687	Homo sapiens integrin, alpha 5 (fibronectin receptor, alpha polypeptide) (ITGA5), mRNA [NM_	GGACTTCCTGTCCAGCTCCAACCTGCAAAGATCTGTCCTCAGCCTTGCCAGAGATCCAAA
A_33_P3375934	NAMPT	2,4730208	Homo sapiens nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), mRNA [NM_005746]	GGAGAATGTCAGCTTTTCTCCCAAGTTGTATGTTAAGTCTATTCTAATATGTACTCAACA
A_24_P116805	STAT3	2,4688697	Homo sapiens signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor) (S	CAACATGTCATTTGCTGAAATCATCATGGGCTATAAGATCATGGATGCTACCAATATCCT
A_32_P175301	DENND3	2,4687753	Homo sapiens DENN/MADD domain containing 3 (DENND3), mRNA [NM_014957]	GGGCACCTTCCCACTTTCTAGCTCTGGAGAGGTTGGATTTTGCTTTTGTAAACACATGAA
A_24_P376556	CYCS	2,4656482	Homo sapiens cytochrome c, somatic (CYCS), mRNA [NM_018947]	ACTCCAATTCAGTAAATGGTATCACTCGTTTACCCCTTTTAAAGATATGATTAGACTTCG
A_24_P51118	MTAP	2,4649732	Homo sapiens methylthioadenosine phosphorylase (MTAP), mRNA [NM_002451]	ACCACCGCCGTGAAGATTGGAATAATTGGTGGAACAGGCCTGGATGATCCAGAAATTTTA
A_23_P41025	GNL3	2,4565437	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein-like 3 (nucleolar) (GNL3), transcript variant 1	TTAACATTTAAGCAGACTGCTAAACTGTTCTCTGTATAAGTTATGGTATGCATGAGCTG
A_23_P30200	PCDHB16	2,4557035	Homo sapiens protocadherin beta 16 (PCDHB16), mRNA [NM_020957]	AAAGTTCTATTTTCCCTGTATTGGTATCTCCTTAAATAAAATAAAATATTCCTATTGTAA
A_23_P396867	HM13	2,4529362	Homo sapiens histocompatibility (minor) 13 (HM13), transcript variant 4, mRNA [NM_178582	ACCTTGAACTTAGCTTTCTTTGAAGGGTAGGAAACCTGGAAGACGTACAAAGGAGGGAGA
A_33_P3263417	LINC-PINT	2,45192	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tr	TTGTGCTCCAGGAACCTACGCACTATATATATAAAATAAAGCTTAAGTAAACATCACTGCA
A_19_P00321885	LINC-PINT	2,4481623	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tr	AATCTGAGCAACTTTCTTCTTTGTGCTCCAGGAACCTACGCACTATATATATAAATAAAG
A_24_P406334	STEAP1	2,4479558	Homo sapiens six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1 (STEAP1), mRNA [NM_0	TTCTCAGTTTCTTTTTTGCTGTACTGCATGCAATTTATAGTCTGTCTTACCCAATGAGGC
A_23_P66241	MT1M	2,447796	Homo sapiens metallothionein 1M (MT1M), mRNA [NM_176870]	TTTTTTCAATACGATACTGAGCCATTTGCTGCATTTCTTTTATTGTAAATATGTGAGTG
A_24_P339869	ZBTB21	2,4467115	Homo sapiens zinc finger and BTB domain containing 21 (ZBTB21), transcript variant 2, mRN	TCATATGCCTTAGCAGAGTAAGTCATTTTTCCATTTTACTTAGGAATAAGCTTTTTCGAA
A_23_P135271	B4GALT1	2,4435313	Homo sapiens UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 1 (B4GALT1),	TGCAGAAGCAGCTGGACTATGCAAAAAGTATTTCTCTGTCAGTTCCCCACTCTATACCAA
A_33_P3398091	ZNF562	2,442623	Homo sapiens zinc finger protein 562 (ZNF562), transcript variant 1, mRNA [NM_001130031]	TAATGGCTCACAGATTGGCCTTAGATGCATCCCGAGGGTCTGAAATTAAACCTACAGGTT
A_23_P19226	DSE	2,4417343	Homo sapiens dermatan sulfate epimerase (DSE), transcript variant 1, mRNA [NM_013352]	GCAGTTCTTCTCATAGATAGCTGTATTTTATTATGGTTGTACTCTTCTTGTTCCCAATCA
A_23_P137016	SAT1	2,441298	Homo sapiens spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 (SAT1), transcript variant 1, mRNA	GAAATAATAGAATGAGCACCCATTCCAAAGCTTTATTACCAGTGGCGTTGTTGCATGTTT
A_33_P3228300	RCL1	2,4365017	Homo sapiens RNA terminal phosphate cyclase-like 1 (RCL1), transcript variant 1, mRNA [NM	TGTTGGCATTGGTTTCTCCAACCTTAGCAAGACCCTCAAGTGATAACCATCACAAGATAA
A_23_P27013	HOXB9	2,434083	Homo sapiens homeobox B9 (HOXB9), mRNA [NM_024017]	TTCTTTGGGGGTGATTGTCTCGCTTGTTTTCAGTTGTCGATTATATGGGAGGGTTCTGGG
A_24_P222684	TROVE2	2,4283164	Homo sapiens TROVE domain family, member 2 (TROVE2), transcript variant 1, mRNA [NM_	AATGGATATTCCAGCTAAATTGATTGTTTGTGGAATGACATCAAATGGTTTCACCATTGC
A_23_P19673	SGK1	2,4282734	Homo sapiens serum/glucocorticoid regulated kinase 1 (SGK1), transcript variant 1, mRNA [NM	GTTTTATGGACCAATGCCCCAGTTGTCAGTCAGAGCCGTTGGTGTTTTTCATTGTTTAA
A_33_P3173058	TMEM41B	2,4270136	Homo sapiens transmembrane protein 41B (TMEM41B), transcript variant 1, mRNA [NM_015(	TTCTTCTCCTAAGAGAATAGACAGTTTTTCCAGATTCATCATCATTGACTGTCAAGAAAG
A_23_P116840	ATG101	2,4263659	Homo sapiens autophagy related 101 (ATG101), transcript variant 1, mRNA [NM_021934]	CTGGGGCAGATGTCCTTGGAGTTCTACCAGAAGAAGAAGTCTCGCTGGCCATTCTCAGAC
A_23_P111701	GNG11	2,4258516	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11 (GNG11), mRNA [NM	CTTGAGCATGACACTTCTTTCAGTATATTGCTTGATGCTTCAAATAAGTTTTGTCTTGG
A_33_P3317815	KRAS	2,4218614	Homo sapiens Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS), transcript variant b, mRNA	TCAGGACTTAGCAAGAAGTTATGGAATTCCTTTTATTGAAACATCAGCAAAGACAAGACA
A_23_P103104	MFNG	2,4147875	Homo sapiens MFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase (MFNG), transc	CCAATTGTGATGATCCTTTTGCTCATTTCCCAGCCTTTCTTGCTGTTAGGGGCTACCAT
A_23_P27367	KDSR	2,4147427	Homo sapiens 3-ketodihydrosphingosine reductase (KDSR), mRNA [NM_002035]	GACACTTATGTATTGTTTTCGAATACGTCAGATTGGACCAGTGCTCTTCAGGAATGTGGC
A_33_P3408913	SAA2	2,4118512	Homo sapiens serum amyloid A2 (SAA2), transcript variant 2, mRNA [NM_001127380]	CTGGGTGACCATCTAAAATAACATCATGTTGAAAACATACTGTATATTACCGGTAGGAC
A_23_P132027	SPAG4	2,4111326	Homo sapiens sperm associated antigen 4 (SPAG4), mRNA [NM_003116]	CGATTTCGCGGTCTTTGGCCTCCAGGTTTATGATGAAACTGAAGTTTCCTTGGGGAAATT
A_24_P382319	CEACAM1	2,4100611	Homo sapiens carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein) (	CCATGCTGTGCTGTGTTATTTAATTTTTCCTGGCTAAGATCATGTCTGAATTATGTATGA
A_19_P00321361	LINC-PINT	2,4039395	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript (LINC-PINT), tr	GCAACTTTCTTCTTTGTGCTCCAGGAACCTACGCACTATATATATAAATAAAGCTTAAGT
A_33_P3258467	SPTBN1	2,3993058	Homo sapiens spectrin, beta, non-erythrocytic 1 (SPTBN1), transcript variant 2, mRNA [NM_17	GTGTGCTGTCTGTTGGCATGCTTAAAGCACATGTCCATTAAAATTCATTTTGTTCCTTTT
A_24_P69439	SLC25A32	2,3987632	Homo sapiens solute carrier family 25 (mitochondrial folate carrier), member 32 (SLC25A32), tr	AGCACCATTGTTTAAATACCGCCTATGTACTCCCAAATGAATAAAACATAATTCTTGTCC
A_24_P183094	ATP13A3	2,3920996	Homo sapiens ATPase type 13A3 (ATP13A3), mRNA [NM_024524]	AAATTGTATTGCTGCTCAAGAATGGTACCCTCTTGTCAAAAAGGCATACATTCATAATTG
A_24_P152188	PRICKLE2	2,3889406	Homo sapiens prickle homolog 2 (Drosophila) (PRICKLE2), mRNA [NM_198859]	ACCAGTAAGGTCTGTTCTTAAACCTACCTAGTTGATTTTCATATCTTTCCCATAAAGTGTC
A_23_P103837	FAM60A	2,388317	Homo sapiens family with sequence similarity 60, member A (FAM60A), transcript variant 2, m	TATGTAGTCATGACACTTGTTATTAATATATTAGAAATCTACAGATCTGTTTTGTACTTTT
A_24_P264909	NDFIP2	2,384391	Homo sapiens Nedd4 family interacting protein 2 (NDFIP2), transcript variant 1, mRNA [NM_0	GAGTGTGTAGCCACTATTATAACTGGAATTTAATTTACATTCATAAACTACTATATTTCC
A_33_P3395738	BCAR1	2,3822737	Homo sapiens cDNA FLJ45059 fis, clone BRAWH3023274, [AK127004]	CCCACTTTCTTCCCCGTGAAAGCAAATTGTTTGGTGTCTTTCTGTCCCACTACAGTATAG
A_24_P96403	RUNX1	2,3796477	Homo sapiens runt-related transcription factor 1 (RUNX1), transcript variant 2, mRNA [NM_00	CTTCTTTCTCCCTGGTACAAACGTATGGAATGCTTCTTAAAGGGGAACTGTCAAGCTGGT
A_23_P144896	PDLIM7	2,3778944	Homo sapiens PDZ and LIM domain 7 (enigma) (PDLIM7), transcript variant 1, mRNA [NM_0	ACACCTGCTTCGTCTGTGCGATATGTCAGATCAACCTGGAAGGAAAGACCTTCTACTCCA
A_33_P3403044	MAT2A	2,3761423	Homo sapiens methionine adenosyltransferase II, alpha (MAT2A), mRNA [NM_005911]	AAATTGAACCTTTGTG

A_24_P237586	ANKRD37	2,3689098	Homo sapiens ankyrin repeat domain 37 (ANKRD37), mRNA [NM_181726]	CTTCCAAGTGAAGATCCATTTAAGAACACATGTATTTACATGCCTATAATATGCTGGTTG
A_23_P381714	CA13	2,3686461	Homo sapiens carbonic anhydrase XIII (CA13), mRNA [NM_198584]	ATTACTGTCTGTGAGAGTTACTACTTTGTAACTTATGGTTTCTGCTTCAGTATTGTGTTG
A_33_P3354374	C1QTNF1-AS1	2,3679667	Homo sapiens C1QTNF1 antisense RNA 1 (C1QTNF1-AS1), transcript variant 1, long non-codi	CACAGTGGAACACCGTGTAGCTCTTTAGAGAATAAACAGCTCTCTATATGTGATCTGGAA
A_23_P203743	GAB2	2,364427	Homo sapiens GRB2-associated binding protein 2 (GAB2), transcript variant 2, mRNA [NM_01	CCCAAGAGATCCAGGCTGTCATGTGATTTATGGTGGCAGTGTTGTGTATTTGTTGGCTA
A_32_P1445	PTPN2	2,3619013	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2 (PTPN2), transcript variant 3, r	TGGGTCTTATCTCAGACCCCAGATCAACTGAGATTCTCATACATGGCTATAACAGAAGGA
A_21_P0000671	MT1E	2,3574438	Homo sapiens metallothionein 1E (MT1E), mRNA [NM_175617]	ATGTGGGAACAGCTCTTCTCCCAGATGTTAATAGAACAACCTGCACAACCTGGATTTTTT
A_23_P104073	S100A3	2,3556056	Homo sapiens S100 calcium binding protein A3 (S100A3), mRNA [NM_002960]	GGTCTTCTGCGATCAGTTAACCCATTTTACCTAGGAGGCCCAGAGATGTGAGGGCTCCTT
A_23_P80362	NHP2L1	2,352462	Homo sapiens NHP2 non-histone chromosome protein 2-like 1 (S. cerevisiae) (NHP2L1), transc	TCATTCTGCACCTGCCGCTGCTGTGTGAAGACAAGAATGTGCCCTACGTGTTTGTGCGCT
A_33_P3225327	ATP13A3	2,350861	Homo sapiens ATPase type 13A3 (ATP13A3), mRNA [NM_024524]	TTCAGTGGCATCTCCCTTTACCTCTAAGACTCCTAGTATTTCCTGTGTGCCAAACCTTAT
A_23_P9152	RCL1	2,350298	Homo sapiens RNA terminal phosphate cyclase-like 1 (RCL1), transcript variant 1, mRNA [NM	TGGCTGCGGGGCTCCAAGTAAGTTATTGGGATGTTTTTTATATTCCAGGTGTGCTGTACA
A_21_P0000022	BRI3	2,3500757	Homo sapiens brain protein I3 (BRI3), transcript variant 2, mRNA [NM_001159491]	TGTGGCTGTGATAAGGGCAGGCAAAGCGTCTTAGCACTCTACAGCTCTGGCGTGGTTGGA
A_23_P55998	SLC1A5	2,3489757	Homo sapiens solute carrier family 1 (neutral amino acid transporter), member 5 (SLC1A5), tran	GCAGGACTCCTCCAAAATTATGTGGACCGTACGGAGTCGAGAAGCACAGAGCCTGAGTTG
A_32_P12639	PSMD12	2,34581	Homo sapiens proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 12 (PSMD12), tran	TGGATCTATCTGTTGATGAGTCCGAAGCCTTTCTCTCAAATCTAGTAGTTAACAAGACCA
A_23_P104318	DDIT4	2,3427868	Homo sapiens DNA-damage-inducible transcript 4 (DDIT4), mRNA [NM_019058]	TCGTGGAGGTGGTTTGTGTATCTTACTGGTCTGAAGGGACCAAGTGTGTTTGTTGTTGT
A_33_P3291454	CCDC172	2,3413389	Homo sapiens coiled-coil domain containing 172 (CCDC172), mRNA [NM_198515]	TTGTTTACTAGTGTATAGCACTTCTCCACTTTGCTCCTGCTGCCACCGTATGAGATGTCT
A_23_P114839	FHL3	2,337819	Homo sapiens four and a half LIM domains 3 (FHL3), transcript variant 1, mRNA [NM_004468	AGGGCAGCAGTTCACCTCCCGGGATGAAGATCCCTACTGTGTGGCCTGTTTTGGAGAACT
A_24_P150874	GNA13	2,3368814	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 13 (GNA13), transcript vari	GTATATTTTGTAATAACCCCGTAGATACTGTACCTAACAAAACATGACTCGTATTAGCTC
A_33_P3344477	FERMT2	2,33643	Homo sapiens fermitin family member 2 (FERMT2), transcript variant 2, mRNA [NM_00111349	GAGAGGTGGATTACCAGTATTGTTCAATAATCCATGGTTCAAAGATCGATTGTAATATGCATT
A_33_P3292812	GPATCH2L	2,3354034	Homo sapiens G patch domain containing 2-like (GPATCH2L), transcript variant 2, mRNA [N	TCTGGATTGGATAAATTTTCAGATTCCACATTCCTTTTACCTTCTCGGCCAGCTCAAAGA
A_33_P3402035	TRAF4	2,3328774	Homo sapiens TNF receptor-associated factor 4 (TRAF4), mRNA [NM_004295]	TGGTGAAATGCGGCTCACCTCCCAGATTTGTTGTAAAGATTAAATGAACTGGTCAGCACA
A_23_P20392	PSD3	2,3321235	Homo sapiens pleckstrin and Sec7 domain containing 3 (PSD3), transcript variant 1, mRNA [N	ATTACCCTATTTCACTGTTGTTCAAGTAAATCTAAACCTTGTAGACAAGTGAGTCATCTG
A_33_P3368750	PAQR5	2,3315513	Homo sapiens progestin and adipoQ receptor family member V (PAQR5), transcript variant 1, n	CTCAGATGTTCTCCAACTTACACTAATGTCTGGTTTTCTTGAACTATGTGAGAGAAAAAA
A_23_P50919	SERPINE2	2,3278196	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1),	ACCTTTTCTGTTTTTCATCCGACATAATCCTACAGGTGCTGTGTTATTCATGGGGCAGAT
A_24_P305764	SMS	2,3275478	Homo sapiens spermine synthase (SMS), transcript variant 1, mRNA [NM_004595]	GTGTCCCTTCATACTTGGAATTGTGGGTATTTTACACTGTTTGGAAGAAAGCTAAACCCT
A_33_P3397658	SYNPO	2,3268502	synaptopodin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30672] [ENST00000394243]	ACTCTGGTGGATGACTGCTAGTGAATTTGGATTGGATTAAATGGCAAGGTGGACTGGTTA
A_32_P40377	LOC389906	2,3258867	Homo sapiens zinc finger protein 839 pseudogene (LOC389906), non-coding RNA [NR_033403	TCAGACATTCCAGCCCATTCTGAAATTCCACATCGATTCACCTGACCAAAGTCTGAAGTT
A_23_P23443	EFHD2	2,3219817	Homo sapiens EF-hand domain family, member D2 (EFHD2), mRNA [NM_024329]	GACCCGGATTGCGTTTGCCTTAGCGGATATGTTTATACAGATGAATATAAAATGTTTTTTT
A_23_P101960	ZFP36L2	2,3136463	Homo sapiens ZFP36 ring finger protein-like 2 (ZFP36L2), mRNA [NM_006887]	AGCAAAAAAGTCGAACTTTTTCTGTTGAACAAAATATTCACAACAGGGCAGTTGTGATAC
A_23_P157215	BZW2	2,3091893	Homo sapiens basic leucine zipper and W2 domains 2 (BZW2), transcript variant 2, mRNA [N	CCCCACTGGTGTCTATTACAGGCCACTTTGGTAGTTGTGTATCTGCTCATGTATGTGATT
A_23_P369701	ABHD17C	2,3053565	Homo sapiens abhydrolase domain containing 17C (ABHD17C), mRNA [NM_021214]	ATTACTAGCCAACAGAGTTTTACTATTTTGATTGTCTGGTTGGTTTAACAAAGAGCCTAG
A_24_P305938	RAB9BP1	2,3002384	Homo sapiens RAB9B, member RAS oncogene family pseudogene 1 (RAB9BP1), non-coding R	AGGTTTGATACCCAGCTCTTTCATACATAGGTGTGGAATTTTTAAGTAAAGATTTGGAAG
A_23_P138461	C10orf2	2,2985106	Homo sapiens chromosome 10 open reading frame 2 (C10orf2), transcript variant 1, mRNA [NM	ATTCAATGTAGCAGACTACTGAGAAACTACTGTGTTGCTCAGGCTTTGTTTGAGGTCCTG
A_33_P3398634	TFEB	2,297067	Homo sapiens transcription factor EB (TFEB), transcript variant 5, mRNA [NM_001271943]	ATGCAGCAACAGGCTGTCATGCATTACATGCAGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAGCAG
A_33_P3242099	CAMSAP2	2,2969098	Homo sapiens calmodulin regulated spectrin-associated protein family, member 2 (CAMSAP2),	AAACAACTGAAACTAATGGAAGATATGGATACAGTAATTAAACCCCGTCCTCAAGTAGTA
A_33_P3355503	FOXL1	2,2933896	Homo sapiens forkhead box L1 (FOXL1), mRNA [NM_005250]	GATATTTTGCTATCCCAAACTCTCAGCCTCTGTGAATAAAGTTGTTTTTTCATTAACCTC
A_23_P77993	C1QL1	2,2923236	complement component 1, q subcomponent-like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24182] [E	CTGGATGGAGGCAAAGCACACAGGCGGCAACAGCAACAAATACAGCACGTTCTCTGGCTTC
A_24_P411899	RNF19A	2,2911632	Homo sapiens ring finger protein 19A, RBR E3 ubiquitin protein ligase (RNF19A), transcript va	ATGCTGAAAAAGTATTAGCCTACCAAAGACACACTCAGGCTTTAGTGAATAACTTTACAT
A_33_P3417086	NIPAL1	2,2897236	Homo sapiens NIPA-like domain containing 1 (NIPAL1), mRNA [NM_207330]	GGGTGCTTTGTTCTTCCTTCTGCACCTCCTTCTTAAACTAGATAGCTAATTAGTTATTTT
A_33_P3239736	WDR44	2,2886763	Homo sapiens WD repeat domain 44 (WDR44), transcript variant 1, mRNA [NM_019045]	GACCTAAGCAAGTTTACTTCAGTCAGGAGAGATCGTAATGACTTCTGGGAAGGTATTAAA
A_23_P153320	ICAM1	2,288581	Homo sapiens intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1), mRNA [NM_000201]	GAAATACTGAAACTTGCTGCCTATTGGGTATGCTGAGGCCCACAGACTTACAGAAGAAGT
A_24_P2648	PTPN14	2,2881584	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14 (PTPN14), mRNA [NM_0054	TGGACGAGAGGTTCAGAACCCTGAAGAAGAAACTAGAAGAGGGAATGGTGTTCACAGAAT
A_23_P15348	MPRIP	2,286132	Homo sapiens myosin phosphatase Rho interacting protein (MPRIP), transcript variant 1, mRN	TGCTGTGTTGACTTCCTGTTGTCTTCATCAAAGCTTTTTTCCGTGGTATTCTAAAATTAG
A_23_P143016	ARID5A	2,2813673	Homo sapiens AT rich interactive domain 5A (MRF1-like) (ARID5A), mRNA [NM_212481]	ACAAGTGAAGAAGAAGGCAGTGGGAAAACTGGGTTTATCTCAAGGCAGCCAGCCTGAGCCC
A_23_P74914	URB2	2,2802641	Homo sapiens URB2 ribosome biogenesis 2 homolog (S. cerevisiae) (URB2), mRNA [NM_0147	GACCCTGGGATGAGATTAATTCAATAGAAAAATTGCTGACTCTTGGGACCTTTCTGTGTT
A_23_P203658	PICALM	2,2784007	Homo sapiens phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM), transcript vari	TGTAAATTGGAGTCAACCAGGTGAAAAGAAGTTAACTGGGGGATCTAACTGGCAACCAAA
A_24_P134195	MYADM	2,2765453	Homo sapiens myeloid-associated differentiation marker (MYADM), transcript variant 1, mRNA	AATTCCTTGCACTCTAACCAGTTCTTGGATGCATCTTCTTCCTTCCCTTTCCTCTTGCTG
A_33_P3370634	CNIH1	2,2740557	cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19431]	ATGAGCTGAAGACTGATTACAAGAATCCTATAGACCAGTGTAATACCCTGAATCCGTAA
A_33_P3405474	lnc-CNTLN-2	2,2725425	LNCipedia lincRNA (lnc-CNTLN-2), lincRNA [lnc-CNTLN-2:1]	GGGAGGTGGCTTTTTTCATTCTCAACAGAAAACAAAGAAATAAATTAAGTCTTCCCCTGA
A_32_P83784	ARAP2	2,260215	Homo sapiens ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2 (ARAP2), mRN	ACAGGCCCATACTTCAGTCAGTCCAATCATAGTACAGTGATGGTGGTAGATGCTATGA
A_23_P342727	STARD13	2,2597194	Homo sapiens StAR-related lipid transfer (START) domain containing 13 (STARD13), transcrip	AGGGAGAGAGATTTTCTTTGGTCATCCATAATAGAGATTGATAAGATTTAGCAACTGGTG
A_23_P70409	POLR1C	2,257577	Homo sapiens polymerase (RNA) I polypeptide C, 30kDa (POLR1C), mRNA [NM_203290]	ATGCTGCTAAAGATTCCTCTGACCCCAACGAACTGTACGTGAACCACAAAGTGTATACCA
A_23_P100711	PMP22	2,2557473	Homo sapiens peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1, mRNA [NM_000304	TGTGCCTCCAAGGACTGTCTGGCAATGACTTGTATTGGCCACCAACTGTAGATGTATATA
A_32_P193080	FMNL2	2,2557282	Homo sapiens formin-like 2 (FMNL2), mRNA [NM_052905]	ACTAAGCCACTGTTATTTTCCTTCCTCTGTGGCAGGGCACTTGATCCATTCCAAAGTCAA
A_24_P184555	PXN	2,2555144	Homo sapiens paxillin (PXN), transcript variant 1, mRNA [NM_002859]	CTGTAAACTTCCAAGCTGGCTTTTCCCATTTCAATTCCTGTGATTTATGCCAATAAAGTT
A_21_P0010565	SMS	2,253552	Homo sapiens spermine synthase (SMS), transcript variant 2, mRNA [NM_001258423]	GCTGGAGGGAAGATCTTGATGGTGTTTCTTTCCCCAAAAATTGACTTAGATATTAAAAAT
A_23_P88580	ARID3B	2,250545	Homo sapiens AT rich interactive domain 3B (BRIGHT-like) (ARID3B), mRNA [NM_006465]	GTCCTCCTGCAGCAAGTGTCTATATGTTGTGGTTATTTTCTATCTTACATGTTCTCGAAT
A_33_P3244283	CAMK2N2	2,249251	Homo sapiens calcium/calmodulin-dependent protein kinase II inhibitor 2 (CAMK2N2), mRNA	GTAAATGTTCCTCCATCCTCACTGTACCAGGAGTGTGTGAATAAACACAGACCCCCTCTG
A_24_P10137	RGCC	2,2488027	Homo sapiens regulator of cell cycle (RGCC), mRNA [NM_014059]	AGAAGCCTTCATTGCTGATCTTGACAAAACTTTAGCAAGTATGTGAAACAAGAAGTTCTG
A_32_P215938	GPSM1	2,2463748	Homo sapiens G-protein signaling modulator 1 (GPSM1), transcript variant 1, mRNA [NM_001	GTCTGTGCCATGTTGTCAATGGGTCCTTTCCAACCCAAGAGGTACATTTGTTTTCTGTT
A_24_P163113	CDV3	2,2453566	Homo sapiens CDV3 homolog (mouse) (CDV3), transcript variant 2, mRNA [NM_017548]	GCCACCAAGGCTGTGACGAAGGACGAAGATGAATGGAAAGAATTGGAGCAAAAAGAGGTT
A_33_P3321205	BEGAIN	2,242111	Homo sapiens brain-enriched guanylate kinase-associated (BEGAIN), transcript variant 1, mRN	TGATGCATGCCCTGCCAGTTAGTACTGTATTTTGCATTCATTAATAAAAGACACCGGTGG
A_24_P373174	RAB27A	2,2420964	Homo sapiens RAB27A, member RAS oncogene family (RAB27A), transcript variant 1, mRNA	ATGAAGTATTCTGTAGCCTATATTTTTCATAGAGCTCATGAGCATTTACTGTACTTGCTG
A_23_P254888	ZYX	2,2420087	Homo sapiens zyxin (ZYX), transcript variant 1, mRNA [NM_003461]	CTGGCCGAGATGAGACTGTGCGAGTGGTCGCCCTGGACAAGAACTTCCACATGAAGTGTT
A_24_P321511	GOLT1B	2,2383475	Homo sapiens golgi transport 1B (GOLT1B), mRNA [NM_016072]	TTAGAGCAAGAATAGTATCTGCTAATGTAAGGGACATCTGTATTTAACTCCTTTGTAGAC
A_23_P76488	EMP1	2,238271	Homo sapiens epithelial membrane protein 1 (EMP1), mRNA [NM_001423]	CATGTAATTTGCATTACTCTGGTGGATTGTTCTAGTACTGTATTGGGCTTCTTCGTTAAT
A_33_P3299898	CTSLP2	2,2376947	Homo sapiens cathepsin L pseudogene 2 (CTSLP2), non-coding RNA [NR_033407]	AATCCTTCACTCCTCCTGGCTGCCTTTTTCCTGGGAATTGCCTCAGCTGCTCTAACACGT
A_33_P3290124	ASB10	2,2360158	Homo sapiens ankyrin repeat and SOCS box containing 10 (ASB10), transcript variant 1, mRN	CTCCTGAGGCCCCCTTCTAGCCTGTGCAAACCCTGTATGTGCATTAAAAATCTCCAGGTC
A_33_P3268507	CEACAM1	2,2357626	Homo sapiens carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)	ACATCACTGTGAATAATAGTGGATCCTATACCTGCCACGCCAATAACTCAGTCACTGGCT
A_23_P95923	ZNF562	2,2354047	Homo sapiens zinc finger protein 562 (ZNF562), transcript variant 3, mRNA [NM_017656]	AGTATTAATTTGGGGAACTAATAAATGTCCATGAAACCTCCACAATCCATGTTTTCTGC
A_24_P406702	CAMSAP2	2,2338545	Homo sapiens calmodulin regulated spectrin-associated protein family, member 2 (CAMSAP2),	GCCACAGAGTTCATTGCTCTCAGTATAAGATTTTACTTTATTAATGCAGAAGGAATATGG
A_33_P3415820	THBS1	2,2310379	Homo sapiens thrombospondin 1 (THBS1), mRNA [NM_003246]	AAGTTCCAAGACCTGGTGGATGCTGTGCGGGCAGAAAAGGGTTTCCTCCTTCTGGCATCC
A_32_P51894	HNRNPU	2,2306602	Homo sapiens heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U (scaffold attachment factor A) (HNRN	GGACCATGTGAATAATGGGTTCCATTGCACAAATACAAATATTTTAATAGCTTCTTAGGC
A_21_P0013805	LOC389906	2,2285712	Homo sapiens zinc finger protein 839 pseudogene (LOC389906), non-coding RNA [NR_033403	CTGAATATTGGACATGCCCATCTTAGACATTCCAGCCCATTCTGAAATTCCACATCGATT
A_33_P3339103	POLR1C	2,228108	Homo sapiens polymerase (RNA) I polypeptide C, 30kDa (POLR1C), mRNA [NM_203290]	GTGCCATAAAATGAGACTTTTTACGCCTTTATAAGGCCTTAGATGTAAATAAACTCACCC
A_23_P428842	TMEM44	2,2281034	Homo sapiens transmembrane protein 44 (TMEM44), transcript variant 1, mRNA [NM_138399	TGGCCAACCAAGTGCTTGTGAGATCACTGACACTGCAAAAACAAAGCAAACTGCTCCGGG
A_33_P3418120	IPPK	2,2242918	Homo sapiens inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate 2-kinase (IPPK), mRNA [NM_022755]	CAGCACGTCTTCAGGGTGTGGTTTCTAAGCAGAAAATAGCAAATGTTTATATTGAATAAA
A_23_P30784	ABT1	2,223307	Homo sapiens activator of basal transcription 1 (ABT1), mRNA [NM_013375]	ATGATCTGTGTTTTATAGGGTAGAGTGGATTTGTCTACTTTGGCTGTAAAATACCCTAAT
A_33_P3211443	LRRC8B	2,2227595	Homo sapiens leucine rich repeat containing 8 family, member B (LRRC8B), transcript variant 1	CTCAATACTCTTCCTCTTCCTGTAACAGAATATTTACAGACGTGCTTAGACAAATGTTTGA
A_23_P128598	TUBA3C	2,222483	Homo sapiens tubulin, alpha 3c (TUBA3C), mRNA [NM_006001]	ACGGCAAGTACATGGCCTGCTGCATGTTGTACAGGGGGGATGTGGTCCCGAAAGATGTCA
A_19_P00317871	PVT1	2,2219872	Homo sapiens Pvt1 oncogene (non-protein coding) (PVT1), long non-coding RNA [NR_003367	TATTTTCTGAGCCTGATGGATTTACAGTGATCTTCAGTGGTCTGGGGAATAACGCTGGTG
A_23_P202156	NFKB2	2,2209494	Homo sapiens nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2 (p49/p100) (	CGGCCACACGCCTCTTGACCTCAGTCCAGCACCAAGGTGAAGACCTTGCTGCTAAATGCT
A_33_P3355233	HKDC1	2,2209225	Homo sapiens hexokinase domain containing 1 (HKDC1), mRNA [NM_025130]	AATGATACAGTGGGGACCATGATGACCTGTGGCTATGAAGATCCTAATTGTGAGATTGGC
A_23_P79259	SH3BP4	2,2199707	Homo sapiens SH3-domain binding protein 4 (SH3BP4), mRNA [NM_014521]	TGCTACGAGGCCATTGTACTGTTTTTTCCTTGAGGTCAAAGCAGTGCTTCCCATAGAGTT
A_33_P3355999	B4GALT3	2,2166226	Homo sapiens UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 3 (B4GALT3),	TTTATACCAACATCACAGCAGACATTGGGACTGACCCTCGGGGTCCTCGGGCTCCTTCTG
A_33_P3262191	CPNE7	2,2165847	Homo sapiens copine VII (CPNE7), transcript variant 2, mRNA [NM_014427]	CTGGCCTGTGGGTTCTGCCGGTGGGGCTTCAGGAGTAATAAAGTGTCACCCTATCCTTGT
A_33_P3281066	ZBTB21	2,2163844	Homo sapiens zinc finger and BTB domain containing 21 (ZBTB21), transcript variant 1, mRN	CTTGGCATTATAAATTCAGTATCCCAGGACCTAAACCTTTATGCTACATTTTCGAAGATT
A_23_P149121	DIRAS3	2,211676	Homo sapiens DIRAS family, GTP-binding RAS-like 3 (DIRAS3), mRNA [NM_004675]	GTAACATCCATGTTGTCAATACGTATACCTTGTAAGTGGATAACTTTTCTTTTTCCCAGG
A_32_P749354	EIF1AD	2,2107353	Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 1A domain containing (EIF1AD), transcript	GTTTTGTGTTTTTGGCTGTCCTGTCTATTGGATGTGATATGTTATGGATGTGATGTGTTA
A_23_P55518	SMAD7	2,2089517	Homo sapiens SMAD family member 7 (SMAD7), transcript variant 1, mRNA [NM_005904]	ATCCTGTGTGTTAAGCTCTGCTATTAGGCCAGCAAGCGGGGATGTCCCTGGGAGGGACAT
A_21_P0011435	RHPN2	2,2080035	Homo sapiens rhophilin, Rho GTPase binding protein 2 (RHPN2), mRNA [NM_033103]	ATTGTCTCCATTCAGCTTGTGGATTGTAAGTGGCTGATGGTGAGTGAGGTTATGAAGCTG
A_23_P104199	ITGB1	2,2075808	Homo sapiens integrin, beta 1 (fibronectin receptor, beta polypeptide, antigen CD29 includes MI	TGCAACCCCAACTACACTGGCAGTGCATGTGACTGTTCTTTGGATACTAGTACTTGTGAA
A_23_P312189	MEPCE	2,2018547	Homo sapiens methylphosphate capping enzyme (MEPCE), transcript variant 1, mRNA [NM_0	GCAAGAGAAAGACTCTTACAGAAACGATCTACAAGAACTACTACGGAATCCAATTGAAGC
A_33_P3234457	FBRSL1	2,1969433	fibrosin-like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29308] [ENST00000542061]	GAAGCGCAGGGCTTATTTTTCTGATTAAAGAAAATAAAAAGTGCCGTGCCACTATTTTTT
A_23_P408675	BTAF1	2,1946409	Homo sapiens BTAF1 RNA polymerase II, B-TFIID transcription factor-associated, 170kDa (BT	GACAATGAATTTAATCGGGCCCTTGGTGGAAACATTTATATATTTAATGCAGATGCATAG
A_21_P0013088	SMS	2,1943927	Homo sapiens spermine synthase (SMS), transcript variant 2, mRNA [NM_001258423]	ATATTCTCATCGTTAGTGGGGATGTTAATTTGGCAGAGAGTGATTTGGCATATACCCGGG
A_33_P3420426	DCAF13P3	2,194236	Homo sapiens DDB1 and CUL4 associated factor 13 pseudogene 3 (DCAF13P3), non-coding R	GAAGAAACACGTAGGGGCAGTTGTAAAATAATTAGTATTCCTAACAATCCTGATGTACAA
A_24_P157926	TNFAIP3	2,1881504	Homo sapiens tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 (TNFAIP3), transcript variant 3, m	CCTTATGAAACTCCAGCTATGTAATAAAAAACTATACTCTGTGTTCTGTTAATGCCTCTG
A_32_P64475	SDE2	2,187997	Homo sapiens SDE2 telomere maintenance homolog (S. pombe) (SDE2), mRNA [NM_152608]	TCTACCATTTACAACCTGCATAATGTGGACTCTTGACCAGTATTCCTGTTGATATTAAAA
A_23_P337934	FBLIM1	2,1823995	Homo sapiens filamin binding LIM protein 1 (FBLIM1), transcript variant 1, mRNA [NM_0175	GTTGCTTTATCACTTCTAAGACATTTTGTACGGCACGGACAAGTTAAACAGAATGTGCTT
A_23_P138760	CLCF1	2,1800742	Homo sapiens cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1), transcript variant 1, mRNA [NM_0	TGGCAATTCTACACAAAAAGAGATGAGATTAACAGTGCAGGGTTGGGGTCTGCATTGGAG
A_23_P165783	MLPH	2,1775908	Homo sapiens melanophilin (MLPH), transcript variant 1, mRNA [NM_024101]	TCAGTAATTCCCTGAAAAGTCAAGGTAAAGATGATGATTCTTTTGATCGGAAATCAGTGT
A_23_P118065	HSD17B2	2,1772788	Homo sapiens hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 2 (HSD17B2), mRNA [NM_002153]	AGGGAAAGGCGCTTACTTGTGGATCTGCCTTGCTCACTATTTGCCTATTGGCATATATGA
A_33_P3222069	SPHK1	2,1772032	Homo sapiens sphingosine kinase 1 (SPHK1), transcript variant 2, mRNA [NM_182965]	ATGTAAGGCCTTCTAGTTTGTTCTGAGACCCCCACCCCACGAACCAAATCCAAATAAAGT
A_33_P3364293	LOC389834	2,1751027	Homo sapiens ankyrin repeat domain 57 pseudogene (LOC389834), non-coding RNA [NR_027	AAAGGTGCCTCCTCCATCTCACCACCTACAAACTCTCGAAGATGGGGGGA
A_32_P2452	TMTC1	2,1721861	Homo sapiens transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 1 (TMTC1), transcript var	GTACATTTTTGTTACTTTGGCTGTGCCCGTTAGAATTTATCTTCCATAAAGTATTTCTCC
A_23_P76364	CD9	2,1718035	Homo sapiens CD9 molecule (CD9), mRNA [NM_001769]	CATCTGGGGATATTCCCACAAGGATGAGGTGATTAAGGAAGTCCAGGAGTTTTACAAGGA
A_23_P145024	ADRB2	2,1698854	Homo sapiens adrenoceptor beta 2, surface (ADRB2), mRNA [NM_000024]	CTCTTATTTGCTCACACGGGGTATTTTAGGCAGGGATTTGAGGAGCAGCTTCAGTTGTTT
A_23_P103276	KTI12	2,1697545	Homo sapiens KTI12 homolog, chromatin associated (S. cerevisiae) (KTI12), mRNA [NM_1384	GAATTGTTTTAAAACAATTGTGAACAGAAACTGAAGATGGTACAGTTCTACATCTGCACC
A_33_P3382157	PICALM	2,1677208	Homo sapiens phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM), transcript vari	GCAATTCTGTACATGAGTTTAAGCATTCTTGTTGCATTGTCTCTGCAGATTCTATTTTTG
A_23_P105002	ROM1	2,1652095	Homo sapiens retinal outer segment membrane protein 1 (ROM1), mRNA [NM_000327]	AGCAAAGAACAGAGTGATGGGAAAGTGACATGAGAAGGCCTGGAGGCTGATTCTGATATA
A_33_P3398862	RHOB	2,1647527	ras homolog family member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:668] [ENST00000272233]	CTTTGTGCCTGTCCTAGAAGTGAAAATTGTTCAGTCCAAGAAACTGATGTTATTTGATTT
A_33_P3270451	TXNDC5	2,1605365	Homo sapiens thioredoxin domain containing 5 (endoplasmic reticulum) (TXNDC5), transcript	GGCAGAGACCTTGACTCGTTACACCGCTTTGTCCTGAGCCAAGCGAAAGACGAACTTTAG
A_23_P146997	TXLNG	2,1593459	Homo sapiens taxilin gamma (TXLNG), transcript variant 1, mRNA [NM_018360]	GGAAGTACAACTAAAACAGCAGCTTTCTCTTTATATGGATAAGTTTGAAGAATTCCAGAC
A_23_P257743	SHB	2,159236	Homo sapiens Src homology 2 domain containing adaptor protein B (SHB), mRNA [NM_003026	ACGTTCTGGGTCAGAACAGCCCTCCGTTCGACAGTGTCCCGGAAGTCATCCACTACTACA
A_24_P192805	CARD17	2,158925	Homo sapiens caspase recruitment domain family, member 17 (CARD17), mRNA [NM_001007	GCTGGGACTCTCAGCAGGTCCCAACATCTGGAAATCACCTTACTACACAAGATTCTCAAAT
A_23_P397969	FOXK2	2,1562383	Homo sapiens forkhead box K2 (FOXK2), mRNA [NM_004514]	CTGAGACTTTCAGAATCACACAGGCCCTTTCCGTGGATTTCATTTGGGGCAAAGAAACAA
A_23_P12884	GRK5	2,1554675	Homo sapiens G protein-coupled receptor kinase 5 (GRK5), mRNA [NM_005308]	ATGAAGTGAGACTTTGAGGGTGTATATTTTCTGTGCAGCCACTGTTAAGCCATGTGTTCC
A_24_P56317	MBNL2	2,1498718	Homo sapiens muscleblind-like splicing regulator 2 (MBNL2), transcript variant 1, mRNA [NM_	ATCTTTCTGTAACACTTAAAGAATTCCCTCATTCATTACCTTACAGTGTAAACAGGAGTC
A_23_P211878	FLNB	2,1496232	Homo sapiens filamin B, beta (FLNB), transcript variant 2, mRNA [NM_001457]	GCCCCAGCCAACTTCATGGGTCACTTTTTCTGGAAAATAATGATCTGTACAGACAGGACA
A_23_P202143	NOLC1	2,1495907	Homo sapiens nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (NOLC1), transcript variant 1, mRN	AGTGGTGATACAGAATTGGTTTCATTAATTCCTACATGGTTGAGAATCACTGATCAAGAA
A_23_P119964	CEBPZ	2,1485527	Homo sapiens CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), zeta (CEBPZ), mRNA [NM_005760]	ATCTATTGGATGAAAATATGGGATCCAAGTTTGATAACATTGGCATGAATGCCATGGCTA
A_33_P3244141	NDEL1	2,1442597	Homo sapiens nudE neurodevelopment protein 1-like 1 (NDEL1), transcript variant 1, mRNA [N	CTCCTCTGGGCAGCTGTATAGGATCATCATGTGGTTACAAAAAATACTTCCCTCAAAAAA
A_21_P0013322	RABGEF1	2,1441445	Homo sapiens RAB guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1 (RABGEF1), transcript variant	GATTGGGAAAAATTGATAGTTCTCCTGCCTCAGAGTTTGGCTCCTGCACTCTCATTTCAG
A_24_P4816	GABARAPL1	2,14124	Homo sapiens GABA(A) receptor-associated protein like 1 (GABARAPL1), mRNA [NM_03141	GGATTGGCTTTGATAGAGGAATGGGGATGATGTAAGTTTACAGTATTCCTGGGGTTTAAT
A_33_P3336929	MED29	2,1410556	Homo sapiens mediator complex subunit 29 (MED29), mRNA [NM_017592]	AAATGTGACAAAAGTAAAATATATCAGATGGTGAGAAAACAGAAAAATGAGATCAGAAGT
A_33_P3348752	HSPH1	2,1405098	Homo sapiens heat shock 105kDa/110kDa protein 1 (HSPH1), transcript variant 1, mRNA [NM	GATAAAAAGGAAGAAGATTTAGAAGACAAAAACAATTTTGGTGCTGAACCTCCACATCAG
A_32_P209230	CITED4	2,1401398	Homo sapiens Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain,	ACAGCCCGAACCCGTGGAGCAATGCCCTGCTCTGGCCTCCAAAACCAAAATAAAACTGGGT
A_33_P3273148	GADD45GIP1	2,1400433	Homo sapiens growth arrest and DNA-damage-inducible, gamma interacting protein 1 (GADD4	AGTGCATGGCCAAGATGCCACAGATGATTGTGAACTGGCAGCAGCAGCAGCGGGAGAACT
A_24_P89413	TRIM39	2,1393626	Homo sapiens tripartite motif containing 39 (TRIM39), transcript variant 1, mRNA [NM_02125	GCATGCCAAACCAAACTAAACCAATTTGGATTATCTGCTATTCGGGTAATCTTCACAGAA
A_23_P101642	PTPRH	2,1362617	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, receptor type, H (PTPRH), transcript variant 1, mR	TCTGAGGCAGGAAGGAATTTGGGTCTGGAGTTCTGGCTACTTGAGGACCAAAGGCAGGAA
A_23_P159839

A_24_P201739	SH2B3	2,1278455	Homo sapiens SH2B adaptor protein 3 (SH2B3), transcript variant 1, mRNA [NM_005475]	TTCTGGACCGTAGGAAAAAGGAATAGCAATCATTAAAATCTTGGGCCAGAGAACACTATT
A_23_P115167	LRRC8B	2,127005	Homo sapiens leucine rich repeat containing 8 family, member B (LRRC8B), transcript variant 1	GCTGCAGTGTTTACTTTTGGGGAAAAATAGCTTGATGAATTTGTCCCCTCATGTGGGTGA
A_32_P19840	lnc-EPHA1-1	2,1258662	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC100507507 (LOC100507507), mRNA [XM_	CACGGTTAATCCATCTACTTTATTGCATTATATAGAGAAATAAATGAAATGTCATAGCTG
A_33_P3329834	PRPF38B	2,125366	Homo sapiens pre-mRNA processing factor 38B (PRPF38B), transcript variant 1, mRNA [NM_(	TGGGTCTTATAACACACACAGACTCTCCATATATTAGAGCGCTTGGATTTATGTATATAA
A_33_P3391656	TP53RK	2,1234584	Homo sapiens TP53 regulating kinase (TP53RK), mRNA [NM_033550]	TAAGGCTAGTACCTGCTTTGTTGGGGTATGGTTGGCTCGTGTGCATTAAGTCAACAAATC
A_23_P308032	NUP98	2,1207917	Homo sapiens nucleoporin 98kDa (NUP98), transcript variant 3, mRNA [NM_005387]	TGGGGAGATTAGGGCCTACATTGTTTATCGCAATTACTTGTATCATTGATACGGGATTTC
A_32_P123629	TTC39C	2,1196065	Homo sapiens tetratricopeptide repeat domain 39C (TTC39C), transcript variant 4, mRNA [NM	TGCCGTGACTTATCCAACCTGTGAACTGATTGTGATCTGCTTGGTAACTTGGTTTGGTGT
A_24_P602871	SAMD5	2,115429	Homo sapiens sterile alpha motif domain containing 5 (SAMD5), mRNA [NM_001030060]	TTCGGGTTGCTAAAGCCATTATTCATAGAAAATTTCTGCCCCTACAGAAGTGTGTGCATG
A_32_P226149	YWHAZ	2,1151543	Homo sapiens tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, zeta (	CTCTAAATAATGAGGGGCTAAGTTATACCCAAAGCTCACTTTACAAAATATTTCGTCAG
A_23_P69109	PLSCR1	2,1138952	Homo sapiens phospholipid scramblase 1 (PLSCR1), mRNA [NM_021105]	GTTTAGCTCTTACACTCTATCCTTCCTAGAAAATGGTAATTGAGATTACTCAGATATTAA
A_23_P137381	ID3	2,1099412	Homo sapiens inhibitor of DNA binding 3, dominant negative helix-loop-helix protein (ID3), mR	AGCCAGGTGGAAATCCTACAGCGCGTCATCGACTACATTCTCGACCTGCAGGTAGTCCTG
A_33_P3266923	LMTK2	2,1094906	Homo sapiens lemur tyrosine kinase 2 (LMTK2), mRNA [NM_014916]	GTGTTCTACTGTGTCTAGGATTGTTGGGATTGTACATATGGTACTCTTTCATAAATGATA
A_24_P639505	STX6	2,1088417	Homo sapiens syntaxin 6 (STX6), transcript variant 1, mRNA [NM_005819]	AATCTGTCTCTGTTAAGTGTTTTACCTTCTGTAAGTAGAGATGGTAGAGCCAAGATTTTT
A_23_P360769	MAN2A1	2,1082127	Homo sapiens mannosidase, alpha, class 2A, member 1 (MAN2A1), mRNA [NM_002372]	CTCAGGGAAAGATATTGGTACAGAAACTTTTAAACAAGTTTATTGTCGAAAGTCTCACAC
A_23_P82823	PINX1	2,1070433	Homo sapiens PIN2/TERF1 interacting, telomerase inhibitor 1 (PINX1), transcript variant 1, mR	AGAACAAGCCCCAGGTTCCAGTTCCAGGGTCTGACATTTCTGAGACGCAGGTGGAACGTA
A_23_P101707	PLIN3	2,106208	Homo sapiens perilipin 3 (PLIN3), transcript variant 1, mRNA [NM_005817]	TCTCTATAATGCAGCTGTGCTCTGGAGTCCTCAACCCGGGGCTCATTTCAAACTTATTTT
A_23_P147109	TOR4A	2,1061416	Homo sapiens torsin family 4, member A (TOR4A), mRNA [NM_017723]	GCATCGGCTTGTATCAAAAGGTCCAGACCTAAGGGGAAATTTTATCTCTTTCTTTCTTTC
A_24_P47681	CAND1	2,1056898	cullin-associated and neddylation-dissociated 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30688] [EN	GTGTGTGTGTGATTCCACTTAGAAATTCTTAAAACAGATTTTTCTTTCATTCCGTTTGG
A_33_P3366120	FLNA	2,1047883	Homo sapiens filamin A, alpha (FLNA), transcript variant 2, mRNA [NM_001110556]	TCTACAGCGTGTCCTACCTGCTCAAGGACAAGGGGGAGTACACACTGGTGGTCAAATGGG
A_23_P250294	ABHD5	2,1035378	Homo sapiens abhydrolase domain containing 5 (ABHD5), mRNA [NM_016006]	TGAAGCTCTGATGGGAAAACCTGGTGACTGATATAGTTGTTCAGCAATAATTCATAGTCT
A_24_P726336	PHACTR2	2,102084	Homo sapiens phosphatase and actin regulator 2 (PHACTR2), transcript variant 1, mRNA [NM_	CTTAGAACATTGTTTAGCTTTCCTAAGTATATATAAATGCATATATGTATAAAATTGGGA
A_23_P171359	WDR44	2,1008167	Homo sapiens WD repeat domain 44 (WDR44), transcript variant 1, mRNA [NM_019045]	ATTTCAGTGGCTCTTTTGGCCTCTTACTAGGGGGGATAGTCTTGTTTCTAGCTTAAACAA
A_23_P211445	LIMK2	2,100674	Homo sapiens LIM domain kinase 2 (LIMK2), transcript variant 2b, mRNA [NM_016733]	TGCCTCTTCTAAGTGTCTATGAGCTTGCACCATATTTAATAAATTGGGAATGGGTTTGGG
A_23_P148484	RLIM	2,0962772	Homo sapiens ring finger protein, LIM domain interacting (RLIM), transcript variant 1, mRNA [	AATGTAAAGTAACAACCTGAATTGAGTCATTGCTTTCTGAAGGAATCATTGTCCCTTCTC
A_23_P57667	PLXNA1	2,0932539	Homo sapiens plexin A1 (PLXNA1), mRNA [NM_032242]	TATACGGCTATTTCCTATTTTACTGTTCTTCAGATTTAGTACTTGTAAATAAACACACAC
A_32_P214340	lnc-AKIRIN1-1	2,0915406	AF179597 connexin 59 {Homo sapiens} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (10%) [THC2681034]	CCAGTCCCCCATGTTTATTTAGTCAGCCATCTTAGCTCTGATCCACATCAAATAAGAGGC
A_23_P152583	ENGASE	2,0911996	Homo sapiens endo-beta-N-acetylglucosaminidase (ENGASE), mRNA [NM_001042573]	CATGAAGTCTGTTTTTTAAGTGCTGGTTCCCCCGAATATTTTATGCAGAGGAGGGAAAAT
A_23_P311087	ZNF281	2,0891445	Homo sapiens zinc finger protein 281 (ZNF281), transcript variant 1, mRNA [NM_012482]	AGATCCTCAGAAAGACATAGAGCCTAGAACAACGTATCAGATTGAGAACTTTGCACAAGC
A_23_P205789	GABPB1	2,0886707	Homo sapiens GA binding protein transcription factor, beta subunit 1 (GABPB1), transcript vari	AATCTGCAGAAATAGAAGTAAGGAGTCTTTTACCCGGTGTCTTTCACCGCAGTCATCCAA
A_23_P202427	HKDC1	2,0859485	Homo sapiens hexokinase domain containing 1 (HKDC1), mRNA [NM_025130]	AGGAACTCACGTTATGAACTAGGGGGATCTCATCTAACTTGTCCTTAACTTGCCATGTTG
A_33_P3214303	FOXP1	2,0858471	Homo sapiens forkhead box P1 (FOXP1), transcript variant 3, mRNA [NM_001244808]	TGTGTGTGTGCGCGCGTGCGTGTGTGTTAATCTGTTTTTTGATACATTCCTATCCCTTGT
A_23_P218997	PDCD6	2,084003	Homo sapiens programmed cell death 6 (PDCD6), transcript variant 1, mRNA [NM_013232]	CTGTATCGTTCTAATGCAGACATTGGATTTGGTGACTGTCTCATTGTGCCATGAGGTAAA
A_33_P3315021	RPL23AP7	2,083636	ribosomal protein L23a pseudogene 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17336] [ENST00000	TCTACTTGATTGGATTGAGAGACACACATAGCTGATCAAACACAATTTCAGCCATGAATC
A_19_P00802141	IPO7	2,0791883	Homo sapiens importin 7 (IPO7), mRNA [NM_006391]	TTGCTGCTAAAAATGACAGCTCCCTCTGTGTCCTCTTTTCTTAAAGCTGTCAGTGTACAA
A_24_P222911	SRSF7	2,0786507	Homo sapiens serine/arginine-rich splicing factor 7 (SRSF7), transcript variant 1, mRNA [NM_(	CAGAAATGTCAATGAGACTAAAGTGGTTTTGTAAATCTCAGCTATATTTAGCAACACTCC
A_21_P0009265	LOC100507002	2,0756311	Homo sapiens uncharacterized LOC100507002 (LOC100507002), long non-coding RNA [NR_	TGGAACAGACTGCAGTTCTCTTCTACAAATCAATCTAGACTGGACAGACAGAACTCCAAG
A_33_P3221960	IL18RAP	2,0687332	Homo sapiens interleukin 18 receptor accessory protein (IL18RAP), mRNA [NM_003853]	ACAGAACTCACAGCTCTGTGTGTGTGTGTTCAGGCTGATAGGAAATTCAAAGAGTCTCCT
A_24_P218265	TNFRSF10B	2,0686147	Homo sapiens tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b (TNFRSF10B), transcrip	AAATAGCATGTGACACAGGACAGCCATAGTATAGTGTGTCACTCGTGGTTGGTGTCCTTT
A_23_P169003	SH2D4A	2,0672922	Homo sapiens SH2 domain containing 4A (SH2D4A), transcript variant 1, mRNA [NM_022071	ACCCTGCAGCAGAGCCAATACTGATCAACTGAAAGTAAAGTATCCATGGAGTCCTCATTG
A_23_P200222	LRP8	2,0671706	Homo sapiens low density lipoprotein receptor-related protein 8, apolipoprotein e receptor (LRP	TATTTATGTTCACACAGGAATTTGGTTTACTGCTTTGTAAATAAAAGGGAAAACTCCGGG
A_23_P40194	DDX27	2,0639322	Homo sapiens DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 27 (DDX27), mRNA [NM_017895]	CATGTCTGTCAATCTCCCTTCTTGCTGATTAGCTTTCATATGACTATATTAAATGGAAGT
A_23_P315286	R3HDM4	2,062463	Homo sapiens R3H domain containing 4 (R3HDM4), mRNA [NM_138774]	ATGTTCCTGTTTCTTCATCGTTGAGCTTTTCTGGCCCGGTCTGAAGCTCAAGTGAGGAGG
A_23_P7397	PCDHB10	2,0607684	Homo sapiens protocadherin beta 10 (PCDHB10), mRNA [NM_018930]	TCACTTCTGTCTATAGTGTACTTGCTCTATTTAAGAAGGCATATCTACATTTCCAAACTC
A_33_P3357580	MRTO4	2,05974	Homo sapiens mRNA turnover 4 homolog (S. cerevisiae) (MRTO4), mRNA [NM_016183]	TGTTCTATTTGTATTTCATGAAAGCAGTTCTGAATGAGAGTAAATCAGCTTCAGGGTGTA
A_19_P00323737	PTPN14	2,0574179	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14 (PTPN14), mRNA [NM_0054	GCCCTTGTGCTTGCTATAAAATGTTTCATATGTGCCTTTACAAATGTGAGATCTTTATTC
A_23_P68970	ARFGAP3	2,0567822	Homo sapiens ADP-ribosylation factor GTPase activating protein 3 (ARFGAP3), transcript varia	AAGCTTCTGCCCTGCCAAGGGAATTAATGTTATCTTGTGAAAGGTGTTGCTGTTTGAATT
A_24_P9671	DNAJA1	2,0563965	Homo sapiens DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily A, member 1 (DNAJA1), mRNA [NM_00153	ATCCAGGTCAGATTGTCAAGCATGGAGATATCAAGTGTGTACTAAATGAAGGCATGCCAA
A_33_P3278220	RABEPK	2,0524168	Rab9 effector protein with kelch motifs [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16896] [ENST0000	GTGTGTGTGTGTACATGTGTATGTACTATCACCCCAAAATTAAATTACTGTTAACATCTC
A_23_P253723	RRH	2,0515177	Homo sapiens retinal pigment epithelium-derived rhodopsin homolog (RRH), mRNA [NM_0065	TTAAGGTCCCCTTTCTTTCTCCCTATTATGGCATGCATTACACTGTACTGATGACCTTTA
A_23_P254816	TCF15	2,0508857	Homo sapiens transcription factor 15 (basic helix-loop-helix) (TCF15), mRNA [NM_004609]	AACAAAGACTGTTGGTGACAGGGTGTGTGTGTATCTGTGCGTGAGTGTGAGTGTGTGTGA
A_32_P515088	KDSR	2,0506563	Homo sapiens 3-ketodihydrosphingosine reductase (KDSR), mRNA [NM_002035]	TTTACACTTGCTTGATGTGATAACTCTAAAGACTTTTTAACTGATAAAAGCGCACATGGC
A_23_P371239	CMIP	2,0492842	Homo sapiens c-Maf inducing protein (CMIP), transcript variant 1, mRNA [NM_198390]	TATTCAATGGAAACCATGCTTTTGTCGTTTTATACTTTGCTAGGTAGACTTTATTACCCC
A_33_P3311439	GCH1	2,0484755	Homo sapiens GTP cyclohydrolase 1 (GCH1), transcript variant 4, mRNA [NM_001024071]	AAATTGCTGTAGCAATCACGGAAGCCTTGCGGCCTGCTGGAGTCGGGGTAGTGGTTGAAG
A_24_P286465	PURB	2,0476089	Homo sapiens purine-rich element binding protein B (PURB), mRNA [NM_033224]	AGCTTCAGACTGGTCTGTAAAAATGGCGGGTCCCGTATTTACCACTAACTAGCAAAACTG
A_23_P25215	RECQL	2,047589	Homo sapiens RecQ helicase-like (RECQL), transcript variant 2, mRNA [NM_032941]	GTGACAAAGTCCACGCAGAACTCTTTCAGGGCTGAATCGTCTCAAACTTGTCATTCTGAA
A_21_P0009597	LOC102723376	2,045259	Homo sapiens uncharacterized LOC102723376 (LOC102723376), long non-coding RNA [NR_	GGAAAATGGGCAATGAAAACCCCTCCCTAACTGGCTTCTCAGTCCACTCTGACCAGCCCA
A_23_P106505	LCMT2	2,043631	Homo sapiens leucine carboxyl methyltransferase 2 (LCMT2), mRNA [NM_014793]	CCTTGTGATTTGAGATGGTACCTTAGAAAAAGTTACACGCAGTTCCGTGGTTGAATATAT
A_23_P259413	CDV3	2,0432782	Homo sapiens CDV3 homolog (mouse) (CDV3), transcript variant 2, mRNA [NM_017548]	GCCAGGTTAACCACAACAAGGAAAACACCACAAGGACCACCAGAAATCTACAGTGATACA
A_23_P48535	ARHGAP5	2,042734	Homo sapiens Rho GTPase activating protein 5 (ARHGAP5), transcript variant 1, mRNA [NM_	AACAGGCTGGATTTGGACAAAAAGCAAATCTAGACATGCATGTTTCAGGGTTCAGTAGTA
A_33_P3366124	KANTR	2,04071	KDM5C adjacent non-coding transcript [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:49510] [ENST0000	TGGAAACTGGAACACAGACTCCTCCAGCAGCTCCACAGGTCCCTTGTCCTCAATGAGCAG
A_23_P17914	PNPLA3	2,039791	Homo sapiens patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), mRNA [NM_025225	CTTGACTACTAAAAACGTCTCCATGGCGGGGGTAACAAGATGATAATCTACTTAATTTTA
A_23_P55515	RNMT	2,0354612	Homo sapiens RNA (guanine-7-) methyltransferase (RNMT), mRNA [NM_003799]	TGTTGTGGATGTTCCTGAATTCTTGGTCTATTTTCCATTGCTAAATGAAATGGCAAAGAA
A_33_P3325110	SOX13	2,034372	Homo sapiens SRY (sex determining region Y)-box 13 (SOX13), mRNA [NM_005686]	GCAGCAGCAGCAGCTGATTCAGCAGCAGCATAAGATCAACCTCCTTCAGCAGCAGATCCA
A_21_P0013769	ETF1	2,0318143	Homo sapiens eukaryotic translation termination factor 1 (ETF1), transcript variant 2, mRNA [N	GGAGCTATGTTGGAAATTGTCACAGATAAATCACAAGAAATGTCTCAGTTTGTGAAAGGA
A_33_P3502037	CHORDC1	2,0313878	Homo sapiens cysteine and histidine-rich domain (CHORD) containing 1 (CHORDC1), transcri	GGGTGTGATTGATGTAAAGCGAAGTTATTAACTATGACTGCAACAAAGATTGAAATCACT
A_21_P0000161	USB1	2,0310395	Homo sapiens U6 snRNA biogenesis 1 (USB1), transcript variant 3, mRNA [NM_001204911]	TGCTAGTGTCTCAGAGAATAAAGGACAGAACCAGTCCAAGTCAAAGCACTTACCTAGCTG
A_33_P3807268	DNAJA1P5	2,0293913	Homo sapiens HEJ1 mRNA, complete cds. [AF395440]	GGGACTGTAATCCTAATATGCTCACTACTTGCTATTGTTTTGGTTTTACTATTCAACTAG
A_24_P160001	FKBP1A	2,0279455	Homo sapiens FK506 binding protein 1A, 12kDa (FKBP1A), transcript variant 2, mRNA [NM_(	CCTTTAAGTTTATGCTAGGCAAGCAGGAGGTGATCCGAGGCTGGGAAGAAGGGGTTGCCC
A_23_P53057	ZNF215	2,0269017	Homo sapiens zinc finger protein 215 (ZNF215), mRNA [NM_013250]	AAGTTGCAGTTCCTAAGAACCTATTGATGATGTTCAGTGCAGACTTACTGTACCTTTGGG
A_24_P860703	SNHG17	2,0257504	Homo sapiens small nucleolar RNA host gene 17 (non-protein coding) (SNHG17), transcript var	CCATGCCTGGAATGACTTTAATAACCAAGAGTTTTATTTTTGAATTTGTAGCTGTCGTTC
A_33_P3313258	ATAD3B	2,0254	Homo sapiens ATPase family, AAA domain containing 3B (ATAD3B), mRNA [NM_031921]	CACCTTGTTTGGGGAAGGATTCCGTGCCTTTGTGACAGACCGGGACAAAGTGACAGCCAC
A_24_P349002	POM121	2,0214417	Homo sapiens POM121 transmembrane nucleoporin (POM121), transcript variant 2, mRNA [N	ACCTAAATTAATGAACCATATTTTTAAAATCCTATTTTTCCCAAACAGGGCCCTCTGCAG
A_24_P345209	DYRK3	2,0208561	Homo sapiens dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 3 (DYRK3), transc	GGAATAGCCAATAAGCTTAAAGCTAACTTAATGTCAGAAACCAATGGTAGTATACCCCTA
A_33_P3317376	RHOG	2,0202448	Homo sapiens ras homolog family member G (RHOG), mRNA [NM_001665]	CTAATTCTGGCACCCCTTTCCAGGGGGTTCCCTGAATGCCTTTTTCTCTGAGTGCCTTTT
A_24_P21410	NOL6	2,0200915	Homo sapiens nucleolar protein 6 (RNA-associated) (NOL6), transcript variant alpha, mRNA [N	TAGTCACCCAATCTTGGAGAGGTGCAAAAAGCACTGGGGGCTACCCGTTAGCTGCATCTG
A_23_P201483	MAPKAPK2	2,019105	Homo sapiens mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MAPKAPK2), transc	CCCCCACTTAGTGCTGGTCCTAGGTCCCTCTGAGGCACTCATCTACTGAATGACCTCTCTA
A_23_P133582	ETF1	2,0177822	Homo sapiens eukaryotic translation termination factor 1 (ETF1), transcript variant 1, mRNA [N	CCTGCCTATCGTTCCAATAATCCTGTTTCACTTGAATGAAGGGAGTATGTCTTAAATGTA
A_23_P39237	ZFP36	2,0158963	Homo sapiens ZFP36 ring finger protein (ZFP36), mRNA [NM_003407]	GGTGCTCAAATTACCCTCCAAAAGCAAGTAGCCAAAGCCGTTGCCAAACCCCACCCATAA
A_33_P3356502	RALB	2,0142102	Homo sapiens v-ral simian leukemia viral oncogene homolog B (RALB), mRNA [NM_002881]	AATTATGATCTGACTGGAAAACAATCCTGTATCCCCTCCCAAAGAATCATGGGCTTTTTT
A_24_P122921	BCL2L11	2,0124576	Homo sapiens BCL2-like 11 (apoptosis facilitator) (BCL2L11), transcript variant 1, mRNA [NM	ACTTGTGTTTTGCACTGATGAATTTTGACAGGGTAATTGCCACTTTACTTGTGCAATACT
A_24_P168760	GTPBP1	2,0119019	Homo sapiens GTP binding protein 1 (GTPBP1), mRNA [NM_004286]	CATGGCAGAACCTCGTTTTATTTTAACTCTTTGCCCCTACAAACAAACAGCAGTACTTGC
A_23_P206901	NDE1	2,006768	Homo sapiens nudE neurodevelopment protein 1 (NDE1), transcript variant 2, mRNA [NM_017	CGCTCTCAACTTCATTCTAAGGGTGCCAAGAGACTGGTTAGTCAAAGCCTCTAGAAGGGG
A_23_P218237	LCAT	2,0050633	Homo sapiens lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), mRNA [NM_000229]	TGACTTCCAACGCTTCTTTGCAGACCTGCACTTTGAGGAAGGCTGGTACATGTGGCTGCA
A_23_P45389	RAB9A	2,00308	Homo sapiens RAB9A, member RAS oncogene family (RAB9A), transcript variant 1, mRNA [N	CTTTGAGGAAGCGGTTCGAAGAGTTCTTGCTACCGAGGATAGGTCAGATCATTTGATTCA
A_23_P13797	C12orf49	2,0016942	Homo sapiens chromosome 12 open reading frame 49 (C12orf49), mRNA [NM_024738]	TGTCTCATCCATCTATTGTTTTTGGTAACTCAGTTTGGAATTTCAGTGTCTGTCTTCCCT
A_33_P3374957	KLF16	2,0007389	Homo sapiens Kruppel-like factor 16 (KLF16), mRNA [NM_031918]	CCGCCCTGCCTGGCCTCATCCTTGTATTTAATTAATTAAACAAGCCCCTTTTTAAACCCT
A_23_P131646	RPIA	2,000614	Homo sapiens ribose 5-phosphate isomerase A (RPIA), mRNA [NM_144563]	ACTTTTGCTAAGATCTGGGGGTTTCTTCATATTCCTGCTGTTGGAAGCAGTTGACCAGAA
A_33_P3280801	LMO7	2,0004268	Homo sapiens LIM domain 7 (LMO7), transcript variant 1, mRNA [NM_005358]	GCTGAAGTCAGGATCAGAAACCACCAACTGTACTGCAACGACTGCTATCTCAGATTCAAA
A_33_P3409934	SEH1L	2,0000563	Homo sapiens SEH1-like (S. cerevisiae) (SEH1L), transcript variant 1, mRNA [NM_001013437	CCCTAGGTTCAACTATTCCAAGTCTTCAGAATTCATTAAATGGATCTTCTGCTGGCAGGT

FC2 DE DOWN genes E vs UT

Notes : Created from Advanced Analysis operation: significance Analysis.
#Analyses with GeneSpring GX Individuals (Agilent Technologies)
#Experiment: UT vs E 1µM 3h
#corrected p-value cut-off:0.05
#Selected Test : T Test unpaired
#Entity List: Filtered on Expression (20.0 - 100.0)th Percentile in the Raw Data 19-05-21
#Interpretation: Treatment (Non-averaged)19-05-21
#p-value computation: Asymptotic
#Multiple Testing Correction: Benjamini-Hochberg

ProbeName Agilent.SingleColor.39494	GeneSymbol	FC	Description	Sequence
A_23_P146198	CYP7A1	-73,74538	Homo sapiens cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1 (CYP7A1), mRNA [NM_000780]	GTTCTAGTGAAACTGCATTATTTGTTGACTAGATGGTGGGGTTCTTCGGGTGTGAT
A_33_P3378126	FBXO32	-23,54191	Homo sapiens F-box protein 32 (FBXO32), transcript variant 1, mRNA [NM_058229]	GACTGGGAATTTAAGAATGTGAACTTCTCACTAGAATTGGTATGGAAAAGCAAAA
A_23_P24004	IFIT2	-22,63747	Homo sapiens interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2 (IFIT2), mRNA [NM_001547]	AGCTGACCCAGCATCAGCCACACTCTGGGTTGGAAAATGTTTGCCTGTTGGAATTA
A_24_P500422	LOC730101	-21,362328	Homo sapiens uncharacterized LOC730101 (LOC730101), transcript variant 1, long non-coding RNA [NR_024403]	AAGGATGTGAGTTGCTTAAATGTGACATTGAGACTTTCATAATGAAAGCTTTTGG
A_33_P3213029	RNF43	-21,3492	Homo sapiens ring finger protein 43 (RNF43), mRNA [NM_017763]	GGGTATTTATATCTGAACCAGACAGCTGTAATCAGGCACTATGTTAAGAAATA
A_33_P3237634	TSC22D3	-20,356598	Homo sapiens TSC22 domain family, member 3 (TSC22D3), transcript variant 2, mRNA [NM_004089]	CCTTATCCTGATGTATGGTTCCAGGATTTGGATTTTGATTTTCCAAATGTAGCTTGA
A_33_P3230663	LOC100130232	-17,76649	Homo sapiens LP2209 mRNA, complete cds. [AY203950]	CCTAGGTTTAAGTGATATTCAGGCAGTCTGGCTTGGAAAGTCAAGTCAGGAGAAG
A_33_P3380457	GPR88	-16,058283	Homo sapiens G protein-coupled receptor 88 (GPR88), mRNA [NM_022049]	CACCAACAATCAGCTGTCATTTTATTAATCTATCCCTTTTGTGCATGCACCATTTCT
A_23_P37088	RDH12	-13,432753	Homo sapiens retinol dehydrogenase 12 (all-trans/9-cis/11-cis) (RDH12), mRNA [NM_152443]	TTTCTAGGGGCTATACACTCCAACTCTTGGTTGATCTCTTTCTTTTTAAAAATATTT
A_24_P224727	CEBPA	-11,422225	Homo sapiens CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha (CEBPA), transcript variant 1, mRNA [NM_004364]	GCCTTGTTTGTACTGTATGCCTTCAGCATTGCCTAGGAACACGAAGCACGATCAGT
A_23_P75630	APOA5	-11,07355	Homo sapiens apolipoprotein A-V (APOA5), transcript variant 1, mRNA [NM_052968]	GAGCCCATGTTTCCTGACATAGCTCTACACCTAAATAAGGGACTGAACCCTCCCA
A_24_P29401	PIK3R1	-9,868468	Homo sapiens phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha) (PIK3R1), transcript variant 1, mRNA [NM_181523]	ACTGTGGGGAACCAATTGCTTTGTCATATAGCTGGTTATGAACTAGTAACATGTTT
A_23_P163402	CYP1A1	-9,2928095	Homo sapiens cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1), mRNA [NM_000499]	GGTAAAACAGGGCCACATAGATGCTGATGGAGCCTTCCCAAGTTGTGCTTGAGCC
A_23_P5342	LRP1B	-8,92942	Homo sapiens low density lipoprotein receptor-related protein 1B (LRP1B), mRNA [NM_018557]	TTATTCACAAGTTTTGGAGGGCTTTTTGTTCCTCTGATAGACATGACTGACTTTTAC
A_23_P47885	LRIG3	-8,7023535	Homo sapiens leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 3 (LRIG3), transcript variant 2, mRNA [NM_153377]	ACACATAGACTGAATGAGACCAAAGGAAAAGCTTAACATACTACCTCAAGTGAAC
A_33_P3226810	TNFSF10	-8,679118	Homo sapiens tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10 (TNFSF10), transcript variant 1, mRNA [NM_003810]	CTAACTGACCTGGAAAGAAAAGCAATAACCTCAAAGTGACTATTCAGTTTTCAGG
A_33_P3816688	PPARGC1B	-8,506072	Homo sapiens peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 beta (PPARGC1B), transcript variant 1, mRNA [NM_133263	CACAGAAACTGTAGAATCTCTATGCTCATGTACTGTAAATAGTGAAGTGATCTGCT
A_24_P941359	FAM65B	-8,110623	Homo sapiens family with sequence similarity 65, member B (FAM65B), transcript variant 1, mRNA [NM_014722]	GGTACATTGTACAGTCTGTAGTTAGGAGGTATAGCCTATAGCTTATGTTAAATGGT
A_24_P406060	RNF144B	-7,9315376	Homo sapiens ring finger protein 144B (RNF144B), mRNA [NM_182757]	CTTATCCAGGTTTGCAAATGTACATGTTCATTTGAATGTAAATCACCATTTCTTGG
A_23_P168130	IP6K3	-7,8577113	Homo sapiens inositol hexakisphosphate kinase 3 (IP6K3), transcript variant 1, mRNA [NM_054111]	TAAAATGAGGAATCTCTTAGCAGACTTTGGAGTTCCCATTCTGCCATTCCTGACA
A_23_P121253	TNFSF10	-7,834147	Homo sapiens tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10 (TNFSF10), transcript variant 1, mRNA [NM_003810]	GCAACAATCCATCTCTCAAGTAGTGTATCACAGTAGTAGCCTCCAGGTTTCCTTAA
A_23_P104804	ZBTB16	-7,7191105	Homo sapiens zinc finger and BTB domain containing 16 (ZBTB16), transcript variant 1, mRNA [NM_006006]	GCATCCACACGGGTGAGAAACCCTACGAGTGCAATGGCTGTGGCAAGAAGTTCAG
A_33_P3343175	CXCL10	-7,702649	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10), mRNA [NM_001565]	GATGTCTGAATCCAGAATCGAAGGCCATCAAGAATTTACTGAAAGCAGTTAGCAA
A_23_P37127	FOXA1	-7,6751876	Homo sapiens forkhead box A1 (FOXA1), mRNA [NM_004496]	ATTACAATGTTGGAGGAGAGATAAGTTATAGGGAGCTGGATTTCAAAACGTGGTC
A_23_P349416	ERBB3	-7,4585404	Homo sapiens v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 (ERBB3), transcript variant 1, mRNA [NM_001982]	GCTCTTGACTACTTGGAACTAGGCTCTTATGTGTGCCTTTGTTTCCCATCAGACTGT
A_23_P334857	ZNF385B	-7,384677	Homo sapiens zinc finger protein 385B (ZNF385B), transcript variant 1, mRNA [NM_152520]	TGGTATCCAACTGGGTGTATTCTAGTGTGAAACAAAAAACAGTGAACACAAGTGC
A_24_P194714	UBALD2	-7,1625957	Homo sapiens UBA-like domain containing 2 (UBALD2), mRNA [NM_182565]	CCGAATCAGAATCCCATCTCACCAGGGCGAAATTTTAATTTAAAAACTTAAAAAG
A_24_P303091	CXCL10	-7,0284667	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10), mRNA [NM_001565]	GTCAAGCCATAATTGTTCTTAGTTTGCAGTTACTAAAAGGTGACCAATGATGGT
A_33_P3380417	SLC25A30	-6,86163	Homo sapiens solute carrier family 25, member 30 (SLC25A30), transcript variant 3, mRNA [NM_001286807]	CCCACCTTTGGGTTTTCTTAAATATGCCAAAAGGAATTCTAGTTTTTATAACCAATC
A_23_P155514	AHSG	-6,6910033	Homo sapiens alpha-2-HS-glycoprotein (AHSG), mRNA [NM_001622]	GATCTACATTAATATCAAGTCTTGACTCCCTACTTCCCGTCATTCCTCACAGGACA
A_23_P91512	CLDN14	-6,592174	Homo sapiens claudin 14 (CLDN14), transcript variant 1, mRNA [NM_144492]	TGATAACAAGTTTAATATAAAGTGACTTGGGAGTTTGGTCAGTGGGGTTGGTTTGT
A_33_P3283611	IFIT3	-6,4701023	Homo sapiens interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 (IFIT3), transcript variant 3, mRNA [NM_001289758]	TTCAGGCATAGGCAGTATTTTCCTGTCAGCATCCTTGAGGATGGTAGTGAGC
A_24_P314515	HNF1A-AS1	-6,429137	Homo sapiens HNF1A antisense RNA 1 (HNF1A-AS1), long non-coding RNA [NR_024345]	ATGCTGTTCCTTCTACCTGAAACACCTCGCATTGCCGGTGAGCTCTAAAGACAAAA
A_33_P3309984	KHK	-6,389862	Homo sapiens ketohexokinase (fructokinase) (KHK), transcript variant a, mRNA [NM_000221]	CCAATTCTGCTTGGCTACAGAATTATTGTGAGGATAAAATCATATATAAAATGCCC
A_21_P0008102	lnc-GPC5-3	-6,3853517	LNCipedia lincRNA (lnc-GPC5-3), lincRNA [lnc-GPC5-3:3]	CTGATCATATCACTGCTGTACTAAAGGTATGGAATGTATTCGGTGTTGAGGAGTTT
A_23_P319423	KCNK5	-6,2426777	Homo sapiens potassium channel, two pore domain subfamily K, member 5 (KCNK5), mRNA [NM_003740]	CTGTGAAATGTTTAATGAACCATGTTGTTGCTGGTTGTCCTGCATCGCGCACAC
A_32_P28223	LOC101928837	-6,1841583	Homo sapiens uncharacterized LOC101928837 (LOC101928837), transcript variant 1, long non-coding RNA [NR_120561]	TTTTTCTTTTAGGAGGAAACCATTGGCTTCTGGTTAGAGTTCTAAGAAGGAAAACT
A_33_P3396886	C11orf52	-6,0966845	Homo sapiens chromosome 11 open reading frame 52 (C11orf52), mRNA [NM_080659]	TAAACTCCAAAGCTGAAGGGGAGGTGCTCCGGAAAAGCATTCTGAGCTTTTACAT
A_23_P71379	PSCA	-6,0233335	Homo sapiens prostate stem cell antigen (PSCA), transcript variant 1, mRNA [NM_005672]	GTGGACTGAGTAGAACTGGAGGACAAGAGTCGACGTGAGTTCCTGGGAGTCTCCA
A_23_P323751	FAM83D	-6,018035	Homo sapiens family with sequence similarity 83, member D (FAM83D), mRNA [NM_030919]	TGTTTTGTCATGTATATACCAGGTATTGGTTTTATGGTTTAAACACTATGGATACAC
A_23_P252541	RAB7B	-5,9646354	Homo sapiens RAB7B, member RAS oncogene family (RAB7B), transcript variant 1, mRNA [NM_177403]	GGACCTGTGGACCATTTCTAAAGGTGCACAACAAATAATAATGTGTCCTTCTTTG
A_23_P385126	DEPDC7	-5,891906	Homo sapiens DEP domain containing 7 (DEPDC7), transcript variant 2, mRNA [NM_139160]	GAGAATTGATCAACGTGACTATTCCAACAATACAGAGAAGACAACCAAAGATGAG
A_23_P7144	CXCL1	-5,7468157	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1), transcript variant 1, mRNA [NM_	CATACTGCCTTGTTTAATGGTAGTTTTACAGTGTTTCTGGCTTAGAACAAAGGGGC
A_23_P36484	RDH16	-5,693608	Homo sapiens retinol dehydrogenase 16 (all-trans) (RDH16), mRNA [NM_003708]	TATGTACTGGGTCTCTCCAAGCCCGGCCAAGGCTCTATGAAGCTAAGGTTGGATGC
A_23_P98930	KIAA1551	-5,679109	Homo sapiens KIAA1551 (KIAA1551), mRNA [NM_018169]	CCCATCTTGAGGGAGGACCGTTCCTCAGTTAAGGACTTGTTTATTTAAATGGGACT
A_23_P93562	SESN1	-5,6728888	Homo sapiens sestrin 1 (SESN1), transcript variant 1, mRNA [NM_014454]	AGGCTGCCATTCACAGTATTTTGCTTTTTGACAGTACAAGATGCTGTGTAACTGTT
A_33_P3368139	MAP3K1	-5,661409	Homo sapiens mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1, E3 ubiquitin protein ligase (MAP3K1), mRNA [NM_005921]	CCAGGGCTTAAGGGCTAACTTCTATTAGCACCTTACTGTGTAAGCAAATGTTACAA
A_23_P377214	HEXIM2	-5,6569233	hexamethylene bis-acetamide inducible 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28591] [ENST00000592695]	AGTTGGCTCTTTTGTGTCATCTTACCCTTTACAGAGAAATTAAATGGCCTTGGTGGC
A_21_P0007376	lnc-LRRC32-6	-5,6431427	PPN1_CANGA (Q6FMQ0) Endopolyphosphatase , partial (3%) [THC2656073]	GCCCAGACTTGTTAACACACCCAGTCTGCTTGCTGCTTCTTTCCTTATTACTTTTC
A_23_P411723	PLAG1	-5,5629406	Homo sapiens pleiomorphic adenoma gene 1 (PLAG1), transcript variant 1, mRNA [NM_002655]	TCCATTAGGAAACGGATTGCATCATACCTGAACATAAGCTGGACTGCTGAAATTGT
A_33_P3362063	LINC01124	-5,428529	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1124 (LINC01124), long non-coding RNA [NR_027433]	CCTGGAAAAAGTTCTTAATGAAGTAATGTTGAGAGCGTCCATTAAAATGCAATGC
A_24_P268993	LEAP2	-5,403992	Homo sapiens liver expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP2), mRNA [NM_052971]	GGCAGATGTACGCTTAAATTGGTCTCCATTTCTTCTTAGAATGTTGATATATGGAC
A_21_P0007912	LINC01049	-5,387468	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1049 (LINC01049), long non-coding RNA [NR_120414]	GTTTTTAAGATGCATCAGTTCCCCTTTCCAGCCTGAAGCCTCATCATCAAACAATG
A_33_P3349424	LINC01124	-5,3494425	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1124 (LINC01124), long non-coding RNA [NR_027433]	TCTTAATGAAGTAATGTTGAGAGCGTCCATTAAAAATGCAATGCTGGGAGATCAA
A_23_P105251	GLI1	-5,2875953	Homo sapiens GLI family zinc finger 1 (GLI1), transcript variant 1, mRNA [NM_005269]	ATGTATAGTCTGTATACGTTTTGAGGAGAAATTTGATAATGACACTGTTTCCTGAT
A_23_P252052	FILIP1L	-5,273033	Homo sapiens filamin A interacting protein 1-like (FILIP1L), transcript variant 1, mRNA [NM_182909]	ACCGGCAGTCATCATGGCAGTTTCAGCGTTCAAACAGCAATAGCTCAAGTGTGAT
A_23_P97700	TXNIP	-5,249056	Homo sapiens thioredoxin interacting protein (TXNIP), mRNA [NM_006472]	TCCACCCTTTTCTGAGAGTTATTACAGCCAGAAAGTGTGGGCTGAAGATGGTTGGT
A_24_P182494	DUSP10	-5,1816735	Homo sapiens dual specificity phosphatase 10 (DUSP10), transcript variant 1, mRNA [NM_007207]	GTTCGAGGAAGACCTAAACAACGGTGTGACACCGAGAATCCTTACACCAAAGCTG
A_23_P163353	PIAS1	-5,1622157	Homo sapiens protein inhibitor of activated STAT, 1 (PIAS1), mRNA [NM_016166]	AGCTCCACATTGGAGCATCAGGTAGCGTCTCACCACCAGTCCTCAAATAAAAACA
A_21_P0009604	LOC101927879	-5,1126833	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101927879 (LOC101927879), ncRNA [XR_243871]	CATTGTCTACCCTACCTAATAGAGCAGAGATGTAAATATTATTCTTATTTAGAGG
A_32_P129894	MEGF9	-5,0827045	Homo sapiens multiple EGF-like-domains 9 (MEGF9), mRNA [NM_001080497]	TTTAGACAACATTTGTAGACACCTCAAATTATATCACTGTTCTCTAGCGCCAATAT
A_23_P112950	ATF7IP	-5,0711093	Homo sapiens activating transcription factor 7 interacting protein (ATF7IP), transcript variant 2, mRNA [NM_018179]	TTTTGGGCCTTTCTGTGATCCTCAGTCAACAGATGTGATCTCTTCTACCCAGAGCA
A_21_P0009711	CEBPA-AS1	-5,021494	Homo sapiens CEBPA antisense RNA 1 (head to head) (CEBPA-AS1), long non-coding RNA [NR_026887]	ATTCATCAAATGCACACGAGGCACAAATGGGAATCAAGGGTGGATGTGCTGTGATC
A_23_P54055	AJUBA	-4,7787485	Homo sapiens ajuba LIM protein (AJUBA), transcript variant 1, mRNA [NM_032876]	TGACTAATTTGCCAAAAGCTCAATTCCTATTTTGGTGTGTTTATATCCATTTAGGTC
A_33_P3293573	VPS37D	-4,6310935	Homo sapiens vacuolar protein sorting 37 homolog D (S. cerevisiae) (VPS37D), mRNA [NM_001077621]	TTTTCTGTCCCTGTCTCCTTAGAATGGAAGCTTTTTGAGGGCAGGTCCTTGTCTTTC
A_23_P3328312	HNF1A	-4,579762	Homo sapiens HNF1 homeobox A (HNF1A), mRNA [NM_000545]	TGTAGCCAGCCGGGGCGAGTGGCACGTTTATTTAACTTTTAGTAAAGTCAAGGAG
A_23_P168882	TP53INP1	-4,512725	Homo sapiens tumor protein p53 inducible nuclear protein 1 (TP53INP1), transcript variant 1, mRNA [NM_033285]	GGGAGGTTAGGATGTCTGTTCAGGCTTGGAGTGATATGAGTGGTTTTCTCTTTATTT
A_23_P122007	C5orf30	-4,5076776	Homo sapiens chromosome 5 open reading frame 30 (C5orf30), mRNA [NM_033211]	ATCAGATTTCTCGTTGGGCTGGAAATGTTTCGCTGTTGTATATTTTAAGTAAATTC
A_23_P155765	HMGB2	-4,502945	Homo sapiens high mobility group box 2 (HMGB2), transcript variant 1, mRNA [NM_002129]	TAAAAAATGCAGGTTGTAGCTTTTTGATGGGCTACTCATACAGTTAGATTTTACAG
A_33_P3357949	ETV1	-4,4629617	Homo sapiens ets variant 1 (ETV1), transcript variant 1, mRNA [NM_004956]	TGGAAAATTATTTACAAACCGTCAAAGAATATGAGGAAGTTGCTGTATGACATAGT
A_21_P0005763	lnc-EFR3A-2	-4,4416885	LNCipedia lincRNA (lnc-EFR3A-2), lincRNA [lnc-EFR3A-2:1]	CATGCCTGAGAGTCTAATGGATTACTCAAGTCTGTGCTGCCAAGGAAGAACAGAA
A_23_P52207	BAMBI	-4,3920183	Homo sapiens BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI), mRNA [NM_012342]	AAGACTTTGTACACACTGTCACCAGGGTTATTTGCATCCAAGGGAGCTGGAATTGA
A_33_P3479449	lnc-IL1R2-2	-4,373553	Homo sapiens cDNA FLJ31315 fis, clone LIVER1000303. [AK055877]	ATTAGAAAGCAGAGCAGGTCTCAAGATTCAATGAAACAATTGCCTGGAAGCTGGA
A_32_P205637	PARD6B	-4,361639	Homo sapiens par-6 family cell polarity regulator beta (PARD6B), mRNA [NM_032521]	GGGTATCTATCAATGGTATTTTCAAGTAGATCTCTGTTTCTTAAATTATTGGTGAA
A_24_P105564	PRKAB2	-4,3550563	Homo sapiens protein kinase, AMP-activated, beta 2 non-catalytic subunit (PRKAB2), transcript variant 1, mRNA [NM_005399]	GGGAATTAAATATGTGAGTCCTCTTTTTAATGGTGCTTTTGTAACCTTTAATGCTC
A_19_P00317748	LOC101928858	-4,3085837	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928858 (RP11-434D9.1), transcript variant X1, ncRNA [XR_249793]	GAAAAGAAAAAAGGTACTGGGACCATGGCATGACTTTGATCTGTGCTAACATGAC
A_24_P133253	KITLG	-4,279452	Homo sapiens KIT ligand (KITLG), transcript variant b, mRNA [NM_000899]	GTGATGTGTATGTGTATATACTGTATGTGTACTTTTTAAAATAGGTGTATGTCCCA
A_23_P344988	ICK	-4,2773123	Homo sapiens intestinal cell (MAK-like) kinase (ICK), transcript variant 2, mRNA [NM_016513]	TAGTTTGTCCTAAGGTGTTTAAAACATGTCAACCTTATGTAAGGAAAAATTTCCTG
A_23_P151405	CKAP2	-4,2166996	Homo sapiens cytoskeleton associated protein 2 (CKAP2), transcript variant 1, mRNA [NM_018204]	TCTTTTCTATTTATTGACTTCTCATGTTCTAGAGAGTAGGACTTTTATTCCGTGTAC
A_33_P3412900	CBLN3	-4,211092	Homo sapiens cerebellin 3 precursor (CBLN3), mRNA [NM_001039771]	GGGTGTTACAGGTACAAGTAGGTATGTTGCAGAGGAAAATAAATATCAAACTGTA
A_33_P3423949	CBX2	-4,1812334	Homo sapiens chromobox homolog 2 (CBX2), transcript variant 1, mRNA [NM_005189]	GCACCAGATGCTCAGACTTGGTTGTCTTATGTTTACCAATAAATAAAAGTAGACTT
A_23_P130974	KIAA1683	-4,0781026	Homo sapiens KIAA1683 (KIAA1683), transcript variant 2, mRNA [NM_025249]	GCTCCCTGCAGTGGGGACTTCGTGGGAGGCACTCATGGCTCTCTGGGTCTAATGAA
A_33_P3525222	GAS6-AS1	-4,0378853	Homo sapiens cDNA FLJ35543 fis, clone SPLEN2002957. [AK092862]	GATACTTTACTACCACAATGGCTAATGTGCAAACTCCTACAATTGAGAAATGAGC
A_23_P141035	CHST4	-3,977874	Homo sapiens carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 4 (CHST4), transcript variant 1, mRNA [NM_005769]	TGCACAAAAGAGCAAGCTCTTAAGTTCACAGGGTGCCTGGGCTGCATTTGAATATC
A_19_P00317815	LOC101927934	-3,9541228	Homo sapiens uncharacterized LOC101927934 (LOC101927934), long non-coding RNA [NR_105045]	TCCTTATCAGGGGTGGATGCTGTCAGACTTGCTAATGGTGGAATTTCTGGCATGTG
A_23_P200710	PIK3C2B	-3,943835	Homo sapiens phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase, catalytic subunit type 2 beta (PIK3C2B), mRNA [NM_002646]	CGGTGAAACTTTTCCAGATGAACGGACCATAAATGTGTTACTGGCTTTGTGCCTGT
A_23_P320739	MEF2C	-3,9154387	Homo sapiens myocyte enhancer factor 2C (MEF2C), transcript variant 1, mRNA [NM_002397]	GAAAAATGTGAAAGACTGGGTGCTAGACAAGAAGGAAGCAGGTAAAGGGATAGTT
A_33_P3389599	ANKRD20A11P	-3,9069855	ankyrin repeat domain 20 family, member A11, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:42024] [ENST00000451663]	AGAGAACTGTTGCTGTATTGGACACTTGCTGCCATCTACTTTCTTCTCTAGAATCC
A_23_P52017	ASPM	-3,8838775	Homo sapiens asp (abnormal spindle) homolog, microcephaly associated (Drosophila) (ASPM), transcript variant 1, mRNA [NM_018136]	ATCACAAATCCCCTGCAAGCTATTCAAATGGTGATGGATACGCTTGGCATTCCTTA
A_32_P167122	RCOR3	-3,8617218	Homo sapiens REST corepressor 3 (RCOR3), transcript variant 4, mRNA [NM_018254]	GTATCTGAGGGATGTGCTGTAATCTGATTTACATGCATTAGAGCACACAGTAGAAA
A_33_P3287907	ZBED3-AS1	-3,852858	Homo sapiens ZBED3 antisense RNA 1 (ZBED3-AS1), long non-coding RNA [NR_024398]	CACTGTGCTTATTCATTCATCAGTTAATGGAAATTTGGGTTGTTTCCTGATTTTGAC
A_24_P375322	GGT8P	-3,8332884	Homo sapiens gamma-glutamyltransferase 8 pseudogene (GGT8P), non-coding RNA [NR_003503]	ATTAGCGTGTCAACCTTTACCACTGAGGCTGGAAATTGGCATGCCAATACCCTGTC
A_23_P46539	PSRC1	-3,786645	Homo sapiens proline/serine-rich coiled-coil 1 (PSRC1), transcript variant 1, mRNA [NM_032636]	AAATAGAAGATGAGAAGTACAGGCAAGTGGTTTGTCTTTATCCACCCCCACTGTTC
A_33_P3285580	GLYCTK	-3,7840867	Homo sapiens glycerate kinase (GLYCTK), transcript variant 1, mRNA [NM_145262]	CTGCACAGTGAATGTTTTGATAGGATTCATTACTTGCTCCATAAATGTCAATTTTGC
A_23_P152963	C17orf59	-3,7819474	Homo sapiens chromosome 17 open reading frame 59 (C17orf59), mRNA [NM_017622]	GAAGGGATGTTGCTCTGCTTGTATTCAGTTGGCCATCTGTAGCTACCCTGTTCTTCC
A_23_P88589	NR2F2	-3,772927	Homo sapiens nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2 (NR2F2), transcript variant 1, mRNA [NM_021005]	ACTGAACTGTTTGGTCGAGTCTTTGTGTGTTATATTCCAAGGAAATTGAAGTAT
A_23_P69293	CHDH	-3,7648532	Homo sapiens choline dehydrogenase (CHDH), mRNA [NM_018397]	TGCCGCATCCTTTTTCTTGTGTTCACGTGGCATTCTCTAACCCAGGGCAGTGGTTC
A_23_P396666	TBC1D2B	-3,7643342	Homo sapiens TBC1 domain family, member 2B (TBC1D2B), transcript variant 2, mRNA [NM_015079]	TAGCTACATGTTTGTATTGCACAGATCCCACCTGCCATCCTATAGTGTTGTCTTCC
A_23_P3574	GFOD2	-3,764292	Homo sapiens glucose-fructose oxidoreductase domain containing 2 (GFOD2), transcript variant 1, mRNA [NM_030819]	CAGCTCGGCTGAGGCCTGAGGAGAAATGATGAGAAGTTTGTTTCGTTCTTGGGCT
A_33_P3266390	SLC28A1	-3,7616606	Homo sapiens solute carrier family 28 (concentrative nucleoside transporter), member 1 (SLC28A1), transcript variant 2, mRNA [NM_20165	CACATACCACAGCAAAATGATTTGAGCCAGCCTGTGGATGAACACATTTAAAATTT
A_23_P163467	C15orf52	-3,7529821	Homo sapiens chromosome 15 open reading frame 52 (C15orf52), mRNA [NM_207380]	TTGGAGTTGGACTCTGTCTTAACAGTAGCGTGGCACAGAAGGCACTCAGTAAA
A_33_P3214129	LOC728061	-3,7247999	Homo sapiens cDNA: FLJ21498 fis, clone COL05627. [AK025151]	CGTGAGCGGCTCTTCCTGCTGACTGACTACAGCTAATTGACAAAAGGCAGTTTCAA
A_24_P521994	KLHL24	-3,6872669	Homo sapiens kelch-like family member 24 (KLHL24), mRNA [NM_017644]	AGTATAATCTGCTTTACAACTAGTATAGACCTAAGGTCATTTGCTTTCAATTAGAG
A_23_P214969	CITED2	-3,67517	Homo sapiens Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain, 2 (CITED2), transcript variant 1, mRNA [N	CCACCCCCATATGTACAGATGATAATAGGGTGTGGAATGTCGTCAGTGGCAAACA
A_23_P80974	TDO2	-3,67105	Homo sapiens tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO2), mRNA [NM_005651]	CTCTTATGGACATAGATTCACTGATGACCAAATGGAGATATAACCATGTGTGCATC
A_23_P77415	OSGIN1	-3,6701238	Homo sapiens oxidative stress induced growth inhibitor 1 (OSGIN1), mRNA [NM_182981]	TGGTGTTCAACCAGCTGCCCAAGATGCTGTACCCCGAGTACCACAAGGTGCACCAC
A_33_P3222762	HULC	-3,6668828	Homo sapiens hepatocellular carcinoma up-regulated long non-coding RNA (HULC), long non-coding RNA [NR_004855]	GAACACAAATTAAGTGTTCAACCTGTGGCAAATTTGTACTTTCTCCCTGAATTATG
A_24_P71973	KDR	-3,658947	Homo sapiens kinase insert domain receptor (a type III receptor tyrosine kinase) (KDR), mRNA [NM_002253]	GCTAAAGTAGAGTTCGTTGTGCTGTTTCTGACTCCTAATGAGAGTTCCTTCCAGAC
A_23_P501538	HOXA3	-3,627069	Homo sapiens homeobox A3 (HOXA3), transcript variant 2, mRNA [NM_153631]	TAATTCCTTTAAACGGTAACGATGCAATAAAACCAGAGAAGATCCAGCTTTTGAA
A_33_P3338733	MITF	-3,6200712	Homo sapiens microphthalmia-associated transcription factor (MITF), transcript variant 1, mRNA [NM_198159]	GGGGAAACTTGATTTGAGATTTTTATGCCTGTGACTTCCTTGGAAATCAAATGTAA
A_23_P259251	KCND2	-3,6163032	Homo sapiens potassium channel, voltage gated Shal related subfamily D, member 2 (KCND2), mRNA [NM_012281]	AATATACCGTGTTGGTGGTGAATGACTATTGATGACTGTGTTAAGTGCATCTGTAT
A_33_P3363637	BLNK	-3,6124845	Homo sapiens B-cell linker (BLNK), transcript variant 1, mRNA [NM_013314]	CAGACACTTTCCCAAAGTTTCTCCTTTTGAGAAAAAGTCCCAAAACTTCATATTTTT
A_23_P152420	GSE1	-3,602119	Homo sapiens Gse1 coiled-coil protein (GSE1), transcript variant 1, mRNA [NM_014615]	GGGCTTATTGTTTCATTTTACTTCCTGCAAAATTTTCTCATCAAAGCACAAGTCCT
A_23_P369733	RANBP10	-3,591574	Homo sapiens RAN binding protein 10 (RANBP10), mRNA [NM_020850]	ATTAGTAACTCAGCTGCAACAGACATCCTCACATGTGCACACTGGTTTTGCCTCT
A_23_P501372	MIEF2	-3,5853426	Homo sapiens mitochondrial elongation factor 2 (MIEF2), transcript variant 1, mRNA [NM_139162]	CAGTGTGCCAAAATGAACTGCTCTCAGCTGATGGCTGTATTCTGACTTTGAAGCCT
A_33_P3285565	CLDN3	-3,5748005	Homo sapiens claudin 3 (CLDN3), mRNA [NM_001306]	GGGACCGGCAGCCCTGGAAGGGGCACTTGATATTTTTCAATAAAAGCCTTTCGTTT
A_33_P3295550	TET1	-3,5616574	Homo sapiens tet methylcytosine dioxygenase 1 (TET1), mRNA [NM_030625]	TTCATTTTTTCCTACTCTGTAGCTATGTCTCGATCCCGCCATGCAAGGCCTTCCAG
A_23_P133665	FRK	-3,5507205	Homo sapiens fyn-related Src family tyrosine kinase (FRK), mRNA [NM_002031]	TACTCAGTGACTGTTGTAGCATTTTCCTGTTTACTGATTAGAGTGGTTATTCATTAT
A_23_P404606	CREBRF	-3,5475004	Homo sapiens CREB3 regulatory factor (CREBRF), transcript variant 1, mRNA [NM_153607]	AGTTCTCTAAAGGTTTTCTGTGTTCATACATGGTATACAGATAGCTCATAATGAAG
A_23_P159775	GABRE	-3,5473354	Homo sapiens gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, epsilon (GABRE), mRNA [NM_004961]	GGTGGATAGGGTGGGGTCTCCATCTACTTTTTGTCACCATCATCTGAAATGGGGAA
A_21_P0010553	XLOC_l2_00039	-3,5462782	BROAD Institute lincRNA (XLOC_l2_000399), lincRNA [TCONS_l2_00000562]	ATTGGACACTTGCTCCCATCTACTTTCTTCTCTAGAATCCACGGGTAAGATGTTCT
A_32_P198731	NEURL1B	-3,517232	Homo sapiens neuralized E3 ubiquitin protein ligase 1B (NEURL1B), mRNA [NM_001142651]	TCTTCTTTTTCTGATTCAATACTGTGACCTCTCCGATACAGTCTAATCCTTGGGGAT
A_33_P3227676	C2orf72	-3,5107615	Homo sapiens chromosome 2 open reading frame 72 (C2orf72), mRNA [NM_001144994]	GGCACTTCTGACTTGAATTGATAATTCTCATATCTAATAAAACCAAGAAGTACCTC
A_23_P150935	TROAP	-3,5029106	Homo sapiens trophinin associated protein (TROAP), transcript variant 1, mRNA [NM_005480]	TGCCCTGCCGTACTTCTTCCTTTAGCCCTTATTTATTGTCGGTCTGCCCATGGGAC
A_23_P166686	AMOTL2	-3,4904432	Homo sapiens angiomotin like 2 (AMOTL2), transcript variant 2, mRNA [NM_016201]	TTTTGTTATGCCACCCTGTACCAGGATTGCTGCCGCATTCCACTGGGTATAACAGT
A_24_P89872	ZNF189	-3,4647598	Homo sapiens zinc finger protein 189 (ZNF189), transcript variant 2, mRNA [NM_197977]	GCCAAGTATTGGAAATGAAAGACCTGGAGTCTATGCTAGGAAGCTGAGATATTT

A_23_P135381	SP5	-3,4534433	Homo sapiens Sp5 transcription factor (SP5), mRNA [NM_001003845]	TTTTCGCTAGGACCGGTTTGGGCTTTGTACAGGTTATTTAATAGCTTTGTTAAAGA
A_23_P144126	FETUB	-3,4357927	Homo sapiens fetuin B (FETUB), mRNA [NM_014375]	CTAGTGAAGGACGCCTTTTTGACTCTTCTTGGTCTCAGCATGTTGACTGGGATTGG
A_23_P375	CDCA8	-3,4202302	Homo sapiens cell division cycle associated 8 (CDCA8), transcript variant 2, mRNA [NM_018101]	CCCAGGCTTGAAGGCACATGGCTTTCTCATGTAGGGCTCTCTGTGGTATTTGTTAT
A_23_P148879	ATP1A2	-3,4037113	Homo sapiens ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 2 polypeptide (ATP1A2), mRNA [NM_000702]	AGAAACATCTACAGGATCTTTATTGGTCACCTTTTGTAAGACATTAGTTTGAGGTA
A_23_P500501	FGFR3	-3,393255	Homo sapiens fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3), transcript variant 1, mRNA [NM_000142]	TGCTACCTTTCAAAGCTTGGAGGGAAGCCGTGAATTCAGTTGGTTCGTTCTGTACT
A_23_P129695	VASN	-3,3872433	Homo sapiens vasorin (VASN), mRNA [NM_138440]	TATTCTGGGAAGATGTTTTTCAAACTCAGAGACAAGGACTTTGGTTTTGTAAGAC
A_23_P8640	GPER1	-3,3740757	Homo sapiens G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1), transcript variant 3, mRNA [NM_001039966]	AACAGCTGGGGACAACTGCGGTGATGATGTAAAAACCTTCCCATAAAATGTAAGA
A_23_P99661	ARHGEF40	-3,3613262	Homo sapiens Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 40 (ARHGEF40), transcript variant 1, mRNA [NM_018071]	AACAATAGGAGGGTGTGACAGGGGAACCGTAGACTTTATATATGTAATTACTGTTA
A_23_P99853	FAM214A	-3,3601382	Homo sapiens family with sequence similarity 214, member A (FAM214A), transcript variant 1, mRNA [NM_019600]	CTTTTTGTACTGTTGAAACCACTTCATTGGACATGTTGCAATAGCAAAACCCCCAG
A_23_P3226050	GATSL3	-3,3582447	Homo sapiens GATS protein-like 3 (GATSL3), mRNA [NM_001037666]	GGCCTCCAAGGAAAGTATTTTGACATCTCTCTCTCTTCTGTTTTATTGACTTGTTA
A_23_P3210338	RFX7	-3,347048	Homo sapiens regulatory factor X, 7 (RFX7), mRNA [NM_022841]	GTTGTACCTGCTGAAACTACAGTAGTTGAATATTGCGGTAGCATTTCAGTTCTCTT
A_23_P333498	EEPD1	-3,3425784	Homo sapiens endonuclease/exonuclease/phosphatase family domain containing 1 (EEPD1), mRNA [NM_030636]	CAGCCTGTTCTTACTCCAGCTCAACCCATTGGGTGTTGGCTGTTTTTGGTTTTAGTT
A_23_P56709	RNF103	-3,3369899	Homo sapiens ring finger protein 103 (RNF103), transcript variant 1, mRNA [NM_005667]	ATGTTAGTGCAGTGACGGGAAATACACATATGCTAATGTTGATGACAGAATTTAT
A_23_P53668	NFYB	-3,3342009	Homo sapiens nuclear transcription factor Y, beta (NFYB), mRNA [NM_006166]	TGGGCTCATATTGTGCATACCATTTGTAACCTGCTTTTTTCACTTAACAATATATT
A_23_P200310	DEPDC1	-3,3324025	Homo sapiens DEP domain containing 1 (DEPDC1), transcript variant 2, mRNA [NM_017779]	AGATGGACTATTTGCTCCTTTGCCTAACTTACTCATACTGTAAGCAGATTAGTGCT
A_23_P409623	PPFIBP2	-3,325202	Homo sapiens PTPRF interacting protein, binding protein 2 (liprin beta 2) (PPFIBP2), transcript variant 1, mRNA [NM_003621]	GGAGGAAAGACACTTAAAGACACTTTACATGTCTAGTAATTCTTGATGTTCATCT
A_23_P3316278	ABCC6P1	-3,3236084	Homo sapiens ATP-binding cassette, sub-family C, member 6 pseudogene 1 (functional) (ABCC6P1), non-coding RNA [NR_003569]	GTGGATAAAAACAAGAACCAGCCTTATTTTCACTGTTATATCTTTTGGTGCCACTT
A_23_P3400763	PLIN4	-3,3104289	Homo sapiens perilipin 4 (PLIN4), mRNA [NM_001080400]	CCACTGCACCAGCAATGCTAGAAAACCAAGCCAATAAAAGTGATTTCTTTTTTCAT
A_23_P209625	CYP1B1	-3,3047812	Homo sapiens cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1 (CYP1B1), mRNA [NM_000104]	CTGTGTTTATATGGAAGAAAGTAAGGTGCTTGGAGTTTACCTGGCTTATTTAATAT
A_23_P463929	SMLR1	-3,2938302	Homo sapiens small leucine-rich protein 1 (SMLR1), mRNA [NM_001195597]	CAGCTCTTGAAAAGTACCAAGAATGGATTTCCTGGGTATATACACTGGACACATTC
A_23_P3508717	LINC00847	-3,2911983	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 847 (LINC00847), transcript variant 1, long non-coding RNA [NR_027183]	CCGAGCACATGCAAACCATCCGAAATGGTTAATACTTACTATTTGTACTTGAAGAA
A_23_P423074	FAM169A	-3,2885864	Homo sapiens family with sequence similarity 169, member A (FAM169A), transcript variant 1, mRNA [NM_015666]	AAGGGCTTCAATCATATTGGAGGCTTCAATCATCCTTTGATTTGTACTGAGTACTG
A_23_P5568	SFT2D3	-3,262068	Homo sapiens SFT2 domain containing 3 (SFT2D3), mRNA [NM_032740]	AGAAGGTATGAGCCTAACATTCTGATGAGTCCAGAAAACTACGTTTTGTCAGTAGC
A_23_P134085	CNKSR3	-3,2567189	Homo sapiens CNKSR family member 3 (CNKSR3), mRNA [NM_173515]	ATATCTTGGAAAGCCTCATGGTCACTAATTTTCAACTAGCATCAGGTATTTTGAAA
A_23_P22350	GRAMD3	-3,2493362	Homo sapiens GRAM domain containing 3 (GRAMD3), transcript variant 2, mRNA [NM_023927]	CTCCTGTTATGTTCTGGTTGAAATCACCTGTGTGTCTTAATTTCTCAATTCCTTTTG
A_23_P3410599	FAM46A	-3,2489522	Homo sapiens family with sequence similarity 46, member A (FAM46A), mRNA [NM_017633]	GAATCAGTGCTAGAGGGAACAGATTGTGAATTTTGTTTACAGCATCCAATATTTGG
A_23_P134290	ZCCHC2	-3,2425852	Homo sapiens zinc finger, CCHC domain containing 2 (ZCCHC2), transcript variant 1, mRNA [NM_017742]	AATTAATTGTTAAGCTGCAGTTGAGTTGTTCAAGTGAGAGTTTTGATAAGCCACTT
A_23_P47034	HHEX	-3,2406342	Homo sapiens hematopoietically expressed homeobox (HHEX), mRNA [NM_002729]	AGCTTTAAAGGTTTTAATAGGACCTTCTTGAACGACTTTTCTGTAATCTGTTTATCT
A_23_P3257973	HELZ	-3,2332017	Homo sapiens helicase with zinc finger (HELZ), mRNA [NM_014877]	CAGTGTGCTCATTGTCTCAGTGAAGTTCTTTTGTTTTCAAAGATTCATGGTAACAA
A_23_P406131	TMEM159	-3,2278655	Homo sapiens transmembrane protein 159 (TMEM159), transcript variant 2, mRNA [NM_020422]	CAACGGTCCCATTGGGAGCAACAGTGATTGTTTATAGTTTTTTGTTTTCAGAAATG
A_23_P149200	CDC20	-3,2224686	Homo sapiens cell division cycle 20 (CDC20), mRNA [NM_001255]	GGTAATGATAACTTGGTCAATGTGTGGCCTAGTGCTCCTGGAGAGGGTGGCTGGGT
A_23_P148737	MYBPH	-3,218256	Homo sapiens myosin binding protein H (MYBPH), mRNA [NM_004997]	AAGGCGCAGAGATTGGAGTGCCCTGCGGAGTTGCACACTGGGTGGGAAGCACTCA
A_23_P426663	MITF	-3,2151437	Homo sapiens microphthalmia-associated transcription factor (MITF), transcript variant 1, mRNA [NM_198159]	ACAGTATAAAACAGCCCTATTTCTTGATAAAAATGACAAATGACTGTCTCTTGCC
A_23_P942250	CHD9	-3,210643	Homo sapiens chromodomain helicase DNA binding protein 9 (CHD9), mRNA [NM_025134]	GTACTTTGAATTGATAGTCCTTTATGCAATGTCTTAGCAATAGTCTCTATAATGCC
A_23_P216023	ANGPT1	-3,2100194	Homo sapiens angiopoietin 1 (ANGPT1), transcript variant 1, mRNA [NM_001146]	GTTTCAAACTTGGTGACTTGATCCACTATGCCTTAATGGTTTCCTCCATTTGAGAA
A_23_P123454	NUDT18	-3,2088947	Homo sapiens nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 18 (NUDT18), mRNA [NM_024815]	GAGATGCTTTGAGGAGCATTCCTCTAGATTGCACAAGGGACAGTGCCTTTAACCA
A_23_P411573	NPY6R	-3,2002013	Homo sapiens neuropeptide Y receptor Y6 (pseudogene) (NPY6R), non-coding RNA [NR_002713]	TTTGTTCCTCTAGGCTTCATCCTCATCTGCTACTTGAAGATTGTTATCTGCCTCCG
A_23_P3345816	GPER1	-3,1961584	Homo sapiens G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1), transcript variant 3, mRNA [NM_001039966]	TGCCAGGACAATGAAATACTCCAGCACCTGTGGCTGACGAATTTGTTTCTACAGA
A_23_P93629	TRIM24	-3,1929212	Homo sapiens tripartite motif containing 24 (TRIM24), transcript variant 1, mRNA [NM_015905]	CAGGAGGCCAAACGGTGCAACAGAAGGGTAGGTTAGATGCTATTAAGAAGGCACT
A_23_P383609	NANOS1	-3,1700985	Homo sapiens nanos homolog 1 (Drosophila) (NANOS1), mRNA [NM_199461]	TACAGCTCCTTATCGTTCTATGTACCAGGTATTTTATTACTGAACTAGCAACTAGC
A_23_P3668839	LOC644656	-3,1688626	Homo sapiens uncharacterized LOC644656 (LOC644656), long non-coding RNA [NR_036539]	CCTAGACGCCAATGGAAAGAAAATGGGACTTTAAGCTTTGTTTGAACATATATTCT
A_23_P270728	NUPR1	-3,1648645	Homo sapiens nuclear protein, transcriptional regulator, 1 (NUPR1), transcript variant 1, mRNA [NM_001042483]	TATTCCCGCTGACTGAGTCTCTGAGGGGCTACCAGGAAAGCGCCTCCAACCCTAGC
A_23_P210330	LGALSL	-3,1613095	Homo sapiens lectin, galactoside-binding-like (LGALSL), mRNA [NM_014181]	AGGGAGCCCTGTTTGCCTTGAGATAAACGGCCTTGGCATTTTCTGGCATTAATGTA
A_23_P52266	IFIT1	-3,1580458	Homo sapiens interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1 (IFIT1), transcript variant 1, mRNA [NM_001548]	ACTTTGAGAACTCTGTGAGACAAGGTCCTTAGGCACCCAGATATCAGCCACTTTCA
A_23_P12626	CAV1	-3,1532495	Homo sapiens caveolin 1, caveolae protein, 22kDa (CAV1), transcript variant 1, mRNA [NM_001753]	TTGACTTTGAAGATGTGATTGCAGAACCAGAAGGGACACACAGTTTGACGGCATT
A_23_P0012058	HS1BP3-IT1	-3,1319327	Homo sapiens HS1BP3 intronic transcript 1 (non-protein coding) (HS1BP3-IT1), long non-coding RNA [NR_046836]	ATCAGTTTCCTCTAATGCCAAGTGGAGACAATAAATTGCCCTTTCCAGGGTCCCAA
A_23_P99967	BBS4	-3,1053493	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 4 (BBS4), transcript variant 1, mRNA [NM_033028]	AGCTGAGTCAGCAAGGTACATGATGCTGTCTGTTCAAAAGGACTTTCTCTCCT
A_23_P19663	CTGF	-3,091207	Homo sapiens connective tissue growth factor (CTGF), mRNA [NM_001901]	TGGAACTACATTAGTACACAGCACCAGAATGTATATTAAGGTGTGGCTTTAGGAGC
A_23_P158880	STARD5	-3,0857232	Homo sapiens StAR-related lipid transfer (START) domain containing 5 (STARD5), mRNA [NM_181900]	CTTTATGTGCCCATCACTCTCAGAGACCACGTTTCCCTGACTGTCATAGAGAATCA
A_23_P75284	KATNAL1	-3,0838706	Homo sapiens katanin p60 subunit A-like 1 (KATNAL1), transcript variant 1, mRNA [NM_032116]	GTAAGTGCGTTGTTAAGACTTTTGTTTCAGTGTTTGTCTCCCAGTATTTGAACCTAA
A_23_P3289296	TMEM37	-3,0797331	Homo sapiens transmembrane protein 37 (TMEM37), mRNA [NM_183240]	AGCACGTCTGTACTTCTGTTCATTAAAGTGCTCCCTTTCTAGTCCTTTTCTGCCCA
A_23_P3218188	SPSB2	-3,0751321	Homo sapiens splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 2 (SPSB2), transcript variant 1, mRNA [NM_032641]	CGTTCAAGGCTATGACAGTCTGCTACGCAAAACATTTTTTCAAGTAAAAATAGTAA
A_23_P100220	ESRP2	-3,0727406	Homo sapiens epithelial splicing regulatory protein 2 (ESRP2), mRNA [NM_024939]	CTCAACTGCTGGCTCTTCTTCCCTTTGTATTTGTGTAAGGAGCACTGCACTCCCAT
A_19_P00316166	LOC101928858	-3,0650125	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928858 (RP11-434D9.1), transcript variant X2, ncRNA [XR_425858]	GAAAATCTCTATCTCAAAAATGAAGCAATTAAGAACTGTCTGGCTGTGAGGATCTC
A_24_P305570	RIN2	-3,0534787	Homo sapiens Ras and Rab interactor 2 (RIN2), transcript variant 2, mRNA [NM_018993]	TATGCAGTGAGGTTTGGCAAAATCTATTCCATGTGTGATTTGCTGTAGAAACAAT
A_19_P00318593	LOC101928858	-3,0299463	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928858 (RP11-434D9.1), transcript variant X3, ncRNA [XR_427726]	GGCTGAGTCTTATAGGGTGTGATTTGGTTCTAGACATGCTTATGTTACTTTTTATA
A_23_P100258	FLJ37453	-3,0256972	Homo sapiens uncharacterized LOC729614 (FLJ37453), long non-coding RNA [NR_024279]	ACGCACTGCGCAACTGTTTTCCAGATACGGGTTTATAGCCCATTTATATCGGA
A_23_P3252359	BDH1	-3,012265	Homo sapiens 3-hydroxybutyrate dehydrogenase, type 1 (BDH1), transcript variant 3, mRNA [NM_203314]	CTTTTACATGTTGGGCGAATTTGTGTCCGTGCTGAAGTTTATTAAAGGAAAATAGA
A_19_P00316164	LOC101928858	-3,00465	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928858 (RP11-434D9.1), transcript variant X2, ncRNA [XR_425858]	CTCTGCTCAGCCAACGTGCTGAGTGACTTGATGTTTGTAATAAATAAATAAAA
A_23_P0003588	STIM2	-3,0032709	stromal interaction molecule 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19205] [ENST00000478425]	TTTAACAGCTGGAAAGTTCTATATCTGTGGCAAAGATGATCTGCGGTGGAGGGTTT
A_23_P3254946	PLEKHH3	-2,9999456	Homo sapiens pleckstrin homology domain containing, family H (with MyTH4 domain) member 3 (PLEKHH3), transcript variant 1, mRNA	CCAAGGGCTACAATGGGTGTGGGTAATTTTCTAGTTTGTTTCTTAAATTTATTTGTAC
A_23_P62607	IL22RA1	-2,9900432	Homo sapiens interleukin 22 receptor, alpha 1 (IL22RA1), mRNA [NM_021258]	ACCTACCTCATGGAGATTGTGGTGAAGATGAAATGAAGTCATGTCTTTAAAGTGCT
A_23_P3323803	PDE4DIP	-2,9788375	Homo sapiens phosphodiesterase 4D interacting protein (PDE4DIP), transcript variant 1, mRNA [NM_014644]	GCACCTGTGTTCTTTGAGTTCACATCATGAATGTGGTGATTTCCCAGATACCATCTC
A_23_P116387	INCENP	-2,9728038	Homo sapiens inner centromere protein antigens 135/155kDa (INCENP), transcript variant 1, mRNA [NM_001040694]	TTTAGTCTTTGGCATTTTAGCGTTTGGGAGGTAGATTAATAAAGTATATTCCTTCA
A_23_P3379061	C9orf47	-2,9717324	Homo sapiens chromosome 9 open reading frame 47 (C9orf47), transcript variant 1, mRNA [NM_001001938]	CCTCTGCCATATGTTTTCTGCCAAATTAATTGCCTTAAGATTTTCCTTAAGCTTTTG
A_23_P501435	CSRP2BP	-2,9698539	Homo sapiens CSRP2 binding protein (CSRP2BP), transcript variant 1, mRNA [NM_020536]	CCGGCCATTGATGTGTTGTCATTGAATCCAGGAGGATTTCTAGGGCACTGAAGTTT
A_23_P102391	SLC40A1	-2,958206	Homo sapiens solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1 (SLC40A1), mRNA [NM_014585]	CTCATGTTATCATCATTAGTGATCTGTGTTGTAGAACATGAGGGTGTAAGCCTTCA
A_23_P3281283	S1PR3	-2,9574509	Homo sapiens sphingosine-1-phosphate receptor 3 (S1PR3), mRNA [NM_005226]	GCTGCAGAGAAACTATGCATTAGGTCTCTTTTCAATTAGAAACCTTTACTATTTCC
A_23_P349310	TNRC6A	-2,9480138	Homo sapiens trinucleotide repeat containing 6A (TNRC6A), mRNA [NM_014494]	CGTGCGCTCTCTACTATGCCTTGATGTTGCCTACCTTATTGTGGTATCGTGGAGTTT
A_23_P0011906	HS1BP3-IT1	-2,942019	Homo sapiens HS1BP3 intronic transcript 1 (non-protein coding) (HS1BP3-IT1), long non-coding RNA [NR_046836]	ACTCCTAGCTGCATAGGAGAGTCTGAGCCGGGCAGGGACAGAGCTGTCGGGGAGT
A_23_P372134	TMEM140	-2,9222493	Homo sapiens transmembrane protein 140 (TMEM140), mRNA [NM_018295]	CCCAGGCTTACTCATCCTCTTGCTTATAGCCATGGCTGTGTTCCCTCTGAGGGCT
A_23_P3309471	PTPRQ	-2,9201276	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, receptor type, Q (PTPRQ), mRNA [NM_001145026]	TTAAATGGCGTCATTTCATTTCCCAAGGTTGATTTTGAGCAGTATACTTGGTGGA
A_23_P134454	CAV1	-2,9200163	Homo sapiens caveolin 1, caveolae protein, 22kDa (CAV1), transcript variant 1, mRNA [NM_001753]	ATTCCTCCTGCTCATTTGTTGATTCTACTTGGGGACTTTTCTTATAACCTCTAGTT
A_23_P0000171	IL6R	-2,919685	Homo sapiens interleukin 6 receptor (IL6R), transcript variant 3, mRNA [NM_001206866]	TCTACAGACTACGGTTTGAGCTCAGATATCGGGCTGAACGGTCAAAGACATTCAC
A_23_P3303444	AFM	-2,9128613	Homo sapiens afamin (AFM), mRNA [NM_001133]	CGCAAATGTAGTGGATAAGTGCTGCAAAGCAGAGAGTCCTGAAGTCTGCTTTAAT
A_23_P166797	RTP4	-2,9100313	Homo sapiens receptor (chemosensory) transporter protein 4 (RTP4), mRNA [NM_022147]	CAAGCAGGATCAAGTTTGTAGAATAAACACTGGTTTCCTAGCCATCCTCTGAAAAC
A_19_P00316241	LOC101928858	-2,9090185	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928858 (RP11-434D9.1), transcript variant X3, ncRNA [XR_427726]	CCGTCTGGACTCTACAGATTTTGACCCTGAAGTAAAGTAGGAAAGGCTATGAGGAC
A_23_P204736	GPD1	-2,9018824	Homo sapiens glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 (soluble) (GPD1), transcript variant 1, mRNA [NM_005276]	AGGATGGGGTGGCAGCAGAGGAATGTCACAGGTCAGCAGCCTAGGCCTCAGCTA
A_23_P3326992	PDE4DIP	-2,9000292	Homo sapiens phosphodiesterase 4D interacting protein (PDE4DIP), transcript variant 1, mRNA [NM_014644]	TCCCAGATACCATTTCAGGCTTAACCTAGCACATCCTATTTCTTTCTTCTATGATA
A_23_P3476	RPRML	-2,8928208	Homo sapiens reprimo-like (RPRML), mRNA [NM_203400]	GTCGCTGAGCTTGTTGGCCTGATCTTGCGTTTGGAAAGAAATCTTGTAATAAAACT
A_23_P3358740	OSBPL7	-2,8832293	Homo sapiens oxysterol binding protein-like 7 (OSBPL7), mRNA [NM_145798]	CTCTGATGAGGGCGAATTGCTATGACATTCCAAGCTCCAATAAAGACTGTCCCAG
A_23_P84242	FAM169A	-2,874857	Homo sapiens family with sequence similarity 169, member A (FAM169A), transcript variant 1, mRNA [NM_015666]	AGAAAGGCTTACCTTCTGTCATCAAGTGATTGTATCATCCTGGATCGTCATTTCCA
A_23_P142878	ATOH8	-2,8698976	Homo sapiens atonal homolog 8 (Drosophila) (ATOH8), mRNA [NM_032827]	GGGCAGGCCCTGCCATGGACAGAAAAAGAGTTTTTCTCTTGTTCAGCCTGCACGTC
A_23_P88331	DLGAP5	-2,8622944	Homo sapiens discs, large (Drosophila) homolog-associated protein 5 (DLGAP5), transcript variant 1, mRNA [NM_014750]	ATCCATTTACTCAGCTGGAGAGGAGACATCAAGAACATGCCAGACACATTTCTTTT
A_23_P6172	LINC01003	-2,8591447	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1003 (LINC01003), long non-coding RNA [NR_027387]	CTTCATTTTCAGACATTTGGTCAACAAATACTTCTTGGACGTTTATATGCAAAGCA
A_23_P3269885	SLC30A10	-2,8547068	Homo sapiens solute carrier family 30, member 10 (SLC30A10), transcript variant 1, mRNA [NM_018713]	CCAAGGGAGAAATGAGAATTAGCTTAATTGCTGCCTTTAATGTGTTTTGAGGAAC
A_24_P22079	FOXO1	-2,8527582	Homo sapiens forkhead box O1 (FOXO1), mRNA [NM_002015]	CAGGGAAAGGCATCTGGTCTGTCTGGAAAGCAAACATTATGTGGCCTCTGGTAGTT
A_23_P0014503	INTS6-AS1	-2,8481503	Homo sapiens INTS6 antisense RNA 1 (INTS6-AS1), long non-coding RNA [NR_103812]	TGAGGATGTACTGTGTATTAGGTGTGGTGCATATAAAAAATAAATAAATGTGGTC
A_23_P3577142	lnc-ANKRD11-5	-2,8411117	Homo sapiens cDNA FLJ40824 fis, clone TRACH2011113. [AK098143]	GGTAATGTGATCTCACTGTGGCTTTTGTTTTCATTTCCCTAATGTTTAGTTATGTTG
A_23_P3268304	LIMS2	-2,8406613	Homo sapiens LIM and senescent cell antigen-like domains 2 (LIMS2), transcript variant 5, mRNA [NM_001161404]	CCAGCGCAGACCTGGTGTTTGTTTGTTGGGCTCACGCTTGCACAATGAAGGCTTGT
A_23_P89941	CDKN2D	-2,8404205	Homo sapiens cyclin-dependent kinase inhibitor 2D (p19, inhibits CDK4) (CDKN2D), transcript variant 1, mRNA [NM_001800]	GAGTTATTCATATTCTGTTGGAAGCTTGTTTCCAGTCTCTTGTACAGCGTTTTAAA
A_23_P3288844	IL6R	-2,8385825	Homo sapiens interleukin 6 receptor (IL6R), transcript variant 1, mRNA [NM_000565]	ATTTTAGACCCTATTGCTGCTTGAGGCAACTCATCTTAGGTTGGCAAAAGGCAGC
A_21_P0003896	lnc-TECRL-1	-2,8377988	LNCipedia lincRNA (lnc-TECRL-1), lincRNA [lnc-TECRL-1:3]	TGAAAGCACCAGGAGTCATAGCCAACAATCACTTTAATATTTCTCCAGCTAATTCT
A_23_P388150	PLA2G12B	-2,8371398	Homo sapiens phospholipase A2, group XIIB (PLA2G12B), mRNA [NM_032562]	CATCTGTGCAGAGGAGGAAGGAAGGAAGTTATGAGGAAGAAGTGATTCCTTCCTG
A_23_P69573	GUCY1A3	-2,831306	Homo sapiens guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (GUCY1A3), transcript variant 1, mRNA [NM_000856]	AGCCCAACAACTTACAGATTACTCAAAGACTGTCCTGGTTTCGTGTTTACCCCTCG
A_19_P00800061	LOC100289026	-2,8231418	PREDICTED: Homo sapiens putative uncharacterized protein FLJ00310-like (LOC100289026), misc_RNA [XR_424060]	GAGGTTAGTTATATGACCGTTTCTCTTTAGGGTTTCATTTCTCTAGCGTAATTCTTG
A_24_P22976	ARRDC2	-2,817966	Homo sapiens arrestin domain containing 2 (ARRDC2), transcript variant 2, mRNA [NM_001025604]	TAAAGGTCAGAGAAGGTCAGAGCTGAGTGACGTTTGGAATCCACCCCGTTTATTGT
A_19_P00318740	LOC101928858	-2,8155324	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928858 (RP11-434D9.1), transcript variant X3, ncRNA [XR_427726]	GCTCCAGACAGACAACCTTCTATAAACTCCAGGATGCTCCATCAATGCCGTCTGGA
A_23_P382775	BBC3	-2,8142805	Homo sapiens BCL2 binding component 3 (BBC3), transcript variant 4, mRNA [NM_014417]	AGTCTGGGAGTGGGGAGGGATGGCCCAGCCTGTAAGATACTGTATATGCGCTGCT
A_23_P117582	JDP2	-2,812841	Homo sapiens Jun dimerization protein 2 (JDP2), transcript variant 1, mRNA [NM_130469]	GGGGTGCATTTCCATCCTTGTAACCCTTCATAGTACTCAGTCCTGTATCGCTCAG
A_23_P426196	MAST3	-2,8071172	Homo sapiens microtubule associated serine/threonine kinase 3 (MAST3), mRNA [NM_015016]	GCACGCTCCAGTATGCCAGTCCTGCGGGATTACGTCCAGCTACTTCCAGAAACACT
A_23_P387471	MICB	-2,8008547	Homo sapiens MHC class I polypeptide-related sequence B (MICB), transcript variant 1, mRNA [NM_005931]	TATGCATTACTCTGTGTCTACTATTATGTGTGCATAATTTATACCGTAAATGTTTAC
A_23_P424002	POU2F1	-2,794282	Homo sapiens POU class 2 homeobox 1 (POU2F1), transcript variant 1, mRNA [NM_002697]	GGAACATTTGCCTAATTTGTAATAAAACACTGTCTTTTCAGGGTTGCTTCATGGGT
A_23_P372638	CHD9	-2,7924664	Homo sapiens chromodomain helicase DNA binding protein 9 (CHD9), mRNA [NM_025134]	TATGTTTACAGCGACAGCCTCCATCTTCCAAGAAGAGCGATGGTTCTGGGACATAT
A_24_P876408	C11orf95	-2,791083	Homo sapiens chromosome 11 open reading frame 95 (C11orf95), mRNA [NM_001144936]	ACAGCAGCCTTAGTTTAGGAGAAGAGCTAATCACAGGTGACCACTCAAGTTCTTTC
A_23_P206382	C16orf70	-2,7893444	Homo sapiens chromosome 16 open reading frame 70 (C16orf70), mRNA [NM_025187]	CTGGGCTGCTCAGTCCCTTCATGGGTCTTGCTAATGGAAAGTAGCATATATGTGCT
A_24_P158946	FGD4	-2,782124	Homo sapiens FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4 (FGD4), mRNA [NM_139241]	GGAAATGCTCCGACTACAAAGCTCAACTTGAATATGATGGTGGTAAATTGAGCAA
A_23_P123071	CAV2	-2,7800164	Homo sapiens caveolin 2 (CAV2), transcript variant 1, mRNA [NM_001233]	CTCTTTGAAATCAGCAAATACGTAATGTACAAGTTCCTGACGGTGTTCCTGGCCAT
A_23_P149775	ARHGAP12	-2,7752526	Homo sapiens Rho GTPase activating protein 12 (ARHGAP12), transcript variant 1, mRNA [NM_018287]	TGTATAATAAAACACAGGGTTTGGAAGGTTTTGTTACAGGGAGCATGGTCTGTTGA
A_23_P179676	TOB2	-2,7654924	Homo sapiens transducer of ERBB2, 2 (TOB2), mRNA [NM_016272]	AGAATGATGTCTTTTTCTCAATGCAGTGAGTTATAGATTCTCTAGTTTTCTCCCTAC
A_23_P120883	HMOX1	-2,764352	Homo sapiens heme oxygenase (decycling) 1 (HMOX1), mRNA [NM_002133]	TGGGGAGGGAGGTGTTTAACGGCACTGTGGCCTTGGTCTAACTTTTGTGTGAAATA
A_24_P925040	CAV2	-2,763891	Homo sapiens caveolin 2 (CAV2), transcript variant 1, mRNA [NM_001233]	ATTTGATTAATAAAATACTATTTGAATAAATTATGAGCTATCCTTTCAAACAGCT
A_23_P145175	ZNF318	-2,7592514	Homo sapiens zinc finger protein 318 (ZNF318), mRNA [NM_014345]	CCATTTGTGTTGTGAAGGGGTAGAAGATCTCTGAAACTTGTCTTTAGATTGAACTC
A_19_P00801088	ANKRD20A12P	-2,7439601	Homo sapiens ankyrin repeat domain 20 family, member A12, pseudogene (ANKRD20A12P), non-coding RNA [NR_046228]	CCTGGAGCTCTCATTTTCAAGAGATATCCATTTGCTAACTTTATTCAAGAAATGTG
A_23_P254081	LIAS	-2,7414536	Homo sapiens lipoic acid synthetase (LIAS), transcript variant 1, mRNA [NM_006859]	TTTTTAAAATTTGATTCCAGTTAATAACAGAGGTGGTGCCAGAATGCCTGGACTGC
A_23_P62901	BTG2	-2,73309	Homo sapiens BTG family, member 2 (BTG2), mRNA [NM_006763]	TTTTAGAAGCAGCCTCATGGTCTCATGCTTAATCTTGTCTCTCTTCTTCTTTATG
A_23_P3881056	LOC100996405	-2,7130878	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC100996405 (LOC100996405), mRNA [XM_003846604]	GGAGAAAGACTGAAACGGAGATTTGCATGAGCTGGTTTGAGCATGTCACAAGACT
A_19_P00316242	LOC101928858	-2,7092013	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101928858 (RP11-434D9.1), transcript variant X3, ncRNA [XR_427726]	TGGACTTTTCCCAGCTCCAGACAGACAACCTTCTATAAACTCCAGGATGCTCCATC
A_23_P3271990	DGAT1	-2,7040336	Homo sapiens diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT1), mRNA [NM_012079]	TCTCTGTGGAGCGGGGAACGGGACAGTTGTGTAAAAATCCAAAATACAATTCTGA
A_24_P294851	TRIM38	-2,6986039	Homo sapiens tripartite motif containing 38 (TRIM38), mRNA [NM_006355]	AGACCAAATTACCATACCCGAGTGAGTAATGACAGGACTACAACTAAAACATAAA
A_23_P211957	TGFBR2	-2,6881166	Homo sapiens transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa) (TGFBR2), transcript variant 1, mRNA [NM_001024847]	CATGCTGATACCATCCCAATAGCTGTTGCCCATTGACCTCTAGTGGTGAGTTTCTAC
A_23_P357185	CHDH	-2,6878536	Homo sapiens choline dehydrogenase (CHDH), mRNA [NM_018397]	TTGCTCCCAGGCTCCTGCCTGAAACTATCTAGCACACTAGGACCCAGGTGGTACCC
A_23_P3290343	CYP1B1	-2,6863625	Homo sapiens cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1 (CYP1B1), mRNA [NM_000104]	ATTAGCGTTTAAGGTGAGCATAAATCAACTGTCCATCAGGTGAGGTGTGCTCCATA
A_24_P68908	LOC344887	-2,6810422	Homo sapiens NmrA-like family domain containing 1 pseudogene (LOC344887), non-coding RNA [NR_033752]	CATCATATTGTAATCGTCTTATTTGCTAGTTTTCTTCCTTACTGTGAGTGAACTAACA
A_23_P431268	PLEKHA6	-2,6679795	Homo sapiens pleckstrin homology domain containing, family A member 6 (PLEKHA6), mRNA [NM_014935]	TTAGGTACTGAAGAATCCCAGTGAGTTCTGCATTTGTATCTTGCAAGTTTGTATAA
A_23_P154379	NAT8	-2,6671786	Homo sapiens N-acetyltransferase 8 (GCN5-related, putative) (NAT8), mRNA [NM_003960]	CACCTCCCTTCTTCTAAGGTAGGGAGTCTGTGATCTCTTTCTGTGTGTATTGGTCAC
A_23_P25150	HOXC9	-2,667135	Homo sapiens homeobox C9 (HOXC9), mRNA [NM_006897]	AGAAAACTCTTGCGATTTGGGAGGGTTCAGTGTTGAGATATTGGTGTTTTAGAGTT
A_23_P212552	TBL1XR1	-2,6632295	Homo sapiens transducin (beta)-like 1 X-linked receptor 1 (TBL1XR1), mRNA [NM_024665]	TGGCAGCAAATGCCAACATTTTGTGGAATAGCAGCAAATCTACAAGAGACCCTGG
A_24_P179816	SLC27A3	-2,6624103	Homo sapiens solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 3 (SLC27A3), mRNA [NM_024330]	CCCACGCTTTGGACCTTATGCAGCTCTACACCCACGTGTCTGAGAACTTGCCACCT
A_23_P208961	MUM1	-2,6615822	Homo sapiens melanoma associated antigen (mutated) 1 (MUM1), transcript variant 1, mRNA [NM_032853]	CATTGTGGGTTCT

A_32_P109922	ZFAT	-2.6076236	Homo sapiens zinc finger and AT hook domain containing (ZFAT), transcript variant 1, mRNA [NM_020863]	TATTTCACTGTTCGCCTCCCATTCTAAGGAGGTGAGGTGGTTGGAATAAAAACAGT
A_23_P207319	MAP3K14	-2.6070614	Homo sapiens mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14 (MAP3K14), mRNA [NM_003954]	CAGGACTCACGTAGCATTAAATCAGCTGTGAATCGTCAGGGGGTGTCTGCTAGCCT
A_23_P98483	ZBED5	-2.603731	Homo sapiens zinc finger, BED-type containing 5 (ZBED5), transcript variant 1, mRNA [NM_021211]	TGCAGTGCGTGTACTTCTTCCTTTTGCTACAATGCACCTGTGTGAAACGGGGTTTTC
A_23_P99540	ZFP36L1	-2.602361	Homo sapiens ZFP36 ring finger protein-like 1 (ZFP36L1), transcript variant 1, mRNA [NM_004926]	CACACATTAAGATGAATGTAATTATTATTCCTCTTGCTGGTCACTACCGTCGCTTTC
A_23_P3303385	NCAPD2	-2.598204	Homo sapiens non-SMC condensin I complex, subunit D2 (NCAPD2), mRNA [NM_014865]	CGTTGAGCTGCTTCAACTTTGGAATATATGTTTGCCAATCTCCTTGTTTTCTAATGA
A_21_P0012995	lnc-TAF9-2	-2.5963092	zi16a07.s1 Soares_fetal_liver_spleen_1NFLS_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:430932 3', mRNA sequence [AA678297]	GACAATGGGTAAATAGAATTTTTCAGATTATTAAAAGCTGAAGGATGCCCACGTA
A_23_P152305	CDH11	-2.595996	Homo sapiens cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast) (CDH11), mRNA [NM_001797]	AACTAATACGTGCCAGATATAACTGTCTTGTTTCAGTGAGAGACGCCCTATTTCTA
A_23_P167818	FAM184A	-2.5949886	Homo sapiens family with sequence similarity 184, member A (FAM184A), transcript variant 1, mRNA [NM_024581]	AGGAGTGGTTTGCCCGGTACTTCACATTCTGAAAGAATTGTGTTGGCACAGCTCTG
A_23_P117037	LETMD1	-2.592799	Homo sapiens LETM1 domain containing 1 (LETMD1), transcript variant 1, mRNA [NM_015416]	CTTCACTGGCATGGGCTAACCACTTCTTTTTCAAACCCTCTGAACACCTTTTTCTGA
A_24_P251599	CAV3	-2.5920782	Homo sapiens caveolin 3 (CAV3), transcript variant 2, mRNA [NM_001234]	ATTAAGAGCTACCTGATCGAGATCCAGTGCATCAGCCACATCTACTCACTCTGCAT
A_23_P3303474	CYP4A11	-2.5914366	Homo sapiens cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 11 (CYP4A11), mRNA [NM_000778]	GCCTGCTTGTCTGTTCCTATTATTAGTTTCCTATTACTGCTGTAATAAACTATCACAA
A_23_P101246	VSIG10L	-2.590389	Homo sapiens V-set and immunoglobulin domain containing 10 like (VSIG10L), mRNA [NM_001163922]	ACATCATTAACTCAGCACTTAACCCAGAGCCTCACACACAGCAGGCAATCAATAA
A_24_P778906	ANKRD20A12P	-2.5899	Homo sapiens ankyrin repeat domain 20 family, member A12, pseudogene (ANKRD20A12P), non-coding RNA [NR_046228]	TCAAGCCTCAGACTTCAAATAATTGCCAGAACTACTTGACTGAGGTTAGTTATATG
A_24_P181149	BBS10	-2.578716	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 10 (BBS10), mRNA [NM_024685]	TTGTAAGGATATGTCATGTATTTACTGGTTTTTCTTGTATCTGGTGCATAGCCAGAC
A_33_P3235611	SLC46A1	-2.5750492	Homo sapiens solute carrier family 46 (folate transporter), member 1 (SLC46A1), transcript variant 1, mRNA [NM_080669]	GGGTGGCTATTCTCAAACTTTGCACTCAAAGAAACTCTATACTTAGTCTTATTTTCT
A_24_P405705	SLC2A2	-2.5723224	Homo sapiens solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2 (SLC2A2), transcript variant 1, mRNA [NM_000340]	TTCCTGGAAAGACTGATTGTTTTATGGTGTGTTCCTAACATAAAATAATCGTCTCC
A_23_P164284	CLDN7	-2.5642865	Homo sapiens claudin 7 (CLDN7), transcript variant 1, mRNA [NM_001307]	AACCCTTTGATCCCTACCAACATTAAGTATGAGTTTGGCCCTGCCATCTTATTGGC
A_33_P3226650	GSTA7P	-2.5605505	Homo sapiens glutathione S-transferase alpha 7, pseudogene (GSTA7P), non-coding RNA [NR_033760]	CTGCAACAATGAAGTGATTTACCTAAGTGTTGATTCTGATTGTTGTGAGACCAATA
A_23_P100001	FAM174B	-2.5475864	Homo sapiens family with sequence similarity 174, member B (FAM174B), mRNA [NM_207446]	ATCTCATGGAAAAGCTGGATTCCTCTGCCTTACGCAGAAACACCCGGGCTCCATCT
A_23_P105592	MVK	-2.5434232	Homo sapiens mevalonate kinase (MVK), transcript variant 1, mRNA [NM_000431]	AGGGGCTGTCCCGGAGGCGGTGGGCCTGGTTAAATAAGGCAGGGTTTATATGCAC
A_23_P35977	PDZD3	-2.5411656	Homo sapiens PDZ domain containing 3 (PDZD3), transcript variant 2, mRNA [NM_024791]	GACCTTTTCTAGATATGACTCCAGGACCCTTGAGTGTAATGCAAAAATTTGGAGAC
A_33_P3398331	MMP24	-2.5404813	Homo sapiens matrix metallopeptidase 24 (membrane-inserted) (MMP24), mRNA [NM_006690]	GACATCACAGCATTTCAGTGTCAGTCACATTTTAAACTGATCAGCCTTTGTATAATG
A_33_P3290573	FAM46A	-2.537198	Homo sapiens family with sequence similarity 46, member A (FAM46A), mRNA [NM_017633]	TTGGACTTCTTACCCGAGGGGGTGAACAAAGAGAATCACACCACTCACGCTCA
A_33_P3379926	SLC17A4	-2.5296085	Homo sapiens solute carrier family 17, member 4 (SLC17A4), transcript variant 1, mRNA [NM_005495]	AGCTTGGGAATAAGCCTTAAAGAATTCCAGTATTTAATGGTCAGCTGGAGGATGAT
A_23_P87742	IFFO1	-2.5248628	Homo sapiens intermediate filament family orphan 1 (IFFO1), transcript variant 4, mRNA [NM_001039670]	CTCAGGGTCTCTGTTTAAGTATCAGCTAAAGATGTGCTTCCTCCGTGTCTGTCATAC
A_23_P75038	DCLRE1A	-2.523202	Homo sapiens DNA cross-link repair 1A (DCLRE1A), transcript variant 2, mRNA [NM_014881]	GGCAGTTATATTCTGCATCAAGCCTTAGAAGAGGAAGCAAAGGCAGATTCAGGGA
A_33_P3248439	MVB12B	-2.5192711	Homo sapiens multivesicular body subunit 12B (MVB12B), transcript variant 1, mRNA [NM_033446]	CTTGTACTTGGCAAGGGAAGTCCACTGTGTGATTGTCTGTATTCTTAATATAATTTC
A_24_P57700	ZHX3	-2.5173635	Homo sapiens zinc fingers and homeoboxes 3 (ZHX3), mRNA [NM_015035]	CAGGTGTGAGAGACCAAACCGAGAAAACAGCATACTCTATCACTTAAGCCTTGGG
A_23_P342091	OARD1	-2.5165668	Homo sapiens O-acyl-ADP-ribose deacylase 1 (OARD1), mRNA [NM_145063]	GCAGGGAAACCAGATTGTCGGGACTATGACCTTTTTCTCCAGTATGCTACCTGATT
A_23_P200801	PDE4DIP	-2.5158105	Homo sapiens phosphodiesterase 4D interacting protein (PDE4DIP), transcript variant 5, mRNA [NM_001002811]	TTCCATCACTTTCCTTGAAAATATATCTTCAGCTTTGGGTAGGAGGAATCTTGGTC
A_23_P68505	FAM217B	-2.5100923	Homo sapiens family with sequence similarity 217, member B (FAM217B), transcript variant 2, mRNA [NM_001190826]	AGCACTGAGTGTTTTGCTAGTCTAGTGACATGGGTTATTGTATTTCCGAGAAGTGC
A_23_P408913	TTC30B	-2.5095985	Homo sapiens tetratricopeptide repeat domain 30B (TTC30B), mRNA [NM_152517]	CTTCATGGCAGAAACATACCTGCTGTTATTGAACAACCCCTGGAAGAAGAAAGAA
A_23_P156156	ZCCHC9	-2.4904406	Homo sapiens zinc finger, CCHC domain containing 9 (ZCCHC9), transcript variant 1, mRNA [NM_032280]	CCCTGTAGCCAGGACTATGCTGTAGATATCAGTATGATCTGGGTGTGGCCAAAAAC
A_23_P119763	ABCG5	-2.4848552	Homo sapiens ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 5 (ABCG5), mRNA [NM_022436]	TCTTGGATCCAAGCAGGCCTTGAATGCAATGGAAGTGGTTTATAGTCCCTTGCTCT
A_23_P304110	SOWAHA	-2.4726474	Homo sapiens sosondowah ankyrin repeat domain family member A (SOWAHA), mRNA [NM_175873]	ACTTAAGGCAGTCTTTCATGGAATGTTTGATTGAGCAATGAAATAAACAGTCCTC
A_24_P120537	SH3RF2	-2.472537	Homo sapiens SH3 domain containing ring finger 2 (SH3RF2), mRNA [NM_152550]	CCCACCATCCATCCTGGTGAAACCAGAAAACTCAAGAAATGGCATCGAAAAGCAA
A_33_P3224105	KNSTRN	-2.4674385	Homo sapiens kinetochore-localized astrin/SPAG5 binding protein (KNSTRN), transcript variant 2, mRNA [NM_001142761]	TTCTTTCCATCCTGGTTGGGCTTCTGTACCTCCTTATTAATTTATGAACCTGAAGT
A_32_P86739	CASC10	-2.466417	Homo sapiens cancer susceptibility candidate 10 (CASC10), mRNA [NM_001010911]	CTGACTTTTCCCAGCTAAGTTTCCCCTCAATAAAAGCCCGCTTTCTGGGAAAGAC
A_23_P501831	FAXDC2	-2.4598413	Homo sapiens fatty acid hydroxylase domain containing 2 (FAXDC2), mRNA [NM_032385]	GGGCCCAGCCCTATCCTTTTCTGTATCAAACAAAATCCTTGAGGTTGGTATACAAG
A_33_P3396444	PTGR1	-2.4583285	prostaglandin reductase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18429] [ENST00000374313]	ATGAGGTGAGATGGTCACATGGGGATGAAGTAATTCTTTAACATACATCTGTATGC
A_23_P303181	SPHK2	-2.4581373	Homo sapiens sphingosine kinase 2 (SPHK2), transcript variant 1, mRNA [NM_020126]	TTCGTCTCATGCGCGTCCTCCGTCCCAATCTAAAAAGCAATTGAAAAGGTCTATG
A_23_P93213	SLC22A7	-2.4537094	Homo sapiens solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 7 (SLC22A7), transcript variant 2, mRNA [NM_153320]	AGAGAAAGAGTGCCCCAACCAGTCTTCAGGAGGAAGAGATGCCCATGAAGCAGGT
A_23_P35205	RCAN3	-2.4503646	Homo sapiens RCAN family member 3 (RCAN3), transcript variant 1, mRNA [NM_013441]	CCACTGCTAGGCCTCAATGTAAATTCAGTTGAAATTTGCAATTCTATCAGCAATTT
A_33_P3417195	C17orf82	-2.4478743	Homo sapiens chromosome 17 open reading frame 82 (C17orf82), mRNA [NM_203425]	GGGGAGGGCCCAGGGGTCAGCCTGAGAATCTCGCCCTTGGATTAAAAGCCACCAA
A_33_P3344243	C4orf46	-2.4407096	Homo sapiens chromosome 4 open reading frame 46 (C4orf46), transcript variant 1, mRNA [NM_001008393]	CCACTACTTGTGTTTACCTTTTCATTGAGTTTTCTCCTGTGTGATGTACGTTGCATA
A_33_P46871	SLC29A3	-2.4384024	Homo sapiens solute carrier family 29 (equilibrative nucleoside transporter), member 3 (SLC29A3), transcript variant 1, mRNA [NM_01834-	TTCACAGCTGATGGTTAACATTCCACCTTCTTTCTAGCCCTTCAAAGATGCTGCCA
A_33_P3333054	SYBU	-2.4382782	Homo sapiens syntabulin (syntaxin-interacting) (SYBU), transcript variant 1, mRNA [NM_0010997744]	ATTCAGTACTCAGAGAGGGGGAACGGATCCTGTGTATAACATCGGGGCCTTGCTC
A_33_P3414591	TWIST1	-2.4364235	Homo sapiens twist family bHLH transcription factor 1 (TWIST1), mRNA [NM_000474]	AAGCTGAGCAAGATTCAGACCCTCAAGCTGGCGGCCAGGTACATCGACTTCCTCT
A_23_P416581	GNAZ	-2.422956	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha z polypeptide (GNAZ), mRNA [NM_002073]	AGATGTACGGGGAAAGAAGAAGCTGGGGATTGGATGAAAGTCAAAGGTTGTCTAC
A_33_P3691916	FAM13A	-2.4225435	Homo sapiens family with sequence similarity 13, member A (FAM13A), transcript variant 1, mRNA [NM_014883]	GTTTGGAATTCTTTGCTCTACTGTTTACATTGCAGATTGCTATAATTTCAAGGAGTC
A_23_P25293	NCAPD2	-2.4185348	Homo sapiens non-SMC condensin I complex, subunit D2 (NCAPD2), mRNA [NM_014865]	CCTGTGCAGGGTATCCTGTAGGGTGACCTGGAATTCGAATTCTGTTTCCCTTGTAA
A_23_P50426	KANK2	-2.4183145	Homo sapiens KN motif and ankyrin repeat domains 2 (KANK2), transcript variant 1, mRNA [NM_015493]	TGCGCCCATTCTCTTCTCACGCATATCCATGAGCTTTAATTTCACTTTCTGATCACC
A_23_P50217	ZNF671	-2.4150088	Homo sapiens zinc finger protein 671 (ZNF671), mRNA [NM_024833]	TCAGCTTTGTTCAAGAGGACACAGAAGGATTCTGCAAATAGCCTGCAGAGACTTAC
A_33_P3283599	ANKRD20A8P	-2.4146974	Homo sapiens ankyrin repeat domain 20 family, member A8, pseudogene (ANKRD20A8P), non-coding RNA [NR_003366]	TCCTTATGGAGAAAGAGCGGATGAAATATTTTCTCAGCACTCTTCCTACAAGGCGA
A_23_P108437	FZD5	-2.4078016	Homo sapiens frizzled class receptor 5 (FZD5), mRNA [NM_003468]	AGCCAAATGAGGCACATACCGAGTCAGTAGTTGAAGTCCAGGGCATTCGATACTG
A_33_P3363674	NFYC	-2.4064698	Homo sapiens nuclear transcription factor Y, gamma (NFYC), transcript variant 5, mRNA [NM_001142590]	TAAGAGACAGATTTATTCCCTGTGGAGAGTGGGTGGATTCATTGCCACACTCTTTT
A_24_P410516	GOLGA6L9	-2.403603	Homo sapiens golgin A6 family-like 9 (GOLGA6L9), transcript variant 1, mRNA [NM_198181]	TGCCGAGAACAGGGAGCTAAACATCACCATCATCTAAGAGCGGGTCAAGGAATTA
A_21_P0005897	-RP11-973F15.1.	-2.4018352	LNCipedia lincRNA (lnc-RP11-973F15.1.1-2), lincRNA [lnc-RP11-973F15.1.1-2:2]	CAATCGATGAACCAGCACTCCTGATTCTCTGCAGCCTGCAAACTTCGGGTAAGAGC
A_23_P34788	KIF2C	-2.3978887	Homo sapiens kinesin family member 2C (KIF2C), transcript variant 1, mRNA [NM_006845]	AGAGGAAGGAGCTCTTAGTTACCCTTTGTGTTGCCCTCTTTCCATCAAGGGGAA
A_23_P111811	ING3	-2.3954358	Homo sapiens inhibitor of growth family, member 3 (ING3), transcript variant 1, mRNA [NM_019071]	TCAACAGGTATATTCTGCTGCATGTACTGTACTCCAGAGCTGTTATGTAACACTGT
A_23_P93032	ZBED3	-2.3947618	Homo sapiens zinc finger, BED-type containing 3 (ZBED3), mRNA [NM_032367]	CATTCCATACCAAAGACTTATCACACCATGTGCCTATACACCCAGCAGCCCAAGG
A_23_P4922	C19orf68	-2.3935406	Homo sapiens chromosome 19 open reading frame 68 (C19orf68), mRNA [NM_199341]	GAGAGTCTCCAGCAGGGGAGGGGAATTGTTTGGACTATTGTTCTTCAGGATTGGAA
A_23_P44363	CASKIN2	-2.3928335	Homo sapiens CASK interacting protein 2 (CASKIN2), transcript variant 1, mRNA [NM_020753]	GCAGAGAGAAATGCATATATTTTAAATGGAATTTATTCTATCAACTGCCTGAGAGC
A_23_P423197	RXRA	-2.3902874	Homo sapiens retinoid X receptor, alpha (RXRA), transcript variant 1, mRNA [NM_002957]	AGGCAGGAGATGCATCTATTTTAAGATGCTTTGGAGCAGACAGCTTTAGCCGTTCC
A_33_P3365134	PPP1R13B	-2.3852355	Homo sapiens protein phosphatase 1, regulatory subunit 13B (PPP1R13B), mRNA [NM_015316]	ATAGTGTGGTGAAGAAAAGTGAACGCCCTTGTAGAGCAGCCCGACCACAGGAGCA
A_23_P145016	BRD8	-2.38509	Homo sapiens bromodomain containing 8 (BRD8), transcript variant 1, mRNA [NM_006696]	CCACACGACATGAGCTGGAAAATCTCTCTTAGAGAGTTGGAGTAGCACAATTGCC
A_32_P61684	PAG1	-2.3833454	Homo sapiens phosphoprotein membrane anchor with glycosphingolipid microdomains 1 (PAG1), mRNA [NM_018440]	GTAATGGTACCTGAGGAACTGAAATGGGTATTTGTTTTCGTATGTTTCTGCCAGTA
A_24_P183128	PLAC8	-2.3799083	Homo sapiens placenta-specific 8 (PLAC8), transcript variant 2, mRNA [NM_016619]	TAAAAACTGATGGTGAAAAGCTCTTACCGAAGCAACAAAATTCAGCAGACACCTC
A_33_P3281616	CDPF1	-2.379589	Homo sapiens cysteine-rich, DPF motif domain containing 1 (CDPF1), mRNA [NM_207327]	TTAGAATTCTGAGAGGCAGGAACTGCTCTGTCTTTGTAACTCTCAAGGCCAACTC
A_23_P94434	HRCT1	-2.3784444	Homo sapiens histidine rich carboxyl terminus 1 (HRCT1), mRNA [NM_001039792]	CCCCAGTGTACTATGGCAGCAGAGAATGGAGGAACACTGGGTCTGCAGTGCTGAA
A_33_P3243878	GOLGA6L4	-2.3682296	Homo sapiens golgin A6 family-like 4 (GOLGA6L4), mRNA [NM_001267536]	TCGGGCTGCCGAGAACAGGGAGCTAAACATCACCATCATCTAAGAGCATGTTATGCTC
A_23_P430181	ZBTB3	-2.3654811	Homo sapiens zinc finger and BTB domain containing 3 (ZBTB3), mRNA [NM_024784]	CAAGCACTGGGAATTTTCCTGAGGTGTAATCGCTTCTACTGTATGTTTGGAGA
A_33_P3412975	SIX5	-2.3650472	Homo sapiens SIX homeobox 5 (SIX5), mRNA [NM_175875]	GCCGCTGTGTCTCCTTTGTATCCTAAATCTTTATTTTTCTAGGACATGTTATGCCTC
A_24_P366082	MICAL3	-2.3600333	Homo sapiens microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 3 (MICAL3), transcript variant 1, mRNA [NM_	AAAGCTCCCATTTTGTAACCACTAGTTTGCGGTTGACTTGAGTACTCTGGTGACTTC
A_33_P3456233	LINC01573	-2.3591027	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1573 (LINC01573), long non-coding RNA [NR_121577]	ACCAAGTGATTTTAAAGCCCCATCTGCCTTTCTCCACTTATAAAGAACTTGGGAC
A_23_P333421	ZNF862	-2.3573718	Homo sapiens zinc finger protein 862 (ZNF862), mRNA [NM_001099220]	AGGAGGTTTTAAAAACCATGTTTAATTCCTAACCTTTTGCTACCTGAATAAAGCAG
A_33_P3297883	LOC100131796	-2.3551059	Homo sapiens LP2570 mRNA, complete cds. [AY203937]	CTGCCGTGGATCATTTCCCATTTTGGAGAGTCAAACCCCAATACCCTTGCTCAAAG
A_33_P3348614	TBL1XR1	-2.3491647	Homo sapiens transducin (beta)-like 1 X-linked receptor 1 (TBL1XR1), mRNA [NM_024665]	TATTTGAAGTTTGCTGGAATGCAGCAGGAGACAAAGTTGGAGCCAGTGCATCAGA
A_21_P0011373	RAD51-AS1	-2.3453078	Homo sapiens RAD51 antisense RNA 1 (head to head) (RAD51-AS1), long non-coding RNA [NR_040058]	GCCGAAACTGGAAGGTTACATTTAGTTCAGGATATGAAGATCATATAAGGCCTGC
A_23_P132159	USP18	-2.3433793	Homo sapiens ubiquitin specific peptidase 18 (USP18), mRNA [NM_017414]	CTGTCATTTTCCATTTCCGTTCCTGGATCTACGGAGTCTTCTAAGAGATTTTGCAAT
A_23_P410965	KIAA1522	-2.3396142	Homo sapiens KIAA1522 (KIAA1522), transcript variant 1, mRNA [NM_020888]	GGTAAATGAGCTTGACCTAGAGTAAATGGAGAGACCAAAAGCCTCTGATTTTTAA
A_23_P53363	XRCC6BP1	-2.3275375	Homo sapiens XRCC6 binding protein 1 (XRCC6BP1), mRNA [NM_033276]	GTGCTCAGAGGTTCGAGCTGCTAACCTTAGTGGAGACTGCTCACTTGTCAATGAAA
A_23_P17811	SEC14L2	-2.3264315	Homo sapiens SEC14-like 2 (S. cerevisiae) (SEC14L2), transcript variant 1, mRNA [NM_012429]	AGATCGCAATGAGGAGTAGCAGGGTAGCTGGTTGCTAGAGTTACGGTGGGGATCA
A_23_P161156	ZNF438	-2.3262525	Homo sapiens zinc finger protein 438 (ZNF438), transcript variant 2, mRNA [NM_182755]	GTGCTTTATGGTGGTGCTTAGTCACAAAGATCAAACAACAGGATTGGTGTGAGTGA
A_23_P56759	KRCC1	-2.3250206	Homo sapiens lysine-rich coiled-coil 1 (KRCC1), mRNA [NM_016618]	GATATCCGTGTTCATACCACTTTTCTTATGTGAATAGGTTCTTTAACTTCTAACAAA
A_32_P5276	ARHGEF26	-2.3210413	Homo sapiens Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 26 (ARHGEF26), transcript variant 1, mRNA [NM_001251962]	GCACTGGGGACTTCTAACCCTTGGATTGCTCTTTTTGACCTGTGCATACCTTCTAAT
A_33_P3393341	LPIN3	-2.3204906	Homo sapiens lipin 3 (LPIN3), transcript variant 1, mRNA [NM_001301860]	CAGCTGCCTAAGCCCTCACCTTGGGGGAGGATCAAAGGGAATAAAGAGAACTCTT
A_32_P119033	PLCXD3	-2.3204207	Homo sapiens phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 3 (PLCXD3), mRNA [NM_001005473]	GGATCTGGTTATTGATACTTTAATAAATGTGGTGTAAAGAAAATCCATGGCTACAC
A_33_P3370812	TBC1D1	-2.317701	Homo sapiens TBC1 (tre-2/USP6, BUB2, cdc16) domain family, member 1, mRNA (cDNA clone IMAGE:5211948), with apparent retained	GAAAAACAGCTAATACATGCTAGGCTTGATATCTAGGCGATGGGTTGGTAGGTGC
A_23_P65797	KLHL25	-2.3115516	Homo sapiens kelch-like family member 25 (KLHL25), mRNA [NM_022480]	GACGTGCCATGGTGCTTTCCCCAAAAGTTGTGTTGCTTTTATCAGTTTTCTAACTTA
A_24_P331150	CYP4F22	-2.3078825	Homo sapiens cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 22 (CYP4F22), mRNA [NM_173483]	CTGAACCCCTGGAAGGCTTCCAAACTGAGGAAAGCTGGAGCCTGACGTCAGAGCT
A_33_P3306948	LRP6	-2.304739	Homo sapiens low density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6), mRNA [NM_002336]	GCCCTTGTCCACTTATTCACTTCCCTCTTTTGTAAAATAAGTGCTTTAATTATAAA
A_23_P254079	STBD1	-2.304632	Homo sapiens starch binding domain 1 (STBD1), mRNA [NM_003943]	CACTGATTGACAGACTTGTGCTGATCCATTATTACTTTAGGGCTTGATTCTCTTGGC
A_33_P3220837	MAFB	-2.3034124	Homo sapiens v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B (MAFB), mRNA [NM_005461]	TGGCAGCAAGCTGAGGGTCTTTGTTTGGGTTTATTATTACGGTATTTTGTTTGTAA
A_23_P151337	DLEU1	-2.3017066	Homo sapiens deleted in lymphocytic leukemia 1 (non-protein coding) (DLEU1), transcript variant 2, long non-coding RNA [NR_002605]	CATCTCTTTCTACTCTCCTATTTGTATTTTGTGTTCCTATCAAAGTGTCGTATCTGGC
A_23_P108501	EPHA4	-2.3002827	Homo sapiens EPH receptor A4 (EPHA4), mRNA [NM_004438]	AGATGCACGGCAGAATGGTTCCCGTCTGAGCCAGTACTGAATAAACTCAAAACTC
A_23_P341532	SETDB2	-2.2948225	Homo sapiens SET domain, bifurcated 2 (SETDB2), transcript variant 1, mRNA [NM_031915]	GAAGCTGGGACTGTGCCTGAGAAGGAAATCTTCTGCCAATGTGGGGTTAATAAATC
A_23_P436526	SLC25A42	-2.2941658	Homo sapiens solute carrier family 25, member 42 (SLC25A42), mRNA [NM_178526]	GTGTGAAGGGATCTGAGCTTGTTCATCTCCAGTCGTGACTTCATTTCCCTTCCTTCT
A_33_P3308949	DBT	-2.291904	Homo sapiens dihydrolipoamide branched chain transacylase E2 (DBT), mRNA [NM_001918]	TCCAATGTCCTTCTAACTTCTGGCCAATTCCCAGTAGGCTATAGAATAAACAGTTT
A_23_P52986	VWCE	-2.2892253	Homo sapiens von Willebrand factor C and EGF domains (VWCE), mRNA [NM_152718]	GGATTCCACTCACTGGGACTGTACCGCCAGGTGTCATGCGTCTCTCTGAGGTTTCC
A_33_P3347241	ANKRD20A12P	-2.2881777	Homo sapiens ankyrin repeat domain 20 family, member A12, pseudogene (ANKRD20A12P), non-coding RNA [NR_046228]	GTTGAAAATCTTACTAGTATAGGACTCAACAGAAAATATATTCCCCAAATGCCCGT
A_23_P311640	AGFG2	-2.2874699	Homo sapiens ArfGAP with FG repeats 2 (AGFG2), mRNA [NM_006076]	TAGTTAGCTGTTGGTGTCATGTTTGGATACCAGTGTTTTATATTTATACATAGAGAC
A_24_P106363	MARVELD2	-2.2868118	Homo sapiens MARVEL domain containing 2 (MARVELD2), transcript variant 1, mRNA [NM_001038603]	CAGCTCGGAGACATAGAGAATATATGGAACAACAGGAGATAAATGAGCCATCATT
A_23_P419202	ZNF658	-2.286381	Homo sapiens zinc finger protein 658 (ZNF658), mRNA [NM_033160]	TTTCATTAGGCTCATAGTTTGTGGAAAAATCCCAATATGCCGTTTATTCAGGTGGC
A_32_P79190	ANKRD20A12P	-2.2839286	Homo sapiens ankyrin repeat domain 20 family, member A12, pseudogene (ANKRD20A12P), non-coding RNA [NR_046228]	ACGTTACAACTGAGTTAGAAGAATATAAGGAAGCCTTTGCAGCAGCATTGAAAGC
A_33_P3239317	LINC01144	-2.2839088	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1144 (LINC01144), long non-coding RNA [NR_024270]	GTGTCACGGGCACGCATCTTCAACCTTGGCAAAATAAAGTTTCTGAATTAACTGAA
A_33_P3570208	LPP-AS2	-2.2819118	Homo sapiens LPP antisense RNA 2 (LPP-AS2), long non-coding RNA [NR_036497]	GCTCAGGTGAGCATGGTGAGCATGGTGTTAGCATGAACATCATATAAAGTTAACTA
A_23_P38427	RAB11FIP4	-2.2801552	RAB11 family interacting protein 4 (class II) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30267] [ENST00000621161]	AGATGGCCTCTGACTCTGTGGGATTCAACTTGACTTTTGCCCCAGGAGGCTCTG
A_33_P3402611	LOC102724462	-2.2774386	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC102724462 (LOC102724462), ncRNA [XR_428457]	AGTGATTTTTCTTAGAAGCAGAGGTGGAGCCACTGAGGAAGCACAGGCGAGCCCT
A_23_P320242	KIAA1324L	-2.2737627	Homo sapiens KIAA1324-like (KIAA1324L), transcript variant 2, mRNA [NM_152748]	AAGCAAATGATTTGGGTCTCAACTGAAGATGAAGCTCAACTCAGGAAGAGATTTA
A_21_P0008570	lnc-USP8-2	-2.2626755	Homo sapiens cDNA clone IMAGE:5261717. [BC035091]	CTCTCACCTTTTCCCAGCTATTTGGATGTATATACTTTTGCTTACTTTGTAGTGTAC
A_33_P3441060	TMEM242	-2.2613404	Homo sapiens transmembrane protein 242 (TMEM242), mRNA [NM_018452]	TCCTACTTGCCTAGGCTCTAATTAGTCAGCAATCAGGTTTAATAAAGGACATTTGA
A_33_P3493097	LOC648149	-2.2607012	Homo sapiens cDNA FLJ41355 fis, clone BRAWH2016724. [AK123349]	TAGAAGGCACTTGAATTTGTTTCTTCTGTAATACACATCACATAATGTTTAGGAGA
A_33_P3372705	SRGAP2B	-2.2601569	Homo sapiens SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 2B (SRGAP2B), mRNA [NM_001271870]	CCTTCTGCCCTCGAGAGAAGCGGTCTTGGAGGTATTGATTTAGGTGGTTGGATTTT
A_33_P3219256	BMPR1A	-2.2598267	Homo sapiens bone morphogenetic protein receptor, type IA (BMPR1A), mRNA [NM_004329]	CAGGCAGAAATATTTAGTATCTAGTCAGTATCTGTAGCTACACTGTATAACTGTTC
A_33_P3386237	TAT-AS1	-2.2463856	Homo sapiens TAT antisense RNA 1 (TAT-AS1), transcript variant 1, long non-coding RNA [NR_103851]	CCTCACTTATCTCAAGGGTCCAATGTAAGCAATAAAGTCTGTCTCTGGCTTCAACC
A_23_P254917	LGALS4	-2.2454479	Homo sapiens lectin, galactoside-binding, soluble, 4 (LGALS4), mRNA [NM_006149]	AGGGCTATGTGCCTCCCACAGGCAAGAGCTTTGCTATCAACTTCAAGGTGGGCTCC
A_23_P50108	NDC80	-2.2412574	Homo sapiens NDC80 kinetochore complex component (NDC80), mRNA [NM_006101]	AAAGTGGGAAATAACTTGCAACGTCTGTTGATAGAGATGGTTGCTACACATGTTGGGTC
A_33_P3348011	TOB2P1	-2.2396722	Homo sapiens transducer of ERBB2, 2 pseudogene 1 (TOB2P1), non-coding RNA [NR_002936]	GCATTTCTCCGTTACTCTGGAATATCCTGTCACTTCATCTATGTATTAAATCTGATT
A_23_P202170	MGEA5	-2.237372	Homo sapiens meningioma expressed antigen 5 (hyaluronidase) (MGEA5), transcript variant 1, mRNA [NM_012215]	GTGACTGTGAAACAGATGCCCTGGTCTTGCTTTCATCACTCTAGGATCATGAAGTG
A_33_P3288859	CDPF1	-2.2367795	Homo sapiens cysteine-rich, DPF motif domain containing 1 (CDPF1), mRNA [NM_207327]	AACTACTCAAGGCCAACTGTCACATGAAGGAATGAATAAAGAGTTTTTACTGACTT
A_23_P331700	SRRM3	-2.2364318	Homo sapiens serine/arginine repetitive matrix 3 (SRRM3), transcript variant 1, mRNA [NM_001291831]	GGTCACAGGCATAGGATAACATGTGCTTTGGACCTGACAAGGGAGTACCTGGGG
A_23_P417942	FNBP1L	-2.2357306	Homo sapiens formin binding protein 1-like (FNBP1L), transcript variant 1, mRNA [NM_001024948]	CTGTTCTTTTCAAGCTACTGTTTGTTTTTCTAAAAGCAGGATTTGCTTCCGTAGGAC
A_32_P19752	FAM76B	-2.234253	Homo sapiens family with sequence similarity 76, member B (FAM76B), mRNA [NM_144664]	TTGTGCTTTAGCCTGTTTTCCACTATTAATTAGCATTTACCAGTAAGGGTCATTTT
A_23_P62351	ARMCX6	-2.2340336	Homo sapiens armadillo repeat containing, X-linked 6 (ARMCX6), transcript variant 1, mRNA [NM_019007]	CCACAGAGCTTTGAGTAACTTCTTGGTTGTGCAGTCTGCAGGCAATGTTGGCATTG
A_32_P197489	KLF13	-2.2291956	Homo sapiens Kruppel-like factor 13 (KLF13), transcript variant 1, mRNA [NM_015995]	TTGTACAGTTCCCAGTCTGGCCTTGGCTTGCTCGGATAAAACTTTGTATGTATTTC
A_21_P0010719	-RP3-377D14.1.	-2.2269115	LNCipedia lincRNA (lnc-RP3-377D14.1.1-3), lincRNA [lnc-RP3-377D14.1.1-3:12]	GAAAGGGCAATGCAGGCAGTAGAAAAATTAGAAGAAATCCATTTACAGTAATGAT
A_23_P377434	TNRC18	-2.2264793	Homo sapiens trinucleotide repeat containing 18 (TNRC18), mRNA [NM_001080495]	TTTTTATGTTTCTTTTGGAATTTTGTTTGTTGGCAAATTCTGTTGATCTTTTTCA
A_23_P54556	MKL2	-2.2235587	Homo sapiens MKL/myocardin-like 2 (MKL2), mRNA [NM_014048]	TGGCAGTATTGTAGCTGATCGGGAAATGTTTGATATCTCAGCAAT

A_23_P91850	IL20RB	-2,2132092	Homo sapiens interleukin 20 receptor beta (IL20RB), mRNA [NM_144717]	TATGTGTGCAATGCGACGAGAATGCAGAAGTCAGTAACATGTGCATGTTTGTTGTC
A_21_P0011381	GOLGA6L4	-2,2121284	Homo sapiens golgin A6 family-like 4 (GOLGA6L4), mRNA [NM_001267536]	AACAACGAGAACAAGAGCACACTGCAGTTGGAGCAGCAAGTAAAGGAGCTGAAG
A_23_P154526	GRB14	-2,2114325	Homo sapiens growth factor receptor-bound protein 14 (GRB14), transcript variant 1, mRNA [NM_004490]	AGGGCGTTCTTCCTTGCAAGTTGAAACATTATTGTGCTAGGATTGCTCTCTAGACA
A_23_P3374563	SPATA7	-2,2112088	Homo sapiens spermatogenesis associated 7 (SPATA7), transcript variant 1, mRNA [NM_018418]	GAGTTATCAACTCTTAAAATCATGGAAATGAGCATTGAGGACTGCCCTTTGGATGT
A_23_P141302	ZNF18	-2,2077506	Homo sapiens zinc finger protein 18 (ZNF18), transcript variant 1, mRNA [NM_144680]	AAGCATTTAATGGGATTAGCTGTAGTCACTGCTTATGGGAAGAACCTCAGATCAGC
A_23_P58396	PDGFC	-2,2056777	Homo sapiens platelet derived growth factor C (PDGFC), transcript variant 1, mRNA [NM_016205]	CATGGATATTTTTATGTACAGAAGTATGTCTCTTAACCAGTTCACTTATTGTACTCT
A_23_P3220723	KIAA0922	-2,2054248	Homo sapiens KIAA0922 (KIAA0922), transcript variant 2, mRNA [NM_015196]	GGCTTGTGTTTTGATTACTAGTGTAAACTGGTTATTGAGATAGATTATGACATTGGT
A_23_P428219	EZH1	-2,2042353	Homo sapiens enhancer of zeste 1 polycomb repressive complex 2 subunit (EZH1), mRNA [NM_001991]	ATATCAGGGATACCCTCAAGCTGGACTGTGGGTTCCAAATTACTCATAGAGGAGA
A_23_P3216890	PAG1	-2,2022305	Homo sapiens phosphoprotein membrane anchor with glycosphingolipid microdomains 1 (PAG1), mRNA [NM_018440]	CCATAGTTACCAGGAAAGAAAAAGGAAGCTGAGTGTTGTGAAGGGGAAGAAATCC
A_23_P3235990	PTPN21	-2,1951249	Homo sapiens protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 21 (PTPN21), mRNA [NM_007039]	GCATGTTTGGCGTCATTCCTAAGAGCCATGTAATTTTAAACTTTTAATTGCAGTTAC
A_23_P84369	FAM153C	-2,1947653	Homo sapiens family with sequence similarity 153, member C (FAM153C), non-coding RNA [NR_038353]	AGACTTGATGTGGATCGTGATCATTTCGGGAAATGTGTTACTCCAAAAACTTTTAT
A_24_P71700	ZBTB47	-2,188792	Homo sapiens zinc finger and BTB domain containing 47 (ZBTB47), mRNA [NM_145166]	GTGGCAGAATGGCCATGCCCAGGTGTGTGTTGAGACCATTGACAACTGCTCGTGT
A_23_P50349	TRIP10	-2,1853442	Homo sapiens thyroid hormone receptor interactor 10 (TRIP10), transcript variant 2, mRNA [NM_004240]	CGGAGTTTGATGAGGATTTCGAGGAGGAACCCACATCCCCATAGGTCACTGTGTC
A_23_P375281	TRPV1	-2,1839428	Homo sapiens transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1), transcript variant 3, mRNA [NM_080706]	GGTTAAAACTACAGAACCACATCCCAAAGGTACCTGGTAAGAATGTTTGAAAGAT
A_23_P327370	PGPEP1	-2,1836262	Homo sapiens pyroglutamyl-peptidase I (PGPEP1), transcript variant 1, mRNA [NM_017712]	CCTGGGGTTTTGTGTCGTGACACTTTGTCTCAAGGAGATTCCACATAGGGATTTG
A_23_P3238215	COBLL1	-2,1836178	Homo sapiens cordon-bleu WH2 repeat protein-like 1 (COBLL1), transcript variant 1, mRNA [NM_001278458]	GTTGGTGTTCTGTCCCTACTTTAAGAATTTAATTGCTCACTTATTCTGAAAGCTTTG
A_23_P423695	MXD4	-2,1821547	Homo sapiens MAX dimerization protein 4 (MXD4), mRNA [NM_006454]	CTTACTCATCTCCCTTTTTAAACAAAAAGCAAAAAAGTAAAATGCTGCACTGCCC
A_23_P154522	MTA3	-2,1800916	Homo sapiens metastasis associated 1 family, member 3 (MTA3), transcript variant 3, mRNA [NM_020744]	GTTGGCTTTATTGGAAAAAATATGGAGGCTTGAAAATGCCCACCCAGTCAGAAGA
A_23_P3217465	MID1IP1	-2,1781144	Homo sapiens MID1 interacting protein 1 (MID1IP1), transcript variant 1, mRNA [NM_021242]	CATTCTATCGTGTTGTACATAGAATGATGAAGGGTTCCACTGTTGTTGTATGTCTT
A_23_P151297	TNS2	-2,1779916	Homo sapiens tensin 2 (TNS2), transcript variant 1, mRNA [NM_015319]	GGAGAATGTGTGTCACCTCTTTGCAGAGCTTGACCCAGATCAGCCTGCTGGCGCC
A_23_P370666	GLYATL1	-2,1710024	Homo sapiens glycine-N-acyltransferase-like 1 (GLYATL1), transcript variant 1, mRNA [NM_080661]	ACTAGAAAGCCAGGCTCAGTTCTTACCTCTGGGAATCAGAACTCTTTATGCAACTT
A_23_P12327	USP46-AS1	-2,166643	Homo sapiens USP46 antisense RNA 1 (USP46-AS1), long non-coding RNA [NR_125363]	CACCATCGACATAATGGAAATTGAACAGCATCTGATTACTGAGTGCTATATCAGC
A_23_P425925	KRT222	-2,1657324	Homo sapiens keratin 222, type II (KRT222), mRNA [NM_152349]	GGAAAAAGTCTGTTTCTCTTCGATTTGATCTTCATTTAGCAGCCACTGATGAAGGG
A_23_P376735	ZNF524	-2,1623633	Homo sapiens zinc finger protein 524 (ZNF524), mRNA [NM_153219]	GTCTTCCTGTTGTGGAGCAGGTGGAGAGGTGGAGACCTAAACTTTGGGTCCAGC
A_23_P3380462	GPR88	-2,162314	Homo sapiens G protein-coupled receptor 88 (GPR88), mRNA [NM_022049]	GAGCGGAGATCCCCGGCTTCCGACGTCCTTGGCACACGTCGCCTCCTTCCTCCT
A_23_P339079	ZNF573	-2,1611407	Homo sapiens zinc finger protein 573 (ZNF573), transcript variant 1, mRNA [NM_152360]	GGTATGGCTTTAGCAATTGAGAGAGTTCAAAATGCAGATCTTGCCACATTAGAAAC
A_23_P156907	SOBP	-2,1605704	Homo sapiens sine oculis binding protein homolog (Drosophila) (SOBP), mRNA [NM_018013]	TGAAAACAAGAGGGAAAGTGAGAAAGATCACCCATGATTCTGTTTCACTGTTTGCT
A_23_P3271051	CYTH3	-2,158024	Homo sapiens cytohesin 3 (CYTH3), mRNA [NM_004227]	GATGGCTGTCAGAGCTCTTGCAGATACTGTGTTCACTAAATAAAAATCACATGTAT
A_21_P0014480	LOC401068	-2,1579034	Homo sapiens, clone IMAGE:4401006, mRNA. [BC028186]	CAAAGTGAGCTTTCTGCTGCCCATCTGATAGTCTTTTTTCTGCTAGTTTTGTACAAT
A_23_P209232	CLIP4	-2,1564584	Homo sapiens CAP-GLY domain containing linker protein family, member 4 (CLIP4), transcript variant 1, mRNA [NM_024692]	GCTTATGAAATGTCATTTAAAGTTCACTTCTTGAGCATCAATAAAAGGGAAGCTC
A_23_P163481	BUB1B	-2,1555324	Homo sapiens BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B (BUB1B), mRNA [NM_001211]	CACAGTGTCTGTTCTTGGGGAGCTTGCAGCAGAAATGAATGGGGTTTTTGACACTA
A_23_P86900	B4GAT1	-2,1552405	Homo sapiens beta-1,4-glucuronyltransferase 1 (B4GAT1), mRNA [NM_006876]	AATCAGATGAAGGCATAAAATTTAGTTCTTAGCTCTTGAACAGAAGCCTAAAATTC
A_23_P216689	BRD3	-2,1551352	Homo sapiens bromodomain containing 3 (BRD3), mRNA [NM_007371]	ATGGGTACTGTATTTGAAAGCTGTTAGCTTTGTCAACACGCATTGTCCTTGTCATTT
A_23_P395534	RSC1A1	-2,1519866	Homo sapiens regulatory solute carrier protein, family 1, member 1 (RSC1A1), mRNA [NM_006511]	AGCTTTGCATCGAGTTGGTGGGAATGCAGACCTTGCACTTCTTGTTTGCTCGCAA
A_23_P3445679	LINC00548	-2,1516957	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 548 (LINC00548), long non-coding RNA [NR_033877]	GAGGAGGAGGATTGGCCCGGCTGCTGAAAACATACGTGTAATTGAAGGAATTCTA
A_24_P32887	BRD3	-2,1511	Homo sapiens bromodomain containing 3 (BRD3), mRNA [NM_007371]	AGACTCTGAAACCCACCACTTTGCGGGAACTGGAGAGATATGTCAAGTCTTGTTTA
A_23_P3386671	RORC	-2,1502218	Homo sapiens RAR-related orphan receptor C (RORC), transcript variant 1, mRNA [NM_005060]	GACGGGTTCATCTGAGTAAACATAAACCCCAACTTGTGCCATTCTTTATAAAATGA
A_21_P0010646	ANKRD20A12P	-2,1409538	Homo sapiens ankyrin repeat domain 20 family, member A12, pseudogene (ANKRD20A12P), non-coding RNA [NR_046228]	CAGAGCTAGATGAAAGGGCAATGCAGGCAGTAGAAAAATTAGAAGAAATCCATTT
A_23_P136460	FAM13B	-2,1336517	Homo sapiens family with sequence similarity 13, member B (FAM13B), transcript variant 1, mRNA [NM_016603]	ATAAAGAAAAGCACTAAATCCTGCCCTTTTTGTGTGGTTTCCTTTTGATACAACTA
A_23_P3334443	FAM69A	-2,1312802	Homo sapiens family with sequence similarity 69, member A (FAM69A), transcript variant 4, mRNA [NM_001252271]	CCTTCAACGCCATGGATTAGCACCAGTTTTGTTTACTTTAAGGTACTTTTCCCATTC
A_23_P65217	TGDS	-2,130624	Homo sapiens TDP-glucose 4,6-dehydratase (TGDS), mRNA [NM_014305]	GCCTAAGAAAGTCTCTGAAATGTTCGTTTTTAGGCAATATAGGATGTCTTAGGCCC
A_23_P3369520	MAGI3	-2,1280143	Homo sapiens membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 3 (MAGI3), transcript variant 2, mRNA [NM_152	GGAATGCTGAGCAAAATGTGGATGTACTGGTTGTAAATGTTTATATATTGTACAGT
A_23_P3243449	CD70	-2,1274865	Homo sapiens CD70 molecule (CD70), mRNA [NM_001252]	TGGGGCGTAGTGGTGGCAGGACAAGAGAAGGCATTGAGCTTTCTTTCATTTCTC
A_23_P3213772	SRGAP2	-2,1271724	Homo sapiens SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2), transcript variant 4, mRNA [NM_001300952]	CGTAGCCTCTGGACACTGAGACTGGAAGGAGAATAAGGAGTGCTTGTTTTTTA
A_24_P40594	HOMEZ	-2,1211567	Homo sapiens homeobox and leucine zipper encoding (HOMEZ), mRNA [NM_020834]	TGCCTTGTAGCTTTTCTATCTTTCCAAAATCCTCACTCTGTTCATTGTTTGTCTCA
A_23_P3403773	ZNF569	-2,1209135	Homo sapiens zinc finger protein 569 (ZNF569), mRNA [NM_152484]	CCTTTTGGGATGTGGGAAAGGTTTGGTGGGAGTTGTTATATTTATCTGTAATATTTC
A_21_P0013960	LOC101930246	-2,1201408	PREDICTED: Homo sapiens uncharacterized LOC101930246 (LOC101930246), transcript variant X2, ncRNA [XR_250239]	CAACTGACTTTGGAAAAAGGATTCCTCTCTAATTGGTGTTTGTAAGTGATCGAAAT
A_23_P348298	SAC3D1	-2,1196303	Homo sapiens SAC3 domain containing 1 (SAC3D1), mRNA [NM_013299]	GTACGTGCAAGGTGTTAGTGGAGAGCAAACTTCGAGGACGTACCCTGGAGGAGGT
A_23_P20275	PLEKHF2	-2,1194758	Homo sapiens pleckstrin homology domain containing, family F (with FYVE domain) member 2 (PLEKHF2), mRNA [NM_024613]	AAAGGATCATGAAACCTGAGAAATGCTAATGGAGATTTGCTGGTACATAGGAATC
A_24_P17870	HCP5	-2,1188948	Homo sapiens HLA complex P5 (non-protein coding) (HCP5), long non-coding RNA [NR_040662]	TTGTGCTTGGTTGTTCAGGGCCATTTCAGGTTTGGGTGTTTTCTGGGGATGTTAAC
A_23_P70748	REPS1	-2,1155336	Homo sapiens RALBP1 associated Eps domain containing 1 (REPS1), transcript variant 1, mRNA [NM_031922]	TAAGTGGTTTTGGGTTCAAAGCCAATTTGGAGACCTAGACATTCAGCTCACTGCTT
A_23_P3421243	AFP	-2,1144302	Homo sapiens alpha-fetoprotein (AFP), mRNA [NM_001134]	GGAAGAGAAGACAAAACGAGTCTTTCATTCGGTGTGAACTTTTCTCTTTAATTTTA
A_23_P98085	PTEN	-2,11316	Homo sapiens phosphatase and tensin homolog (PTEN), mRNA [NM_000314]	ACAGCAACAATGACTTAACCATATAAATGTGGAGGCTATCAACAAAGAATGGGCT
A_24_P226278	JADE2	-2,1122513	Homo sapiens jade family PHD finger 2 (JADE2), transcript variant 3, mRNA [NM_015288]	ATTTTGACACTGAGACTGATGGCTACTTCTCTGATGGGGAGATGAGCGACTCAGAT
A_21_P0014077	LOC100505666	-2,1098845	Homo sapiens uncharacterized LOC100505666 (LOC100505666), transcript variant 1, long non-coding RNA [NR_040772]	CCAAAGCCCTACATAATGCTTCAGTTTGCTAAGGAAAAATGTTAATTACTGCAAA
A_23_P3417865	ZFP36L1	-2,109325	Homo sapiens ZFP36 ring finger protein-like 1 (ZFP36L1), transcript variant 1, mRNA [NM_004926]	GGAGAGACTTGATTTTGGTGCTAAAGTTCCCCAGTTCATATGTGACATCTTTTTAA
A_23_P3341676	MEF2A	-2,1062248	Homo sapiens myocyte enhancer factor 2A (MEF2A), transcript variant 5, mRNA [NM_001171894]	CAAGCTGGACTTTGTTGCCATCCTTGAGATGAACCTTTTAAGAAAAATAAGTTAAT
A_23_P205519	ABHD4	-2,1057816	Homo sapiens abhydrolase domain containing 4 (ABHD4), mRNA [NM_022060]	ATGGTTTCCAGCTCAATCCACCCCTGACCCATCTGTCAGCTTTTTCCCAGGGAGCC
A_23_P3288569	MBIP	-2,1034896	Homo sapiens MAP3K12 binding inhibitory protein 1 (MBIP), transcript variant 2, mRNA [NM_001144891]	GGTAATCAGGCTGTAGAAGAACGACTACAAAATATTGAGGCCCACTTGCGGTTAC
A_24_P913115	PTEN	-2,1033123	Homo sapiens phosphatase and tensin homolog (PTEN), mRNA [NM_000314]	CATGTTTGCCATACTTTTAAAAGGGTAGTTGAATAAATAGCATCACCATTCTTTGC
A_24_P218979	CDCA3	-2,1023755	Homo sapiens cell division cycle associated 3 (CDCA3), transcript variant 1, mRNA [NM_031299]	ACACTACGACAGGGTAAGCGGCCTTCACCCCTAAGTGAAAATGTTAGTGAACTAA
A_23_P3407324	GULP1	-2,1016767	Homo sapiens GULP, engulfment adaptor PTB domain containing 1 (GULP1), transcript variant 2, mRNA [NM_001252668]	AAATGGGACTAACTCTTGAAGGCACAGTATTTTGTCTCGACCCGTTAGACAGTAGC
A_23_P422083	TMEM55A	-2,0999105	Homo sapiens transmembrane protein 55A (TMEM55A), mRNA [NM_018710]	AAATTTATGGAGTCACTCTGCGACTGCCCATCTTTGCAGTTTTGAAAAAGAAATT
A_23_P3297255	MXD3	-2,098808	Homo sapiens MAX dimerization protein 3 (MXD3), transcript variant 1, mRNA [NM_031300]	ACAAGGCCCCCTGCCTTTGCCTCACATAAACTGTACAGTATTTTCATTAAAGCCT
A_23_P112341	RMI1	-2,0984125	Homo sapiens RecQ mediated genome instability 1 (RMI1), mRNA [NM_024945]	AAAGAGGGACTGTTTACCATTCTTCCACTGTGCTGTTATAAAGTTGTATTTGAAAG
A_24_P265856	SENP7	-2,0973163	Homo sapiens SUMO1/sentrin specific peptidase 7 (SENP7), transcript variant 1, mRNA [NM_020654]	TTGTGTGTGTTGGGGGGTACTTTTAAAGGTGACTATTGTTTTGTACATCTAATTTTG
A_23_P3360555	ZNF444	-2,0953932	Homo sapiens zinc finger protein 444 (ZNF444), transcript variant 2, mRNA [NM_001253792]	GTTGGGGAGGGCAGTTCACCAGCATCCATAGAGTAATAAAGTCACTGTGTGTAGAG
A_23_P66487	SMARCD2	-2,0930116	Homo sapiens SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 2 (SMARCD2), mRNA [N	TTTAGTTTTATAAATGTAGTGATAGGATTCCTTGTTGCTGGTCCCAAAGCCTTAT
A_24_P941167	APOL6	-2,0923953	Homo sapiens apolipoprotein L, 6 (APOL6), mRNA [NM_030641]	GTCTGTGGTGAGCAAAGTTTGCCTTATTACACTGATAAAGTGTAATTACACTAATA
A_23_P3214884	KPNA3	-2,090966	Homo sapiens karyopherin alpha 3 (importin alpha 4) (KPNA3), mRNA [NM_002267]	CGTTCTTTCAAAAGAGGCATCTAAATGTGTTCCTAATTTTGTATATGGGCTTAGGTT
A_23_P3762918	LINC01004	-2,0840409	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 1004 (LINC01004), long non-coding RNA [NR_039981]	GCTCTTGGATATGAGGGTTGGGTGAGTTCCTCTTTTCTCTTTTAAAATATATGTAT
A_23_P3395403	LOC100996724	-2,0816367	PREDICTED: Homo sapiens myomegalin-like (LOC100996724), transcript variant X8, mRNA [XM_006710081]	GCACACGAGAGTGAACAGCAGAAAGAGGCTTCTTGAAACATAACCAGGTAAATC
A_23_P2922	MBIP	-2,0794337	Homo sapiens MAP3K12 binding inhibitory protein 1 (MBIP), transcript variant 1, mRNA [NM_016586]	TCTGTGAAGTCAAGGTTTATTTTCACATGAGTCCAGCTTGCAGCAAGTAATCTTCA
A_23_P359738	EPC2	-2,0792456	Homo sapiens enhancer of polycomb homolog 2 (Drosophila) (EPC2), mRNA [NM_015630]	CTACAAGGCAAGTAACGGGTTGGAAAAAGTCTGACTGTAAGCGTTGGACACCTTC
A_23_P401675	MARVELD2	-2,079055	MARVEL domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26401] [ENST00000454295]	GGACCCCCCAAATGGAACAACTTCACTTTCTCTTTTATGTATTGAGCCCTGTGTTA
A_23_P313512	DCP1B	-2,0780826	Homo sapiens decapping mRNA 1B (DCP1B), mRNA [NM_152640]	CTGATTTTCAAGGTCCTTCTAGAACTCCGGCACAAGGTCTTTCATGTTGAGTGTT
A_24_P181055	ST3GAL4	-2,0757873	Homo sapiens ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 4 (ST3GAL4), transcript variant 1, mRNA [NM_006278]	CCCAGACGCCTACAACAAGAAGCAGACCATTCACTACTATGAGCAGATCACGCTC
A_23_P118834	TOP2A	-2,0751216	Homo sapiens topoisomerase (DNA) II alpha 170kDa (TOP2A), mRNA [NM_001067]	TGTGAGGCGATTATTTTAAGTAATTATCTTACCAAGCCCAAGACTGGTTTTAAAGT
A_23_P103511	C1orf226	-2,072352	Homo sapiens chromosome 1 open reading frame 226 (C1orf226), transcript variant 2, mRNA [NM_001085375]	GTTCTGAGGAGGAGGAGGAAGATTACAGATCTATTCTGAGTATTTTTTAGAGAGTT
A_23_P3346102	TAOK3	-2,069691	Homo sapiens TAO kinase 3 (TAOK3), mRNA [NM_016281]	CCTTCCTAAGTCCCATTTCTTGGTCATAAATATTGCATTATCCACACTTTCAAACTC
A_23_P3327956	ZNF605	-2,0690196	Homo sapiens zinc finger protein 605 (ZNF605), transcript variant 1, mRNA [NM_183238]	GATTGTCTCTTCCTAATTGTGCTGTAATAACCTGTGATGAGAATAAAATGATTTCC
A_23_P37069	KIAA0232	-2,067203	Homo sapiens KIAA0232 (KIAA0232), transcript variant 1, mRNA [NM_014743]	CACCTTCCAAGTGCAAGGGACGGATTCGAAGTGAGCAAAAAGGGATTGCAACAATT
A_23_P51187	PRKCZ	-2,0666955	Homo sapiens protein kinase C, zeta (PRKCZ), transcript variant 1, mRNA [NM_002744]	TGCCGAGGGGGCTGTCATGCGGTTCCAAGGTGCCACATTTCCACGGAAACAGAAC
A_23_P148047	PTGER4	-2,0635211	Homo sapiens prostaglandin E receptor 4 (subtype EP4) (PTGER4), mRNA [NM_000958]	CCCAAACGTGGTTACATTAGCCATTCATGTATGTCAGAAGTGCAGAATTGGGGCAC
A_23_P101871	FBXO17	-2,0620327	Homo sapiens F-box protein 17 (FBXO17), transcript variant 2, mRNA [NM_024907]	CCTGCAAATTTCTTCTCCTGCAAGGATCTCGGTGGACTCAGTCACAAACACAAGC
A_23_P3227788	PANK1	-2,058892	Homo sapiens pantothenate kinase 1 (PANK1), transcript variant alpha, mRNA [NM_148977]	CTGAGCACCGTCTTTAATTTCCATATCTTCAAGTCTTGAAGAAGTTGATGTTAATTC
A_23_P3420224	ENTPD8	-2,058448	Homo sapiens ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 8 (ENTPD8), transcript variant 1, mRNA [NM_001033113]	CACTTGGAGGGTGAGACTGCAGTGGGGGTTGTTTTATTAAAAGCATTATGACTGTC
A_23_P29836	TMEM42	-2,0579026	transmembrane protein 42 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28444] [ENST00000477126]	TGGGGCTTTCTGACAGTTCCATGCTGATGTATCAGGCCATCTGTGTCATGCTTATG
A_21_P0013674	ANKRD18B	-2,0570102	Homo sapiens ankyrin repeat domain 18B (ANKRD18B), mRNA [NM_001244752]	CCTAAGAATTCCTACTTCAAACCCACAGACTTCAAATAACTGCAAGAACTCCTTG
A_23_P3236703	ANKRD18B	-2,0542252	Homo sapiens ankyrin repeat domain 18B (ANKRD18B), mRNA [NM_001244752]	CATAAGAATTCCTACTTCAAACCCACAGACTTCAAATAACTGCAAGAACTCCTTG
A_23_P3336700	SHROOM3	-2,0523126	Homo sapiens shroom family member 3 (SHROOM3), mRNA [NM_020859]	CCACTACCAATCATCTGTACAGTTCCTACTGTTATGATCACAATAAGACTAACATG
A_23_P3379726	CCDC106	-2,0507252	Homo sapiens coiled-coil domain containing 106 (CCDC106), mRNA [NM_013301]	TGCCCACCTGATTCCCGGACAGACCTCCCCAACTCCGCGTGAGACAGAGAATTAT
A_23_P20363	ZC2HC1A	-2,050663	Homo sapiens zinc finger, C2HC-type containing 1A (ZC2HC1A), mRNA [NM_016010]	GCATTGAAGGACATTCACCTGGAAACTTACCAAAATTCTGCCATGAGTGTGGGAC
A_23_P348257	NUAK1	-2,0503569	Homo sapiens NUAK family, SNF1-like kinase, 1 (NUAK1), mRNA [NM_014840]	GCCTGCTGTCTTGAGTACAAATGTGAATGATCGACTGACTGCTTGTTGCCAAACTG
A_23_P48581	C14orf93	-2,050254	Homo sapiens chromosome 14 open reading frame 93 (C14orf93), transcript variant 1, mRNA [NM_021944]	ATCTTTTGACCAACCCCACAAAACCTGCTGTCCTGACTTGAACTCATTCATTGAAA
A_23_P3286754	SEC14L2	-2,049562	Homo sapiens SEC14-like 2 (S. cerevisiae) (SEC14L2), transcript variant 2, mRNA [NM_033382]	GAAAAGGTGCTTAATCTCTCTTAACTTTGTAATACCATTAAAATTCCCCTTGACTC
A_23_P212696	FSTL1	-2,0476735	Homo sapiens follistatin-like 1 (FSTL1), mRNA [NM_007085]	CTTAGCCTGCAGGCTTCCTTGGGCTTTCTCTGTGTGTGTAGTTTTGTAAACTATA
A_24_P89911	NAIF1	-2,047194	Homo sapiens nuclear apoptosis inducing factor 1 (NAIF1), mRNA [NM_197956]	TTCCATTTGGGTATGAAGAGGAAGTCTGGATCACTTAAACTGACTAGTTATTTCCG
A_23_P3793307	LOC339803	-2,04499	Homo sapiens uncharacterized LOC339803 (LOC339803), long non-coding RNA [NR_036496]	GCACCCAGCCCATGTGTCTTGGTCTTTTTACTAATATTGATTATAAAATGGATGA
A_23_P3411427	ZNF837	-2,0440855	Homo sapiens zinc finger protein 837 (ZNF837), transcript variant 2, mRNA [NM_138466]	AGGGGCCTTTGTCCCGGAAAACCCACCAACGTTTGATAACTTTGATTAAACTTCACT
A_23_P75376	STOML1	-2,0435944	Homo sapiens stomatin (EPB72)-like 1 (STOML1), transcript variant 1, mRNA [NM_004809]	GTTTCTTGCTTCAGAGAGTTGCAAGCTCAGACAATAATGTGAGGTTTA
A_23_P63563	KIAA0141	-2,0412085	Homo sapiens KIAA0141 (KIAA0141), transcript variant 1, mRNA [NM_014773]	AGAGTTCTGTCCATCAGTTCATACTGCAATTTTATGTGAAGCATTATGACTGTCC
A_24_P634768	FLJ22763	-2,040757	Homo sapiens uncharacterized LOC401081 (FLJ22763), long non-coding RNA [NR_033977]	AGGATGAAGATGGCAGAGGTTGGAATGGCATTGTGCCAAAACCATGGGTTTAGAA
A_23_P7732	CETN3	-2,0397947	Homo sapiens centrin, EF-hand protein, 3 (CETN3), transcript variant 2, mRNA [NM_004365]	ACATGAGTGATGAAGAACTTCGAGCTATGATAGAAGAATTTGACAAAGATGGTGA
A_24_P49533	ZYG11B	-2,0372574	Homo sapiens zyg-11 family member B, cell cycle regulator (ZYG11B), mRNA [NM_024646]	TTAATAAAATAAATCAAGTGGTATAAGGGATTAGTTTACCCTCAAGCCGATGACTC
A_23_P3328736	CCDC23	-2,0370114	Homo sapiens coiled-coil domain containing 23 (CCDC23), mRNA [NM_199342]	GCTTGCTGAAGAGACTTGTTTTCTTCTTCTAAGACAGTGGTTTTGTTTTTGGGTTT
A_23_P202269	ANK3	-2,0366259	Homo sapiens ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G) (ANK3), transcript variant 1, mRNA [NM_020987]	GTGTCATATTAGGTTAATAAGGCTGCTGTGTTTTAAAGGGCATTTTTATTTGGGTTT
A_23_P80594	PLCL2	-2,0346017	Homo sapiens phospholipase C-like 2 (PLCL2), transcript variant 2, mRNA [NM_015184]	TTTGCTTTGCACTCACTAATGAGAATAATATTCGGGATTTTAAAGCACAAACTGAA
A_23_P145761	ARL4A	-2,0332472	Homo sapiens ADP-ribosylation factor-like 4A (ARL4A), transcript variant 1, mRNA [NM_005738]	CAAACAAGATTTGAGGAACTCATTGTCACTTTCAGAAATTGAGAAATTGTTAGCAA
A_21_P0005521	KMT2E-AS1	-2,0285182	Homo sapiens KMT2E antisense RNA 1 (head to head) (KMT2E-AS1), long non-coding RNA [NR_024586]	TTCCTTTATATGGCGGTGATTAAACGAGGGAGGGACAGACAGTGATCTCGAAGAA
A_23_P3331346	TRIM65	-2,027821	Homo sapiens tripartite motif containing 65 (TRIM65), transcript variant 1, mRNA [NM_173547]	GGCTGTCTGCTTTTTGTAACTTGAAAAACTGGACATCTATGTTATATGTACTCATGC
A_21_P0000570	ADORA2A-AS1	-2,0276954	Homo sapiens ADORA2A antisense RNA 1 (ADORA2A-AS1), transcript variant 2, long non-coding RNA [NR_028483]	AGAAAGCATATCCCTTCCTGGGTTCTGCCCCTGTTAACAGGAATGTTTTAAAACT
A_24_P141629	FAM111A	-2,0275269	Homo sapiens family with sequence similarity 111, member A (FAM111A), transcript variant 1, mRNA [NM_022074]	CTTGTTCATCTCATGATTCCCTACATCTGACATAAGGAAAGTAAGTGCTCAGAAAA
A_23_P76109	RILPL2	-2,0259285	Rab interacting lysosomal protein-like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28787] [ENST00000280571]	GAAAGCAGGAAAATGTGCTATTGAGATTCCAGTGGTGACTTCACTGATTTAGTTC
A_23_P24586	ACCS	-2,0249822	Homo sapiens 1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase homolog (Arabidopsis)(non-functional) (ACCS), transcript variant 1, mRNA [N	AGGCCTTCGAGTGTAAAGAGCCTGGTTGGTTTCGCTTTGTCTTCTCAGACCAGGTC
A_23_P3282840	RPS29	-2,022862	Homo sapiens ribosomal protein S29 (RPS29), transcript variant 2, mRNA [NM_001030001]	CTGCACAGTGCAGAAAGTGAATAGACAGTGAATGTGTTTGTTTATTGGGGTTTAA
A_23_P386241	FAM110A	-2,0213792	Homo sapiens family with sequence similarity 110, member A (FAM110A), transcript variant 3, mRNA [NM_001042353]	ACTATAGGAGGGACTGGTTAGGAGTCTGCATTGCTTTGACTTCCCTCTCCTTGGTT
A_23_P3269803	CLSTN3	-2,0182605	Homo sapiens calsyntenin 3 (CLSTN3), mRNA [NM_014718]	GCGGGGGGTTGGGTGTGGTGAGGGAGGGGACATATCCTAGGGTTTTCAAATAAAA
A_23_P72025	SLC25A20	-2,0176854	Homo sapiens solute carrier family 25 (carnitine/acylcarnitine translocase), member 20 (SLC25A20), mRNA [NM_000387]	TGTGCATGGACTTGGTGAGACTGTTGCCTTAATGACATCCTGCACCGTGTATAACT
A_23_P132399	GULP1	-2,0150857	Homo sapiens GULP, engulfment adaptor PTB domain containing 1 (GULP1), transcript variant 1, mRNA [NM_016315]	ATAACTGGTCATTAATTATGAACATTTACTTCTCCAGTGCGTTTTTATGAAGATCTC
A_23_P28730	ZNF512B	-2,0148492	Homo sapiens zinc finger protein 512B (ZNF512B), mRNA [NM_020713]	GTCCCGTGCTTGGGTTTCTTGGTTTGGGTTTTTAATGCCAGTTCTCCAGTACATTA
A_23_P17345	MAFB	-2,0142527	Homo sapiens v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B (MAFB), mRNA [NM_005461]	ATTTTTAAGTTCCCATTTGAAATTGCTGGCGCTGCTGGCCGGATGCATTTTTGAGTT
A_23_P3292540	CDKN2C	-2,0139806	Homo sapiens cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4) (CDKN2C), transcript variant 2, mRNA [NM_078626]	CGTTGCCTCTACTTTATCAATTAACTGAGTAGCTCTCCTGACTTTAATGTCATTTG
A_23_P865	FRRS1	-2,0138748	Homo sapiens ferric-chelate reductase 1 (FRRS1), mRNA [NM_001013660]	GGTCATGTCTGTAGAGGAATTCTGAAGTCCAGCCTTTAGAGAACAACATTCGAAG
A_23_P130343	KCTD1	-2,0132728	Homo sapiens potassium channel tetramerization domain containing 1 (KCTD1), transcript variant 2, mRNA [NM_198991]	AGAGACCACACCTGTATTCATATGGGAACAATTGGAATAGTGATATCCTCAAGGTC
A_23_P3233649	NADK2	-2,009858	Homo sapiens NAD kinase 2, mitochondrial (NADK2), transcript variant 1, mRNA [NM_001085411]	AAAGGCTCTAGTTACAGTGGACTTCTTGAACGACATCATATTCACACCAAAAATGT
A_23_P258190	AKR1B1	-2,0072627	Homo sapiens aldo-keto reductase family 1, member B1 (aldose reductase) (AKR1B1), mRNA [NM_001628]	GTGATCCCCAAGTCTGTGACACCAGAACGCATTGCTGAGAACTTTAAGGTCTTTGA
A_23_P368718	SPRYD7	-2,0059407	SPRY domain containing 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14297] [ENST00000613924]	TTTACATAAATCCCAAATTCTACCTCTGAAGGTATATGAAATTTAACTATGTATGT
A_21_P0000758	LINC00888	-2,0052447	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 888 (LINC00888), transcript variant 1, long non-coding RNA [NR_038301]	GCTAAATACCAGCAGCAATCATGTCCTAGAGTTAAATCCCAGAAAAATTGCCATA
A_23_P58993	MOCS1	-2,0046937	Homo sapiens molybdenum cofactor synthesis 1 (MOCS1), transcript variant 1, mRNA [NM_005943]	GGAGCGGGACTGCAACAAGCAATGCCAGATAACTGAGAAATCATGTTCTTTGTGG
A_23_P410017	TBCEL	-2

Supplementary Table 4. List of significative enriched Gene Ontology terms associated in 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes

	GO ID	Gene Ontology biological process terms	Annot-ated	Signif-icant	Expe-cted	Classic Fisher	DE genes (FC>2) - GeneSymbol
1	GO:0045766	positive regulation of angiogenesis	39	29	13.51	4.1e-07	ABL1;ADM;AGGF1;AGO2;ANGPTL4;BMPER;BTG1;CYP1B1;DDAH1;F3;FGFBP1;GATA6;HGF;HIF1A;HK2;HMGA2;HMOX1;ITGA5;ITGB1;ITGB8;KDR;PDCD6;PDPK1;PLK2;RHOB;RUNX1;SASH1;SERPINE1;SP1;SPHK1;STAT3;TBXA2R;TGFBR2;THBS1;TLR3;TWIST1;VEGFA;VEGFC;ZC3H12A
2	GO:0030335	positive regulation of cell migration	123	76	42.62	1.7e-06	ABL1;ACKR3;AGO2;AKAP12;AKIRIN1;ANGPT1;ARHGEF2;ARHGEF7;ATOH8;BCAR1;BMP2;CAV1;CCL20;CCL7;CD274;CGA;CLDN3;COL1A1;CRKL;CXCL10;DAPK3;DDRGK1;DOCK4;EDN1;EGFR;ELP5;ELP6;F2RL1;F3;FADD;FAM110C;FAM83H;FBLN1;FERMT2;FGFBP1;FGFR1;FLNA;FOXP1;GLI1;GPER1;HBEGF;HGF;HIF1A;HMOX1;ICAM1;IGF1R;IL1R1;IL6;IL6R;IQSEC1;IRS2;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGAV;ITGB1;KDR;KITLG;LGR6;LYN;MAP2K3;MAP4K4;MAPRE1;MMP14;MYADM;NEDD9;NIPBL;NR4A3;NRP1;NUMB;NUS1;ONECUT1;OXSR1;P2RX4;PAK1;PDCD6;PDGFA;PDGFC;PDPK1;PIK3R1;PLAA;PLK2;PODXL;PTP4A1;RAC2;RHOA;RHOB;RIN2;ROCK2;RRAS2;RREB1;S100A11;SASH1;SEMA3B;SEMA4C;SEMA4G;SERPINB3;SERPINE1;SH3RF2;SMO;SNAI1;SNAI2;SOD2;SOX9;SP1;SPAG9;SPHK1;SPRY2;SSH1;ST3GAL4;STAT3;STK39;STX4;TAC1;TCAF2;TGFBR1;TGFBR2;THBS1;TRIP6;TWIST2;VEGFA;VEGFC;ZC3H12A
3	GO:0043065	positive regulation of apoptotic process	170	88	58.9	1.8e-06	ABL1;ACIN1;ADM;AIFM2;AKAP12;ARHGEF18;ARHGEF2;ARHGEF26;ARHGEF5;ARHGEF7;ARL6IP5;ATF3;ATF6;B4GALT1;BACE1;BAK1;BAX;BBC3;BCL2L1;BCL2L11;BCL2L13;BCL6;BID;BMP2;BNIP3L;BOK;BTG1;CASP1;CASP10;CASP3;CASP9;CAV1;CCK;CCL2;CD274;CDC42;CDK19;CDKN2A;CFLAR;CRADD;CTNNB1;CTSC;CTSZ;CYCS;CYP1B1;DAPK3;DDX20;DHODH;DLC1;DNAJA1;DUSP1;DUSP6;E2F3;EIF2AK3;EIF2S1;F3;FADD;FGD4;FOSL1;FOXA1;FOXO1;FOXO3;G0S2;GADD45B;GADD45G;GNA13;GPER1;GRAMD4;GSK3B;GSN;GZMB;HIP1R;HMGA2;HMOX1;HSPD1;HSPE1;HTT;ID3;IFIT2;IL6;ING3;INHBA;IP6K2;IRF5;ITGA6;ITGB1;JMY;JUN;KALRN;LATS2;LDHA;LYN;MAP2K4;MAPT;MCL1;MEF2C;MLLT11;MYBBP1A;MYC;NCK1;NGEF;NMT1;NOD1;NOTCH2;NR4A1;NUPR1;OMA1;OSGIN1;PDCD6;PHLDA2;PHLDA3;PIDD1;PINK1;PLAUR;PMAIP1;PNMA1;PNMA5;PPIF;PPP1R13B;PPP2R1B;PSEN1;PTEN;PTPN2;PTRH2;RGCC;RHOA;RHOB;RIPK2;RNF122;RNPS1;RRP1B;S100A9;SENP1;SERINC3;SFN;SFPQ;SIAH1;SIK1;SNCA;SOD2;SPHK2;TGFB3;TGFBR1;TGM2;THBS1;TIA1;TLR3;TNFAIP8;TNFRSF10A;TNFRSF10B;TNFRSF12A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TNFSF10;TOP2A;TP53BP2;TP53INP1;TPD52L1;TRAF2;TRIM39;TRPV1;TXNIP;UBC;USP27X;YWHAG;YWHAH;YWHAZ;ZBTB16;ZC3H12A;ZNF622
4	GO:0048661	positive regulation of smooth muscle cell proliferation	21	18	7.28	1.9e-06	AKR1B1;BMPR1A;EDN1;EGFR;EREG;FOXP1;GJA1;HBEGF;HMOX1;ID2;IL6;IL6R;ITGA2;JUN;MNAT1;NAMPT;NR4A3;PAK1;TGFBR2;TGM2;THBS1
5	GO:0006954	inflammatory response	166	98	57.52	2.4e-06	ABCC1;ABCC2;ADM;AHSG;AP3B1;APPL2;AXL;B4GALT1;BACE2;BCL6;BDKRB2;BIRC3;BLNK;BMP2;C2CD4A;CASP1;CASP4;CASP5;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CD14;CD44;CD68;CDK19;CDO1;CEBPA;CEBPB;CHST4;CRP;CTNNBIP1;CTSC;CXCL1;CXCL10;CXCL3;DROSHA;DUSP10;EGFR;EPHA2;F11R;F2RL1;F3;FEM1A;FNDC4;FOXP1;GJA1;GPER1;HAMP;HDAC5;HGF;HIF1A;HMGB2;HMOX1;HRH1;HSPD1;ICAM1;IFI16;IFNGR1;IGFBP4;IKBKB;IL10RB;IL15;IL17RA;IL17RE;IL18R1;IL18RAP;IL1R1;IL1RAP;IL1RL1;IL1RN;IL20RB;IL4R;IL6;IL6R;IL6ST;IRF5;ITGA2;ITGB1;KDM6B;KLKB1;LDLR;LIAS;LPL;LYN;MAP2K3;MAPK7;MAPKAPK2;MAPT;METRNL;MGLL;MMP3;MVK;NAIP;NAMPT;NAPEPLD;NDST1;NFKB1;NFKBIA;NFX1;NLRX1;NOD1;NOTCH2;NPFF;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NT5E;NUPR1;OSMR;PARP4;PJA2;PLA2G4C;PLAA;PLSCR1;PNMA1;PPARA;PPARD;PRKCZ;PSEN1;PTGER4;PTPN2;PTX3;PXK;RELA;RHBDD3;RICTOR;RIPK2;RORA;RPS6KA4;S100A9;S1PR3;SAA2;SBNO2;SERPINA1;SERPINE1;SHPK;SMO;SNCA;SOCS3;SOCS5;SPHK1;SPP1;STAT3;STAT5B;STK39;TAC1;TBXA2R;TGM2;THBS1;TIMP1;TLR2;TLR3;TLR4;TNFAIP3;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TNIP2;TPST1;TRAF3IP2;TRPV1;USP18;XCR1;ZC3H12A;ZFP36;ZYX
6	GO:0045944	positive regulation of transcription by RNA polymerase II	271	129	93.9	2.8e-06	ABL1;ABLIM3;ACTR3;ADRB2;AGO1;AGO2;AKIRIN1;AP3B1;AR;ARHGEF10L;ARHGEF2;ARID3B;ARMCX3;ARNT2;ARNTL;ASXL1;ATF3;ATF6;ATOH8;ATRX;BCL3;BMP2;BMPR1A;BRD8;CAND1;CAPRIN2;CBFB;CCNK;CCNT1;CDK13;CDKN2A;CEBPA;CEBPB;CEBPZ;CGA;CHCHD2;CITED2;CITED4;CKAP2;CREBRF;CSRNP1;CSRNP2;CTBP2;CTNNB1;CXCL10;DDRGK1;DDX17;DHX36;DLGAP5;DMTF1;DOT1L;DVL2;E2F3;ECD;EDN1;EGFR;ELF1;ELL;EPAS1;ERCC1;ETS2;ETV1;EZH1;F2RL1;FADD;FOSB;FOSL1;FOSL2;FOXA1;FOXA2;FOXC1;FOXJ3;FOXK2;FOXO1;FOXO3;FSTL3;FZD5;GABPB1;GABPB2;GATA6;GLI1;GLMP;GNL3;GPER1;GRHL1;GTF2A2;GTF2I;HAMP;HDAC1;HDAC5;HELZ2;HGF;HHEX;HIF1A;HLTF;HMGA1;HMGA2;HMGB2;HNF1A;HNRNPK;HNRNPU;HOXB9;IER2;IER5;IFI16;IHH;IKBKB;IL11;IL6;INHBA;INSIG2;IRF5;IRF8;ITGA6;JAG1;JMJD6;JUN;JUNB;JUND;KAT8;KDM6B;KLF10;KLF12;KLF13;KLF6;KMT2A;LIF;LITAF;LMO7;LPIN1;LPIN2;LPIN3;LRP6;MAFB;MAFF;MAPK7;MAVS;MAX;MDM4;MED10;MED13;MEF2A;MEF2B;MEF2C;MEPCE;MITF;MLXIP;MLXIPL;MORF4L2;MOSPD1;MTF1;MYC;NAMPT;NCK1;NCL;NCOA6;NFAT5;NFIB;NFKB1;NFKB2;NFKBIA;NFYB;NFYC;NIPBL;NKRF;NPM1;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR1I2;NR2F2;NR3C1;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NRIP1;ONECUT1;PARP1;PAXIP1;PCGF5;PCK1;PHIP;PIK3R1;PIK3R2;PLAC8;PLAG1;PLSCR1;POGZ;POU2F1;PPARA;PPARD;PPARGC1B;PPRC1;PSMC6;RARA;RBMX;RELA;RGCC;RHOQ;RIPK2;RLF;RNASEL;RNF4;RORA;RPS6KA4;RREB1;RRP1B;RUNX1;RXRA;SALL1;SBNO2;SENP1;SERPINE1;SERTAD1;SFPQ;SIRT7;SIX5;SMAD4;SMAD7;SMARCA5;SMARCD2;SMO;SOX9;SP1;SP3;SREBF1;STAT3;STAT5B;SUPT6H;TBL1XR1;TCERG1;TCF15;TEAD3;TET1;TFCP2;TFEB;TGFB3;TLR2;TLR3;TLR4;TNFRSF1A;TNIP2;TOP2A;TP53BP1;TWIST1;UBC;VEGFA;WWC1;WWTR1;YEATS4;ZBED3;ZBTB16;ZBTB7B;ZC3H12A;ZFAT;ZFP62;ZFP64;ZFPM1;ZNF219;ZNF24;ZNF33A;ZNF33B;ZNF438;ZNF445;ZNF462;ZNF48;ZNF574;ZNF593;ZNF629;ZNF658;ZNF668
7	GO:0006959	humoral immune response	27	21	9.36	5.3e-06	BCL3;BLNK;CCL2;CD55;CD59;CD83;CRP;CXCL1;CXCL10;CXCL3;DEFB1;DEFB103B;FGA;FGB;GATA6;IL6;LCN2;LEAP2;MEF2C;NOTCH2;RGCC;S100A9;TF;TFEB;TNFRSF21;TRAF3IP2;YTHDF2
8	GO:0010718	positive regulation of epithelial to mesenchymal transition	17	15	5.89	7.3e-06	BAMBI;BMP2;COL1A1;CTNNB1;FERMT2;FOXC1;IL6;JAG1;RGCC;SERPINB3;SMAD4;SNAI1;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;TWIST1;WWTR1
9	GO:0008285	negative regulation of cell population proliferation	148	84	51.28	1.9e-05	ACKR3;ADM;AKIRIN1;APPL2;AR;ARG2;ATOH8;B4GALT1;BAK1;BAX;BCL6;BMP2;BTG1;BTG2;BTG3;CASP3;CAV1;CAV2;CBLB;CCL2;CD274;CD9;CDK10;CDK6;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2A;CDKN2C;CDKN2D;CEACAM1;CEBPA;CEBPB;CITED2;CLDN3;CLMN;CRP;CTBP2;CTCF;CTNNB1;CTNNBIP1;CXCL1;CYP1B1;DDAH

							1;DDX20;DLC1;DUSP10;E2F3;EIF2AK2;EMD;EREG;FBLN1;FGFBP1;FOSL1;FRK;FZD5;GATA6;GJA1;GPER1;GTPBP4;HMGA1;HMOX1;IFIT3;IFNLR1;IFT172;IHH;IL15;IL20RB;IL6;INHBA;JARID2;KANK2;KLF10;KLF13;KLF9;LIF;LIMS2;LYN;LZTS2;MDM4;MEF2C;MTSS1;MYC;NDRG1;NDRG2;NFIB;NPM1;NPR1;NPR3;NR2F2;NUDT6;NUP62;NUPR1;PAK1;PELI1;PHF14;PINX1;PPARD;PPP2R5C;PTEN;PTHLH;PTPN14;PTPN2;PTPRJ;PTPRM;RARA;RGCC;S100A11;SERPINE2;SF1;SFN;SH2B3;SH3BP4;SIX5;SMAD4;SMAD7;SNAI2;SOD2;SOX9;SPRY1;SPRY2;STAT3;STRAP;TES;TESC;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;THBS1;TLR2;TNFAIP3;TNFRSF21;TNS2;TOB1;TOB2;TP53I11;TP53INP1;TPBG;TPM1;TRIB1;TRIM24;TSC1;UTP20;VGLL4;WDR77;ZBTB16;ZBTB7B;ZNF503
10	GO:0043066	negative regulation of apoptotic process	224	110	77.61	2.6e-05	ABL1;ACKR3;ADNP;AKR1B1;AMIGO2;ANGPT1;ANGPTL4;ANKLE2;ANXA5;AR;ARG2;ARHGEF2;ARNT2;ATAD3A;AURKA;AXL;BAG1;BAG5;BAX;BCL2A1;BCL2L1;BCL3;BCL6;BDKRB2;BDNF;BID;BIRC3;BNIP3L;BOK;BRAF;BTG2;CASP3;CAST;CAT;CAV1;CCL2;CD44;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2D;CEBPB;CFLAR;CIAPIN1;CITED2;CLCF1;CLDN7;CRYAB;CTH;CTNNB1;DDAH2;DDRGK1;DKK1;DNAJA1;DNAJB6;DUSP1;DYRK3;EDN1;EGFR;EIF2AK2;ERBB3;ERCC5;FADD;FAIM;FGA;FGB;FHL2;FLNA;FOXC1;FOXO1;FOXP1;FSTL1;FYN;GATA6;GOLPH3;GPAM;GRK5;GSK3B;HDAC1;HERPUD1;HGF;HIF1A;HIP1R;HMGA2;HMGB2;HMOX1;HNRNPK;HSPA9;HSPD1;HTT;ICAM1;ID1;IER3;IFIT3;IGF1R;IHH;IKBKB;IL6;IL6ST;IRS2;ITGA5;ITGA6;ITGAV;ITGB1;ITPRIP;KDR;KITLG;KRAS;KRT18;LIMS2;LRP6;MAP2K4;MAP4K4;MAPK7;MCL1;MDM4;MEF2C;MITF;MNAT1;MYC;NAIP;NAT8;NFKB1;NFKBIA;NLE1;NMNAT1;NNT;NOL3;NOTCH2;NPM1;NR1H4;NR4A1;NR4A2;NUP62;NUPR1;OPN3;OXR1;PA2G4;PAFAH2;PDPK1;PHIP;PIAS1;PIDD1;PIK3R1;PIM3;PINK1;PLAC8;PLAUR;PLK2;PLK3;PPARA;PPARD;PPIF;PPP1R10;PRKCH;PRKCZ;PSEN1;PSME3;PTEN;PTPN1;PTRH2;RARA;RASA1;RB1CC1;RELA;RFFL;RHOA;RIPK2;RNF144B;RORC;SERPINB2;SERPINB9;SERPINE1;SFN;SH3RF2;SHC1;SIRT5;SLC30A10;SMO;SNAI1;SNAI2;SNCA;SNX6;SOCS2;SOCS3;SOD2;SOX9;SPHK1;SPRY2;SRSF6;ST3GAL1;STAT5B;STK40;STXBP1;TBX3;TGFB3;TGFBR1;THBS1;TIMP1;TLE1;TMEM14A;TMEM161A;TNFAIP3;TNFAIP8;TNFRSF10A;TNFRSF10B;TNFRSF10D;TNFSF10;TNIP2;TRAF2;TSC22D3;TWIST1;TWIST2;TXNDC5;UBC;UBE2B;USP47;VDAC2;VEGFA;YBX3;YME1L1;YWHAZ;ZC3H12A;ZC3HC1;ZNF830
11	GO:0050777	negative regulation of immune response	31	22	10.74	3.7e-05	ANGPT1;ARG2;BCL6;CD55;CD59;CEACAM1;DHX58;DUSP10;HMOX1;IFI16;IL13RA2;IL1RL1;IL20RB;IL4R;LYAR;LYN;MICA;NLRX1;NR1H3;PARP14;PTPN2;SAMSN1;SERPINB4;SERPINB9;SMAD7;SOCS5;TGFB3;TNFAIP3;YTHDF2;ZBTB7B;ZC3H12A
12	GO:0022612	gland morphogenesis	33	23	11.43	3.9e-05	AR;AREG;BAX;CAV1;CAV3;CDC42;CEACAM1;CEBPB;CFLAR;DAG1;EPHA2;ESRP2;FOXA1;GLI1;HGF;IL6;LAMA1;LIMS2;LRP6;MSN;NFIB;NOTCH2;PDGFA;PLAG1;PLXNA1;SOX9;SULF2;TBX3;TGFB3;TGFBR2;TGM2;TNC;TNFAIP3
13	GO:0070374	positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	37	25	12.82	4.1e-05	ABL1;ACKR3;AKAP12;ANGPT1;BMP2;BMPER;BRAF;CCL2;CCL20;CCL7;CD44;CFLAR;CRKL;EGFR;F2RL1;FERMT2;FGA;FGB;FGFR3;GPER1;ICAM1;KDR;NOD1;NOTCH2;NRP1;PDGFA;PDGFC;PRKCZ;PTEN;RAP1B;RIPK2;SHC1;SLC30A10;SPRY2;TLR4;TPBG;VEGFA
14	GO:0001525	angiogenesis	108	70	37.42	4.5e-05	ABL1;ACKR3;ADAMTS9;ADM;AGGF1;AGO1;AGO2;AMOTL2;ANGPT1;ANGPTL4;ANXA2;ATP2B4;B4GALT1;BMPER;BTG1;CAV1;CCL2;CDC42;CEACAM1;COL4A1;COL4A2;CTNNB1;CXCL10;CYP1B1;DAG1;DDAH1;EDN1;EGLN1;EIF2AK3;EMP2;EPAS1;EPHA2;EREG;F3;FGFBP1;FLNA;FOXC1;FZD5;GATA6;GTF2I;HDAC5;HGF;HHEX;HIF1A;HK2;HMGA2;HMOX1;HOXA3;ID1;IHH;IL6;ITGA5;ITGAV;ITGB1;ITGB8;JAG1;JMJD6;JUN;KDR;MAPK7;MMP14;MMP19;MYH9;NCL;NOTCH2;NPR1;NR4A1;NRP1;NUS1;PDCD6;PDGFA;PDPK1;PLK2;PTEN;PTPRM;RECK;RGCC;RHOA;RHOB;ROCK2;RORA;RSPO3;RUNX1;SASH1;SAT1;SERPINE1;SHB;SHC1;SP1;SPHK1;SPRY2;STARD13;STAT3;TBXA2R;TGFBI;TGFBR1;TGFBR2;THBS1;THBS2;TLR3;TNFAIP3;TNFRSF12A;TWIST1;VEGFA;VEGFC;YWHAZ;ZC3H12A
15	GO:0030500	regulation of bone mineralization	15	13	5.2	4.8e-05	ADRB2;AHSG;ATP2B1;BMP2;BMPR1A;HIF1A;ISG15;MEF2C;NBR1;SGMS2;SOX9;SRGN;TGFB3;TWIST1;TXLNG
16	GO:0030198	extracellular matrix organization	77	48	26.68	5.4e-05	ABL1;ADAM19;ADAMTS9;ANXA2;B4GALT1;BCL3;BMP2;CAV1;CAV2;CD44;CFLAR;COL12A1;COL1A1;COL4A1;COL4A2;COL5A1;CSGALNACT1;CTSL;CYP1B1;DAG1;EXOC8;F11R;FBLN1;FGA;FGB;FOXC1;FURIN;GAS2;GFOD2;HAS3;ICAM1;IHH;IL6;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;KDR;KLKB1;LAMA1;LAMA4;LAMB3;MMP1;MMP10;MMP14;MMP19;MMP24;MMP3;MYO1E;NFKB2;P3H4;PAPLN;PDGFA;PHLDB2;PTPRQ;PTX3;RECK;RGCC;RUNX1;SERPINE1;SH3PXD2A;SOX9;SPP1;SULF2;TCF15;TGFBI;TGFBR1;THBS1;TIMP1;TNC;TNFRSF1A;TNFRSF1B;VIPAS39;VWA1
17	GO:0006953	acute-phase response	12	11	4.16	6.9e-05	AHSG;CEBPB;CRP;HAMP;IL1RN;IL6;IL6R;PLSCR1;SAA2;SERPINA1;STAT3;TRPV1
18	GO:0008284	positive regulation of cell population proliferation	190	105	65.83	8.1e-05	ABL1;ADM;AGGF1;AKR1B1;ANXA2;AR;AREG;ARNT2;ASH2L;ASPM;ATF3;B4GALT1;BAMBI;BCL2L1;BCL6;BLOC1S2;BMI1;BMP2;BMPR1A;CACUL1;CAV2;CAV3;CCK;CCNA2;CCND1;CD274;CD276;CD55;CD70;CDC20;CDC25B;CDC42;CDCA7L;CDK13;CDK6;CDKN1A;CDKN1B;CEP131;CFLAR;CGA;CHTOP;CLCF1;CLDN7;CNOT6L;CRIP2;CRKL;CTNNB1;CTSZ;CUL4A;CXCL10;DDRGK1;DOT1L;E2F3;EDN1;EGFR;EIF5A;EMP2;ERBB3;EREG;ESRP2;F3;FADD;FAM98A;FBLN1;FERMT2;FGF5;FGFBP1;FGFR1;FGFR3;FLNA;FOSL1;FOSL2;FOXP1;GAB2;GATA6;GID8;GJA1;GJC2;GLI1;GPAM;GPER1;GRK5;HBEGF;HDAC1;HIF1A;HMGA2;HMGB2;HMOX1;HNRNPU;HOXA3;ID1;ID2;IGF1R;IGFBP2;IHH;IL11;IL13RA1;IL15;IL6;IL6R;IL6ST;IRS1;IRS2;ITGA2;ITGAV;JUN;KDR;KITLG;KRAS;LIF;LYN;MEF2C;MLXIPL;MNAT1;MTA3;MYC;N4BP2L2;NAMPT;NCK1;NOLC1;NOP2;NOTCH2;NPM1;NR4A1;NR4A3;NRAS;NRP1;NUDT16;OSMR;PAK1;PDCD6;PDGFA;PDGFC;PDPK1;PELI1;PHIP;PLAC8;PLAG1;PNP;PPARD;PRKCH;PRKCZ;PRMT1;PTEN;PTHLH;PURA;RAC2;RARA;RELA;RHOG;RICTOR;RIPK2;RREB1;S1PR2;S1PR3;SERPINB3;SERTAD1;SHC1;SLC7A1;SMAD4;SMO;SOX9;SP1;SPHK1;SPHK2;SRSF6;STAT3;STAT5B;STX4;TAC1;TBC1D8;TBRG4;TBX3;TET1;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;TGM2;THBS1;TIMP1;TLR4;TNC;TNFAIP3;TWIST1;VEGFA;VEGFC;WDR48;WDR77;WWTR1
19	GO:0051897	positive regulation of protein kinase B signaling	36	24	12.47	8.2e-05	ANGPT1;AREG;ARFGEF1;AXL;C1QTNF1;EGFR;ERBB3;EREG;F3;FAM110C;FERMT2;FGF5;FGFR1;FGFR3;FYN;HBEGF;HGF;IGF1R;IRS1;IRS2;ITGB1;KITLG;P2RX4;PDGFA;PIK3R1;PIK3R2;PINK1;PTPRJ;RAC2;RHOG;RICTOR;SPRY2;TGFBR1;THBS1;TPBG;VEGFA
20	GO:0014068	positive regulation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling	19	15	6.58	9.6e-05	ANGPT1;CAT;ERBB3;F2RL1;FGFR1;FYN;GPER1;HGF;IGF1R;IRS2;KDR;LYN;PDGFA;PDGFC;PIK3R1;PPARD;PRR5;SOX9;VEGFA
21	GO:0019221	cytokine-mediated signaling pathway	193	97	66.87	0.00011	ABCE1;ACKR3;ANGPT1;ANXA2;APPL2;AXL;BBS4;BCL2L1;BCL6;BIRC3;BRWD1;CAMK2G;CAPZA1;CASP1;CASP3;CASP4;CAV1;CBFB;CCL2;CCL20;CCL7;CCND1;CCRL2;CD44;CD70;CDC37;CDC42;CDKN1A;CEACAM1;CEBPA;CLCF1;CRKL;CTR9;CXCL1;CXCL10;CXCL3;EDN1;ELF1;EREG;F2RL1;F3;FADD;FBXW11;FCER1G;FOXC1;FOXO1;FOXO3;FYN;FZD4;GAB2;GHR;GSTA2;HGF;HIF1A;HMOX1;HNRNPDL;HSPA9;ICAM1;IFIT1;IFIT2;IFIT3;IFITM2;IFITM3;IFNGR1;IFNLR1;IKBKB;IL10RB;IL11;IL13RA1;IL13RA2;IL15;IL17RA;IL17RE;IL18R1;IL18RAP;IL1R1;IL1RAP;IL1RL1;IL1RN;IL20RB;IL22RA1;IL4R;IL6;IL6R;IL6ST;IP6K2;IRF5;IRF8;IRF9;IRS1;IRS2;ISG15;ISG20;ITGB1;JAGN1;JUNB;KRAS;KRT18;LCN2;LIF;LMNB1;LR

							P8;MAOA;MAP3K14;MAVS;MCL1;MKKS;MMP1;MMP3;MSN;MTAP;MX1;MYC;NFKB1;NFKBIA;NOD1;NOL3;NR1H3;NR1H4;OSMR;OTUD4;OXSR1;PARP14;PARP9;PELI1;PELI2;PIAS1;PIAS3;PIK3R1;PLCB1;POU2F1;PSMC6;PSMD11;PSMD12;PSMD14;PSMD7;PSME3;PTPN1;PTPN2;RALA;RAP1B;RELA;RFFL;RHOU;RIPK2;RNASEL;RORA;RORC;RPS6KA4;RUNX1;SERPINB2;SH2B2;SH2B3;SHC1;SMAD4;SOCS1;SOCS2;SOCS3;SOCS5;SOD2;SPHK1;STAT2;STAT3;STAT5B;STK39;STX1A;STX4;TAB2;TAB3;TIMP1;TNFAIP3;TNFRSF12A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TNIP2;TRAF2;TRAF3IP2;TRAF4;TRIM22;TRIM38;TRIM8;TWIST1;UBC;UBE2N;UBE2V1;UGCG;USP18;VEGFA;XCR1;YTHDF2;YWHAZ
22	GO:0014070	response to organic cyclic compound	246	117	85.23	0.00011	ABCB4;ABCC2;ABL1;ACACB;ACSL3;ADCY6;ADM;AGL;AKAP7;AKAP9;AQP3;AR;AREG;ARID1A;ARNT2;ARNTL;ARPP19;ATP1A2;ATP2B1;ATP2B4;AXIN1;BAK1;BCL2L1;BCL2L11;BMP2;BRAF;BTG2;CASP1;CASP3;CASP6;CASP7;CASP9;CAV1;CAV2;CBFB;CCL2;CCNA2;CCND1;CD83;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2D;CDO1;CEBPA;CEBPB;CFLAR;CNOT2;COL1A1;CPT1A;CRYAB;CTNNB1;CXCL10;CYP1A1;CYP1B1;CYP7A1;DAG1;DDIT4;DDRGK1;DDX17;DDX18;DDX21;DDX5;DGKQ;DHODH;DHX36;DNAJA1;DNMT3A;DPYSL2;DSG2;DUSP1;DUSP6;EDN1;EGFR;EGLN2;EIF4A3;EIF4E;ERCC8;EZR;FADD;FADS1;FBXO32;FECH;FLNA;FOSB;FOSL1;FOXA1;FOXO1;FOXP1;G6PC;GHR;GJA1;GNAI1;GNB5;GOLPH3;GOT1;GPAM;GPD1;GPER1;GRAMD1B;GRAMD1C;GSK3B;GSN;HAMP;HDAC5;HMGB2;HNMT;HNRNPU;HOMER1;HRH1;HSPD1;ICAM1;ID1;ID3;IFIH1;IFIT1;IGFBP2;IHH;IL15;IL1RN;IL6;INHBA;INSIG2;ITGA2;ITGA6;JUN;JUND;KANK2;KCNJ8;KCTD6;KIF1B;KLF16;KLF9;KRAS;KYNU;LARP1;LDHA;LONP2;LRP6;LRP8;LYN;MAP1LC3A;MAVS;MBD4;MEF2C;MMP14;MMP19;MSN;MTAP;MTHFR;NAMPT;NCOR1;NFKB1;NFKBIA;NPC1;NPFF;NPM1;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR2F2;NR3C1;NR4A3;NRIP1;OSBPL7;P2RX4;PAK1;PANX1;PARP1;PCK1;PDE4D;PELI1;PMAIP1;PMEPA1;PNPLA3;PNPT1;PPARA;PPARD;PPARGC1B;PPP1R9B;PPP2R2A;PRKACB;PSPH;PTEN;RALB;RAP1B;RARA;RBBP8;RECQL5;RELA;RFTN1;RGS9;RHOA;RIOK3;RIPK2;RNF14;ROCK2;RORA;RORC;RUNX1;RXRA;SGK1;SLC26A6;SLC7A11;SMO;SNAI2;SNCA;SOCS2;SP5;SPP1;SRD5A1;SREBF1;SSH1;STAT3;STAT5B;STC1;STXBP1;TAC1;TAF1;TBXA2R;TFPI;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;THBD;THBS1;TIPARP;TLR2;TLR3;TMEM38A;TNC;TP53I13;TRIM24;TRPV1;TXNIP;UFSP2;VGF;VPS18;YWHAH;ZC3H12A;ZFP36;ZFP36L1;ZFP36L2
23	GO:0001707	mesoderm formation	14	12	4.85	0.00012	BMPR1A;DKK1;EPHA2;FOXC1;GJA1;HMGA2;HNF1A;INHBA;ITGA2;ITGB1;KDM6B;SNAI1;TRIM15;TXNRD1
24	GO:0097755	positive regulation of blood vessel diameter	14	12	4.85	0.00012	ADM;ADRB2;ARHGAP42;BDKRB2;DOCK4;EGFR;F2RL1;GCH1;GJA1;GPER1;MKKS;PPARD;RGS2;SOD2
25	GO:1903510	mucopolysaccharide metabolic process	23	17	7.97	0.00013	ANGPT1;B4GALT1;B4GALT3;B4GALT5;B4GAT1;CD44;CHST3;CHST9;CHSY1;CSGALNACT1;CSGALNACT2;DSE;DSEL;HAS3;HGF;IL15;NDST1;NFKB1;ST3GAL1;ST3GAL4;ST3GAL6;UST;XYLT2
26	GO:0071356	cellular response to tumor necrosis factor	58	34	20.1	0.00014	ABCC2;AKAP12;ARHGEF2;BIRC3;CASP1;CASP4;CCL2;CCL20;CCL7;CD70;CEBPA;COL1A1;EDN1;F2RL1;FOXO3;GBP3;GPD1;GPER1;HAMP;ICAM1;IKBKB;KRT18;LCN2;MAP3K14;NFKB1;NFKBIA;NOL3;NR1D1;NR1H4;PCK1;PIAS3;PSMC6;PSMD11;PSMD12;PSMD14;PSMD7;PSME3;PTPN2;RELA;RFFL;RORA;SPHK1;TANK;THBS1;TNFAIP3;TNFRSF12A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TNFRSF21;TRAF2;TRAF4;TRPV1;YBX3;ZC3H12A;ZFP36;ZFP36L1;ZFP36L2
27	GO:0042593	glucose homeostasis	41	26	14.21	0.00015	APPL2;BACE2;C2CD2L;CAV3;CEBPA;CYP7A1;FOXA1;FOXA2;FOXK2;FOXO1;G6PC;GPER1;HIF1A;HK2;HKDC1;HNF1A;ICAM1;IGF1R;IL6;IRS1;IRS2;JAGN1;MAP4K4;MLXIPL;MPC2;NR1D1;NR1H4;PCK1;PDK1;PIK3R1;PIK3R2;PIM3;PPARD;PTPN2;RMI1;SLC8B1;STAT3;STX4;SYBU;TRA2B;VGF
28	GO:0008630	intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage	33	22	11.43	0.00016	ABL1;ACKR3;AEN;BAK1;BAX;BCL2A1;BCL2L1;BCL2L11;BCL3;BID;BOK;CASP9;CD44;CDKN1A;CDKN2D;DDIT4;EPHA2;HMOX1;HNRNPK;IFI16;MCL1;NUPR1;PHLDA3;PIK3R1;PPP2R5C;SFN;SHISA5;SNAI1;SNAI2;TMEM161A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;USP47
29	GO:0045926	negative regulation of growth	65	37	22.52	0.00017	ADRB2;BBC3;BCL6;BTG1;CAPRIN2;CAV3;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2A;CDKN2AIP;CDKN2C;CDKN2D;CITED2;CRYAB;CTDP1;DCBLD2;DUSP10;FGFR3;GJA1;GNG4;HIF1A;INHBA;IP6K2;JARID2;MT1A;MT1B;MT1E;MT1F;MT1M;MT1X;NAIF1;NME6;NOTCH2;NPR1;NRP1;OSGIN1;PAK1;PLAC8;PNPT1;PPARA;PPARD;PPP1R9B;PPP2CA;PSRC1;PTEN;PTPRJ;RAI1;RGS2;RTN4R;SEMA3B;SEMA4C;SEMA4G;SERPINE2;SERTAD1;SERTAD2;SERTAD3;SH3BP4;SMAD4;SOCS2;SPAG9;SPHK2;SPP1;TGFBR2;VGLL4;WWC1
30	GO:0044706	multi-multicellular organism process	54	33	18.71	0.00019	ABCC2;ADM;AGO2;AKR1B1;AR;B4GALT1;CITED2;CLIC5;CYP1A1;DEDD;DHODH;DSG2;EDN1;EMP2;FBLN1;FOSB;FOSL1;GJA1;IGFBP2;IHH;ITGA2;ITGA5;JUNB;KALRN;KRAS;LIF;MAFF;NAMPT;NPFF;NR2F2;PLA2G4C;PPARD;PPAT;PTHLH;RARA;RECK;RGS2;SERPINE2;SLC2A1;SLC38A1;SP3;SPHK2;SPP1;STAT5B;STC1;TAC1;TEAD3;TGFB3;TGFBR2;THBD;TIMP1;UMPS;VEGFA
31	GO:0030279	negative regulation of ossification	18	14	6.24	0.00022	AHSG;AREG;BAMBI;CDK6;CHSY1;DKK1;HIF1A;ID3;KREMEN1;MEF2C;NBR1;SMAD7;SOX9;SRGN;TOB1;TWIST1;TWIST2;VEGFC
32	GO:0048562	embryonic organ morphogenesis	46	28	15.94	0.00023	BBS4;CITED2;CTNNB1;DVL2;EDN1;EIF4A3;EPHA2;FZD5;GLI1;HIF1A;HOXA3;HOXB9;HOXC9;ID2;IFT172;IHH;INSIG2;LRIG3;LRP6;MAFB;MEF2C;MKKS;MMP14;MTHFD1L;NDST1;NIPBL;NOTCH2;PHACTR4;PSEN1;PTPRQ;RDH10;SETDB2;SMO;SOBP;SOX9;SP3;SPRY2;TBX3;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;TPRN;TTC39C;TULP3;TWIST1;WDR19
33	GO:0048754	branching morphogenesis of an epithelial tube	36	23	12.47	0.00030	ABL1;AR;AREG;BMP2;CAV3;COL4A1;CTNNB1;CTNNBIP1;CTSZ;DAG1;EDN1;EPHA2;ESRP2;FOXA1;GZF1;IHH;KDR;KRAS;LAMA1;LRP6;MMP14;MYC;NRP1;PAK1;RDH10;SALL1;SMAD4;SMO;SOX9;SPRY1;SPRY2;TBX3;TGFBR2;TNC;VEGFA;WNT6
34	GO:0045596	negative regulation of cell differentiation	159	76	55.09	0.00030	ADCY6;AKIRIN1;APPL2;AREG;ARNTL;ASPM;ASXL1;BAG5;BAMBI;BCL6;BDNF;BMP2;BMPR1A;CAV1;CAV3;CBFB;CCND1;CDK13;CDK5RAP2;CDK6;CDKN2A;CEACAM1;CFLAR;COL5A1;CORO1C;CRP;CTDP1;CTDSP1;CTNNB1;CTR9;CTSZ;CUL4A;CXCL10;DAAM2;DENND5A;DIXDC1;DKK1;DPYSL3;DUSP10;EGFR;EIF2AK4;EIF4E;EPHA4;EREG;FBLN1;FERMT2;FLNA;FOXA1;FOXA2;FOXO1;FST;FSTL3;GPER1;GSK3B;HDAC5;HNRNPU;HOPX;HSPA9;ID1;ID2;ID3;IHH;IL4R;IL6;INHBA;IRX3;ITGAV;JAG1;JDP2;KLF13;KRAS;KREMEN1;LDLR;LYN;MAFB;MAP4K4;MYC;N4BP2L2;NBR1;NFKBIA;NGEF;NR1D1;NR1H3;NRP1;PAK1;PIAS3;PIK3R1;PKP2;PLK2;PPARA;PPARD;PPP2CA;PRMT1;PSEN1;PTBP1;PTEN;PTHLH;PTPN2;RAB29;RARA;RCC2;RGS2;RHOA;RORA;RTN4R;RUNX1;S1PR3;SEMA3B;SEMA4C;SEMA4G;SMAD4;SMAD7;SMO;SNAI1;SNAI2;SOCS1;SOCS5;SOX9;SPAG9;SPP1;SPRED2;SPRY1;SPRY2;SPRY4;SRA1;SRGAP2;SRSF6;STAT3;STAT5B;STRAP;TBX3;TCTA;TGFBR1;TLR3;TLR4;TOB1;TOB2;TP53INP1;TRIB1;TRPC6;TRPV1;TSC1;TSKU;TWIST1;TWIST2;VASN;VEGFA;VEGFC;WWTR1;YWHAH;ZADH2;ZBTB16;ZBTB7B;ZC3H12A;ZFP36;ZFP36L1;ZFP36L2;ZFPM1;ZHX2
35	GO:0050918	positive chemotaxis	13	11	4.5	0.00031	ANGPT1;CXCL10;DEFB103B;F2RL1;F3;HGF;HMGB2;ITGA2;KDR;NRP1;PTPRJ;VEGFA;VEGFC
36	GO:0006024	glycosaminoglycan biosynthetic process	24	17	8.32	0.00031	ANGPT1;B4GALT1;B4GALT3;B4GALT5;B4GAT1;CHST3;CHST9;CHSY1;CSGALNACT1;CSGALNACT2;DSE;DSEL;GPC6;HAS3;HS3ST1;HS3ST3B1;NDST1;NFKB1;PXYLP1;ST3GAL1;ST3GAL4;ST3GAL6;UST;XYLT2

37	GO:0045446	endothelial cell differentiation	34	22	11.78	0.00031	ARHGEF26;ATOH8;BTG1;CEACAM1;CLDN3;CTNNB1;EZR;F11R;F2RL1;FSTL1;HEG1;ICAM1;ID1;IKBKB;JAG1;KDM6B;KDR;MARVELD2;MSN;MYADM;NR2F2;NRP1;PDE4D;PLCB1;RAP1B;ROCK2;S1PR2;S1PR3;SMAD4;STC1;TJP2;TNFRSF1A;VCL;VEGFA
38	GO:0045444	fat cell differentiation	63	40	21.83	0.00036	ADRB2;ARID5B;ARL4A;ARNTL;ASXL1;BBS4;BMP2;CCDC71L;CCND1;CEBPA;CEBPB;CTBP2;DIO2;DUSP10;FERMT2;FOXO1;FTO;GPER1;HMGA2;HNRNPU;IL11;IL6;JAG1;JDP2;LAMA4;LPL;MAFB;MEDAG;METRNL;MKKS;NAPEPLD;NIPBL;NR1D1;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NUDT7;OSBPL11;PIAS1;PLAC8;PLCB1;PNPLA3;PPARD;RGS2;RNASEL;RORA;RORC;RREB1;SH2B2;SOCS1;SOX13;SREBF1;SYAP1;TAF8;WWTR1;ZADH2;ZBTB16;ZBTB7B;ZC3H12A;ZFP36;ZFP36L1;ZFP36L2;ZFPM1
39	GO:0070098	chemokine-mediated signaling pathway	15	12	5.2	0.00042	ACKR3;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CXCL1;CXCL10;CXCL3;EDN1;FOXC1;HIF1A;OXSR1;SH2B3;STK39;XCR1
40	GO:0071222	cellular response to lipopolysaccharide	54	31	18.71	0.00046	ABCC2;ABL1;AXL;CASP1;CCL2;CD14;CD274;CD55;CD68;CDK19;CEBPB;CTR9;CXCL1;CXCL10;CXCL3;HAMP;HDAC5;HMGB2;ICAM1;IL6;IRF8;KMO;LCN2;LITAF;LYN;MEF2C;MRC1;NFKB1;NFKBIA;NFKBIB;NFKBIL1;NR1D1;NR1H3;NR1H4;PLAA;PPARD;RARA;RELA;RHOA;RIPK2;SASH1;SBNO2;SERPINE1;SHPK;TBXA2R;TFPI;TLR2;TLR4;TNFAIP3;TNFRSF1B;TNIP2;TRIB1;ZC3H12A;ZFP36
41	GO:0032651	regulation of interleukin-1 beta production	17	13	5.89	0.00051	ARG2;CASP1;FOXP1;FZD5;IFI16;IL6;LPL;NOD1;PANX1;RIPK2;S1PR3;SERPINB1;SPHK1;STAT3;TLR4;TNFAIP3;ZC3H12A
42	GO:0032496	response to lipopolysaccharide	85	51	29.45	0.00052	ABCC2;ABL1;ADH5;ADM;AKAP12;ATP2A2;AXL;CASP1;CASP3;CASP9;CCL2;CD14;CD274;CD55;CD68;CDK19;CEBPB;CNP;CTR9;CXCL1;CXCL10;CXCL3;CYP1A1;DUSP10;EDN1;FOXP1;GCH1;GJA1;HAMP;HDAC5;HMGB2;HSPD1;ICAM1;IL6;IRF8;JUN;JUND;KCNJ8;KMO;LCN2;LIAS;LITAF;LYN;MAPKAPK2;MEF2C;MRC1;NFKB1;NFKB2;NFKBIA;NFKBIB;NFKBIL1;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR4A1;PCK1;PELI1;PLAA;PPARD;PTGER4;RARA;RELA;RHOA;RIPK2;S100A9;SASH1;SBNO2;SERPINE1;SHPK;SNCA;SOD2;TAB2;TAC1;TBXA2R;TFPI;THBD;TLR2;TLR4;TNFAIP3;TNFRSF1B;TNIP2;TRIB1;ZC3H12A;ZFP36
43	GO:0008016	regulation of heart contraction	37	23	12.82	0.00054	ADM;AKAP9;ASB3;ATP1A2;ATP1B3;ATP2A2;ATP2B1;ATP2B4;CAV1;CAV3;CELF2;DSG2;EDN1;EPAS1;FLNA;GCH1;GJA1;GLRX3;HBEGF;KCND2;KCNK1;MEF2A;NPFF;NPR1;P2RX4;PDE4D;PKP2;RGS2;SMAD7;SPX;SREBF1;STC1;TAC1;TMEM38A;TPM1;TRPV1;ZC3H12A
44	GO:0001892	embryonic placenta development	19	14	6.58	0.00058	ADM;CEBPA;CEBPB;CITED2;EPAS1;FZD5;HIF1A;JUNB;KRT19;LIF;NR2F2;PHLDA2;RSPO3;SNAI1;SOCS3;SP3;TFEB;ZFAT;ZFP36L1
45	GO:0060326	cell chemotaxis	45	32	15.59	0.00060	ABCC1;ACKR3;AKIRIN1;BCAR1;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CRKL;CXCL1;CXCL10;CXCL3;DEFB103B;DOCK4;DUSP1;EDN1;EPHA2;F2RL1;FCER1G;FGFR1;HBEGF;HGF;HMGB2;HOXB9;HRH1;IL6;IL6R;KDR;LYN;NR4A1;NRP1;OXSR1;P2RX4;RAC2;RHOG;S100A9;SBDS;SERPINE1;SLC8B1;STK39;THBS1;TPBG;VEGFA;VEGFC;XCR1
46	GO:0001938	positive regulation of endothelial cell proliferation	21	15	7.28	0.00062	AGGF1;BMP2;CAV2;F3;FGFBP1;FGFR1;HIF1A;HMGB2;HMOX1;KDR;NR4A1;NRAS;NRP1;PDCD6;PDPK1;RICTOR;SP1;STAT3;TGFBR1;VEGFA;VEGFC
47	GO:0043407	negative regulation of MAP kinase activity	25	17	8.66	0.00066	CAV1;CAV3;DNAJA1;DUSP1;DUSP10;DUSP14;DUSP16;DUSP4;DUSP5;DUSP6;LYN;MBIP;PPP2CA;PTPN1;PTPRJ;RGS14;RGS2;RGS3;SERPINB3;SH2B3;SPRED2;SPRY1;SPRY2;SPRY4
48	GO:0071276	cellular response to cadmium ion	12	10	4.16	0.00076	EGFR;GSN;HMOX1;JUN;MT1A;MT1B;MT1E;MT1F;MT1HL1;MT1M;MT1X;UBE2D3
49	GO:0071674	mononuclear cell migration	12	10	4.16	0.00076	AKIRIN1;CCL2;CCL20;CCL7;CXCL10;DUSP1;IL6;IL6R;LYN;PLCB1;SERPINE1;THBS1
50	GO:0010517	regulation of phospholipase activity	12	10	4.16	0.00076	ABL1;ABL2;BDNF;EGFR;FGFR1;FGFR3;GNA13;PDPK1;PLAA;PRKCZ;RGS2;SNCA
51	GO:0001937	negative regulation of endothelial cell proliferation	12	10	4.16	0.00076	ATOH8;CAV1;CAV2;CCL2;GJA1;MEF2C;NR2F2;PTPRM;RGCC;TGFBR1;THBS1
52	GO:1903053	regulation of extracellular matrix organization	12	10	4.16	0.00076	ABL1;BMP2;CFLAR;DAG1;IL6;PHLDB2;RGCC;RUNX1;SOX9;TCF15;TNFRSF1A;TNFRSF1B
53	GO:0016266	O-glycan processing	12	10	4.16	0.00076	B3GNT5;B4GALT5;C1GALT1C1;CHST4;GALNT15;GALNT2;GCNT3;MUC13;MUCL1;ST3GAL1;ST3GAL4;ST6GALNAC4
54	GO:0009628	response to abiotic stimulus	285	135	98.75	0.00081	ABCC2;ABCG5;ADM;ADRB2;AEN;AJUBA;AK4;AKAP12;AKAP9;AKR1B1;ALKBH5;ANGPTL4;ANO3;APPL2;AQP3;ARHGEF2;ARNT2;ARPP21;ATP1A2;ATP2A2;ATP2B1;ATP2B4;ATP6V1G1;ATR;BACE1;BAG1;BAG5;BAK1;BAX;BBC3;BCL2L1;BCL3;BDKRB2;BHLHE40;BMP2;BNIP3L;BRAF;BRCC3;BTG2;CAMK2G;CASP1;CASP3;CASP5;CASP7;CASP9;CAV1;CAV3;CCDC115;CCK;CCL7;CCNA2;CCND1;CD14;CD9;CDH2;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2D;CFLAR;CHCHD2;CHORDC1;CITED2;CLDN3;CNGB1;COL1A1;CPT1B;CRADD;CRYAB;CTNNB1;CUL4B;CXCL10;CYGB;CYP1A1;CYP2R1;DAG1;DDAH1;DDIT4;DHX36;DNAJA1;DNAJB1;DNAJB4;DNAJB6;DNAJC2;DNMT3A;DUSP1;EDN1;EGFR;EGLN1;EGLN2;EIF2AK3;EIF2AK4;EIF2B4;EIF2S1;EPAS1;ERCC1;ERCC5;ERCC8;ETV1;F11R;FADD;FECH;FOSB;FOSL1;FOXO1;FUNDC1;FYN;GATA6;GJA1;GLRX2;GMPR;GOT1;GPR88;GSK3B;GSN;HAMP;HIF1A;HK2;HMGA2;HMOX1;HMOX2;HNMT;HRH1;HSBP1L1;HSPB8;HSPD1;HSPH1;HTT;ICAM1;ID2;IER5;IFI16;IGFBP2;IHH;ITGA2;JUN;JUND;KCND2;KMO;KRAS;LDHA;LETM1;LPL;LRRC8A;LRRC8D;LRRC8E;LYN;MAP2K4;MAP3K1;MAP3K14;MAPKAPK2;MAPT;MBIP;MDM4;METRNL;MICA;MICB;MKKS;MLST8;MME;MMP1;MMP14;MMP24;MMP3;MTHFR;MYC;NABP1;NAMPT;NDRG1;NFAT5;NFKB1;NFKBIA;NIPBL;NMT1;NOL3;NOLC1;NPEPPS;NPM1;NR2F6;NR4A1;NR4A2;NUP37;NUP98;OPN3;OXSR1;PAK1;PARP1;PAXIP1;PCK1;PDCD6;PDK1;PDPK1;PIAS1;PIK3R1;PINK1;PITPNM1;PLAC8;PLK3;PLOD2;PMAIP1;POLK;POLR2D;POM121;PPARA;PPARD;PPL;PPP1CB;PSMC6;PSMD11;PSMD12;PSMD14;PSMD7;PSME3;PSPH;PTEN;PTGER4;PTPRQ;RAD9A;RANBP2;RELA;RGCC;RGS14;RHOA;RHOB;ROCK2;ROM1;RORA;RPA2;RRH;RWDD3;SDE2;SEH1L;SERPINE2;SIK1;SLC2A1;SLC2A8;SLC7A11;SMAD4;SOD2;SOX9;STC1;STK39;STX1A;TAC1;TAF1;TANK;TGFB3;TGFBR2;THBD;THBS1;TIMP1;TLR2;TLR3;TLR4;TMEM161A;TNC;TNFRSF10A;TNFRSF10B;TNFRSF1A;TP53BP1;TP53I13;TP53INP1;TRPC6;TRPV1;TSC1;TSC22D3;TSC22D4;TWIST1;TXNIP;UBC;UBE2B;UNC119;USP47;UVSSA;VASN;VEGFA;VEGFC;VGF;XPA;XPC;YBX3;ZFP36L1
55	GO:0051090	regulation of DNA-binding transcription factor activity	102	51	35.34	0.00084	AR;ARHGEF2;ARHGEF5;ARID5B;BHLHE40;CAV1;CDKN2A;CFLAR;CREBZF;CTH;CTNNB1;CTNNBIP1;CYP1B1;DDRGK1;DVL2;EDN1;EGLN1;EIF2AK2;EIF2AK4;FLNA;FOSL1;FOXA1;FOXA2;FZD4;HDAC5;HMOX1;ICAM1;ID1;ID2;ID3;IKBKB;IL18R1;IL18RAP;IL1RAP;IL6;JMY;JUN;KEAP1;KRAS;LRP6;LRP8;LRRC14;LRRFIP1;MAP3K13;MAVS;MID2;NFKB1;NFKB2;NFKBIA;NFKBIB;NFKBIL1;NOD1;NPM1;NR1H4;NUPR1;PAXIP1;PELI1;PIDD1;PINK1;PPARGC1B;PPRC1;PRKCH;PRKCZ;PTEN;RAB7B;RELA;RGCC;RIPK2;RIPK4;RLIM;RNF25;RPS6KA4;RWDD3;S100A9;SGK1;SIK1;SMAD7;SMO;SPHK1;STAT3;TAB2;TAB3;TAF1;TAF3;TLR2;TLR3;TL

							R4;TNFAIP3;TP53BP1;TRAF2;TRIB1;TRIM15;TRIM22;TRIM38;TRIM8;TWIST1;UBC;UBE2N;UBE2V1;VEGFA;ZC3H12A
56	GO:0051093	negative regulation of developmental process	218	108	75.53	0.00095	ABL1;ADAMTS9;ADCY6;ADRB2;AGO1;AHSG;AKIRIN1;ALPK2;ANXA2;APPL2;AREG;ARHGEF15;ARNTL;ASPM;ASXL1;ATP2B4;BAG5;BAMBI;BCL6;BDNF;BMP2;BMPR1A;CAV1;CAV3;CBFB;CCND1;CDK13;CDK5RAP2;CDK6;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2A;CEACAM1;CFLAR;CITED2;COL4A2;COL5A1;CORO1C;CRP;CTDP1;CTDSP1;CTNNB1;CTR9;CTSC;CTSZ;CUL4A;CXCL10;DAAM2;DENND5A;DIXDC1;DKK1;DPYSL3;DUSP10;EGFR;EIF2AK3;EIF2AK4;EIF4E;EPHA2;EPHA4;EREG;FBLN1;FERMT2;FGFR3;FLNA;FOXA1;FOXA2;FOXC1;FOXO1;FST;FSTL3;GJA1;GPER1;GSK3B;GTF2I;HDAC5;HHEX;HIF1A;HMGA2;HNRNPU;HOPX;HSPA9;ID1;ID2;ID3;IHH;IL4R;IL6;INHBA;IRX3;ITGAV;JAG1;JARID2;JDP2;KLF13;KRAS;KREMEN1;LDLR;LIMS2;LYN;MAFB;MAP4K4;MAPT;MYC;N4BP2L2;NAMPT;NBR1;NFIB;NFKBIA;NGEF;NPR1;NR1D1;NR1H3;NRP1;OMA1;PAK1;PHF14;PHLDB2;PIAS3;PIK3R1;PINK1;PKP2;PLAC8;PLK2;PPARA;PPARD;PPP2CA;PRKACB;PRMT1;PSEN1;PTBP1;PTEN;PTHLH;PTPN2;PTPRM;RAB29;RAI1;RARA;RCC2;RGCC;RGS2;RHOA;ROCK2;RORA;RTN4R;RUNX1;S1PR3;SEMA3B;SEMA4C;SEMA4G;SERPINE1;SFMBT1;SHC1;SLC30A10;SMAD4;SMAD7;SMO;SNAI1;SNAI2;SOCS1;SOCS2;SOCS5;SOX9;SPAG9;SPP1;SPRED2;SPRY1;SPRY2;SPRY4;SRA1;SRGAP2;SRGN;SRSF6;STARD13;STAT3;STAT5B;STRAP;TBX3;TBXA2R;TCTA;TGFBR1;TGFBR2;THBS1;THBS2;TIMP1;TLR2;TLR3;TLR4;TNFRSF21;TOB1;TOB2;TP53INP1;TRIB1;TRPC6;TRPV1;TSC1;TSKU;TULP3;TWIST1;TWIST2;VASN;VEGFA;VEGFC;VGLL4;WDR77;WWC1;WWTR1;YBX3;YWHAH;ZADH2;ZBTB16;ZBTB7B;ZC3H12A;ZFP36;ZFP36L1;ZFP36L2;ZFPM1;ZHX2
57	GO:0000122	negative regulation of transcription by RNA polymerase II	212	95	73.45	0.00096	AASS;AJUBA;AR;ARID5A;ARID5B;ATF3;ATF7IP;ATRX;BATF3;BCL6;BEND3;BHLHE40;BMI1;BMP2;BTG2;CAV1;CBFB;CBX2;CBX7;CCND1;CCND3;CEBPA;CEBPB;CGGBP1;CIR1;CITED2;CNOT2;CREBRF;CREM;CRYM;CTBP2;CTCF;CTNNB1;CTNNBIP1;CTR9;CUX2;CXXC5;DDX20;DDX5;DKK1;DNAJB1;DNMT3A;E2F6;EDN1;EED;EHMT1;ERF;ETS2;EZH1;EZR;FAM220A;FHL2;FOSB;FOXA1;FOXC1;FOXK2;FOXO1;FOXO3;FOXP1;FRK;FST;GATA6;GATAD2A;GTF2IRD1;GZF1;HAMP;HCFC2;HDAC5;HEXIM2;HHEX;HIC2;HMGA2;HNF1A;HNRNPU;ID1;ID2;ID3;IFI16;IRF8;JARID2;JAZF1;JDP2;JUN;KANK2;KCTD1;KLF10;KLF12;KLF16;LMCD1;LRRFIP1;LYAR;MAFK;MAGEA1;MAGEA2B;MAX;MDM4;MEF2A;MEF2C;MEPCE;MIER2;MIER3;MITF;MLXIPL;MOSPD1;MTA3;MXD4;MYC;N4BP2L2;NCK1;NCOR1;NEDD4L;NFIB;NFIL3;NFKB1;NFX1;NIPBL;NOTCH2;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR1I2;NR2F2;NR2F6;NR3C1;NR4A2;NR4A3;NRIP1;NSD1;ORC2;PARP1;PARP9;PHF14;PIAS1;PIAS3;PKIA;PLK3;PPARA;PPARD;PSEN1;PTPN2;PURA;PURB;RARA;RECQL5;RELA;RFC1;RLIM;RORC;RREB1;RTF1;RUNX1;RXRA;SALL1;SAP130;SAP30L;SATB1;SCAF4;SCAF8;SFPQ;SIRT7;SMAD4;SMAD7;SMO;SNAI1;SNAI2;SNCA;SOX13;SOX9;SP3;SP5;SREBF1;STAT3;STRAP;TAF1;TAF3;TBL1XR1;TBX3;TCERG1;TCFL5;TDG;TGIF1;TRIM29;TRPV1;TWIST1;TXNIP;UBC;UBE2D1;UBE2D3;VEGFA;WWC1;WWTR1;YBX3;YEATS2;ZBTB16;ZBTB2;ZBTB21;ZBTB33;ZBTB7B;ZFP36;ZFPM1;ZHX2;ZHX3;ZNF219;ZNF281;ZNF436;ZNF529;ZNF587B;ZNF668;ZNF688;ZNF692;ZNF8
58	GO:0008306	associative learning	14	11	4.85	0.00098	ATP1A2;BRAF;BTG2;CCK;EIF4A3;HIF1A;HRH1;KRAS;NPTX2;PIAS1;RGS14;SLC7A11;TAC1;TPBG
59	GO:0001974	blood vessel remodeling	14	11	4.85	0.00098	AXL;BAK1;BAX;CEACAM1;EPAS1;FLNA;FOXC1;HOXA3;JAG1;LIF;MEF2C;NOL3;RSPO3;TGM2
60	GO:0050731	positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	46	30	15.94	0.00099	ABL1;ADNP;ANGPT1;AREG;ARHGEF2;BDNF;CCK;CD44;CLCF1;DGKQ;DVL2;EHD4;EPHA4;ERBB3;EREG;FGFR3;FYN;GHR;HBEGF;HGF;ICAM1;IL11;IL15;IL6;IL6R;IL6ST;ITGA5;KITLG;LIF;LRP8;LYN;MLST8;NEDD9;NRP1;PARP14;PARP9;PTPN1;PTPRJ;RICTOR;RIPK2;SOCS3;STAT3;TNFRSF1A;TNK2;UNC119;VEGFA
61	GO:0048608	reproductive structure development	108	59	37.42	0.00105	ADAM19;ADM;AFP;AR;ARID5B;ASB1;ASPM;ATRX;AXL;BAK1;BAX;BCL2L1;BCL2L11;BOK;CASP3;CCND1;CDKN1B;CEBPA;CEBPB;CITED2;CRKL;CTNNB1;DEDD;DHX37;DMRTA1;DNAJC19;EIF2B4;EIF2S2;EPAS1;ERCC1;EREG;FLNA;FOSL1;FOXA1;FOXC1;FST;FSTL3;FZD4;FZD5;GAS2;GATA6;GJA1;GLI1;HIF1A;HMGB2;HNF1A;HSD17B2;ICAM1;INHBA;ITGB8;JUNB;KITLG;KRT19;LIF;LRP6;MAML1;MKKS;MME;MMP14;MMP19;NIPBL;NOTCH2;NR2F2;NRIP1;NUPR1;PHLDA2;PLAG1;PLEKHA1;PPARD;PRPS1L1;PTEN;PTX3;RARA;RDH10;RHOBTB3;RNF38;RSPO3;SALL1;SERPINE2;SF1;SMAD4;SNAI1;SOCS3;SOX9;SP3;SPP1;SRD5A1;STAT5B;STC1;TAF4;TBX3;TESC;TFEB;TGFBR1;TIPARP;TLR3;TNC;TNFSF10;VEGFA;VGF;WDR19;WDR48;WDR77;YBX3;ZFAT;ZFP36L1;ZNF830
62	GO:0019229	regulation of vasoconstriction	16	12	5.54	0.00114	ADM;ARHGAP42;ATP1A2;ATP2B1;BDKRB2;CAV1;DOCK4;EDN1;EGFR;FGA;FGB;GJA1;HRH1;ICAM1;RHOA;TBXA2R
63	GO:0006940	regulation of smooth muscle contraction	16	12	5.54	0.00114	ADRB2;ARHGAP42;ATP1A2;ATP2B1;CAV1;DAPK3;DOCK4;EDN1;GPER1;ITGA2;PLCE1;RGS2;RHOA;SPHK1;SPX;TBXA2R
64	GO:0062013	positive regulation of small molecule metabolic process	30	19	10.39	0.00120	ADM;APOA5;ARPP19;CPT1A;CYP7A1;GPD1;GPER1;HIF1A;HRH1;IRS1;IRS2;MID1IP1;MLXIPL;NFKB1;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR4A3;PFKFB3;PINK1;PMAIP1;PPARA;PPARD;PSEN1;PTPN2;RDH10;SNCA;SREBF1;STAT3;TWIST1
65	GO:0030183	B cell differentiation	30	19	10.39	0.00120	ABL1;BAK1;BAX;BCL3;BCL6;BLNK;CLCF1;DNAJB9;HDAC5;HHEX;IL11;IL6;INHBA;ITGB1;KLF6;LRRC8A;MFNG;MMP14;NOTCH2;ONECUT1;PIK3R1;PLCL2;PTPN2;PTPRJ;SP3;ST3GAL1;STAT5B;ZFP36L1;ZFP36L2
66	GO:0050728	negative regulation of inflammatory response	30	19	10.39	0.00120	APPL2;DUSP10;FEM1A;FNDC4;GPER1;HAMP;HGF;IL20RB;LDLR;MAPK7;METRNL;MVK;NFKB1;NLRX1;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NT5E;PPARA;PPARD;PTGER4;PTPN2;RORA;SOCS3;SOCS5;TNFAIP3;TNFRSF1A;TNFRSF1B;ZC3H12A;ZFP36
67	GO:0045669	positive regulation of osteoblast differentiation	18	13	6.24	0.00125	BMP2;BMPR1A;CEBPA;CEBPB;CLIC1;CTNNB1;CTNNBIP1;FERMT2;HGF;IL6;IL6R;IL6ST;JAG1;JUND;MEF2C;PDLIM7;WWTR1;ZHX3
68	GO:0045600	positive regulation of fat cell differentiation	18	13	6.24	0.00125	BMP2;CCDC71L;CEBPA;CEBPB;HNRNPU;LPL;MEDAG;METRNL;NAPEPLD;PPARD;RREB1;SOX13;SYAP1;ZBTB16;ZBTB7B;ZC3H12A;ZFP36;ZFP36L1
69	GO:0060395	SMAD protein signal transduction	18	13	6.24	0.00125	AFP;ATOH8;BMP2;BMPR1A;HNF1A;INHBA;JADE2;JUN;NCEH1;PARP1;SMAD4;SMAD7;SPTBN1;TF;TGFB3;TGFBR1;TOB1;WWTR1
70	GO:0045834	positive regulation of lipid metabolic process	28	18	9.7	0.00125	ABHD5;ABHD6;ACSL3;ADM;APOA5;CDC42;CGA;CPT1A;CYP7A1;FGFR3;IRS1;IRS2;LDLR;LYN;MFSD2A;MID1IP1;MLXIPL;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR4A3;PPARA;PPARD;RDH10;SPHK2;SREBF1;TNFRSF1A;TWIST1
71	GO:0042476	odontogenesis	26	17	9.01	0.00130	ADM;AQP3;BAX;BCL2L11;BMP2;BMPR1A;COL1A1;CTNNB1;EDN1;FOXC1;FOXO1;FST;ID3;INHBA;LRP6;PPARA;RELT;RHOA;SERPINE1;SMO;TGFB3;TNC;TWIST1;WNT6
72	GO:0043010	camera-type eye development	68	36	23.56	0.00132	ACHE;ARHGAP35;ARHGEF15;ATP2B1;ATP2B4;BAK1;BAX;BBS4;CDKN1B;CITED2;COL4A1;CRYAB;CTNNB1;CYP1A1;CYP1B1;EPHA2;FAT1;FJX1;FOXC1;FZD4;FZD5;HIF1A;IFT172;IHH;INHBA;JAG1;JMJD6;LAMA1;LIMK2;LPCAT1;LRP6;MAN2A1;MAX;MFSD2A;MITF;MTERF4;MYOM2;NHS;NOTCH2;NRP1;PHACTR4;PSEN1;PTPRM;PYGO2;RAB11FIP4;RARA;RDH10;ROM1;SIX5;SLC25A25;SLC7A11;SOX9;SP3;SPRED2;SPRY1;SPRY2;TDRD7;TGFBR1;TGFBR2;TSKU;TULP3;TWIST1;VEGFA;WDR19;WNT6;ZHX2

73	GO:0007188	adenylate cyclase-modulating G protein-coupled receptor signaling pathway	24	16	8.32	0.00133	ADCY6;ADM;ADRB2;AKAP12;ARRDC3;ATP2B4;CXCL10;EDN1;FLNA;GNA13;GNAI1;GNAZ;GPER1;GRK5;NPR3;PDE4D;PRKACB;PTGER4;PTHLH;RGS2;S1PR2;S1PR3;TBXA2R;UCN2
74	GO:0045639	positive regulation of myeloid cell differentiation	24	16	8.32	0.00133	ACIN1;CTNNBIP1;FADD;FAXDC2;FOXO3;HIF1A;HMGB2;INHBA;ISG15;JAG1;JUN;KITLG;KLF10;LIF;NOTCH2;PPARGC1B;PRMT1;RAB7B;RUNX1;STAT3;STAT5B;TESC;TRIB1;ZFP36L1
75	GO:0050868	negative regulation of T cell activation	22	15	7.62	0.00134	ARG2;BCL6;CASP3;CBFB;CBLB;CD274;CDKN2A;CEACAM1;CEBPB;IHH;IL20RB;IL4R;PAG1;PELI1;PTPN2;RUNX1;SMAD7;SOCS1;SOCS5;TNFRSF21;ZBTB7B;ZC3H12A
76	GO:0061045	negative regulation of wound healing	22	15	7.62	0.00134	ANXA2;C1QTNF1;CD9;CEACAM1;CLDN3;DUSP10;EDN1;FGA;FGB;GJA1;KLKB1;PDGFA;PHLDB2;PLAUR;PTEN;SERPINB2;SERPINE1;SERPINE2;SH2B3;TFPI;THBD;THBS1
77	GO:0051924	regulation of calcium ion transport	41	24	14.21	0.00140	ABL1;AHNAK;ATP1A2;ATP2B1;BAK1;BAX;CAMK2G;CAV1;CAV3;CCL2;CTNNB1;CXCL10;FKBP1A;FYN;GEM;GJA1;GJC2;GNB5;GPER1;HOMER1;HOMER3;HTT;ICAM1;JPH1;LYN;ORAI1;P2RX4;PDE4D;PDPK1;RGS9;RHOA;RRAD;SLC8B1;SNCA;SPHK2;SPINK1;STC1;STIM2;TMEM38A;TRPC6;TSPAN13
78	GO:0050877	nervous system process	143	72	49.55	0.00141	ABL1;ADNP;ADRB2;AKAP9;ANK3;ARL6IP5;ATF6;ATP1A2;ATP8B1;BACE1;BAIAP2;BBS10;BBS4;BDNF;BEGAIN;BRAF;BTG2;C1QL1;CASP3;CCDC50;CCK;CCL2;CDKN1B;CDKN2D;CEBPB;CLIC5;CNGB1;COL1A1;CRYM;CRYZ;CTSC;CUX2;CYP1B1;DAG1;DAW1;DHRS3;DKK1;DLGAP4;DNAJC19;EDN1;EGFR;EIF2AK3;EIF2AK4;EIF4A3;EIF4EBP2;EPAS1;EPS8L2;FOSL1;FYN;FZD4;GABRE;GCH1;GIGYF2;GLS;GPER1;GPR88;GSK3B;HERC1;HGF;HIF1A;HOMER1;HRH1;HTT;ICAM1;ITGA2;ITGA5;JUN;KALRN;KCND2;KIFC3;KRAS;LDLR;MAPT;MARVELD2;MBP;MEF2C;MFSD2A;MGLL;MKKS;MME;MMP24;MYCBP2;MYRF;NIPBL;NOB1;NPFF;NPTX2;NR2F6;OR10G2;OR11A1;P2RX4;PAIP2;PIAS1;PICALM;PJA2;PLCB1;PLK2;PPP1R9B;PRKCZ;PSEN1;PTEN;PTPRQ;RDH10;RDH12;RGS14;RGS9;ROCK2;ROM1;RPGR;RRH;RTP4;S1PR2;SERPINE2;SGK1;SH3GL1;SLC7A11;SNAI2;SNCA;SOBP;SOD2;SPATA7;SPRY2;SPX;SSH1;ST3GAL4;STX1A;TAC1;TACO1;TCF15;TGFBI;TLR2;TNFRSF1B;TNFRSF21;TPBG;TPRN;TRPV1;UNC119;WASF3;WDR1;WDR19
79	GO:0007169	transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway	181	82	62.71	0.00145	ABL1;ADRB2;AHSG;ANGPT1;AP2A2;AR;AREG;ARID5B;ARPC2;ATP6V1G1;AXL;BAIAP2;BAIAP2L1;BCAR1;BCR;BDKRB2;BDNF;BLNK;BMP2;BRAF;BRWD1;CASP3;CAV2;CBLB;CCND3;CDC37;CDC42;CEACAM1;CHMP6;CHN1;COL1A1;COL4A1;COL4A2;CRKL;CSRNP1;CTNNB1;DDIT4;DGKD;DGKQ;DOK4;EGFR;EIF2AK3;EIF4EBP2;EPHA2;EPHA4;EPS15L1;ERBB3;EREG;ESRP2;F3;FGF5;FGFBP1;FGFR1;FGFR3;FOXC1;FOXO1;FRK;FYN;FZD4;GAB2;GFRA1;GHR;GIGYF2;GPER1;GPRC5A;GRB10;GRB14;GSK3B;HBEGF;HGF;HHEX;HIF1A;HIP1R;HNRNPM;IGF1R;IGFBP1;IGFBP2;IGFBP4;IRS1;IRS2;ITGA5;ITGAV;KALRN;KDR;KIF16B;LMTK2;LYN;MAPKAPK2;MPZL1;MTSS1;MVB12B;MYO1E;NCBP2;NCK1;NDEL1;NDST1;NEDD9;NGEF;NR1H4;NR4A3;NRP1;NUS1;PAK1;PDCD6;PDGFA;PDGFC;PDPK1;PHF14;PHIP;PIK3R1;PIK3R2;PILRB;PIP4K2B;PLAUR;PLCB1;PLCE1;PLEKHA1;POLR2B;POLR2D;POLR2G;PRKCZ;PSEN1;PTBP1;PTEN;PTPN1;PTPN12;PTPN2;PTPRE;PTPRJ;PXN;RASA1;RELA;REPS2;RGS14;RHOA;RHOQ;RNF115;RNF126;ROCK2;SH2B2;SH2B3;SH3KBP1;SHB;SHC1;SLC2A8;SLC30A10;SNCA;SNX6;SOCS1;SOCS2;SOCS3;SOCS4;SOCS5;SOX9;SPRED2;SPRY1;SPRY2;SPRY4;SREBF1;STAM;STAT3;STAT5B;SULF2;THBS1;TIA1;TIPARP;TNK2;TNS2;TSC1;TXNIP;VEGFA;VEGFC;ZBTB7B;ZFAND2B;ZFAND5;ZFYVE27;ZFYVE28
80	GO:0042060	wound healing	122	64	42.27	0.00156	AJUBA;AKAP1;ANXA2;ANXA5;ARFGEF1;ARHGAP35;AXL;B4GALT1;BLOC1S6;C1GALT1C1;C1QTNF1;CAPZA1;CAPZA2;CASP3;CAV1;CAV3;CD44;CD59;CD9;CDC42;CDKN1A;CEACAM1;CFLAR;CLDN3;CLIC1;COL1A1;COL5A1;CSRP1;DAG1;DCBLD2;DGKD;DGKQ;DST;DUSP10;EDN1;EGFR;EHD1;ENPP4;ERBB3;EREG;EVPL;F11R;F2RL1;F3;FBLN1;FCER1G;FERMT2;FGA;FGB;FLNA;FOXA2;FYN;GATA6;GJA1;GNA13;GSN;HBEGF;HBG1;HIF1A;HMOX1;IL6;ITGA2;ITGA5;ITGB1;KDR;KLKB1;LYN;MAFF;MAFK;MYH9;NOTCH2;P2RX4;PAFAH2;PAK1;PDGFA;PDPK1;PHLDB2;PIK3R1;PLAUR;PLSCR1;PPARA;PPARD;PPL;PRKACB;PRKCH;PTEN;RAB27A;RAB5A;RHOA;RREB1;SERPINA1;SERPINB2;SERPINE1;SERPINE2;SH2B3;SLC7A11;SRSF6;ST3GAL4;STXBP1;TBXA2R;TFPI;TFPI2;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;THBD;THBS1;TIMP1;TLR4;TNC;TNFAIP3;TNFRSF12A;TPM1;TRPC6;TSKU;VCL;VEGFA;VPS45;YWHAZ;ZFPM1
81	GO:0007186	G protein-coupled receptor signaling pathway	112	60	38.81	0.00159	ABHD6;ACKR3;ADCY6;ADM;ADORA2B;ADRB2;AKAP12;AREG;ARHGEF18;ARHGEF2;ARHGEF26;ARHGEF5;ARRDC3;ATP2B4;BCAR1;BDKRB2;CAV1;CCK;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CGA;CHML;CNGB1;CPE;CRCP;CRKL;CXCL1;CXCL10;CXCL3;DEFB1;DGKD;DGKQ;EDN1;EREG;EZR;F2RL1;FGD4;FLNA;FZD4;FZD5;FZD8;GABRE;GNA13;GNAI1;GNAZ;GNB5;GNG11;GNG4;GPER1;GPR135;GPR152;GPR88;GPRC5A;GPRC5C;GRK5;HEBP1;HOMER1;HOMER3;HRH1;KALRN;LGR6;MGLL;NGEF;NMT1;NPFF;NPR1;NPR3;NTS;OPN3;OR10G2;OR11A1;PDE4D;PIK3R1;PLCB1;PLCE1;PLCL1;PLCL2;PPP1R9B;PRKACB;PTGER4;PTHLH;RAC2;RASD1;RGS10;RGS14;RGS2;RGS3;RGS9;RHOA;RHOB;ROCK2;RRH;S1PR2;S1PR3;SMO;SNCA;SPHK1;SPHK2;TAC1;TBXA2R;TGM2;TULP3;UCN2;USP20;XCR1;XPR1;ZDHHC7;ZNF219
82	GO:0006898	receptor-mediated endocytosis	57	31	19.75	0.00160	ACHE;ACKR3;ADM;ADRB2;AMN;ANGPT1;ANKRD13A;ANXA2;AP2A2;APOA5;ATXN2;CAP1;CAV1;CAV2;CAV3;CD14;CD9;CEACAM1;CLTB;CTSL;DGKD;DKK1;DNAJC13;EGFR;EZR;FCER1G;FCHO2;FNBP1L;GHR;GPR107;HIP1R;HNRNPK;HSPH1;ITGB1;LDLR;LMBR1L;LRP1B;LRP6;MKLN1;MRC1;MX1;NUMB;PDLIM7;PICALM;RAB21;RAB5A;RABEPK;REPS1;SCARB2;SERPINE1;SNCA;TF;TGFBR2;TNK2;TPCN2;UNC119;VEGFA
83	GO:0007204	positive regulation of cytosolic calcium ion concentration	48	27	16.63	0.00164	ABL1;ABL2;ACKR3;ADM;ATP1A2;ATP2B4;BAK1;BAX;BBC3;BDKRB2;C1QTNF1;CAV1;CAV3;CCRL2;CD55;CXCL10;EDN1;F2RL1;FKBP1A;FYN;GJA1;GNA13;GPER1;HTT;ITGAV;JPH1;LETM1;LRP6;LYN;NOL3;NPFF;P2RX4;PDE4D;PDPK1;PLCE1;PTGER4;RASA3;S1PR3;SLC8B1;SNCA;TAC1;TBXA2R;TGM2;TMEM38A;TPCN2;TRPC6;TRPV1;XCR1
84	GO:0016477	cell migration	301	170	104.29	0.00176	ABCC1;ABHD6;ABL1;ACKR3;ADAMTS9;AGO2;AJUBA;AKAP12;AKIRIN1;AMOTL2;ANGPT1;APPL2;ARHGAP35;ARHGEF2;ARID5B;ARPC5L;ASPM;ASTN2;ATOH8;ATP1B3;ATP2B4;AXL;B4GALT1;BAMBI;BAX;BCAR1;BIN3;BMP2;BMPER;BMPR1A;BRAF;BTG1;CAP1;CAV1;CCK;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CD274;CD44;CD9;CDC42;CDH2;CDKL5;CEACAM1;CGA;CITED2;CLDN3;COL1A1;COL5A1;CORO1C;CRKL;CTNNB1;CXCL1;CXCL10;CXCL3;CYGB;CYP1B1;DAG1;DAPK3;DCLK1;DDIT4;DDRGK1;DEFB103B;DIXDC1;DLC1;DOCK4;DPYSL3;DUSP1;DUSP10;EDN1;EGFR;ELP5;ELP6;EMP2;EPHA2;EPHA4;F11R;F2RL1;F3;FADD;FAM110C;FAM83D;FAM83H;FAT1;FBLN1;FCER1G;FERMT2;FGF5;FGFBP1;FGFR1;FLNA;FMNL2;FOXC1;FOXO3;FOXP1;FSTL1;FYN;GJA1;GLI1;GOLPH3;GPC6;GPER1;GRB10;GRB14;GTPBP4;HBEGF;HDAC5;HGF;HIF1A;HMGB2;HMOX1;HOXB9;HRH1;ICAM1;ID1;IGF1R;IL1R1;IL6;IL6R;IQSEC1;IRS2;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGAV;ITGB1;ITGB8;JAG1;JAGN1;KANK2;KDR;KITLG;KNSTRN;LAMA1;LAMA4;LAMB3;LGALS8;LGR6;LIMA1;LIMCH1;LRP8;LYN;MAP2K3;MAP4K4;MAPRE1;MEF2C;MEGF9;MITF;MMP1;MMP14;MSN;MYADM;MYH9;NANOS1;NCK1;NDE1;NDEL1;NEDD9;NIPBL;NR2F2;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NRP1;NUMB;NUS1;ONECUT1;OSGIN1;OXSR1;

							P2RX4;PAK1;PALLD;PARD6B;PARP9;PAXIP1;PDCD6;PDGFA;PDGFC;PDPK1;PEAK1;PEX7;PHACTR4;PHLDA2;PHLDB2;PIK3C2B;PIK3R1;PIK3R2;PKN2;PKN3;PLAA;PLCB1;PLEKHO1;PLK2;PLXNA1;PLXNB2;PODXL;PPARD;PPP1R9B;PRKCZ;PSEN1;PTEN;PTGER4;PTP4A1;PTPRJ;PTPRM;PXN;RAB1A;RAC2;RCC2;RECK;RFFL;RGCC;RHOA;RHOB;RHOBTB3;RHOG;RHOQ;RHOU;RIN2;RND1;RND3;ROCK2;RRAS2;RREB1;S100A11;S100A2;S100A9;S100P;SASH1;SBDS;SEMA3B;SEMA4C;SEMA4G;SERPINB3;SERPINE1;SERPINE2;SGK1;SH3KBP1;SH3RF2;SHC1;SLC16A3;SLC7A11;SLC8B1;SLK;SMAD7;SMO;SNAI1;SNAI2;SOD2;SOX9;SP1;SPAG9;SPHK1;SPRY2;SRGAP2;SRGAP2B;SSH1;ST3GAL4;STARD13;STAT3;STAT5B;STC1;STK10;STK24;STK39;STRAP;STX4;TAC1;TBXA2R;TCAF1;TCAF2;TGFBR1;TGFBR2;THBD;THBS1;TIMP1;TMEM201;TNFAIP1;TNFAIP3;TNFRSF10A;TNFRSF10B;TNFRSF10D;TP53INP1;TPBG;TPM1;TRIB1;TRIP6;TWIST1;TWIST2;VCL;VEGFA;VEGFC;WDR1;WWC1;XCR1;ZC3H12A;ZFAND5
85	GO:0002460	adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	55	30	19.06	0.00178	BCL3;BCL6;CD274;CD55;CD70;CEACAM1;CLCF1;CRP;CTSC;EMP2;ENTPD7;ERCC1;EXOSC3;EXOSC6;FADD;FBXO38;FCER1G;FZD5;GNL1;HPRT1;HSPD1;ICAM1;IL13RA2;IL18R1;IL1R1;IL1RL1;IL20RB;IL4R;IL6;IL6R;JAG1;MEF2C;MICA;MR1;NFKB2;PAXIP1;PRKCZ;RAB27A;RFTN1;RIPK2;RORA;RORC;SLC15A4;SMAD7;SOCS5;STAT3;STX7;SUPT6H;TLR4;TNFAIP3;TNFRSF1B;TP53BP1;TRAF2;ZBTB7B;ZC3H12A
86	GO:0030336	negative regulation of cell migration	55	30	19.06	0.00178	ABHD6;ADAMTS9;ATP2B4;BMPR1A;BRAF;CCL2;CITED2;CLDN3;CORO1C;CYGB;CYP1B1;DAG1;DLC1;DPYSL3;DUSP1;DUSP10;FOXO3;GJA1;GTPBP4;HDAC5;HMOX1;JAG1;LIMCH1;MEF2C;MITF;NR2F2;PHLDB2;PLCB1;PPARD;PTEN;PTGER4;PTPRJ;PTPRM;RECK;RGCC;RHOA;RHOB;SERPINE1;SMAD7;SRGAP2;SRGAP2B;STARD13;STAT3;STC1;STK24;STRAP;TBXA2R;TCAF1;THBS1;TIMP1;TP53INP1;TPM1;TRIB1;VCL
87	GO:1903523	negative regulation of blood circulation	11	9	3.81	0.00185	ADM;ARHGAP42;ATP1A2;ATP2A2;DOCK4;NPFF;PDE4D;SPX;TAC1;TRPV1;ZC3H12A
88	GO:0032733	positive regulation of interleukin-10 production	11	9	3.81	0.00185	BCL3;CD274;CD83;HGF;HSPD1;IL20RB;IL6;PRKCZ;STAT3;TLR2;TLR4
89	GO:0060393	regulation of pathway-restricted SMAD protein phosphorylation	11	9	3.81	0.00185	BMP2;BMPER;BMPR1A;DKK1;INHBA;PMEPA1;SMAD4;SMAD7;STRAP;TGFB3;TGFBR1
90	GO:0032965	regulation of collagen biosynthetic process	11	9	3.81	0.00185	CYGB;CYP7A1;GOT1;IHH;IL6;IL6R;ITGA2;PPARD;RGCC;RUNX1;TGFB3

	GO ID	Gene Ontology cellular component terms	Annot-ated	Signif-icant	Expe-cted	Classic Fisher	DE genes (FC>2) - GeneSymbol
1	GO:0005887	integral component of plasma membrane	206	108	71.76	6.4e-08	ABCB4;ABCC1;ABCC2;ABCG5;ABCG8;ABHD6;ADCY6;ADORA2B;ADRB2;AKAP9;ATP11A;ATP1A2;ATP1B3;ATP2A2;ATP2B1;ATP2B4;ATP7B;ATP8B1;AXL;BACE1;BDKRB2;BMP2;C1QTNF1;CAV1;CAV2;CAV3;CCRL2;CD44;CD70;CD83;CD9;CDH2;CEACAM1;CLDN3;CLEC2D;CLSTN3;DCBLD2;DCLK1;DEGS1;EGFR;EPHA2;EPHA4;ERBB3;EREG;ESYT2;F2RL1;FAT1;FCER1G;FGFR1;FGFR3;FZD4;FZD5;GABRE;GHR;GJA1;GOLM1;GPER1;GPR88;GPRC5A;GPRC5C;HAS3;HBEGF;HRH1;HS3ST3B1;ICAM1;IFNGR1;IFNLR1;IGF1R;IKBKB;IL10RB;IL13RA1;IL17RA;IL18R1;IL18RAP;IL1R1;IL1RAP;IL4R;IL6;IL6R;IL6ST;IRS1;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;JAG1;KCND2;KCNJ16;KCNJ8;KCNK1;KCNK5;KDR;KTN1;LDLR;LGR6;LMBR1L;LMTK2;LRRC8A;LRRC8B;LRRC8D;LRRC8E;LYN;MFSD2A;MICA;MME;MMP14;MMP24;MPZL1;MRC1;NOTCH2;NPC1;NPR3;OPN3;ORAI1;OSMR;P2RX4;PCDH7;PCDHB10;PCDHB16;PCDHB2;PCDHB5;PCDHB8;PCDHGA7;PILRB;PLAUR;PLSCR1;PLXNA1;PLXNB2;PODXL;PSEN1;PTPRH;PTPRJ;PTPRM;RHCG;RNF43;ROM1;RRH;RTN4R;S1PR3;SEMA3B;SEMA4C;SEMA4G;SGCB;SGMS2;SLC12A7;SLC16A10;SLC16A3;SLC17A3;SLC17A4;SLC17A5;SLC1A5;SLC20A1;SLC20A2;SLC22A4;SLC22A7;SLC23A2;SLC26A2;SLC26A6;SLC28A1;SLC2A1;SLC2A2;SLC2A8;SLC31A2;SLC35G2;SLC38A1;SLC40A1;SLC43A1;SLC6A13;SLC7A1;SLC7A2;SLCO2B1;SLCO4A1;STBD1;STEAP1;STOM;STX1A;SYT13;TBXA2R;TGFBR1;TGFBR2;THBD;TLR2;TLR3;TLR4;TM4SF1;TMEM11;TNFRSF1A;TNFRSF21;TNFSF10;TPBG;TRABD2B;TRAF2;TRPC6;TRPV1;TSPAN13;TSPAN14;TSPAN5;VAMP2;VSIG10;XCR1;ZNRF3
2	GO:0043235	receptor complex	71	44	24.73	0.00014	ABCG5;ABCG8;ABHD6;ADRB2;ARNT2;ARNTL;AXL;BMP2;BMPR1A;CAPRIN2;CD14;CD44;CEACAM1;EGFR;EPHA2;EPHA4;ERBB3;FGFR1;FGFR3;GABRE;GFRA1;GHR;GPRC5A;GPRC5C;HSPD1;IFNLR1;IGF1R;IKBKB;IL10RB;IL13RA1;IL13RA2;IL18R1;IL18RAP;IL4R;IL6;IL6R;IL6ST;IRS1;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;KDR;LDLR;LMTK2;LRP1B;LRP8;LYN;NBR1;NOTCH2;NPR1;NR1H3;NR1H4;NRP1;OSMR;PLXNA1;PLXNB2;RNMT;RXRA;TF;TGFBR1;TGFBR2;TLR2;TLR4;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRAF2
3	GO:0016324	apical plasma membrane	81	44	28.21	0.00021	ABCB4;ABCC1;ABCC2;ABCG5;ABCG8;ADRB2;AKAP7;AMN;ARHGEF18;ASPM;ATP2B1;ATP8B1;C2CD2L;CAV1;CD44;CD9;CDH2;CEACAM1;CLDND1;CLIC5;CNKSR3;CRB3;CTSL;CYP4A11;DRAM2;DSG2;EGFR;EMP2;ERBB3;EZR;FAT1;GJA1;HIP1R;IGFBP2;IL6R;JAG1;KCNK1;LMO7;MAL2;MARVELD2;MPDZ;MPP5;MSN;MUC13;NHS;NOD1;OSMR;PARD6B;PDE4D;PDZD3;PODXL;PRKCZ;PSEN1;PTEN;PTPRH;RAB17;RAB18;RAB27A;RAB27B;RHCG;SHROOM3;SLC16A3;SLC17A3;SLC17A4;SLC22A4;SLC22A5;SLC23A2;SLC26A2;SLC26A6;SLC2A1;SLC2A2;SLC38A1;SLC46A1;SLC4A7;SLC7A1;SLCO2B1;STC1;STK39;TF;TNIK
4	GO:0062023	collagen-containing extracellular matrix	51	30	17.76	0.00036	ACHE;ADAM19;ADAMTS9;AHSG;ANGPT1;ANGPTL4;ANXA2;ANXA5;CDH2;COL12A1;COL1A1;COL4A1;COL4A2;COL5A1;CTSC;CTSL;CTSZ;DAG1;DST;F3;FBLN1;FGA;FGB;GPC6;HNRNPM;ICAM1;LAMA1;LAMA4;LAMB3;LGALS4;MEGF9;PLSCR1;PTPRQ;S100A4;S100A9;SEMA3B;SERPINA1;SERPINB1;SERPINB8;SERPINB9;SERPINE1;SERPINE2;TGFB3;TGFBI;TGM2;THBS1;THBS2;THBS3;TIMP1;TNC;VWA1
5	GO:0005794	Golgi apparatus	346	148	120.52	0.00071	A4GALT;ACBD3;ACHE;ACSL3;ADAM19;ADRB2;AHSG;AJUBA;AKAP9;ALKBH5;ANK3;AP1M2;AP1S3;AP2A2;AP3B1;AP3M1;APBA1;APOA5;AREG;ARFGAP1;ARFGAP2;ARFGAP3;ARFGEF1;ARHGAP21;ARHGAP32;ARHGEF2;ARL5B;ASAP2;ATF6;ATP11A;ATP7B;ATP8B1;ATR;ATXN2;B3GALNT2;B3GNT5;B4GALNT1;B4GALT1;B4GALT3;B4GALT5;B4GAT1;BACE1;BACE2;BAIAP2;BCL6;BDKRB2;BICD2;BOK;C11orf24;C16orf70;C17orf75;C1GALT1C1;CALU;CAMSAP2;CAND1;CANT1;CAT;CAV1;CAV2;CAV3;CBLN3;CCDC170;CD14;CD44;CD55;CD59;CDC42;CDK13;CDK5RAP2;CGA;CHAC1;CHIC2;CHST3;CHST4;CHST9;CHSY1;CLIC5;CLINT1;CLN5;CLSTN3;CLTB;CNGB1;CNIH1;COG2;COG3;COG6;COL1A1;CPE;CRYAB;CSG

							ALNACT1;CSGALNACT2;CSNK1D;CTSC;CTSL;CTSZ;CYTH3;CYTH4;DAG1;DDX31;DEFB1;DEFB103B;DENND4C;DENND5A;DNMBP;DOCK4;DRAM2;DSE;DSEL;DUSP10;EGFR;EMP2;ENTPD4;ENTPD6;ENTPD7;EPHA4;F2RL1;FAM114A1;FAM174B;FGD4;FGFR3;FLNA;FNDC3A;FSTL3;FURIN;FYCO1;FZD5;FZD8;GABARAPL1;GABARAPL2;GALNT15;GALNT2;GALT;GBP3;GCC1;GCNT3;GFRA1;GGA1;GIGYF2;GJA1;GLA;GLT8D1;GLYCTK;GNPNAT1;GOLGA6L4;GOLM1;GOLPH3;GOLT1A;GOLT1B;GOSR2;GPC6;GPER1;GPR107;GPSM1;HDAC5;HERC1;HS3ST1;HS3ST3B1;HSPD1;HTT;ID1;IER3IP1;IGFBP1;IL15;ITGA5;KDR;KIF1C;KIFC3;KLHL12;LDLR;LGR6;LIMK2;LITAF;LMAN2L;LMTK2;LPCAT1;LRP6;LYN;MAMLD1;MAN1A2;MAN1C1;MAN2A1;MANEA;MAPK8IP3;MAPRE1;MCFD2;MFNG;MME;MMGT1;MMP14;MMP24;MOSPD1;MPP5;MR1;MUC13;MUCL1;MYRF;NAA25;NAA60;NAGPA;NAPEPLD;NDFIP2;NDRG2;NDST1;NEDD4L;NEDD9;NHS;NOTCH2;NPC1;NRAS;OSBP;OSBPL11;PACS1;PCGF5;PDCD6;PDE4DIP;PDE9A;PDGFA;PDGFC;PGAP2;PICALM;PIDD1;PIK3R1;PITPNB;PITPNM1;PJA2;PKN3;PLCE1;PLEKHJ1;PLIN3;PLK3;PLSCR1;PMEPA1;PNRC2;PPP2R5C;PSEN1;PSMG1;PTHLH;PXYLP1;RAB10;RAB18;RAB1A;RAB20;RAB21;RAB27A;RAB27B;RAB29;RAB37;RAB7B;RAB8A;RAB9A;RABEPK;RABGAP1L;RHOBTB3;RHOU;RND3;RNF122;RNF24;RPGR;RRAS2;RSC1A1;RTN3;S100A3;SAR1A;SCARB2;SDCBP2;SDE2;SEC14L1;SEC16B;SEC24A;SEC24D;SEC31B;SERINC3;SERPINA1;SERPINB9;SGMS2;SLC29A3;SLC2A1;SLC30A10;SLC35C1;SLC35E1;SLC35E2B;SLC35E3;SLC35G2;SMO;SNCA;SPP1;SPRY1;SREBF1;SRGN;ST3GAL1;ST3GAL4;ST3GAL6;ST6GALNAC4;STIP1;STK24;STX10;STX18;STX4;STX6;SULF2;SYAP1;SYBU;SYNE1;TBC1D14;TGFBI;TLR2;TLR3;TLR4;TMEM165;TMEM167B;TMEM30B;TNFRSF10A;TNFRSF1A;TNRC6A;TPST1;TRIM22;TRIP10;TRIP11;TTC3;UBIAD1;UBXN2B;UGCG;USO1;USP32;UST;VAMP2;VAPA;VGF;VIPAS39;VPS41;VPS45;VPS54;WDR44;WDR77;WNT6;XPR1;XYLT2;YIPF6;ZDHHC18;ZDHHC23;ZDHHC4;ZDHHC6;ZDHHC7;ZDHHC9;ZFYVE1;ZNF622
6	GO:0098590	plasma membrane region	226	111	78.72	0.00160	ABCB4;ABCC1;ABCC2;ABCG5;ABCG8;ABHD17B;ABHD17C;ABHD6;ACKR3;ADD3;ADRB2;AKAP7;AKAP9;ALPK2;AMN;ANK3;ANXA2;AP1S3;AP2A2;APBA1;APPL2;AQP3;ARHGEF18;ARHGEF2;ARPC2;ASPM;ATP1A2;ATP1B3;ATP2B1;ATP2B4;ATP7B;ATP8B1;B4GALT1;BAIAP2;BBS4;BMPR1A;C2CD2L;CAV1;CAV2;CAV3;CD44;CD9;CDH2;CDKL5;CEACAM1;CLDN3;CLDN7;CLDND1;CLIC5;CLSTN3;CLTB;CNGB1;CNKSR3;CORO1C;CRB3;CRKL;CRYAB;CTNNB1;CTSL;CYP4A11;DAG1;DGKD;DHRS3;DLC1;DRAM2;DSG2;DST;EGFR;EHD1;EMP2;EPB41L3;EPHA2;EPHA4;EPS15L1;EPS8L2;EPS8L3;ERBB3;EZR;FAT1;FCHO2;FERMT2;FNBP1;FOSL1;GABARAPL1;GABRE;GJA1;GNA13;GPER1;HIP1R;HMOX1;HSPD1;IDE;IGFBP2;IL6R;IRS1;ITGA5;ITGAV;ITGB1;JAG1;KCND2;KCNJ16;KCNK1;KRT19;LDLR;LIMA1;LIN7A;LIN7B;LMO7;LRP10;LRP6;LRP8;MAL2;MAPRE1;MAPT;MARVELD2;MFSD10;MPDZ;MPP5;MSN;MUC13;MX1;MYH9;NAIP;NAPEPLD;NDE1;NECAP2;NHS;NKD2;NOD1;NUMB;ORAI1;OSMR;PAK1;PARD6B;PDE4D;PDE9A;PDZD3;PEX19;PHLPP2;PICALM;PITPNM1;PKN2;PLAUR;PLEK2;PLEKHA1;PLEKHO1;PODXL;PPP1R9B;PRKCZ;PSD3;PSEN1;PTEN;PTPRH;PTPRJ;RAB11FIP4;RAB17;RAB18;RAB21;RAB27A;RAB27B;RAB35;RALA;RDH12;REPS1;RGS9;RHCG;RHOA;RHOB;ROM1;S100P;SEMA4C;SH3BP4;SHROOM3;SLC16A10;SLC16A3;SLC17A3;SLC17A4;SLC1A5;SLC22A4;SLC22A5;SLC22A7;SLC23A2;SLC26A2;SLC26A6;SLC28A1;SLC2A1;SLC2A2;SLC38A1;SLC40A1;SLC46A1;SLC4A7;SLC6A13;SLC7A1;SLC7A11;SLCO2B1;SMO;SPHK1;SPRY2;SPRY4;SPTBN1;SRGAP2;SSH1;STC1;STK39;STX1A;STX4;STXBP1;SVIL;SYAP1;SYNE1;SYTL1;TESC;TF;TFPI;TGFBR2;THBD;TNIK;TNK2;TPM1;TRPV1;VASP;VEZT;WWC1;ZNRF2
7	GO:0031012	extracellular matrix	70	43	24.38	0.00255	ACHE;ADAM19;ADAMTS9;AHSG;ANGPT1;ANGPTL4;ANXA2;ANXA5;BMPER;CDH2;COL12A1;COL1A1;COL4A1;COL4A2;COL5A1;CTSC;CTSL;CTSZ;DAG1;DST;F3;FBLN1;FGA;FGB;GFOD2;GPC6;HNRNPM;ICAM1;IHH;LAMA1;LAMA4;LAMB3;LGALS4;LRIG3;LRRC24;MEGF9;MMP1;MMP10;MMP14;MMP19;MMP24;MMP3;PAPLN;PLSCR1;PTPRQ;PTX3;S100A4;S100A9;SEMA3B;SERPINA1;SERPINB1;SERPINB8;SERPINB9;SERPINE1;SERPINE2;TFIP11;TFPI2;TGFB3;TGFBI;TGM2;THBS1;THBS2;THBS3;TIMP1;TLR3;TNC;VASN;VEGFA;VWA1;WNT6
8	GO:0031093	platelet alpha granule lumen	15	11	5.22	0.00265	AHSG;FGA;FGB;GTPBP2;HGF;PDGFA;SERPINA1;SERPINE1;SRGN;TGFB3;THBS1;TIMP1;TOR4A;VEGFA;VEGFC
9	GO:0009897	external side of plasma membrane	50	27	17.42	0.00395	ACKR3;B4GALT1;BMPR1A;CCRL2;CD14;CD274;CD276;CD302;CD59;CD83;CD9;CLEC2D;CXCL10;DAG1;F3;FCER1G;FGA;FGB;GFRA1;GHR;GSR;HEG1;ICAM1;IDE;IL13RA1;IL13RA2;IL1R1;IL1RL1;IL6R;IL6ST;ITGA2;ITGA5;ITGAV;KRT18;LDLR;MICA;MICB;MR1;NT5E;OSMR;RTN4R;SERPINE2;SLC38A1;TF;TGFBR2;THBD;THBS1;TLR4;TRPV1;XCR1
10	GO:0098802	plasma membrane signaling receptor complex	30	18	10.45	0.00408	ABHD6;BMP2;BMPR1A;CEACAM1;ERBB3;IFNLR1;IGF1R;IKBKB;IL10RB;IL13RA1;IL18R1;IL18RAP;IL6;IL6R;IL6ST;IRS1;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;LYN;OSMR;TF;TGFBR1;TLR2;TRAF2
11	GO:0070160	tight junction	37	21	12.89	0.00496	AMOTL2;ANK3;ARHGEF2;CCND1;CGN;CGNL1;CLDN12;CLDN14;CLDN3;CLDN7;CLMP;CRB3;CTNNB1;CYTH3;EPHA2;F11R;FRMD4B;FZD5;GJA1;LIN7A;LIN7B;MAGI3;MARVELD2;MPDZ;MPP5;NHS;PARD6B;PRKCZ;SYNPO;TGFBR1;TJP2;TRAF4;UBN1;VAPA;VASP;YBX3
12	GO:0045178	basal part of cell	14	10	4.88	0.00571	ABCC1;ANK3;CEACAM1;DAG1;DST;EDN1;EGFR;ERBB3;ITGA2;PHLDB2;SLC1A5;SLC23A2;SLC7A1;TF
13	GO:0009986	cell surface	131	66	45.63	0.00713	ABCC2;ACHE;ACKR3;ANK3;ANXA2;AREG;AXL;B4GALT1;BACE1;BMP2;BMPR1A;CAV3;CCRL2;CD14;CD274;CD276;CD302;CD44;CD55;CD59;CD83;CD9;CDH2;CEACAM1;CLDND1;CLEC2D;CLMP;CLSTN3;CRYAB;CTSZ;CXCL10;DAG1;DCBLD2;DSG2;EGFR;EMP2;ENTPD6;EPHA2;EPHA4;F3;FCER1G;FERMT2;FGA;FGB;FGFBP1;FGFR3;FURIN;FZD4;FZD5;GFRA1;GHR;GPC6;GSR;HBEGF;HEG1;HM13;HNRNPU;HSPD1;ICAM1;IL13RA1;IL13RA2;IL15;IL1R1;IL1RL1;IL6R;IL6ST;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;KRT18;LDLR;LMO7;LPL;LRP6;LRP8;LRRC8A;MBP;MICA;MICB;MME;MPZL1;MR1;MRC1;MSN;NOTCH2;NRP1;NT5E;OSMR;PDGFA;PDGFC;PICALM;PLAUR;PLXNB2;PSEN1;PTPRJ;RALA;RARA;RTN4R;SERPINE2;SLC38A1;SLC46A1;SLC7A11;STX4;SULF2;TF;TFPI;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;THBD;THBS1;TLR2;TLR4;TMX3;TNFRSF10A;TNFRSF10B;TNFRSF10D;TNFRSF1A;TPBG;TRPV1;TSPAN14;VASN;VEGFA;VWDE;WNT6;XCR1
14	GO:0000785	chromatin	261	109	90.91	0.00905	ADNP;AFF4;AHCTF1;APTX;AR;ARID1A;ARNT2;ARNTL;ATF3;ATF6;ATF7;ATOH8;ATRX;BATF3;BAZ1A;BAZ1B;BBX;BEND3;BHLHE40;BRD8;CBX1;CBX2;CBX7;CDK13;CDKN2A;CEBPA;CEBPB;CITED2;CREB5;CREBZF;CREM;CSRNP1;CSRNP2;CTCF;CTNNB1;CTR9;CUX2;DDX23;DMRTA1;DMTF1;DNMT3A;E2F3;E2F6;ELF1;ELL;EPAS1;ERF;ETS2;ETV1;EXOSC3;FAM111A;FOSB;FOSL1;FOSL2;FOXA1;FOXA2;FOXC1;FOXJ3;FOXK2;FOXL1;FOXN2;FOXO1;FOXO3;FOXP1;GATA6;GATAD2A;GLI4;GRHL1;GZF1;HES4;HHEX;HIF1A;HMGA1;HMGA2;HMGB2;HMGXB4;HNF1A;HNRNPAB;HNRNPC;HNRNPDL;HNRNPK;HOMEZ;HOPX;HOXA3;HOXB9;HOXC9;ID2;INCENP;ING3;INO80C;IRF5;IRF8;IRF9;IRX3;JDP2;JUN;JUNB;JUND;KAT8;KDM3B;KDM4B;KDM6B;KDM7A;KLF10;KLF12;KLF13;KLF16;KLF6;KLF9;KMT2E;MAFB;MAFF;MAFK;MAX;MEF2A;MEF2C;MIS18A;MITF;MLXIP;MLXIPL;MTA3;MXD3;MXD4;MYC;NCOR1;NFAT5;NFE2L1;NFIB;NFIL3;NFKB1;NFKB2;NFX1;NFYB;NFYC;NIPBL;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR1I2;NR2F2;NR2F6;NR3C1;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NRIP1;NSD1;ONECUT1;ORC2;ORC5;PHC2;PIAS1;PIAS3;PINK1;PLAG1;PLCB1;PLK2;POGZ;POU2F1;POU3F1;PPARA;PPARD;PPP1R10;RARA;RB

							MX;RELA;RFX7;RORA;RORC;RPA2;RUNX1;RXRA;SALL1;SAP130;SATB1;SFPQ;SHPRH;SIRT7;SIX5;SMAD4;SMAD7;SMARCA5;SMARCAD1;SMARCD2;SNAI1;SNAI2;SOX13;SOX9;SP1;SP3;SP5;SP9;SPHK2;SREBF1;SRPK1;STAG2;STAG3;STAT2;STAT3;STAT5B;SUPT6H;TAF1;TAF4;TBX3;TCF15;TCFL5;TEAD3;TFCP2;TFEB;TGIF1;TRIM24;TRNP1;TWIST1;TWIST2;UBE2B;UCHL5;WDR43;WDR82;ZBED3;ZBED5;ZBTB11;ZBTB24;ZBTB33;ZBTB43;ZBTB7B;ZC3H4;ZFAT;ZFP41;ZFPM1;ZHX2;ZHX3;ZNF18;ZNF215;ZNF232;ZNF24;ZNF281;ZNF331;ZNF362;ZNF394;ZNF436;ZNF444;ZNF524;ZNF529;ZNF562;ZNF581;ZNF587B;ZNF626;ZNF671;ZNF688;ZNF692;ZNF697;ZNF713
15	GO:0070161	anchoring junction	216	98	75.24	0.00968	ABCB4;ABCC2;ADD3;AHNAK;AJUBA;AKAP12;AKR1B1;AMOTL2;ANK3;ANXA2;ANXA5;AQP3;ARHGEF2;ARPC2;ARPC5L;ATP1A2;ATP2A2;B4GALT1;BAIAP2;BAIAP2L1;BAIAP2L2;BCAR1;CAP1;CAV1;CAV2;CAV3;CCND1;CD44;CD59;CD9;CDC42;CDC42EP1;CDC42EP4;CDCA3;CDH11;CDH18;CDH2;CDHR3;CEACAM1;CGN;CGNL1;CLDN12;CLDN14;CLDN3;CLDN7;CLMP;CORO1C;CRB3;CSRP1;CSRP2;CTNNB1;CYTH3;DAG1;DIXDC1;DLC1;DNMBP;DSG2;DST;EGFR;EPB41L3;EPHA2;EPHA4;EVPL;EZR;F11R;FAT1;FBLIM1;FERMT2;FGFR3;FHL2;FHL3;FLNA;FLNB;FRMD4B;FZD4;FZD5;GJA1;GJC2;GNA13;GSN;HAMP;HEG1;HMGA1;HNRNPK;HSPA9;ICAM1;IL1RL1;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGAV;ITGB1;ITGB8;JAG1;KIFC3;KLHL24;KRAS;KRT18;LAMA1;LASP1;LIMA1;LIMS2;LIN7A;LIN7B;LMO7;LYN;MAGI3;MAP4K4;MAPRE1;MARVELD2;MDC1;MME;MMP14;MPDZ;MPP5;MPRIP;MPZL1;MSN;MYADM;MYH9;MYO1E;NCK1;NDRG1;NEDD9;NHS;NPM1;NRP1;NUMB;PAK1;PALLD;PANX1;PARD6B;PDLIM2;PDLIM5;PDLIM7;PDPK1;PDZD3;PEAK1;PHLDB2;PIK3R1;PKN2;PKP2;PKP4;PLAUR;PODXL;PPL;PPP1CB;PPP1R9B;PRKCZ;PTPN12;PTPRJ;PTPRM;PXN;RAB10;RAB21;RAC2;RALA;RAP1B;RHOA;RHOB;RHOG;RHOU;RND1;RND3;RPS29;RRAS2;S100A11;SCARB2;SENP1;SH3KBP1;SHROOM3;SLC2A1;SLC2A2;SMAD7;SMPX;SPECC1L;SPRY4;STEAP1;STXBP6;SVIL;SYNPO;TADA1;TES;TGFBR1;TGM2;TJP2;TNC;TNK2;TNS2;TNS3;TNS4;TPM4;TRAF4;TRIM29;TRIP6;TRPC6;UBN1;VAPA;VASP;VCL;VEGFA;VSIG10;WDR1;YBX3;YWHAG;YWHAH;YWHAZ;ZFYVE21;ZYX
16	GO:0045121	membrane raft	78	37	27.17	0.01355	ABCB4;ADD3;AHNAK;ANGPT1;ANXA2;ATP1A2;ATP1B3;ATP2B1;ATP2B4;BACE1;BIRC3;BMPR1A;CASP3;CAV1;CAV2;CAV3;CBLB;CD14;CD55;CDH2;CFLAR;CORO1C;CTNNB1;DAG1;DAPK3;DLC1;EFHD2;EGFR;EMP2;EZR;FADD;FURIN;FYN;GJA1;GNAI1;HMOX1;HSPD1;ICAM1;IKBKB;IRS1;ITGB1;KCND2;KDR;KRAS;LRP6;LRP8;LYN;MAL2;MAPT;MME;MYADM;NPC1;ORAI1;PAG1;PLSCR1;PODXL;PPP2CA;PPP2R1B;PRKCZ;PSEN1;RAB5A;RFTN1;RHOQ;RTN4R;SLC2A1;SMO;STOM;STOML1;TFPI;TGFBR1;TGFBR2;TLR2;TNFRSF10A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRAF2;TUBA1A;VCL
17	GO:0098857	membrane microdomain	78	37	27.17	0.01355	ABCB4;ADD3;AHNAK;ANGPT1;ANXA2;ATP1A2;ATP1B3;ATP2B1;ATP2B4;BACE1;BIRC3;BMPR1A;CASP3;CAV1;CAV2;CAV3;CBLB;CD14;CD55;CDH2;CFLAR;CORO1C;CTNNB1;DAG1;DAPK3;DLC1;EFHD2;EGFR;EMP2;EZR;FADD;FURIN;FYN;GJA1;GNAI1;HMOX1;HSPD1;ICAM1;IKBKB;IRS1;ITGB1;KCND2;KDR;KRAS;LRP6;LRP8;LYN;MAL2;MAPT;MME;MYADM;NPC1;ORAI1;PAG1;PLSCR1;PODXL;PPP2CA;PPP2R1B;PRKCZ;PSEN1;RAB5A;RFTN1;RHOQ;RTN4R;SLC2A1;SMO;STOM;STOML1;TFPI;TGFBR1;TGFBR2;TLR2;TNFRSF10A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRAF2;TUBA1A;VCL
18	GO:0005923	bicellular tight junction	35	19	12.19	0.01377	AMOTL2;ANK3;ARHGEF2;CCND1;CGN;CGNL1;CLDN12;CLDN14;CLDN3;CLDN7;CLMP;CRB3;CTNNB1;CYTH3;F11R;FRMD4B;FZD5;LIN7A;LIN7B;MAGI3;MARVELD2;MPDZ;MPP5;NHS;PARD6B;PRKCZ;SYNPO;TGFBR1;TJP2;TRAF4;UBN1;VAPA;VASP;YBX3
19	GO:0005901	caveola	18	11	6.27	0.02015	ATP1A2;ATP1B3;ATP2B4;BMPR1A;CAV1;CAV2;CAV3;CORO1C;CTNNB1;DLC1;HMOX1;IRS1;LRP6;LRP8;SLC2A1;SMO;TFPI;TGFBR2
20	GO:0031253	cell projection membrane	75	35	26.12	0.02142	ABCC2;AMN;APPL2;ARHGEF2;ARPC2;ATP2B1;ATP8B1;B4GALT1;BBS4;CD44;CDKL5;CEACAM1;CLTB;CNGB1;CORO1C;CTNNB1;DHRS3;DLC1;EHD1;EPB41L3;EPHA2;EPS8L2;EPS8L3;EZR;FERMT2;GABARAPL1;GABRE;GNA13;GPER1;HIP1R;ITGA5;ITGAV;ITGB1;KCNK1;LIMA1;MAPRE1;MAPT;MFSD10;MSN;NAPEPLD;PAK1;PDE9A;PEX19;PHLPP2;PLAUR;PLEK2;PLEKHA1;PLEKHO1;PODXL;PPP1R9B;PSD3;PTPRH;PTPRJ;RAB35;RHOA;ROM1;S100P;SLC17A3;SLC22A5;SLC26A2;SLC26A6;SLC28A1;SLC46A1;SLC7A11;SMO;SPRY2;SPRY4;SPTBN1;SYTL1;TESC;TPM1;TRPV1;VASP;WWC1
21	GO:0032580	Golgi cisterna membrane	16	10	5.57	0.02179	ASAP2;B4GALT1;B4GALT3;B4GALT5;CANT1;CHSY1;COG3;CSGALNACT1;CSGALNACT2;GALNT2;GOLPH3;NAGPA;PITPNM1;RAB21;ST3GAL1;ST3GAL4
22	GO:0043296	apical junction complex	41	21	14.28	0.02194	AMOTL2;ANK3;ARHGEF2;CCND1;CGN;CGNL1;CLDN12;CLDN14;CLDN3;CLDN7;CLMP;CRB3;CTNNB1;CYTH3;F11R;FRMD4B;FZD5;KIFC3;LIN7A;LIN7B;MAGI3;MARVELD2;MPDZ;MPP5;NHS;PARD6B;PDZD3;PKN2;PRKCZ;RHOA;SHROOM3;SYNPO;TGFBR1;TJP2;TRAF4;UBN1;VAPA;VASP;VCL;YBX3
23	GO:0005925	focal adhesion	116	51	40.41	0.02376	ABCB4;AHNAK;AJUBA;AKAP12;ANXA5;ARHGEF2;ARPC2;ARPC5L;BCAR1;CAP1;CAV1;CAV2;CAV3;CD44;CD59;CD9;CDC42;CDC42EP1;CDH2;CORO1C;CSRP1;CSRP2;CTNNB1;DAG1;DIXDC1;DLC1;DST;EGFR;EPHA2;EZR;FAT1;FBLIM1;FERMT2;FGFR3;FHL2;FHL3;FLNA;FLNB;GJA1;GNA13;GSN;HMGA1;HNRNPK;HSPA9;ICAM1;IL1RL1;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGAV;ITGB1;ITGB8;KRAS;LASP1;LIMA1;LIMS2;LMO7;MAP4K4;MAPRE1;MDC1;MME;MMP14;MPRIP;MPZL1;MSN;MYH9;NEDD9;NHS;NPM1;NRP1;NUMB;PAK1;PALLD;PDLIM7;PDPK1;PEAK1;PHLDB2;PLAUR;PPP1CB;PTPN12;PXN;RAB10;RAB21;RAC2;RALA;RHOA;RHOB;RHOG;RHOU;RND3;RPS29;RRAS2;SCARB2;SENP1;SH3KBP1;SPRY4;SVIL;TADA1;TES;TGM2;TNC;TNS2;TNS3;TNS4;TPM4;TRIP6;VASP;VCL;YWHAG;YWHAZ;ZFYVE21;ZYX
24	GO:0098589	membrane region	83	38	28.91	0.02391	ABCB4;ADD3;AHNAK;ANGPT1;ANXA2;ATP1A2;ATP1B3;ATP2B1;ATP2B4;BACE1;BICD2;BIRC3;BMPR1A;CASP3;CAV1;CAV2;CAV3;CBLB;CD14;CD55;CDH2;CFLAR;CORO1C;CTNNB1;DAG1;DAPK3;DLC1;EFHD2;EGFR;EIF5A;EMP2;EZR;FADD;FURIN;FYN;GJA1;GNAI1;HMOX1;HSPD1;ICAM1;IKBKB;IRS1;ITGB1;KCND2;KDR;KRAS;LRP6;LRP8;LYN;MAL2;MAPT;MME;MYADM;NPC1;ORAI1;PAG1;PLSCR1;PODXL;PPP2CA;PPP2R1B;PRKCZ;PSEN1;RAB5A;RANBP2;RFTN1;RHOQ;RTN4R;SLC2A1;SMO;STOM;STOML1;TFPI;TGFBR1;TGFBR2;TLR2;TNFRSF10A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRAF2;TRIP11;TUBA1A;VCL
25	GO:0030055	cell-substrate junction	117	51	40.75	0.02828	ABCB4;AHNAK;AJUBA;AKAP12;ANXA5;ARHGEF2;ARPC2;ARPC5L;BCAR1;CAP1;CAV1;CAV2;CAV3;CD44;CD59;CD9;CDC42;CDC42EP1;CDH2;CORO1C;CSRP1;CSRP2;CTNNB1;DAG1;DIXDC1;DLC1;DST;EGFR;EPHA2;EZR;FAT1;FBLIM1;FERMT2;FGFR3;FHL2;FHL3;FLNA;FLNB;GJA1;GNA13;GSN;HMGA1;HNRNPK;HSPA9;ICAM1;IL1RL1;ITGA2;ITGA5;ITGA6;ITGAV;ITGB1;ITGB8;KRAS;LASP1;LIMA1;LIMS2;LMO7;MAP4K4;MAPRE1;MDC1;MME;MMP14;MPRIP;MPZL1;MSN;MYH9;NEDD9;NHS;NPM1;NRP1;NUMB;PAK1;PALLD;PDLIM7;PDPK1;PEAK1;PHLDB2;PLAUR;PPP1CB;PTPN12;PXN;RAB10;RAB21;RAC2;RALA;RHOA;RHOB;RHOG;RHOU;RND3;RPS29;RRAS2;SCARB2;SENP1;SH3KBP1;SMPX;SPRY4;SVIL;TADA1;TES;TGM2;TNC;TNS2;TNS3;TNS4;TPM4;TRIP6;VASP;VCL;YWHAG;YWHAZ;ZFYVE21;ZYX
26	GO:0031234	extrinsic component of cytoplasmic side	19	11	6.62	0.03306	ATP2A2;CAV2;CYTH3;ESYT2;FERMT2;FRK;FYN;GNA13;GNAI1;GNAZ;GNB5;GNG11;GNG4;KRAS;LYN;PLEKHA4;RHOA;SYAP1;TNK2

		of plasma membrane					
27	GO:0005911	cell-cell junction	130	62	45.28	0.03382	ABCB4;ABCC2;ADD3;AHNAK;AJUBA;AKR1B1;AMOTL2;ANK3;ANXA2;AQP3;ARHGEF2;ATP1A2;ATP2A2;B4GALT1;BAIAP2;BAIAP2L1;BAIAP2L2;CAV3;CCND1;CDC42;CDC42EP1;CDC42EP4;CDCA3;CDH11;CDH18;CDH2;CDHR3;CEACAM1;CGN;CGNL1;CLDN12;CLDN14;CLDN3;CLDN7;CLMP;CRB3;CTNNB1;CYTH3;DAG1;DNMBP;DSG2;EPB41L3;EPHA2;EPHA4;EVPL;F11R;FAT1;FERMT2;FLNA;FRMD4B;FZD4;FZD5;GJA1;GJC2;HAMP;HEG1;ITGA5;ITGA6;JAG1;KIFC3;KLHL24;KRT18;LAMA1;LIMS2;LIN7A;LIN7B;LMO7;LYN;MAGI3;MARVELD2;MPDZ;MPP5;MYADM;MYH9;MYO1E;NCK1;NDRG1;NHS;PAK1;PANX1;PARD6B;PDLIM2;PDLIM5;PDLIM7;PDZD3;PIK3R1;PKN2;PKP2;PKP4;PODXL;PPL;PPP1R9B;PRKCZ;PTPRJ;PTPRM;PXN;RAB10;RAP1B;RHOA;RND1;S100A11;SH3KBP1;SHROOM3;SLC2A1;SLC2A2;SMAD7;SPECC1L;STEAP1;STXBP6;SYNPO;TGFBR1;TJP2;TNK2;TRAF4;TRIM29;TRPC6;UBN1;VAPA;VASP;VCL;VEGFA;VSIG10;WDR1;YBX3;YWHAH;ZYX
28	GO:0031256	leading edge membrane	41	20	14.28	0.04472	APPL2;ARHGAP44;ARHGEF2;ATP2B1;CD44;CDC42;CDKL5;CORO1C;DLC1;EPB41L3;EPHA2;EPS8L2;EPS8L3;EZR;FERMT2;GABARAPL1;GABRE;GPER1;HIP1R;ITGA5;ITGAV;ITGB1;MAPT;PAK1;PDE9A;PLEK2;PLEKHA1;PLEKHO1;PPP1R9B;PSD3;PTPRJ;RHOA;SPRY2;SPRY4;SPTBN1;TESC;TPM1;TRPV1;VASP;WWC1
29	GO:0005811	lipid droplet	29	15	10.1	0.04497	ABHD4;ABHD5;ACSL3;AIFM2;ANXA2;CAV1;CIDEC;DHRS3;EHD1;G0S2;HSD17B11;LPCAT1;LSS;METTL7A;PITPNM1;PLA2G4C;PLIN3;PLIN4;PNPLA3;PNPLA7;RAB18;RAP1B;RDH10;STARD13;TMEM159;TSC1;ZFYVE1
30	GO:0098552	side of membrane	94	48	32.74	0.04712	ACKR3;ACP1;ATP2A2;ATP2B1;B4GALT1;BDH1;BMPR1A;C2CD2L;CAV2;CCRL2;CD14;CD274;CD276;CD302;CD59;CD83;CD9;CHMP4B;CLEC2D;CXCL10;CYTH3;DAG1;DNAJA1;DNAJC19;ESYT2;EZR;F3;FCER1G;FERMT2;FGA;FGB;FKBP1A;FRK;FYN;GEM;GFRA1;GHR;GNA13;GNAI1;GNAZ;GNB5;GNG11;GNG4;GSR;HEG1;HM13;ICAM1;IKBKB;IL13RA1;IL13RA2;IL1R1;IL1RL1;IL6R;IL6ST;ITGA2;ITGA5;ITGAV;KRAS;KRT18;LDLR;LITAF;LYN;MICA;MICB;MR1;MYH9;NT5E;OSMR;PKP4;PLEKHA4;PPP1R9B;PTEN;PTP4A1;PTPN1;RAB21;RAB5A;RASA3;RGS2;RHOA;RPS29;RTN4R;SERPINE2;SLC38A1;SYAP1;TF;TGFBR2;THBD;THBS1;TLR4;TNK2;TRAF2;TRPV1;XCR1

	GO ID	Gene Ontology molecular functions terms	Annot-ated	Signif-icant	Expe-cted	Classic Fisher	DE genes (FC>2) - GeneSymbol
1	GO:0008083	growth factor activity	26	23	9	1.7e-08	AREG;BDNF;BMP2;CLCF1;CXCL1;DKK1;EREG;FGF5;GFER;GMFB;HBEGF;HGF;IL11;IL6;INHBA;JAG1;KITLG;LIF;OSGIN1;PDGFA;PDGFC;TGFB3;TIMP1;VEGFA;VEGFC;VGF
2	GO:0005125	cytokine activity	25	22	8.65	4.4e-08	AREG;BMP2;CCL2;CCL20;CCL7;CD70;CLCF1;CXCL1;CXCL10;CXCL3;EDN1;IL11;IL15;IL1RN;IL6;INHBA;KITLG;LIF;NAMPT;SPP1;TGFB3;TIMP1;TNFSF10;VEGFA;WNT6
3	GO:0000978	RNA polymerase II cis-regulatory region sequence-specific DNA binding	215	104	74.4	1.1e-05	AR;ARNT2;ARNTL;ATF3;ATF6;ATF7;ATOH8;BATF3;BCL3;BCL6;BHLHE40;CEBPA;CEBPB;CHD2;CREB5;CREM;CTCF;CUX2;DHX36;DMRTA1;DMTF1;DNMT3A;E2F3;E2F6;ELF1;EPAS1;ETS2;ETV1;FOSB;FOSL1;FOSL2;FOXA1;FOXA2;FOXC1;FOXJ3;FOXK2;FOXL1;FOXO1;FOXO3;FOXP1;GATA6;GLI1;GLI4;GRHL1;GTF2IRD1;GZF1;HDAC1;HDAC5;HES4;HHEX;HIC2;HIF1A;HIVEP2;HMGA2;HNF1A;HNRNPU;HOXA3;HOXB9;HOXC9;IFI16;IRF5;IRF8;IRF9;IRX3;JDP2;JUN;JUNB;JUND;KDM6B;KLF10;KLF12;KLF13;KLF16;KLF6;KLF9;LITAF;LRRFIP1;MAFB;MAFF;MAFK;MAX;MEF2A;MEF2B;MEF2C;MITF;MLXIP;MLXIPL;MTF1;MXD3;MXD4;MYBBP1A;MYC;NFAT5;NFE2L1;NFIB;NFIL3;NFKB1;NFKB2;NFYB;NFYC;NKRF;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR1I2;NR2F2;NR2F6;NR3C1;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NRIP1;NSD1;ONECUT1;PLAG1;POU2F1;POU3F1;PPARA;PPARD;RARA;RBMX;RELA;RFX7;RORA;RORC;RREB1;RUNX1;RXRA;SALL1;SATB1;SIX5;SLC2A4RG;SMAD4;SNAI1;SNAI2;SOX13;SOX9;SP1;SP3;SP5;SP9;SREBF1;STAT2;STAT3;STAT5B;TBX3;TCF15;TCFL5;TEAD3;TFCP2;TFEB;TGIF1;TOP1;TRIM24;TWIST1;ZBTB11;ZBTB16;ZBTB2;ZBTB24;ZBTB3;ZBTB33;ZBTB40;ZBTB47;ZBTB7B;ZFAT;ZFP62;ZFPM1;ZNF12;ZNF121;ZNF160;ZNF18;ZNF189;ZNF195;ZNF2;ZNF215;ZNF219;ZNF232;ZNF24;ZNF281;ZNF302;ZNF317;ZNF324;ZNF331;ZNF33A;ZNF33B;ZNF362;ZNF394;ZNF429;ZNF438;ZNF444;ZNF445;ZNF48;ZNF524;ZNF561;ZNF562;ZNF569;ZNF573;ZNF574;ZNF581;ZNF584;ZNF605;ZNF626;ZNF629;ZNF652;ZNF655;ZNF658;ZNF668;ZNF671;ZNF692;ZNF697;ZNF7;ZNF713;ZNF776;ZNF8;ZNF837
4	GO:0005126	cytokine receptor binding	50	36	17.3	6.9e-05	BAMBI;BDNF;BID;CASP3;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CD70;CFLAR;CLCF1;CXCL1;CXCL10;CXCL3;DEFB1;DEFB103B;FADD;FERMT2;FKBP1A;IL11;IL13RA1;IL15;IL1RAP;IL1RN;IL6;IL6R;IL6ST;ITGA5;KITLG;LIF;NOL3;OSMR;PIDD1;PIK3R1;SH2B3;SHC1;SMAD7;SNX6;SOCS2;SPRED2;STAT3;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;TNFSF10;TRAF2;TRAF4;TRIP6;VEGFA;VEGFC
5	GO:0004888	transmembrane signaling receptor activity	102	63	35.3	7.2e-05	ACKR3;ADORA2B;ADRB2;AXL;BDKRB2;BMPR1A;CCRL2;CD14;CD300E;CD44;CHML;CLDN3;CLEC2D;CRCP;EGFR;EPHA2;EPHA4;ERBB3;F2RL1;F3;FCER1G;FGFR1;FGFR3;FZD4;FZD5;FZD8;GABRE;GFRA1;GHR;GPER1;GPR135;GPR152;GPR88;GPRC5A;GPRC5C;HRH1;ICAM1;IFNGR1;IFNLR1;IGF1R;IL10RB;IL13RA1;IL13RA2;IL17RA;IL17RE;IL18R1;IL18RAP;IL1R1;IL1RAP;IL1RL1;IL20RB;IL22RA1;IL4R;IL6R;IL6ST;ITGA2;KDR;LGR6;LMBR1L;LRP6;LRP8;MR1;MRC1;NPC1;NPR1;NPR3;NRP1;OPN3;OR10G2;OR11A1;OSMR;P2RX4;PLXNA1;PLXNB2;PTGER4;PTPRE;PTPRH;PTPRM;RRH;RTN4R;S1PR2;S1PR3;SCARB2;SMO;SPHK1;SPHK2;TBXA2R;TGFBR1;TGFBR2;THBD;TLR2;TLR3;TLR4;TNFRSF10A;TNFRSF10D;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRPV1;UNC5CL;XCR1;XPR1;ZNF219
6	GO:0005179	hormone activity	14	12	4.84	0.00012	ADM;CCK;CGA;EDN1;HAMP;INHBA;METRNL;NPFF;NTS;PTHLH;SPX;STC1;UCN2;VGF
7	GO:1990782	protein tyrosine kinase binding	26	18	9	0.00032	ANGPT1;BLNK;CBLB;CEACAM1;DOCK4;EPHA4;GAB2;GRB14;IRS1;ITGB1;NCK1;NEDD9;PIK3R1;PIK3R2;PITPNM1;PTEN;PTPN1;PTPN14;PTPN2;SH2B2;SH2B3;SHC1;SOCS5;TJP2;TOB1;YWHAG
8	GO:0019955	cytokine binding	30	20	10.38	0.00032	ACKR3;CCRL2;FZD4;GHR;IFNGR1;IL13RA1;IL13RA2;IL18R1;IL1R1;IL1RL1;IL1RN;IL20RB;IL22RA1;IL6R;IL6ST;ITGAV;ITGB1;NRP1;OSMR;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;THBS1;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRAF2;TSKU;VASN;XCR1;ZFP36
9	GO:0005102	signaling receptor binding	286	150	98.97	0.00068	ABL1;ADM;AKAP9;AMN;ANGPT1;ANGPTL4;APBB3;APOA5;AR;AREG;ARID1A;ARID5A;ARNT2;ARNTL;ARPP19;ARRDC3;ASXL1;ATP2A2;ATXN2;BAMBI;BDKRB2;BDNF;BID;BLNK;BMP2;BOK;BRD8;BRWD1;C1QL1;CAPRIN2;CASP3;CAV1;CBLB;CCK;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CD276;CD70;CD9;CDC42;CDC42EP2;CEBPB;CFLAR;CGA;CHAC1;CHN1;CLCF1;CLEC2D;COL5A1;CPE;CRP;CTBP2;CTNNB1;CXCL1;CXCL10;CXCL3;DDX5;DEFB1;DEFB103B;DKK1;DNAJA1;DOCK4;DST;DVL2;EDN1;EGFR;EMP2;EPHA4;ERBB3;EREG;ETS2;F11R;F2RL1;FADD;FBLN1;FEM1A;FERMT2;FGA;FGB;FGF5;FGFR1;FKBP1A;FLNA;FOXP1;FRK;FST;FUS;FYN;GAB2;GABARAPL1;GABARAPL2;GFER;GFRA1;GLA;GMFB;GNA13;GNAI1;GNAZ;GRB10;GRB14;GTF2H1;HAMP;HBEGF;HGF;HIF1A;HMGA1;HMGB2;HOMER1;HOMER3;ICAM1;IGF1R;IGFBP1;IGFBP2;IGFBP4;IHH;IKBKB;IL11;IL13RA1;IL15;I

							L1R1;IL1RAP;IL1RN;IL6;IL6R;IL6ST;INHBA;IRS1;IRS2;ISG15;ITGA2;ITGA5;ITGAV;ITGB1;ITGB8;JAG1;JUND;KCNJ8;KCTD10;KDR;KITLG;LAMA1;LAMA4;LGALS8;LGR6;LIF;LPL;LRP6;LYN;LYNX1;MED13;METRNL;MICA;MICB;MMP14;MMS19;MR1;MSN;MTSS1;MYH9;NAMPT;NCK1;NCOA6;NCOR1;NOL3;NPFF;NR1H4;NR1I2;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NRIP1;NSD1;NTS;OSGIN1;OSMR;P2RX4;PANX1;PARP1;PDE4D;PDGFA;PDGFC;PDPK1;PHIP;PICALM;PIDD1;PIK3R1;PIK3R2;PILRA;PILRB;PITPNM1;PLAUR;PLCL1;PLCL2;PLSCR1;PPARGC1B;PPP1R9B;PPP2CA;PSCA;PSEN1;PTEN;PTHLH;PTPN1;PTPN14;PTPN2;PTPRJ;PXN;RALA;RARA;RASA1;RIPK2;RND1;RNF126;RNF14;RNF43;RSPO3;RTP4;RXRA;S100A4;S100A9;S100P;S1PR2;S1PR3;SEC14L1;SEMA3B;SEMA4C;SEMA4G;SERPINE1;SERPINE2;SH2B2;SH2B3;SH3GL1;SHC1;SMAD7;SMO;SNX2;SNX6;SOCS1;SOCS2;SOCS5;SPP1;SPRED2;SPX;STAT3;STAT5B;STC1;STRAP;SYTL1;SYTL2;TAC1;TACC2;TAF1;TAF4;TF;TGFB3;TGFBI;TGFBR1;TGFBR2;THBS1;TIMP1;TLR2;TLR4;TNFSF10;TNK2;TOB1;TOB2;TRAF2;TRAF3IP2;TRAF4;TRAK1;TRIM24;TRIP4;TRIP6;TULP3;UCN2;USP20;VEGFA;VEGFC;VGF;VWDE;WNT6;YWHAG;YWHAH;ZNHIT3;ZNRF3
10	GO:0008134	transcription factor binding	176	81	60.9	0.00084	APBB3;AR;ARHGEF2;ARID1A;ARID5A;ARNT2;ARNTL;ASXL1;ATF7;ATOH8;BAIAP2;BBS10;BBS4;BCL3;BHLHE40;BRD8;CAND1;CCND1;CCNT1;CDKN2A;CEBPA;CEBPB;CHCHD2;CITED2;CNOT2;CREM;CTBP2;CTDP1;CTNNB1;CXXC5;DAPK3;DDRGK1;DDX20;DDX5;DGKQ;DNAJA1;DNMT3A;DOT1L;EED;EHMT1;EIF4E;EPAS1;ERCC1;ETS2;FHL2;FLNA;FOSB;FOXA1;FOXA2;FOXC1;FOXO1;FOXP1;FUS;GABARAPL1;GATA6;GSK3B;GTF2A2;GTF2H1;GTF2I;HDAC1;HDAC5;HES4;HHEX;HIF1A;HMGA1;HMGA2;HMGB2;HNF1A;HNRNPU;ID1;ID2;ID3;IFI16;INSIG2;JARID2;JUN;JUNB;JUND;KAT8;KCTD1;KEAP1;LYAR;MAFB;MAFK;MAGEA2B;MED13;MED29;MEF2A;MEF2C;MIER2;MIER3;MKKS;MLXIPL;MMS19;MTA3;MYBBP1A;MYC;NCOA6;NCOR1;NFAT5;NFKB1;NFKBIA;NFYB;NFYC;NIF3L1;NOLC1;NOP58;NOTCH2;NPM1;NR1D1;NR1H4;NR1I2;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NRIP1;NSD1;PARP1;PDCD11;PIAS1;PIAS3;PIK3R1;PPARA;PPARD;PPARGC1B;PPP1R13B;PPRC1;PURA;PURB;RARA;RBBP8;RBL2;RELA;RNF14;RNF19A;RNF25;RNF4;RORA;RUNX1;RXRA;SIK1;SMAD4;SOX9;SP1;STAT3;STAT5B;TACC2;TAF1;TAF13;TAF4;TBX3;TCERG1;TDG;TEAD3;TFCP2;TLE1;TLE4;TNFRSF10A;TOB2;TP53BP1;TP53BP2;TRIB1;TRIM24;TRIP4;TRIP6;TWIST1;TXLNG;UBA2;USP11;VGLL4;YEATS2;YWHAH;YWHAZ;ZFPM1;ZNF503;ZNHIT3
11	GO:0001618	virus receptor activity	22	15	7.61	0.00132	AXL;CD55;CDHR3;DAG1;EGFR;EPHA2;F11R;ICAM1;ITGA2;ITGA5;ITGAV;ITGB1;LDLR;MRC1;NPC1;PLSCR1;SCARB2;SERPINB3;SLC1A5;SLC20A2;XPR1
12	GO:0019838	growth factor binding	33	20	11.42	0.00192	COL1A1;COL4A1;COL5A1;DUSP1;EGFR;ERBB3;FGFBP1;FGFR1;FGFR3;FURIN;GHR;IGF1R;IGFBP1;IGFBP2;IGFBP4;IL1R1;IL1RN;IL6R;IL6ST;ITGA6;ITGAV;KDR;NKD2;NRP1;OSMR;PDGFA;SHC1;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;THBS1;TSKU;VASN
13	GO:0005539	glycosaminoglycan binding	25	16	8.65	0.00248	APOA5;CCL7;CD44;COL5A1;CXCL10;DPYSL3;FGFBP1;FGFR1;FSTL1;HBEGF;LGR6;LPL;NOD1;NRP1;RSPO3;RTN4R;SERPINE2;SULF2;TGFBR2;THBS1;THBS2;THBS3;TLR2;VEGFA
14	GO:0000981	DNA-binding transcription factor activity, RNA polymerase II-specific	234	109	80.97	0.00313	ADNP;AKIRIN1;AR;ARNT2;ARNTL;ATF3;ATF6;ATF7;ATOH8;BATF3;BBX;BCL6;BHLHE40;CEBPA;CEBPB;CGGBP1;CREB5;CREBRF;CREBZF;CREM;CSRNP1;CSRNP2;CTCF;CUX2;DMRTA1;DMTF1;E2F3;E2F6;ELF1;EPAS1;ERF;ETS2;ETV1;FOSB;FOSL1;FOSL2;FOXA1;FOXA2;FOXC1;FOXJ3;FOXK2;FOXL1;FOXN2;FOXO1;FOXO3;FOXP1;GATA6;GLI1;GLI4;GRHL1;GTF2I;GTF2IRD1;GZF1;HES4;HHEX;HIC2;HIF1A;HIVEP2;HNF1A;HOMEZ;HOPX;HOXA3;HOXB9;HOXC9;IFI16;IRF5;IRF8;IRF9;IRX3;JDP2;JUN;JUNB;JUND;KLF10;KLF12;KLF13;KLF16;KLF6;KLF9;LITAF;LRRFIP1;MAFB;MAFF;MAFK;MAX;MDM4;MEF2A;MEF2C;MITF;MLXIP;MLXIPL;MTF1;MXD3;MXD4;MYC;MYRF;NFAT5;NFE2L1;NFIB;NFIL3;NFKB1;NFKB2;NFX1;NFYB;NFYC;NKRF;NR1D1;NR1H3;NR1H4;NR1I2;NR2F2;NR2F6;NR3C1;NR4A1;NR4A2;NR4A3;ONECUT1;PLAG1;PLSCR1;POU2F1;POU3F1;PPARA;PPARD;PURA;PURB;RARA;RELA;RFX7;RLF;RORA;RORC;RREB1;RUNX1;RXRA;SALL1;SATB1;SIX5;SMAD4;SMARCD2;SNAI1;SNAI2;SOX13;SOX9;SP1;SP3;SP5;SP9;SREBF1;STAT2;STAT3;STAT5B;TBX3;TCF15;TCFL5;TEAD3;TFCP2;TFEB;TGIF1;TWIST1;TWIST2;YBX3;ZBED3;ZBED5;ZBTB11;ZBTB16;ZBTB2;ZBTB21;ZBTB3;ZBTB33;ZBTB40;ZBTB43;ZBTB47;ZBTB7B;ZC3H4;ZFAT;ZFP41;ZFP62;ZFPM1;ZHX2;ZHX3;ZNF12;ZNF121;ZNF160;ZNF18;ZNF189;ZNF2;ZNF215;ZNF219;ZNF232;ZNF24;ZNF281;ZNF302;ZNF317;ZNF324;ZNF331;ZNF33A;ZNF33B;ZNF394;ZNF429;ZNF436;ZNF438;ZNF444;ZNF445;ZNF48;ZNF529;ZNF561;ZNF562;ZNF569;ZNF573;ZNF574;ZNF584;ZNF587B;ZNF605;ZNF625;ZNF626;ZNF627;ZNF629;ZNF652;ZNF658;ZNF668;ZNF672;ZNF688;ZNF692;ZNF697;ZNF7;ZNF709;ZNF713;ZNF776;ZNF8;ZNF837
15	GO:0001228	DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific	93	45	32.18	0.00374	AKIRIN1;AR;ARNT2;ATF3;ATF6;CEBPA;CEBPB;CREBRF;CSRNP1;CSRNP2;DMTF1;E2F3;ELF1;EPAS1;ETV1;FOSB;FOSL1;FOSL2;FOXA1;FOXC1;FOXJ3;FOXK2;FOXO1;FOXO3;GRHL1;GTF2I;HHEX;HIF1A;HNF1A;IRF5;JUN;JUNB;JUND;KLF10;KLF13;KLF6;LITAF;MAFB;MAFF;MDM4;MEF2A;MEF2C;MITF;MLXIP;MTF1;MYC;NFAT5;NFIB;NFKB1;NFKB2;NFYB;NFYC;NKRF;NR1H3;NR1H4;NR1I2;NR3C1;NR4A1;NR4A2;NR4A3;ONECUT1;PLAG1;PLSCR1;PPARA;RELA;RLF;RREB1;RUNX1;SIX5;SMAD4;SMARCD2;SOX9;SP1;SREBF1;STAT3;STAT5B;TCF15;TFCP2;ZBTB16;ZBTB7B;ZFAT;ZFP62;ZNF24;ZNF33A;ZNF33B;ZNF438;ZNF445;ZNF48;ZNF574;ZNF629;ZNF658;ZNF668
16	GO:0038023	signaling receptor activity	124	77	42.91	0.00380	ACKR3;ADORA2B;ADRB2;AXL;BDKRB2;BMPR1A;CCRL2;CD14;CD300E;CD302;CD44;CHML;CLDN3;CLEC2D;CRCP;EGFR;EPHA2;EPHA4;ERBB3;F2RL1;F3;FCER1G;FGFR1;FGFR3;FZD4;FZD5;FZD8;GABRE;GFRA1;GHR;GPC6;GPER1;GPR135;GPR152;GPR88;GPRC5A;GPRC5C;HRH1;ICAM1;IFNGR1;IFNLR1;IGF1R;IL10RB;IL13RA1;IL13RA2;IL17RA;IL17RE;IL18R1;IL18RAP;IL1R1;IL1RAP;IL1RL1;IL20RB;IL22RA1;IL4R;IL6R;IL6ST;ITGA2;ITGAV;ITGB1;ITGB8;JMJD6;KDR;LGR6;LMBR1L;LRP6;LRP8;MR1;MRC1;NOD1;NOTCH2;NPC1;NPR1;NPR3;NR1D1;NR1H4;NR3C1;NR4A3;NRP1;OPN3;OR10G2;OR11A1;OSMR;P2RX4;PAQR5;PLAUR;PLXNA1;PLXNB2;PPARA;PPARD;PTGER4;PTPRE;PTPRH;PTPRM;RECK;RRH;RTN4R;RXRA;S1PR2;S1PR3;SCARB2;SLC1A5;SLC20A1;SLC20A2;SMO;SPHK1;SPHK2;TBXA2R;TGFBR1;TGFBR2;THBD;TLR2;TLR3;TLR4;TNFRSF10A;TNFRSF10B;TNFRSF10D;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRPV1;UNC5CL;XCR1;XPR1;ZNF219
17	GO:0004896	cytokine receptor activity	26	16	9	0.00440	ACKR3;CCRL2;CD44;F3;FZD4;GFRA1;GHR;IFNGR1;IFNLR1;IL10RB;IL13RA1;IL13RA2;IL17RA;IL17RE;IL18R1;IL18RAP;IL1R1;IL1RAP;IL1RL1;IL20RB;IL22RA1;IL4R;IL6R;IL6ST;OSMR;XCR1
18	GO:0070851	growth factor receptor binding	29	17	10.03	0.00673	AREG;ATXN2;EREG;FGF5;FYN;HBEGF;IL11;IL1R1;IL1RAP;IL1RN;IL6;IL6R;IL6ST;ITGA5;LYN;PDGFA;PDGFC;PLSCR1;PSEN1;PTEN;PTPRJ;RNF126;SHC1;SNX2;SOCS5;TNK2;TRIP6;VEGFA;VEGFC
19	GO:0019210	kinase inhibitor activity	29	17	10.03	0.00673	AHSG;CAMK2N2;CASP3;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2A;CDKN2C;CDKN2D;GMFB;GSKIP;HEXIM2;ITPRIP;LRP6;MBIP;NCK1;NPM1;PKIA;SFN;SH3BP5L;SNCA;SOCS1;SOCS3;SPRED2;SPRY2;SPRY4;TAOK3;TESC;TRIB1;YWHAG
20	GO:0099106	ion channel regulator activity	23	14	7.96	0.00877	ADRB2;AKAP9;ARPP19;CAV1;CAV3;FLNA;FXYD5;GEM;INAFM1;LYNX1;NEDD4L;PDZD3;PIAS3;PRKCZ;RASA1;RRAD;RSC1A1;SGK1;SGK2;STIM2;STX1A;STX7;TSPAN13
21	GO:0008201	heparin binding	19	12	6.57	0.01015	APOA5;CCL7;COL5A1;CXCL10;FGFBP1;FGFR1;FSTL1;HBEGF;LGR6;LPL;NRP1;RSPO3;RTN4R;SERPINE2;THBS1;THBS2;THBS3;VEGFA

22	GO:0015081	sodium ion transmembrane transporter activity	15	10	5.19	0.01123	ATP1A2;ATP1B3;KCNK1;MFSD2A;SLC10A3;SLC17A3;SLC17A4;SLC20A1;SLC20A2;SLC23A2;SLC28A1;SLC38A1;SLC4A7;SLC6A13;SLC8B1
23	GO:0016799	hydrolase activity, hydrolyzing N-glycosyl compounds	15	10	5.19	0.01123	DNPH1;IL18R1;IL18RAP;IL1R1;IL1RAP;IL1RL1;MAN2A1;MBD4;MUTYH;NEIL1;NTHL1;OARD1;TDG;TLR2;TLR4
24	GO:0004725	protein tyrosine phosphatase activity	26	15	9	0.01305	ACP1;CDC25B;DUSP1;DUSP10;DUSP14;DUSP16;DUSP4;DUSP5;DUSP6;MTMR3;MTMR4;PTEN;PTP4A1;PTP4A2;PTPN1;PTPN12;PTPN14;PTPN2;PTPN21;PTPRE;PTPRH;PTPRJ;PTPRM;PTPRQ;SSH1;TNS2
25	GO:0008194	UDP-glycosyltransferase activity	24	14	8.3	0.01444	A4GALT;ALG13;B3GALNT2;B3GNT5;B4GALNT1;B4GALT1;B4GALT3;B4GALT5;B4GAT1;CHSY1;CSGALNACT1;CSGALNACT2;GALNT15;GALNT2;GCNT3;HAS3;MFNG;PIGA;PIGC;UGCG;UGGT1;UGT2B10;UGT2B11;XYLT2
26	GO:0030971	receptor tyrosine kinase binding	20	12	6.92	0.01750	ANGPT1;BLNK;CBLB;DOCK4;GAB2;GRB14;IRS1;NCK1;PIK3R1;PIK3R2;PITPNM1;PTPN1;PTPN14;PTPN2;SH2B2;SH2B3;SHC1;SOCS5;TOB1;YWHAG
27	GO:0005516	calmodulin binding	36	19	12.46	0.01845	ADD3;AKAP12;ARPP21;ASPM;ATP2B1;ATP2B4;CAMK2G;CAMSAP2;CDK5RAP2;CEACAM1;CTH;DDX5;EGFR;GEM;INVS;ITPKA;ITPKC;MAPKAPK2;MBP;MKNK2;MYH9;MYO1E;MYO5C;NDUFAF4;ORAI1;PCNT;PDE1C;PHKB;PLCB1;RGS2;RRAD;SPHK1;SPTBN1;TRPV1;VAMP2
28	GO:0001227	DNA-binding transcription repressor activity, RNA polymerase II-specific	65	31	22.49	0.01895	ATF3;BATF3;BCL6;BHLHE40;CEBPB;CGGBP1;CREM;CTCF;CUX2;E2F6;ERF;ETS2;FOXK2;FOXO3;FOXP1;GTF2IRD1;GZF1;HHEX;HIC2;IFI16;IRF8;JDP2;JUN;KLF12;KLF16;LRRFIP1;MAFK;MAX;MITF;MLXIPL;MYC;NFIL3;NFKB1;NFX1;NR1D1;NR2F6;NR3C1;PPARA;PPARD;PURB;RELA;RORC;SALL1;SATB1;SNAI1;SNAI2;SOX13;SP3;SP5;TBX3;TCFL5;TGIF1;YBX3;ZBTB16;ZBTB2;ZBTB21;ZBTB33;ZNF219;ZNF281;ZNF436;ZNF529;ZNF587B;ZNF668;ZNF688;ZNF692
29	GO:0001217	DNA-binding transcription repressor activity	65	31	22.49	0.01895	ATF3;BATF3;BCL6;BHLHE40;CEBPB;CGGBP1;CREM;CTCF;CUX2;E2F6;ERF;ETS2;FOXK2;FOXO3;FOXP1;GTF2IRD1;GZF1;HHEX;HIC2;IFI16;IRF8;JDP2;JUN;KLF12;KLF16;LRRFIP1;MAFK;MAX;MITF;MLXIPL;MYC;NFIL3;NFKB1;NFX1;NR1D1;NR2F6;NR3C1;PPARA;PPARD;PURB;RELA;RORC;SALL1;SATB1;SNAI1;SNAI2;SOX13;SP3;SP5;TBX3;TCFL5;TGIF1;YBX3;ZBTB16;ZBTB2;ZBTB21;ZBTB33;ZNF219;ZNF281;ZNF436;ZNF529;ZNF587B;ZNF668;ZNF688;ZNF692
30	GO:0004860	protein kinase inhibitor activity	27	15	9.34	0.02015	CAMK2N2;CASP3;CDKN1A;CDKN1B;CDKN2A;CDKN2C;CDKN2D;GMFB;GSKIP;HEXIM2;ITPRIP;MBIP;NCK1;NPM1;PKIA;SFN;SH3BP5L;SNCA;SOCS1;SOCS3;SPRED2;SPRY2;SPRY4;TAOK3;TESC;TRIB1;YWHAG
31	GO:0004867	serine-type endopeptidase inhibitor activity	16	10	5.54	0.02076	ANXA2;FURIN;PAPLN;RECK;SERPINA1;SERPINB1;SERPINB2;SERPINB3;SERPINB4;SERPINB8;SERPINB9;SERPINE1;SERPINE2;SPINK1;TFPI;TFPI2
32	GO:0008514	organic anion transmembrane transporter activity	46	23	15.92	0.02174	ABCC1;ABCC2;CEACAM1;GJA1;MFSD10;MFSD2A;MPC2;SFXN5;SLC10A3;SLC15A4;SLC16A10;SLC16A3;SLC17A3;SLC17A4;SLC17A5;SLC17A9;SLC19A2;SLC1A5;SLC22A4;SLC22A7;SLC23A2;SLC25A17;SLC25A19;SLC25A25;SLC25A29;SLC25A30;SLC25A32;SLC25A42;SLC25A44;SLC26A2;SLC26A6;SLC2A1;SLC2A2;SLC2A6;SLC2A8;SLC36A1;SLC38A1;SLC43A1;SLC46A1;SLC4A7;SLC6A13;SLC7A1;SLC7A11;SLC7A2;SLCO2B1;SLCO4A1
33	GO:0015932	nucleobase-containing compound transmembrane transporter activity	14	9	4.84	0.02229	HNRNPA3;SLC17A9;SLC25A17;SLC25A19;SLC25A25;SLC25A29;SLC25A32;SLC25A42;SLC25A44;SLC25A51;SLC28A1;SLC29A3;SLC35C1;SLC35E3
34	GO:0016773	phosphotransferase activity, alcohol group as acceptor	154	70	53.29	0.02615	AATK;ABL1;ABL2;ADPGK;ALPK2;ATR;AURKA;AXL;BAZ1B;BCR;BMPR1A;BRAF;BUB1B;CAMK2G;CCL2;CCND1;CCND3;CCNK;CDK10;CDK11A;CDK11B;CDK13;CDK14;CDK19;CDK20;CDK6;CDKL5;CDKN1A;CLP1;COASY;CSNK1A1L;CSNK1D;CSNK1G2;DAPK3;DCLK1;DGKD;DGKQ;DOLK;DYRK3;EGFR;EIF2AK2;EIF2AK3;EIF2AK4;EPHA2;EPHA4;ERBB3;FGFR1;FGFR3;FGGY;FRK;FYN;G6PC;GALK2;GK;GK3P;GLYCTK;GRK5;GSK3B;HK2;HKDC1;IGF1R;IKBKB;IPPK;ITPKA;ITPKC;KALRN;KDR;KHK;LATS2;LIMK2;LMTK2;LYN;MAP2K3;MAP2K4;MAP3K1;MAP3K13;MAP3K14;MAP4K4;MAPK7;MAPKAPK2;MARK3;MAST3;MKNK2;MLKL;MVK;NADK2;NEK9;NOL9;NPR1;NRP1;NT5C3A;NUAK1;OXSR1;PAK1;PANK1;PAPSS1;PAPSS2;PCK1;PDK1;PDPK1;PDXK;PEAK1;PFKFB3;PFKP;PGM2L1;PIK3C2B;PIM3;PINK1;PIP4K2B;PKN2;PKN3;PLK2;PLK3;PPP1R9B;PRKAB1;PRKAB2;PRKACB;PRKAG1;PRKCH;PRKCZ;PXK;RIOK1;RIOK3;RIPK2;RIPK4;RNASEL;ROCK2;RPS6KA4;RPS6KC1;SGK1;SGK2;SHPK;SIK1;SLK;SMG1;SPHK1;SPHK2;SRPK1;STK10;STK24;STK39;STK40;STRADA;TAF1;TAOK3;TGFBR1;TGFBR2;TNIK;TNK2;TOP1;TP53RK;TRIB1;TRIM24;WEE1
35	GO:0004930	G protein-coupled receptor activity	35	18	12.11	0.02928	ACKR3;ADORA2B;ADRB2;BDKRB2;CCRL2;CHML;CRCP;F2RL1;FZD4;FZD5;FZD8;GPER1;GPR135;GPR152;GPR88;GPRC5A;GPRC5C;HRH1;LGR6;NPR1;NPR3;OPN3;OR10G2;OR11A1;PTGER4;RRH;S1PR2;S1PR3;SMO;SPHK1;SPHK2;TBXA2R;XCR1;XPR1;ZNF219
36	GO:0001664	G protein-coupled receptor binding	43	27	14.88	0.03124	ADM;ARRDC3;ATP2A2;BAMBI;BDKRB2;CCL2;CCL20;CCL7;CCRL2;CXCL1;CXCL10;CXCL3;DEFB1;DEFB103B;DNAJA1;DVL2;EDN1;FEM1A;FLNA;FYN;GNA13;GNAI1;GNAZ;HOMER1;HOMER3;LRP6;NPFF;NTS;PDE4D;PPP1R9B;RALA;RNF43;RSPO3;RTP4;S1PR2;SH3GL1;STAT3;TAC1;TULP3;UCN2;USP20;WNT6;ZNRF3
37	GO:0046332	SMAD binding	26	14	9	0.03365	AXIN1;BMP2;BMPR1A;CITED2;CTNNB1;DDX5;DROSHA;FERMT2;FKBP1A;FLNA;HMGA2;IPO7;JUN;MEF2A;PARP1;PMEPA1;PURA;PURB;RGCC;SMAD4;SMAD7;SMURF1;TGFBR1;TGFBR2;TGIF1;TOB1
38	GO:0004866	endopeptidase inhibitor activity	26	14	9	0.03365	AHSG;ANXA2;BIRC3;CAST;FETUB;FURIN;NAIP;NOL3;PAPLN;RECK;SERPINA1;SERPINB1;SERPINB2;SERPINB3;SERPINB4;SERPINB8;SERPINB9;SERPINE1;SERPINE2;SNCA;SPINK1;TFPI;TFPI2;TIMP1;TNFAIP8;UCHL5
39	GO:0005178	integrin binding	26	14	9	0.03365	CD9;COL5A1;DST;EGFR;EMP2;F11R;FBLN1;FERMT2;ICAM1;ISG15;ITGA2;ITGA5;ITGAV;ITGB1;ITGB8;KDR;LGALS8;LYN;MMP14;MYH9;PTPN2;S1PR2;S1PR3;SPP1;TGFBI;THBS1
40	GO:0002020	protease binding	38	19	13.15	0.03543	ANXA2;BDKRB2;CASP3;CD70;CFLAR;COL1A1;CRADD;F3;FADD;FURIN;GSK3B;HSPD1;IL1R1;ITGAV;ITGB1;LCN2;LDLR;LONP2;MBP;NOL3;PANX1;PDZD3;PINK1;PTEN;RFFL;RIOK3;RIPK2;SERPINA1;SERPINB3;SERPINB4;SERPINB9;SERPINE1;SH3PXD2A;TIMP1;TNFAIP3;TNFRSF10A;UBC
41	GO:0016758	transferase activity, transferring hexosyl groups	31	16	10.73	0.03749	A4GALT;AGL;ALG13;ALG2;ALG6;B3GALNT2;B3GNT5;B4GALNT1;B4GALT1;B4GALT3;B4GALT5;B4GAT1;C1GALT1C1;CHSY1;CSGALNACT1;CSGALNACT2;DPY19L1;GALNT15;GALNT2;GCNT3;HAS3;MFNG;MTAP;PIGA;PIGC;PIGZ;PYGB;TMTC1;UGCG;UGGT1;UGT2B11
42	GO:0015075	ion transmembrane transporter activity	112	48	38.76	0.03995	ABCC1;ABCC2;ANO3;ANXA2;ATP1A2;ATP1B3;ATP2A2;ATP2B1;ATP2B4;ATP6V1G1;ATP7B;C15orf48;CCDC51;CEACAM1;CLIC1;CLIC5;CNGB1;CYB5A;GABRE;GJA1;ITGAV;KCND2;KCNJ16;KCNJ8;KCNK1;KCNK5;LASP1;LETM1;LRRC8A;LRRC8B;LRRC8D;LRRC8E;MFSD10;MFSD2A;MMGT1;MPC2;NIPAL1;NNT;ORAI1;ORAI3;P2RX4;PANX1;PCYOX1;PSEN1;RASA3;RHCG;SFXN4;SFXN5;SLC10A3;SLC12A7;SLC15A4;SLC16A10;SLC16A3;SLC17A3;SLC17A4;SLC17A5;SLC17A9;SLC19A2;SLC1A5;SLC20A1;SLC20A2;SLC22A4;SLC22A5;SLC22A7;SLC23A2;SLC25A17;SLC25A19;SLC25A20;SLC25A25;SLC25A28;SLC25A29;SLC25A30;SLC25A32;SLC25A37;SLC25A42;SLC25A44;SLC26A2;SLC26A6;SLC28A1;SLC2A1;SLC2A2;SLC2A6;SLC2A8;SLC30A10;SLC31A2;SLC36A1;SLC38A1;SLC40A1;SLC41A2;SLC41A3

							;SLC43A1;SLC46A1;SLC4A7;SLC6A13;SLC7A1;SLC7A11;SLC7A2;SLC8B1;SLCO2B1;SLCO4A1;STIM2;TMEM165;TMEM37;TMEM38A;TPCN2;TRPC6;TRPV1;UNC80;VDAC2;XPR1
43	GO:0019199	transmembrane receptor protein kinase activity	13	12	4.5	0.04073	AXL;BMPR1A;EGFR;EPHA2;EPHA4;ERBB3;FGFR1;FGFR3;IGF1R;KDR;NRP1;TGFBR1;TGFBR2
44	GO:0070888	E-box binding	13	8	4.5	0.04290	ARNTL;ATOH8;BHLHE40;HIF1A;MAX;MITF;MYBBP1A;MYC;NR1D1;SNAI1;SNAI2;TWIST1
45	GO:0005215	transporter activity	171	70	59.17	0.04510	ABCB4;ABCB8;ABCC1;ABCC2;ABCG5;ABCG8;ANO3;ANXA2;AQP3;ATP11A;ATP1A2;ATP1B3;ATP2A2;ATP2B1;ATP2B4;ATP6V1G1;ATP7B;ATP8B1;BAX;C15orf48;C2CD2L;CCDC51;CEACAM1;CLIC1;CLIC5;CNGB1;CPNE7;CYB5A;CYGB;GABRE;GJA1;GJC2;GRAMD1B;GRAMD1C;HBG1;HNRNPA3;IGF1R;IPO5;IPO7;ITGAV;KCND2;KCNJ16;KCNJ8;KCNK1;KCNK5;KPNA3;KPNA4;KPNA7;LASP1;LETM1;LRP6;LRRC8A;LRRC8B;LRRC8D;LRRC8E;MCL1;MFSD10;MFSD2A;MMGT1;MPC2;NIPAL1;NNT;NPC1;NUP98;ORAI1;ORAI3;OSBP;OSBPL11;OSBPL3;OSBPL5;OSBPL7;P2RX4;PANX1;PCTP;PCYOX1;PITPNB;PITPNM1;PLSCR1;PSEN1;RASA3;RHCG;SEC22A;SFXN4;SFXN5;SLC10A3;SLC12A7;SLC15A4;SLC16A10;SLC16A3;SLC17A3;SLC17A4;SLC17A5;SLC17A9;SLC19A2;SLC19A3;SLC1A5;SLC20A1;SLC20A2;SLC22A23;SLC22A4;SLC22A5;SLC22A7;SLC23A2;SLC25A17;SLC25A19;SLC25A20;SLC25A25;SLC25A28;SLC25A29;SLC25A30;SLC25A32;SLC25A37;SLC25A42;SLC25A44;SLC25A51;SLC26A2;SLC26A6;SLC27A3;SLC28A1;SLC29A3;SLC2A1;SLC2A2;SLC2A6;SLC2A8;SLC30A10;SLC31A2;SLC35C1;SLC35E1;SLC35E2B;SLC35E3;SLC36A1;SLC38A1;SLC40A1;SLC41A2;SLC41A3;SLC43A1;SLC46A1;SLC46A3;SLC48A1;SLC4A7;SLC6A13;SLC7A1;SLC7A11;SLC7A2;SLC8B1;SLCO2B1;SLCO4A1;STARD5;STEAP1;STIM2;TIMM17A;TIMM22;TIMM23;TIMM23B;TMEM165;TMEM30B;TMEM37;TMEM38A;TNPO2;TOMM40;TOMM40L;TPCN2;TRPC6;TRPV1;UNC80;VDAC2;XPR1
46	GO:1901682	sulfur compound transmembrane transporter activity	11	7	3.81	0.04691	ABCC1;GJA1;SLC19A2;SLC19A3;SLC25A19;SLC25A30;SLC26A2;SLC26A6;SLC36A1;SLC6A13;SLC7A11
47	GO:0008138	protein tyrosine/serine/threonine phosphatase activity	11	7	3.81	0.04691	DUSP1;DUSP10;DUSP14;DUSP16;DUSP4;DUSP5;DUSP6;PTEN;PTP4A1;PTP4A2;SSH1
48	GO:0140297	DNA-binding transcription factor binding	100	43	34.6	0.04736	ARID1A;ARID5A;ARNT2;ARNTL;ASXL1;ATOH8;BBS10;BBS4;BHLHE40;BRD8;CDKN2A;CEBPB;CITED2;CREM;CTBP2;CTDP1;CTNNB1;DAPK3;DDRGK1;DDX20;DDX5;DGKQ;DNAJA1;EIF4E;ETS2;FHL2;FOXP1;FUS;GABARAPL1;GATA6;GSK3B;GTF2A2;GTF2H1;GTF2I;HDAC5;HHEX;HIF1A;HMGA1;ID2;JUN;JUND;LYAR;MAGEA2B;MED13;MEF2A;MEF2C;MIER2;MIER3;MKKS;MMS19;MTA3;MYC;NCOA6;NCOR1;NFKBIA;NFYB;NOTCH2;NPM1;NR1H4;NR1I2;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NRIP1;NSD1;PARP1;PPARA;PPARD;PPARGC1B;RBBP8;RELA;RNF14;RNF25;RXRA;SIK1;SOX9;SP1;STAT3;STAT5B;TACC2;TAF1;TAF4;TBX3;TCERG1;TLE1;TLE4;TOB2;TP53BP1;TP53BP2;TRIM24;TRIP6;TWIST1;TXLNG;YWHAH;ZFPM1;ZNF503;ZNHIT3
49	GO:0030414	peptidase inhibitor activity	27	14	9.34	0.04819	AHSG;ANXA2;BIRC3;CAST;FETUB;FURIN;NAIP;NOL3;PAPLN;RECK;SERPINA1;SERPINB1;SERPINB2;SERPINB3;SERPINB4;SERPINB8;SERPINB9;SERPINE1;SERPINE2;SIMC1;SNCA;SPINK1;TFPI;TFPI2;TIMP1;TNFAIP8;UCHL5
50	GO:0008324	cation transmembrane transporter activity	72	32	24.91	0.05120	ANXA2;ATP1A2;ATP1B3;ATP2A2;ATP2B1;ATP2B4;ATP6V1G1;ATP7B;C15orf48;CCDC51;CNGB1;CYB5A;ITGAV;KCND2;KCNJ16;KCNJ8;KCNK1;KCNK5;LETM1;MFSD2A;MMGT1;NIPAL1;NNT;ORAI1;ORAI3;P2RX4;PANX1;PSEN1;RASA3;RHCG;SLC10A3;SLC12A7;SLC15A4;SLC17A3;SLC17A4;SLC17A5;SLC1A5;SLC20A1;SLC20A2;SLC22A4;SLC22A5;SLC23A2;SLC25A17;SLC25A19;SLC25A20;SLC25A28;SLC25A29;SLC25A37;SLC25A42;SLC28A1;SLC30A10;SLC31A2;SLC36A1;SLC38A1;SLC40A1;SLC41A2;SLC41A3;SLC46A1;SLC4A7;SLC6A13;SLC7A1;SLC7A2;SLC8B1;STIM2;TMEM165;TMEM37;TMEM38A;TPCN2;TRPC6;TRPV1;UNC80

This table represents significantly enriched Gene Ontology (GO) terms (biological process, cellular components and molecular function) associated in 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes (1µM) (|Fold Change|>2). DE: differentially expressed genes; bp: biological processes; cc: cellular components; mf: molecular functions.

Supplementary Table 5. List of significative enriched GSEA Hallmark terms associated in 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes

GSEA parameters for significative GeneSet enrichment	p-value <0.05; FDR<0.25 and NES > 1 or <-1						
Dataset	data_GSEA_GSEA.phenotype.cls#E_versus_UT						
Phenotype	phenotype.cls#E_versus_UT						
Upregulated in class	E						
GeneSet MSigDB	Hallmark						

Table: Gene sets enriched in phenotype E (4 samples)

	GeneSet (follow link to MSigDB)	Original size	Size (after restricting to dataset)	Enrichment Score (ES)	Normalized Enrichment Score (NES)	Nominal p-value (NOM p-val)	False Discovery Rate q-value (FDR q-val)
1	HALLMARK_ESTROGEN_RESPONSE_EARLY	200	79	0.39455378	1.6548523	0.000	0.21204619
2	HALLMARK_IL6_JAK_STAT3_SIGNALING	87	33	0.55292815	1.6134758	0.000	0.23516777
3	HALLMARK_EPITHELIAL_MESENCHYMAL_TRANSITION	200	70	0.49990296	1.5909177	0.000	0.2116722
4	HALLMARK_HYPOXIA	200	73	0.43600568	1.552471	0.000	0.21286781
5	HALLMARK_INFLAMMATORY_RESPONSE	200	69	0.48220834	1.5446391	0.000	0.19096766
6	HALLMARK_ANGIOGENESIS	36	15	0.51246274	1.5361834	0.000	0.18021183

This table represents significantly enriched GSEA terms associated in 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes (1µM) (|Fold Change|>1.2). GSEA: Gene Set Erichment Analysis; MSigDB: Molecular Signature Database.

Supplementary Table 6. List of significative enriched KEGG terms associated with up- and down-reguated genes in 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes

	KEGG hsa terms: UP	q.val	set.size	DE genes (FC>2) - GeneSymbol
1	hsa04151 PI3K-Akt signaling pathway	2.77540011046343e-05	93	BCL2L11;SGK2;CDK6;CDKN1A;CDKN1B;GNB5;CDC37;COL1A1;COL4A1;COL4A2;EGFR;EPHA2;EIF4E;ERBB3;EREG;FGF5;FGFR1;FGFR3;FOXO3;G6PC;GHR;GNG4;GNG11;ANGPT1;LAMA1;GSK3B;PKN3;HGF;NR4A1;TNC;IGF1R;IKBKB;IL4R;IL6;IL6R;ITGA6;IRS1;ITGA2;ITGA5;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;AREG;KDR;KRAS;LAMA4;LAMB3;MCL1;KITLG;MYC;NFKB1;NRAS;PCK1;PDGFA;PDPK1;PIK3R1;PIK3R2;DDIT4;PPP2CA;PPP2R1B;PPP2R2A;PPP2R3A;PPP2R5C;PPP2R5E;PPP2R2D;PKN2;PDGFC;PTEN;RBL2;CCND1;RELA;BCL2L1;RXRA;BDNF;SGK1;SPP1;THBS1;THBS2;THBS3;TLR2;TLR4;TSC1;VEGFA;VEGFC;YWHAG;YWHAH;YWHAZ;CASP9;CCND3;OSMR;EIF4E2;CREB5
2	hsa04060 Cytokine-cytokine receptor interaction	2.77540011046343e-05	47	IL17RE;CLCF1;IL17RA;GHR;TNFRSF21;XCR1;CXCL1;CXCL3;IFNGR1;IL1R1;IL1RAP;IL1RN;IL4R;IL6;IL6R;IL6ST;IL10RB;IL11;IL13RA1;IL13RA2;IL15;INHBA;CXCL10;LIF;TNFRSF12A;IL20RB;IL22RA1;CCL2;CCL7;CCL20;BMP2;BMPR1A;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;TNFRSF1A;TNFRSF1B;RELT;TNFSF10;TNFRSF10D;TNFRSF10B;TNFRSF10A;IL18RAP;IL18R1;IL1RL1;OSMR;CD70
3	hsa04657 IL-17 signaling pathway	2.77540011046343e-05	30	CEBPB;TRAF3IP2;IL17RE;FOSB;IL17RA;CXCL1;CXCL3;GSK3B;IKBKB;IL6;CXCL10;JUN;JUND;LCN2;MMP1;MMP3;NFKB1;NFKBIA;MAPK7;RELA;S100A9;CCL2;CCL7;CCL20;TNFAIP3;TRAF2;FOSL1;CASP3;FADD;TRAF4
4	hsa04610 Complement and coagulation cascades	2.93365876471578e-05	13	CD55;F3;FGA;FGB;KLKB1;SERPINE1;SERPINB2;SERPINA1;PLAUR;BDKRB2;TFPI;THBD;CD59
5	hsa04512 ECM-receptor interaction	9.56734483547297e-05	20	COL1A1;COL4A1;COL4A2;DAG1;LAMA1;TNC;ITGA6;ITGA2;ITGA5;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;LAMA4;LAMB3;SPP1;THBS1;THBS2;THBS3;CD44
6	hsa04668 TNF signaling pathway	0.000128470644091227	42	CEBPB;JAG1;EDN1;MLKL;CXCL1;CXCL3;BIRC3;ICAM1;IKBKB;IL6;IL15;CXCL10;JUN;JUNB;LIF;MMP3;MMP14;NFKB1;NFKBIA;PIK3R1;PIK3R2;MAP2K3;RELA;BCL3;CCL2;CCL20;MAP2K4;TNFAIP3;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TRAF2;VEGFC;CASP3;CASP7;CASP10;FADD;IL18R1;CFLAR;RPS6KA4;MAP3K14;SOCS3;CREB5
7	hsa04010 MAPK signaling pathway	0.000163790525376735	75	GADD45G;DUSP10;CRKL;DUSP1;DUSP4;DUSP5;DUSP6;EGFR;EPHA2;ERBB3;EREG;FGF5;FGFR1;FGFR3;RRAS2;MRAS;FLNA;MAPK8IP3;FLNB;ANGPT1;MKNK2;HGF;NR4A1;IGF1R;IKBKB;IL1R1;IL1RAP;JUN;JUND;AREG;KDR;KRAS;MAPT;MAX;MEF2C;MAP3K1;KITLG;MYC;GADD45B;NFKB1;NFKB2;NRAS;PAK1;TAOK3;PDGFA;PPM1B;PRKACB;MAPK7;PDGFC;MAP2K3;RAC2;RAP1B;RASA1;RELA;BDNF;MAP2K4;BRAF;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;TNFRSF1A;TRAF2;VEGFA;VEGFC;DUSP16;CASP3;PLA2G4C;RPS6KA4;MAP3K14;MAP3K13;MAPKAPK2;CD14;MAP4K4;CDC25B;CDC42
8	hsa04640 Hematopoietic cell lineage	0.00229269208607629	15	CD55;IL1R1;IL4R;IL6;IL6R;IL11;ITGA6;ITGA2;ITGA5;KITLG;MME;CD9;CD14;CD44;CD59
9	hsa04080 Neuroactive ligand-receptor interaction	0.00384151117027355	24	CGA;ADM;ADORA2B;ADRB2;S1PR3;EDN1;F2RL1;GABRE;GHR;NR3C1;HRH1;NTS;P2RX4;PTGER4;BDKRB2;LYNX1;TAC1;TBXA2R;TRPV1;NPFF;CCK;UCN2;S1PR2
10	hsa03008 Ribosome biogenesis in eukaryotes	0.00448723760771409	33	RCL1;MPHOSPH10;NOP56;RPP38;RPP40;WDR3;POP1;DKC1;WDR43;GTPBP4;GNL3;NOB1;NXT1;GNL2;EIF6;NHP2L1;NVL;SBDS;NOP58;GAR1;GNL3L;HEATR1;RBM28;NAT10;IMP3;LSG1;PWP2;RAN;NOL6;EFTUD1;RIOK1;CIRH1A;BMS1
11	hsa04350 TGF-beta signaling pathway	0.00688212431548953	23	FST;HFE2;BAMBI;ID1;ID2;ID3;INHBA;RHOA;SMAD4;SMAD7;MYC;PPP2CA;PPP2R1B;SMURF1;HAMP;BMP2;BMPR1A;SP1;TGFB3;TGFBR1;TGFBR2;TGIF1;THBS1
12	hsa04926 Relaxin signaling pathway	0.0149180240986494	29	GNB5;ADCY6;COL1A1;COL4A1;COL4A2;EDN1;EGFR;PLCB1;GNAI1;GNG4;GNG11;JUN;KRAS;MMP1;NFKB1;NFKBIA;NRAS;PIK3R1;PIK3R2;PRKACB;PRKCZ;RELA;MAP2K4;SHC1;TGFBR1;TGFBR2;VEGFA;VEGFC;CREB5
13	hsa04014 Ras signaling pathway	0.0149180240986494	49	GNB5;PLA2G16;EGFR;EPHA2;ETS2;FGF5;FGFR1;FGFR3;RRAS2;MRAS;RASA3;ABL1;ABL2;GNG4;GNG11;ANGPT1;HGF;IGF1R;IKBKB;KDR;KRAS;RHOA;KITLG;NFKB1;NRAS;PAK1;PLCE1;PDGFA;PIK3R1;PIK3R2;PRKACB;PDGFC;RAB5A;RAC2;RALA;RALB;RALGDS;RAP1B;RASA1;RELA;BCL2L1;BDNF;SHC1;VEGFA;VEGFC;PLA2G12B;PLA2G4C;GAB2;CDC42
14	hsa04145 Phagosome	0.0149180240986494	21	TUBA3D;RAB7B;ITGA2;ITGA5;ITGAV;ITGB1;MRC1;STX18;RAB5A;THBS1;THBS2;THBS3;TLR2;TLR4;TUBA4A;TUBA3C;TUBA1A;STX7;TUBA1C;CD14;ATP6V1G1
15	hsa04510 Focal adhesion	0.0233169784758813	59	COL1A1;COL4A1;COL4A2;CRKL;CTNNB1;EGFR;FLNA;FLNB;FYN;LAMA1;GSK3B;HGF;BIRC3;TNC;IGF1R;ITGA6;ITGA2;ITGA5;ITGA7;ITGAV;ITGB1;ITGB8;JUN;KDR;RHOA;LAMA4;LAMB3;ARHGAP5;PPP1R12B;PAK1;PDGFA;PDPK1;PIK3R1;PIK3R2;PPP1CB;PDGFC;PTEN;PXN;RAC2;RAP1B;CCND1;SHC1;SPP1;BRAF;THBS1;THBS2;THBS3;VASP;VCL;VEGFA;VEGFC;ZYX;CAV1;CAV2;CAV3;CCND3;ROCK2;BCAR1;CDC42
16	hsa04066 HIF-1 signaling pathway	0.0233169784758813	35	CDKN1A;CDKN1B;EGLN2;EDN1;EGFR;EIF4E;ANGPT1;MKNK2;HIF1A;HK2;HMOX1;IFNGR1;IGF1R;IL6;IL6R;LDHA;NFKB1;SERPINE1;PDK1;PFKFB3;PFKP;PIK3R1;PIK3R2;EGLN1;RELA;SLC2A1;STAT3;TCEB1;TF;TIMP1;TLR4;VEGFA;HKDC1;CAMK2G;EIF4E2
17	hsa01230 Biosynthesis of amino acids	0.0287939296429269	16	SDS;SDSL;CTH;PRPS1L1;RPIA;GOT1;PSAT1;IDH3A;ARG2;MAT2A;PFKP;PRPS1;PRPS2;PSPH;BCAT2;TKT
18	hsa04630 JAK-STAT signaling pathway	0.0287939296429269	38	CDKN1A;IRF9;PIAS3;SOCS4;EGFR;GHR;IFNGR1;IL4R;IL6;IL6R;IL6ST;IL10RB;IL11;IL13RA1;IL13RA2;IL15;LIF;MCL1;MYC;PDGFA;PIK3R1;PIK3R2;IL20RB;PTPN2;IL22RA1;CCND1;BCL2L1;STAT2;STAT3;STAT5B;STAM;PIAS1;SOCS1;SOCS2;CCND3;SOCS3;OSMR;SOCS5
19	hsa04024 cAMP signaling pathway	0.0366221817099425	36	CGA;ADCY6;CNGB1;ADRB2;EDN1;RRAS2;GLI1;GNAI1;JUN;RHOA;ATP1A2;NFKB1;NFKBIA;ATP1B3;ATP2A2;NPR1;ATP2B1;ATP2B4;PAK1;PLCE1;PDE4D;PIK3R1;PIK3R2;PPARA;PPP1CB;PRKACB;RAC2;RAP1B;RELA;BDNF;SOX9;BRAF;CAMK2G;ORAI1;ROCK2;CREB5
20	hsa04621 NOD-like receptor signaling pathway	0.0406825676712168	48	TANK;NAMPT;IRF9;NOD1;TXNIP;GABARAPL2;CARD16;PLCB1;GABARAPL1;PANX1;GBP3;CXCL1;CXCL3;BIRC3;IFI16;IKBKB;IL6;JUN;RHOA;DEFB103B;NAIP;NFKB1;NFKBIA;NFKBIB;ATG16L1;PKN2;RELA;BCL2L1;RNASEL;CCL2;STAT2;TLR4;TNFAIP3;TP53BP1;TRAF2;TRIP6;VDAC2;BRCC3;NLRX1;MAP1LC3B;CASP1;CASP4;CASP5;MAP1LC3A;CARD6;RIPK2;FADD

	KEGG hsa terms: DOWN	q.val	set.size	DE genes (FC>2) - GeneSymbol
1	hsa00980 Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	0.000183564986283993	11	UGT2B11;ADH5;CYP1A1;CYP1B1;CYP3A5;GSTA5;AKR7L;GSTA2;GSTT2;UGT2B10;CBR1
2	hsa01240 Biosynthesis of cofactors	0.0228456532372376	37	NME6;UGT2B11;LIAS;CPOX;RDH12;ADSS;DHODH;AK2;FECH;ALDH3A2;MTHFD1L;GCH1;PSAT1;MMAB;MAT2A;MOCS1;NME3;PHOSPHO2;PANK1;PMM1;PMM2;PNPO;PTS;BCAT2;NMNAT1;TDO2;UGP2;UGT2B10;UMPS;UROS;PPCS;COASY;COQ5;KMO;PDXK;KYNU;DHRS3
3	hsa00830 Retinol metabolism	0.0614742060551748	11	DHRS9;UGT2B11;ADH5;RDH12;CYP1A1;RDH10;CYP3A5;UGT2B10;RDH16;DGAT1;DHRS3
4	hsa04976 Bile secretion	0.0614742060551748	16	UGT2B11;SLC22A7;ADCY6;ABCC2;CYP7A1;LDLR;ATP1A2;ATP1B3;ABCB4;PRKACB;RXRA;ABCG5;ABCG8;SLC2A1;UGT2B10;NR1H4
5	hsa04070 Phosphatidylinositol signaling system	0.0614742060551748	19	IP6K3;DGKQ;PLCB1;IMPA1;ITPKA;PLCE1;IP6K2;PIK3C2B;PIK3R1;PIK3R2;IMPAD1;TMEM55A;PTEN;IPPK;ITPKC;PIP4K2B;DGKD;MTMR3;MTMR4
6	hsa04916 Melanogenesis	0.148730510544391	17	ADCY6;CTNNB1;DVL2;EDN1;PLCB1;GNAI1;GSK3B;KRAS;KITLG;MITF;NRAS;PRKACB;WNT6;FZD5;CAMK2G;FZD4;FZD8

7	hsa04213 Longevity regulating pathway - multiple species	0.155628781113071	20	ADCY6;CRYAB;EIF4EBP2;FOXO1;FOXO3;HDAC1;FOXA2;IGF1R;IRS1;KRAS;NRAS;PIK3R1;PIK3R2;PRKAB1;PRKAB2;PRKACB;PRKAG1;SOD2;CAT;IRS2
8	hsa04146 Peroxisome	0.169408888455227	17	SLC25A17;PXMP4;PAOX;ACSL3;HACL1;NUDT7;MVK;PEX7;PEX12;PHYH;PEX26;PEX19;SOD2;ACOX2;GNPAT;CAT;AGPS
9	hsa00310 Lysine degradation	0.169408888455227	12	AASS;EZH1;ALDH3A2;PLOD2;DHTKD1;SETMAR;NSD1;EHMT1;SETDB2;DOT1L;SUV420H2;SETDB1
10	hsa04211 Longevity regulating pathway	0.169408888455227	26	ADCY6;EIF4E;FOXO1;FOXO3;SESN1;IGF1R;IRS1;KRAS;NFKB1;NRAS;PIK3R1;PIK3R2;PRKAB1;PRKAB2;PRKACB;PRKAG1;BAX;RELA;SOD2;TSC1;EHMT1;CAT;IRS2;EIF4E2;CREB5;RB1CC1

This table represents enriched KEGG terms associated with up- (Top of the table) and down-regulated (Bottom of the table) genes in 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes (1µM) (FC>1.2). DE genes: differentially expressed genes; FC: Fold change.

Supplementary Table 7. List of commun upregulated genes bewteen 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes and Désert HCC subclasses

[Epinephrine UP] and [DESERT Periportal UP]:	[Epinephrine UP] and [DESERT ECM UP]:	[Epinephrine UP] and [DESERT STEM UP]:	[Epinephrine UP] and [DESERT Perivenous UP]:
SDS, HAL, G6PC, PCK1, SOCS2, MLLT11, KMO, CTH, CD14, GCH1, LCAT, HAMP, PPP2R1B, GNB5, PRPS, 1 RPF1	MUC13, F2RL1, WWC1, CPE, GLS	CCL20, SMOX, HOMER1, HGF, ATP1B3, SOX9, C8orf4, UGCG, PELI1, DKK1, COL1A1, SLC4A7, JARID2, HK2, COL4A1, LHFPL2, ARHGEF2, HIF1A, S100A11, LPCAT1, TMEM165, BZW2, SLC7A1, MAT2A, ITGA5, SERPINE2, LRRC8B, SPHK1, TNFRSF21, YWHAZ, AMD1, ANXA5, UCK2, PHLDA2, HIC2, HMGA2, TUBA1C, MAPRE1, DKC1, HEATR1, CALU, RND3, NCL, PRMT1, CORO1C, PTPN12, CCT2, DSG2, EPS8L3, PNMA1, LAPTM4B, ARPC2, CLIC1, CTSC	DNAJC12, TGIF1, LCN2, TLE1, FAT1, TNFAIP3, GABARAPL1, LGALS8, AASS, KLHL21, PPP1R2, ASAP2, IMPAD1, ROCK2, CTR9, CTNNAL1, RB1CC1, GTF2IRD1, TIMM17A, EIF2B4, WDR12,

This table represents commun up-regulated genes between 3h epinephrine-treated HepaRG-hepatocytes (1µM) (FC>1.2) and Désert HCC subclasses.

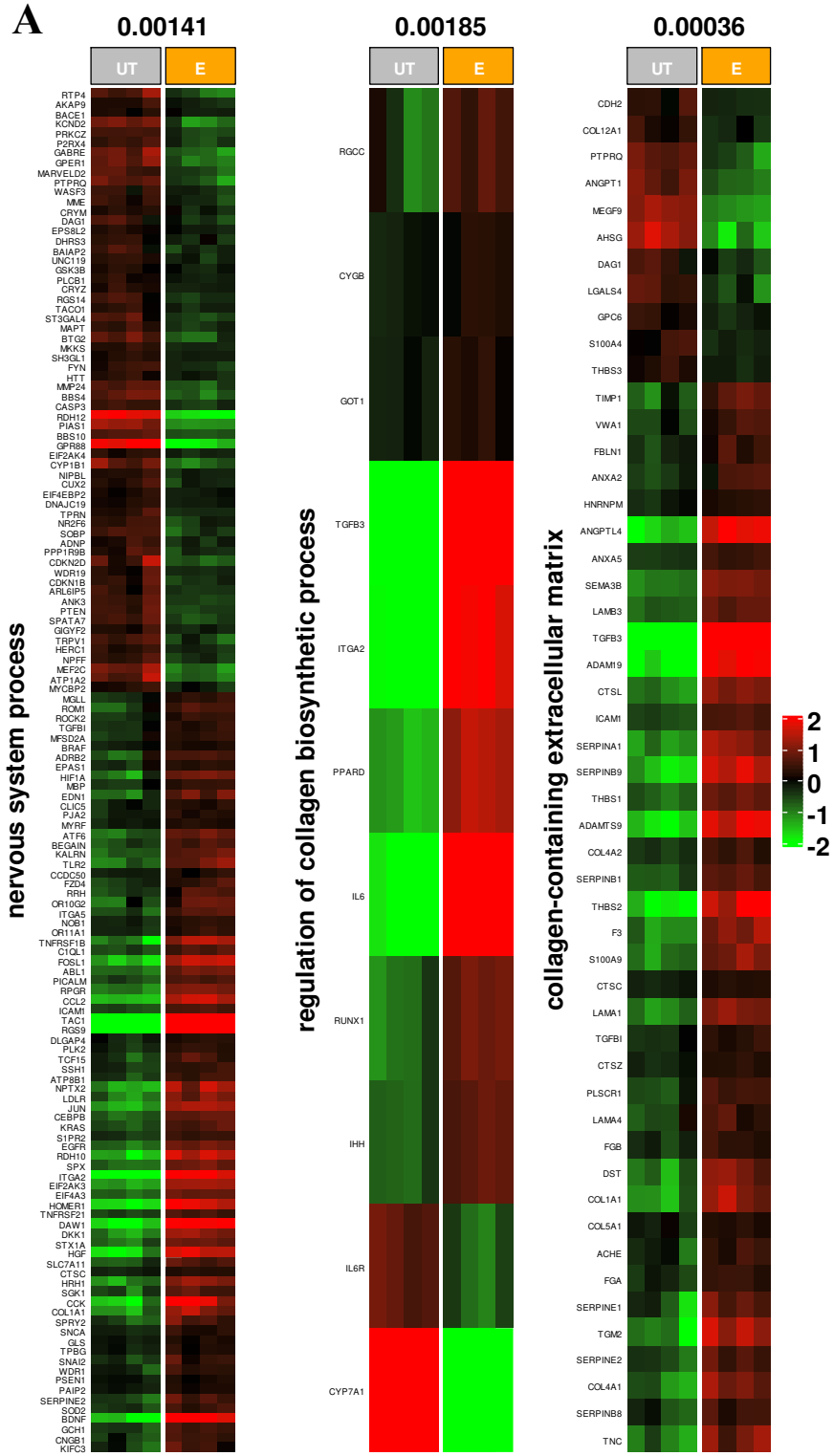
II. Résultats et discussion des données de recherches complémentaires

Comme présentés dans les objectifs, d'autres aspects liés à des processus tumoraux semblent être stimulés par les catécholamines dans les hépatocytes tumoraux. En effet, l'analyse transcriptomique (enrichissement en termes GO, KEGG ou après GSEA), décrite dans la partie résultats principaux a pu montrer que l'adrénaline modulait également de nombreux gènes impliqués dans i) le remodelage de la matrice extracellulaire, ii) l'angiogenèse et l'hypoxie mais aussi dans iii) les métabolismes hépatiques dont iv) la régulation de la sécrétion de la bile. Lors de ce projet de recherche, certains de ces processus ont été en partie explorés. Nous les détaillerons ci-dessous. La partie des matériels et méthodes supplémentaires non décrite dans la précédente publication ainsi que les tableaux supplémentaires sont retrouvés dans la partie **Annexes** de ce manuscrit.

A. L'adrénaline stimulerait le remodelage du microenvironnement et de la matrice extracellulaire

Les principaux résultats de cette thèse ont pu montrer que parmi les 20 premiers termes GO concernant les processus biologiques enrichis après analyse transcriptomique provenant d'hépatocytes-HepaRG traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline ($|Fold\ Change| > 2$ et p-value < 0.05, correspondant à 1565 gènes différentiellement exprimés (DEG)), un terme concernait l'organisation de la matrice extracellulaire (MEC), laissant ainsi suggérer que les catécholamines pourraient favoriser un remodelage de celle-ci (**voir Figure 2 du manuscrit**). Ainsi, nous retrouvons, en réponse à l'adrénaline, des gènes surexprimés et codant pour des métalloprotéases matricielles participant au remodelage de la MEC (MMP, ADAM ou ADAMTS), mais également des gènes codant pour des composés matriciels comme les collagènes et les laminines. Plus précisément, au-delà des 20 premiers termes, il est retrouvé la stimulation de processus liés au système nerveux (*Nervous system process*) mais surtout au remodelage d'une MEC fortement associée au collagène (*Regulation of collagen biosynthetic process* ; *Collagen-containing extracellular matrix*) (**Figure 23A ; voir supplementary Table 4 du manuscrit**). Ces derniers résultats sont également en accord avec ce qui est retrouvé dans l'enrichissement des premiers termes KEGG (utilisant la liste de 4269 DEG avec un $|FC| > 1.2$ et p-value < 0.05) concernant les gènes surexprimés en réponse à l'adrénaline (**Figure 23B ; voir supplementary Table 6 du manuscrit**). Dans le graphique KEGG « *ECM-Receptor interaction* », certains gènes surexprimés codant pour des éléments matriciels et leurs récepteurs sont présentés schématiquement. Ces principaux éléments matriciels significativement induits par l'adrénaline correspondent aux sous-unités α1 des collagènes de type I et IV (*COL1A1, COL4A1*) ou de la laminine (*LAMA1*) ainsi que la sous-unité β3 de la laminine (*LAMB3*), la ténascine (*TNC*) ou encore la

thrombospondine 2 (*THSB2*). L'adrénaline module également l'expression de leurs récepteurs comme les sous-unités des intégrines (*ITGA2, ITGA5, ITGB8*) ou la glycoprotéine membranaire *CD44* (**Figure 23C**). Cette dernière est d'ailleurs connue pour participer à la progression tumorale et la formation de métastases (Chen *et al.*, 2018). Ceci indique donc que, sous l'effet de l'adrénaline, ces cellules tumorales seraient davantage capables d'interagir avec leur MEC et de la remodeler.



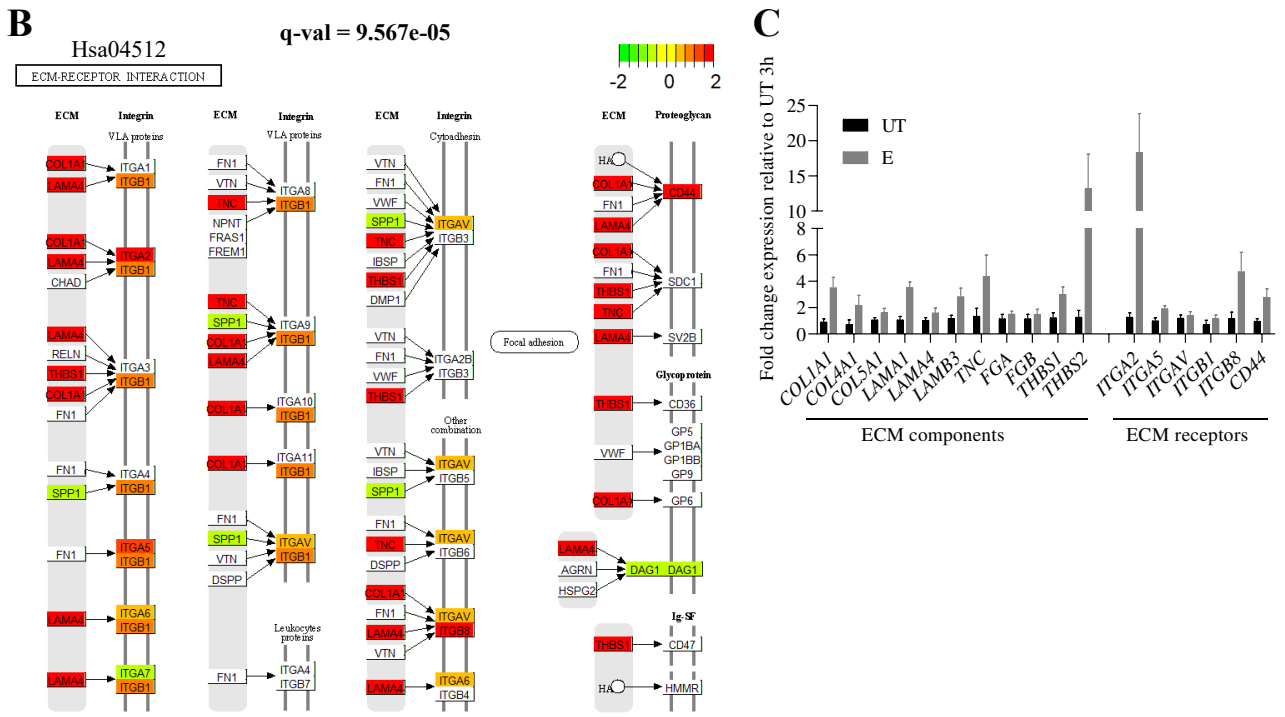


Figure 23. L'adrénaline module de nombreux gènes associés au remodelage du microenvironnement et de la matrice extracellulaire

Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline (E) ou non traités (UT). Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysés. ***A)*** *L'analyse d'enrichissement en termes de Gene Ontology basés sur des processus biologiques (GObp) a été réalisée en utilisant les packages TopGo et ComplexHeatmap de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 1565 DEG (|FC| > 2 et p-value < 0.05). La p-value obtenue par test exacte de Fisher est située au dessus des heatmaps.* ***B)*** *L'analyse d'enrichissement en termes de KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) a été réalisée en utilisant les packages GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) et pathview de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 4269 DEG (|FC| > 1.2 et p-value < 0.05) et où les gènes induits par E comparé à UT ont été séparés des réprimés pour l'analyse. La p-value corrigée (q-value) obtenue après « Gamma data distribution-based two-sample t-test » pour le terme enrichi Hsa04512 « ECM-Receptor interaction » est située au dessus du graphique KEGG.* ***C)*** *Les valeurs d'expression de gènes significativement induits par l'adrénaline dans les puces à ADNc (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et codant pour des éléments matriciels (collagènes, laminines, ténascine, fibrinogènes, thrombospondines) ou bien pour leur récepteurs (intégrines, CD44) sont représentés sur cette figure. Les valeurs ont été normalisées par rapport aux contrôles. DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change.*

Il faut cependant noter que les MMP, qui contribuent au remodelage de la MEC, sont plus induites par les catécholamines dans les hépatocytes-HepaRG que dans des hépatocytes humains en culture primaire, en particulier la collagénase *MMP1* et la stromélysine *MMP3* (**Figure 24A-B ; Tableau 5**). La MMP3 sous sa forme protéique activée a une action protéolytique sur différents éléments matriciels dont les laminines et des collagènes, alors que la MMP1 digère principalement des collagènes interstitiels de type fibrillaires comme les collagènes de types I, II et III. De plus, les *MMP1* et *MMP3*, peuvent être induite par l'adrénaline à 3h avec un effet dose (**Figure 24A et C**).

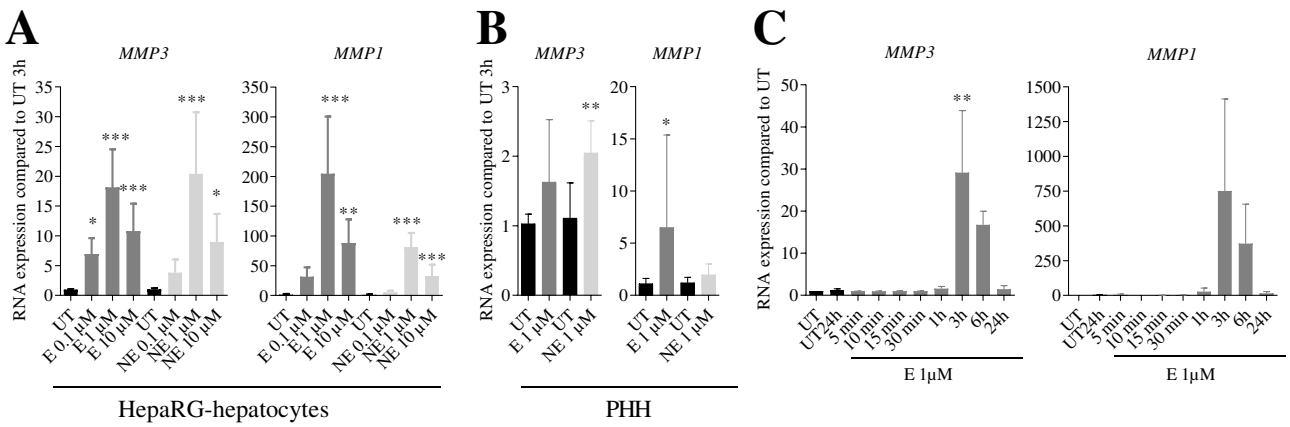


Figure 24. Les catécholamines induisent les *MMP1* et *MMP3* dans les hépatocytes-HepaRG et les hépatocytes humains en culture primaire après 3h de traitements

*Des RT-qPCR ont été réalisées et les résultats ont été mesurés par la méthode du $2^{-\Delta\Delta CT}$ en utilisant GAPDH (Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase) comme gène de référence et normalisés par rapport aux témoins non traités (UT). **A)** Les échantillons utilisés pour la RT-qPCR proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) traités pendant 3h à différentes concentrations d'adénaline (E) ou de noradrénaline (NE). **B)** Les échantillons utilisés pour la RT-qPCR proviennent d'hépatocytes humains en culture primaire (PHH) traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline (n=5) ou de noradrénaline (n=3). **C)** Les échantillons utilisés pour la RT-qPCR proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) traités pendant une cinétique de traitements à 1µM d'adénaline. Les résultats ont été analysés par ANOVA one-way avec post-hoc de Dunnett avec * < 0.05 ; ** < 0.01 ; *** < 0.001 comparé à leur UT respectifs.*

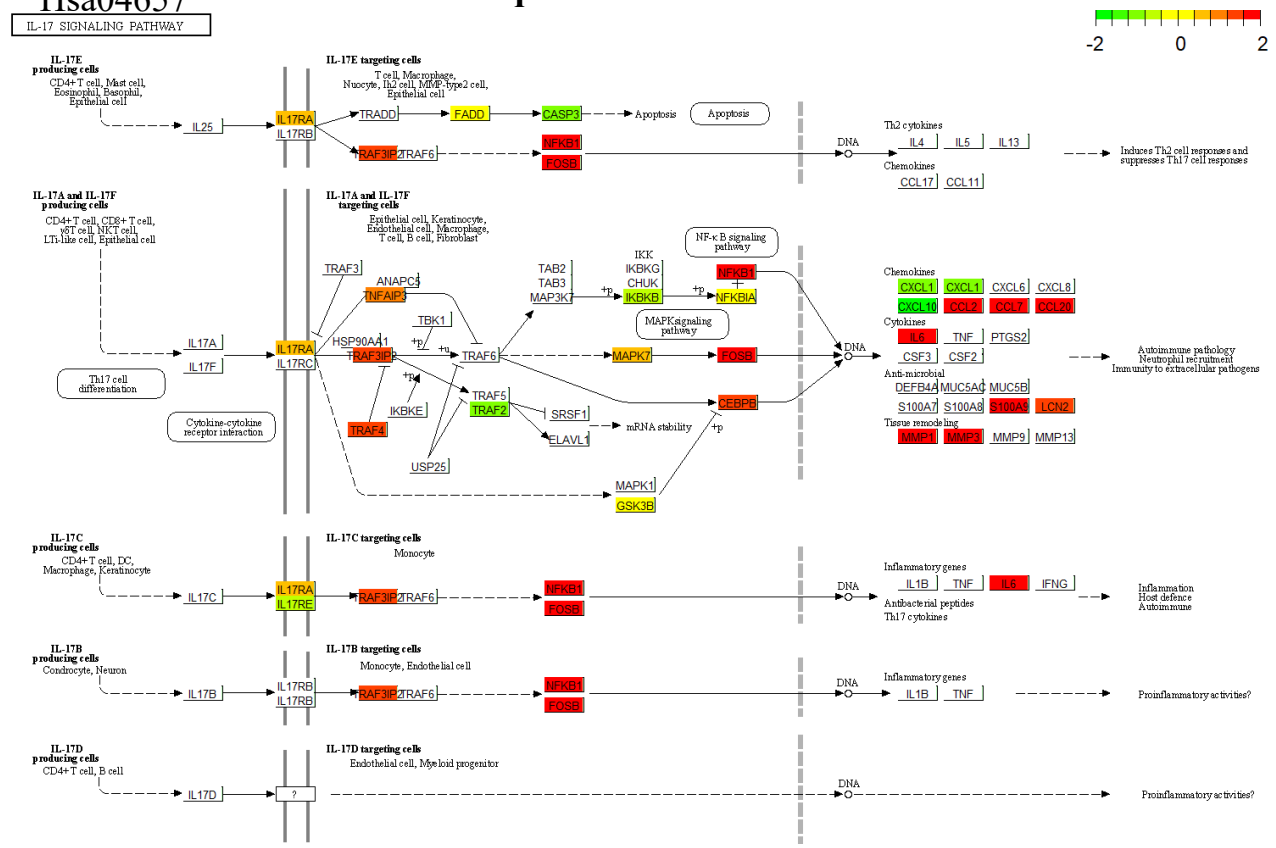
De façon intéressante, ces MMPs apparaissent également dans la voie de signalisation KEGG de l'IL-17 et du TNFα qui sont significativement enrichis dans notre modèle en réponse à l'adrénaline (**Figure 25**). Ces résultats suggèrent que des cytokines pro-inflammatoires, en réponse aux catécholamines, pourraient participer à l'induction des MMP. D'après ces graphiques KEGG, les *MMP1* et *MMP3* pourraient être transcriptionnellement régulées par l'activation de la voie NF-κB ou bien des MAPK.

A

Hsa04657

IL-17 SIGNALING PATHWAY

q-val = 2.775e-05



B

Hsa04668

TNF SIGNALING PATHWAY

q-val = 1.2854e-04

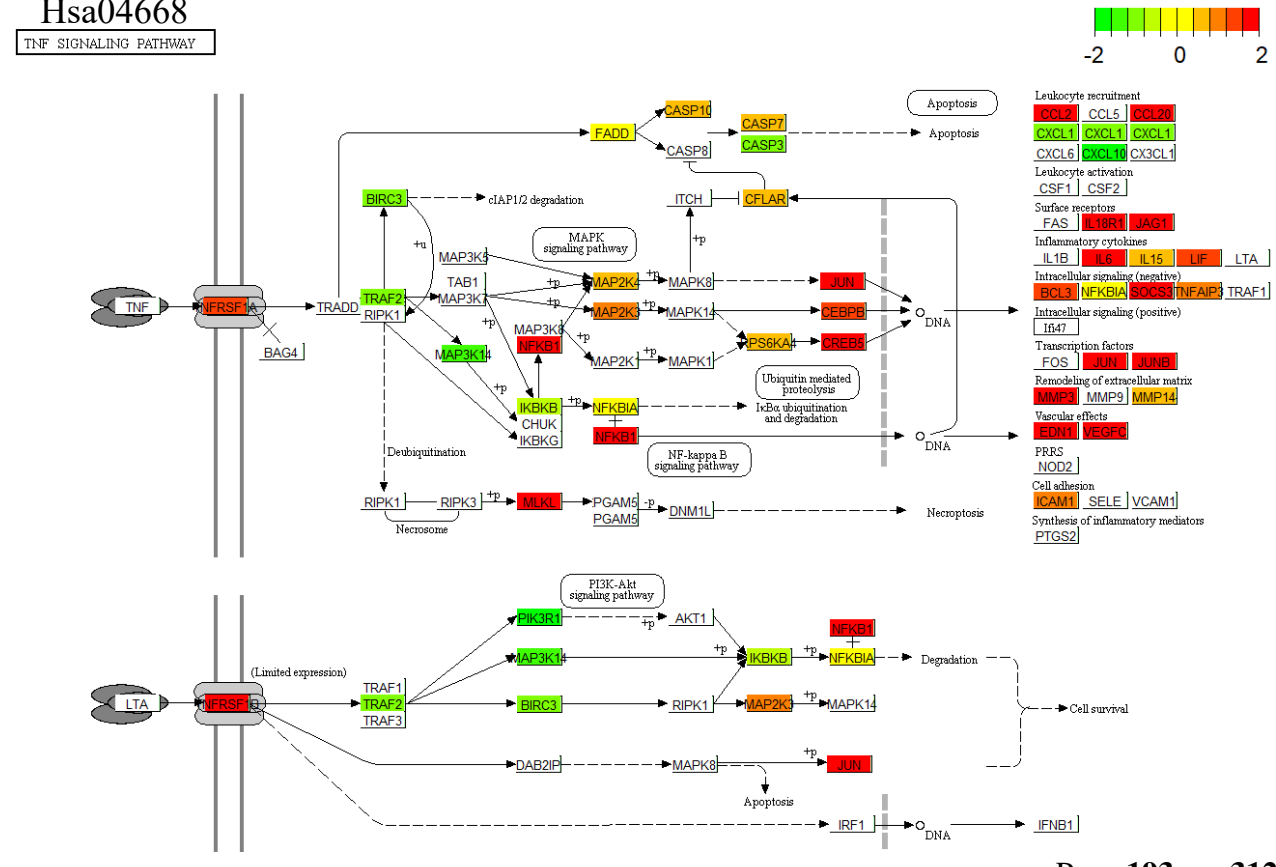


Figure 25. Les termes KEGG associés aux voies de signalisation de l'IL-17 et du TNF sont enrichis dans les conditions traitées à 1µM d'adrénaline pendant 3h dans les puces à ADNc et ils présentent dans leurs voies de signalisation l'induction des *MMP1* et/ou *MMP3*

Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline (E) ou non traités (UT). Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysés. L'analyse d'enrichissement en termes de KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) a été réalisée en utilisant les packages GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) et pathview de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 4269 DEG (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et où les gènes induits par E comparé à UT ont été séparés des réprimés pour l'analyse. La p-value corrigée (q-value) obtenue après « Gamma data distribution-based two-sample t-test » est située au dessus du graphique KEGG pour les termes enrichis ***A)*** *Hsa04657 « IL-17 signaling pathway » et* ***B)*** *Hsa04668 « TNF signaling pathway ». DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change.*

Nous avons donc regardé, en utilisant des inhibiteurs de ces deux voies de signalisation mais également des antagonistes de récepteurs ADR, quels mécanismes régissaient la modulation de la *MMP3*. Cette dernière est dépendante de l'activation des α_1-ADR comme l'indique l'utilisation de la prazosine (antagoniste α_1-adrénergique) (**Figure 26A**). Ces résultats sont également en accord avec les résultats obtenus en présence d'agonistes β_2- et α_1-adrénergiques, respectivement le salmétérol xinafoate (SMX) et la phényléphrine, ou bien de l'activateur de l'adénylate cyclase (forskoline) et de l'analogue de l'AMPc (8-Bromo-cAMP), ces deux derniers mimant un effet β_2-adrénergique (**Figure 26B**). Nous avons ensuite évalué si l'induction de l'expression de *MMP3* était médiée par l'activation de la voie NF-κB ou celle des MAPK en utilisant des inhibiteurs anti-IKKβ NF-κB (SC-514), anti-p38-MAPK (SB203580) et anti-MEK1/2 (U0126, voie des $ERK_{1/2}$-MAPKs) (**Figure 26C**). Seuls le SB203580 et l'U0126 ont eu l'effet escompté sur l'expression de la *MMP3* indiquant que l'activation de l'α_1-ADR permet l'activation de la voie des p38- et $ERK_{1/2}$-MAPKs responsables de l'induction de *MMP3* (**Figure 25)**. Bien que ces résultats soient préliminaires et nécessitent d'être validés d'un point de vue fonctionnel, en particulier via la recherche d'une activité de MMP3, ils montrent que l'activation du α_1-ADR pourrait participer au remodelage de la MEC par l'activation des MAPKs et par la production de cytokines pro-inflammatoires.

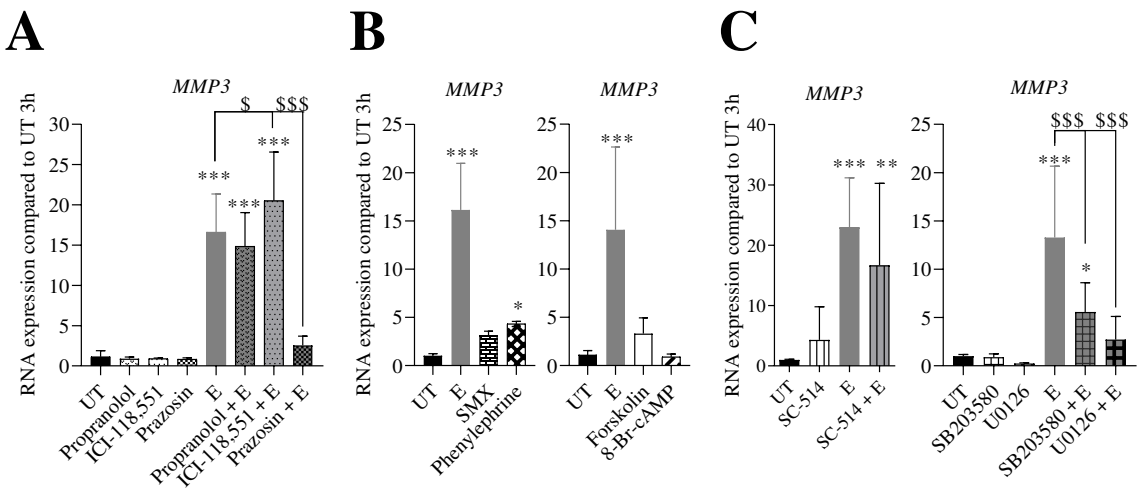


Figure 26. L'adrénaline induit la *MMP3* dans les hépatocytes-HepaRG par activation du récepteur α_1-adrénergique et des voies des p38- et ERK$_{1/2}$-MAPKs après 3h de traitements
Des RT-qPCR ont été réalisées et les résultats ont été mesurés par la méthode du $2^{-\Delta\Delta CT}$ en utilisant GAPDH comme gène de référence et normalisés par rapport aux témoins non traités (UT). Les échantillons utilisés pour la RT-qPCR proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3). ***A****) Pré-traitement pendant 30 minutes avec ou sans antagoniste β- (propranolol, 25µM), β_2- (ICI-118,551, 1µM) ou α_1-adrénergiques (Prazosin, 1µM), puis rajout ou non de 1µM d'adénaline (E) pendant 3h.* ***B)*** *Traitement pendant 3h avec de l'adénaline (E, 1µM), des agonistes β_2- (SMX, Salmétérol Xinafoate, 0.5µM) ou α_1-adrénergiques (Phényléphrine, 1µM), l'activateur de l'adénylate cyclase (Forskolin, 50µM) ou bien un analogue de l'AMPc (8-Br-cAMP, 500µM).* ***C)*** *Pré-traitement pendant 30 minutes avec ou sans inhibiteur de NF-κB (SC-514, 100µM), de p38-MAPK (SB203580, 5µM) ou de ERK$_{1/2}$-MAPK (U0126, 5µM), puis rajout ou non de 1µM d'adénaline (E) pendant 3h. Les résultats ont été analysés par ANOVA one-way avec test post-hoc de Dunnett ou de Tukey avec * < 0.05 ; ** < 0.01 ; *** < 0.001 comparé à leurs UT respectifs et $ < 0.005, $$$ < 0.001 comparé à leurs E respectifs.*

B. L'adrénaline stimulerait l'angiogenèse en stabilisant les voies de l'hypoxie

Au travers de l'analyse des GO termes et de GSEA, nous avons également observé que l'angiogenèse semblait être stimulée par l'adrénaline, tout comme l'hypoxie (**voir Figure 2 du manuscrit**). Ce dernier terme est d'ailleurs significativement enrichi parmi les termes KEGG au travers du « *HIF-1 signaling pathway* » (**Figure 27A**). Il montre que l'activation des voies IL-6-STAT3, NF-κB, MEK1-ERK2-MAPK (*MAP2K1-MAPK1*) ou de PI3K/Akt peut entraîner la transcription d'*HIF1A* (*Hypoxie-inducible factor 1α*). Celui-ci est effectivement induit par l'adrénaline à 3h, tout comme *HIF2A* (**Figure 27B**). D'après des résultats préliminiaires, il semblerait que la protéine HIF-1α soit également en partie stabilisée après 30 minutes de traitement en réponse à l'adrénaline dans notre modèle (**Figure 27C ; Tableau 6**).

Tout comme le remodelage de la MEC via les MMP, la stabilisation du facteur de transcription HIF-1α en hypoxie promeut l'angiogenèse notamment en permettant la synthèse de la cytokine pro-angiogénique *VEGFA* (Forsythe *et al.*, 1996; Blancher *et al.*, 2000) ou de l'*ANGPTL4* (Angiopoietin-

like 4), une cytokine ayant des rôles pléiotropiques et pouvant intervernir dans l'angiogenèse (Le Jan *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2011). Plusieurs publications ont par ailleurs déjà montré que l'activation des β_2-ADR, par la noradrénaline ou l'agoniste β_2-adrénargique isoprotérénol, pouvait également induire la stabilisation de HIF-1α (Shan *et al.*, 2013; Cheong *et al.*, 2016).

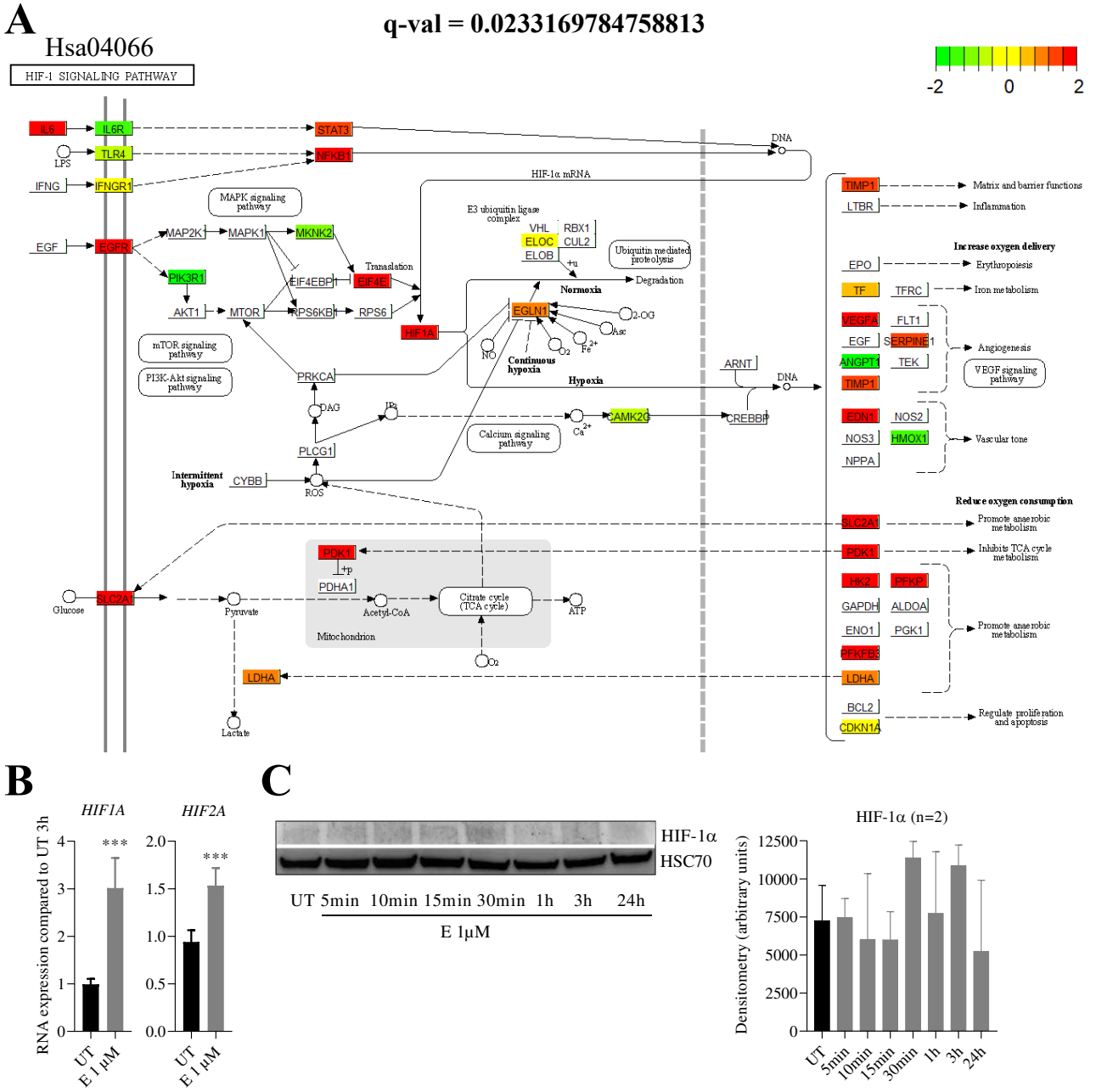


Figure 27. L'adrénaline induit *HIF1A* et *HIF2A* ainsi que des gènes associés à la voie de signalisation de HIF-1α dans les hépatocytes-HepaRG après 3h de traitements

***A**) Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline (E) ou non traités (UT). Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysées. L'analyse d'enrichissement en termes de KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) a été réalisée en utilisant les packages GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) et pathview de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 4269 DEG (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et où les gènes induits par E comparé à UT ont été séparés des réprimés pour l'analyse. La p-value corrigée (q-value) obtenue après « Gamma data distribution-based*

two-sample t-test » pour le terme enrichi Hsa04066 « HIF-1 signaling pathway » est située au dessus du graphique KEGG. ***B)*** *Des RT-qPCR ont été réalisées et les résultats ont été mesurés par la méthode du* $2^{-\Delta\Delta CT}$ *en utilisant GAPDH comme gène de référence et normalisés par rapport aux témoins non traités (UT). Les échantillons utilisés pour la RT-qPCR proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) traités pendant 3h ou non avec 1µM d'adrénaline (E). Les résultats ont été analysés par ANOVA one-way puis d'un test post-hoc de Dunnett avec ***, p<0.001 comparé à leur UT respectifs.* ***C)*** *Des westerns blots ont été réalisés en utilisant 30µg de protéines provenant d'hépatocytes-HepaRG (n=2) traités à différents temps avec de l'adénaline (E, 1µM). Des anticorps anti-HIF-1a et anti-Hsc70 (servant de contrôle de charge) ont été utilisés. La densitométrie a été réalisée avec le logiciel FIJI. DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change ; HIF-1a : Hypoxia-inducible factor 1-alpha ; Hsc70 : Heat shock protein 70.*

Dans notre système, le *VEGFA* et l'*ANGPTL4* sont induits par l'adrénaline et la noradrénaline avec un effet dose-dépendant (**Figure 28A**). Leur induction est précoce dès 1h de traitement (**Figure 28B**). L'induction de l'*ANGPTL4* se fait par activation de la voie canonique du β_2-ADR (**Figure 28C-D**). Nous avons ensuite voulu savoir par quels mécanismes, potentiellement liés à HIF-1α, l'*ANGPTL4* pouvait être induite après activation des β_2-ADR. Pour cela nous avons utilisé des inhibiteurs des voies NF-κB, p38- et $ERK_{1/2}$-MAPKs, ainsi que l'anti-JAK1/2 ruxolitinib (correspondant à l'inhibition de la voie STAT3, **voir Figure 4 du manuscrit**) et l'anti-PI3K Ly294002 (**Figure 28E**). Hormis les inhibiteurs de PI3K et p38-MAPK, tous les inhibiteurs ont permis d'empêcher l'induction de l'expression de l'*ANGPTL4*. L'*ANGPTL4* est ainsi induit par activation des voies JAK-STAT3, NF-κB et d'$ERK_{1/2}$-MAPK, après activation du β_2-ADR. Ces résultats sont en accord avec ce qui est retrouvé dans la **Figure 27A**, où il est montré que HIF-1α est induit suite à l'activation des voies IL-6-STAT3, NF-κB, MEK1-ERK2-MAPK (MAP2K1-MAPK1) ou de PI3K/Akt.

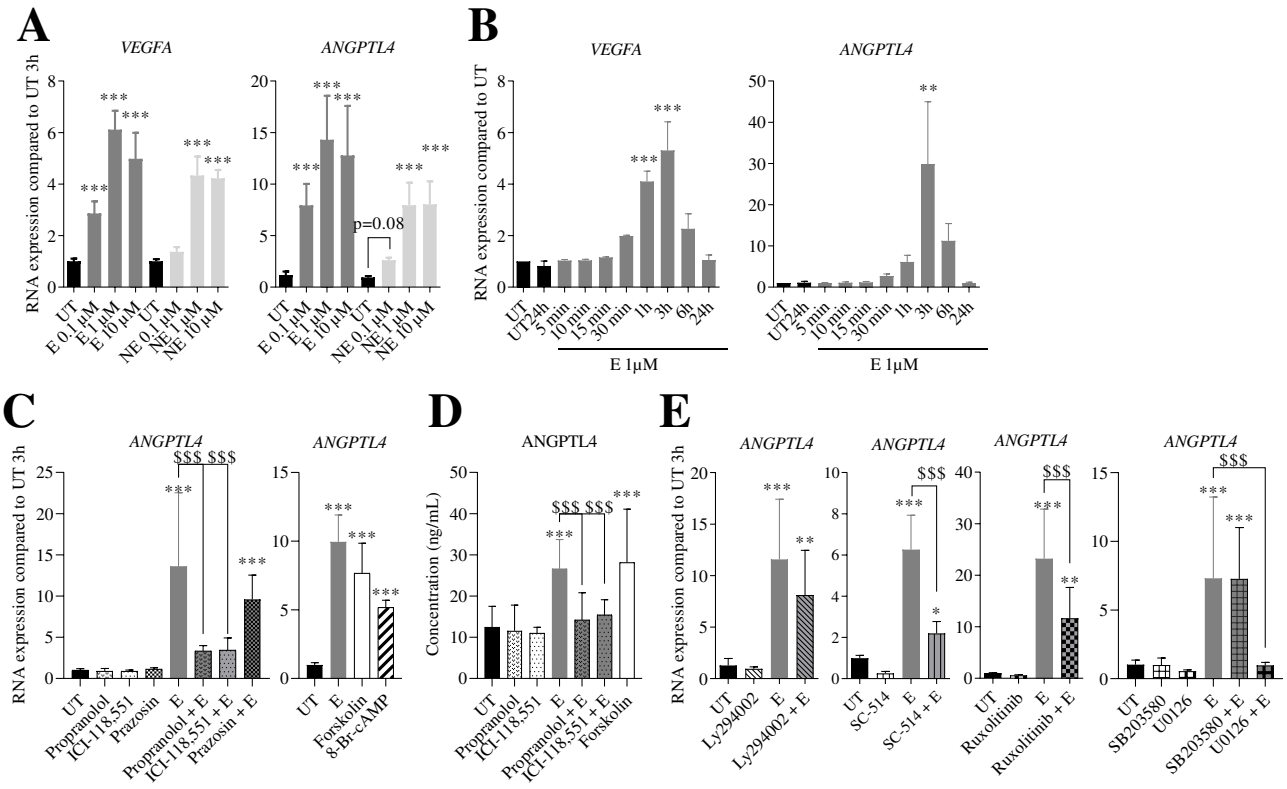


Figure 28. Les catécholamines induisent précocément le *VEGFA* et l'*ANGPTL4*. La production d'*ANGPTL4* passe par l'activation de la voie canonique du récepteur β_2-adrénergique et des voies des NF-κB, JAK et ERK$_{1/2}$-MAPKs après 3h de traitement dans les hépatocytes-HepaRG

*Des RT-qPCR ont été réalisées et les résultats ont été mesurés par la méthode du $2^{-\Delta\Delta CT}$ en utilisant GAPDH comme gène de référence et normalisés par rapport aux témoins non traités (UT). **A**) Les échantillons utilisés proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) traités pendant 3h à différentes concentrations d'adénaline (E) ou de noradrénaline (NE). **B**) Les échantillons utilisés proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) traités pendant une cinétique de traitements à 1µM d'adénaline. **C**) Les échantillons utilisés proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) pré-traités pendant 30 minutes avec ou sans antagonistes β- (propranolol, 25µM), β_2- (ICI-118,551, 1µM) ou α_1-adrénergiques (Prazosin, 1µM), puis traités ou non pendant 3h avec de l'adénaline (E, 1µM), l'activateur de l'adénylate cyclase (Forskolin, 50µM) ou bien un analogue de l'AMPc (8Br-cAMP, 500µM). **D**) Dosage par ELISA de la concentration d'Angptl4 sécrétée dans ces milieux. **E**) Les échantillons utilisés proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) pré-traités pendant 30 minutes avec ou sans inhibiteur de PI3K (Ly294002, 10µM), de NF-κB (SC-514, 100µM), de JAK (Ruxolitinib, 0.1µM), de p38-MAPK (SB203580, 5µM) ou de ERK$_{1/2}$-MAPK (U0126, 5µM), puis traités ou non pendant 3h avec 1µM d'adénaline (E). Les résultats ont été analysés par ANOVA one-way avec post-hoc de Dunnett ou de Tukey avec * < 0.05 ; ** < 0.01 ; *** < 0.001 comparé à leurs UT respectifs et $$$ < 0.001 comparé à leurs E respectifs.*

C. L'adrénaline modulerait les métabolismes énergétiques dans les hépatocytes-HepaRG

L'activation de la voie d'HIF-1α peut déclencher un changement des métabolismes énergétiques et en particulier glucidique, comme présentée dans la **Figure 27A**. Ce mécanisme permet à la cellule tumorale de s'adapter à son microenvironnement et à ses besoins d'apport en énergie. Nous retrouvons bien la modulation de gènes impliqués dans les métabolismes lipidiques (lipogenèse et

lipolyse) mais aussi dans l'homéostasie du glucose dans les termes GO bp (« *biological process* ») et cc (« *cellular components* ») enrichis dans nos puces à ADNc (**Figure 29**). Ces résultats nous confortent dans le choix de ce modèle cellulaire puisque les catécholamines participent physiologiquement aux métabolismes énergétiques des hépatocytes humains, à savoir la néoglucogenèse, la glycogénolyse ou encore la lipolyse (Exton and Park, 1968; Schott *et al.*, 2017).

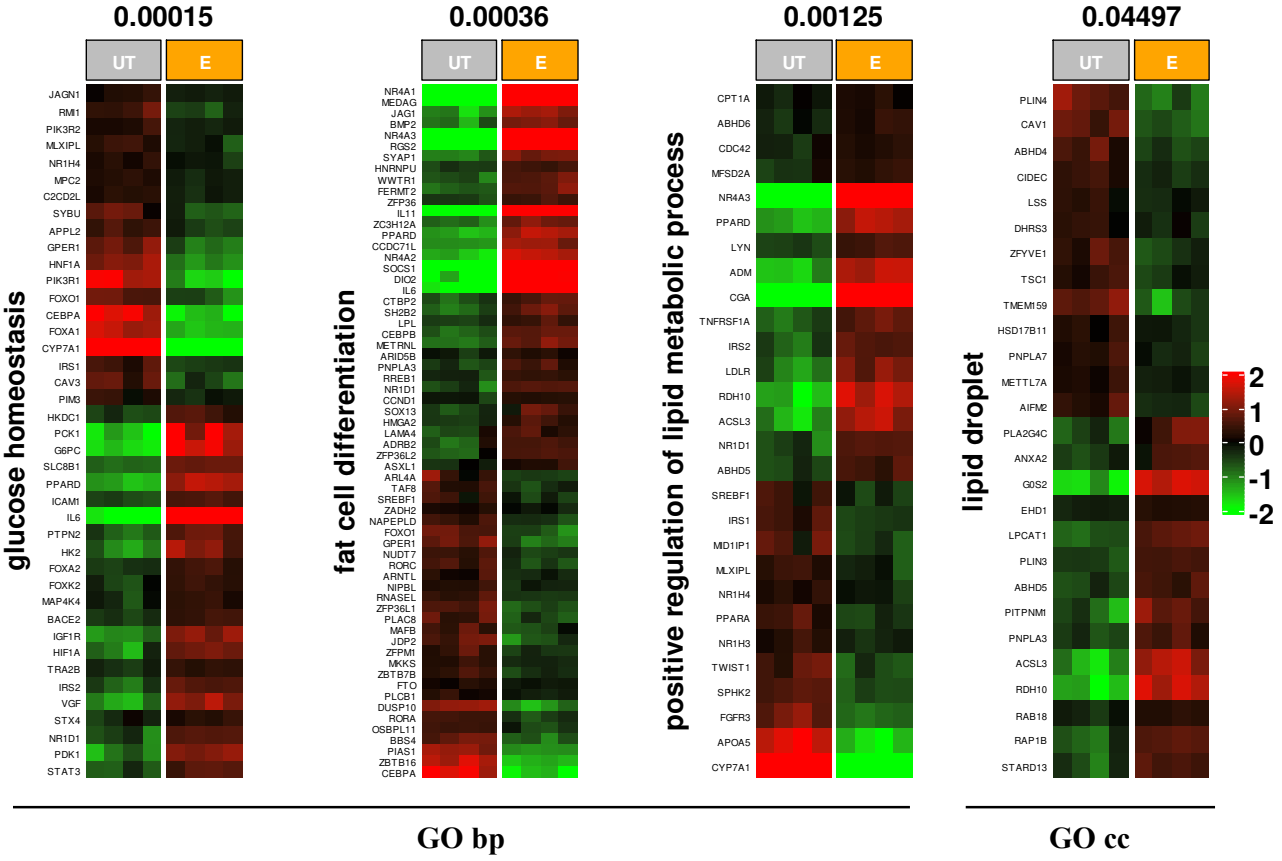


Figure 29. L'adrénaline module de nombreux gènes associés aux métabolismes glucidiques et lipidiques

Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités (E) ou non (UT) pendant 3h avec 1µM d'adrénaline. Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysées. L'analyse d'enrichissement en termes de Gene Ontology basée sur des processus biologiques (GO bp) ou des composants cellulaires (GO cc) a été réalisée en utilisant les packages TopGo et ComplexHeatmap de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 1565 DEG (|FC| > 2 et p-value < 0.05). La p-value obtenue par test exacte de Fisher est située au dessus des heatmaps. DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change.

La voie de signalisation PI3K/Akt est une voie de signalisation essentielle à la survie cellulaire (Manning and Toker, 2017; Liu *et al.*, 2019). Dans notre modèle, elle est significativement enrichie dans les premiers termes KEGG (**Figure 30A**) et elle est rapidement activée de manière α_1-ADR dépendante en réponse à l'adrénaline comme le montre l'absence de phosphorylation d'Akt en présence de prazosine et d'adrénaline après 10 minutes de traitement (**Figure 30B**).

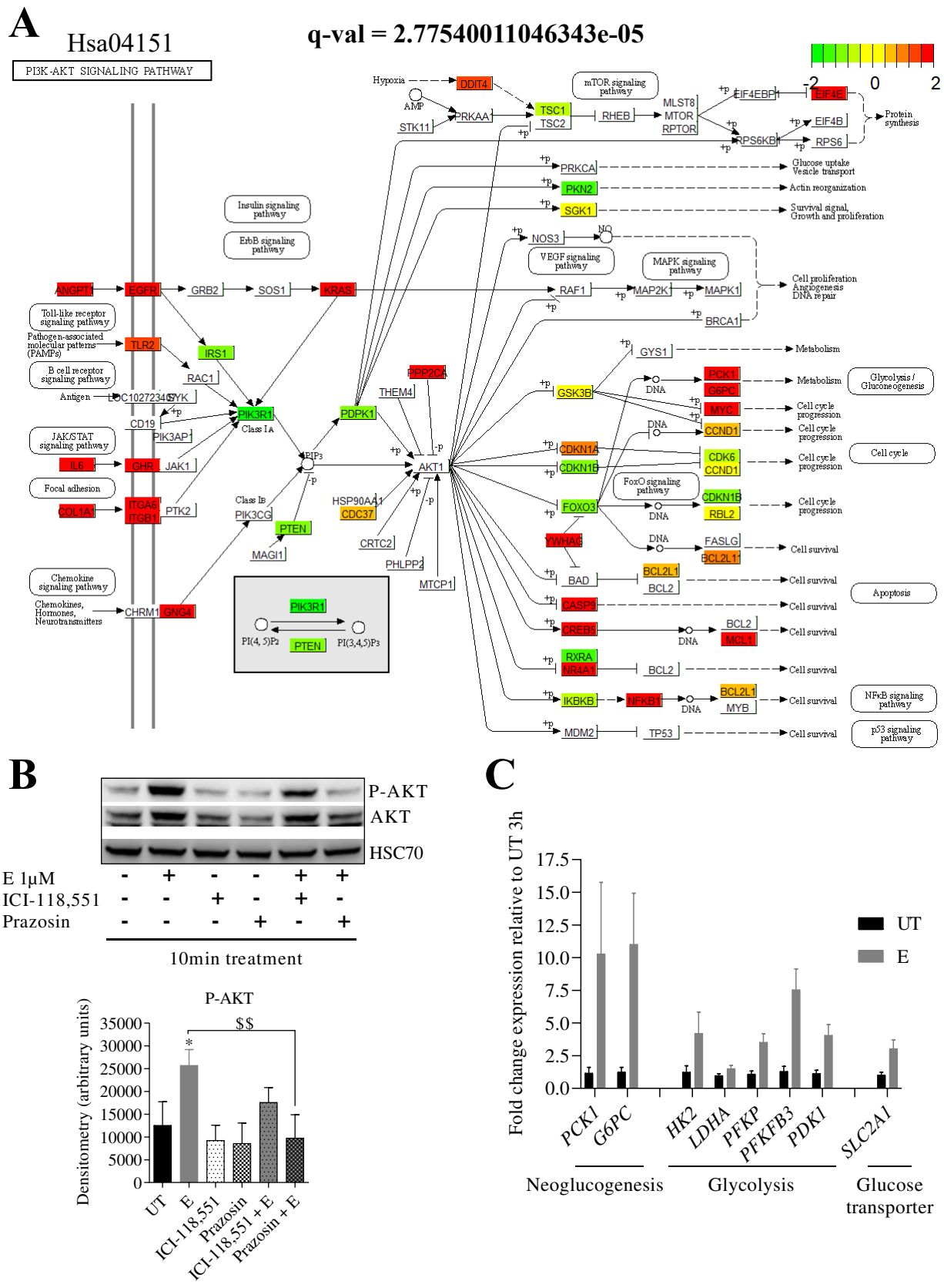


Figure 30. L'adrénaline active précocément la voie AKT par la stimulation des récepteurs α_1-adrénergique et module de nombreux gènes associés à la voie PI3K/AKt après 3h de traitement

A) Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités (E) ou non (UT) pendant 3h à 1µM d'adrénaline. Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysées. L'analyse d'enrichissement en termes de KEGG (Kyoto

Encyclopedia of Genes and Genomes) a été réalisée en utilisant les packages GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) et pathview de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 4269 DEG (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et où les gènes induits par E comparé à UT ont été séparés des réprimés pour l'analyse. La p-value corrigée (q-value) obtenue après « Gamma data distribution-based two-sample t-test » pour le terme enrichi Hsa04151 « PI3K-AKT signaling pathway » est située au dessus du graphique KEGG. ***B)*** *Des westerns blots ont été réalisés en utilisant 30µg de protéines provenant d'hépatocytes-HepaRG (n=3) pré-traités pendant 30 minutes avec ou sans antagoniste β_2- (ICI-118,551, 1µM) ou α_1-adrénergiques (Prazosine, 1µM), puis traités ou non pendant 10 minutes avec de l'adénaline (E, 1µM). Des anticorps anti-Phospho-Akt, anti-Akt et anti-Hsc70 (Heat shock protein 70, servant de contrôle de charge) ont été utilisés. La densitométrie a été réalisée avec le logiciel FIJI et les résultats ont été analysés par ANOVA one-way suivi d'un test post-hoc de Tukey.* ***C)*** *Les valeurs d'expression de gènes significativement induits par l'adrénaline dans les puces à ADNc (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et codant pour des gènes impliqués dans le métabolisme du glucose sont représentées sur cette figure. Les valeurs ont été normalisées par rapport aux contrôles. DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change. *, p < 0.05 comparé au contrôle non traité (UT) et $$, p < 0.01 comparé à E.*

Cette voie PI3K/Akt régule des gènes associés aux métabolismes énergétiques dont la néoglucogenèse, avec l'induction de *PCK1* (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1) et *G6PC* (Glucose-6-phosphatase) dans les puces à ADNc (**Figure 30A, C**). Néanmoins, nous observons que d'autres gènes associés à la glycolyse, sont également induits par l'adrénaline comme *HK2* (Hexokinase 2), *PFKP* (Phosphofructokinase, Plaquette), *PFKFB3* (6-Phosphofructo-2-Kinase / Fructose-2,6-Biphosphatase-3), *LDHA* (Lactate déhydrogénase A), *PDK1* (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1) ou encore *SLC2A1* codant pour le transporteur du glucose GLUT1 (**Figure 30C ; Figure 27A**). Ces derniers gènes pro-glycolytiques ont d'ailleurs été montrés comme induits par les catécholamines via l'activation du β_2-ADR dans un modèle de cancer du sein où ils favorisent ainsi la glycolyse (Kang *et al.*, 2014; Cui *et al.*, 2019). Ils sont également induits dans des modèles de CHC, où l'adrénaline entraîne une inhibition de l'autophagie suite à l'activation d'Akt. Cette inhibition de l'autophagie entraîne une stabilisation d'HIF-1α et par voie de conséquence une induction de *HK2* et *GLUT1* (Wu *et al.*, 2016). Il nous reste à déterminer si dans notre modèle les cellules tumorales privilégieraient la glycolyse plutôt que la néoglucogenèse comme cela est retrouvé dans des hépatocytes non transformés.

D. <u>Les catécholamines impacteraient la formation et le transport des acides biliaires et du cholestérol hépatocytaire : un lien avec la régénération hépatique ?</u>

D'autre part, nous avons observé que le métabolisme du cholestérol ainsi que le catabolisme des lipides sont significativement enrichis dans les termes GO de gènes réprimés par l'adrénaline dans les hépatocytes-HepaRG (**Figure 31 ; Tableau 7**). En accord avec les résultats de la **Figure 29** et basé sur l'expression de gènes, il y aurait donc soit une accumulation des lipides intra-hépatocytaires, soit une augmentation de la sécrétion de lipides, et cela serait associé à une baisse du métabolisme du

cholestérol, en présence d'adrénaline. Ainsi, l'un de ces gènes, le plus réprimé dans notre modèle par l'adrénaline, est le *CYP7A1*, également appelé le cholestérol-7α hydroxylase.

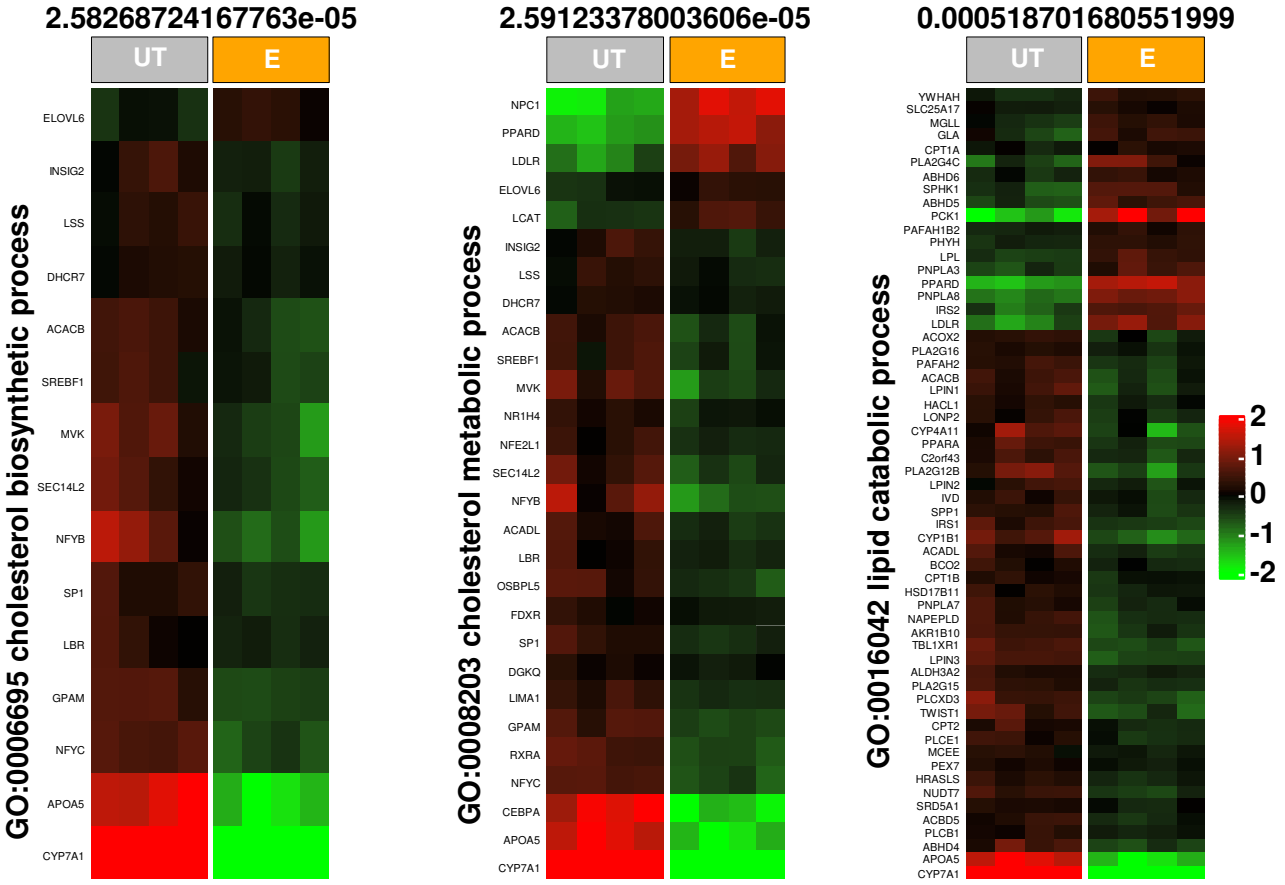


Figure 31. L'adrénaline réprime de nombreux gènes associés à la biosynthèse et la métabolisation du cholestérol et ainsi que du catabolisme des lipides après 3h de traitement
Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline (E) ou non traités (UT). Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysées. L'analyse d'enrichissement en termes de GO bp a été réalisée en utilisant les packages GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) et ComplexHeatmap de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 4269 DEG (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et où les gènes induits par E comparé à UT ont été séparés des réprimés pour l'analyse. Ici, nous avons regardé les termes réprimés par l'adrénaline pour les termes GO. La p-value corrigée (q-value) obtenue après « Gamma data distribution-based two-sample t-test » est située au dessus des termes GO. DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change.

Ce *CYP7A1* participe à la régulation de la bile puisqu'il est responsable de la transformation du cholestérol en acides biliaires dans les hépatocytes (Pullinger *et al.*, 2002). Ce dernier est fortement réprimé par les catécholamines à différentes concentrations, aussi bien dans les hépatocytes-HepaRG que dans les hépatocytes humains en culture primaire (**Figure 32A**). Cette répression est à la fois α_1- et β_2-ADR dépendante mais également AMPc- et PKA-dépendante (**Figure 32B**).

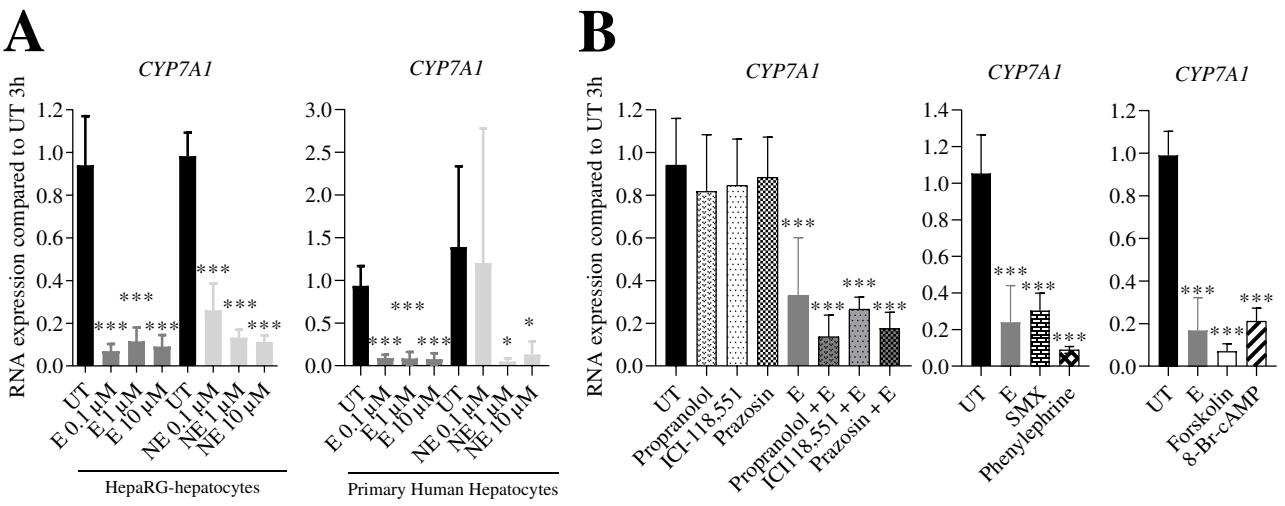


Figure 32. Les catécholamines répriment le *CYP7A1* dans les hépatocytes humains en culture primaires et dans les hépatocytes-HepaRG par l'activation du récepteur α_1-adrénergique et de la voie canonique du récepteur β_2-adrénergique après 3h de traitement

Des RT-qPCR ont été réalisées et les résultats ont été mesurés par la méthode du $2^{-\Delta\Delta CT}$ en utilisant GAPDH comme gène de référence et normalisés par rapport aux témoins non traités (UT). ***A****) Les échantillons utilisés proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) ou d'hépatocytes humains en culture primaire (n=5 pour E et n=3 pour NE) traités pendant 3h à différentes concentrations d'adénaline (E) ou de noradrénaline (NE).* ***B****) Les échantillons utilisés proviennent d'hépatocytes-HepaRG (n=3) pré-traités pendant 30 minutes avec ou sans antagonistes β- (propranolol, 25µM), β_2- (ICI-118,551, 1µM) ou α_1-adrénergiques (Prazosin, 5µM), puis traités ou non pendant 3h avec de l'adénaline (E, 1µM), des agonistes β_2- (SMX, Salmétérol Xinafoate, 0.5µM) ou α_1-adrénergiques (Phényléphrine, 1µM), l'activateur de l'adénylate cyclase (Forskolin, 50µM) ou bien un analogue de l'AMPc (8Br-cAMP, 500µM). Les résultats ont été analysés par ANOVA one-way avec post-hoc de Dunnett ou de Tukey avec * < 0.05 ; *** < 0.001 comparé à leurs UT respectifs.*

Cette répression du *CYP7A1* serait à l'origine d'une diminution du taux de formation des acides biliaires et de leurs transports, ce qui est montré dans le graphique KEGG « *Bile secretion* » (p-value=0.061) (**Figure 33A-B**). De plus, de nombreux transporteurs de cholestérol (*ABCC2,* aussi appelé MRP2) ou d'acides biliaires (*ABCG5*/*ABCG8*) sont aussi réprimés par l'adrénaline (**Figure 33B**).

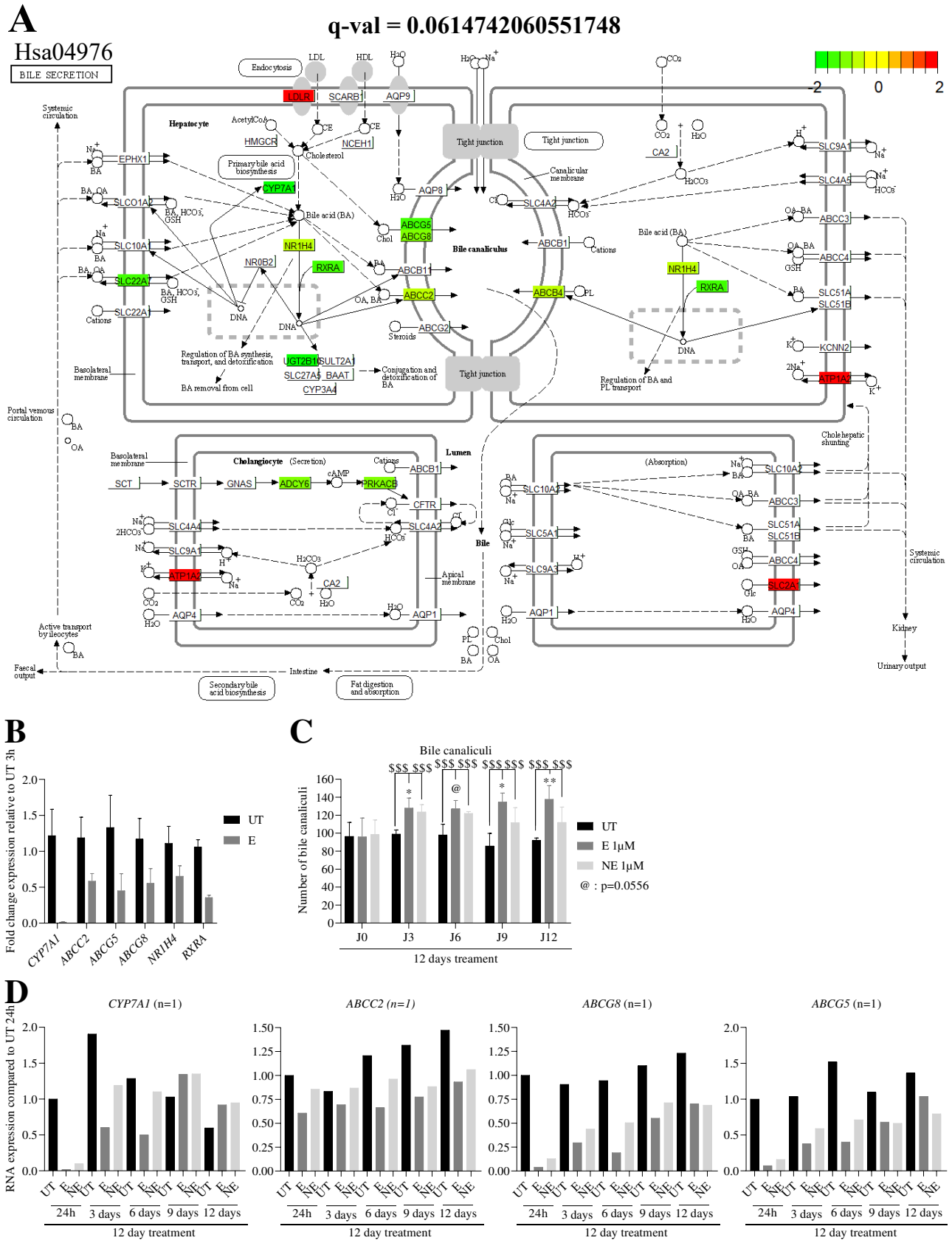


Figure 33. Les catécholamines augmentent le nombre de canalicules biliaires dans les hépatocytes-HepaRG et répriment des gènes associés à la régulation de la bile et de la formation des acides biliaires après 3h de traitement et après traitement chroniques

A-B) *Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline (E) ou non traités (UT). Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysées.* ***A)*** *L'analyse d'enrichissement en termes de KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) a été réalisée en utilisant les packages GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) et pathview de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 4269 DEG (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et où les gènes induits par E comparé à UT ont été séparés des réprimés pour l'analyse. La p-value corrigée (q-value) obtenue après « Gamma data distribution-based two-sample t-test » pour le terme enrichi Hsa04976 « Bile secretion » est située au dessus du KEGG pathway.* ***B)*** *Les valeurs d'expression de gènes significativement induits par l'adrénaline dans les puces à ADNc (|FC| >1.2 et p-value < 0.05) et codant pour des éléments régulant le transport et la métabolisation du cholestérol et des acides biliaires sont représentées sur cette figure. Les valeurs ont été normalisées relativement par rapport aux contrôles.* ***C-D)*** *Des hépatocytes-HepaRG (n=3) ont été traités pendant tous les jours pendant 12 jours (J12) avec 1µM d'adrénaline ou de noradrénaline.* ***C)*** *Le nombre de canalicule biliaires formés ont été mesurés avec le logiciel FIJI et analysé avec un Two-way ANOVA suivi d'un post-hoc de Dunnett ou Tukey. * < 0.05 ; ** < 0.005 comparé à leurs UT J0 et $$$ < 0.001 comparé à leurs UT respectifs soit J0, J3, J6, J9 ou J12.* ***D)*** *Des RT-qPCR ont été réalisées sur n=1 et les résultats ont été mesurés par la méthode du* $2^{-\Delta\Delta CT}$ *en utilisant TBP (TATA-Box Binding Protein) comme gène de référence et normalisés par rapport aux témoins non traités (UT). DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change.*

Cependant, nous avons observé que lors d'un traitement chronique de 12 jours par les catécholamines, et en particulier l'adrénaline, celles-ci favoriseraient l'augmentation du nombre de canalicules biliaires à partir du 3^{e} jour dans les cultures d'hépatocytes-HepaRG (**Figure 33C ; voir Figure 5C du manuscrit**). Dans ces traitements chroniques de 12 jours par les catécholamines, les résultats préliminaires par RT-qPCR montrent que le *CYP7A1* ainsi que les transporteurs *ABCC2*, *ABCG5* et *ABCG8* sont effectivement réprimés par les catécholamines (**Figure 33D**). Ces répressions sont maintenues pour les transporteurs tout au long du traitement, toutefois l'expression du *CYP7A1* revient à son niveau initial à partir du 3ème jour de traitement. Ces résultats sont en accord avec ceux de Mayati et al. qui ont montré qu'un traitement aiguë de 6h et 24h par 10µM d'adrénaline réprime par un mécanisme β_2-ADR-AMPc-PKA dépendant l'expression des ARNm des transporteurs impliqués dans la régulation de la bile dans les hépatocytes-HepaRG, dont *ABCC2* mais sans altération de l'expression de sa protéine après 48h de traitement (Mayati *et al.*, 2017). La répression du *CYP7A1* a été déjà décrite comme étant due à la liaison des acides biliaires sur le récepteur nucléaire FXR (Goodwin *et al.*, 2000; Lu *et al.*, 2000). Or, dans notre modèle, le « *master régulateur* » du métabolisme des acides biliaires FXR (*NR1H4*) et son co-activateur RXRα (*RXRA*) sont également réprimés par l'adrénaline (**Figure 33A-B**). Ceci indique que les catécholamines auraient plutôt un effet direct sur la répression du *CYP7A1*, indépendamment de la répression de FXR. Quoiqu'il en soit, l'adrénaline a déjà été décrite comme pouvant provoquer une cholestase, en diminuant le flux biliaire et l'excrétion des acides biliaires endogènes (Ballatori and Truong, 1990).

Il serait maintenant intéressant de mesurer la production et/ou sécrétion du cholestérol et des acides biliaires dans notre modèle pour déterminer si l'augmentation de la formation de canalicules biliaires

est due à une cholestase, directement induite par les catécholamines, ou s'il agit d'une conséquence de la prolifération des hépatocytes-HepaRG.

E. Résumé des résultats complémentaires

Nous avons pu montrer que les catécholamines via l'action des récepteurs α_1- et β_2-ADR dans les hépatocytes-HepaRG, contribuent à l'induction de nombreux processus tumoraux dont le remodelage de la MEC, la reprogrammation métabolique et l'angiogenèse/hypoxie (**Figure 34)**. La stimulation des récepteurs α_1-ADR semblent plus particulièrement jouer un rôle dans le remodelage matriciel, représenté par l'induction de la voie MAPK/*MMP3*, mais potentiellement aussi dans la reprogrammation métabolique au travers de l'activation de la voie PI3K/AKT et dont cette dernière impliquerait soit la glycolyse ou soit la néoglucogenèse. Avec la stimulation du β_2-ADR, l'α_1-ADR participerait à l'homéostasie de la bile, en réprimant notamment le *CYP7A1* ou en augmentant le nombre de canalicules biliaires en réponse aux catécholamines plus tardivement. Enfin, quant à lui, le β_2-ADR semble jouer un rôle dans l'angiogenèse et l'hypoxie, représentées par l'*ANGPTL4* qui est induite de manière $ERK_{1/2}$-MAPK, NF-kB et JAK/STAT-dépendante. Ces résultats sont également en accord avec ceux de la publication précédente puisque ces différents processus sont notamment retrouvés lors de la régénération hépatique mais aussi des maladies chroniques hépatiques et qui seront discutés ci-après.

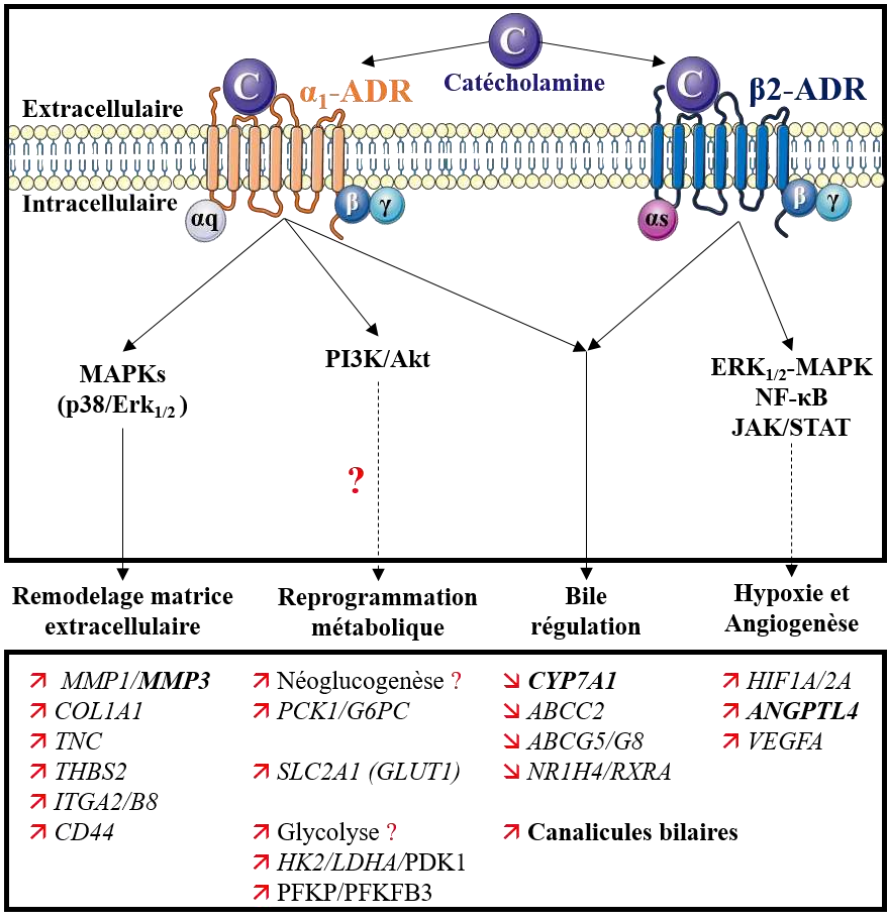


Figure 34. Les catécholamines stimulent l'expression de gènes impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire, les métabolismes énergétiques et de la bile ainsi que de l'angiogenèse et l'hypoxie dans les hépatocytes-HepaRG par activation des récepteurs α_1- et β_2-adrénergiques

ADR : récepteurs adrénergiques ; C : catécholamines ; Les différentes voies de signalisation directes ou indirectes sont respectivement représentées par des flèches pleines et des flèches pointillées sur ce schéma. Les gènes sont écrits en italiques et ceux écrit en gras ont été plus particulièrement étudiés mécanistiquement. ↗ : Activation ou production ; ↘ ; Inhibition ou inactivation. αs/αq/β/γ : Sous-unités de protéines G ; ABCC2/G5/G8 : ATP-binding cassette G2/G5/G8 ; ADR : Récepteur adrénergique ; ANGPTL4 : Angiopoiétine-like 4 ; CD44 : glycoprotéine antigène de type cluster de différenciation 44 ; COL1A1 : Collagen Type I Alpha 1 Chain ; CYP7A1 : Cytochrome P450 7A1 ; ERK : Extracellular signal-regulated kinase ; FXR/NRH14 : Récepteur Farnesoid X/Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 4 ; G6PC : Glucose-6-phosphatase ; GLUT1/SLC2A1 : Glucose Transporter 1/Solute Carrier Family 2 Member 1 ; HIF-1α : Hypoxia-inducible factor 1-αlpha ; ITGA2/B8 : Intégrine α2/β8 ; JAK : Janus-associated kinase ; LDHA : Lactate déshydrogénase A ; MMP1/3 : Métalloprotéinases matricielles ; STAT : Signal transducer and activator of transcription ; MAPK : Mitogen-activated protein kinase ; NFκB : Nuclear Factor κB ; PCK1 : Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1 ; PDK1 : Pyruvate Déshydrogenase Kinase 1 ; PFKFB3 : 6-Phosphofructo-2-Kinase / Fructose-2,6-Biphosphatase-3 ; PFKP : Phosphofructokinase, Plaquette ; PI3K : Phosphoinositide 3-kinase ; RXRα : Retinoid X receptor-alpha ; THBS2 : Thrombospondine 2 ; TNC : Ténascine ; VEGFA : Vascular Endothelial Growth Factor A. Utilisation de SMART.

Discussion générale et perspectives

Les premiers effets des catécholamines à avoir été décrits au niveau hépatique concernent des processus physiologiques tel que le métabolisme des glucides. A partir des années 1980, plusieurs travaux ont montré que la noradrénaline intervenait dans la régénération hépatique en tant que mitogène auxiliaire (Cruise, Houck and Michalopoulos, 1985; Cruise *et al.*, 1987; Han *et al.*, 2008). Un rôle dans l'apparition de pathologies telles que la fibrose ou la stéatose a plus récemment été décrit (Dubuisson, 2002; Licht *et al.*, 2010; Ghosh *et al.*, 2012; Sigala *et al.*, 2013; Shi *et al.*, 2016; Hurr *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2019; Adori *et al.*, 2021; K. Liu *et al.*, 2021; Xiu *et al.*, 2021). Quelques travaux suggèrent enfin une action sur la progression tumorale des CHC (Li *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017; Lin *et al.*, 2020). En utilisant le modèle HepaRG, un modèle proche des hépatocytes humains, nous avons pu observer de nouveaux mécanismes par lesquels les catécholamines pourraient impacter cette progression tumorale et en confirmer d'autres.

Effets des catécholamines sur la prolifération, l'inflammation, le remodelage de la matrice extracellulaire

En premier lieu, les catécholamines pourraient jouer un rôle dans la prolifération des cellules tumorales hépatiques. Ces résultats sont en accord avec leur rôle déjà connu sur la régénération hépatique. En effet, nous avons pu montrer que la noradrénaline et l'adrénaline étaient capables d'induire la prolifération des hépatocytes-HepaRG par activation des récepteurs α_1-ADR. Ces résultats confirment ceux déjà observés sur des hépatocytes de rat en culture primaire (Cruise et al., 1985). Toutefois, leurs actions au niveau des hépatocytes tumoraux pourraient être plus importantes que celui de mitogène auxiliaire. En effet, nous observons que les catécholamines induisent l'activation de facteurs de transcription impliqués dans l'initiation de la régénération hépatique ainsi que l'expression de facteurs mitogèniques nécessaires à la progression des hépatocytes dans le cycle cellulaire. Dans le cadre d'un cancer, l'induction d'une prolifération cellulaire associée à de l'inflammation, à un remodelage de la matrice et à de l'angiogenèse favorise la croissance du foyer tumoral. Or dans les hépatocytes-HepaRG les catécholamines sont capables d'induire des marqueurs de chacun de ces processus.

Nous retrouvons ainsi une forte induction d'IL-6 avec un mécanisme de rétrocontrôle positif. L'adrénaline induit dans un premier temps une synthèse d'IL-6 par activation de la voie NF-κB. Cette première production d'IL-6 est capable d'activer les récepteurs gp-130 présents au niveau des hépatocytes-HepaRG avec pour conséquence une amplification de la production d'IL-6 par activation

de la voie STAT3. Outre la production d'IL-6, nous retrouvons également une production de *CCL2*, *CCL7*, *CCL20*, et *CXCL3* qui pourraient intervenir dans le recrutement de cellules de l'immunité dans le microenvironnement tumoral (X. Li *et al.*, 2017; Zheng *et al.*, 2018; Jiang *et al.*, 2019).

Le remodelage de la matrice extracellulaire et du microenvironnement tumoral facilite la migration et l'invasion cellulaire. Les catécholamines peuvent moduler ce processus contribuant ainsi à la progression tumorale dans plusieurs types de cancer (Sood, 2006; Thaker *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2006; Landen *et al.*, 2007; Guo *et al.*, 2009; Ji *et al.*, 2013; Moretti *et al.*, 2013; Partecke *et al.*, 2016; Gillis *et al.*, 2021). Dans les hépatocytes-HepaRG, l'adrénaline module de nombreux gènes associés au remodelage de la MEC et du microenvironnement tumoral dont la *MMP1* et *3*. Au niveau hépatique, la MMP1 (collagénase) est principalement retrouvée exprimée dans la fibrose et la cirrhose où elle participe aux premières étapes de la réparation tissulaire. La MMP3 (stromélysine-1), est souvent retrouvée surexprimée dans les tissus tumoraux de CHC. Elle intervient plus particulièrement dans les dernières étapes de la réparation tissulaire (Lichtinghagen *et al.*, 1995, 2003; Monvoisin *et al.*, 2002; Iimuro *et al.*, 2003; Jeong *et al.*, 2006; Attallah *et al.*, 2011; Calabro *et al.*, 2014; Naim, Pan and Baig, 2017). Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer l'induction de ces deux MMP dans la fibrose et la cirrhose. Elles sont ainsi souvent sécrétées ensemble par les cellules mésenchymateuses ou cancéreuses, après stimulation par des cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6 (Jiang *et al.*, 2015; Cutler *et al.*, 2017; Jeon *et al.*, 2018, p. 20; Valin *et al.*, 2020). L'amplification ou la persistance de la sécrétion d'IL-6, dû au mécanisme de rétrocontrôle positif identifié, pourrait ainsi favoriser la production de ces MMP et contribuer à l'évolution de la fibrose et de la cirrhose. Il faut également ajouter qu'un environnement hypoxique peut favoriser, via la stabilisation d'HIF-1α, la production de ces MMP (Ahn *et al.*, 2008; Lin *et al.*, 2008; Murata *et al.*, 2009).

Les catécholamines ont été décrites comme pouvant promouvoir l'angiogenèse (Li *et al.*, 2014, 2021; Lin *et al.*, 2020). Le carvédilol, antagoniste α_1- et β-ADR, peut par exemple atténuer la stimulation de l'angiogenèse en inhibant la production de VEGF (Ding, 2015). A l'inverse, une stabilisation de HIF-1α après activation des β_2-ADR peut expliquer son induction (Shan *et al.*, 2013; Cheong *et al.*, 2016). Néanmoins, les mécanismes moléculaires précis permettant d'expliquer l'angiogenèse en réponse aux catécholamines, ne sont pas encore bien déterminés. Dans notre modèle, les catécholamines sont capables de stimuler plusieurs facteurs importants impliqués dans l'angiogenèse : i) les MMP1 et MMP3 qui peuvent respectivement induire l'expression du VEGFR2 et le VEGFA et stimuler la prolifération des cellules endothéliales (Zheng *et al.*, 2009; Mazor *et al.*, 2013; Collet *et al.*, 2014) ; ii) Le VEGF dont l'induction par les catécholamines à déjà été mise en

évidence dans des cellules tumorales (Thaker *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2006; Guo *et al.*, 2009; Ji *et al.*, 2013; Moretti *et al.*, 2013; Shan *et al.*, 2013; Cheong *et al.*, 2016; Partecke *et al.*, 2016) ; iii) L'HGF qui possède un rôle pro-angiogénique en stimulant l'induction du VEGF mais également en potentialisation l'action pro-angiogénique de ce dernier (Bussolino *et al.*, 1992; Van Belle *et al.*, 1998) ; iv) l'ANGPTL4 (Perdiguero *et al.*, 2011; Yokouchi *et al.*, 2013; Babapoor-Farrokhran *et al.*, 2015) qui peut être régulée par activation de la voie d'HGF/c-MET (Kaposi-Novak, 2006).

Nous avons également montré que les catécholamines induisent des marqueurs de TEM (*SNAI1*, *CDH1*, *TGFB3*). L'apparition d'une TEM en présence de catécholamines avait déjà été décrite (Shan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016; Du *et al.*, 2020). Cependant après un traitement chronique avec de l'adrénaline ou de la noradrénaline, nous n'avons pas pu observer l'apparition d'un phénotype mésenchymateux. De plus les hépatocytes-HepaRG n'acquièrent pas une plus forte activité migratrice. Comme de nombreux composés matriciels (*COL1A1* ou *COL4A1* par exemples mais également laminines, tenascine) et leurs récepteurs (*ITGA2, ITGA5, ITGAV, ITGAB1, ITGB8* mais également *CD44*) ainsi que des MMP sont induits par les catécholamines dans notre modèle, nos résultats suggèrent la mise en place d'une TEM de type II. Cette TEM intermédiaire intervenant plutôt dans des phénomènes de cicatrisation (Zeisberg *et al.*, 2003, 2007; Koike *et al.*, 2020), elle favorisait la formation de nodules fibreux d'hépatocytes-tumoraux en régénération (Tennakoon *et al.*, 2015; Marconi *et al.*, 2021). Bien que nous n'ayons travaillé que sur des hépatocytes tumoraux, les catécholamines agissent également sur les cellules du microenvironnement qui expriment les α_1- et β_2-ADR. Elles entraînent ainsi un dépôt de collagènes de type I par les cellules étoilées et la production de cytokines par les cellules de Kupffer favorisant ainsi la formation d'un microenvironnement pro-fibrotique (Oben *et al.*, 2003, 2004; Sancho-Bru *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2014, 2021; Huan *et al.*, 2017; Lin *et al.*, 2020). En accord avec ces observations, une dénervation sympathique ou l'utilisation d'antagoniste α_1-ADR limite l'accumulation de cette matrice et ainsi le développement de la fibrogenèse dans le foie (Dubuisson, 2002). L'ensemble de ces résultats suggèrent que les catécholamines participent à l'aggravation de la fibrose au niveau hépatique en favorisant un dépôt de collagènes et à la progression tumorale en maintenant une inflammation et une prolifération hépatocytaire.

Catécholamines et régulation de la sécrétion de la bile

Dans notre modèle, les catécholamines semblent altérer l'homéostasie de la régulation de la bile en réprimant l'expression d'éléments régulateurs du cholestérol et des acides biliaires, dont le *CYP7A1*, mais également en augmentant la formation de canalicules biliaires. Nos résultats semblent coïncider à un mécanisme s'apparentant à ce qui est retrouvé lors de la régénération hépatique (Houck, Cruise and Michalopoulos, 1988; Houck and Michalopoulos, 1989). En effet lors de ce processus, le *CYP7A1* (L. Zhang *et al.*, 2009; Sekiya and Suzuki, 2011) et des transporteurs membranaires impliqués dans la régulation de la sécrétion de la bile comme MRP2 (*ABCC2*) (Wakasa *et al.*, 2019) ou *ABCG8* (Lo Sasso *et al.*, 2010), celui-ci fonctionnant en hétérodimère ABCG5/ABCG8, sont retrouvés réprimés.

D'un point de vue mécanistique, le *CYP7A1* est en partie réprimé par HGF après hépatectomie partielle (Song *et al.*, 2007; Chiang, 2009; L. Zhang *et al.*, 2009). Cette répression limiterait la production de sels biliaires et permettrait alors aux hépatocytes de proliférer. Après hépatectomie partielle, l'HGF est produit par les cellules non-parenchymateuses (Kinoshita, Tashiro and Nakamura, 1989; Noji *et al.*, 1990; Wolf, Zarnegar and Michalopoulos, 1991; Maher, 1993), néanmoins, il a été montré que les hépatocytes d'un foie cirrhotique ou d'un CHC sont capables de l'exprimer (Nakayama *et al.*, 1995; D'Errico *et al.*, 1996; Ljubimova *et al.*, 1997; Okano, Shiota and Kawasaki, 1999). Ceci est en accord avec nos résultats qui montrent que les hépatocytes humains en culture primaire, même en présence de catécholamines, n'expriment pas d'*HGF* contrairement aux hépatocytes-HepaRG. Cependant, nous observons, une répression du *CYP7A1* dans les hépatocytes humains en culture primaire suggérant l'existence d'un autre mécanisme de répression. Ainsi, il serait intéressant de déterminer si i) les catécholamines inhibent effectivement l'expression de tous ces éléments régulateurs de la sécrétion de la bile au niveau protéique ainsi qu'au niveau fonctionnel, ii) si ces répressions participent à la prolifération ou n'en sont qu'une conséquence et iii) si ces répressions ainsi que l'augmentation du nombre de canalicules biliaires participeraient à la promotion de processus tumoraux.

Catécholamines et reprogrammation métabolique, caractère souche et innervation de la tumeur *in situ*

Un point important que nous avons pu évoquer dans la revue « *Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells* » concerne le rôle que pourrait jouer les catécholamines dans la reprogrammation métabolique des cellules cancéreuses (Daniel *et al.*, 2021). Les catécholamines sont connues pour favoriser la mise à disposition de substrats énergétiques en stimulant la lipolyse, notamment au niveau des adipocytes, et la néoglucogenèse et la glycogénolyse au niveau des hépatocytes (Exton and Park, 1968; Schott *et al.*, 2017). Nous retrouvons bien une modulation des gènes impliqués dans les métabolismes lipidiques (lipolyse ou la sécrétion de lipides) et dans l'homéostasie du glucose dans notre modèle. Par ailleurs, il a été montré que les catécholamines favorisaient la reprogrammation métabolique vers un état pro-glycolytique dans les cellules cancéreuses. Ce passage vers une forme glycolytique pourrait faciliter l'acquisition de marqueurs souches par la cellule cancéreuse (Cui *et al.*, 2019). Ainsi, dans un modèle de cancer du sein, les catécholamines sont capables d'induire la LDHA et l'augmentation de l'expression de HK2 et GLUT1 par activation de la voie β_2-ADR/AKT/mTOR et stabilisation de HIF-1α (Cui *et al.*, 2019). Parmi les différentes études concernant la reprogrammation métabolique des cellules tumorales par les catécholamines (Wei *et al.*, 2016; Wu *et al.*, 2016), l'activation de la voie PI3K/AKT est souvent décrite. Dans notre modèle, nous retrouvons bien une activation rapide de cette voie dans les hépatocytes-HepaRG cultivés en condition adhérente après traitement à l'adrénaline. Nous n'avons cependant pas pu faire un lien entre l'activation de cette voie et l'induction des nombreux marqueurs de glycolyse tels que *HK2* et *PFKFB3*. A l'avenir, nous souhaitons voir si cette reprogrammation métabolique est bien présente dans notre modèle en utilisant la technique du Seahorse®.

L'activation de cette voie PI3K/AKT par les catécholamines est également observée lorsque nous maintenons les hépatocytes-HepaRG en condition non adhérente. Cette activation est impliquée dans la résistance à la mort par anoïkis. Cet effet des catécholamines sur l'anoïkis a par ailleurs déjà été observé (Sood *et al.*, 2010; Y. Li *et al.*, 2020). Il faciliterait donc la formation de sphère dans nos conditions.

L'intérêt de la lignée HepaRG pour nos études réside également dans le fait qu'elle possède une forte plasticité. Or, lorsque nous traitons nos hépatocytes-HepaRG différenciés avec de l'adrénaline, nous observons que le profil d'expression obtenu présente des similitudes avec celui de sous classes de

cancer présentant des caractères souches, prolifératifs et agressifs. Peu de données existent sur l'état de l'innervation du foie *in vivo* en situation pathologique. Un seul papier à notre connaissance fait état d'une analyse de l'innervation hépatique dans des coupes de CHC (Huan *et al.*, 2017). Dans ce papier, une analyse de coupe de CHC humain par immunofluorescence a été faite en recherchant la tyrosine hydroxylase (TH). Ils ont pu montrer en analysant 53 CHC, qu'il existait une corrélation entre présence de TH (et donc une innervation sympathique) et agressivité du cancer. De plus, la forte présence de TH est significativement plus importante dans les tumeurs faiblement différenciées. Ces résultats correspondent à nos données *in vitro* et aux analyses bio-informatiques effectuées. Cependant, une destruction des fibres nerveuses dans des foies issus de patients atteints de stéatohépatite a pu être mise en évidence (Adori *et al.*, 2021). Cette destruction pourrait être liée à une inflammation présente dans le microenvironnement (K. Liu *et al.*, 2021). Or les CHC STEM/prolifératif de mauvais pronostic sont souvent associés à une forte inflammation qui devrait donc entraîner une destruction de ces fibres nerveuses Afin d'évaluer la présences ou non de fibres nerveuses dans les tumeurs, nous sommes actuellement en train d'effectuer des TAM (*tissue microarrays*) d'une centaine des coupes de CHC par analyse multiplex en ciblant la TH mais également PGP9.5 (*Protein Gene Product 9.5*), une protéine neurale permettant de marquer les terminaisons nerveuses.

Si effectivement nous n'observons pas ou peu d'innervation dans ces coupes, d'autres hypothèses permettant d'expliquer le rôle des catécholamines dans les CHC peuvent être émises. Ainsi, la présence de catécholamine en absence de fibres nerveuses au sein de la tumeur pourrait venir du fait que les cellules étoilées activées exprimeraient les enzymes permettant leur synthèse à savoir la TH et la dopamine-β-hydroxylase (Oben *et al.*, 2004; Sigala *et al.*, 2013). Cette synthèse permettrait la prolifération de ces cellules et aurait un effet anti-apoptotique. Elle favoriserait également la production de collagène de types I et de TGF-β1 par ces cellules étoilées. De plus, un environnement hypoxique, souvant retrouvé au sein des tumeurs, serait capable d'induire et de stabiliser l'expression des enzymes synthétisant les catécholamines (TH, DDC, DBH) dans des cellules sécrétrices de catécholamines (Czyzyk-Krzeska *et al.*, 1994; Millhorn *et al.*, 1997; Raymond and Millhorn, 1997; Mishra *et al.*, 1998; Brown *et al.*, 2009; Fiory *et al.*, 2019). Cela pourrait également être le cas pour les cellules étoilées. Comme nous possédons au laboratoire des incubateurs à hypoxie, nous pourrons facilement vérifier cette hypothèse.

En analysant les taux d'expression des enzymes de dégration des catécholamines dans les différentes classes de CHC identifiés par Désert et al. (Désert *et al.*, 2017), nous avons pu observer que les

MAOA/B et les COMT étaient moins exprimées dans les sous-classes STEM des HCC. Cette down-regulation des MAOA a déjà été décrite dans plusieurs types de cancer et notamment les CHC. Elle est d'ailleurs corrélée à un mauvais pronostic (Rybaczyk *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2014; Pang *et al.*, 2020). Dans ce travail, nous avons pu montrer en effectuant des courbes de Kaplan-Meier à partir de la cohorte TCGA qu'un faible taux d'expression de ces deux enzymes étaient corrélé à une plus forte aggressivité des cancers. Cette diminution des enzymes de dégradation pourrait donc être à l'origine d'une métabolisation plus lente des catécholamines et pourrait ainsi potentialiser leur effet.

Intérêts moléculaires et thérapeutiques des antagonistes adrénergiques dans le cas du CHC

Les antagonistes adrénergiques sont des médicaments bien connus pour lesquels nous avons un certain recul de par leur utilisation en médecine. La majorité de ces molécules sont des β-bloquants dits non sélectifs, comme le propranolol ou le nadolol. Des antagonistes sélectifs α_1-ADR, comme la prazosine ou la doxazosine, sont également employés en clinique pour traiter l'hypertension, l'hyperplasie prostatique ou bien les troubles de stress post-traumatiques. Le carvédilol est un antagoniste des récepteurs β-ADR et α_1-ADR utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Plusieurs études rétrospectives ont été effectuées sur ces molécules dans le cadre du CHC. Le propranolol a ainsi montré des effets protecteurs dans la progression tumorale des CHC avec ou sans distinction de l'étiologie de ces derniers (Nkontchou *et al.*, 2012; Herrera *et al.*, 2016; T.-H. Li *et al.*, 2020; Udumyan *et al.*, 2020; Wijarnpreecha *et al.*, 2021). Dans une étude rétrospective récente portant sur 107 426 patients américains atteints de CHC, le carvédilol semble être celui pour lequel les effets bénéfiques sont le plus importants vis-à-vis du risque de développer un CHC initié sur foie cirrhotique (Wijarnpreecha *et al.*, 2021). Plusieurs études effectuées dans des modèles animaux présentant des fibroses ou des cirrhoses montrent que le carvédilol pourrait agir sur des processus tumoraux tels que l'inflammation, le remodelage matriciel, la résistance aux morts cellulaire ou encore l'angiogenèse. Ainsi, le carvédilol diminue l'inflammation en diminuant le taux d'IL-6 circulant, tout comme le taux d'IL-6 et de phospho-STAT3 hépatiques dans des foies cirrhotiques induit par le CCl_4 chez le rat (Balaha, Kandeel and Barakat, 2016). Une diminution des transformations néoplasmiques, associée à la réexpression de la E-cadhérine dans les tissus hépatiques est également observée (Balaha, Kandeel and Barakat, 2016). Le carvédilol semble être hépatoprotecteur vis-à-vis de la fibrose

hépatique en limitant les effets des cellules étoilées hépatiques et en diminuant dépôts de collagènes de types I, III et IV et la production de TGF-β1 (Tian *et al.*, 2017; Ling *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2019).

Les résultats de ces études sont à mettre en rapport avec nos résultats notamment sur la double implication des récepteurs α_1- et β_2-ADR dans les effets observés qui pourrait laisser envisager une action synergique et/ou complémentaire de la stimulation de ces récepteurs. L'utilisation d'antagoniste mixte α_1/β-ADR permettrait donc de cibler des processus tumoraux que nous retrouvons activés dans notre modèle de CHC en réponse aux catécholamines comme la diminution de l'inflammation, du stress oxydant, de l'angiogenèse tout en favorisant certains processus liés à la rémission (diminution de la fibrose par diminution de la stimulation des cellules étoilées par exemple).

Il serait intéressant de regarder si les différents évènements observés *in vitro* se déroulent également *in vivo*, dans un modèle animal ayant des fibres nerveuses sympathiques au sein du parenchyme hépatique de manière similaire à l'homme, après le développement d'un CHC via l'utilisation d'un hépatocarcinogène seul ou en association avec une exposition aux catécholamines, au carvédilol ou après sympathectomie. Ainsi les objectifs seraient de regarder s'il y a : i) une prolifération hépatocytaire accompagnée d'une altération des canalicules biliaires et de l'activité des éléments régulant l'homéostasie de la sécrétion de la bile ; ii) une boucle de rétrocontrôle positive de l'IL-6 et voire la présence d'une inflammation systémique ; iii) un remodelage tissulaire hépatique accompagné d'une présence de dépôts de collagène et/ou de fibrose ainsi qu'une invasion vasculaire et la présence de zones plus hypoxiques ; iv) un développement de foyers d'hépatocytes moins différenciés exprimant des marqueurs aussi bien épithéliaux que souches et pouvant être associés à une reprogrammation métabolique ; v) déterminer s'il y aurait la présence de fibres nerveuses sympathiques dans les tissus tumoraux ou de l'axonogenèse de fibres sympathiques aux abords des tumeurs ainsi que de déterminer si des cellules hépatiques étoilées produisent des catécholamines ; vi) vérifier le niveau d'activité des enzymes de dégradation des catécholamines et la densité des récepteurs adrénergiques pour les corréler au niveau de gravité des tumeurs en fonction des conditions expérimentales.

Conclusion

Ces résultats de recherche apportent des réponses quant aux effets pléiotropiques des catécholamines et ont ainsi montré qu'en activant les récepteurs α_1- et β_2-adrénergiques, elles agissent sur de nombreux processus tumoraux (inflammatoire, prolifération hépatocytaire, anoïkis, TEM, remodelage de la MEC, angiogenèse, hypoxie, métabolismes hépatiques et répression du métabolisme de la bile). L'hypothèse la plus probable, quant à leur rôle dans le CHC, serait de dire que les effets observés en réponse aux catécholamines s'apparentent en partie à ceux de l'activation du système nerveux sympathique lors de la régénération hépatique, de la fibrose ou encore de la cirrhose hépatique. Néanmoins, comme il s'agit de cellules transformées, ces processus seraient alors activés de manière aberrante et favoriseraient la progression tumorale des CHC. A la vue de ces résultats, l'utilisation de β-bloquant mixte avec une action α-bloquante comme le carvédilol aurait un potentiel intérêt en tant que traitement adjuvant aux traitements de référence actuels dans les CHC. Des études *in vitro* mais également *in vivo* sont néanmoins essentielles pour déterminer non seulement leurs potentiels effets sur la limitation de la progression tumorale mais aussi pour de comprendre les mécanismes sous-jacents à leurs effets bénéfiques, en prenant en compte notamment les différents types cellulaires hépatiques impliqués.

Bibliographie

Abou-Alfa, G.K. *et al.* (2018) 'Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma', *New England Journal of Medicine*, 379(1), pp. 54–63. doi:10.1056/NEJMoa1717002.

Acloque, H. *et al.* (2009) 'Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease', *Journal of Clinical Investigation*, 119(6), pp. 1438–1449. doi:10.1172/JCI38019.

Aden, D.P. *et al.* (1979) 'Controlled synthesis of HBsAg in a differentiated human liver carcinoma-derived cell line', *Nature*, 282(5739), pp. 615–616. doi:10.1038/282615a0.

Adori, C. *et al.* (2021) 'Disorganization and degeneration of liver sympathetic innervations in nonalcoholic fatty liver disease revealed by 3D imaging', *Science Advances*, 7(30), p. eabg5733. doi:10.1126/sciadv.abg5733.

Adrian, A. and Jorg, R. (2020) *topGO: Enrichment Analysis for Gene Ontology* [R package version 2.42.0]. Available at: https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/topGO.html.

Ahn, J.K. *et al.* (2008) 'Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced expressions of IL-8, MMP-1 and MMP-3 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes', *Rheumatology*, 47(6), pp. 834–839. doi:10.1093/rheumatology/ken086.

Akiyoshi, H., Gonda, T. and Terada, T. (2008) 'A comparative histochemical and immunohistochemical study of aminergic, cholinergic and peptidergic innervation in rat, hamster, guinea pig, dog and human livers', *Liver*, 18(5), pp. 352–359. doi:10.1111/j.1600-0676.1998.tb00817.x.

Albo, D. *et al.* (2011) 'Neurogenesis in colorectal cancer is a marker of aggressive tumor behavior and poor outcomes: Neurogenesis in Colorectal Cancer', *Cancer*, 117(21), pp. 4834–4845. doi:10.1002/cncr.26117.

Alidadiani, N. *et al.* (2018) 'Epithelial mesenchymal transition Transcription Factor (TF): The structure, function and microRNA feedback loop', *Gene*, 674, pp. 115–120. doi:10.1016/j.gene.2018.06.049.

Al-Wadei, H.A.N. *et al.* (2012) 'Celecoxib and GABA Cooperatively Prevent the Progression of Pancreatic Cancer In Vitro and in Xenograft Models of Stress-Free and Stress-Exposed Mice', *PLoS ONE*. Edited by W. El-Rifai, 7(8), p. e43376. doi:10.1371/journal.pone.0043376.

Amir, M. *et al.* (2020) 'Hepatic Autonomic Nervous System and Neurotrophic Factors Regulate the Pathogenesis and Progression of Non-alcoholic Fatty Liver Disease', *Frontiers in Medicine*, 7, p. 62. doi:10.3389/fmed.2020.00062.

An, J. *et al.* (2021) 'Chronic stress promotes breast carcinoma metastasis by accumulating myeloid-derived suppressor cells through activating β-adrenergic signaling', *OncoImmunology*, 10(1), p. 2004659. doi:10.1080/2162402X.2021.2004659.

Anfossi, G. *et al.* (1993) 'Effect of dopamine on adenosine 3′,5′-cyclic monophosphate levels in human platelets', *General Pharmacology: The Vascular System*, 24(2), pp. 435–438. doi:10.1016/0306-3623(93)90329-V.

Aninat, C. *et al.* (2006) 'Expression of cytochromes P450, conjugating enzymes and nuclear receptors in human hepatoma HepaRG cells', *Drug Metabolism and Disposition*, 34(1), p. 75. doi:10.1124/dmd.105.006759.

Antoni, M.H. *et al.* (2006) 'The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms', *Nature Reviews Cancer*, 6, p. 240. Available at: http://dx.doi.org/10.1038/nrc1820.

Araki, K. *et al.* (2011) 'E/N-cadherin switch mediates cancer progression via TGF-β-induced epithelial-to-mesenchymal transition in extrahepatic cholangiocarcinoma', *British Journal of Cancer*, 105(12), pp. 1885–1893. doi:10.1038/bjc.2011.452.

Attallah, A.M. *et al.* (2011) 'Assessment of matrix metalloproteinase-1 for marking liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients', *The Egyptian Journal of Immunology*, 18(1), pp. 33–42.

Axelrod, J. and Weinshilboum, R. (1972) 'Catecholamines', *New England Journal of Medicine*, 287(5), pp. 237–242. doi:10.1056/NEJM197208032870508.

Ayala, G.E. *et al.* (2004) 'Growth and Survival Mechanisms Associated with Perineural Invasion in Prostate Cancer', *Cancer Research*, 64(17), pp. 6082–6090. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0838.

Ayala, G.E. *et al.* (2008) 'Cancer-Related Axonogenesis and Neurogenesis in Prostate Cancer', *Clinical Cancer Research*, 14(23), pp. 7593–7603. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1164.

Babapoor-Farrokhran, S. *et al.* (2015) 'Angiopoietin-like 4 is a potent angiogenic factor and a novel therapeutic target for patients with proliferative diabetic retinopathy', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(23), pp. E3030–E3039. doi:10.1073/pnas.1423765112.

Balaha, M., Kandeel, S. and Barakat, W. (2016) 'Carvedilol suppresses circulating and hepatic IL-6 responsible for hepatocarcinogenesis of chronically damaged liver in rats', *Toxicology and Applied Pharmacology*, 311, pp. 1–11. doi:10.1016/j.taap.2016.10.012.

Ballatori, N. and Truong, A.T. (1990) 'Cholestasis, altered junctional permeability, and inverse changes in sinusoidal and biliary glutathione release by vasopressin and epinephrine', *Molecular Pharmacology*, 38(1), pp. 64–71.

Baluk, P., Hashizume, H. and McDonald, D.M. (2005) 'Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer', *Current Opinion in Genetics & Development*, 15(1), pp. 102–111. doi:10.1016/j.gde.2004.12.005.

Banales, J.M. *et al.* (2019) 'Cholangiocyte pathobiology', *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(5), pp. 269–281. doi:10.1038/s41575-019-0125-y.

Barnum, K.J. and O'Connell, M.J. (2014) 'Cell Cycle Regulation by Checkpoints', in Noguchi, E. and Gadaleta, M.C. (eds) *Cell Cycle Control*. New York, NY: Springer New York (Methods in Molecular Biology), pp. 29–40. doi:10.1007/978-1-4939-0888-2_2.

Barron, T.I. *et al.* (2011) 'Beta Blockers and Breast Cancer Mortality: A Population- Based Study', *Journal of Clinical Oncology*, 29(19), pp. 2635–2644. doi:10.1200/JCO.2010.33.5422.

Beaulieu, J.-M. and Gainetdinov, R.R. (2011) 'The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors', *Pharmacological Reviews*. Edited by D.R. Sibley, 63(1), pp. 182–217. doi:10.1124/pr.110.002642.

Bechmann, L.P. *et al.* (2012) 'The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases', *Journal of Hepatology*, 56(4), pp. 952–964. doi:10.1016/j.jhep.2011.08.025.

Beckh, K. and Arnold, R. (1991) 'Regulation of bile secretion by sympathetic nerves in perfused rat liver', *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 261(5), pp. G775–G780. doi:10.1152/ajpgi.1991.261.5.G775.

Bednarsch, J., Kather, J., *et al.* (2021) 'Nerve Fibers in the Tumor Microenvironment as a Novel Biomarker for Oncological Outcome in Patients Undergoing Surgery for Perihilar Cholangiocarcinoma', *Liver Cancer*, 10(3), pp. 260–274. doi:10.1159/000515303.

Bednarsch, J., Tan, X., *et al.* (2021) 'The Presence of Small Nerve Fibers in the Tumor Microenvironment as Predictive Biomarker of Oncological Outcome Following Partial Hepatectomy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma', *Cancers*, 13(15), p. 3661. doi:10.3390/cancers13153661.

Bell, R.J.A. *et al.* (2016) 'Understanding TERT Promoter Mutations: A Common Path to Immortality', *Molecular Cancer Research*, 14(4), pp. 315–323. doi:10.1158/1541-7786.MCR-16-0003.

Ben-Jonathan, N. *et al.* (2019) 'Activation of the cGMP/protein kinase G system in breast cancer by the dopamine receptor-1', *Cancer Drug Resist* [Preprint]. doi:10.20517/cdr.2019.83.

Berthoud, H., Kressel, M. and Neuhuber, WinfriedL. (1992) 'An anterograde tracing study of the vagal innervation of rat liver, portal vein and biliary system', *Anatomy and Embryology*, 186(5). doi:10.1007/BF00185458.

Binmadi, N.O. and Basile, J.R. (2011) 'Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: A discussion of significance and review of the literature', *Oral Oncology*, 47(11), pp. 1005–1010. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.08.002.

Bismuth, H. (1982) 'Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver', *World Journal of Surgery*, 6(1), pp. 3–9. doi:10.1007/BF01656368.

Blancher, C. *et al.* (2000) 'Relationship of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha expression to vascular endothelial growth factor induction and hypoxia survival in human breast cancer cell lines', *Cancer Research*, 60(24), pp. 7106–7113.

Blaner, W.S. *et al.* (2009) 'Hepatic stellate cell lipid droplets: A specialized lipid droplet for retinoid storage', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1791(6), pp. 467–473. doi:10.1016/j.bbalip.2008.11.001.

Blaschko, H. (1942) 'The activity of l(-)-dopa decarboxylase', *The Journal of Physiology*, 101(3), pp. 337–349. doi:10.1113/jphysiol.1942.sp003988.

Boilly, B. *et al.* (2017) 'Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer', *Cancer Cell*, 31(3), pp. 342–354. doi:10.1016/j.ccell.2017.02.005.

Bonnans, C., Chou, J. and Werb, Z. (2014) 'Remodelling the extracellular matrix in development and disease', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(12), pp. 786–801. doi:10.1038/nrm3904.

Borcherding, D.C. *et al.* (2016) 'Expression and therapeutic targeting of dopamine receptor-1 (D1R) in breast cancer', *Oncogene*, 35(24), pp. 3103–3113. doi:10.1038/onc.2015.369.

Boyault, S. *et al.* (2006) 'Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets', *Hepatology*, 45(1), pp. 42–52. doi:10.1002/hep.21467.

Boyer, J.L. (2013) 'Bile formation and secretion', *Comprehensive Physiology*, 3(3), pp. 1035–1078. doi:10.1002/cphy.c120027.

Brivio, S. *et al.* (2015) 'Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Cancer Invasiveness: What Can We Learn from Cholangiocarcinoma?', *Journal of Clinical Medicine*, 4(12), pp. 2028–2041. doi:10.3390/jcm4121958.

Brohée, L. *et al.* (2015) 'Lipin-1 regulates cancer cell phenotype and is a potential target to potentiate rapamycin treatment', *Oncotarget*, 6(13), pp. 11264–11280. doi:10.18632/oncotarget.3595.

Brown, S.T. *et al.* (2009) 'Hypoxia inducible factor (HIF)-2α is required for the development of the catecholaminergic phenotype of sympathoadrenal cells', *Journal of Neurochemistry*, 110(2), pp. 622–630. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06153.x.

Bruix, J. *et al.* (2017) 'Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial', *The Lancet*, 389(10064), pp. 56–66. doi:10.1016/S0140-6736(16)32453-9.

Burt, A.D. *et al.* (1989) 'Localization of adrenergic and neuropeptide tyrosine-containing nerves in the mammalian liver', *Hepatology*, 9(6), pp. 839–845. doi:10.1002/hep.1840090608.

Bussolino, F. *et al.* (1992) 'Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth', *The Journal of Cell Biology*, 119(3), pp. 629–641. doi:10.1083/jcb.119.3.629.

Cabillic, F. and Corlu, A. (2016) 'Regulation of Transdifferentiation and Retrodifferentiation by Inflammatory Cytokines in Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, 151(4), pp. 607–615. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.052.

Caja, L. *et al.* (2018) 'TGF-β and the Tissue Microenvironment: Relevance in Fibrosis and Cancer', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), p. 1294. doi:10.3390/ijms19051294.

Calabro, S.R. *et al.* (2014) 'Hepatocyte Produced Matrix Metalloproteinases Are Regulated by CD147 in Liver Fibrogenesis', *PLoS ONE*. Edited by G. Ahlenstiel, 9(7), p. e90571. doi:10.1371/journal.pone.0090571.

Campbell, J.P. *et al.* (2012) 'Stimulation of Host Bone Marrow Stromal Cells by Sympathetic Nerves Promotes Breast Cancer Bone Metastasis in Mice', *PLoS Biology*. Edited by E. Sahai, 10(7), p. e1001363. doi:10.1371/journal.pbio.1001363.

Cano, A. *et al.* (2000) 'The transcription factor Snail controls epithelial–mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression', *Nature Cell Biology*, 2(2), pp. 76–83. doi:10.1038/35000025.

Carmeliet, P. and Tessier-Lavigne, M. (2005) 'Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring', *Nature*, 436(7048), pp. 193–200. doi:10.1038/nature03875.

Cavallaro, U. and Christofori, G. (2004) 'Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer', *Nature Reviews Cancer*, 4(2), pp. 118–132. doi:10.1038/nrc1276.

Cerec, V. *et al.* (2007) 'Transdifferentiation of hepatocyte-like cells from the human hepatoma HepaRG cell line through bipotent progenitor', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(4), pp. 957–967. doi:10.1002/hep.21536.

Chatterjee, S. *et al.* (2013) 'Tumor VEGF:VEGFR2 autocrine feed-forward loop triggers angiogenesis in lung cancer', *Journal of Clinical Investigation*, 123(4), pp. 1732–1740. doi:10.1172/JCI65385.

Chaudhary, K.R. *et al.* (2019) 'Effects of β-Adrenergic Antagonists on Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer', *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), p. 575. doi:10.3390/jcm8050575.

Chen, C. *et al.* (2018) 'The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications', *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1), p. 64. doi:10.1186/s13045-018-0605-5.

Chen, J.-W. *et al.* (2014) 'The prognostic effect of perineural invasion in esophageal squamous cell carcinoma', *BMC Cancer*, 14(1), p. 313. doi:10.1186/1471-2407-14-313.

Cheng, A.-L. *et al.* (2021) 'Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma', *Journal of Hepatology*, p. S0168827821022418. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030.

Cheong, H.I. *et al.* (2016) 'Hypoxia sensing through β-adrenergic receptors', *JCI Insight*, 1(21). doi:10.1172/jci.insight.90240.

Chiang, D.Y. *et al.* (2008) 'Focal Gains of VEGFA and Molecular Classification of Hepatocellular Carcinoma', *Cancer Research*, 68(16), pp. 6779–6788. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0742.

Chiang, J.Y.L. (2009) 'Bile acids: regulation of synthesis', *Journal of Lipid Research*, 50(10), pp. 1955–1966. doi:10.1194/jlr.R900010-JLR200.

Chida Yoichi, Sudo Nobuyuki, and Kubo Chiharu (2009) 'Does stress exacerbate liver diseases?', *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21(1), pp. 202–208. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04110.x.

Christensen, N.J. (1991) 'The biochemical assessment of sympathoadrenal activity in man', *Clinical Autonomic Research*, 1(2), pp. 167–172. doi:10.1007/BF01826215.

Cillo, U. *et al.* (2006) 'Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system', *Journal of Hepatology*, 44(4), pp. 723–731. doi:10.1016/j.jhep.2005.12.015.

Claesson-Welsh, L. and Welsh, M. (2013) 'VEGFA and tumour angiogenesis', *Journal of Internal Medicine*, 273(2), pp. 114–127. doi:10.1111/joim.12019.

Collet, G. *et al.* (2014) 'Hypoxia-Regulated Overexpression of Soluble VEGFR2 Controls Angiogenesis and Inhibits Tumor Growth', *Molecular Cancer Therapeutics*, 13(1), pp. 165–178. doi:10.1158/1535-7163.MCT-13-0637.

Colotta, F. *et al.* (2009) 'Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability', *Carcinogenesis*, 30(7), pp. 1073–1081. doi:10.1093/carcin/bgp127.

Corlu, A. and Loyer, P. (2012) 'Regulation of the G1/S Transition in Hepatocytes: Involvement of the Cyclin-Dependent Kinase Cdk1 in the DNA Replication', *International Journal of Hepatology*, 2012, pp. 1–17. doi:10.1155/2012/689324.

Cornell, R.J. *et al.* (2003) 'Neuroepithelial interactions in prostate cancer are enhanced in the presence ofprostatic stroma', *Urology*, 61(4), pp. 870–875. doi:10.1016/S0090-4295(02)02426-3.

Cornil, C.A. *et al.* (2002) 'Dopamine activates noradrenergic receptors in the preoptic area', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(21), pp. 9320–9330.

Cruise, J., Houck, K. and Michalopoulos, G. (1985) 'Induction of DNA synthesis in cultured rat hepatocytes through stimulation of alpha 1 adrenoreceptor by norepinephrine', *Science*, 227(4688), pp. 749–751. doi:10.1126/science.2982212.

Cruise, J.L. *et al.* (1987) 'α1-Adrenergic effects and liver regeneration', *Hepatology*, 7(6), pp. 1189–1194. doi:10.1002/hep.1840070604.

Cui, B. *et al.* (2019) 'Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells', *Journal of Clinical Investigation*, 129(3), pp. 1030–1046. doi:10.1172/JCI121685.

Cutler, S.J. *et al.* (2017) 'Novel STAT binding elements mediate IL-6 regulation of MMP-1 and MMP-3', *Scientific Reports*, 7(1), p. 8526. doi:10.1038/s41598-017-08581-y.

Czyzyk-Krzeska, M.F. *et al.* (1994) 'Hypoxia increases rate of transcription and stability of tyrosine hydroxylase mRNA in pheochromocytoma (PC12) cells', *The Journal of Biological Chemistry*, 269(1), pp. 760–764.

Dai, S. *et al.* (2020) 'Chronic Stress Promotes Cancer Development', *Frontiers in Oncology*, 10, p. 1492. doi:10.3389/fonc.2020.01492.

Damania, A., Jain, E. and Kumar, A. (2014) 'Advancements in in vitro hepatic models: application for drug screening and therapeutics', *Hepatology International*, 8(1), pp. 23–38. doi:10.1007/s12072-013-9490-8.

Daniel, Y. *et al.* (2021) 'Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells', *Cancers*, 13(8), p. 1973. doi:10.3390/cancers13081973.

De Giorgi, V. *et al.* (2018) 'Propranolol for Off-label Treatment of Patients With Melanoma: Results From a Cohort Study', *JAMA Oncology*, 4(2), p. e172908. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2908.

Dean, M., Fojo, T. and Bates, S. (2005) 'Tumour stem cells and drug resistance', *Nature Reviews Cancer*, 5(4), pp. 275–284. doi:10.1038/nrc1590.

D'Errico, A. *et al.* (1996) 'Liver hepatocyte growth factor does not always correlate with hepatocellular proliferation in human liver lesions: its specific receptor c-met does', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 24(1), pp. 60–64. doi:10.1002/hep.510240112.

Desai, A. *et al.* (2019) 'Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review', *World Journal of Hepatology*, 11(1), pp. 1–18. doi:10.4254/wjh.v11.i1.1.

Désert, R. *et al.* (2017) 'Human hepatocellular carcinomas with a periportal phenotype have the lowest potential for early recurrence after curative resection', *Hepatology*, 66(5), pp. 1502–1518. doi:10.1002/hep.29254.

Désert, R., Nieto, N. and Musso, O. (2018) 'Dimensions of hepatocellular carcinoma phenotypic diversity', *World Journal of Gastroenterology*, 24(40), pp. 4536–4547. doi:10.3748/wjg.v24.i40.4536.

Diaz, E.S., Karlan, B.Y. and Li, A.J. (2012) 'Impact of beta blockers on epithelial ovarian cancer survival', *Gynecologic Oncology*, 127(2), pp. 375–378. doi:10.1016/j.ygyno.2012.07.102.

Ding, Q. (2015) 'Carvedilol may attenuate liver cirrhosis by inhibiting angiogenesis through the VEGF-Src-ERK signaling pathway', *World Journal of Gastroenterology*, 21(32), p. 9566. doi:10.3748/wjg.v21.i32.9566.

Do, T.-V. *et al.* (2008) 'Transforming Growth Factor-β1, Transforming Growth Factor-β2, and Transforming Growth Factor-β3 Enhance Ovarian Cancer Metastatic Potential by Inducing a Smad3-Dependent Epithelial-to-Mesenchymal Transition', *Molecular Cancer Research*, 6(5), pp. 695–705. doi:10.1158/1541-7786.MCR-07-0294.

Du, P. *et al.* (2020) 'Chronic stress promotes EMT-mediated metastasis through activation of STAT3 signaling pathway by miR-337-3p in breast cancer', *Cell Death & Disease*, 11(9), p. 761. doi:10.1038/s41419-020-02981-1.

Du, Z. and Lovly, C.M. (2018) 'Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer', *Molecular Cancer*, 17(1), p. 58. doi:10.1186/s12943-018-0782-4.

Dubois-Pot-Schneider, H. *et al.* (2014) 'Inflammatory cytokines promote the retrodifferentiation of tumor-derived hepatocyte-like cells to progenitor cells', *Hepatology*, 60(6), pp. 2077–2090. doi:10.1002/hep.27353.

Dubuisson, L. (2002) 'Inhibition of rat liver fibrogenesis through noradrenergic antagonism', *Hepatology*, 35(2), pp. 325–331. doi:10.1053/jhep.2002.31166.

Duraker, N., ŞiŞman, S. and Can, G. (2003) 'The Significance of Perineural Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Gastric Carcinoma', *Surgery Today*, 33(2), pp. 95–100. doi:10.1007/s005950300020.

Duseja, A. (2014) 'Staging of Hepatocellular Carcinoma', *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4, pp. S74–S79. doi:10.1016/j.jceh.2014.03.045.

Dvorak, H.F. (1986) 'Tumors: Wounds That Do Not Heal', *New England Journal of Medicine*. Edited by J.S. Flier and L.H. Underhill, 315(26), pp. 1650–1659. doi:10.1056/NEJM198612253152606.

Eastham, A.M. *et al.* (2007) 'Epithelial-Mesenchymal Transition Events during Human Embryonic Stem Cell Differentiation', *Cancer Research*, 67(23), pp. 11254–11262. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2253.

Eckerling, A. *et al.* (2021) 'Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions', *Nature Reviews Cancer*, 21(12), pp. 767–785. doi:10.1038/s41568-021-00395-5.

Edwards, S.L. *et al.* (1996) 'Distinct preganglionic neurons innervate noradrenaline and adrenaline cells in the cat adrenal medulla', *Neuroscience*, 70(3), pp. 825–832. doi:10.1016/S0306-4522(96)83019-3.

El-Khoueiry, A.B. *et al.* (2017) 'Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial', *The Lancet*, 389(10088), pp. 2492–2502. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.

El-Salhy, M., Stenling, R. and Grimelius, L. (1993) 'Peptidergic Innervation and Endocrine Cells in the Human Liver', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 28(9), pp. 809–815. doi:10.3109/00365529309104014.

Eng, J.W.-L. *et al.* (2014) 'A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response', *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 63(11), pp. 1115–1128. doi:10.1007/s00262-014-1617-9.

Español–Suñer, R. *et al.* (2012) 'Liver Progenitor Cells Yield Functional Hepatocytes in Response to Chronic Liver Injury in Mice', *Gastroenterology*, 143(6), pp. 1564-1575.e7. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.024.

Esteller, A. (2008) 'Physiology of bile secretion', *World Journal of Gastroenterology*, 14(37), p. 5641. doi:10.3748/wjg.14.5641.

Esteves, F., Rueff, J. and Kranendonk, M. (2021) 'The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism—A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family', *Journal of Xenobiotics*, 11(3), pp. 94–114. doi:10.3390/jox11030007.

Eto, K. *et al.* (2000) 'RGD-independent Binding of Integrin α9β1 to the ADAM-12 and -15 Disintegrin Domains Mediates Cell-Cell Interaction', *Journal of Biological Chemistry*, 275(45), pp. 34922–34930. doi:10.1074/jbc.M001953200.

Exton, J.H. and Park, C.R. (1968) 'The role of cyclic AMP in the control of liver metabolism', *Advances in Enzyme Regulation*, 6, pp. 391–407. doi:10.1016/0065-2571(68)90024-1.

Fabre, N. *et al.* (2003) 'A new hepatoma cell line for toxicity testing at repeated doses', *Cell Biology and Toxicology*, 19(2), pp. 71–82. doi:10.1023/a:1023304005217.

Fabris, L. and Strazzabosco, M. (2011) 'Epithelial-Mesenchymal Interactions in Biliary Diseases', *Seminars in Liver Disease*, 31(01), pp. 011–032. doi:10.1055/s-0031-1272832.

Fagan, J.J. *et al.* (1998) 'Perineural Invasion in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck', *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 124(6), p. 637. doi:10.1001/archotol.124.6.637.

Fan, Y. *et al.* (2021) 'Mechanical tibial loading remotely suppresses brain tumors by dopamine-mediated downregulation of CCN4', *Bone Research*, 9(1), p. 26. doi:10.1038/s41413-021-00144-2.

Fekir, K. *et al.* (2019) 'Retrodifferentiation of Human Tumor Hepatocytes to Stem Cells Leads to Metabolic Reprogramming and Chemoresistance', *Cancer Research*, 79(8), pp. 1869–1883. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-2110.

Felten, D.L., O'Banion, M.K. and Maida, M.S. (2016) 'Peripheral Nervous System', in *Netter's Atlas of Neuroscience*. Elsevier, pp. 153–231. doi:10.1016/B978-0-323-26511-9.00009-6.

Ferlay, J. *et al.* (2020) *Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.* Available at: https://gco.iarc.fr/today (Accessed: 29 November 2021).

Finn, R.S. *et al.* (2020) 'Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma', *New England Journal of Medicine*, 382(20), pp. 1894–1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745.

Fiory, F. *et al.* (2019) 'Role of the HIF-1α/Nur77 axis in the regulation of the tyrosine hydroxylase expression by insulin in PC12 cells', *Journal of Cellular Physiology*, 234(7), pp. 11861–11870. doi:10.1002/jcp.27898.

Fisher, D.T., Appenheimer, M.M. and Evans, S.S. (2014) 'The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment', *Seminars in Immunology*, 26(1), pp. 38–47. doi:10.1016/j.smim.2014.01.008.

Font-Burgada, J. *et al.* (2015) 'Hybrid Periportal Hepatocytes Regenerate the Injured Liver without Giving Rise to Cancer', *Cell*, 162(4), pp. 766–779. doi:10.1016/j.cell.2015.07.026.

Forssmann, W.G. and Ito, S. (1977) 'Hepatocyte innervation in primates', *The Journal of Cell Biology*, 74(1), pp. 299–313. doi:10.1083/jcb.74.1.299.

Forsythe, J.A. *et al.* (1996) 'Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1', *Molecular and Cellular Biology*, 16(9), pp. 4604–4613. doi:10.1128/MCB.16.9.4604.

Fu, L. *et al.* (2021) 'Repurposing non-oncology small-molecule drugs to improve cancer therapy: Current situation and future directions', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, p. S2211383521003488. doi:10.1016/j.apsb.2021.09.006.

Fukuda, Y. *et al.* (1996) 'Demonstration of Noradrenaline-Immunoreactive Nerve Fibres in the Liver', *Journal of International Medical Research*, 24(6), pp. 466–472. doi:10.1177/030006059602400603.

Gandhi, S. *et al.* (2021) 'Phase I Clinical Trial of Combination Propranolol and Pembrolizumab in Locally Advanced and Metastatic Melanoma: Safety, Tolerability, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity', *Clinical Cancer Research*, 27(1), pp. 87–95. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2381.

Gao, B., Radaeva, S. and Park, O. (2009) 'Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases', *Journal of Leukocyte Biology*, 86(3), pp. 513–528. doi:10.1189/JLB.0309135.

Geisler, F. and Strazzabosco, M. (2015) 'Emerging roles of Notch signaling in liver disease', *Hepatology*, 61(1), pp. 382–392. doi:10.1002/hep.27268.

Ghosh, P.M. *et al.* (2012) 'Role of β-adrenergic receptors in regulation of hepatic fat accumulation during aging', *Journal of Endocrinology*, 213(3), pp. 251–261. doi:10.1530/JOE-11-0406.

Gialeli, C., Theocharis, A.D. and Karamanos, N.K. (2011) 'Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting: MMPs as potential targets in malignancy', *FEBS Journal*, 278(1), pp. 16–27. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x.

Gillis, R.D. *et al.* (2021) 'Carvedilol blocks neural regulation of breast cancer progression in vivo and is associated with reduced breast cancer mortality in patients', *European Journal of Cancer*, 147, pp. 106–116. doi:10.1016/j.ejca.2021.01.029.

Gilman, A.G. (1987) 'G Proteins: Transducers of Receptor-Generated Signals', *Annual Review of Biochemistry*, 56(1), pp. 615–649. doi:10.1146/annurev.bi.56.070187.003151.

Glaise, D. *et al.* (1998) 'Cell cycle gene regulation in reversibly differentiated new human hepatoma cell lines', *Cell Growth Differentiation*, 9(2), pp. 165–176. Available at: http://cgd.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/9/2/165.

Goldstein, D.S. *et al.* (1999) 'Sources and Physiological Significance of Plasma Dopamine Sulfate', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(7), pp. 2523–2531. doi:10.1210/jcem.84.7.5864.

Goldstein, D.S. (2010) 'Adrenal Responses to Stress', *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30(8), pp. 1433–1440. doi:10.1007/s10571-010-9606-9.

Goldstein, D.S., Eisenhofer, G. and Kopin, I. (2003) 'Sources and Significance of Plasma Levels of Catechols and Their Metabolites in Humans', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(3), pp. 800–811. doi:10.1124/jpet.103.049270.

Gómez-Lechón, M.J. *et al.* (2001) 'Expression and induction of a large set of drug-metabolizing enzymes by the highly differentiated human hepatoma cell line BC2', *European Journal of Biochemistry*, 268(5), pp. 1448–1459. doi:10.1046/j.1432-1327.2001.02011.x.

Goodman, O.B. *et al.* (1996) 'β-Arrestin acts as a clathrin adaptor in endocytosis of the β2-adrenergic receptor', *Nature*, 383(6599), pp. 447–450. doi:10.1038/383447a0.

Goodwin, B. *et al.* (2000) 'A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis', *Molecular Cell*, 6(3), pp. 517–526. doi:10.1016/s1097-2765(00)00051-4.

Gough, N.R. (2016) 'Focus Issue: New insights in GPCR to G protein signaling', *Science Signaling*, 9(423), pp. eg6–eg6. doi:10.1126/scisignal.aaf7642.

Gripon, P. *et al.* (2002) 'Infection of a human hepatoma cell line by hepatitis B virus', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(24), pp. 15655–15660. doi:10.1073/pnas.232137699.

Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) 'Immunity, Inflammation, and Cancer', *Cell*, 140(6), pp. 883–899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.

Grytli, H.H. *et al.* (2014) 'Association Between Use of β-Blockers and Prostate Cancer–Specific Survival: A Cohort Study of 3561 Prostate Cancer Patients with High-Risk or Metastatic Disease', *European Urology*, 65(3), pp. 635–641. doi:10.1016/j.eururo.2013.01.007.

Gu, F.-M. *et al.* (2011) 'IL-17 induces AKT-dependent IL-6/JAK2/STAT3 activation and tumor progression in hepatocellular carcinoma', *Molecular Cancer*, 10(1), p. 150. doi:10.1186/1476-4598-10-150.

Gu, Y. *et al.* (2015) 'The emerging roles of β-arrestins in fibrotic diseases', *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(11), pp. 1277–1287. doi:10.1038/aps.2015.74.

Gu, Z., Eils, R. and Schlesner, M. (2016) 'Complex heatmaps reveal patterns and correlations in multidimensional genomic data', *Bioinformatics*, 32(18), pp. 2847–2849. doi:10.1093/bioinformatics/btw313.

Guglin, M. *et al.* (2019) 'Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer', *Journal of the American College of Cardiology*, 73(22), pp. 2859–2868. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.495.

Guillot, J. *et al.* (2020) *Sympathetic axonal sprouting induces changes in macrophage populations and protects against pancreatic cancer*. preprint. Cancer Biology. doi:10.1101/2020.04.27.061648.

Guillouzo, A. *et al.* (2007) 'The human hepatoma HepaRG cells: A highly differentiated model for studies of liver metabolism and toxicity of xenobiotics', *Chemico-Biological Interactions*, 168(1), pp. 66–73. doi:10.1016/j.cbi.2006.12.003.

Guo, K. *et al.* (2009) 'Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol', *Oncology Reports*, 22(4), pp. 825–830. doi:10.3892/or_00000505.

Gupta, D.K., Singh, N. and Sahu, D.K. (2014) 'TGF-β Mediated Crosstalk between Malignant Hepatocyte and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma', *Cancer Growth and Metastasis*, 7, p. CGM.S14205. doi:10.4137/CGM.S14205.

Gurevich, E.V., Gainetdinov, R.R. and Gurevich, V.V. (2016) 'G protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions', *Pharmacological Research*, 111, pp. 1–16. doi:10.1016/j.phrs.2016.05.010.

Haldar, R. *et al.* (2018) 'Perioperative inhibition of β-adrenergic and COX2 signaling in a clinical trial in breast cancer patients improves tumor Ki-67 expression, serum cytokine levels, and PBMCs transcriptome', *Brain, Behavior, and Immunity*, 73, pp. 294–309. doi:10.1016/j.bbi.2018.05.014.

Han, C. *et al.* (2008) 'Alpha-1 adrenergic receptor transactivates signal transducer and activator of transcription-3 (Stat3) through activation of Src and epidermal growth factor receptor (EGFR) in hepatocytes', *Journal of Cellular Physiology*, 216(2), pp. 486–497. doi:10.1002/jcp.21420.

Han, H. *et al.* (2021) 'Vascular Endothelial Growth Factor Mediates the Sprouted Axonogenesis of Breast Cancer in Rat', *The American Journal of Pathology*, 191(3), pp. 515–526. doi:10.1016/j.ajpath.2020.12.006.

Hanahan, D. (2022) 'Hallmarks of Cancer: New Dimensions', *Cancer Discovery*, 12(1), pp. 31–46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2000) 'The Hallmarks of Cancer', *Cell*, 100(1), pp. 57–70. doi:10.1016/S0092-8674(00)81683-9.

Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) 'Hallmarks of Cancer: The Next Generation', *Cell*, 144(5), pp. 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.

Hartmann, H., Beckh, K. and Jungermann, K. (1982) 'Direct Control of Glycogen Metabolism in the Perfused Rat Liver by the Sympathetic Innervation', *European Journal of Biochemistry*, 123(3), pp. 521–526. doi:10.1111/j.1432-1033.1982.tb06562.x.

Hassan, S. *et al.* (2013) 'Behavioral stress accelerates prostate cancer development in mice', *Journal of Clinical Investigation*, p. JCI63324. doi:10.1172/JCI63324.

Hayakawa, Y. *et al.* (2017) 'Nerve Growth Factor Promotes Gastric Tumorigenesis through Aberrant Cholinergic Signaling', *Cancer Cell*, 31(1), pp. 21–34. doi:10.1016/j.ccell.2016.11.005.

Hazan, R.B. *et al.* (2000) 'Exogenous Expression of N-Cadherin in Breast Cancer Cells Induces Cell Migration, Invasion, and Metastasis', *Journal of Cell Biology*, 148(4), pp. 779–790. doi:10.1083/jcb.148.4.779.

Hazan, R.B. *et al.* (2004) 'Cadherin Switch in Tumor Progression', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1014(1), pp. 155–163. doi:10.1196/annals.1294.016.

Heerboth, S. *et al.* (2015) 'EMT and tumor metastasis', *Clinical and Translational Medicine*, 4(1), p. 6. doi:10.1186/s40169-015-0048-3.

Hein, L. and Kobilka, B.K. (1995) 'Adrenergic receptor signal transduction and regulation', *Neuropharmacology*, 34(4), pp. 357–366. doi:10.1016/0028-3908(95)00018-2.

Herrera, I. *et al.* (2016) 'The use of β-blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis':, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(10), pp. 1194–1197. doi:10.1097/MEG.0000000000000677.

Hijmans, B.S. *et al.* (2014) 'Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: Mechanism and metabolic consequences', *Biochimie*, 96, pp. 121–129. doi:10.1016/j.biochi.2013.06.007.

Höglinger, G.U. *et al.* (2004) 'Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease', *Nature Neuroscience*, 7(7), pp. 726–735. doi:10.1038/nn1265.

Hökfelt, T. *et al.* (1980) 'Peptidergic neurones', *Nature*, 284(5756), pp. 515–521. doi:10.1038/284515a0.

Holmes, D.I. and Zachary, I. (2005) 'The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease', *Genome Biology*, 6(2), p. 209. doi:10.1186/gb-2005-6-2-209.

Hoshida, Y. *et al.* (2009) 'Integrative Transcriptome Analysis Reveals Common Molecular Subclasses of Human Hepatocellular Carcinoma', *Cancer Research*, 69(18), pp. 7385–7392. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1089.

Houck, K.A., Cruise, J.L. and Michalopoulos, G. (1988) 'Norepinephrine modulates the growth-inhibitory effect of transforming growth factor-beta in primary rat hepatocyte cultures', *Journal of Cellular Physiology*, 135(3), pp. 551–555. doi:10.1002/jcp.1041350327.

Houck, K.A. and Michalopoulos, G.K. (1989) 'Altered responses of regenerating hepatocytes to norepinephrine and transforming growth factor type beta', *Journal of Cellular Physiology*, 141(3), pp. 503–509. doi:10.1002/jcp.1041410308.

Huan, H. *et al.* (2017) 'Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells', *Brain, Behavior, and Immunity*, 59, pp. 118–134. doi:10.1016/j.bbi.2016.08.016.

Huang, D. *et al.* (2014) 'Nerve fibers in breast cancer tissues indicate aggressive tumor progression', *Medicine*, 93(27), p. e172. doi:10.1097/MD.0000000000000172.

Huang, J., Bridges, L.C. and White, J.M. (2005) 'Selective Modulation of Integrin-mediated Cell Migration by Distinct ADAM Family Members', *Molecular Biology of the Cell*, 16(10), pp. 4982–4991. doi:10.1091/mbc.e05-03-0258.

Huang, L. *et al.* (2012) 'Monoamine oxidase A expression is suppressed in human cholangiocarcinoma via coordinated epigenetic and IL-6-driven events', *Laboratory Investigation*, 92(10), pp. 1451–1460. doi:10.1038/labinvest.2012.110.

Huard, J. *et al.* (2012) 'An integrative model links multiple inputs and signaling pathways to the onset of DNA synthesis in hepatocytes', *The FEBS Journal*, 279(18), pp. 3290–3313. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08572.x.

Hurr, C. *et al.* (2019) 'Liver sympathetic denervation reverses obesity-induced hepatic steatosis', *The Journal of Physiology*, p. JP277994. doi:10.1113/JP277994.

Iimuro, Y. *et al.* (2003) 'Delivery of matrix metalloproteinase-1 attenuates established liver fibrosis in the rat', *Gastroenterology*, 124(2), pp. 445–458. doi:10.1053/gast.2003.50063.

Ishibashi, H. *et al.* (2009) 'Liver architecture, cell function, and disease', *Seminars in Immunopathology*, 31(3), pp. 399–409. doi:10.1007/s00281-009-0155-6.

Itoh, T. and Miyajima, A. (2014) 'Liver regeneration by stem/progenitor cells: ITOH AND MIYAJIMA', *Hepatology*, 59(4), pp. 1617–1626. doi:10.1002/hep.26753.

Iwai, M., Miyashita, T. and Shimazu, T. (1991) 'Inhibition of glucose production during hepatic nerve stimulation in regenerating rat liver perfused in situ. Possible involvement of gap junctions in the action of sympathetic nerves', *European Journal of Biochemistry*, 200(1), pp. 69–74. doi:10.1111/j.1432-1033.1991.tb21049.x.

Izumi, T. *et al.* (2018) 'Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation', *Nature Communications*, 9(1), p. 5300. doi:10.1038/s41467-018-07747-0.

Jänig, W. (1989) 'Autonomic Nervous System', in Schmidt, R.F. and Thews, G. (eds) *Human Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 333–370. doi:10.1007/978-3-642-73831-9_16.

Jensen, K.J., Alpini, G. and Glaser, S. (2013) 'Hepatic nervous system and neurobiology of the liver', *Comprehensive Physiology*, 3(2), pp. 655–665. doi:10.1002/cphy.c120018.

Jeon, J. *et al.* (2018) '3′-Sialyllactose protects against osteoarthritic development by facilitating cartilage homeostasis', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(1), pp. 57–66. doi:10.1111/jcmm.13292.

Jeong, W.-I. *et al.* (2006) 'Kinetics of MMP-1 and MMP-3 produced by mast cells and macrophages in liver fibrogenesis of rat', *Anticancer Research*, 26(5A), pp. 3517–3526.

Ji, Y. *et al.* (2013) 'The role of β-adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells', *Cell Division*, 8(1), p. 1. doi:10.1186/1747-1028-8-1.

Ji, Y. *et al.* (2021) 'Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial', *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 147(7), p. 599. doi:10.1001/jamaoto.2021.0454.

Jiang, W. *et al.* (2019) 'Chronic restraint stress promotes hepatocellular carcinoma growth by mobilizing splenic myeloid cells through activating β-adrenergic signaling', *Brain, Behavior, and Immunity*, p. S0889159118303507. doi:10.1016/j.bbi.2019.05.031.

Jiang, Y.N. *et al.* (2015) 'Interleukin 6 trigged ataxia-telangiectasia mutated activation facilitates lung cancer metastasis via MMP-3/MMP-13 up-regulation', *Oncotarget*, 6(38), pp. 40719–40733. doi:10.18632/oncotarget.5825.

Johnson, J.O. (2013) 'Autonomic Nervous System Physiology', in *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Elsevier, pp. 208–217. doi:10.1016/B978-1-4377-1679-5.00012-0.

Jungermann, K. *et al.* (1987) 'Regulation of liver metabolism by the hepatic nerves', *Advances in Enzyme Regulation*, 26, pp. 63–88. doi:10.1016/0065-2571(87)90006-9.

Kalluri, R. and Weinberg, R.A. (2009) 'The basics of epithelial-mesenchymal transition', *Journal of Clinical Investigation*, 119(6), pp. 1420–1428. doi:10.1172/JCI39104.

Kamiya, A. *et al.* (2019) 'Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression', *Nature Neuroscience*, 22(8), pp. 1289–1305. doi:10.1038/s41593-019-0430-3.

Kandilis, A.N. *et al.* (2015) 'Liver innervation and hepatic function: new insights', *Journal of Surgical Research*, 194(2), pp. 511–519. doi:10.1016/j.jss.2014.12.006.

Kang, F. *et al.* (2014) 'Propranolol Inhibits Glucose Metabolism and 18F-FDG Uptake of Breast Cancer Through Posttranscriptional Downregulation of Hexokinase-2', *Journal of Nuclear Medicine*, 55(3), pp. 439–445. doi:10.2967/jnumed.113.121327.

Kaposi-Novak, P. (2006) 'Met-regulated expression signature defines a subset of human hepatocellular carcinomas with poor prognosis and aggressive phenotype', *Journal of Clinical Investigation*, 116(6), pp. 1582–1595. doi:10.1172/JCI27236.

Karin, M. and Greten, F.R. (2005) 'NF-κB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression', *Nature Reviews Immunology*, 5(10), pp. 749–759. doi:10.1038/nri1703.

Kasai, F. *et al.* (2018) 'HuH-7 reference genome profile: complex karyotype composed of massive loss of heterozygosity', *Human Cell*, 31(3), pp. 261–267. doi:10.1007/s13577-018-0212-3.

Kazerounian, S., Yee, K.O. and Lawler, J. (2008) 'Thrombospondins: from structure to therapeutics: Thrombospondins in cancer', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(5), pp. 700–712. doi:10.1007/s00018-007-7486-z.

Kiernan, F. (1833) 'XXIX. The anatomy and physiology of the liver', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 123, pp. 711–770. doi:10.1098/rstl.1833.0031.

Kikuchi, H. *et al.* (2009) 'Oncogenic KRAS and BRAF Differentially Regulate Hypoxia-Inducible Factor-1α and -2α in Colon Cancer', *Cancer Research*, 69(21), pp. 8499–8506. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2213.

Kim, Y.-N. *et al.* (2012) 'Anoikis Resistance: An Essential Prerequisite for Tumor Metastasis', *International Journal of Cell Biology*, 2012, pp. 1–11. doi:10.1155/2012/306879.

Kim-Fuchs, C. *et al.* (2014) 'Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: A critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment', *Brain, Behavior, and Immunity*, 40, pp. 40–47. doi:10.1016/j.bbi.2014.02.019.

Kinoshita, T., Tashiro, K. and Nakamura, T. (1989) 'Marked increase of HGF mRNA in non-parenchymal liver cells of rats treated with hepatotoxins', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 165(3), pp. 1229–1234. doi:10.1016/0006-291x(89)92733-2.

Kjaer, M. *et al.* (1994) 'No reinnervation of hepatic sympathetic nerves after liver transplantation in human subjects', *Journal of Hepatology*, 20(1), pp. 97–100. doi:10.1016/S0168-8278(05)80473-8.

Knowles, B.B., Howe, C.C. and Aden, D.P. (1980) 'Human hepatocellular carcinoma cell lines secrete the major plasma proteins and hepatitis B surface antigen', *Science (New York, N.Y.)*, 209(4455), pp. 497–499. doi:10.1126/science.6248960.

Koike, Y. *et al.* (2020) 'Fibroblast growth factor 2 accelerates the epithelial–mesenchymal transition in keratinocytes during wound healing process', *Scientific Reports*, 10(1), p. 18545. doi:10.1038/s41598-020-75584-7.

Krasna, M.J. *et al.* (1988) 'Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance', *Cancer*, 61(5), pp. 1018–1023. doi:10.1002/1097-0142(19880301)61:5<1018::aid-cncr2820610527>3.0.co;2-h.

Kudo, M. *et al.* (2018) 'Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial', *The Lancet*, 391(10126), pp. 1163–1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

Kumari, N. *et al.* (2016) 'Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance', *Tumor Biology*, 37(9), pp. 11553–11572. doi:10.1007/s13277-016-5098-7.

Kumari, N., Das, A. and Bhatt, A.N. (2019) 'Interleukin-6 confers radio-resistance by inducing Akt mediated glycolysis and reducing mitochondrial damage in cells', *The Journal of Biochemistry*, p. mvz091. doi:10.1093/jb/mvz091.

Kuol, N. *et al.* (2018) 'Role of the Nervous System in Tumor Angiogenesis', *Cancer Microenvironment*, 11(1), pp. 1–11. doi:10.1007/s12307-018-0207-3.

Lai, X. *et al.* (2020) 'Epithelial-Mesenchymal Transition and Metabolic Switching in Cancer: Lessons From Somatic Cell Reprogramming', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, p. 760. doi:10.3389/fcell.2020.00760.

Lamouille, S., Xu, J. and Derynck, R. (2014) 'Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(3), pp. 178–196. doi:10.1038/nrm3758.

Lanau, F. *et al.* (1997) 'Epinephrine and Norepinephrine Act as Potent Agonists at the Recombinant Human Dopamine D4 Receptor', *Journal of Neurochemistry*, 68(2), pp. 804–812. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.68020804.x.

Landen, C.N. *et al.* (2007) 'Neuroendocrine Modulation of Signal Transducer and Activator of Transcription-3 in Ovarian Cancer', *Cancer Research*, 67(21), pp. 10389–10396. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0858.

Lang, K. *et al.* (2004) 'Induction of a metastatogenic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs', *International Journal of Cancer*, 112(2), pp. 231–238. doi:10.1002/ijc.20410.

Laporte, S.A. *et al.* (1999) 'The 2-adrenergic receptor/ arrestin complex recruits the clathrin adaptor AP-2 during endocytosis', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), pp. 3712–3717. doi:10.1073/pnas.96.7.3712.

Lau, C. *et al.* (2021) 'The Voronoi theory of the normal liver lobular architecture and its applicability in hepatic zonation', *Scientific Reports*, 11(1), p. 9343. doi:10.1038/s41598-021-88699-2.

Lazou, A. *et al.* (2006) 'Dopamine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via activation of alpha1-adrenoceptors in the isolated rat heart', *Physiological Research*, 55(1), pp. 1–8.

Le Jan, S. *et al.* (2003) 'Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma', *The American Journal of Pathology*, 162(5), pp. 1521–1528. doi:10.1016/S0002-9440(10)64285-X.

Le Vee, M. *et al.* (2006) 'Functional expression of sinusoidal and canalicular hepatic drug transporters in the differentiated human hepatoma HepaRG cell line', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(1–2), pp. 109–117. doi:10.1016/j.ejps.2006.01.004.

Le Vee, M. *et al.* (2013) 'Polarized expression of drug transporters in differentiated human hepatoma HepaRG cells', *Toxicology in Vitro*, 27(6), pp. 1979–1986. doi:10.1016/j.tiv.2013.07.003.

Léauté-Labrèze, C. *et al.* (2015) 'A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma', *New England Journal of Medicine*, 372(8), pp. 735–746. doi:10.1056/NEJMoa1404710.

Lee, H. *et al.* (2021) 'Overexpression of dopamine receptor D2 promotes colorectal cancer progression by activating the β-catenin/ZEB1 axis', *Cancer Science*, 112(9), pp. 3732–3743. doi:10.1111/cas.15026.

Lee, J.A. *et al.* (1992) 'Disappearance of hepatic parenchymal nerves in human liver cirrhosis.', *Gut*, 33(1), pp. 87–91. doi:10.1136/gut.33.1.87.

Lee, J.-S. *et al.* (2004) 'Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling', *Hepatology*, 40(3), pp. 667–676. doi:10.1002/hep.20375.

Lelou, E. *et al.* (2022) 'The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes', *Cells*, 11(6), p. 1021. doi:10.3390/cells11061021.

Lemeshow, S. *et al.* (2011) 'β-Blockers and Survival among Danish Patients with Malignant Melanoma: A Population-Based Cohort Study', *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(10), pp. 2273–2279. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0249.

Levin, E.Y., Levenberg, B. and Kaufman, S. (1960) 'The enzymatic conversion of 3,4-dihydroxyphenylethylamine to norepinephrine', *The Journal of Biological Chemistry*, 235, pp. 2080–2086.

Li, G., Satyamoorthy, K. and Herlyn, M. (2001) 'N-cadherin-mediated intercellular interactions promote survival and migration of melanoma cells', *Cancer Research*, 61(9), pp. 3819–3825.

Li, H. *et al.* (2011) 'Hypoxia-inducible factor 1 alpha-activated angiopoietin-like protein 4 contributes to tumor metastasis via vascular cell adhesion molecule-1/integrin β1 signaling in human hepatocellular carcinoma', *Hepatology*, 54(3), pp. 910–919. doi:10.1002/hep.24479.

Li, J. *et al.* (2014) 'Monoamine oxidase A suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling', *Journal of Hepatology*, 60(6), pp. 1225–1234. doi:10.1016/j.jhep.2014.02.025.

Li, J. *et al.* (2017) 'Dopamine D2 receptor antagonist sulpiride enhances dexamethasone responses in the treatment of drug-resistant and metastatic breast cancer', *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), pp. 1282–1296. doi:10.1038/aps.2017.24.

Li, T.-H. *et al.* (2020) 'Propranolol Is Associated with Lower Risk of Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Cirrhosis: A Tertiary-Center Study and Indirect Comparison with Meta-Analysis', *Gastroenterology Research and Practice*, 2020, pp. 1–7. doi:10.1155/2020/1892584.

Li, W. *et al.* (2012) 'VEGF upregulates VEGF receptor-2 on human outer root sheath cells and stimulates proliferation through ERK pathway', *Molecular Biology Reports*, 39(9), pp. 8687–8694. doi:10.1007/s11033-012-1725-6.

Li, X. *et al.* (2017) 'Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma', *Gut*, 66(1), pp. 157–167. doi:10.1136/gutjnl-2015-310514.

Li, X.-Q. *et al.* (2021) 'β-arrestin2 regulating β2-adrenergic receptor signaling in hepatic stellate cells contributes to hepatocellular carcinoma progression', *Journal of Cancer*, 12(24), pp. 7287–7299. doi:10.7150/jca.59291.

Li, Y. *et al.* (2020) 'Sustained Adrenergic Activation of YAP1 Induces Anoikis Resistance in Cervical Cancer Cells', *iScience*, 23(7), p. 101289. doi:10.1016/j.isci.2020.101289.

Li, Z.S. (2006) 'Physiological Modulation of Intestinal Motility by Enteric Dopaminergic Neurons and the D2 Receptor: Analysis of Dopamine Receptor Expression, Location, Development, and Function in Wild-Type and Knock-Out Mice', *Journal of Neuroscience*, 26(10), pp. 2798–2807. doi:10.1523/JNEUROSCI.4720-05.2006.

Licht, C.M.M. *et al.* (2010) 'Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(5), pp. 2458–2466. doi:10.1210/jc.2009-2801.

Lichtinghagen, R. *et al.* (1995) 'Expression Pattern of Matrix Metalloproteinases in Human Liver', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 33(2). doi:10.1515/cclm.1995.33.2.65.

Lichtinghagen, R. *et al.* (2003) 'Expression and coordinated regulation of matrix metalloproteinases in chronic hepatitis C and hepatitis C virus-induced liver cirrhosis', *Clinical Science (London, England: 1979)*, 105(3), pp. 373–382. doi:10.1042/CS20030098.

Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J.A., *et al.* (2009) 'Perineural invasion in cancer: A Review of the Literature', *Cancer*, 115(15), pp. 3379–3391. doi:10.1002/cncr.24396.

Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J., *et al.* (2009) 'Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 27(31), pp. 5131–5137. doi:10.1200/JCO.2009.22.4949.

Lin, C.-S. *et al.* (2015) 'Carvedilol use is associated with reduced cancer risk: A nationwide population-based cohort study', *International Journal of Cardiology*, 184, pp. 9–13. doi:10.1016/j.ijcard.2015.02.015.

Lin, J.-L. *et al.* (2008) 'Hypoxia-inducible factor-1α regulates matrix metalloproteinase-1 activity in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells', *FEBS Letters*, 582(17), pp. 2615–2619. doi:10.1016/j.febslet.2008.06.033.

Lin, W.-W. and Karin, M. (2007) 'A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer', *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), pp. 1175–1183. doi:10.1172/JCI31537.

Lin, X.-H. *et al.* (2020) 'Norepinephrine-stimulated HSCs secrete sFRP1 to promote HCC progression following chronic stress via augmentation of a Wnt16B/β-catenin positive feedback loop', *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1), p. 64. doi:10.1186/s13046-020-01568-0.

Ling, L. *et al.* (2019) 'Carvedilol improves liver cirrhosis in rats by inhibiting hepatic stellate cell activation, proliferation, invasion and collagen synthesis', *Molecular Medicine Reports* [Preprint]. doi:10.3892/mmr.2019.10401.

Liou, S.-F. *et al.* (2009) 'Inhibition of human prostate cancer cells proliferation by a selective alpha1-adrenoceptor antagonist labedipinedilol-A involves cell cycle arrest and apoptosis', *Toxicology*, 256(1–2), pp. 13–24. doi:10.1016/j.tox.2008.10.025.

Liu, D. *et al.* (2016) 'β2-AR signaling controls trastuzumab resistance-dependent pathway', *Oncogene*, 35(1), pp. 47–58. doi:10.1038/onc.2015.58.

Liu, K. *et al.* (2021) 'Metabolic stress drives sympathetic neuropathy within the liver', *Cell Metabolism*, 33(3), pp. 666-675.e4. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.012.

Liu, Q. *et al.* (2021) 'Dopamine improves chemotherapeutic efficacy for pancreatic cancer by regulating macrophage-derived inflammations', *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 70(8), pp. 2165–2177. doi:10.1007/s00262-020-02816-0.

Liu, T. *et al.* (2014) 'Selective α1B- and α1D-adrenoceptor antagonists suppress noradrenaline-induced activation, proliferation and ECM secretion of rat hepatic stellate cells in vitro', *Acta Pharmacologica Sinica*, 35(11), pp. 1385–1392. doi:10.1038/aps.2014.84.

Liu, W. *et al.* (2019) 'PI3K/AKT inhibitors aggravate death receptor-mediated hepatocyte apoptosis and liver injury', *Toxicology and Applied Pharmacology*, 381, p. 114729. doi:10.1016/j.taap.2019.114729.

Ljubimova, J.Y. *et al.* (1997) 'Expression of HGF, its receptor c-met, c-myc, and albumin in cirrhotic and neoplastic human liver tissue', *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 45(1), pp. 79–87. doi:10.1177/002215549704500111.

Llovet, J., Brú, C. and Bruix, J. (1999) 'Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification', *Seminars in Liver Disease*, 19(03), pp. 329–338. doi:10.1055/s-2007-1007122.

Llovet, J.M. *et al.* (2008) 'Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma', *New England Journal of Medicine*, 359(4), pp. 378–390. doi:10.1056/NEJMoa0708857.

Lo Sasso, G. *et al.* (2010) 'Down-regulation of the LXR transcriptome provides the requisite cholesterol levels to proliferating hepatocytes', *Hepatology*, 51(4), pp. 1334–1344. doi:10.1002/hep.23436.

López-Terrada, D. *et al.* (2009) 'Hep G2 is a hepatoblastoma-derived cell line', *Human Pathology*, 40(10), pp. 1512–1515. doi:10.1016/j.humpath.2009.07.003.

Lu, R. *et al.* (2017) 'Neurons generated from carcinoma stem cells support cancer progression', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), p. 16036. doi:10.1038/sigtrans.2016.36.

Lu, T.T. *et al.* (2000) 'Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors', *Molecular Cell*, 6(3), pp. 507–515. doi:10.1016/s1097-2765(00)00050-2.

Luo, W. *et al.* (2009) 'GAGE: generally applicable gene set enrichment for pathway analysis', *BMC Bioinformatics*, 10(1), p. 161. doi:10.1186/1471-2105-10-161.

Luo, W. and Brouwer, C. (2013) 'Pathview: an R/Bioconductor package for pathway-based data integration and visualization', *Bioinformatics*, 29(14), pp. 1830–1831. doi:10.1093/bioinformatics/btt285.

Lutgendorf, S.K. *et al.* (2002) 'Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma', *Cancer*, 95(4), pp. 808–815. doi:10.1002/cncr.10739.

Magnon, C. *et al.* (2013) 'Autonomic Nerve Development Contributes to Prostate Cancer Progression', *Science*, 341(6142), pp. 1236361–1236361. doi:10.1126/science.1236361.

Maher, J.J. (1993) 'Cell-specific expression of hepatocyte growth factor in liver. Upregulation in sinusoidal endothelial cells after carbon tetrachloride', *The Journal of Clinical Investigation*, 91(5), pp. 2244–2252. doi:10.1172/JCI116451.

Makowska, Z. *et al.* (2016) 'Gene expression analysis of biopsy samples reveals critical limitations of transcriptome-based molecular classifications of hepatocellular carcinoma: Molecular classification of HCC biopsies', *The Journal of Pathology: Clinical Research*, 2(2), pp. 80–92. doi:10.1002/cjp2.37.

Mani, S.A. *et al.* (2008) 'The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells', *Cell*, 133(4), pp. 704–715. doi:10.1016/j.cell.2008.03.027.

Mann, R., Bhathal, P.S. and Bell, C. (1991) 'Sympathetic innervation of the liver in man and dog: An immunohistochemical study', *Clinical Autonomic Research*, 1(2), pp. 141–145. doi:10.1007/BF01826211.

Mannelli, M. *et al.* (1982) 'A study on human adrenal secretion. Measurement of epinephrine, norepinephrine, dopamine and Cortisol in peripheral and adrenal venous blood under surgical stress', *Journal of Endocrinological Investigation*, 5(2), pp. 91–95. doi:10.1007/BF03350497.

Manning, B.D. and Toker, A. (2017) 'AKT/PKB Signaling: Navigating the Network', *Cell*, 169(3), pp. 381–405. doi:10.1016/j.cell.2017.04.001.

Marconi, G.D. *et al.* (2021) 'Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT): The Type-2 EMT in Wound Healing, Tissue Regeneration and Organ Fibrosis', *Cells*, 10(7), p. 1587. doi:10.3390/cells10071587.

Martin, M. and Herceg, Z. (2012) 'From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms', *Genome Medicine*, 4(1), p. 8. doi:10.1186/gm307.

Mathew, R., Karantza-Wadsworth, V. and White, E. (2007) 'Role of autophagy in cancer', *Nature Reviews Cancer*, 7(12), pp. 961–967. doi:10.1038/nrc2254.

Matthews, H.K., Bertoli, C. and de Bruin, R.A.M. (2022) 'Cell cycle control in cancer', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1), pp. 74–88. doi:10.1038/s41580-021-00404-3.

Mauffrey, P. *et al.* (2019) 'Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer', *Nature*, 569(7758), pp. 672–678. doi:10.1038/s41586-019-1219-y.

Mayati, A. *et al.* (2017) 'β2-adrenergic receptor-mediated in vitro regulation of human hepatic drug transporter expression by epinephrine', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, pp. 302–312. doi:10.1016/j.ejps.2017.06.010.

Mazor, R. *et al.* (2013) 'Matrix Metalloproteinase-1-mediated Up-regulation of Vascular Endothelial Growth Factor-2 in Endothelial Cells', *Journal of Biological Chemistry*, 288(1), pp. 598–607. doi:10.1074/jbc.M112.417451.

McCuskey, R.S. (2004) 'Anatomy of efferent hepatic nerves', *The Anatomical Record*, 280A(1), pp. 821–826. doi:10.1002/ar.a.20087.

McGlynn, K.A., Petrick, J.L. and El-Serag, H.B. (2021) 'Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma', *Hepatology*, 73(S1), pp. 4–13. doi:10.1002/hep.31288.

Melhem-Bertrandt, A. *et al.* (2011) 'Beta-Blocker Use Is Associated With Improved Relapse-Free Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 29(19), pp. 2645–2652. doi:10.1200/JCO.2010.33.4441.

Michalopoulos, G.K. (2007) 'Liver regeneration', *Journal of Cellular Physiology*, 213(2), pp. 286–300. doi:10.1002/jcp.21172.

Michalopoulos, G.K. (2017) 'Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance', *Hepatology*, 65(4), pp. 1384–1392. doi:10.1002/hep.28988.

Millhorn, D.E. *et al.* (1997) 'Regulation of gene expression for tyrosine hydroxylase in oxygen sensitive cells by hypoxia', *Kidney International*, 51(2), pp. 527–535. doi:10.1038/ki.1997.73.

Minami, K. *et al.* (2017) 'Inhibitory Effects of Dopamine Receptor D1 Agonist on Mammary Tumor and Bone Metastasis', *Scientific Reports*, 7(1), p. 45686. doi:10.1038/srep45686.

Mishra, R.R. *et al.* (1998) 'Role of c-fos in hypoxia-induced AP-1 cis-element activity and tyrosine hydroxylase gene expression', *Brain Research. Molecular Brain Research*, 59(1), pp. 74–83. doi:10.1016/s0169-328x(98)00139-9.

Miyajima, A. *et al.* (2000) 'Role of Oncostatin M in hematopoiesis and liver development', *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 11(3), pp. 177–183. doi:10.1016/S1359-6101(00)00003-4.

Monga, S.P. (2015) 'β-Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis', *Gastroenterology*, 148(7), pp. 1294–1310. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.056.

Monvoisin, A. *et al.* (2002) 'Involvement of matrix metalloproteinase type-3 in hepatocyte growth factor-induced invasion of human hepatocellular carcinoma cells', *International Journal of Cancer*, 97(2), pp. 157–162. doi:10.1002/ijc.1595.

Morel, A.-P. *et al.* (2008) 'Generation of Breast Cancer Stem Cells through Epithelial-Mesenchymal Transition', *PLoS ONE*. Edited by J. Klefstrom, 3(8), p. e2888. doi:10.1371/journal.pone.0002888.

Morell, C.M. *et al.* (2017) 'Notch signaling and progenitor/ductular reaction in steatohepatitis', *PLOS ONE*. Edited by M.A. Avila, 12(11), p. e0187384. doi:10.1371/journal.pone.0187384.

Moretti, S. *et al.* (2013) 'β-adrenoceptors are upregulated in human melanoma and their activation releases pro-tumorigenic cytokines and metalloproteases in melanoma cell lines', *Laboratory Investigation*, 93(3), pp. 279–290. doi:10.1038/labinvest.2012.175.

Murata, M. *et al.* (2009) 'Hypoxia upregulates the expression of angiopoietin-like-4 in human articular chondrocytes: Role of angiopoietin-like-4 in the expression of matrix metalloproteinases and cartilage degradation', *Journal of Orthopaedic Research*, 27(1), pp. 50–57. doi:10.1002/jor.20703.

Musso, O. *et al.* (2020) 'Structure et fonctions des hépatocytes', in *EMC - Hépatologie*. ([Article 7-005-A-13], 0), pp. 1–18. Available at: https://www.em-consulte.com/article/1355219/structure-et-fonctions-des-hepatocytes.

Na, Z. *et al.* (2018) 'The effects of beta-blocker use on cancer prognosis: a meta-analysis based on 319,006 patients', *OncoTargets and Therapy*, Volume 11, pp. 4913–4944. doi:10.2147/OTT.S167422.

Nagatsu, T., Levitt, M. and Udenfriend, S. (1964) 'Tyrosine hydroxylase. The initial step in norepinephrine biosynthesis', *The Journal of Biological Chemistry*, 239, pp. 2910–2917.

Naim, A., Pan, Q. and Baig, M.S. (2017) 'Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Liver Diseases', *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 7(4), pp. 367–372. doi:10.1016/j.jceh.2017.09.004.

Nakabayashi, H. *et al.* (1982) 'Growth of human hepatoma cells lines with differentiated functions in chemically defined medium', *Cancer Research*, 42(9), pp. 3858–3863.

Nakagohri, T. *et al.* (2003) 'Aggressive Surgical Resection for Hilar-invasive and Peripheral Intrahepatic Cholangiocarcinoma', *World Journal of Surgery*, 27(3), pp. 289–293. doi:10.1007/s00268-002-6696-7.

Nakajima, S. *et al.* (2004) 'N-Cadherin Expression and Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Carcinoma', *Clinical Cancer Research*, 10(12), pp. 4125–4133. doi:10.1158/1078-0432.CCR-0578-03.

Nakatani, K. *et al.* (2004) 'Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function', *Medical Electron Microscopy*, 37(1), pp. 29–36. doi:10.1007/s00795-003-0229-9.

Nakayama, N. *et al.* (1995) 'Differing distribution of hepatocyte growth factor-positive cells in the liver of LEC rats with acute hepatitis, chronic hepatitis and hepatoma', *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, 86(1), pp. 5–9. doi:10.1111/j.1349-7006.1995.tb02980.x.

Naugler, W.E. (2014) 'Bile Acid Flux Is Necessary for Normal Liver Regeneration', *PLoS ONE*. Edited by W. Huang, 9(5), p. e97426. doi:10.1371/journal.pone.0097426.

Naugler, W.E. *et al.* (2015) 'Fibroblast Growth Factor Signaling Controls Liver Size in Mice With Humanized Livers', *Gastroenterology*, 149(3), pp. 728-740.e15. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.043.

Nemeth, E., Baird, A.W. and O'Farrelly, C. (2009) 'Microanatomy of the liver immune system', *Seminars in Immunopathology*, 31(3), pp. 333–343. doi:10.1007/s00281-009-0173-4.

Neuveut, C., Wei, Y. and Buendia, M.A. (2010) 'Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis', *Journal of Hepatology*, 52(4), pp. 594–604. doi:10.1016/j.jhep.2009.10.033.

Nishida, N. *et al.* (2006) 'Angiogenesis in cancer', *Vascular Health and Risk Management*, 2(3), pp. 213–219. doi:10.2147/vhrm.2006.2.3.213.

Nkontchou, G. *et al.* (2012) 'Effect of Long-term Propranolol Treatment on Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with HCV-Associated Cirrhosis', *Cancer Prevention Research*, 5(8), pp. 1007–1014. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0450.

Nobin, A. *et al.* (1977) 'Organization and function of the sympathetic innervation', *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 452, pp. 103–106.

Nobin, A. *et al.* (1978) 'Organization of the sympathetic innervation in liver tissue from monkey and man', *Cell and Tissue Research*, 195(3). doi:10.1007/BF00233883.

Noji, S. *et al.* (1990) 'Expression of hepatocyte growth factor gene in endothelial and Kupffer cells of damaged rat livers, as revealed by in situ hybridization', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 173(1), pp. 42–47. doi:10.1016/s0006-291x(05)81018-6.

Oakley, R.H. *et al.* (2000) 'Differential Affinities of Visual Arrestin, βArrestin1, and βArrestin2 for G Protein-coupled Receptors Delineate Two Major Classes of Receptors', *Journal of Biological Chemistry*, 275(22), pp. 17201–17210. doi:10.1074/jbc.M910348199.

Oben, J.A. *et al.* (2003) 'Norepinephrine and neuropeptide Y promote proliferation and collagen gene expression of hepatic myofibroblastic stellate cells', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 302(4), pp. 685–690. doi:10.1016/S0006-291X(03)00232-8.

Oben, J.A. *et al.* (2004) 'Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters', *Gut*, 53(3), pp. 438–445. doi:10.1136/gut.2003.026658.

O'Connor, J.W. and Gomez, E.W. (2014) 'Biomechanics of TGFβ-induced epithelial-mesenchymal transition: implications for fibrosis and cancer', *Clinical and Translational Medicine*, 3(1). doi:10.1186/2001-1326-3-23.

Oh, M.S. *et al.* (2021) 'The Impact of Beta Blockers on Survival Outcomes in Patients With Non–small-cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors', *Clinical Lung Cancer*, 22(1), pp. e57–e62. doi:10.1016/j.cllc.2020.07.016.

Okano, J., Shiota, G. and Kawasaki, H. (1999) 'Expression of hepatocyte growth factor (HGF) and HGF receptor (c-met) proteins in liver diseases: an immunohistochemical study', *Liver*, 19(2), pp. 151–159. doi:10.1111/j.1478-3231.1999.tb00025.x.

Palm, D. *et al.* (2006) 'The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers', *International Journal of Cancer*, 118(11), pp. 2744–2749. doi:10.1002/ijc.21723.

Pang, Y. *et al.* (2020) 'The clinical value and potential molecular mechanism of the downregulation of MAOA in hepatocellular carcinoma tissues', *Cancer Medicine*, p. cam4.3434. doi:10.1002/cam4.3434.

Pantziarka, P. *et al.* (2016) 'Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)- Propranolol as an anti-cancer agent', *ecancermedicalscience*, 10. doi:10.3332/ecancer.2016.680.

Paoli, P., Giannoni, E. and Chiarugi, P. (2013) 'Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1833(12), pp. 3481–3498. doi:10.1016/j.bbamcr.2013.06.026.

Parent, R. *et al.* (2004) 'Origin and characterization of a human bipotent liver progenitor cell line', *Gastroenterology*, 126(4), pp. 1147–1156. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.002.

Partecke, L.I. *et al.* (2016) 'Chronic stress increases experimental pancreatic cancer growth, reduces survival and can be antagonised by beta-adrenergic receptor blockade', *Pancreatology*, 16(3), pp. 423–433. doi:10.1016/j.pan.2016.03.005.

Pasquier, E. *et al.* (2016) 'Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study', *EBioMedicine*, 6, pp. 87–95. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.026.

Peinado, M.A. *et al.* (2002) 'The nitrergic autonomic innervation of the liver', *Autonomic Neuroscience*, 99(2), pp. 67–69. doi:10.1016/S1566-0702(02)00135-2.

Peixoto, R., Pereira, M. de L. and Oliveira, M. (2020) 'Beta-Blockers and Cancer: Where Are We?', *Pharmaceuticals*, 13(6), p. 105. doi:10.3390/ph13060105.

Perdiguero, E.G. *et al.* (2011) 'Alteration of Developmental and Pathological Retinal Angiogenesis in angptl4-deficient Mice', *Journal of Biological Chemistry*, 286(42), pp. 36841–36851. doi:10.1074/jbc.M111.220061.

Perugorria, M.J. *et al.* (2019) 'Wnt–β-catenin signalling in liver development, health and disease', *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(2), pp. 121–136. doi:10.1038/s41575-018-0075-9.

Pierce, S.R. *et al.* (2021) 'Targeting dopamine receptor D2 as a novel therapeutic strategy in endometrial cancer', *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), p. 61. doi:10.1186/s13046-021-01842-9.

Pikula, B. *et al.* (1994) 'Peptidergic Innervation of Rat Liver', *Cell vision: the journal of analytical morphology*, 1(3), pp. 227–236. Available at: https://www.researchgate.net/publication/289520381_Peptidergic_Innervation_of_Rat_Liver.

Pippig, S. *et al.* (1993) 'Overexpression of beta-arrestin and beta-adrenergic receptor kinase augment desensitization of beta 2-adrenergic receptors', *The Journal of Biological Chemistry*, 268(5), pp. 3201–3208.

Planz, G. and Planz, R. (1979) 'Dopamine-beta-hydroxylase, adrenaline, noradrenaline and dopamine in the venous blood of adrenal gland of man: a comparison with levels in the periphery of the circulation', *Experientia*, 35(2), pp. 207–208. doi:10.1007/BF01920619.

Polyak, K. and Weinberg, R.A. (2009) 'Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits', *Nature Reviews Cancer*, 9(4), pp. 265–273. doi:10.1038/nrc2620.

Popescu, D.-M. *et al.* (2019) 'Decoding human fetal liver haematopoiesis', *Nature*, 574(7778), pp. 365–371. doi:10.1038/s41586-019-1652-y.

Pornour, M. *et al.* (2015) 'New Perspective Therapy of Breast Cancer Based on Selective Dopamine Receptor D2 Agonist and Antagonist Effects on MCF-7 Cell Line', *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 10(2), pp. 214–223. doi:10.2174/1574892810666150416111831.

Powe, D.G. *et al.* (2010) 'Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival', *Oncotarget*, 1(7), pp. 628–638. doi:10.18632/oncotarget.101009.

Pullinger, C.R. *et al.* (2002) 'Human cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype', *Journal of Clinical Investigation*, 110(1), pp. 109–117. doi:10.1172/JCI0215387.

Pundavela, J. *et al.* (2014) 'ProNGF Correlates with Gleason Score and Is a Potential Driver of Nerve Infiltration in Prostate Cancer', *The American Journal of Pathology*, 184(12), pp. 3156–3162. doi:10.1016/j.ajpath.2014.08.009.

Pundavela, J. *et al.* (2015) 'Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer', *Molecular Oncology*, 9(8), pp. 1626–1635. doi:10.1016/j.molonc.2015.05.001.

Qi, J. *et al.* (2005) 'Transendothelial Migration of Melanoma Cells Involves N-Cadherin-mediated Adhesion and Activation of the β-Catenin Signaling Pathway', *Molecular Biology of the Cell*, 16(9), pp. 4386–4397. doi:10.1091/mbc.e05-03-0186.

Qian, B.-Z. and Pollard, J.W. (2010) 'Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis', *Cell*, 141(1), pp. 39–51. doi:10.1016/j.cell.2010.03.014.

Qian, X. *et al.* (2021) 'Dopamine Pathway Mediated by DRD5 Facilitates Tumor Growth via Enhancing Warburg Effect in Esophageal Cancer', *Frontiers in Oncology*, 11, p. 655861. doi:10.3389/fonc.2021.655861.

Quintero-Fabián, S. *et al.* (2019) 'Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer', *Frontiers in Oncology*, 9, p. 1370. doi:10.3389/fonc.2019.01370.

Ramakrishna, G. *et al.* (2013) 'From Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma: New Molecular Insights on Inflammation and Cellular Senescence', *Liver Cancer*, 2(3–4), pp. 367–383. doi:10.1159/000343852.

Rashid, A.J. *et al.* (2007) 'D1-D2 dopamine receptor heterooligomers with unique pharmacology are coupled to rapid activation of Gq/11 in the striatum', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(2), pp. 654–659. doi:10.1073/pnas.0604049104.

Raymond, R. and Millhorn, D. (1997) 'Regulation of tyrosine hydroxylase gene expression during hypoxia: Role of Ca2+ and PKC', *Kidney International*, 51(2), pp. 536–541. doi:10.1038/ki.1997.74.

Rebouissou, S. and Nault, J.-C. (2020) 'Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma', *Journal of Hepatology*, 72(2), pp. 215–229. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.017.

Regulska, K. *et al.* (2019) 'Can cardiovascular drugs support cancer treatment? The rationale for drug repurposing', *Drug Discovery Today*, 24(4), pp. 1059–1065. doi:10.1016/j.drudis.2019.03.010.

Renz, B.W. *et al.* (2018) 'β2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer', *Cancer Cell*, 33(1), pp. 75-90.e7. doi:10.1016/j.ccell.2017.11.007.

Rhim, A.D. *et al.* (2012) 'EMT and Dissemination Precede Pancreatic Tumor Formation', *Cell*, 148(1–2), pp. 349–361. doi:10.1016/j.cell.2011.11.025.

Ricciardi, M. *et al.* (2015) 'Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) induced by inflammatory priming elicits mesenchymal stromal cell-like immune-modulatory properties in cancer cells', *British Journal of Cancer*, 112(6), pp. 1067–1075. doi:10.1038/bjc.2015.29.

Rinon, A. *et al.* (2011) 'p53 coordinates cranial neural crest cell growth and epithelial-mesenchymal transition/delamination processes', *Development*, 138(9), pp. 1827–1838. doi:10.1242/dev.053645.

Robbins, J., Wakakuwa, K. and Ikeda, H. (1988) 'Noradrenaline action on cat retinal ganglion cells is mediated by dopamine (D2) receptors', *Brain Research*, 438(1–2), pp. 52–60. doi:10.1016/0006-8993(88)91322-4.

Rocks, N. *et al.* (2008) 'Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer', *Biochimie*, 90(2), pp. 369–379. doi:10.1016/j.biochi.2007.08.008.

Rodrigo-Torres, D. *et al.* (2014) 'The biliary epithelium gives rise to liver progenitor cells', *Hepatology*, 60(4), pp. 1367–1377. doi:10.1002/hep.27078.

Roh, J. *et al.* (2015) 'Perineural growth in head and neck squamous cell carcinoma: A review', *Oral Oncology*, 51(1), pp. 16–23. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.10.004.

Roskams, T.A. *et al.* (2004) 'Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: Canals, ductules, and ductular reactions in human livers', *Hepatology*, 39(6), pp. 1739–1745. doi:10.1002/hep.20130.

Rotstein, J. *et al.* (1984) 'Cell Cycle Kinetics of Rat Hepatocytes in Early Putative Preneoplastic Lesions in Hepatocarcinogenesis', *Cancer Research*, 44(7), p. 2913. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/44/7/2913.abstract.

Rui, L. (2014) 'Energy metabolism in the liver', *Comprehensive Physiology*, 4(1), pp. 177–197. doi:10.1002/cphy.c130024.

Rybaczyk, L.A. *et al.* (2008) 'An indicator of cancer: downregulation of Monoamine Oxidase-A in multiple organs and species', *BMC Genomics*, 9(1), p. 134. doi:10.1186/1471-2164-9-134.

Sancho-Bru, P. *et al.* (2006) 'Norepinephrine induces calcium spikes and proinflammatory actions in human hepatic stellate cells', *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 291(5), pp. G877-884. doi:10.1152/ajpgi.00537.2005.

Sasaki, M. *et al.* (2010) 'Bile Ductular Cells Undergoing Cellular Senescence Increase in Chronic Liver Diseases Along With Fibrous Progression', *American Journal of Clinical Pathology*, 133(2), pp. 212–223. doi:10.1309/AJCPWMX47TREYWZG.

Sastry, K.S.R. *et al.* (2007) 'Epinephrine Protects Cancer Cells from Apoptosis via Activation of cAMP-dependent Protein Kinase and BAD Phosphorylation', *Journal of Biological Chemistry*, 282(19), pp. 14094–14100. doi:10.1074/jbc.M611370200.

Schott, M.B. *et al.* (2017) 'β-Adrenergic induction of lipolysis in hepatocytes is inhibited by ethanol exposure', *Journal of Biological Chemistry*, 292(28), pp. 11815–11828. doi:10.1074/jbc.M117.777748.

Sekiya, S. and Suzuki, A. (2011) 'Glycogen synthase kinase 3 -dependent Snail degradation directs hepatocyte proliferation in normal liver regeneration', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(27), pp. 11175–11180. doi:10.1073/pnas.1016122108.

Seseke, F.G., Gardemann, A. and Jungermann, K. (1992) 'Signal propagation via gap junctions, a key step in the regulation of liver metabolism by the sympathetic hepatic nerves', *FEBS Letters*, 301(3), pp. 265–270. doi:10.1016/0014-5793(92)80254-E.

Sevior, D.K., Pelkonen, O. and Ahokas, J.T. (2012) 'Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation', *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(2), pp. 257–261. doi:10.1016/j.biocel.2011.11.011.

Shaashua, L. *et al.* (2017) 'Perioperative COX-2 and β-Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial', *Clinical Cancer Research*, 23(16), pp. 4651–4661. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0152.

Shahzad, M.M.K. *et al.* (2010) 'Stress Effects on FosB- and Interleukin-8 (IL8)-driven Ovarian Cancer Growth and Metastasis', *Journal of Biological Chemistry*, 285(46), pp. 35462–35470. doi:10.1074/jbc.M110.109579.

Shan, T. *et al.* (2013) 'β2-AR-HIF-1α: a novel regulatory axis for stress-induced pancreatic tumor growth and angiogenesis', *Current Molecular Medicine*, 13(6), pp. 1023–1034.

Shan, T. *et al.* (2014) 'Novel regulatory program for norepinephrine-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric adenocarcinoma cell lines', *Cancer Science*, 105(7), pp. 847–856. doi:10.1111/cas.12438.

Shao, J. *et al.* (2016) 'Autonomic nervous infiltration positively correlates with pathological risk grading and poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma', *Thoracic Cancer*, 7(5), pp. 588–598. doi:10.1111/1759-7714.12374.

Shi, Y. *et al.* (2016) 'β2-Adrenergic receptor ablation modulates hepatic lipid accumulation and glucose tolerance in aging mice', *Experimental Gerontology*, 78, pp. 32–38. doi:10.1016/j.exger.2016.03.005.

Shibue, T. and Weinberg, R.A. (2011) 'Metastatic colonization: Settlement, adaptation and propagation of tumor cells in a foreign tissue environment', *Seminars in Cancer Biology*, 21(2), pp. 99–106. doi:10.1016/j.semcancer.2010.12.003.

Sibulesky, L. (2013) 'Normal liver anatomy', *Clinical Liver Disease*, 2(S1), pp. S1–S3. doi:10.1002/cld.124.

Sigala, B. *et al.* (2013) 'Sympathetic Nervous System Catecholamines and Neuropeptide Y Neurotransmitters Are Upregulated in Human NAFLD and Modulate the Fibrogenic Function of Hepatic Stellate Cells', *PLoS ONE*. Edited by G. Targher, 8(9), p. e72928. doi:10.1371/journal.pone.0072928.

Singal, A.G., Lampertico, P. and Nahon, P. (2020) 'Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends', *Journal of Hepatology*, 72(2), pp. 250–261. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.025.

Singh, A. and Settleman, J. (2010) 'EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer', *Oncogene*, 29(34), pp. 4741–4751. doi:10.1038/onc.2010.215.

Singh, M. *et al.* (2018) 'EMT: Mechanisms and therapeutic implications', *Pharmacology & Therapeutics*, 182, pp. 80–94. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.08.009.

Sloan, E.K. *et al.* (2010) 'The Sympathetic Nervous System Induces a Metastatic Switch in Primary Breast Cancer', *Cancer Research*, 70(18), pp. 7042–7052. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.

Song, K.-H. *et al.* (2007) 'Hepatocyte growth factor signaling pathway inhibits cholesterol 7alpha-hydroxylase and bile acid synthesis in human hepatocytes', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(6), pp. 1993–2002. doi:10.1002/hep.21878.

Sood, A.K. (2006) 'Stress Hormone-Mediated Invasion of Ovarian Cancer Cells', *Clinical Cancer Research*, 12(2), pp. 369–375. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1698.

Sood, A.K. *et al.* (2010) 'Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis', *Journal of Clinical Investigation*, 120(5), pp. 1515–1523. doi:10.1172/JCI40802.

Stanley, S. *et al.* (2010) 'Identification of neuronal subpopulations that project from hypothalamus to both liver and adipose tissue polysynaptically', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(15), pp. 7024–7029. doi:10.1073/pnas.1002790107.

Streba, L.A.M. (2014) 'Role of intrahepatic innervation in regulating the activity of liver cells', *World Journal of Hepatology*, 6(3), p. 137. doi:10.4254/wjh.v6.i3.137.

Strell, C. *et al.* (2012) 'Norepinephrine Promotes the β1-Integrin–Mediated Adhesion of MDA-MB-231 Cells to Vascular Endothelium by the Induction of a GROα Release', *Molecular Cancer Research*, 10(2), pp. 197–207. doi:10.1158/1541-7786.MCR-11-0130.

Suarez-Carmona, M. *et al.* (2017) 'EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression', *Molecular Oncology*, 11(7), pp. 805–823. doi:10.1002/1878-0261.12095.

Suyama, K. *et al.* (2002) 'A signaling pathway leading to metastasis is controlled by N-cadherin and the FGF receptor', *Cancer Cell*, 2(4), pp. 301–314. doi:10.1016/S1535-6108(02)00150-2.

Tabibian, J.H. *et al.* (2013) 'Physiology of cholangiocytes', *Comprehensive Physiology*, 3(1), pp. 541–565. doi:10.1002/cphy.c120019.

Taher, J., Farr, S. and Adeli, K. (2016) 'Central nervous system regulation of hepatic lipid and lipoprotein metabolism':, *Current Opinion in Lipidology*, p. 1. doi:10.1097/MOL.0000000000000373.

Tang, J. *et al.* (2013) 'β-Adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy', *Seminars in Cancer Biology*, 23(6), pp. 533–542. doi:10.1016/j.semcancer.2013.08.009.

Tank, A.W. and Lee Wong, D. (2015) 'Peripheral and central effects of circulating catecholamines', *Comprehensive Physiology*, 5(1), pp. 1–15. doi:10.1002/cphy.c140007.

Tennakoon, A. *et al.* (2015) 'Pathogenesis of Type 2 Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in Renal and Hepatic Fibrosis', *Journal of Clinical Medicine*, 5(1), p. 4. doi:10.3390/jcm5010004.

Thaker, P.H. *et al.* (2006) 'Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma', *Nature Medicine*, 12(8), pp. 939–944. doi:10.1038/nm1447.

The Cancer Genome Atlas Research Network *et al.* (2017) 'Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma', *Cell*, 169(7), pp. 1327-1341.e23. doi:10.1016/j.cell.2017.05.046.

Thomas, S.A. and Palmiter, R.D. (1997) 'Thermoregulatory and metabolic phenotypes of mice lacking noradrenaline and adrenaline', *Nature*, 387(6628), pp. 94–97. doi:10.1038/387094a0.

Thomsen, A.R.B. *et al.* (2016) 'GPCR-G Protein-β-Arrestin Super-Complex Mediates Sustained G Protein Signaling', *Cell*, 166(4), pp. 907–919. doi:10.1016/j.cell.2016.07.004.

Thorp, A.A. and Schlaich, M.P. (2015) 'Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome', *Journal of Diabetes Research*, 2015, pp. 1–11. doi:10.1155/2015/341583.

Tian, X. *et al.* (2017) 'Carvedilol Attenuates the Progression of Hepatic Fibrosis Induced by Bile Duct Ligation', *BioMed Research International*, 2017, pp. 1–10. doi:10.1155/2017/4612769.

Trefts, E., Gannon, M. and Wasserman, D.H. (2017) 'The liver', *Current Biology*, 27(21), pp. R1147–R1151. doi:10.1016/j.cub.2017.09.019.

Tsoulfas, G. (2019) 'Hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: The times are changing and so should we', *World Journal of Gastroenterology*, 25(29), pp. 3842–3848. doi:10.3748/wjg.v25.i29.3842.

Tsui, Y.-M., Chan, L.-K. and Ng, I.O.-L. (2020) 'Cancer stemness in hepatocellular carcinoma: mechanisms and translational potential', *British Journal of Cancer*, 122(10), pp. 1428–1440. doi:10.1038/s41416-020-0823-9.

Udumyan, R. *et al.* (2020) 'Beta-adrenergic receptor blockers and liver cancer mortality in a national cohort of hepatocellular carcinoma patients', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, pp. 1–9. doi:10.1080/00365521.2020.1762919.

Ulrich-Lai, Y.M. and Herman, J.P. (2009) 'Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses', *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), pp. 397–409. doi:10.1038/nrn2647.

Uyama, N., Geerts, A. and Reynaert, H. (2004) 'Neural connections between the hypothalamus and the liver', *The Anatomical Record*, 280A(1), pp. 808–820. doi:10.1002/ar.a.20086.

Valin, A. *et al.* (2020) 'IL6/sIL6R regulates TNFα-inflammatory response in synovial fibroblasts through modulation of transcriptional and post-transcriptional mechanisms', *BMC Molecular and Cell Biology*, 21(1), p. 74. doi:10.1186/s12860-020-00317-7.

Van Belle, E. *et al.* (1998) 'Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis', *Circulation*, 97(4), pp. 381–390. doi:10.1161/01.cir.97.4.381.

Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C. and Thompson, C.B. (2009) 'Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation', *Science*, 324(5930), pp. 1029–1033. doi:10.1126/science.1160809.

Vempati, P., Popel, A.S. and Mac Gabhann, F. (2014) 'Extracellular regulation of VEGF: Isoforms, proteolysis, and vascular patterning', *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 25(1), pp. 1–19. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.11.002.

de Visser, K.E., Eichten, A. and Coussens, L.M. (2006) 'Paradoxical roles of the immune system during cancer development', *Nature Reviews Cancer*, 6(1), pp. 24–37. doi:10.1038/nrc1782.

Voon, D.C.-C. *et al.* (2013) 'EMT-Induced Stemness and Tumorigenicity Are Fueled by the EGFR/Ras Pathway', *PLoS ONE*. Edited by M. Klymkowsky, 8(8), p. e70427. doi:10.1371/journal.pone.0070427.

Wakasa, Y. *et al.* (2019) 'Delay in hepatocyte proliferation and prostaglandin D2 synthase expression for cholestasis due to endotoxin during partial hepatectomy in rats', *Molecular Medicine Reports* [Preprint]. doi:10.3892/mmr.2019.10681.

Wan, S. *et al.* (2014) 'Tumor-Associated Macrophages Produce Interleukin 6 and Signal via STAT3 to Promote Expansion of Human Hepatocellular Carcinoma Stem Cells', *Gastroenterology*, 147(6), pp. 1393–1404. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.039.

Wang, H. *et al.* (2020) 'The Function of the HGF/c-Met Axis in Hepatocellular Carcinoma', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, p. 55. doi:10.3389/fcell.2020.00055.

Wang, H.M. *et al.* (2013) 'Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy', *Annals of Oncology*, 24(5), pp. 1312–1319. doi:10.1093/annonc/mds616.

Wang, M. *et al.* (2017) 'Role of tumor microenvironment in tumorigenesis', *Journal of Cancer*, 8(5), pp. 761–773. doi:10.7150/jca.17648.

Wang, W., Qiao, Y. and Li, Z. (2018) 'New Insights into Modes of GPCR Activation', *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(4), pp. 367–386. doi:10.1016/j.tips.2018.01.001.

Warburg, O. (1956) 'On the Origin of Cancer Cells', *Science*, 123(3191), pp. 309–314. doi:10.1126/science.123.3191.309.

Ward, M.M. *et al.* (1983) 'Epinephrine and norepinephrine responses in continuously collected human plasma to a series of stressors', *Psychosomatic Medicine*, 45(6), pp. 471–486. doi:10.1097/00006842-198312000-00002.

Wei, W.-J. *et al.* (2016) 'Propranolol sensitizes thyroid cancer cells to cytotoxic effect of vemurafenib', *Oncology Reports*, 36(3), pp. 1576–1584. doi:10.3892/or.2016.4918.

Weissenrieder, J.S. *et al.* (2019) 'Cancer and the Dopamine D2 Receptor: A Pharmacological Perspective', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(1), pp. 111–126. doi:10.1124/jpet.119.256818.

Wijarnpreecha, K. *et al.* (2021) 'Nonselective beta-blockers are associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients in the United States', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 54(4), pp. 481–492. doi:10.1111/apt.16490.

Winnick, J.J. *et al.* (2016) 'Hepatic glycogen can regulate hypoglycemic counterregulation via a liver-brain axis', *Journal of Clinical Investigation*, 126(6), pp. 2236–2248. doi:10.1172/JCI79895.

Wolf, H.K., Zarnegar, R. and Michalopoulos, G.K. (1991) 'Localization of hepatocyte growth factor in human and rat tissues: An immunohistochemical study', *Hepatology*, 14(3), pp. 488–494. doi:10.1002/hep.1840140314.

Wu, F.-Q. *et al.* (2016) 'ADRB2 signaling promotes HCC progression and sorafenib resistance by inhibiting autophagic degradation of HIF1α', *Journal of Hepatology*, 65(2), pp. 314–324. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.019.

Wu, Y. *et al.* (2019) 'Carvedilol attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic sinusoidal capillarization in mice', *Drug Design, Development and Therapy*, 13, pp. 2667–2676. doi:10.2147/DDDT.S210797.

Wurtman, R.J. and Axelrod, J. (1966) 'Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids', *The Journal of Biological Chemistry*, 241(10), pp. 2301–2305.

Xiu, A.-Y. *et al.* (2021) 'Doxazosin Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting Autophagy in Hepatic Stellate Cells via Activation of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway', *Drug Design, Development and Therapy*, 15, pp. 3643–3659. doi:10.2147/DDDT.S317701.

Xue, C. *et al.* (2000) 'Isolated Hepatic Cholinergic Denervation Impairs Glucose and Glycogen Metabolism', *Journal of Surgical Research*, 90(1), pp. 19–25. doi:10.1006/jsre.2000.5820.

Yang, C. *et al.* (2020) 'Metabolism-associated molecular classification of hepatocellular carcinoma', *Molecular Oncology*, 14(4), pp. 896–913. doi:10.1002/1878-0261.12639.

Yang, E.V. *et al.* (2006) 'Norepinephrine Up-regulates the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor, Matrix Metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in Nasopharyngeal Carcinoma Tumor Cells', *Cancer Research*, 66(21), pp. 10357–10364. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2496.

Yang, H.-J. *et al.* (2016) 'Expression of Glut-1 and HK-II in Pancreatic Cancer and Their Impact on Prognosis and FDG Accumulation', *Translational Oncology*, 9(6), pp. 583–591. doi:10.1016/j.tranon.2016.08.004.

Yang, L. *et al.* (2019) 'Dopamine D1 receptor agonists inhibit lung metastasis of breast cancer reducing cancer stemness', *European Journal of Pharmacology*, 859, p. 172499. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172499.

Yang, S. *et al.* (2000) 'Gut-derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis', *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 279(6), pp. G1274–G1281. doi:10.1152/ajpgi.2000.279.6.G1274.

Yang, Z.-H., Dang, Y.-Q. and Ji, G. (2019) 'Role of epigenetics in transformation of inflammation into colorectal cancer', *World Journal of Gastroenterology*, 25(23), pp. 2863–2877. doi:10.3748/wjg.v25.i23.2863.

Yin, T. *et al.* (2015) 'Dopamine receptor antagonist thioridazine inhibits tumor growth in a murine breast cancer model', *Molecular Medicine Reports*, 12(3), pp. 4103–4108. doi:10.3892/mmr.2015.3967.

Yokouchi, H. *et al.* (2013) 'Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) is induced by high glucose in retinal pigment epithelial cells and exhibits potent angiogenic activity on retinal endothelial cells', *Acta Ophthalmologica*, 91(4), pp. e289–e297. doi:10.1111/aos.12097.

Yong, L. *et al.* (2021) 'QAP14 suppresses breast cancer stemness and metastasis via activation of dopamine D1 receptor', *Acta Pharmacologica Sinica* [Preprint]. doi:10.1038/s41401-021-00701-9.

Yoshida, G.J. (2015) 'Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies', *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 34(1), p. 111. doi:10.1186/s13046-015-0221-y.

Yu, H., Kortylewski, M. and Pardoll, D. (2007) 'Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment', *Nature Reviews Immunology*, 7(1), pp. 41–51. doi:10.1038/nri1995.

Yu, S. *et al.* (2018) 'The Role of G Protein-coupled Receptor Kinases in Cancer', *International Journal of Biological Sciences*, 14(2), pp. 189–203. doi:10.7150/ijbs.22896.

Yuan, X., Larsson, C. and Xu, D. (2019) 'Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players', *Oncogene*, 38(34), pp. 6172–6183. doi:10.1038/s41388-019-0872-9.

Zahalka, A.H. *et al.* (2017) 'Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer', *Science*, 358(6361), pp. 321–326. doi:10.1126/science.aah5072.

Zahalka, A.H. and Frenette, P.S. (2020) 'Nerves in cancer', *Nature Reviews Cancer*, 20(3), pp. 143–157. doi:10.1038/s41568-019-0237-2.

Zeisberg, M. *et al.* (2003) 'BMP-7 counteracts TGF-β1–induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury', *Nature Medicine*, 9(7), pp. 964–968. doi:10.1038/nm888.

Zeisberg, M. *et al.* (2007) 'Fibroblasts Derive from Hepatocytes in Liver Fibrosis via Epithelial to Mesenchymal Transition', *Journal of Biological Chemistry*, 282(32), pp. 23337–23347. doi:10.1074/jbc.M700194200.

Zhang, D. *et al.* (2009) 'Inhibition of Pancreatic Cancer Cell Proliferation by Propranolol Occurs Through Apoptosis Induction: The Study of β-Adrenoceptor Antagonist's Anticancer Effect in Pancreatic Cancer Cell', *Pancreas*, 38(1), pp. 94–100. doi:10.1097/MPA.0b013e318184f50c.

Zhang, D. *et al.* (2010) 'β2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NF-κB and AP-1', *Cancer Biology & Therapy*, 10(1), pp. 19–29. doi:10.4161/cbt.10.1.11944.

Zhang, J. *et al.* (2014) 'Prognosis of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Seven Staging Systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS, CIS) in a Chinese Cohort', *PLoS ONE*. Edited by W.B. Coleman, 9(3), p. e88182. doi:10.1371/journal.pone.0088182.

Zhang, J. *et al.* (2016) 'Norepinephrine induced epithelial–mesenchymal transition in HT-29 and A549 cells in vitro', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142(2), pp. 423–435. doi:10.1007/s00432-015-2044-9.

Zhang, L. *et al.* (2009) 'Significance and mechanism of CYP7a1 gene regulation during the acute phase of liver regeneration', *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 23(2), pp. 137–145. doi:10.1210/me.2008-0198.

Zhang, L. *et al.* (2017) 'Sympathetic and parasympathetic innervation in hepatocellular carcinoma', *Neoplasma*, 64(06), pp. 840–846. doi:10.4149/neo_2017_605.

Zhao, C.-M. *et al.* (2014) 'Denervation suppresses gastric tumorigenesis', *Science Translational Medicine*, 6(250). doi:10.1126/scitranslmed.3009569.

Zheng, L. *et al.* (2009) 'Matrix Metalloproteinase-3 Accelerates Wound Healing following Dental Pulp Injury', *The American Journal of Pathology*, 175(5), pp. 1905–1914. doi:10.2353/ajpath.2009.080705.

Zheng, X. *et al.* (2018) 'IL-21 receptor signaling is essential for control of hepatocellular carcinoma growth and immunological memory for tumor challenge', *OncoImmunology*, 7(12), p. e1500673. doi:10.1080/2162402X.2018.1500673.

Zhou, Z., Xu, M.-J. and Gao, B. (2016) 'Hepatocytes: a key cell type for innate immunity', *Cellular & Molecular Immunology*, 13(3), pp. 301–315. doi:10.1038/cmi.2015.97.

Zhu, X.-D. *et al.* (2008) 'High Expression of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Peritumoral Liver Tissue Is Associated With Poor Survival After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma', *Journal of Clinical Oncology*, 26(16), pp. 2707–2716. doi:10.1200/JCO.2007.15.6521.

Zhu, Z. *et al.* (2021) 'Stress-related hormone reduces autophagy through the regulation of phosphatidylethanolamine in breast cancer cells', *Annals of Translational Medicine*, 9(2), pp. 149–149. doi:10.21037/atm-20-8176.

Annexes

I. Revue « *The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes* » (Cells, 2022)

cells

MDPI

Review

The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes

Elise Lelou [1], Anne Corlu [1], Nicolas Nesseler [1,2], Claudine Rauch [1], Yannick Mallédant [1,2], Philippe Seguin [1,2] and Caroline Aninat [1,*]

[1] INSERM, Université Rennes, INRAE, Institut NuMeCan, Nutrition, Metabolisms and Cancer, F-35000 Rennes, France; elise.lelou@univ-rennes1.fr (E.L.); anne.corlu@univ-rennes1.fr (A.C.); nicolas.nesseler@chu-rennes.fr (N.N.); claudine.rauch@univ-rennes1.fr (C.R.); yannick.malledant@chu-rennes.fr (Y.M.); philippe.seguin@chu-rennes.fr (P.S.)

[2] CHU Rennes, Department of Anesthesia and Critical Care, F-35000 Rennes, France

* Correspondence: caroline.aninat@univ-rennes1.fr; Tel.: +33-2-23-23-48-68

Abstract: Over the last few years, the number of research publications about the role of catecholamines (epinephrine, norepinephrine, and dopamine) in the development of liver diseases such as liver fibrosis, fatty liver diseases, or liver cancers is constantly increasing. However, the mechanisms involved in these effects are not well understood. In this review, we first recapitulate the way the liver is in contact with catecholamines and consider liver implications in their metabolism. A focus on the expression of the adrenergic and dopaminergic receptors by the liver cells is also discussed. Involvement of catecholamines in physiological (glucose metabolism, lipids metabolism, and liver regeneration) and pathophysiological (impact on drug-metabolizing enzymes expression, liver dysfunction during sepsis, fibrosis development, or liver fatty diseases and liver cancers) processes are then discussed. This review highlights the importance of understanding the mechanisms through which catecholamines influence liver functions in order to draw benefit from the adrenergic and dopaminergic antagonists currently marketed. Indeed, as these molecules are well-known drugs, their use as therapies or adjuvant treatments in several liver diseases could be facilitated.

Keywords: hepatic cells; epinephrine; norepinephrine; dopamine; sympathetic innervation

check for updates

Citation: Lelou, E.; Corlu, A.; Nesseler, N.; Rauch, C.; Mallédant, Y.; Seguin, P.; Aninat, C. The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes. *Cells* **2022**, *11*, 1021. https://doi.org/10.3390/cells11061021

Academic Editor: Ali Canbay

Received: 2 February 2022
Accepted: 15 March 2022
Published: 17 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Catecholamines (epinephrine, norepinephrine, dopamine) are well-known neurotransmitters implicated in several central functions such as memory process, emotions, and cognition. In the periphery, they are considered as neurohormones and are mainly involved in the fight-or-flight response that allows the organism to react rapidly to a stressful situation. In the liver, the initial research focused on their physiological role, such as the regulation of carbohydrates by epinephrine or liver regeneration, whereas more recent works have dealt with their involvement in pathophysiological processes (such as their involvement in the apparition of non-alcoholic fatty liver diseases or in the progression of liver cancers). In this review, we recapitulate the physiological aspects of catecholamines and then discuss their implication in diseases.

2. How the Liver Is in Contact with Catecholamines?

2.1. Liver Sympathetic Innervation

Postganglionic sympathetic innervation from the celiac and superior mesenteric ganglia enters the liver by the hilus and forms two nervous plexuses, the anterior and the posterior plexus, following the branching of the hepatic artery and the portal vein, respectively. This innervation has been recently illustrated in elegant works using the immunolabeling-enabled 3D imaging of solvent-cleared organs (iDISCO) technique [1,2]. In humans, sympathetic fibers have been detected in the entire intralobular region of the

liver parenchyma, and terminations of these nerves are observed close to the blood vessels as well as in the space of Disse, allowing direct contact with hepatocytes, stellate cells, and sinusoidal endothelial cells [3–6]. However, the distribution is different in rodent livers, where the nerve fibers' localization is limited to the portal tracts of interlobular regions [5,7]. In humans, sympathetic innervations are also present in the bile ducts [1,2]. The concentration of norepinephrine in human livers has been estimated to be around 2.18 nmol per g of wet tissue [8]. The main source of norepinephrine in this organ appears to be the sympathetic nerve fibers since, after liver transplantation, where denervation is done, its concentration dips to 0.019 nmol per g of wet tissue [8]. These results are less contrasted with epinephrine as the concentration in the liver drops from 0.04 to 0.01 nmol per g of wet tissue before and after transplantation, respectively. Of note, although dopaminergic nerves have not been detected in the hepatic parenchyma [9], hepatic cells can be in contact with dopamine, given that sympathetic nerve fibers are also able to release dopamine in addition to norepinephrine.

The release of catecholamines from sympathetic endings is under the control of specific zones in the hypothalamus. Two mechanisms can explain the stimulation of these zones:

I. Neurons present in these locations are sensitive to several peripheral hormones such as leptin, insulin, or glucagon-like peptide 1. Glucose-sensing neurons are also present in these zones. Once activated, these neurons can stimulate sympathetic nerve fibers ending in the liver, leading to a local release of norepinephrine [10,11];

1. II. Afferent vagal and spinal nerves leave the liver to specific regions of the hypothalamus. These afferent nerves can be activated by several stimuli such as glucose, metabolites, pH, and cytokines. In response to these stimulations, neurons present in the hypothalamus activate efferent sympathetic fibers, leading to the release of norepinephrine in the periphery [12].

2.2. Adrenal Gland and Mesenteric Organs Are the Main Sources of Blood Delivering Catecholamines to the Liver

The adrenal medulla releases epinephrine in the circulation in response to several stressors (e.g., hypoglycemia, fear, hypotension, hypoxia). Once in the bloodstream, epinephrine can reach the liver. Concerning norepinephrine, a very tiny fraction is released into the circulation by the sympathetic nerves that innervate organs and blood vessels [13]. Among these organs, mesenteric organs are an important source of norepinephrine for the liver as secretion occurs directly in the portal tract [14]. In addition to norepinephrine, the gastrointestinal tract, spleen, and pancreas are also significant sources of dopamine due to its synthesis by noradrenergic nerves, tyrosine hydroxylase-containing cells, and non-neuronal cells [15].

2.3. Hepatic Stellate Cells: A Source of Catecholamines?

Some studies have described catecholamines synthesis in activated stellate cells. Firstly, murine stellate cells express tyrosine hydroxylase and dopamine-β-hydroxylase and both norepinephrine and dopamine have been detected in the culture medium of these cells [16]. Secondly, the secretion of norepinephrine and, to a lower level, epinephrine by human stellate cells has also been observed [17]. In these cultures, endogenous synthesis of norepinephrine has an autocrine action by allowing cell proliferation and by having an anti-apoptotic effect [16,17]. These in vitro results suggest that activation of hepatic stellate cells leads to the synthesis of catecholamines, which would not be observed in quiescent cells. On the other hand, single-cell RNA sequencing analysis of 246 hepatic stellate cells has recently revealed the presence of two hepatic stellate cell populations in the human liver. One of these populations is located in the portal and central vein area. The second is specifically present in the perisinusoidal space and is characterized by a specific signature with a high expression of dopamine β-hydroxylase [18]. This result raises the possibility that not all hepatic stellate cells produce catecholamines.

In addition, at least two publications have raised the possibility of an epinephrine biosynthesis from norepinephrine by the liver related to nonspecific N-methyltransferases [19,20]. This possibility of catecholamines synthesis by stellate cells is quite interesting and deserves to be supported by other works in order to fully understand its relevance in pathophysiological process.

3. Catecholamines Metabolism in the Liver

As previously mentioned, the liver is in contact with catecholamines and seems able to synthesize them. However, the liver is also known to play an important role in their metabolism. Thus, epinephrine and norepinephrine are carried in hepatocytes by various transporters such as organic cation transporter (OCT) 1, 2, and 3 and uptake2 and P-glycoprotein [21,22]. They are then metabolized directly by the monoamine oxidases (MAOs) to give a reactive intermediate product, 3,4-dihydroxyphenylglycoaldehyde (DOPEGAL) [23]. This compound is bio-transformed in 3,4-dihydroxyphenylglycol (DHPG) by the aldehyde reductases. DHPG, a substrate of the catechol-*O*-methyltransferase (COMT), gives 4-hydroxy-3-methoxyphenylglycol (MHPG), which, in turn, is metabolized in vanillylmandelic acid (VMA) by the action of the alcohol dehydrogenase and the aldehyde dehydrogenase [24]. However, in hepatocytes, epinephrine and norepinephrine are also directly metabolized by the COMT in metanephrine (MN) and normetanephrine (NMN), respectively [25,26]. MN and NMN are taken in charge by the MAO and the aldehyde reductases to form the MHPG, which is then metabolized in VMA, as previously described.

Besides the role of the liver in their metabolism, the catecholamines are mainly metabolized on their sites of production. Because their metabolites are released in the blood circulation, NMN, MN, MHPG, and DHPG are produced in extra-neuronal tissues; sympathetic nerve fibers or adrenal glands can also be carried in hepatocytes. After their uptake by the liver, they are mainly transformed in VMA before being eliminated via the kidney in urines [14]. Accordingly, the main metabolite of catecholamines excreted in the urine is VMA, and more than 94% is produced within the liver [15]. Sulfated metabolites of DHPG, MHPG, and NMN are also found in the portal circulation [27,28]. They are formed by the sulfotransferase 1A3 (SULT1A3) expressed in the mesenteric organs [29,30], and some of them can be eliminated in the bile by the multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 transporter [31]. The main pathways of this metabolism are summarized in Figure 1.

Dopamine is rapidly conjugated in mesenteric organs to dopamine-sulfate by SULT1A3, and this sulfoconjugate is found at high concentrations in plasma: more than 90% of dopamine is found in a sulfoconjugated form in the circulation [13,32,33]. The UDP-glucuronosyltransferase 1A10 (UGT1A10), expressed in epithelial cells of the gastrointestinal tract, is also able to form dopamine 3- and 4-glucuronates from dopamine [34]. Interestingly, in mouse liver, very low concentrations of dopamine metabolites are observed [35]. This could be due to the fact that dopamine is mainly used as a precursor of norepinephrine and, consequently, only poorly secreted by sympathetic termination.

Interestingly, an enterohepatic cycle has been identified for dopamine- and norepinephrine-conjugates in an experience using germ-free mice. Thus, once eliminated in the duodenum with the bile, catecholamine-conjugates could be deconjugated by bacteria, generating free catecholamines in the duodenal lumen. These free catecholamines, in addition to being reabsorbed, could have an impact on gut microorganisms [36].

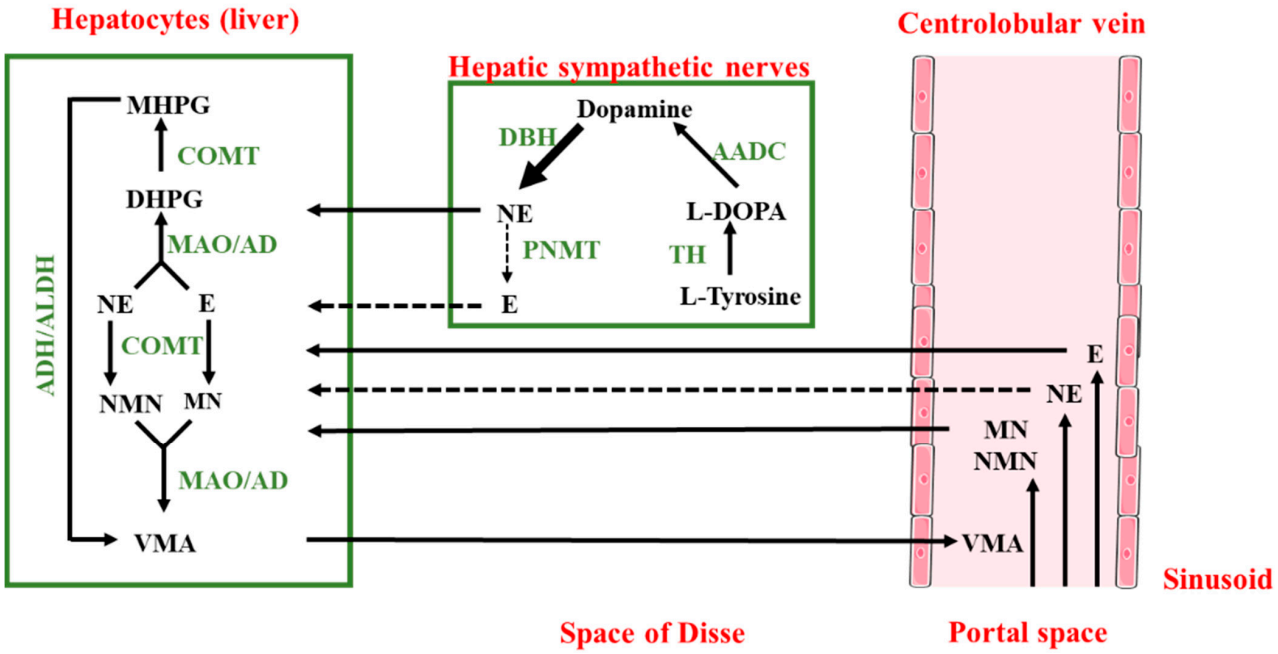


Figure 1. Metabolism of epinephrine (E) and norepinephrine (NE) in the liver. Adrenal glands, mesenteric organs, and liver sympathetic innervation are the main sources of E and NE in the liver. The last step of metabolism for metanephrine (MN) and normetanephrine (NMN) extracted from the circulation are also performed in the liver. Thus, E, NE, MN, and NMN are uptaken by hepatocytes and metabolized in VMA. VMA is then eliminated in the urine. AD: aldehyde reductase; ADH: alcohol dehydrogenase; ALDH: aldehyde dehydrogenase; MAO: monoamine oxidases; COMT: catechol-O-methyltransferase; TH: tyrosine hydroxylase; AADC: aromatic L-aminoacid decarboxylase; DBH: dopamine-β-hydroxylase; PNMT: phenylethanolamine N-methyltransferase; DHPG: 3,4-dihydroxyphenylglycol; MHPG: 4-hydroxy-3methoxyphenylglycol; VMA: vanillyl mandelic acid (Solid arrow: main pathway; dotted arrow: minor pathway).

4. Adrenergic and Dopaminergic Receptors Expression in the Liver

Catecholamines are ligands of G-protein-coupled receptors (GPCRs). Dopamine binds to dopamine receptors (DRDs), and both norepinephrine and epinephrine bind to adrenergic receptors (ADRs) (Figure 2). However, these catecholamines are not exclusive to their specific receptors as dopamine can activate ADRs and both norepinephrine and epinephrine can activate DRDs [37–40].

4.1. Dopamine Receptors

There are five subtypes of DRD, namely, *DRD1* to *DRD5*, encoded by five distinct genes. They are divided into two groups. The first one includes the D1-like receptors (DRD1 and DRD5) that are coupled to Gsα proteins. By stimulating adenylate cyclase (AC), they lead to an increase in the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) intracellular level. The second group is composed of D2-like receptors (DRD2 to DRD4), which are coupled to Giα proteins and allow the decrease of the cAMP level by inhibiting AC (Figure 2). DRDs are mainly expressed in dopaminergic neurons and, to a lesser extent, in the kidney and the heart. According to the public Human Protein Atlas (www.proteinatlas.org; accessed on 10 December 2021), DRDs do not seem to be expressed at mRNA and protein levels in hepatocytes, stellate cells, Kupffer cells, or sinusoidal endothelial cells. However, four human cholangiocarcinoma cell lines (Mz-ChA-1, HuCCT-1, SG231, and CCLP-1), as well as the non-malignant H69 cholangiocyte cell line, express all *DRD*s [41]. Moreover, DRD2 is expressed in rat cholangiocytes on the basolateral membrane [42]. The human HepG2 hepatoma cell line expresses the five receptors, whereas only the DRD1 and DRD5 are present in the human Hep3B hepatoma cell line [43,44]. To further characterize DRD expression in

hepatocytes, we analyzed their expression by RT-qPCR in other hepatoma cell lines (HepaRG, HBG-BC2, HepG2, and HuH7) as well as in human hepatocytes in primary culture (Table 1 and Figure S1). We found a very low expression for all these receptors in all these cell lines (Table 1). However, *DRD4* and *DRD5* seem to have higher expression in HepG2 cells and in HepaRG-progenitors and -hepatocytes in our culture conditions. Thus, our data and others indicate that DRDs could be expressed in hepatocytes and cholangiocytes; however, the cues responsible for their expressions remain to be characterized.

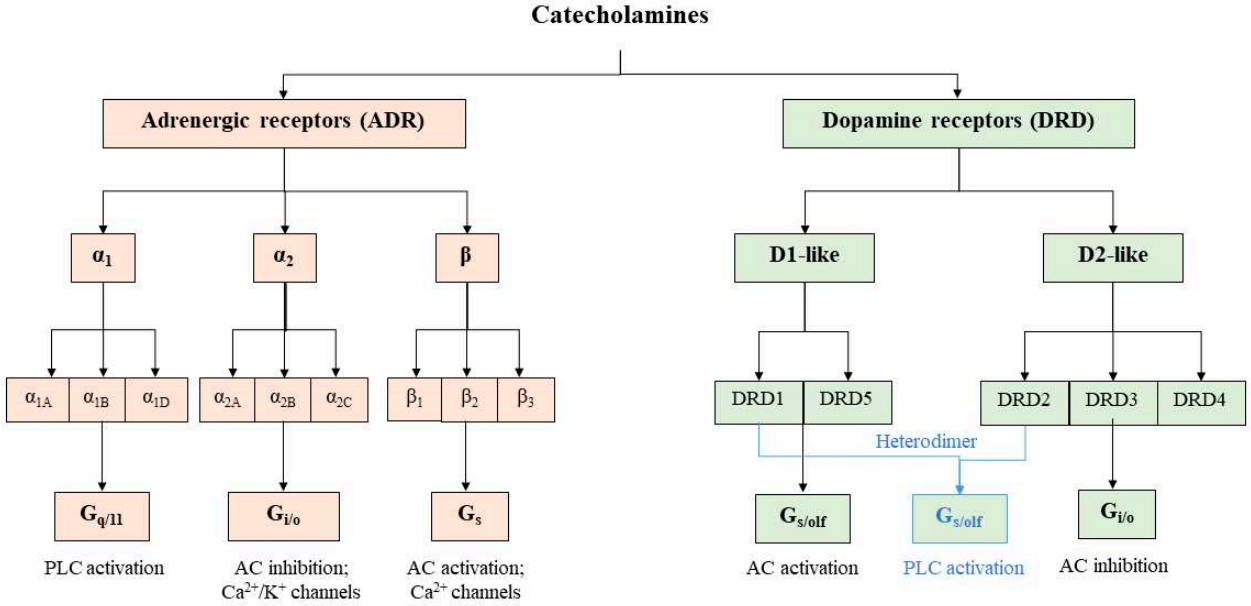


Figure 2. Catecholamines receptors. Catecholamines can activate adrenergic receptors (ADRs), composed of 9 receptors (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2, and β_3), or dopamine receptors (DRDs), composed of 5 receptors (DRD1 to 5). Each receptor is coupled to G proteins alpha (q/11; i/o; s; s/olf) that can activate or inhibit effectors such as phospholipase C (PLC), adenylate cyclase (AC), or ion channels.

Table 1. Expression of the dopamine receptor mRNAs in human hepatocytes in primary human hepatocytes in culture (PHH) and in four hepatoma cell lines (HepG2, HepaRG, HuH-7, HBG-BC2).

	PHH	HepG2	HepaRG Progenitors	HepaRG Hepatocytes	HepaRG Cholangiocytes	HuH-7	HBG-BC2
DRD1	35.1 ± 2.00	34.1 ± 1.40	35.5 ± 1.43	34.0 ± 1.42	36.6 ± 1.74	35.8 ± 2.06	31.7 ± 0.85
DRD2	37.1 ± 1.72	35.5 ± 1.89	34.1 ± 1.85	36.3 ± 0.71	35.5 ± 1.31	35.4 ± 1.54	36.6 ± 1.57
DRD3	37.0 ± 1.38	37.9 ± 0.89	37.1 ± 1.52	37.4 ± 0.91	37.8 ± 1.31	35.8 ± 2.02	37.3 ± 0.59
DRD4	30.8 ± 1.19	28.3 ± 0.52	29.5 ± 0.43	29.3 ± 0.42	29.9 ± 0.74	30.5 ± 0.27	29.5 ± 0.75
DRD5	30.8 ± 0.82	28.1 ± 0.70	29.2 ± 0.32	29.1 ± 0.29	30.4 ± 0.92	30.5 ± 0.70	31.2 ± 0.92

Expression of dopamine receptor (DRD) mRNAs has been analyzed by real-time quantitative polymerase chain reaction (5 ng of cDNA) in progenitors HepaRG cells (4 days of culture), differentiated HepaRG-hepatocytes, HepaRG-cholangiocytes, as well as in HepG2, HuH-7, HBG-BC2 cells and in PHH. mRNAs' expression is represented by the cycle threshold (CT). CT values above 30 (in grey) are considered as not expressed in the cells. All values are the mean of 3 independent experiments in triplicates, except for cholangiocytes-HepaRG (3 experiments with biological duplicates) and PHH (5 experiments with biological triplicates).

4.2. Adrenergic Receptors

Nine ADRs encoded by different genes are identified: *ADRA1A*, *ADRA1B*, *ADRA1D*, *ADRA2A*, *ADRA2B*, *ADRA2C*, *ADRB1*, *ADRB2*, and *ADRB3*. The α_1-ADR (*ADRA1A*, *ADRA1B*, and *ADRA1D*) are coupled to $G_{q/11}$ proteins and are able to increase intracellular Ca^{2+} levels through the phospholipase C (PLC) pathway. The α_2-ADR (*ADRA2A*, *ADRA2B*,

and *ADRA2C*) are coupled to $G_{i\alpha}$ proteins and inhibit the AC, whereas the β-ADR (*ADRB1*, *ADRB2*, and *ADRB3*) are mainly coupled to $G_{s\alpha}$ proteins and stimulate the AC (Figure 2). These adrenoceptors are functional as homodimers or heterodimers. Heterodimerization happens between different classes of ADRs. For example, α_1-ADR is able to heterodimerize with β_2-ADR [45].

In the liver, those receptors are differentially expressed depending on the cell types, i.e., stellate cells, Kupffer cells, cholangiocytes, or hepatocytes (Table 2). The analysis of their expression using the single cell-RNA sequencing of the human liver (http://human-liver-cell-atlas.ie-freiburg.mpg.de/; accessed on 3 March 2022) [46] reveals that *ADRA1A*, *ADRA2A*, and *ADRB2* are the most expressed in normal liver. Interestingly, whereas *ADRA1A* and *ADRB2* seem mainly expressed in the hepatocytes, *ADRB2* is also expressed in leucocytes and, according to the cluster identified by Aizarani et al. (2019) [46], mainly in NK, NKT, and T-cell populations as well as in Kupffer cells. On the other hand, *ADRA2A* seems mainly expressed in the cholangiocyte population (Figure 3).

Interestingly, the density and expression of adrenoceptors can change through aging. The β_2-ADR expression is high in fetal rat liver and rapidly decreases in postnatal days, whereas the opposite is observed for α_1-ADR [47]. However, during aging, an increase in the expression of β-ADR is observed in rodents [47–49].

Table 2. Adrenoceptors expression in liver cells.

ADR Subtype	Hepatic Cells or Cell Lines	References	Methods Used
α_{1A}	Human hepatic stellate cells	[50]	RT-PCR
	Activated Human hepatic stellate cells	[17]	RT-PCR; Western blot
	Human liver	[17]	RT-PCR,
		[51]	RNA-seq
	LO2 cells++	[50]	RT-PCR, Western blot
		[51]	
		[52]	
	HepG2 cells	[51]	RT-PCR, Western blot
		[52]	RT-PCR, Western blot
	HuH7 cells	[51]	RT-PCR, Western blot
	MHCC97 cells	[52]	RT-PCR, Western blot
	SK-Hep1, PLC/PRF/5, Snu423 cells	[51]	RT-PCR, Western blot
	FIH and PHH (high expression)	[53]	qPCR
	HepaRG cell (high expression)	[53]	qPCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
	Rat cholangiocytes	[55]	Immunohistochemistry
α_{1B}	Rat liver	[56]	Northern blot
	Human liver	[50]	RT-PCR
		[51]	RNA-seq
	FIH and PHH (low expression)	[53]	qPCR
	LO2, HepG2 and MCC98H cells	[52]	RT-PCR
	Mice hepatic stellate cells	[16]	RT-PCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
	Rat cholangiocytes	[55]	Immunohistochemistry
α_{1D}	Mice hepatic stellate cells	[16]	RT-PCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
	Rat cholangiocytes	[55]	Immunohistochemistry
α_{2A}	Human liver	[50]	RT-PCR
		[51]	RNA-seq
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
α_{2B}	Human hepatic stellate cells	[50]	RT-PCR
	Human liver	[50]	RT-PCR
		[51]	RNA-seq
	FIH (low expression)	[53]	qPCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
	Rat liver	[56]	Northern blot

Table 2. *Cont.*

ADR Subtype	Hepatic Cells or Cell Lines	References	Methods Used
α_{2C}	FIH and PHH (low expression)	[53]	qPCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
β_1	Human liver	[50]	RT-PCR
		[51]	RNA-seq
	Activated Human hepatic stellate cells	[17]	RT-PCR; Western blot
	FIH and HepaRG cells (low expression)	[53]	qPCR
	Mice hepatic stellate cells	[16]	RT-PCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
β_2	Rat liver	[56]	Northern blot
	Human liver	[50]	RT-PCR
		[57]	Western blot
		[51]	RNA-seq
		[58]	Immunohistochemistry
		[50]	RT-PCR
	Human hepatic stellate cells	[50]	RT-PCR
	Activated Human hepatic stellate cells	[17]	RT-PCR; Western Blot
		[52]	Western blot; RT-PCR
	LO2 cells +	[59]	Western blot; RT-PCR
	HepG2 cells ++	[52]	Western blot; RT- PCR
		[59]	Western blot
	MHCC97 cells ++	[52]	Western blot; RT-PCR
		[59]	Western blot
	HuH-7	[59]	qPCR
	HepG2 cells	[53]	RT-PCR
	FIH and PHH (high expression but lower than α_{1A}) HepaRG cells (high expression but lower than α_{1A})	[53]	Immunofluorescence
	Mice hepatic stellate cells	[16]	RT-PCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
	Rat cholangiocytes	[60]	Immunohistochemistry
β_3	LO2 cells	[52]	RT-PCR
	HepG2 cells	[52]	RT-PCR
	MHCC97 cells	[59]	RT-PCR
	Rat Kupffer Cells	[54]	Immunofluorescence
	Activated human hepatic stellate cells	[17]	RT-PCR; Western blot

ADR: adrenergic receptor; RT-PCR: real-time-polymerase chain reaction; RNA-seq: RNA sequencing; qPCR: quantitative polymerase chain reaction; PHH: primary human hepatocytes in culture.

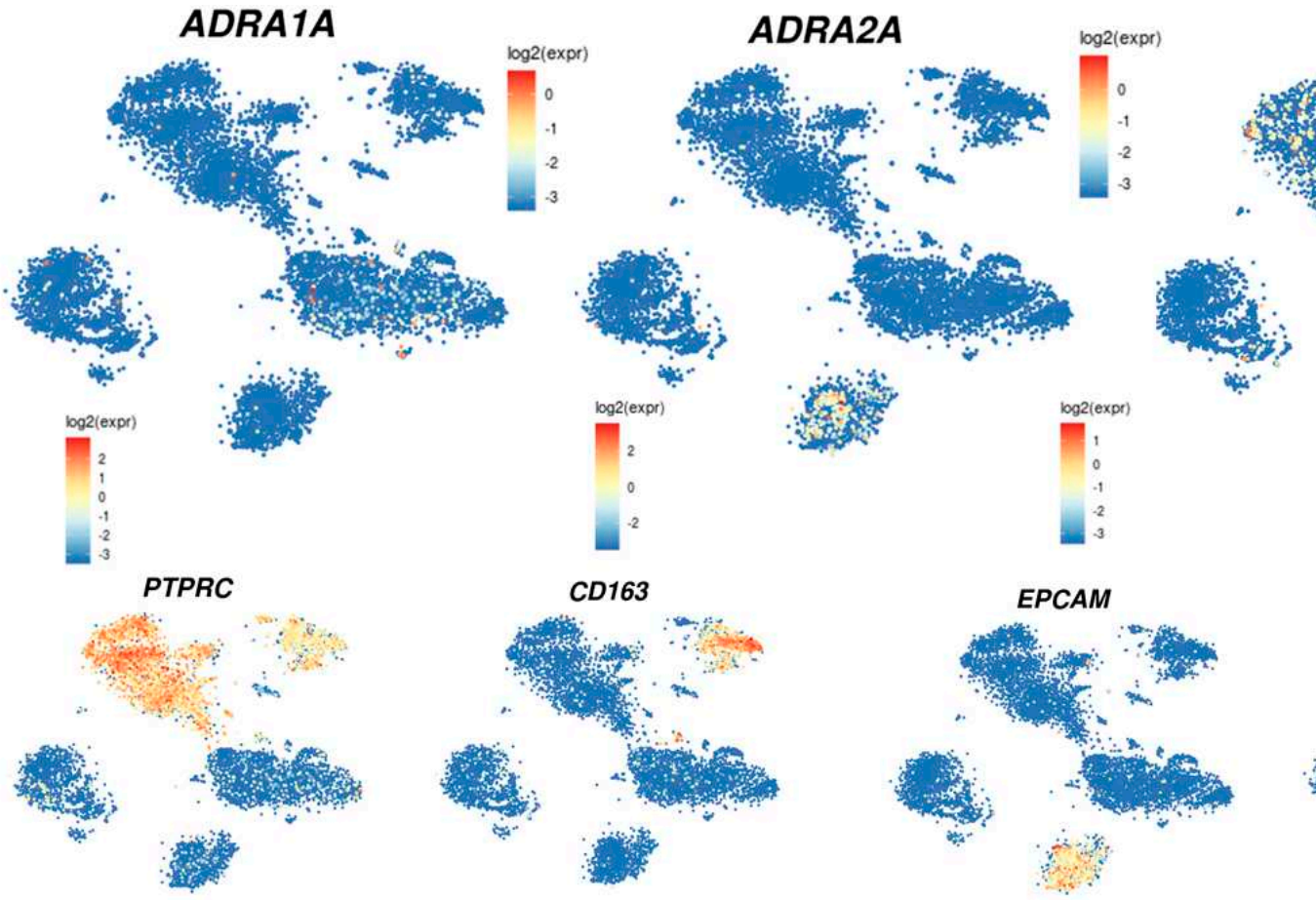


Figure 3. Analysis of *ADRA1A*, *ADRA2A*, and *ADRB2* expression using the single cell-RNA sequencing of no map of single-cell transcriptomes obtained from 9 normal human liver tissues was accessible on the open we mpg.de/; accessed on 3 March 2022). *ADRA1A*, *ADRA2A*, and *ADRB2* expression were analyzed. PTPRC was macrophage and Kupffer cell populations, EPCAM as a marker of the cholangiocyte population, and CYP3A

5. Physiological and Metabolic Roles of Catecholamines in the Liver

5.1. Glucose Metabolism

One of the best-known actions of catecholamines is their capacity to induce glycogenolysis and gluconeogenesis in response to stress in order to generate energy substrates (Figure 4). The liver is the main organ implicated in this response. Depending on the species, α_1-ADR, β_2-ADR, or both receptors could be involved [61–64]. In human hepatocytes, catecholamines rapidly activate glycogenolysis by the stimulation of glycogen phosphorylase [65]. This was confirmed in rat hepatocytes and associated with an inactivation of the glycogen synthase [66]. In the second phase of catecholamine action, a shift to gluconeogenesis, with lactate and alanine as main substrates, is observed [67–69]. The origin of this shift remains not fully understood and may involve a glycogen depletion. At the molecular level, catecholamines induce post-translational modifications or direct modulation of the expression of several enzymes to stimulate gluconeogenesis. As such, epinephrine induces the phosphorylation and activation of fructose biphosphatase, which converts fructose 1,6-diphosphate into fructose-6-phosphate [70]. An increase in the pyruvate carboxylase activity, allowing the transformation of pyruvate in oxaloacetate, has also been described [71]. Interestingly, epinephrine enhances the expression of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), which facilitates the use of oxaloacetate to synthesize phosphoenolpyruvate [72,73]. Furthermore, phosphorylation of the pyruvate kinase by epinephrine-induced signaling leads to an inhibition of this enzyme, favoring the use of phosphoenolpyruvate to the synthesis of glucose [74].

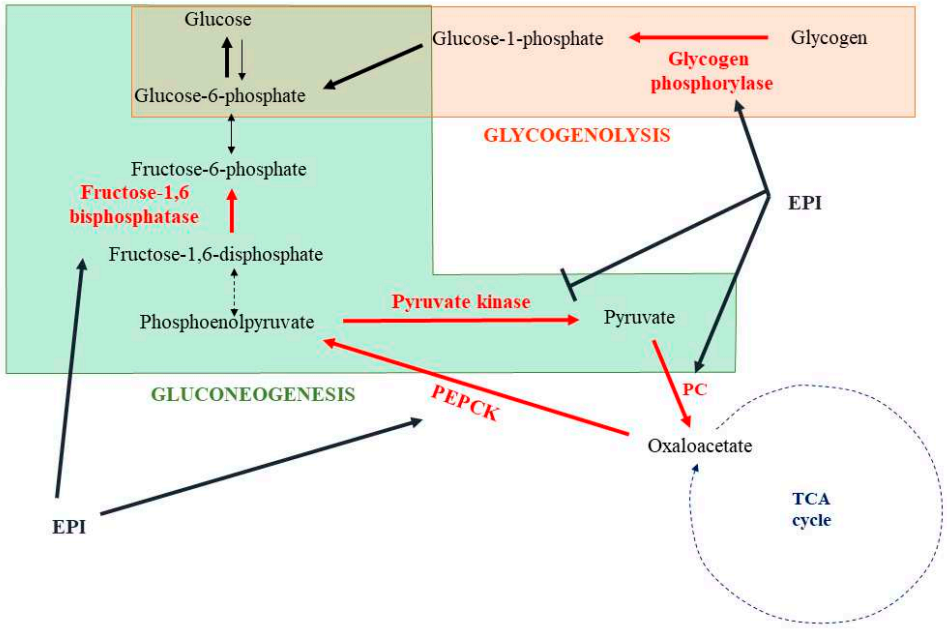


Figure 4. Impact of epinephrine on hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis. Epinephrine (EPI) activates or inhibits some metabolic enzymes involved in glycogenolysis and gluconeogenesis (→ activation; —| inhibition). EPI: epinephrine; PC: pyruvate carboxylase; PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxykinase; TCA cycle: tricarboxylic acid cycle.

Glucose metabolism is mainly observed in the periportal hepatocytes. However, depending on the nutritional status, a dynamic adaptation of the gene expression of enzymes involved in glucose metabolism is observed. For example, PEPCK is mainly expressed in periportal hepatocytes when rats are in a fed state [75]. During fasting, PEPCK is rapidly induced in periportal hepatocytes as well as in pericentral hepatocytes, with a diminution of the gradient expression compared to the fed state [75]. It could be interesting to evaluate whether a zonation is present for the expression of the ADR in order to understand these rapid adaptations to the nutritional status.

5.2. Fatty Acid Metabolism

In addition to their role in the production of glucose as an energy substrate in response to stressful situations, catecholamines facilitate the β-oxidation in hepatocytes in order to produce ATP and ketone bodies. First of all, epinephrine inhibits the secretion of triglycerides (TGs) from hepatocytes [76]. This effect was confirmed in an in vivo rat model of liver denervation as well as in a perfused rat liver model [77,78]. Appealingly, catecholamines might also favor the breakdown of hepatic intracellular TG into fatty acids. This effect has been described in the human Hep3B hepatoma cell line as well as in rat primary hepatocytes and involved a β_2-ADR-cAMP-PKA-dependent mechanism [79]. Activation of this signaling pathway results in the phosphorylation and recruitment of hormone-sensitive lipase and adipose triglyceride lipase to lipid droplet surfaces, where they can liberate the free fatty acids from TG. Free fatty acids can then undergo β-oxidation. Interestingly, catecholamines have also been described to directly regulate long-chain fatty acid oxidation [80]. In rat primary hepatocytes, dopamine, by a β-ADR activation, increases the expression of carnitine palmitoyltransferases (CPTs), a crucial enzyme for the entrance of fatty acids into the mitochondria [81]. This induction is correlated with increased β-oxidation and ketogenesis. These results are in accordance with studies showing that by submitting rats to liver noradrenergic denervation, a decrease in the CPTI and II activities is observed [82]. This effect is not found in rats undergoing adrenodemedullectomy, strengthening a role for norepinephrine and sympathetic fibers in this regulation. Furthermore, catecholamines induce the phosphorylation of the acetyl-CoA carboxylase through an α-ADR mechanism [83]. This phosphorylation inhibits this enzyme, avoiding the transformation of acyl-CoA in malonyl-CoA. The accumulation of acyl-CoA in hepatocytes can then promote the β-oxidation of free fatty acid instead of their esterification into TG.

In summary, catecholamines could limit the secretion of VLDL (very low density lipoprotein)-TG in plasma and favor the degradation of TG in free fatty acids. These free fatty acids could then be used to produce energy through the β-oxidation pathway.

5.3. Catecholamines and Liver Regeneration

The elevation of catecholamines in plasma is quickly observed after partial hepatectomy, suggesting that besides their effects on metabolism, they could also play a role in hepatocyte proliferation during liver regeneration (Figure 5) [84,85]. This hypothesis is strengthened by the fact that an α_1-ADR stimulation could enhance the effect of EGF on the DNA synthesis in rat primary hepatocytes [86,87]. This latter effect is suspected to involve transglutaminase 2 (TG2), an enzyme owning both transamidation and GTPase activities. It has been described that the TG2 transamidation of the EGF receptor (EGFR) leads to a decrease in EGFR activation and thus to an inhibition of hepatocyte proliferation [88]. However, α_1-ADR is able to interact with TG2, and its activation by norepinephrine shifts the transamidation activity of TG2 to GTPase activity, thereby preventing EGFR transamidation. This results in an upregulation of EGFR activity and perivenous hepatocyte proliferation [89].

An enhancement of the β_2-ADR binding site density in rat hepatocytes is also observed upon partial hepatectomy compared to hepatocytes from sham control [56,90]. This increase begins 4 h after resection to reach a maximum 48 h after and is associated with a slight diminution of the α_1-ADR binding site density. These results were in accordance with the higher increase of the AC activity induced by epinephrine in partial rat hepatectomies compared to sham rat liver homogenates [91]. Furthermore, isoproterenol, a β-adrenergic agonist, at low concentration (10^{-10} to 10^{-8} M) and in the presence of epidermal growth factor (EGF), dexamethasone, and insulin, increases DNA synthesis in rat primary hepatocytes isolated after partial hepatectomy. However, β-ADR activation has also been described to exert an inhibitory effect in the late G1 phase [92].

A sex difference has also been described concerning liver regeneration since catecholamines effects were mediated by both α- and β-ADRs in female rats, whereas only α-ADR seems implicated in male rats [93].

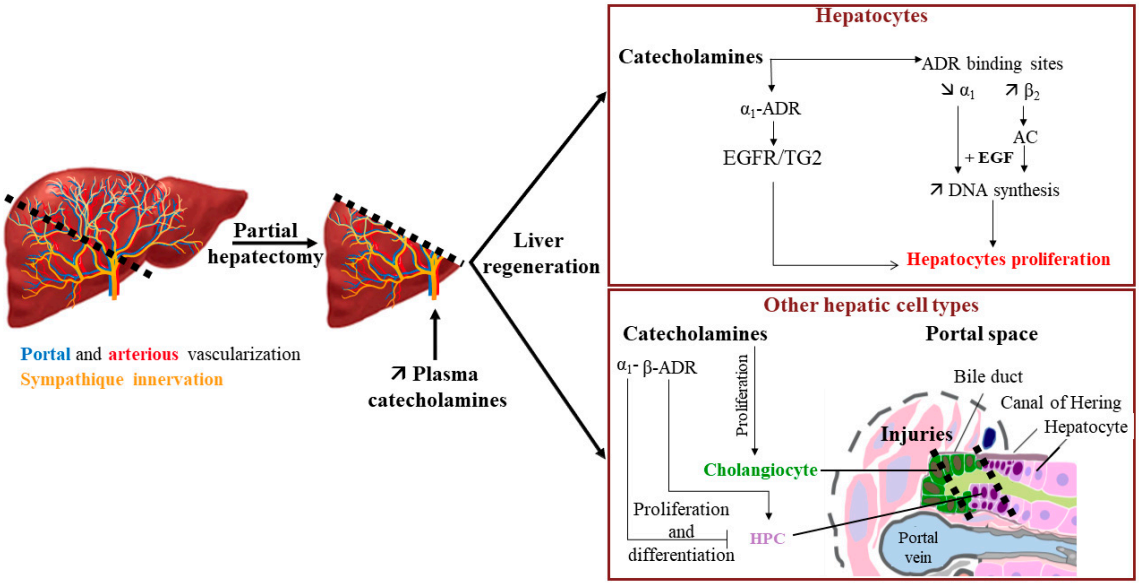


Figure 5. Impact of catecholamines on liver regeneration. Increase of plasma catecholamines after partial hepatectomy can participate in liver regeneration by enhancing the EGF effect on hepatocyte proliferation and through the proliferation/differentiation of various hepatic cell types (→ activation; —| inhibition). AC: adenylate cyclase; ADR: adrenergic receptor; EGF: epidermal growth factor; EGFR: EGF receptor; HPC: hepatic progenitor cells; TG2: transglutaminase 2. Adapted from [94].

Interestingly, catecholamines could also act on other liver cells during liver regeneration. For example, catecholamines and adrenoceptor agonists favor the proliferation of cholangiocytes [55,60]. This suggests a beneficial action of catecholamines during the formation of lesions of bile ducts. Additionally, last but not least, catecholamines have been described to play a role in the conservation of the hepatic progenitor cell (HPC) pool. Indeed, in the presence of a severe injury, and when replication from differentiated hepatocytes is not sufficient to repair the liver damage, liver regeneration can also involve the proliferation and differentiation of HPC. Surprisingly, in a mouse model fed with an antioxidant-depleted diet, antagonism of α_1-ADR by prazosin or chemical sympathectomy induced by 6-hydroxy-dopamine had a positive effect on liver injury by increasing the pool of HPC, suggesting that catecholamines could control it [95]. On the other hand, the use of the β-adrenoceptor agonist isoproterenol in acetaminophen-induced liver injuries in a dopamine β-hydroxylase-deficient mouse model allowed the recovery of the HPC pool [96]. These results suggest an opposite action of β-ADR activation compared to α_1-ADR activation on HPC expansion.

Taking together, these results suggest that catecholamines could have a positive role in liver repair when the regeneration process involves differentiated hepatocytes. It would be interesting to evaluate if variations in the expression of ADR are observed in HPC when major injuries occur in order to explain how catecholamines could favor the proliferation of the HPC pool in such situations.

6. Involvement of Catecholamines in Liver Diseases

6.1. Catecholamines and Drug-Metabolizing Enzymes Modulation

In addition to the role of the central noradrenergic system in the regulation of hepatic cytochrome P450 (CYP) expression by modulating the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, few studies have described a direct impact of epinephrine on the expression of hepatocyte drug-metabolizing enzymes. For example, a 24 h treatment with epinephrine of primary rat hepatocytes in culture led to the cAMP-mediated repression of CYP2C11 mRNA [97]. We also observed the repression of CYP3A4 by treating primary human hepatocytes and the HepaRG hepatoma cell line with epinephrine [98]. This CYP3A4 repression was also

observed on cryopreserved human hepatocytes treated every 24 h for 48 h by epinephrine and norepinephrine [99]. On the other hand, Daskalopoulos et al. described the induction of CYP3A1/2 by epinephrine in primary rat hepatocytes [100]. Additionally, the repression of several drug transporters by a β_2-ADR/cAMP mechanism after the treatment of primary human hepatocytes or the HepaRG cell line with epinephrine has also been described [53]. In this study, several sinusoidal influx transporters, such as NTCP and efflux transporters (MRP2, BSEP), are repressed, whereas MDR1 is found to be induced by epinephrine. However, to our knowledge, such phenomena have not been described in vivo. Hence, further investigations are warranted to determine whether these modulations are observed in pathophysiological situations in which catecholamines are highly secreted, such as pheochromocytoma, a tumor leading to an overproduction of catecholamines.

6.2. Catecholamines and Liver Dysfunction in Sepsis

Sympathetic system activation is observed during sepsis. Thus, in a rat model of sepsis, induced by cecal ligation and puncture, an increase in epinephrine, norepinephrine, and dopamine plasma concentrations was observed 5 h after the onset of sepsis [101,102]. The main source of norepinephrine in the early phase of sepsis in this model is the mesenteric tract [103]. These results are in accordance with the induction of tyrosine hydroxylase expression in the gut sympathetic nerve fibers observed during sepsis [104]. Several studies have shown that this early release of catecholamines in the portal vein is implicated in the initial hepatocellular dysfunction, notably by potentiating the production and secretion of proinflammatory cytokines (TNFα, IL-1β, IL-6) by Kupffer cells [103–106]. Activation of α_2-ADR by norepinephrine is thus implicated in the secretion of TNFα by Kupffer cells [107–109], and the use of a specific α_{2A} antagonist reduced the inflammatory response and liver transaminases release in a rat model of sepsis following cecal ligation and puncture [110]. Thus, a high concentration of catecholamines may induce liver injury. Although little is known on the topic, at least one study has already described hepatic cytolysis with elevated transaminases and C-reactive protein (CRP) in a patient suffering from pheochromocytoma [111].

6.3. Catecholamines and Fatty Liver Diseases

The incidence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is constantly rising in the Western world. Consumption of a highly caloric diet and/or limited physical activities are the main causes of these pathologies. The prevalence of these diseases is also known to be enhanced with aging. As previously mentioned, aging is characterized by an increase in β-ADR expression in rodents. This increase is correlated with an enhancement of AC activity in the presence of β_2-agonists in liver homogenates from 24-month-old rats compared to younger ones [112]. As steatosis development is also linked to aging, the question arises about the role of the β-ADR in lipid accumulation in hepatocytes. In vivo experiments in old and young rats seem to confirm this hypothesis [112,113]. Furthermore, treatment with the long β_2-agonist formeterol induces an increase in lipid hepatic content in mice [114]. Mechanisms allowing this steatosis involve the increased expression of enzymes implicated in TG synthesis, such as DGAT1 (diacylglycerol O-acyltransferase 1) and lipin-1, and of genes involved in lipid droplets formation (Cidea, Cidec, Plin2, -3, and -5, and Hilpa), concomitant to a reduction in VLDL-TG secretion.

In the same way, an increase in sympathetic activity has been described in patients with metabolic syndrome [115] and in a high-fat diet-induced obesity (HFD) rodent model [116]. This increased activity has been linked to higher liver TG and lipid droplet contents and correlated to an increased expression of genes involved in fatty acid uptake (CD36) and de novo lipogenesis (DGAT1 and DGAT2) [116]. However, in these studies, the measurement of the nerve activity has been done outside the hepatic lobe, while, in a more recent paper using the iDISCO technique, it has been described that the HFD regime leads to the reversible destruction of sympathetic fibers within the liver [1]. These disturbances in the sympathetic nerve fibers in mouse steatotic livers, as well as the degeneration in human

steatohepatitis, have also been observed by Adori et al. [2]. In this last paper, they suggest that chronic sympathetic hyperexcitation is a key factor in this degeneration. Taken together, these experiments indicate a contribution of catecholamines in steatosis establishment.

6.4. Catecholamines and Fibrosis

The sympathetic system and norepinephrine play a role in liver fibrosis by acting on stellate cells [14]. Indeed, liver fibrosis induced by carbon tetrachloride (CCl_4) is lower in rats after the sympathetic denervation or injection of the α_1-ADR antagonist compared to the control group [117]. This phenomenon could be due to a decreased expression of collagen type I and of the tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1) in the livers of rats with denervation. In addition, carvedilol, an α- and β-non-selective antagonist, as well as doxazosin, an α_1-ADR-antagonist, have been described to attenuate liver fibrosis induced by CCl_4 in mice [118,119]. This hypothesis was partly confirmed in a leptin-deficient ob/ob mouse model that exhibits low plasma norepinephrine concentration. In these mice, the injection of norepinephrine leads to an increase in TGF-β and collagen type I-α_1 as well as to liver fibrosis [120]. In addition, higher expression of α_{1A}-ADR is observed in human cirrhotic liver compared to normal liver, and norepinephrine, through the activation of this receptor, increases the production of several proinflammatory chemokines, such as RANTES and IL-8, in human stellate cells [50]. Interestingly and in line with the recent observations in the hepatosteatosis described above [2], an analysis of biopsies from human normal or fibrotic livers following HBV/HCV infection or NASH revealed a correlation between the degree of fibrosis and the decrease of intrahepatic sympathetic nerve fibers [121]. Thus, the activation of sympathetic fibers could be involved in the initiation of fibrosis, whereas in advanced fibrosis, when intralobular denervation is observed, the implication of catecholamine production by stellate cells could be suspected.

Catecholamines also play a role in the development of alcoholic liver disease. Elevation of norepinephrine plasma concentrations is observed after alcohol consumption [122,123]. This enhancement is due to an increase in sympathetic activity as well as in the release of catecholamines by the adrenal medulla. Indeed, chronic exposure to ethanol leads to an induction of the main enzymes involved in catecholamine synthesis (TH, BDH, and PNMT) [124]. Thus, norepinephrine and epinephrine participate in the establishment of an inflammatory environment in the liver during ethanol exposure by activating the Kupffer cells as well as the stellate cells [16,109]. These mechanisms are thus implicated in the apparition of fibrosis and steatohepatitis during chronic exposure to alcohol [125].

6.5. Catecholamines and Liver Cancers

A link between stress or psychosocial factors and the incidence or increasing aggressiveness of cancer has been established for several types of cancer. Among the molecules that could be implicated in this process, catecholamines have been suggested since their production is increased in these situations [126,127]. In agreement with this hypothesis, catecholamines have been described to modulate tumor cell migration, angiogenesis, and the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in various types of cancer, especially in breast and prostate cancers [128,129]. Since the beginning of the 1990's, studies have pointed out that it may also be the case for liver cancers [130]. To our knowledge, Bevilacqua et al. were the first to introduce this concept by describing a difference in the density of adrenoceptors in the tumor tissue of human hepatocellular carcinoma (HCC) compared to the adjacent non-tumoral tissue [131]. This modulation was characterized by an increase in β_2-ADR and a decrease in the α_1-ADR expression in tumor tissue. These results were confirmed by Kassahum et al. [57,132], and later, the downregulation of the α_{1A}-ADR in HCC was assigned to aberrant hypermethylation in its promoter [51]. More recently, the implication of the microRNA miR-3682, overexpressed in HCC tissues and targeting the α_1-ADR, has been incriminated in this repression [133]. In addition, the high density of sympathetic nerve fibers in HCC is also correlated with poor prognostic results [54].

Several mechanisms explaining the role of catecholamines in HCC progression have been proposed:

I. Epinephrine activation of the β_2-ADR expressed by tumor hepatocytes initiates the Akt signaling pathway and leads to autophagy inhibition, which consequently stabilizes the transcription factor hypoxia inducible factor 1 subunit α (HIF-1α). This stabilization boosts glucose metabolism, notably by increasing hexokinase-2 (HK2) expression, and favors cell growth and tumor progression [58]. In addition, Akt signaling pathway activation by β_2-ADR has been involved in the nuclear translocation of the oncoprotein YB-1(Y binding protein 1), leading to EMT and β-catenin induction [134];
II. Both α_{1A}- and β_2-ADR activations are responsible for an increase in cell invasion through EGFR transactivation [135];
III. β_2-ADR mediates anoikis inhibition in several hepatic cancer cell lines [135];
IV. By acting on the β-ADR of the hepatic tumor cells, norepinephrine induces the secretion of chemokines such as CXCL2. In turn, CXCL2 is able to recruit splenic myeloid cells in the tumor tissue and favor hepatic tumor progression [136];
V. Catecholamines can also act on the cells of the tumor microenvironment. Norepinephrine, by binding the α_1-ADR of Kupffer cells, increases the secretion of IL-6 and TGF-β. This inflammatory environment promotes tumor development [54]. Hepatic stellate cells stimulated by norepinephrine favor HCC progression by enhancing the proliferation, EMT, and stemness properties of HCC cells, notably through the secretion of secreted frizzled-related protein 1 (sFRP1), which activates the Wnt16B/β-catenin pathway in hepatic cancer cells [137].

Interestingly, the repression of MAOA, an enzyme involved in the degradation of norepinephrine and epinephrine, is observed in the tumor tissue and is associated with the invasiveness and poor prognostic of several cancers, including HCC and cholangiocarcinoma [135,138–140]. This repression could be due to an epigenetic regulation since the hypermethylation of the promoter of this gene is observed in tumors. Inflammation may also be implicated since a specificity protein 1 (SP1) binding site is present in the MAOA promoter. Indeed, the transcription factor SP1 induces MAOA expression, but this is abolished by IL-6, which prevents SP1 binding to its consensus sequences by enabling the R1 repressor to bind instead [135,140]. Interestingly, hypoxia, which is observed in tumors, is also known to repress the expression of this enzyme, as observed in the hepatoma cell line HepaRG [141]. This repression may lead to an increase in norepinephrine concentration within the tumor tissue, thus enhancing the local effects of this catecholamine.

Considering these studies, the higher expression of β_2-ADR in HCC has been suggested as a prognostic biomarker for lower survival rates as well as for tumor recurrence [59]. Furthermore, HK2 and ADRB2 overexpression has been found to positively correlate and associate with poor prognosis in HCC patients [142]. Serum catecholamine concentrations associated with the HAMA score, an evaluation of anxiety, have also been identified as potential prognostic markers in HCC patients [143]. With regard to these results, the use of beta-blocker in cancer has been suggested as adjuvant therapy, and several publications have highlighted a beneficial effect of these drugs, notably on melanoma and breast cancers [144,145]. As β-blockers are currently used in cirrhosis in order to reduce portal hypertension and the risk of hemorrhage in esophagus varices, investigating their role in HCC could be relevant. To our knowledge, only five retrospectives studies have evaluated their effects and have highlighted a positive impact of propranolol, a non-selective β-blocker, on the occurrence of HCC in patients with hepatitis C virus (HCV)-associated cirrhosis [146], alcoholic cirrhosis [147], or with no distinction of HCC etiology in patients with cirrhosis [148]. The use of propranolol prescription before HCC diagnosis improved the survival rate in a Swedish cohort of 2104 HCC patients [149]. Finally, the use of three distinct non-selective β-blockers (carvedilol, nadolol, and propranolol) was associated with a lower risk of HCC incidence in a large cohort of 107.428 HCC American patients with cirrhosis [150]. Hence, β-blockers appear as a promising pharmacological strategy

in lowering HCC incidences; whether other β-ADR or α-ADR antagonists would exert beneficial effects remains to be determined.

7. Therapeutic Implications

Adrenergic antagonists are well-known drugs for which we have certain hindsight in their use in medicine. The majority of these molecules are non-selective β-blockers, such as propranolol or nadolol. Selective α_1-ADR antagonists, such as prazosin or doxazosin, are also used clinically to treat hypertension, prostatic hyperplasia, or post-traumatic stress disorders. Carvedilol is a β-ADR and α_1-ADR receptor antagonist used in the treatment of heart failure. As discussed in paragraph 6.5, several retrospective studies have been carried out on these molecules in the context of HCC. Furthermore, studies performed on animal models with fibrosis or cirrhosis demonstrated that carvedilol could act on tumor processes such as inflammation, matrix remodeling, resistance to cell death, or even angiogenesis [151]. Carvedilol appears to be hepatoprotective against fibrosis by limiting the effects of hepatic stellate cells and decreasing types I, III, and IV collagen deposits and the production of TGF-β1 [118,152]. Retrospective studies based on clinical data registries in order to follow patients under these therapies for other pathologies, such as high blood pressure, for example, could give an idea of their benefits in the apparition of liver diseases.

8. Conclusions

As described in this review, catecholamines play important roles in many aspects of liver physiology. However, interrogations are still present, notably on their implication in several pathophysiological processes such as the development of fibrosis, MAFLD, or cancer progression. A summary of the current knowledge is presented in Figure 6. Increasing works about their involvement in these diseases may lead to new therapies or adjuvant treatments. As antagonists of ADR are well-known drugs introduced on the market for a long time now, their use in these pathologies could be facilitated.

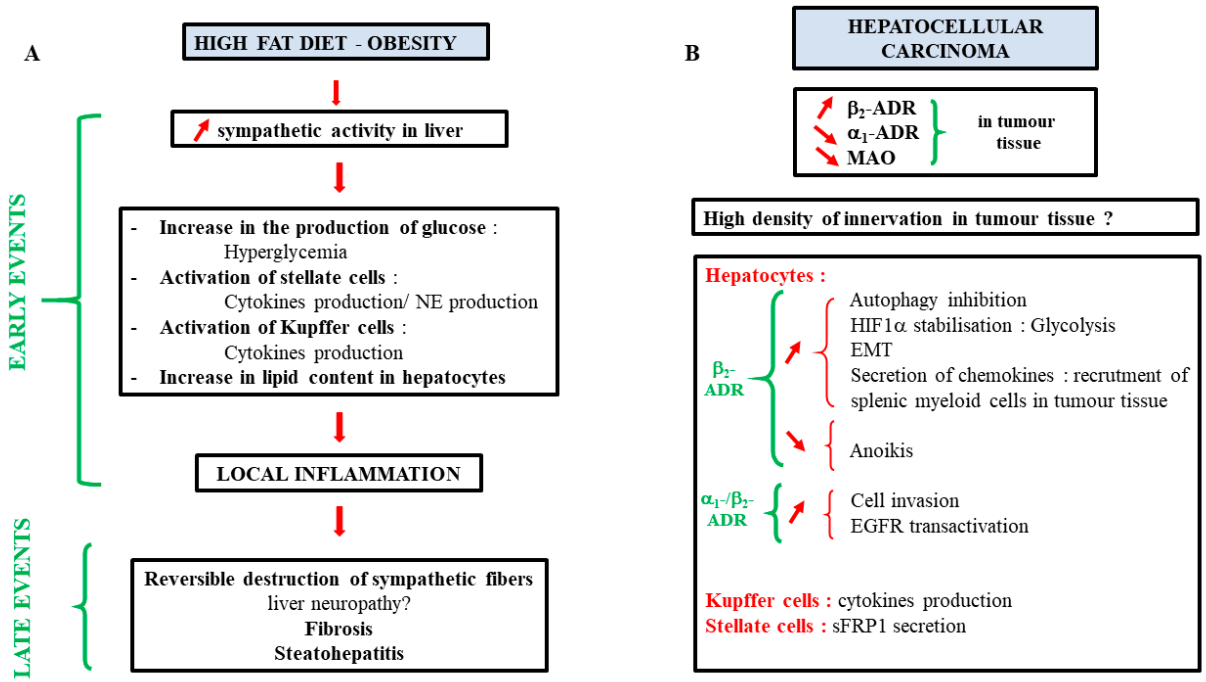


Figure 6. Summary of catecholamines liver effects during a high fat diet or obesity (**A**) and on HCC progression (**B**). (**A**) During high fat diet or obesity, an increase in liver sympathetic activity is observed during the onset of the pathology. This increase could lead to early events characterized by an increase in gluconeogenesis, an activation of stellate cells, cytokine production by Kupffer cells, and an increase in lipid content in hepatocytes. All of these phenomena could induce a local inflammation

responsible for the reverse destruction of liver sympathetic fibers as well as fibrosis and steatohepatitis. These results suggest that α/β-antagonists could have a beneficial effect in the early stages of steatosis/fibrosis. (**B**) In hepatocellular carcinoma, a decrease in the expression of α_1-ADR and MAO and an increase in the expression of β_2-ADR are observed. High sympathetic innervation of the tumor tissue has also been observed but remains to be validated by other studies. In vitro and in vivo studies have also shown that several processes involved in cancer progression are activated by catecholamines. MAO: monoamine oxidase, EMT: epithelial to mesenchymal transition, sFRP1: secreted frizzled-related protein 1.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/cells11061021/s1, Figure S1: Expression of the dopamine receptors mRNAs in primary human hepatocytes in culture (PHH) and in four hepatoma cell lines (HepG2, HepaRG, HuH-7, HBG-BC2); Table S1: Primer sequences used for qPCR.

Author Contributions: E.L., A.C., N.N., Y.M., P.S. and C.A. co-wrote the manuscript. C.R. and E.L. performed the analysis of the dopaminergic expression on various cell lines. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University of Rennes, and the Ligue contre le cancer (Comité 22-41-44).

Acknowledgments: Figures 1 and 5 were produced with the assistance of Servier Medical Art (https://smart.servier.com, accessed on 16 December 2021). The authors thank Julie Massart for the critical reading of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Liu, K.; Yang, L.; Wang, G.; Liu, J.; Zhao, X.; Wang, Y.; Li, J.; Yang, J. Metabolic Stress Drives Sympathetic Neuropathy within the Liver. *Cell Metab.* **2021**, *33*, 666–675.e4. [CrossRef] [PubMed]
2. Adori, C.; Daraio, T.; Kuiper, R.; Barde, S.; Horvathova, L.; Yoshitake, T.; Ihnatko, R.; Valladolid-Acebes, I.; Vercruysse, P.; Wellendorf, A.M.; et al. Disorganization and Degeneration of Liver Sympathetic Innervations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Revealed by 3D Imaging. *Sci. Adv.* **2021**, *7*, eabg5733. [CrossRef] [PubMed]
3. Forssmann, W.G.; Ito, S. Hepatocyte Innervation in Primates. *J. Cell Biol.* **1977**, *74*, 299–313. [CrossRef] [PubMed]
4. Nobin, A.; Baumgarten, H.G.; Falck, B.; Ingemansson, S.; Moghimzadeh, E.; Rosengren, E. Organization of the Sympathetic Innervation in Liver Tissue from Monkey and Man. *Cell Tissue Res.* **1978**, *195*, 371–380. [CrossRef] [PubMed]
5. Akiyoshi, H.; Gonda, T.; Terada, T. A Comparative Histochemical and Immunohistochemical Study of Aminergic, Cholinergic and Peptidergic Innervation in Rat, Hamster, Guinea Pig, Dog and Human Livers. *Liver* **1998**, *18*, 352–359. [CrossRef]
6. Bioulac-Sage, P.; Lafon, M.E.; Saric, J.; Balabaud, C. Nerves and Perisinusoidal Cells in Human Liver. *J. Hepatol.* **1990**, *10*, 105–112. [CrossRef]
7. Lin, Y.S.; Nosaka, S.; Amakata, Y.; Maeda, T. Comparative Study of the Mammalian Liver Innervation: An Immunohistochemical Study of Protein Gene Product 9.5, Dopamine Beta-Hydroxylase and Tyrosine Hydroxylase. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.* **1995**, *110*, 289–298. [CrossRef]
8. Kjaer, M.; Jurlander, J.; Keiding, S.; Galbo, H.; Kirkegaard, P.; Hage, E. No Reinnervation of Hepatic Sympathetic Nerves after Liver Transplantation in Human Subjects. *J. Hepatol.* **1994**, *20*, 97–100. [CrossRef]
9. Mann, R.; Bhathal, P.S.; Bell, C. Sympathetic Innervation of the Liver in Man and Dog: An Immunohistochemical Study. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* **1991**, *1*, 141–145. [CrossRef] [PubMed]
10. Geerling, J.J.; Boon, M.R.; Kooijman, S.; Parlevliet, E.T.; Havekes, L.M.; Romijn, J.A.; Meurs, I.M.; Rensen, P.C.N. Sympathetic Nervous System Control of Triglyceride Metabolism: Novel Concepts Derived from Recent Studies. *J. Lipid Res.* **2014**, *55*, 180–189. [CrossRef] [PubMed]
11. Kosse, C.; Gonzalez, A.; Burdakov, D. Predictive Models of Glucose Control: Roles for Glucose-Sensing Neurones. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* **2015**, *213*, 7–18. [CrossRef] [PubMed]
12. Uyama, N.; Geerts, A.; Reynaert, H. Neural Connections between the Hypothalamus and the Liver. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* **2004**, *280A*, 808–820. [CrossRef] [PubMed]
13. Goldstein, D.S.; Eisenhofer, G.; Kopin, I.J. Sources and Significance of Plasma Levels of Catechols and Their Metabolites in Humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 800–811. [CrossRef] [PubMed]
14. Eisenhofer, G.; Åneman, A.; Hooper, D.; Rundqvist, B.; Friberg, P. Mesenteric Organ Production, Hepatic Metabolism, and Renal Elimination of Norepinephrine and Its Metabolites in Humans. *J. Neurochem.* **1996**, *66*, 1565–1573. [CrossRef] [PubMed]

15. Eisenhofer, G.; Aneman, A.; Friberg, P.; Hooper, D.; Fåndriks, L.; Lonroth, H.; Hunyady, B.; Mezey, E. Substantial Production of Dopamine in the Human Gastrointestinal Tract. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1997**, *82*, 3864–3871. [CrossRef] [PubMed]
16. Oben, J.A.; Roskams, T.; Yang, S.; Lin, H.; Sinelli, N.; Torbenson, M.; Smedh, U.; Moran, T.H.; Li, Z.; Huang, J.; et al. Hepatic Fibrogenesis Requires Sympathetic Neurotransmitters. *Gut* **2004**, *53*, 438–445. [CrossRef] [PubMed]
17. Sigala, B.; McKee, C.; Soeda, J.; Pazienza, V.; Morgan, M.; Lin, C.-I.; Selden, C.; Vander Borght, S.; Mazzoccoli, G.; Roskams, T.; et al. Sympathetic Nervous System Catecholamines and Neuropeptide Y Neurotransmitters Are Upregulated in Human NAFLD and Modulate the Fibrogenic Function of Hepatic Stellate Cells. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e72928. [CrossRef]
18. Payen, V.L.; Lavergne, A.; Alevra Sarika, N.; Colonval, M.; Karim, L.; Deckers, M.; Najimi, M.; Coppieters, W.; Charloteaux, B.; Sokal, E.M.; et al. Single-Cell RNA Sequencing of Human Liver Reveals Hepatic Stellate Cell Heterogeneity. *JHEP Rep. Innov. Hepatol.* **2021**, *3*, 100278. [CrossRef] [PubMed]
19. Elayan, H.; Kennedy, B.; Ziegler, M.G. Epinephrine Synthesis by an N-Methyltransferase in Rat Liver. *Gastroenterology* **1990**, *98*, 152–155. [CrossRef]
20. Kennedy, B.; Bigby, T.D.; Ziegler, M.G. Nonadrenal Epinephrine-Forming Enzymes in Humans. Characteristics, Distribution, Regulation, and Relationship to Epinephrine Levels. *J. Clin. Investig.* **1995**, *95*, 2896–2902. [CrossRef] [PubMed]
21. Martel, F.; Calhau, C.; Martins, M.J.; Azevedo, I. Uptake of [3H]-Adrenaline by Freshly Isolated Rat Hepatocytes: Putative Involvement of P-Glycoprotein. *J. Auton. Pharmacol.* **1998**, *18*, 57–64. [CrossRef] [PubMed]
22. Busch, A.E.; Quester, S.; Ulzheimer, J.C.; Gorboulev, V.; Akhoundova, A.; Waldegger, S.; Lang, F.; Koepsell, H. Monoamine Neurotransmitter Transport Mediated by the Polyspecific Cation Transporter ROCT1. *FEBS Lett.* **1996**, *395*, 153–156. [CrossRef]
23. Burke, W.J.; Mattammal, M.B.; Marshall, G.L.; Chung, H. Detection of 3,4-Dihydroxyphenylglycolaldehyde in Human Brain by High-Performance Liquid Chromatography. *Anal. Biochem.* **1989**, *180*, 79–84. [CrossRef]
24. Mårdh, G.; Luehr, C.A.; Vallee, B.L. Human Class I Alcohol Dehydrogenases Catalyze the Oxidation of Glycols in the Metabolism of Norepinephrine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 4979–4982. [CrossRef] [PubMed]
25. Axelrod, J.; Tomchick, R. Enzymatic O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols. *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 702–705. [CrossRef]
26. Axelrod, J. O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols in Vitro and in Vivo. *Science* **1957**, *126*, 400–401. [CrossRef] [PubMed]
27. Johnson, G.A.; Baker, C.A.; Smith, R.T. Radioenzymatic Assay of Sulfate Conjugates of Catecholamines and DOPA in Plasma. *Life Sci.* **1980**, *26*, 1591–1598. [CrossRef]
28. Claustre, J.; Serusclat, P.; Peyrin, L. Glucuronide and Sulfate Catecholamine Conjugates in Rat and Human Plasma. *J. Neural Transm.* **1983**, *56*, 265–278. [CrossRef] [PubMed]
29. Taskinen, J.; Ethell, B.T.; Pihlavisto, P.; Hood, A.M.; Burchell, B.; Coughtrie, M.W.H. Conjugation of Catechols by Recombinant Human Sulfotransferases, UDP-Glucuronosyltransferases, and Soluble Catechol O-Methyltransferase: Structure-Conjugation Relationships and Predictive Models. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **2003**, *31*, 1187–1197. [CrossRef] [PubMed]
30. Riches, Z.; Stanley, E.L.; Bloomer, J.C.; Coughtrie, M.W.H. Quantitative Evaluation of the Expression and Activity of Five Major Sulfotransferases (SULTs) in Human Tissues: The SULT "Pie". *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **2009**, *37*, 2255–2261. [CrossRef]
31. Kitamura, T.; Alroy, J.; Gatmaitan, Z.; Inoue, M.; Mikami, T.; Jansen, P.; Arias, I.M. Defective Biliary Excretion of Epinephrine Metabolites in Mutant (TR-) Rats: Relation to the Pathogenesis of Black Liver in the Dubin-Johnson Syndrome and Corriedale Sheep with an Analogous Excretory Defect. *Pathobiology* **1992**, *15*, 1154–1159. [CrossRef] [PubMed]
32. Eisenhofer, G.; Coughtrie, M.W.; Goldstein, D.S. Dopamine Sulphate: An Enigma Resolved. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* **1999**, *26*, S41–S53. [PubMed]
33. Mezey, E.; Eisenhofer, G.; Hansson, S.; Harta, G.; Hoffman, B.J.; Gallatz, K.; Palkovits, M.; Hunyady, B. Non-Neuronal Dopamine in the Gastrointestinal System. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* **1999**, *26*, S14–S22. [PubMed]
34. Oda, S.; Kato, Y.; Hatakeyama, M.; Iwamura, A.; Fukami, T.; Kume, T.; Yokoi, T.; Nakajima, M. Evaluation of Expression and Glycosylation Status of UGT1A10 in Supersomes and Intestinal Epithelial Cells with a Novel Specific UGT1A10 Monoclonal Antibody. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **2017**, *45*, 1027–1034. [CrossRef] [PubMed]
35. Nagler, J.; Schriever, S.C.; Angelis, M.D.; Pfluger, P.T.; Schramm, K.-W. Comprehensive Analysis of Nine Monoamines and Metabolites in Small Amounts of Peripheral Murine (C57Bl/6 J) Tissues. *Biomed. Chromatogr.* **2018**, *32*, e4151. [CrossRef]
36. Asano, Y.; Hiramoto, T.; Nishino, R.; Aiba, Y.; Kimura, T.; Yoshihara, K.; Koga, Y.; Sudo, N. Critical Role of Gut Microbiota in the Production of Biologically Active, Free Catecholamines in the Gut Lumen of Mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2012**, *303*, G1288–G1295. [CrossRef] [PubMed]
37. Robbins, J.; Wakakuwa, K.; Ikeda, H. Noradrenaline Action on Cat Retinal Ganglion Cells Is Mediated by Dopamine (D2) Receptors. *Brain Res.* **1988**, *438*, 52–60. [CrossRef]
38. Cornil, C.A.; Balthazart, J.; Motte, P.; Massotte, L.; Seutin, V. Dopamine Activates Noradrenergic Receptors in the Preoptic Area. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2002**, *22*, 9320–9330. [CrossRef]
39. Anfossi, G.; Massucco, P.; Mularoni, E.; Mattiello, L.; Cavalot, F.; Burzacca, S.; Trovati, M. Effect of Dopamine on Adenosine 3′,5′-Cyclic Monophosphate Levels in Human Platelets. *Gen. Pharmacol.* **1993**, *24*, 435–438. [CrossRef]
40. Lanau, F.; Zenner, M.T.; Civelli, O.; Hartman, D.S. Epinephrine and Norepinephrine Act as Potent Agonists at the Recombinant Human Dopamine D4 Receptor. *J. Neurochem.* **1997**, *68*, 804–812. [CrossRef]

41. Coufal, M.; Invernizzi, P.; Gaudio, E.; Bernuzzi, F.; Frampton, G.A.; Onori, P.; Franchitto, A.; Carpino, G.; Ramirez, J.C.; Alvaro, D.; et al. Increased Local Dopamine Secretion Has Growth-Promoting Effects in Cholangiocarcinoma. *Int. J. Cancer* **2010**, *126*, 2112–2122. [CrossRef] [PubMed]
42. Glaser, S.; Alvaro, D.; Roskams, T.; Phinizy, J.L.; Stoica, G.; Francis, H.; Ueno, Y.; Barbaro, B.; Marzioni, M.; Mauldin, J.; et al. Dopaminergic Inhibition of Secretin-Stimulated Choleresis by Increased PKC-Gamma Expression and Decrease of PKA Activity. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2003**, *284*, G683–G694. [CrossRef]
43. Xu, J.-J.; Wang, S.-Y.; Chen, Y.; Chen, G.-P.; Li, Z.-Q.; Shao, X.-Y.; Li, L.; Lu, W.; Zhou, T.-Y. Dopamine D1 Receptor Activation Induces Dehydroepiandrosterone Sulfotransferase (SULT2A1) in HepG2 Cells. *Acta Pharmacol. Sin.* **2014**, *35*, 889–898. [CrossRef] [PubMed]
44. Kline, C.L.B.; Ralff, M.D.; Lulla, A.R.; Wagner, J.M.; Abbosh, P.H.; Dicker, D.T.; Allen, J.E.; El-Deiry, W.S. Role of Dopamine Receptors in the Anticancer Activity of ONC201. *Neoplasia* **2018**, *20*, 80–91. [CrossRef] [PubMed]
45. Uberti, M.A.; Hague, C.; Oller, H.; Minneman, K.P.; Hall, R.A. Heterodimerization with Beta2-Adrenergic Receptors Promotes Surface Expression and Functional Activity of Alpha1D-Adrenergic Receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 16–23. [CrossRef] [PubMed]
46. Aizarani, N.; Saviano, A.; Sagar, R.; Mailly, L.; Durand, S.; Herman, J.S.; Pessaux, P.; Baumert, T.F.; Grün, D. A Human Liver Cell Atlas Reveals Heterogeneity and Epithelial Progenitors. *Nature* **2019**, *572*, 199–204. [CrossRef] [PubMed]
47. Katz, M.S.; Dax, E.M.; Gregerman, R.I. Beta Adrenergic Regulation of Rat Liver Glycogenolysis during Aging. *Exp. Gerontol.* **1993**, *28*, 329–340. [CrossRef]
48. Graham, S.M.; Herring, P.A.; Arinze, I.J. Age-Associated Alterations in Hepatic Beta-Adrenergic Receptor/Adenylate Cyclase Complex. *Am. J. Physiol.* **1987**, *253*, E277–E282. [CrossRef] [PubMed]
49. Katz, M.S.; McNair, C.L.; Hymer, T.K.; Boland, S.R. Emergence of Beta Adrenergic-Responsive Hepatic Glycogenolysis in Male Rats during Post-Maturational Aging. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *147*, 724–730. [CrossRef]
50. Sancho-Bru, P.; Bataller, R.; Colmenero, J.; Gasull, X.; Moreno, M.; Arroyo, V.; Brenner, D.A.; Ginès, P. Norepinephrine Induces Calcium Spikes and Proinflammatory Actions in Human Hepatic Stellate Cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2006**, *291*, G877–G884. [CrossRef] [PubMed]
51. Chen, G.; Fan, X.; Li, Y.; He, L.; Wang, S.; Dai, Y.; Bin, C.; Zhou, D.; Lin, H. Promoter Aberrant Methylation Status of ADRA1A Is Associated with Hepatocellular Carcinoma. *Epigenetics* **2020**, *15*, 684–701. [CrossRef] [PubMed]
52. Yuan, A.; Li, Z.; Li, X.; Yi, S.; Wang, S.; Cai, Y.; Cao, H. The Mitogenic Effectors of Isoproterenol in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncol. Rep.* **2010**, *23*, 151–157. [CrossRef] [PubMed]
53. Mayati, A.; Moreau, A.; Denizot, C.; Stieger, B.; Parmentier, Y.; Fardel, O. B2-Adrenergic Receptor-Mediated in Vitro Regulation of Human Hepatic Drug Transporter Expression by Epinephrine. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 302–312. [CrossRef] [PubMed]
54. Huan, H.-B.; Wen, X.-D.; Chen, X.-J.; Wu, L.; Wu, L.-L.; Zhang, L.; Yang, D.-P.; Zhang, X.; Bie, P.; Qian, C.; et al. Sympathetic Nervous System Promotes Hepatocarcinogenesis by Modulating Inflammation through Activation of Alpha1-Adrenergic Receptors of Kupffer Cells. *Brain. Behav. Immun.* **2017**, *59*, 118–134. [CrossRef]
55. Alpini, G.; Franchitto, A.; Demorrow, S.; Onori, P.; Gaudio, E.; Wise, C.; Francis, H.; Venter, J.; Kopriva, S.; Mancinelli, R.; et al. Activation of $Alpha_1$-Adrenergic Receptors Stimulate the Growth of Small Mouse Cholangiocytes via Calcium-Dependent Activation of Nuclear Factor of Activated T Cells 2 and Specificity Protein 1. *Pathobiology* **2011**, *53*, 628–639. [CrossRef] [PubMed]
56. Spector, M.S.; Auer, K.L.; Jarvis, W.D.; Ishac, E.J.; Gao, B.; Kunos, G.; Dent, P. Differential Regulation of the Mitogen-Activated Protein and Stress-Activated Protein Kinase Cascades by Adrenergic Agonists in Quiescent and Regenerating Adult Rat Hepatocytes. *Mol. Cell. Biol.* **1997**, *17*, 3556–3565. [CrossRef]
57. Kassahun, W.T.; Guenl, B.; Ungemach, F.R.; Jonas, S.; Abraham, G. Expression and Functional Coupling of Liver B2—Adrenoceptors in the Human Hepatocellular Carcinoma. *Pharmacology* **2012**, *89*, 313–320. [CrossRef] [PubMed]
58. Wu, F.-Q.; Fang, T.; Yu, L.-X.; Lv, G.-S.; Lv, H.-W.; Liang, D.; Li, T.; Wang, C.-Z.; Tan, Y.-X.; Ding, J.; et al. ADRB2 Signaling Promotes HCC Progression and Sorafenib Resistance by Inhibiting Autophagic Degradation of HIF1α. *J. Hepatol.* **2016**, *65*, 314–324. [CrossRef] [PubMed]
59. Chen, D.; Xing, W.; Hong, J.; Wang, M.; Huang, Y.; Zhu, C.; Yuan, Y.; Zeng, W. The Beta2-Adrenergic Receptor Is a Potential Prognostic Biomarker for Human Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Ann. Surg. Oncol.* **2012**, *19*, 3556–3565. [CrossRef] [PubMed]
60. Glaser, S.; Alvaro, D.; Francis, H.; Ueno, Y.; Marucci, L.; Benedetti, A.; De Morrow, S.; Marzioni, M.; Mancino, M.G.; Phinizy, J.L.; et al. Adrenergic Receptor Agonists Prevent Bile Duct Injury Induced by Adrenergic Denervation by Increased CAMP Levels and Activation of Akt. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2006**, *290*, G813–G826. [CrossRef] [PubMed]
61. Hutson, N.J.; Brumley, F.T.; Assimacopoulos, F.D.; Harper, S.C.; Exton, J.H. Studies on the Alpha-Adrenergic Activation of Hepatic Glucose Output. I. Studies on the Alpha-Adrenergic Activation of Phosphorylase and Gluconeogenesis and Inactivation of Glycogen Synthase in Isolated Rat Liver Parenchymal Cells. *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 5200–5208. [CrossRef]
62. Chu, C.A.; Sindelar, D.K.; Igawa, K.; Sherck, S.; Neal, D.W.; Emshwiller, M.; Cherrington, A.D. The Direct Effects of Catecholamines on Hepatic Glucose Production Occur via $Alpha_1$- and $Beta_2$-Receptors in the Dog. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2000**, *279*, E463–E473. [CrossRef]

63. Arinze, I.J.; Kawai, Y. Adrenergic Regulation of Glycogenolysis in Isolated Guinea-Pig Hepatocytes: Evidence That B2-Receptors Mediate Catecholamine Stimulation of Glycogenolysis. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *225*, 196–202. [CrossRef]
64. Kawai, Y.; Arinze, I.J. Beta-Adrenergic Receptors in Rabbit Liver Plasma Membranes. Predominance of Beta 2-Receptors and Mediation of Adrenergic Regulation of Hepatic Glycogenolysis. *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 4364–4371. [CrossRef]
65. Keppens, S.; Vandekerckhove, A.; Moshage, H.; Yap, S.H.; Aerts, R.; De Wulf, H. Regulation of Glycogen Phosphorylase Activity in Isolated Human Hepatocytes. *Pathobiology* **1993**, *17*, 610–614. [CrossRef] [PubMed]
66. Bouscarel, B.; Exton, J.H. Regulation of Hepatic Glycogen Phosphorylase and Glycogen Synthase by Calcium and Diacylglycerol. *Biochim. Biophys. Acta BBA -Mol. Cell Res.* **1986**, *888*, 126–134. [CrossRef]
67. Saccà, L.; Vigorito, C.; Cicala, M.; Corso, G.; Sherwin, R.S. Role of Gluconeogenesis in Epinephrine-Stimulated Hepatic Glucose Production in Humans. *Am. J. Physiol.* **1983**, *245*, E294–E302. [CrossRef]
68. Meyer, C.; Stumvoll, M.; Welle, S.; Woerle, H.J.; Haymond, M.; Gerich, J. Relative Importance of Liver, Kidney, and Substrates in Epinephrine-Induced Increased Gluconeogenesis in Humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2003**, *285*, E819–E826. [CrossRef] [PubMed]
69. Stumvoll, M.; Meyer, C.; Perriello, G.; Kreider, M.; Welle, S.; Gerich, J. Human Kidney and Liver Gluconeogenesis: Evidence for Organ Substrate Selectivity. *Am. J. Physiol.* **1998**, *274*, E817–E826. [CrossRef] [PubMed]
70. Ekdahl, K.N.; Ekman, P. Effects of Epinephrine, Glucagon and Insulin on the Activity and Degree of Phosphorylation of Fructose-1,6-Bisphosphatase in Cultured Hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, *929*, 318–326. [CrossRef]
71. Garrison, J.C.; Borland, M.K. Regulation of Mitochondrial Pyruvate Carboxylation and Gluconeogenesis in Rat Hepatocytes via an Alpha-Adrenergic, Adenosine 3′:5′-Monophosphate-Independent Mechanism. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 1129–1133. [CrossRef]
72. Wölfle, D.; Hartmann, H.; Jungermann, K. Induction of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase by Sympathetic Agents in Primary Cultures of Adult Rat Hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *98*, 1084–1090. [CrossRef]
73. Kim, K.; Cho, S.C.; Cova, A.; Jang, I.S.; Park, S.C. Alterations of Epinephrine-Induced Gluconeogenesis in Aging. *Exp. Mol. Med.* **2009**, *41*, 334–340. [CrossRef] [PubMed]
74. Feliú, J.E.; Hue, L.; Hers, H.G. Hormonal Control of Pyruvate Kinase Activity and of Gluconeogenesis in Isolated Hepatocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, *73*, 2762–2766. [CrossRef]
75. Rajas, F.; Jourdan-Pineau, H.; Stefanutti, A.; Mrad, E.A.; Iynedjian, P.B.; Mithieux, G. Immunocytochemical Localization of Glucose 6-Phosphatase and Cytosolic Phosphoenolpyruvate Carboxykinase in Gluconeogenic Tissues Reveals Unsuspected Metabolic Zonation. *Histochem. Cell Biol.* **2007**, *127*, 555–565. [CrossRef] [PubMed]
76. Rasouli, M.; Zahraie, M. Suppression of VLDL Associated Triacylglycerol Secretion by Both Alpha- and Beta-Adrenoceptor Agonists in Isolated Rat Hepatocytes. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *545*, 109–114. [CrossRef] [PubMed]
77. Rasouli, M.; Mosavi-Mehr, M.; Tahmouri, H. Liver Denervation Increases the Levels of Serum Triglyceride and Cholesterol via Increases in the Rate of VLDL Secretion. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2012**, *36*, 60–65. [CrossRef] [PubMed]
78. Yamauchi, T.; Iwai, M.; Kobayashi, N.; Shimazu, T. Noradrenaline and ATP Decrease the Secretion of Triglyceride and Apoprotein B from Perfused Rat Liver. *Pflugers Arch.* **1998**, *435*, 368–374. [CrossRef] [PubMed]
79. Schott, M.B.; Rasineni, K.; Weller, S.G.; Schulze, R.J.; Sletten, A.C.; Casey, C.A.; McNiven, M.A. β-Adrenergic Induction of Lipolysis in Hepatocytes Is Inhibited by Ethanol Exposure. *J. Biol. Chem.* **2017**, *292*, 11815–11828. [CrossRef] [PubMed]
80. Oberhaensli, R.D.; Schwendimann, R.; Keller, U. Effect of Norepinephrine on Ketogenesis, Fatty Acid Oxidation, and Esterification in Isolated Rat Hepatocytes. *Diabetes* **1985**, *34*, 774–779. [CrossRef] [PubMed]
81. Barke, R.A.; Brady, P.S.; Brady, L.J. The Regulation of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Hepatic Gene Expression by Catecholamine. *J. Surg. Res.* **1993**, *54*, 95–101. [CrossRef]
82. Carreño, F.R.; Seelaender, M.C.L. Liver Denervation Affects Hepatocyte Mitochondrial Fatty Acid Transport Capacity. *Cell Biochem. Funct.* **2004**, *22*, 9–17. [CrossRef]
83. Ly, S.; Kim, K.H. Inactivation of Hepatic Acetyl-CoA Carboxylase by Catecholamine and Its Agonists through the Alpha-Adrenergic Receptors. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 11585–11590. [CrossRef]
84. Cruise, J.L.; Knechtle, S.J.; Bollinger, R.R.; Kuhn, C.; Michalopoulos, G. Alpha 1-Adrenergic Effects and Liver Regeneration. *Pathobiology* **1987**, *7*, 1189–1194. [CrossRef]
85. Michalopoulos, G.K.; DeFrances, M.C. Liver Regeneration. *Science* **1997**, *276*, 60–66. [CrossRef]
86. Takai, S.; Nakamura, T.; Komi, N.; Ichihara, A. Mechanism of Stimulation of DNA Synthesis Induced by Epinephrine in Primary Culture of Adult Rat Hepatocytes. *J. Biochem.* **1988**, *103*, 848–852. [CrossRef] [PubMed]
87. Cruise, J.L.; Houck, K.A.; Michalopoulos, G.K. Induction of DNA Synthesis in Cultured Rat Hepatocytes through Stimulation of Alpha 1 Adrenoreceptor by Norepinephrine. *Science* **1985**, *227*, 749–751. [CrossRef] [PubMed]
88. Maruko, A.; Ohtake, Y.; Konno, K.; Abe, S.; Ohkubo, Y. Transglutaminase Differentially Regulates Growth Signalling in Rat Perivenous and Periportal Hepatocytes. *Cell Prolif.* **2006**, *39*, 183–193. [CrossRef]
89. Ohtake, Y.; Kobayashi, T.; Maruko, A.; Oh-Ishi, N.; Yamamoto, F.; Katoh, S.; Ohkubo, Y. Norepinephrine Modulates the Zonally Different Hepatocyte Proliferation through the Regulation of Transglutaminase Activity. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2010**, *299*, G106–G114. [CrossRef]
90. Sandnes, D.; Sand, T.E.; Sager, G.; Brønstad, G.O.; Refsnes, M.R.; Gladhaug, I.P.; Jacobsen, S.; Christoffersen, T. Elevated Level of Beta-Adrenergic Receptors in Hepatocytes from Regenerating Rat Liver. Time Study of [125I]Iodocyanopindolol Binding Following Partial Hepatectomy and Its Relationship to Catecholamine-Sensitive Adenylate Cyclase. *Exp. Cell Res.* **1986**, *165*, 117–126. [CrossRef]

91. Brønstad, G.; Christoffersen, T. Increased Effect of Adrenaline on Cyclic AMP Formation and Positive Beta-Adrenergic Modulation of DNA-Synthesis in Regenerating Hepatocytes. *FEBS Lett.* **1980**, *120*, 89–93. [CrossRef]
92. Refsnes, M.; Thoresen, G.H.; Sandnes, D.; Dajani, O.F.; Dajani, L.; Christoffersen, T. Stimulatory and Inhibitory Effects of Catecholamines on DNA Synthesis in Primary Rat Hepatocyte Cultures: Role of Alpha 1- and Beta-Adrenergic Mechanisms. *J. Cell. Physiol.* **1992**, *151*, 164–171. [CrossRef]
93. Tsukamoto, I.; Kojo, S. The Sex Difference in the Regulation of Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in the Rat. *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, *1033*, 287–290. [CrossRef]
94. Musso, O.; Caroline, A.; Pascal, L.; Anne, C. Structure et Fonctions des Hépatocytes. Available online: https://www.em-consulte.com/article/1355219/structure-et-fonctions-des-hepatocytes (accessed on 7 March 2022).
95. Oben, J.A.; Roskams, T.; Yang, S.; Lin, H.; Sinelli, N.; Li, Z.; Torbenson, M.; Huang, J.; Guarino, P.; Kafrouni, M.; et al. Sympathetic Nervous System Inhibition Increases Hepatic Progenitors and Reduces Liver Injury. *Pathobiology* **2003**, *38*, 664–673. [CrossRef]
96. Soeda, J.; Mouralidarane, A.; Ray, S.; Novelli, M.; Thomas, S.; Roskams, T.; Diehl, A.M.; Oben, J.A. The β-Adrenoceptor Agonist Isoproterenol Rescues Acetaminophen-Injured Livers through Increasing Progenitor Numbers by Wnt in Mice. *Pathobiology* **2014**, *60*, 1023–1034. [CrossRef]
97. Iber, H.; Li-Masters, T.; Chen, Q.; Yu, S.; Morgan, E.T. Regulation of Hepatic Cytochrome P450 2C11 via CAMP: Implications for down-Regulation in Diabetes, Fasting, and Inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 174–180. [PubMed]
98. Aninat, C.; Seguin, P.; Descheemaeker, P.-N.; Morel, F.; Malledant, Y.; Guillouzo, A. Catecholamines Induce an Inflammatory Response in Human Hepatocytes. *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, 848–854. [CrossRef]
99. Badolo, L.; Jensen, B.; Säll, C.; Norinder, U.; Kallunki, P.; Montanari, D. Evaluation of 309 Molecules as Inducers of CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2, OATP1B1, OCT1, MDR1, MRP2, MRP3 and BCRP in Cryopreserved Human Hepatocytes in Sandwich Culture. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* **2015**, *45*, 177–187. [CrossRef]
100. Daskalopoulos, E.P.; Malliou, F.; Rentesi, G.; Marselos, M.; Lang, M.A.; Konstandi, M. Stress Is a Critical Player in CYP3A, CYP2C, and CYP2D Regulation: Role of Adrenergic Receptor Signaling Pathways. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2012**, *303*, E40–E54. [CrossRef]
101. Hahn, P.Y.; Wang, P.; Tait, S.M.; Ba, Z.F.; Reich, S.S.; Chaudry, I.H. Sustained Elevation in Circulating Catecholamine Levels during Polymicrobial Sepsis. *Shock Augusta Ga* **1995**, *4*, 269–273. [CrossRef] [PubMed]
102. Kovarik, M.F.; Jones, S.B.; Romano, F.D. Plasma Catecholamines Following Cecal Ligation and Puncture in the Rat. *Circ. Shock* **1987**, *22*, 281–290.
103. Yang, S.; Koo, D.J.; Zhou, M.; Chaudry, I.H.; Wang, P. Gut-Derived Norepinephrine Plays a Critical Role in Producing Hepatocellular Dysfunction during Early Sepsis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2000**, *279*, G1274–G1281. [CrossRef]
104. Zhou, M.; Hank Simms, H.; Wang, P. Increased Gut-Derived Norepinephrine Release in Sepsis: Up-Regulation of Intestinal Tyrosine Hydroxylase. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1689*, 212–218. [CrossRef] [PubMed]
105. Wang, P.; Tait, S.M.; Chaudry, I.H. Sustained Elevation of Norepinephrine Depresses Hepatocellular Function. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1535*, 36–44. [CrossRef]
106. Bergmann, M.; Gornikiewicz, A.; Tamandl, D.; Exner, R.; Roth, E.; Függer, R.; Götzinger, P.; Sautner, T. Continuous Therapeutic Epinephrine but Not Norepinephrine Prolongs Splanchnic IL-6 Production in Porcine Endotoxic Shock. *Shock* **2003**, *20*, 575–581. [CrossRef] [PubMed]
107. Yang, S.; Zhou, M.; Chaudry, I.H.; Wang, P. Norepinephrine-Induced Hepatocellular Dysfunction in Early Sepsis Is Mediated by Activation of Alpha2-Adrenoceptors. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2001**, *281*, G1014–G1021. [CrossRef]
108. Zhou, M.; Das, P.; Simms, H.H.; Wang, P. Gut-Derived Norepinephrine Plays an Important Role in up-Regulating IL-1beta and IL-10. *Biochim. Biophys. Acta* **2005**, *1740*, 446–452. [CrossRef]
109. Zhou, M.; Yang, S.; Koo, D.J.; Ornan, D.A.; Chaudry, I.H.; Wang, P. The Role of Kupffer Cell Alpha(2)-Adrenoceptors in Norepinephrine-Induced TNF-Alpha Production. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1537*, 49–57. [CrossRef]
110. Zhang, F.; Wu, R.; Qiang, X.; Zhou, M.; Wang, P. Antagonism of Alpha2A-Adrenoceptor: A Novel Approach to Inhibit Inflammatory Responses in Sepsis. *J. Mol. Med. Berl. Ger.* **2010**, *88*, 289–296. [CrossRef]
111. Wallenhorst, T.; Manunta, A.; Bardou-Jacquet, E.; Poirier, J.-Y.; Rioux-Leclerc, N.; Brissot, P. Chronic Hepatic Cytolysis Revealing a Pheochromocytoma. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2012**, *36*, e60–e62. [CrossRef]
112. Ghosh, P.M.; Shu, Z.-J.; Zhu, B.; Lu, Z.; Ikeno, Y.; Barnes, J.L.; Yeh, C.-K.; Zhang, B.-X.; Katz, M.S.; Kamat, A. Role of β-Adrenergic Receptors in Regulation of Hepatic Fat Accumulation during Aging. *J. Endocrinol.* **2012**, *213*, 251–261. [CrossRef] [PubMed]
113. Shi, Y.; Shu, Z.-J.; Xue, X.; Yeh, C.-K.; Katz, M.S.; Kamat, A. B2-Adrenergic Receptor Ablation Modulates Hepatic Lipid Accumulation and Glucose Tolerance in Aging Mice. *Exp. Gerontol.* **2016**, *78*, 32–38. [CrossRef] [PubMed]
114. Shi, Y.; Pizzini, J.; Wang, H.; Das, F.; Abdul Azees, P.A.; Ghosh Choudhury, G.; Barnes, J.L.; Zang, M.; Weintraub, S.T.; Yeh, C.-K.; et al. B2-Adrenergic Receptor Agonist Induced Hepatic Steatosis in Mice: Modeling Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Hyperadrenergic States. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2021**, *321*, E90–E104. [CrossRef] [PubMed]
115. Licht, C.M.M.; Vreeburg, S.A.; van Reedt Dortland, A.K.B.; Giltay, E.J.; Hoogendijk, W.J.G.; DeRijk, R.H.; Vogelzangs, N.; Zitman, F.G.; de Geus, E.J.C.; Penninx, B.W.J.H. Increased Sympathetic and Decreased Parasympathetic Activity Rather than Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity Is Associated with Metabolic Abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 2458–2466. [CrossRef] [PubMed]

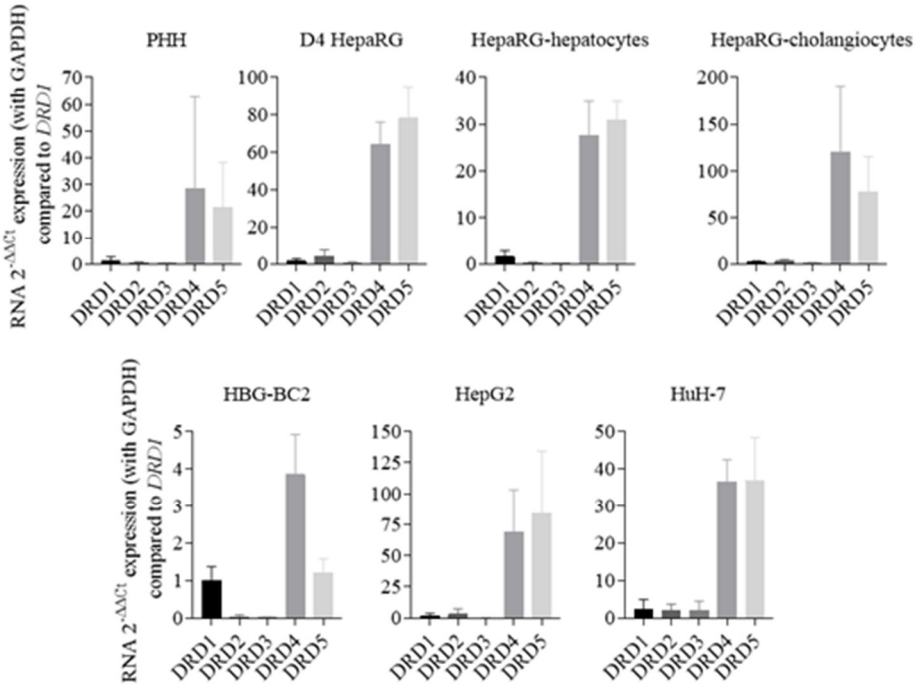
116. Hurr, C.; Simonyan, H.; Morgan, D.A.; Rahmouni, K.; Young, C.N. Liver Sympathetic Denervation Reverses Obesity-Induced Hepatic Steatosis. *J. Physiol.* **2019**, *597*, 4565–4580. [CrossRef] [PubMed]
117. Dubuisson, L.; Desmoulière, A.; Decourt, B.; Evadé, L.; Bedin, C.; Boussarie, L.; Barrier, L.; Vidaud, M.; Rosenbaum, J. Inhibition of Rat Liver Fibrogenesis through Noradrenergic Antagonism. *Pathobiology* **2002**, *35*, 325–331. [CrossRef] [PubMed]
118. Wu, Y.; Li, Z.; Xiu, A.-Y.; Meng, D.-X.; Wang, S.-N.; Zhang, C.-Q. Carvedilol Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis and Hepatic Sinusoidal Capillarization in Mice. *Drug Des. Devel. Ther.* **2019**, *13*, 2667–2676. [CrossRef] [PubMed]
119. Xiu, A.-Y.; Ding, Q.; Li, Z.; Zhang, C.-Q. Doxazosin Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting Autophagy in Hepatic Stellate Cells via Activation of the PI3K/Akt/MTOR Signaling Pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* **2021**, *15*, 3643–3659. [CrossRef] [PubMed]
120. Oben, J.A.; Roskams, T.; Yang, S.; Lin, H.; Sinelli, N.; Li, Z.; Torbenson, M.; Thomas, S.A.; Diehl, A.M. Norepinephrine Induces Hepatic Fibrogenesis in Leptin Deficient Ob/Ob Mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *308*, 284–292. [CrossRef]
121. Mizuno, K.; Haga, H.; Okumoto, K.; Hoshikawa, K.; Katsumi, T.; Nishina, T.; Saito, T.; Katagiri, H.; Ueno, Y. Intrahepatic Distribution of Nerve Fibers and Alterations Due to Fibrosis in Diseased Liver. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0249556. [CrossRef]
122. Ireland, M.A.; Vandongen, R.; Davidson, L.; Beilin, L.J.; Rouse, I.L. Acute Effects of Moderate Alcohol Consumption on Blood Pressure and Plasma Catecholamines. *Clin. Sci.* **1984**, *66*, 643–648. [CrossRef] [PubMed]
123. Patel, V.A.; Pohorecky, L.A. Acute and Chronic Ethanol Treatment on Beta-Endorphin and Catecholamine Levels. *Alcohol* **1989**, *6*, 59–63. [CrossRef]
124. Patterson-Buckendahl, P.; Blakley, G.; Kubovcakova, L.; Krizanova, O.; Pohorecky, L.A.; Kvetnansky, R. Alcohol Alters Rat Adrenomedullary Function and Stress Response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2004**, *1018*, 173–182. [CrossRef] [PubMed]
125. Liu, J.; Takase, I.; Hakucho, A.; Okamura, N.; Fujimiya, T. Carvedilol Attenuates the Progression of Alcohol Fatty Liver Disease in Rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2012**, *36*, 1587–1599. [CrossRef]
126. Antoni, M.H.; Lutgendorf, S.K.; Cole, S.W.; Dhabhar, F.S.; Sephton, S.E.; McDonald, P.G.; Stefanek, M.; Sood, A.K. The Influence of Bio-Behavioural Factors on Tumour Biology: Pathways and Mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 240–248. [CrossRef] [PubMed]
127. Jia, Y.; Li, F.; Liu, Y.F.; Zhao, J.P.; Leng, M.M.; Chen, L. Depression and Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Health* **2017**, *149*, 138–148. [CrossRef]
128. Zahalka, A.H.; Arnal-Estapé, A.; Maryanovich, M.; Nakahara, F.; Cruz, C.D.; Finley, L.W.S.; Frenette, P.S. Adrenergic Nerves Activate an Angio-Metabolic Switch in Prostate Cancer. *Science* **2017**, *358*, 321–326. [CrossRef] [PubMed]
129. Zhang, J.; Deng, Y.; Liu, J.; Wang, Y.; Yi, T.; Huang, B.; He, S.; Zheng, B.; Jiang, Y. Norepinephrine Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in HT-29 and A549 Cells in Vitro. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2016**, *142*, 423–435. [CrossRef] [PubMed]
130. Chida, Y.; Sudo, N.; Kubo, C. Does Stress Exacerbate Liver Diseases? *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2006**, *21*, 202–208. [CrossRef] [PubMed]
131. Bevilacqua, M.; Norbiato, G.; Chebat, E.; Baldi, G.; Bertora, P.; Regalia, E.; Colella, G.; Gennari, L.; Vago, T. Changes in Alpha-1 and Beta-2 Adrenoceptor Density in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* **1991**, *67*, 2543–2551. [CrossRef]
132. Kassahun, W.T.; Günl, B.; Jonas, S.; Ungemach, F.R.; Abraham, G. Altered Liver A1-Adrenoceptor Density and Phospholipase C Activity in the Human Hepatocellular Carcinoma. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *670*, 92–95. [CrossRef] [PubMed]
133. Zhao, W.; Liu, X. MiR-3682 Promotes the Progression of Hepatocellular Carcinoma (HCC) via Inactivating AMPK Signaling by Targeting ADRA1A. *Ann. Hepatol.* **2021**, *27*, 100570. [CrossRef] [PubMed]
134. Liu, J.; Qu, L.; Wan, C.; Xiao, M.; Ni, W.; Jiang, F.; Fan, Y.; Lu, C.; Ni, R. A Novel B2-AR/YB-1/β-Catenin Axis Mediates Chronic Stress-Associated Metastasis in Hepatocellular Carcinoma. *Oncogenesis* **2020**, *9*, 84. [CrossRef] [PubMed]
135. Li, J.; Yang, X.-M.; Wang, Y.-H.; Feng, M.-X.; Liu, X.-J.; Zhang, Y.-L.; Huang, S.; Wu, Z.; Xue, F.; Qin, W.-X.; et al. Monoamine Oxidase A Suppresses Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Inhibiting the Adrenergic System and Its Transactivation of EGFR Signaling. *J. Hepatol.* **2014**, *60*, 1225–1234. [CrossRef]
136. Jiang, W.; Li, Y.; Li, Z.-Z.; Sun, J.; Li, J.-W.; Wei, W.; Li, L.; Zhang, C.; Huang, C.; Yang, S.-Y.; et al. Chronic Restraint Stress Promotes Hepatocellular Carcinoma Growth by Mobilizing Splenic Myeloid Cells through Activating β-Adrenergic Signaling. *Brain. Behav. Immun.* **2019**, *80*, 825–838. [CrossRef] [PubMed]
137. Lin, X.-H.; Liu, H.-H.; Hsu, S.-J.; Zhang, R.; Chen, J.; Chen, J.; Gao, D.-M.; Cui, J.-F.; Ren, Z.-G.; Chen, R.-X. Norepinephrine-Stimulated HSCs Secrete SFRP1 to Promote HCC Progression Following Chronic Stress via Augmentation of a Wnt16B/β-Catenin Positive Feedback Loop. *J. Exp. Clin. Cancer Res. CR* **2020**, *39*, 64. [CrossRef] [PubMed]
138. Rybaczyk, L.A.; Bashaw, M.J.; Pathak, D.R.; Huang, K. An Indicator of Cancer: Downregulation of Monoamine Oxidase-A in Multiple Organs and Species. *BMC Genom.* **2008**, *9*, 134. [CrossRef] [PubMed]
139. Pang, Y.-Y.; Li, J.-D.; Gao, L.; Yang, X.; Dang, Y.-W.; Lai, Z.-F.; Liu, L.-M.; Yang, J.; Wu, H.-Y.; He, R.-Q.; et al. The Clinical Value and Potential Molecular Mechanism of the Downregulation of MAOA in Hepatocellular Carcinoma Tissues. *Cancer Med.* **2020**, *9*, 8004–8019. [CrossRef] [PubMed]
140. Huang, L.; Frampton, G.; Rao, A.; Zhang, K.; Chen, W.; Lai, J.; Yin, X.; Walker, K.; Culbreath, B.; Leyva-Illades, D.; et al. Monoamine Oxidase A Expression Is Suppressed in Human Cholangiocarcinoma via Coordinated Epigenetic and IL-6-Driven Events. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* **2012**, *92*, 1451–1460. [CrossRef]
141. Legendre, C.; Hori, T.; Loyer, P.; Aninat, C.; Ishida, S.; Glaise, D.; Lucas-Clerc, C.; Boudjema, K.; Guguen-Guillouzo, C.; Corlu, A.; et al. Drug-Metabolising Enzymes Are down-Regulated by Hypoxia in Differentiated Human Hepatoma HepaRG Cells: HIF-1alpha Involvement in CYP3A4 Repression. *Eur. J. Cancer* **2009**, *45*, 2882–2892. [CrossRef] [PubMed]

142. Zhang, Z.-F.; Feng, X.-S.; Chen, H.; Duan, Z.-J.; Wang, L.-X.; Yang, D.; Liu, P.-X.; Zhang, Q.-P.; Jin, Y.-L.; Sun, Z.-G.; et al. Prognostic Significance of Synergistic Hexokinase-2 and Beta2-Adrenergic Receptor Expression in Human Hepatocelluar Carcinoma after Curative Resection. *BMC Gastroenterol.* **2016**, *16*, 57. [CrossRef] [PubMed]
143. Liu, J.; Zong, G.; Zhang, C.; Li, C.; Chen, X.; Zhang, Y. Anxiety and Serum Catecholamines as Predictors of Survival and Recurrence in Hepatocellular Carcinoma. *Psychooncology* **2017**, *26*, 1347–1353. [CrossRef] [PubMed]
144. De Giorgi, V.; Grazzini, M.; Benemei, S.; Marchionni, N.; Geppetti, P.; Gandini, S. β-Blocker Use and Reduced Disease Progression in Patients with Thick Melanoma: 8 Years of Follow-Up. *Melanoma Res.* **2017**, *27*, 268–270. [CrossRef] [PubMed]
145. Hiller, J.G.; Cole, S.W.; Crone, E.M.; Byrne, D.J.; Shackleford, D.M.; Pang, J.-M.B.; Henderson, M.A.; Nightingale, S.S.; Ho, K.M.; Myles, P.S.; et al. Preoperative β-Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **2020**, *26*, 1803–1811. [CrossRef] [PubMed]
146. Nkontchou, G.; Aout, M.; Mahmoudi, A.; Roulot, D.; Bourcier, V.; Grando-Lemaire, V.; Ganne-Carrie, N.; Trinchet, J.-C.; Vicaut, E.; Beaugrand, M. Effect of Long-Term Propranolol Treatment on Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with HCV-Associated Cirrhosis. *Cancer Prev. Res.* **2012**, *5*, 1007–1014. [CrossRef]
147. Li, T.-H.; Tsai, Y.-L.; Hsu, C.-F.; Liu, C.-W.; Huang, C.-C.; Yang, Y.-Y.; Tsai, H.-C.; Huang, S.-F.; Hsieh, Y.-C.; Liu, H.-M.; et al. Propranolol Is Associated with Lower Risk of Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Cirrhosis: A Tertiary-Center Study and Indirect Comparison with Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2020**, *2020*, 1892584. [CrossRef]
148. Herrera, I.; Pascual, S.; Zapater, P.; Carnicer, F.; Bellot, P.; María Palazón, J. The Use of β-Blockers Is Associated with a Lower Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *28*, 1194–1197. [CrossRef]
149. Udumyan, R.; Montgomery, S.; Duberg, A.-S.; Fang, F.; Valdimarsdottir, U.; Ekbom, A.; Smedby, K.E.; Fall, K. Beta-Adrenergic Receptor Blockers and Liver Cancer Mortality in a National Cohort of Hepatocellular Carcinoma Patients. *Scand. J. Gastroenterol.* **2020**, *55*, 597–605. [CrossRef]
150. Wijarnpreecha, K.; Li, F.; Xiang, Y.; Xu, X.; Zhu, C.; Maroufy, V.; Wang, Q.; Tao, W.; Dang, Y.; Pham, H.A.; et al. Nonselective Beta-Blockers Are Associated with a Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma among Cirrhotic Patients in the United States. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2021**, *54*, 481–492. [CrossRef] [PubMed]
151. Balaha, M.; Kandeel, S.; Barakat, W. Carvedilol Suppresses Circulating and Hepatic IL-6 Responsible for Hepatocarcinogenesis of Chronically Damaged Liver in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2016**, *311*, 1–11. [CrossRef] [PubMed]
152. Tian, X.; Zhao, C.; Guo, J.; Xie, S.; Yin, F.; Huo, X.; Zhang, X. Carvedilol Attenuates the Progression of Hepatic Fibrosis Induced by Bile Duct Ligation. *BioMed Res. Int.* **2017**, *2017*, 4612769. [CrossRef] [PubMed]

Supplementary Materials:

Supplementary Table S1. Primer sequences used for qPCR.

	Primer sequences (F: Forward / R: Reverse)
DRD1	F: AGGGACTTCTCTGTTCGTATCC R: GGAACCTGATAACGGCAGCA
DRD2	F: CTCTTCGGACTCAATAACGCAG R: GACGATGGAGGAGTAGACCAC
DRD3	F: AGAAGGCAACCCAAATGGTGG R: TGTCGTGGCACTGTAAAGCTC
DRD4	F: CCACCAACTCCTTCATCGTG R: TCGGAGTAGACGAAGAGCG
DRD5	F: CTCAACTGGCACAGGGAC R: GATGAGCGAGGAAGAGATG
GAPDH	F: TGCACCACCAACTGCTTAGC R: GGCATGGACTGTGGTCATGAG



Supplementary Figure S1. Expression of the dopamine receptors mRNAs in primary human hepatocytes in culture (PHH) and in four hepatoma cell lines (HepG2, HepaRG, HuH-7, HBG-BC2). Expression of dopamine receptors (DRD) mRNAs has been analyzed by real-time quantitative polymerase chain reaction (5 ng of cDNA) in progenitors HepaRG cells (4 days of culture), differentiated HepaRG-hepatocytes, HepaRG-cholangiocytes, as well as in HepG2, HuH-7, HBG-BC2 cells, and PHH. mRNAs expressions were measured by the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method using GAPDH as the housekeeping gene, and expression values were compared to DRD1 expression. All values are the mean of 3 independent experiments in triplicates, except for cholangiocytes-HepaRG (3 experiments with biological duplicates) and PHH (5 experiments with biological triplicates).

II. Revue « *Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells* » (Cancers, 2021)

cancers

MDPI

Review

Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells

Yoann Daniel [1,†], Elise Lelou [1,†], Caroline Aninat [1], Anne Corlu [1,*] and Florian Cabillic [1,2]

[1] INSERM, Université Rennes, INRAE, Institut NuMeCan (Nutrition, Metabolisms and Cancer), F-35000 Rennes, France; yoann.daniel@univ-rennes1.fr (Y.D.); elise.lelou@univ-rennes1.fr (E.L.); caroline.aninat@univ-rennes1.fr (C.A.); florian.cabillic@univ-rennes1.fr (F.C.)
[2] Laboratoire de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU Rennes, F-35000 Rennes, France
* Correspondence: anne.corlu@inserm.fr
† Co-first authors.

Simple Summary: Tumor cells display important plasticity potential. Notably, tumor cells have the ability to change toward immature cells called cancer stem cells under the influence of the tumor environment. Importantly, cancer stem cells are a small subset of relatively quiescent cells that, unlike rapidly dividing differentiated tumor cells, escape standard chemotherapies, causing relapse or recurrence of cancer. Interestingly, these cells adopt a specific metabolism. Most often, they mainly rely on glucose uptake and metabolism to sustain their energy needs. This metabolic reprogramming is set off by environmental factors such as pro-inflammatory signals or catecholamine hormones (epinephrine, norepinephrine). A better understanding of this process could provide opportunities to kill cancer stem cells. Indeed, it would become possible to develop drugs that act specifically on metabolic pathways used by these cells. These new drugs could be used to strengthen the effects of current chemotherapies and overcome cancers with poor prognoses.

Abstract: Tumor cells display important plasticity potential, which contributes to intratumoral heterogeneity. Notably, tumor cells have the ability to retrodifferentiate toward immature states under the influence of their microenvironment. Importantly, this phenotypical conversion is paralleled by a metabolic rewiring, and according to the metabostemness theory, metabolic reprogramming represents the first step of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and acquisition of stemness features. Most cancer stem cells (CSC) adopt a glycolytic phenotype even though cells retain functional mitochondria. Such adaptation is suggested to reduce the production of reactive oxygen species (ROS), protecting CSC from detrimental effects of ROS. CSC may also rely on glutaminolysis or fatty acid metabolism to sustain their energy needs. Besides pro-inflammatory cytokines that are well-known to initiate the retrodifferentiation process, the release of catecholamines in the microenvironment of the tumor can modulate both EMT and metabolic changes in cancer cells through the activation of EMT transcription factors (ZEB1, Snail, or Slug (SNAI2)). Importantly, the acquisition of stem cell properties favors the resistance to standard care chemotherapies. Hence, a better understanding of this process could pave the way for the development of therapies targeting CSC metabolism, providing new strategies to eradicate the whole tumor mass in cancers with unmet needs.

Keywords: cancer stem cell; cell plasticity; metabolism reprogramming; epithelial-to-mesenchymal transition; catecholamines

check for updates

Citation: Daniel, Y.; Lelou, E.; Aninat, C.; Corlu, A.; Cabillic, F. Interplay between Metabolism Reprogramming and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells. *Cancers* **2021**, *13*, 1973. https://doi.org/10.3390/cancers13081973

Academic Editor: Amancio Carnero

Received: 25 March 2021
Accepted: 15 April 2021
Published: 20 April 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

In the 1920s, Warburg first claimed that tumor cells displayed metabolic dysregulation. Based on studies that showed superior lactate production in tumors compared to non-tumor cells, he postulated that "the respiration of all tumor cells is damaged" [1,2]. Since then, the landscape of metabolic reprogramming in tumor cells has become more complex. Studies have shown that tumor cells may use glycolysis, glutaminolysis, or lipid catabolism to meet

their energy needs and maintain their anabolism. In addition, inconsistent with Warburg's theory, they have shown that most tumor cells retain functional mitochondria [3–6] and revealed an unexpected inter- and intra-tumoral metabolic heterogeneity [7].

Increasing evidence shows that metabolic reprogramming in tumor cells partly relies on epithelial-to-mesenchymal transition (EMT, Figure 1). EMT is a biological process that takes place during embryonic development, tissue repair, and regeneration, or neoplastic transformation, by which epithelial cells lose cell polarity and cell-cell adhesion and gain migratory/invasion properties [8–11]. It is a multistep process orchestrated by EMT-inducing transcription factors (EMT-TFs). EMT ultimately gives rise to a fully mesenchymal cell state, passing through various intermediate cell types, the so-called quasi-mesenchymal cells, which can co-express epithelial (E-cadherin) and mesenchymal markers (N-cadherin, vimentin) [12]. Unlike normal cells, tumor cells usually undergo incomplete EMT, which endows cells with the ability to escape apoptosis, anoikis, and senescence and evade immune surveillance. Importantly, quasi-mesenchymal cells, rather than fully mesenchymal cells, were shown to efficiently seed metastases at distant sites, likely because they are able to carry out more easily the reverse mesenchymal-epithelial transition (MET) [13]. During the EMT process, tumor cells also acquire progenitor/stem cells (CSC) marker expression (e.g., CD44, CD133, Nanog, and OCT-4) and properties, notably self-renewal, asymmetric cell division, tumor initiation, drug resistance, and disease recurrence. CSC are in a dynamic state and display high plasticity potential. They can move from quiescent to proliferative states and/or commit to differentiation, the derived-differentiated cells being able to retrodifferentiate toward CSC state. This phenotypical conversion of tumor cells is accompanied by a metabolic rewiring that is likely to contribute to therapeutic escape [14]. Accordingly, the tumors affected by a high EMT level are poorly differentiated tumors with CSC enrichment, and their prognosis is poor [15–17].

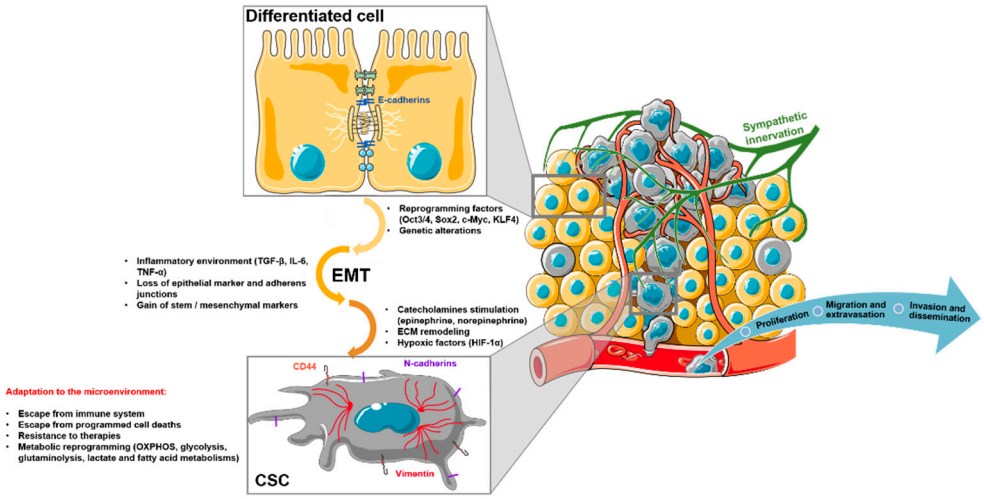


Figure 1. Tumor microenvironment drives epithelial-to-mesenchymal transition and tumor progression. Under the effects of genetic alterations and/or the influence of the microenvironment (inflammatory cytokines, hypoxic factors, catecholamines), differentiated tumor cells can undergo epithelial-to-mesenchymal transition and metabolism reprogramming. These alterations lead to the development of cancer stem cells that escape programmed cell death, evade the host immune system, and resist standard care chemotherapies. ECM: extracellular matrix; CSC: cancer stem cell; EMT: epithelial-to-mesenchymal transition; OXPHOS: oxidative phosphorylation.

Importantly, the inflammatory environment associated with some cancers has been shown to contribute to both EMT and establishment of a tissue niche that supports CSC genesis (Figure 1). We have previously shown that an inflammatory environment containing transforming growth factor (TGF)-β1, interleukin (IL)-6, and tumor necrosis factor (TNF)-α triggers EMT and commits differentiated tumoral hepatocytes into a retrodifferentiation

program toward cells harboring a CSC phenotype [18,19]. This retrodifferentiation is associated with metabolic reprogramming, the acquisition of invasive properties, and resistance to chemotherapy [20]. Similarly, in breast cancer, IL-6 secreted by tumor cells participates in the initiation of EMT, leading to an enrichment in CSC-like $CD44^+$ cell subpopulation, with mesenchymal phenotype and invasive properties [21,22]. TGF-β1/TNF-α/Interferon (IFN)-γ-dependent activation of the indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) pathway in lung, liver, and breast cancer cell lines also drives EMT and confers immunomodulatory properties to the cells, which both contribute to metastasis and cancer progression [23]. Besides proinflammatory cytokines, neurotransmitters contribute to EMT in well-vascularized and -innervated tumors [24–28]. Among them, the norepinephrine and epinephrine catecholamines have been shown to participate in EMT and metabolic reprogramming in liver and colorectal cancers [29,30]. In this review, we discuss the interplay between stemness acquisition and metabolism reprogramming, focusing on the role of the microenvironment, notably catecholamines.

2. Metabolism in Cancer Stem Cells

Metabolic reprogramming is widely described in various biological processes such as inflammation, immune response, and development [31]. For instance, reprogramming from glycolysis to oxidative phosphorylation (OXPHOS) takes place during the differentiation of embryonic stem cells [32–34] while the reverse shift, from OXHPOS to glycolysis, occurs during genetic reprogramming of somatic cells into induced pluripotent stem cells (iPS) [35,36]. Unfortunately, the high plasticity of tumor cells allows them to move along metabolic/differentiation axes [37] to adapt to their environment. This property drives chemoresistance and cancer recurrence. Importantly, reports in the literature suggest a tissue-dependent heterogeneity of CSC: some are glycolysis-dependent, others preferentially use OXPHOS, and still others display hybrid phenotypes [38–41] (Figure 2).

Like differentiated tumor cells, CSC can get their energy from glucose [16,42–45]. Adoption of a glycolytic metabolism can be driven by microenvironmental constraints, such as a hypoxic environment, or induced by mitochondria dysfunctions [46–49]. For example, mutations in genes encoding subunits of the respiratory chain complexes have been associated with the transformation of differentiated tumor cells into CSC [50]. Recently, it has become widely accepted that adoption of a glycolytic metabolism can be an unforced event which may occur even when oxygen is available in the microenvironment and in cells lacking mitochondria dysfunctions. As a result of glycolytic reprogramming, the glycolysis intermediate pyruvate is converted to lactate instead of feeding the tricarboxylic acid (TCA) cycle [17,35,41,51,52]. The lactate synthesis yields less ATP per glucose than OXPHOS, but this is offset by both increased glucose uptake and lactate dehydrogenase A (LDHA) activity [17,39]. Importantly, this reprogramming allows cells to sustain their anabolism while restricting the production of reactive oxygen species (ROS) that are highly toxic for CSC endowed with low levels of ROS detoxification enzymes [53,54] (Figure 2). Consistently, dual inhibition of LDHA, which blocks glycolysis end-step, and pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4), which favors the flow of pyruvate into the TCA cycle, represses the CSC phenotype in $CD133^+$/PLC/PRF/5 hepatocellular carcinoma (HCC) cells [55]. Interestingly, our team has recently shown that selective inhibition of PDK4 by dichloroacetate or shRNA in hepatic CSC succeeded to reverse the resistance to sorafenib [20].

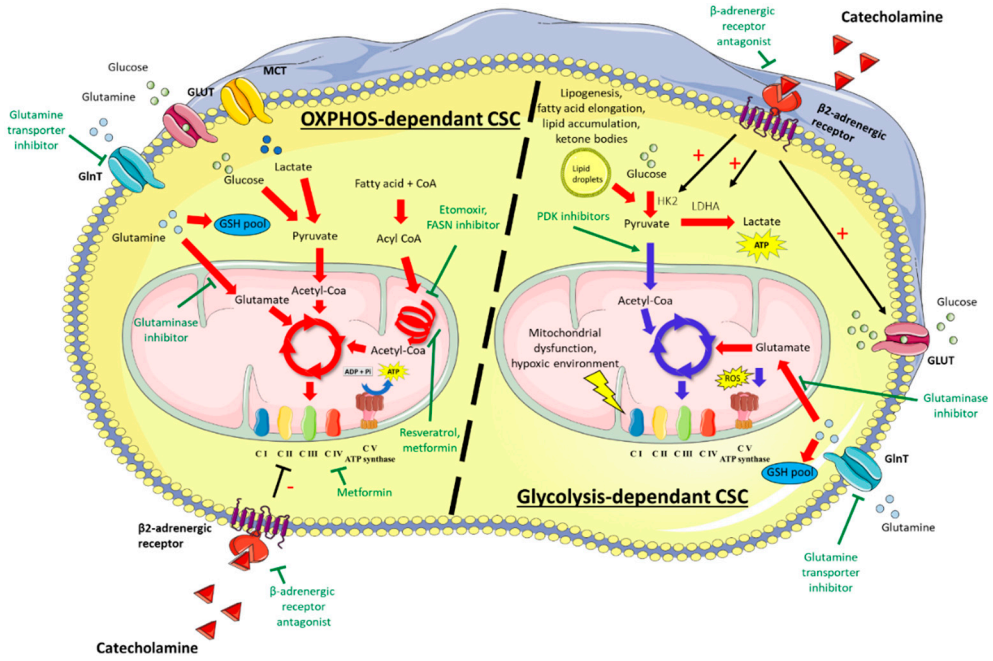


Figure 2. Glycolysis- or OXPHOS-dependent cancer stem cells. Depending on tissue location and quiescence/proliferation status, CSC preferentially use glycolysis or OXPHOS to meet their energy needs. Glycolysis-dependent CSC are characterized by increased lactate production and/or glutaminolysis. Catecholamines favor the glycolytic profile by increasing the expression of glucose transporters and key glycolytic enzymes (HK2, LDHA). Lower use of OXPHOS reduces the ROS production. In OXPHOS-dependent CSC, the TCA cycle is fed from glucose, glutamine, and fatty acids. Metabolic-targeted therapies under investigation are indicated in green. Red arrows indicate intensified signaling pathways and blue arrows indicate reduced signaling pathways. CSC: cancer stem cell; OXPHOS: oxidative phosphorylation, ROS: reactive oxygen species; HK2: hexokinase 2; LDHA: lactate dehydrogenase A; GSH: glutathione; GLUT, glucose transporter; GlnT, glutamine transporter; MCT, monocarboxylate transporter; CI: complex I of the respiratory chain.

Besides glucose, amino acids, fatty acids (FA), and extracellular catabolites can support the metabolism of CSC. Glutaminolysis has an important role in carcinogenesis and some KRAS-driven non-small cell lung cancers (NSCLC), among cancers with the worse outcome, display glutaminolysis dependency [56]. Apart from the production of energy through the TCA cycle via α-ketoglutarate intermediate, glutaminolysis is involved in the synthesis of amino acids, nucleotides, and FA [57]. Moreover, glutaminolysis has beneficial effects on the redox balance by generating antioxidant molecules such as glutathione (GSH), which interacts with O_2^- produced by the electron transport chain (Figure 2). This antioxidant property is illustrated by the reduction of ROS levels in neonatal hepatocytes following glutamine supplementation and explains, at least in part, why CSC particularly benefit from the use of glutaminolysis [58]. Accordingly, CSC in glioblastoma, pancreatic ductal adenocarcinoma, and B-cell acute lymphoblastic leukemia express CD9 that favors the localization of the glutamine transporter at the plasma membrane, thus promoting glutaminolysis [59]. Likewise, the inhibition of glutamine metabolism has been shown to attenuate stemness properties in hepatocellular carcinoma and pancreatic cancers [60,61].

FA provide another fuel pathway for CSC. The expression of FA translocase (a.k.a. CD36), which allows lipid uptake, is correlated with poor prognosis in various cancers [62], and CD36 is suggested as a stem cell marker in breast, brain, and adipose tissue tumors [63–65]. Elevated FA oxidation (FAO) is proposed to maintain CSC self-renewal by modulating lipid and membrane synthesis, quenching ROS through NADPH production, and promoting chemoresistance [66,67]. Pastò et al. reported an increased transcription level of FAO-related genes in CSC from epithelial ovarian cancer [68]. Chen et al. also reported increased FAO,

associated with a decrease of FA elongation, in tumor-initiating cells (TIC) from HCC cell lines that overexpress the stem cell marker Nanog [69]. On the other hand, a lipogenic switch is proposed to favor the production of monounsaturated lipids that are less susceptible to lipid peroxidation, restricting the detrimental effect of ROS in CSC [70]. In addition, the excess of free FA can be converted to triglycerides and stored as lipid droplets to avoid toxicity. Accumulation of such lipid droplets is frequently found in CSC [20,71]. Of note, the lipogenic switch can strengthen the glycolytic reprogramming, as FA synthesis allows the production of the NAD^+ needed for glycolysis. Accordingly, Vazquez-Martin et al. demonstrated that increased FA synthesis and neutral lipid accumulation are associated with glycolysis reprogramming in iPS and CSC [70] (Figure 2).

The self-degradation process of unnecessary macromolecules or damaged organelles, called autophagy, also allows cells to maintain cellular homeostasis and adapt their metabolism to overcome stressful conditions. Notably, in nutrient-poor environments, Mit/TFE family of transcription factors regulate the transcription of genes involved in the lysosomal-autophagy pathway and in lipid metabolism (lipophagy, β-oxidation, and ketogenesis), such as PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor-α) and PGC1α (PPARγ co-activator 1α). Autophagy is especially relevant for CSC, as they primarily reside in nutrient-poor and acidic environments known to hold pro-autophagic signals [72]. Lipid droplets, typically enriched in CSC, can be engulfed in autophagosomes and targeted to lysosomes, in which acid hydrolases generate simple molecules to sustain core anabolic functions. Moreover, mitophagy of senescent mitochondria is useful to reduce the level of ROS, protecting CSC from DNA damages. Autophagy has been shown to support the maintenance of hepatic CSC by removing mitochondria-associated P53, preventing P53 binding on Nanog promoter that results in the suppression of Nanog expression [73]. Likewise, autophagy supports the maintenance of $CD44^+CD24^{-/low}$ breast CSC via IL-6-mediated autocrine signaling [74,75].

Finally, extracellular catabolites produced by the cells surrounding the tumor, such as ketone bodies and lactate, represent another unexpected and important source of energy for CSC [76,77]. Ketone bodies have been shown to increase the expression of stemness-related genes in breast cancer [78,79]. In addition, yet long regarded as a dead-end waste product, lactate can be selectively up-taken by CSC and stimulate stem cell growth [80]. In patient-derived colorectal cancer organoids, Zhao et al. proposed a metabolic commensalism based on the exchange of lactate between CSC and non-CSC. Lactate secreted by glycolytic non-CSC in the environment through the monocarbohydrate transporter MCT4 is taken up by CSC through MCT1, enhancing OXPHOS activity and promoting self-renewal of CSC via ROS/AKT/Wnt/β-catenin pathway [81]. Consistent with these observations, silencing MCT transporters in either CSC or non-CSC reduces the tumor-initiating activity. Notably, oxidative tumor cells can force the surrounding stromal cells to adopt a glycolytic metabolism in order to obtain additional lactate for their own metabolism [82]. The underlying mechanism of action of lactate is starting to be elucidated. In glycolytic cancer cells, lactate activates an NDRG3/Raf/ERK tumor-growth pathway whereas it promotes mitochondrial biogenesis, pro-angiogenic signaling, and glutaminolysis in oxidative cancer cells [83]. In addition, lactate, by scavenging free radicals, also prevents the initiation step of lipid peroxidation [84].

Of note, the glycolytic shift toward lactate production does not preclude the course of OXPHOS, which can be activated by alternative fuels such as FA, amino-acids, or extracellular catabolites (Figure 2). Accordingly, various studies have shown that OXPHOS could be efficient in CSC, some of which preferentially adopt a mitochondrial oxidative metabolism [85,86]. The significant contribution of OXPHOS in cancer stemness has notably been proven from the high level of mitochondria biogenesis driven by PPAR-γ co-activator 1a (PGC-1a) in stem-like cancer cells [40], the up-regulation of enzymes involved in the respiratory chain in ovarian CSC [68], and the OXPHOS-dependency of CSC in small cell lung cancer [87,88]. Importantly, the presence of functional mitochondria is useful to sustain increased energy needs when CSC move from quiescent to a proliferative state or commit to a differentiated state.

3. Metabolism Reprogramming, a First Step for EMT?

Renewed interest in cancer cell metabolism has raised questions about the interplay between metabolism reprogramming and EMT, while it is not easy to formally determine which one governs the other.

Some well-known EMT-TFs, tumor suppressor genes and oncogenes, have been described to rewire the cell metabolism. Snail (a.k.a. SNAI1) regulates many genes involved in glucose metabolism, such as glucose phosphate isomerase and aldolase [89]. More recently, Snail has been shown to promote glucose metabolism by inducing epigenetic silencing of FBP1 in basal-like breast cancer [90]. Likewise, Snail limits OXPHOS by repressing the activity of both cytochrome C oxidase and mitochondrial respiratory complex I. Moreover, Snail reprograms glucose metabolism toward the pentose phosphate pathway by repressing phosphofructokinase platelet (PFKP), a rate-limiting enzyme of glycolysis [91]. Zeb1, another EMT-TFs, also contributes to metabolic plasticity in pancreatic tumor cells, allowing cells to switch between OXPHOS or glycolytic profile: whichever is most appropriate [92]. The third example of the role of EMT-TFs in the metabolism switch, Twist, has been shown to decrease mitochondrial mass while increasing glucose consumption and lactate production in twist-positive breast cancer cells. This energy metabolic reprogramming is induced via the activation of β1-integrin, FAK, and PI3K/AKT/mTOR pathway and the inhibition of p53 pathway [93]. Of note, PI3K activation was shown to directly coordinate glycolysis by mobilization of aldolase from actin [94]. In addition, loss of the tumor suppressor p53, which is best known to contribute to the acquisition of stemness features [95], was shown to activate the phosphoglycerate mutase, a rate-limiting enzyme of glycolysis, and downregulate the electron transport activity [96,97]. Finally, KRAS, a well-known oncogene, which up-regulates the transcription of the major EMT-promoting factor Myc, also increases glycolysis by enhancing glucose uptake through the glucose transporter GLUT1 in both lung and colorectal carcinomas [98,99]. It was also shown to increase glycolysis by inhibiting glutaminolysis in pancreatic cancers [100].

Conversely, metabolic reprogramming may cause EMT and stemness. In 2011, Folmes et al. demonstrated that glycolytic gene expression precedes the expression of genes associated with pluripotency, suggesting that a glycolytic switch may induce cell dedifferentiation in mouse embryonic fibroblasts [101]. The causative role of glycolysis reprogramming in EMT is strengthened by data in ovarian cancers. Indeed, Siu et al. showed that IL6-dependent overexpression of hexokinase II (HK2), the rate-limiting first step of glycolysis, results in the expression of stem markers (Nanog, Oct4, Klf4, Sox9, and CD117) and increases invasiveness, subsequent to FAK-ERK-MMP9 signaling pathway activation [102]. LDHA that catalyzes the subsequent step of glycolysis, the conversion of pyruvate into lactate, promotes the transcription of genes involved in the EMT process by increasing H3K27 acetylation [103]. Hence, epithelial marker E-cadherin is down-regulated whereas EMT-TFs, mesenchymal markers, and TGF-βR1 were found positively regulated in papillary thyroid carcinoma [103]. Increased lactate levels in the microenvironment have also been shown to induce EMT in breast cancers [44], and treatment of breast cancer cells with lactate leads to gene signature associated with stemness [78]. In addition, the supplementation of the culture medium with lactate and high glucose concentration induces the expression of genes related to stemness (Nanog, Oct4, and Sox2) as well as the resistance to anoikis in HCC $CD133^{-}$/PLC/PRF/5 cell line [55]. Recently, Sandforth et al. reinforced the role of lactate production and of the resulting acidic microenvironment in the acquisition of stemness features. They showed that increased lactate uptake following the overexpression of the membrane transporter monocarboxylate transporter-1 (MCT1) leads to the acquisition of stem markers (Nestin, Oct4, Klf4, Nanog) by pancreatic adenocarcinoma cells [104]. As regards the mode of action, it was shown that acidic pH promotes autocrine TGFβ2 signaling, which induces both partial EMT and accumulation of triglycerides in lipid droplets that represent energy stores available for FA oxidation and ATP needs [105].

Besides glycolytic switch, alterations in the lipid metabolism have also been shown to promote EMT and stemness in various cancers [106–109]. Increased lipid content is associated

with EMT in breast cancers and lipid signatures are useful to segregate EMT and non-EMT tissues [110]. In addition, elevated expression of CD36 promotes EMT through free FA uptake and subsequent activation of Wnt/TFGβ signaling in hepatocellular carcinoma [111]. Likewise, Wang et al. recently demonstrated that CD36 upregulates the DEK proto-oncogene transcription and promotes migration and invasion via GSK-3β/β-catenin-mediated EMT in gastric cancer [112]. Also, the overexpression of FABP4, a FA transport protein, upregulates the EMT-TF Snail and the matrix-metalloproteinases MMP2/9. It promotes both metabolism and EMT, partly by activating Akt pathway in colon cancer cells [113]. In addition, FA synthase, a key enzyme of *de novo* lipogenesis that converts dietary carbohydrates to fatty acids, mediates EMT in breast cancer cells, possibly through regulating liver fatty acid-binding protein (L-FABP) and VEGF/VEGFR-2 [107,114]. Accordingly, inhibition of FA synthase has been shown to attenuate CD44-associated signaling and reduce metastases in colorectal cancer [106]. Of note, reduced expression of CD44 attenuates the activation of MET, Akt, FAK, and paxillin, all known to regulate adhesion, migration, and invasion. At last, metabolic reprogramming toward increased mevalonate pathway activity that produces cholesterol but also prenyl anchors is associated with EMT and cell retrodifferentiation toward CSC [108]. Myc-driven mevalonate metabolism has recently been shown to maintain brain tumor-initiating cells and immature sphere-forming cells [115,116].

Interestingly, autophagy and EMT share signaling pathways (TFG-β, STAT3) and are linked in an intricate relationship, notably through reciprocal interaction between cytoskeleton and mitochondria [117,118]. Autophagy is useful for the EMT process as it helps cells to overcome anoikis after loss of cell anchorage and to escape immune surveillance during cell spreading [119]. Upregulation of autophagy by HIF-1α favors EMT and metastatic ability of CD133+ pancreatic cancer stem-like cells. Likewise, DNA-damage regulated autophagy modulator 1 (DRAM1), known as a target of TP53-mediated autophagy, has been reported to promote migration and invasion abilities of glioma stem cells [120]. However, autophagy could also ensure the degradation of specific EMT-TF, e.g., Snail and Twist [121,122], and favors mitochondrial fusion and the reconstitution of the mitochondrial network. This limits the accumulation of free mitochondria below the cell membrane, preventing actin skeleton remodeling and the subsequent formation of filopodia and lamellipodia that support cell motility and migration [117]. Accordingly, autophagy inhibition reduces the incidence of pulmonary metastases in an orthotopic mouse model of HCC [123] and potentiates the anti-EMT effects (migration/invasion) of alterolol in melanoma cells [124]. Likewise, drugs with pro-autophagic properties (e.g., alisertib, an aurora kinase A inhibitor) inhibit EMT in human ovarian and colorectal cancer cells [125,126].

Finally, mitochondrial dysfunctions may also cause EMT and stemness. Mutations in the succinate dehydrogenase (SDH) B subunit gene, involved in the complex II of the respiratory chain and the TCA cycle, are associated with the induction of the EMT-TFs, TWIST1, and Snail [127–129]. Moreover, knockout of the mitochondrial pyruvate carrier 1 (MPC1), which restricts the entry of pyruvate in the TCA cycle, leads to increased expression of the stem cell marker Nanog [130]. Conversely, the expression of mitochondrial intermembrane space import and assembly protein 40 (CHCHD4), which increases glutamine metabolism and respiratory chain activity, reduces the expression of EMT-related genes [131].

4. Catecholamines: Actors of the Interplay between EMT and Metabolism?

In recent years, increasing reports have put forth the link between cancer development and catecholamines, especially epinephrine and norepinephrine, which emerged as new actors able to influence the growth and aggressiveness of many types of tumors. Indeed, catecholamines have been shown to modulate both EMT and metabolic changes in cancer cells and chronic stress to trigger a CSC phenotype in tumor cells in immunodeficient mice models [132]. Interestingly, chronic stress is characterized by a release of epinephrine in the bloodstream by the adrenal gland and an increase of sympathetic nerve activity [133]. Thus, pro-tumoral effects of catecholamines are observed both in animal cancer models

exposed to chronic stress [134,135] and in clinical data. Moreover, high concentration of epinephrine in patient blood samples is correlated with a lower median survival rate in pancreatic [136], breast [132], and hepatocellular cancers [137].

On a molecular level, catecholamines can promote EMT through the activation of EMT-TFs such as ZEB1, Snail, or Slug (SNAI2). In the gastric cancer cell lines MGC-803 and HGC-27, isoproterenol, a β_2-adrenergic receptor (β_2-ADR) agonist, activates ZEB1 and Snail, leading to the expression of EMT (CDH2, Vimentin, α-SMA) and CSC (CD44) markers through the STAT3 signaling pathway activation [138]. Similarly, in the gastric adenocarcinoma cell lines BGC-823 and SGC-7901, norepinephrine represses E-cadherin and induces vimentin expressions through the activation of the β_2-ADR-HIF1α-Snail axis [139]. Moreover, Slug can be induced by norepinephrine in the ovarian cancer cell lines SKOV-3 and PA-1 [140]. This induction is mediated by a β_2-ADR-HIF1α and c-Myc dependent pathway, which results in the induction of hTERT. Therefore, hTERT activates NF-κB, leading to an increased expression of Slug, enhancing the EMT process. In addition, catecholamines favor the secretion of extracellular matrix (ECM) remodeling enzymes by the cancer cells, enhancing their invasion capacities. Li et al. reported that the activation by catecholamines of both α_1- and β_2-ADR leads to the release of matrix metalloproteinase 7 (MMP-7) and ADAM12, which in turn allows the EGFR transactivation in HCC cells and their invasiveness [141]. In the ovarian cancer cell lines EG and SKOV3, as well as in the colorectal SW480 cancer cell line and in oral squamous cell carcinoma (OSCC) SCC25 and Cal27 cell lines, catecholamines by a β-ADR-depending pathway increase the cell migration and invasion by up-regulating MMP-2 and MMP-9 [142–145]. In the OSCC cell lines SCC25 and Cal27, norepinephrine stimulation is also associated with the enhancement of CSC-like phenotype, notably by an induction of the expression of stem markers (CD44, OCT4, SOX2, and ALDH1) and of the formation of colonies and spheres [146]. Moreover, catecholamines can also promote the EMT by enhancing the production of TGF-β. For example, in the colorectal HT29 and lung A549 cancer cell lines, activation of β_2-ADR leads to an induction of TGF-β1 by a cAMP-dependent pathway. This production enables the activation of the TGF-β receptor I (TGF-βRI) and the induction of Snail by both a stabilization of HIF-1α and a phosphorylation of Smad3 [146]. Epinephrine is also able to induce TGF-β1 in the pancreatic cancer cell line PANC-1 [136]. In these cells, epinephrine induces the translocation of the RNA binding protein human antigen R (HuR) in the cytoplasm as well as its phosphorylation on S221. This translocation leads to an activation of the TGF-β pathway. One hypothesis suggested by the authors to explain the induction of TGF-β1 in their model is that HuR may allow the stabilization of its mRNA. In both these publications, the effects of catecholamines result in an enhancement of the migration, the E-cadherin repression, and the vimentin induction. Norepinephrine can also indirectly enhance EMT (N-cadherin, Vimentin, and Snail) and stemness (Nanog) markers in HCC cells by activating hepatic stellate cells that release the secreted frizzled-related protein 1 (sFRP1), which leads to the activation of Wnt/β-catenin pathway in the tumor cells, thus favoring HCC progression [147]. Last but not least, catecholamines are also able to enhance the production of pro-inflammatory cytokines, which are involved in EMT [18,21–23,148]. Epinephrine induces IL-6 in the HCC HepaRG cell line [149] whereas β-ADR activation by norepinephrine mediates its induction in the ovarian cancer lines SKOV3.ip1, Hey-A8, and EG [150] as well as in the melanoma cell lines A375 and Hs29-4T [151]. In addition to IL-6 secretion, metastatic melanoma cells can release IL-8 and VEGF under a β_2-ADR-dependent catecholamines stimulation [152]. This β_2-ADR-dependent VEGF secretion also promotes angiogenesis in gastric cancer cells [153].

Importantly, catecholamines can also dysregulate some metabolic pathways in cancer cells. Cui et al. recently found, in breast cancer models, that epinephrine is able to induce stem-like cell phenotype and stem cell factor expression through an increase of the glycolysis [132]. They showed that epinephrine, by activating the β_2-ADR, induces the expression of LDHA, resulting in lactate accumulation and a cytosolic acidification to a pH 6.4. This weak acidic environment allows the stabilization of the proto-oncogene c-Myc

by its interaction with the deubiquitinase USP28. Hence, c-Myc promotes the induction of Slug, a well-known regulator of EMT and stemness in cancer cells. Furthermore, they showed that a high serum epinephrine concentration is correlated with a higher level of LDHA, USP28, c-Myc, and Slug in the tumoral tissues of 83 breast cancers. Overall survival and disease-free survival rates are also better in patients with a low serum epinephrine concentration. Moreover, in a diethylnitrosamine (DEN)-induced HCC mouse model, epinephrine, by a β_2-ADR activation, promotes the glucose metabolism but also the OXPHOS, favoring the tumor growth [154]. Indeed, by inhibiting the autophagy through an Akt pathway, a stabilization of HIF1α is observed, which then induces further genes involved in glucose metabolism such as the GLUT1 and the HK2. This mechanism participates in sorafenib chemoresistance in this model. HK2 is also found overexpressed in HCC tissues. This overexpression was positively correlated to the ADRB2 overexpression in these tissues, and both were associated with poor prognosis [155]. In fact, Kang et al. demonstrated in the 4T1 mouse breast cancer cell line that HK2 expression is regulated by the activation of the adrenoceptor, thus regulating glycolysis metabolism [156]. In addition, a new HCC classification based on metabolism-related genes from transcriptomic data showed that the HCC C1 subclass, categorized with a high metabolic gene expression profile including amino-acid or lipid metabolisms signatures and partly with a positive EMT signature profile, is enriched in "Dopamine/Epinephrine/Norepinephrine biosynthesis" signatures [157]. These results reinforce the role of catecholamines in the interplay between EMT and metabolisms in some tumor cells.

In conclusion, the release of catecholamines in the microenvironment of the tumor can facilitate several pro-tumoral actions related to EMT and metabolism reprogramming, especially glycolysis and OXPHOS, as well as the acquisition by the cancer cell of stemness properties, altogether leading to treatment resistance. The fact that most of these effects are β_2-ADR-dependent suggests that antagonist of this receptor could represent an adjuvant treatment of cancer therapy in order to slow down tumor aggressiveness.

5. Conclusions/Perspectives

CSC are likely to cause chemotherapy resistance and recurrence of cancers. Implementing therapeutic approaches that achieve efficient removal of CSC is thus crucial for defeating cancer. However, CSC share numerous properties with normal stem cells, including expression of cell surface markers (CD44, CD133) and activation of signaling pathways (Wnt, Notch), making it difficult to develop therapies targeting CSC while sparing normal stem cells [79,158]. Since 2010, cell metabolism has become an accepted hallmark of cancer. Accumulative data support the metabostemness theory, which suggests that metabolic reprogramming favors EMT and stemness, resulting in pejorative outcomes for patients. Questions then arose as to whether CSC adopt a specific metabolism, providing opportunities for targeted therapies. The scientific literature reports tissue-dependent metabolic heterogeneity and flexibility, which allows CSC to rewire their metabolism depending on microenvironmental constraints. Lack of uniformity in the metabolism of CSC complicates therapeutic developments. Nevertheless, among various options, glutaminolysis-dependency or extensive use of autophagy may provide attractive targets. In recent years, various drug candidates targeting metabolism, some of which are likely relevant for CSC, have entered clinical investigation, including autophagy activators (e.g., metformin, alisertib) [126], PDK inhibitors [159], glutamine transporter inhibitors and glutaminase inhibitors (e.g., telaglenastat) [61,160,161], FA synthase inhibitors [162,163], P53 activators [164,165], and β-adrenergic receptor antagonists [166,167]. Further studies are warranted to determine the efficacy of these drugs in combination with standard care chemotherapies or synthetic lethal approaches in cancers with unmet needs.

Author Contributions: Y.D., E.L., C.A., A.C. and F.C. co-wrote the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique, the Institut national de la santé et de la recherche médicale (*Inserm*), the University of Rennes 1, the French National Cancer Institute (INCa) grant # INCA_12688 and the «Ligue contre le cancer—Comités d'Ille-et-Vilaine, des Côtes d'Armor, de Loire Atlantique et de Vendée».

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Warburg, O. The Chemical Constitution of Respiration Ferment. *Science* **1928**, *68*, 437–443. [CrossRef]
2. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* **1956**, *123*, 309–314. [CrossRef]
3. Sciacovelli, M.; Gonçalves, E.; Isaac Johnson, T.; Roberto Zecchini, V.; da Costa, A.S.H.; Gaude, E.; Vercauteren Drubbel, A.; Julian Theobald, S.; Abbo, S.; Tran, M.; et al. Fumarate Is an Epigenetic Modifier That Elicits Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Nature* **2016**, *537*, 544–547. [CrossRef]
4. Masin, M.; Vazquez, J.; Rossi, S.; Groeneveld, S.; Samson, N.; Schwalie, P.C.; Deplancke, B.; Frawley, L.E.; Gouttenoire, J.; Moradpour, D.; et al. GLUT3 Is Induced during Epithelial-Mesenchymal Transition and Promotes Tumor Cell Proliferation in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Metab.* **2014**, *2*, 11. [CrossRef]
5. Dalmau, N.; Jaumot, J.; Tauler, R.; Bedia, C. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Involves Triacylglycerol Accumulation in DU145 Prostate Cancer Cells. *Mol. Biosyst.* **2015**, *11*, 3397–3406. [CrossRef]
6. Ito, K.; Suda, T. Metabolic Requirements for the Maintenance of Self-Renewing Stem Cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2014**, *15*, 243–256. [CrossRef] [PubMed]
7. Hensley, C.T.; Faubert, B.; Yuan, Q.; Lev-Cohain, N.; Jin, E.; Kim, J.; Jiang, L.; Ko, B.; Skelton, R.; Loudat, L.; et al. Metabolic Heterogeneity in Human Lung Tumors. *Cell* **2016**, *164*, 681–694. [CrossRef] [PubMed]
8. Mani, S.A.; Guo, W.; Liao, M.-J.; Eaton, E.N.; Ayyanan, A.; Zhou, A.Y.; Brooks, M.; Reinhard, F.; Zhang, C.C.; Shipitsin, M.; et al. The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell* **2008**, *133*, 704–715. [CrossRef] [PubMed]
9. Eastham, A.M.; Spencer, H.; Soncin, F.; Ritson, S.; Merry, C.L.R.; Stern, P.L.; Ward, C.M. Epithelial-Mesenchymal Transition Events during Human Embryonic Stem Cell Differentiation. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 11254–11262. [CrossRef]
10. Polyak, K.; Weinberg, R.A. Transitions between Epithelial and Mesenchymal States: Acquisition of Malignant and Stem Cell Traits. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 265–273. [CrossRef] [PubMed]
11. Tiwari, N.; Gheldof, A.; Tatari, M.; Christofori, G. EMT as the Ultimate Survival Mechanism of Cancer Cells. *Semin. Cancer Biol.* **2012**, *22*, 194–207. [CrossRef]
12. Lambert, A.W.; Weinberg, R.A. Linking EMT Programmes to Normal and Neoplastic Epithelial Stem Cells. *Nat. Rev. Cancer* **2021**, 1–14. [CrossRef]
13. Pastushenko, I.; Mauri, F.; Song, Y.; de Cock, F.; Meeusen, B.; Swedlund, B.; Impens, F.; Van Haver, D.; Opitz, M.; Thery, M.; et al. Fat1 Deletion Promotes Hybrid EMT State, Tumour Stemness and Metastasis. *Nature* **2021**, *589*, 448–455. [CrossRef]
14. Pinto, C.A.; Widodo, E.; Waltham, M.; Thompson, E.W. Breast Cancer Stem Cells and Epithelial Mesenchymal Plasticity—Implications for Chemoresistance. *Cancer Lett.* **2013**, *341*, 56–62. [CrossRef] [PubMed]
15. Paudyal, B.; Oriuchi, N.; Paudyal, P.; Higuchi, T.; Nakajima, T.; Endo, K. Expression of Glucose Transporters and Hexokinase II in Cholangiocellular Carcinoma Compared Using [^{18}F]-2-Fluro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography. *Cancer Sci.* **2008**, *99*, 260–266. [CrossRef]
16. Krzeslak, A.; Wojcik-Krowiranda, K.; Forma, E.; Jozwiak, P.; Romanowicz, H.; Bienkiewicz, A.; Brys, M. Expression of GLUT1 and GLUT3 Glucose Transporters in Endometrial and Breast Cancers. *Pathol. Oncol. Res.* **2012**, *18*, 721–728. [CrossRef] [PubMed]
17. Feng, W.; Gentles, A.; Nair, R.V.; Huang, M.; Lin, Y.; Lee, C.Y.; Cai, S.; Scheeren, F.A.; Kuo, A.H.; Diehn, M. Targeting Unique Metabolic Properties of Breast Tumor Initiating Cells. *Stem Cells* **2014**, *32*, 1734–1745. [CrossRef] [PubMed]
18. Dubois-Pot-Schneider, H.; Fekir, K.; Coulouarn, C.; Glaise, D.; Aninat, C.; Jarnouen, K.; Guével, R.L.; Kubo, T.; Ishida, S.; Morel, F.; et al. Inflammatory Cytokines Promote the Retrodifferentiation of Tumor-Derived Hepatocyte-like Cells to Progenitor Cells. *Hepatology* **2014**, *60*, 2077–2090. [CrossRef]
19. Cabillic, F.; Corlu, A. Regulation of Transdifferentiation and Retrodifferentiation by Inflammatory Cytokines in Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* **2016**, *151*, 607–615. [CrossRef]
20. Fekir, K.; Dubois-Pot-Schneider, H.; Désert, R.; Daniel, Y.; Glaise, D.; Rauch, C.; Morel, F.; Fromenty, B.; Musso, O.; Cabillic, F.; et al. Retrodifferentiation of Human Tumor Hepatocytes to Stem Cells Leads to Metabolic Reprogramming and Chemoresistance. *Cancer Res.* **2019**, *79*, 1869–1883. [CrossRef]
21. Sullivan, N.J.; Sasser, A.K.; Axel, A.E.; Vesuna, F.; Raman, V.; Ramirez, N.; Oberyszyn, T.M.; Hall, B.M. Interleukin-6 Induces an Epithelial–Mesenchymal Transition Phenotype in Human Breast Cancer Cells. *Oncogene* **2009**, *28*, 2940–2947. [CrossRef]

22. Xie, G.; Yao, Q.; Liu, Y.; Du, S.; Liu, A.; Guo, Z.; Sun, A.; Ruan, J.; Chen, L.; Ye, C.; et al. IL-6-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Promotes the Generation of Breast Cancer Stem-Like Cells Analogous to Mammosphere Cultures. *Int. J. Oncol.* **2011**, *40*, 1171–1179. [CrossRef] [PubMed]
23. Ricciardi, M.; Zanotto, M.; Malpeli, G.; Bassi, G.; Perbellini, O.; Chilosi, M.; Bifari, F.; Krampera, M. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) Induced by Inflammatory Priming Elicits Mesenchymal Stromal Cell-Like Immune-Modulatory Properties in Cancer Cells. *Br. J. Cancer* **2015**, *112*, 1067–1075. [CrossRef]
24. Zahalka, A.H.; Arnal-Estapé, A.; Maryanovich, M.; Nakahara, F.; Cruz, C.D.; Finley, L.W.S.; Frenette, P.S. Adrenergic Nerves Activate an Angio-Metabolic Switch in Prostate Cancer. *Science* **2017**, *358*, 321–326. [CrossRef]
25. Magnon, C.; Hall, S.J.; Lin, J.; Xue, X.; Gerber, L.; Freedland, S.J.; Frenette, P.S. Autonomic Nerve Development Contributes to Prostate Cancer Progression. *Science* **2013**, *341*. [CrossRef]
26. Zhang, L.; Wu, L.L.; Huan, H.B.; Chen, X.J.; Wen, X.D.; Yang, D.P.; Xia, F. Sympathetic and Parasympathetic Innervation in Hepatocellular Carcinoma. *Neoplasma* **2017**, *64*, 840–846. [CrossRef] [PubMed]
27. Cole, S.W.; Nagaraja, A.S.; Lutgendorf, S.K.; Green, P.A.; Sood, A.K. Sympathetic Nervous System Regulation of the Tumour Microenvironment. *Nat. Rev. Cancer* **2015**, *15*, 563–572. [CrossRef] [PubMed]
28. Kuol, N.; Stojanovska, L.; Apostolopoulos, V.; Nurgali, K. Crosstalk between Cancer and the Neuro-Immune System. *J. Neuroimmunol.* **2018**, *315*, 15–23. [CrossRef] [PubMed]
29. Huan, H.-B.; Wen, X.-D.; Chen, X.-J.; Wu, L.; Wu, L.-L.; Zhang, L.; Yang, D.-P.; Zhang, X.; Bie, P.; Qian, C.; et al. Sympathetic Nervous System Promotes Hepatocarcinogenesis by Modulating Inflammation through Activation of Alpha1-Adrenergic Receptors of Kupffer Cells. *Brain Behav. Immun.* **2017**, *59*, 118–134. [CrossRef]
30. Albo, D.; Akay, C.L.; Marshall, C.L.; Wilks, J.A.; Verstovsek, G.; Liu, H.; Agarwal, N.; Berger, D.H.; Ayala, G.E. Neurogenesis in Colorectal Cancer Is a Marker of Aggressive Tumor Behavior and Poor Outcomes. *Cancer* **2011**, *117*, 4834–4845. [CrossRef]
31. Angajala, A.; Lim, S.; Phillips, J.B.; Kim, J.-H.; Yates, C.; You, Z.; Tan, M. Diverse Roles of Mitochondria in Immune Responses: Novel Insights Into Immuno-Metabolism. *Front. Immunol.* **2018**, *9*. [CrossRef]
32. Wanet, A.; Remacle, N.; Najar, M.; Sokal, E.; Arnould, T.; Najimi, M.; Renard, P. Mitochondrial Remodeling in Hepatic Differentiation and Dedifferentiation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2014**, *54*, 174–185. [CrossRef]
33. Chung, S.; Arrell, D.K.; Faustino, R.S.; Terzic, A.; Dzeja, P.P. Glycolytic Network Restructuring Integral to the Energetics of Embryonic Stem Cell Cardiac Differentiation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2010**, *48*, 725–734. [CrossRef] [PubMed]
34. Shapira, S.N.; Christofk, H.R. Metabolic Regulation of Tissue Stem Cells. *Trends Cell Biol.* **2020**, *30*, 566–576. [CrossRef] [PubMed]
35. Varum, S.; Rodrigues, A.S.; Moura, M.B.; Momcilovic, O.; Easley, C.A.; Ramalho-Santos, J.; Van Houten, B.; Schatten, G. Energy Metabolism in Human Pluripotent Stem Cells and Their Differentiated Counterparts. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e20914. [CrossRef]
36. Panopoulos, A.D.; Yanes, O.; Ruiz, S.; Kida, Y.S.; Diep, D.; Tautenhahn, R.; Herrerías, A.; Batchelder, E.M.; Plongthongkum, N.; Lutz, M.; et al. The Metabolome of Induced Pluripotent Stem Cells Reveals Metabolic Changes Occurring in Somatic Cell Reprogramming. *Cell Res.* **2012**, *22*, 168–177. [CrossRef]
37. Désert, R.; Nieto, N.; Musso, O. Dimensions of Hepatocellular Carcinoma Phenotypic Diversity. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 4536–4547. [CrossRef] [PubMed]
38. Liao, J.; Qian, F.; Tchabo, N.; Mhawech-Fauceglia, P.; Beck, A.; Qian, Z.; Wang, X.; Huss, W.J.; Lele, S.B.; Morrison, C.D.; et al. Ovarian Cancer Spheroid Cells with Stem Cell-Like Properties Contribute to Tumor Generation, Metastasis and Chemotherapy Resistance through Hypoxia-Resistant Metabolism. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e84941. [CrossRef]
39. Palorini, R.; Votta, G.; Balestrieri, C.; Monestiroli, A.; Olivieri, S.; Vento, R.; Chiaradonna, F. Energy Metabolism Characterization of a Novel Cancer Stem Cell-Like Line 3AB-OS. *J. Cell. Biochem.* **2014**, *115*, 368–379. [CrossRef]
40. De Luca, A.; Fiorillo, M.; Peiris-Pagès, M.; Ozsvari, B.; Smith, D.L.; Sanchez-Alvarez, R.; Martinez-Outschoorn, U.E.; Cappello, A.R.; Pezzi, V.; Lisanti, M.P.; et al. Mitochondrial Biogenesis Is Required for the Anchorage-Independent Survival and Propagation of Stem-Like Cancer Cells. *Oncotarget* **2015**, *6*, 14777–14795. [CrossRef]
41. Janiszewska, M.; Suvà, M.L.; Riggi, N.; Houtkooper, R.H.; Auwerx, J.; Clément-Schatlo, V.; Radovanovic, I.; Rheinbay, E.; Provero, P.; Stamenkovic, I. Imp2 Controls Oxidative Phosphorylation and Is Crucial for Preserving Glioblastoma Cancer Stem Cells. *Genes Dev.* **2012**, *26*, 1926–1944. [CrossRef]
42. Wolf, A.; Agnihotri, S.; Micallef, J.; Mukherjee, J.; Sabha, N.; Cairns, R.; Hawkins, C.; Guha, A. Hexokinase 2 Is a Key Mediator of Aerobic Glycolysis and Promotes Tumor Growth in Human Glioblastoma Multiforme. *J. Exp. Med.* **2011**, *208*, 313–326. [CrossRef]
43. Wang, S.; Wang, N.; Zheng, Y.; Yang, B.; Liu, P.; Zhang, F.; Li, M.; Song, J.; Chang, X.; Wang, Z. Caveolin-1 Inhibits Breast Cancer Stem Cells via c-Myc-Mediated Metabolic Reprogramming. *Cell Death Dis.* **2020**, *11*, 450. [CrossRef]
44. Kamarajugadda, S.; Stemboroski, L.; Cai, Q.; Simpson, N.E.; Nayak, S.; Tan, M.; Lu, J. Glucose Oxidation Modulates Anoikis and Tumor Metastasis. *Mol. Cell. Biol.* **2012**, *32*, 1893–1907. [CrossRef] [PubMed]
45. Wilhelm, K.; Happel, K.; Eelen, G.; Schoors, S.; Oellerich, M.F.; Lim, R.; Zimmermann, B.; Aspalter, I.M.; Franco, C.A.; Boettger, T.; et al. FOXO1 Couples Metabolic Activity and Growth State in the Vascular Endothelium. *Nature* **2016**, *529*, 216–220. [CrossRef] [PubMed]
46. Nishimura, K.; Fukuda, A.; Hisatake, K. Mechanisms of the Metabolic Shift during Somatic Cell Reprogramming. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2254. [CrossRef] [PubMed]
47. Kozlov, A.M.; Lone, A.; Betts, D.H.; Cumming, R.C. Lactate Preconditioning Promotes a HIF-1α-Mediated Metabolic Shift from OXPHOS to Glycolysis in Normal Human Diploid Fibroblasts. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 8388. [CrossRef]

48. Peng, F.; Wang, J.-H.; Fan, W.-J.; Meng, Y.-T.; Li, M.-M.; Li, T.-T.; Cui, B.; Wang, H.-F.; Zhao, Y.; An, F.; et al. Glycolysis Gatekeeper PDK1 Reprograms Breast Cancer Stem Cells under Hypoxia. *Oncogene* **2018**, *37*, 1062–1074. [CrossRef]
49. Sun, L.; Suo, C.; Li, S.; Zhang, H.; Gao, P. Metabolic Reprogramming for Cancer Cells and Their Microenvironment: Beyond the Warburg Effect. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Rev. Cancer* **2018**, *1870*, 51–66. [CrossRef]
50. Ahn, E.H.; Lee, S.H.; Kim, J.Y.; Chang, C.-C.; Loeb, L.A. Decreased Mitochondrial Mutagenesis during Transformation of Breast Stem Cells into Tumorigenic Cells. *Cancer Res.* **2016**, *76*, 4569–4578. [CrossRef]
51. Ciavardelli, D.; Rossi, C.; Barcaroli, D.; Volpe, S.; Consalvo, A.; Zucchelli, M.; De Cola, A.; Scavo, E.; Carollo, R.; D'Agostino, D.; et al. Breast Cancer Stem Cells Rely on Fermentative Glycolysis and Are Sensitive to 2-Deoxyglucose Treatment. *Cell Death Dis.* **2014**, *5*, e1336. [CrossRef]
52. Chen, K.-Y.; Liu, X.; Bu, P.; Lin, C.-S.; Rakhilin, N.; Locasale, J.W.; Shen, X. A Metabolic Signature of Colon Cancer Initiating Cells. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2014**, *2014*, 4759–4762. [CrossRef]
53. Diehn, M.; Cho, R.W.; Lobo, N.A.; Kalisky, T.; Dorie, M.J.; Kulp, A.N.; Qian, D.; Lam, J.S.; Ailles, L.E.; Wong, M.; et al. Association of Reactive Oxygen Species Levels and Radioresistance in Cancer Stem Cells. *Nature* **2009**, *458*, 780–783. [CrossRef] [PubMed]
54. Chang, C.-W.; Chen, Y.-S.; Tsay, Y.-G.; Han, C.-L.; Chen, Y.-J.; Yang, C.-C.; Hung, K.-F.; Lin, C.-H.; Huang, T.-Y.; Kao, S.-Y.; et al. ROS-Independent ER Stress-Mediated NRF2 Activation Promotes Warburg Effect to Maintain Stemness-Associated Properties of Cancer-Initiating Cells. *Cell Death Dis.* **2018**, *9*, 194. [CrossRef] [PubMed]
55. Song, K.; Kwon, H.; Han, C.; Zhang, J.; Dash, S.; Lim, K.; Wu, T. Active Glycolytic Metabolism in CD133(+) Hepatocellular Cancer Stem Cells: Regulation by MIR-122. *Oncotarget* **2015**, *6*, 40822–40835. [CrossRef] [PubMed]
56. Romero, R.; Sayin, V.I.; Davidson, S.M.; Bauer, M.R.; Singh, S.X.; LeBoeuf, S.E.; Karakousi, T.R.; Ellis, D.C.; Bhutkar, A.; Sanchez-Rivera, F.J.; et al. Keap1 Loss Promotes Kras-Driven Lung Cancer and Results in a Dependence on Glutaminolysis. *Nat. Med.* **2017**, *23*, 1362–1368. [CrossRef] [PubMed]
57. Altman, B.J.; Stine, Z.E.; Dang, C.V. From Krebs to Clinic: Glutamine Metabolism to Cancer Therapy. *Nat. Rev. Cancer* **2016**, *16*, 619–634. [CrossRef]
58. Babu, R.; Eaton, S.; Drake, D.P.; Spitz, L.; Pierro, A. Glutamine and Glutathione Counteract the Inhibitory Effects of Mediators of Sepsis in Neonatal Hepatocytes. *J. Pediatr. Surg.* **2001**, *36*, 282–286. [CrossRef]
59. Wang, V.M.-Y.; Ferreira, R.M.M.; Almagro, J.; Evan, T.; Legrave, N.; Thin, M.Z.; Frith, D.; Carvalho, J.; Barry, D.J.; Snijders, A.P.; et al. CD9 Identifies Pancreatic Cancer Stem Cells and Modulates Glutamine Metabolism to Fuel Tumour Growth. *Nat. Cell Biol.* **2019**, *21*, 1425–1435. [CrossRef] [PubMed]
60. Li, D.; Fu, Z.; Chen, R.; Zhao, X.; Zhou, Y.; Zeng, B.; Yu, M.; Zhou, Q.; Lin, Q.; Gao, W.; et al. Inhibition of Glutamine Metabolism Counteracts Pancreatic Cancer Stem Cell Features and Sensitizes Cells to Radiotherapy. *Oncotarget* **2015**, *6*, 31151–31163. [CrossRef]
61. Li, B.; Cao, Y.; Meng, G.; Qian, L.; Xu, T.; Yan, C.; Luo, O.; Wang, S.; Wei, J.; Ding, Y.; et al. Targeting Glutaminase 1 Attenuates Stemness Properties in Hepatocellular Carcinoma by Increasing Reactive Oxygen Species and Suppressing Wnt/Beta-Catenin Pathway. *EBioMedicine* **2019**, *39*, 239–254. [CrossRef] [PubMed]
62. Koundouros, N.; Poulogiannis, G. Reprogramming of Fatty Acid Metabolism in Cancer. *Br. J. Cancer* **2020**, *122*, 4–22. [CrossRef] [PubMed]
63. Liang, Y.; Han, H.; Liu, L.; Duan, Y.; Yang, X.; Ma, C.; Zhu, Y.; Han, J.; Li, X.; Chen, Y. CD36 Plays a Critical Role in Proliferation, Migration and Tamoxifen-Inhibited Growth of ER-Positive Breast Cancer Cells. *Oncogenesis* **2018**, *7*, 98. [CrossRef] [PubMed]
64. Hale, J.S.; Otvos, B.; Sinyuk, M.; Alvarado, A.G.; Hitomi, M.; Stoltz, K.; Wu, Q.; Flavahan, W.; Levison, B.; Johansen, M.L.; et al. Cancer Stem Cell-Specific Scavenger Receptor CD36 Drives Glioblastoma Progression. *Stem Cells* **2014**, *32*, 1746–1758. [CrossRef]
65. Gao, H.; Volat, F.; Sandhow, L.; Galitzky, J.; Nguyen, T.; Esteve, D.; Åström, G.; Mejhert, N.; Ledoux, S.; Thalamas, C.; et al. CD36 Is a Marker of Human Adipocyte Progenitors with Pronounced Adipogenic and Triglyceride Accumulation Potential. *Stem Cells* **2017**, *35*, 1799–1814. [CrossRef] [PubMed]
66. Choi, H.-J.; Jhe, Y.-L.; Kim, J.; Lim, J.Y.; Lee, J.E.; Shin, M.-K.; Cheong, J.-H. FoxM1-Dependent and Fatty Acid Oxidation-Mediated ROS Modulation Is a Cell-Intrinsic Drug Resistance Mechanism in Cancer Stem-Like Cells. *Redox Biol.* **2020**, *36*, 101589. [CrossRef]
67. Wang, T.; Fahrmann, J.F.; Lee, H.; Li, Y.-J.; Tripathi, S.C.; Yue, C.; Zhang, C.; Lifshitz, V.; Song, J.; Yuan, Y.; et al. JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β-Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. *Cell Metab.* **2018**, *27*, 136–150.e5. [CrossRef]
68. Pastò, A.; Bellio, C.; Pilotto, G.; Ciminale, V.; Silic-Benussi, M.; Guzzo, G.; Rasola, A.; Frasson, C.; Nardo, G.; Zulato, E.; et al. Cancer Stem Cells from Epithelial Ovarian Cancer Patients Privilege Oxidative Phosphorylation, and Resist Glucose Deprivation. *Oncotarget* **2014**, *5*, 4305–4319. [CrossRef]
69. Chen, C.-L.; Uthaya Kumar, D.B.; Punj, V.; Xu, J.; Sher, L.; Tahara, S.M.; Hess, S.; Machida, K. NANOG Metabolically Reprograms Tumor-Initiating Stem-Like Cells through Tumorigenic Changes in Oxidative Phosphorylation and Fatty Acid Metabolism. *Cell Metab.* **2016**, *23*, 206–219. [CrossRef] [PubMed]
70. Vazquez-Martin, A.; Corominas-Faja, B.; Cufi, S.; Vellon, L.; Oliveras-Ferraros, C.; Menendez, O.J.; Joven, J.; Lupu, R.; Menendez, J.A. The Mitochondrial H+-ATP Synthase and the Lipogenic Switch. *Cell Cycle* **2013**, *12*, 207–218. [CrossRef]
71. Hershey, B.J.; Vazzana, R.; Joppi, D.L.; Havas, K.M. Lipid Droplets Define a Sub-Population of Breast Cancer Stem Cells. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 87. [CrossRef]

72. Auberger, P.; Puissant, A. Autophagy, a Key Mechanism of Oncogenesis and Resistance in Leukemia. *Blood* **2017**, *129*, 547–552. [CrossRef]
73. Liu, K.; Lee, J.; Kim, J.Y.; Wang, L.; Tian, Y.; Chan, S.T.; Cho, C.; Machida, K.; Chen, D.; Ou, J.-H.J. Mitophagy Controls the Activities of Tumor Suppressor P53 to Regulate Hepatic Cancer Stem Cells. *Mol. Cell* **2017**, *68*, 281–292.e5. [CrossRef]
74. Cufí, S.; Vazquez-Martin, A.; Oliveras-Ferraros, C.; Martin-Castillo, B.; Vellon, L.; Menendez, J.A. Autophagy Positively Regulates the CD44^{+} CD24$^{-/low}$ Breast Cancer Stem-like Phenotype. *Cell Cycle* **2011**, *10*, 3871–3885. [CrossRef] [PubMed]
75. Maycotte, P.; Jones, K.L.; Goodall, M.L.; Thorburn, J.; Thorburn, A. Autophagy Supports Breast Cancer Stem Cell Maintenance by Regulating IL6 Secretion. *Mol. Cancer Res.* **2015**, *13*, 651–658. [CrossRef] [PubMed]
76. Bonuccelli, G.; Tsirigos, A.; Whitaker-Menezes, D.; Pavlides, S.; Pestell, R.G.; Chiavarina, B.; Frank, P.G.; Flomenberg, N.; Howell, A.; Martinez-Outschoorn, U.E.; et al. Ketones and Lactate "Fuel" Tumor Growth and Metastasis. *Cell Cycle* **2010**, *9*, 3506–3514. [CrossRef]
77. Faubert, B.; Li, K.Y.; Cai, L.; Hensley, C.T.; Kim, J.; Zacharias, L.G.; Yang, C.; Do, Q.N.; Doucette, S.; Burguete, D.; et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell* **2017**, *171*, 358–371.e9. [CrossRef] [PubMed]
78. Martinez-Outschoorn, U.E.; Prisco, M.; Ertel, A.; Tsirigos, A.; Lin, Z.; Pavlides, S.; Wang, C.; Flomenberg, N.; Knudsen, E.S.; Howell, A.; et al. Ketones and Lactate Increase Cancer Cell "Stemness", Driving Recurrence, Metastasis and Poor Clinical Outcome in Breast Cancer. *Cell Cycle* **2011**, *10*, 1271–1286. [CrossRef] [PubMed]
79. Snyder, V.; Reed-Newman, T.C.; Arnold, L.; Thomas, S.M.; Anant, S. Cancer Stem Cell Metabolism and Potential Therapeutic Targets. *Front. Oncol.* **2018**, *8*, 203. [CrossRef]
80. Martínez-Reyes, I.; Chandel, N.S. Mitochondrial TCA Cycle Metabolites Control Physiology and Disease. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 102. [CrossRef]
81. Zhao, H.; Yan, C.; Hu, Y.; Mu, L.; Liu, S.; Huang, K.; Li, Q.; Li, X.; Tao, D.; Qin, J. Differentiated Cancer Cell-Originated Lactate Promotes the Self-Renewal of Cancer Stem Cells in Patient-Derived Colorectal Cancer Organoids. *Cancer Lett.* **2020**, *493*, 236–244. [CrossRef]
82. Whitaker-Menezes, D.; Martinez-Outschoorn, U.E.; Lin, Z.; Ertel, A.; Flomenberg, N.; Witkiewicz, A.K.; Birbe, R.; Howell, A.; Pavlides, S.; Gandara, R.; et al. Evidence for a Stromal-Epithelial "Lactate Shuttle" in Human Tumors: MCT4 Is a Marker of Oxidative Stress in Cancer-Associated Fibroblasts. *Cell Cycle* **2011**, *10*, 1772–1783. [CrossRef]
83. Payen, V.L.; Mina, E.; Van Hée, V.F.; Porporato, P.E.; Sonveaux, P. Monocarboxylate Transporters in Cancer. *Mol. Metab.* **2020**, *33*, 48–66. [CrossRef]
84. Groussard, C.; Morel, I.; Chevanne, M.; Monnier, M.; Cillard, J.; Delamarche, A. Free Radical Scavenging and Antioxidant Effects of Lactate Ion: An In Vitro Study. *J. Appl. Physiol.* **2000**, *89*, 169–175. [CrossRef]
85. Porporato, P.E.; Payen, V.L.; Pérez-Escuredo, J.; De Saedeleer, C.J.; Danhier, P.; Copetti, T.; Dhup, S.; Tardy, M.; Vazeille, T.; Bouzin, C.; et al. A Mitochondrial Switch Promotes Tumor Metastasis. *Cell Rep.* **2014**, *8*, 754–766. [CrossRef]
86. Maiuri, M.C.; Kroemer, G. Essential Role for Oxidative Phosphorylation in Cancer Progression. *Cell Metab.* **2015**, *21*, 11–12. [CrossRef]
87. Vlashi, E.; Lagadec, C.; Vergnes, L.; Matsutani, T.; Masui, K.; Poulou, M.; Popescu, R.; Donna, L.D.; Evers, P.; Dekmezian, C.; et al. Metabolic State of Glioma Stem Cells and Nontumorigenic Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 16062–16067. [CrossRef] [PubMed]
88. Gao, C.; Shen, Y.; Jin, F.; Miao, Y.; Qiu, X. Cancer Stem Cells in Small Cell Lung Cancer Cell Line H446: Higher Dependency on Oxidative Phosphorylation and Mitochondrial Substrate-Level Phosphorylation than Non-Stem Cancer Cells. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0154576. [CrossRef] [PubMed]
89. De Craene, B.; Gilbert, B.; Stove, C.; Bruyneel, E.; van Roy, F.; Berx, G. The Transcription Factor Snail Induces Tumor Cell Invasion through Modulation of the Epithelial Cell Differentiation Program. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 6237–6244. [CrossRef] [PubMed]
90. Dong, C.; Yuan, T.; Wu, Y.; Wang, Y.; Fan, T.W.M.; Miriyala, S.; Lin, Y.; Yao, J.; Shi, J.; Kang, T.; et al. Loss of FBP1 by Snail-Mediated Repression Provides Metabolic Advantages in Basal-Like Breast Cancer. *Cancer Cell* **2013**, *23*, 316–331. [CrossRef] [PubMed]
91. Kim, N.H.; Cha, Y.H.; Lee, J.; Lee, S.-H.; Yang, J.H.; Yun, J.S.; Cho, E.S.; Zhang, X.; Nam, M.; Kim, N.; et al. Snail Reprograms Glucose Metabolism by Repressing Phosphofructokinase PFKP Allowing Cancer Cell Survival under Metabolic Stress. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14374. [CrossRef]
92. Krebs, A.M.; Mitschke, J.; Lasierra Losada, M.; Schmalhofer, O.; Boerries, M.; Busch, H.; Boettcher, M.; Mougiakakos, D.; Reichardt, W.; Bronsert, P.; et al. The EMT-Activator Zeb1 Is a Key Factor for Cell Plasticity and Promotes Metastasis in Pancreatic Cancer. *Nat. Cell Biol.* **2017**, *19*, 518–529. [CrossRef]
93. Yang, L.; Hou, Y.; Yuan, J.; Tang, S.; Zhang, H.; Zhu, Q.; Du, Y.; Zhou, M.; Wen, S.; Xu, L.; et al. Twist Promotes Reprogramming of Glucose Metabolism in Breast Cancer Cells through PI3K/AKT and P53 Signaling Pathways. *Oncotarget* **2015**, *6*, 25755–25769. [CrossRef]
94. Hu, H.; Juvekar, A.; Lyssiotis, C.A.; Lien, E.C.; Albeck, J.G.; Oh, D.; Varma, G.; Hung, Y.P.; Ullas, S.; Lauring, J.; et al. Phosphoinositide 3-Kinase Regulates Glycolysis through Mobilization of Aldolase from the Actin Cytoskeleton. *Cell* **2016**, *164*, 433–446. [CrossRef]
95. Spike, B.T.; Wahl, G.M. P53, Stem Cells, and Reprogramming. *Genes Cancer* **2011**, *2*, 404–419. [CrossRef] [PubMed]

96. Bartesaghi, S.; Graziano, V.; Galavotti, S.; Henriquez, N.V.; Betts, J.; Saxena, J.; Minieri, V.; Deli, A.; Karlsson, A.; Martins, L.M.; et al. Inhibition of Oxidative Metabolism Leads to P53 Genetic Inactivation and Transformation in Neural Stem Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, 1059–1064. [CrossRef] [PubMed]
97. Kondoh, H.; Lleonart, M.E.; Gil, J.; Wang, J.; Degan, P.; Peters, G.; Martinez, D.; Carnero, A.; Beach, D. Glycolytic Enzymes Can Modulate Cellular Life Span. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 177–185. [PubMed]
98. Yun, J.; Rago, C.; Cheong, I.; Pagliarini, R.; Angenendt, P.; Rajagopalan, H.; Schmidt, K.; Wilson, J.K.V.; Markowitz, S.; Zhou, S.; et al. Glucose Deprivation Contributes to the Development of KRAS Pathway Mutations in Tumor Cells. *Science* **2009**, *325*, 1555. [CrossRef]
99. Pupo, E.; Avanzato, D.; Middonti, E.; Bussolino, F.; Lanzetti, L. KRAS-Driven Metabolic Rewiring Reveals Novel Actionable Targets in Cancer. *Front. Oncol.* **2019**, 9. [CrossRef]
100. Son, J.; Lyssiotis, C.A.; Ying, H.; Wang, X.; Hua, S.; Ligorio, M.; Perera, R.M.; Ferrone, C.R.; Mullarky, E.; Shyh-Chang, N.; et al. Glutamine Supports Pancreatic Cancer Growth through a Kras-Regulated Metabolic Pathway. *Nature* **2013**, *496*, 101–105. [CrossRef]
101. Folmes, C.D.L.; Nelson, T.J.; Martinez-Fernandez, A.; Arrell, D.K.; Lindor, J.Z.; Dzeja, P.P.; Ikeda, Y.; Perez-Terzic, C.; Terzic, A. Somatic Oxidative Bioenergetics Transitions into Pluripotency-Dependent Glycolysis to Facilitate Nuclear Reprogramming. *Cell Metab.* **2011**, *14*, 264–271. [CrossRef]
102. Siu, M.K.Y.; Jiang, Y.-X.; Wang, J.-J.; Leung, T.H.Y.; Han, C.Y.; Tsang, B.K.; Cheung, A.N.Y.; Ngan, H.Y.S.; Chan, K.K.L. Hexokinase 2 Regulates Ovarian Cancer Cell Migration, Invasion and Stemness via FAK/ERK1/2/MMP9/NANOG/SOX9 Signaling Cascades. *Cancers* **2019**, *11*, 813. [CrossRef] [PubMed]
103. Hou, X.; Shi, X.; Zhang, W.; Li, D.; Hu, L.; Yang, J.; Zhao, J.; Wei, S.; Wei, X.; Ruan, X.; et al. LDHA Induces EMT Gene Transcription and Regulates Autophagy to Promote the Metastasis and Tumorigenesis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell Death Dis.* **2021**, *12*, 347. [CrossRef] [PubMed]
104. Sandforth, L.; Ammar, N.; Dinges, L.A.; Röcken, C.; Arlt, A.; Sebens, S.; Schäfer, H. Impact of the Monocarboxylate Transporter-1 (MCT1)-Mediated Cellular Import of Lactate on Stemness Properties of Human Pancreatic Adenocarcinoma Cells. *Cancers* **2020**, *12*, 581. [CrossRef] [PubMed]
105. Corbet, C.; Bastien, E.; Santiago de Jesus, J.P.; Dierge, E.; Martherus, R.; Vander Linden, C.; Doix, B.; Degavre, C.; Guilbaud, C.; Petit, L.; et al. TGFβ2-Induced Formation of Lipid Droplets Supports Acidosis-Driven EMT and the Metastatic Spreading of Cancer Cells. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 454. [CrossRef]
106. Zaytseva, Y.Y.; Rychahou, P.G.; Gulhati, P.; Elliott, V.A.; Mustain, W.C.; O'Connor, K.; Morris, A.J.; Sunkara, M.; Weiss, H.L.; Lee, E.Y.; et al. Inhibition of Fatty Acid Synthase Attenuates CD44-Associated Signaling and Reduces Metastasis in Colorectal Cancer. *Cancer Res.* **2012**, *72*, 1504–1517. [CrossRef]
107. Li, J.; Dong, L.; Wei, D.; Wang, X.; Zhang, S.; Li, H. Fatty Acid Synthase Mediates the Epithelial-Mesenchymal Transition of Breast Cancer Cells. *Int. J. Biol. Sci.* **2014**, *10*, 171–180. [CrossRef] [PubMed]
108. Gruenbacher, G.; Thurnher, M. Mevalonate Metabolism in Cancer Stemness and Trained Immunity. *Front. Oncol.* **2018**, *8*. [CrossRef]
109. Brandi, J.; Dando, I.; Pozza, E.D.; Biondani, G.; Jenkins, R.; Elliott, V.; Park, K.; Fanelli, G.; Zolla, L.; Costello, E.; et al. Proteomic Analysis of Pancreatic Cancer Stem Cells: Functional Role of Fatty Acid Synthesis and Mevalonate Pathways. *J. Proteom.* **2017**, *150*, 310–322. [CrossRef]
110. Sabtu, S.N.; Sani, S.F.A.; Looi, L.M.; Chiew, S.F.; Pathmanathan, D.; Bradley, D.A.; Osman, Z. Indication of High Lipid Content in Epithelial-Mesenchymal Transitions of Breast Tissues. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 3250. [CrossRef]
111. Nath, A.; Li, I.; Roberts, L.R.; Chan, C. Elevated Free Fatty Acid Uptake via CD36 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 14752. [CrossRef]
112. Wang, J.; Wen, T.; Li, Z.; Che, X.; Gong, L.; Jiao, Z.; Qu, X.; Liu, Y. CD36 Upregulates DEK Transcription and Promotes Cell Migration and Invasion via GSK-3β/β-Catenin-Mediated Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer. *Aging (Albany NY)* **2020**, *13*, 1883–1897. [CrossRef]
113. Tian, W.; Zhang, W.; Zhang, Y.; Zhu, T.; Hua, Y.; Li, H.; Zhang, Q.; Xia, M. FABP4 Promotes Invasion and Metastasis of Colon Cancer by Regulating Fatty Acid Transport. *Cancer Cell Int.* **2020**, *20*, 512. [CrossRef]
114. Hung, C.-M.; Kuo, D.-H.; Chou, C.-H.; Su, Y.-C.; Ho, C.-T.; Way, T.-D. Osthole Suppresses Hepatocyte Growth Factor (HGF)-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition via Repression of the c-Met/Akt/MTOR Pathway in Human Breast Cancer Cells. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 9683–9690. [CrossRef] [PubMed]
115. Wang, X.; Huang, Z.; Wu, Q.; Prager, B.C.; Mack, S.C.; Yang, K.; Kim, L.J.Y.; Gimple, R.C.; Shi, Y.; Lai, S.; et al. MYC-Regulated Mevalonate Metabolism Maintains Brain Tumor–Initiating Cells. *Cancer Res.* **2017**, *77*, 4947–4960. [CrossRef] [PubMed]
116. Liu, M.; Xia, Y.; Ding, J.; Ye, B.; Zhao, E.; Choi, J.-H.; Alptekin, A.; Yan, C.; Dong, Z.; Huang, S.; et al. Transcriptional Profiling Reveals a Common Metabolic Program for Tumorigenicity in High-Risk Human Neuroblastoma and Mouse Neuroblastoma Sphere-Forming Cells. *Cell Rep.* **2016**, *17*, 609–623. [CrossRef] [PubMed]
117. Gugnoni, M.; Sancisi, V.; Manzotti, G.; Gandolfi, G.; Ciarrocchi, A. Autophagy and Epithelial–Mesenchymal Transition: An Intricate Interplay in Cancer. *Cell Death Dis.* **2016**, *7*, e2520. [CrossRef] [PubMed]
118. Chen, H.-T.; Liu, H.; Mao, M.-J.; Tan, Y.; Mo, X.-Q.; Meng, X.-J.; Cao, M.-T.; Zhong, C.-Y.; Liu, Y.; Shan, H.; et al. Crosstalk between Autophagy and Epithelial-Mesenchymal Transition and Its Application in Cancer Therapy. *Mol. Cancer* **2019**, *18*, 101. [CrossRef]

119. Akalay, I.; Janji, B.; Hasmim, M.; Noman, M.Z.; André, F.; Cremoux, P.D.; Bertheau, P.; Badoual, C.; Vielh, P.; Larsen, A.K.; et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Autophagy Induction in Breast Carcinoma Promote Escape from T-Cell–Mediated Lysis. *Cancer Res.* **2013**, *73*, 2418–2427. [CrossRef]
120. Chen, C.; Liang, Q.-Y.; Chen, H.-K.; Wu, P.-F.; Feng, Z.-Y.; Ma, X.-M.; Wu, H.-R.; Zhou, G.-Q. DRAM1 Regulates the Migration and Invasion of Hepatoblastoma Cells via Autophagy-EMT Pathway. *Oncol. Lett.* **2018**, *16*, 2427–2433. [CrossRef] [PubMed]
121. Grassi, G.; Di Caprio, G.; Santangelo, L.; Fimia, G.M.; Cozzolino, A.M.; Komatsu, M.; Ippolito, G.; Tripodi, M.; Alonzi, T. Autophagy Regulates Hepatocyte Identity and Epithelial-to-Mesenchymal and Mesenchymal-to-Epithelial Transitions Promoting Snail Degradation. *Cell Death Dis.* **2015**, *6*, e1880. [CrossRef]
122. Qiang, L.; Zhao, B.; Ming, M.; Wang, N.; He, T.-C.; Hwang, S.; Thorburn, A.; He, Y.-Y. Regulation of Cell Proliferation and Migration by P62 through Stabilization of Twist1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 9241–9246. [CrossRef] [PubMed]
123. Peng, Y.-F.; Shi, Y.-H.; Ding, Z.-B.; Ke, A.-W.; Gu, C.-Y.; Hui, B.; Zhou, J.; Qiu, S.-J.; Dai, Z.; Fan, J. Autophagy Inhibition Suppresses Pulmonary Metastasis of HCC in Mice via Impairing Anoikis Resistance and Colonization of HCC Cells. *Autophagy* **2013**, *9*, 2056–2068. [CrossRef]
124. Bao, Y.; Ding, Z.; Zhao, P.; Li, J.; Chen, P.; Zheng, J.; Qian, Z. Autophagy Inhibition Potentiates the Anti-EMT Effects of Alteronol through TGF-β/Smad3 Signaling in Melanoma Cells. *Cell Death Dis.* **2020**, *11*, 223. [CrossRef] [PubMed]
125. Ren, B.-J.; Zhou, Z.-W.; Zhu, D.-J.; Ju, Y.-L.; Wu, J.-H.; Ouyang, M.-Z.; Chen, X.-W.; Zhou, S.-F. Alisertib Induces Cell Cycle Arrest, Apoptosis, Autophagy and Suppresses EMT in HT29 and Caco-2 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 41. [CrossRef] [PubMed]
126. Ding, Y.-H.; Zhou, Z.-W.; Ha, C.-F.; Zhang, X.-Y.; Pan, S.-T.; He, Z.-X.; Edelman, J.L.; Wang, D.; Yang, Y.-X.; Zhang, X.; et al. Alisertib, an Aurora Kinase A Inhibitor, Induces Apoptosis and Autophagy but Inhibits Epithelial to Mesenchymal Transition in Human Epithelial Ovarian Cancer Cells. *Drug Des. Dev. Ther.* **2015**, *9*, 425–464. [CrossRef]
127. Aspuria, P.-J.P.; Lunt, S.Y.; Väremo, L.; Vergnes, L.; Gozo, M.; Beach, J.A.; Salumbides, B.; Reue, K.; Wiedemeyer, W.R.; Nielsen, J.; et al. Succinate Dehydrogenase Inhibition Leads to Epithelial-Mesenchymal Transition and Reprogrammed Carbon Metabolism. *Cancer Metab.* **2014**, *2*. [CrossRef]
128. Loriot, C.; Burnichon, N.; Gadessaud, N.; Vescovo, L.; Amar, L.; Libé, R.; Bertherat, J.; Plouin, P.-F.; Jeunemaitre, X.; Gimenez-Roqueplo, A.-P.; et al. Epithelial to Mesenchymal Transition Is Activated in Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas Caused by SDHB Gene Mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2012**, *97*, E954–E962. [CrossRef]
129. Loriot, C.; Domingues, M.; Berger, A.; Menara, M.; Ruel, M.; Morin, A.; Castro-Vega, L.-J.; Letouzé, É.; Martinelli, C.; Bemelmans, A.-P.; et al. Deciphering the Molecular Basis of Invasiveness in Sdhb-Deficient Cells. *Oncotarget* **2015**, *6*, 32955–32965. [CrossRef]
130. Li, X.; Han, G.; Li, X.; Kan, Q.; Fan, Z.; Li, Y.; Ji, Y.; Zhao, J.; Zhang, M.; Grigalavicius, M.; et al. Mitochondrial Pyruvate Carrier Function Determines Cell Stemness and Metabolic Reprogramming in Cancer Cells. *Oncotarget* **2017**, *8*, 46363–46380. [CrossRef]
131. Thomas, L.W.; Stephen, J.M.; Esposito, C.; Hoer, S.; Antrobus, R.; Ahmed, A.; Al-Habib, H.; Ashcroft, M. CHCHD4 Confers Metabolic Vulnerabilities to Tumour Cells through Its Control of the Mitochondrial Respiratory Chain. *Cancer Metab.* **2019**, *7*, 2. [CrossRef]
132. Cui, B.; Luo, Y.; Tian, P.; Peng, F.; Lu, J.; Yang, Y.; Su, Q.; Liu, B.; Yu, J.; Luo, X.; et al. Stress-Induced Epinephrine Enhances Lactate Dehydrogenase A and Promotes Breast Cancer Stem-Like Cells. *J. Clin. Investig.* **2019**, *129*, 1030–1046. [CrossRef]
133. Antoni, M.H.; Lutgendorf, S.K.; Cole, S.W.; Dhabhar, F.S.; Sephton, S.E.; McDonald, P.G.; Stefanek, M.; Sood, A.K. The Influence of Bio-Behavioural Factors on Tumour Biology: Pathways and Mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 240–248. [CrossRef]
134. Qin, J.; Jin, F.; Li, N.; Guan, H.; Lan, L.; Ni, H.; Wang, Y. Adrenergic Receptor B2 Activation by Stress Promotes Breast Cancer Progression through Macrophages M2 Polarization in Tumor Microenvironment. *BMB Rep.* **2015**, *48*, 295–300. [CrossRef]
135. Shan, T.; Ma, J.; Ma, Q.; Guo, K.; Guo, J.; Li, X.; Li, W.; Liu, J.; Huang, C.; Wang, F.; et al. B2-AR-HIF-1α: A Novel Regulatory Axis for Stress-Induced Pancreatic Tumor Growth and Angiogenesis. *Curr. Mol. Med.* **2013**, *13*, 1023–1034. [CrossRef] [PubMed]
136. Pu, J.; Zhang, X.; Luo, H.; Xu, L.; Lu, X.; Lu, J. Adrenaline Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition via HuR-TGFβ Regulatory Axis in Pancreatic Cancer Cells and the Implication in Cancer Prognosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *493*, 1273–1279. [CrossRef] [PubMed]
137. Liu, J.; Zong, G.; Zhang, C.; Li, C.; Chen, X.; Zhang, Y. Anxiety and Serum Catecholamines as Predictors of Survival and Recurrence in Hepatocellular Carcinoma. *Psychooncology* **2017**, *26*, 1347–1353. [CrossRef] [PubMed]
138. Lu, Y.-J.; Geng, Z.-J.; Sun, X.-Y.; Li, Y.-H.; Fu, X.-B.; Zhao, X.-Y.; Wei, B. Isoprenaline Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer Cells. *Mol. Cell. Biochem.* **2015**, *408*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
139. Shan, T.; Cui, X.; Li, W.; Lin, W.; Li, Y.; Chen, X.; Wu, T. Novel Regulatory Program for Norepinephrine-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Adenocarcinoma Cell Lines. *Cancer Sci.* **2014**, *105*, 847–856. [CrossRef]
140. Choi, M.J.; Cho, K.H.; Lee, S.; Bae, Y.J.; Jeong, K.J.; Rha, S.Y.; Choi, E.J.; Park, J.H.; Kim, J.M.; Lee, J.-S.; et al. HTERT Mediates Norepinephrine-Induced Slug Expression and Ovarian Cancer Aggressiveness. *Oncogene* **2015**, *34*, 3402–3412. [CrossRef]
141. Li, J.; Yang, X.-M.; Wang, Y.-H.; Feng, M.-X.; Liu, X.-J.; Zhang, Y.-L.; Huang, S.; Wu, Z.; Xue, F.; Qin, W.-X.; et al. Monoamine Oxidase A Suppresses Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Inhibiting the Adrenergic System and Its Transactivation of EGFR Signaling. *J. Hepatol.* **2014**, *60*, 1225–1234. [CrossRef]
142. Sood, A.K.; Bhatty, R.; Kamat, A.A.; Landen, C.N.; Han, L.; Thaker, P.H.; Li, Y.; Gershenson, D.M.; Lutgendorf, S.; Cole, S.W. Stress Hormone-Mediated Invasion of Ovarian Cancer Cells. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 369–375. [CrossRef]

143. Landen, C.N.; Lin, Y.G.; Armaiz Pena, G.N.; Das, P.D.; Arevalo, J.M.; Kamat, A.A.; Han, L.Y.; Jennings, N.B.; Spannuth, W.A.; Thaker, P.H.; et al. Neuroendocrine Modulation of Signal Transducer and Activator of Transcription-3 in Ovarian Cancer. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 10389–10396. [CrossRef]
144. Masur, K.; Niggemann, B.; Zanker, K.S.; Entschladen, F. Norepinephrine-Induced Migration of SW 480 Colon Carcinoma Cells Is Inhibited by Beta-Blockers. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 2866–2869.
145. Zhang, B.; Wu, C.; Chen, W.; Qiu, L.; Li, S.; Wang, T.; Xie, H.; Li, Y.; Li, C.; Li, L. The Stress Hormone Norepinephrine Promotes Tumor Progression through B2-Adrenoreceptors in Oral Cancer. *Arch. Oral Biol.* **2020**, *113*, 104712. [CrossRef]
146. Zhang, J.; Deng, Y.; Liu, J.; Wang, Y.; Yi, T.; Huang, B.; He, S.; Zheng, B.; Jiang, Y. Norepinephrine Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in HT-29 and A549 Cells in Vitro. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2016**, *142*, 423–435. [CrossRef] [PubMed]
147. Lin, X.-H.; Liu, H.-H.; Hsu, S.-J.; Zhang, R.; Chen, J.; Chen, J.; Gao, D.-M.; Cui, J.-F.; Ren, Z.-G.; Chen, R.-X. Norepinephrine-Stimulated HSCs Secrete SFRP1 to Promote HCC Progression Following Chronic Stress via Augmentation of a Wnt16B/β-Catenin Positive Feedback Loop. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2020**, *39*, 64. [CrossRef]
148. Cohen, E.N.; Gao, H.; Anfossi, S.; Mego, M.; Reddy, N.G.; Debeb, B.; Giordano, A.; Tin, S.; Wu, Q.; Garza, R.J.; et al. Inflammation Mediated Metastasis: Immune Induced Epithelial-To-Mesenchymal Transition in Inflammatory Breast Cancer Cells. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0132710. [CrossRef]
149. Aninat, C.; Seguin, P.; Descheemaeker, P.-N.; Morel, F.; Malledant, Y.; Guillouzo, A. Catecholamines Induce an Inflammatory Response in Human Hepatocytes. *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, 848–854. [CrossRef] [PubMed]
150. Nilsson, M.B.; Armaiz-Pena, G.; Takahashi, R.; Lin, Y.G.; Trevino, J.; Li, Y.; Jennings, N.; Arevalo, J.; Lutgendorf, S.K.; Gallick, G.E.; et al. Stress Hormones Regulate Interleukin-6 Expression by Human Ovarian Carcinoma Cells through a Src-Dependent Mechanism. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 29919–29926. [CrossRef]
151. Moretti, S.; Massi, D.; Farini, V.; Baroni, G.; Parri, M.; Innocenti, S.; Cecchi, R.; Chiarugi, P. β-Adrenoceptors Are Upregulated in Human Melanoma and Their Activation Releases pro-Tumorigenic Cytokines and Metalloproteases in Melanoma Cell Lines. *Lab. Investig.* **2013**, *93*, 279–290. [CrossRef]
152. Yang, E.V.; Kim, S.; Donovan, E.L.; Chen, M.; Gross, A.C.; Webster Marketon, J.I.; Barsky, S.H.; Glaser, R. Norepinephrine Upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 Expression in Human Melanoma Tumor Cell Lines: Implications for Stress-Related Enhancement of Tumor Progression. *Brain Behav. Immun.* **2009**, *23*, 267–275. [CrossRef]
153. Lu, Y.; Xu, Q.; Zuo, Y.; Liu, L.; Liu, S.; Chen, L.; Wang, K.; Lei, Y.; Zhao, X.; Li, Y. Isoprenaline/B2-AR Activates Plexin-A1/VEGFR2 Signals via VEGF Secretion in Gastric Cancer Cells to Promote Tumor Angiogenesis. *BMC Cancer* **2017**, *17*, 875. [CrossRef] [PubMed]
154. Wu, F.-Q.; Fang, T.; Yu, L.-X.; Lv, G.-S.; Lv, H.-W.; Liang, D.; Li, T.; Wang, C.-Z.; Tan, Y.-X.; Ding, J.; et al. ADRB2 Signaling Promotes HCC Progression and Sorafenib Resistance by Inhibiting Autophagic Degradation of HIF1α. *J. Hepatol.* **2016**, *65*, 314–324. [CrossRef] [PubMed]
155. Zhang, Z.-F.; Feng, X.-S.; Chen, H.; Duan, Z.-J.; Wang, L.-X.; Yang, D.; Liu, P.-X.; Zhang, Q.-P.; Jin, Y.-L.; Sun, Z.-G.; et al. Prognostic Significance of Synergistic Hexokinase-2 and Beta2-Adrenergic Receptor Expression in Human Hepatocelluar Carcinoma after Curative Resection. *BMC Gastroenterol.* **2016**, *16*, 57. [CrossRef]
156. Kang, F.; Ma, W.; Ma, X.; Shao, Y.; Yang, W.; Chen, X.; Li, L.; Wang, J. Propranolol Inhibits Glucose Metabolism and ^{18}F-FDG Uptake of Breast Cancer through Posttranscriptional Downregulation of Hexokinase-2. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55*, 439–445. [CrossRef] [PubMed]
157. Yang, C.; Huang, X.; Liu, Z.; Qin, W.; Wang, C. Metabolism-Associated Molecular Classification of Hepatocellular Carcinoma. *Mol. Oncol.* **2020**, *14*, 896–913. [CrossRef] [PubMed]
158. Peiris-Pagès, M.; Martinez-Outschoorn, U.E.; Pestell, R.G.; Sotgia, F.; Lisanti, M.P. Cancer Stem Cell Metabolism. *Breast Cancer Res.* **2016**, *18*. [CrossRef]
159. Stacpoole, P.W. Therapeutic Targeting of the Pyruvate Dehydrogenase Complex/Pyruvate Dehydrogenase Kinase (PDC/PDK) Axis in Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **2017**, *109*. [CrossRef]
160. Jin, H.; Wang, S.; Zaal, E.A.; Wang, C.; Wu, H.; Bosma, A.; Jochems, F.; Isima, N.; Jin, G.; Lieftink, C.; et al. A Powerful Drug Combination Strategy Targeting Glutamine Addiction for the Treatment of Human Liver Cancer. *eLife* **2020**, *9*, e56749. [CrossRef]
161. Riess, J.W.; Frankel, P.; Shackelford, D.; Dunphy, M.; Badawi, R.D.; Nardo, L.; Cherry, S.R.; Lanza, I.; Reid, J.; Gonsalves, W.I.; et al. Phase 1 Trial of MLN0128 (Sapanisertib) and CB-839 HCl (Telaglenastat) in Patients with Advanced NSCLC (NCI 10327): Rationale and Study Design. *Clin. Lung Cancer* **2021**, *22*, 67–70. [CrossRef]
162. Schcolnik-Cabrera, A.; Chávez-Blanco, A.; Domínguez-Gómez, G.; Taja-Chayeb, L.; Morales-Barcenas, R.; Trejo-Becerril, C.; Perez-Cardenas, E.; Gonzalez-Fierro, A.; Dueñas-González, A. Orlistat as a FASN Inhibitor and Multitargeted Agent for Cancer Therapy. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2018**, *27*, 475–489. [CrossRef] [PubMed]
163. Menendez, J.A.; Lupu, R. Fatty Acid Synthase (FASN) as a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Expert Opin. Targets* **2017**, *21*, 1001–1016. [CrossRef] [PubMed]
164. Yi, Y.; Zhang, W.; Yi, J.; Xiao, Z.-X. Role of P53 Family Proteins in Metformin Anti-Cancer Activities. *J. Cancer* **2019**, *10*, 2434–2442. [CrossRef] [PubMed]
165. Shen, Y.-A.; Lin, C.-H.; Chi, W.-H.; Wang, C.-Y.; Hsieh, Y.-T.; Wei, Y.-H.; Chen, Y.-J. Resveratrol Impedes the Stemness, Epithelial-Mesenchymal Transition, and Metabolic Reprogramming of Cancer Stem Cells in Nasopharyngeal Carcinoma through P53 Activation. Available online: https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/590393/ (accessed on 26 January 2021).

166. Coelho, M.; Soares-Silva, C.; Brandão, D.; Marino, F.; Cosentino, M.; Ribeiro, L. β-Adrenergic Modulation of Cancer Cell Proliferation: Available Evidence and Clinical Perspectives. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2017**, *143*, 275–291. [CrossRef] [PubMed]
167. Montoya, A.; Elgueta, D.; Campos, J.; Chovar, O.; Falcón, P.; Matus, S.; Alfaro, I.; Bono, M.R.; Pacheco, R. Dopamine Receptor D3 Signalling in Astrocytes Promotes Neuroinflammation. *J. Neuroinflamm.* **2019**, *16*, 258. [CrossRef] [PubMed]

III. Figures et tableaux supplémentaires des résultats complémentaires

Tableau 5. Séquences des oligonucléotides de RT-qPCR utilisées pour les résultats complémentaires

	Primers séquences (F: *Forward*)	**Primers séquences (R: *Reverse*)**
ABCC2	F : TCTCTCGATACTCTGTGGCAC	R : CTGGAATCCGTAGGAGATGAAGA
ABCG5	F : GCAGTGATTACGCGTCTCC	R : ACCTACGCGGTCCTGGATA
ABCG8	F : AGCCTCCTTGCTAGATGTGAT	R : GTCTCTCGCACAGTCAAGTTG
ANGPTL4	F: TCTCCGTACCCTTCTCCACT	R: AGTACTGGCCGTTGAGGTTG
COL1A1	F: TGGATTGACCCCAACCAAGG	R: GAATCCATCGGTCATGCTCTC
CYP7A1	F : GAGAAGGCAAACGGGTGA	R : GGATTGGCACCAAATTGCAGA
GAPDH	F: TGCACCACCAACTGCTTAGC	R: GGCATGGACTGTGGTCATGAG
HIF1A	F : GTCTGCAACATGGAAGGTATTG	R : GCAGGTCATAGGTGGTTTCT
HIF2A	F : GCGCTAGACTCCGAGAACAT	R : TGGCCACTTACTACCTGACCCTT
MMP1	F: AGGCCCAGGTATTGGAGG	R: GCCGATGGGCTGGACAGG
MMP3	F: TGGCATTCAGTCCCTCTATGG	R: AGGACAAAGCAGGATCACAGTT
TBP	F: ACTCCACTGTATCCCTCCCC	R: CAGCAAACCGCTTGGGATTA
VEGFA	F: AGGAGGGCAGAATCATCA	R: CTCGATTGGATGGCAGTAGCT

RT-qPCR : Réverse transcriptiondes ARN en ADNc suivi d'une réaction en chaîne de polymérase quantitative

Tableau 6. Liste des anticorps utilisés pour les Westerns blots dans la partie de résultats complémentaires

	Référence des anticorps
Akt	GTX121937, GeneTex
Phospho-Akt	GTX61708, GeneTex; 4056S, Cell Signaling
HIF-1α	Sc-13515, Santa Cruz
Hsc70	Sc-7298, Santa Cruz
Secondary anti-*mouse*	P0447, Dako
Secondary anti-*rabbit*	P0448, Dako

HIF-1a : Hypoxia-inducible factor 1-alpha ; Hsc70 : Heat shock protein 70.

Tableau 7. Liste des 30 premiers termes de processus biologiques de Gene Ontology (GO.bp) significatifs et associés aux gènes réprimés par 1µM d'adrénaline après 3h de traitement

	GO.pb ID	q-value	Set size	DE genes
1	GO:0009410 response to xenobiotic stimulus	6.18386680913852e-06	22	NAT1;NAT2;BPHL;ABCC2;CRYZ;CYP1A1;CYP1B1;CYP3A5;GSTA2;GUK1;RORA;RORC;SULT1A2;NR1I2;ARNT2;GLYAT;UGT2B11;RHBDD3;CYP2U1;CYP2R1;GSTA5;AKR7L
2	GO:0006805 xenobiotic metabolic process	6.18386680913852e-06	21	NAT1;NAT2;BPHL;ABCC2;CRYZ;CYP1A1;CYP1B1;CYP3A5;GSTA2;GUK1;RORA;RORC;SULT1A2;NR1I2;ARNT2;GLYAT;UGT2B11;CYP2U1;CYP2R1;GSTA5;AKR7L
3	GO:0071466 cellular response to xenobiotic stimulus	6.18386680913852e-06	21	NAT1;NAT2;BPHL;ABCC2;CRYZ;CYP1A1;CYP1B1;CYP3A5;GSTA2;GUK1;RORA;RORC;SULT1A2;NR1I2;ARNT2;GLYAT;UGT2B11;CYP2U1;CYP2R1;GSTA5;AKR7L
4	GO:0016125 sterol metabolic process	6.18386680913852e-06	35	ACACB;ACADL;CEBPA;CYP1B1;CYP7A1;CYP21A2;DGKQ;DHCR7;FDXR;LBR;LCAT;LDLR;LSS;MVK;NFE2L1;NFYB;NFYC;NPC1;PPARD;RXRA;SP1;SREBF1;NR1H4;SEC14L2;INSIG2;LIMA1;CYB5R1;GPAM;ELOVL6;EBPL;OSBPL5;APOA5
5	GO:0016126 sterol biosynthetic process	1.86966754396008e-05	19	ACACB;CYP7A1;DHCR7;LBR;LSS;MVK;NFYB;NFYC;SP1;SREBF1;SEC14L2;INSIG2;CYB5R1;GPAM;ELOVL6;APOA5
6	GO:0006695 cholesterol biosynthetic process	2.58268724167763e-05	18	ACACB;CYP7A1;DHCR7;LBR;LSS;MVK;NFYB;NFYC;SP1;SREBF1;SEC14L2;INSIG2;GPAM;ELOVL6;APOA5
7	GO:1902653 secondary alcohol biosynthetic process	2.58268724167763e-05	18	ACACB;CYP7A1;DHCR7;LBR;LSS;MVK;NFYB;NFYC;SP1;SREBF1;SEC14L2;INSIG2;GPAM;ELOVL6;APOA5
8	GO:0008203 cholesterol metabolic process	2.59123378003606e-05	31	ACACB;ACADL;CEBPA;CYP7A1;DGKQ;DHCR7;FDXR;LBR;LCAT;LDLR;LSS;MVK;NFE2L1;NFYB;NFYC;NPC1;PPARD;RXRA;SP1;SREBF1;NR1H4;SEC14L2;INSIG2;LIMA1;GPAM;ELOVL6;OSBPL5;APOA5
9	GO:0048285 organelle fission	0.000137691090159685	88	RHOA;ATRX;BUB1B;CAV2;CDC20;CDC25B;CDC42;CDKN1B;DAPK3;DHODH;DUSP1;EDN1;EREG;FLNA;HNRNPU;INCENP;KDR;KIF11;KIFC1;LIF;MAPT;MX1;NFE2L1;PEX19;STAT2;AURKA;TOP2A;UBE2B;CDC23;SPHK1;CTDP1;BUB3;MAD2L1BP;KIAA0430;ESPL1;DLGAP5;NCAPD2;BCL2L11;NME6;NDC80;TACC3;STAG3;STAG2;KIF2C;TPX2;WAPAL;CUL9;FAM179B;POGZ;LPIN1;RRS1;PLCB1;NIPBL;MLH3;SLC2A8;SIRT7;FAM49B;NDE1;PINX1;PHIP;CDCA8;CDK5RAP2;PPP2R2D;BCCIP;CHMP1B;CCNB1IP1;INF2;ANAPC1;PINK1;CHMP6;RMI1;NDEL1;SEH1L;PPP1R9B;PSRC1;SEC16B;KIFC2;NEK9;CHMP4B;UBXN2B;CDC26;ASPM
10	GO:1902652 secondary alcohol metabolic process	0.000285705351705896	34	ACACB;ACADL;CEBPA;CYP7A1;DGKQ;DHCR7;FDXR;FGFR1;IDH3A;LBR;LCAT;LDLR;LSS;MVK;NFE2L1;NFYB;NFYC;NPC1;PPARD;RXRA;SP1;SREBF1;NR1H4;SEC14L2;INSIG2;LIMA1;GPAM;ELOVL6;OSBPL5;APOA5;CYP2R1
11	GO:0006281 DNA repair	0.000443442899902313	111	ABL1;PARP1;PARP4;ATR;ATRX;CCNH;CDKN2D;ERCC8;EGFR;ERCC1;ERCC5;FANCC;FANCE;FANCF;FUS;GTF2H1;GTF2I;HMGB2;HMGA1;MNAT1;MUTYH;NPM1;NTHL1;PMS1;PMS2;POLR2B;POLR2D;POLR2G;RAD9A;RBBP8;RECQL;RFC1;RPA2;SETMAR;SFPQ;TDG;TP53BP1;TWIST1;UBC;UBE2B;UBE2D3;UBE2N;UBE2V1;UFD1L;XPA;XPC;BTG2;HMGA2;CUL4B;CUL4A;MBD4;RECQL5;RECQL4;ISG15;MORF4L2;MDC1;KIAA0430;DCLRE1A;PSMD14;POLG2;PAXIP1;SMG1;ZFYVE26;TFIP11;NIPBL;EPC2;MLH3;APEX2;POLL;POLM;SMARCAL1;ASCC1;C5orf45;TAOK3;UCHL5;POLK;SIRT7;ETAA1;FAM35A;APTX;ALKBH5;INO80D;TMEM161A;USP47;WDR70;FANCL;BCCIP;SMARCAD1;WDR48;MMS19;C7orf49;FTO;BRCC3;NEIL1;RMI1;EEPD1;PARP9;NUDT16L1;DOT1L;SUV420H2;MUM1;XRCC6BP1;ZNF830;USP43;INO80C;JMY;PPP4R2;SHPRH
12	GO:0016042 lipid catabolic process	0.000518701680551999	59	ACACB;ACADL;ALDH3A2;CPT1A;CPT1B;CPT2;CYP1B1;CYP4A11;CYP7A1;GLA;IRS1;IVD;LDLR;LPL;PAFAH1B2;PAFAH2;PCK1;PEX7;PHYH;PPARA;PPARD;SPP1;SRD5A1;TWIST1;YWHAH;ACOX2;PLA2G4C;IRS2;SPHK1;LPIN2;SLC25A17;PLA2G16;MGLL;LPIN1;PLCB1;PLA2G15;HACL1;PNPLA8;ABHD5;HSD17B11;PLCE1;AKR1B10;HRASLS;ABHD6;C2orf43;ABHD4;LPIN3;TBL1XR1;PNPLA3;LONP2;BCO2;PLA2G12B;MCEE;ACBD5;APOA5;NAPEPLD;NUDT7;PLCXD3;PNPLA7
13	GO:0006473 protein acetylation	0.000638912189109758	34	ARNTL;FOXO1;GSK3B;LIF;SMAD4;MAPT;NAP1L2;SNAI2;SNCA;TAF1;TWIST1;YEATS4;SPHK1;RPS6KA4;NAT8;GTF3C4;MORF4L2;PHF14;CTCF;BRD8;BAZ1A;PAXIP1;ZZZ3;EPC2;NAT9;NUPR1;MBIP;ING3;YEATS2;SPHK2;CSRP2BP;BEND3;PYGO2;MAGEA2B
14	GO:0045540 regulation of cholesterol biosynthetic process	0.000755453238023158	14	ACACB;CYP7A1;DHCR7;LSS;MVK;NFYB;NFYC;SP1;SREBF1;SEC14L2;GPAM;ELOVL6

15	GO:0106118 regulation of sterol biosynthetic process	0.000755453238023158	14	ACACB;CYP7A1;DHCR7;LSS;MVK;NFYB;NFYC;SP1;SREBF1;SEC14L2;GPAM;ELOVL6
16	GO:0006066 alcohol metabolic process	0.00115122490070037	78	ACACB;ACADL;ADH5;ALDH3A2;AKR1B1;BMP2;CEBPA;CYP1A1;CYP1B1;CYP3A5;CYP7A1;DGKQ;DHCR7;FDXR;FGFR1;GCH1;GK;GOT1;GPD1;HRH1;IDH3A;IMPA1;ITPKA;LBR;LCAT;LDLR;LSS;MVK;NFE2L1;NFKB1;NFYB;NFYC;NPC1;PCK1;PPARD;PTEN;PTS;QDPR;RXRA;SNCA;SP1;SREBF1;SULT1A2;RDH16;PPAP2A;PPAP2B;DGAT1;SPHK1;DHRS3;NR1H4;DHRS9;BPNT1;PLCB1;SEC14L2;INSIG2;PLCE1;IP6K2;LIMA1;IMPAD1;SPHK2;AKR1B10;GPAM;IPPK;ELOVL6;ITPKC;OSBPL5;NUS1;APOA5;IP6K3;CYP2R1;DEGS2;RDH12;RDH10;NAPEPLD
17	GO:0000280 nuclear division	0.00129226906841696	77	RHOA;ATRX;BUB1B;CAV2;CDC20;CDC25B;CDC42;CDKN1B;DAPK3;DUSP1;EDN1;EREG;FLNA;HNRNPU;INCENP;KIF11;KIFC1;LIF;NFE2L1;AURKA;TOP2A;UBE2B;CDC23;SPHK1;CTDP1;BUB3;MAD2L1BP;KIAA0430;ESPL1;DLGAP5;NCAPD2;BCL2L11;NME6;NDC80;TACC3;STAG3;STAG2;KIF2C;TPX2;WAPAL;CUL9;FAM179B;POGZ;LPIN1;RRS1;PLCB1;NIPBL;MLH3;SLC2A8;SIRT7;NDE1;PINX1;PHIP;CDCA8;CDK5RAP2;PPP2R2D;BCCIP;CHMP1B;CCNB1IP1;ANAPC1;CHMP6;RMI1;NDEL1;SEH1L;PPP1R9B;PSRC1;KIFC2;NEK9;CHMP4B;UBXN2B;CDC26;ASPM
18	GO:0006475 internal protein amino acid acetylation	0.00200212215174753	27	LIF;SMAD4;MAPT;NAP1L2;SNAI2;SNCA;TAF1;TWIST1;YEATS4;RPS6KA4;NAT8;GTF3C4;MORF4L2;PHF14;CTCF;BRD8;BAZ1A;PAXIP1;ZZZ3;EPC2;MBIP;ING3;YEATS2;SPHK2;CSRP2BP;BEND3;PYGO2
19	GO:0006302 double-strand break repair	0.00200212215174753	44	PARP1;ERCC8;ERCC1;FUS;RBBP8;RECQL;RPA2;SETMAR;SFPQ;TP53BP1;TWIST1;UBE2N;HMGA2;RECQL5;RECQL4;MDC1;KIAA0430;DCLRE1A;PSMD14;PAXIP1;ZFYVE26;TFIP11;NIPBL;POLL;POLM;SMARCAL1;C5orf45;SIRT7;FAM35A;APTX;WDR70;SMARCAD1;WDR48;MMS19;C7orf49;BRCC3;RMI1;PARP9;NUDT16L1;SUV420H2;XRCC6BP1;PPP4R2
20	GO:0090181 regulation of cholesterol metabolic process	0.00200212215174753	18	ACACB;ACADL;CYP7A1;DGKQ;DHCR7;LDLR;LSS;MVK;NFYB;NFYC;SP1;SREBF1;NR1H4;SEC14L2;GPAM;ELOVL6
21	GO:0051276 chromosome organization	0.00200212215174753	213	ABL1;PARP1;ATR;ATRX;BCL6;BMI1;BUB1B;CCNA2;CCT6A;CDC20;CDKN2A;CHD1;CHD2;ERCC8;CTNNB1;DAPK3;DKC1;DNMT3A;DUSP1;ERCC1;EZH1;GEM;NR3C1;GTF2H1;HHEX;HMGB2;HMGA1;FOXA1;FOXA2;HNRNPC;HNRNPU;PRMT1;INCENP;JARID2;KIFC1;LIF;SMAD4;MAPT;MNAT1;MTHFR;MYC;NAP1L2;NPM1;PAK1;PARN;PPP1R10;PURA;RECQL;RELA;RFC1;RLF;RNF4;RPA2;SATB1;SETMAR;SFPQ;SNAI2;HLTF;SMARCD2;SNAI1;SNCA;SOX9;SREBF1;SRPK1;AURKA;SUPT6H;TAF1;TDG;TEP1;TOP1;TOP2A;TWIST1;UBC;UBE2B;UBE2N;VEGFA;XPA;XPC;BRD3;YEATS4;HMGA2;ARID1A;HIST1H2AC;HIST1H3C;HIST1H3I;CUL4B;CUL4A;SMARCA5;CDC23;EED;RPS6KA4;BAZ1B;ASH2L;BUB3;GTF3C4;RECQL5;RECQL4;NCOR1;MORF4L2;CTR9;PHF14;ESPL1;DLGAP5;SERTAD2;SETDB1;NCAPD2;DCLRE1A;NR1H4;HDAC5;NDC80;TACC3;CCT2;CTCF;STAG3;STAG2;BRD8;KIF2C;BAZ1A;SCMH1;PAXIP1;ACIN1;SMG1;WAPAL;POGZ;RTF1;JMJD6;RRS1;CBX7;TFIP11;NIPBL;ZZZ3;EPC2;GNL3;DNAJC2;MLH3;UBN1;HCFC2;SERTAD1;SMARCAL1;ZBTB7B;SFMBT1;SIRT7;MBIP;PELO;BRWD1;GAR1;MIER2;GNL3L;ING3;BANP;PINX1;WDR70;CDCA8;NAT10;YEATS2;ATF7IP;CDK5RAP2;RCOR3;C10orf2;SPHK2;SMARCAD1;ATXN7L3;UTP3;CHMP1B;ZNFX1;CSRP2BP;MTA3;USP36;BEND3;GATAD1;CCNB1IP1;ZNF462;NSD1;ANAPC1;PINK1;BRCC3;CHMP6;TBL1XR1;EHMT1;CHD9;TET1;WDR82;SEH1L;GRWD1;SETDB2;ZNF541;PCGF5;DOT1L;PSRC1;CBX2;SUV420H2;MUM1;PYGO2;RCCD1;ZNF830;JDP2;INO80C;CHMP4B;ZFPM1;DHX36;ASXL1;ORAOV1;CDC26;SHPRH;NAP1L5;KPNA7;C17orf96
22	GO:0043543 protein acylation	0.00314881390600689	43	ARNTL;FOXO1;GSK3B;LIF;SMAD4;MAPT;NAP1L2;NMT1;PPM1B;SNAI2;SNCA;TAF1;TWIST1;YEATS4;SPHK1;RPS6KA4;NAT8;GTF3C4;MORF4L2;PHF14;CTCF;BRD8;BAZ1A;PAXIP1;ZZZ3;EPC2;NAT9;NUPR1;ZDHHC9;MBIP;ING3;ZDHHC4;ZDHHC7;YEATS2;SPHK2;CSRP2BP;BEND3;SELK;ZDHHC6;ZDHHC18;PYGO2;ZDHHC23;MAGEA2B
23	GO:0018393 internal peptidyl-lysine acetylation	0.00336051667315856	26	LIF;SMAD4;NAP1L2;SNAI2;SNCA;TAF1;TWIST1;YEATS4;RPS6KA4;NAT8;GTF3C4;MORF4L2;PHF14;CTCF;BRD8;BAZ1A;PAXIP1;ZZZ3;EPC2;MBIP;ING3;YEATS2;SPHK2;CSRP2BP;BEND3;PYGO2
24	GO:0018394 peptidyl-lysine acetylation	0.00336051667315856	26	LIF;SMAD4;NAP1L2;SNAI2;SNCA;TAF1;TWIST1;YEATS4;RPS6KA4;NAT8;GTF3C4;MORF4L2;PHF14;CTCF;BRD8;BAZ1A;PAXIP1;ZZZ3;EPC2;MBIP;ING3;YEATS2;SPHK2;CSRP2BP;BEND3;PYGO2
25	GO:0007059 chromosome segregation	0.00719375707721605	62	ATRX;BUB1B;CDC20;CDC42;CTNNB1;DUSP1;GEM;NR3C1;HNRNPU;INCENP;KIFC1;SFPQ;SRPK1;TOP1;TOP2A;UBE2B;CDC23;RIOK3;BUB3;RECQL5;ESPL1;DLGAP5;NCAPD2;NDC80;TACC3;RGS14

				;CTCF;STAG3;STAG2;KIF2C;WAPAL;POGZ;RRS1;PUM2;NIPBL;MLH3;SIRT7;NDE1;PINX1;CDCA8;CDK5RAP2;RCC2;SMARCAD1;CHMP1B;CCNB1IP1;MMS19;ANAPC1;NUP37;CHMP6;RMI1;NDEL1;FAM83D;SEH1L;SETDB2;FAM96A;PSRC1;CHMP4B;CDC26
26	GO:0051304 chromosome separation	0.00760213668542873	18	BUB1B;CDC20;DUSP1;TOP2A;CDC23;BUB3;RECQL5;ESPL1;DLGAP5;NCAPD2;NDC80;TACC3;CDK5RAP2;SMARCAD1;ANAPC1;RMI1;CDC26
27	GO:0035418 protein localization to synapse	0.00934529934540897	13	DAG1;MAPT;PRKCZ;RAB27B;STX7;CLSTN3;GPC6;BAIAP2;IQSEC2;MAPK8IP3;SNAP47
28	GO:0016573 histone acetylation	0.00944538998792682	25	LIF;SMAD4;NAP1L2;SNAI2;SNCA;TAF1;TWIST1;YEATS4;RPS6KA4;GTF3C4;MORF4L2;PHF14;CTCF;BRD8;BAZ1A;PAXIP1;ZZZ3;EPC2;MBIP;ING3;YEATS2;SPHK2;CSRP2BP;BEND3;PYGO2
29	GO:0034308 primary alcohol metabolic process	0.00980811588981695	19	ADH5;ALDH3A2;AKR1B1;BMP2;CYP1A1;CYP1B1;CYP3A5;DGKQ;GPD1;SULT1A2;RDH16;DGAT1;DHRS3;DHRS9;AKR1B10;RDH12;RDH10;NAPEPLD
30	GO:0000819 sister chromatid segregation	0.0124399534964829	38	ATRX;BUB1B;CDC20;CTNNB1;DUSP1;HNRNPU;INCENP;KIFC1;SFPQ;TOP2A;CDC23;BUB3;ESPL1;DLGAP5;NCAPD2;NDC80;TACC3;CTCF;STAG3;STAG2;KIF2C;WAPAL;POGZ;RRS1;NIPBL;PINX1;CDCA8;CDK5RAP2;CHMP1B;ANAPC1;CHMP6;SEH1L;PSRC1;CHMP4B;CDC26

Des hépatocytes-HepaRG (n=4) ont été traités pendant 3h à 1µM d'adrénaline (E) ou non traités (UT). Des puces à ADNc ont été ensuite réalisées puis analysées. L'analyse d'enrichissement en termes de GO bp a été réalisée en utilisant les packages GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) et ComplexHeatmap de Rstudio Bioconductor à partir d'une liste de 4269 DEG (|FC| >1.2 ; p-value < 0.05) et où les gènes induits par E comparé à UT ont été séparés des réprimés pour l'analyse. Ici, nous avons regardé les termes réprimés par l'adrénaline pour les termes GO. La p-value corrigée (q-value) obtenue après « Gamma data distribution-based two-sample t-test » est située au dessus des termes GO. DEG : Differentially expressed genes ; FC : Fold Change.

IV. Matériels et méthodes supplémentaires associés aux résultats complémentaires

A. Numéros d'identification des hépatocytes humains utilisés lors de cette thèse

Les hépatocytes humains en culture primaire sont issus de lots d'hépatocytes humains récupérés de zones saines après hépatectomies partielles ou de biopsies de pièces hépatiques provenant du CHU de Rennes. Les lots utilisés lors de ce projet de thèse ont été identifiés par le CRB (Centre des Ressources Biologiques de Rennes) avec les informations présentées dans le tableau suivant :

Tableau 8. Liste et informations des lots d'hépatocytes humains de patients utilisés lors du projet de thèse

N° lot d'hépatocytes humains	N° foie humain (code mat bio BPI)	Sexe (F/H)	Âge (ans)	Diabète	Fumeur	Médication	Pathologie du foie
Lot HEP0100446 du 20/02/2018	FOI0001808012	H	65	Non	Non	*ND*	Métastases hépatiques
Lot HEP0100455 du 10/04/2018	FOI0001815019	H	69	Non	*ND*	*ND*	CHC
Lot HEP010480 du 14/12/2018	FOI0001850043	H	55	Non	Non	*ND*	Cholangio-carcinome
Lot HEP010492 du 26/02/2019	FOI0001909008	H	75	*ND*	*ND*	*ND*	CHC
Lot HEP010512 du 10/07/2019	FOI00019280026	H	73	*ND*	*ND*	*ND*	CHC
Lot HEP010522 du 16/10/2019	FOI00019420042	H	71	*ND*	*ND*	*ND*	*ND*
Lot HEP010529 du 16/01/2020	FOI0002030007	H	87	Non	Non	*ND*	Métastases hépatiques
Lot HEP010530 du 22/01/2020	FOI0002030009	H	52	Non	Non	*ND*	Métastases hépatiques
Lot HEP010534 du 12/02/2020	FOI00020070012	H	52	Non	Non	Allopurimol, Loperamide, Omeprazole, Fluvastatine, Aiacand	Métastases hépatiques
Lot HEP010537 du 09/07/2020	FOI00020280023	H	34	Non	Non	Landoprazole	Métastases hépatiques
Lot HEP010546 du 02/12/2020	FOI00020510039	H	84	Oui	Oui	Bisoprolol, Fenofibrate, Alfuzosine, esomeprazole	CHC

Lot HEP010567 du 09/12/2021	FOI00021490026	F	72	Oui	Non	Metformine, Logimax, Innovir	Métastases hépatiques

F : Femme ; M : Homme ; CHC : carcinoma hépatocellulaire ; ND : Non défini (pas de réponse)

B. Traitements cellulaires par agents pharmacologiques

Tous les traitements cellulaires ont été réalisés dans des milieux sans sérum, à l'exception des traitements chroniques de 12 jours (réalisés dans un milieu HepaRG avec 2% de DMSO et de sérum, traités tous les jours). Les cellules ont été traitées avec des catécholamines (adrénaline ou noradrénaline) à 0.1, 1 ou 10µM avec différents temps de traitements (traitements cinétiques ; 10 minutes, 3h, 24h ou tous les jours). Les cellules ont aussi été pré-traitées pendant 30 minutes avec des antagonistes adrénergiques (ICI-118,551 1µM ; prazosin 1µM ou 5 µM ; propranolol 25µM) ou avec des inhibiteurs pharmacologiques (SC-514 100µM ; LY294002 10µM ; SB203580 5µM ; U0126 5µM) ou bien sans pré-traitement pendant 3h avec des agonistes adrénergiques (SMX 0.5µM ; phényléphrine 1µM), la Forskolin (50µM), le 8-bromo-cAMP (500µM) ou le Ruxolitinib (0.1µM).

C. ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) de l'Angptl4

La concentration de l'Angptl4 (Angiopoiétine-like 4) sécrétée dans les surnageants conditionnés des hépatocytes HepaRG a été mesurée par kit ELISA (R&DSystems, DY3485), selon les instructions du Human Aniopoietin-like 4 DuoSet, par absorbance à 450nm et corrigée à 540nm en utilisant le POLARstar Omega® (BMG Labtech).

D. Analyse transcriptomique par Rstudio et les packages GAGE/ComplexHeatmap

Plusieurs types d'analyses ont pu être faites sur les données de puces à ADNc, où les hepatocytes-HepaRG avaient été traités penbdant 3h à 1µM d'adrénaline, et disponibles dans le manuscrit de la publication principale. Une autre analyse transcriptomique par enrichissement de termes Gene Ontology (GO ; biological process, cellular components) et KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) a également été réalisée mais en séparant les gènes induits des gènes réprimés par l'adrénaline. Pour cela il a été utilisé les annotations de gènes de BioMart (HGNC GeneSymbol, EntrezID gene et GO ; disponible sur https://www.ensembl.org) et par les packages Rstudio® Bioconductor GAGE (Generally Applicable Gene set Enrichment for pathway analysis) (Luo *et al.*, 2009) puis de HeatmapComplex (pour les termes GO)(Gu, Eils and Schlesner, 2016) ou Pathview (pour les

termes et graphiques KEGG)(Luo and Brouwer, 2013). Dans ce cas, l'analyse statistique a été faite sur la liste des 4269 DEG (|FC| >1.2) par "*Gamma data distribution-based two-sample t-test*" (équivalent au test non-paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney) suivi d'une correction de Benjamini & Hochberg pour ajuster la p-value, appelée q-value. Le package TopGo de R/Bioconductor a également été utilisé (Adrian and Jorg, 2020).

E. Calcul du nombre de canalicules biliaires

Le nombre de canalicules biliaires a été calculé en utilisant le logiciel FIJI® (National Institutes of Health, Bethesda, MD) après photomicroscopie optique x20 (ZEISS Primovert HDcam).

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Titre : Impact des catécholamines sur la progression tumorale des carcinomes hépatocellulaires

Mots clés : Catécholamines, carcinome hépatocellulaire, innervation sympathique, récepteurs adrénergiques, inflammation, prolifération cellulaire

Résumé : Les catécholamines jouent un rôle dans des processus physiopathologiques hépatiques. Néanmoins, une forte activité du système nerveux sympathique, en sécrétant les catécholamines, peut contribuer à la progression tumorale de certains types de cancer. Il semblerait que le carcinome hépatocellulaire (CHC), un cancer primitif du foie, en fasse également partie. Ainsi, le but de cette étude est de déterminer les principaux mécanismes pouvant être responsables des effets des catécholamines en utilisant des hépatocytes-HepaRG tumoraux et des hépatocytes humains en culture primaire. Des techniques de biologie moléculaire et des analyses transcriptomiques ont été utilisées. Les hépatocytes-HepaRG expriment les récepteurs α_{1A}- et β_2-adrénergiques et métabolisent effectivement les catécholamines. Ces dernières stimulent dans notre modèle une réponse inflammatoire avec une production d'interleukine 6, une prolifération cellulaire, une transition épithélio-mésenchymateuse de type II, un remodelage matriciel, une angiogenèse/hypoxie, une résistance à l'anoïkis et potentiellement une reprogrammation métabolique. La régulation de la sécrétion de la bile semble également altérée, avec la répression gènes clés et l'augmentation du nombre des canalicules biliaires. Cette étude souligne le rôle des catécholamines dans la progression des CHC via la stimulation de processus notamment retrouvés lors de la régénération hépatique ou les maladies chroniques du foie telle que la fibrose.

Title: Impact of catecholamines on tumor progression of hepatocellular carcinomas

Keywords: Catecholamines, hepatocellular carcinoma, sympathetic innervation, adrenergic receptors, inflammation, cellular proliferation

Abstract: Catecholamines play a role in hepatic pathophysiological processes. Nevertheless, a strong activity of the sympathetic nervous system, by secreting catecholamines, can contribute to the tumor progression of certain types of cancer. According to some studies, it would seem that catecholamines also have contribute to the progression of hepatocellular carcinoma (HCC), a primary liver cancer. Thus, the aim of this study is to determine the main mechanisms that may be responsible for the catecholamines effects using tumor HepaRG-hepatocytes and human hepatocytes in primary culture. Molecular biology techniques and transcriptomic analyzes were used. HepaRG-hepatocytes express α_{1A}- and β_2-adrenergic receptors and effectively metabolize catecholamines. In our model, catecholamines stimulate an inflammatory response with an interleukin 6 production, cell proliferation, type II epithelial-to-mesenchymal transition, matrix remodeling, angiogenesis as hypoxia, resistance to anoikis and potential metabolic reprogramming. Bile secretion regulation also appears to be impaired, with repression of key bile homeostasis genes and increase of bile canaliculi number. This study underlines the role of catecholamines in the progression of HCC via the stimulation of processes notably found during hepatic regeneration or chronic liver diseases such as fibrosis.