

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Holm Zerbe

***Bedeutung immunologischer Mechanismen für die
Pathogenese der Retentio secundinarum beim Rind***

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Anna Braunert
aus *Kampala/Uganda*

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Holm Zerbe

Korreferent: Univ. Prof. Dr. Wolf

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

*Gefördert aus Mitteln der Firma Pfizer Animal Health Europe durch Personal- und
Sachmittel*

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG.....	13
II	LITERATURÜBERSICHT	15
1	Aufbau der bovinen Plazenta (Plazentatypen).....	15
2	Hormonelle Regulation während Gravidität und Geburt.....	17
3	Physiologischer Ablösungsprozess der Nachgeburt beim Rind.....	21
3.1	Ante partum (Hochträchtigkeit)	21
3.2	Intra partum	23
3.3	Nachgeburtsphase	24
4	Nachgeburtsverhaltung	24
4.1	Definition	24
4.2	Ätiologie.....	24
4.3	Klinische und ökonomische Konsequenzen der Ret. sec.....	26
5	Aktivierung des Immunsystems beim Nachgeburtsabgang.....	28
5.1	Mensch/Maus	28
5.2	Rind 29	
5.2.1	Makrophagen.....	30
5.2.2	Major histocompatibility complex (MHC)	31
5.2.3	Zytokine/Chemokine.....	32
5.2.4	Chemotaxis.....	34
III	MATERIAL UND METHODEN.....	35
1	Material.....	35
1.1	Geräte	35
2	Medikamente, Reagenzien und andere Verbrauchsmaterialien	36
2.1	Medikamente.....	36
2.2	Reagenzien	36
2.3	Puffer und Lösungen.....	37
2.4	Verbrauchsmaterialien	37
3	Versuchstiere	38
3.1	Versuchsbetrieb.....	38
3.2	Auswahl der Tiere	39

4 Methoden	41
4.1 Probenentnahme	41
4.1.1 Gewinnung von Gewebeproben	41
4.1.2 Gewinnung von Blutproben	43
4.1.3 Gewinnung von Serum	44
4.1.4 Gewinnung von Plasma	44
4.2 Klinische Untersuchungen der Versuchstiere	44
4.2.1 Geburtsüberwachung	44
4.2.2 Klinische Untersuchungen im Puerperium	46
4.2.3 Therapiemaßnahmen	47
4.3 Blutproben-Analyse	48
4.3.1 Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter	48
4.3.2 Bestimmung des Progesterongehalts	48
4.4 Morphometrie	49
4.5 Immunhistochemische Färbung	50
4.6 Transkriptomanalyse mittels Microarrays	51
4.6.1 RNA-Gewinnung aus Plazentomproben	51
5 Auswertung der Microarray-Daten	53
5.1 Affymetrix Power Tools	53
5.2 R Statistikumgebung und BioConductor	53
5.3 Ermittlung differentiell exprimierter Gene	54
5.4 CoPub	54
5.5 DAVID Functional Annotation Clustering	54
5.6 Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)	55
5.7 Microsoft Excel	55
5.8 MultiExperiment Viewer MeV	56
IV ERGEBNISSE	57
1 Auswahl der Versuchstiere für die Genexpressionsanalyse	57
2 Morphometrische Analyse boviner Plazentomproben	59
3 Analyse der Genexpression von Plazentomgewebe bei Kühen mit und ohne Ret. sec.	61
3.1 Normalisierung der Expressionsprofile	61
3.2 Clusteranalysen zum Vergleich der Expressionsprofile ausgewählter Kühe mit	

und ohne Ret. sec.	62
3.2.1 Vergleich der Genexpressionsprofile aller Versuchstiere.....	62
3.2.2 Prüfung des Einflusses des Geschlechts der Frucht und der Parität der Kühe auf die Genexpression im Plazentom.....	64
3.3 Datenanalyse auf Basis peripartal bekannter differentiell exprimierter plazentaler Gene	66
3.4 Clusteranalysen auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes.....	68
3.5 Analyse der neun „ret“-Tiere versus der neun „norm“-Tiere	71
3.6 Vergleich der aus der weiteren Analyse ausgeschlossenen Tiere.....	72
3.7 Ergebnis der DAVID –Analyse	73
3.8 Ergebnisse der CoPub-Analyse.....	76
4 Einfluss peripartaler Progesteronprofile auf die Genexpression im bovinen Plazentomgewebe	78
4.1 Einfluss intra- und postpartal hoher P4-Werte auf die Genexpression im Plazentom	78
4.2 Einfluss der Dynamik des antepartalen P4-Abfalls auf die Genexpression im Plazentom	79
4.2.1 Verschiedene P4-Konzentrationsverläufe im Zeitraum 24 bis 12 Stunden a.p.	80
4.2.2 Einfluss „steiler“ oder „flacher“ Verläufe der antepartalen P4-Abfälle auf die plazentale Genexpression.....	82
V DISKUSSION	87
1 Konzeptionell-methodische Überlegungen	87
2 Betrachtung des plazentalen Transkriptoms in Abhängigkeit von peripartalen peripheren Progesteron-Werten	91
3 Bedeutung pro-inflammatorischer Chemokine und Zytokine bei der Nachgeburtsablösung.....	94
4 Schlussfolgerungen.....	101
VI ZUSAMMENFASSUNG.....	102
VII SUMMARY	105
VIII LITERATURVERZEICHNIS	108
IX ANHANG.....	132

X	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	191
XI	TABELLENVERZEICHNIS	193
XII	DANKSAGUNG.....	194

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
£	Pfund Sterling
\$	Dollar
€	Euro
IV	römisch „4“
V	römisch „5“
µl	Mikroliter
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
β-HBA	β-Hydroxybuttersäure
°C	Grad Celsius
Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
a.p.	ante partum
ACTH	Adrenocorticotropin
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCS	Body Condition Score
Ca	Kalzium
CAT	Clot Activator Tube
CCL2	C-C motif ligand 2
CCL3	C-C motif ligand 3
CCL8	C-C motif ligand 8
CCM	Corn-Cob-Mix
CD-4	cluster of differentiation 4
cDNA	copy desoxyribonukleinsäure
CK	Creatin-Kinase
CL	Corpus luteum
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
COX-2	Cyclooxygenase zwei
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CXCL5	C-X-C motif ligand 5
CXCL10	C-X-C motif ligand 10
DAB	Diaminobenzidin

DAVID	Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery
DNA	Desoxyribonucleinacid
EDTA	Ethylendianintetraessigsäure
EGF	Epidermal Growth Factor
EIA	Enzym-Immuno-Assay
et al.	et alii / und andere
EtOH	Ethanol
EZM	extrazelluläre Matrix
g	Erdbeschleunigung
G	Gaugewert
g	Gramm
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxyd
HDL	High Density Lipoprotein
HLA-G	Humanes Leukozyten-Antigen
i.u.	intra uterin
i.p.	intra partum
IFN- γ	Interferon-gamma
IL-1	Interleukin-1
IL-1 β	Interleukin 1, beta
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin 10
IL-13	Interleukin 13
kb	Kilo Basenpaar
K ₂ EDTA	Kalium 2 Ethylendianintetraessigsäure
l	Liter
LAFUGA	Laboratory for Functional Genome Analysis
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LKV	Landeskrollverband
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität

LMW	Low Molecular Weight
M	molar
MeV	Multi Experiment Viewer
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex / major histocompatibility complex
MHC-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MHC-I	Haupthistokompatibilitätskomplex I / major histocompatibility complex I
MHC-II	Haupthistokompatibilitätskomplex II / major histocompatibility complex II
ml	Milliliter
MLP	Milchleistungsprüfung
mmol/l	Millimol pro Liter
MMP2	Matrix Metalloproteinase 2
MMP9	Matrix Metalloproteinase 9
MMPs	Matrix Metalloproteinasen
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
N	Anzahl
NaAc	Natriumacetat
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer
ng	Nanogramm
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
norm	Tiere, die in den Abbildungen und Tabellen als ohne Nachgeburtshaltung bezeichnet werden
OP	Operation
p.p.	post partum
P4	Progesteron
ret	Tiere, die in den Abbildungen und Tabellen als mit Nachgeburtshaltung bezeichnet werden
Ret. sec.	Nachgeburtshaltung
RT	Raumtemperatur
PA	Pansenauskultation
pg	Pikogramm
PGE ₂	Prostaglandin E2
PGF _{2α}	Prostaglandin-F 2alpha
pH	Potentia hydrogenii
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten

PTGS2	Prostaglandin Synthetase II
RFM	Retained fetal membranes
RNA	Ribonukleinsäure
RMA	Robust Multiarray Average
RT	Raumtemperatur
RU	rektale Untersuchung
s.c.	sub cutan
SA	Schwingauskultation
SOTA	self-organizing tree algorithm
Tab.	Tabelle
TdT	terminale Transferase
TH- Zelle	T-Helfer-Zelle
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1
TIMP-2	Tissue inhibitor of metalloproteinase 2
TM	Trade Mark
TMR	total mixed ration
TNF α	Tumor necrosis factor alpha
VU	vaginale Untersuchung
Vv.	Venen

I EINLEITUNG

Bei der Nachgeburtsverhaltung (*Retentio secundinarum*, *Ret. sec.*) handelt es sich um das unphysiologische Verbleiben der Eihäute in der Gebärmutter nach der Geburt der Frucht. Diese Erkrankung hat weitreichende Folgen für den weiteren Verlauf des Puerperiums. Beim Rind spricht man von einer *Ret. sec.*, wenn die Nachgeburt nicht innerhalb von 12 Stunden nach Geburt abgegangen ist (GÖTZE, 1941; SCHULZ & MERKT, 1956; RICHTER, 1993b; DRILLICH et al., 2006). Ihre Inzidenz schwankt von 6 bis 12 % (ARTHUR, 1979; ESSLEMONT & KOSSAIBATI, 1996; SCOTT et al., 2005; DRILLICH et al., 2006).

Eine Vielzahl prädisponierender und krankheitsauslösender Faktoren wurde identifiziert: So erhöhen Fehl- sowie Schweregeburten (DYRENDAHL et al., 1977; CORREA et al., 1993; ECHTERNKAMP & GREGORY, 1999), Mehrlingsträchtigkeiten (CORREA et al., 1993) und vorzeitig eingeleitete Geburten (WILTBANK et al., 1984; KONIGSSON et al., 2001) die Wahrscheinlichkeit einer *Ret. sec.* deutlich. Auch metabolische Störungen wie Hypokalzämie, Ketose (GRUNERT & ZAREMBA, 1979) oder Vitamin-E-Mangel (LEBLANC et al., 2002a) können den Abgang der Nachgeburt negativ beeinflussen. Dysregulationen des peripartalen Progesteron-Östrogen-Verhältnisses werden ebenfalls als prädisponierende Faktoren diskutiert (DYRENDAHL et al., 1977; GRUNERT & ZAREMBA, 1979; GRUNERT, 1983; WILTBANK et al., 1984; MARKUSFELD, 1987; FÜRSTENBERG, 1990; GRUNERT & GRUNERT, 1990; CORREA et al., 1993; METZNER, 1993; ECHTERNKAMP & GREGORY, 1999; GROHN & RAJALA-SCHULTZ, 2000; KONIGSSON et al., 2001; LEBLANC et al., 2002b).

Die Erkrankung hat einen hohen wirtschaftlichen Stellenwert. Wartezeiten, die durch den Einsatz von Medikamenten entstehen, Folgeerkrankungen und dadurch bedingte verlängerte Rast- und Gützeiten, ein erhöhter Besamungsaufwand sowie erhöhte Abgangsrate führen zu deutlichen Kostensteigerungen (BOSTEDT et al., 1979; ROMANIUK, 1985; OPSOMER et al., 2000; LEBLANC et al., 2002a; DRILLICH et al., 2006).

Während der Geburt treten Keime in den Uterus ein, die im Fall einer physiologischen Nachgeburtsablösung und durch ein intaktes lokales Immunsystem schnell

eliminiert werden können. Bei Tieren mit Ret. sec. entsteht jedoch immer eine puerperale Metritis. Einerseits können im Frühpuerperium schwerwiegende akute Erkrankungen der Gebärmutter mit Störungen des Allgemeinbefindens auftreten und sich im späteren Verlauf chronische Endometritiden entwickeln. Weder die genauen Mechanismen der physiologischen Ablösung der fetalen Eihäute noch die genaue Pathogenese der Ret. sec. sind bislang verstanden.

Die vielfältigen Erkrankungsursachen deuten auf komplexe Dysregulationsprozesse hin, die durch die Untersuchung von ätiologisch relevanten Einzelparametern schwer zu fassen sind. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb ein holistischer Ansatz auf der Ebene der Genexpression gewählt, wodurch ein Überblick über das gesamte Genom und damit über gestörte Regulationsprozesse auf Transkriptomebene möglich wird. Ziel war es, mit Hilfe einer Transkriptomanalyse intrapartal entnommenes Plazentomgewebe von Kühen mit und ohne Ret. sec. zu vergleichen, um Unterschiede in der Genexpression aufzudecken. Das vorliegende Dissertationsprojekt ist Teil eines Gesamtkonzeptes zur Erforschung der Pathogenese der Ret. sec. beim Rind. Hier werden speziell Fragestellungen zum Zusammenhang von proinflammatorischen Faktoren und Mechanismen sowie der peripartalen Progesterondynamik mit der Nachgeburtshaltung bearbeitet.

II LITERATURÜBERSICHT

1 Aufbau der bovinen Plazenta (Plazentatypen)

Das Rind besitzt eine Semiplazenta epitheliochorialis cotyledonaria. Die Plazentaschranke besteht aus sechs Gewebeschichten: auf der maternalen Seite aus dem maternalen Gefäßendothel mit Basalmembran, Bindegewebe und maternalem Uterusepithel mit Basalmembran, worauf der Intrazellularspalt folgt. Auf der fetalen Seite besteht sie aus dem Chorionepithel mit Basalmembran, Bindegewebe und fetalem Gefäßendothel (GROSSER, 1909a; GROSSER, 1909b). Bei der Geburt löst sich nur die Plazenta fetalis, während die Plazenta materna ohne nennenswerte Gewebeverluste und Blutungen in der Gebärmutter verbleibt (STRAHL, 1906).

Die Aufgaben der Plazenta sind vielfältig: Sie schützt den Embryo gegen äußere Schadeinwirkungen und sorgt für Stoffaustausch zwischen mütterlichem und fetalem Organismus, indem vom Fetus benötigte Stoffe zum Fetus und anfallende Abfallprodukte vom Fetus zur Mutter transportiert werden.

Der Stoffaustausch erfolgt durch Diffusion, aktiven Transport und Pinozytose. Auch lösliche körperfremde Stoffe können diaplazentar in beide Richtungen übertreten (SENGER, 2002b; SCHNORR & KRESSIN, 2006). Zudem fungiert die Plazenta auch als endokrines Organ. In dieser Funktion produziert sie geringe Mengen Progesteron und vor allem Östrogen (LEISER & KAUFMANN, 1994; HOFFMANN & SCHULER, 2002).

Am 30. bis 35. Graviditätstag findet die Plazentation statt; es entsteht eine feste Verbindung zwischen den Fruchthüllen des Embryos und dem Endometrium.

Die fetomaternale Verbindung entsteht über die Plazentome. Sie sind in zwei mesometriale und zwei antimesometriale Reihen im Korpus über beide Uterushörner verteilt. Ab dem 30. Trächtigkeitstag kann man makroskopisch 80 bis 120 Karunkeln differenzieren (ATKINSON et al., 1984; SCHLAFER et al., 2000; KÖNIG, 2002b). Der fetale Anteil besteht aus den Kotyledonen, der maternale Anteil aus

den Karunkeln; gemeinsam bilden sie Plazentome.

Die Plazenta materna wird aus dem Endometrium gebildet. Es befinden sich acht unregelmäßige Reihen mit 10 bis 14 erhabenen, drüsenlosen Schleimhautbezirken. Sie enthalten eine zellreiche Lamina propria, die in der Tiefe stark vaskularisiert ist. Diese 80 bis 120 drüsenlosen Schleimhautbezirke werden als Karunkeln bezeichnet. An diese heftet sich die Plazenta fetalıs mit Hilfe der Kolydonen während der Trächtigkeit an (KÖNIG, 2002a). Das maternale Gewebe wird bei der Bildung der bovinen Plazenta nicht zerstört; der Trophoblast legt sich dem Uterusepithel an (RÜSSE & SINOWATZ, 1998). Das tertiäre Chorion übernimmt nach der Mesodermbildung und Vaskularisation der Zotten die Funktion der Plazenta fetalıs. Die Vaskularisation erfolgt hauptsächlich durch den Allantoiskreislauf (SCHNORR & KRESSIN, 2006).

Die Entwicklung der Plazentome beginnt zuerst im Bereich der Anheftungsstelle des Embryos. Daher entstehen dort stets die größten Plazentome. Im nicht trächtigen Horn entstehen weniger, kleinere und dünnere Plazentome (LAVEN, 1996).

Die Karunkeln mit ihren Krypten sind mit einem einreihigen, isoprismatischen Epithel bedeckt bzw. ausgekleidet. Sie sind auf dem bindegewebigen Grundstock der Tunica propria lokalisiert (SOBIRAJ, 1992b). Die kollagenfaserreichen Bindegewebssepten der Karunkeln (BOOS, 2000) sind von zahlreichen Kapillaren durchzogen, die eine auf einer Basallamina aufsitzende kontinuierliche Endothelauskleidung besitzen (SCHOON, 1989c).

Die Kontaktaufnahme der Plazenta fetalıs mit den maternalen Krypten entsteht über die Kolydonen = Zottenfelder auf dem Chorion. Die Zotten unterteilen sich in Primär-, Sekundär- und Tertiärzotten, die mit iso- bis hochprismatischem Epithel ausgekleidete sind. Sie verzweigen sich tannenbaumartig und stülpen sich fingerförmig in die Krypten der korrespondierenden Karunkeln ein (SCHOON, 1989a; SCHLAFER et al., 2000). Die übrigen Chorionteile sind zottenfrei (SENGER, 2002a).

Der fetomaternale Kontakt wird über einen dicht schließenden, interdigitierenden Mikrovillisaum gewährleistet (SCHOON, 1989c).

Bis zum Zeitpunkt der Geburt erreichen die Plazentome im tragenden Horn eine ovoide bis längsovale Form mit einer Länge von bis zu 12 cm sowie einer Dicke

von zwei bis drei cm (SCHLAFER et al., 2000). Sie sind an der Plazentombasis deutlich gestielt und vom interkarunkulären Endometrium abgesetzt (SOBIRAJ, 1992b).

Intraepithelial kommen sowohl in der maternalen als auch in der fetalen Plazenta zwei- oder mehrkernige Zellen vor, die als Trophoblastriesenzellen bezeichnet werden. Aufgrund der überwiegenden Zweikernigkeit bezeichnet man sie auch als Diplokaryozyten. Sie unterliegen einer gerichteten Migration vom Chorion- zum Kryptenepithel (SCHOON, 1989c) und bilden im Laufe der Trächtigkeit Synzytien mit maternalen Epithelzellen. Die Rinderplazenta wird deshalb im Besonderen Plazenta synepitheliochorialis genannt (WOODING, 1992).

Während der Gravidität erfolgt eine kontinuierliche Maturation der Plazenta (s. II3) (SCHOON, 1989c). Bis zum 240. Gestationstag liegen die Kryptenepithelzellen den größeren Chorionepithelzellen gegenüber. Zum Geburtstermin hin erfolgt dann eine numerische Reduktion und Abflachung der Kryptenepithelzellen an den fetomaternalen Grenzflächen (SCHULZ & MERKT, 1956; WOICKE et al., 1986; SCHOON, 1989b; TOLHUYSEN, 1990; SOBIRAJ, 1992a). Die Veränderungen am Kryptenepithel sind in den letzten fünf bis sieben Tagen ante partum am deutlichsten (SCHOON, 1989c). Es entstehen fetomaternale Spalträume, die den Ablösungsprozess erleichtern. Die Anzahl der Diplokaryozyten, besonders die der fetalen, nimmt in der Endphase der Gravidität ab (SCHOON, 1989c; TOLHUYSEN, 1990). Eine Arbeitsgruppe hat eine mit dem Fortschreiten der Gravidität flächenhafte Zunahme des maternalen Bindegewebes beobachtet. Gegen Ende der Trächtigkeit konnte eine hochgradige Ödematisierung des Karunkelstromas nachgewiesen werden (SCHOON, 1989a; TOLHUYSEN, 1990).

2 Hormonelle Regulation während Gravidität und Geburt

Während der Gravidität haben die Steroidhormone Progesteron, Östrogen und die Glukokortikoide eine regulierende Bedeutung. Sie werden aus körpereigenem Cholesterol und aus Cholesterol, das aus der Nahrung stammt, synthetisiert. Cholesterol wird von High Density Lipoproteins (HDL) und/oder Low Density Lipoproteins (LDL) zur Leber transportiert und von dort weitergeleitet.

Im Falle von Progesteron (P4) wird das Cholesterol zum Ovar transportiert. Hier verbindet sich die mitochondriale Membran mit dem Cytochrom-P450_{sc}-Komplex, das die Seitenkette von Cholesterol spaltet, sodass Pregnenolon entsteht. Die 3 β -hydroxysteroid Dehydrogenase/Isomerase synthetisiert aus Pregnenolon im glatten endoplasmatischen Retikulum P4.

Reguliert wird die P4-Sekretion durch das Luteinisierende Hormon (LH). Die Ausschüttung von LH wird vom Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus reguliert. GnRH wird durch verschiedene Rückkopplungsmechanismen pulsatil ausgeschüttet. Dadurch kommt es zu einer ebenfalls pulsatilen Freisetzung von LH, das in den gonadotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens gespeichert wird. LH hemmt seine eigene Freisetzung durch einen Short-Feedback Loop zur GnRH-Sekretion. Kommt es zu einer erneuten Freisetzung von GnRH, wird wiederum LH aus den gonadotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens freigesetzt und gelangt über das Blut zum Ovar in die kleinen Luteinzellen, die funktionelle LH-Rezeptoren besitzen. Durch den LH-Reiz reagieren diese kleinen Luteinzellen (Theca-interna-Zellen) mit erhöhter Progesteronsekretion (VON ENGELHARDT & BREVES, 2004). Daher wird LH als wichtigster Regulator der P4-Synthese angesehen (REKAWIECKI et al., 2008).

P4 wird als das Hormon beschrieben, das die Schwangerschaft aufrecht erhält. Es wird beim Rind hauptsächlich vom Corpus luteum (CL) graviditatis, aber auch von der Plazenta gebildet und hemmt die Prostaglandin-F2 α -Produktion (PGF2 α) im Myometrium. Zwischen dem 150. bis 265. Trächtigkeitstag wird ausreichend P4 von der Plazenta gebildet, um die Trächtigkeit aufrechtzuerhalten: Entfernt man also bei einem trächtigen Tier zu diesem Zeitpunkt die Eierstöcke oder injiziert PGF2 α , kommt es nicht sofort zum Abort (PIMENTEL et al., 1986).

Zu Beginn der Trächtigkeit steigt P4 im Blutplasma an und bleibt in den ersten drei Trächtigkeitsmonaten relativ konstant (HOFFMANN et al., 1973). Die P4-Werte liegen bei 8,9 bis 9,7 ng/ml im Plasma (EISSA & EL-BELEY, 1990).

SCHAMS et al. (1972) fanden am Tag 20 bis 21 der Gravidität Maximalwerte für P4 von 12 ng/ml. Danach folgte ein leichter Abfall. Anschließend bestand bis zum Tag 240 der Trächtigkeit eine gewisse Konstanz von 5 bis 9 ng/ml. Erst zwei Tage vor Geburt fand ein Abfall auf 2 ng/ml statt (SCHAMS et al., 1972). BIRGEL et al. (1994) fanden ab 239 Stunden bis 37 Stunden ante partum (a.p.) sinkende

P4-Konzentrationen. Ab der 36. Stunde a.p. fand ein rapider Abfall statt, sodass unter der Geburt $< 1,5$ ng/ml P4 nachweisbar war (BIRGEL et al., 1994). EISSA & EL-BELELY (1990) beobachteten einen geringfügigen Anstieg der P4-Werte zwischen Tag sieben bis drei a.p. Erst danach stellten sie einen Abfall im Blutplasma fest, so dass sub partu (s.p.) $< 1,5$ ng/ml P4 nachweisbar war.

Die wichtigsten biologisch aktiven Derivate der Östrogene sind 17β -Estradiol, Estron, Estronsulfat und Estradiol. Auch sie werden aus Cholesterol gebildet. Die ersten Syntheseschritte sind deckungsgleich mit denen für P4. Aus P4 wird Androstendion. Das ausschlaggebende Enzym zur Bildung von Estradiol- 17β und Estron ist die P450-Aromatase (KINDAHL et al., 2004). Während der Trächtigkeit produzieren die Embryonalhüllen Östrogene. Diese haben Einfluss auf das Wachstum des Myometriums und auf die Synthese von Aktin und Myosin. Dadurch wird die kontraktile Fähigkeit des Uterus beeinflusst (KINDAHL et al., 2004).

Die Glukokortikoidkonzentration im Blut von Rindern verändert sich in den ersten drei Trächtigkeitsmonaten kaum. Im vierten Trächtigkeitsmonat fallen die Kortikosteroidkonzentrationen ab, sinken im fünften Monat weiter und verändern sich dann jedoch bis zum neunten Monat kaum noch. Sechs Tage vor Geburt steigt die Gesamtkortikosteroidkonzentration. 24 Stunden vor Geburt bis zum Partus steigt sie linear an. Unter der Geburt sinkt sie wieder (EISSA & EL-BELELY, 1990). BIRGEL et al. (1996) fanden keinen zweiphasigen Anstieg der Gesamtglukortikoide. Sie beschreiben einen Anstieg von insgesamt 12,09 ng/ml Glukokortikoid a.p. auf durchschnittlich 43,04 ng/ml s.p. Post partum (p.p.) fiel die Glukokortikoidkonzentration rasch ab.

Zum Ende der Trächtigkeit steigt die Bildung von $\text{PGF}_2\alpha$ im Myometrium. Dieses $\text{PGF}_2\alpha$ wird zu den Granulosaluteinzellen des Ovars transportiert. Sie besitzen Rezeptoren für $\text{PGF}_2\alpha$, das dort bindet und eine Verminderung der Progesteronsynthese bewirkt. Die verringerte Progesteronbildung erfolgt zu Gunsten der Östrogenbildung (VON ENGELHARDT & BREVES, 2004). Der Abfall der Blutprogesteronkonzentration führt auch zu einer Zunahme der Oxytocinrezeptoren im Endometrium. Oxytocin kann an die vermehrt gebildeten Rezeptoren binden, die daraufhin erneut $\text{PGF}_2\alpha$ freisetzen (VON ENGELHARDT & BREVES, 2004).

Die vermehrte Bildung von Kortikosteroiden zur Geburt hin wird von der Hypo-

thalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse des Fetus geleitet. Ausgelöst wird sie durch das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH). Es wird zum Geburtszeitpunkt hin vermehrt vom Hypothalamus des Fetus und vom Chorion gebildet. CRH bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von Adrenocorticotropin (ACTH) und dadurch eine vermehrte Bildung von Kortikosteroiden in der fetalen Nebennierenrinde (VON ENGELHARDT & BREVES, 2004). Gleichzeitig steigt die Bindungskapazität für Kortisol im Plasma, wodurch wiederum der Gehalt an freiem Kortisol im Blut reduziert wird. Auf diese Weise wird der negative Feedback von ACTH auf die Hypophyse unterbunden. Zudem steigt mit zunehmendem Alter des Fetus die Funktion der Nebenniere (GLICKMAN & CHALLIS, 1980). Der Anstieg der fetalen Kortisolkonzentration bewirkt eine gesteigerte P4-Synthese im Uterus. Dies kann auf einem östrogenabhängigen oder einem östrogenunabhängigen Weg geschehen (WHITTLE et al., 2000). Bei dem östrogenunabhängigen Weg steigert Kortisol die Expression der Prostaglandin-Synthetase II (PTGS2) in den fetalen Trophoblastzellen. Prostaglandin E₂ wird in der Plazenta freigesetzt und stimuliert die Umwandlung von Pregnenolon zu C19-Steroiden. PGF₂α wird von der 17α-Hydroxylase und -Aromatase zu Östrogen aromatisiert (WHITTLE et al., 2000). Der daraus resultierende Anstieg von Östrogen aktiviert PTGS2 und andere Enzyme im maternalen Endometrium, wodurch die Synthese und Sekretion von PGF₂α erhöht wird (WHITTLE et al., 2000; SCHAUB et al., 2008).

PGF₂α erhöht, wie bereits oben erwähnt, den Gehalt an Oxytocinrezeptoren im Myometrium. Durch die gesteigerte Anzahl an Oxytocinrezeptoren kann mehr Oxytocin gebunden werden, wodurch indirekt die Myometriumskontraktionen und direkt die Kontraktionen der glatten Muskelzellen zunehmen (TAVERNE & NOAKES, 2009).

Prolactin bleibt vier bis zwei Wochen vor der Geburt niedrig und steigt von 50 ng/ml auf 234 ng/ml während der Geburt. Nach der Geburt fällt der Wert während der ersten sechs Wochen nach Geburt wieder auf 69 ng/ml ab (EDGERTON & HAFS, 1973). Es wird von den laktotrophen Zellen im Hypophysenvorderlappen produziert (VON ENGELHARDT & BREVES, 2004; TORRE & FALORNI, 2007). Die Kontrolle der Ausschüttung von Prolactin wird von Dopamin gesteuert, das aus dem Hypothalamus über das Pfortadersystem des Hypophysenvorderlappens in die Hypophyse gelangt. Dopamin wirkt nicht sezernierend, sondern inhibierend auf die laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (TORRE

& FALORNI, 2007). Durch den Anstieg von Östrogen wird das Milchdrüsengewebe für mammogen wirkende Hormone stimuliert (VON ENGELHARDT & BREVES, 2004). Prolactin ist das wichtigste Hormon für die Milchproduktion. Seine Ausschüttung wird durch den Melkvorgang und noch besser durch das Saugen eines Kalbes verstärkt (AKERS & LEFCOURT, 1983). Dies scheint ein neuroendokriner Reflex zu sein, der kaum verstanden ist. Allerdings nimmt die Prolactinfreisetzung im Laufe der Trächtigkeit ab (FUCHS et al., 1984).

Bovines plazentales Laktogen ist in den ersten 180 Tagen der Trächtigkeit niedrig, aber konstant. Es steigt dann rapide auf 1.000 ng/ml zwischen Tag 200 und Geburt an (BOLANDER et al., 1976). Es wird ab dem 26. bis 30. Tag der Trächtigkeit in den Diplokaryozyten der Plazenta gebildet (DIETZ et al., 1992) und ist ab dem 60. Tag der Trächtigkeit im maternalen Blut nachweisbar (PATEL et al., 1996). Es ist ein wichtiges Hormon für die Euterbildung und korreliert positiv mit der Milchleistung (BOLANDER et al., 1976). Es bindet an Prolactin-Rezeptoren und an Rezeptoren von Wachstumshormonen (DIETZ et al., 1992). Zusätzlich ist es ein luteotrophes Hormon. Es bindet an das CL graviditatis, vergrößert dieses und verstärkt dort die P4-Bildung. Dadurch trägt es zur Aufrechterhaltung der Trächtigkeit bei (LUCY et al., 1994).

3 Physiologischer Ablösungsprozess der Nachgeburt beim Rind

3.1 Ante partum (Hochträchtigkeit)

Die feste Verbindung von fetalem und maternalem Anteil, die während der Trächtigkeit essentiell ist, muss nach der Geburt gelöst werden, um ein gesundes Puerperium zu gewährleisten (GROSS et al., 1986; PAISLEY et al., 1986; AL-SADI et al., 1994). Während der Fetus in der Trächtigkeit nicht als „körperfremd“ erkannt werden darf, muss das fetale Gewebe unmittelbar nach der Geburt abgestoßen werden (DAVIES, 2007).

Schon vor der Geburt stellen sich Umbauprozesse in der Plazenta ein, um den

physiologischen Abgang zu ermöglichen. Sie macht zur Geburt hin einen Reifungsprozess durch (BJORKMAN, 1954; GRUNERT, 1985; WOICKE et al., 1986).

Es findet ein ausgeprägter Umbau der extrazellulären Matrix (EZM) statt (BJORKMAN, 1954; GRUNERT, 1985; WOICKE et al., 1986). Eine fortschreitende Kollagenisierung des plazentalen Bindegewebes wird beobachtet (SCHULZ & MERKT, 1956). Durch die physiologische Sklerosierung kommt es bereits a.p. in den Randbereichen der Karunkeln zur Lösung und i.p. zur kompletten Lösung der fetalen Zotten aus den maternalen Krypten (SCHULZ & GRUNERT, 1959; SCHOON, 1989a; TOLHUYSEN, 1990; SARGES, 1997; BOOS et al., 2003). Zusätzlich kommt es zu einer Hyalinisierung der Blutgefäßwände und einer Proliferation des subintimalen und adventitiellen Bindegewebes, die in der Obliteration der Blutgefäßlumina resultiert (SCHULZ & GRUNERT, 1959; RICHTER, 1993a).

Im Bereich des Karunkelstiels flacht das maternale Kryptenepithel stark ab. Es findet eine numerische Reduktion der Kryptenepithelzellen statt. Auf der fetalen Seite findet eine Abnahme der polynuklearen Riesenzellen statt (SCHULZ & GRUNERT, 1959; SCHOON, 1989b; TOLHUYSEN, 1990; SARGES, 1997).

Im Chorionepithel steigt die Anzahl der Diplokaryozyten (SCHULZ & MERKT, 1956), während die polynuklearen Riesenzellen in der Hochträchtigkeit abnehmen (SCHOON, 1989b; TOLHUYSEN, 1990; GROSS et al., 1991).

Der Umbau der EZM wird von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) geleitet. Sie sind während der gesamten Trächtigkeit für Umbauprozesse in der Plazenta zuständig (CURRY & OSTEEN, 2001, 2003). In der bovinen Plazenta wurden MMP-2, MMP-9 und ihre Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2 nachgewiesen (MAJ & KANKOFER, 1997; WALTER & BOOS, 2001; DILLY et al., 2010). MMP-2 und MMP-9 sind in der Lage, fibrilläres Kollagen und natives Kollagen Typ IV und V zu denaturieren (WALTER & BOOS, 2001). MMP-9 ist während der gesamten Trächtigkeit im Trophoblast nachweisbar (WALTER & BOOS, 2001). Seine Fähigkeit, die EZM umzubauen, ist Voraussetzung für den Gewebeumbau, der zeitgleich mit der Migration von Trophoblastriesenzellen stattfindet. Dieser Umbau ist wichtig für den Prozess der Nachgeburtsablösung (DILLY et al., 2010). Die Expression von MMP-2 und TIMP-2 während der Trächtigkeit wurde

in einer Studie mit Ziegen bewiesen. Auf dieser Grundlage wurde ein geregelter EZM-Abbau hypothetisiert (UEKITA et al., 2004). Wachstumsfaktoren wie der Epidermal Growth Factor (EGF) regulieren die Genexpression von MMPs (TIAN et al., 2007). EGF fungiert als Schlüsselsignal für Umbauprozesse der EZM und wird ebenfalls von der bovinen Plazenta exprimiert (PFARRER et al., 2006).

Wichtig sind auch die östrogeninduzierten Veränderungen in den Plazentomen. Antepartal kommt es zu einer Ödematisierung des maternalen Bindegewebes, zu einer Quellung der Bindegewebsfasern, zur Fibroblastenproliferation und zur Kontraktion kleiner Arterien, was zur Auflockerung der Verbindung zwischen Karunkel und Kotyledonen führt (SCHULZ & MERKT, 1956).

Östrogen muss über mehrere Tage vor der Geburt ansteigen, um eine vollständige Reifung der Plazenta zu erzielen (GRUNERT, 1985).

3.2 Intra partum

In der Aufweitungphase der Geburt kommt es durch die Wehentätigkeit zu ständig wechselnden Druckverhältnissen im Uterus. Diese Druckunterschiede bewirken im Wechsel Anämie und Hyperämie im Plazentom. Als Folge findet wahrscheinlich eine Lockerung des Chorionepithels in den maternalen Krypten statt (ARTHUR, 1979; GRUNERT, 1985; BOOS et al., 2003). Während der Austreibungsphase werden die Plazentome durch die Wehen gegen den Fetus gepresst, wodurch es zur Abflachung und Ausdehnung des Plazentoms kommt (SCHULZ & MERKT, 1956). Dies ist aber nur durch die hormonell bedingte intrapartale Auflockerung des maternalen Bindegewebes möglich. Dieser Mechanismus bewirkt eine seitliche Ausdehnung des Karunkelstiels, der vor der Abkalbung sehr kompakt war (SCHULZ & MERKT, 1956; GRUNERT, 1985).

Nach Ruptur der Nabelschnur stellt sich durch die Austreibung der Frucht eine Anämie der fetalen Zotten ein. Die Oberfläche des Chorionepithels reduziert sich durch die Anämie. Auch auf der maternalen Seite wird das Blutangebot zu diesem Zeitpunkt verringert, wodurch sich die Kapillaren verengen. Dadurch verringert sich der Gewebeturgor auf beiden Seiten und ermöglicht eine Lockerung der Zotten in den Krypten (GÖTZE, 1941; ARTHUR, 1979; GRUNERT, 1983, 1985;

LAVEN, 1996).

3.3 Nachgeburtsphase

In der Nachgeburtsphase wird der Ablösungsprozess durch die Nachwehen mechanisch unterstützt. Die während der Geburt abgeflachten Plazentome werden durch die Uteruskontraktion wieder komprimiert, und die fetalen Zotten gleiten aus den Krypten (SCHULZ & MERKT, 1956; GRUNERT, 1985). Der Ablösungsprozess sollte drei bis zwölf Stunden nach Geburt abgeschlossen sein (ARTHUR, 1979; GRUNERT, 1983; GRUNERT & GRUNERT, 1990; LAVEN, 1996).

4 Nachgeburtsverhaltung

4.1 Definition

Der Abgang der Nachgeburt ist unter physiologischen Bedingungen sechs Stunden p.p. abgeschlossen. Von einem verzögerten Abgang spricht man, wenn sich die Nachgeburt in dem Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden p.p. ablöst (GÖTZE, 1941; ARTHUR, 1979). Hat sich die Nachgeburt zwölf Stunden p.p. noch nicht vollständig gelöst, spricht man von einer Ret. sec. (GÖTZE, 1941; SCHULZ & MERKT, 1956; RICHTER, 1993a; DRILLICH et al., 2006). Die Inzidenz der Ret. sec. schwankt je nach Literaturangabe von 6 % bis 12 % (ARTHUR, 1979; ESSLEMONT & KOSSAIBATI, 1996; SCOTT et al., 2005; DRILLICH et al., 2006).

4.2 Ätiologie

Die Ret. sec. ist keine eigenständige Krankheit, sondern muss als Symptom eines Erkrankungskomplexes angesehen werden. Dazu gehören Störungen der Nahrungsaufnahme, metabolische Dysregulationen sowie Infektionen und Entzün-

dungen (GRUNERT, 1983). Die Ursachen für die Erkrankungen sind vielfältig. Hochleistungstiere sind anfälliger als extensiv genutzte Rassen (GRUNERT & GRUNERT, 1990). Hohes Alter, steigende Anzahl der Geburten, hohe Milchleistung (DYRENDAHL et al., 1977; MARKUSFELD, 1987; GRÖHN et al., 1990; GROHN & RAJALA-SCHULTZ, 2000), metabolische Störungen wie Hypokalzämie oder Ketose (GRUNERT & ZAREMBA, 1979), Vitamin E-Mangel (LEBLANC et al., 2002c) sowie niedrige Blut-Progesteron- und Östrogenspiegel a.p. (FÜRSTENBERG, 1990) werden als Ursache für die Ret. sec. genannt. Auch eine schlechte Körperkondition kann zur Ret. sec. beitragen (METZNER, 1993).

Des Weiteren wird allgemein eine verkürzte Tragezeit bei Zwillingen oder durch Geburtseinleitung als Ursache anerkannt (DYRENDAHL et al., 1977; GRUNERT & ZAREMBA, 1979; GRUNERT, 1983; WILTBANK et al., 1984; MARKUSFELD, 1987; GRUNERT & GRUNERT, 1990; CORREA et al., 1993; ECHTERNKAMP & GREGORY, 1999; KONIGSSON et al., 2001). In Tabelle 1 sind prädisponierende Faktoren für die Ret. sec. beim Rind im Überblick dargestellt.

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren für die Ret. sec. beim Rind

Faktoren	Literaturangaben
vom Muttertier ausgehend:	
hohes Alter	(DYRENDAHL et al., 1977)
steigende Anzahl der Geburten	(MARKUSFELD, 1987; GRÖHN et al., 1990)
Hypokalzämie, Ketose	(GRUNERT & ZAREMBA, 1979)
hohe Milchleistung	(GROHN & RAJALA-SCHULTZ, 2000)
niedriger Blut-Östrogen- und Progesteronspiegel a.p.	(FÜRSTENBERG, 1990)
Vitamin E-Mangel	(LEBLANC et al., 2002a)
Körperkondition	(METZNER, 1993)
Trächtigkeit:	
Zwillinge	(CORREA et al., 1993)
Geburtsinduktion	(WILTBANK et al., 1984; KONIGSSON et al., 2001)
Geburtsstörungen:	
Totgeburt	(DYRENDAHL et al., 1977; MARKUSFELD, 1987; CORREA et al., 1993)
Torsio uteri	(GRUNERT, 1983; GRUNERT & GRUNERT, 1990)
Schweregeburten	(GRUNERT & ZAREMBA, 1979; CORREA et al., 1993; ECHTERNKAMP & GREGORY, 1999)
Geburtshilfe	(CORREA et al., 1993)

4.3 Klinische und ökonomische Konsequenzen der Ret. sec.

Unter der Geburt kommt es fast immer zu einer Kontamination des Uterus. Geht die Nachgeburt nicht zeitgerecht ab, verschmutzen die aus der Vulva der Kuh hängenden Eihäute. Das erhöht die Gefahr, dass Keime aufsteigen und der Uterus zusätzlich infiziert wird. Daraus entsteht immer eine Metritis, so dass die Ret. sec. einen negativen Einfluss auf den Verlauf des Puerperium der Kuh ausübt (BOSTEDT et al., 1979; GRUNERT & ZAREMBA, 1979; SHELDON et al., 2006). Oftmals zeigen die Tiere dann eitrigen, z.T. auch übel riechenden Ausfluss. Bei einem intakten lokalen Immunsystem wird solch eine Metritis normalerweise kontrolliert und bleibt lokal begrenzt. Ist das Abwehrsystem jedoch geschwächt, können Toxine und/oder Bakterien in den gesamten Kreislauf gelangen und zu fiebrigen Allgemeinerkrankungen, z.T. sogar zu einer Sepsis oder Intoxikation führen (DRILLICH et al., 2003). Die Ret. sec. gilt somit als wichtigster prädisponierender Faktor für Erkrankungen der Gebärmutter und anderer Organe sowie für mangelnde Fruchtbarkeit und Milchleistung (MARKUSFELD, 1987; KANEENE & MILLER, 1994; PEELER et al., 1994; LAVEN, 1996).

Bei länger andauerndem Krankheitsverlauf ist eine chronische, oft über Wochen andauernde Endometritis die Folge (DOHMEN et al., 2000; ZHOU et al., 2001). Eine weitere Folge der Ret. sec. und einer dadurch entstehenden Metritis/Endometritis ist die verzögerte Rückbildung des Uterus. Es kann zu einer verlängerten Gelbkörperphase kommen, was verlängerte Güst- und Rastzeiten, Zysten und Sterilität, reduzierte Konzeptionsraten und damit erhöhten tierärztlichen Bestands- und Besamungsaufwand nach sich ziehen kann (BOSTEDT et al., 1979; ROMANIUK, 1985; OPSOMER et al., 2000; LEBLANC et al., 2002a).

Durch eine Ret. sec. wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mastitis erhöht (SCHUKKEN et al., 1988; PEELER et al., 1994), wodurch es ebenfalls zu erhöhtem Medikamenteneinsatz und zu wirtschaftlichen Verlusten kommt.

Die Kosten für die erforderlichen Medikamente und die tierärztliche Betreuung sind abhängig von der Erkrankungsursache und den entstehenden Begleiterkrankungen (JOOSTEN et al., 1988; ESSLEMONT & PEELER, 1993). Durch die notwendige Medikamentengabe verzögert sich die Verwertung von Milch und Fleisch der betroffenen Tiere. Das erwartete Einkommen für diesen Zeitraum entfällt (JOOSTEN et al., 1988). Es gibt eine Studie, in der signifikant höhere Abgangsraten für Tiere mit Ret. sec. festgestellt wurden (HEINONEN & HEINONEN, 1989). Dadurch entstehen erhöhte Kosten durch Remontierung (JOOSTEN et al., 1988; ESSLEMONT & PEELER, 1993). DRILLICH et al. (2001) stellten in einer Studie fest, dass aufgrund einer toxischen Metritis, die als Folgeerkrankung möglich ist, die Kosten für einen vorzeitigen Abgang oder verlängerte Güstzeiten zwischen 291,19 Euro und 362,09 € liegen. KOSSAIBATI et al. (1997) errechneten für den Fall einer Ret. sec. direkte Kosten von 83 £ durch reduzierte Milchleistung. Indirekte wirtschaftliche Verluste durch ein erhöhtes Metritis-Risiko wurden mit weiteren 215 £ beziffert. So entsteht für einen Betrieb in England mit 100 laktierenden Kühen und einer Inzidenz der Ret. sec. von 6,6 % ein finanzieller Verlust von 471 £ pro Jahr (JOOSTEN et al., 1988). GUARD (1999) berechnete für US-Verhältnisse eine Summe von \$ 285 pro auftretenden Fall einer Ret. sec.

5 Aktivierung des Immunsystems beim Nachgeburtsabgang

5.1 Mensch/Maus

Die Geburt ist ein inflammatorisches Ereignis (GOLIGHTLY et al., 2011). Teil dieses Prozesses ist eine Leukozyteninfiltration in Zervix, Uterus und Plazenta (THOMSON et al., 1999; OSMAN et al., 2003). Die Anlockung der Leukozyten erfolgt durch erhöhte Expression von Chemokinen und Zelladhäsionsmolekülen (WINKLER et al., 1998; LEDINGHAM et al., 2001). Sowohl die Leukozyten als auch die Zellen des umliegenden Gewebes sezernieren pro-inflammatorische Mediatoren wie Zytokine und Prostaglandine (KELLY, 1996). Die Bildung der Zytokine erfolgt hauptsächlich auch durch die eingewanderten Leukozyten (YOUNG et al., 2002). Ein Teil dieser Leukozyten infiltriert die Nachgeburt und sorgt vermutlich für die endgültige Ablösung (OSMAN et al., 2003). Granulozyten und T-Lymphozyten sind dabei die Hauptleukozytenpopulationen (GOMEZ-LOPEZ et al., 2011). Bei den eingewanderten Granulozyten handelt es sich hauptsächlich um neutrophile Granulozyten. Sie sezernieren pro-inflammatorische Zytokine, MMPs, neutrophile Elastasen und Kollagenasen (OSMERS et al., 1992; BIRKEDAL-HANSEN et al., 1993; HELMIG et al., 2002). Die Aufgabe dieser MMPS, u.a. MMP-8 und MMP-9, besteht im Abbau des extrazellulären Matrix-Kollagens (MAYMON et al., 2000). Die Funktion der T-Lymphozyten in dieser Phase ist nach wie vor unbekannt. Da T-Lymphozyten eine wichtige regulatorische Funktion bei chronischen Entzündungen haben, wird vermutet, dass ihre Anwesenheit mit der Früherkennung des Fetus assoziiert ist (VARGAS et al., 1993; ABADIA-MOLINA et al., 1996). Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) werden während der Geburt vermehrt über Chemotaxis in das Nachgeburtsgewebe gelockt (GOMEZ-LOPEZ et al., 2011). Es scheint möglich, dass sie von der Peripherie des Nachgeburtsgewebes zur Choriodecidua wandern. Dort werden sie vermutlich zu einem besonderen decidualen Phänotyp und beteiligen sich an den Umbauprozessen der EZM der Nachgeburt, wodurch deren Abgang ermöglicht wird (GOMEZ-LOPEZ et al., 2011).

Auch der Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B) ist während der Geburt in der Plazenta erhöht (ALLPORT et al., 2001). NF- κ B kommt in fast allen Geweben vor und spielt eine große Rolle bei der Immunant-

wort. Es stimuliert die Expression von Interleukin 1 beta (IL-1 β) und Tumor necrosis factor α (TNF- α) (BELT et al., 1999; KNISS et al., 2001; LAPPAS et al., 2002). Durch IL-1 β wird der Kalziumeinstrom in die glatten Muskelzellen des Myometriums induziert. IL-1 β und TNF- α stimulieren die Synthese und Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten und der Prostaglandin-endoperoxid Synthase 2 (PTGS2), auch bekannt als Cyclooxygenase (COX-2). Dadurch werden vermehrt Prostaglandine im Myometrium gebildet, die eine Myometriumskontraktion herbeiführen (HERTELENDY et al., 1993; MOLNAR et al., 1993; BELT et al., 1999; RAUK & CHIAO, 2000).

Im Mausmodell aktivieren von der Lunge abgeleitete Surfactant-Proteine PTGS2 via Toll-Like Rezeptor-4 (WANG & HIRSCH, 2003) und darauf folgend Prostaglandin E₂ (PGE₂) im Amnion. PGE₂ kann durch das Amnion zum Chorion diffundieren und dort die Prostaglandinsynthese und infolgedessen die Myometriumskontraktionen stimulieren (SLATER et al., 1999).

5.2 Rind

Auch beim Rind kommt es zur Geburt zum Einstrom von Leukozyten in die Plazenta. Dabei handelt es sich vor allem um polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN). Durch den erhöhten Kortisol-Spiegel während der Geburt werden vermehrt PMNs aus dem Knochenmark freigesetzt. Sie werden für die Synthese von Elastasen und Kollagenasen benötigt, um den Geburtsweg zu erweitern (BURTON et al., 2005). Die Chemotaxis von PMNs wird vor allem durch Interleukin 8 (IL-8) vermittelt (KELLY, 2002). Die IL-8-Konzentration ist nach einer normalen Geburt im Plasma sehr hoch (134 pg/ml) (KIMURA et al., 2002). Die zweite Wirkung von IL-8 ist die Freisetzung von Kollagenasen aus neutrophilen Granulozyten. Sie sind an der Trennung von fetalen Kotelydonen und maternalen Karunkeln beteiligt (EILER & HOPKINS, 1992). Die eingewanderten PMN sind auch in der Lage, vor Ort pro-inflammatorische Zytokine zu synthetisieren (SHELDON, 2004). Daraus resultiert wiederum Chemotaxis und Aktivierung von weiteren Leukozyten (SALAMONSEN, 2003). Darüber hinaus wird die Sekretion von Akute-Phase-Proteinen stimuliert (HERATH et al., 2006).

Während der Geburt steigt die Konzentration von Interleukin 1 (IL-1) im Endo-

metrium, wodurch lokal die Vasodilatation verstärkt und die Akkumulation von Leukozyten im Endometrium begünstigt wird. Außerdem erhöht IL-1 die Plasmakalzium-Konzentration, wodurch die Kontraktion des Myometriums gefördert wird. Auch durch die Stimulation der Prostaglandinsynthese im Endometrium wird die Kontraktionsfähigkeit des Myometriums begünstigt (DAVIDSON et al., 1995). $\text{PGF}_2\alpha$ agiert pro-inflammatorisch: Es stimuliert die Zytokinproduktion, Phagozytose und die Lymphozyten-Funktion (SINGH et al., 2008).

Interleukin 6 (IL-6) aktiviert reife Lymphozyten und deren weitere Differenzierung, die Differenzierung von Monozyten in reife Makrophagen sowie die Differenzierung natürlicher Killerzellen (ISHIKAWA et al., 2004). IL-6 wird hauptsächlich von T-Helfer-Zellen produziert (ISHIKAWA et al., 2004). In der Literatur werden auch für das Rind T-Helfer-Zellen in TH1- und TH2-Zellen differenziert (ISHIKAWA et al., 2004). Diese Differenzierung erfolgt anhand der Zytokine, die diese T-Helfer-Zellen produzieren. TH1-Zellen produzieren vor allem Interleukin 2 (IL-2), $\text{TNF}\alpha$ und Interferon-gamma ($\text{IFN-}\gamma$). TH2-Zellen produzieren dagegen Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 5 (IL-5), IL-6, Interleukin 10 (IL-10) und Interleukin 13 (IL-13) (MOSMANN et al., 1986). Während der Trächtigkeit ist die Funktion von TH1 unterdrückt, sodass die Funktion von TH2-Zellen dominiert (SAITO et al., 1999b; SAITO et al., 1999a). Daraus resultiert eine relative Immunsuppression, die peripartal aufgehoben werden muss. Das Immunsystem ist während der Geburt beim Rind in einem aktiven Zustand (ISHIKAWA et al., 2004).

5.2.1 Makrophagen

Makrophagen sind an inflammatorischen Prozessen beteiligt (SHYNLOVA et al., 2008). Während der späten Phase der Trächtigkeit kann man sie vermehrt im interkarunkulären Endometrium finden. Kurz nach der Geburt findet man Makrophagen vor allem im Parenchym der Karunkeln (MIYOSHI et al., 2002). Diese Zellen zeigen eine starke Aktivität des Verdauungsenzyms Saure Phosphatase. Kühe, die eine Ret. sec. entwickeln, zeigen einen geringeren Saure-Phosphatase-Gehalt in ihren Makrophagen. Durch die Infiltration des Endometrium mit Antigen-präsentierenden Makrophagen (LEUNG et al., 2000) werden Lymphozyten

zur Freisetzung von IL-2 stimuliert. Auch die Konzentration des Zytokin Chemokine Ligand 2 (CCL2) (auch Monocyte chemoattractant protein-1 [MHC-I]) ist zur Geburt hin im Myometrium deutlich erhöht (ESPLIN et al., 2005). Dieses Zytokin stimuliert B-Lymphozyten, sich zu Plasmazellen zu wandeln und spezifische Antikörper zu produzieren (COBB & WATSON, 1995). Auch die Makrophagen selbst produzieren pro-inflammatorische Zytokine wie zum Beispiel $\text{TNF}\alpha$ (MIYOSHI & SAWAMUKAI, 2004).

Die genaue Funktion der Makrophagen im graviden Uterus ist noch ungeklärt. Sie sind eine dominierende Zellpopulation im tragenden Uterus von Ratte, Maus und Mensch (BULMER & JOHNSON, 1984; HUNT et al., 1985; MACKLER et al., 1999). Möglicherweise dient ihre Phagozytoseaktivität zur Erhaltung von Größe und Form der einzelnen Karunkeln und am Ende der Trächtigkeit dazu, Gewebeerluste zu bewirken, um unter anderem zur Lösung der Nachgeburt beizutragen (MIYOSHI & SAWAMUKAI, 2004).

5.2.2 Major histocompatibility complex (MHC)

In Säugetieren muss sich der Fetus in der Gebärmutter der Mutter entwickeln. Dazu ist es unumgänglich, dass der Fetus vom mütterlichen Immunsystem akzeptiert wird (DAVIES et al., 2004). Für den Schutz des Fetus vor dem mütterlichen Immunsystem gibt es drei Sicherheitsschritte:

1. anatomische Trennung von Mutter und Fetus durch Isolierung des Fetus innerhalb der Eihüllen;
2. Herunterregulierung der MHC-Expression auf den Trophoblastzellen, welche die äußere epitheliale Schicht der Plazenta bilden;
3. Aufrechterhaltung eines immunsupprimierten, aber für die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit immunologisch vorteilhaften Umfelds im Uterus (RAGHUPATHY, 2001; HUNT et al., 2005).

Der MHC kodiert zwei verschiedene Glykoproteine: Klasse I (MHC-I) und Klasse II (MHC-II). Sie präsentieren Antigene für T-Lymphozyten (MCNAUGHTON & MURRAY, 2009). Das klassische MHC-I-Molekül wird auf fast allen somatischen Zellen exprimiert. Es präsentiert Peptide von körpereigenen Proteinen oder intrazelluläre Pathogene, die von zytotoxischen T-Lymphozyten erkannt werden (DAVIES et al., 2004).

Außerdem gibt es „nicht-klassische“ MHC-I-Proteine. Sie sind in ihrem Aufbau nicht so vielfältig wie klassische MHC-I-Moleküle und werden nur in bestimmten Zellen exprimiert. Ein Beispiel dafür ist das humane Leukozyten-Antigen (HLA-G). Es wird in humanen, invasiven Zytotrophoblastzellen exprimiert und schützt diese Zellen somit vor CD-4-positiven T-Lymphozyten und NK-Zellen (BAINBRIDGE et al., 2001). Beim Rind steigt gegen Ende der Trächtigkeit die Expression von MHC-I-Molekülen auf interplazentomaren Trophoblastzellen von 2 % zu Beginn der Trächtigkeit auf 26 bis 100 % (DAVIES et al., 2004). Dadurch ist eine maternale Immunreaktion gegen die Plazenta wahrscheinlich (DAVIES et al., 2004).

JOOSTEN et al. (1991) fanden zur Geburt hin vermehrt „klassische“ MHC-I-Moleküle in den Karunkeln exprimiert. Die unterschiedliche Menge von MHC-I-Molekülen zwischen Mutter und Fetus stimuliert die maternale Immunantwort. Das ist ein wichtiger Prozess in der Maturation und Ablösung der Nachgeburt.

Das maternale Kryptenepithel exprimiert keine MHC-I-Moleküle. Das Rind ist die einzige Spezies, bei der dieses Phänomen bekannt ist (DAVIES et al., 2000). Die Ursache dafür ist vermutlich die Fusion der Diplokaryozyten mit den endometrialen Stromazellen. Die Diplokaryozyten sind eine Besonderheit des Rindes (WOODING, 1992). Durch diese Fusion würden die entstehenden trinuklearen Zellen sehr wahrscheinlich fetale Peptide exprimieren und eine Trächtigkeit würde nicht bestehen bleiben (DAVIES et al., 2004). Nur in den einkernigen Trophoblastzellen werden MHC-I-Moleküle exprimiert (siehe oben).

MHC-II wird auf dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten exprimiert und präsentiert Antigene, wie z.B. Pathogenbestandteile, die von T-Helferzellen erkannt werden (DAVIES et al., 2004). Immunhistochemisch sind keine MHC-II-Antigene in der bovinen Plazenta auffindbar (LOW et al., 1990).

5.2.3 Zytokine/Chemokine

Chemokine sind eine Gruppe der Zytokine. Ihr Name ist von ihrer Funktion als chemotaktische Zytokine abgeleitet. Sie lösen bei Zellen eine Wanderbewegung entlang eines Konzentrationsgefälles zum Ort der höchsten Chemokin-

Konzentration aus. IL-8 ist eines der wichtigsten Chemokine für die Rekrutierung von PMNs (KELLY, 2002). Es sorgt für einen erhöhten Einstrom dieser Zellen in den bovinen Uterus (ZERBE et al., 2003). Außerdem bewirkt es die Freisetzung von Kollagenasen, die zum Umbau der EZM beitragen und somit den Abgang der Nachgeburt ermöglichen (EILER & HOPKINS, 1992).

Zytokine regulieren das Wachstum und die Differenzierung von Zellen. Wichtige Zytokine im Zusammenhang mit der Geburt beim Rind sind IL-1, Interleukin 1 beta (IL-1 β) und IL-6 (DAVIDSON et al., 1995; ISHIKAWA et al., 2004; MOORE et al., 2006).

IL-1 bewirkt eine verstärkte Vasodilatation, wodurch die Leukozyten leichter aus den Gefäßen heraustreten und in das Endometrium eintreten können. Zusätzlich erhöht es den Plasma-Calcium-Spiegel, wodurch die Kontraktionsfähigkeit des Myometriums gefördert wird (DAVIDSON et al., 1995).

IL-1 β begünstigt die Chemotaxis von Monozyten (LEBOVIC et al., 2002). Zusammen mit TNF α stimuliert IL-1 β die Arachidonsäure- und PTGS2-Ausschüttung. Dadurch werden vermehrt Prostaglandine im Myometrium gebildet, die eine Myometriumskontraktion herbeiführen (HERTELENDY et al., 1993; MOLNAR et al., 1993; BELT et al., 1999)

IL-6 aktiviert die Reifung von Lymphozyten und die Differenzierung von Monozyten, die sich unter dem Einfluss von IL-6 zu reifen Makrophagen differenzieren, sowie die Differenzierung von NK-Zellen (ISHIKAWA et al., 2004).

5.2.4 Chemotaxis

Schon GUNNINK (1984d) fand einen Unterschied in der Leukozytenaktivität bei Kühen mit Ret. sec. im Vergleich zu Tieren mit normalem Abgang der Nachgeburt. Er konnte nachweisen, dass ein Zusammenhang zwischen der chemotaktischen Aktivität des plazentalen Gewebes einerseits und der dadurch bewirkten Attraktion von Granulozyten und der zeitgerechten Ablösung der Nachgeburt andererseits besteht. Der Autor postulierte die Wichtigkeit eines chemotaktischen Faktor für PMNs im fetalen Plazentagewebe (GUNNINK, 1984d, 1984b). HOEDEMAKER et al. (1992) fanden die chemotaktische Antwort von zirkulierenden PMN und deren Phagozytoseaktivität in Tieren mit Ret. sec. deutlich herabgesetzt. Auch HEUWIESER et al. (1986) führten einen Versuch zur Chemotaxis durch und fanden ebenfalls eine geringere chemotaktische Aktivität in Tieren mit Ret. sec. vor und vermuteten eine Hemmung der Leukozytenmigration.

Beim Menschen wurden starke Hinweise gefunden, dass Chemokine für die Anlockung von Leukozyten in die Plazenta verantwortlich sind. Produkte, die von der Nachgeburt sezerniert wurden, induzierten die selektive Anlockung von spezifischen Leukozyten in vitro. Diese chemotaktische Aktivität wurde im Beisein der Chemokine C-X-C motif ligand (CXCL) 8 (=IL8), CXCL10 und C-C motif ligand (CCL) 3 und der Zytokine TNF- α und IL-1 β beobachtet (GOMEZ-LOPEZ et al., 2009).

III MATERIAL UND METHODEN

1 Material

1.1 Geräte

Aqua dest. Aufbereitungsanlage TKA GenPure	Fa. TKA Wasseraufbereitungssysteme
Aqua dest. Aufbereitungsanlage	Fa. Memtech Gesellschaft für Wasseraufbereitung und Vertrieb mbH
Brutschrank (37 °C)	Fa. Wagner & Menz Laboratoriumsbedarf
Effeminator, nach Reisinger, modifiziert nach Richter, verlängert	Fa. Hauptner, Solingen
Dispenser	Fa. Eppendorf, Wesseling
Gelelektrophorese-Apparaturen	
Horizontal Gel	Werkstatt, Genzentrum der LMU München
GeneChip™ Fluidics Station 450	Affymetrix, Santa Clara, USA
GeneChip™ Scanner 3000 7G	Affymetrix, Santa Clara, USA
GeneChip™ Hybridization Oven 640	Affymetrix, Santa Clara, USA
Handy-Step®	Fa. Brand, Wertheim
Homogenisator Silent Crusher M	Fa. Heidolph, Schwabach
Kryofix K	Gesellschaft für elektrophysikalischen Gerätebau Brandau/Odenwald
Kühlschrank	Fa. Liebherr, Biberach
Kühlzentrifuge Centrifuge 5417 R	Fa. Eppendorf, Wesseling
Laborfeinwaage SCALTEC SBC 32	Fa. Scaltex Instruments GmbH, Göttingen
Magnetrührer IkaMag™ RTC	Fa. Ika Labortechnik, Staufen
Metri Check	Fa. Hauptner, Solingen
Microtom HM 315	MICROM International GmbH, Walldorf
Mikrowelle 8521	Privileg, Quelle, Fürth
Micro Centrifuge II (GMC-060)	Fa. Neolab, Heidelberg
Minishaker MS 1/Minute (Vortexer)	Fa. Ika®, Staufen
Nanodrop Spectrophotometer ND-1000	Fa. Nanodrop Technologies, Wilmington/USA
Pipette, elektronisch einstellbar (1-5 ml)	Fa. Brand, Wertheim
Pipette Proline, elektronisch einstellbar (50-1200 µl)	Fa. Biohit, Rosbach
Pipette Proline, einstellbar (0,5-1000 µl)	Fa. Biohit, Rosbach
Pipette Proline, einstellbar, Transferpette®-8 (5-10 µl)	Fa. Biohit, Rosbach
Roche/Hitachi Analysegerät 902	Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim
Schüttler IKA VIBRAX VXR	Fa. IKA Labortechnik, Staufen
T3-Thermocycler	Fa. Biometra, Göttingen
Thermomixer 5437	Fa. Eppendorf, Hamburg
Tiefkühlschrank (-30 °C), Profiline 7080 299-00	Fa. Liebherr, Biberach
Tischzentrifuge Heraeus, Digifuge GL	Fa. Heraeus, Heppenheim
Vortex Genie 2 G 560E	Fa. Scientific Industries, INC, NY, USA
Wasserbad Typ SP-EL	Fa. DAGLEF PLATZ Chemisch-Technische Spezialgeräte Wankendorf

2 **Medikamente, Reagenzien und andere Verbrauchsmaterialien**

2.1 **Medikamente**

Amoxicillin-Uterusstäbe (800 mg)	Fa. WDT, Garbsen
Dalmazin [®] (75 µg Cloprostenol pro ml)	Fa. Selectavet, Weyarn-Holzolling
Degraseptin [®] (PVP-Jodkomplex, 10% verfügbares Jod)	Fa. Albrecht, Aulendorf
Excene ^{1®} RTU (50 mg Ceftiofur pro ml)	Fa. Pfizer, Karlsruhe
Gleitgel mit Schutzfilm, 1000 ml-Flasche	Fa. Selectavet, Weyarn-Holzolling
Romefen [®] PR 10 % (100 mg Ketoprofen pro ml)	Fa. Merial, Hallbergmoos
Vetisept [®] Lösung 10 % ad us. Vet.	Fa. Albrecht, Aulendorf

2.2 **Reagenzien**

AccuGene (RNase-freies Wasser)	Fa. Cambrex Bioscience, Rockland, Maine/USA
Agarose	Fa. Invitrogen, Karlsruhe
MetaPhor [®] Agarose	Fa. Biozym, Hessisch-Oldendorf
Ambion W Expression Kit	Fa. Ambion, Austin, Texas/USA
Chloroform	Fa. Riedel-de Hâen, Deisenhofen
DAB (3,3'-Diaminobenzidin)	Fa. BIOTrend Chemikalien, Köln
Ethanol (100 %; 96 %; 70 %)	BfB (Bundesmonopolverwaltung für Branntwein), München
Ethanol 70 %, vergällt	BfB, Wittenberg
Ethanol (Rotipuran >99,8 %)	Fa. Merck, Darmstadt
Ethidiumbromid (10 mg/ml)	Fa. Roth, Karlsruhe
Formalin, 4 %	Fa. SAV Liquid Productions, Flintsbach am Inn
GeneChip Hybridization Wash and Stain Kit PartNr. 900720	Fa. Affymetrix, Santa Clara, USA
H ₂ O ₂ 30 %, reinst, Ph.Eur.	Fa. NeoLab
Hämalaun	Fa. Merck, Darmstadt
Isopropanol (Propanol)	Fa. Merck, Darmstadt
Kalium-Ethylendiamine-Tetraacetic Acid (EDTA) K ₂ EDTA 0,6 M	Labor, Klinik für Wiederkäuer, München
Milliporen-Wasser (frisch)	Fa. Milliporen, Schwalbach
Mouse@Cytokeratin AK	Fa. Darko, Denmark A/S
NaAc (Natriumacetat)	Fa. Merck, Darmstadt
Natriumhydroxid-Plättchen	Fa. Merck, Darmstadt
Normalserum (Kaninchen)	Fa. MP Biomedicals, Eschwege
Paraformaldehyd, 4 %	Fa. SAV Liquid Productions, Flintsbach am Inn
Proteinkinase K	Fa. Darko, Dänemark A/S

Rabbit@Mouse IG Po AK	Fa. Darko, Dänemark A/S
RNAlater [®]	Fa. Sigma, Steinheim
Safe-Sept Endoskopiereinigung	Fa. Henry Schein VET, Hamburg
Trizol LS Reagent [®]	Fa. Invitrogen, Karlsruhe
Xylol	Fa. SAV liquid Production, Flintsbach

2.3 Puffer und Lösungen

1 x HSE Puffer	0,96 g Harnstoff; 2 g Saccharose; 0,4 ml 0,5 M EDTA pH 8,0; 4 ml Wasser
10 x TBE-Puffer	108 g Tris Base; 55 g Borsäure, 40 ml 9,5 M EDTA pH 8,0; 1 l Wasser
TBS-Puffer	0,05 M pH 7,6 (Gebrauchs-Lösung 1:10 verdünnt)

2.4 Verbrauchsmaterialien

96 Well Nunc-Immuno Platten, transparent Maxi Sorp	Fa. Nunc, Langenselbold
Abdecktuch, Buster OP-Cover 60x90 cm	Fa. Kuuse, Langeskov, Dänemark
Cap, Breakoff Capband	Fa. Micronic B.V., Lelystad, Niederlande
Einmalspritzen (2 ml), steril	Fa. Becton Dickinson S.A., Fraga
Einmalspritzen (5 ml), steril	Fa. Becton Dickinson S.A., Fraga
Einmalspritzen (20 ml), steril	Fa. Becton Dickinson S.A., Fraga
Einmal-Untersuchungs-Handschuhe „Gentle Skin sensitive“	Fa. Meditrade, Kiefersfelden
GeneChip Bovine Gene v1 Array	Fa. Affymetrix, Santa Clara, USA
Eppendorf-Reaktionsgefäß mit Deckel, 1,5 ml	Fa. Zefa Laborservice GmbH, Harthausen
Etiketten, Cryotags [®]	Fa. Diversified Biotech 1208 V.F.W., Boston
Fleischermesser	Fa. Giesser Messer, Winnenden
Gewebe-Einbettkassetten Microstar III, hellblau	Labor für Histologie und Zytologie, Cottbus
GeneChip Bovine Genome Array	Fa. Affymetrix, Santa Clara, USA
Kanülen, steril, 16 G	Fa. Becton Dickinson S.A., Fraga
Kanülen, steril, 18 G	Fa. Becton Dickinson S.A., Fraga
Kanülen, steril blau 23 G	Fa. Becton Dickinson S.A., Fraga
Karton Cryo-Boxen 81-W, Raster und Deckel	Fa. SLG [®] , Gauting
Cryovials (RNase frei)	Fa. Brand GMBH +CO KG, Wertheim
Nitrilhandschuhe	Fa. Kimberly-Clark, Roswell
Objektträger, „Star Frost ^{®cc} “, ready to use	Fa. Engelbrecht, München
Pasteurpipetten, 150 mm aus Glas	Fa. Roth, Karlsruhe
Pipettensauger	Fa. Roth, Karlsruhe

Pinzette, anatomisch	Fa. Bayer, Leverkusen
Plastikgefäß mit Schraubverschluss, 35 ml	Labor für Histologie und Zytologie, Cottbus
Rasterfolien für systematic random sampling	Labor der Klinik für Wiederkäuer, LMU München
KRUTEX Rektalhandschuhe (Soft Untersuchungshandschuhe) (Extra-Sensitive)	Fa. Henry Schein Vet GmbH, Hamburg
Skalpellschlingen	Fa. Bayha GmbH, Tuttlingen
Stanze, 0,75 x 0,5 cm inkl. Stempel, Sonderanfertigung	Hauswerkstatt, LMU München
sterile Einmalhandschuhe, sempermed [®] supreme	Fa. Semperit Technische Produkte GmbH, Wien
Vacutainer [®] Brand Luer Adapter	Fa. Becton Dickinson, Heidelberg
Vacutainer [®] Systems, Halter	Fa. Becton Dickinson, Heidelberg
Vacutainer [®] -Röhrchen (10 ml) mit Clot Activator Tube (CAT)	Fa. Becton Dickinson, Heidelberg
Vacutainer [®] -Röhrchen (10 ml) K2E 18,0 mg	Fa. Becton Dickinson, Heidelberg
Vacutainer [®] Precision Glide [™]	Fa. Becton Dickinson, Heidelberg
Multiple Sample Needle 20 G x 1,5	Fa. Becton Dickinson, Heidelberg
Zellstoff 20 x 20 cm, hochgebleicht	Fa. Equimoll, Starnberg

3 Versuchstiere

3.1 Versuchsbetrieb

Die Untersuchung und Probenentnahme fand Mitte August bis Ende Oktober 2009 und Anfang Februar bis Anfang Mai 2010 in einem Milchvieh-Betrieb in Brandenburg statt (Lübbinchener Milch und Mast GbR, Feldscheunenweg 4, 03172 Schenkendöbern, OT Lübbinchen, Betriebsleiter Karl-Heinz Freitag). Der Betrieb hatte im Jahr 2009 etwa 900 laktierende Tiere und ist 2010 auf etwa 1200 laktierende Kühe angewachsen. Die durchschnittliche Jahresmilchleistung betrug für das Jahr 2010 10.489 kg pro Kuh mit einem Fettgehalt von 4,08 % und einem Eiweißgehalt von 3,37 % (01.10.2009 bis 30.09.2010, Ergebnis MLP-Bericht LKV Brandenburg, Waldsiedersdorf).

Die Tiere werden je nach Reproduktionsstatus und Milchleistung in Gruppen gehalten. Sie sind in Laufställen mit Betonspaltenboden aufgestellt. Die Liegeboxen werden mit gehäckseltem Stroh eingestreut.

Der Melkvorgang findet dreimal täglich alle acht Stunden statt. Die Fütterung der Tiere erfolgt mit TMR (total mixed ration) und besteht in Abhängigkeit vom Laktationsstadium aus Gras-, Mais- und Rübenschnittsilage sowie entweder Lieschkolben- oder CCM-Silage, Soja- und Rapsextraktionsschrot oder auch Biertreber und Mineralfutter. Im Winter bekommen die Tiere zusätzlich Karotten und Rote-Beete-Trester. Zusätzlich befindet sich an den Enden der Futtertische jeweils eine Heubar.

Abkalbungen finden das ganze Jahr ohne saisonale Häufung statt.

Die Kälber werden in Iglus aufgestellt. Kuhkälber werden die ersten fünf Lebenstage mit Kolostrum getränkt und bekommen dann für 7 bis 8 Wochen Milchaustauscher, TMR der Hochleistungskühe und Kälberstarterfutter.

Bullenkälber erhalten während der ersten drei Lebenstage Mischkolostrum und werden dann, bis zum Verkauf mit 14 bis 21 Tagen, mit Vollmilch getränkt.

3.2 Auswahl der Tiere

Alle beprobten Tiere ($n = 180$) waren Rinder der Rasse Deutsche Holstein-Friesian, Farbrichtung Schwarzbunt. Sie waren zwischen 2,13 und 10,3 Jahre alt und befanden sich nach der Kalbung in der ersten bis achten Laktation. Der Body Condition Score (BCS) wurde nicht berücksichtigt; jedoch wurden nur klinisch gesunde Tiere in die Studie aufgenommen. Kachektische Tiere, Tiere mit chronischer Lahmheit, Mastitis oder Fieber wurden von der Probenentnahme ausgeschlossen. Auch mussten die Tiere innerhalb von ± 7 Tagen des errechneten Kalbetermins abkalben.

Für die Analysen im Rahmen dieses Dissertationsprojekts wurden 40 Tiere ausgewählt, die anhand der Ergebnisse von Blutanalysen, die antepartal (14 Tage bis 6 Stunden a.p.), intrapartal und bis 15 Stunden nach der Geburt gewonnen wurden und auf Kalzium, β -Hydroxybuttersäure (β -HBA) und Progesteron analysiert wurden, und entsprechend in die folgenden 8 Gruppen (je $n = 5$) eingeteilt:

- Gruppe 1a: Tiere mit physiologischen Kalzium-, β -HBA- und Progesteronwerten ohne Ret. sec. (im Weiteren als „norm“ bezeichnet)
- Gruppe 1b: Tiere mit physiologischen Kalzium-, β -HBA- und Progesteronwerten mit Ret. sec. (im Weiteren als „ret“ bezeichnet)
- Gruppe 2a: Tiere mit unphysiologischen P4-Werten zur Geburt ohne Ret. sec. (im Weiteren als „normProg“ bezeichnet)
- Gruppe 2b: Tiere mit unphysiologischen P4-Werten zur Geburt und Ret. sec. (im Weiteren als „retProg“ bezeichnet)
- Gruppe 3a: Tiere mit Kalzium-Mangel ohne Ret. sec. (im Weiteren als „normCa“ bezeichnet)
- Gruppe 3b: Tiere mit Kalzium-Mangel und Ret. sec. (im Weiteren als „retCa“ bezeichnet.)
- Gruppe 4a: Tiere mit Ketose ohne Ret. sec. (im Weiteren als „normHBA“ bezeichnet)
- Gruppe 4b: Tiere mit Ketose und Ret. sec. (im Weiteren als „retHBA“ bezeichnet)

Tiere, die mindestens an einem Probenentnahmezeitpunkt einen Kalzium-Wert von ≤ 2 mmol/l im Serum aufwiesen, wurden einer der beiden Versuchsgruppen mit subklinischer Hypokalzämie (3a und 3b) zugeordnet, wenn keine klinische Hypokalzämie diagnostiziert wurde und gleichzeitig Progesteron und β -HBA immer im Normalbereich waren (QUIROZ-ROCHA et al., 2009).

Einer der beiden Versuchsgruppen mit subklinischer Ketose (4a und 4b) wurden die Tiere dann zugeordnet, wenn deren β -HBA-Werte mindestens zu einem der Probenentnahmezeitpunkte über den folgenden Grenzwerten lag: 0,8 mmol HBA/l Serum a.p. sowie 1,18 mmol HBA/l Serum i.p. sowie im Frühpuerperium (Tag 1 bis 10 p.p.) (QUIROZ-ROCHA et al., 2009). Zugleich durften die Tiere keine klinischen Anzeichen einer Ketose aufweisen. Außerdem mussten die Progesteron- und Kalziumwerte immer im Normalbereich liegen.

Für Tiere in Geburt oder am ersten Tag p.p. wird ein physiologischer Progesteronwert (P4) von < 1 ng/ml Serum angegeben (RICHTER, 1993b; VON ENGELHARDT & BREVES, 2004).

Diese P4-Konzentration wurde für die Grenzwertbestimmung in dieser Studie verwendet. Zusätzlich wurden Tiere, die einen erneuten Anstieg von P4 innerhalb

von 12 Stunden a.p. aufwiesen, und Tiere, die 12 Stunden p.p. einen Wert von $> 0,6$ ng/ml P4 aufwiesen in die Gruppen „Prog“ (2a und 2b) gewählt. Ein Wiederanstieg nach Abfall der P4-Werte innerhalb von 12 Stunden a.p. und ein P4-Wert über dem Basalwert wird in der Literatur nicht beschrieben und ist daher als unphysiologisch anzusehen. Gleichzeitig durften bei den Tieren der Gruppe 2a und 2b keine Anzeichen einer subklinischen Ketose oder subklinischen Hypokalzämie vorliegen.

Das Probenmaterial aller 180 beprobten Tiere wird im Rahmen weiterer Teilprojekte verwendet.

Der Tierversuch wurde dem Landesamt für Verbraucherschutz, Landwirtschaft und Flurneuordnung, Frankfurt (Oder) unter dem Geschäftszeichen 23-2347-A-25-1-2009 angezeigt.

4 Methoden

Die Probenentnahme und -bearbeitung erfolgte in großartiger Kooperation mit Dorothee Lange.

4.1 Probenentnahme

4.1.1 Gewinnung von Gewebeproben

Innerhalb von 15 Minuten nach Austreibung der Frucht wurden via vaginalis drei Plazentomproben gewonnen. Dies geschah unter manueller Kontrolle. Dazu wurde der Damm- und Schambereich der Tiere gründlich mit Degraseptin[®] (s. III2.1) und Wasser gereinigt. Anschließend erfolgte eine Desinfizierung mit 70-%igem Alkohol (s. III2.2) und Zellstoff (s. III2.4). Die Probenentnahme erfolgte mit Hilfe eines verlängerten Effeminators nach Reisinger, modifiziert nach Richter. Zwischen den Probenentnahmen wurde der Effeminator mit Wasser gereinigt und in einer Wanne mit Desinfektionsmittel für Endoskopiezubehör (s. III2.2) aufbewahrt. Kurz vor der Anwendung wurde er dem Bad entnommen und mit

70-%igem Alkohol (s. III2.2) abgesprüht. In den Minuten vor der Anwendung wurde der Effeminator mit einem Einmal-Untersuchungshandschuh (Rektalhandschuh) (s. III2.4) vor Kontamination geschützt. Bei der Probenentnahme wurde der Effeminator unter manueller Kontrolle via vaginalis in den Uterus eingeführt. Hand und Arm waren dabei mit einem umgestülpten Rektalhandschuh (s. III2.4) versehen, um auch hier eine möglichst geringe Kontamination zu gewährleisten.

Es wurden dann drei Plazentome aus dem tragenden Horn oder aus dem Corpus uteri entnommen. Dazu wurde der Effeminator nach Einführung in den Uterus um einen Karunkelstiel positioniert. Der Effeminator hat am vorderen Bereich einen hakenförmigen Schneid-Quetschbereich, der am anderen Ende des Instruments mit einer Kurbel geöffnet und geschlossen werden kann. Der Effeminator wurde in geöffnetem Zustand unter manueller Kontrolle eingeführt, wobei die quetschende Seite zur Uteruswand und die schneidende Seite zum Plazentom positioniert wurde. In dieser Position wurde der Effeminator geschlossen, das abgetrennte Plazentom entnommen und die Quetschung des Karunkelstiels zweieinhalb Minuten aufrechterhalten, um eine ausreichende Blutstillung zu gewährleisten. Die Plazentome wurden bis zur weiteren Bearbeitung auf einem Tablett mit sterilem OP-Cover (s. III2.4) zwischengelagert.

Alle Gewebeproben waren spätestens 45 Minuten nach Entnahme in RNAlater[®] (s. III2.2), Paraformaldehyd 4 % oder Formalin 4 % (s. III2.2) überführt. Dazu wurden die Plazentome mit einem scharfen Fleischermesser in 0,5 cm dicke Scheiben geschnitten und immer auf die gleiche Seite gelegt. Auf diese Plazentomproben wurde eine Rasterfolie mit aufgedruckten Kreuzen (s. III2.4) aufgelegt. Die morphologisch als fetomaternale Kontaktbereiche identifizierbaren Punkte, die sich auf der aufgelegten Rasterfolie mit einem Kreuz deckten, wurden auf der Folie markiert. Mittels Systematic Random Sampling wurden pro Plazentom drei solcher markierter Kontaktstellen ausgewählt und mit sterilen Kanülen (s. III2.4) markiert. Nach Entfernung der Folie wurden mit einem speziell dafür gefertigten Instrument 0,75 x 0,25 x 0,25 (s. 1.1) cm große Gewebeproben ausgestanzt. Diese drei Proben wurden wiederum in drei jeweils etwa 0,25 cm³ große Teile geteilt. Die beiden äußeren Teile wurden jeweils in gepuffertem Formalin 4 % und Paraformaldehyd 4 % (s. III2.2), das mittlere Stück in RNAlater[®] (s. III2.2) fixiert. Die Proben wurden im Kühlschrank bei +4° C zwischengelagert. Nach mindestens 24 Stunden und maximal 48 Stunden wurden die Proben aus

Formalin und Paraformaldehyd (s. III2.2) in 80.%igen Alkohol (s. III2.2) überführt und zur Einbettung in Paraffin an das Labor für Histologie und Zytologie, Cottbus, geschickt (s. III4.4). Die RNAlater[®]-Proben wurden dann in Eppendorf-tubes (s. III2.4) ohne Fixierlösung überführt und bis zur weiteren Bearbeitung bei -20° C eingefroren.

4.1.2 Gewinnung von Blutproben

Die Blutentnahme erfolgte unter antiseptischen Bedingungen aus den Vv. und Aa. coccygeales. Die Blutentnahme a.p. fand einmal wöchentlich anlässlich der sogenannten Trockensteherkontrolle statt. Dabei wurden alle trockenstehenden Tiere vom Betriebspersonal durch den Melkstand getrieben und die Euter auf Verhärtungen oder sonstige Veränderungen kontrolliert. Anschließend wurden die für die Blutentnahme vorgesehenen Tiere durch ein automatisches Selektionstor sortiert und in ein kleines Stallabteil mit Fressgittern geführt. Hier wurden die Tiere fixiert und beprobt. Pro Tier wurde die erste Blutprobe 17 bis 11 Tage, die zweite zehn bis vier Tage (eine Woche später) und die dritte spätestens drei Tage vor dem errechneten Kalbetermin gewonnen. Spätestens drei Tage vor dem errechneten Geburtstermin (nach einem klinischen Befund eventuell auch früher) wurden die Tiere in den Abkalbebereich umgestellt. Dort wurden alle 24 Stunden bis zum Eintreten der Geburt Blutproben entnommen. Innerhalb von 15 Minuten nach Austreibung der Frucht wurde eine weitere Blutprobe gewonnen. Anschließend wurden die Tiere in einen anderen Stallbereich gebracht und weitere Blutproben nach 12, 24 und 48 Stunden p.p. sowie an den Tagen 5, 10 bis 12 und 19 bis 21 p.p. entnommen. Tiere, von denen Gewebeproben genommen werden sollten, durften maximal sieben Tage vor bzw. sieben Tage nach dem errechneten Kalbetermin kalben. Tiere, die acht oder mehr Tage vor bzw. nach dem errechneten Kalbetermin abkalbten, wurden von da an nicht weiter beprobt.

4.1.3 Gewinnung von Serum

Zur Gewinnung von Serum wurden die CAT Vacutainer-Röhrchen (s. III2.4) mit der Blutprobe bis zu zwei Stunden bei Raumtemperatur (RT) stehend gelagert und anschließend zentrifugiert (4.472 x g und fünf Minuten, RT). Der Überstand wurde mittels Glaspipetten (s. III2.4) in 1,5 ml Eppendorfgefäße (s. III2.4) aliquotiert (in Duplikaten). Danach wurden die Serumproben bei -20°C bis zur weiteren Verarbeitung für die Ermittlung der Kalzium- und β -HBA-Werte im Serum gelagert.

4.1.4 Gewinnung von Plasma

Zur Gewinnung von Blutplasma wurden die Vacutainer-Röhrchen mit K₂EDTA (s. III2.2) nach der Blutentnahme sofort auf Eis gekühlt. Zur vollständigen Entfibrinisierung wurden jeder Probe zusätzlich 5 μl 0,6 M K₂EDTA/ml (s. III2.2) zugefügt. Die Blutproben wurden spätestens 30 Minuten nach Entnahme zentrifugiert (4.472 x g, 5 Minuten, RT). 1 ml des Überstands wurde in Micronic-Röhrchen (s. III2.4) aliquotiert und bei -20°C in Duplikaten bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

4.2 Klinische Untersuchungen der Versuchstiere

4.2.1 Geburtsüberwachung

Sieben bis fünf Tage vor dem errechneten Kalbetermin wurden die Tiere aus der Gruppe trockenstehender Tiere in den Abkalbebereich getrieben. Im Abkalbebereich wurden die Tiere täglich auf Anzeichen einer bevorstehenden Geburt untersucht. Der Untersuchungsgang folgte dem „Parturition Score“ nach Streyll et al. (2011). Es wurde die Relaxation der breiten Beckenbänder und die Zitzenfüllung

beurteilt. Für jeden untersuchten Parameter wurden Punkte vergeben. Die Summe ermöglicht einen Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit einer bevorstehenden Geburt (s. Abb. 1). Mit dem Anstieg der Punktezahl konnte das Bevorstehen einer Geburt frühzeitig erkannt und darauf basierend das entsprechende Tier a.p., wie beschrieben (s. III4.2.1), engmaschig beprobt werden. Es wurde kein P4-Schnelltest durchgeführt. Bei Erreichen eines Scores von ≥ 4 Punkten wurde das Personal um eine genauere Geburtsüberwachung der jeweiligen Tiere gebeten.

Klinische Zeichen	Parturition Score-Punkte für jedes klinische Stadium			
	fest, keine Relaxation	etwas weicher	komplett weich aber palpierbar	komplett weich, nicht palpierbar
breite Beckenbänder	0	2	4	6
Zitzenfüllung	keine Füllung 0	leicht gefüllt 1	mittelgradig gefüllt 2	vollständig gefüllt 3

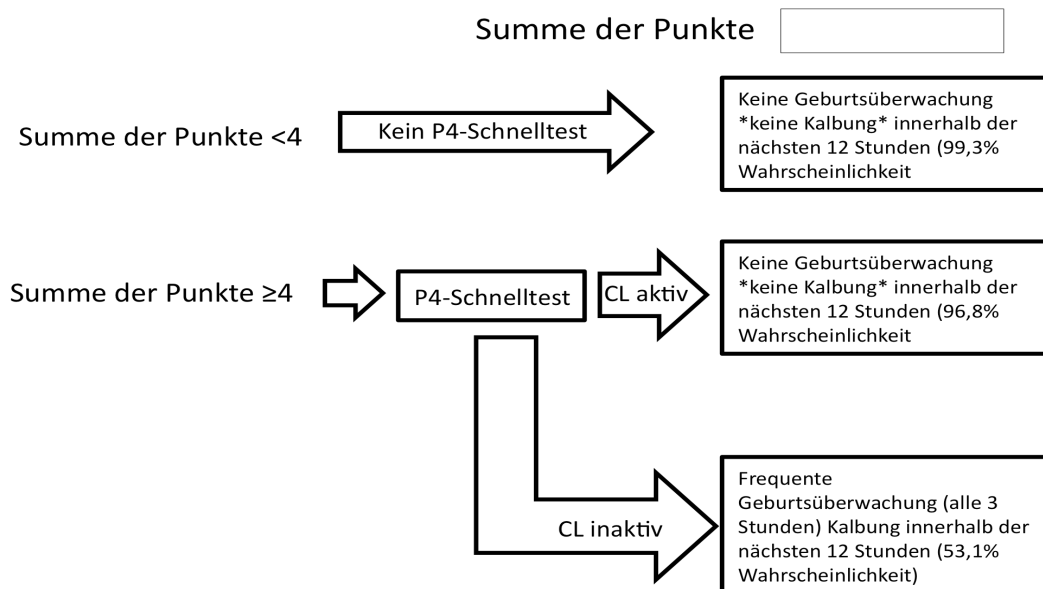


Abbildung 1: Parturition Score (STREYL et al., 2011)

Parturition Score nach STREYL et al. (2011) abgewandelt, da kein P4-Schnelltest durchgeführt wurde; CL = Corpus luteum;

4.2.2 Klinische Untersuchungen im Puerperium

Zu allen Untersuchungszeiten wurden die Tiere einer kurzen Allgemeinuntersuchung unterzogen (Beurteilung des Allgemeinbefindens, Temperaturkontrolle). Die tägliche Milchleistung wurde bei allen Tieren bis einschließlich Tag fünf p.p. geprüft. Entwickelten Tiere eine Ret. sec., wurden sie genauer überwacht. In diesen Fällen erfolgte zu allen Untersuchungszeitpunkten eine auskultatorische Prüfung der Pansenaktivität sowie die Schwing- und Perkussionsauskultation, um eine Labmagenverlagerung auszuschließen, sowie eine Palpation des Euters (s. Tab. 2).

Zur gynäkologischen Untersuchung eines Versuchstieres gehörten neben der Adspektion der Umgebung des äußeren Genitale jeweils eine vaginale Untersuchung, manuell oder mittels Metri-Check[®], sowie eine rektale Untersuchung. Vor der manuellen vaginalen Untersuchung (Tag 0 – 4 p.p.) wurde die Umgebung der Scham, die Vulva und das Vestibulum gereinigt und desinfiziert. Diese Untersuchung erfolgte mittels Einmal-Untersuchungshandschuhen (s. III2.4) und Gleitgel (s. III2.1).

Beurteilungskriterien waren:

- Öffnungsgrad der Cervix uteri
- Abgang der Nachgeburt (vollständig, teilweise, nicht)
- Konsistenz, Farbe und Geruch des Lochialsekrets
- Überprüfung des weichen Geburtsweges auf Verletzungen

Vor der vaginalen Untersuchung mittels Metri-Check[®] wurde die äußere Scham und Umgebung gereinigt und desinfiziert. Das mittels Metri-Check[®] (Tage 10 – 12 p.p.) gewonnene Vaginalsekret wurde grobsinnlich beurteilt:

- Menge
- Konsistenz, Farbe und Geruch

Bei der rektalen gynäkologischen Untersuchung wurden folgende Kriterien beurteilt:

- Größe und Symmetrie der Uterushörner
- Kontraktilität und Fluktuation

Die klinischen Untersuchungen im Puerperium sind in Tabelle 2 schematisch zusammengefasst.

Tabelle 2: Zeitpunkte der postpartalen klinischen Untersuchungen

Zeit	VU/RU	Temperaturkontrolle	Pansen	PA/SA
12 Stunden p.p.	x (VU manuell)	x	x (bei Ret. sec.)	x (bei Ret. sec.)
Tag 1 p.p.		x	x (bei Ret. sec.)	x (bei Ret. sec.)
Tag 2 p.p.	x (bei Ret. sec.) (VU manuell)	x	x (bei Ret. sec.)	x (bei Ret. sec.)
Tag 3 p.p.		x	x (bei Ret. sec.)	x (bei Ret. sec.)
Tag 4 p.p.	x (bei Ret. sec.) (VU manuell)	x	x (bei Ret. sec.)	x (bei Ret. sec.)
Tag 5 p.p.		x	x (bei Ret. sec.)	x (bei Ret. sec.)
Tag 10 - 12 p.p.	x (VU Metri Check)	x		
Tag 19 - 21 p.p.	x (VU Metri Check)	x		

Abkürzungen: PA: Perkussionsauskultation; RU: rektale Untersuchung; SA: Schwingauskultation; VU: vaginale Untersuchung

4.2.3 Therapiemaßnahmen

Zum Zeitpunkt der Geburt wurden alle Tiere unmittelbar nach der Probenentnahme mit folgenden Medikamenten behandelt:

- 30 mg Cefotiofur Hydrochloride sub cutan (s.c.),
- 15 mg Ketoprofen s.c.,
- 1600 mg Amoxicillin intra uterin (i.u.)

12 Stunden nach Geburt erhielten alle Tiere:

- 30 mg Cefotiofur hydrochloride s.c.
- 1600 mg Amoxicillin i.u.

Alle Tiere wurden auch an den Tagen zwei und drei p.p. systemisch antibiotisch behandelt. Wurde unter dieser antibiotischen Behandlung eine Körpertemperatur über 39,5 ° C dokumentiert, wurde das Tier einer ausführlichen klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen (ROSENBERGER & DIRKSEN, 1977), um die

Ursache festzustellen. Nach Erhebung der klinischen Befunde wurde das betreffende Tier für insgesamt fünf weitere Tage mit Ceftiofur behandelt; nach dreimaliger Behandlung mit Ceftiofur wurde gegebenenfalls auf ein für die Indikation geeigneteres anderes Antiinfektivum ausgewichen. Keines der 40 Tiere, die in die Microarray-Analyse einbezogen wurden, entwickelte eine Körpertemperatur $> 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tiere mit Ret. sec. erhielten zusätzlich:

- 48 Stunden p.p. 1600 mg Amoxicillin i.u.
- 96 Stunden p.p. 1600 mg Amoxicillin i.u.

Außerdem erhielten alle Tiere an den Tagen 19 bis 21 einmalig $150\text{ }\mu\text{g}$ Cloprostenol, um die Luteolyse des Gelbkörpers einzuleiten und auf diese Weise entsprechend den Angaben des Herstellers eine bessere Fruchtbarkeit zu erzielen.

4.3 Blutproben-Analyse

4.3.1 Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter

Die Blutserumproben wurden im Labor der Klinik für Wiederkäuer der LMU München untersucht. Die Bestimmung der Parameter β -HBA und Kalzium sowie von Gesamt-Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Creatin-Kinase (CK), Phosphor, Magnesium, Natrium und Kalium erfolgten photometrisch mit dem Analysegerät Roche/Hitachi 902 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.3.2 Bestimmung des Progesterongehalts

Der Plasma-P4-Gehalt wurde mit Hilfe eines hauseigenen Enzym-Immuno-Assays (EIA) unter Verwendung der Doppelantikörpertechnik ermittelt (MEYER, 1989). Die Bestimmung erfolgte direkt aus dem Plasma ($5\text{ }\mu\text{l}$) mittels eines monoklonalen Antikörpers (Klon 2H4; Sigma P1922; Antigen Progesteron- 7α -BSA; Marker: Progesteron-3-HRP). Die Intra-Assay-Variation des Tests betrug $< 10\%$. Die Nachweisgrenze (niedrigste ermittelbare Hormonkonzentration errechnet aus $B_0 - 3\text{ SD}$ [B_0 : Nullwert; SD: Standardabweichung der B_0 -Bestimmung]) lag bei $\leq 0,6\text{ pmol/ml}$ ($0,19\text{ ng/ml}$).

4.4 Morphometrie

Die Aufarbeitung der endometrialen Gewebeproben erfolgte freundlicherweise durch das Labor für Histologie und Zytologie, Dr. med. E. Albert, Dr. med. habil. O. Kaufmann in 03050 Cottbus.

Die in Einbettkassetten Microstar III (s. III2.4) eingelegten, in Formalin oder Paraformaldehyd fixierten Gewebeproben wurden im Vakuum-Gewebeinfiltrationsprozessor ASP300 S (Fa. Leica) mit gepuffertem Formalin 4 % nachfixiert, über die aufsteigende Alkoholreihe entwässert und in Xylol (Intermedium) inkubiert. Anschließend erfolgte eine Paraffininfiltration (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Programmablauf der Paraffininfiltration mit dem Vakuum-Gewebeinfiltrationsprozessor ASP300

	Zeit	Temperatur
1. Formalin 4-%ig gepuffert	1 Stunde	45° C
2. Ethanol 50-%ig	30 Minuten	45° C
3. Ethanol 70-%ig	30 Minuten	45° C
4. Ethanol 80-%ig	1 Stunde	45° C
5. Ethanol 96-%ig	1 Stunde	45° C
6. Ethanol 96-%ig	1,5 Stunden	45° C
7. Ethanol absolut	1 Stunde	45° C
8. Ethanol absolut	1 Stunde	45° C
9. Xylol	1 Stunde	45° C
10. Xylol	2 Stunden	45° C
11. Paraffin I	1 Stunde	60° C
12. Paraffin II	1 Stunde	60° C
13. Paraffin III	1 Stunde	60° C

Nach Ablauf des Programms wurden die paraffindurchtränkten Gewebeproben entnommen und mit Hilfe der Paraffinausgießstation EC 350 (Fa. Microm) in Paraffinblöckchen gegossen.

4.5 Immunhistochemische Färbung

Die Epithelzellen wurden mittels indirekter Immunperoxidase-Technik dargestellt (PIERCE & NAKANE, 1967). Dazu wurden fünf Mikrometer dicke Paraffinschnitte angefertigt, die mit Xylol entparaffiniert und in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert wurden. Zur Hemmung der endogenen Peroxidase wurden die Schnitte für 15 Minuten in 1-%igem Wasserstoffperoxid in PBS (pH 7,4) (s. III2.3) inkubiert und anschließend in Tris-gepufferter Kochsalzlösung (TBS, pH 7,6) (s. III2.3) zehn Minuten gewaschen. Die Zugänglichkeit der Zielantigene wurde durch eine Behandlung der Schnitte mit Proteinase K (s. III2.2) für 30 Minuten bei 37 °C gewährleistet. Anschließend wurden die Schnitte zehn Minuten in TBS gewaschen und 30 Minuten mit Normalserum (Kaninchen) (s. III2.2) bei Raumtemperatur vorinkubiert. Darauf erfolgte die Inkubation der Schnitte mit monoklonalem Maus-anti-Zytokeratin-Antikörper (s. III2.2) in einer Verdünnung von 1:50 mit TBS in einer feuchten Kammer für eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach zehnminütigem Waschen der Schnitte in TBS wurde der peroxidase markierte Sekundärantikörper Kaninchen anti-Maus IgG (Dako Diagnostika, Deutschland, Verdünnung 1:100 in TBS) (s. III2.2; III2.3) aufgetragen und eine Stunde in der feuchten Kammer bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem weiteren Waschgang von zehn Minuten in TBS erfolgte die Sichtbarmachung der Immunreaktion unter Verwendung des Chromogens DAB (3,3' Diaminobenzidin,) (s. III2.2); die Gegenfärbung erfolgte mit Mayers Hämalaun-Färbelösung (s. III2.2). Abschließend wurden die Gewebeschnitte in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, in Xylol verbracht und mit Deckgläschen unter Verwendung von Histofluid (Superior, Deutschland) eingedeckt.

Die Kontrolle der Spezifität erfolgte durch Ersatz des Primärantikörpers durch Nichtimmunseren (Verdünnung 1:50) und durch Weglassen des sekundären Antikörpers.

Der Anteil markierter Epithelzellen wurde mit Hilfe des computergestützten Stereologie-Programms NewCast, Visiopharm, Denmark, des Instituts für Tierpathologie der LMU München bestimmt. Es wurden alle neun Schnitte, die pro Versuchstier aus den drei Plazentomproben entstanden, zugleich betrachtet. Dazu wurde in einem Meander Sampling ein Punkte-Raster mit neun Kreuzen pro Gesichtsfeld erstellt. Diese Punkte fielen entweder auf eine Epithelzelle oder auf eine

andere Zellart. So wurden insgesamt pro Versuchstier 100 bis 120 Gesichtsfelder bei einer 20-fachen Vergrößerung ausgezählt. Der Anteil an Epithelzellen im Vergleich zu den anderen Zellarten wurde prozentual ausgerechnet, woraus sich der Volumenanteil der Epithelzellen ergab.

4.6 Transkriptomanalyse mittels Microarrays

4.6.1 RNA-Gewinnung aus Plazentomproben

Die Aufarbeitung der in RNAlater[®] (s. III2.2) konservierten Proben und die Durchführung der Transkriptomanalyse erfolgten dankenswerterweise im Laboratorium für Funktionale Genomanalyse (LAFUGA) am Genzentrum der LMU, München-Großhadern, unter der Leitung von Dr. rer. nat. Helmut Blum.

Zur eigenen Sicherheit und zum Schutz der RNA vor RNAsen wurden bei allen Arbeiten Nitrilhandschuhe (s. III2.4) getragen, und es wurde unter einem Abzug gearbeitet.

Von jedem Plazentom waren drei Gewebeproben vorhanden. Diese wurden vor der Isolierung der RNA gepoolt. Später wurden für die Microarray-Analysen jeweils gleiche Mengen an RNA aus den drei Plazentomen pro Tier vereinigt.

Aus den Proben wurde mit Trizol[®]-Reagenz (s. III2.2) entsprechend den Angaben des Herstellers die Gesamt-RNA isoliert und gereinigt.

Durch elektrophoretische Auftrennung der RNA im Agarosegel und Anfärbung mit Ethidiumbromid konnte die Qualität der RNA beurteilt werden.

Für die Expressionsanalyse wurde der GeneChip[®] Bovine Gene 1.0 ST Array von Affymetrix (s. III2.4) eingesetzt. Dieser enthält 190.851 Probe sets, die insgesamt 26.303 bovine Transkripte repräsentieren. Im Gegensatz zum GeneChip[®] Bovine Genome Array liegen die Probe sets nicht vor allem im 3'-Bereich der Transkripte, sondern sind über das gesamte Transkript verteilt (1 Probe set pro Exon). Das Design dieses neueren Arrays erfolgte im Rahmen eines internationalen Konsortiums, an dem die hiesige Arbeitsgruppe beteiligt war, das in den Jahren 2010 und 2011 exklusive Nutzungsrechte dafür hatte.

Die Erfassung der mRNA erfolgt in einem mehrstufigen Prozess. Zuerst muss aus

der Gesamt-RNA doppelsträngige cDNA synthetisiert werden. Dies geschieht mit Hilfe eines Oligo-(dT)-Primers, der eine T7-Promotor-Sequenz enthält. Mit Hilfe einer T7-RNA-Polymerase wird ausgehend von der cDNA eine zur ursprünglichen mRNA komplementäre RNA (cRNA) hergestellt. Diese wird wiederum mit Hilfe von Random-Primern unter Einbau von dUTP in cDNA umgeschrieben. Die cDNA-Moleküle werden dann mit einer Kombination aus Uracil-DNA-Glykosylase (UDG) und Apurinic/Apyrimidinic Endonuklease 1 (APE 1) behandelt, was zu einer spezifischen Erkennung der Uracil-Reste und Spaltung der cDNA führt. Die 3'-Enden der cDNA-Fragmente werden anschließend mit Hilfe der Terminalen Deoxynucleotidyl Transferase (TdT) und einem proprietären DNA Labeling-Reagenz, das Biotin enthält, markiert. Die so fragmentierte und biotinylierte cDNA wird mit den bovinen ST Arrays hybridisiert. Zur Bindung der cDNA an die Oligonukleotide macht man sich die Eigenschaft von Nukleinsäuren zunutze. Sie stellen nicht-kovalente Bindungen zu komplementären Nukleinsäuresträngen her. Das bedeutet, dass sich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den heterozyklischen Basen der Nukleinsäure-Moleküle bilden. Aufgrund der Spezifität dieser Watson-Crick-Basenpaarung kommt es nur bei einer perfekten Paarung der Basen zu einer ausreichend starken Bindung (Guanin mit Cytosin und Adenin mit Thymin oder Uracil). Nach Entfernung der nicht gebundenen cDNA-Moleküle werden die spezifisch hybridisierten Biotin-markierten cDNA-Moleküle mit Hilfe eines Streptavidin-Phycoerythrin-Konjugats nachgewiesen. Das Streptavidin dient dabei zur Erkennung der Biotin-Reste und das Phycoerythrin als Fluoreszenz-Farbstoff. Anhand der Intensität des gemessenen Fluoreszenzsignals kann das relative Expressionsniveau der abgebildeten Gene bestimmt werden.

5 Auswertung der Microarray-Daten

5.1 Affymetrix Power Tools

(<http://www.affymetrix.com>)

Partners & Programs; Developers' Network; Affymetrix Power Tools

Die Affymetrix Power Tools sind eine Reihe von Programmen aus cross-platform-Kommandozeilen. Sie führen Algorithmen aus, die für die Analyse der Affymetrix GeneChip[®] Arrays benötigt werden. Wir verwendeten den Algorithmus RMA zur Prozessierung und Normalisierung der CEL-Files (Signalintensitäten der einzelnen Probe sets) der einzelnen Microarrays. Neben den normalisierten Expressionswerten erhält man auch Angaben zur Detektierbarkeit der Probe sets, damit solche Probe sets gefiltert werden können, die nicht in einer bestimmten Anzahl der Proben detektierbar waren. Dieser Schritt dient der Reduzierung des „Hintergrund-Rauschens“ im Datensatz und erleichtert das Auffinden differentiell exprimierter Probe sets.

5.2 R Statistikumgebung und BioConductor

(<http://cran.r-project.org>, www.bioconductor.org)

Die Firma BioConductor stellt Software-Pakete zur Analysierung unterschiedlichster Genomics-Daten zur Verfügung und nutzt die statistische Programmiersprache R. BioConductor ist Open Source und Open Development. Für die Auswertung der Microarray-Daten wurden verschiedene R-Pakete verwendet, die über zeilenweise Eingabe von Befehlen in einem Terminalfenster gesteuert werden. Um differentiell exprimierte Gene zu ermitteln, wurde beispielsweise das *limma*-Paket eingesetzt. Grundsätzlich führt dieses Paket statistische Tests, wie z.B. T-Test oder ANOVA, durch und ermöglicht die Korrektur für multiple Tests. Weiterhin wurde für die Erstellung von Korrelations-Plots das Paket *geneplotter* verwendet.

5.3 Ermittlung differentiell exprimierter Gene

Zur Identifizierung von differentiell exprimierten Genen wurde das *limma*-Paket in R eingesetzt (s. III5.2). Eine *limma*-Analyse basiert auf einer Implementierung des Empirischen Bayes-Ansatz von Gordon Smyth (SMYTH, 2004; SMYTH et al., 2005). Der empirische Bayes-Ansatz wird auch als modifizierter t-Test bezeichnet. Dabei werden die Informationen von mehreren Probe sets eines Experiments benutzt, um die Varianz zu berechnen. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde ein mehr als 1,5 facher Unterschied in der Genexpression ($\text{Log}_{1,5}$ Fold Change (FC) $\geq 1,5$) und ein korrigierter p-Wert $< 0,05$ als signifikant bewertet.

5.4 CoPub

(<http://service.ncbi.nlm.nih.gov/copub/portal/>)

CoPub ist ein Text-Mining-Tool, das in Abstracts einer Literatur-Datenbank (Pubmed) nach Kozitationen von biologischen Begriffen (keywords) und Gruppen von Genen sucht. Es wurde verwendet, um die Bedeutung von Listen differentiell exprimierter Gene aus einer Microarray-Analyse leichter zu verstehen. In CoPub werden funktionelle Begriffe für biologische Prozesse, molekulare Funktionen und zelluläre Komponenten aus der Gene Ontology Datenbank und auch Begriffe aus der Leberpathologie, Pathologie von Erkrankungen, Drogen und Stoffwechselwegen einbezogen. In den PubMed-Abstracts werden dann Kozitationen der Gensymbole mit entsprechenden funktionellen Begriffen identifiziert und statistisch überrepräsentierte funktionelle Begriffe ausgegeben.

5.5 DAVID Functional Annotation Clustering

(<http://david.abcc.ncifcrf.gov>)

Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) ist ein Webtool zur bioinformatischen Auswertung von Genexpressionsdaten. Es dient der funktionellen Interpretation langer Genlisten vor allem aus Transkriptom-Studien. Das DAVID Functional Annotation Clustering ordnet die eingegebenen Gene zuerst funktionellen Begriffen aus verschiedenen Datenbanken, wie z.B.

Gene Ontology oder KEGG Pathways, zu und sucht nach überrepräsentierten funktionellen Begriffen, d.h., nach Begriffen denen mehr Gene aus der analysierten Liste zugeordnet wurden, als das rein zufällig der Fall sein würde. Im nächsten Schritt werden funktionelle Begriffe geclustert, die eine bestimmte Überlappung für die jeweils zugeordneten Gene aufweisen, also zum Teil dieselben Gene beinhalten. So zusammengefügte funktionelle Begriffe stellen dann ein Annotation Cluster dar. Mit dieser Methode wird die Redundanz der Ergebnisse solcher Überrepräsentations-Analysen deutlich reduziert.

5.6 Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)

(<http://www.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>)

Die GSEA verwendet eine Statistik im Stil von Kolmogorov Smirnov, um zu bestimmen, ob irgendwelche zuvor definierten Gengruppen (Genesets) ein ungewöhnliches Verhalten im untersuchten Datensatz an den Tag legen. Dabei werden alle exprimierten Gene eines Datensatzes nach ihrer differentiellen Expression geordnet, d.h. an einem Ende die am stärksten und am anderen Ende die am schwächsten exprimierten Gene, und dann die Positionen von Gensets in dieser Liste bestimmt. Anhand eines Scores kann der Grad der Anreicherung eines Gensets zu einem Ende der Liste hin bestimmt werden. Es kann der eigene Datensatz mit verschiedensten Sets an Genen verglichen werden. GSEA bietet eine Reihe von Gensets in einer Datenbank zum Vergleich an. Man kann jedoch auch eigene Gensets zum Vergleich mit dem zu analysierenden Datensatz verwenden.

5.7 Microsoft Excel

Die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen und die Erstellung von Graphiken wurde mit dem Programm Excel (Microsoft) durchgeführt.

5.8 MultiExperiment Viewer MeV

(<http://www.tm4.org/mev>)

Mit dem Programm MeV können Daten aus Genexpressionsstudien, wie beispielsweise Microarray-Experimenten, analysiert und visualisiert werden. MeV ermöglicht z.B. die Durchführung verschiedenster Cluster-Analysen, womit Zusammenhänge der Expressionsdaten multipler Experimente dargestellt werden können. Zur Durchführung von Clusteranalysen wurden sog. mittelwertzentrierte Expressionswerte verwendet, d.h. die Expressionswerte der einzelnen Proben werden auf den Mittelwert aller Proben bezogen. Da es sich bei den Expressionswerten um \log_2 -transformierte Werte handelt, wurde für jede Probe die Differenz aus dem Wert dieser Probe und dem Mittelwert der Werte aller Proben gebildet. Dadurch erhält man Werte, die um den Wert 0 verteilt sind. Positive Werte liegen über der mittleren Expression aller Proben (in der Clusteranalyse rot), negative Werte darunter (in der Clusteranalyse blau). Damit können die Expressionswerte anschaulich dargestellt werden.

IV ERGEBNISSE

1 Auswahl der Versuchstiere für die Genexpressionsanalyse

Das vorliegende Dissertationsprojekt ist Bestandteil eines Gesamtprojektes zur Erforschung der Nachgeburtsverhaltung (Ret. sec.) beim Rind. Hauptfragestellungen des Projektes sind:

1. Haben unphysiologische Zustände im peripartalen Zeitraum wie Hypokalzämie, Ketose und Dysregulation des Sexualsteroidhaushalts Einfluss auf den Nachgeburtsabgang auf Genexpressionsebene?
2. Sind bei Tieren mit Ret. sec. plazentomare Dysregulationen wichtiger Mechanismen der Nachgeburtsablösung wie Apoptose, Degradierung der Extrazellulären Matrix und Proinflammation auf Genexpressionsebene nachweisbar?

Die vorliegende Teilstudie greift Fragestellungen zum Zusammenhang von immunologisch-proinflammatorischen Parametern sowie der peripartalen Progesterondynamik mit der Ret. sec. auf. Dafür wurden Probenmaterial und Datensätze klinischer und labordiagnostischer Beobachtungen von 40 Tieren benötigt. Sie wurden aus den im Gesamtprojekt insgesamt zur Verfügung stehenden 180 Probanden ausgewählt. Dies erfolgte nach den unter „Auswahl der Tiere“ (s. III3.2) ausgeführten Kriterien. In Tabelle 4 sind diese Tiere aufgeführt. Von allen 40 Tieren wurde aus dem peripartalen Plazentom ein Genexpressionsprofil erstellt und auf eine mögliche Beeinflussung des Immunsystems auf Transkriptomebene bei Tieren mit Ret. sec. untersucht. In einem parallel und in Kooperation bearbeiteten Dissertationsprojekt wurden Fragestellungen zur Rolle von Faktoren und Mechanismen der Apoptose und Degradation der extrazellulären Matrix bei der Entstehung der Ret. sec. sowie der Einfluss von peripartaler subklinischer Hypokalzämie und Ketose bearbeitet.

Im Folgenden werden in den Abbildungen und Tabellen Tiere mit Ret. sec. als „ret“ und die Tiere mit physiologischem Nachgeburtsabgang als „norm“ bezeichnet.

Tabelle 4: Zuordnung der Tiere zu den Versuchsgruppen

physiologischer Nachgeburtsabgang				Ret. sec.		
	Tiernummer	Bezeichnung	Auswahlkriterien	Tiernummer	Bezeichnung	Auswahlkriterien
Gruppe ¹	4699	norm2		3771	ret1	
	4547	norm3		3513	ret2	
	4964	norm4		3874	ret5	
	5015	norm5		3647	ret6	
	5000	norm6		4318	ret7	
Gruppe ²	4797	normProg1	i.p. 1,7 ng P4/ml	3732	retProg1	i.p. 1,6 ng P4/ml
	4658	normProg2	i.p. 1,5 ng P4/ml	3499	retProg2	i.p. 1,8 ng P4/ml
	4008	normProg3	i.p. 0,9 ng P4/ml	4193	retProg3	i.p. 1,3 ng P4/ml
	4961	normProg4	i.p. 0,9 ng P4/ml	3717	retProg4	i.p. 1,2 ng P4/ml
	3985	normProg5	i.p. 1,2 ng P4/ml	3996	retProg5	1 Tag p.p. 0,6 ng P4/ml
Gruppe ³	4839	normCa1	i.p. 1,2 mg Ca/ml	3439	retCa2	i.p. 1,98 mg Ca/ml
	3007	normCa2	i.p. 1,2 mg Ca/ml	3407	retCa3	i.p. 1,95 mg Ca/ml
	3076	normCa3	i.p. 1,2 mg Ca/ml	4464	retCa4	i.p. 1,88 mg Ca/ml
	3759	normCa4	i.p. 1,8 mg Ca/ml	2439	retCa5	4 Tage a.p. 1,42 mg Ca/ml
	3238	normCa5	1 Tag p.p. 1,4 mg Ca/ml	3338	retCa6	12 Stunden p.p. 1,69 mg Ca/ml
Gruppe ⁴	4846	normHBA1	i.p. 1,4 mg β -HBA/ml	2581	retHBA1	i.p. 1,0 mg β -HBA/ml
	4482	normHBA2	1 Tag a.p. 1,0 mg β -HBA/ml	4336	retHBA2	i.p. 0,9 mg β -HBA/ml
	4531	normHBA3	1 Tag a.p. 1,0 mg β -HBA/ml	3948	retHBA3	6 Tage p.p. 2,6 mg β -HBA/ml
	4473	normHBA4	2 Tage a.p. 1,0 mg β -HBA/ml	4694	retHBA4	i.p. 0,9 mg β -HBA/ml
	4165	normHBA5	1 Tag a.p. 0,8 mg β -HBA/ml	3453	retHBA6	2 Tage a.p. 0,8 mg β -HBA/ml

In den Auswahlkriterien sind Zeitpunkt und Höhe des unphysiologischen Messwertes angegeben, der zur Gruppenzuordnung führte. Die Gruppeneinteilung erfolgte wie unter III.3.2 dargestellt. In der Gruppe 1 waren die Auswahlparameter immer im Normbereich, in den Gruppen 2 bis 4 war jeweils nur ein Kriterium abweichend.

¹ Kontroll-Tiere: Werte für Kalzium, β -HBA und P4 physiologisch

² Unphysiologischer P4-Wert: i.p. > 1,0 ng P4/ml oder p.p. > 0,6 ng P4/ml

³ subklinischer Kalziummangel: mindestens ein Wert vor Geburt oder 24 Stunden nach Geburt < 2,0 mg Ca/ml

⁴ subklinische Ketose: mindestens ein Wert a.p. > 0,8 mg β -HBA/ml oder bis sechs Tage p.p. > 1,18 mg β -HBA/ml

2 Morphometrische Analyse boviner Plazentomproben

Zur Prüfung der Vergleichbarkeit der Zusammensetzung der Gewebeproben wurden die systematisch zufällig gewonnenen und in Parafin eingebetteten Proben (s. III.4.4) geschnitten, immunhistochemisch gefärbt (s. III.4.5) und ausgewertet. Der Anteil an Epithelzellen an den Gesamtzellpopulationen wurde mit dem Stereologie-Programm NewCast, Visiopharm, Denmark, des Instituts für Tierpathologie der LMU München bestimmt. Dieser Schritt wurde unternommen, um sicher zu gehen, dass Unterschiede in der Genexpression nicht auf eine Unterschiedlichkeit in der Zellzusammensetzung der einzelnen Proben zurückzuführen sind. Die Volumenanteile der Epithelzellen in den Plazentomproben sind für die Einzeltiere in Abbildung 3 aufgeführt.

Der Volumenanteil der Epithelzellen betrug über alle 40 beprobten Tiere durchschnittlich $0,13 \pm 0,03$ Vv (MW \pm SAW). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des Epithelzellanteiles der „norm“-Tiere ($n = 20$) gegenüber den „ret“-Tieren ($n = 20$) ($0,16 \pm 0,05$ Vv „norm“; $0,15 \pm 0,04$ Vv „ret“ MW \pm SAW) ($p = 0,449$) (s. Abb. 2). Beim Vergleich der beiden Kontroll-Tiergruppen (1a und 1b; „norm“ bzw. „ret“) ohne Hinweis auf Progesterondysregulation, Ketose oder Kalziummangel (s. Tab. 4) trat ebenfalls kein signifikanter Unterschied auf ($0,13 \pm 0,05$ Vv „norm“; $0,13 \pm 0,01$ Vv „ret“ MW \pm SAW) ($p = 0,753$) (s. Abb. 2). Bei den Gruppen 2a und 2b („normProg“ und „retProg“) mit Progesterondysregulationen (s. Tab. 4) wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied im plazentomaren Epithelzellanteil gefunden ($0,15 \pm 0,07$ Vv „normProg“; $0,14 \pm 0,03$ Vv „retProg“ MW \pm SAW) ($p = 0,917$) (s. Abb. 2). Es wurden auch die Epithelzellanteile der Gruppen mit Kalziummangel und Ketose (s. Tab. 4) ausgezählt. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (jeweils $p = 0,754$).

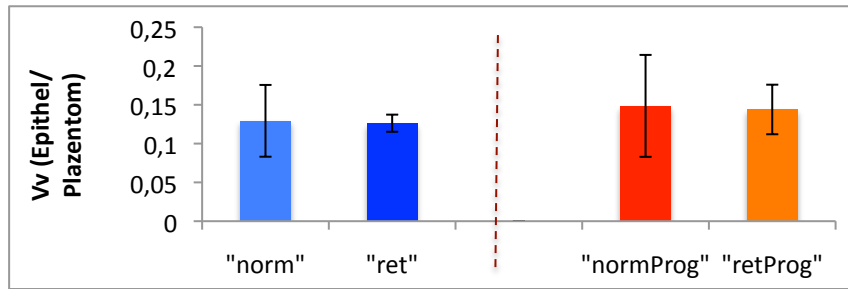


Abbildung 2: Volumenanteil der Epithelzellen an den Plazentomproben

Dargestellt sind die Volumenanteile der Epithelzellen in den Plazentomproben (V_v Epithel/Plazentom). Es wurden pro Tier drei Plazentome entnommen, jeweils drei Proben pro Plazentom separiert und die Volumenanteile aller 9 Proben pro Tier gemittelt (s. III.4.4). Die Gruppeneinteilung erfolgte wie in III.3.2 beschrieben.

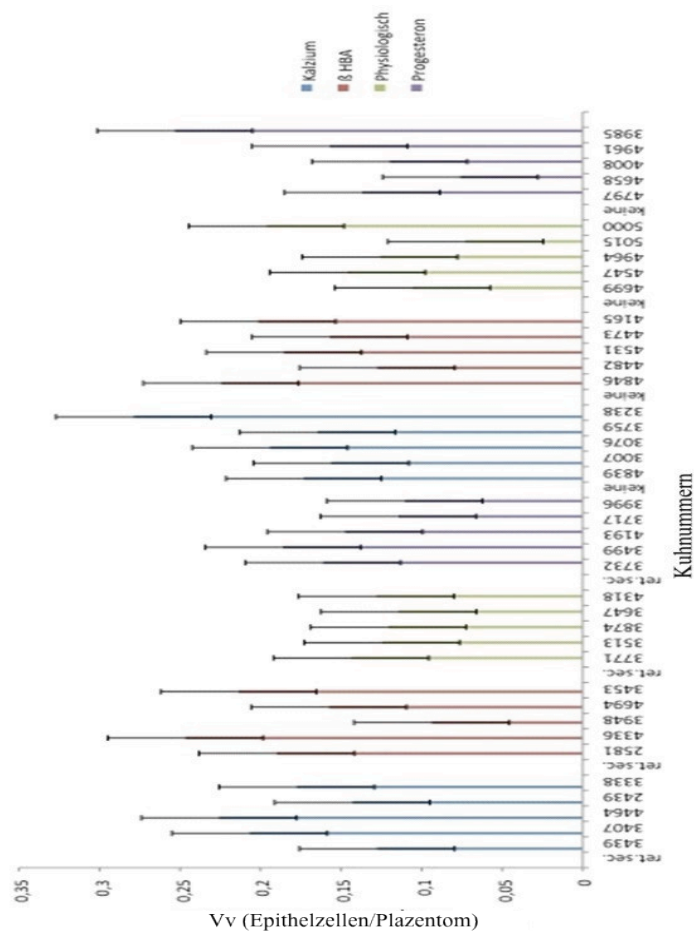


Abbildung 3: Volumenanteil der Epithelzellen der 40 Versuchstiere

Das Diagramm zeigt den V_v Epithelzellen an der Gesamtzellpopulation der Plazentomproben (V_v /Epithelzellen/Plazentom) aller 40 Tiere (s. III.3.2). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Tieren mit Ret. sec. und Tieren ohne Ret. sec. sowie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen.

3 Analyse der Genexpression von Plazentomgewebe bei Kühen mit und ohne Ret. sec.

3.1 Normalisierung der Expressionsprofile

Nach der Hybridisierung der Microarrays (s. III4.6) wurden die Expressionsprofile mit dem Affymetrix-Scanner erfasst und mit Hilfe des RMA-Algorithmus aus den Affymetrix Powertools normalisiert (<http://www.affymetrix.com>) (s. III5.1). Es waren insgesamt 22.166 Transkripte von 26.303 auf dem Microarray abgebildeten Transkripten detektierbar (s. IX). In Abbildung 4 ist die Verteilung der Expressionswerte nach der Normalisierung dargestellt. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Gesamt-Signalintensitäten der einzelnen Arrays durch Normalisierung mit RMA einander angeglichen werden konnten. Dieser Schritt ist notwendig, um Schwankungen der Gesamtintensitäten der einzelnen Arrays auszugleichen.

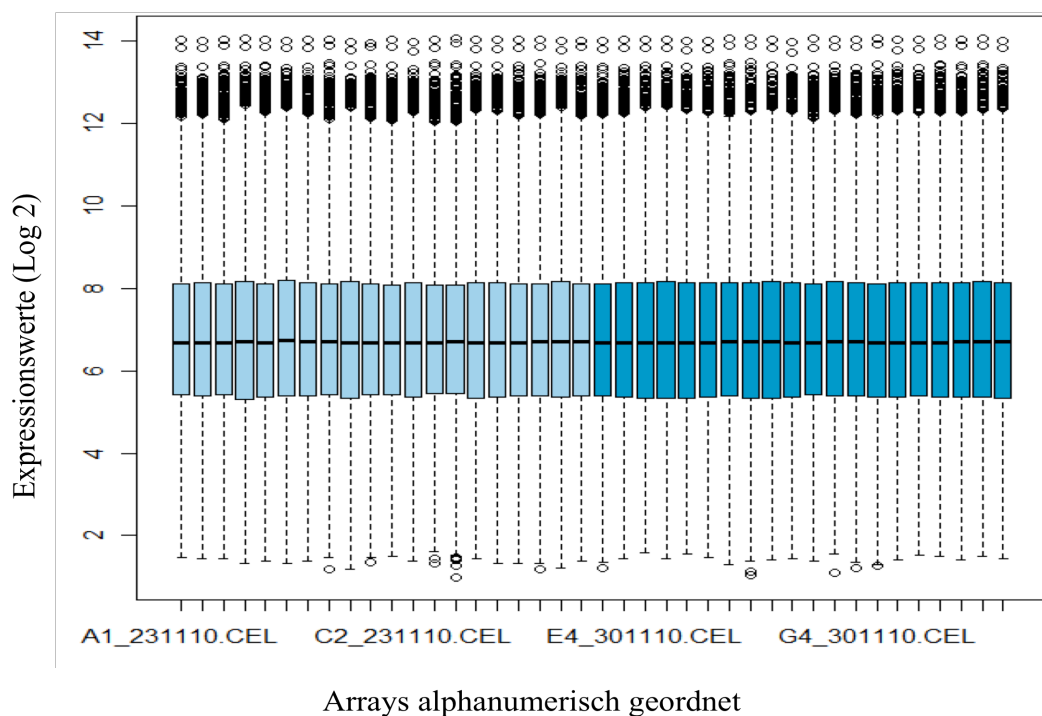


Abbildung 4: Normalisierung

Gezeigt sind die normalisierten Daten der Microarrays anhand von Boxplots. Auf der y-Achse sind die Expressionswerte (Log₂) dargestellt, die x-Achse zeigt die einzelnen Arrays alphanumerisch geordnet.

3.2 Clusteranalysen zum Vergleich der Expressionsprofile ausgewählter Kühe mit und ohne Ret. sec.

3.2.1 Vergleich der Genexpressionsprofile aller Versuchstiere

Nach Isolierung der RNA (s. III4.6.1) aus den Gewebeproben (s. III4.1.1), Erstellen der Microarrays (s. III4.6) und Normalisierung der Expressionsprofile (s. IV3.1) wurden mit Hilfe des BioConductor-Paketes *genplotter* paarweise Korrelationen der erhaltenen Datensätze berechnet und in Form einer Heatmap graphisch dargestellt (s. Abb. 5). Neben einem Ausreißer, der im Dendrogramm schon frühzeitig abzweigt (retHBA4), waren grundsätzlich zwei Gruppen zu erkennen. In diesen Gruppen waren Tiere mit normaler Ablösung („norm“) bzw. Nachgeburtsverhaltung („ret“) jeweils relativ gleichmäßig verteilt. Weiterhin konnte in der Heatmap keine Gruppierung bezüglich der verschiedenen Versuchsgruppen, die basierend auf den gemessenen klinischen Parametern erstellt wurden, festgestellt werden (s. Abb. 5). Entsprechend ergab eine statistische Analyse dieser Untergruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Proben von Tieren mit Verhaltung der Nachgeburt und den Proben von Tieren mit normaler Ablösung.

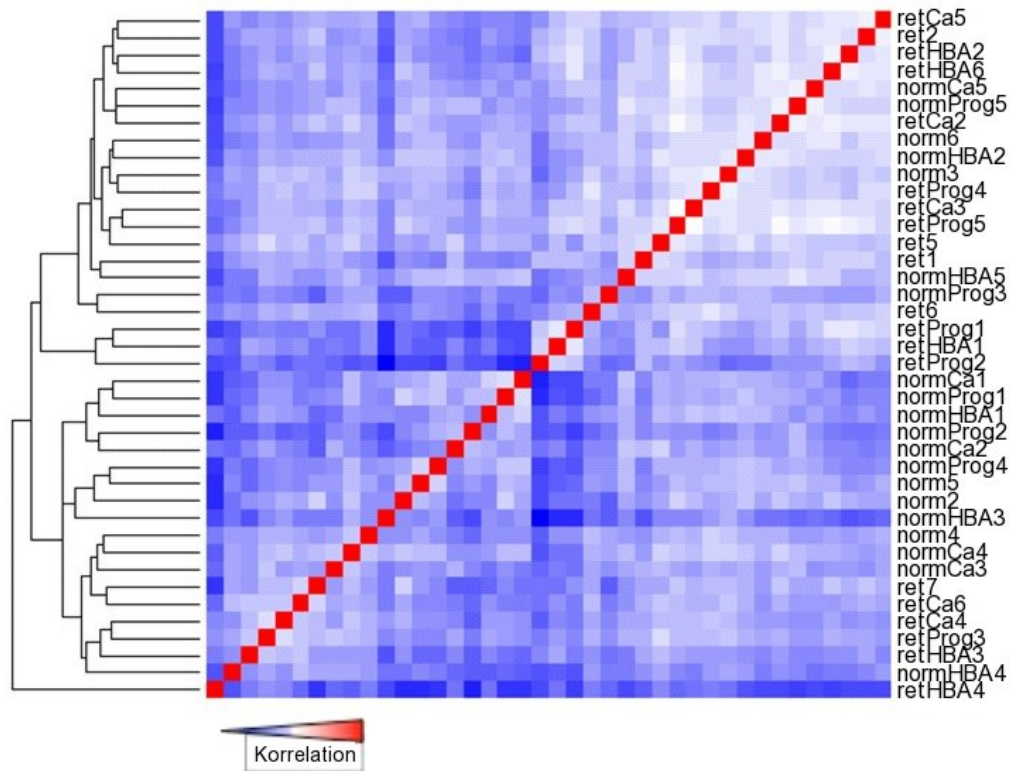


Abbildung 5: Heatmap der Clusteranalyse aller 40 Versuchstiere mit und ohne Ret. sec.

Nach Normalisierung der Daten (s. IV3.1) wurden mit dem BioConductor-Paket *geneplotter* Korrelations-Heatmaps erstellt. In dieser Heatmap werden die paarweisen Korrelationen der Microarray-Datensätze der 40 einzelnen Proben farblich dargestellt. Hierbei zeigt rot die größte (Korrelationskoeffizient = 1) und blau die geringste Korrelation an. Das Dendrogramm auf der linken Seite verdeutlicht das hierarchische Clustern der Tiere. Rechts neben den Zeilen stehen die Tiere zugeordnet zu den einzelnen Gruppen (s. Tab. 4).

Deshalb wurden im nächsten Schritt alle Proben in die statistische Auswertung einbezogen, d.h. alle „ret“- und alle „norm“-Tiere in jeweils einer Gruppe zusammengefasst. Diese Analyse ergab 137 differentiell exprimierte Transkripte (Falsch-Positiven-Rate (FDR) 5%, Expressionsunterschied mind. 1,5-fach).

Daraus konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei der untersuchten Anzahl an Tieren kein signifikanter Einfluss von subklinischer Ketose, subklinischer Hypokalzämie oder peripartalen P4-Dysregulationen auf die plazentale Genexpression feststellbar ist. Weiterhin wurden beim Zusammenfassen aller „ret“-Tiere Expressionsveränderungen gefunden, jedoch nur relativ wenige mit relativ geringen und nicht einheitlichen Unterschieden zwischen den beiden Gruppen von je 20 Tieren. Die Korrelationsanalyse (s. Abb. 5) zeigte weiterhin, dass die einzel-

nen Tiere nicht nach diesen Unterschieden clustern, sondern anhand anderer Eigenschaften.

3.2.2 Prüfung des Einflusses des Geschlechts der Frucht und der Parität der Kühe auf die Genexpression im Plazentom

Nachdem bei der Betrachtung aller 40 Versuchstiere nur wenige differentiell exprimierte Gene gefunden werden konnten, wurde der Datensatz dahingehend geprüft, ob es andere biologische Effekte gibt, die den Einfluss der Ret. sec. überlagern und dadurch die Heterogenität in den experimentellen Gruppen erhöhen.

Um den Einfluss des Geschlechts der jeweiligen Frucht des Versuchstieres auf die Genexpression auszuschließen, wurden die Kühe mit männlichen bzw. weiblichen Kälbern getrennt analysiert (s. Abb. 6). Die statistische Auswertung der Genexpressionsdaten ergab keine differentiell exprimierten Gene bei getrennter Untersuchung der Daten von Trächtigkeiten mit weiblichen bzw. männlichen Kälbern.

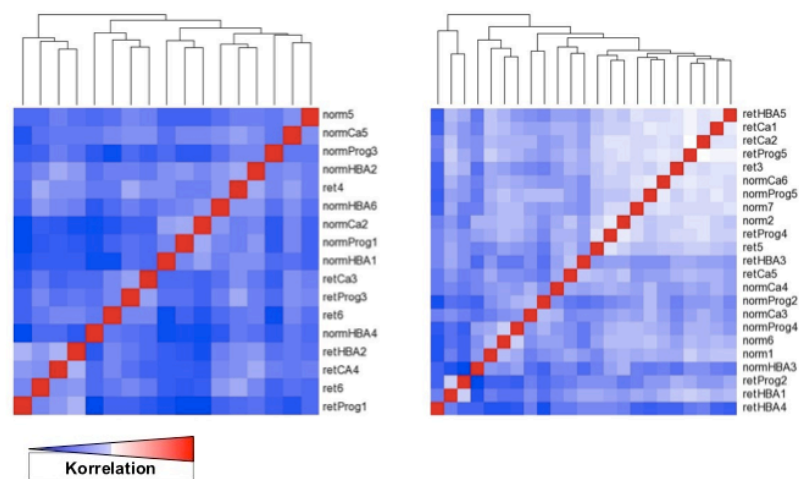


Abbildung 6: Untersuchung des Einflusses des Geschlechts der Frucht auf die Genexpression im intrapartalen Plazentom (männliche Nachkommen links, weibliche Nachkommen rechts)

Ausgehend von den normalisierten Expressionsdaten (s. III.3.2) wurden die Daten von Tieren mit weiblichen Nachkommen (links) und von Tiere mit männlichen Nachkommen (rechts) getrennt ausgewertet. Durch hierarchisches Clustern der Expressionsdaten anhand paarweiser Korrelationskoeffizienten wurde die Genexpression von Tieren mit männlichen Nachkommen und Tieren mit weiblichen Nachkommen separat untersucht. Es gab keinen Hinweis auf Homogenität in den jeweiligen „norm“- und „ret“-Gruppen. (Zuordnung der Tiere s. Tab. 4)

Auch ein Einfluss der Parität der Tiere auf die plazentale Genexpression wurde in Betracht gezogen. Die Tiere wurden nach ihren Laktationsstadien in drei Gruppen eingeteilt. Auf diese Weise ergab sich für erst-laktierende Kühe eine Gruppe, für Tiere ab der zweiten bis zur vierten Laktation eine weitere und für Tiere, die mehr als vier Laktationen hatten, die dritte Gruppe. In der Korrelations-Analyse in Abbildung 7 sind die drei Gruppen farblich hervorgehoben. Es war keine Gruppierung durch unterschiedliche Genexpression bei Tieren mit unterschiedlicher Anzahl an Geburten zu erkennen. Die Signifikanzanalyse wurde ebenfalls für diese drei Gruppen separat im Vergleich „norm“ und „ret“ durchgeführt und ergab keine signifikanten Unterschiede.

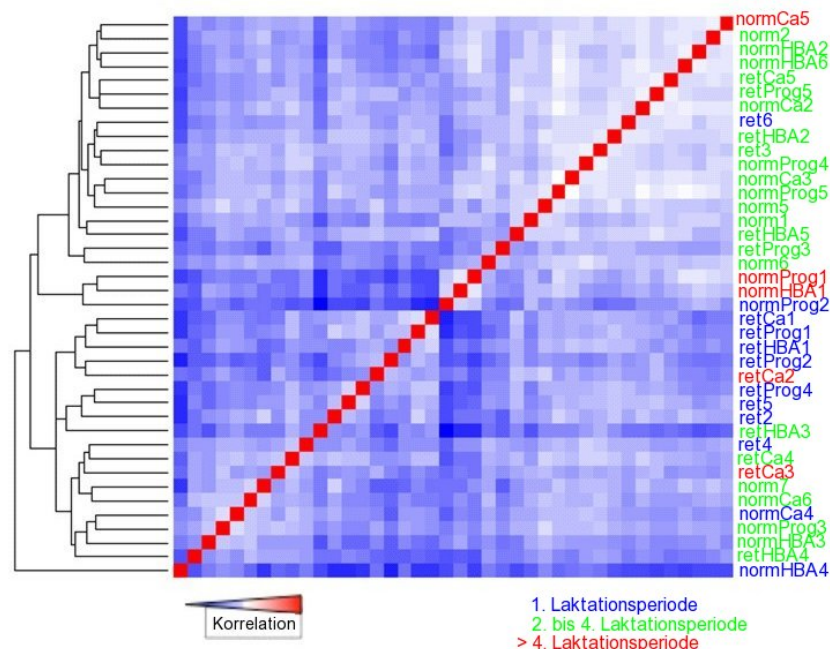


Abbildung 7: Untersuchung des Einflusses der Parität der Versuchstiere auf die Genexpression im intrapartalen Plazentom

Hier wurden die Tiere entsprechend der Anzahl ihrer bisherigen Geburten in Gruppen eingeteilt, um deren Einfluss auf die Genexpression zu überprüfen (blau: erste Laktation, grün: 2.-4. Laktation, rot: mehr als 4 Laktationen). Die paarweisen Korrelationskoeffizienten der einzelnen Proben miteinander sind farblich dargestellt. Hierbei zeigt rot die höchste (1) und blau die niedrigste Korrelation. Das Dendrogramm auf der linken Seite verdeutlicht das hierarchische Clustern der Proben. Rechts neben den Reihen stehen die Tiere zugeordnet zu den einzelnen Gruppen (s. auch Tab. 4). Die Anordnung der Spalten ist identisch (paarweise Korrelation) von norm_HBA4 (links) bis norm_Ca5 (rechts).

3.3 Datenanalyse auf Basis peripartal bekannter differentiell exprimierter plazentaler Gene

Zur weiteren Charakterisierung der untersuchten Proben auf der Grundlage ihrer Genexpressionsmuster wurde der Mikroarray-Datensatz mit einem Set an Genen verglichen, die im Vergleich von antepartalen (a.p., Kaiserschnitt 272 \pm 3 Tage nach Besamung) und intrapartalen (i.p., 15 Minuten nach spontaner Kalbung) Plazentom-Proben als differentiell exprimiert gefunden wurden (STREYL et al., 2012). Die Hypothese für diesen Vergleich war, dass die Plazentome von Tieren mit Ret. sec. in ihrer Reifung retardiert sind und die Expressionsprofile denen von a.p.-Proben ähnlicher sind als Proben von Tieren ohne Ret. sec.

Die Anzahl der hier gefundenen differentiell exprimierten Gene betrug 1.273 (s. IX). Der Datensatz der aktuellen Studie wurde auf die 1.226 Gene reduziert, die mit der oben genannten Studie übereinstimmten. Der Vergleich des Datensatzes mit den beiden Gensets (Gene mit höherer Expression a.p. im Vergleich zu i.p. und Gene mit höherer Expression i.p. im Vergleich zu a.p.) wurde mit Hilfe einer Gene-Set-Enrichment-Analyse (GSEA, s. III5.6) durchgeführt. Dazu wurde eine Rangliste aller exprimierten (detektierbaren) Gene der Mikroarray-Studie (19.403 Gene) erstellt. Diese wurde anhand eines Scores aus dem Fold change „ret“ vs. „norm“ und dem korrigierten P-Wert sortiert, mit dem höchsten positiven Score oben (am stärksten/signifikantesten exprimiert) und dem niedrigsten negativen Score unten (am stärksten/signifikantesten exprimiert). Die GSEA ermittelt dann die Positionen der verglichenen Gensets und stellt diese grafisch in einem sogenannten Enrichment-Plot dar (s. Abb. 8 u. 9). Im Enrichment-Plot wird die Rangliste horizontal dargestellt, mit dem höchsten positiven Score links. Abbildung 8 zeigt, dass Gene mit höherer Expression a.p. (AP HIGHER) in der Rangliste nach links angereichert sind, d.h. zu den Genen mit durchschnittlich höherer Expression in den „ret“-Tieren. Im Gegensatz dazu waren die Gene mit höherer Expression i.p. (IP HIGHER) in der Rangliste nach rechts angereichert (s. Abb. 9), also zu den Genen mit durchschnittlich höherer Expression in den „norm“-Tieren im Vergleich zu den „ret“-Tieren. Dieses Ergebnis zeigt, dass viele Gene mit höherer Expression in a.p.-Proben im Vergleich zu i.p.-Proben auch eine durchschnittlich (über alle „ret“-Tiere) höhere Genexpression in den „ret“-Tieren im Vergleich zu den „norm“-Tieren aufweisen (Abb. 8). Umgekehrt sind viele

Gene mit erhöhter Expression i.p. im Vergleich zu a.p. in den „norm“-Tieren höher exprimiert als in den „ret“-Tieren (s. Abb. 9). Damit können diese Gene zur molekularen Charakterisierung der Proben verwendet werden, um besser geeignete Gruppen zum Vergleich der Genexpression zwischen Tieren mit Ret. sec. und Tieren mit normaler Ablösung der Nachgeburt zusammenzustellen.

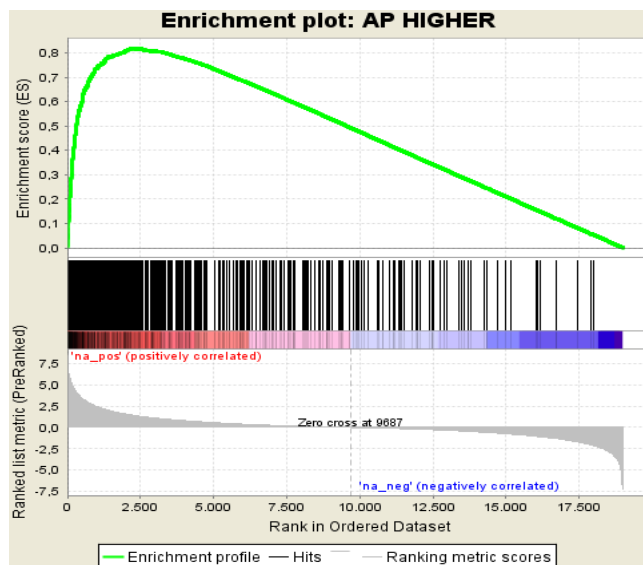


Abbildung 8: GSEA Enrichment-Plot für den Vergleich mit den Genen mit höherer Expression ante partum

Alle exprimierten (detektierbaren) Gene des Mikroarray-Datensatzes wurden basierend auf der differentiellen Expression zwischen „ret“ und „norm“ in einer Rangliste (ranked list) sortiert. Die am signifikantesten höher-exprimierten („ret“ vs. „norm“) befinden sich links (rot) und die am signifikantesten herunterregulierten („ret“ vs. „norm“) rechts (blau). Die Position der Gene des verglichenen Gensets wird durch die schwarzen Balken dargestellt. Die grüne Linie, der Enrichment Score, wird basierend auf der Korrelation und der Position der Balken berechnet. In der GSEA wurden die Daten des vorliegenden Mikroarray-Datensatzes mit den differentiell exprimierten Genen aus STREYL et al. (2012) verglichen. Hier ist der Vergleich mit den Genen dargestellt, die in a.p.-Plazentomen eine höhere Expression im Vergleich zu i.p.-Plazentomen aufweisen (AP HIGHER).

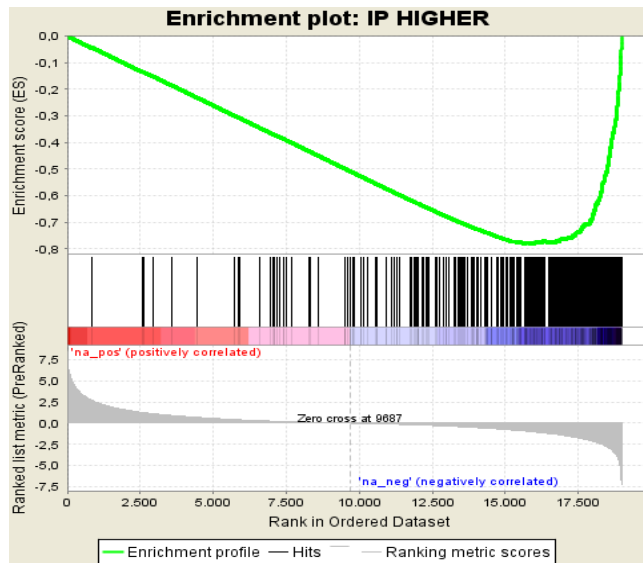


Abbildung 9: GSEA Enrichment-Plot für den Vergleich mit den Genen mit höherer Expression intra partum

Alle exprimierte (detektierbare) Gene des Mikroarray-Datensatzes wurden basierend auf der differentiellen Expression zwischen „ret“ und „norm“ in einer Rangliste (ranked list) sortiert. Die am signifikantesten exprimierte („ret“ vs. „norm“) befinden sich links (rot) und die am signifikantesten herunterregulierten („ret“ vs. „norm“) rechts (blau). Die Position der Gene des verglichenen Gensets wird durch die schwarzen Balken dargestellt. Die grüne Linie, der Enrichment Score, wird basierend auf der Korrelation und der Position der Balken berechnet. In der GSEA wurden die Daten des vorliegenden Mikroarray-Datensatzes mit den differentiell exprimierten Genen aus STREYL et al. (2012) verglichen. Hier ist der Vergleich mit den Genen dargestellt, die in i.p.-Plazentomen eine höhere Expression im Vergleich zu a.p.-Plazentomen aufweisen (IP HIGHER).

3.4 Clusteranalysen auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes

Zur genaueren Charakterisierung der Proben basierend auf ihrer Genexpression im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie a.p.-Plazentome vs. i.p.-Plazentome wurde der vorliegende Datensatz für weitere Cluster-Analysen auf 1.226 Gene reduziert (Überlappung mit peripartal differentiell exprimierten plazentalen Genen; STREYL et al. (2012), (s. IX). Dadurch werden vor allem solche Gene ausgeschlossen, die keine differentielle Expression zwischen „ret“ und „norm“ zeigen. Anhand der Expressionswerte dieser 1.226 Gene wurde wiederum eine Korrelations-Heatmap für alle 40 Proben erstellt (s. Abb. 10). Mit dem reduzierten Datensatz konnte erstmals eine deutliche Gruppierung erzielt werden. Eine Gruppe von neun „norm“-Tieren setzt sich deutlich als relativ einheitlicher Block von

allen anderen Tieren ab, ebenso eine Gruppe von drei „ret“-Tieren (s. Abb. 10 unten). Weitere sechs „ret“-Tiere sind diesen drei „ret“-Tieren weitgehend ähnlich (weiß bis rot) und haben zum Block der neun „norm“-Tiere eine geringe Ähnlichkeit (weiß bis blau). Die anderen „norm“- und „ret“-Tiere (n=22, jeweils n=11) sind sich untereinander relativ ähnlich.

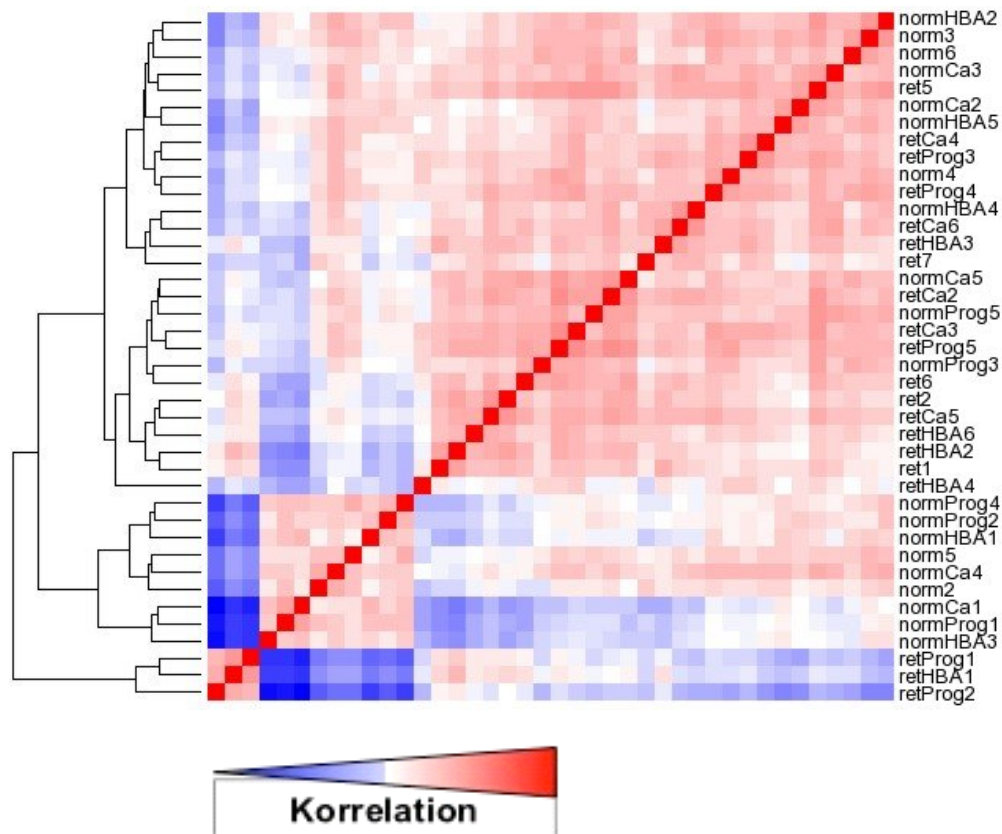


Abbildung 10: Korrelations-Heatmap aller 40 Versuchstiere auf Basis peripartal bekannt differentiell exprimierter plazentaler Gene

Der vorliegende Mikroarray-Datensatz wurde auf 1.226 peripartal differentiell exprimierte plazentaler Gene aus der Vorläuferstudie STREYL et al. (2012) reduziert (s. IX). Die paarweisen Korrelationskoeffizienten der einzelnen Proben miteinander sind farblich dargestellt. Hierbei zeigt rot die höchste (1) und blau die niedrigste Korrelation. Das Dendrogramm auf der linken Seite verdeutlicht das hierarchische Clustern der Proben. Rechts neben den Reihen stehen die Tiere zugeordnet zu den einzelnen Gruppen (s. Tab. 4). Die Anordnung der Spalten ist identisch (paarweise Korrelation) von norm_HBA4 (links) bis norm_Ca5 (rechts).

Um die Ergebnisse der Korrelations-Heatmap (s. Abb. 10) zu verifizieren, wurde eine weitere Cluster-Analyse (Hierarchical Clustering, MultiExperimentViewer, Microarray Software, (s. III5.8)) durchgeführt. Wiederum konnte die Gruppe von neun „norm“-Tieren mit relativ einheitlichen Expressionsmustern identifiziert

werden (s. Abb. 11 rechts, gelb umrandet). Auch die Gruppe der drei „ret“-Tiere, die sich am deutlichsten von allen „norm“-Tieren unterscheiden, wurde wieder gefunden (s. Abb. 11 links, grün umrandet). Weiterhin wurden noch sechs weitere „ret“-Tiere ermittelt, deren Expressionsmuster eher den drei „ret“-Tieren ähnlich waren bzw. sich von den neun gelb umrandeten „norm“-Tieren unterschieden (s. Abb. 11, Mitte, grün umrandet).

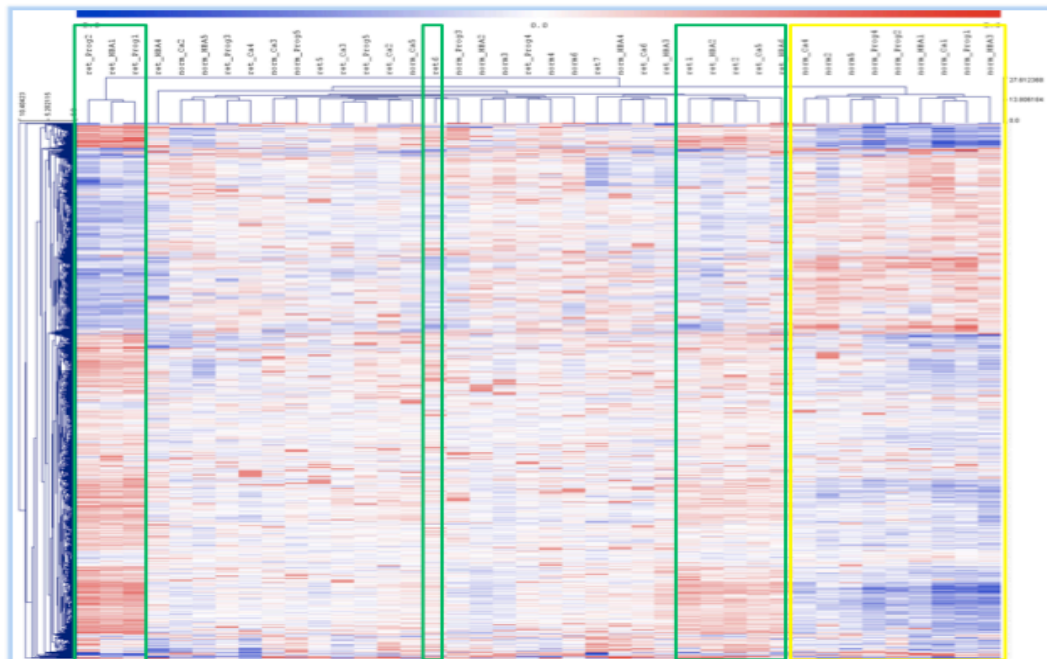


Abbildung 11: Hierarchische Cluster-Analyse aller 40 Versuchstiere auf Basis peripartal bekannt differentiell exprimierter plazentaler Gene

Die relativen Expressionswerte (Expressionswerte der einzelnen Proben bezogen auf den Mittelwert aller Proben) des reduzierten Datensatzes (1.226 differentiell exprimierte Gene aus dem Vergleich a.p. vs i.p.) wurden einer hierarchischen Clusteranalyse unterzogen. Die Gene sind in Reihen dargestellt, die Proben in Spalten. Die Abweichung der Expressionswerte (logarithmisch, Basis 2) vom Mittelwert aller Proben ist farblich dargestellt (blau: unterhalb des Mittelwerts, rot: oberhalb). Das Dendrogramm auf der linken Seite zeigt das hierarchische Clustern der Gene, das Dendrogramm oberhalb das Clustern der Proben.

Mit Hilfe dieser Analysen wurden unter den „ret“- und den „norm“-Tieren jeweils neun Tiere ausgewählt (s. Abb. 11, grün bzw. gelb umrandet), deren Genexpressionsmuster untereinander ähnlich und im Vergleich zur anderen Gruppe differentiell war.

3.5 Analyse der neun „ret“-Tiere versus der neun „norm“-Tiere

Durch die Reduzierung des Datensatzes stellte sich heraus, dass sich die oben ausgewählten neun „norm“-Tiere von den dort ausgewählten neun „ret“-Tieren stärker differenzieren (s. Abb. 10 und 11). Es ergeben sich 234 herunter- und 568 hochregulierte Gene. Die divergierende Blaufärbung der Quadrate in der Heatmap weist auf eine höhere Heterogenität zwischen den zwei neu gefundenen Gruppen mit jeweils neun Tieren hin. Stellt man diese neuen Gruppen von „ret“-Tieren den neuen „norm“-Tieren gegenüber, kann man einen größeren Unterschied zwischen den Gruppen erkennen. Auch wird eine geringere Übereinstimmung zwischen den Tieren der unterschiedlichen Gruppen sichtbar.

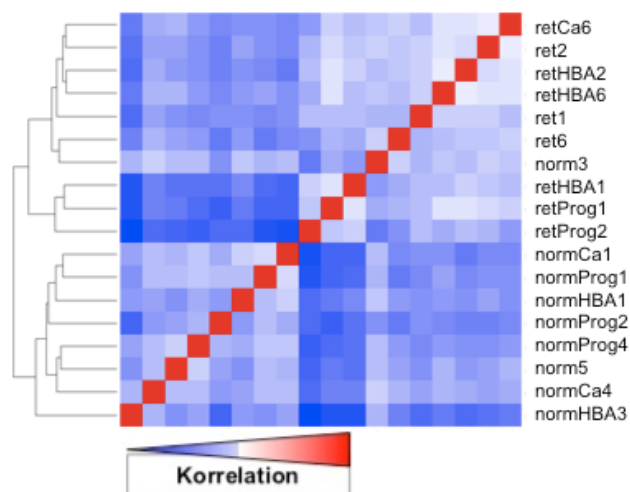


Abbildung 12: Heatmap der Clusteranalyse der ausgewählten neun „ret“-Tiere vs. der neun „norm“-Tiere

In dieser Heatmap wurden nur die Daten der neun „norm“-Tiere mit den neun „ret“-Tieren verglichen, deren Auswahl auf Basis peripartal differentiell exprimierter plazentaler Gene erfolgte (s. IV3.3 und IV3.4). Die Gene aus der Expressionsanalyse werden in Reihen dargestellt, wobei jede einzelnen Spalte die Expressionsdaten einer anderen Probe darstellt. Die Ähnlichkeit der Expression verschiedener Proben verdeutlicht die Farbskala. Hierbei zeigt rot die größte und blau die geringste Ähnlichkeit. Das Dendrogramm auf der linken Seite verdeutlicht das hierarchische Clustern der Gene. Rechts neben den Zeilen stehen die Tiere zugeordnet zu den einzelnen Gruppen (s. Tab. 4).

3.6 Vergleich der aus der weiteren Analyse ausgeschlossenen Tiere

Zusätzlich wurde die Genexpression der 22 in IV3.3 bis 3.5 nicht ausgewählten und damit nicht analysierten Tiere anhand des Programms R (s. III5.2) miteinander verglichen. Diese Gruppe wurde in elf „norm“-Tiere und elf „ret“-Tiere unterteilt. In der Analyse wurden Gene als signifikant angesehen, die einen zweifachen Unterschied in der Genexpression ($\text{Log}_2 \text{ Fold Change} \geq 1$) und einen korrigierten p-Wert von $< 0,05$ hatten. Es konnten keine differentiell exprimierte Gene gefunden werden. Außerdem kam es weder bei den „norm“-Tieren noch bei den „ret“-Tieren zu einer Untergruppierung (s. Abb. 13).

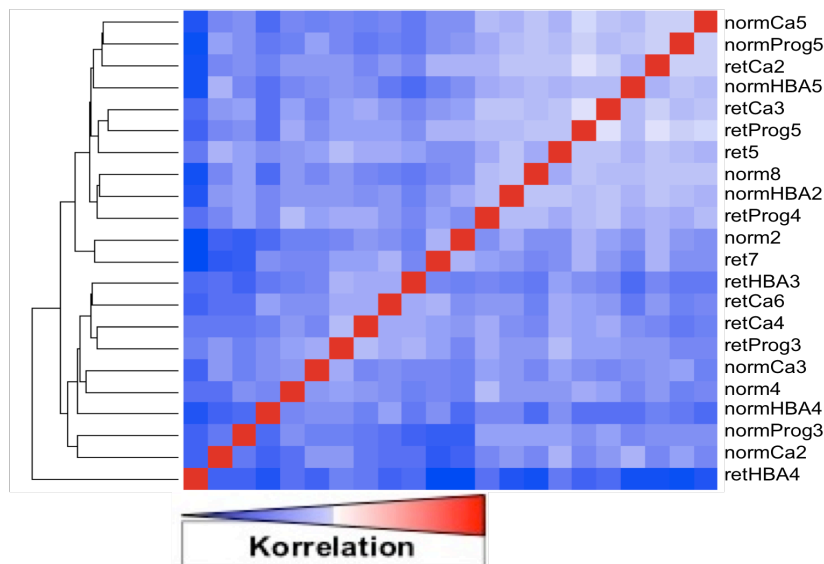


Abbildung 13: Heatmap der Clusteranalyse der ausgeschlossenen elf „ret“-Tiere vs. der elf „norm“-Tiere

In dieser Heatmap wurden nur die Daten der 22 Tiere verglichen, die vom Gruppenvergleich „norm“ vs. „ret“ auf Basis peripartal bekannt differentiell exprimierter Gene ausgeschlossen worden waren (s. auch IV3.3 bis IV3.5). Die Gene aus der Expressionsanalyse werden in Reihen dargestellt, wobei jede einzelne Spalte die Expressionsdaten einer anderen Probe darstellt. Die Ähnlichkeit der Expression verschiedener Proben wird durch die Farbskala verdeutlicht. Hierbei zeigt rot die größte und blau die geringste Ähnlichkeit. Das Dendrogramm auf der linken Seite verdeutlicht die hierarchische Gruppierung der Gene. Rechts neben den Zeilen stehen die Tiere zugeordnet zu den einzelnen Gruppen (s. Tab. 4).

Fazit aus IV3.3 bis IV3.6: Aufgrund dieser Ergebnisse stützte sich die weitere Datenanalyse zur Hauptfragestellung „Bedeutung proinflammatorischer Faktoren und Mechanismen für die Entstehung der Ret. sec.“ auf den Vergleich von 18 anstatt 40 Tieren. Es wurde eine neue Gruppeneinteilung vorgenommen: Dabei handelt es sich um eine Gruppe mit „norm“-Tieren und eine Gruppe mit „ret“-Tieren (je n = 9).

3.7 Ergebnis der DAVID –Analyse

Die differentiell exprimierten Gene, die basierend auf der neuen Gruppenbildung („norm“-Gruppe (n = 9) und „ret“-Gruppe (n = 9)) gefunden werden konnten, wurden in hoch- und herunterregulierte Gene unterteilt. Mit dem Functional Annotation Clustering Tool DAVID (<http://www.david.abcc.ncifcrf.gov>) wurden sowohl die hoch- als auch die herunterregulierten Gene in funktionelle Gruppen eingeteilt (s. III5.5). Aus den entstandenen funktionellen Clustern wurden die Gene für den Bereich Immunantwort genauer betrachtet. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse aus der DAVID-Analyse für die herunterregulierten Gene bis zu einem Enrichment Score von 1,35 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der DAVID-Analyse 9 versus 9 von herunterregulierten Genen bis Enrichment Score 1,35

Functional Annotation Cluster Beschreibung ¹	Enrichment Score ²	Gene ³
chemokine activity (8; 16,6); chemokine receptor binding (8; 16,6); small chemokines, similar to interleukin-8 (7; 15,5);	5,77	8
chemotaxis (9; 11,3); Taxis (9; 17,5); locomotory behaviour (9; 5,9); behaviour (10; 3,9)	4,94	10
small chemokines C-X-C (5; 30,9); interleukin-8 (5; 30,9); CXC chemokine (4; 28,1)	4,48	5
cell migration (10; 5,8); cell motility (10; 5,3); cell localisation (10; 5,3);	3,95	10
like region (10; 5,43); Like-Typ3 (8; 6,0); EGF - like domain (8; 5,9)	3,67	10
glykosaminoglykan binding (7; 8,8); polysaccharid binding (7; 7,2); pattern binding (7; 7,2); carbohydrate binding (8; 3,8)	3,27	8
leukocyte migration (5; 12,3); cell chemotaxis (4; 17,7); leukocyte chemotaxis (4; 17,7)	2,99	5
immunoglobulin subtype (9; 4,6); IG (9; 3,71); immunoglobulin - like (11; 2,7)	2,49	11
TSP-Typ-11 (3; 29,4); TSP-Typ-12 (3; 29,4); Thrombospondin Typ1 (3; 23,2)	2,31	3
IG-like-C2 Typ1 (4; 12,5); IG-like-C2 Typ2 (4; 11,9); IG-like-C2 Typ3 (3; 17,1)	2,24	4
regulation of locomotion (6; 5,4); regulation of cell migration (5; 5,3); regulation of cell motility (5; 4,7)	1,95	6
cell-substance junction assembly (3; 24,9); cell junction organization (3; 18,2)	1,92	3
stress fiber (3; 19,1); actin filament bundle (3; 19,1); actomyosin (3; 19,1) actin cytoskeleton (4; 2,6)	1,68	4
actin-binding (7; 4,3); cytoskeleton protein binding (7; 2,2); EGF-Ca (4; 5,3); EGF - calcium binding(3; 7,1)	1,63	7
EGF-like binding (4; 6,8); EGF-Typ aspartate/asparagine hydroxylation (4; 6,2); EGF_CA (4; 5,3);	1,51	4
metallocarboxypeptidase activity (3; 12,4); exopeptidase activity (4; 5,7); carboxypeptidase activity(3; 8,4)	1,44	4

¹Die Gene bis zu einem Enrichment Score von 1,35. Inklusive Anzahl der Gene (erste Zahl hinter der Klammer) und Fold Enrichment jeder Gengruppe (zweite Zahl in der Klammer)

²p-Wert der jeweiligen Annotationsgruppierung

³Anzahl der Gene in einer funktionellen Annotationsgruppierung

In Tabelle 6 sind die hochregulierten Gene aus dem Vergleich neun „norm“-Tiere vs. neun „ret“-Tiere (s.IX) dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der DAVID-Analyse 9 versus 9 von hochregulierten Genen bis Enrichment Score 1,35

Functional Annotation Cluster Beschreibung ¹	Enrichment Score ²	Gene ³
propeptide (15; 2,36); peptidase (15; 4,1); aspartyl protease (15; 5,57); peptidase A1 (15; 6,92); aspartat peptidase (15; 6,92); Pepsin (14; 1,42);	9,5	15
M-phase (16; 1,24); mitotic cellcycle (16; 1,51); cell division (13; 6,51); mitose (13; 6,51); M-phase of mitotic cellcycle (13; 9,97);	4,3	16
ras guanyl-nucleoid exchange factor activity (9; 1,75); regulation of rho-protein signal transfer (8; 0,001)	3,3	9
cell division (13; 8,8); cell cycle (15; 0,002)	2,8	15
GTPase activity regulator (15; 0,002); small GTPase activity regulator (12; 0,002); nukleosid-triphosphatase activity regulator (15; 0,003)	2,5	15
protease (23; 9,62); peptidase activity, aktin on L-amino acid peptide (16; 0,002); peptidase activity (26; 0,004); endopeptidase activity (21; 0,006); Proteolyse (30; 0,13)	2,3	30
CDC24 (4; 0,002); rho-GEF (4; 0,019); dbl homolog (DH) domain (4; 0,02)	1,95	4
cyclin, C-terminal (5; 0,001); cyclin, N-terminal (5; 0,007); cyclin (5; 0,012); cyclin A/B/D/F (4; 0,016); cyclin-related (5; 0,01); cyclin ABDE (5; 0,017);	1,93	5
serin/threonin protein kinase (12; 0,068); S-TKC (9; 0,008); protein-kinase (14; 0,014); serin/Threonin protein-kinase-related (12; 0,01); serin/threonin protein-kinase (9; 0,01); serin/threonin protein-kinase-activity (15; 0,02); protein-kinase, ATP binding place (11; 0,04)	1,8	15
solute-sodium symporter activity (6; 0,004); symport (5; 0,03); symporter activity (6; 0,03)	1,7	6
nukleosom (11; 0,009); protein-DNA-complex (11; 0,01); DNA-packing (12; 0,01); nukleosom-assembly (11; 0,03); chromatin-assembly (11; 0,03); protein-DNA complex-assembly (11; 0,03); nukleosom-organisation (11; 0,04); systemic lupus erythematosus (11; 0,13)	1,46	
meiose (4; 0,03); mitotic cell cycle (4; 0,03); M-phase of mitotic cell cycle (4; 0,03)	1,45	4
chromatin (14; 0,009;); chromosom organisation (7; 0,04);	1,42	17

¹Die Gene bis zu einem Enrichment Score von 1,35. Inklusive Anzahl der Gene (erste Zahl hinter der Klammer) und Fold Enrichment jeder Gengruppe (zweite Zahl in der Klammer)

²p-Werte der jeweiligen Annotationsgruppierung

³Anzahl der Gene in einer funktionellen Annotationsgruppierung

3.8 Ergebnisse der CoPub-Analyse

Die Gene, die den Bereich der Immunantwort betreffen, wurden aus der DAVID-Analyse für niedriger exprimierte Gene (s. Tab. 5) ausgewählt und mit CoPub (s. III.5.4) betrachtet. Es wurden ein R scale score threshold von 35 und ein p-Wert von 0,05 festgelegt. Zur Auswertung wurden die folgenden Kategorien herangezogen: biologische Prozesse, Zelltypen, Stoffwechselwege, zelluläre Komponenten und molekulare Funktion. Die Ergebnisse für diese Gene sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Gene, die im Bereich „Immunantwort“ differentiell exprimiert wurden

Entrez Gene ID	Humanes Gen Symbol ¹	Entrez Gene-Beschreibung	Entrez Gene ID (bovin)	Bovines Gen Symbol ¹	F/C ²	p-Wert % ³
136	ADORAB2B	adenosin A2b receptor	529760	ADORA2B	-1,54	0,0059
6352	CXCL5	chemokin (C-X-C motif)ligand 5	327712	CXCL5	-2,07	0,0238
1437	CSF2	colony stimulating factor 2	281095	CSF2	-1,52	0,0039
730	C7	complement component 7	782350	C7	-1,52	0,0034
317649	EIF4E3	eukaryotic translation initiation factor 4E family member 3	616906	EIF4E3	-1,53	0,0002
2323	FLT3LG	fms-related tyrosine kinase 3 ligand	282233	FLT3LG	-1,52	0,0171
176	ACAN	aggrecan	280985	ACAN	-2,19	0,0151
163732	CITED4	Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain, 4	504742	CITED4	-1,58	0,0016
6347	CCL2	chemokin (C-C motif) ligand 2	281043	CCL2	-1,74	0,0045
6355	CCL8	chemokin (C-C motif) ligand 8	281044	CCL8	-1,9	0,0205
717	C2	complement component 2	515440	C2	-1,52	0,0015
894	CCND2	cyclin D2	615414	CCND2	-1,52	0,0002
2139	EYA2	eyes absent homolog 2	615264	EYA2	-1,62	0,0428
3059	HCLS1	hematopoietic cell-specific Lyn substrate 1	508445	HCLS1	-1,59	0,0001
3082	HGF	hepatocyte growth factor	282879	HGF	-1,56	0,0124
3091	HIF1A	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit	281814	HIF1A	-1,51	0
3383	ICAM1	intercellular adhesion molecule 1	281839	ICAM1	-1,96	0,0008
3553	IL1B	interleukin 1, beta	281251	IL1B	-1,64	0,0262
3576	IL8	interleukin 8	280828	IL8	-1,97	0,0034
50863	NTM	neurotrimin	534414	NTM	-1,64	0,0021
5328	PLAU	plasminogen activator, urokinase	281408	PLAU	-1,51	0,002
5196	PF4	platelet factor 4	507790	PF4	-1,88	0,0004
91543	RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	506415	RSAD2	-2,1	0,0188
10580	SORBS1	sorbin and SH3 domain containing 1	504625	SORBS1	-1,63	0
7058	THBS2	thrombospondin 2	338092	THBS2	-1,52	0,0018
7076	TIMP1	TIMP metalloproteinase inhibitor 1	282092	TIMP1	-1,51	0,0016
92610	TIFA	TRAF-interacting protein with	783855	TIFA	-1,77	0,0016

		forkhead-associated domain				
7043	TGFB3	transforming growth factor, beta 3	538957	TGFB3	-1,66	0,0002
2113	ETS1	v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1	540313	ETS1	-1,51	0,0002
7412	VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1	282118	VCAM1	-1,93	0,0034

¹Offizielles Gensymbol nach NCBI (The National Center for Biotechnology Information, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).

²Der F/C beschreibt um wie viel sich die Zahl von einem Anfangswert zu einem Endwert ändert. Er wird aus dem Verhältnis von Anfangswert und Endwert berechnet.

³Der p-Wert ist eine Zahl zwischen Null und Eins, die den Wert für die Wahrscheinlichkeit unter der Gültigkeit der Nullhypothese angibt, um das erhaltene Ergebnis oder ein extremeres zu erhalten. Mit dem p-Wert wird angedeutet, wie extrem ein Ergebnis ist: je kleiner der p-Wert, desto deutlicher spricht das Ergebnis gegen die Nullhypothese. Wenn die Nullhypothese verworfen wird, wird das Resultat als statistisch signifikant betrachtet.

Für die von der Analyse ausgeschlossenen 22 Tiere wurden keine signifikant exprimierten Gene im Bereich der Immunantwort gefunden.

4 Einfluss peripartaler Progesteronprofile auf die Genexpression im bovinen Plazentomgewebe

Dem antepartalen P4-Abfall wird ein Einfluss auf die Reifung und Ablösung der Nachgeburt zugeschrieben. Die Mechanismen der Nachgeburtsablösung und auch die Bedeutung von P4 in diesem Prozess sind nach wie vor noch nicht ausreichend aufgeklärt. Um diesbezüglich ein besseres Verständnis zu erlangen, haben wir in der vorliegenden Studie Tiere mit und ohne Ret. sec. ausgewählt, die einen unphysiologischen P4-Wert i.p. oder p.p. aufzeigten, und bezüglich deren plazentaler Genexpression verglichen.

4.1 Einfluss intra- und postpartal hoher P4-Werte auf die Genexpression im Plazentom

Zur ursprünglichen Fragestellung des P4-Einflusses auf die plazentale Genexpression wurden Tiere ausgesucht, die i.p. einen P4-Wert von $\geq 1,0$ ng/ml aufweisen, i.p. einen Anstieg von P4 zeigten oder p.p. bei einem P4-Wert von $\geq 0,6$ ng/ml hatten. Nach Normalisierung der Daten (s. IV3.1) wurden mit Hilfe des BioConductor-Paketes *genplotter* paarweise Korrelationen der erhaltenen Datensätze berechnet und in Form einer Heatmap grafisch dargestellt (s. Abb. 5). Es konnten keine Gruppierungen bezüglich der verschiedenen Versuchsgruppen, die basierend auf den klinisch gemessenen Parametern erstellt wurden, gefunden werden (s. Abb. 5). Zusätzlich wurde die Gruppe „ret-Prog“ mit der Gruppe „norm-Prog“ in einer Heatmap noch einmal dargestellt, um zu verdeutlichen, dass keine homogene Verteilung vorhanden ist (s. Abb. 14).

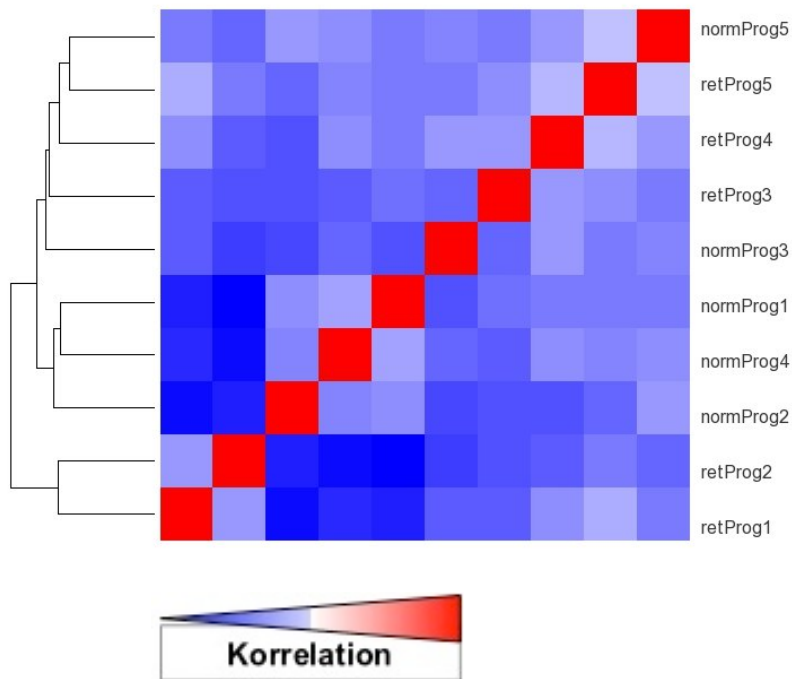


Abbildung 14: Heatmap der fünf „norm-Prog“- und der fünf „ret-Prog“-Tiere

Es wurde eine Heatmap aus den Expressionsprofilen von den „norm-Prog“- und „ret-Prog“-Tieren (s. III.3.2) erstellt. In dieser Heatmap werden die paarweisen Korrelationen der Microarray-Datensätze der zehn einzelnen Proben farblich dargestellt. Hierbei zeigt rot die größte (Korrelationskoeffizient = 1) und blau die geringste Korrelation an. Das Dendrogramm auf der linken Seite verdeutlicht das hierarchische Clustern der Proben/Tiere. Rechts neben den Zeilen stehen die Tiere zugeordnet zu den einzelnen Gruppen (s. Tab. 4).

4.2 Einfluss der Dynamik des antepartalen P4-Abfalls auf die Genexpression im Plazentom

Es wurden weitere Überlegungen und Analysen zum Einfluss von P4-Werten auf die zeitgerechte Ablösung der Nachgeburt angestellt: Nachdem der Einfluss eines unphysiologischen P4-Wertes auf die Nachgeburtsablösung i.p. oder 24 Stunden p.p. auf Transkriptomebene nicht nachgewiesen werden konnte, wurde nun der Effekt verschiedener P4-Verläufe auf die plazentale Genexpression auf Basis der Einteilung der Tiere in die Gruppen „ret“ und „norm“ analysiert.

4.2.1 Verschiedene P4-Konzentrationsverläufe im Zeitraum 24 bis 12 Stunden a.p.

Mit Hilfe des Programms Microsoft Excel (s. III.5.7) wurden aus den gemessenen P4-Plasma-Werten 60 Stunden a.p. bis 12 Stunden p.p. aller 40 analysierten Tiere einfache Liniendiagramme erstellt.

In Abbildung 15 sind innerhalb der 20 „ret“-Tiere drei Gruppen mit verschiedenen P4-Profilen zum Zeitpunkt 24 Stunden bis 12 Stunden vor Geburt dargestellt.

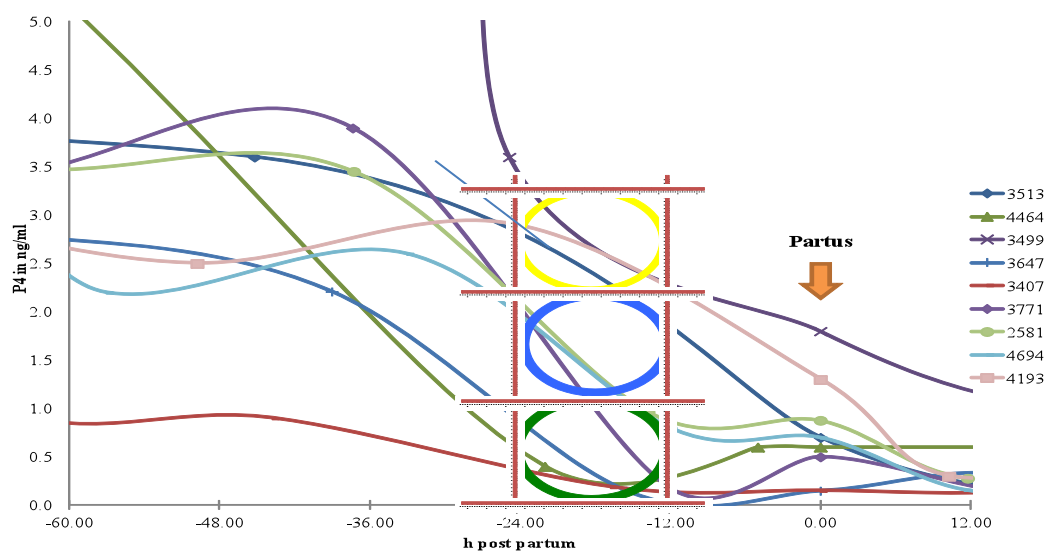


Abbildung 15: P4-Konzentrationsverläufe bei „ret“-Tieren

Es wurden beispielhaft 9 „ret“-Tiere in die Grafik aufgenommen. Die P4-Werte von 60 a.p. bis 12 Stunden p.p. wurden betrachtet. Wie an den Markierungen zu erkennen ist, kann man im Zeitraum von 24 bis 12 Stunden a.p. drei verschiedenen Gruppierungen der P4-Verläufe erkennen. Die Tiere, die mit in einem Kreis umrandet sind, sind mit der jeweiligen Kreisfarbe hinterlegt in Tabelle 8 ersichtlich. Hier kann man die genauen Messwerte entnehmen.

In Abbildung 16 sind einfache P4-Liniendiagramme von den 20 „norm“-Tieren dargestellt. Auch hier wurden drei Gruppen mit verschiedenen P4-Profilen zum Zeitpunkt 24 Stunden bis 12 Stunden a.p. gebildet.

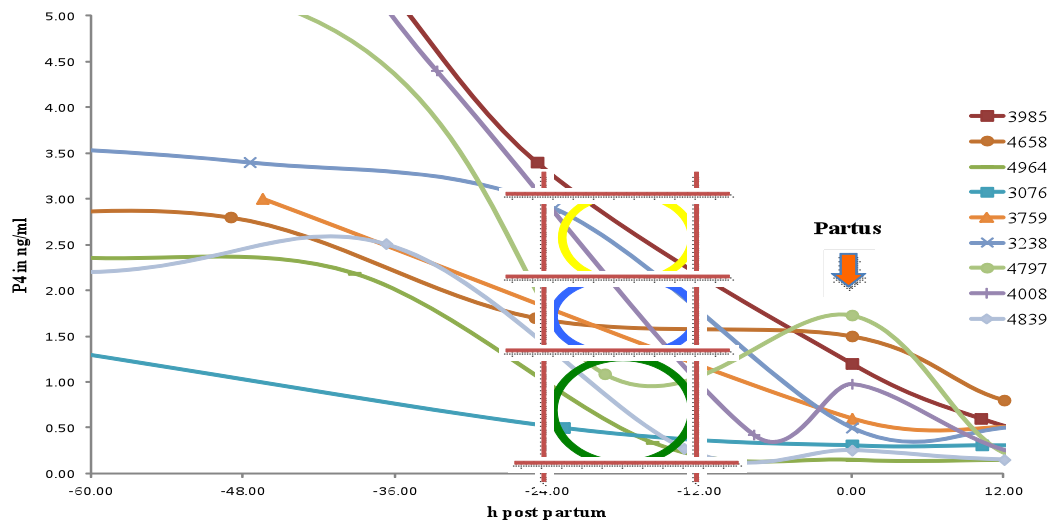


Abbildung 16: P4-Konzentrationsverläufe bei „norm“-Tieren

Es wurden beispielhaft 9 „norm“-Tiere in die Grafik aufgenommen. Die P4-Werte von 60 Stunden a.p. bis 12 Stunden p.p. wurden betrachtet. Wie an den Markierungen zu erkennen ist, kann man im Zeitraum von 24 bis 12 Stunden a.p. drei verschiedenen Gruppierungen der P4-Verläufe erkennen. Die Tiere, die mit in einem Kreis umrandet sind sind mit der jeweiligen Kreisfarbe hinterlegt in Tabelle 8 ersichtlich. Hier kann man die genauen Messwerte entnehmen.

Die Expressionsdaten dieser Gruppen wurden jeweils für „ret“-Tiere und „norm“-Tiere mit Hilfe des Programms R (<http://www.r-project.org>) (s. III5.2) verglichen. Es konnten keinerlei signifikant exprimierte Gene gefunden werden. Für dieses Experiment wurde ein mehr als zweifacher Unterschied in der Genexpression ($\text{Log}_2 \text{Fold Change} \geq 1$) und ein korrigierter p-Wert $< 0,01$ als signifikant angesehen. Abbildung 17 zeigt beispielhaft ein Venn-Diagramm für alle Betrachtungen. In dem Schnittkreis sollen die Elemente dargestellt werden, die sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 vorhanden sind. Es gab in keiner der Gruppen Übereinstimmungen. Das bedeutet, dass keine Korrelation der Genexpression mit den P4-Werten besteht.

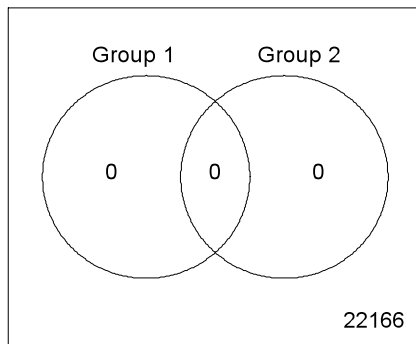


Abbildung 17: Venn-Diagramm der Vergleiche der verschiedenen P4 Gruppen 24 - 12 Stunden a.p.

In einem Venn-Diagramm werden die Relationen zwischen den betrachteten Mengen dargestellt. Im Schnittpunkt der Kreise werden alle Elemente dargestellt, die sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 vorhanden sind.

4.2.2 Einfluss „steiler“ oder „flacher“ Verläufe der antepartalen P4-Abfälle auf die plazentale Genexpression

Eine weitere Betrachtungsmöglichkeit ist die Betrachtung der Gesamtverläufe von P4 über alle Beprobungszeitpunkte bis einschließlich 0 Stunden p.p. Dazu wurden die P4-Werte mit dem Programm MeV (<http://www.tm4.org/mev/>) (s. III5.8) gruppiert. Die Abweichung zum Mittelwert wurde pro Tier umgerechnet (mean-centered). Danach wurden die Versuchstiere mit dem Clusterverfahren SOTA (Self Organizing Tree Algorithm) in Gruppen aufgeteilt. Als Metrik wurde dazu die Pearson Correlation verwendet. Diese Metrik betrachtet die Steigung zwischen zwei Datenpunkten. Als Ergebnis wurden zwei Gruppen mit einem „flachen“ und einem „steilen“ P4-Verlauf erstellt. Die Daten aus dieser Analyse wurden in eine Excel-Tabelle überschrieben. In Tabelle 8 sind die P4-Werte der 40 Versuchstiere (s. III3.2) mit der Einteilung nach Verlaufsform angegeben.

Tabelle 8: P4-Profile der 40 Versuchstiere eingeteilt in „steilen“ und „flachen“ antepartalen Verlauf

KuhNr	336 h ap	168 h ap	144 h ap	120 h ap	96 h ap	72h ap	48 h ap	36 h ap	24 h ap	12 h ap	6 h ap	0 h ap	
3771	8.2	4.1	2.8	3.4	3.0	2.5	3.5	3.9		0.2		0.5	steil
3513	5.3	4.0						3.6				0.7	steil
3874	5.9	4.1	3.8	3.8		4.4	3.1	3.4		2.5		0.2	steil
3647		4.8	3.7	3.4	3.0	2.6	2.8	2.2		0.2		0.2	steil
4318	4.4	2.9	2.4	2.7	2.5	2.4	2.2	2.1		1.0		0.8	flach
3439	4	2.6			1.8	3.0	2.5		2.0		0.6	0.6	flach
3407	2.7	2.6	1.5	3.1	1.8	3.5	1.0	0.9		0.2		0.2	flach
4464		0.2		9.1						0.4	0.6	0.6	flach
2439		2.7			2.1	5.3	2.3	3.6		0.4		0.3	steil
3338		2.9		2.7	1.8	3.4	2.4		1.9		0.4	0.4	flach
2581						3.4	3.5	3.5		1.0		0.9	flach
4336		5.8				3.6	3.4		2.9			0.3	steil
3948		4.1		2.3	2.9	2.7	2.7	2.4	2.6		0.3	0.7	flach
4694			3.0			3.5	2.2		2.6		0.8	0.7	flach
3453	3.2	4.6	4.5	6.2		2.3		2.7	1.2			0.2	flach
3732		1.7				1.2		0.9			0.8	1.6	flach
3499		6.5	5.5					12.1	3.6			1.8	steil
4193		2.8		3.5	3.1	3.1	2.2	2.4	2.9	0.6		1.3	flach
3717		5.2	3.1	4.6	4.7	3.0	2.7		2.7		0.6	1.2	steil
4699		2.7			1.9	1.9	1.6	1.7	1.4	0.3	0.2	0.3	flach
4547		3.6						3.9		0.8		0.7	flach
4964		2.2	2.2	2.3	2.8	2.9	2.4	2.2		0.3		0.2	flach
5000		2.9					2.0		2.1		0.3	0.2	flach
5015	2.6	2.3			2.2	2.0	1.9	2.1			0.3	0.2	flach
4839					2.9		2.2	2.5		0.3		0.3	flach
3007	8.3	3.7	3.7	3.5	3.1	2.9	3.1		0.4		0.2	0.3	steil
3076		3.6			2.3					0.5		0.3	flach
3759								3.0				0.6	flach
3238	7.4	4.0		3.1	3.5	3.6		3.4		2.9		0.5	steil
4846	3.5	2.7		3.1	2.5	2.2	1.8		2.1		0.4	0.7	flach
4482		3.3					2.5	2.7		1.7		0.6	flach
4531	5.8	3.0	3.8	3.8	2.7	3.0	3.0		2.0		0.4	0.6	steil
4473		4.3	3.2			2.5	2.6	2.3		0.7		0.5	flach
4165		3.2			3.5	3.9	3.7		1.7		0.5	0.4	steil
4797					6.6			5.0		1.1		1.7	steil
4658		3.2		3.2	2.1	2.7	2.8		1.7			1.5	flach
4008	8.1	7.5		7.6	6.8	7.2	8.2		4.4		0.4	1.0	steil
4961		2.8			2.6	2.8	2.5	2.1		0.4		1.0	flach
3985		7.8					7.1	6.3	3.4			1.2	steil

Hier sind die einzelnen P4-Werte der 40 Tiere zu den jeweiligen Zeitpunkten der Blutentnahme dargestellt. In der letzten Spalte ist die Einteilung in einen flachen oder steilen antepartalen P4-Verlauf für jedes Tier dargestellt. Die farbige Markierung dient der Verdeutlichung für die Zuordnung der Tiere in den Abbildungen 15 und 16 (gelb = steiler verlauf; blau = mittlerer Verlauf; grün = flacher Verlauf).

Aus der Tabelle 8 konnten wiederum mittels Excel (s. III5.7) grafische Darstellungen generiert werden. In den Abbildungen 18 und 19 sind beispielhaft Verläufe von einigen Tieren in Liniendiagrammen dargestellt.

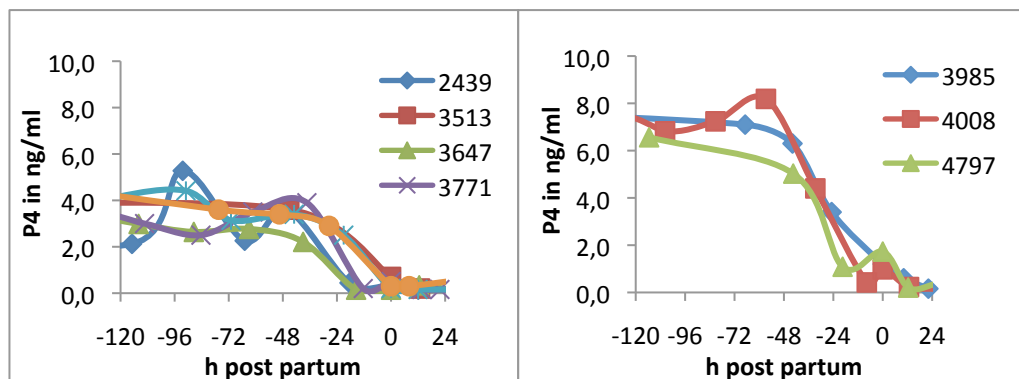


Abbildung 18: Steiler Verlauf der P4-Werte bei „ret“-Tieren (links) und „norm“-Tieren (rechts)

Steile P4-Werte-Verläufe von 120 Stunden vor Geburt bis 24 Stunden nach Geburt bei „ret“-Tieren (links) und „norm“-Tieren (rechts,) in einem Liniendiagramm dargestellt.

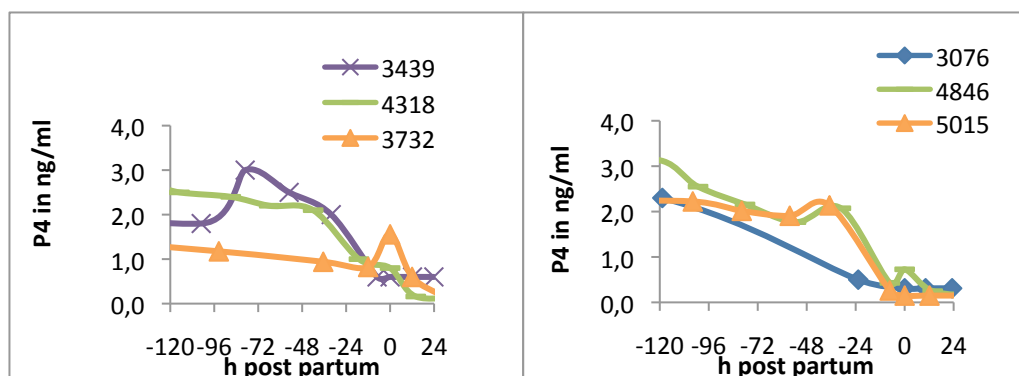


Abbildung 19: Flacher Verlauf der P4-Werte bei „ret“-Tieren (links) und „norm“-Tieren (rechts)

Flache P4-Werte-Verläufe von 120 Stunden vor Geburt bis 24 Stunden nach Geburt bei „ret“-Tieren (links) und „norm“-Tieren (rechts), in einem Liniendiagramm dargestellt.

Mit Hilfe des Programms R (<http://www.r-project.org>) (s. III5.2) wurden die Genexpressionen der Gruppe mit steilen antepartal P4-Verläufen mit denen der Gruppe mit flachen P4-Verläufen bei „ret“-Tieren verglichen. Es wurde kein homogenes Verteilungsmuster sichtbar.

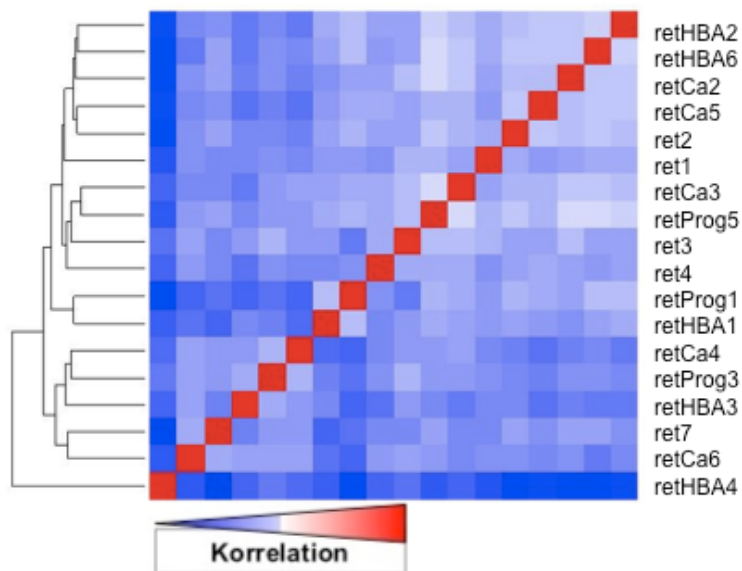


Abbildung 20: Heatmap zum Vergleich von steilen und flachen antepartalen P4-Verläufen bei „ret“-Tieren

Durch hierarchisches Clustern der Expressionsdaten anhand paarweiser Korrelationskoeffizienten wurde die Genexpression von „ret“-Tieren mit steilen und flachen P4-Verläufen untersucht. Es gab keinen Hinweis auf Homogenität. (Zuordnung der Tiere s. Tab. 4)

Auch die Genexpressionsprofile von „norm“-Tieren mit flachen oder steilen antepartalen P4-Verläufen wurden mit Hilfe des Programm R (<http://www.r-project.org>) (s. III.5.2) betrachtet. Es konnte kein Unterschied in der Genexpression zwischen den beiden Tiergruppen gefunden werden. Für diese Untersuchung wurde ein zweifacher Unterschied in der Genexpression ($\text{Log}_2 \text{ Fold Change} \geq 1$) und ein korrigierter p-Wert $< 0,01$ als signifikant angesehen.

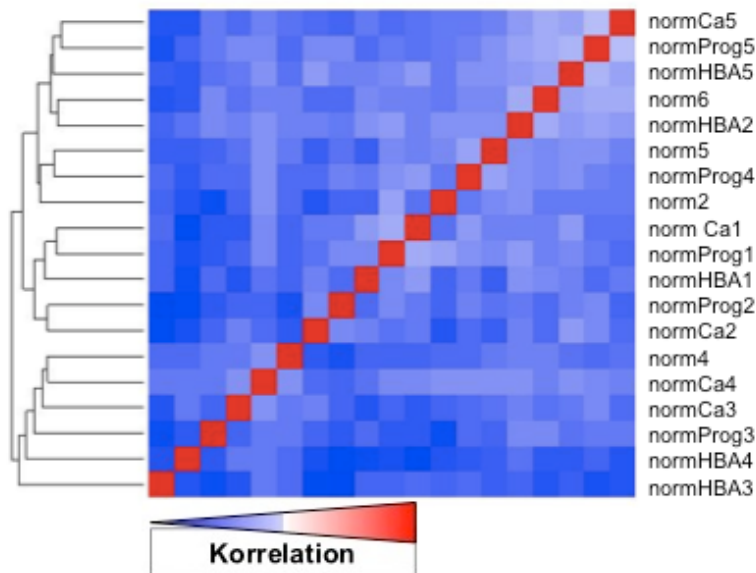


Abbildung 21: Heatmap zum Vergleich von steilen und flachen antepartalen P4-Verläufen bei „norm“-Tieren

Durch hierarchisches Clustern der Expressionsdaten anhand paarweiser Korrelationskoeffizienten wurde die Genexpression von „norm“-Tieren mit steilen und flachen P4-Verläufen untersucht. Es gab keinen Hinweis auf Homogenität. (Zuordnung der Tiere s. Tab. 4)

Abschließend kann gesagt werden, dass weder die antepartale P4-Dynamik noch die Höhe der P4-Plasmakonzentration zur Geburt einen Einfluss auf die plazentale Genexpression hatten.

V DISKUSSION

1 Konzeptionell-methodische Überlegungen

Die Retentio secundinarum (Ret. sec.) ist beim hochleistenden Milchrind eine der bedeutendsten Einzeltier-Erkrankungen. Die Kosten belaufen sich je nach klinischen und ökonomischen Konsequenzen auf bis zu \$ 285 pro Erkrankungsfall (GUARD, 1999). Die Erkrankungsinzidenz der Ret. sec. schwankt zwischen 6 und 12 % (ARTHUR, 1979; ESSLEMONT & KOSSAIBATI, 1996; SCOTT et al., 2005; DRILLICH et al., 2006). In dem Betrieb, in dem die Proben für die vorliegende Dissertationsarbeit genommen wurden, betrug die Erkrankungsinzidenz 20 %.

Die vielfältigen unter II 4.2 beschriebenen Erkrankungsursachen deuten auf komplexe Dysregulationsprozesse hin, die durch die Untersuchung von ätiologisch relevanten Einzelparametern schwer zu fassen sind. In der vorliegenden Arbeit wurde ein holistischer Ansatz auf der Ebene der Genexpression gewählt, wodurch ein Überblick über das gesamte Genom und damit über gestörte Regulationsprozesse auf Transkriptomebene möglich wurde. Ziel war es, mit Hilfe einer Transkriptomanalyse Plazentomgewebe von Kühen mit und ohne Ret. sec. zu vergleichen, um Unterschiede in der Genexpression aufzudecken.

Grundlage der vorliegenden Studie ist die erste Transkriptomanalyse zur Nachgeburtsablösung beim Rind von Streyl et al. (2012), in der Plazentome per Kaiserschnitt a.p. und via vaginalis i.p. entnommen und vergleichend untersucht wurden. Im aktuellen Ansatz haben wir Tiere mit den wichtigsten prädisponierenden Faktoren wie Hypokalzämie, Ketose, unphysiologische intrapartale P4-Werte und gesunde Tiere mit und ohne Ret. sec. miteinander verglichen (s.III3.2). Andererseits war es wichtig, weitere Störgrößen auf Seiten der Tiere weitgehend auszuschließen, um eine gute Reproduzierbarkeit der Resultate auf Transkriptomebene zu gewährleisten: Alle untersuchten Tiere gehörten zur Rasse Holstein Friesian, entstammten dem gleichen Betrieb und wurden im selben Abkalbe- und später Puerperal-Abteil gehalten. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass die zu be-

probenden Tiere über den gesamten Beobachtungszeitraum allgemein gesund waren. Dazu wurden die Tiere frequent klinisch untersucht und Temperaturmessungen unterzogen (s. III4.2). Ausgeschlossen wurden auch Tiere mit Dystokien und damit verbundenen aufwändigen geburtshilflichen Maßnahmen (z.B. Torsio uteri, zu große Früchte und Tiere mit verschleppten Geburten und Totgeburten). Die Abkalbung musste innerhalb von +/- sieben Tagen vom errechneten Kalbetermin erfolgen, um einen vergleichbaren Zeitrahmen für die Plazentareifung zu haben. In der aktuellen Arbeit wurden pro Tier drei Plazentome entnommen. Um möglichst vergleichbare Gewebeproben zu erhalten, wurde das Verfahren des Systematic Random Sampling zur Gewinnung der eigentlichen Gewebeproben angewendet. Durch diese Methode ist es möglich, die Beeinflussung der Probennahme durch den Faktor „Mensch“ auf ein Minimum zu reduzieren (HERBACH et al., 2005; MAYHEW, 2008). Auf diese Weise wurden drei Proben pro Plazentom gewonnen. Die so entstandenen neun Gewebeproben wurden für die Genexpression gepoolt und vergleichend untersucht. Dabei galt es sicherzustellen, dass die erhaltenen Expressionsunterschiede zwischen den Tieren wirklich auf Genexpressionsunterschiede und nicht auf unterschiedliche Gewebezusammensetzung zurückzuführen sind. Deshalb wurden die Anteile des Oberflächenepithels mit Hilfe eines morphometrischen Verfahrens bestimmt (s. Abb. 2 und 3), wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den oben aufgeführten Tiergruppe festgestellt wurden.

Die Ablösung der Nachgeburt ist ein komplexer Vorgang, dessen physiologische Mechanismen nach wie vor noch nicht vollständig verstanden sind. Durch eine Transkriptomanalyse können potentiell beteiligte Gene erfasst werden. Darauf aufbauend können Pathway-Analysen durchgeführt werden, um biologische Zusammenhänge zu erkennen. Die Transkriptomanalyse erlaubt es, alle Gene zu erfassen, die auf dem verwendeten Microarray aufgebracht sind und zum Probenentnahmezeitpunkt im Gewebe exprimiert wurden. Die Auswertung des Expressionsprofils ermöglicht zudem Schlussfolgerungen über die Funktion bestimmter Gene (BRANDT et al., 2002). Die Microarray-Methode wurde erstmals von SCHENA et al., 1995 vorgestellt. Sie gewährleistet eine schnelle und automatisierte Datengewinnung und -verarbeitung. Die Ergebnisse der Microarray-Methode korrelieren gut mit den Ergebnissen etablierter Genexpressionsverfahren wie der Northern-Blott-Technik oder der quantitativen Reverse-Transcriptase

PCR (DERISI et al., 1996; ALIZADEH et al., 1999; IYER et al., 1999). Bei einem p-Wert von $< 0,01$ erzielt die Microarray-Methode vergleichbare Ergebnisse wie die oben genannten Verfahren (NISHIU et al., 2002).

Da für unsere Fragestellung keine Kandidatengene bekannt waren, war die Wahl einer Methodik mit dem umfangreichsten Informationsangebot angeraten. Mit der Wahl eines Whole-Transcript-Arrays, der die neueste Generation der Microarrays darstellt, wurde ein experimentell-analytischer Ansatz gewählt, der möglichst viele Informationen durch einen einzigen Versuch liefert. Dabei muss aber beachtet werden, dass aufgrund post-transkriptioneller Regulationsmechanismen die Menge an detektierter mRNA jedoch nicht immer mit der Menge tatsächlich gebildeter Proteine korreliert (MACDONALD, 2001). Auch muss berücksichtigt werden, dass Prozesse, die nur auf Proteinebene ablaufen, wie z.B. die Phosphorylierung von Proteinen, nicht erfasst werden können.

Durch den holistischen Ansatz konnten zwar keine Unterschiede zwischen den vordefinierten Gruppen (s. IV1) gefunden werden, die aufgrund bekannter Prädispositionsfaktoren der Ret. sec. gebildet worden waren. Es war aber möglich, wichtige Unterschiede zwischen Tieren mit und ohne Ret. sec. zu dokumentieren.

Die große Datenmenge muss jedoch auch einer kritischen Betrachtung unterzogen werden: Das Genom des Rindes ist inzwischen vollständig sequenziert; allerdings ist die Funktion nicht aller detektierten Gene bekannt. Überdies birgt die große Datenmenge, die mit Hilfe des Microarray-Experiments generiert wurde, auch die Gefahr, dass wichtige Gene, die bei der Ablösung der Nachgeburt beteiligt sind, übersehen werden. Da bei einer direkten Gegenüberstellung der exprimierten Gene der „norm“- und „ret“- Tiere in der vorliegenden Arbeit nur eine relativ geringe Anzahl signifikant differentiell exprimierter Gene nachweisbar war, sind vermutlich ein Großteil der exprimierten Gene an gleichartigen, physiologischen Vorgängen beteiligt. Dies zeigt, dass bei der Analyse des Expressionsprofils der Tiere Unterschiede zwischen Gruppen durch die Masse an physiologisch exprimierten Genen überlagert werden können.

Damit eine Überlagerung von möglichen pathophysiologischen Mechanismen minimiert wird, wurde deshalb im zweiten Schritt ein reduzierter Datensatz analysiert. Die insgesamt im peripartalen Rinderplazentom exprimierten 22.166 Gene wurden mit den im gesunden peripartalen Plazentom differentiell exprimierten

Genen (1.226) aus der Arbeit von (STREYL et al., 2012) verglichen und auf übereinstimmende Gene reduziert. Für die weitere Analyse wurde mit diesem fokussierten Datensatz gearbeitet, um so das Expressionsprofil zu schärfen und damit Unterschiede in der Regulation zwischen „norm“- und „ret“-Tieren zu erkennen.

Die oben beschriebene Reduktion des Datensatzes brachte den entscheidenden Durchbruch: Bei 18 der ursprünglich untersuchten 40 Tiere (neun „norm“- versus neun „ret“-Tiere) konnten deutliche Unterschiede in der plazentalen Genexpression dargestellt werden, die mit der Pathogenese der Ret. sec. im Zusammenhang zu stehen scheinen. Die unten diskutierten Resultate beziehen sich also ganz überwiegend auf die Auswertung der Daten dieser Tiere (s. IV.3.3).

Bei den 22 restlichen beprobten Tieren (elf „norm“- und elf „ret“-Tiere) waren diese signifikanten Unterschiede nicht nachweisbar. Über die Gründe für Letzteres kann nur hypothetisiert werden: Bei der Ablösung der Nachgeburt handelt es sich zumindest zeitlich, möglicherweise aber auch räumlich, um einen dynamischen Reifungsprozess. Geht man davon aus, dass bei den Tieren mit Ret. sec. eine verzögerte Plazentareifung vorliegt, bei den Tieren ohne Ret. sec. aber auch zeitliche Schwankungen im physiologischen Reifungsprozess auftreten, scheint es naheliegend, dass bei einem Teil der Tiere – mit und ohne Ret. sec. – die plazentalen Genexpressionsprofile so nah beieinander lagen, dass keine signifikanten Unterschiede erkennbar wurden. Man bedenke, dass es eine akzeptierte Definition und damit Grundlage von Diagnose und Therapie ist, dass eine Ret. sec. dann vorliegt, wenn die Ablösung der Nachgeburt nicht innerhalb von 12 (!) Stunden p.p. erfolgte. In den meisten physiologischen Fällen geht die Nachgeburt jedoch schon in den ersten 3-4 Stunden p.p. ab. Die diesem relativ langen Zeitraum innewohnende zeitliche Dynamik konnte im Versuchsaufbau nur bedingt berücksichtigt werden.

Die Auswahl der 18 Tiere wurde mit Hilfe einer MeV-Analyse aus dem reduzierten Datensatz verifiziert (s. Abb. 11). Mit den differentiell exprimierten Genen dieser 18 Tiere wurde eine DAVID-Analyse angefertigt. Dabei waren bei den „ret“-Tieren gegenüber den „norm“-Tieren 234 Gene hochreguliert und 568 Gene herunterreguliert. Diese Gene wurden in funktionelle Cluster eingeteilt, um so funktionelle Gruppen bilden zu können (s. Tab. 5 und 6). Auf diese Weise konnten 30 differentiell exprimierte Gene, die potentiell an pro-inflammatorischen Prozessen beteiligt sind, gefunden werden, die bei „ret“-Tieren niedriger expri-

miert waren als bei „norm“-Tieren. Sie wurden mit Hilfe der Co-Pub-Analyse auf ihre genaue Funktion und ihre Zusammenhänge untersucht (s. Tab. 7).

Es ist nicht auszuschließen, dass durch diese Reduktion weiterführende Informationen verloren gegangen sind. Ohne die Reduktion des Datensatzes und ohne die Vorläuferstudie von STREYL et al. (2012) wären jedoch die nun offensichtlichen Zusammenhänge und Aussagen im Hinblick auf unsere Arbeitshypothese verborgen geblieben.

2 Betrachtung des plazentalen Transkriptom in Abhängigkeit von peripartalen peripheren Progesteron-Werten

In der Literatur wird der peripartalen P4-Blutkonzentration eine wichtige Rolle bei den Prozessen der Nachgeburtsablösung zugesprochen. Ein Abfall von P4 auf < 1 ng/ml spricht für den aktuell stattfindenden Abbau des C.l. graviditatis und somit für eine hohe Wahrscheinlichkeit der Kalbung innerhalb der nachfolgenden 36 Stunden (OTT et al., 1986). Bei Tieren mit Ret. sec. wurden im Vergleich zu Tieren ohne Ret. sec. a.p., i.p. und p.p. 0,5 ng/ml höhere P4-Plasma-Werte gefunden (AGTHE & KOLM, 1975). Darauf aufbauend sollte in der vorliegenden Arbeit die Hypothese geprüft werden, dass a.p. und kurz p.p. unphysiologisch hohe P4-Blutwerte die plazentale Genexpression beeinflussen. Dies wäre ein Hinweis auf eine Bedeutung der P4-Blutkonzentration bei der Nachgeburtsablösung. Die Auswahl der Tiere erfolgte anhand folgender Kriterien:

1. Tiere, die intrapartal P4-Werte > 1 ng/ml aufwiesen.
2. Tiere, die nach einem physiologischen antepartalen P4-Abfall < 1 ng/ml sub- oder kurz postpartal wieder einen Anstieg der P4-Blutkonzentrationen zeigten.
3. Tiere, die zwölf Stunden p.p. einen P4-Wert von $> 0,6$ ng/ml aufwiesen, wobei ein Wert $> 0,6$ ng/ml eine Überschreitung der Standardabweichung des Mittelwertes aller untersuchten Tiere zwölf Stunden p.p. darstellt (s. IV.3).

Außerdem wurde innerhalb der Gruppe der Tiere mit unphysiologisch hohen P4-Werten geprüft, ob es mRNA-Expressionsunterschiede zwischen ‚normProg‘- vs. ‚retProg‘-Tieren gibt (s. IV4).

Da auf der plazentalen Genexpressions-Ebene keine Unterschiede festgestellt werden konnten, gab es mit diesem Ansatz keinen Hinweis auf einen Einfluss von P4 i.p. oder innerhalb zwölf Stunden a.p. auf die Nachgeburtsablösung oder -verhaltung.

Des Weiteren wurden Verlauf und Höhe der P4-Werte a.p. betrachtet. Grundsätzlich findet 30 bis 40 Stunden a.p. ein rapider P4-Wert-Abfall auf $< 1\text{ng/ml}$ statt (HOFFMANN et al., 1977). Auch ein P4-Abfall ab dem dritten Tag vor der Geburt (EISSA & EL-BELELY, 1990) sowie ein rascher Abfall ein bis zwei Tage vor Geburt (ZDUNCZYK & JANOWSKI, 1989) sind beschrieben worden. Auf dieser Grundlage wurden die P4-Werte 12 bis 24 Stunden a.p. betrachtet. Die Versuchstiere wurden in drei verschiedene Verlaufsgruppen unterteilt (s. IV4.2.1), die im Grunde die Dynamik des kurz antepartalen P4-Abfalls abbilden. Anschließend wurden die Transkriptomdaten auf Gruppenunterschiede untersucht. Auch dieser Vergleich erbrachte keine Unterschiede hinsichtlich der plazentalen Genexpression.

In der vorliegenden Arbeit wurden die P4-Werte von 14 Tagen a.p. bis 12 Stunden p.p. analysiert. Dabei ergaben sich „steile“ und „flache“ Verlaufsformen des antepartalen P4-Abfalls; die Tiere konnten entsprechend gruppiert werden. Auch der Vergleich der plazentalen Genexpression von Tieren mit und ohne Ret. sec. sowie mit flachen und steilen P4-Verläufen (s. IV4.2.2) ließ keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Somit erbrachte keiner der auf Basis der peripheren ante- und intrapartalen P4-Konzentrationen durchgeführten Gruppenvergleiche einen Zusammenhang zwischen peripartaler Progesteronkonzentration und -dynamik, sowie der plazentalen Genexpression und damit mit der Pathogenese der Ret. sec.

Andererseits gibt es aber Hinweise in der Literatur, dass die Dynamik peripartaler P4-Konzentrationen doch einen Einfluss auf die Ablösung der Nachgeburt haben könnte. So zeigen entsprechende Untersuchungen, dass in der späten Trächtigkeit P4 beim Rind in großen Mengen in der Plazenta produziert wird (TSUMAGARI et al., 1994). Daher ist es möglich, dass die Effekte von P4 vor allem auf dessen lokaler Konzentration beruhen. Die P4-Werte in der vorliegenden Studie wurden aus dem Blutplasma bestimmt. Möglicherweise sind die peripher gemessenen P4-Werte daher nicht oder nur bedingt aussagekräftig. Da P4 zudem pulsatil ausgeschüttet wird (VON ENGELHARDT & BREVES, 2004), ist es möglich, dass der

antepartale Abfall der P4-Konzentration durch eine zwölfstündige Probenentnahme nicht exakt nachvollzogen werden konnte. Steroidhormone werden zudem über die Leber abgebaut. Auch ist ihre Abbaugeschwindigkeit von der Intensität der Leberstoffwechsel-Aktivität abhängig (KARLSON et al., 2005). Ist die Leber z.B. im Falle einer peripartalen Fettmobilisation und -einlagerung geschädigt, werden die Steroidhormone und somit auch P4 langsamer abgebaut; sie können somit länger im peripheren Blut nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wiesen jedoch die Tiere, die der Gruppe mit unphysiologischen P4-Werten zugeordnet worden waren, β -HBA-Werte auf, die im Bereich der Norm lagen. Des Weiteren zeigten die Tiere keinerlei Anzeichen einer klinischen Ketose (s. III.3.2)

Zu beachten ist weiter, dass in bovinen Karunkeln peripartal eine hohe Anzahl an P4-Rezeptoren exprimiert wird (SCHULER et al., 1999). Dies stützt einerseits die Annahme, dass vor allem lokale plazentale P4-Konzentrationen für die Nachgeburtsablösung oder -verhaltung von Bedeutung sind (SHENAVAI et al., 2010). Andererseits zeigen i.p. entnommene endometriale Gewebeprobe, dass Tiere, die eine Ret. sec. entwickeln, im Gegensatz zu Tieren mit ungestörtem Puerperium keinen signifikanten Abfall der P4-Rezeptorexpression im Endometrium aufweisen (BOOS et al., 2000). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass P4-gesteuerte Prozesse durchaus eine Rolle bei der Entwicklung einer Ret. sec. zu spielen scheinen. Da in unserer Studie weder die plazentale P4-Rezeptorexpression noch die lokale uterine P4-Konzentration bestimmt wurde, bedarf es weiterer Untersuchungen mit der Zielsetzung, die plazentale Genexpression mit den oben genannten lokalen P4-assoziierten Parametern direkt in Zusammenhang zu bringen.

3 Bedeutung pro-inflammatorischer Chemokine und Zytokine bei der Nachgeburtsablösung

Für die Beteiligung des prädisponierenden Faktors „abweichende peripartale P4-Dynamik“ an der plazentalen Genexpression und damit an der Entstehung der Nachgeburtsverhaltung beim Rind konnten also keine ausreichenden Hinweise gefunden werden. Im parallel bearbeiteten Teilprojekt waren zudem kein Hinweise für bedeutende Effekte von subklinischer Hypokalzämie und Ketose auf die plazentale Genexpression zu finden gewesen. Deshalb wurde in den weiteren Untersuchungen unabhängig von der unter III3.2 beschriebenen Gruppenbildung in der gesamten Probandengruppen („norm“-Tiere n=20; „ret“-Tiere n=20) nach pathogenetisch relevanten Genexpressionsveränderungen gesucht. Dazu wurde der Datensatz der vorliegenden Studie mit Genen verglichen, die in der Vorläufer-Studie von STREYL et al. (2012) im Vergleich von kurz a.p. und i.p. beprobten Kühen als im Plazentom signifikant differentiell exprimiert identifiziert werden konnten. Um das Expressionsprofil zu schärfen, wurde deshalb der Datensatz von 22.166 Genen auf einen Datensatz aus 1.266 Genen reduziert. Ein Teil dieser 1.266 Genen konnte in der Studie von STREYL et al. (2012) und auch in der aktuellen Studie physiologischen Prozessen der Immunreaktion, der Apoptose und dem Umbau der Extrazellulären Matrix (EZM) zugeordnet werden. Ihnen ist nach derzeitigem Kenntnisstand eine wichtige Rolle bei der Ablösung der Nachgeburt zuzusprechen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Problemstellung „Rolle immunologischer Mechanismen für die Nachgeburtsablösung“ bearbeitet. Die Gene, die mit dem Umbau der EZM und der Apoptose assoziiert sind, werden in einer weiteren Dissertationsarbeit untersucht.

Zur besseren Verständlichkeit sind im Folgenden die mRNA-Ergebnisse kursiv geschrieben, während die mRNA-Produkte nicht-kursiv aufgeführt sind.

In anderen Studien wurde eine Vielzahl differentiell exprimierter Gene von pro-inflammatorischen Chemokinen und Zytokinen gefunden, die mit der Nachgeburtsablösung im Zusammenhang zu stehen scheinen. Beim Menschen ist die Ak-

tivierung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL-1 β , IL-6, IL-8 oder TNF- α für den Ablauf einer normalen Geburt essentiell (CHRISTIAENS et al., 2008). Dies steht im Zusammenhang mit dem antepartalen Konzentrationsabfall von P4. Es kommt dabei zum Einstrom von Leukozyten in das Plazentagewebe und unter anderem zur Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren, die vermutlich an der Ablösung der Nachgeburt beteiligt sind (KELLY, 1996).

Die mRNA solcher pro-inflammatorischen Mediatoren konnte in unterschiedlichem Maße in den Transkripten der Versuchstiere der vorliegenden Studie gefunden werden. In den Plazentomproben von „ret“-Tieren wurde im Vergleich zu „norm“-Tieren eine geringere Expression von *Chemokin (C-C motif) ligand 2 (CCL-2)* (2fach niedriger), *Chemokin (C-X-C motif) ligand 5* (2-fach niedriger), *Chemokine (c-c motif) ligand 8* (2-fach niedriger), *Interleukin-8* (2-fach niedriger), *CXCL4/PF4* (2-fach niedriger) und *TNFSF4* (1,6-fach niedriger) gefunden. CCL-2, CXCL5 und CCL8 sind für die Chemotaxis von Monozyten und Makrophagen ausschlaggebend (TAUB et al., 1995; WEMPE et al., 1997; CASTELLANI et al., 2009); PF4 lockt PMN und Monozyten an (EISMAN et al., 1990). Sind diese Chemokine geringer exprimiert, ist zu vermuten, dass weniger Monozyten, Makrophagen und PMN in die feto-maternale Grenzschicht der Plazentome gelockt werden.

Makrophagen haben beim Ablösungsprozess der Nachgeburt vermutlich eine wichtige Aufgabe. Ihre Funktion ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (MIYOSHI et al., 2002). Kurz nach der Geburt sind sie zahlreich im Parenchym der Karunkeln zu finden. Ihre saure Phosphataseaktivität unterscheidet sich bei Tieren mit und ohne Ret. sec., wobei sie bei Tieren mit Ret. sec. reduziert ist (MIYOSHI et al., 2002). Diese Phagozytoseaktivität scheint mit der herannahenden Geburt zuzunehmen und zu Gewebeverlusten zu führen (Verdauung von Zell- und Stützgewebe), die die Lösung der Karunkeln aus den Krypten begünstigen und schlussendlich zur Ablösung der Nachgeburt führen. Ist die Phagozytoseaktivität der Makrophagen geschwächt, bleibt das Zell- und Stützgewebe und so auch die karunkuläre Struktur länger als notwendig intakt. Es wäre also denkbar, dass bei Tieren mit Ret. sec. p.p. die Karunkeln ihren vorgeburtlichen anatomischen und physiologischen Status beibehalten, womit eine Ablösung der fetalen Plazenta nicht möglich oder der Prozess der Lösung zumindest deutlich verlangsamt ist (MIYOSHI & SAWAMUKAI, 2004). Zudem produzieren aktivierte Makropha-

gen pro-inflammatorische Zytokine wie z.B. TNF- α , IL-1 β und IL-8, die u.a. der Chemotaxis von Leukozyten dienen (ELLIOTT et al., 2000; GOLDENBERG et al., 2000; MIYOSHI & SAWAMUKAI, 2004). Vor allem neutrophile Leukozyten sind wichtig im Zusammenhang mit dem Ablösungsprozess der Nachgeburt. Sie enthalten Enzyme, die dem Um- und Abbau der EZM dienen, wie z.B. MMP8 und MMP9, die als Kollagenasen (MMP8) und Gelatinasen (MMP9) wirken (OSMERS et al., 1995; KELLY, 1996).

Viele Autoren haben die Chemotaxis von Leukozyten in das Plazentagewebe im Zusammenhang mit der Ablösung der Nachgeburt untersucht (GUNNINK, 1984d, 1984c, 1984b, 1984a; HEUWIESER et al., 1985; HEUWIESER et al., 1986): Beim Menschen konnte nachgewiesen werden, dass ausgehend von der Choriodecidua Chemokine und Zytokine während der Geburt von Leukozyten in die Eihäute gelockt werden (GOMEZ-LOPEZ et al., 2009). Die dabei wirkenden Chemokine sind IL-8, CXCL-10, CCL2 und CCL3. Bei den Zytokinen handelt es sich um TNF- α und IL-1 β (GOMEZ-LOPEZ et al., 2011). Stellt man die Ergebnisse der vorliegenden Studie den oben genannten Ergebnissen gegenüber, scheint es sehr naheliegend, dass durch die reduzierte Expression chemotaktischer Mediatoren die Migration von Monozyten, Makrophagen und Granulozyten in die fetomaternal Grenzschicht der Plazentome herabgesetzt ist.

Für die Geburt bei der Frau wurde IL-1 β als ein weiteres wichtiges Zytokin identifiziert; seine Aufgabe besteht in der chemotaktischen Anlockung von Monozyten (LEBOVIC et al., 2002). Die erhöhte lokale Konzentration von IL-1 β trägt dazu bei, dass die PGE₂-Synthese im Chorioamnion angeregt wird. Die Synthese von PGE₂ spielt eine wichtige Rolle bei der Reifung der Zervix, bei der myometrialen Weitung und den Kontraktionen des Myometriums (FURUTA et al., 2000). Sowohl IL-1 β als auch TNF α spielen bei der Frau am Ende der Schwangerschaft eine wichtige Rolle bei plazentalen Reifungsprozessen. Sie dienen offenbar der Schwächung der Verbindung zwischen den Eihäuten und der maternalen Plazenta, indem sie Kollagenumbau und Apoptose begünstigen. Proben aus humanen Eihäuten wurden in vitro in ein Medium mit IL-1 β oder TNF α gegeben. Es konnte eine dosis- und zeitabhängige-Degradation der Eihäute festgestellt werden; außerdem wurde die Degradierung von Kollagen hervorgerufen. Zusätzlich wurde eine erhöhte Teilung von Poly(ADP-ribose) polymerase beobachtet, was auf eine dosisabhängige Zunahme der Apoptose hinweist (MOORE et al., 2006). Eine nied-

rigere Expression dieser Zytokine bei den „ret“-Tieren unserer Studie (z.B. IL-1 β 1,6-fach niedriger) deutet auf ähnliche Mechanismen beim Rind hin: Auch hier scheint die Plazentareifung durch verringerten Umbau der EZM und eine reduzierte Apoptose verzögert zu sein.

Viele Studien beim Menschen, aber auch beim Rind, haben gezeigt, dass das Endometrium während der Geburt von Leukozyten infiltriert wird (HEUWIESER et al., 1986; KESKI-NISULA et al., 2003; OSMAN et al., 2003). Ein wichtiges Zytokin scheint dabei IL-8 zu sein. In der vorliegenden Arbeit war es bei „ret“-Tieren 2,0-fach niedriger exprimiert als bei „norm“-Tieren. Dieses Resultat weist in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse von KIMURA et al. (2002): Die Autoren entnahmen Kühen 14 Tage a.p. bis 14 Tage p.p. Blut und bestimmten die IL-8-Konzentration im Plasma. Tiere, die eine Ret. sec. entwickelten, zeigten schon a.p., besonders aber i.p. signifikant niedrigere IL-8-Plasma-Konzentrationen als Tiere, die keine Ret. sec. entwickelten. Die IL-8-Plasma-Konzentration blieb bei Tieren mit Ret. sec. bis 14 Tage p.p. unter den Werten von Tieren mit physiologischem Abgang der Nachgeburt (KIMURA et al., 2002). Dieselbe Arbeitsgruppe hat auch die chemotaktische Aktivität von Leukozyten gemessen, indem sie ein Homogenisat aus Kotelydonen von Tieren mit zeitgerechtem Abgang der Nachgeburt herstellten und in einer Chemotaxis-Kammer einsetzten. Außerdem versuchten sie, die chemotaktische Wirkung des Kotelydonen-Homogenisats auf Leukozyten zu beweisen, indem sie einen Antikörper für IL-8 zugaben, wodurch IL-8 gebunden und die chemotaktische Aktivität der Kotelydonen um 41% reduziert wurde (KIMURA et al., 2002). Dieses Ergebnis beweist die Präsenz und damit die Bedeutung von IL-8 im peripatalen bovinen Plazentom; es spielen jedoch weitere Mediatoren eine Rolle, da die Chemotaxis der Leukozyten nicht vollständig blockiert werden konnte. Ausgehend davon betrachteten KIMURA et al., (2002) die verringerte PMN-Funktion nicht als Ergebnis einer Ret. sec., vielmehr betrachten sie die geringe plazentale Anzahl und reduzierte Funktionalität von PMNs als deren Ursache.

Ähnliche Mechanismen konnten auch beim Menschen beobachtet werden. So wurde bei physiologischer Geburt eine erhöhte IL-8-Konzentration im Myometri-um festgestellt, welche für die Infiltration von PMNs in das Uterusgewebe verantwortlich gemacht wird (ELLIOTT et al., 2000). IL-8 wird von verschiedenen Zellen wie Endothelzellen, Makrophagen und phagozytierenden, also aktivierten,

PMNs produziert (BAZZONI et al., 1991; ELLIOTT et al., 2000). Diesem Zytokin/Chemokin wird eine potentielle Bedeutung für die Einleitung und den Fortschritt der Geburt zugesprochen. Durch Aktivierung von PMN, die proteolytische Enzyme wie Kollagenasen und Elastasen freisetzen, wird der Umbau der EZM durch Änderung der Kollagenstruktur begünstigt (OSMERS et al., 1992; MOORE et al., 2006).

Ein weiteres bei den Tieren mit Ret. sec. niedriger exprimiertes Gen ist *colony stimulating factor 2 (CSF2)*. CSF2 wirkt aktivierend auf Monozyten und deren Reifung (SUZUKI et al., 2004). CSF2 wurde auch in der Gebärmutter von Frauen gefunden (SHEN et al., 2006). Hier wurde ein starker, synergistischer Effekt von CSF2 mit IL-8 für die Chemotaxis von PMNs festgestellt. Zwar kann der Effekt noch nicht genau erklärt werden. Es wird aber vermutet, dass die chemotaktische Aktivität von IL-8 durch CSF reguliert werden kann.

Für den biologischen Prozess der Extravasation und Chemotaxis von PMN und Monozyten sind außerdem Zell-Adhäsionsmoleküle von großer Bedeutung. Die Adhäsionsmoleküle Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), -2, -3; Platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1) und Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) bilden eine Gruppe von zellulären Adhäsions-Molekülen, die die Interaktionen zwischen Endothelzellen und Leukozyten vermitteln. Sie sind dafür bekannt, die Leukozytenmigration über mikrovaskuläre Barrieren hinweg zu steuern (KANDA et al., 1998). ICAM-1 wird von einer Vielzahl von Zellen gebildet. Leukozyten nutzen dessen Expression, um an Endothelzellen zu binden (VAN BUUL et al., 2010). Besonders wichtig sind dabei ICAM-1 und VCAM-1 sowie ihre regulierenden Gene. Die niedrigere mRNA-Konzentration von *ICAM-1* und *VCAM-1* in den Plazentomproben der „ret“-Tiere könnte ebenfalls dazu führen, dass weniger Leukozyten aus dem Blut in das Plazentagewebe einwandern.

IL-1 β ist ein Zytokin, das die Chemotaxis von Monozyten begünstigt (LEBOVIC et al., 2002). Außerdem reguliert es aktiv die *ICAM-1*-Expression in den glatten Muskelzellen der Gefäße. Es scheint also ein wichtiger Faktor bei der Bindung von Monozyten und PMN an die Blutgefäßwände zu sein (WANG et al., 1994). Die niedrigeren mRNA-Konzentrationen von *IL-1 β* bei „ret“-Tieren weisen darauf hin, dass möglicherweise die Migration von Monozyten aufgrund einer herab-

gesetzten *ICAM-1*-Expression reduziert ist. *ICAM-1* wird auch von Lymphozyten exprimiert (WILCZYNSKI et al., 2002). Bei Infiltrationsversuchen der Lunge von *ICAM-1*-Knockout-Mäusen mit LPS wurde gegenüber Wild-Typ-Mäusen eine um etwa 50 % reduzierte Leukozytenzahl in der bronchoalveolären Lavage gefunden. Bei Wild-Typ-Mäusen, denen Anti-*ICAM-1*-Antikörper verabreicht wurden, sank die Anzahl von Leukozyten in der bronchoalveolären Lavage ebenfalls um etwa die Hälfte (BASIT et al., 2006). Somit lässt die niedrigere Expression von *ICAM-1* in den Plazentomen von „ret“-Tieren ebenfalls auf eine geringere Chemotaxis von Leukozyten in das plazentale Gewebe schließen.

Zusammenfassend betrachtet ist das fein regulierte funktionelle Netzwerk von Chemokinen und Zytokinen als von entscheidender Bedeutung für die Nachgeburtsablösung zu verstehen (WINKLER & RATH, 1996). So kann man anhand unserer Ergebnisse schlussfolgern, dass eine gestörte Chemokin- und Zytokinexpression im Plazentom mitverantwortlich für eine Störung der Nachgeburtsablösung beim Rind ist.

Besteht zwischen den MHC-I-Proteinen von Kuh und Fetus Verträglichkeit, erhöht sich die Inzidenz der Ret. sec. (JOOSTEN et al., 1991). Das bedeutet, dass die maternale Erkennung von fetalen MHC-I-Antigenen eine Immunantwort auszulösen scheint, die zur Trennung der fetalen und maternalen Anteile der Plazenta beiträgt (DAVIES et al., 2004). Im Gegensatz zu Trächtigkeiten mit inkompatiblen MHC-I-Antigenen wurde eine signifikant niedrigere Leukozytenanzahl, Zytokin-Expression und Apoptose der Trophoblastzellen in bovinen Plazentomen von Trächtigkeiten mit kompatiblen MHC-I-Proteinen gefunden (DAVIES et al., 2004).

In der vorliegenden Studie wurde *MHC-I heavy chain* bei „ret“-Tieren 2-fach niedriger exprimiert als bei „norm“-Tieren. Dies ist als ein weiterer Hinweis auf die Beteiligung MHC-I-regulierter Mechanismen am Prozess der Nachgeburtsablösung anzusehen. Möglicherweise steht das Phänomen der feto-maternalen Inkompatibilität ganz am Anfang der nachgeordneten überwiegend proinflammatorischen Mechanismen. Weiterführende Untersuchungen sollten dem zugrundeliegenden „Umschaltmechanismus“ nachgehen, der dafür sorgt, dass eine etwa neunmonatige Phase der lokalen Frucht-, als Semi-Allograf-Akzeptanz, abrupt in eine feto-maternale Inkompatibilität übergeleitet wird, die die Ablösungs- und

Abstoßungsprozesse in der Plazenta erst möglich machen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit werfen die Frage auf, ob es an einem Mangel an proinflammatorischen Stoffen liegt, dass die Nachgeburt bei einem Teil der Tieren nicht abgeht, oder ob zum Zeitpunkt der Probenentnahme nicht genügend chemotaktisch aktive Zellen in der Gebärmutter vorhanden waren. Zur Beantwortung der Frage, was Ursache und was die Folge ist, quasi die Frage nach der Henne und dem Ei, müssen weitere funktionelle Experimente vor allem *in vitro* durchgeführt werden.

4 Schlussfolgerungen

Die Ret. sec. beim Rind ist über Jahrzehnte intensiv beforscht worden. Trotzdem blieben die für die Störung des Nachgeburtsabgangs verantwortlichen Mechanismen bisher weitgehend unverstanden. Durch eine Vorläuferstudie der eigenen Arbeitsgruppe konnte eine signifikante Beteiligung proinflammatorischer Faktoren und Mechanismen an der Nachgeburtsablösung belegt werden. Basierend auf diesen Resultaten wurde im vorliegenden Projekt die Hypothese geprüft und letztlich bestätigt, dass die gestörte plazentomale Expression von Genen wichtiger proinflammatorischer Chemokine und Zytokine ursächlich mit einer gestörten Nachgeburtsablösung im Zusammenhang steht. Die Frage, ob eine unphysiologische Dynamik des P4-Abfalls und/oder intra- und postpartal erhöhte P4-Werte mit der Ret. sec. in Zusammenhang stehen, konnte mit den vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden. Da der antepartale P4-Abfall für viele geburtsrelevante Prozesse von zentraler Bedeutung zu sein scheint, bleibt dessen Einfluss auf die Regulation proinflammatorischer Phänome in der Plazenta weiter in der Diskussion. Studien mit speziell zugeschnittenen Tiermodellsystemen, die vor allem auf die lokale plazentale Progesteronwirkung und auf Produkt- und Rezeptorebene abzielen, könnten entsprechende Antworten liefern.

Damit hat die vorliegende Studie wichtige Informationen geliefert, die insbesondere im Bereich der proinflammatorischen Chemokine und Zytokine Kandidaten vermuten lassen, die potentiell als prophylaktische oder therapeutische Wirkstoffe für die Behandlung der Ret. sec. in Frage kommen. Entsprechende weiterführende Experimente sind in der hiesigen Arbeitsgruppe in Vorbereitung.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Bedeutung immunologischer Mechanismen für die Pathogenese der Retentio secundinarum beim Rind

Die peripartale Phase des Rindes ist durch bedeutende immunologische und endokrinologische Veränderungen gekennzeichnet. Ein Zusammenhang mit der medizinisch wie wirtschaftlich bedeutsamen Retentio secundinarum (Ret. sec.) ist aufgrund einer ganzen Reihe von Beobachtungen naheliegend. Zur Erforschung zugrunde liegender Mechanismen wurde eine Transkriptomstudie mit Plazentomproben durchgeführt. Jeweils drei Plazentome wurden intrapartal bei Kühen der Rasse Holstein-Friesian (n=180) gewonnen.

Vierzig Tiere mit und ohne Ret. sec. wurden für die Transkriptomstudie ausgewählt (je n=20). Mittels Systematic Random Sampling wurden pro Tier jeweils drei Gewebeproben aller drei Plazentome gewonnen. Initial wurde die Zusammensetzung der Gewebeproben morphometrisch analysiert. Wegen der angenommenen Bedeutung der plazentalen Endometriumzellen für die Regulation der Nachgeburtsablösung wurden die Epithelzellen mit einer Zytokeratin-Färbung markiert. Weder zwischen einzelnen Tieren noch zwischen den Tieren mit und ohne Ret. sec. unterschied sich der Anteil an Epithelzellen an der Gesamtzellpopulation der Plazentomproben signifikant. Somit war von einer Vergleichbarkeit der Gewebeproben in den Genexpressionstudien auszugehen.

Eine Grundhypothese des Gesamtprojektes war, dass sich prädisponierende Faktoren der Ret. sec., nämlich subklinische Hypokalzämie, subklinische Ketose und ante- und intrapartal unphysiologisch hohe P4-Werte auf die Genexpression im Plazentom und damit auf den Verlauf der Nachgeburtsablösung auswirken. Deshalb wurden 40 Kühe acht Gruppen (jeweils n=5) zugeordnet. Weder der Einflussfaktor „Ret. sec.“ noch die genannten Erkrankungs-prädisponierenden Faktoren führten zu einer differentiellen Genexpression in den Gruppenvergleichen.

Um die Bedeutung der P4-Dynamik im Peripartum auf die Nachgeburtsablösung genauer zu untersuchen, wurden die P4-Blutwerte aller 40 Kühe analysiert. Es

konnte eine Gruppierung in relativ „steile“ (n=15) oder „flache“ (n=25) P4-Absenkungen zur Geburt hin vorgenommen werden. In einem weiteren Ansatz wurden Tiere mit 24 bis 12 Stunden a.p. hohen, mittleren und niedrigen P4-Werten verglichen: Es zeigten sich jedoch jeweils keinerlei Gruppenunterschiede in der Genexpression im Plazentomgewebe. Die Fragestellung kann trotzdem nicht als abschließend geklärt betrachtet werden, da sie nur auf der Basis der verschiedenen Blut-P4-Werte bearbeitet wurde, die lokale plazentale P4-Produktion und -Konzentration jedoch von Bedeutung sein könnte.

Zur Fragestellung der Bedeutung von Immunmechanismen für die Entstehung der Ret. sec. wurde der Datensatz von 22.166 auf 1.226 Gene reduziert. Dazu wurden die Proben dieser Studie anhand der differentiell exprimierten Gene der Vorläuferstudie geclustert, um so eine Einteilung in „normal“ (= „norm“ ähnlich zu i.p.-Daten der Vorläuferstudie) und Ret. sec. (= „ret“ ähnlich zu a.p.-Daten der Vorläuferstudie) vorzunehmen.

Dabei wurden bei 18 Tieren (9 Tiere mit und 9 ohne Ret. sec.) 30 differentiell exprimierte Gene gefunden, die an proinflammatorischen, aber auch an mit der Nachgeburtsablösung assoziierten Prozessen beteiligt sind. Die restlichen 22 Tiere mussten von dieser Analyse ausgeschlossen werden, weil bei ihnen keine differentiell exprimierten Gene gefunden werden konnten.

Bei den 30 differentiell exprimierten Genen handelt es sich vor allem um Zytokine und Chemokine, die im Zusammenhang mit der frühen Phase einer angeborenen Immunantwort stehen. Dies stärkt die Hypothese, dass die Immigration verschiedener Leukozytensubpopulationen in das peripartale Plazentom von herausragender Bedeutung für die Ablösungsprozesse der Nachgeburt ist. So wird *IL-8* eine chemoattraktive Funktion insbesondere für neutrophile Granulozyten überhaupt, aber auch in den feto-maternalen Grenzschichten der Plazenta zugesprochen. Studien zur humanen und auch zur bovinen Plazenta haben gezeigt, dass die plazentale Genexpression von *IL-8* unter physiologischen Bedingungen intrapartal erhöht ist. Die mRNA dieses Chemokins war in der vorliegenden Arbeit bei Tieren mit Ret. sec. 2-fach niedriger exprimiert als bei den Kontrolltieren. *CCL2*, *CXCL5* und *CCL8* sind für die Chemotaxis von Monozyten und Makrophagen wichtig. Diese Zellen haben im Gewebe eine wichtige immun-regulative Funktion und eine starke Phagozytoseaktivität, die zum Ende der Trächtigkeit vermutlich zu Gewebeverlusten führt und damit zur Lösung der Nachgeburt beitragen kann.

Diese drei Zytokine waren bei Ret. sec.-Tieren ebenfalls niedriger exprimiert als bei Tieren mit physiologischem Nachgeburtsabgang. Die Genexpression von IL1- β , als wichtiger Faktor bei Umbauvorgängen von Kollagen und bei der Apoptose von humanen plazentalen Zellen, war bei Tieren mit Ret. sec. schwächer als bei Tieren ohne Ret. sec. Die Gene wichtiger Zelladhäsionsmoleküle, wie *ICAM-1* und *VCAM-1*, die die Adhäsion von Leukozyten an andere Zellen bzw. an die Gefäßwand ermöglichen, waren bei Tieren mit Ret. sec. ebenfalls herunterreguliert.

In dieser ersten holistischen Vergleichsstudie von Tieren mit und ohne Ret. sec. wurde eine komplexe Beteiligung proinflammatorischer Faktoren und Prozesse an der Ablösung der Nachgeburt gezeigt. Entsprechende detaillierte Kenntnisse sind die Basis, nach neuen Ansätzen für eine verbesserte Prophylaxe und Therapie bei der bovinen Ret. sec. zu suchen oder die selektive Zucht auf eine Resistenz gegen diese Erkrankung voranzubringen.

Gefördert durch die Firma Pfizer Animal Health Europa

VII SUMMARY

The Significance of immunological Mechanisms regarding the Pathogenesis of the Retentio Secundinarum in Cattle

The peripartal period of the cow is characterized by significant immunological and endocrinological changes. A number of observations suggest that both the medically and economically relevant retention of the fetal membranes is related to these changes. In order to research the underlying mechanisms a transcriptome study of placentomal samples was accomplished, therefore three placentomes were extracted *intra partum* (n =180 cows; Holstein-Friesian).

Employing systematic random sampling three tissue samples of each of the three placentomes were taken. Initially the composition of the tissue was analyzed by morphometrical analysis. With regard to the assumption that the placental endometrium cells have an impact on the regulation of fetal membranes, the epithelial cells were stained with a cytoceration stain. No significant differences regarding the number of epithelial cells compared to the entire cell population could be observed, neither among the individual animals nor among the animals with or without retained placenta. Therefore it could be assumed that the samples in the gene expression study are comparable.

It was one of the project's basic hypothesis that predisposing factors such as subclinical hypocalcaemia, subclinical ketosis and *intra* or *post partal* non physiologically high p4-levels might affect the gene expression in the placentome and hence on the expulsion of the fetal membranes. Therefore 40 cows were selected according to blood analyses and attributed to eight groups (n=5 each). By comparing these groups, it could be demonstrated that none of the predisposing factors of RFM mentioned above had any effect on the differentially expressed genes in this study.

In order to investigate the impact of the P4-dynamic on the expulsion of the fetal membranes during the *peripartum* period, the P4-courses of all 40 cows were analyzed. Thus it was possible to distinguish relatively steep (n=15) and relatively flat (n=25) P4-blood-levels close to *a.p.* In a further approach animals with steep, moderate and flat P4-levels 24 to 12 hours *a.p.* were compared. No differences in

the placental tissue's gene expression eventuated. However this issue cannot be regarded as fully resolved, because it was addressed merely on the basis of blood p4-levels. Local placental P4-production and -concentration might also be important.

To explore the relevance of innate immune mechanisms related to the development of RFM, the data set was reduced from 22,166 to 1,226 genes. To this effect the samples of this study were clustered by reference to the precursor study, in order to obtain a classification into "normal" (= "norm," similar to a.p. data of the precursor study) and ret. sec. ("ret", similar to the i.p. data of the precursor study). Thereby 30 differentially expressed genes involved in pro-inflammatory processes and associated with the expulsion of the fetal membranes were detected in 18 animals (nine animals with and nine without RFM). The 22 remaining animals not displaying any differentially expressed genes had to be excluded.

The majority of the 30 differentially expressed genes are cytokines and chemokines related to the early phase of the innate immune response. This supports the hypothesis that the immigration of leukocyte sub-populations into the placentome is of significant importance for the expulsion of the fetal membranes. IL-8 is attributed a chemoattractive function, especially as neutrophil granulocytes are concerned in general, but also in the fetal boundary layers of the placenta. Studies on the human and also on the bovine placenta proved that the placental gene expression of *IL-8* is, physiological conditions given, intra partal increased. In this study the RNA of this chemokine was expressed two times lower in animals with RFM as compared to the animals in the control group. CCL2, CXCL5 and CCL8 are important for the chemotaxis of monocytes and macrophages. These cells perform an important immune-regulative function in the tissue and an intensive phagocytic activity, which probably leads to the loss of tissue towards the end of the pregnancy and hence to the expulsion of the fetal membranes. These three cytokines were also lower expressed in animals with RFM compared to animals with physiological expulsion of the fetal membranes. The gene expression of IL1- β , being an important factor during conversion processes of collagens and during the apoptosis of human placental cells, was lower in animals with RFM than in animals without RFM. The genes of important cell adhesion molecules like *ICAM-1* and *VCAM-1*, that enable the adhesion of leukocytes and other cells on to the wall of blood vessels, were also lower in animals with RFM.

In this first comparative holistic study of animals with and without RFM, a complex participation of pro-inflammatory factors and processes involving the expulsion of the fetal membranes were found. Respective detailed knowledge paves the way to find approaches to improve prophylaxis and therapy for bovine retained placenta or to advance selective breeding aiming at improved resistance against this disease.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

Abadia-Molina AC, Ruiz C, Montes MJ, King A, Loke YW, Olivares EG. Immune phenotype and cytotoxic activity of lymphocytes from human term decidua against trophoblast. *J Reprod Immunol* 1996; 31: 109-23.

Agthe O, Kolm HP. Oestrogen and progesterone levels in the blood plasma of cows with normal parturition or with a retained placenta. *J Reprod Fertil* 1975; 43: 163-6.

Akers RM, Lefcourt AM. Teat stimulation-induced prolactin release in non-pregnant and pregnant Holstein heifers. *J Endocrinol* 1983; 96: 433-42.

Al-Sadi HI, Majeed AF, Ridha AM. Histopathology of retained bovine fetal membranes. *Theriogenology* 1994; 42: 273-8.

Alizadeh A, Eisen M, Davis RE, Ma C, Sabet H, Tran T, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore DT, Hudson JR, Jr., Chan WC, Greiner T, Weisenburger D, Armitage JO, Lossos I, Levy R, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. The lymphochip: a specialized cDNA microarray for the genomic-scale analysis of gene expression in normal and malignant lymphocytes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1999; 64: 71-8.

Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclooxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal'. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 581-6.

Arthur GH. Retention of the afterbirth in cattle: A review and commentary. *Vet Annual* 1979; 19: 26-36.

Atkinson BA, King GJ, Amoroso EC. Development of the caruncular and intercaruncular regions in the bovine endometrium. *Biol Reprod* 1984; 30: 763-

74.

Bainbridge DR, Sargent IL, Ellis SA. Increased expression of major histocompatibility complex (MHC) class I transplantation antigens in bovine trophoblast cells before fusion with maternal cells. *Reproduction* 2001; 122: 907-13.

Basit A, Reutershan J, Morris MA, Solga M, Rose CE, Jr., Ley K. ICAM-1 and LFA-1 play critical roles in LPS-induced neutrophil recruitment into the alveolar space. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L200-7.

Bazzoni F, Cassatella MA, Rossi F, Ceska M, Dewald B, Baggiolini M. Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8. *J Exp Med* 1991; 173: 771-4.

Belt AR, Baldassare JJ, Molnar M, Romero R, Hertelendy F. The nuclear transcription factor NF-kappaB mediates interleukin-1beta-induced expression of cyclooxygenase-2 in human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 359-66.

Birgel EH, Jr., Grunert E, Soares JA. [The preliminary stage of labor in cattle in relation to the clinical signs of labor and the course of progesterone secretion for the prediction of the calving time]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1994; 101: 355-9.

Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 197-250.

Bjorkman N. Morphological and histochemical studies on the bovine placenta. *Acta Anat (Basel)* 1954; 22: 1-91.

Bolander FF, Ulberg LC, Fellows RE. Circulating placental lactogen levels in dairy and beef cattle. *Endocrinology* 1976; 99: 1273-8.

Boos A, Kohtes J, Stelljes A, Zerbe H, Thole HH. Immunohistochemical assessment of progesterone, oestrogen and glucocorticoid receptors in bovine placentomes during pregnancy, induced parturition, and after birth with or without retention of fetal membranes. *J Reprod Fertil* 2000; 120: 351-60.

Boos A. Immunohistochemical assessment of collagen types I, III, IV and VI in biopsy samples of the bovine uterine wall collected during the oestrous cycle. *Cells Tissues Organs* 2000; 167: 225-38.

Boos A, Stelljes A, Kohtes J. Collagen types I, III and IV in the placentome and interplacentomal maternal and fetal tissues in normal cows and in cattle with retention of fetal membranes. *Cells Tissues Organs* 2003; 174: 170-83.

Bostedt H, Schels H, Gunzler D. [Clinical and bacteriological findings in the genital tract of cattle in the first 3 weeks of puerperium following difficult parturition]. *Zentralbl Veterinarmed B* 1979; 26: 397-412.

Brandt S, Kloska S, Altmann T, Kehr J. Using array hybridization to monitor gene expression at the single cell level. *J Exp Bot* 2002; 53: 2315-23.

Bulmer JN, Johnson PM. Macrophage populations in the human placenta and amniochorion. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 393-403.

Burton JL, Madsen SA, Chang LC, Weber PS, Buckham KR, van Dorp R, Hickey MC, Earley B. Gene expression signatures in neutrophils exposed to glucocorticoids: a new paradigm to help explain "neutrophil dysfunction" in parturient dairy cows. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 105: 197-219.

Castellani ML, Vecchiet J, Salini V, Conti P, Theoharides TC, Caraffa A, Antinolfi P, Tete S, Ciampoli C, Cuccurullo C, Cerulli G, Felaco M, Boscolo P. Stimulation of CCL2 (MCP-1) and CCL2 mRNA by substance P in LAD2 human mast cells. *Transl Res* 2009; 154: 27-33.

Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol* 2008; 79: 50-7.

Cobb SP, Watson ED. Immunohistochemical study of immune cells in the bovine endometrium at different stages of the oestrous cycle. *Res Vet Sci* 1995; 59: 238-41.

Correa MT, Erb H, Scarlett J. Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J Dairy Sci* 1993; 76: 1305-12.

Curry TE, Jr., Osteen KG. Cyclic changes in the matrix metalloproteinase system in the ovary and uterus. *Biol Reprod* 2001; 64: 1285-96.

Curry TE, Jr., Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev* 2003; 24: 428-65.

Davidson JA, Tiemann U, Betts JG, Hansen PJ. DNA synthesis and prostaglandin secretion by bovine endometrial cells as regulated by interleukin-1. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 1037-43.

Davies CJ, Fisher PJ, Schlafer DH. Temporal and regional regulation of major histocompatibility complex class I expression at the bovine uterine/placental interface. *Placenta* 2000; 21: 194-202.

Davies CJ, Hill JR, Edwards JL, Schrick FN, Fisher PJ, Eldridge JA, Schlafer DH. Major histocompatibility antigen expression on the bovine placenta: its relationship to abnormal pregnancies and retained placenta. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83: 267-80.

Davies CJ. Why is the fetal allograft not rejected? *J Anim Sci* 2007; 85: E32-5.

DeRisi J, Penland L, Brown PO, Bittner ML, Meltzer PS, Ray M, Chen Y, Su YA, Trent JM. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nat Genet* 1996; 14: 457-60.

Dietz AB, Georges M, Threadgill DW, Womack JE, Schuler LA. Somatic cell mapping, polymorphism, and linkage analysis of bovine prolactin-related proteins and placental lactogen. *Genomics* 1992; 14: 137-43.

Dilly M, Hambruch N, Haeger JD, Pfarrer C. Epidermal growth factor (EGF) induces motility and upregulates MMP-9 and TIMP-1 in bovine trophoblast cells. *Mol Reprod Dev* 2010; 77: 622-9.

Dohmen MJ, Joop K, Sturk A, Bols PE, Lohuis JA. Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology* 2000; 54: 1019-32.

Drillich M, Pfutzner A, Sabin HJ, Sabin M, Heuwieser W. Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology* 2003; 59: 951-60.

Drillich M, Mahlstedt M, Reichert U, Tenhagen BA, Heuwieser W. Strategies to improve the therapy of retained fetal membranes in dairy cows. *J Dairy Sci* 2006; 89: 627-35.

Dyrendahl I, Mattson J, Pehrson B. Retained placenta in cattle -- incidence, clinical data and effects on fertility. *Zentralbl Veterinarmed A* 1977; 24: 529-41.

Echternkamp SE, Gregory KE. Effects of twinning on gestation length, retained placenta, and dystocia. *J Anim Sci* 1999; 77: 39-47.

Edgerton LA, Hafs HD. Serum luteinizing hormone, prolactin, glucocorticoid, and progesterin in dairy cows from calving to gestation. *J Dairy Sci* 1973; 56: 451-8.

Eiler H, Hopkins FM. Bovine retained placenta: effects of collagenase and hyaluronidase on detachment of placenta. *Biol Reprod* 1992; 46: 580-5.

Eisman R, Surrey S, Ramachandran B, Schwartz E, Poncz M. Structural and functional comparison of the genes for human platelet factor 4 and PF4alt. *Blood* 1990; 76: 336-44.

Eissa HM, el-Belely MS. Sequential changes in plasma progesterone, total oestrogens and corticosteroids in the cow throughout pregnancy and around parturition. *Br Vet J* 1990; 146: 24-9.

Elliott CL, Slater DM, Dennes W, Poston L, Bennett PR. Interleukin 8 expression in human myometrium: changes in relation to labor onset and with gestational age. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 272-7.

Esplin MS, Peltier MR, Hamblin S, Smith S, Fausett MB, Dildy GA, Branch DW, Silver RM, Adashi EY. Monocyte chemotactic protein-1 expression is increased in human gestational tissues during term and preterm labor. *Placenta* 2005; 26: 661-71.

Esslemont RJ, Peeler EJ. The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health. *Br Vet J* 1993; 149: 537-47.

Esslemont RJ, Kossaibati MA. Incidence of production diseases and other health problems in a group of dairy herds in England. *Vet Rec* 1996; 139: 486-90.

Fuchs AR, Cubile L, Dawood MY, Jorgensen FS. Release of oxytocin and prolactin by suckling in rabbits throughout lactation. *Endocrinology* 1984; 114: 462-9.

Fürstenberg L (1990) Untersuchung über Einflüsse auf die Zyklusaktivität nach dem Kalben und die Fruchtbarkeit von Rindern. In: HU Belin. Humboldt Universität, Berlin

Furuta I, Yamada H, Sagawa T, Fujimoto S. Effects of inflammatory cytokines on prostaglandin E(2) production from human amnion cells cultured in serum-free condition. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49: 93-7.

Glickman JA, Challis JR. The changing response pattern of sheep fetal adrenal cells throughout the course of gestation. *Endocrinology* 1980; 106: 1371-6.

Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.

Golightly E, Jabbour HN, Norman JE. Endocrine immune interactions in human parturition. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 52-9.

Gomez-Lopez N, Estrada-Gutierrez G, Jimenez-Zamudio L, Vega-Sanchez R, Vadillo-Ortega F. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor. *J Reprod Immunol* 2009; 80: 122-31.

Gomez-Lopez N, Vadillo-Perez L, Nessim S, Olson DM, Vadillo-Ortega F. Choriondecidua and amnion exhibit selective leukocyte chemotaxis during term human labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 364 e9-16.

Götze R. Untersuchungen, Erfahrungen und Gedanken zur Retentio secundinarum des Rindes. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 1941; 49: 598-601.

Grohn YT, Rajala-Schultz PJ. Epidemiology of reproductive performance in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2000; 60-61: 605-14.

Gröhn YT, Erb HN, McCulloch CE, Saloniemi HS. Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: Associations among host characteristics, disease and production. *Preventive Veterinary Medicine* 1990; 8: 25-39

Gross TS, Williams WF, Moreland TW. Prevention of the retained fetal

membrane syndrome (retained placenta) during induced calving in dairy cattle. *Theriogenology* 1986; 26: 365-70.

Gross TS, Williams WF, Russek-Cohen E. Cellular changes in the peripartum bovine fetal placenta related to placental separation. *Placenta* 1991; 12: 27-35.

Grosser O (1909a) Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihöhle und Placenta: mit besonderer Berücksichtigung des Menschen. Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Braumüller

Grosser O (1909b) Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihöhle und der Placenta mit besonderer Berücksichtigung des Menschen. Verlag Braumüller, Wien

Grunert E, Zaremba W. [Negative influences of endogenous and exogenous factors on the early puerperium in cattle (author's transl)]. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1979; 86: 461-4.

Grunert E. Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Nachgeburtsverhaltung beim Rind. *Wiener tierärztliche Monatsschrift* 1983; 70: 230-5.

Grunert E. [Multifactorial etiology of a disease based on the example of retentio secundinarum in cattle]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1985; 127: 689-705.

Grunert E, Grunert D. [The problems of the success of afterbirth removal in cattle. Expert veterinary opinion]. *Tierärztl Prax* 1990; 18: 473-6.

Guard C. Set up fresh and milking cows for successful A. I. *Hoards Dairyman* 1999: 8-9.

Gunnink JW. Influence of dilution on the chemotactic properties of cotyledon suspensions. *Vet Q* 1984a; 6: 57-9.

Gunnink JW. Pre-partum leucocytic activity and retained placenta. *Vet Q* 1984b; 6: 52-4.

Gunnink JW. Post-partum leucocytic activity and its relationship to caesarian section and retained placenta. *Vet Q* 1984c; 6: 55-7.

Gunnink JW. Retained placenta and leucocytic activity. *Vet Q* 1984d; 6: 49-51.

Heinonen M, Heinonen K. Retained placenta in cattle: the effect of treatment or nontreatment on puerperal diseases and subsequent fertility. *Acta Vet Scand* 1989; 30: 425-9.

Helmig BR, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Bujold E, Gomez R, Ohlsson K, Uldbjerg N. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 237-46.

Herath S, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM. Use of the cow as a large animal model of uterine infection and immunity. *J Reprod Immunol* 2006; 69: 13-22.

Herbach N, Goeke B, Schneider M, Hermanns W, Wolf E, Wanke R. Overexpression of a dominant negative GIP receptor in transgenic mice results in disturbed postnatal pancreatic islet and beta-cell development. *Regul Pept* 2005; 125: 103-17.

Hertelendy F, Romero R, Molnar M, Todd H, Baldassare JJ. Cytokine-initiated signal transduction in human myometrial cells. *Am J Reprod Immunol* 1993; 30: 49-57.

Heuwieser W, Grunert E, Ehlert R. [Quantitative determination of the chemotactic activity of extirpated bovine placentomas with special reference to postpartal discharge]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1985; 98: 401-9.

Heuwieser W, Woicke J, Grunert E, Ehlert R. [Significance of chemotactic activity and leukocyte infiltration of placental tissue for the expulsion of the fetal membranes in cattle]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1986; 99: 127-30.

Hoffmann B, Schams D, Gimenez T, Ender ML, Herrmann C, Karg H. Changes of progesterone, total oestrogens, corticosteroids, prolactin and LH in bovine peripheral plasma around parturition with special reference to the effect of exogenous corticoids and a prolactin inhibitor respectively. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1973; 73: 385-95.

Hoffmann B, Wagner WC, Rattenberger E, Schmidt J. Endocrine relationships during late gestation and parturition in the cow. *Ciba Found Symp* 1977: 107-25.

Hoffmann B, Schuler G. The bovine placenta; a source and target of steroid hormones: observations during the second half of gestation. *Domest Anim Endocrinol* 2002; 23: 309-20.

Hunt JS, Manning LS, Mitchell D, Selanders JR, Wood GW. Localization and characterization of macrophages in murine uterus. *J Leukoc Biol* 1985; 38: 255-65.

Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005; 19: 681-93.

Ishikawa Y, Nakada K, Hagiwara K, Kirisawa R, Iwai H, Moriyoshi M, Sawamukai Y. Changes in interleukin-6 concentration in peripheral blood of pre- and post-partum dairy cattle and its relationship to postpartum reproductive diseases. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 1403-8.

Iyer VR, Eisen MB, Ross DT, Schuler G, Moore T, Lee JC, Trent JM, Staudt LM, Hudson J, Jr., Boguski MS, Lashkari D, Shalon D, Botstein D, Brown PO. The transcriptional program in the response of human fibroblasts to serum. *Science* 1999; 283: 83-7.

Joosten I, Stelwagen J, Dijkhuizen AA. Economic and reproductive consequences of retained placenta in dairy cattle. *Vet Rec* 1988; 123: 53-7.

Joosten I, Sanders MF, Hensen EJ. Involvement of major histocompatibility complex class I compatibility between dam and calf in the aetiology of bovine retained placenta. *Anim Genet* 1991; 22: 455-63.

Kanda K, Hayman GT, Silverman MD, Lelkes PI. Comparison of ICAM-1 and VCAM-1 expression in various human endothelial cell types and smooth muscle cells. *Endothelium* 1998; 6: 33-44.

Kaneene JB, Miller R. Epidemiological study of metritis in Michigan dairy cattle. *Vet Res* 1994; 25: 253-7.

Karlson P, Doenecke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W (2005) *Biochemie und Pathobiochemie*. Georg Thieme Verlag

Kelly RW. Inflammatory mediators and parturition. *Rev Reprod* 1996; 1: 89-96.

Kelly RW. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 217-24.

Keski-Nisula LT, Aalto ML, Kirkinen PP, Kosma VM, Heinonen ST. Myometrial inflammation in human delivery and its association with labor and infection. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 217-24.

Kimura K, Goff JP, Kehrl ME, Jr., Reinhardt TA. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2002; 85: 544-50.

Kindahl H, Kornmatitsuk B, Gustafsson H. The cow in endocrine focus before and after calving. *Reprod Domest Anim* 2004; 39: 217-21.

Kniss DA, Rovin B, Fertel RH, Zimmerman PD. Blockade NF-kappaB activation

prohibits TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 gene expression in ED27 trophoblast-like cells. *Placenta* 2001; 22: 80-9.

König HE (2002a) *Anatomie der Haussäugetiere*. Schattauer

König HE (2002b) *Anatomie der Haussäugetiere*. Schattauer

Konigsson K, Gustafsson H, Gunnarsson A, Kindahl H. Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reprod Domest Anim* 2001; 36: 247-56.

Lappas M, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Nuclear factor kappa B regulation of proinflammatory cytokines in human gestational tissues in vitro. *Biol Reprod* 2002; 67: 668-73.

Laven RAP, A. R. Bovine retained placenta: aetiology, pathogenesis and economic loss. *Vet Rec* 1996; 139: 465-71.

LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci* 2002a; 85: 2223-36.

LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, TenHag J, Walton JS, Johnson WH. The effect of prepartum injection of vitamin E on health in transition dairy cows. *J Dairy Sci* 2002b; 85: 1416-26.

LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci* 2002c; 85: 2237-49.

Lebovic DI, Baldocchi RA, Mueller MD, Taylor RN. Altered expression of a cell-cycle suppressor gene, Tob-1, in endometriotic cells by cDNA array analyses.

Fertil Steril 2002; 78: 849-54.

Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Young A, Crawford M, Norman JE. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 235-42.

Leiser R, Kaufmann P. Placental structure: in a comparative aspect. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 122-34.

Leung ST, Derecka K, Mann GE, Flint AP, Wathes DC. Uterine lymphocyte distribution and interleukin expression during early pregnancy in cows. *J Reprod Fertil* 2000; 119: 25-33.

Low BG, Hansen PJ, Drost M, Gogolin-Ewens KJ. Expression of major histocompatibility complex antigens on the bovine placenta. *J Reprod Fertil* 1990; 90: 235-43.

Lucy MC, Byatt JC, Curran TL, Curran DF, Collier RJ. Placental lactogen and somatotropin: hormone binding to the corpus luteum and effects on the growth and functions of the ovary in heifers. *Biol Reprod* 1994; 50: 1136-44.

Macdonald P. Diversity in translational regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 326-31.

Mackler AM, Iezza G, Akin MR, McMillan P, Yellon SM. Macrophage trafficking in the uterus and cervix precedes parturition in the mouse. *Biol Reprod* 1999; 61: 879-83.

Maj JG, Kankofer M. Activity of 72-kDa and 92-kDa matrix metalloproteinases in placental tissues of cows with and without retained fetal membranes. *Placenta* 1997; 18: 683-7.

Markusfeld O. Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates,

association with parity, and interrelationships among traits. *J Dairy Sci* 1987; 70: 158-66.

Mayhew TM. Taking tissue samples from the placenta: an illustration of principles and strategies. *Placenta* 2008; 29: 1-14.

Maymon E, Romero R, Pacora P, Gomez R, Athayde N, Edwin S, Yoon BH. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 94-9.

McNaughton AP, Murray RD. Structure and function of the bovine fetomaternal unit in relation to the causes of retained fetal membranes. *Vet Rec* 2009; 165: 615-22.

Metzner M, Heuwieser, W., Klee, W. Die Beurteilung der Körperkondition (Body condition scoring) im Herdenmanagement. *Der praktische Tierarzt* 1993; 74: 991-8.

Meyer HHD (1989) Enzymimmunologische Meßverfahren zur Hormonanalytik. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 147

Miyoshi M, Sawamukai Y, Iwanaga T. Reduced phagocytotic activity of macrophages in the bovine retained placenta. *Reprod Domest Anim* 2002; 37: 53-6.

Miyoshi M, Sawamukai Y. Specific localization of macrophages in pregnant bovine caruncles. *Reprod Domest Anim* 2004; 39: 125-8.

Molnar M, Romero R, Hertelendy F. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate arachidonic acid release and phospholipid metabolism in human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 825-9.

Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta* 2006; 27: 1037-51.

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-57.

Nishiu M, Yanagawa R, Nakatsuka S, Yao M, Tsunoda T, Nakamura Y, Aozasa K. Microarray analysis of gene-expression profiles in diffuse large B-cell lymphoma: identification of genes related to disease progression. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 894-901.

Opsomer G, Grohn YT, Hertl J, Coryn M, Deluyker H, de Kruif A. Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology* 2000; 53: 841-57.

Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 41-5.

Osmers R, Rath W, Adelman-Grill BC, Fittkow C, Kuloczik M, Szeverenyi M, Tschesche H, Kuhn W. Origin of cervical collagenase during parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1455-60.

Osmers RG, Blaser J, Kuhn W, Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 223-9.

Ott RS, Bretzlaff KN, Hixon JE. Comparison of palpable corpora lutea with serum progesterone concentrations in cows. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 1417-9.

Paisley LG, Mickelsen WD, Anderson PB. Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. *Theriogenology* 1986; 25: 353-81.

Patel OV, Hirako M, Takahashi T, Sasaki N, Domeki I. Plasma bovine placental lactogen concentration throughout pregnancy in the cow; relationship to stage of pregnancy, fetal mass, number and postpartum milk yield. *Domest Anim Endocrinol* 1996; 13: 351-9.

Peeler EJ, Otte MJ, Esslemont RJ. Inter-relationships of periparturient diseases in dairy cows. *Vet Rec* 1994; 134: 129-32.

Pfarrer C, Weise S, Berisha B, Schams D, Leiser R, Hoffmann B, Schuler G. Fibroblast growth factor (FGF)-1, FGF2, FGF7 and FGF receptors are uniformly expressed in trophoblast giant cells during restricted trophoblast invasion in cows. *Placenta* 2006; 27: 758-70.

Pierce GB, Jr., Nakane PK. Antigens of epithelial basement membranes of mouse, rat, and man. A study utilizing enzyme-labeled antibody. *Lab Invest* 1967; 17: 499-514.

Pimentel SM, Pimentel CA, Weston PG, Hixon JE, Wagner WC. Progesterone secretion by the bovine fetoplacental unit and responsiveness of corpora lutea to steroidogenic stimuli at two stages of gestation. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1967-71.

Quiroz-Rocha GF, LeBlanc SJ, Duffield TF, Wood D, Leslie KE, Jacobs RM. Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition. *Can Vet J* 2009; 50: 383-8.

Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001; 13: 219-27.

Rauk PN, Chiao JP. Interleukin-1 stimulates human uterine prostaglandin

production through induction of cyclooxygenase-2 expression. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 152-9.

Rekawiecki R, Kowalik MK, Slonina D, Kotwica J. Regulation of progesterone synthesis and action in bovine corpus luteum. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 9: 75-89.

Richter J, Götze, R., Grunert, E., Arbeiter, K. (1993a) Tiergeburtshilfe. Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg

Richter J, Götze, R., Grunert, E., Arbeiter, K. (1993b) Tiergeburtshilfe. Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg

Romaniuk J. Nachgeburtshaltung bei den Milchkühen - Vorkommen und Einfluss auf die Fruchtbarkeit. *Tierärztliche Umschau* 1985; 40: 130-3.

Rosenberger G, Dirksen G (1977) Die Klinische Untersuchung des Rindes. Parey. 531

Rüsse I, Sinowatz F (1998) Lehrbuch der Embryologie der Haustiere. Parey

Saito S, Tsukaguchi N, Hasegawa T, Michimata T, Tsuda H, Narita N. Distribution of Th1, Th2, and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells. *Am J Reprod Immunol* 1999a; 42: 240-5.

Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999b; 117: 550-5.

Salamonsen LA. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. *Reproduction* 2003; 125: 301-11.

Sarges J (1997) Histologische Untersuchungen und immunhistochemische Untersuchungen zum Vorkommen und zur Verteilung verschiedener Kollagentypen im Plazentom beim Rind unter besonderer Berücksichtigung des Nachgeburtsabganges. In: Freie Universität Freie Universität, Berlin, Berlin

Schams D, Hoffmann B, Fischer S, Marz E, Karg H. Simultaneous determination of LH and progesterone in peripheral bovine blood during pregnancy, normal and corticoid-induced parturition and the post-partum period. *J Reprod Fertil* 1972; 29: 37-48.

Schaub CE, Keller-Wood M, Wood CE. Blockade of estrogen receptors decreases CNS and pituitary prostaglandin synthase expression in fetal sheep. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 121-8.

Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270: 467-70.

Schlafer DH, Fisher PJ, Davies CJ. The bovine placenta before and after birth: placental development and function in health and disease. *Anim Reprod Sci* 2000; 60-61: 145-60.

Schnorr B, Kressin M (2006) Embryologie der Haustiere. Enke Verlag

Schoon H-A. Lungen- und Plazentareifung beim Rind. Untersuchungen zur Pathogenese des Atemnotsyndroms und der Retentio secundinarum. 1989a;

Schoon H-A (1989b) Lungen- und Plazentareifung in der Endphase der Gravidität. Untersuchungen zur Pathogenese des Atemnotsyndroms und der Retentio secundinarum. In: Tierärztliche Hochschule Hannover. Tierärztliche Hochschule, Hanover

Schoon HA- (1989c) Lungen- und Plazentareife beim Rind in der Endphase der

Gravidität. In: Tierärztliche Hochschule, Hannover

Schukken YH, Erb HN, Sears PM, Smith RD. Ecologic study of the risk factors for environmental mastitis in cows. *Am J Vet Res* 1988; 49: 766-9.

Schuler G, Wirth C, Klisch K, Pfarrer C, Leiser R, Hoffmann B. Immunolocalization of progesterone receptors in bovine placentomes throughout mid and late gestation and at parturition. *Biol Reprod* 1999; 61: 797-801.

Schulz L-C, Grunert E. Physiologie und Pathologie der puerperalen Involution des Rinderuterus. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1959; 66: 29-37.

Schulz LC, Merkt H. Morphologische Befunde an extirpierten Plazentomen, zugleich ein Beitrag zur Ätiologie der Retentio secundinarum beim Rind. *Monatsheft für Veterinärmedizin* 1956; 11: 712-4.

Scott HM, Schouten MJ, Gaiser JC, Belschner AP, Jordan ER. Effect of intrauterine administration of ceftiofur on fertility and risk of culling in postparturient cows with retained fetal membranes, twins, or both. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 2044-52.

Senger PL (2002a) *Pathways to pregnancy and parturition*, second edn. Pullman, Washington. 272

Senger PL (2002b) *Pathways to Pregnancy and Parturition*. Pullman, Washington

Sheldon IM. The postpartum uterus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2004; 20: 569-91.

Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 2006; 65: 1516-30.

Shen L, Smith JM, Shen Z, Hussey SB, Wira CR, Fanger MW. Differential

regulation of neutrophil chemotaxis to IL-8 and fMLP by GM-CSF: lack of direct effect of oestradiol. *Immunology* 2006; 117: 205-12.

Shenavai S, Hoffmann B, Dilly M, Pfarrer C, Ozalp GR, Caliskan C, Seyrek-Intas K, Schuler G. Use of the progesterone (P4) receptor antagonist aglepristone to characterize the role of P4 withdrawal for parturition and placental release in cows. *Reproduction* 2010; 140: 623-32.

Shynlova O, Tsui P, Dorogin A, Lye SJ. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor. *J Immunol* 2008; 181: 1470-9.

Singh J, Murray RD, Mshelia G, Woldehiwet Z. The immune status of the bovine uterus during the peripartum period. *Vet J* 2008; 175: 301-9.

Slater DM, Dennes WJ, Campa JS, Poston L, Bennett PR. Expression of cyclooxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 880-4.

Smyth GK. Linear models and empirical bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2004; 3: Article3.

Smyth GK, Michaud J, Scott HS. Use of within-array replicate spots for assessing differential expression in microarray experiments. *Bioinformatics* 2005; 21: 2067-75.

Sobiraj A (1992a) Untersuchung zur spontanen morphologisch-funktionellen Plazentareifung beim Rind in der Endphase der Gravidität sowie modifizierenden Effekten einer medikamentellen Geburtseinleitung auf das Endometrium und die Nebennieren. In: School of Veterinary Medicine. Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Sobiraj A (1992b) Untersuchung zur Morphologischen sowie Histochemie und Biochemie des Uterus bei Rindern in der frühen postpartalen Phase. In: Med.Vet. University of Giessen. 265

Strahl H (1906) Über die Semiplacenta multiplex von *Cervus elaphus* L. J. F. Bergmann, Giessen

Streyl D, Sauter-Louis C, Braunert A, Lange D, Weber F, Zerbe H. Establishment of a standard operating procedure for predicting the time of calving in cattle. *J Vet Sci* 2011; 12: 177-85.

Streyl D, Kenngott R, Herbach N, Wanke R, Blum H, Sinowatz F, Wolf E, Zerbe H, Bauersachs S. Gene expression profiling of bovine peripartal placentomes: detection of molecular pathways potentially involved in the release of foetal membranes. *Reproduction* 2012; 143: 85-105.

Suzuki H, Katayama N, Ikuta Y, Mukai K, Fujieda A, Mitani H, Araki H, Miyashita H, Hoshino N, Nishikawa H, Nishii K, Minami N, Shiku H. Activities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 on monocytes. *Am J Hematol* 2004; 75: 179-89.

Taub DD, Proost P, Murphy WJ, Anver M, Longo DL, van Damme J, Oppenheim JJ. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), -2, and -3 are chemotactic for human T lymphocytes. *J Clin Invest* 1995; 95: 1370-6.

Taverne M, Noakes D. Parturition and the care of parturient animals, including the newborn. In: *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. DE NT, Parkinson, ed. London: Saunders Elsevier 2009: 154-205.

Thomson AJ, Telfer JF, Young A, Campbell S, Stewart CJ, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Hum Reprod* 1999; 14: 229-36.

Tian YC, Chen YC, Chang CT, Hung CC, Wu MS, Phillips A, Yang CW. Epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 enhance HK-2 cell migration through a synergistic increase of matrix metalloproteinase and sustained activation of ERK signaling pathway. *Exp Cell Res* 2007; 313: 2367-77.

Tolhuysen I (1990) Untersuchungen zur spontanen morphologisch-funktionellen Plazentareifung beim Rind in der Endphase der Gravidität sowie modifizierende Effekte einer medikamentellen Geburtseinleitung auf das Endometrium und die Nebennieren. In: Tierärztliche Hochschule. Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 929-51.

Tsumagari S, Kamata J, Takagi K, Tanemura K, Yosai A, Takeishi M. 3 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity and gestagen concentrations in bovine cotyledons and caruncles during gestation and parturition. *J Reprod Fertil* 1994; 102: 35-9.

Uekita T, Yamanouchi K, Sato H, Tojo H, Seiki M, Tachi C. Expression and localization of matrix metalloproteinases (MT1-MMP, MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) during synepitheliochorial placentation of goats (*Capra hircus*). *Placenta* 2004; 25: 810-9.

van Buul JD, van Rijssel J, van Alphen FP, Hoogenboezem M, Tol S, Hoeben KA, van Marle J, Mul EP, Hordijk PL. Inside-out regulation of ICAM-1 dynamics in TNF-alpha-activated endothelium. *PLoS One* 2010; 5: e11336.

Vargas ML, Santos JL, Ruiz C, Montes MJ, Aleman P, Garcia-Tortosa C, Garcia-Olivares E. Comparison of the proportions of leukocytes in early and term human decidua. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29: 135-40.

von Engelhardt W, Breves G (2004) *Physiologie der Haustiere*. Enke, Hannover

Walter I, Boos A. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor-2 of matrix metalloproteinases (TIMP-2) in the placenta and interplacental uterine wall in normal cows and in cattle with retention of fetal membranes. *Placenta* 2001; 22: 473-83.

Wang H, Hirsch E. Bacterially-induced preterm labor and regulation of prostaglandin-metabolizing enzyme expression in mice: the role of toll-like receptor 4. *Biol Reprod* 2003; 69: 1957-63.

Wang X, Feuerstein GZ, Clark RK, Yue TL. Enhanced leucocyte adhesion to interleukin-1 beta stimulated vascular smooth muscle cells is mainly through intercellular adhesion molecule-1. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1808-14.

Wempe F, Lindner V, Augustin HG. Basic fibroblast growth factor (bFGF) regulates the expression of the CC chemokine monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in autocrine-activated endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2471-8.

Whittle WL, Holloway AC, Lye SJ, Gibb W, Challis JR. Prostaglandin production at the onset of ovine parturition is regulated by both estrogen-independent and estrogen-dependent pathways. *Endocrinology* 2000; 141: 3783-91.

Wilczynski JR, Banasik M, Tchorzewski H, Glowacka E, Malinowski A, Szpakowski M, Lewkowicz P, Wieczorek A, Zeman K, Wilczynski J. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on the surface of peripheral blood and decidual lymphocytes of women with pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 15-20.

Wiltbank JN, Trevino R, Villalon A, Crenshaw D. Incidence of retained placenta following induction of parturition with corticoids or prostaglandins. *Theriogenology* 1984; 21: 427-34.

Winkler M, Rath W. [The role of cytokines in the induction of labor, cervical ripening and rupture of the fetal membranes]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996; 200

Suppl 1: 1-12.

Winkler M, Fischer DC, Ruck P, Horny HP, Kemp B, Rath W. [Cytokine concentrations and expression of adhesion molecules in the lower uterine segment during parturition at term: relation to cervical dilatation and duration of labor]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202: 172-5.

Woicke J, Schoon HA, Heuwieser W, Schulz LC, Grunert E. [Morphological and functional aspects of placental maturing mechanisms in the cow. 1. Light microscopic findings]. *Zentralbl Veterinarmed A* 1986; 33: 660-7.

Wooding FB. Current topic: the synepitheliochorial placenta of ruminants: binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta* 1992; 13: 101-13.

Young A, Thomson AJ, Ledingham M, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 2002; 66: 445-9.

Zdunczyk S, Janowski T. [The significance of steroid hormones and prostaglandins for the expulsion of the afterbirth in cattle]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1989; 96: 143-6.

Zerbe H, Schuberth HJ, Engelke F, Frank J, Klug E, Leibold W. Development and comparison of in vivo and in vitro models for endometritis in cows and mares. *Theriogenology* 2003; 60: 209-23.

Zhou C, Boucher JF, Dame KJ, Moreira M, Graham R, Nantel J, Zuidhof S, Arfi L, Flores R, Neubauer G, Olson J. Multilocation trial of ceftiofur for treatment of postpartum cows with fever. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 805-8.

IX ANHANG

Tabelle 1: RMA present all

Transcript_ID	gene_id	gene_symbol	gene_description	FC ret/norm
12688416	505991	CHAC1	ChaC, cation transport regulator homolog 1 (E. coli)	2,3
12747893	540830	HHIP	hedgehog interacting protein	2,0
12748384	785809	LOC785809	similar to CG12393 CG12393-PA	2,0
12678266	10029497 3	LOC100294973	similar to CG11897	2,0
12745564	347699	OAS1	2',5'-oligoadenylate synthetase 1, 40/46kDa	1,9
12766839	10033646 9	LOC100336469	secreted and transmembrane protein 1A-like	1,9
12795404	512583	CCBP2	chemokine binding protein 2	1,8
12853004	281450	RELN	reelin	1,8
12851009	533374	GGCT	gamma-glutamyl cyclotransferase	1,8
12720619	538465	TRIB3	tribbles homolog 3 (Drosophila)	1,8
12807029	782166	KCNK5	potassium channel, subfamily K, member 5	1,8
12773293	781942	SECTM1	secreted and transmembrane 1	1,8
12713920	353354	DNMT3B	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 beta	1,8
12833967	518205	MGC157405	pregnancy-associated glycoprotein	1,8
12832775	337899	PAG5	pregnancy-associated glycoprotein 5	1,8
12776827	518563	HS6ST1	heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1	1,8
12861727	539337	WNT10B	wingless-type MMTV integration site family, member 10B	1,7
12699011	505058	MRPS24	mitochondrial ribosomal protein S24	1,7
12692805	10012593 7	SNX22	sorting nexin 22	1,7
12869326	786474	PNPLA3	patatin-like phospholipase domain containing 3	1,7
12907734	509206	STS	steroid sulfatase (microsomal), isozyme S	1,7
12792372	512648	ELL3	elongation factor RNA polymerase II-like 3	1,7
12893422	511556	SLC46A2	solute carrier family 46, member 2	1,7
12846771	538699	LOC538699	similar to TAF5-like RNA polymerase II p300/CBP-associated factor-associated factor 65 kDa subunit 5L (PCAF-associated factor 65 beta) (PAF65-beta)	1,7
12879457	520348	3-Mar	membrane-associated ring finger (C3HC4) 3	1,7
12828049	513137	TMEM72	transmembrane protein 72	1,7
12832740	337896	PAG3	pregnancy-associated glycoprotein 3	1,7
12705913	516021	SLC5A6	solute carrier family 5 (sodium-dependent vitamin transporter), member 6	1,7
12894406	530624	ADAMTSL1	ADAMTS-like 1	1,7
12754748	787892	PLEKHG4	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 4	1,7

12866308	516864	ALDH1L2	aldehyde dehydrogenase 1 family, member L2	1,6
12808352	537150	SLC14A2	solute carrier family 14 (urea transporter), member 2	1,6
12888147	781423	ZNF474	zinc finger protein 474	1,6
12832787	337900	PAG6	pregnancy-associated glycoprotein 6	1,6
12762540	509931	FAM117A	family with sequence similarity 117, member A	1,6
12735060	505916	SRM	spermidine synthase	1,6
12691574	540939	THSD4	thrombospondin, type I, domain containing 4	1,6
12824957	506406	GSR	glutathione reductase	1,6
12901076	537433	SOBP	sine oculis binding protein homolog (Drosophila)	1,6
12846824	538883	DEM1	defects in morphology 1 homolog (S. cerevisiae)	1,6
12825041	509338	DKK4	dickkopf homolog 4 (Xenopus laevis)	1,6
12796976	616071	LOC616071	similar to gamma-aminobutyric acid (GABA-A) transporter 4	1,6
12807051	782894	LOC782894	similar to thrombin inhibitor	1,6
12832893	337914	PAG20	pregnancy-associated glycoprotein 20	1,6
12757474	518157	DBNDD1	dysbindin (dystrobrevin binding protein 1) domain containing 1	1,6
12791724	282151	BCL2A1	BCL2-related protein A1	1,6
12756208	504861	LOC504861	similar to cationic amino acid transporter 5	1,6
12742795	516058	HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	1,6
12804490	281430	PRP3	prolactin-related protein 3	1,6
12692539	785763	LOC785763	similar to 2,3-bisphosphoglycerate mutase	1,6
12744008	538759	GPR81	G protein-coupled receptor 81	1,6
12783275	535750	ALS2	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile)	1,6
12778478	538799	B3GNT7	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 7	1,6
12802416	524513	SERPINB9	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 9	1,6
12798275	504226	URGCP	upregulator of cell proliferation	1,6
12830008	507693	INCENP	inner centromere protein antigens 135/155kDa	1,6
12740069	530613	AADA3L3	arylacetamide deacetylase-like 3	1,6
12874454	520101	RASSF6	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 6	1,6
12814185	617802	SCNN1G	sodium channel, nonvoltage-gated 1, gamma	1,6
12760443	10030044 2	LOC100300442	similar to secreted and transmembrane 1	1,6
12829673	445416	FZD4	frizzled homolog 4 (Drosophila)	1,6
12709107	407154	GJB2	gap junction protein, beta 2, 26kDa	1,6
12751808	515476	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	1,6
12835200	784756	LOC784756	similar to PAG17 protein	1,6
12700860	525256	PREB	prolactin regulatory element binding	1,6
12876092	784340	LOC784340	similar to 2,3-bisphosphoglycerate mutase	1,6
12801585	509620	FTSJ2	FtsJ methyltransferase domain containing 2	1,6
12716096	530173	OTUD1	OTU domain containing 1	1,5
12873854	509228	PLAC8	placenta-specific 8	1,5

12765776	751574	LOC751574	secreted and transmembrane protein 1B	1,5
12769835	512313	ATP2A3	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, ubiquitous	1,5
12841743	784894	TGFBR3	transforming growth factor, beta receptor III	1,5
12843671	507323	RIMKLA	ribosomal modification protein rimK-like family member A	1,5
12707025	534311	TOR2A	torsin family 2, member A	1,5
12730813	281719	CRYAB	crystallin, alpha B	1,5
12871228	519739	AGPAT9	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9	1,5
12811594	404153	CLDN3	claudin 3	1,5
12808543	539795	ABHD3	abhydrolase domain containing 3	1,5
12793863	618633	LOC618633	similar to Myeloid-associated differentiation marker	1,5
12806949	751562	LOC751562	prolactin-related protein 11	1,5
12732676	532719	GDPD5	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5	1,5
12763791	524639	PHOSPHO1	phosphatase, orphan 1	1,5
12714979	513420	BTBD3	BTB (POZ) domain containing 3	1,5
12766193	788992	FMNL1	formin-like 1	1,5
12859556	514618	RACGAP1	Rac GTPase activating protein 1	1,5
12841016	541222	GLIS1	GLIS family zinc finger 1	1,5
12740723	539953	LOC539953	similar to Denticleless protein homolog (Lethal(2) denticleless protein homolog) (Ddb1- and Cul4-associated factor 2) (Retinoic acid-regulated nuclear matrix-associated protein)	1,5
12689173	513300	LOC513300	similar to SUMO/sentrin specific peptidase family member 8	1,5
12696380	537813	KCNH5	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 5	1,5
12813150	524593	LOC524593	similar to opposite strand transcription unit to Stag3	1,5
12682289	613977	LOC613977	similar to TPA-induced transmembrane protein	1,5
12714668	510420	MYBL2	v-myb myeloblastosis viral oncogene homolog (avian)-like 2	1,5
12876009	781671	LOC781671	similar to KIAA0063 gene product	1,5
12747110	527631	PLA2G3	phospholipase A2, group III	1,5
12694567	511375	SFXN1	sideroflexin 1	1,5
12759325	616720	LOC616720	similar to mCG67989	1,5
12871689	534164	SLIT2	slit homolog 2 (Drosophila)	1,5
12832873	337912	PAG17	pregnancy-associated glycoprotein 17	1,5
12691139	539224	PAK6	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 6	1,5
12695025	516557	SAV1	salvador homolog 1 (Drosophila)	1,5
12873497	504350	ENPEP	glutamyl aminopeptidase (aminopeptidase A)	1,5
12809659	514078	LOC514078	similar to Myosin-Vb	1,5
12894398	529443	MFAP3L	microfibrillar-associated protein 3-like	1,5
12727230	507975	FIBIN	fin bud initiation factor homolog (zebrafish)	1,5
12716151	532407	SLC4A11	solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11	1,5
12844219	511264	SKP1	S-phase kinase-associated protein 1	1,5
12805993	527645	LOC527645	similar to Histone H4 replacement CG3379-PC	1,5

12893924	515749	CTNNAL1	catenin (cadherin-associated protein), alpha-like 1	1,5
12754440	782309	PLEKHF1	pleckstrin homology domain containing, family F (with FYVE domain) member 1	1,5
12824241	530874	CLN8	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 (epilepsy, progressive with mental retardation)	1,5
12753384	539353	HEATR3	HEAT repeat containing 3	1,5
12778074	535605	TUBA1D	tubulin, alpha 3d	1,5
12687041	617307	SLC19A1	solute carrier family 19 (folate transporter), member 1	1,5
12875937	618404	LOC618404	similar to dynamin binding protein	1,5
12796483	535858	VIPR1	vasoactive intestinal peptide receptor 1	1,5
12707387	538967	CDC42EP3	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 3	1,5
12905677	614768	LOC614768	similar to premature ovarian failure 1B (predicted)	1,5
12805950	525511	LOC525511	similar to histone cluster 1, H3f	1,5
12848259	787258	FOXE3	forkhead box E3	1,5
12767740	360192	AURKB	aurora kinase B	1,5
12768579	507710	TMEM92	transmembrane protein 92	1,5
12746135	508790	TMEM120B	transmembrane protein 120B	1,5
12784956	100301247	LOC100301247	similar to cyclin A1	1,5
12691859	614323	CA12	carbonic anhydrase XII	1,5
12870628	507790	PF4	platelet factor 4	-1,5
12713303	100296963	LOC100296963	similar to serine protease inhibitor, Kunitz type, 2	-1,5
12704418	506415	RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	-1,5
12788377	616007	HSPB3	heat shock 27kDa protein 3	-1,5
12749602	286879	LIPE	lipase, hormone-sensitive	-1,5
12869838	280828	IL8	interleukin 8	-1,5
12694952	515838	ANKRD31	ankyrin repeat domain 31	-1,5
12870010	281735	CXCL5	chemokine (C-X-C motif) ligand 5	-1,5
12788780	100313043	MIR379	microRNA mir-379	-1,5
12806256	535704	FKBP5	FK506 binding protein 5	-1,5
12882219	782799	LOC782799	similar to intercellular adhesion molecule-1	-1,5
12710001	530437	LOC530437	similar to ATP-binding cassette, sub-family C, member 4	-1,5
12876963	281839	ICAM1	intercellular adhesion molecule 1	-1,5
12742041	282361	SLC5A1	solute carrier family 5 (sodium/glucose co-transporter), member 1	-1,5
12709756	519212	STOML3	stomatin (EPB72)-like 3	-1,5
12851249	536286	ITGB8	integrin, beta 8	-1,5
12687143	782120	PIGP	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class P	-1,5
12875869	618054	PROM1	prominin 1	-1,5
12788830	100313269	MIR655	microRNA mir-655	-1,5
12791762	286871	LOC286871	uterine milk protein	-1,5
12740864	540836	RGS1	regulator of G-protein signaling 1	-1,5

12791437	791021	MIR487A	microRNA mir-487a	-1,5
12694790	514462	CDO1	cysteine dioxygenase, type I	-1,5
12747162	529660	OAS2	2'-5'-oligoadenylate synthetase 2, 69/71kDa	-1,6
12861019	533844	CD163	CD163 molecule	-1,6
12870047	281909	MANBA	mannosidase, beta A, lysosomal	-1,6
12842734	282118	VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1	-1,6
12678533	280873	MX2	myxovirus (influenza virus) resistance 2 (mouse)	-1,6
12737211	541305	NR5A2	nuclear receptor subfamily 5, group A, member 2	-1,6
12779974	100313159	MIR2351	microRNA mir-2351	-1,6
12708472	783020	SULT1C2	sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 2	-1,6
12723501	616362	TRIM55	tripartite motif-containing 55	-1,6
12902680	100336731	LOC100336731	hypothetical protein LOC100336731	-1,6
12741388	768081	LOC768081	hypothetical protein LOC768081	-1,6
12872284	613667	CXCL2	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	-1,6
12818707	100139670	IFIT1	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1	-1,6
12856728	280881	NTS	neurotensin	-1,6
12742653	514346	SDS	serine dehydratase	-1,6
12869420	788334	LOC788334	similar to MGC152498 protein	-1,6
12681452	534171	SAMSN1	SAM domain, SH3 domain and nuclear localization signals 1	-1,6
12885799	521987	IFI47	interferon gamma inducible protein 47	-1,7
12697589	781681	GLDN	gliomedin	-1,7
12869909	281212	CXCL2	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	-1,7
12713962	404076	TKDP1	trophoblast Kunitz domain protein 1	-1,7
12873199	281233	IBSP	integrin-binding sialoprotein	-1,7
12717232	618696	LOC618696	similar to trophoblast Kunitz domain protein 5	-1,8
12795384	512512	DNASE1L3	deoxyribonuclease I-like 3	-1,8
12901478	777787	FABP7	fatty acid binding protein 7, brain	-1,9
12684354	511037	TMPRSS2	transmembrane protease, serine 2	-1,9
12713397	100301215	LOC100301215	similar to tissue factor pathway inhibitor (lipoprotein-associated coagulation inhibitor)	-2,0
12893949	516661	LOC516661	similar to leucine-rich repeat LGI family, member 3	-2,1
12775207	494318	PLA2G2D1	calcium-dependent phospholipase A2 PLA2G2D1	-2,1
12695043	516762	AQP9	aquaporin 9	-2,1
12695993	532890	SLC10A1	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 1	-2,2

Tabelle 2: AP-IP Datensatz

Probe Set ID	Bta Entrez Gene ID	Bta gene symbol	Bta gene name	FC IP/AP
Bt.856.1.S1_at; Bt.17867.1.S1_at	512512	DNASE1L3	deoxyribonuclease I-like 3	33,1
Bt.17213.1.A1_at; Bt.16250.1.A1_at; Bt.16250.2.S1_at; Bt.16250.3.S1_at	532890	SLC10A1	solute carrier family 10 (sodium/bile acid co-transporter family), member 1	31,6
Bt.3976.1.S1_at; Bt.10281.1.S1_at; Bt.26365.1.A1_at	404076	TKDP1	trophoblast Kunitz domain protein 1	20,2
Bt.19592.1.A1_at	516762	AQP9	aquaporin 9	9,2
Bt.9630.1.S1_at; Bt.28165.1.A1_at	511037	TMPRSS2	transmembrane protease, serine 2	7,9
Bt.190.1.A1_at	282259	IGFBP1	insulin-like growth factor binding protein 1	7,3
Bt.1798.1.S1_at	281909	MANBA	mannosidase, beta A, lysosomal	7,2
Bt.8143.1.S1_at	280873	MX2	myxovirus (influenza virus) resistance 2 (mouse)	7,0
Bt.27152.1.A1_at	532863	PI15	peptidase inhibitor 15	6,9
Bt.24467.1.S1_at	506415	RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	6,3
Bt.5373.1.S1_at	282470	SLC11A1	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 1	6,2
Bt.155.1.S1_at	280828	IL8	interleukin 8	5,9
Bt.16738.1.A1_at	540417	IRX3	iroquois homeobox 3	5,8
Bt.28225.2.S1_at; Bt.28225.1.A1_at	534171	SAMSN1	SAM domain, SH3 domain and nuclear localization signals 1	5,7
Bt.2892.1.S1_at	777787	FABP7	fatty acid binding protein 7, brain	5,7
Bt.7165.1.S1_at	281735	CXCL5	chemokine (C-X-C motif) ligand 5	5,6
Bt.28934.1.S1_at	538751	AREGB	amphiregulin B	5,5
Bt.9636.1.S1_at	574092	SPINK1	serine peptidase inhibitor, Kazal type 1	5,4
Bt.17195.1.A1_at	100139670	IFIT1	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1	5,4
Bt.12304.1.S1_at	281871	ISG15	ISG15 ubiquitin-like modifier	5,3
Bt.22389.1.S1_at	617336	SHISA2	shisa homolog 2 (<i>Xenopus laevis</i>)	5,3
Bt.26685.1.S1_at	616007	HSPB3	heat shock 27kDa protein 3	5,0
Bt.3996.1.S1_at	539136	MEGF10	multiple EGF-like-domains 10	4,9
Bt.23505.1.S1_at; Bt.13330.2.A1_at; Bt.13330.1.S1_at	507367	PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4	4,9
Bt.28740.1.S1_at	767907	REG4	regenerating islet-derived family, member 4	4,9
Bt.20785.2.S1_at; Bt.17729.1.A1_at; Bt.19620.1.A1_at; Bt.20785.1.A1_at	508348	IFI44	interferon-induced protein 44	4,8
Bt.3985.1.S1_at	281739	CYP17A1	cytochrome P450, subfamily XVII	4,8
Bt.15788.3.S1_at; Bt.15788.1.S1_a_at	618737	BST2	bone marrow stromal cell antigen 2	4,7
Bt.4675.1.S1_a_at	280872	MX1	myxovirus (influenza virus) resistance 1, interferon-inducible protein p78 (mouse)	4,6
Bt.611.1.S2_at;	613667	CXCL2	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	4,5

Bt.16321.1.A1_at; Bt.610.1.A1_at; Bt.611.1.S1_at; Bt.611.1.S1_x_at				
Bt.8436.1.S1_at	512913	IFI6	interferon, alpha-inducible protein 6	4,5
Bt.278.1.S1_at	281474	SAA3	serum amyloid A 3	4,5
Bt.16720.1.A1_at	540149	CYP4B1	cytochrome P450, family 4, subfamily B, polypeptide 1	4,5
Bt.4310.1.A1_at	540836	RGS1	regulator of G-protein signaling 1	4,4
Bt.28960.1.A1_at; Bt.137.1.S1_at	282141	ANGPT2	angiopoietin 2	4,4
Bt.6362.1.A1_at	286879	LIPE	lipase, hormone-sensitive	4,4
Bt.25157.1.A1_at	508933	CCL27	chemokine (C-C motif) ligand 27	4,3
Bt.9699.1.S1_at	539047	CYP26A1	cytochrome P450, family 26, subfamily A, polypeptide 1	4,3
Bt.440.1.S1_at	280881	NTS	neurotensin	4,2
Bt.5229.1.S1_at	281375	SERPINE1	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	4,2
Bt.27361.1.A1_at	789154	TNFRSF6B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 6b, decoy	4,2
Bt.22531.1.S1_at	618631	CDK3	cyclin-dependent kinase 3	4,1
Bt.27826.1.S1_at	506971	RASGEF1B	RasGEF domain family, member 1B	4,1
Bt.6404.1.S1_at	407241	KLF15	Kruppel-like factor 15	4,0
Bt.12930.1.S1_a_at	281512	TAC1	tachykinin, precursor 1	4,0
Bt.25111.1.A1_at	782879	IFI44L	interferon-induced protein 44-like	4,0
Bt.15675.1.S1_at	286806	ADAMTS4	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 4	4,0
Bt.27645.1.A1_at	506902	ISM1	isthmin 1 homolog (zebrafish)	3,9
Bt.4395.1.S1_at	515538	PRPSAP1	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase-associated protein 1	3,9
Bt.2723.1.A1_at	514462	CDO1	cysteine dioxygenase, type I	3,9
Bt.2278.1.S1_at	531420	GP2	glycoprotein 2 (zymogen granule membrane)	3,8
Bt.8997.1.S1_at	508333	ZBP1	Z-DNA binding protein 1	3,8
Bt.20922.1.S1_at; Bt.20891.1.S1_at	654488	OAS1	2',5'-oligoadenylate synthetase 1, 40/46kDa	3,8
Bt.21537.1.A1_at	535704	FKBP5	FK506 binding protein 5	3,8
Bt.8962.3.S1_s_at; Bt.23233.1.S1_at; Bt.23233.2.S1_at; Bt.23233.3.A1_at	515202	USP18	ubiquitin specific peptidase 18	3,8
Bt.28208.1.S1_at	514066	FBP2	fructose-1,6-bisphosphatase 2	3,7
Bt.6449.1.S1_at	535185	FBLN5	fibulin 5	3,7
Bt.22275.1.A1_at	506604	ISG20	interferon stimulated exonuclease gene 20kDa	3,7
Bt.27087.1.A1_at	533681	TMEM156	transmembrane protein 156	3,7
Bt.18557.1.S1_at	507339	C7	complement component 7	3,6
Bt.4398.1.S1_at	281137	EDN1	endothelin 1	3,6
Bt.13985.1.S1_at	404170	PAICS	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, phosphoribosylaminoimidazole succinocarboxamide synthetase	3,6
Bt.15912.1.S1_at	767910	PLAC8	placenta-specific 8	3,6
Bt.7043.2.S1_a_at	282118	VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1	3,6
Bt.28062.1.S1_at	538437	GEM	GTP binding protein overexpressed in skeletal muscle	3,6

Bt.21196.2.S1_at	286850	GNG12	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 12	3,5
Bt.28594.1.A1_at				3,5
Bt.9179.2.S1_at; Bt.9179.1.A1_at	509283	RNF213	ring finger protein 213	3,5
Bt.6021.2.S1_at; Bt.6021.1.S1_at	513841	PAMR1	peptidase domain containing associated with muscle regeneration 1	3,5
Bt.8400.1.A1_at	525888	TOX	thymocyte selection-associated high mobility group box	3,5
Bt.12314.1.S1_at	407183	PFKFB3	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3	3,5
Bt.6844.1.A1_at; Bt.5372.1.S1_at	281839	ICAM1	intercellular adhesion molecule 1	3,4
Bt.26654.1.S1_at	512520	FHAD1	forkhead-associated (FHA) phosphopeptide binding domain 1	3,4
Bt.9289.2.S1_at; Bt.9289.1.S1_at	506812	CPT1A	carnitine palmitoyltransferase 1A (liver)	3,4
Bt.17544.1.A1_at	507021	SLC25A30	solute carrier family 25, member 30	3,4
Bt.5599.1.S1_at; Bt.1142.1.S1_at	538565	GLIPR2	GLI pathogenesis-related 2	3,4
Bt.8674.1.A1_at; Bt.19025.1.S1_at; Bt.19025.2.A1_at; Bt.8508.1.A1_at	785086	CREB3L2	cAMP responsive element binding protein 3-like 2	3,3
Bt.18200.1.A1_at	535644	SEMA3E	semaphorin 3E	3,3
Bt.22021.1.S1_at	506759	IFI16	interferon, gamma-inducible protein 16	3,3
Bt.7524.1.A1_at	616756	SIX3	SIX homeobox 3	3,3
Bt.29044.1.S1_at	783855	TIFA	TRAF-interacting protein with forkhead-associated domain	3,3
Bt.1404.2.S1_at; Bt.1404.1.S1_at	514631	CDC47L	cell division cycle associated 7-like	3,2
Bt.29347.1.A1_at	505890	ADAMDEC1	ADAM-like, decysin 1	3,2
Bt.20236.1.S1_at	507654	ADAMTSL4	ADAMTS-like 4	3,2
Bt.13723.1.S1_at	521920	SULT1B1	sulfotransferase family, cytosolic, 1B, member 1	3,2
Bt.14371.1.A1_at	535665	SLC22A3	solute carrier family 22 (extraneuronal monoamine transporter), member 3	3,2
Bt.28648.1.S1_at	617606	DEPDC6	DEP domain containing 6	3,2
Bt.27364.1.S1_at	518283	PTAFR	platelet-activating factor receptor	3,2
Bt.5878.2.S1_at; Bt.5878.1.A1_at	514346	SDS	serine dehydratase	3,1
Bt.5889.1.S1_at; Bt.26650.1.S1_at	524220	RBM24	RNA binding motif protein 24	3,1
Bt.24919.1.S1_at	522767	NTN1	netrin 1	3,1
Bt.24813.3.S1_at; Bt.24813.1.A1_at; Bt.24813.2.S1_at	532442	RTP4	receptor (chemosensory) transporter protein 4	3,1
Bt.141.2.S1_a_at	286841	MUC12	mucin 12, cell surface associated	3,1
Bt.25663.1.A1_at	535744	CPNE8	copine VIII	3,1
Bt.23659.1.S1_at	282353	SLC1A1	solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1	3,1
Bt.27474.1.S1_at	511001	CLEC4F	C-type lectin domain family 4, member F	3,1
Bt.6038.1.S1_at	539759	SIGLEC1	sialic acid binding Ig-like lectin 1, sialoadhesin	3,1
Bt.12891.1.S1_at	505165	RRAD	Ras-related associated with diabetes	3,1
Bt.24977.1.A1_at	508204	GREB1	growth regulation by estrogen in breast cancer	3,0

			1	
Bt.21849.1.S1_at	511222	ACADS	acyl-CoA dehydrogenase, C-2 to C-3 short chain	3,0
Bt.26815.1.S1_at; Bt.17104.1.A1_at; Bt.26225.1.A1_at	616564	SSBP2	single-stranded DNA binding protein 2	3,0
Bt.5392.1.S1_at	281052	CD36	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	3,0
Bt.28440.1.S1_at	507534	LOC507534	similar to Uncharacterized protein KIAA0513	3,0
Bt.2881.1.S1_at	515033	NDRG4	NDRG family member 4	3,0
Bt.27101.1.S1_at	540901	PRRX1	paired related homeobox 1	3,0
Bt.16514.1.S1_at; Bt.13224.1.A1_at	510156	CYP4V2	cytochrome P450, family 4, subfamily V, polypeptide 2	3,0
Bt.24309.1.A1_at; Bt.23267.1.S1_at	404179	LYVE1	lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1	3,0
Bt.25285.1.A1_at; Bt.12750.1.S1_at; Bt.19097.1.A1_at; Bt.19097.2.S1_at; Bt.24096.1.A1_at	281239	IGF1	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	2,9
Bt.25657.1.S1_at	615926	GULP1	GULP, engulfment adaptor PTB domain containing 1	2,9
Bt.13482.2.S1_at; Bt.13482.1.S1_at	505727	NOV	nephroblastoma overexpressed	2,9
Bt.13975.2.A1_at; Bt.12718.1.A1_at; Bt.13975.1.S1_a_at	613972	APOD	apolipoprotein D	2,9
Bt.20733.1.S1_at; Bt.15900.1.A1_at; Bt.15900.2.S1_at	532836	AHCYL2	adenosylhomocysteinase-like 2	2,9
Bt.24379.1.A1_at	534414	NTM	neurotrimin	2,9
Bt.11413.1.S1_at	538050	RAB7B	RAB7B, member RAS oncogene family	2,9
Bt.23521.1.S1_at	533896	DUSP26	dual specificity phosphatase 26 (putative)	2,9
Bt.19095.1.S1_at	494548	DIO2	deiodinase, iodothyronine, type II	2,9
Bt.11259.1.S1_at	507138	IFI27	putative ISG12(a) protein	2,9
Bt.24033.1.A1_at	504760	DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	2,9
Bt.24292.1.S1_at; Bt.23818.1.A1_at	513996	ACOX1	acyl-CoA oxidase 1, palmitoyl	2,8
Bt.4285.1.S1_at; Bt.13789.1.A1_at	281048	CD14	CD14 molecule	2,8
Bt.3196.1.S1_at	515911	STRA6	stimulated by retinoic acid gene 6 homolog (mouse)	2,8
Bt.8371.1.S1_at	533181	LRP2	low-density lipoprotein receptor-related protein 2-like	2,8
Bt.28561.1.S1_at	535622	MAP3K8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	2,8
Bt.10587.1.S1_at	615012	MAN1C1	mannosidase, alpha, class 1C, member 1	2,8
Bt.22390.3.A1_at; Bt.12610.1.A1_at; Bt.22390.2.S1_at	514194	CP	ceruloplasmin (ferroxidase)	2,8
Bt.7141.1.S1_at; Bt.4447.2.S1_a_at	281740	CYP19A1	cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1	2,8
Bt.1983.1.S1_at	508459	EMR1	rCG45058-like	2,8
Bt.28008.1.S1_s_at	404177	KCNN2	potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 2	2,8
Bt.22230.1.S1_at	517451	ZDHHC14	zinc finger, DHHC-type containing 14	2,8

Bt.16896.1.A1_at; Bt.12961.1.A1_at	281422	PRLR	prolactin receptor	2,8
Bt.12600.1.S1_at	539051	TUB	tubby homolog (mouse)	2,8
Bt.20559.2.A1_at; Bt.20559.1.S1_at	523889	ATP13A3	ATPase type 13A3	2,8
Bt.22282.1.S1_at	521387	TRAPPC10	trafficking protein particle complex 10	2,7
Bt.16114.1.S1_at	782825	GCNT4	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 4, core 2	2,7
Bt.9779.1.S1_at	617420	ISG12(B)	similar to TLH29 protein precursor	2,7
Bt.21197.1.A1_at	506059	ACSL6	acyl-CoA synthetase long-chain family member 6	2,7
Bt.11302.1.A1_at	781257	MTCH1	mitochondrial carrier homolog 1 (C. elegans)	2,7
Bt.601.1.S1_at; Bt.23883.1.A1_at	281195	GLCE	glucuronic acid epimerase	2,7
Bt.28624.1.S1_at	514205	SAMD9	sterile alpha motif domain containing 9	2,7
Bt.21113.1.S1_a_at	509459	CPT1B	carnitine palmitoyltransferase 1B (muscle)	2,7
Bt.28651.1.S1_at	538697	STARD13	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 13	2,7
Bt.24157.1.A1_at; Bt.13546.1.A1_at; Bt.13546.2.S1_at; Bt.21102.1.S1_at	518368	PARM1	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1	2,7
Bt.9722.1.S1_at	510523	TMEM154	transmembrane protein 154	2,7
Bt.10398.1.S1_at	541148	PTX3	pentraxin 3, long	2,7
Bt.16220.1.S1_at	538491	TMEM178	transmembrane protein 178	2,7
Bt.4816.1.S1_at	509963	ANGPTL4	angiopoietin-like 4	2,7
Bt.28569.1.S1_at	281972	PDE5A	phosphodiesterase 5A, cGMP-specific	2,7
Bt.26157.1.A1_at	493645	C5AR1	complement component 5a receptor 1	2,7
Bt.2186.1.S1_at; Bt.17229.1.A1_at	539807	ZNFX1	zinc finger, NFX1-type containing 1	2,7
Bt.13028.1.S1_at	281960	POSTN	periostin, osteoblast specific factor	2,7
Bt.462.1.S1_at	282463	PRKAR2B	protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type II, beta	2,7
Bt.24902.1.S1_at	540358	TPBG	trophoblast glycoprotein	2,7
Bt.4714.1.S1_at	282871	MMP9	matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	2,7
Bt.7184.1.S1_at	540421	ARAF	v-raf murine sarcoma 3611 viral oncogene homolog	2,7
Bt.24098.1.A1_at; Bt.16857.1.A1_at	535490	IFIH1	interferon induced with helicase C domain 1	2,7
Bt.27379.1.A1_at	509585	CXCR7	chemokine (C-X-C motif) receptor 7	2,6
Bt.5301.2.S1_a_at	281530	THBS1	thrombospondin 1	2,6
Bt.21938.1.S1_at; Bt.18459.2.A1_at	522509	PDE7B	phosphodiesterase 7B	2,6
Bt.18009.1.A1_at	618107	C8H8orf13	chromosome 8 open reading frame 13 ortholog	2,6
Bt.26453.1.S1_at	785489	MBOAT2	membrane bound O-acyltransferase domain containing 2	2,6
Bt.17173.1.A1_at	528877	NR4A3	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	2,6
Bt.7651.1.S1_at	511852	ASB11	ankyrin repeat and SOCS box-containing 11	2,6
Bt.4371.1.S1_at	618405	GADD45B	growth arrest and DNA-damage-inducible, beta	2,6
Bt.27822.2.S1_at; Bt.27822.1.A1_at	508836	SNX10	sorting nexin 10	2,6
Bt.21518.1.S1_at	529156	SIK1	salt-inducible kinase 1	2,6
Bt.9202.1.S1_at;	511711	FGL2	fibrinogen-like 2	2,6

Bt.19204.1.S1_at				
Bt.9208.1.S1_at	404547	TREM1	triggering receptor expressed on myeloid cells 1	2,6
Bt.12650.1.S1_at	538957	TGFB3	transforming growth factor, beta 3	2,6
Bt.27564.1.A1_at	508378	LGP2	RNA helicase LGP2	2,6
Bt.10185.1.S1_at	787270	THEM4	thioesterase superfamily member 4	2,6
Bt.22443.1.A1_at	782067	PITPNC1	phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1	2,6
Bt.25788.1.S1_at; Bt.17573.1.A1_at	534401	ZBTB16	zinc finger and BTB domain containing 16	2,6
Bt.27778.1.A1_at	534101	BMPER	BMP binding endothelial regulator	2,6
Bt.5941.1.S1_at	512180	LOC512180	similar to Uncharacterized calcium-binding protein KIAA0494	2,6
Bt.3722.1.S1_at				2,5
Bt.19093.1.S1_at	535075	ALDH1A2	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2	2,5
Bt.7537.1.S1_at	615936	AUTS2	autism susceptibility candidate 2	2,5
Bt.27339.2.S1_at	536741	MME	membrane metallo-endopeptidase	2,5
Bt.17477.1.A1_at	617450	LRP11	low density lipoprotein receptor-related protein 11	2,5
Bt.19423.1.S1_at; Bt.19423.2.S1_at	535379	ABCA1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	2,5
Bt.8957.1.S1_at	281736	CXCR4	chemokine (C-X-C motif) receptor 4	2,5
Bt.5986.2.S1_a_at	282233	FLT3LG	fms-related tyrosine kinase 3 ligand	2,5
Bt.19295.2.S1_at	538827	APOLD1	apolipoprotein L domain containing 1	2,5
Bt.24238.1.A1_at	539997	MPEG1	macrophage expressed 1	2,5
Bt.4734.1.S1_at; Bt.22076.1.A1_at	281789	GNA14	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 14	2,5
Bt.22978.2.S1_at; Bt.22978.1.S1_a_at	353510	IFITM1	interferon induced transmembrane protein 1 (9-27)	2,5
Bt.29928.1.S1_at	512652	SSH2	slingshot homolog 2 (Drosophila)	2,5
Bt.28258.1.S1_at	507526	CDH17	cadherin 17, LI cadherin (liver-intestine)	2,5
Bt.6785.1.A1_at	534994	ARHGAP25	Rho GTPase activating protein 25	2,5
Bt.5328.1.S1_at	529878	CCDC69	coiled-coil domain containing 69	2,5
Bt.22130.1.S1_at	515091	IFIT5	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 5	2,5
Bt.18280.1.S1_at	513844	SPON2	spondin 2, extracellular matrix protein	2,5
Bt.27816.2.S1_at; Bt.27816.2.S1_a_at	518234	STAC3	SH3 and cysteine rich domain 3	2,5
Bt.19959.2.A1_at; Bt.19959.1.S1_at	505317	TRPA1	transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1	2,5
Bt.28162.3.S1_at; Bt.28162.1.S1_at; Bt.28162.2.A1_at	100125240	PLN	phospholamban	2,5
Bt.3046.1.S1_at	504492	SNAI1	snail homolog 1 (Drosophila)	2,5
Bt.3683.1.S1_at	282208	CSN1S1	casein alpha s1	2,5
Bt.6630.1.S1_at	534583	CNN1	calponin 1, basic, smooth muscle	2,5
Bt.2519.1.S1_at	281408	PLAU	plasminogen activator, urokinase	2,5
Bt.11725.1.A1_at	510003	NEDD4L	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like	2,5
Bt.4482.2.S1_at	281311	MSR1	macrophage scavenger receptor 1	2,5
Bt.10458.2.S1_at; Bt.10458.1.A1_at	513774	AKAP12	A kinase (PRKA) anchor protein 12	2,5
Bt.5494.1.S1_at	281057	CD44	CD44 molecule (Indian blood group)	2,5

Bt.26789.1.A1_at	520704	PREX2	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-dependent Rac exchange factor 2	2,5
Bt.521.1.S1_at	281778	GCNT1	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1, core 2	2,5
Bt.22411.1.A1_at	615761	KCNE4	potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 4	2,5
Bt.16188.2.S1_at; Bt.16188.1.S1_at	768230	CYYR1	cysteine/tyrosine-rich 1	2,5
Bt.4293.1.S1_at	281840	ICAM3	intercellular adhesion molecule 3	2,5
Bt.28390.1.S1_at	100125309	TSC22D3	TSC22 domain family, member 3	2,5
Bt.12297.1.S1_at	281904	LOXL4	lysyl oxidase-like 4	2,5
Bt.9736.1.S1_at	512548	SLPI	secretory leukocyte peptidase inhibitor	2,5
Bt.9027.1.S1_at	282291	NFKBIA	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha	2,4
Bt.1052.1.A1_at	506132	CH25H	cholesterol 25-hydroxylase	2,4
Bt.2529.1.S1_at; Bt.23042.1.S1_at	404070	MT2A	metallothionein 2A	2,4
Bt.19247.1.S1_at; Bt.12959.1.S1_at	783020	SULT1C4	sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 4	2,4
Bt.27563.1.A1_at	538576	OSBPL11	oxysterol binding protein-like 11	2,4
Bt.2556.1.S1_at; Bt.22672.1.A1_at	512259	HPGD	hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15-(NAD)	2,4
Bt.20249.1.S1_a_at	526059	ABCD3	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 3	2,4
Bt.1807.1.A1_at	534526	PAK3	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 3	2,4
Bt.20014.1.S1_at; Bt.18316.1.A1_at; Bt.18316.2.S1_at	513587	LRF	luman-recruiting factor	2,4
Bt.16478.1.A1_at; Bt.15758.1.S1_at	282023	PTGS2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)	2,4
Bt.27938.1.A1_at	536203	ABCG2	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2	2,4
Bt.12654.1.S1_at	534427	EGFLAM	EGF-like, fibronectin type III and laminin G domains	2,4
Bt.4374.1.S1_at; Bt.18843.1.A1_at	530005	WNT5A	wingless-type MMTV integration site family, member 5A	2,4
Bt.27142.1.A1_at; Bt.13036.1.S1_at; Bt.13993.1.A1_at; Bt.13993.2.S1_at	280895	PGR	progesterone receptor	2,4
Bt.3211.1.S2_at; Bt.3211.1.S1_at	338472	GABARAPL1	GABA(A) receptor-associated protein like 1	2,4
Bt.12916.1.S1_at	281210	GPX3	glutathione peroxidase 3 (plasma)	2,4
Bt.24695.1.S1_at; Bt.1770.2.A1_at	515860	PXDN	peroxidasin homolog (Drosophila)	2,4
Bt.7081.2.S1_at; Bt.23655.1.S1_at	505285	PTPRE	protein tyrosine phosphatase, receptor type, E	2,4
Bt.26895.2.S1_at; Bt.26895.1.S1_at	521099	LOC521099	similar to family with sequence similarity 20, member A	2,4
Bt.29107.1.S1_at; Bt.19965.1.S1_at	516747	ARMCX3	armadillo repeat containing, X-linked 3	2,4
Bt.20784.1.A1_at; Bt.14572.1.A1_at	613449	DCLK1	doublecortin-like kinase 1	2,4
Bt.23089.1.S1_at; Bt.20836.1.S1_at	783547	MRC1	mannose receptor, C type 1	2,4
Bt.23558.1.S1_at; Bt.12691.1.A1_at	538419	EPS8	epidermal growth factor receptor pathway substrate 8	2,4
Bt.19629.2.S1_at	507165	HSPH1	heat shock 105kDa/110kDa protein 1	2,4

Bt.13429.1.S1_at	493724	NP	nucleoside phosphorylase	2,4
Bt.16012.1.S1_at	280805	GHR	growth hormone receptor	2,4
Bt.27927.1.S1_at; Bt.18418.1.A1_at	532674	GPR116	G protein-coupled receptor 116	2,4
Bt.21773.1.A1_at; Bt.16350.2.A1_s_at	516949	GBP5	guanylate binding protein 5	2,4
Bt.1942.1.S1_at	281983	PLAUR	plasminogen activator, urokinase receptor	2,4
Bt.9500.1.S1_a_at; Bt.18873.1.A1_at; Bt.20858.1.S1_at	614555	EPSTI1	epithelial stromal interaction 1 (breast)	2,4
Bt.9807.3.S1_at; Bt.9807.1.S1_at; Bt.9807.2.S1_at	509600	GPNMB	glycoprotein (transmembrane) nmb	2,4
Bt.9296.1.A1_at; Bt.24012.1.A1_at	511531	LOC511531	similar to guanylate binding protein 1	2,4
Bt.9578.1.S1_at	282318	PPP1CC	protein phosphatase 1, catalytic subunit, gamma isozyme	2,4
Bt.22467.1.S1_at	541305	NR5A2	nuclear receptor subfamily 5, group A, member 2	2,4
Bt.6958.3.A1_at; Bt.26692.1.S1_a_at	615342	BNIP3	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3	2,4
Bt.29942.1.S1_at; Bt.24928.1.S1_at	504954	FILIP1L	filamin A interacting protein 1-like	2,3
Bt.14676.1.S1_at	540789	PARP14	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 14	2,3
Bt.21528.1.A1_at	280852	MDK	midkine (neurite growth-promoting factor 2)	2,3
Bt.3923.1.S1_at	516536	C1H21ORF6 3	chromosome 21 open reading frame 63 ortholog	2,3
Bt.27314.2.S1_at; Bt.27314.1.A1_at	781153	FAM108B1	family with sequence similarity 108, member B1	2,3
Bt.8492.1.A1_at; Bt.649.1.S1_at	513412	JAM3	junctional adhesion molecule 3	2,3
Bt.8798.1.S1_at	507093	ALDH1A3	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A3	2,3
Bt.2717.1.A1_at	508882	FAP	fibroblast activation protein, alpha	2,3
Bt.11324.1.A1_s_at	359712	COL12A1	collagen, type XII, alpha 1	2,3
Bt.3178.1.A1_at	534626	GRIA3	glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3	2,3
Bt.3225.2.S1_at; Bt.3225.1.S1_at	506423	SLC37A4	solute carrier family 37 (glucose-6-phosphate transporter), member 4	2,3
Bt.20977.3.S1_at	538508	CCPG1	cell cycle progression 1	2,3
Bt.8820.1.S1_a_at	508445	HCLS1	hematopoietic cell-specific Lyn substrate 1	2,3
Bt.9832.1.S1_at; Bt.9832.1.S1_a_at	616088	MUSTN1	musculoskeletal, embryonic nuclear protein 1	2,3
Bt.3036.2.A1_at	614391	SORBS2	sorbin and SH3 domain containing 2	2,3
Bt.21215.2.S1_at	506721	PITX2	paired-like homeodomain 2	2,3
Bt.1491.1.S1_at	767827	C1S	complement component 1, s subcomponent	2,3
Bt.24802.2.S1_a_at; Bt.15616.1.S1_at	510085	SLC16A3	solute carrier family 16, member 3 (monocarboxylic acid transporter 4)	2,3
Bt.12533.1.S1_at	282605	FAM13A1	family with sequence similarity 13, member A1	2,3
Bt.11525.3.S1_at; Bt.11525.1.S1_a_at; Bt.11525.2.A1_at	614417	RBPMS	RNA binding protein with multiple splicing	2,3
Bt.7157.1.S1_at	286772	NPC1	Niemann-Pick disease, type C1	2,3
Bt.15864.1.S1_at	281161	FGF2	fibroblast growth factor 2 (basic)	2,3
Bt.2294.1.S1_a_at	497204	UBA7	ubiquitin-like modifier activating enzyme 7	2,3
Bt.5395.1.S1_a_at	282662	VCAN	versican	2,3

Bt.8690.1.S1_at	783000	PLEKHB2	pleckstrin homology domain containing, family B (evectins) member 2	2,3
Bt.21117.1.S1_at	514257	LOC514257	hypothetical LOC514257	2,3
Bt.26695.2.A1_at	507857	ICOSLG	inducible T-cell co-stimulator ligand	2,3
Bt.21861.2.A1_at	525909	CHST9	carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 9	2,3
Bt.28238.1.A1_at	540329	PPM1K	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1K	2,3
Bt.20700.1.A1_at; Bt.11998.1.S1_at	514175	TMEM144	transmembrane protein 144	2,3
Bt.21869.1.S1_at	537017	LOC537017	similar to cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase	2,3
Bt.5447.1.S1_at	281357	NPR2	natriuretic peptide receptor B/guanylate cyclase B (atrionatriuretic peptide receptor B)	2,3
Bt.5525.1.S1_at	524222	ECM1	extracellular matrix protein 1	2,3
Bt.28110.1.S1_at	615467	LRRC32	leucine rich repeat containing 32	2,3
Bt.7788.1.S1_at	515235	CCDC80	coiled-coil domain containing 80	2,3
Bt.26405.1.A1_at	538442	MORF4L2	mortality factor 4 like 2	2,3
Bt.25393.1.A1_at; Bt.172.1.S1_at	282235	GABRA1	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 1	2,3
Bt.4653.1.S2_at; Bt.4653.1.S1_at	282303	PECAM1	platelet/endothelial cell adhesion molecule	2,3
Bt.20234.1.S1_at	510926	TMEM119	transmembrane protein 119	2,3
Bt.27747.1.A1_at	515706	TDRKH	tudor and KH domain containing	2,3
Bt.15697.2.S1_at; Bt.15697.1.A1_at	512237	PER2	period homolog 2 (Drosophila)	2,3
Bt.13118.1.S1_at; Bt.12067.1.S1_at	281600	ADAM9	ADAM metallopeptidase domain 9	2,3
Bt.15713.1.A1_at	518658	PLEK	pleckstrin	2,3
Bt.7130.1.S1_at; Bt.15957.1.S1_at	534774	BACE2	beta-site APP-cleaving enzyme 2	2,3
Bt.28530.1.A1_at	529462	LOC529462	hypothetical LOC529462	2,3
Bt.25378.1.A1_at	407230	HTR2A	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A	2,3
Bt.1031.1.S1_at	510524	CTSH	cathepsin H	2,3
Bt.5403.1.S1_at; Bt.23809.1.A1_s_at	280960	XDH	xanthine dehydrogenase	2,3
Bt.13604.1.S1_at	510907	ADAM19	ADAM metallopeptidase domain 19	2,3
Bt.10897.1.S1_at	536901	CDYL2	chromodomain protein, Y-like 2	2,3
Bt.19972.1.S1_at	521181	SLC15A1	solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1	2,3
Bt.12745.3.S1_at; Bt.12745.1.A1_at; Bt.12745.2.A1_at	510080	ANTXR2	anthrax toxin receptor 2	2,3
Bt.27433.2.A1_at; Bt.27433.1.S1_at	533332	RAB38	RAB38, member RAS oncogene family	2,3
Bt.8617.1.S1_at	539715	CNRIP1	cannabinoid receptor interacting protein 1	2,3
Bt.17212.1.A1_at	532713	CAMK2D	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II delta	2,3
Bt.8803.1.A1_at	511581	C1R	complement component 1, r subcomponent	2,2
Bt.12295.1.S1_at	509732	PDPN	podoplanin	2,2
Bt.29099.1.S1_at	407131	CD80	CD80 molecule	2,2
Bt.22477.1.S1_at	538575	PRSS23	protease, serine, 23	2,2
Bt.23664.1.S1_at	527211	SMOX	spermine oxidase	2,2
Bt.9855.1.S1_at	515553	SLC25A34	solute carrier family 25, member 34	2,2

Bt.13825.1.A1_at	523441	CLASP1	cytoplasmic linker associated protein 1	2,2
Bt.10814.1.S1_at	526585	F2R	coagulation factor II (thrombin) receptor	2,2
Bt.1377.1.S1_at	407771	CCR1	chemokine (C-C motif) receptor 1	2,2
Bt.22034.1.S1_at	618454	LOC618454	similar to Uncharacterized protein C1orf115 homolog	2,2
Bt.5774.2.S1_at	281148	ETS2	v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 2 (avian)	2,2
Bt.23373.1.S1_at	528390	NR4A1	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1	2,2
Bt.1929.1.S1_at	540234	LOC540234	similar to mCG11933	2,2
Bt.12678.1.A1_at	529873	CADM1	cell adhesion molecule 1	2,2
Bt.3247.1.S1_at	781953	MATN2	matrilin 2	2,2
Bt.17579.1.A1_at	539619	LRRN1	leucine rich repeat neuronal 1	2,2
Bt.8117.1.S1_at	618601	ULK2	unc-51-like kinase 2 (C. elegans)	2,2
Bt.20732.1.A1_at	537654	PIP5K1B	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type I, beta	2,2
Bt.24124.1.A1_at; Bt.13108.1.A1_at	286805	ADAMTS5	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 5	2,2
Bt.7240.1.S1_at	781648	LAP3	leucine aminopeptidase 3	2,2
Bt.4209.2.S1_at; Bt.4209.2.S1_a_at	280677	C3	complement component 3	2,2
Bt.23514.1.S1_at	513856	A2M	alpha-2-macroglobulin	2,2
Bt.5001.1.A1_at	767861	VOPP1	EGFR-coamplified and overexpressed protein	2,2
Bt.19352.1.A1_at	513113	ARL11	ADP-ribosylation factor-like 11	2,2
Bt.3980.1.S1_at	281478	SCIN	scinderin	2,2
Bt.26417.1.A1_at; Bt.13214.1.S1_at; Bt.21482.1.A1_at; Bt.21482.2.S1_at; Bt.21482.3.A1_at	538384	PRDM1	PR domain containing 1, with ZNF domain	2,2
Bt.17862.1.A1_at	281793	GNAS	GNAS complex locus	2,2
Bt.27824.2.S1_at	613549	VGLL1	vestigial like 1 (Drosophila)	2,2
Bt.355.1.S1_at	281660	CALD1	caldesmon 1	2,2
Bt.7046.2.S1_a_at; Bt.7046.1.S1_at	281915	MMP14	matrix metalloproteinase 14 (membrane-inserted)	2,2
Bt.17999.3.A1_a_at; Bt.17999.2.A1_at	506088	ICAM2	intercellular adhesion molecule-2-like	2,2
Bt.25169.1.A1_at	536784	PLCXD2	phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 2	2,2
Bt.20662.1.A1_at; Bt.12217.1.S1_at; Bt.12217.3.A1_at	505824	NTRK2	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2	2,2
Bt.17305.1.A1_at	613334	FMR1NB	fragile X mental retardation 1 neighbor	2,2
Bt.15968.1.S1_at	539139	KLF9	Kruppel-like factor 9	2,2
Bt.19884.2.S1_at; Bt.19884.1.A1_at	515900	PLA1A	phospholipase A1 member A	2,2
Bt.1057.1.S1_at	784766	RBMS3	RNA binding motif, single stranded interacting protein 3	2,2
Bt.19382.1.S1_at	614460	PAG1	phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains 1	2,2
Bt.7281.1.S1_at	617293	ELOVL5	ELOVL family member 5, elongation of long chain fatty acids (FEN1/Elo2, SUR4/Elo3-like, yeast)	2,2
Bt.5136.1.S1_at; Bt.2537.2.S1_at	282094	TIMP3	TIMP metalloproteinase inhibitor 3	2,2

Bt.13780.1.A1_at	507095	SPRY1	sprouty homolog 1, antagonist of FGF signaling (Drosophila)	2,2
Bt.3778.1.S1_at	526461	IFITM5	interferon induced transmembrane protein 5	2,2
Bt.26223.1.S1_at	528597	ABTB2	ankyrin repeat and BTB (POZ) domain containing 2	2,2
Bt.8781.1.S1_at	530101	GFPT2	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2	2,2
Bt.2418.1.S1_at	535136	DIP2C	DIP2 disco-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)	2,2
Bt.11581.1.S1_at	507790	PF4	platelet factor 4	2,2
Bt.11126.1.S1_at	510960	LCAT	lecithin-cholesterol acyltransferase	2,2
Bt.21428.1.S1_at	528498	JMY	junction mediating and regulatory protein, p53 cofactor	2,2
Bt.26249.1.A1_at	511553	LOC511553	similar to Uncharacterized protein C18orf1	2,2
Bt.20942.1.S1_at	100138311	PIK3AP1	phosphoinositide-3-kinase adaptor protein 1	2,2
Bt.24258.2.S1_at	530027	MAN1A1	mannosidase, alpha, class 1A, member 1	2,2
Bt.19167.1.A1_at	532631	ANKS1A	ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1A	2,2
Bt.21981.3.S1_at; Bt.21981.1.A1_at	616010	ANTXR1	anthrax toxin receptor 1	2,2
Bt.632.1.S1_s_at; Bt.632.1.S1_at	282092	TIMP1	TIMP metalloproteinase inhibitor 1	2,2
Bt.22697.1.A1_at	508193	SLC39A8	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 8	2,2
Bt.9966.2.S1_a_at	282192	COL5A2	collagen, type V, alpha 2	2,2
Bt.13478.1.A1_at	618089	LSM10	LSM10, U7 small nuclear RNA associated	2,2
Bt.24859.2.S1_at; Bt.22083.2.S1_at	514720	OSMR	oncostatin M receptor	2,2
Bt.17926.1.A1_at	281105	CTSB	cathepsin B	2,2
Bt.13211.1.A1_at; Bt.12510.3.S1_at	100335527	LOC100335527	hypothetical protein LOC100335527	2,2
Bt.20512.2.S1_at	100139730	COL15A1	collagen, type XV, alpha 1	2,2
Bt.287.1.S1_at	282341	RNASE6	ribonuclease, RNase A family, k6	2,2
Bt.9549.1.S1_at	281270	HOPX	HOP homeobox	2,2
Bt.23668.1.A1_at	407219	MITF	microphthalmia-associated transcription factor	2,2
Bt.20272.1.S1_at	538515	MGC143103	hypothetical LOC538515	2,2
Bt.5630.1.S1_at; Bt.18951.1.S1_at; Bt.18951.2.S1_at	505995	RDH11	retinol dehydrogenase 11 (all-trans/9-cis/11-cis)	2,2
Bt.22371.2.S1_at	280863	MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein	2,2
Bt.24940.1.A1_at; Bt.12760.1.S1_at	281867	INHBA	inhibin, beta A	2,2
Bt.17230.1.A1_at	407193	train A	pancreatic ribonuclease-like	2,2
Bt.18234.1.S1_at	100140740	IGSF6	immunoglobulin superfamily, member 6	2,2
Bt.20822.1.A1_at	515040	ZHX2	zinc fingers and homeoboxes 2	2,2
Bt.27978.1.S1_at	407124	ITGAM	integrin, alpha M (complement component 3 receptor 3 subunit)	2,2
Bt.23494.1.S1_at	516399	UGGT2	UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase 2	2,2
Bt.12774.1.S1_at	282868	SLC2A5	solute carrier family 2 (facilitated glucose/fructose transporter), member 5	2,2
Bt.14570.1.A1_at	506219	ABAT	4-aminobutyrate aminotransferase	2,1
Bt.28439.1.S1_a_at	528926	LY9	lymphocyte antigen 9	2,1
Bt.26100.2.A1_at; Bt.26100.1.S1_at	615890	GDPD1	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 1	2,1

Bt.19235.1.A1_at	514795	ATL2	atlastin GTPase 2	2,1
Bt.17460.1.A1_at	540117	SLITRK2	SLIT and NTRK-like family, member 2	2,1
Bt.26793.1.S1_at	515118	RHOB	ras homolog gene family, member B	2,1
Bt.22286.1.S1_at	524942	UNC5B	unc-5 homolog B (<i>C. elegans</i>)	2,1
Bt.24868.1.A1_at	541161	DKK2	dickkopf homolog 2 (<i>Xenopus laevis</i>)	2,1
Bt.24441.1.S1_at	509574	LOC509574	similar to leukocyte immunoglobulin-like receptor	2,1
Bt.17384.2.S1_at; Bt.17384.1.S1_at	538981	CTTNBP2NL	CTTNBP2 N-terminal like	2,1
Bt.27248.1.A1_at	282886	MMP16	matrix metalloproteinase 16 (membrane-inserted)	2,1
Bt.2318.1.A1_at	286815	GCH1	GTP cyclohydrolase 1	2,1
Bt.24224.1.S1_at	613886	PTPLB	protein tyrosine phosphatase-like (proline instead of catalytic arginine), member b	2,1
Bt.9564.1.S1_at	282271	PLA2G15	phospholipase A2, group XV	2,1
Bt.10421.2.S1_at	541004	NRP2	neuropilin 2	2,1
Bt.25109.1.S1_at	533642	PLOD2	procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	2,1
Bt.3042.1.A1_at	537314	LRRC16A	leucine rich repeat containing 16A	2,1
Bt.10180.1.A1_at	524813	FOXF1	forkhead box F1	2,1
Bt.24793.1.S1_at	786290	MN1	meningioma (disrupted in balanced translocation) 1	2,1
Bt.21224.1.S1_at	539421	DOCK10	dedicator of cytokinesis 10	2,1
Bt.17317.1.S1_at	534505	CPXM2	carboxypeptidase X (M14 family), member 2	2,1
Bt.25009.1.S1_at; Bt.12765.1.S1_at	282852	RDH10	retinol dehydrogenase 10 (all-trans)	2,1
Bt.27452.1.A1_at	527805	LOC527805	hypothetical LOC527805	2,1
Bt.21071.1.S1_at	513953	SLC26A2	solute carrier family 26 (sulfate transporter), member 2	2,1
Bt.25312.1.A1_at	504741	COLEC12	collectin sub-family member 12	2,1
Bt.7142.2.S1_a_at; Bt.7142.1.S1_at	617914	MAFF	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog F (avian)	2,1
Bt.28282.1.S1_at	518436	TFCP2L1	transcription factor CP2-like 1	2,1
Bt.20397.1.S1_at	511771	CXCL14	chemokine (C-X-C motif) ligand 14	2,1
Bt.12634.1.A1_at	616371	LOC616371	hypothetical LOC616371	2,1
Bt.14200.1.A1_at	613358	MT1E	metallothionein 1E	2,1
Bt.16925.1.A1_at	515156	STEAP1	six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1	2,1
Bt.20747.1.S1_at	407236	LY75	lymphocyte antigen 75	2,1
Bt.19418.1.A1_at	536909	SNRK	SNF related kinase	2,1
Bt.97.1.S1_at	281759	FABP4	fatty acid binding protein 4, adipocyte	2,1
Bt.1150.1.S1_at	783665	DAAM2	dishevelled associated activator of morphogenesis 2	2,1
Bt.4451.1.S1_at	510008	FHL2	four and a half LIM domains 2	2,1
Bt.14223.3.S1_at	507781	NEDD4	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4	2,1
Bt.24247.1.S1_at	513478	IL10RA	interleukin 10 receptor, alpha	2,1
Bt.23966.1.A1_at	509481	HAO2	hydroxyacid oxidase 2 (long chain)	2,1
Bt.13306.1.S1_at	504625	SORBS1	sorbin and SH3 domain containing 1	2,1
Bt.10212.1.S1_at	540135	PHLDA1	pleckstrin homology-like domain, family A, member 1	2,1
Bt.19506.1.A1_at	505267	MFNG	MFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase	2,1

Bt.16499.1.A1_at	505325	LRCH1	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 1	2,1
Bt.3606.1.S1_at	534649	TBC1D4	TBC1 domain family, member 4	2,1
Bt.24830.1.A1_at	534787	ITIH5	inter-alpha (globulin) inhibitor H5	2,1
Bt.20143.2.S1_at	282376	STAT5B	signal transducer and activator of transcription 5B	2,1
Bt.17865.1.A1_at	521834	NOSTRIN	nitric oxide synthase trafficker	2,1
Bt.15732.1.S1_a_at	616131	LHFPL2	lipoma HMGIC fusion partner-like 2	2,1
Bt.18780.2.A1_at	505908	PDGFA	platelet-derived growth factor alpha polypeptide	2,1
Bt.3891.1.S1_at	521822	FADS2	fatty acid desaturase 2	2,1
Bt.8924.1.S1_at	510334	NEURL	neuralized homolog (Drosophila)	2,1
Bt.6247.1.S1_at	281848	IGF1R	insulin-like growth factor 1 receptor	2,1
Bt.5215.1.S1_at	281004	APOE	apolipoprotein E	2,1
Bt.25336.1.A1_at	538219	ARHGAP26	Rho GTPase activating protein 26	2,1
Bt.5292.1.S1_at	516318	PER1	period homolog 1 (Drosophila)	2,1
Bt.5149.1.S2_at	281613	AK3	adenylate kinase 3	2,1
Bt.26426.1.A1_at	617625	RBM43	RNA binding motif protein 43	2,1
Bt.16326.1.S1_at	515475	TMEM140	transmembrane protein 140	2,1
Bt.13235.1.S1_at	614348	MGC148992	similar to RGC-32	2,1
Bt.20762.2.S1_at	615298	CLLD6	chronic lymphocytic leukemia deletion region gene 6 protein homolog	2,1
Bt.4622.1.S1_at	282272	MAN2B1	mannosidase, alpha, class 2B, member 1	2,1
Bt.23667.2.S1_at	782518	LPAR6	lysophosphatidic acid receptor 6	2,1
Bt.28265.2.S1_at; Bt.28265.1.A1_at	536532	TAOK1	TAO kinase 1	2,1
Bt.21851.1.A1_at; Bt.19107.1.S1_at; Bt.19107.2.A1_at	100140338	LOC100140338	similar to nuclear antigen Sp100	2,1
Bt.4872.1.S1_at	522392	MXRA8	matrix-remodelling associated 8	2,1
Bt.6406.1.S3_at	281678	CEBPD	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta	2,1
Bt.5768.1.S1_at	100125591	IRF7	interferon regulatory factor 7	2,1
Bt.25420.1.A1_at	408019	CCR4	chemokine (C-C motif) receptor 4	2,1
Bt.26851.1.S1_at	533992	DRAM1	DNA-damage regulated autophagy modulator 1	2,1
Bt.8236.1.S1_at	539712	FAM122A	hypothetical protein LOC539712	2,1
Bt.13124.1.S1_at	317694	TIMP4	TIMP metalloproteinase inhibitor 4	2,1
Bt.22461.1.S1_at	777790	CELF2	CUGBP, Elav-like family member 2	2,1
Bt.28620.1.S1_at	535727	SLC27A2	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 2	2,1
Bt.28178.1.A1_at	539090	SPRY2	sprouty homolog 2 (Drosophila)	2,1
Bt.27318.1.S1_at	535439	SMARCA1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 1	2,1
Bt.2933.1.S1_at	788205	LOC788205	hypothetical protein LOC788205	2,1
Bt.28878.1.S1_at	509432	ASPA	aspartoacylase	2,1
Bt.28621.1.S1_at	513572	ERAP2	endoplasmic reticulum aminopeptidase 2	2,1
Bt.7675.2.S1_at	493722	QKI	quaking homolog, KH domain RNA binding (mouse)	2,1
Bt.24542.2.S1_a_at	512034	PRSS12	protease, serine, 12 (neurotrypsin, motopsin)	2,1
Bt.22498.1.A1_at	507480	HES4	hairy and enhancer of split 4 (Drosophila)	2,1

Bt.28704.1.S1_at	539290	PLSCR4	phospholipid scramblase 4	2,1
Bt.24404.1.A1_at	532616	EPB41L3	erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3	2,1
Bt.24795.1.A1_at	527528	IFIT2	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2	2,1
Bt.24506.1.S1_at	615190	CHIC2	cysteine-rich hydrophobic domain 2	2,0
Bt.27193.1.A1_at	539374	LOC539374	similar to Family with sequence similarity 43, member A	2,0
Bt.16762.1.S1_at	526631	ARHGEF37	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 37	2,0
Bt.7671.1.S1_at	786073	LOC786073	interferon-induced transmembrane protein 3 (1-8U)-like	2,0
Bt.14153.1.S1_at	407121	NEB	nebulin	2,0
Bt.6041.1.S1_at	535297	DST	dystonin	2,0
Bt.19583.1.A1_at	540755	DMD	dystrophin	2,0
Bt.16761.3.S1_at	614260	ZNF75D	zinc finger protein 75D	2,0
Bt.28523.1.S1_at	515051	DTX3L	deltex 3-like (Drosophila)	2,0
Bt.20923.1.S1_at	347700	EIF2AK2	eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2	2,0
Bt.17424.1.A1_at	537682	SOS1	son of sevenless homolog 1 (Drosophila)	2,0
Bt.14143.1.S1_at	280753	CPE	carboxypeptidase E	2,0
Bt.20071.1.A1_at	537814	NOTCH4	Notch homolog 4-like	2,0
Bt.7176.1.S1_at	282866	SPON1	spondin 1, extracellular matrix protein	2,0
Bt.18049.1.A1_at	540025	RERG	RAS-like, estrogen-regulated, growth inhibitor	2,0
Bt.28799.1.S1_at	615798	PKIB	protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor beta	2,0
Bt.17726.1.A1_at	532774	SLC6A20	solute carrier family 6 (proline IMINO transporter), member 20	2,0
Bt.4424.1.S1_at	616906	EIF4E3	eukaryotic translation initiation factor 4E family member 3	2,0
Bt.6505.1.A1_at	615382	LOC615382	hCG22909-like	2,0
Bt.18420.2.A1_at	505238	RALB	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog B (ras related; GTP binding protein)	2,0
Bt.9485.1.S1_at	338033	TNFRSF1B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B	2,0
Bt.21886.1.S1_at	493686	TLR7	toll-like receptor 7	2,0
Bt.8911.1.A1_at	508041	LOC508041	hypothetical LOC508041	2,0
Bt.29480.1.S1_at	517559	HDAC4	histone deacetylase 4	2,0
Bt.26580.1.A1_at	510442	LOC510442	DOT1-like, histone H3 methyltransferase	-2,0
Bt.6778.1.S1_at	282143	APLN	apelin	-2,0
Bt.27842.1.S1_at	511923	CA9	carbonic anhydrase IX	-2,0
Bt.61.1.S1_at	338073	NDUFB3	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 3, 12kDa	-2,0
Bt.3835.1.S1_at	520463	LOC520463	recombination activating gene 1 activating protein 1	-2,0
Bt.20961.1.A1_at	533613	RABEPK	Rab9 effector protein with kelch motifs	-2,0
Bt.19181.2.S1_at	532572	LAMC1	laminin, gamma 1 (formerly LAMB2)	-2,0
Bt.11936.1.S1_a_at	507945	DUT	deoxyuridine triphosphatase	-2,0
Bt.26440.1.A1_at	614840	GAS2	growth arrest-specific 2	-2,0
Bt.28346.1.A1_at	504477	NCAPH	non-SMC condensin I complex, subunit H	-2,0
Bt.9918.1.S1_at	534475	RFX2	regulatory factor X, 2 (influences HLA class II expression)	-2,0
Bt.11349.1.A1_at	505766	LOC505766	BMP2 inducible kinase-like	-2,0
Bt.21448.3.S1_a_at	528038	SLC12A7	solute carrier family 12, member 7-like	-2,0

Bt.13538.1.A1_at	539092	OXR1	oxidation resistance 1	-2,0
Bt.22521.1.S1_at	504950	NPM3	nucleophosmin/nucleoplasmin 3	-2,0
Bt.12653.1.S1_at	540138	TMEM109	transmembrane protein 109	-2,0
Bt.16065.1.S1_at	515249	CKAP2	cytoskeleton associated protein 2	-2,0
Bt.2712.1.S1_at	338050	SERPINA5	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 5	-2,0
Bt.8743.1.S1_at	506194	TACC3	transforming, acidic coiled-coil containing protein 3	-2,0
Bt.27374.1.S1_at	511212	LOC511212	lung cancer-related protein 8-like	-2,0
Bt.11497.1.A1_at	618880	VRK1	vaccinia related kinase 1	-2,0
Bt.7360.1.S1_at	509943	TSN	translin	-2,0
Bt.20998.1.S1_at	506331	MED26	mediator complex subunit 26	-2,0
Bt.9648.1.S1_at	505595	MCF2L	MCF.2 cell line derived transforming sequence-like	-2,0
Bt.24664.1.S1_at	536439	NAALAD2	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase 2	-2,0
Bt.22453.2.S1_at	535365	GNB5	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta 5	-2,0
Bt.7197.2.A1_at	280901	PRL	prolactin	-2,0
Bt.5657.2.S1_at	510007	MGC133577	hypothetical protein LOC510007	-2,0
Bt.1094.1.S1_at	614972	NIPSNAP1	nipsnap homolog 1 (C. elegans)	-2,0
Bt.21098.3.S1_at	535630	TMLHE	trimethyllysine hydroxylase, epsilon	-2,0
Bt.1478.1.S1_at	540692	RASAL2	RAS protein activator like 2	-2,0
Bt.20853.1.S1_a_at	506769	SKAP1	src kinase associated phosphoprotein 1	-2,0
Bt.28254.1.S1_at	534858	UTP23	UTP23, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast)	-2,0
Bt.9737.1.S1_at	505805	LY6G6C	lymphocyte antigen 6 complex, locus G6C	-2,0
Bt.29264.1.A1_at	522691	TTC22	tetratricopeptide repeat domain 22	-2,0
Bt.2391.1.S1_at	534664	C16H1ORF5 5	chromosome 1 open reading frame 55 ortholog	-2,0
Bt.16412.1.S1_a_at	508724	FAH	fumarylacetoacetate hydrolase (fumarylacetoacetase)	-2,0
Bt.11129.1.S1_at	281302	MCM3	minichromosome maintenance complex component 3	-2,0
Bt.18753.1.A1_at	532751	PTPRD	protein tyrosine phosphatase, receptor type, D	-2,0
Bt.16619.1.A1_at	767587	CCAR1	cell division cycle and apoptosis regulator 1	-2,1
Bt.29640.1.A1_at	514405	PLK4	polo-like kinase 4	-2,1
Bt.15738.1.A1_at	100336681	LOC1003366 81	SECIS-binding protein 2-like	-2,1
Bt.27887.1.S1_at	616180	YPEL2	yippee-like 2 (Drosophila)	-2,1
Bt.12646.1.A1_at	614376	LOC614376	similar to histone cluster 1, H2bd	-2,1
Bt.3035.1.S1_at	281439	DAG1	dystroglycan 1 (dystrophin-associated glycoprotein 1)	-2,1
Bt.26329.1.S1_at	540803	MRAS	muscle RAS oncogene homolog	-2,1
Bt.28443.2.S1_at	534041	MICAL2	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2	-2,1
Bt.13911.1.S1_s_at	100125264	NUP210	nucleoporin 210	-2,1
Bt.17898.1.A1_at	613821	MAP9	microtubule-associated protein 9	-2,1
Bt.20861.1.A1_at; Bt.11278.1.S1_at	513095	ENAH	enabled homolog (Drosophila)	-2,1
Bt.8353.2.S1_at	506977	LGALS8	lectin, galactoside-binding, soluble, 8	-2,1
Bt.17054.1.A1_at	528960	RRM2B	ribonucleotide reductase M2 B (TP53 inducible)	-2,1
Bt.17654.1.A1_at	781492	NIPAL2	NIPA-like domain containing 2	-2,1

Bt.24274.1.S1_at	507593	TMEM188	transmembrane protein 188	-2,1
Bt.26029.1.A1_at	510898	DNAJC9	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 9	-2,1
Bt.20349.1.S1_at	539124	TRAF6	TNF receptor-associated factor 6	-2,1
Bt.9786.1.S1_at	511690	ST6GALNAC2	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 2	-2,1
Bt.18730.1.A1_at	508809	DHFR	dihydrofolate reductase	-2,1
Bt.21708.1.S1_at	615849	RAB4A	RAB4A, member RAS oncogene family	-2,1
Bt.20248.1.S1_at	512830	RNASEH2A	ribonuclease H2, subunit A	-2,1
Bt.26855.1.S1_at	506746	TRIP13	thyroid hormone receptor interactor 13	-2,1
Bt.19658.1.A1_at	541151	TRPM8	transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8	-2,1
Bt.16820.1.A1_at	444870	TLR5	toll-like receptor 5	-2,1
Bt.26856.2.S1_at; Bt.26856.1.A1_at	506150	LOC506150	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 3-like	-2,1
Bt.21037.1.S1_at	782690	TCF7	transcription factor 7 (T-cell specific, HMG-box)	-2,1
Bt.17657.1.A1_at	534830	SCLT1	sodium channel and clathrin linker 1	-2,1
Bt.7183.1.S1_at	520167	LAMB2	laminin, beta 2	-2,1
Bt.6954.1.S1_at	505149	DYRK3	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 3	-2,1
Bt.26717.1.S1_at	514773	SOCS5	suppressor of cytokine signaling 5	-2,1
Bt.20420.1.S1_at	505691	CDKN2C	cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4)	-2,1
Bt.9420.1.S1_at	786966	LOC786966	rCG59523-like	-2,1
Bt.18309.1.A1_at	521004	SLC39A10	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 10	-2,1
Bt.9863.1.S1_at	523367	SHCBP1	SHC SH2-domain binding protein 1	-2,1
Bt.194.1.S1_at	281696	CLIC5	chloride intracellular channel 5	-2,1
Bt.29837.1.S1_at	508637	SUSD4	sushi domain containing 4	-2,1
Bt.4318.1.S1_a_at	513195	CENPT	centromere protein T	-2,1
Bt.3414.3.A1_a_at	536149	AGFG1	ArfGAP with FG repeats 1	-2,1
Bt.24532.1.A1_at	533605	IL17RB	interleukin 17 receptor B	-2,1
Bt.4414.1.S1_at	532273	SYT17	synaptotagmin XVII	-2,1
Bt.26070.1.S1_at	527992	LOC527992	similar to CG17657 CG17657-PA	-2,1
Bt.25460.2.S1_at; Bt.25460.1.A1_at	514809	OTUD3	OTU domain containing 3	-2,1
Bt.27410.1.S1_at	535125	EFR3A	EFR3 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,1
Bt.21154.2.S1_at	514886	STK4	serine/threonine kinase 4	-2,1
Bt.13147.1.S1_at	282407	B4GALT5	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyl-transferase, polypeptide 5	-2,1
Bt.28885.1.S1_at	512028	LIPH	lipase, member H	-2,1
Bt.727.1.S1_at	613720	CCDC53	coiled-coil domain containing 53	-2,1
Bt.21413.2.S1_at	617624	SLC44A2	solute carrier family 44, member 2	-2,1
Bt.24181.1.S1_at	512242	LBP	lipopolysaccharide binding protein	-2,1
Bt.28385.1.A1_at	534616	BCHE	butyrylcholinesterase	-2,1
Bt.29129.1.S1_at	415112	AGR2	anterior gradient homolog 2 (<i>Xenopus laevis</i>)	-2,1
Bt.7446.1.S1_at	513300	LOC513300	similar to SUMO/sentrin specific peptidase family member 8	-2,1
Bt.15842.1.S1_at	515940	THRSP	thyroid hormone responsive	-2,1
Bt.2725.1.S1_at	506962	UBE2C	ubiquitin-conjugating enzyme E2C	-2,1
Bt.27997.1.S1_at;	281227	HMMR	hyaluronan-mediated motility receptor	-2,1

Bt.1518.1.S1_at			(RHAMM)	
Bt.23212.1.S1_at	504481	SC4MOL	sterol-C4-methyl oxidase-like	-2,1
Bt.24172.1.A1_s_at	789060	MGC134331	hypothetical protein LOC789060	-2,1
Bt.24257.1.S1_at	519695	FBXL5	F-box and leucine-rich repeat protein 5	-2,1
Bt.29954.1.S1_at	613960	GKAP1	G kinase anchoring protein 1	-2,1
Bt.7394.1.A1_at	615191	PTPLA	protein tyrosine phosphatase-like (proline instead of catalytic arginine), member A	-2,1
Bt.17252.1.S1_at	523885	TMEM135	transmembrane protein 135	-2,1
Bt.21720.1.S1_at	614192	C15H11orf74	chromosome 11 open reading frame 74 ortholog	-2,1
Bt.28537.1.S1_at	505168	ANKS4B	ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 4B	-2,1
Bt.13954.1.S1_at	516644	NCAPG2	non-SMC condensin II complex, subunit G2	-2,1
Bt.15802.1.S1_at	535702	KLF5	Kruppel-like factor 5 (intestinal)	-2,1
Bt.430.2.S1_a_at	790470	PRP2	prolactin-related protein 2	-2,1
Bt.2551.1.S1_at	281667	CCNA2	cyclin A2	-2,1
Bt.8719.1.S1_a_at	511744	PSTK	phosphoseryl-tRNA kinase	-2,1
Bt.25133.1.A1_at	282152	BCL2L1	BCL2-like 1	-2,1
Bt.28783.1.A1_at	541005	DET1	de-etiolated homolog 1 (Arabidopsis)	-2,1
Bt.4797.1.S1_at	508535	FKBP4	FK506 binding protein 4, 59kDa	-2,1
Bt.1217.2.S1_at; Bt.1217.1.A1_a_at	507707	TOMM70A	translocase of outer mitochondrial membrane 70 homolog A (S. cerevisiae)	-2,1
Bt.10253.1.A1_at	513678	CHEK1	CHK1 checkpoint homolog (S. pombe)	-2,2
Bt.26810.1.S1_at	530941	EPB41L5	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 5	-2,2
Bt.20855.1.S1_at	613915	PDZK1IP1	PDZK1 interacting protein 1	-2,2
Bt.4950.1.S1_at	286838	NDST2	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 2	-2,2
Bt.1440.1.S1_at	510995	KIFC1	kinesin family member C1	-2,2
Bt.20380.1.S1_at	511199	LDLRAP1	low density lipoprotein receptor adaptor protein 1	-2,2
Bt.29408.1.A1_at	538477	RALA	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog A (ras related)	-2,2
Bt.26726.1.S1_at	539222	PBX3	pre-B-cell leukemia homeobox 3	-2,2
Bt.24963.1.A1_at	510830	TPCN1	two pore segment channel 1	-2,2
Bt.27404.1.S1_at	508717	ABHD2	abhydrolase domain containing 2	-2,2
Bt.3293.1.S1_at; Bt.26627.1.S1_at	503581	HNF1B	HNF1 homeobox B	-2,2
Bt.22056.2.S1_a_at; Bt.22056.1.S1_a_at	510774	ABHD1	abhydrolase domain containing 1	-2,2
Bt.25655.2.A1_at	534967	CYP4F3	cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 3	-2,2
Bt.27489.1.A1_at	613919	GGT6	gamma-glutamyltransferase 6	-2,2
Bt.20882.1.S1_at; Bt.10144.1.A1_s_at	536517	TIAM1	T-cell lymphoma invasion and metastasis 1	-2,2
Bt.28128.1.S1_at	615873	MRPL48	mitochondrial ribosomal protein L48	-2,2
Bt.11331.1.A1_at	526978	MANEAL	mannosidase, endo-alpha-like	-2,2
Bt.17824.1.S1_at	511223	VPS36	vacuolar protein sorting 36 homolog (S. cerevisiae)	-2,2
Bt.12876.3.S1_a_at	100124507	LIG1	ligase I, DNA, ATP-dependent	-2,2
Bt.29219.1.A1_at	514701	LOC514701	similar to Protein FAM3B precursor (Cytokine-like protein 2-21)	-2,2
Bt.4585.1.S1_at	512044	ACAT2	acetyl-CoA acetyltransferase 2	-2,2
Bt.24231.1.A1_at	537926	CEP78	centrosomal protein 78kDa	-2,2

Bt.23658.1.A1_at	510538	ASF1B	ASF1 anti-silencing function 1 homolog B (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,2
Bt.12211.1.S1_at	505355	PECI	peroxisomal D3,D2-enoyl-CoA isomerase	-2,2
Bt.967.2.S1_at; Bt.967.1.A1_at	614243	TMEM65	transmembrane protein 65	-2,2
Bt.22917.1.A1_at	527169	GRSF1	G-rich RNA sequence binding factor 1	-2,2
Bt.22314.1.S1_at	504630	CENPP	centromere protein P	-2,2
Bt.24992.1.S1_at	618086	RTP3	receptor (chemosensory) transporter protein 3	-2,2
Bt.19509.2.S1_at				-2,2
Bt.7632.1.S1_a_at	513641	NCKAP1L	NCK-associated protein 1-like	-2,2
Bt.19692.1.S1_at	540298	COQ3	coenzyme Q3 homolog, methyltransferase (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,2
Bt.28436.1.S1_at; Bt.15812.1.A1_at	533324	LOC533324	similar to Protein FAM126B	-2,2
Bt.24356.1.S1_at	407210	GRB10	growth factor receptor-bound protein 10	-2,2
Bt.17637.3.A1_at	514013	APBB2	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family B, member 2	-2,2
Bt.22493.1.S1_at	508575	G2E3	G2/M-phase specific E3 ubiquitin ligase	-2,2
Bt.13162.1.S1_at	281268	KRT5	keratin 5	-2,2
Bt.24864.2.A1_at; Bt.24864.1.S1_a_at; Bt.24864.1.S1_at	508763	TFPI	tissue factor pathway inhibitor (lipoprotein-associated coagulation inhibitor)	-2,2
Bt.25978.1.A1_at	530506	SMARCAD1	SWI/SNF-related, matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin, subfamily a, containing DEAD/H box 1	-2,2
Bt.8053.3.S1_at; Bt.8053.2.S1_at	506045	ATAD1	ATPase family, AAA domain containing 1	-2,2
Bt.6151.1.S1_at	509418	CSF1R	colony stimulating factor 1 receptor	-2,2
Bt.27983.1.S1_at	407128	BMPR1B	bone morphogenetic protein receptor, type IB	-2,2
Bt.16047.1.S1_at	613318	CDCA5	cell division cycle associated 5	-2,2
Bt.17026.1.S1_at; Bt.1463.1.S1_at	504245	ARHGAP17	Rho GTPase activating protein 17	-2,2
Bt.17693.1.S1_at	514432	BRMS1L	breast cancer metastasis-suppressor 1-like	-2,2
Bt.18.1.S1_at	282116	VAMP2	vesicle-associated membrane protein 2 (synaptobrevin 2)	-2,2
Bt.24589.2.S1_at	529318	MEX3C	mex-3 homolog C (<i>C. elegans</i>)	-2,2
Bt.13880.2.S1_at; Bt.13880.1.S1_at	504445	DKK1	dickkopf homolog 1 (<i>Xenopus laevis</i>)	-2,2
Bt.10272.1.S1_at	338078	STC1	stanniocalcin 1	-2,2
Bt.6129.1.S1_at	538789	NDC80	NDC80 homolog, kinetochore complex component (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,2
Bt.16617.2.S1_at	533206	PDS5A	PDS5, regulator of cohesion maintenance, homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,2
Bt.18484.1.A1_at	100125914	NT5DC1	5'-nucleotidase domain containing 1	-2,2
Bt.26656.1.S1_at	537631	MAPK10	mitogen-activated protein kinase 10	-2,2
Bt.21759.1.S1_at	507159	BBOX1	butyrobetaine (gamma), 2-oxoglutarate dioxygenase (gamma-butyrobetaine hydroxylase) 1	-2,2
Bt.17489.2.S1_at; Bt.17489.1.A1_at	533114	CDKL2	cyclin-dependent kinase-like 2 (CDC2-related kinase)	-2,2
Bt.3964.1.S1_at	282358	SLC2A3	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 3	-2,2
Bt.6818.2.S1_at	540274	RNF14	ring finger protein 14	-2,3
Bt.17135.2.S1_at	508031	TMEM216	transmembrane protein 216	-2,3
Bt.9025.1.S1_at	281879	ITPR3	inositol 1,4,5-triphosphate receptor, type 3	-2,3

Bt.4172.2.S1_a_at	540005	PIP4K2C	phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, gamma	-2,3
Bt.20919.2.A1_at	538212	GNMT	glycine N-methyltransferase	-2,3
Bt.10781.2.S1_at	783416	WDR17	WD repeat domain 17	-2,3
Bt.15329.1.A1_at	617543	REEP5	receptor accessory protein 5	-2,3
Bt.19780.1.A1_at	614726	SH2B3	SH2B adaptor protein 3	-2,3
Bt.16108.1.A1_at	508170	MCEE	methylmalonyl CoA epimerase	-2,3
Bt.26319.1.A1_at	510951	SLC39A4	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 4	-2,3
Bt.27953.1.S1_at	533350	OSBPL8	oxysterol binding protein-like 8	-2,3
Bt.24872.1.S1_at	537127	KIF4A	kinesin family member 4A	-2,3
Bt.24515.1.S1_at; Bt.17742.1.A1_at; Bt.17742.2.A1_at	507082	RALGAPA2	Ral GTPase activating protein, alpha subunit 2 (catalytic)	-2,3
Bt.2046.1.S1_at	337918	SRPX	sushi-repeat-containing protein, X-linked	-2,3
Bt.12550.1.S1_at	505886	IQGAP3	IQ motif containing GTPase activating protein 3	-2,3
Bt.2112.1.S1_at	513220	MKI67	antigen identified by monoclonal antibody Ki-67	-2,3
Bt.8180.3.A1_a_at; Bt.8180.2.S1_at	782388	LOC782388	copine II-like	-2,3
Bt.1171.1.S1_at	532143	SMTNL2	smoothelin-like 2	-2,3
Bt.27397.1.A1_at	617312	CEP72	centrosomal protein 72kDa	-2,3
Bt.26844.1.A1_at	509921	SKA3	spindle and kinetochore associated complex subunit 3	-2,3
Bt.25837.1.S1_at	515158	CCDC99	coiled-coil domain containing 99	-2,3
Bt.22763.2.S1_a_at	407767	HMGCS1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 1 (soluble)	-2,3
Bt.2478.2.S1_at	510574	VPS26A	vacuolar protein sorting 26 homolog A (S. pombe)	-2,3
Bt.26841.1.A1_at	507761	GARNL3	GTPase activating Rap/RanGAP domain-like 3	-2,3
Bt.18111.1.A1_at	614408	PLDN	pallidin homolog (mouse)	-2,3
Bt.412.1.S1_at	281437	QPCT	glutamyl-peptide cyclotransferase	-2,3
Bt.618.1.S1_at	616275	ANAPC11	anaphase promoting complex subunit 11	-2,3
Bt.22536.2.S1_at	613522	KCMF1	potassium channel modulatory factor 1	-2,3
Bt.27351.1.S1_at	505310	SLC5A5	solute carrier family 5 (sodium iodide symporter), member 5	-2,3
Bt.4763.1.S1_at	281056	CD247	CD247 molecule	-2,3
Bt.4770.1.S1_at	506724	PDCD4	programmed cell death 4 (neoplastic transformation inhibitor)	-2,3
Bt.8.1.S1_at	281888	KRT10	keratin 10 (epidermolytic hyperkeratosis; keratosis palmaris et plantaris)	-2,3
Bt.14644.2.S1_at	614630	CTNNBIP1	catenin, beta interacting protein 1	-2,3
Bt.9492.1.S1_at	506277	LOC506277	hypothetical protein LOC506277	-2,3
Bt.29880.1.S1_at; Bt.10912.1.S1_at	407217	EGFR	epidermal growth factor receptor	-2,3
Bt.20649.2.S1_at	535177	CELF4	CUGBP, Elav-like family member 4	-2,3
Bt.28534.1.A1_at	784941	PLEK2	pleckstrin 2	-2,3
Bt.561.1.S1_at	286883	MAP2K6	mitogen-activated protein kinase kinase 6	-2,3
Bt.1436.1.S1_at	788843	LOC788843	pregnancy-associated glycoprotein 11-like	-2,3
Bt.16130.1.S1_at	505734	APPBP2	amyloid beta precursor protein (cytoplasmic tail) binding protein 2	-2,3
Bt.29005.1.A1_at	615937	RAD51AP1	RAD51 associated protein 1	-2,3

Bt.25896.1.A1_at; Bt.2073.1.S1_at	533333	ELOVL6	ELOVL family member 6, elongation of long chain fatty acids (FEN1/Elo2, SUR4/Elo3-like, yeast)	-2,3
Bt.13925.1.S1_at	504637	RFC4	replication factor C (activator 1) 4, 37kDa	-2,3
Bt.12337.2.S1_a_at; Bt.12337.1.S1_a_at	514560	CHCHD5	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 5	-2,3
Bt.26959.2.S1_at	505792	MVK	mevalonate kinase	-2,3
Bt.1815.1.S1_at; Bt.12356.1.S1_at	534625	CUEDC1	CUE domain containing 1	-2,3
Bt.858.1.S1_at	517007	CHTF18	CTF18, chromosome transmission fidelity factor 18 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,3
Bt.22285.1.A1_at	615906	LSS	lanosterol synthase (2,3-oxidosqualene-lanosterol cyclase)	-2,3
Bt.16740.1.A1_at	529939	LAMB3	laminin, beta 3	-2,3
Bt.4126.3.S1_a_at	516085	CYP4A22	cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 22	-2,3
Bt.21958.1.A1_at	508963	LOC508963	hypothetical LOC508963	-2,3
Bt.1785.1.A1_at	532189	LOC532189	carboxypeptidase D-like	-2,3
Bt.21513.2.S1_at; Bt.21513.1.A1_at	514777	BUB1	budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog (yeast)	-2,3
Bt.10247.2.A1_at	507081	C8H9orf6	chromosome 9 open reading frame 6 ortholog	-2,3
Bt.6239.1.S1_at	615820	PPA2	pyrophosphatase (inorganic) 2	-2,3
Bt.22099.1.A1_at	529043	ARHGEF10L	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 10-like	-2,3
Bt.15987.1.S1_at	784833; 337913	LOC784833; PAG19	pregnancy-associated glycoprotein 19-like; pregnancy-associated glycoprotein 19	-2,3
Bt.20343.2.S1_at; Bt.20343.1.S1_at	506146	UNC13D	unc-13 homolog D (<i>C. elegans</i>)	-2,3
Bt.20197.1.S1_at	613732	APITD1	apoptosis-inducing, TAF9-like domain 1	-2,3
Bt.23453.1.S1_at	507703	SKA1	spindle and kinetochore associated complex subunit 1	-2,3
Bt.21212.1.S1_at	533016	SLC27A5	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 5	-2,3
Bt.8642.1.S1_at; Bt.22139.1.S1_at	532067	COBLL1	COBL-like 1	-2,3
Bt.4798.1.S2_at	280924	SCD	stearoyl-CoA desaturase (delta-9-desaturase)	-2,3
Bt.6520.1.A1_at; Bt.14055.1.S1_at	539144	FRAT2	frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas 2	-2,3
Bt.1825.1.S1_at	510264	DHRS11	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 11	-2,4
Bt.28608.1.S1_at	617138	MGC151839	similar to calpain	-2,4
Bt.28276.1.S1_at	509773	TMEM54	transmembrane protein 54	-2,4
Bt.6261.1.S1_at	614323	CA12	carbonic anhydrase XII	-2,4
Bt.17594.1.S1_at	100125836	WDR5	WD repeat domain 5	-2,4
Bt.18325.2.A1_at; Bt.18325.2.A1_a_at	506766	MAP7	microtubule-associated protein 7	-2,4
Bt.13439.1.S1_at	768074	ETFDH	electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase	-2,4
Bt.16363.2.A1_at	513620	TMEM127	transmembrane protein 127	-2,4
Bt.10.2.S1_a_at	281698	CLTB	clathrin, light chain B	-2,4
Bt.1115.1.S1_at	533323	PDE3B	phosphodiesterase 3B, cGMP-inhibited	-2,4
Bt.2173.1.S1_at	532724	ALDH5A1	aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1	-2,4
Bt.17486.1.A1_at	508062	ZNF135	zinc finger protein 135	-2,4
Bt.8650.1.A1_at	541299	STIM2	stromal interaction molecule 2	-2,4
Bt.2353.1.S1_at	414925	BIRC5	baculoviral IAP repeat-containing 5	-2,4

Bt.28686.2.S1_at; Bt.28686.1.S1_at	511940	MAL2	mal, T-cell differentiation protein 2	-2,4
Bt.5618.1.A1_at	516395	CNTNAP2	contactin associated protein-like 2	-2,4
Bt.9117.1.S1_at	616640	TTC7A	tetratricopeptide repeat domain 7A	-2,4
Bt.15682.1.A1_at	538558	BRI3BP	BRI3 binding protein	-2,4
Bt.27805.2.S1_a_at; Bt.27805.1.S1_at	615953	CENPM	centromere protein M	-2,4
Bt.639.1.S1_at	515376	CDC20	cell division cycle 20 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,4
Bt.1130.1.S1_at	506970	MCM5	minichromosome maintenance complex component 5	-2,4
Bt.17299.2.S1_at	785659	LOC785659	E3 ubiquitin-protein ligase SIAH2-like	-2,4
Bt.27560.1.A1_at	534432	CCDC39	coiled-coil domain containing 39	-2,4
Bt.27167.1.A1_at	515309	MLEC	malectin	-2,4
Bt.10941.1.S1_at	540550	MBNL3	muscleblind-like 3 (<i>Drosophila</i>)	-2,4
Bt.28214.1.S1_at; Bt.13712.1.S1_at	326577	SLC1A4	solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4	-2,4
Bt.10003.1.S1_at	522371	TSPAN15	tetraspanin 15	-2,4
Bt.21738.1.A1_at	539248	C10H14ORF1	chromosome 14 open reading frame 1 ortholog 1	-2,4
Bt.12689.1.A1_at	535858	VIPR1	vasoactive intestinal peptide receptor 1	-2,4
Bt.27694.1.S1_at	614612	SRD5A1	steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 1 (3-oxo-5 alpha-steroid delta 4-dehydrogenase alpha 1)	-2,4
Bt.11192.1.S1_at	534576	PABPC4	poly(A) binding protein, cytoplasmic 4 (inducible form)	-2,4
Bt.5506.1.A1_at	780881	C9orf100	vav-like protein C9orf100 homolog	-2,4
Bt.986.1.A1_at	515080	FBXO5	F-box protein 5	-2,4
Bt.3208.2.S1_a_at	513116	DDHD2	DDHD domain containing 2	-2,4
Bt.18699.1.A1_at	528169	PANX1	pannexin 1	-2,4
Bt.4102.2.S1_a_at; Bt.22569.1.A1_at	281356	NPPC	natriuretic peptide precursor C	-2,4
Bt.16633.1.S1_at	527491	SLC38A1	solute carrier family 38, member 1	-2,4
Bt.25621.1.A1_at	528380	MIPOL1	mirror-image polydactyly 1	-2,4
Bt.4646.1.S1_at	282356	SLC2A1	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	-2,4
Bt.20591.2.A1_at; Bt.20591.1.S1_at	539085	VASH2	vasohibin 2	-2,4
Bt.310.1.S1_at	282164	CATHL1	cathelicidin 1	-2,4
Bt.24470.1.S1_a_at	617078	TRIM37	tripartite motif-containing 37	-2,4
Bt.4791.1.S1_at	539924	MCM7	minichromosome maintenance complex component 7	-2,4
Bt.19823.1.A1_at	617287	TRAM2	translocation associated membrane protein 2	-2,4
Bt.9767.1.S1_a_at	526535	SQLE	squalene epoxidase	-2,4
Bt.1190.1.A1_at	615510	LOC615510	similar to UPF0419 protein C12orf48	-2,4
Bt.26683.2.S1_at; Bt.26683.1.S1_at	504437	AURKA	aurora kinase A	-2,4
Bt.22120.1.S1_at	506294	KIF22	kinesin family member 22	-2,4
Bt.11933.1.S1_at	515462	CDK7	cyclin-dependent kinase 7	-2,4
Bt.26507.1.S1_at	534142	SNHG3-RCC1	SNHG3-RCC1 readthrough transcript	-2,5
Bt.5683.1.S1_at	514399	NDRG3	NDRG family member 3	-2,5
Bt.28195.1.S1_at	507345	VCP	valosin-containing protein	-2,5
Bt.24786.2.A1_at;	514487	STX19	syntaxin 19	-2,5

Bt.24786.1.S1_at				
Bt.16445.1.A1_at	618444	LOC618444	hypothetical LOC618444	-2,5
Bt.18278.2.A1_at; Bt.18278.1.S1_at	509717	CCNC	cyclin C	-2,5
Bt.22334.2.S1_at; Bt.22334.1.S1_at	616898	LOC616898	hypothetical protein LOC616898	-2,5
Bt.17379.1.A1_at	504453	DMGDH	dimethylglycine dehydrogenase	-2,5
Bt.10648.1.S1_at	508167	RRM2	ribonucleotide reductase M2	-2,5
Bt.21053.2.S1_at; Bt.21053.1.A1_at	534995	SYNGR1	synaptogyrin 1	-2,5
Bt.25654.1.A1_at; Bt.11279.1.A1_at	511699	CLCN4	chloride channel 4	-2,5
Bt.8127.1.S2_at; Bt.20580.1.S1_at; Bt.8127.1.S1_at	281230	HPSE	heparanase	-2,5
Bt.9784.1.S1_at	540231	LOC540231	hypothetical LOC540231	-2,5
Bt.303.1.S1_at	281963	P2RY1	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 1	-2,5
Bt.17901.2.A1_at	526887	REPS2	RALBP1 associated Eps domain containing 2	-2,5
Bt.15401.1.S1_at	281964	PAG1	phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains 1	-2,5
Bt.1181.1.S1_at	506740	ESPL1	extra spindle pole bodies homolog 1 (S. cerevisiae)	-2,5
Bt.2410.1.A1_at	786852	CIT	citron (rho-interacting, serine/threonine kinase 21)	-2,5
Bt.28170.1.S1_at	768025	KCNE2	potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 2	-2,5
Bt.25133.2.A1_a_at	534913	SETMAR	SET domain and mariner transposase fusion gene	-2,5
Bt.21706.2.A1_at; Bt.21706.2.A1_a_at	511416	CPA5	carboxypeptidase A5	-2,5
Bt.13773.1.A1_at	534581	IL20RB	interleukin 20 receptor beta	-2,5
Bt.7555.2.S1_at; Bt.7555.1.S1_at	514465	SMAP2	small ArfGAP2	-2,5
Bt.4001.1.S1_at	513221	HMOX1	heme oxygenase (decycling) 1	-2,5
Bt.26637.3.S1_at; Bt.26637.1.A1_at; Bt.26637.2.S1_at	507572	CHMP4C	chromatin modifying protein 4C	-2,5
Bt.9778.1.S1_at; Bt.16041.1.S1_at; Bt.22122.2.A1_at	504968	ABLIM1	actin binding LIM protein 1	-2,5
Bt.13434.2.A1_at; Bt.11395.1.A1_at	514986	MKRN1	makorin ring finger protein 1	-2,5
Bt.20189.1.S1_at	509620	FTSJD2	FtsJ methyltransferase domain containing 2	-2,5
Bt.9442.2.S1_a_at	507960	ARHGAP9	Rho GTPase activating protein 9	-2,5
Bt.25412.1.A1_at	616028	NUSAP1	nucleolar and spindle associated protein 1	-2,5
Bt.20299.1.S1_at	515618	STXBP2	syntaxin binding protein 2	-2,5
Bt.22209.1.A1_at	507577	EAF1	ELL associated factor 1	-2,5
Bt.17179.1.S1_at				-2,5
Bt.26952.1.S1_at	614351	LOC614351	DNA replication complex GINS protein PSF2-like	-2,5
Bt.13745.2.S1_at; Bt.13745.1.A1_a_at; Bt.13745.1.A1_at	537918	TDRD3	tudor domain containing 3	-2,5
Bt.20261.1.S1_at	511010	PTPN3	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	-2,5
Bt.6140.2.S1_at;	535992	RAB11FIP5	RAB11 family interacting protein 5 (class I)	-2,5

Bt.6140.1.S1_a_at; Bt.6140.1.S1_at				
Bt.7887.1.S1_at	505850	EIF4B	eukaryotic translation initiation factor 4B	-2,5
Bt.22705.1.A1_at	615334	DAO	D-amino-acid oxidase	-2,5
Bt.4768.1.S1_at	281258	F11R	F11 receptor	-2,5
Bt.22647.3.A1_at; Bt.17798.1.A1_at	532952	MAGI3	membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 3	-2,5
Bt.12662.1.S1_at	533531	SYNPO	synaptopodin	-2,5
Bt.15730.1.S1_at	533161	KIF2C	kinesin family member 2C	-2,6
Bt.16817.1.A1_at	616612	LYPD6B	LY6/PLAUR domain containing 6B	-2,6
Bt.12576.3.S1_a_at	507631	TYMS	thymidylate synthetase	-2,6
Bt.4117.1.S1_at	282223	ENTPD1	ectonucleoside triphosphate diphosphohydro- lase 1	-2,6
Bt.29025.1.A1_at	523809	UBASH3B	ubiquitin associated and SH3 domain contain- ing B	-2,6
Bt.457.1.S1_at	282373	SPADH1	spermadhesin 1	-2,6
Bt.20815.1.A1_at	100139803	TMEFF1	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 1	-2,6
Bt.23509.1.S1_at	617707	PPAP2B	phosphatidic acid phosphatase type 2B	-2,6
Bt.18532.1.A1_at	100299044	LOC1002990 44	similar to pleckstrin homology domain- containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 2	-2,6
Bt.20277.1.S1_at	787696	TOP2A	topoisomerase (DNA) II alpha 170kDa	-2,6
Bt.17148.1.S1_at	541180	FEM1C	fem-1 homolog c (C. elegans)	-2,6
Bt.28694.1.S1_at; Bt.16766.1.A1_at	784449	LOC784449	similar to KIAA1324	-2,6
Bt.17745.1.A1_at	506781	CNKSR3	CNKSR family member 3	-2,6
Bt.3682.1.S1_at	493720	FADD	Fas (TNFRSF6)-associated via death domain	-2,6
Bt.28541.1.S1_at	614056	SGOL1	shugoshin-like 1 (S. pombe)	-2,6
Bt.28389.1.A1_at	506578	ELL	elongation factor RNA polymerase II	-2,6
Bt.19774.2.S1_at; Bt.15723.1.S1_at; Bt.19774.1.A1_at	532571	WWC2	WW and C2 domain containing 2	-2,6
Bt.10696.1.S1_at	614434	CDCA3	cell division cycle associated 3	-2,6
Bt.11301.2.S1_at; Bt.11301.1.S1_at	613794	ABLIM3	actin binding LIM protein family, member 3	-2,6
Bt.6380.1.S1_at	512693	POLDIP3	polymerase (DNA-directed), delta interacting protein 3	-2,6
Bt.569.1.S1_at; Bt.13769.1.S1_at	281294	MAP2	microtubule-associated protein 2	-2,6
Bt.11696.2.S1_at; Bt.11696.1.A1_at	618649	SHANK2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	-2,6
Bt.19969.1.S1_a_at	512903	CPA4	carboxypeptidase A4	-2,6
Bt.5412.1.S1_at	282150	BCKDHB	branched chain keto acid dehydrogenase E1, beta polypeptide	-2,6
Bt.16624.1.A1_at	538402	LOC538402	similar to Protein FAM81A	-2,6
Bt.22589.1.S1_at	527214	PLA2G12A	phospholipase A2, group X1IA	-2,6
Bt.964.1.S1_at	504652	TK1	thymidine kinase 1, soluble	-2,6
Bt.9993.1.S1_at	615498	AQP7	aquaporin 7	-2,6
Bt.28826.1.A1_at; Bt.12236.1.S1_at	511100	OIP5	Opa interacting protein 5	-2,6
Bt.29925.1.S1_at	786629	E2F8	E2F transcription factor 8	-2,6
Bt.8441.3.S1_at	513376	STBD1	starch binding domain 1	-2,6
Bt.18776.1.S1_at	540737	PAF	KIAA0101 protein	-2,6

Bt.26971.1.S1_at	519892	NUAK1	NUAK family, SNF1-like kinase, 1	-2,6
Bt.25475.1.A1_at	539947	LOC539947	CXXC finger 4	-2,6
Bt.24411.1.A1_at	618360	LOC618360	similar to Nitric oxide-inducible gene protein	-2,6
Bt.552.1.S1_at	327712	CCL5	chemokine (C-C motif) ligand 5	-2,7
Bt.1767.1.S1_at	281225	UBE2K	ubiquitin-conjugating enzyme E2K (UBC1 homolog, yeast)	-2,7
Bt.3756.1.A1_at	508043	PTTG1	pituitary tumor-transforming 1	-2,7
Bt.2903.1.S1_at	281733	CXADR	coxsackie virus and adenovirus receptor	-2,7
Bt.15419.1.S1_at; Bt.12083.1.S1_s_at; Bt.12083.2.S1_at	507139	GCA	grancalcin, EF-hand calcium binding protein	-2,7
Bt.22538.2.S1_at; Bt.22538.1.A1_at	616913	FZD8	frizzled homolog 8 (Drosophila)	-2,7
Bt.4750.1.S1_at	445425	TKT	transketolase	-2,7
Bt.27476.1.S1_at	782059	SCYL2	SCY1-like 2 (S. cerevisiae)	-2,7
Bt.7871.1.S1_at	512907	PDLIM2	PDZ and LIM domain 2 (mystique)	-2,7
Bt.7393.1.S1_at	513362	NPNT	nephronectin	-2,7
Bt.2111.1.S1_a_at	513523	ORC1L	origin recognition complex, subunit 1-like (S. cerevisiae)	-2,7
Bt.19587.1.A1_at	529109	LOC529109	hypothetical LOC529109	-2,7
Bt.28010.1.S1_at	407165	PI3	peptidase inhibitor 3, skin-derived (SKALP)	-2,7
Bt.28054.1.S1_at	513303	TOM1L1	target of myb1 (chicken)-like 1	-2,7
Bt.23094.3.S1_s_at; Bt.23094.3.S1_at	782922	LOC782922	similar to prostaglandin F synthetase II	-2,7
Bt.12821.1.S1_at	783548	TNKS1BP1	tankyrase 1 binding protein 1, 182kDa	-2,7
Bt.1907.1.S1_at	614490	LOC614490	hypothetical LOC614490	-2,7
Bt.19018.1.A1_at	614525	BEND4	BEN domain containing 4	-2,7
Bt.22480.2.S1_at; Bt.22480.1.A1_at	509009	SLC35E3	solute carrier family 35, member E3	-2,7
Bt.13781.1.S1_at	520936	PROM2	prominin 2	-2,7
Bt.25669.1.S1_at	532671	MCOLN2	mucoilin 2	-2,7
Bt.7542.1.S1_at; Bt.19406.1.A1_at	282151	BCL2A1	BCL2-related protein A1	-2,7
Bt.13588.1.A1_at	533044	PSAT1	phosphoserine aminotransferase 1	-2,7
Bt.7948.1.S1_at	518833	CYFIP2	cytoplasmic FMR1 interacting protein 2	-2,7
Bt.5282.1.S1_at	281991	POLD2	polymerase (DNA directed), delta 2, regulatory subunit 50kDa	-2,7
Bt.11587.3.A1_a_at	504585	SPAG5	sperm associated antigen 5	-2,7
Bt.5496.2.S1_at; Bt.5496.1.A1_at	511673	MMAA	methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblA type	-2,7
Bt.28936.1.S1_at	509609	CD101	CD101 molecule	-2,7
Bt.19483.1.A1_at	532586	DEPDC7	DEP domain containing 7	-2,7
Bt.17691.1.A1_at	529566	CREB3L4	cAMP responsive element binding protein 3-like 4	-2,7
Bt.4138.1.S1_a_at	281572	VEGFA	vascular endothelial growth factor A	-2,7
Bt.1892.1.S1_at	513922	GTPBP1	GTP binding protein 1	-2,7
Bt.8251.2.S1_at; Bt.8251.1.A1_at	514192	YEATS2	YEATS domain containing 2	-2,7
Bt.20476.1.S1_at	615879	EFNA4	ephrin-A4	-2,7
Bt.1993.3.A1_a_at; Bt.1993.1.S1_a_at	780855	PI3K2	diphosphoinositol pentakisphosphate kinase 2	-2,7
Bt.12872.1.S1_at	513420	BTBD3	BTB (POZ) domain containing 3	-2,8

Bt.22975.1.S1_at; Bt.14438.1.A1_at; Bt.14438.2.A1_a_at; Bt.22975.1.A1_at	767620	TNPO1	transportin 1	-2,8
Bt.22381.1.S1_at	613966	PLA2G10	phospholipase A2, group X	-2,8
Bt.27810.1.S1_at	100125937	SNX22	sorting nexin 22	-2,8
Bt.22437.1.S1_at	613483	LOC613483	similar to MGC17624 protein	-2,8
Bt.19819.1.S1_at	534849	ASPM	asp (abnormal spindle) homolog, microcephaly associated (Drosophila)	-2,8
Bt.3194.1.S1_at	511594	IGSF5	immunoglobulin superfamily, member 5	-2,8
Bt.23182.1.S1_at	281156	FDPS	farnesyl diphosphate synthase	-2,8
Bt.10184.1.S1_a_at	523542	CSNK1D	casein kinase 1, delta	-2,8
Bt.27430.2.S1_at; Bt.27430.1.S1_at	506029	STRADB	STE20-related kinase adaptor beta	-2,8
Bt.18474.2.A1_at; Bt.18474.1.A1_at	511417	SHOC2	soc-2 suppressor of clear homolog (C. elegans)	-2,8
Bt.460.1.S1_s_at; Bt.460.1.S1_at	280946	TST	thiosulfate sulfurtransferase (rhodanese)	-2,8
Bt.23278.1.S1_at	280989	AIF1	allograft inflammatory factor 1	-2,8
Bt.13341.1.S1_at	504242	HDAC5	histone deacetylase 5	-2,8
Bt.5524.2.S1_at; Bt.5524.1.S1_at	541050	YTHDF2	YTH domain family, member 2	-2,8
Bt.27229.1.S1_at	617307	SLC19A1	solute carrier family 19 (folate transporter), member 1	-2,8
Bt.9269.1.S1_at	528100	SERP1	stress-associated endoplasmic reticulum protein 1	-2,8
Bt.6578.3.S1_at; Bt.6578.1.A1_a_at	515933	RNF8	ring finger protein 8	-2,8
Bt.26960.1.S1_at	100125938	UBFD1	ubiquitin family domain containing 1	-2,8
Bt.28187.1.S1_at	540322	WEE1	WEE1 homolog (S. pombe)	-2,8
Bt.24981.1.S1_at	513372	MTHFS	5,10-methenyltetrahydrofolate synthetase (5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase)	-2,8
Bt.22169.1.S1_at	540303	ENO3	enolase 3 (beta, muscle)	-2,8
Bt.24285.1.S1_at	506152	GNL3	guanine nucleotide binding protein-like 3 (nucleolar)	-2,8
Bt.26800.1.S1_a_at	535946	LOC535946	hypothetical LOC535946	-2,8
Bt.27850.1.S1_at	535353	LOC535353	pleckstrin homology domain-containing family G member 6	-2,8
Bt.9521.1.S1_at	512924	RHOD	ras homolog gene family, member D	-2,8
Bt.27319.1.A1_at	508022	CDCA8	cell division cycle associated 8	-2,8
Bt.24779.1.S1_at	505848	LOC505848	similar to transcriptional regulating factor 1	-2,8
Bt.25053.1.A1_at	512522	KIAA0415	hypothetical protein LOC512522	-2,8
Bt.19087.1.A1_at	280869	MTR	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	-2,8
Bt.25661.1.A1_at; Bt.18265.1.A1_at	537027; 100335486	BUB1B; LOC100335486	budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta (yeast); budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta-like	-2,8
Bt.26797.1.S1_at	504595	DENND2D	DENN/MADD domain containing 2D	-2,8
Bt.13650.1.S1_at	514078	LOC514078	similar to Myosin-Vb	-2,8
Bt.13285.1.A1_at	505690	LARP1	La ribonucleoprotein domain family, member 1	-2,8
Bt.7033.2.S1_at; Bt.7033.2.S1_a_at	539750	FOLR1	folate receptor 1 (adult)	-2,8
Bt.20530.1.S1_at	534628	NMRAL1	NmrA-like family domain containing 1	-2,9
Bt.25826.1.A1_at	538919	PLEKHA8	pleckstrin homology domain containing, family A (phosphoinositide binding specific) member	-2,9

			8	
Bt.4977.1.S1_at	281849	IGF2R	insulin-like growth factor 2 receptor	-2,9
Bt.5934.1.S1_at	523998	NEK2	NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 2	-2,9
Bt.18809.1.A1_at	614701	SLC22A23	solute carrier family 22, member 23	-2,9
Bt.20117.2.S1_at; Bt.20117.1.A1_at	513047	ING1	inhibitor of growth family, member 1	-2,9
Bt.25855.3.A1_a_at; Bt.25855.2.S1_at	504350	ENPEP	glutamyl aminopeptidase (aminopeptidase A)	-2,9
Bt.22497.3.S1_at	100140210	USP30	ubiquitin specific peptidase 30	-2,9
Bt.25834.1.A1_at	520088	MELK	maternal embryonic leucine zipper kinase	-2,9
Bt.28366.2.S1_at	504746	ECT2	epithelial cell transforming sequence 2 oncogene	-2,9
Bt.21675.1.S1_at	404150	METAP2	methionyl aminopeptidase 2	-2,9
Bt.16464.1.A1_at	534697	KLHL7	kelch-like 7 (Drosophila)	-2,9
Bt.26363.1.A1_at	617289	LOC617289	hypothetical protein LOC617289	-2,9
Bt.12301.1.S1_at	282329	PTGER2	prostaglandin E receptor 2 (subtype EP2), 53kDa	-2,9
Bt.12849.1.S1_at	317704	SLCO2B1	solute carrier organic anion transporter family, member 2B1	-2,9
Bt.4811.1.S1_at	619066	RAC3	ras-related C3 botulinum toxin substrate 3 (rho family, small GTP binding protein Rac3)	-2,9
Bt.23504.1.A1_at	533264	SULF2	sulfatase 2	-2,9
Bt.21225.1.S1_at	514364	LOC514364	similar to eyes absent 3 homolog (Drosophila) (predicted)	-2,9
Bt.15845.2.S1_at; Bt.15845.1.S1_at	510230	PPP4R1	protein phosphatase 4, regulatory subunit 1	-2,9
Bt.29915.2.S1_at	506632	KLHL21	kelch-like 21 (Drosophila)	-3,0
Bt.26877.1.A1_at	537711	ABI2	abl-interactor 2	-3,0
Bt.18132.1.A1_at	516290	ARHGEF5	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5	-3,0
Bt.18756.1.S1_at	789618	CDC42SE2	CDC42 small effector 2	-3,0
Bt.17819.2.A1_at; Bt.17819.1.S1_at	617802	SCNN1G	sodium channel, nonvoltage-gated 1, gamma	-3,0
Bt.29619.1.A1_at	100271839	C23H6orf141	chromosome 6 open reading frame 141 ortholog	-3,0
Bt.26538.1.S1_at	509420	LOC509420	chromosome 9 open reading frame 61-like	-3,0
Bt.24844.1.S1_at	281681	CENPE	centromere protein E, 312kDa	-3,0
Bt.13670.1.S2_at; Bt.13670.1.S1_at	280994	ALPL	alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	-3,0
Bt.4280.1.A1_at	506991	TXNDC12	thioredoxin domain containing 12 (endoplasmic reticulum)	-3,0
Bt.4795.1.S1_at	282365	SLC6A4	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4	-3,0
Bt.11748.2.S1_a_at; Bt.11748.1.A1_at	534672	LOC534672	similar to family with sequence similarity 20, member C	-3,0
Bt.13052.1.S1_at; Bt.13052.1.A1_at	281647	XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis	-3,0
Bt.9111.2.S1_at	514967	KCTD20	potassium channel tetramerisation domain containing 20	-3,0
Bt.16886.1.A1_a_at	518653	POLE2	polymerase (DNA directed), epsilon 2 (p59 subunit)	-3,0
Bt.24583.2.S1_at	513929	FKBPL	FK506 binding protein like	-3,0
Bt.25960.1.A1_at	517459	GABRP	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, pi	-3,0
Bt.24811.1.A1_at	515718	LOC515718	vav 2 protein	-3,1

Bt.11082.1.S1_at	507353	C23H6orf129	transmembrane and coiled-coil domain-containing protein C6orf129 homolog	-3,1
Bt.18354.1.A1_at	100125877	GRINL1A	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-like 1A	-3,1
Bt.20598.1.S1_at	507276	DHRS12	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 12	-3,1
Bt.21911.1.S1_at	537070	PMM1	phosphomannomutase 1	-3,1
Bt.25928.1.A1_at	282447	BICD2	bicaudal D homolog 2 (Drosophila)	-3,1
Bt.359.1.S1_at	281577	WASL	Wiskott-Aldrich syndrome-like	-3,1
Bt.12927.2.S1_at	509120	RCC2	regulator of chromosome condensation 2	-3,1
Bt.4303.1.S1_at	280712	ADA	adenosine deaminase	-3,1
Bt.28797.2.S1_at; Bt.10816.1.S1_s_at; Bt.28797.1.A1_at	513551	CENPN	centromere protein N	-3,1
Bt.17238.2.A1_at	538602	EXT1	exostosin 1	-3,1
Bt.236.1.S1_at	280737	BTC	betacellulin	-3,1
Bt.20220.1.S1_at	617024	E2F2	E2F transcription factor 2	-3,1
Bt.10391.1.S1_at	541250	PSRC1	proline/serine-rich coiled-coil 1	-3,1
Bt.17765.2.A1_at; Bt.17765.1.S1_at	510535	FSD1L	fibronectin type III and SPRY domain containing 1-like	-3,1
Bt.13930.2.S1_at; Bt.13930.1.A1_at	539979	TESK2	testis-specific kinase 2	-3,1
Bt.5819.1.S1_at	513643	FOXM1	forkhead box M1	-3,1
Bt.19431.1.S1_s_at; Bt.19431.1.S1_at	445421	MRPS14	mitochondrial ribosomal protein S14	-3,1
Bt.5262.1.S1_at	505200	CCNF	cyclin F	-3,1
Bt.241.1.S1_at	281944	NR2E3	nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3	-3,1
Bt.8305.1.A1_at; Bt.26482.1.S1_at	536793	FXR1	fragile X mental retardation, autosomal homolog 1	-3,1
Bt.4224.1.S1_at; Bt.23225.1.S1_at	280715	AK1	adenylate kinase 1	-3,1
Bt.16062.1.A1_at; Bt.15455.1.A1_at	781063	TBX3	T-box 3	-3,1
Bt.8199.1.S1_at	539466	PPP1R3C	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3C	-3,2
Bt.17915.1.S1_at	531234	NCAPG	non-SMC condensin I complex, subunit G	-3,2
Bt.20253.1.S1_at	506848	SIKE1	suppressor of IKBKE 1	-3,2
Bt.19664.1.A1_at	509100	C3H1ORF210	chromosome 1 open reading frame 210 ortholog	-3,2
Bt.17311.2.S1_at; Bt.17311.1.A1_at	534054	RP2	retinitis pigmentosa 2 (X-linked recessive)	-3,2
Bt.5183.2.S1_at; Bt.5183.1.S1_at	777775	TUBA4A	tubulin, alpha 4a	-3,2
Bt.9517.1.S1_a_at	509117	SPC24	SPC24, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae)	-3,2
Bt.9579.2.S1_a_at; Bt.9579.1.S1_at	539753	BTF3L4	basic transcription factor 3-like 4	-3,2
Bt.257.1.S1_at	337899	PAG5	pregnancy-associated glycoprotein 5	-3,2
Bt.19192.1.S1_at	530624	ADAMTSL1	ADAMTS-like 1	-3,2
Bt.25725.1.A1_at	781847	NUFIP2	nuclear fragile X mental retardation protein interacting protein 2	-3,2
Bt.4332.1.S2_at; Bt.4332.1.S1_at	281677	CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha	-3,2
Bt.2262.1.S1_at	539381	CSRP2	cysteine and glycine-rich protein 2	-3,2
Bt.21181.1.S1_at	532359	FOXK2	forkhead box K2	-3,2

Bt.2081.3.S1_at; Bt.2081.1.A1_at; Bt.2081.2.S1_at	767843	POLR3H	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide H (22.9kD)	-3,2
Bt.17935.1.S1_at	514212	MYH14	myosin, heavy chain 14, non-muscle	-3,2
Bt.16666.1.A1_at	519739	AGPAT9	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9	-3,2
Bt.16905.1.S1_at				-3,2
Bt.27240.2.S1_at; Bt.27240.1.A1_at	507969	SLCO4A1	solute carrier organic anion transporter family, member 4A1	-3,2
Bt.27743.2.A1_at	511675	RSPO1	R-spondin homolog (Xenopus laevis)	-3,2
Bt.16177.1.S1_at	537533	DGKH	diacylglycerol kinase, eta	-3,2
Bt.24513.1.S1_at	525655	USP12	ubiquitin specific peptidase 12	-3,3
Bt.26591.1.S1_at; Bt.18238.1.S1_at; Bt.18238.2.A1_at	520599	TBC1D10C	TBC1 domain family, member 10C	-3,3
Bt.28333.1.S1_at	616252	GIF	gastric intrinsic factor (vitamin B synthesis)	-3,3
Bt.5515.1.S1_at	281363	NT5E	5'-nucleotidase, ecto (CD73)	-3,3
Bt.4222.1.S1_at; Bt.10194.1.A1_s_at; Bt.10194.1.A1_x_at; Bt.20871.1.S1_at; Bt.28437.1.S1_at; Bt.29678.1.A1_at; Bt.29678.1.S1_at	404051	SERPINB6	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 6	-3,3
Bt.25700.1.A1_at	505569	CLCN2	chloride channel 2	-3,3
Bt.621.1.S1_at	505060	CYP51A1	cytochrome P450, family 51, subfamily A, polypeptide 1	-3,3
Bt.22451.1.S1_at	532337	GSPT1	G1 to S phase transition 1	-3,3
Bt.29462.1.S1_at	515287	CDCA2	cell division cycle associated 2	-3,3
Bt.26767.1.S1_at	767948	FAF2	Fas associated factor family member 2	-3,3
Bt.12500.2.S1_a_at	540990	LCP1	lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin)	-3,3
Bt.11984.2.S1_at	515919	EPB41L1	erythrocyte membrane protein band 4.1-like 1	-3,3
Bt.16374.2.S1_at; Bt.16374.1.A1_at	541080	FUBP3	far upstream element (FUSE) binding protein 3	-3,3
Bt.18290.1.A1_at	506182	TRAF3	TNF receptor-associated factor 3	-3,3
Bt.28647.1.A1_at	337909	PAG15-as	antisense to pregnancy-associated glycoprotein 15	-3,3
Bt.2114.1.S1_at	508490	ITGA3	integrin, alpha 3 (antigen CD49C, alpha 3 subunit of VLA-3 receptor)	-3,3
Bt.25194.1.A1_at	524913	PIBF1	progesterone immunomodulatory binding factor 1	-3,3
Bt.6685.1.S1_at; Bt.20862.1.A1_at; Bt.20862.2.S1_at	517539	MTHFD2	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase	-3,3
Bt.28201.1.S1_at	507710	TMEM92	transmembrane protein 92	-3,3
Bt.23336.1.S1_at	510073	CD7	CD7 molecule	-3,4
Bt.12465.1.A1_at	505537	RRM1	ribonucleotide reductase M1	-3,4
Bt.6074.1.S1_at	404153	CLDN3	claudin 3	-3,4
Bt.6374.1.S1_at; Bt.19163.1.A1_at	538883	DEM1	defects in morphology 1 homolog (S. cerevisiae)	-3,4
Bt.19958.1.A1_at	513301	PIK3C2G	phosphoinositide-3-kinase, class 2, gamma polypeptide	-3,4
Bt.13772.1.A1_at	282870	CYP1A1	cytochrome P450, subfamily I (aromatic compound-inducible), polypeptide 1	-3,4
Bt.27441.1.S1_at	539441	SARG	chromosome 1 open reading frame 116 ortholog	-3,4

Bt.487.1.S1_at	281750	EDNRB	endothelin receptor type B	-3,4
Bt.4073.1.S1_at	281430	PRP3	prolactin-related protein 3	-3,4
Bt.16873.1.S1_at	515710	HSD17B2	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 2	-3,4
Bt.26248.1.A1_at	537500	PRDM5	PR domain containing 5	-3,4
Bt.17646.2.S1_at	509448	TFCP2	transcription factor CP2	-3,4
Bt.7490.1.A1_at	534296	MTHFD1L	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	-3,4
Bt.21774.2.S1_a_at	520111	TRIM27	tripartite motif-containing 27	-3,4
Bt.6067.1.S1_at	515820	SH2D3C	SH2 domain containing 3C	-3,4
Bt.21614.2.S1_at; Bt.21614.1.A1_at	508790	TMEM120B	transmembrane protein 120B	-3,4
Bt.20768.1.S1_at	529859	LOC529859	hypothetical LOC529859	-3,4
Bt.9950.1.S1_at; Bt.23672.1.A1_at	536815	ROBO1	roundabout, axon guidance receptor, homolog 1 (Drosophila)	-3,4
Bt.9683.1.A1_at	512743	LY6G6E	lymphocyte antigen 6 complex, locus G6E	-3,5
Bt.21143.1.A1_at; Bt.12603.1.S1_at	504657	ARHGAP29	Rho GTPase activating protein 29	-3,5
Bt.26619.1.S1_at	514456	GPD1L	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like	-3,5
Bt.21284.2.S1_at; Bt.20706.1.A1_at; Bt.21284.1.A1_at	506264	CRIM1	cysteine rich transmembrane BMP regulator 1 (chordin-like)	-3,5
Bt.17479.1.A1_at	510319	CABYR	calcium binding tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated	-3,5
Bt.25082.1.A1_at	514345	MCOLN3	mucoilin 3	-3,5
Bt.2568.1.S1_at	280981	PLIN2	perilipin 2	-3,5
Bt.27417.2.S1_at	521106	UTP3	UTP3, small subunit (SSU) processome component, homolog (S. cerevisiae)	-3,5
Bt.18259.1.A1_at	539224	PAK6	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 6	-3,5
Bt.4011.1.S1_at	520173	TMEM120A	transmembrane protein 120A	-3,5
Bt.20527.1.S1_at	506260	ARHGAP32	Rho GTPase activating protein 32	-3,5
Bt.1560.1.S1_at	538967	CDC42EP3	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 3	-3,5
Bt.18692.1.S1_at	507226	TPX2	TPX2, microtubule-associated, homolog (Xenopus laevis)	-3,6
Bt.1745.1.S1_at	506480	KRT18	keratin 18	-3,6
Bt.15740.2.S1_at; Bt.15740.1.A1_at	534629	TPD52L1	tumor protein D52-like 1	-3,6
Bt.15983.1.S1_at	337903	PAG9	pregnancy-associated glycoprotein 9	-3,6
Bt.16670.1.A1_at	100297185	LOC100297185	hypothetical protein LOC100297185	-3,6
Bt.15569.1.A1_at	782689	LOC782689	alpha-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 3-like	-3,6
Bt.41.1.S1_at	281668	CCNB2	cyclin B2	-3,6
Bt.24074.1.A1_at; Bt.18751.1.S1_at; Bt.18751.2.A1_s_at	533289	PIP4K2A	phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, alpha	-3,6
Bt.24374.1.S1_at	520625	SLC44A4	solute carrier family 44, member 4	-3,6
Bt.20886.1.A1_at	513828	TBC1D2	TBC1 domain family, member 2	-3,6
Bt.17925.1.A1_at				-3,6
Bt.1055.1.S1_at	518563	HS6ST1	heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1	-3,7
Bt.17136.1.A1_at	517290	LIPM	lipase, family member M	-3,7
Bt.8064.1.S1_at	508942	LIMD2	LIM domain containing 2	-3,7
Bt.18944.1.A1_at	614299	KCNIP4	Kv channel interacting protein 4	-3,7

Bt.20574.1.S1_at; Bt.19660.1.A1_at	510038	AQP11	aquaporin 11	-3,7
Bt.16838.2.A1_at	619179	LOC619179	apolipoprotein L2-like	-3,7
Bt.25989.1.A1_at	508454	GJB6	gap junction protein, beta 6, 30kDa	-3,7
Bt.9760.1.S1_at; Bt.29716.1.A1_at; Bt.29716.1.S1_at	407154	GJB2	gap junction protein, beta 2, 26kDa	-3,7
Bt.13927.2.S1_at	505415	LOC505415	hypothetical protein LOC505415	-3,7
Bt.2392.1.S1_at	404124	ST6GALNAC 2	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 2	-3,7
Bt.24777.1.A1_at	535263	SCML4	sex comb on midleg-like 4 (Drosophila)	-3,7
Bt.26310.1.A1_at; Bt.18644.1.A1_at	534793	INPP4B	inositol polyphosphate-4-phosphatase, type II, 105kDa	-3,7
Bt.27370.1.S1_at	539353	HEATR3	HEAT repeat containing 3	-3,8
Bt.25164.1.A1_at	781222	TSPAN19	tetraspanin 19	-3,8
Bt.28307.1.S1_at	525823	SLC10A2	solute carrier family 10 (sodium/bile acid co-transporter family), member 2	-3,8
Bt.11449.1.S1_at	525256	PREB	prolactin regulatory element binding	-3,8
Bt.23325.1.A1_at	530401	NFATC2	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 2	-3,8
Bt.18643.2.S1_at	497199	CFLAR	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	-3,8
Bt.25377.1.S1_at; Bt.18793.1.A1_at; Bt.18793.2.S1_at	510256	SVOP	SV2 related protein homolog (rat)	-3,8
Bt.21473.2.S1_at; Bt.21473.1.A1_a_at; Bt.21473.1.A1_at	539387	MPZL1	myelin protein zero-like 1	-3,8
Bt.16088.1.A1_at	532574	MYO5C	myosin VC	-3,8
Bt.14395.2.S1_at; Bt.14395.1.A1_at	780785	C3orf57	small subunit of serine palmitoyltransferase B	-3,9
Bt.6299.1.S1_at	538476	LOC538476	similar to Protein FAM83F	-3,9
Bt.20957.2.S1_at; Bt.20957.1.A1_at	613985	LOC613985	Rho-related BTB domain containing 2-like	-3,9
Bt.26137.1.A1_at	100140419	ASXL2	additional sex combs like 2 (Drosophila)	-3,9
Bt.19244.1.A1_at; Bt.1364.1.S1_a_at; Bt.1364.3.A1_at	524513	SERPINB9	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 9	-3,9
Bt.4160.1.S1_at	282095	TNNT1	troponin T type 1 (skeletal, slow)	-3,9
Bt.20970.1.A1_at; Bt.19052.1.A1_at	540076	KIF21A	kinesin family member 21A	-3,9
Bt.20310.3.S1_at; Bt.20310.1.S1_at; Bt.20310.2.A1_at	505572	DOCK5	dedicator of cytokinesis 5	-3,9
Bt.9410.1.S1_at	784254	CA1	carbonic anhydrase 1-like	-3,9
Bt.10196.2.S1_at; Bt.10196.1.A1_at	509338	DKK4	dickkopf homolog 4 (Xenopus laevis)	-3,9
Bt.1739.1.S1_at	445416	FZD4	frizzled homolog 4 (Drosophila)	-4,0
Bt.23611.2.S1_at	540975	TIPARP	TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase	-4,0
Bt.7860.2.S1_a_at; Bt.7860.1.S1_s_at	534119	DTNB	dystrobrevin, beta	-4,0
Bt.28185.1.S1_at	514618	RACGAP1	Rac GTPase activating protein 1	-4,0
Bt.16701.1.S1_at	504480	SGK3	serum/glucocorticoid regulated kinase family, member 3	-4,0
Bt.10170.1.S1_at	337900	PAG6	pregnancy-associated glycoprotein 6	-4,0

Bt.27804.1.S1_at	535750	ALS2	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile)	-4,1
Bt.9598.1.S1_at	506687	SLC37A2	solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 2	-4,1
Bt.19330.1.A1_s_at	616665	FNBP1L	formin binding protein 1-like	-4,1
Bt.11263.1.S1_at	518157	DBNDD1	dysbindin (dystrobrevin binding protein 1) domain containing 1	-4,1
Bt.22552.1.S1_at	514447	CLSTN1	calsyntenin 1	-4,1
Bt.28798.1.A1_at; Bt.19083.1.S1_at	504991	ANKRD22	ankyrin repeat domain 22	-4,1
Bt.6641.1.S1_at; Bt.18503.1.A1_at	513428	PPIH	peptidylprolyl isomerase H (cyclophilin H)	-4,1
Bt.24923.1.S1_at	535060	SEL1L3	sel-1 suppressor of lin-12-like 3 (C. elegans)	-4,1
Bt.6521.1.A1_at	539687	PARD6B	par-6 partitioning defective 6 homolog beta (C. elegans)	-4,2
Bt.22740.1.A1_at	539417	C1GALT1	core 1 synthase, glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase, 1	-4,2
Bt.16021.1.S1_at	338070	CHRNA1	cholinergic receptor, nicotinic, alpha 1 (muscle)	-4,2
Bt.28952.1.S1_at; Bt.19053.1.A1_at	534067	USP34	ubiquitin specific peptidase 34	-4,2
Bt.20982.1.A1_at	539646	GAPVD1	GTPase activating protein and VPS9 domains 1	-4,2
Bt.19065.1.S1_at; Bt.14043.3.S1_at	510084	ANKRD10	ankyrin repeat domain 10	-4,2
Bt.7211.1.S1_at; Bt.15579.1.A1_at	282351	ST3GAL1	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1	-4,2
Bt.25992.1.A1_at	528109	MPP5	membrane protein, palmitoylated 5 (MAGUK p55 subfamily member 5)	-4,2
Bt.22133.2.S1_a_at	534304	STX17	syntaxin 17	-4,2
Bt.26470.2.S1_at; Bt.26470.1.S1_at	524593	LOC524593	similar to opposite strand transcription unit to Stag3	-4,3
Bt.16370.1.S1_at	535023	FAM107B	family with sequence similarity 107, member B	-4,3
Bt.10090.1.S1_at	407118	SLC6A1	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, GABA), member 1	-4,3
Bt.27591.1.S1_at	541134	UBTD2	ubiquitin domain containing 2	-4,3
Bt.16838.1.S1_at	404108	MYH9	myosin, heavy chain 9, non-muscle	-4,3
Bt.7331.1.S2_at; Bt.7331.1.S1_at	360192	AURKB	aurora kinase B	-4,3
Bt.12761.1.A1_at	281872	ITGA2	integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)	-4,4
Bt.10136.1.S1_at	523046	FAT2	FAT tumor suppressor homolog 2 (Drosophila)	-4,4
Bt.25977.2.A1_at; Bt.25977.1.S1_at	540703	FOXJ2	forkhead box J2	-4,4
Bt.22223.2.S1_at; Bt.22223.1.S1_at	510781	JOSD1	Josephin domain containing 1	-4,4
Bt.18625.1.A1_at	613533	FLNB	filamin B, beta	-4,5
Bt.16727.2.S1_at; Bt.16727.1.A1_at	530874	CLN8	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 (epilepsy, progressive with mental retardation)	-4,5
Bt.15538.2.A1_at	497206	PRP-VII	prolactin-related protein VII	-4,5
Bt.26985.1.A1_at	506540	TCL1A	T-cell leukemia/lymphoma 1A	-4,5
Bt.14565.1.A1_at	534218	LOC534218	reelin-like	-4,5
Bt.22749.1.A1_at; Bt.22634.1.S1_at; Bt.22634.2.A1_at; Bt.22634.3.S1_at	538209	PTGFRN	prostaglandin F2 receptor negative regulator	-4,6
Bt.17910.2.S1_at;	617620	CORO2A	coronin, actin binding protein, 2A	-4,6

Bt.17910.1.A1_at				
Bt.21399.3.S1_a_at				-4,6
Bt.227.2.A1_at; Bt.227.2.A1_a_at	777644	GSTA3	glutathione S-transferase alpha 3	-4,6
Bt.19962.1.S1_at	613828	DR1	down-regulator of transcription 1, TBP-binding (negative cofactor 2)	-4,6
Bt.6359.1.S1_at	540869	SLC30A4	solute carrier family 30 (zinc transporter), member 4	-4,6
Bt.26204.1.A1_at	532895	TTC39C	tetratricopeptide repeat domain 39C	-4,7
Bt.6354.1.S1_at	539337	WNT10B	wingless-type MMTV integration site family, member 10B	-4,7
Bt.21149.1.A1_at; Bt.10282.1.S1_at; Bt.17743.1.S1_at	540830	HHIP	hedgehog interacting protein	-4,7
Bt.6372.1.A1_at	504861	LOC504861	similar to cationic amino acid transporter 5	-4,7
Bt.13219.1.S1_at	614679	HEXIM2	hexamethylene bis-acetamide inducible 2	-4,7
Bt.259.2.S1_a_at	337901; 100336184	PAG7; LOC100336184	pregnancy-associated glycoprotein 7; PAG7 protein-like	-4,7
Bt.13301.2.S1_at; Bt.13301.1.S1_at	504226	URGCP	upregulator of cell proliferation	-4,8
Bt.619.1.S1_at	100336629	LOC100336629	Yes-associated protein 1, 65kDa-like	-4,8
Bt.633.3.S1_at; Bt.633.1.S1_at; Bt.633.2.S1_a_at; Bt.633.2.S1_at	511375	SFXN1	sideroflexin 1	-4,8
Bt.20167.1.S1_at	527051	CIDEA	cell death-inducing DFFA-like effector a	-4,8
Bt.9078.2.S1_a_at	505916	SRM	spermidine synthase	-4,9
Bt.24527.1.S1_at	781834	ATF7IP	activating transcription factor 7 interacting protein	-4,9
Bt.24154.1.A1_at	506114	TFDP2	transcription factor Dp-2 (E2F dimerization partner 2)	-4,9
Bt.25098.1.S1_at	520518	LOC520518	similar to Hcp beta-lactamase-like protein C1orf163	-4,9
Bt.22998.1.S1_at	516021	SLC5A6	solute carrier family 5 (sodium-dependent vitamin transporter), member 6	-4,9
Bt.6523.2.S1_at; Bt.6523.1.A1_at	613977	LOC613977	similar to TPA-induced transmembrane protein	-4,9
Bt.18055.1.A1_at	509753	PLEKHG4	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 4	-4,9
Bt.16453.1.A1_at	511661	SLC6A14	solute carrier family 6 (amino acid transporter), member 14	-4,9
Bt.18817.2.A1_at; Bt.18817.1.A1_at	537131	SMG7	Smg-7 homolog, nonsense mediated mRNA decay factor (<i>C. elegans</i>)	-4,9
Bt.14014.1.S1_at	783956	LOC783956	similar to BCL2-like 10 (apoptosis facilitator)	-5,0
Bt.27324.1.A1_at	504632	CNNM2	cyclin M2	-5,0
Bt.7979.1.S1_at	525698	C8H4orf27	chromosome 4 open reading frame 27 ortholog	-5,0
Bt.27596.2.A1_a_at; Bt.10538.1.A1_at; Bt.21970.1.S1_at	615069	LOC615069	hypothetical protein LOC615069	-5,0
Bt.18789.2.A1_at; Bt.18789.1.S1_at	541204	ATF7	activating transcription factor 7	-5,1
Bt.27068.1.A1_at	538617	TRIM2	tripartite motif-containing 2	-5,1
Bt.8238.1.A1_at	538465	TRIB3	tribbles homolog 3 (<i>Drosophila</i>)	-5,1
Bt.15691.1.S1_at	782166	KCNK5	potassium channel, subfamily K, member 5	-5,1
Bt.9304.1.S1_at	767898	ZFP36L2	zinc finger protein 36, C3H type-like 2	-5,1

Bt.25227.1.A1_at	785855	HOXB8	homeobox B8	-5,2
Bt.15986.1.S1_at	337911	PAG18	pregnancy-associated glycoprotein 18	-5,2
Bt.2421.1.A1_at	782309	PLEKHF1	pleckstrin homology domain containing, family F (with FYVE domain) member 1	-5,2
Bt.27781.1.S1_at; Bt.23486.1.A1_at; Bt.23486.2.S1_at; Bt.23486.3.S1_at	515330	MYO9A	myosin IXA	-5,2
Bt.15914.2.S1_at; Bt.15914.1.A1_at	614868	KHK	ketohehexokinase (fructokinase)	-5,3
Bt.22232.1.S1_at	534311	TOR2A	torsin family 2, member A	-5,4
Bt.20428.2.S1_a_at	767818	PRC1	protein regulator of cytokinesis 1	-5,4
Bt.3933.1.S1_at	507073	CCDC64B	coiled-coil domain containing 64B	-5,4
Bt.612.2.S1_at; Bt.612.1.S1_at	506406	GSR	glutathione reductase	-5,4
Bt.22594.3.S1_at; Bt.22594.1.S1_at; Bt.22594.2.S1_a_at	789894	LOC789894	similar to PAP-associated domain-containing protein 5 (Topoisomerase-related function protein 4-2) (TRF4-2)	-5,4
Bt.25953.1.A1_at	286857	PAX6	paired box 6	-5,4
Bt.20694.1.A1_at	515749	CTNNAL1	catenin (cadherin-associated protein), alpha-like 1	-5,5
Bt.25587.1.A1_at	519219	SERPINI2	serpin peptidase inhibitor, clade I (pancpin), member 2	-5,5
Bt.25446.1.S1_at	514277	TMEM138	transmembrane protein 138	-5,5
Bt.222.1.S1_at	281719	CRYAB	crystallin, alpha B	-5,6
Bt.16069.1.A1_at; Bt.16069.2.S1_at		AY5637 35	Bos taurus clone NG010 005A10 C07 mRNA	-5,6
Bt.18623.1.A1_at	510159	MAPRE2	microtubule-associated protein, RP/EB family, member 2	-5,6
Bt.25073.1.A1_at	616071	LOC616071	similar to gamma-aminobutyric acid (GABA-A) transporter 4	-5,6
Bt.16235.1.A1_at	515407	MOBK1A	MOB1, Mps One Binder kinase activator-like 1A (yeast)	-5,6
Bt.619.2.A1_at	617423; 787360; 100336629	YAP1; LOC787360; LOC1003366 29	Yes-associated protein 1, 65kDa-like; Yes-associated protein 1, 65kDa; Yes-associated protein 1, 65kDa-like	-5,6
Bt.18982.1.A1_at	534718	STXBP6	syntaxin binding protein 6 (amisyn)	-5,6
Bt.21270.1.S1_at	533374	GGCT	gamma-glutamylcyclotransferase	-5,6
Bt.19482.1.A1_at	504698	TFRC	transferrin receptor (p90, CD71)	-5,7
Bt.27582.1.S1_at				-5,7
Bt.28525.1.S1_at	505069	SLC13A2	solute carrier family 13 (sodium-dependent dicarboxylate transporter), member 2	-5,7
Bt.18256.1.S1_at	513137	TMEM72	transmembrane protein 72-like	-5,8
Bt.16427.1.S1_at	512583	CCBP2	chemokine binding protein 2	-5,8
Bt.27925.1.A1_at	539200	RNF183	ring finger protein 183	-5,9
Bt.17902.1.A1_at	533130	PHLPP2	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 2	-5,9
Bt.23526.1.S1_at	617466	MRPS24	mitochondrial ribosomal protein S24	-6,0
Bt.19717.2.S1_at; Bt.19717.1.S1_at	785809	LOC785809	similar to CG12393 CG12393-PA	-6,0

Bt.3435.1.A1_at	507975	FIBIN	fin bud initiation factor homolog (zebrafish)	-6,1
Bt.227.3.A1_x_at; Bt.227.1.A1_at; Bt.227.3.A1_a_at	281805	GSTA1	glutathione S-transferase alpha 1	-6,2
Bt.22888.1.S1_at	281946	NR3C1	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)	-6,2
Bt.23550.1.S1_at	404129	DGAT2	diacylglycerol O-acyltransferase 2	-6,2
Bt.24656.1.A1_at	540304	WIPF1	WAS/WASL interacting protein family, member 1	-6,3
Bt.16765.1.S1_at	535675	PTPRU	protein tyrosine phosphatase, receptor type, U	-6,3
Bt.17955.1.A1_at; Bt.15533.1.A1_at	537433	SOBP	sine oculis binding protein homolog (Drosophila)	-6,3
Bt.25462.1.S1_at	511754	CDK6	cyclin-dependent kinase 6	-6,3
Bt.15980.1.A1_at	327679	CCNB1	cyclin B1	-6,4
Bt.3226.1.S1_at	510243	HMOX2	heme oxygenase (decycling) 2	-6,5
Bt.26192.1.A1_at	534164	SLIT2	slit homolog 2 (Drosophila)	-6,5
Bt.276.1.S1_at	282366	SLC6A6	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6	-6,5
Bt.19922.1.S1_at	516058	HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	-6,5
Bt.27637.1.A1_at	525892	WDR72	WD repeat domain 72	-6,6
Bt.8152.2.S1_at	532807	LOC532807	similar to RUN and FYVE domain containing 3	-6,6
Bt.19901.1.A1_at	614774	C6H4orf34	chromosome 4 open reading frame 34 ortholog	-6,7
Bt.4800.2.S1_at; Bt.15492.1.A1_at; Bt.4800.1.S1_at	534844	LOC534844	thrombospondin, type I, domain containing 4-like	-6,8
Bt.19772.1.A1_at	527708	LRRC8C	leucine rich repeat containing 8 family, member C	-6,8
Bt.20247.1.S1_at	509931	FAM117A	family with sequence similarity 117, member A	-6,8
Bt.28313.1.S1_at	512905	APOL3	apolipoprotein L, 3	-6,8
Bt.9026.1.S1_at; Bt.18824.1.A1_at	281878	ITPR2	inositol 1,4,5-triphosphate receptor, type 2	-6,9
Bt.25436.1.S1_a_at	540090	RNF2	ring finger protein 2	-6,9
Bt.3068.2.S1_a_at; Bt.3068.1.S1_at	515476	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	-6,9
Bt.16580.2.S1_at; Bt.16580.1.S1_at	533188	CD2AP	CD2-associated protein	-7,1
Bt.24576.1.A1_at	533785	BPGM	2,3-bisphosphoglycerate mutase	-7,1
Bt.293.1.S1_at	337915	PAG21	pregnancy-associated glycoprotein 21	-7,1
Bt.26890.1.S1_at	510420	MYBL2	v-myb myeloblastosis viral oncogene homolog (avian)-like 2	-7,3
Bt.22977.3.S1_a_at; Bt.13407.1.S1_at	353354	DNMT3B	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 beta	-7,6
Bt.3187.1.A1_s_at	539084	SLC5A11	solute carrier family 5 (sodium/glucose co-transporter), member 11	-7,8
Bt.26735.1.S1_at	511556	SLC46A2	solute carrier family 46, member 2	-8,1
Bt.1565.2.S1_at; Bt.1565.1.S1_at	512648	ELL3	elongation factor RNA polymerase II-like 3	-8,3
Bt.288.1.S1_at	337909	PAG15	pregnancy-associated glykoprotein 15	-8,4
Bt.15808.1.S1_at	520348	MARCH3	membrane-associated ring finger (C3HC4) 3	-8,5
Bt.28669.1.A1_at; Bt.15561.2.A1_s_at	505991	CHAC1	ChaC, cation transport regulator homolog 1 (E. coli)	-8,6
Bt.4758.1.S1_at	281758	FABP3	fatty acid binding protein 3, muscle and heart (mammary-derived growth inhibitor)	-9,5
Bt.28.1.S1_at	282382	TGFBR1	transforming growth factor, beta receptor 1	-9,7

Bt.22479.1.S1_at	538794	CPEB4	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4	-10,0
Bt.15982.1.S1_at; Bt.18865.1.A1_at	337896	PAG3	pregnancy-associated glycoprotein 3	-10,1
Bt.4129.1.S1_at	337912	PAG17	pregnancy-associated glycoprotein 17	-10,4
Bt.18460.1.A1_at	539795	ABHD3	abhydrolase domain containing 3	-11,0
Bt.19690.1.A1_at	523798	PON1	paraoxonase 1	-11,7
Bt.25070.1.S1_at	513234	OSAP	ovary-specific acidic protein	-12,6
Bt.19084.1.A1_at	527631	PLA2G3	phospholipase A2, group III	-14,3

Tabelle 3: Gentabelle 9 versus 9

Transcript_ID	Entrez Gene ID	gene_symbol	gene_description	FC ret/norm
12688416	505991	CHAC1	ChaC, cation transport regulator homolog 1 (E. coli)	4,33
12748384	785809	LOC785809	similar to CG12393 CG12393-PA	3,80
12851009	533374	GGCT	gamma-glutamyl cyclotransferase	3,27
12766839	100336469	LOC100336469	secreted and transmembrane protein 1A-like	3,26
12713920	353354	DNMT3B	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 beta	3,19
12807029	782166	KCNK5	potassium channel, subfamily K, member 5	3,09
12795404	512583	CCBP2	chemokine binding protein 2	3,04
12773293	781942	SECTM1	secreted and transmembrane 1	2,99
12792372	512648	ELL3	elongation factor RNA polymerase II-like 3	2,97
12879457	520348	3-Mar	membrane-associated ring finger (C3HC4) 3	2,96
12846771	538699	LOC538699	similar to TAF5-like RNA polymerase II p300/CBP-associated factor-associated factor 65 kDa subunit 5L (PCAF-associated factor 65 beta) (PAF65-beta)	2,95
12776827	518563	HS6ST1	heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1	2,84
12833967	518205	MGC157405	pregnancy-associated glycoprotein	2,83
12876092	784340	LOC784340	similar to 2,3-bisphosphoglycerate mutase	2,82
12893422	511556	SLC46A2	solute carrier family 46, member 2	2,81
12869326	786474	PNPLA3	patatin-like phospholipase domain containing 3	2,80
12866308	516864	ALDH1L2	aldehyde dehydrogenase 1 family, member L2	2,78
12692539	785763	LOC785763	similar to 2,3-bisphosphoglycerate mutase	2,78
12692805	100125937	SNX22	sorting nexin 22	2,77
12709107	407154	GJB2	gap junction protein, beta 2, 26kDa	2,77
12874454	520101	RASSF6	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 6	2,74
12901076	537433	SOBP	sine oculis binding protein homolog (Drosophila)	2,74
12861727	539337	WNT10B	wingless-type MMTV integration site family, member 10B	2,73
12720619	538465	TRIB3	tribbles homolog 3 (Drosophila)	2,72
12808352	537150	SLC14A2	solute carrier family 14 (urea transporter), member 2	2,72
12871689	534164	SLIT2	slit homolog 2 (Drosophila)	2,71
12832798	337901	PAG7	pregnancy-associated glycoprotein 7	2,71
12791724	282151	BCL2A1	BCL2-related protein A1	2,71
12759325	616720	LOC616720	similar to mCG67989	2,70
12824957	506406	GSR	glutathione reductase	2,67
12735060	505916	SRM	spermidine synthase	2,67
12796976	616071	LOC616071	similar to gamma-aminobutyric acid (GABA-A)	2,67

			transporter 4	
12828049	513137	TMEM72	transmembrane protein 72	2,65
12832863	337911	PAG18	pregnancy-associated glycoprotein 18	2,63
12742795	516058	HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	2,63
12705913	516021	SLC5A6	solute carrier family 5 (sodium-dependent vitamin transporter), member 6	2,62
12888147	781423	ZNF474	zinc finger protein 474	2,62
12754748	787892	PLEKHG4	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 4	2,61
12747893	540830	HHIP	hedgehog interacting protein	2,59
12832873	337912	PAG17	pregnancy-associated glycoprotein 17	2,57
12707025	534311	TOR2A	torsin family 2, member A	2,57
12700860	525256	PREB	prolactin regulatory element binding	2,55
12832775	337899	PAG5	pregnancy-associated glycoprotein 5	2,54
12804490	281430	PRP3	prolactin-related protein 3	2,54
12757474	518157	DBNDD1	dysbindin (dystrobrevin binding protein 1) domain containing 1	2,53
12740069	530613	AADA3L3	arylacetamide deacetylase-like 3	2,52
12814185	617802	SCNN1G	sodium channel, nonvoltage-gated 1, gamma	2,49
12806949	751562	LOC751562	prolactin-related protein 11	2,48
12783275	535750	ALS2	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile)	2,48
12864073	281952	SLC6A15	solute carrier family 6 (neutral amino acid transporter), member 15	2,48
12807051	782894	LOC782894	similar to thrombin inhibitor	2,48
12756208	504861	LOC504861	similar to cationic amino acid transporter 5	2,47
12843671	507323	RIMKLA	ribosomal modification protein rimK-like family member A	2,46
12875937	618404	LOC618404	similar to dynamin binding protein	2,45
12729060	534309	C8H9orf30	chromosome 9 open reading frame 30 ortholog	2,44
12871228	519739	AGPAT9	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9	2,43
12853004	281450	RELN	reelin	2,43
12907734	509206	STS	steroid sulfatase (microsomal), isozyme S	2,41
12763791	524639	PHOSPHO1	phosphatase, orphan 1	2,40
12682289	613977	LOC613977	similar to TPA-induced transmembrane protein	2,40
12865696	513301	PIK3C2G	phosphoinositide-3-kinase, class 2, gamma polypeptide	2,40
12846824	538883	DEM1	defects in morphology 1 homolog (S. cerevisiae)	2,39
12798275	504226	URGCP	upregulator of cell proliferation	2,39
12832843	337909	PAG15	pregnancy-associated glycoprotein 15	2,39
12832903	337915	PAG21	pregnancy-associated glycoprotein 21	2,38
12899189	100298760	LOC100298760	similar to discoidin, CUB and LCCL domain containing 2	2,36
12751808	515476	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	2,36
12829673	445416	FZD4	frizzled homolog 4 (Drosophila)	2,34
12760443	100300442	LOC100300442	similar to secreted and transmembrane 1	2,34
12873497	504350	ENPEP	glutamyl aminopeptidase (aminopeptidase A)	2,33
12762540	509931	FAM117A	family with sequence similarity 117, member A	2,33
12894398	529443	MFAP3L	microfibrillar-associated protein 3-like	2,33
12791280	767818	PRC1	protein regulator of cytokinesis 1	2,32
12778478	538799	B3GNT7	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 7	2,32

12802416	524513	SERPINB9	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 9	2,32
12808543	539795	ABHD3	abhydrolase domain containing 3	2,31
12830008	507693	INCENP	inner centromere protein antigens 135/155kDa	2,31
12804243	100298767	LOC100298767	similar to prolactin	2,31
12893924	515749	CTNNAL1	catenin (cadherin-associated protein), alpha-like 1	2,29
12832787	337900	PAG6	pregnancy-associated glycoprotein 6	2,28
12869954	281681	CENPE	centromere protein E, 312kDa	2,26
12841743	784894	TGFBR3	transforming growth factor, beta receptor III	2,25
12853428	505060	CYP51A1	cytochrome P450, family 51, subfamily A, polypeptide 1	2,23
12714979	513420	BTBD3	BTB (POZ) domain containing 3	2,23
12835200	784756	LOC784756	similar to PAG17 protein	2,23
12859556	514618	RACGAP1	Rac GTPase activating protein 1	2,23
12695025	516557	SAV1	salvador homolog 1 (Drosophila)	2,23
12691574	540939	THSD4	thrombospondin, type I, domain containing 4	2,23
12691139	539224	PAK6	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 6	2,23
12744008	538759	GPR81	G protein-coupled receptor 81	2,22
12727230	507975	FIBIN	fin bud initiation factor homolog (zebrafish)	2,21
12781790	517552	GAD1	glutamate decarboxylase 1 (brain, 67kDa)	2,21
12714668	510420	MYBL2	v-myb myeloblastosis viral oncogene homolog (avian)-like 2	2,21
12740723	539953	LOC539953	similar to Denticleless protein homolog (Lethal(2) denticleless protein homolog) (Ddb1- and Cul4-associated factor 2) (Retinoic acid-regulated nuclear matrix-associated protein)	2,19
12791484	100140180	LOC100140180	hypothetical protein LOC100140180	2,19
12825041	509338	DKK4	dickkopf homolog 4 (Xenopus laevis)	2,17
12753384	539353	HEATR3	HEAT repeat containing 3	2,16
12809659	514078	LOC514078	similar to Myosin-Vb	2,16
12801585	509620	FTSD2	FtsJ methyltransferase domain containing 2	2,15
12726914	404129	DGAT2	diacylglycerol O-acyltransferase homolog 2 (mouse)	2,15
12730190	782358	LOC782358	similar to Protein FAM55A	2,15
12746135	508790	TMEM120B	transmembrane protein 120B	2,15
12766193	788992	FMNL1	formin-like 1	2,15
12847611	616665	FNBP1L	formin binding protein 1-like	2,15
12716096	530173	OTUD1	OTU domain containing 1	2,15
12785235	506404	CENPK	centromere protein K	2,14
12896388	100336768	LOC100336768	v-ros UR2 sarcoma virus oncogene homolog 1 (avian)-like	2,14
12896970	508105	TNFAIP3	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3	2,14
12834190	523885	TMEM135	transmembrane protein 135	2,13
12694567	511375	SFXN1	sideroflexin 1	2,13
12895327	615498	AQP7	aquaporin 7	2,13
12769835	512313	ATP2A3	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, ubiquitous	2,12
12819138	504632	CNNM2	cyclin M2	2,12
12688316	414732	GATM	glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)	2,12
12874611	527169	GRSF1	G-rich RNA sequence binding factor 1	2,12
12813150	524593	LOC524593	similar to opposite strand transcription unit to Stag3	2,10
12888738	100139803	TMEFF1	transmembrane protein with EGF-like and two fol-	2,10

			listatin-like domains 1	
12833412	510038	AQP11	aquaporin 11	2,10
12784956	100301247	LOC100301247	similar to cyclin A1	2,10
12716151	532407	SLC4A11	solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11	2,09
12879363	518833	CYFIP2	cytoplasmic FMR1 interacting protein 2	2,09
12767740	360192	AURKB	aurora kinase B	2,09
12874156	513362	NPNT	nephronectin	2,09
12865396	510781	JOSD1	Josephin domain containing 1	2,08
12711148	281750	EDNRB	endothelin receptor type B	2,07
12742595	513234	OSAP	ovary-specific acidic protein	2,07
12889361	505572	DOCK5	dedicator of cytokinesis 5	2,06
12791099	614354	LASS3	LAG1 homolog, ceramide synthase 3	2,06
12832740	337896	PAG3	pregnancy-associated glycoprotein 3	2,06
12707387	538967	CDC42EP3	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 3	2,05
12894406	530624	ADAMTSL1	ADAMTS-like 1	2,05
12811594	404153	CLDN3	claudin 3	2,05
12883870	505310	SLC5A5	solute carrier family 5 (sodium iodide symporter), member 5	2,04
12824282	532571	WWC2	WW and C2 domain containing 2	2,04
12850069	512293	LOC512293	similar to Cyclin B1	2,04
12689173	513300	LOC513300	similar to SUMO/sentrin specific peptidase family member 8	2,04
12694899	515330	MYO9A	myosin IXA	2,04
12784724	788312	LOC788312	similar to Formin-like protein 2 (Formin homology 2 domain-containing protein 2)	2,03
12905677	614768	LOC614768	similar to premature ovarian failure 1B (predicted)	2,03
12703774	280715	AK1	adenylate kinase 1	2,03
12876009	781671	LOC781671	similar to KIAA0063 gene product	2,03
12765776	751574	LOC751574	secreted and transmembrane protein 1B	2,02
12796483	535858	VIPR1	vasoactive intestinal peptide receptor 1	2,01
12812158	510243	HMOX2	heme oxygenase (decycling) 2	2,01
12873186	281230	HPSE	heparanase	2,01
12833133	506260	LOC506260	similar to Rho GTPase-activating protein	2,00
12841016	541222	GLIS1	GLIS family zinc finger 1	2,00
12907975	511661	SLC6A14	solute carrier family 6 (amino acid transporter), member 14	1,99
12718754	507969	SLCO4A1	solute carrier organic anion transporter family, member 4A1	1,99
12789116	282870	CYP1A1	cytochrome P450, subfamily I (aromatic compound-inducible), polypeptide 1	1,99
12764375	532807	LOC532807	similar to RUN and FYVE domain containing 3	1,99
12690214	529131	DAPK2	death-associated protein kinase 2	1,99
12813534	533355	SCNN1B	sodium channel, nonvoltage-gated 1, beta	1,99
12687041	617307	SLC19A1	solute carrier family 19 (folate transporter), member 1	1,98
12721928	504480	SGK3	similar to Serine/threonine-protein kinase Sgk3 (Serum/glucocorticoid-regulated kinase 3) (Serum/glucocorticoid-regulated kinase-like)	1,98
12893857	515287	CDCA2	cell division cycle associated 2	1,97
12845651	527708	LRRC8C	leucine rich repeat containing 8 family, member C	1,97
12788328	614612	SRD5A1	steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 1 (3-	1,97

			oxo-5 alpha-steroid delta 4-dehydrogenase alpha 1)	
12885827	523046	FAT2	FAT tumor suppressor homolog 2 (Drosophila)	1,97
12874291	516104	CXCL11	chemokine (C-X-C motif) ligand 11	1,96
12778074	535605	TUBA1D	tubulin, alpha 3d	1,96
12704183	404124	ST6GALNAC2	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 2	1,96
12855131	535171	MPP6	membrane protein, palmitoylated 6 (MAGUK p55 subfamily member 6)	1,96
12768879	508490	ITGA3	integrin, alpha 3 (antigen CD49C, alpha 3 subunit of VLA-3 receptor)	1,96
12804755	497206	PRP-VII	prolactin-related protein VII	1,96
12732676	532719	GDPD5	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5	1,95
12832893	337914	PAG20	pregnancy-associated glycoprotein 20	1,95
12723771	783254	SAMD12	sterile alpha motif domain containing 12	1,95
12768579	507710	TMEM92	transmembrane protein 92	1,95
12854099	514209	ASNS	asparagine synthetase	1,95
12895494	617620	CORO2A	coronin, actin binding protein, 2A	1,95
12832853	337910	PAG16	pregnancy-associated glycoprotein 16	1,95
12864766	506480	KRT18	keratin 18	1,94
12863567	100297468	LOC100297468	similar to CD24 antigen	1,94
12774276	100337041	LOC100337041	sphingosine-1-phosphate phosphatase 2-like	1,94
12802230	517481	LOC517481	similar to Histone H4 replacement CG3379-PC	1,94
12832674	281964	PAG1	phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains 1	1,94
12824241	530874	CLN8	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 (epilepsy, progressive with mental retardation)	1,93
12840786	539979	TESK2	testis-specific kinase 2	1,93
12861552	538476	LOC538476	similar to Protein FAM83F	1,93
12731246	505537	RRM1	ribonucleotide reductase M1	1,93
12805993	527645	LOC527645	similar to Histone H4 replacement CG3379-PC	1,93
12903280	504822	XPNPEP2	X-prolyl aminopeptidase (aminopeptidase P) 2, membrane-bound	1,92
12729690	540848	B3GNT6	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 6 (core 3 synthase)	1,92
12867807	539381	CSRP2	cysteine and glycine-rich protein 2	1,92
12680013	512028	LIPH	lipase, member H	1,92
12898308	535263	SCML4	sex comb on midleg-like 4 (Drosophila)	1,91
12826384	522371	TSPAN15	tetraspanin 15	1,91
12844219	511264	SKP1	S-phase kinase-associated protein 1	1,91
12730813	281719	CRYAB	crystallin, alpha B	1,91
12848259	787258	FOXE3	forkhead box E3	1,91
12894264	525698	C8H4orf27	chromosome 4 open reading frame 27 ortholog	1,91
12727180	507159	BBOX1	butyrobetaine (gamma), 2-oxoglutarate dioxygenase (gamma-butyrobetaine hydroxylase) 1	1,90
12689577	516537	LOC516537	similar to peroxisomal long-chain acyl-coA thioesterase	1,90
12872263	541299	STIM2	stromal interaction molecule 2	1,90
12838856	520518	LOC520518	similar to Hcp beta-lactamase-like protein C1orf163	1,90
12787030	327679	CCNB1	cyclin B1	1,89
12844589	513428	PPIH	peptidylprolyl isomerase H (cyclophilin H)	1,89

12727556	511885	PLEKHB1	pleckstrin homology domain containing, family B (evectins) member 1	1,89
12744415	614726	SH2B3	SH2B adaptor protein 3	1,89
12768988	508942	LIMD2	LIM domain containing 2	1,89
12845080	517584	LRRC8B	leucine rich repeat containing 8 family, member B	1,89
12851025	533785	BPGM	2,3-bisphosphoglycerate mutase	1,89
12829162	100297610	LOC100297610	similar to CG10465	1,89
12869630	100313258	MIR218-1	microRNA mir-218-1	1,89
12754440	782309	PLEKHF1	pleckstrin homology domain containing, family F (with FYVE domain) member 1	1,89
12900926	534254	FAM54A	DUF729 domain containing 1	1,89
12739399	513095	ENAH	enabled homolog (Drosophila)	1,88
12773167	619066	RAC3	ras-related C3 botulinum toxin substrate 3 (rho family, small GTP binding protein Rac3)	1,88
12701303	534119	DTNB	dystrobrevin, beta	1,88
12825466	538708	SLC7A2	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 2	1,88
12721343	787809	LOC787809	similar to zinc finger protein 64	1,88
12762867	511690	ST6GALNAC2	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 2	1,88
12693726	404167	GCNT3	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 3, mucin type	1,88
12872715	782858	LOC782858	similar to ring finger protein 126	1,88
12871032	514798	RUFY3	RUN and FYVE domain containing 3	1,88
12826200	513640	LOC513640	similar to CXXC-type zinc finger protein 6 (Leukemia-associated protein with a CXXC domain)	1,87
12692561	786492	LGALS3	lectin, galactoside-binding, soluble, 3	1,86
12792414	513372	MTHFS	5,10-methenyltetrahydrofolate synthetase (5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase)	1,86
12822410	521231	PKD2L1	polycystic kidney disease 2-like 1	1,86
12705249	510955	C11H2orf50	chromosome 2 open reading frame 50 ortholog	1,86
12830997	520599	TBC1D10C	TBC1 domain family, member 10C	1,86
12691859	614323	CA12	carbonic anhydrase XII	1,86
12859437	513922	GTPBP1	GTP binding protein 1	1,86
12829936	506687	SLC37A2	solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 2	1,86
12843976	509609	CD101	CD101 molecule	1,85
12854718	523798	PON1	paraoxonase 1	1,85
12847154	541073	MAEL	maelstrom homolog (Drosophila)	1,84
12827101	615066	ANAPC11	similar to anaphase promoting complex subunit 11 homolog	1,84
12892785	282353	SLC1A1	solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1	1,84
12754885	789894	LOC789894	similar to PAP-associated domain-containing protein 5 (Topoisomerase-related function protein 4-2) (TRF4-2)	1,84
12839991	534576	PABPC4	poly(A) binding protein, cytoplasmic 4 (inducible form)	1,84
12743757	534793	INPP4B	inositol polyphosphate-4-phosphatase, type II, 105kDa	1,83
12810723	782054	LOC782054	similar to S-phase kinase-associated protein 1	1,83
12827480	100336408	LOC100336408	egl nine homolog 1-like	1,82
12793863	618633	LOC618633	similar to Myeloid-associated differentiation marker	1,82
12726088	617196	SLC26A7	solute carrier family 26, member 7	1,82

12794535	445425	TKT	transketolase	1,82
12767454	282365	SLC6A4	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4	1,81
12815840	507073	CCDC64B	coiled-coil domain containing 64B	1,81
12809449	510230	PPP4R1	protein phosphatase 4, regulatory subunit 1	1,81
12846750	538209	PTGFRN	prostaglandin F2 receptor negative regulator	1,81
12835111	618649	SHANK2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	1,81
12717920	280712	ADA	adenosine deaminase	1,80
12712068	521939	CCNA1	cyclin A1	1,80
12787593	519018	SKP2	S-phase kinase-associated protein 2 (p45)	1,80
12899815	506781	CNKSR3	CNKSR family member 3	1,80
12836457	504657	ARHGAP29	Rho GTPase activating protein 29	1,80
12835088	618360	LOC618360	similar to Nitric oxide-inducible gene protein	1,80
12724305	286813	TTPA	tocopherol (alpha) transfer protein	1,79
12837120	506991	TXNDC12	thioredoxin domain containing 12 (endoplasmic reticulum)	1,79
12872729	785528	CWH43	cell wall biogenesis 43 C-terminal homolog (S. cerevisiae)	1,78
12869693	100336936	LOC100336936	CDP-diacylglycerol synthase 1-like	1,78
12721190	782061	LOC782061	similar to AKR1C1 protein	1,78
12862008	540703	FOXJ2	forkhead box J2	1,78
12721562	100313407	MIR2489	microRNA mir-2489	1,78
12737129	540090	RNF2	ring finger protein 2	1,78
12817842	534672	LOC534672	similar to family with sequence similarity 20, member C	1,78
12820342	532236	INA	internexin neuronal intermediate filament protein, alpha	1,78
12817058	520173	TMEM120A	transmembrane protein 120A	1,78
12789584	508575	G2E3	G2/M-phase specific E3 ubiquitin ligase	1,78
12848404	100125928	HIG2	hypoxia-inducible protein 2	1,78
12832069	767970	ASRGL1	asparaginase like 1	1,77
12721672	282351	ST3GAL1	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1	1,77
12735556	514447	CLSTN1	calsyntenin 1	1,77
12696380	537813	KCNH5	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 5	1,77
12828604	535132	SIPA1L2	signal-induced proliferation-associated 1 like 2	1,77
12690136	528109	MPP5	membrane protein, palmitoylated 5 (MAGUK p55 subfamily member 5)	1,77
12775398	506029	STRADB	STE20-related kinase adaptor beta	1,76
12775831	508763	TFPI	tissue factor pathway inhibitor (lipoprotein-associated coagulation inhibitor)	1,76
12760156	789870	LOC789870	similar to Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase H (PPIase H) (Rotamase H) (U-snRNP-associated cyclophilin SnuCyp-20) (USA-CYP) (Small nuclear ribonucleoprotein particle-specific cyclophilin H) (CypH)	1,76
12832763	337898	PAG4	pregnancy-associated glycoprotein 4	1,76
12897811	532081	LOC532081	similar to Protein FAM135A	1,75
12838432	514345	MCOLN3	mucopolipin 3	1,75
12832809	337903	PAG9	pregnancy-associated glycoprotein 9	1,75
12843700	507455	SLC44A3	solute carrier family 44, member 3	1,75
12850290	516290	ARHGEF5	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5	1,75

12717421	783871	PI3	peptidase inhibitor 3, skin-derived (SKALP)	1,75
12698714	326577	SLC1A4	solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4	1,75
12733686	617430	C2H11orf70	chromosome 11 open reading frame 70 ortholog	1,75
12679790	511229	LOC511229	similar to mCG142710	1,75
12890007	510535	FSD1L	fibronectin type III and SPRY domain containing 1-like	1,74
12810066	529859	LOC529859	similar to KIAA1632	1,74
12871275	522345	SLC30A9	solute carrier family 30 (zinc transporter), member 9	1,74
12779218	614932	ALS2CR13	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) chromosome region, candidate 13	1,74
12905702	615421	ZDHHC15	zinc finger, DHHC-type containing 15	1,74
12728753	529030	RTN4RL2	reticulon 4 receptor-like 2	1,74
12752815	533130	PHLPP2	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 2	1,74
12736678	534048	CDK18	cyclin-dependent kinase 18	1,73
12804021	788250	LOC788250	similar to histone cluster 1, H3f	1,73
12790554	530688	RPP25	ribonuclease P/MRP 25kDa subunit	1,73
12764393	533484	DHX40	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 40	1,73
12772859	616275	ANAPC11	anaphase promoting complex subunit 11	1,73
12836813	505886	IQGAP3	IQ motif containing GTPase activating protein 3	1,73
12786321	539571	ESM1	endothelial cell-specific molecule 1	1,72
12806644	613971	PRP8	prolactin-related protein VIII	1,72
12734981	505149	DYRK3	tau-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 3	1,72
12803572	616627	HIST1H2BK	H2B histone family, member T	1,72
12773173	751575	SECTM1A	secreted and transmembrane protein 1A	1,72
12897842	532916	LOC532916	similar to CG14803 CG14803-PA	1,72
12679105	505569	CLCN2	chloride channel 2	1,71
12767942	504242	HDAC5	histone deacetylase 5	1,71
12783927	541050	YTHDF2	YTH domain family, member 2	1,71
12782441	527199	INO80D	INO80 complex subunit D	1,71
12806818	617406	LOC617406	similar to thrombin inhibitor	1,71
12871633	533333	ELOVL6	ELOVL family member 6, elongation of long chain fatty acids (FEN1/Elo2, SUR4/Elo3-like, yeast)	1,71
12899456	281496	SOD2	superoxide dismutase 2, mitochondrial	1,71
12691559	540869	SLC30A4	solute carrier family 30 (zinc transporter), member 4	1,71
12702089	539646	GAPVD1	GTPase activating protein and VPS9 domains 1	1,70
12737853	789713	RALGPS2	Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2	1,70
12872011	538409	CASP6	caspace 6, apoptosis-related cysteine peptidase	1,70
12750348	507593	TMEM188	transmembrane protein 188	1,70
12899267	100336870	LOC100336870	5-nucleotidase-like	1,70
12774809	338070	CHRNA1	cholinergic receptor, nicotinic, alpha 1 (muscle)	1,70
12826646	534075	EGLN1	egl nine homolog 1 (C. elegans)	1,70
12730037	617470	IL18BP	interleukin 18 binding protein	1,70
12837452	509100	C3H1ORF210	chromosome 1 open reading frame 210 ortholog	1,70
12762566	510264	DHRS11	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 11	1,70
12893362	511010	PTPN3	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	1,69
12802575	527388	LOC527388	similar to Histone H4 replacement CG3379-PC	1,69
12707965	614868	KHK	ketohexokinase (fructokinase)	1,69

12690420	532574	MYO5C	myosin VC	1,69
12874907	533114	CDKL2	cyclin-dependent kinase-like 2 (CDC2-related kinase)	1,69
12773833	100137875	LOC100137875	similar to MGC127538 protein	1,68
12679162	506114	TFDP2	transcription factor Dp-2 (E2F dimerization partner 2)	1,68
12702232	540187	EML4	echinoderm microtubule associated protein like 4	1,68
12821398	281206	GOT1	glutamic-oxaloacetic transaminase 1, soluble (aspartate aminotransferase 1)	1,68
12813377	531092	MMP25	similar to matrix metalloproteinase 25 preproprotein	1,68
12683782	504746	ECT2	epithelial cell transforming sequence 2 oncogene	1,68
12683750	504698	TFRC	transferrin receptor (p90, CD71)	1,68
12726011	615095	KHDRBS3	KH domain containing, RNA binding, signal transduction associated 3	1,68
12782544	529043	ARHGEF10L	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 10-like	1,67
12847418	615039	AKIRIN1	akirin 1	1,67
12854164	514986	MKRN1	makorin ring finger protein 1	1,67
12794603	504538	PRSS42	protease, serine, 42	1,67
12771502	532359	FOXP2	forkhead box K2	1,67
12716738	540206	MASTL	microtubule associated serine/threonine kinase-like	1,67
12705899	515820	SH2D3C	SH2 domain containing 3C	1,67
12902795	280688	F9	coagulation factor IX	1,67
12739111	508637	SUSD4	sushi domain containing 4	1,67
12899051	783090	LOC783090	similar to chromosome 6 open reading frame 168	1,67
12881001	538519	MKNK2	MAP kinase interacting serine/threonine kinase 2	1,66
12872471	615885	GABRG1	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, gamma 1	1,66
12874307	516507	LRRC66	leucine rich repeat containing 66	1,66
12834866	614840	GAS2	growth arrest-specific 2	1,66
12695183	518653	POLE2	polymerase (DNA directed), epsilon 2 (p59 subunit)	1,66
12815354	504245	ARHGAP17	Rho GTPase activating protein 17	1,66
12683071	100336456	LOC100336456	limbic system-associated membrane protein-like	1,65
12900524	521027	SLC22A2	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2	1,65
12755716	281677	CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha	1,65
12896625	281849	IGF2R	insulin-like growth factor 2 receptor	1,65
12823616	504489	LONRF1	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 1	1,65
12782838	533324	LOC533324	similar to Protein FAM126B	1,65
12841430	617707	PPAP2B	phosphatidic acid phosphatase type 2B	1,65
12847254	613828	DR1	down-regulator of transcription 1, TBP-binding (negative cofactor 2)	1,65
12880562	534125	MAPK9	mitogen-activated protein kinase 9	1,65
12745816	506096	HSPA4L	heat shock 70kDa protein 4-like	1,65
12899094	785633	LOC785633	similar to S-phase kinase-associated protein 1	1,64
12697409	617811	ARHGAP11A	Rho GTPase activating protein 11A	1,64
12826028	505563	KCNK1	potassium channel, subfamily K, member 1	1,64
12817696	532337	GSPT1	G1 to S phase transition 1	1,64
12857464	404150	METAP2	methionyl aminopeptidase 2	1,64
12841009	541171	MGC143035	hypothetical LOC541171	1,64
12804010	787581	H2B	histone H2B	1,64

12887757	615427	SKP1	S-phase kinase-associated protein 1	1,64
12898982	767920	MGC127538	hypothetical protein MGC127538	1,64
12777627	532067	COBLL1	COBL-like 1	1,63
12744191	540479	NF2	neurofibromin 2 (merlin)	1,63
12685379	529537	C2CD2	C2 calcium-dependent domain containing 2	1,63
12791907	503579	FOXA1	forkhead box A1	1,63
12876902	281227	HMMR	hyaluronan-mediated motility receptor (RHAMM)	1,63
12875165	535060	SEL1L3	sel-1 suppressor of lin-12-like 3 (<i>C. elegans</i>)	1,63
12686668	614056	SGOL1	shugoshin-like 1 (<i>S. pombe</i>)	1,63
12802355	520625	SLC44A4	solute carrier family 44, member 4	1,63
12893713	513828	TBC1D2	TBC1 domain family, member 2	1,63
12848001	782689	LOC782689	similar to ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 3	1,63
12898421	537625	LOC537625	similar to chromosome 6 open reading frame 204	1,63
12686683	614392	ATP11B	ATPase, class VI, type 11B	1,63
12847081	540776	EFNA3	ephrin-A3	1,63
12823365	100294770	LOC100294770	hypothetical protein LOC100294770	1,63
12689529	515748	KIF23	kinesin family member 23	1,62
12905651	614207	LOC614207	similar to Eukaryotic translation initiation factor 5B (eIF-5B) (Translation initiation factor IF-2)	1,62
12802810	533188	CD2AP	CD2-associated protein	1,62
12684009	507707	TOMM70A	translocase of outer mitochondrial membrane 70 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)	1,62
12870366	337870	MAD2L1	MAD2 mitotic arrest deficient-like 1 (yeast)	1,62
12897737	529405	ENPP3	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3	1,62
12819256	506724	PDCD4	programmed cell death 4 (neoplastic transformation inhibitor)	1,62
12799135	515845	FANCD2	Fanconi anemia, complementation group D2	1,62
12859274	513221	HMOX1	heme oxygenase (decycling) 1	1,62
12745867	506353	KNTC1	kinetochore associated 1	1,62
12890164	512907	PDLIM2	PDZ and LIM domain 2 (mystique)	1,62
12803635	617315	LOC617315	similar to Chromosome 6 open reading frame 146	1,62
12800524	617466	MRPS24	mitochondrial ribosomal protein S24	1,62
12810182	532895	TTC39C	similar to TPR repeat-containing protein C18orf17	1,62
12850105	512903	CPA4	carboxypeptidase A4	1,61
12691569	540925	SCN3B	sodium channel, voltage-gated, type III, beta	1,61
12865041	508535	FKBP4	FK506 binding protein 4, 59kDa	1,61
12904642	527180	GABRQ	gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor, theta	1,61
12896683	282150	BCKDHB	branched chain keto acid dehydrogenase E1, beta polypeptide	1,61
12724911	511940	MAL2	mal, T-cell differentiation protein 2	1,61
12882076	767948	FAF2	Fas associated factor family member 2	1,61
12723396	613472	GDAP1	ganglioside-induced differentiation-associated protein 1	1,61
12725482	525303	GGH	gamma-glutamyl hydrolase (conjugase, foylpolyl-gammaglutamyl hydrolase)	1,61
12894921	538949	ESCO2	establishment of cohesion 1 homolog 2 (<i>S. cerevisiae</i>)	1,61
12709325	508454	GJB6	gap junction protein, beta 6, 30kDa	1,61
12701262	532850	EIF5B	eukaryotic translation initiation factor 5B	1,60

12848067	784449	LOC784449	similar to KIAA1324	1,60
12877473	504458	MLLT1	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, <i>Drosophila</i>); translocated to, 1	1,60
12849944	511416	CPA5	carboxypeptidase A5	1,60
12838179	513523	ORC1L	origin recognition complex, subunit 1-like (yeast)	1,60
12818771	100297382	LOC100297382	hypothetical LOC100297382	1,60
12698109	100299044	LOC100299044	similar to pleckstrin homology domain-containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 2	1,60
12707854	613898	CENP-A	CENP-A protein	1,60
12802260	517950	GPR115	G protein-coupled receptor 115	1,60
12725874	539427	E2F5	E2F transcription factor 5, p130-binding	1,59
12821102	783804	CENPN	centromere protein N	1,59
12807027	781915	LOC781915	similar to mCG117348	1,59
12751545	514212	MYH14	myosin, heavy chain 14, non-muscle	1,59
12903071	337918	SRPX	sushi-repeat-containing protein, X-linked	1,59
12901592	787125	C6orf173	chromosome 6 open reading frame 173	1,59
12720338	533289	PIP4K2A	phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, alpha	1,59
12746604	514405	PLK4	polo-like kinase 4 (<i>Drosophila</i>)	1,59
12757957	523367	SHCBP1	SHC SH2-domain binding protein 1	1,59
12722842	524974	LOC524974	similar to Prion-like-(Q/N-rich)-domain-bearing protein family member (pqn-75)	1,59
12890336	515437	SLC39A14	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 14	1,59
12728637	527418	CBL	Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence	1,59
12744739	768238	LOC768238	hypothetical protein LOC768238	1,59
12825927	282142	ANXA11	annexin A11	1,59
12820554	536516	TDRD1	tudor domain containing 1	1,59
12691776	613752	LOC613752	similar to histone cluster 1, H2bd	1,59
12787023	286842	BASP1	brain abundant, membrane attached signal protein 1	1,58
12781280	511199	LDLRAP1	low density lipoprotein receptor adaptor protein 1	1,58
12792769	520207	LOC520207	similar to Nesprin-3	1,58
12701722	535992	RAB11FIP5	RAB11 family interacting protein 5 (class I)	1,58
12761302	327712	CCL5	chemokine (C-C motif) ligand 5	1,58
12698951	504477	NCAPH	non-SMC condensin I complex, subunit H	1,58
12851976	616302	AGAP3	ArfGAP with GTPase domain, ankyrin repeat and PH domain 3	1,58
12854612	521867	MACC1	metastasis associated in colon cancer 1	1,58
12761869	506146	UNC13D	unc-13 homolog D (<i>C. elegans</i>)	1,58
12800901	100271839	C23H6orf141	chromosome 6 open reading frame 141 ortholog	1,58
12751437	513551	CENPN	centromere protein N	1,57
12871252	521106	UTP3	UTP3, small subunit (SSU) processome component, homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	1,57
12714015	504437	AURKA	aurora kinase A	1,57
12785196	407767	HMGCS1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 1 (soluble)	1,57
12684570	514192	YEATS2	YEATS domain containing 2	1,57
12691957	615539	SNAPC1	small nuclear RNA activating complex, polypeptide 1, 43kDa	1,57
12683430	282184	CLDN16	claudin 16	1,57

12713021	767887	DIS3	DIS3 mitotic control homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	1,57
12774529	281758	FABP3	fatty acid binding protein 3, muscle and heart (mammary-derived growth inhibitor)	1,57
12838795	519027	KANK4	KN motif and ankyrin repeat domains 4	1,57
12909607	537127	KIF4A	kinesin family member 4A	1,57
12791634	281456	RHCG	Rh family, C glycoprotein	1,57
12785155	326597	CALM	calmodulin-like	1,57
12819342	508467	KIF11	kinesin family member 11	1,57
12719311	514399	NDRG3	NDRG family member 3	1,57
12735929	519758	ATP1B1	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, beta 1 polypeptide	1,56
12812144	509616	LOC509616	similar to Williams-Beuren syndrome chromosome region 27	1,56
12693397	280894	PGF	placental growth factor	1,56
12881358	540274	RNF14	ring finger protein 14	1,56
12699923	514039	EPCAM	epithelial cell adhesion molecule	1,56
12871525	531234	NCAPG	non-SMC condensin I complex, subunit G	1,56
12854261	517496	ZNF777	zinc finger protein 777	1,56
12730711	280713	ADM	adrenomedullin	1,56
12692627	787969	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	1,56
12819469	511417	SHOC2	soc-2 suppressor of clear homolog (<i>C. elegans</i>)	1,56
12832191	786629	E2F8	E2F transcription factor 8	1,56
12738739	445421	MRPS14	mitochondrial ribosomal protein S14	1,56
12689085	512541	ACOT4	acyl-CoA thioesterase 4	1,56
12690591	534040	SPINT1	serine peptidase inhibitor, Kunitz type 1	1,56
12811770	505200	CCNF	cyclin F	1,56
12836428	504595	DENND2D	DENN/MADD domain containing 2D	1,56
12704518	506958	PQLC3	PQ loop repeat containing 3	1,56
12890559	520088	MELK	maternal embryonic leucine zipper kinase	1,55
12742161	504481	SC4MOL	sterol-C4-methyl oxidase-like	1,55
12883226	281946	NR3C1	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)	1,55
12700024	514777	BUB1	budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog (yeast)	1,55
12693160	100300494	LOC100300494	hypothetical LOC100300494	1,55
12708314	618618	CREG2	cellular repressor of E1A-stimulated genes 2	1,55
12704851	508550	KRTCAP3	keratinocyte associated protein 3	1,55
12800906	100294773	LOC100294773	similar to histone cluster 1, H2ag	1,55
12807165	788496	LOC788496	similar to MGC133868 protein	1,55
12780807	507139	GCA	grancalcin, EF-hand calcium binding protein	1,55
12708565	785690	GEN1	Gen homolog 1, endonuclease (<i>Drosophila</i>)	1,54
12904842	533137	SLC9A6	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 6	1,54
12785681	517459	GABRP	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, pi	1,54
12681054	525900	SHOX2	short stature homeobox 2	1,54
12688271	407159	HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	1,54
12801220	286854	SERPINB6	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 6	1,54
12685459	530157	ESYT3	extended synaptotagmin-like protein 3	1,54
12691926	615282	CDKN3	cyclin-dependent kinase inhibitor 3	1,54
12724566	507572	CHMP4C	chromatin modifying protein 4C	1,54

12847510	615827	CKS1B	CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B	1,54
12747614	536676	NAA15	N(alpha)-acetyltransferase 15, NatA auxiliary subunit	1,53
12834781	541233	RCOR2	REST corepressor 2	1,53
12788284	541134	UBTD2	ubiquitin domain containing 2	1,53
12780177	281356	NPPC	natriuretic peptide precursor C	1,53
12689358	514749	RAD51	RAD51 homolog (RecA homolog, E. coli) (<i>S. cerevisiae</i>)	1,53
12775884	509072	ALS2CR8	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) chromosome region, candidate 8	1,53
12866428	519892	NUAK1	NUAK family, SNF1-like kinase, 1	1,53
12865056	509009	SLC35E3	solute carrier family 35, member E3	1,53
12895648	780881	C9orf100	vav-like protein C9orf100 homolog	1,53
12869943	281667	CCNA2	cyclin A2	1,53
12725792	538436	CCNE2	cyclin E2	1,53
12686083	538495	ILDR1	immunoglobulin-like domain containing receptor 1	1,53
12816381	512060	SEPHS2	selenophosphate synthetase 2	1,53
12754444	782388	LOC782388	similar to copine II	1,53
12732706	533323	PDE3B	phosphodiesterase 3B, cGMP-inhibited	1,53
12685836	535323	POLQ	polymerase (DNA directed), theta	1,53
12892141	784567	RHOBTB2	Rho-related BTB domain containing 2	1,53
12783369	537280	SLC19A3	solute carrier family 19, member 3	1,53
12775328	505011	SPC25	SPC25, NDC80 kinetochore complex component, homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	1,53
12819603	513594	CEP55	centrosomal protein 55kDa	1,52
12733332	541209	AMOTL1	angiomin like 1	1,52
12777920	534678	TMEM163	transmembrane protein 163	1,52
12679896	511654	CHAF1B	chromatin assembly factor 1, subunit B (p60)	1,52
12830605	513678	CHEK1	CHK1 checkpoint homolog (<i>S. pombe</i>)	1,52
12884534	509418	CSF1R	colony stimulating factor 1 receptor	1,52
12733232	540322	WEE1	WEE1 homolog (<i>S. pombe</i>)	1,52
12704229	504261	CAD	carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase	1,52
12685985	536793	FXR1	fragile X mental retardation, autosomal homolog 1	1,52
12806528	540231	LOC540231	hypothetical LOC540231	1,52
12788298	613751	GPBP1	GC-rich promoter binding protein 1	1,52
12820806	540933	HELLS	helicase, lymphoid-specific	1,52
12733029	538739	DSCAML1	Down syndrome cell adhesion molecule like 1	1,52
12704737	508167	RRM2	ribonucleotide reductase M2 polypeptide	1,52
12720317	533264	SULF2	sulfatase 2	1,52
12780150	280994	ALPL	alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	1,52
12872704	782350	LOC782350	similar to histone cluster 1, H2bd	1,52
12709172	505595	MCF2L	MCF.2 cell line derived transforming sequence-like	1,52
12764090	529171	SLC16A6	solute carrier family 16, member 6 (monocarboxylic acid transporter 7)	1,52
12782928	534142	SNHG3-RCC1	SNHG3-RCC1 readthrough transcript	1,52
12852336	781426	NOD1	nucleotide-binding oligomerization domain containing 1	1,52
12872458	615820	PPA2	pyrophosphatase (inorganic) 2	1,52
12841028	541250	PSRC1	proline/serine-rich coiled-coil 1	1,51
12704220	493639	PTGES2	prostaglandin E synthase 2	1,51

12680435	514701	LOC514701	similar to Protein FAM3B precursor (Cytokine-like protein 2-21)	1,51
12725522	526535	SQLE	squalene epoxidase	1,51
12884048	507199	FAM125A	family with sequence similarity 125, member A	1,51
12803695	618147	LOC618147	similar to histone, H2A	1,51
12858341	506864	GTSF1	gametocyte specific factor 1	1,51
12708674	788926	HK2	hexokinase 2	1,51
12738139	100335299	LOC100335299	hypothetical protein LOC100335299	1,51
12803497	614026	RANBP9	RAN binding protein 9	1,51
12845211	521549	ZNF642	zinc finger protein 642	1,51
12720214	530401	NFATC2	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 2	1,51
12836031	282356	SLC2A1	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	1,51
12786255	539442	FOXI1	forkhead box l1	1,51
12826881	539055	TSPAN14	tetraspanin 14	1,51
12714684	510512	ZNF438	zinc finger protein 438	1,51
12892532	100336804	LOC100336804	hCG1818607-like	1,50
12731414	507022	LOC507022	similar to olfactory receptor Olf37	1,50
12805950	525511	LOC525511	similar to histone cluster 1, H3f	1,50
12809935	523223	PSTPIP2	proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 2	1,50
12719715	519069	LOC519069	similar to histone cluster 1, H2bd	1,50
12861173	534995	SYNGR1	synaptogyrin 1	1,50
12807717	507631	TYMS	thymidylate synthetase	1,50
12847098	540863	CCDC18	coiled-coil domain containing 18	1,50
12845601	526978	MANEAL	mannosidase, endo-alpha-like	1,50
12897242	516032	SMAP1	small ArfGAP 1	1,50
12859257	512905	APOL3	apolipoprotein L, 3	1,50
12694950	515823	LOC515823	similar to Keratin 8	1,50
12741290	617138	MGC151839	similar to calpain	1,50
12900227	515080	FBXO5	F-box protein 5	1,50
12825838	281061	CDK1	cyclin-dependent kinase 1	1,50
12736304	523998	NEK2	NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 2	1,50
12826162	510574	VPS26A	vacuolar protein sorting 26 homolog A (S. pombe)	1,50
12821626	504445	DKK1	dickkopf homolog 1 (Xenopus laevis)	1,50
12895040	539634	LZTS1	leucine zipper, putative tumor suppressor 1	1,50
12693568	282341	RNASE6	ribonuclease, RNase A family, k6	-1,50
12847721	618177	SYT11	synaptotagmin XI	-1,50
12682124	540789	PARP14	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 14	-1,50
12887812	615958	SHROOM1	shroom family member 1	-1,50
12853157	317693	AEBP1	AE binding protein 1	-1,50
12725810	538634	CTHRC1	collagen triple helix repeat containing 1	-1,50
12871206	518368	PARM1	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1	-1,50
12834727	540313	ETS1	v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (avian)	-1,51
12865975	514787	STK38L	serine/threonine kinase 38 like	-1,51
12750054	505366	WFDC1	WAP four-disulfide core domain 1	-1,51
12856953	281873	ITGA5	integrin, alpha 5 (fibronectin receptor, alpha polypeptide)	-1,51

12825859	281408	PLAU	plasminogen activator, urokinase	-1,51
12686272	539334	IL1RAP	interleukin 1 receptor accessory protein	-1,51
12754721	787211	BOSTAUV1R409	vomeronasal 1 receptor bosTauV1R409	-1,51
12688075	281814	HIF1A	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor)	-1,51
12901415	616198	LOC616198	hypothetical LOC616198	-1,51
12786297	539518	CD180	CD180 molecule	-1,51
12784053	613413	HNMT	histamine N-methyltransferase	-1,51
12902909	282092	TIMP1	TIMP metalloproteinase inhibitor 1	-1,51
12819727	515091	IFIT5	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 5	-1,51
12859375	513856	A2M	alpha-2-macroglobulin	-1,51
12805720	515440	C2	complement component 2	-1,52
12883080	281095	CSF2	colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	-1,52
12850003	511711	FGL2	fibrinogen-like 2	-1,52
12840667	539491	GJA5	gap junction protein, alpha 5, 40kDa	-1,52
12680464	515051	DTX3L	deltex 3-like (Drosophila)	-1,52
12749439	282233	FLT3LG	fms-related tyrosine kinase 3 ligand	-1,52
12903803	511852	ASB11	ankyrin repeat and SOCS box-containing 11	-1,52
12833215	506812	CPT1A	carnitine palmitoyltransferase 1A (liver)	-1,52
12787160	507339	C7	complement component 7	-1,52
12787774	525869	RAI14	retinoic acid induced 14	-1,52
12714026	504492	SNAI1	snail homolog 1 (Drosophila)	-1,52
12819271	507061	DUSP5	similar to dual specificity phosphatase 5	-1,52
12879171	515367	FSTL3	folliculin-like 3 (secreted glycoprotein)	-1,52
12685396	529631	RUNX1	similar to runt-related transcription factor 1	-1,53
12884951	511765	ECSCR	endothelial cell-specific chemotaxis regulator	-1,53
12899691	404100	RAET1G	retinoic acid early transcript 1G	-1,53
12774318	280765	DES	desmin	-1,53
12704139	347700	EIF2AK2	eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2	-1,53
12796018	524215	STAC	SH3 and cysteine rich domain	-1,53
12794515	407771	CCR1	chemokine (C-C motif) receptor 1	-1,53
12700012	514626	MXD1	MAX dimerization protein 1	-1,53
12823417	100313190	MIR2399	microRNA mir-2399	-1,53
12891796	614497	PALM2-AKAP2	PALM2-AKAP2 readthrough transcript	-1,53
12718324	505080	TGM3	transglutaminase 3 (E polypeptide, protein-glutamine-gamma-glutamyltransferase)	-1,53
12856171	785086	CREB3L2	cAMP responsive element binding protein 3-like 2	-1,53
12797118	616906	EIF4E3	eukaryotic translation initiation factor 4E family member 3	-1,53
12786624	617091	ENC1	ectodermal-neural cortex (with BTB-like domain)	-1,53
12767602	317655	MYH10	myosin, heavy chain 10, non-muscle	-1,53
12715184	515677	TSHZ2	teashirt zinc finger homeobox 2	-1,53
12711414	507053	LOC507053	similar to INSL3 receptor; INSL3R; GREAT	-1,54
12824460	614417	RBPMS	RNA binding protein with multiple splicing	-1,54
12771351	529760	ADORA2B	adenosine A2b receptor	-1,54
12882396	787836	LOC787836	similar to EGF-like module-containing mucin-like hormone receptor-like 2 precursor (EGF-like module	-1,54

			EMR2) (CD312 antigen)	
12703212	784304	CMPK2	cytidine monophosphate (UMP-CMP) kinase 2, mitochondrial	-1,54
12740702	539800	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	-1,55
12842132	100126444	PCP4L1	Purkinje cell protein 4 like 1	-1,55
12790583	532119	BDKRB1	bradykinin receptor B1	-1,55
12762310	508666	LOC508666	similar to C-C motif chemokine 23 precursor (Small-inducible cytokine A23) (Macrophage inflammatory protein 3) (MIP-3) (Myeloid progenitor inhibitory factor 1) (MPIF-1) (CK-beta-8) (CKB-8)	-1,55
12898880	615490	SMOC2	SPARC related modular calcium binding 2	-1,55
12695283	521854	NID2	nidogen 2 (osteonidogen)	-1,56
12801023	100336922	LOC100336922	plasma cell-specific thioredoxin-related protein-like	-1,56
12732172	515648	MGC127492	similar to Protein C11orf33 precursor	-1,56
12887851	616564	SSBP2	single-stranded DNA binding protein 2	-1,56
12893989	518308	PRUNE2	prune homolog 2 (Drosophila)	-1,56
12907479	505987	GK	glycerol kinase	-1,56
12716461	535622	MAP3K8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	-1,56
12832090	777594	LOC777594	hypothetical protein LOC777594	-1,56
12849229	282879	HGF	hepatocyte growth factor (hepapoietin A; scatter factor)	-1,56
12868434	615414	CCND2	cyclin D2	-1,56
12823120	615342	BNIP3	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3	-1,56
12682057	540675	KALRN	kalirin, RhoGEF kinase	-1,57
12882310	787005	PCDHB15	protocadherin beta 15	-1,57
12899536	338092	THBS2	thrombospondin 2	-1,57
12850991	532836	AHCYL2	adenosylhomocysteinase-like 2	-1,57
12704770	508204	GREB1	growth regulation by estrogen in breast cancer 1	-1,57
12737764	786597	LOC786597	hypothetical LOC786597	-1,57
12821748	506132	CH25H	cholesterol 25-hydroxylase	-1,57
12859291	513281	CPD	carboxypeptidase D	-1,57
12897325	517696	GPR63	G protein-coupled receptor 63	-1,57
12862103	541125	ELK3	ELK3, ETS-domain protein (SRF accessory protein 2)	-1,57
12749684	407171	LOC407171	Fc gamma 2 receptor	-1,57
12789212	494549	DIO3	deiodinase, iodothyronine, type III	-1,58
12836500	504742	CITED4	Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain, 4	-1,58
12803191	538730	NRN1	neuritin 1	-1,58
12788776	100313030	MIR323	microRNA mir-323	-1,59
12861066	533992	DRAM1	DNA-damage regulated autophagy modulator 1	-1,59
12869241	784769	LOC784769	similar to MGC127725 protein	-1,59
12684103	508445	HCLS1	hematopoietic cell-specific Lyn substrate 1	-1,59
12715477	520412	LOC520412	similar to Protein FAM23A (Brush border protein AdRab-C)	-1,59
12683570	338037	MYLK	myosin light chain kinase	-1,59
12843761	507654	ADAMTSL4	ADAMTS-like 4	-1,59
12793325	535185	FBLN5	fibulin 5	-1,59
12784416	616901	LASS6	LAG1 homolog, ceramide synthase 6	-1,59
12694952	515838	ANKRD31	ankyrin repeat domain 31	-1,60

12892875	497015	TPM2	tropomyosin 2 (beta)	-1,60
12698536	281860	IL1RN	interleukin 1 receptor antagonist	-1,60
12837063	506759	IFI16	interferon, gamma-inducible protein 16	-1,61
12733526	615467	LRRC32	leucine rich repeat containing 32	-1,61
12875039	533681	TMEM156	transmembrane protein 156	-1,61
12794557	497204	UBA7	ubiquitin-like modifier activating enzyme 7	-1,61
12754674	786369	IGLON5	IgLON family member 5	-1,62
12762454	509484	ACE	angiotensin I converting enzyme	-1,62
12778017	535490	IFIH1	interferon induced with helicase C domain 1	-1,62
12716985	615264	EYA2	eyes absent homolog 2 (Drosophila)	-1,62
12697278	616885	FGF7	fibroblast growth factor 7 (keratinocyte growth factor)	-1,62
12758970	540417	IRX3	iroquois homeobox 3	-1,62
12712968	616416	KCTD12	potassium channel tetramerisation domain containing 12	-1,62
12738745	504407	SPSB1	splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1	-1,62
12884815	510907	ADAM19	ADAM metalloproteinase domain 19 (meltrin beta)	-1,62
12862214	613541	NDUFA4L2	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha sub-complex, 4-like 2	-1,63
12821633	504625	SORBS1	sorbin and SH3 domain containing 1	-1,63
12766850	100336608	LOC100336608	angiotensin-converting enzyme-like	-1,63
12769290	510085	SLC16A3	solute carrier family 16, member 3 (monocarboxylic acid transporter 4)	-1,63
12775250	503624	PLA2G2D3	calcium-dependent phospholipase A2 PLA2G2D3	-1,63
12735978	520341	TNFRSF9	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9	-1,63
12714505	508333	ZBP1	Z-DNA binding protein 1	-1,63
12752210	522144	GPR77	G protein-coupled receptor 77	-1,64
12822929	538510	HTR7	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 7 (adenylate cyclase-coupled)	-1,64
12870009	281212	CXCL2	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	-1,64
12834487	534414	NTM	neurotrimin	-1,64
12703842	281251	IL1B	interleukin 1, beta	-1,64
12725347	516989	RALYL	RALY RNA binding protein-like	-1,64
12836080	286806	ADAMTS4	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 4	-1,65
12693498	281905	LTBP2	latent transforming growth factor beta binding protein 2	-1,65
12875869	618054	PROM1	prominin 1	-1,65
12835548	100298387	LOC100298387	similar to guanylate binding protein 2	-1,65
12890520	519311	PTPDC1	protein tyrosine phosphatase domain containing 1	-1,65
12684815	516536	C1H21ORF63	chromosome 21 open reading frame 63 ortholog	-1,65
12744472	615411	CMKLR1	chemokine-like receptor 1	-1,65
12697609	782825	GCNT4	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 4, core 2 (beta-1,6-N-acetylglucosaminyltransferase)	-1,65
12766339	789409	PRPSAP1	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase-associated protein 1	-1,65
12793718	616003	TM6SF1	transmembrane 6 superfamily member 1	-1,66
12883076	281048	CD14	CD14 molecule	-1,66
12789530	507138	ISG12(A)	putative ISG12(a) protein	-1,66
12696574	538957	TGFB3	transforming growth factor, beta 3	-1,66
12786020	531659	C1QTNF3	C1q and tumor necrosis factor related protein 3	-1,66

12863657	100313297	MIR2434	microRNA mir-2434	-1,66
12726925	404179	LYVE1	lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1	-1,66
12723165	535017	ADCY8	adenylate cyclase 8 (brain)	-1,67
12817585	530050	MYH11	myosin, heavy chain 11, smooth muscle	-1,67
12788377	616007	HSPB3	heat shock 27kDa protein 3	-1,68
12807575	493988	SLC14A1	solute carrier family 14 (urea transporter), member 1 (Kidd blood group)	-1,68
12727781	513463	TAGLN	transgelin	-1,68
12806256	535704	FKBP5	FK506 binding protein 5	-1,68
12774604	282470	SLC11A1	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 1	-1,68
12729339	537790	PIK3C2A	phosphoinositide-3-kinase, class 2, alpha polypeptide	-1,69
12779281	615761	KCNE4	potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 4	-1,69
12851249	536286	ITGB8	integrin, beta 8	-1,69
12786416	540722	ADAMTS6	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 6	-1,69
12820705	539047	CYP26A1	cytochrome P450, family 26, subfamily A, polypeptide 1	-1,69
12791216	617420	ISG12(B)	similar to TLH29 protein precursor	-1,69
12873681	506971	RASGEF1B	RasGEF domain family, member 1B	-1,70
12783627	539421	DOCK10	dedicator of cytokinesis 10	-1,70
12891820	614778	C8H9ORF85	chromosome 9 open reading frame 85 ortholog	-1,70
12875956	767910	PLAC8	placenta-specific 8	-1,71
12712633	540038	GPR18	G protein-coupled receptor 18	-1,71
12822715	534505	CPXM2	carboxypeptidase X (M14 family), member 2	-1,72
12880668	534583	CNN1	calponin 1, basic, smooth muscle	-1,73
12797637	788085	TMEM158	transmembrane protein 158	-1,73
12756033	404070	MT2A	metallothionein 2A	-1,73
12787255	510708	ADCY2	adenylate cyclase 2 (brain)	-1,73
12891431	538565	GLIPR2	GLI pathogenesis-related 2	-1,74
12892548	100337068	LOC100337068	transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 3-like	-1,74
12769871	512652	SSH2	slingshot homolog 2 (Drosophila)	-1,74
12767023	281043	CCL2	chemokine (C-C motif) ligand 2	-1,74
12882219	782799	LOC782799	similar to intercellular adhesion molecule-1	-1,74
12889316	504760	DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	-1,75
12742041	282361	SLC5A1	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 1	-1,76
12776788	518283	PTAFR	platelet-activating factor receptor	-1,76
12858608	508740	CLEC12A	C-type lectin domain family 12, member A	-1,76
12872717	783855	TIFA	TRAF-interacting protein with forkhead-associated domain	-1,77
12730259	783765	TSPAN18	tetraspanin 18	-1,77
12688001	281530	THBS1	thrombospondin 1	-1,78
12895096	540699	TRPM3	transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 3	-1,78
12708472	783020	SULT1C2	sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 2	-1,78
12876443	100298356	LOC100298356	similar to bone marrow stromal cell antigen 2	-1,78
12860646	528870	NAV3	neuron navigator 3	-1,78
12880314	530101	GFPT2	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2	-1,80

12869909	281212	CXCL2	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	-1,83
12804734	404547	TREM1	triggering receptor expressed on myeloid cells 1	-1,83
12843823	508348	IFI44	interferon-induced protein 44	-1,84
12885799	521987	IFI47	interferon gamma inducible protein 47	-1,84
12780541	404185	IGFBP5	insulin-like growth factor binding protein 5	-1,85
12843193	504819	NEXN	similar to Nexilin (F-actin binding protein) (Nelin)	-1,85
12874633	527520	HERC6	hect domain and RLD 6	-1,86
12761205	282642	ITGB3	integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61)	-1,86
12694790	514462	CDO1	cysteine dioxygenase, type I	-1,86
12870628	507790	PF4	platelet factor 4	-1,88
12755776	281983	PLAUR	plasminogen activator, urokinase receptor	-1,90
12749602	286879	LIPE	lipase, hormone-sensitive	-1,90
12767029	281044	CCL8	chemokine (C-C motif) ligand 8	-1,90
12873648	506207	CCKAR	cholecystokinin A receptor	-1,90
12843813	508347	LOC508347	similar to interferon-induced protein 44-like	-1,92
12713955	404075	TKDP4	trophoblast Kunitz domain protein 4	-1,92
12842734	282118	VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1	-1,93
12791437	791021	MIR487A	microRNA mir-487a	-1,94
12876963	281839	ICAM1	intercellular adhesion molecule 1	-1,96
12842784	282229	FCGR2	Fc fragment of IgG, low affinity IIb, receptor (CD32)	-1,96
12869838	280828	IL8	interleukin 8	-1,97
12887150	539136	MEGF10	multiple EGF-like-domains 10	-1,97
12737211	541305	NR5A2	nuclear receptor subfamily 5, group A, member 2	-1,98
12741388	768081	LOC768081	hypothetical protein LOC768081	-2,00
12678517	280872	MX1	myxovirus (influenza virus) resistance 1, interferon-inducible protein p78 (mouse)	-2,01
12740864	540836	RGS1	regulator of G-protein signaling 1	-2,02
12870047	281909	MANBA	mannosidase, beta A, lysosomal	-2,02
12746932	519922	OAS1	2',5'-oligoadenylate synthetase 1, 40/46kDa	-2,03
12872284	613667	CXCL2	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	-2,05
12803598	616942	LOC616942	MHC class I heavy chain	-2,05
12870010	281735	CXCL5	chemokine (C-X-C motif) ligand 5	-2,07
12859619	515202	USP18	ubiquitin specific peptidase 18	-2,07
12704418	506415	RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	-2,10
12769077	509283	RNF213	similar to mCG142721	-2,12
12681452	534171	SAMSN1	SAM domain, SH3 domain and nuclear localization signals 1	-2,13
12899527	317707	HTR1B	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B	-2,17
12696603	539079	GREM1	gremlin 1, cysteine knot superfamily, homolog (Xenopus laevis)	-2,19
12788987	280985	ACAN	aggrecan	-2,19
12861019	533844	CD163	CD163 molecule	-2,21
12684354	511037	TMPRSS2	transmembrane protease, serine 2	-2,23
12742653	514346	SDS	serine dehydratase	-2,28
12748219	654488	OAS1	2',5'-oligoadenylate synthetase 1, 40/46kDa	-2,29
12713962	404076	TKDP1	trophoblast Kunitz domain protein 1	-2,36
12747162	529660	OAS2	2'-5'-oligoadenylate synthetase 2, 69/71kDa	-2,39
12795384	512512	DNASE1L3	deoxyribonuclease I-like 3	-2,42
12818707	100139670	IFIT1	interferon-induced protein with tetratricopeptide	-2,59

			repeats 1	
12873199	281233	IBSP	integrin-binding sialoprotein	-2,67
12893949	516661	LOC516661	similar to leucine-rich repeat LGI family, member 3	-2,68
12695043	516762	AQP9	aquaporin 9	-2,69
12678533	280873	MX2	myxovirus (influenza virus) resistance 2 (mouse)	-2,78
12713397	100301215	LOC100301215	similar to tissue factor pathway inhibitor (lipoprotein-associated coagulation inhibitor)	-2,82
12717232	618696	LOC618696	similar to trophoblast Kunitz domain protein 5	-2,89
12775207	494318	PLA2G2D1	calcium-dependent phospholipase A2 PLA2G2D1	-2,96
12695993	532890	SLC10A1	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 1	-3,04

X ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Parturition Score (STREYL et al., 2011)</i>	45
<i>Abbildung 3: Volumenanteil der Epithelzellen der 40 Versuchstiere.....</i>	60
<i>Abbildung 4: Normalisierung</i>	61
<i>Abbildung 5: Heatmap der Clusteranalyse aller 40 Versuchstiere mit und ohne Ret. sec.</i>	63
<i>Abbildung 6: Untersuchung des Einflusses des Geschlechts der Frucht auf die Genexpression im intrapartalen Plazentom (männliche Nachkommen links, weibliche Nachkommen rechts).....</i>	64
<i>Abbildung 7: Untersuchung des Einflusses der Parität der Versuchstiere auf die Genexpression im intrapartalen Plazentom.....</i>	65
<i>Abbildung 8: GSEA Enrichment-Plot für den Vergleich mit den Genen mit höherer Expression ante partum.....</i>	67
<i>Abbildung 9: GSEA Enrichment-Plot für den Vergleich mit den Genen mit höherer Expression intra partum.....</i>	68
<i>Abbildung 10: Korrelations-Heatmap aller 40 Versuchstiere auf Basis peripartal bekannt differentiell exprimierter plazentaler Gene.....</i>	69
<i>Abbildung 11: Hierarchische Cluster-Analyse aller 40 Versuchstiere auf Basis peripartal bekannt differentiell exprimierter plazentaler Gene.....</i>	70
<i>Abbildung 13: Heatmap der Clusteranalyse der ausgeschlossenen elf „ret“-Tiere vs. der elf „norm“-Tiere.....</i>	72
<i>Abbildung 14: Heatmap der fünf „norm-Prog“- und der fünf „ret-Prog“-Tiere</i>	79
<i>Abbildung 15: P4-Konzentrationsverläufe bei „ret“-Tieren.....</i>	80
<i>Abbildung 16: P4-Konzentrationsverläufe bei „norm“-Tieren.....</i>	81
<i>Abbildung 17: Venn-Diagramm der Vergleiche der verschiedenen P4 Gruppen 24 - 12 Stunden a.p.....</i>	82
<i>Abbildung 18: Steiler Verlauf der P4-Werte bei „ret“-Tieren (links) und „norm“-Tieren (rechts).....</i>	84
<i>Abbildung 19: Flacher Verlauf der P4-Werte bei „ret“-Tieren (links) und „norm“-Tieren (rechts).....</i>	84
<i>Abbildung 20: Heatmap zum Vergleich von steilen und flachen antepartalen P4-Verläufen bei „ret“-Tieren</i>	85
<i>Abbildung 21: Heatmap zum Vergleich von steilen und flachen antepartalen P4-</i>	

Verläufen bei „norm“-Tieren 86

XI TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren für die Ret. sec. beim Rind.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 2: Zeitpunkte der postpartalen klinischen Untersuchungen</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 3: Programmablauf der Parafininfiltration mit dem Vakuum- Gewebeinfiltrationsprozessor ASP300.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 4: Zuordnung der Tiere zu den Versuchsgruppen.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 5: Ergebnisse der DAVID-Analyse 9 versus 9 von herunterregulierten Genen bis Enrichment Score 1,35.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 6: Ergebnisse der DAVID-Analyse 9 versus 9 von hochregulierten Genen bis Enrichment Score 1,35</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 7: Gene, die im Bereich „Immunantwort“ differentiell exprimiert wurden</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 8: P4-Profile der 40 Versuchstiere eingeteilt in „steilen“ und „flachen“ antepartalen Verlauf.....</i>	<i>83</i>

XII DANKSAGUNG

Das vorliegende Projekt wurde von der Firma Pfizer Animal Health Europe mit Personal- und Sachmitteln gefördert.

Vor allem möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. vet. Dipl. ECAR, Dipl. ECBHM Holm Zerbe für Möglichkeit danken, an der Klinik für Wiederkäuer der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität München zu promovieren und für seine Unterstützung, die er mir während der gesamten Arbeit gewährt hat.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Dominik Streyl für den inspirierenden Anstoß zur Erarbeitung des interessanten Themas und für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe des Projektes. Durch seine immerwährende Diskussionsbereitschaft, Problemlösungs-Hilfe und seine motivierenden Worte hat er maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen. Auch möchte ich mich bei ihm für die kritische und konstruktive Durchsicht des Manuskripts und die vielen hilfreichen Anregungen bedanken.

Auch bei PhD Kristina Streyl danke ich für ihr allzeit offenes Ohr und für viele hilfreiche-Anregungen.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Dorothee Lange. Ohne ihre Bereitschaft zur Zusammenarbeit wäre die Probenentnahme, -bearbeitung und -auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke den Kooperationspartnern Prof. Dr. med. vet. Dipl. ECAR, Dipl. ECLAM Eckard Wolf und der gesamten Arbeitsgruppe der LAFUGA Genomics, besonders Dr. rer. nat Blum für die Probenbearbeitung und -auswertung in seinem

Labor, Andrea Klanner für die Bearbeitung der RNA-Proben, Dr. rer. nat. Stefan Krebs für seine prompte Hilfe in vielen, kniffligen Situationen, Alexander Graf für die umfangreiche Hilfe bei der bioinformatischen Auswertung und nicht zuletzt Dr. rer. nat. Stefan Bauersachs für die Betreuung während meines Aufenthaltes im LAFUGA Genomics Labor und für die Durchsicht dieses Manuskripts.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Wiederkäufer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung für die kollegiale Zusammenarbeit.

Ich danke Dr. Dipl. Ing. Agr. Frank Weber für die großartige Einarbeitung ins Labor und für die weitere Betreuung im Labor der Klinik für Wiederkäufer. Ohne diese Hilfe wäre die Auswertung der Blutproben lange nicht so gut gelungen.

Ich danke dem Institut für Tierpathologie der LMU München und besonders Dr. Nadja Herbach für die Hilfestellung und Betreuung während der morphometrischen Auswertung. In diesem Zusammenhang danke ich auch dem Labor für Histologie und Zytologie Cottbus.

Der Familie Freitag danke ich für das Vertrauen, in ihrem Lübbinchener Betrieb die Proben nehmen zu dürfen. Karl-Heinz danke ich für das offene Ohr für jede Bitte. Liebe Karin, dir vielen Dank, dass du mir und Dorothee in vielen Situationen das Leben so viel leichter gemacht hast. Deine Herzlichkeit hat unseren Aufenthalt bei euch auf dem Hof zu einem zweiten Zuhause werden lassen.

Ich bedanke mich bei Markus Baumgärtner für seinen Rückhalt in schwierigen Zeiten.

Abschließend möchte ich ganz besonders meinen Eltern für Rückhalt und Unterstützung danken. Ihr habt immer an mich geglaubt und mir so die Möglichkeit gegeben, meinen Lebensweg mit allen Höhen und Tiefen zu meistern. Ohne diese Unterstützung wären all meine Wünsche und Leistungen nicht möglich gewesen.