Supporting Information

Table S1 The difference of FRMD6 expression in tumor and normal tissues

Cancer type	*p* value	Mean difference	Number
LUSC	**8.99E-13**	**1.856651**	**49**
PRAD	7.54E-09	-1.04193	52
LUAD	**9.10E-07**	**0.622933**	**57**
BRCA	1.91E-06	-0.53041	112
UCEC	2.38E-06	-1.93184	23
HNSC	0.001289	0.563369	43
COAD	0.001534	-0.26482	41
LIHC	0.013105	-0.23874	50
KICH	0.014865	-0.49129	23
THCA	0.018589	-0.15986	58
CHOL	0.027344	1.017526	9
STAD	0.069227	-0.5731	27
READ	0.097656	-0.6961	9
KIRC	0.355943	0.058114	72
PAAD	0.375	0.349784	4
KIRP	0.491946	0.044572	31
PCPG	0.5	-0.39496	3
ESCA	0.742188	0.08155	8
CESC	0.75	-1.19514	3
BLCA	0.828785	-0.09552	19

Statistical method: Paired samples Wilcoxon test.

$$\text{Mean difference}=\frac{\text{FRMD6 mRNA level (tumor tissues - normal tissues)}}{\text{number}}$$

Table S2 FRMD6 expression and clinicopathological information of LUSC Patients (n=75)

			Expression of FRMD6		
Characteristic		Total	Low (<2)	High (≥2)	*p*
		75	39	36	
Age	<65	33	14（42.4%）	19（57.6%）	0.1673
	>=65	42	25（59.5%）	17（40.5%）	
Gender	Male	71	37（52.1%）	34（47.9%）	>0.9999
	Female	4	2（50%）	2（50%）	
TNM category	T1	8	6（75%）	2（25%）	0.2268
	T2a	35	20（57.1%）	15（42.9%）	
	T2b	21	10（47.6%）	11（52.4%）	
	T3	9	3（33.3%）	6（66.7%）	
	T4	2	0（0%）	2（100%）	
	N0	44	22（50%）	22（50%）	0.3887
	N1	19	12（63.2%）	7（36.8%）	
	N2	11	4（36.4%）	7（63.6%）	
	N3	1	1（100%）	0（0%）	
	M0	73	38（52.1%）	35（47.9%）	>0.9999
	M1	2	1（50%）	1（50%）	
AJCC	IA	6	4（66.7%）	2（33.3%）	0.5951
	IB	21	11（52.4%）	10（47.6%）	
	IIA	21	13（61.9%）	8（38.1%）	
	IIB	7	2（28.6%）	5（71.4%）	
	IIIA	17	7（41.2%）	10（58.8%）	
Vascular invasion	Negative	72	38（52.8%）	34（47.2%）	0.6049
	Positive	3	1（33.3%）	2（66.7%）	
Lymph node	Negative	68	36（52.9%）	32（47.1%）	0.7041
Metastasis	Positive	7	3（42.9%）	4（57.1%）	
Distant Metastasis	Negative	73	38（52.1%）	35（47.9%）	>0.9999
	Positive	2	1（50%）	1（50%）	
Survival	Alive	27	19（70.4%）	8（29.6%）	
	Dead	30	11（36.7%）	19（63.3%）	
	Not known	18	9（50%）	9（50%）	
	N0	44	22（50%）	22（50%）	0.3887
	N1	19	12（63.2%）	7（36.8%）	

Statistical method: chi-square test

Table S3 KEGG enrichment: mTOR signaling pathway (HEK-293T-Flag-FRMD6/Flag)

Gene Symbol	Abundance Ratio （Flag-FRMD6/Flag)
MTOR	6.587
RPS6	8.344
RPS6KA3	9.6
CHUK	8.907
PIK3R1	8.55
IKBKB	7.946
RPS6KA1	5.835
LRP5	5.71
SLC3A2	5.569
MAP2K1	5.515
RPTOR	5.476
SLC7A5	4.996
ATP6V1H	4.766
RAF1	4.725
ATP6V1A	4.246

Mass spectrometry molecules with abundance ratio (Flag-FRMD6/Flag) greater than 4 was screen out for KEGG pathway enrichment analysis. Top 10 pathways indicated that FRMD6 regulates mTOR signaling pathway significantly.

Table S4 Mass spectrometry (MS) analyses of HEK-293T cells stably expressing Flag-FRMD6 data (KEGG enrichment: top 50 pathway)

Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
RNA transport	31/353	186/8112	7.20E-11	1.51E-08	1.30E-08	31
DNA replication	14/353	36/8112	1.07E-10	1.51E-08	1.30E-08	14
Nucleotide excision repair	12/353	47/8112	5.04E-07	4.72E-05	4.05E-05	12
Base excision repair	10/353	33/8112	8.10E-07	5.69E-05	4.88E-05	10
Mismatch repair	8/353	23/8112	3.28E-06	0.000184	0.000158	8
Cell cycle	17/353	124/8112	2.38E-05	0.001005	0.000862	17
Spliceosome	19/353	150/8112	2.50E-05	0.001005	0.000862	19
Protein processing in endoplasmic reticulum	20/353	171/8112	4.94E-05	0.001737	0.00149	20
Amyotrophic lateral sclerosis	32/353	364/8112	0.000107	0.003176	0.002725	32
Aminoacyl-tRNA biosynthesis	11/353	66/8112	0.000113	0.003176	0.002725	11
Citrate cycle (TCA cycle)	7/353	30/8112	0.000238	0.006078	0.005214	7
Progesterone-mediated oocyte maturation	13/353	100/8112	0.000369	0.00865	0.00742	13
Insulin signaling pathway	15/353	137/8112	0.000868	0.01877	0.016102	15
Influenza A	17/353	172/8112	0.001288	0.025842	0.022169	17
Pathogenic Escherichia coli infection	18/353	197/8112	0.002282	0.042748	0.036671	18
Insulin resistance	12/353	108/8112	0.002467	0.04332	0.037161	12
Protein export	5/353	23/8112	0.002667	0.044091	0.037823	5
Ribosome biogenesis in eukaryotes	12/353	110/8112	0.002879	0.044329	0.038027	12
mTOR signaling pathway	15/353	155/8112	0.002997	0.044329	0.038027	15
Gap junction	10/353	88/8112	0.004706	0.065691	0.056352	10
Biosynthesis of amino acids	9/353	75/8112	0.005017	0.065691	0.056352	9
Longevity regulating pathway - multiple species	8/353	62/8112	0.005143	0.065691	0.056352	8

Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
Chronic myeloid leukemia	9/353	76/8112	0.005479	0.066451	0.057004	9
Parkinson disease	20/353	249/8112	0.005912	0.066451	0.057004	20
Salmonella infection	20/353	249/8112	0.005912	0.066451	0.057004	20
Autophagy - animal	13/353	137/8112	0.006545	0.070738	0.060682	13
Human T-cell leukemia virus 1 infection	18/353	219/8112	0.006985	0.072699	0.062364	18
Measles	13/353	139/8112	0.007376	0.074019	0.063496	13
Homologous recombination	6/353	41/8112	0.008058	0.076125	0.065303	6
2-Oxocarboxylic acid metabolism	4/353	19/8112	0.008127	0.076125	0.065303	4
mRNA surveillance pathway	10/353	98/8112	0.009968	0.089007	0.076354	10
Alzheimer disease	26/353	369/8112	0.010136	0.089007	0.076354	26
Human immunodeficiency virus 1 infection	17/353	212/8112	0.010896	0.09278	0.07959	17
Carbon metabolism	11/353	115/8112	0.011251	0.092989	0.07977	11
Phagosome	13/353	152/8112	0.014994	0.12038	0.103266	13
Thyroid hormone signaling pathway	11/353	121/8112	0.016047	0.125253	0.107447	11
Pancreatic cancer	8/353	76/8112	0.016992	0.129048	0.110702	8
Biosynthesis of cofactors	13/353	156/8112	0.01826	0.135025	0.11583	13
Oocyte meiosis	11/353	129/8112	0.02464	0.173728	0.14903	11
Pathways of neurodegeneration - multiple diseases	30/353	475/8112	0.02473	0.173728	0.14903	30
Acute myeloid leukemia	7/353	67/8112	0.02576	0.176551	0.151452	7
Central carbon metabolism in cancer	7/353	70/8112	0.031826	0.212928	0.182658	7
Sphingolipid signaling pathway	10/353	119/8112	0.034171	0.223303	0.191558	10
AMPK signaling pathway	10/353	120/8112	0.035899	0.225915	0.193799	10
Yersinia infection	11/353	137/8112	0.036179	0.225915	0.193799	11

Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	8/353	89/8112	0.039321	0.240198	0.206051	8
Hepatitis C	12/353	157/8112	0.040785	0.242077	0.207663	12
Ubiquitin mediated proteolysis	11/353	140/8112	0.041351	0.242077	0.207663	11
Basal transcription factors	5/353	45/8112	0.044566	0.254463	0.218288	5