

**Charakterisierung des HLA-Ligandoms und des Exoms
von Hepato- und Cholangiozellulären Karzinomen im
Hinblick auf eine patientenindividualisierte
Peptidvakzinierung**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Marc Günder

aus Leer

Tübingen

2012

Tag der mündlichen Qualifikation: 03.08.2012

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Stevanović

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee

*Meinen Eltern
für den
Rückhalt
und das
Verständnis*

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	7
Abstract	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	12
1.1 MHC/HLA	12
1.2 MHC Klasse I-Komplex	13
1.3 Antigenprozessierung.....	15
1.4 T-Zell-Antwort	19
1.5 Immunologische Synapse als Therapieansatz	21
1.6 Genomanalyse	23
1.7 HCC im Allgemeinen	26
1.8 Pathogenese von HCC	29
1.9 Molekulare Veränderungen in HCC.....	31
1.10 Klassische Therapieansätze	34
1.11 Molekulare Therapieansätze	36
1.12 Immuntherapien.....	39
1.13 Analyse von MHC-präsentierten Peptiden.....	40
1.14 Ziel dieser Doktorarbeit.....	42
2 Material und Methoden	44
2.1 Material.....	44
2.1.1 Chemikalien und Verbrauchsmaterial	44
2.1.2 Geräte und Zubehör	45
2.1.3 Puffer und Lösungen.....	46

2.1.4 Software	47
2.2 Methoden	48
2.2.1 Tumor- und Normalgewebe.....	48
2.2.2 MHC-Immunpräzipitation	49
2.2.3 Herstellung des Homogenats.....	49
2.2.4 Herstellung einer BrCN-aktivierten-Sepharose-Säule	49
2.2.5 Affinitätschromatographie	51
2.2.6 Genomsequenzierung.....	51
2.2.7 Identifizierung von neuen TSA.....	54
2.2.8 Elektrospray-Ionisierung	54
2.2.9 Orbitrap Massenspektrometer.....	57
2.2.10 LC/MS	61
2.2.11 Interpretation von MS/MS-Spektren (Tandem-MS-Spektren)...	65
3 Ergebnisse.....	70
3.1 Exomanalyse	70
3.1.1 Hintergrund und Überblick zu diesem Versuch	70
3.1.2 Etablierung der Exom-Sequenzierung.....	71
3.1.2 Exomanalysen von HCC/CCC.....	72
3.1.4 SYFPEITHI-Epitopvorhersage	74
3.2 Exomanalyse IND01	79
3.2.1 Hintergrund und Überblick zu diesem Versuch	79
3.2.2 Etablierung einer Exomanalyse für IND01	79
3.2.3 Exomanalyse von IND01	80
3.2.4 SYFPEITHI-Epitopvorhersage für IND01	80
3.3 RNA-Expressionsanalyse IND01	81
3.3.1 Hintergrund und Überblick zu diesem Versuch	81
3.3.2 RNA-Expressionsprofile vs. HLA Ligandom	82
3.4 Schnittmenge HLA-Ligandom vs. Transkriptom IND01.....	85

3.5	Einschlusslisten	89
3.6	Charakterisierung des HLA-Ligandoms von HCC/CCC.....	90
4	Diskussion	92
4.1	Etablierung der Exomanalyse.....	92
4.2	Einschlusslisten	94
4.3	Expressionsprofile (RNA)	95
4.4	HLA-Ligandom von HCC/CCC	96
5	Anhang	99
5.1	Expressionprofile Primärtumor	99
5.2	Peptidlisten HCC/CCC	121
6.	Referenzen	190
7.	Publikationen.....	214
8.	Danksagung.....	215
9.	Lebenslauf	217

Zusammenfassung

Bis heute werden Peptide zur Impfung von Krebs in zahlreichen Studien mit viel versprechenden Ergebnissen angewandt, jedoch mit klinischer Limitation. Es wurden Peptid-Cocktails aus HLA-Liganden verwendet, die aus verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen (TAAs) und verschiedenen HLA-Allotypen stammten um so den *Tumorescape*-Mechanismus durch dessen Verlust der einzelnen Antigene oder HLA-Allele zu verhindern. Der Einsatz von hoch tumorspezifischen Peptiden würde das Risiko von Autoimmunreaktionen minimieren, da diese Peptide Mutationen beinhalten, die im Tumor aber nicht im Normalgewebe zu finden sind. Das Vorhandensein solcher TSAs (*tumor specific antigens*) sollte mit dieser Arbeit bestätigt werden.

Zur Detektion solcher hochspezifischen Peptide kombinieren wir die Methode zur Charakterisierung des HLA-Ligandoms mit der Methode des *Next-Generation Sequencing*. Die Schnittmenge beider Methoden sollte solche TSAs enthalten. Die Mutationen, die mit NGS im Exom gefunden wurden, führten mit Hilfe der SYFPEITHI-Epitopvorhersage zur Generierung einer patientenindividuellen Datenbank, die diese Mutationen in Form von AS-Sequenzen enthält. Solche mutierten Liganden und deren Zusammenstellung in einer Datenbank könnten in Zukunft zur personalisierten Behandlung des autologen Tumors dienen.

Den Fokus auf Leberzellkrebs, bewerteten wir parallel eine Exomsequenzierung und eine HLA-Ligandomanalyse mit malignem und angrenzendem gutartigem Gewebe von 6 Patienten. Insgesamt konnten wir auf Exomebene im Durchschnitt 582 Sequenzveränderungen detektieren, die jedoch mit den insgesamt 2213 gefundenden Peptiden nicht bestätigt werden konnten bzw. konnten nicht durch die Verwendung von Einschlusslisten aus den Epitopvorhersagen bestätigt werden. Allerdings war es uns dennoch möglich bereits in Impfstudien verwendete Peptide zu bestätigen (MMP7, APOB, VIM etc.).

Abstract

Till today peptide vaccines for the treatment of cancer have been applied in numerous studies with promising results but still limited clinical success. Peptide cocktails made up of HLA ligands derived from different tumor-associated antigens (TAA) and presented by different HLA allotypes prevent tumor escape by loss of individual antigens or HLA alleles. The use of highly tumour-specific peptides would minimize the risk of autoimmune reactions, with mutations present in tumor but not normal tissue representing utmost tumor-specificity. The presence of such TSAs (tumor-specific antigens) should be confirmed with this work.

For the detection of such highly specific peptides (TSAs), we combine the method of characterisation of the HLA ligandome with the method of next generation sequencing (NGS). The intersection of the results of both methods should contain such TSAs. We employed *in silico* approaches in order to predict mutated HLA ligands from patient-individual mutations. For this purpose, for each patient an individual database of the mutated proteome had to be created. Such mutated HLA ligands in a database might be used to compose a personalised vaccine for treatment of the autologous tumour in the future.

Focusing on hepatocellular cancer, we performed exome sequencing and HLA ligandome analysis in parallel with malignant as well as adjacent benign tissue from 6 patients. Overall, we were able to detect an average of 582 sequence changes in the exom, but with the 2213 peptides we have found in in total on the HLA-ligandome, these changes could not be confirmed. But beside this we could confirm peptides, already in clinical use as peptide vaccines (MMP7, APOB, VIM etc.).

HG19	Humangenom Version 19
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor (<i>hypoxia inducible factor</i>)
HLA	humanes Leukozyten-Antigen (<i>human leukocyte antigen</i>)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICAT	<i>isotope-coded affinity tagging</i>
IEM	<i>ion emission model</i>
IFN	Interferon
IND	<i>INDividual</i>
Indel	<i>insertion deletion</i>
LC-MS	<i>liquid chromatography-mass spectrometry</i>
LDLT	<i>living-donor liver transplantation</i>
LMP	<i>large multifunctional protease</i>
LTQ	<i>linear trap quadrupole</i>
MECL1	<i>multicatalytic endopeptidase complex-like 1</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MS	Massenspektrometer/Massenspektrometrie
NAFLD	<i>nonalcoholic fatty liver disease</i>
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NIC	Nikotinsäure (<i>nicotinic acid</i>)
OvCa	Ovarial-Karzinom (<i>ovarian carcinoma</i>)
PANTHER	<i>Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationship</i>
PBS	Phosphatgepufferte Saline (<i>phosphate buffered saline</i>)
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PEI	<i>percutaneous ethanol injection</i>
ppm	<i>parts per million</i>
ProCa	Prostata-Karzinom (<i>prostate carcinoma</i>)
PST	<i>performance status test</i>
RCC	Nierenzell-Karzinom (<i>renal cell carcinoma</i>)
RF	<i>radiofrequency thermal ablation</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>ribonucleic acid</i>)
RT	Raumtemperatur/ <i>Retention Time</i>
SCLC	Lungen-Karzinom (<i>small cell lung cancer</i>)
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismen (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
SNV	<i>single nucleotide variant</i>

Abkürzungsverzeichnis

AGC	<i>automatic gain control</i>
AKT	AK-thymoma
ALL	<i>acute lymphoblastic leukemia</i>
AP	activator protein
APC	Antigenpräsentierende Zelle/antigen presenting cell
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
BrCa	Brustkrebs/breast cancer
B-Zellen	B-Lymphozyten (B = bone marrow)
CC	Darmkrebs/colon carcinoma
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CGH	<i>comparative genomic hybridization</i>
CHAPS	(3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio]-propan- sulfonat)
CLT	<i>cadaveric liver transplantation</i>
CML	<i>chronic myeloid leukemia</i>
CRC	<i>colorectal cancer</i>
CRM	<i>charged residue model</i>
CTL	zytotoxischer T-Lymphozyt (<i>cytotoxic T Lymphocyte</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
dNIC	deuterierte Nikotinsäure
EI	<i>electron impact</i>
ER	endoplasmatisches Reticulum
ERAP	<i>endoplasmic reticulum aminopeptidase 1</i>
ESI	<i>electrospray-ionisation</i>
FDR	<i>False discovery rate</i>
FT	<i>Fouriertransformation</i>
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor (<i>gastrointestinal stromal tumor</i>)
GO	<i>gene ontology</i>
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Hepatitis C-Virus

TAA	Tumorassoziiertes Antigen (<i>tumor associated antigen</i>)
TAP	<i>transporter associated with antigen processing</i>
TCR	T-Zell-Rezeptor (<i>T-cell receptor</i>)
TFA	Trifluoressigsäure (<i>trifluoroacetic acid</i>)
TKI	<i>tyrosine kinase inhibitor</i>
TNM	<i>tumour nodes metastasis classification of malignant tumours</i>
TSA	Tumorspezifisches Antigen (<i>tumor-specific antigen</i>)
TAA	Tumor-assoziiertes Antigen (<i>tumor-associated antigen</i>)
T-Zellen	Thymus abhängige-Lymphozyten
UTR	<i>untranslated region</i>
UV	Ultraviolett
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>world health organization</i>)
β_2m	β_2 -Mikroglobulin

1 Einleitung

1.1 MHC/HLA

Ob eine Körperzelle vom Immunsystem als entartet oder gesund erkannt wird, hängt unter anderem davon ab, wie gut diese Zellen erkannt werden. Diese Erkennung erfolgt im menschlichen Körper meist über bestimmte Oberflächenstrukturen durch T-Zellen.

Diese Oberflächenstrukturen werden aus kürzeren Aminosäureketten (Peptide) und größeren Proteinen gebildet. Die Peptide bilden mit den Proteinstrukturen auf denen sie präsentiert werden, den sogenannten MHC-Komplex. Das als humanes Leukozytenantigen (HLA) bezeichnete Proteingerüst des MHC ist auf den gleichnamigen Genen des kurzen Arms (p) des Chromosoms 6¹ des Menschen kodiert. Dieser Abschnitt des Genoms ist polygen und extrem polymorph, so finden sich für die HLA Klasse I drei verschiedene Loci mit den Genen HLA-A, HLA-B und HLA-C. Von diesen Genen bekommt jeder Mensch jeweils eine Allelvariante von jedem Elternteil vererbt und diese werden stets kodominant exprimiert. Dasselbe gilt auch für die HLA Klasse II; die für die Klasse II codierenden Gene werden als HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ bezeichnet. Für Klasse I sind bisher 5468 Allele mit insgesamt 4010 unterschiedlichen Proteinsequenzen und für Klasse II 1591 Allele mit 1169 Proteinen bekannt (Quelle: <http://www.anthonynolan.org/HIG/>; Release: 3.6, 10/2011).

Die beschriebene Einteilung in zwei verschiedene Klassen entspricht unter anderem der unterschiedlichen Länge von Peptiden, die auf diesen Komplexen präsentiert werden können. Auf MHC Klasse I werden Peptide mit einer Länge von 8-10 AS präsentiert, während auf Klasse II Peptide mit einer Länge von 12-25 AS² präsentiert werden. Auf MHC Klasse I finden sich Peptide, die im Zellinneren prozessiert wurden und im Idealfall das gesamte Proteom einer Zelle auf der Zelloberfläche widerspiegeln³. MHC Klasse I-Strukturen befinden sich auf fast allen kernhaltigen Körperzellen, nicht aber auf den kernlosen Erythrozyten. Im Gegensatz dazu präsentieren Moleküle der MHC Klasse II, die sich nur auf antigenpräsentierenden Zellen (APCs - *antigen presenting cells*) wie z.B. B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen befinden, Peptide, die aus extrazellulären Proteinen stammen. Diese Art der Peptidpräsentation bildet somit bei beiden MHC Komplexen die Schnittstelle zwischen der Körperzelle und dem Immunsystem³.

T-Zellen erkennen die zuvor beschriebenen Eigen- oder Fremddantigene in Peptidform über die Bindung des T-Zell-Rezeptors (TCR) an den Peptid:MHC-Komplex⁴. Ebenso wie es zwei verschiedene Klassen von MHC-Komplexen gibt, so gibt es auch zwei Arten von T-Zellen, die diese erkennen.

MHC Klasse I-Komplexe werden von CD8⁺ T-Zellen – auch zytotoxische T-Lymphozyten (*cytotoxic T lymphocytes*, CTLs) genannt – erkannt; CTLs lysieren entartete oder erkrankte Zellen, wenn diese erkannt werden. MHC Klasse II-Komplexe finden sich auf spezialisierten Zellen des Immunsystems und werden von CD4⁺ (Helfer-) T-Zellen erkannt.

1.2 MHC Klasse I-Komplex

Der MHC-Klasse-I Proteinkomplex besteht aus einer membranständigen 45 kDa schweren Kette, die aus drei α -Untereinheiten (α_1 - α_3) gebildet wird sowie dem 12 kDa schweren löslichen Protein β_2 -Mikroglobulin (β_2m), das nicht kovalent an die α - Domäne gebunden ist⁵. An der Peptidbindung und Präsentation

sind nur die α_1 und α_2 Domänen beteiligt. Diese beiden Domänen bilden eine Bindungsfurche, in die das präsentierte Peptid eingebettet ist (Abb.1.1).



Abb. 1.1: Kristalline Struktur eines MHC Klasse I-Komplexes. Zu sehen ist eine Ansicht von der Seite (linkes Bild) und von oben (rechtes Bild), in rot gefärbt die α -Ketten, in blau die β -Kette und in gelb das Peptid, welches in der Bindungsfurche liegt, die von den α -Ketten gebildet wird. (Quelle: <http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/immunology/mhcstr.html>).

Der Boden dieser Bindungsfurche besteht aus einer antiparallelen β -Faltblatt-Struktur und die beiden Ränder jeweils aus zwei α -Helices⁶. Die Seitenketten des präsentierten Peptides sowie dessen Amino- und Carboxyterminus stehen dabei in Wechselwirkung mit der Bindungsfurche. Bei MHC Klasse I ist die Bindungsfurche an beiden Enden geschlossen, wobei N- und C-Terminus der Liganden über invariante Positionen in der Bindungsfurche gebunden und das Peptid gleichzeitig in gestreckter Konformation stabilisiert wird^{7, 8}. Daher ist die Länge von auf MHC I präsentierten Peptiden mit 8-10 Aminosäuren recht einheitlich; dies ist eine Besonderheit im Zusammenhang mit MHC Klasse I-Molekülen^{9, 10}. Im Gegensatz zum N- und C-Terminus binden die Seitenketten des Peptids an hochpolymorphe Taschen innerhalb dieser Bindungsfurche, die durch mehrere spezifische Aminosäuren gebildet werden¹². In diesen Taschen

findet man deshalb sogenannte „Ankerreste“ der Peptide, die die Grundlage für die große Variabilität der verschiedenen MHC Klasse I-Allele und der dazu passenden Peptidliganden bilden¹³. Bei den Ankerresten handelt es sich um kleine Gruppen von verwandten Aminosäuren, die immer an der gleichen Position im Peptidliganden eines bestimmten MHC-Allotyps zu finden sind. Dabei beruht die Erkennung (Bindungsverhalten) der Ankerreste durch die Bindungstasche auf nicht-kovalenten Wechselwirkungen (Van-der-Waals-Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen und ionische Wechselwirkungen).

1.3 Antigenprozessierung

Jede Zelle transkribiert ständig einen Teil ihrer Gene und übersetzt diese Information in Proteine⁸. Gleichzeitig werden ständig Proteine abgebaut, z.B. um deren Spiegel im Zellinneren zu regulieren und beschädigte Proteine zu entfernen¹⁴, des weiteren werden davon Protein-Fragmente an die Zelloberfläche transportiert. Dieser Prozess wird als Antigenprozessierung bezeichnet¹⁵.

Der Abbauweg, der bisher am genauesten beschrieben ist, ist der Abbau von Proteinen durch das Proteasom. Das 26S-Proteasom wird aus dem inneren 20S-Kern und den beiden äußeren regulatorischen 19S-Untereinheiten gebildet. Das 20S-Proteasom ist ein Zylinder, der wiederum aus mehreren Untereinheiten aufgebaut ist: an die beiden inneren β_{1-7} -Ringe schließen sich nach außen zwei α_{1-7} -Ringe an. Die β -Ringe besitzen drei spezielle Untereinheiten β_1 , β_2 und β_5 , die den aktiven Teil des Proteasoms bilden und Proteaseaktivität zeigen^{9, 10}.

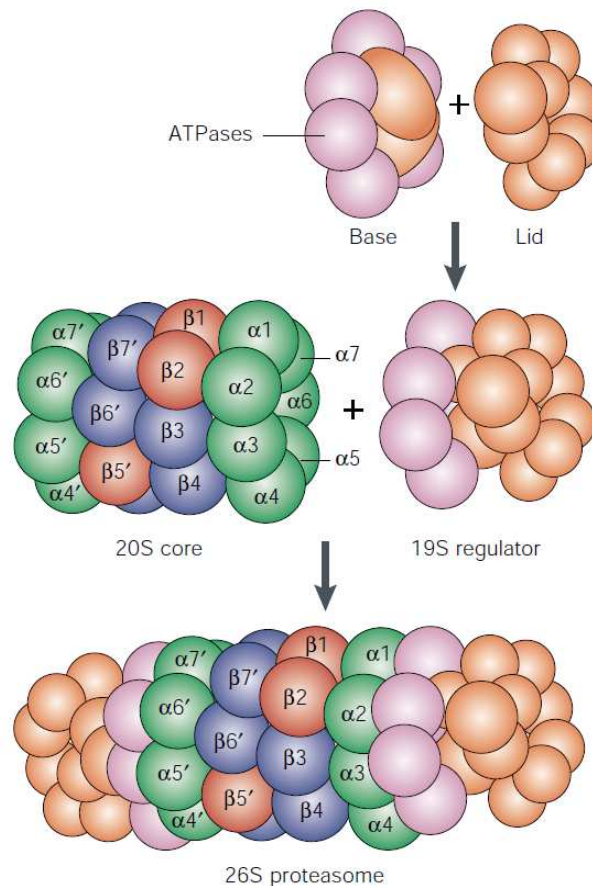


Abb. 1.2: Aufbau des Proteasoms. Das 20S-Proteasom wird aus den beiden äußeren α -Ring (grün) und den beiden inneren β -Ring (blau und rot) gebildet. Die beiden 19S-Ringe, die jeweils den Deckel an den α -Ring bilden, bestehen aus sechs ATPasen (violett) und den jeweiligen Untereinheiten (orange). Zusammen bilden das 20S-Proteasom und die 19S-Untereinheiten das 26S-Proteasom¹⁶.

Die 19S-Untereinheiten bilden die Enden des 20S-Proteasoms und sind aus 18 Untereinheiten aufgebaut^{17, 18}. Der Kern wird von sechs ATPasen gebildet, die in einem Ring angeordnet sind, welche an den α -Ring grenzen¹⁹. Diese ATPasen binden durch Ubiquitin markierte Proteine, die abgebaut werden sollen, entfalten diese und überführen sie in den 20S-Kern. Der Deckel dieser 19S-Untereinheit bindet polyubiquitinierte Proteine, entfernt mittels zweier Isopeptidasen die Ubiquitinierung auf den Proteinen und gibt freigewordenes Ubiquitin zur Wiederverwendung in das Cytosol ab¹⁷ (siehe Abb. 1.3).

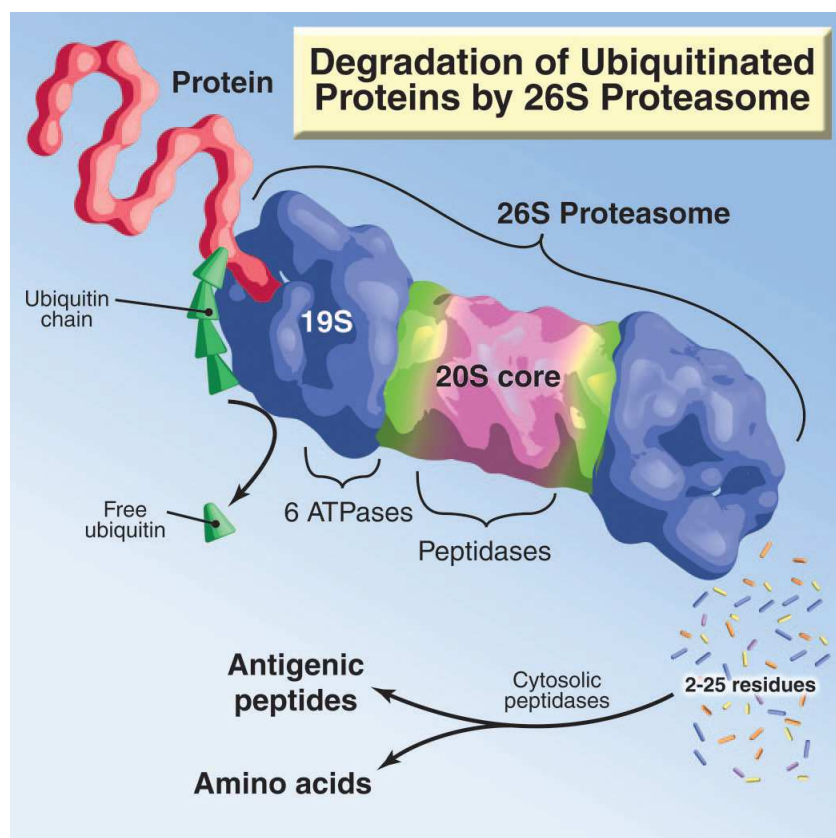


Abb. 1.3: Abbau ubiquitinerter Proteine. Die Degradation ubiquitinerter Proteine durch das 26S-Proteasom. Das 26S-Proteasom besteht aus dem proteolytischen 20S-Kern. Die 19S-Kappen entfernen die Ubiquitinketten, hier werden auch die Proteine mit Hilfe von ATPasen entfaltet und in den 20S-Kern geleitet, in dem die Proteine schließlich durch Peptidasen geschnitten werden¹⁹.

Die Ubiquitinierung der Proteine welche abgebaut werden sollen erfolgt durch eine Maschinerie aus drei Enzymen (E1-E3) siehe (Abb. 1.4).

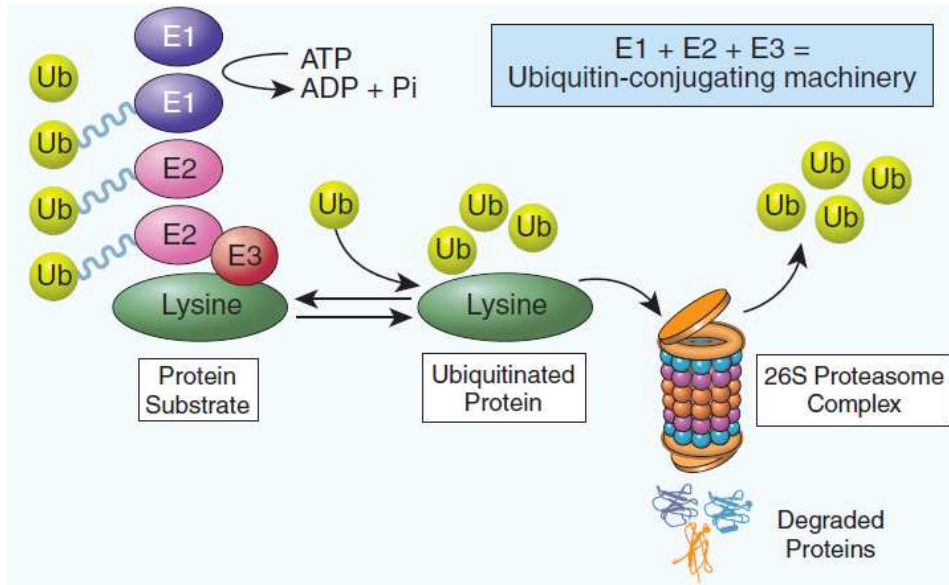


Abb. 1.4: Ubiquitinierungsmaschinerie. Proteine die durch das Proteasom abgebaut bzw. entfaltet und anschließend geschnitten werden, müssen zuerst über Polyubiquitininketten markiert werden. Diese Markierung erfolgt über die Ubiquitinierungs Maschinerie E1+E2+E3 (siehe Text)²⁰.

Im ersten Schritt wird unter ATP-Verbrauch Ubiquitin an das Ubiquitin-aktivierende Enzym („E1“) durch eine Thiolesterbindung gebunden, aktiviert und danach an das Ubiquitin-konjugierende Enzym („E2“) weitergegeben, welches zusammen mit der E3 Ubiquitin-Ligase das aktivierte Ubiquitin an ein Lysin im Protein koppelt und so für den Abbau durch das Proteasom markiert²⁰.

Die so entstandenen Peptide mit einer Länge von 3-25 Aminosäuren (AS)²¹ werden nachfolgend unter ATP-Verbrauch über den TAP-Transporter (*transporter associated with antigen processing*) in das endoplasmatische Reticulum (ER) transportiert^{22, 23}. Im ER werden diese Peptide durch die ER-Aminopeptidase 1 (ERAP1) genau auf eine Länge von 8-9 AS geschnitten, was ERAP1 auszeichnet^{10, 24, 25}. Durch einen Komplex aus TAP und Tapasin werden diese exakt zugeschnittenen Peptide in die Nähe von β 2-Mikroglobulin transferiert, um so stabil auf den MHC Klasse I-Komplex gebunden zu werden.

Der so entstandene stabile MHC-Komplex gelangt danach über den Golgi-Apparat an die Zelloberfläche und präsentiert dort das gebundene Peptid der Umgebung.

Eine weitere Isoform des Proteasoms ist das Immunproteasom. Dieses entsteht nach Aktivierung durch Zytokine wie Interferon gamma (IFN- γ) und dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α). Dies bewirkt, dass bestimmte Untereinheiten des Proteasoms dissoziieren und durch andere Untereinheiten ersetzt werden. Im Einzelnen werden β_1 , β_2 und β_5 durch LMP2 (β_{2i}), MECL1 (β_{5i}) und LMP7 (β_{1i}) ersetzt, und aus der 19S-Kappe entsteht eine 11S-Struktur²⁶. Dieses Immunproteasom erzeugt nun Antigene, die besonders gut auf dem MHC Klasse I-Komplex präsentiert werden und vermittelt somit eine verstärkte Immunantwort¹⁰.

1.4 T-Zell-Antwort

Wie im Abschnitt 1.1 beschrieben, werden die vom Proteasom abgebauten Proteine nachfolgend im ER auf die richtige Länge geschnitten und auf dem MHC Klasse I-Komplex extrazellulär präsentiert. Dort können sie von T-Zellen unter Vermittlung ihres T-Zell-Rezeptors (T-cell receptor, TCR) erkannt werden.

Da es aber im menschlichen Körper zwei Klassen von MHC-Molekülen mit unterschiedlicher Funktion gibt und diese unterschiedlich lange Peptide präsentieren, werden diese auch von zwei unterschiedlichen Arten von T-Zellen erkannt. T-Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche zusätzliche Korezeptoren, für die Unterscheidung zwischen MHC I und MHC II sind primär die Korezeptoren CD4 und CD8 relevant. Dabei handelt es sich um glykosylierte Transmembranproteine²⁷⁻²⁹, die konservierte Regionen auf dem jeweiligen MHC-Komplex erkennen. Der CD4-Korezeptor wird von T-Helferzellen exprimiert und erkennt MHC Klasse II; der CD8-Korezeptor wird von zytotoxischen T-Zellen exprimiert und ermöglicht diesen die Erkennung von MHC Klasse I³⁰. Der CD8-Korezeptor ist ein Heterodimer, das aus einer α -Kette und aus einer β -Kette aufgebaut ist, das jedoch auch als α - α -Homodimer auftreten kann³¹. Die zytoplasmatischen Domänen von CD4 als auch von CD8 binden zusätzlich die intrazelluläre Proteintyrosinkinase LCK, die T-Zell-spezifisch ist³². Kommt es nun zu einer Erkennung des

MHC durch den TCR, vermittelt LCK über eine Kinase-Kaskade die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren für NF- κ B (*nuclear factor κ B*), NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) und AP-1 (*activator protein*) in der T-Zelle.

T-Zellen, die bisher noch keinen Kontakt mit einem Antigen hatten, werden als naive T-Zellen bezeichnet. Diese naiven T-Zellen zirkulieren nach einer positiv-Selektion mit Selbst-MHC-Molekülen, die auf Thymus-Epithel-Zellen präsentiert werden ³³, aus den primären Lymphorganen durch das Blut und sekundäre Lymphorgane in denen ein ständiger Kontakt zu APCs besteht ³⁴.

Der aus der Erkennung des MHC-Komplexes auf einer (professionellen oder nicht-professionelle) APC durch den TCR resultierende MHC-TCR-Komplex wird auch als immunologische Synapse bezeichnet ³⁵. Durch die kostimulatorische Wechselwirkung von CD28 und CD80/CD86 und die Anlagerung des Integrins LFA-1 kommt es zur einer Aktivierung der T-Zelle ³⁶, was dazu führt, dass bestimmte Gene reguliert werden, die Einfluss auf die Differenzierung und Proliferation der T-Zelle haben ³⁷.

Wenn nun ein Peptid durch einen CTL auf einem MHC-Komplex als Fremdantigen erkannt wird, werden Granzyme und Perforin aus zytoplasmatischen Granula des CTL ausgeschüttet, was zur Lyse der Zielzelle führt ³⁸. Perforin hat die Fähigkeit, die Zellmembran zu perforieren, indem es durch Oligomerisation Löcher in der Membran bildet, durch die dann Granzyme in das Zytosol der Zielzelle eindringen und diese so zerstören können ³⁹⁻⁴⁴. Diese Poren (Abb. 1.5) mit einem Durchmesser von 20 nm bestehen aus einer Ringstruktur mit ungefähr 20 Untereinheiten ⁴⁵.

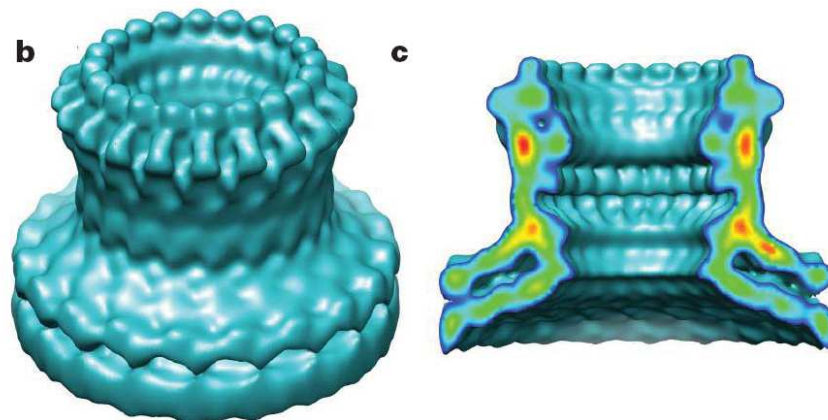


Abb. 1.5: Perforin-Pore. Sicht auf eine aus Perforin gebildete Pore, die mit Hilfe der *cryo-electron* Mikroskopie rekonstruiert wurde. Links (b) im intaktem Zustand und rechts (c) im Querschnitt zu sehen. Die unterschiedliche Oberflächendichte wird durch die farblichen Unterschiede dargestellt, wobei Blau für eine niedrige und Rot für eine hohe Dichte steht ⁴⁵.

Eine weitere Möglichkeit die Zielzelle zu zerstören ist die Induktion von Apoptose durch die Bindung des Fas-Liganden, der auf CTLs exprimiert wird, an den Fas-Rezeptor der Zielzelle ^{46, 47}.

1.5 Immunologische Synapse als Therapieansatz

Wie im vorherigen Abschnitt erläutert liegt der Zerstörung einer Zielzelle durch CTLs die Erkennung eines spezifischen Antigens in der immunologischen Synapse und folglich ein molekular klar definiertes Ereignis zugrunde. Diesen Mechanismus kann man sich daher zu Nutze machen, indem man gezielt T-Zell-Reaktionen gegen ein entsprechendes Epitop induziert. Bisher wurde dieser Ansatz nur indirekt mit Hilfe von synthetischen Peptiden verfolgt.

Die meisten auf Zellen präsentierten Peptide stammen aus *Housekeeping*-Proteinen die im Rahmen des normalen Zellzyklus abgebaut und daher von T-Zellen nicht erkannt werden. Bei Krebszellen allerdings liegen meist verschie-

dene Mutationen im Genom vor, die ursprünglich z.B. durch Viruserkrankungen, Umwelteinflüsse (Aflatoxin) oder übermäßigen Alkoholkonsum hervorgerufen wurden, wodurch die Wahrscheinlichkeit ansteigt, dass auch veränderte Peptide entstehen und auf MHC I präsentiert werden und somit als tumorspezifische Antigene bezeichnet werden (TSA).

Weiterhin wird durch Veränderungen der Zelle im Rahmen maligner Vorgänge die Genexpression und in Folge dessen auch der Proteinpool in der Zelle verändert. Die dadurch hervorgerufene veränderte Proteinzusammensetzung in malignen Zellen und dadurch im Vergleich zu Normalgewebe unterschiedlich vorkommende Peptide nennt man *tumor associated antigens* (TAAs). Diese Antigene wurden zuerst in Mäusen entdeckt⁴⁸, konnten aber nachfolgend auch beim Menschen nachgewiesen werden^{49, 50}. Dass solche TAAs von T-Zellen erkannt werden, wurde zum ersten Mal 1991 in Melanompatienten gezeigt, die Liganden des Proteins MAGE-1 (*Melanoma-associated antigen 1*) auf ihrer Zelloberfläche präsentierten⁵¹, was dann zu einer Abtötung des Tumors führte.

Ein daraus resultierendes Ziel ist es nun, bereits in Patienten vorhandene, für veränderte Antigene von Tumoren spezifische T-Zellen zu aktivieren⁵². Um solche Antigene identifizieren zu können ist es jedoch zunächst notwendig, den gesamten Antigenpool, der auf einer Tumorzelle präsentiert wird, zu analysieren bzw. charakterisieren; tumorexklusive Antigene können dann durch Abgleich des präsentierten HLA-Ligandoms mit Referenzdaten gefunden werden.

Die Suche nach mutierten Liganden ist unter anderem deshalb so interessant, weil infolge von Mutationen Peptide präsentiert werden können, die in gesundem Gewebe überhaupt nicht auftreten⁵³. Für Krebsimmuntherapien haben diese mutierten Peptide daher zwei entscheidende Vorteile: Zum einen sind sie ausschließlich tumorspezifisch und T-Zellen, die diese TSAs erkennen, reagieren nicht mit Normalgewebe; zum anderen ist die Suche nach mutierten Peptiden aussichtsreich, da in jedem Tumor viele verschiedene Mutationen vorkommen^{53, 54}. In einer Melanom-Zelllinie konnte gezeigt werden, dass etwa bis zu 200 Aminosäuren mutiert sein können⁵⁵ und in CoCa (Dickdarmkrebs, *colon cancer*) und BrCa (Brustkrebs, *breast cancer*) können es bis zu ca. 100 mutierte Aminosäuren sein⁵⁶.

Ein großes Problem ist jedoch, dass viele Mutationen *missense*-Mutationen darstellen, und es damit zu keiner Veränderung des Leserasters kommt und diese auch keine Veränderungen in der Peptid-Präsentation zur Folge haben. Deshalb ist es basierend auf mathematischen Algorithmen hypothetisch möglich, dass letztlich nur noch ca. 10 veränderte Liganden pro Tumorart auf dem MHC präsentiert werden^{57, 58}. Die genannten Zahlen basieren jedoch nur auf Schätzungen und sollten daher stark von Patient zu Patient variieren. Diese patientenindividuellen Unterschiede können beispielsweise in einem patientenspezifischen Haplotyp begründet sein, das Fehlen von Antigenen auch aufgrund von Funktionsverlust der Antigenprozessierungs- und -präsentationsmaschinerie, oder aber durch Zerstörung des Proteasoms⁵⁷. Diese individuellen Unterschiede zu erkennen bzw. diese zu finden wäre eine äußerst viel versprechende Methode. Einen neuen Ansatz stellt hier eine patientenindividualisierte Vakzinierung dar, bei der für jeden Patienten eine individuelle HLA-Ligandom-Analyse in Verbindung mit einer kompletten Genomanalyse durchgeführt wird.

1.6 Genomanalyse

Um spezifische genomische Mutationen in Tumoren aufzufinden kann die *Next Generation Sequencing*-Technologie verwendet werden. Um relevante Mutationen aufzufinden kann das gesamte kodierende Exom von Patienten individuell sequenziert werden. Um Mutationen auf Exomebene zu finden werden entsprechende Sequenzadapter verwendet und die erhaltenen Sequenzen *gemappt* gegen das HG19 (<http://genome.ucsc.edu>) mit 26383 Genen identifiziert (siehe Abb. 1.6).

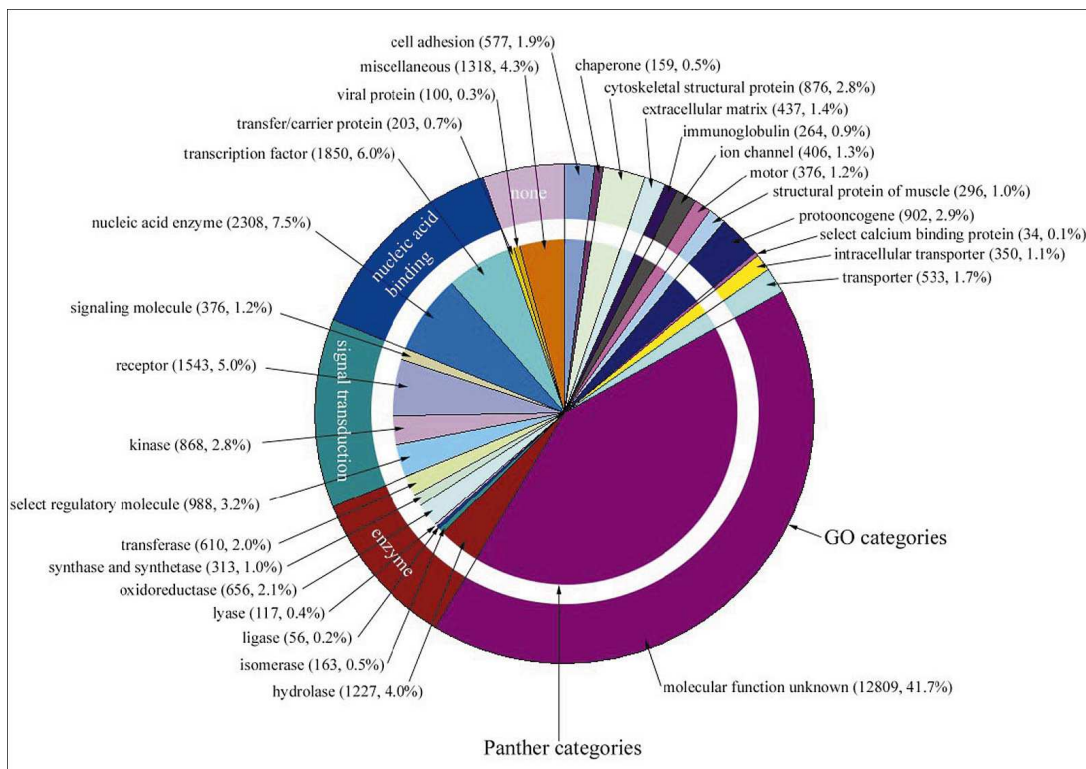


Abb. 1.6: Aufteilung der 26383 Gene im Menschen nach ihrer Funktion. Aufteilung der 26383 Gene des Humanen Genoms mit Zuordnung ihrer molekularen Funktionen. Jede Scheibe enthält in Klammern die Zahlen und prozentualen Anteil mit Bezug auf die jeweilige Kategorie und deren Funktion, der äußere Ring zeigt die Einteilung nach der *Gene Ontology* (GO) und der innere Ring zeigt die Einteilung nach PANTHER (*Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationship*)⁵⁹.

Dadurch werden nach dem *mapping* auf der Exonebene individuelle SNPs (*Single nucleotide polymorphisms*), Insertionen, *Frameshifts* und Deletionen gesucht. Obwohl heutzutage dank *next generation sequencing* die Genomanalyse und Identifizierung aller Mutationen in einem individuellen menschlichen Genom in den Bereich des Machbaren gerückt ist, lässt sich allein auf dieser Basis noch keine erfolversprechende T-Zell-basierte Therapie ableiten: nicht alle gefundenen Mutationen eignen sich auch als Epitope.

Daher können die im Tumor gefundenen mutierten Aminosäuresequenzen mit Hilfe der Datenbank SYFPEITHI - <http://www.syfpeithi.de>⁶⁰ - einer Epitopvorhersage unterzogen und mutierte Liganden mit hohem Score ausgewählt werden. Nach der Bindevorhersage passende Epitope die individuell zum HLA-Typ des Patienten HLA passen, werden deshalb mit einer hohen Wahrscheinlichkeit im MHC I auf der Zelloberfläche präsentiert. Die Genomanalyse ist weiterhin nicht nur ein Werkzeug, um einfache Mutationen zu finden; zusätzlich verschafft sie einen Eindruck darüber, welche Gene und Proteine durch Mutation für die Entstehung von Krankheiten verantwortlich sein könnten – woraus sich eventuell klinische Strategien ableiten lassen, um diese zu beeinflussen (Abb. 1.7)⁶¹.

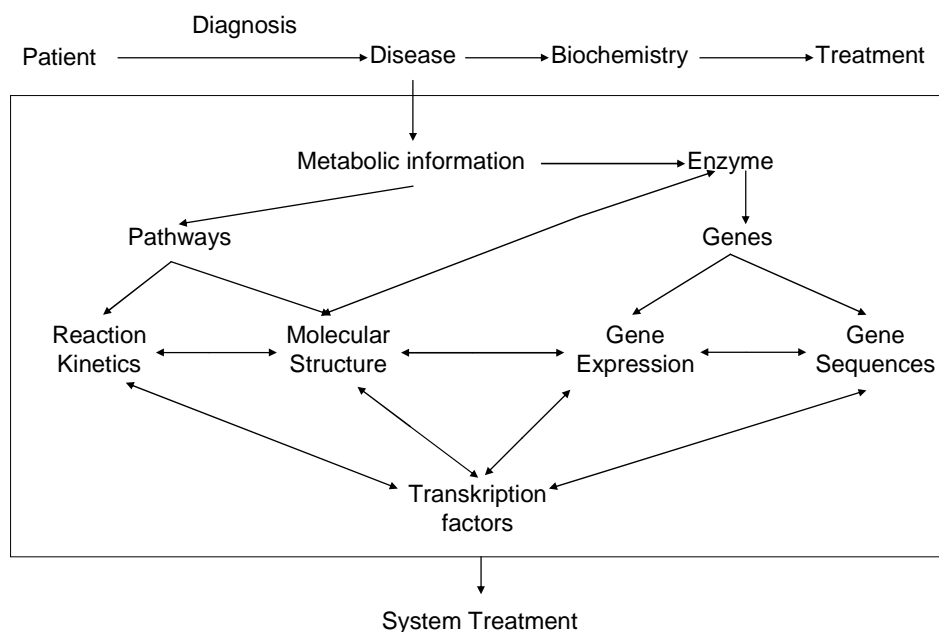


Abb. 1.7: Biomedizinische Analyse Architektur. Ablauf bzw. Analyse eines biologischen Systems auf Basis der Analyse des Genoms, Metaboloms und des Proteoms ausgehend vom Patienten bis hin zur Behandlung (Bild angepasst)⁶¹.

1.7 HCC im Allgemeinen

Krebserkrankungen der Leber gehören zu den 10 häufigsten krebsbedingten Todesursachen und sind sowohl in Frauen als auch in Männern zu finden. Noch dramatischer stellt sich die Situation in Entwicklungsländern dar; hier zählen die Krebserkrankungen der Leber zu den fünf häufigsten Gründen für Krebsbedingte Mortalität.⁶² Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) repräsentiert 85% aller Leberkrebsfälle⁶³ und ist eine multifaktorielle Erkrankung. Zwischenzeitlich ist bekannt, dass das HCC unter anderem durch Viruserkrankungen wie Hepatitis B und Hepatitis C entstehen kann^{64, 65}, aber auch durch den Einfluss des Umweltgiftes Aflatoxin⁶⁶. In Industrieländern kommen zusätzlich noch ein übermäßiger Alkoholkonsum und die übermäßige Fetteinlagerung in der Leber als Risikofaktoren hinzu^{67, 68}. Man kann grundsätzlich zwei Arten von Fettlebererkrankungen unterscheiden: zum einen Fettlebererkrankungen, die durch übermäßigen Alkoholkonsum, Medikamente, Toxine etc. bedingt sind, zum anderen die *nonalcoholic fatty liver diseases* (NAFLD), die in den asiatischen-pazifischen Ländern 5-30% der Population betreffen^{69, 70}. In Ländern in denen Hepatitis B bisher endemisch ist wird beobachtet, dass die Inzidenz von HCC durch Hepatitis B seit Einführung der Kinderimpfungen gegen HBV rückläufig ist. Hier hat die WHO (World health organization) mit ihrem „*National Infant Hepatitis B immunization Program*“ (Stand 2012), das fast die ganze Welt abdeckt, einen großen Beitrag geleistet (siehe Abb. 1.8.)

Vom epidemiologischen Standpunkt aus kann wiederum zwischen den beiden vorherrschenden Hepatitisviren ursächlich unterschieden werden. So ist das viral bedingte HCC in jungen Erwachsenen meist auf Hepatitis B zurückzuführen, während infektiös bedingte HCC in Erwachsenen jünger als 50 meist auf Hepatitis C zurückzuführen ist⁷¹ und insbesondere in den Entwicklungsländern ein Problem darstellt⁶³. Ein besonders großes Risiko, an HCC zu erkranken, besteht bei Menschen die sowohl an Hepatitis B als auch an Hepatitis C erkrankt sind, verglichen mit Patienten die nur mit einen der beiden Hepatitisviren infiziert sind⁷². Aktuell sind hauptsächlich Menschen aus Entwicklungsländern von einem HCC betroffen – die am stärksten dabei betroffenen Regionen sind Ost-Asien, Südost-Asien und Mittelafrika (siehe Abb. 1.9).

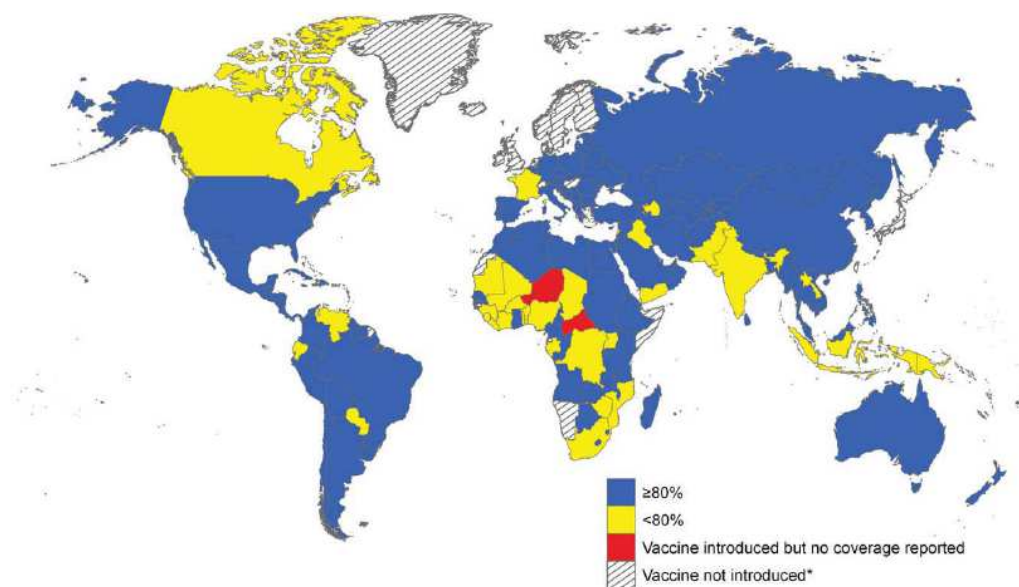


FIGURE 10. Proportion of Infants Covered by National Infant Hepatitis B Immunization Programs, 2008. Source: World Health Organization/UNICEF coverage estimates, 1980-2008, July 2009. *Includes some countries that have introduced hepatitis B in adolescent immunization schedules.

Abb. 1.8: Abdeckung der Weltbevölkerung durch Impfprogramme gegen HBV im Kindesalter⁶².

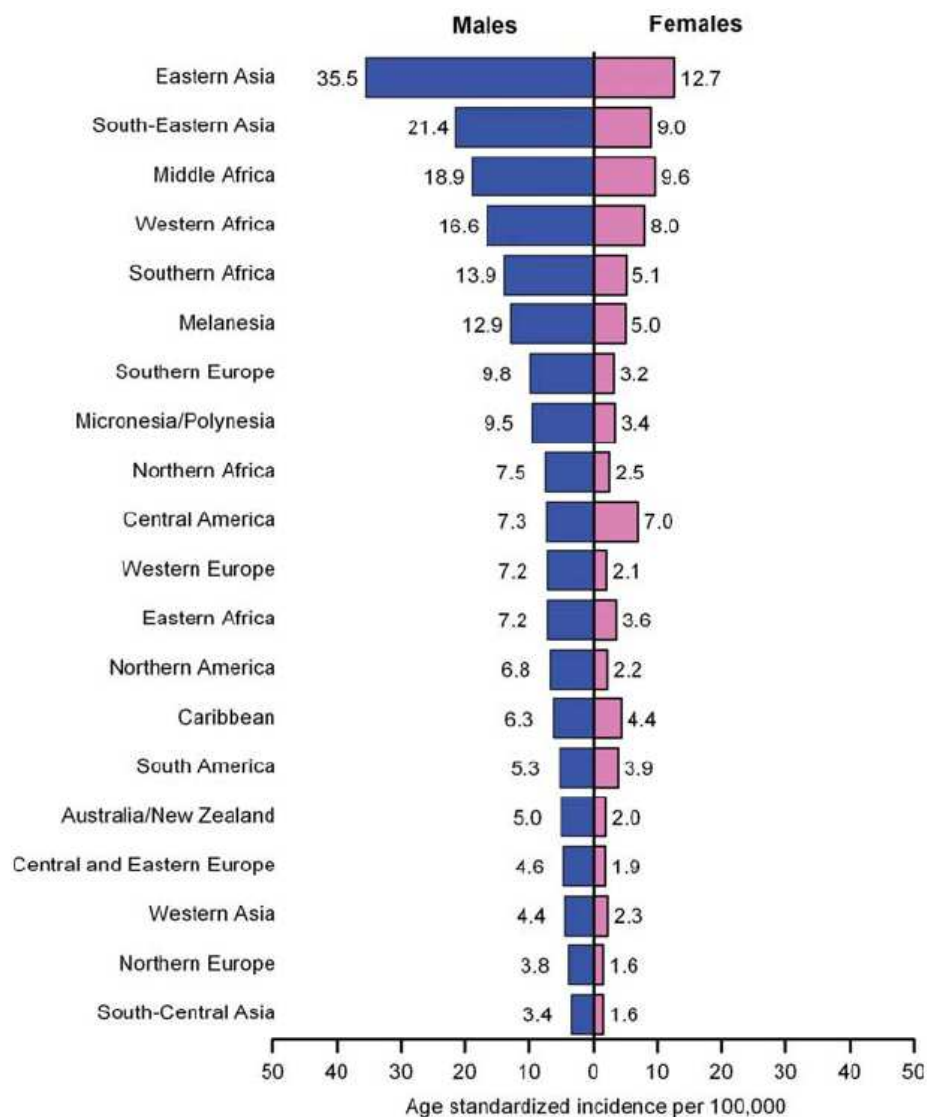


Abb. 1.9: Leberkrebsauftreten. Leberkrebsauftreten nach Geschlecht und geographischer Region mit standardisiertem Alter ⁶².

Ganz grundsätzlich: die Höhe des Risikos an HCC zu erkranken korreliert mit Ätiologie (Ursache), Dauer und Aktivität einer Hepatopathie (Leberzellschädigung). Daher tritt das HCC gehäuft in der geschädigten Leber (Zirrhose als Ausdruck chronischer Schädigung) auf. Deshalb setzt sich auch das Patientenkollektiv aus Personen mit chronisch geschädigten Lebern zusammen (Virushepatitiden B, C und D, hereditäre Lebererkrankungen (erblich), chemische Schädigung (Aflatoxin) und natürlich Alkohol, was bei uns hier der Hauptgrund ist. Das CCC ist seltener und entsteht im Gegensatz zu HCC in der Regel in der

nicht-zirrhotischen Leber, hier sind vor allem erbliche Anomalien beziehungsweise prädisponierende Erkrankungen wichtig wie primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder α 1-Antitrypsinmangel.

1.8 Pathogenese von HCC

Wenn man die Pathogenese des HCC betrachtet, so ist zu erkennen, dass es sich wie bei den meisten Krebsarten um einen mehrstufigen Prozess handelt⁷³, der zumeist wie oben beschrieben durch chronische Viruserkrankungen, Umweltgifte oder übermäßigen Alkoholkonsum ausgelöst wird (Abb. 1.10).

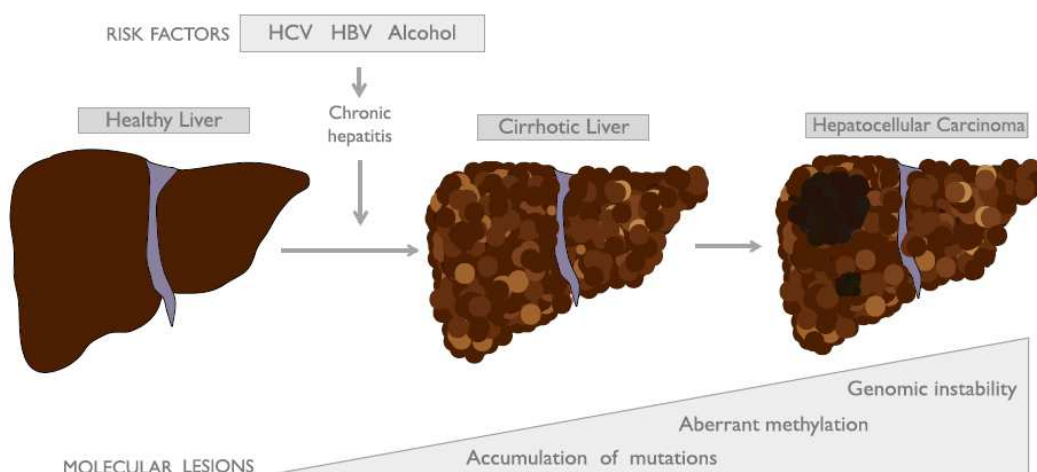


Abb. 1.10: Verlauf der Entstehung von HCC ausgehend von einer gesunden Leber, unter Einfluss bestimmter Risikofaktoren wie HCV, HBV und Alkohol, die zu molekularen Veränderungen führen wie die Entstehung von Mutationen, Methylierungen und zur einer Instabilität im Genom

⁷⁴.

Durch diese Einflüsse beginnt eine progressive Schädigung und Entartung der Leber, die mit erhöhten Zellteilungsraten, Entzündung, Gewebsnekrose und

einer ansteigenden Anzahl an Mutationen einhergeht, die letztlich in genomischer Instabilität resultieren können. Aus der Schädigung der Leber und einer Zirrhose kann so – typischerweise über viele Jahre – ein lebensbedrohliches hepatozelluläres Karzinom (HCC) entstehen ⁷⁴. Dieser Prozess geht auch in der Regel mit epigenetischen Veränderungen einher, dabei spielen Methylierungen der DNA eine entscheidende Rolle ^{75, 76}. Durch eine zusätzliche Methylierung der DNA, z.B. an einem Promotor, kann dieses deaktiviert werden, was denselben Effekt wie eine Mutation im Genom haben kann ⁷². Tatsächlich gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher molekularer Veränderungen, deren Anhäufung über viele Jahre gesehen ein Leberkarzinom begünstigen kann; gemeinsam ist all diesen Veränderungen jedoch die Entstehung entarteter Hepatozyten, die für die Entstehung eines HCC verantwortlich sind (Abb. 1.11) ⁷⁷.

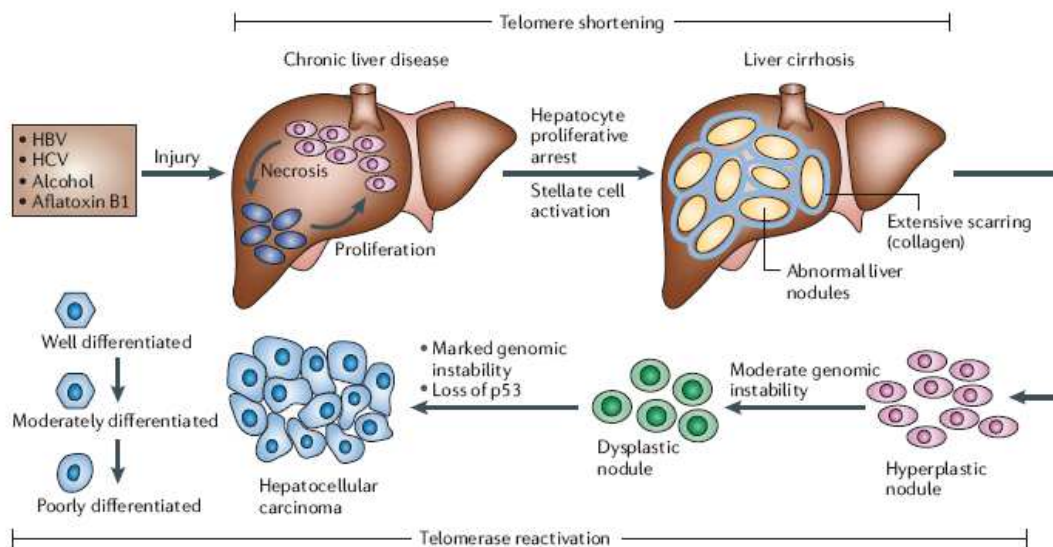


Abb. 1.11: Entstehung HCC. Entstehung von Leberkrebs ausgehend von verschiedenen Faktoren (HBV, HCV, Alkohol und Aflatoxin). Diese Faktoren lösen Nekrose aus und führen zur Proliferation von Hepatozyten, aus diesen entstehen dann über verschiedene Differenzierungsschritte ein Hepatozelluläres Karzinom ⁷⁷.

Zwischen HBV und HCV bestehen grundlegende Unterschiede hinsichtlich ihres Einflusses auf den Wirt. HBV ist ein DNA-Virus der seine Erbinformation meistens in der Nähe von Tumorsuppressorgenen im Genom des Wirtes ein-

baut, was häufig dazu führt, dass diese ihre Funktion nicht mehr voll erfüllen können, was die Entstehung veränderter Hepatozyten begünstigt⁷⁸.

Bei HCV, einem RNA-Virus, sieht dies etwas anders aus; hier konnte gezeigt werden, dass mindestens vier Proteine (core, NS3, NS4B und NS5A) für Veränderungen im Gewebe verantwortlich sind⁷⁹⁻⁸².

Obwohl HBV und HCV einen unterschiedlichen Mechanismus, ihre Informationen in den Wirt einzubauen besitzen, so haben doch beide mit der Wnt- β -catenin-Signalkaskade ein gemeinsames Ziel und begünstigen damit die Entstehung von HCC letztlich auf sehr ähnliche Weise^{71, 73, 77}.

1.9 Molekulare Veränderungen in HCC

Sowohl für HBV als auch für HCV konnten einige typische Häufungen von Veränderungen auf chromosomaler Ebene gezeigt werden, dabei liegen allerdings für Patienten mit HBV die meisten Ergebnisse vor. Unter Verwendung von *comparative genomic hybridization* (CGH) konnten in mehreren Studien chromosomale Veränderungen in HCC-Gewebsproben nachgewiesen werden⁸³. Bei 58%-78% der HCC-Patienten kann eine Veränderung des 1q Chromosoms nachgewiesen werden⁸⁴. Auch für andere Chromosomenarme wie 6p, 8q, 17q, 20q, 4q, 8p, 13q, 16q und 17p finden sich signifikante Häufungen⁸⁵⁻⁹⁷.

Ein anderer Aspekt, der die Entstehung von HCC beleuchtet ist die geographische Betrachtung der Verbreitung von Punktmutationen in Genen, die mit HCC in Verbindung gebracht werden. In diesem Zusammenhang ist insbesondere auch das Gen TP53, welches aus onkologischer Sicht interessant erscheint zu nennen⁹⁸. Wenn man sich die Mutationsrate einer Population von 129 Patienten in Spanien⁹⁹ anschaut und mit einer Population von 15 Patienten in Senegal vergleicht¹⁰⁰, so schwankt die Mutationsrate von TP53 zwischen 0%-67%. Tatsächlich finden sich noch weitere Unterschiede in der Mutationsfrequenz zwischen Westeuropa und Südafrika, und dies ist besonders stark zwischen mit Aflatoxin belasteten Gebieten und solchen, in denen diese Belastung nicht vor-

kommt, zu nennen. Nachfolgend findet sich eine Auflistung von Genen, deren Mutation mit HCC in Verbindung gebracht wurde, der entsprechende prozentuale Anteil an detektierten Punktmutationen ist Tabelle 1.1. zu entnehmen.

Tabelle 1.1: Prozentuale Mutationsfrequenzen von verschiedenen Genen in Patienten mit HCC

84

Gen	Publikation	Patienten	Mutationsfrequenz
PIK3CA	101	47	0%
	102	73	35%
PTEN	103	43	0%
	104	96	3%
	105	12	8%
	106	34	11%
H-RAS	107	21	9%
K-RAS	108	30	3%
	109	18	33%
	110	12	42%
N-RAS	108	30	3%
AXIN	111	137	4%
	112	87	5%
	113	81	6%
	114	73	9%
	115	89	14%
β-Catenin	116	21	0%
	117	421	13%
	113	81	16%
	118	75	18%
	119	119	18%
	120	73	19%
	111	137	19%
	114	73	19%
	121	38	24%
	122	31	26%
123	32	34%	
124	22	41%	
125	34	44%	
126	34	44%	

p53	99	129	0%
	127	59	0%
	128	20	10%
	129	10	10%
	130	19	10%
	131	78	10%
	132	15	13%
	133	21	14%
	134	72	17%
	135	27	18%
	136	20	15%
	137	20	15%
	138	42	23%
	139	26	23%
	140	107	25%
	141	34	26%
	111	137	26%
	142	98	26%
	116	21	27%
	143	90	27%
	144	92	29%
	145	170	29%
	146	42	31%
	147	53	32%
	148	61	32%
	149	70	32%
	150	21	33%
	151	43	36%
	152	25	40%
	153	38	42%
	154	71	42%
	155	10	50%
	156	31	56%
	157	36	52%
	158	28	61%
	100	15	67%

1.10 Klassische Therapieansätze

Die klassische Therapie für HCC besteht in der vollständigen chirurgischen Entfernung des erkrankten Gewebes. Neueste Daten aus der Behandlung von HCC haben jedoch ergeben, dass nur 16% der Patienten für eine Leberresektion, Transplantation oder anderweitige Entfernung des Tumors in Frage kommen¹⁵⁹. Allerdings bieten diese Therapien für diese 16% dann auch die einzige Möglichkeit für eine Prognoseverbesserung¹⁶⁰. Die Beantwortung der Frage, welcher Patient für einen chirurgischen Eingriff in Frage kommt, erfolgt in der Regel anhand von systematischen Entscheidungsbäumen, wobei in der Regel das TNM-System Verwendung findet (*TNM Classification of Malignant Tumours*). In diesem Zusammenhang steht T für Tumor, N für *Nodes* (Lymphknoten) und M für Metastasen. Dabei folgt die Entscheidung zur operativen Therapie nicht nur nach der Größe des Tumors sondern auch Allgemeinzustand des Patienten oder auch die Leberfunktion nach Therapie fließen mit ein (Abb 1.12)¹⁶¹.

Bisher ist die chirurgische Therapie die einzige Alternative die eine Chance auf Heilung birgt. Bei vollständiger Entfernung (R0) ist das 5-Jahres-Überleben bei 17-39%¹⁶², das hängt natürlich auch von der Größe ab, denn beispielsweise bei kleinen Karzinomen unter 5 cm steigt die Überlebensrate auf 60%¹⁶³. Weiterhin kann man die Überlebensrate durch Transplantation steigern, da das HCC ja in einer vorgeschädigten Leber entsteht sind die Patienten dahingehend auch in der Regel bereits krank und nach Transplantation überleben sogar 70% der Patienten 5-Jahre und mehr^{164, 165}.

Allerdings ist hier zu beachten, dass die Transplantationsrichtlinien vielleicht sogar ein Epiphänomen begünstigen, da sie nur bestimmte Patienten auswählen und nicht die starken Alkoholiker für Transplantationen vorsehen.

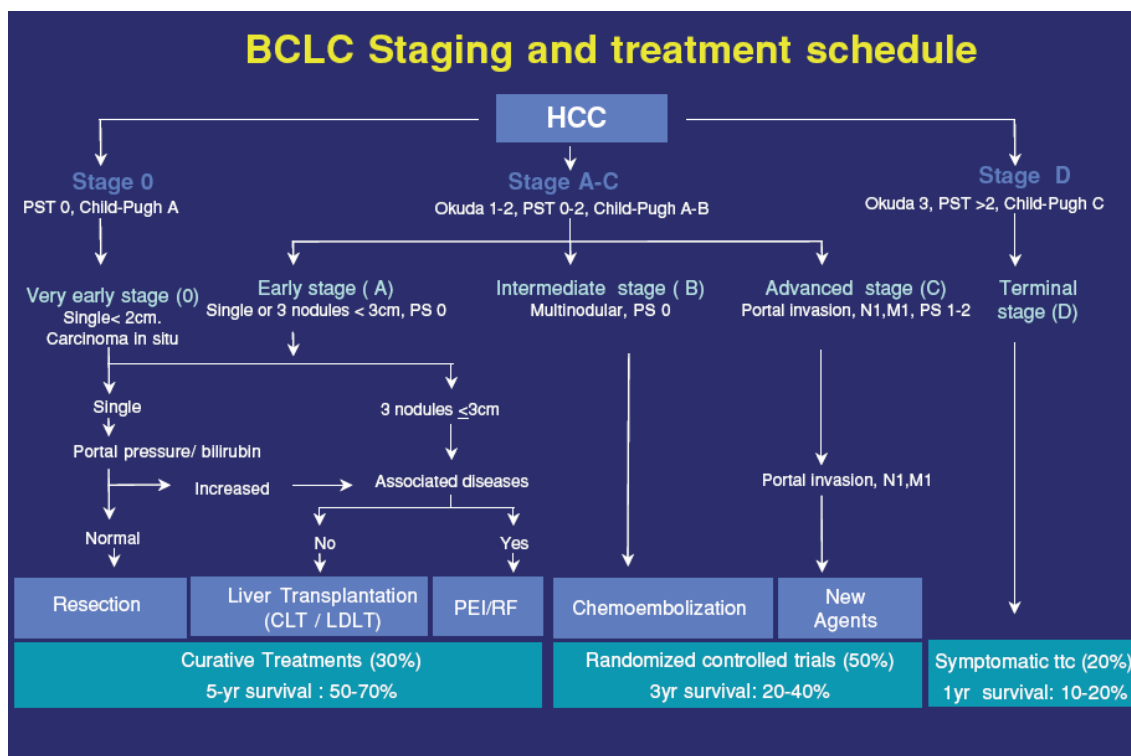


Abb. 1.12: Einteilung der Stadien in Patienten mit HCC nach der *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) Klassifizierung. Aufgelistet sind Patienten im sehr frühen HCC-Stadium (*Stage 0*), dies sind Kandidaten für extreme Therapien (Gewebeeresektion, Lebertransplantation und/oder PEI/RF). Patienten im mittleren Stadium (*Stage B*), bei denen eventuell eine Chemotherapie zur Behandlung von HCC hilft. Patienten im Stadium C, Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC, könnten Reagenzien erhalten die aus randomisierten klinischen Studien stammen. Patienten im Stadium D (*Stage D*), Patienten im Endstadium des HCC, Patienten werden nur noch symptomatisch behandelt ¹⁶⁵.

Die obige Einteilung ermöglicht ein standardisiertes *disease management* von Patienten mit HCC und kann als Grundlage für zielgerichtete Therapieansätze dienen.

Die nicht-chirurgischen Therapiealternativen zur Leberresektion oder Transplantation sind PEI (perkutane Alkohol-Injektionstherapie, TACE (Transarterielle Chemoembolisation) und RFA (Radiofrequenzablation).

1.11 Molekulare Therapieansätze

Unter molekularen Therapieansätzen versteht man beispielsweise den Einsatz von antiangiogenen Chemotherapeutika, die das Wachstum von Tumoren hemmen, stoppen oder sogar zu einer Regression des Tumors führen können. Als ein geeignetes Ziel hat sich hier VEGF herausgestellt, da dieser Wachstumsfaktor für die Tumorangiogenese wichtig ist¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Vielversprechende Ergebnisse haben hier Substanzen wie Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib (*multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitors*) gezeigt, die unter anderem den Rezeptor für VEGF (*vascular endothelial factor*) aber auch Rezeptoren anderer Wachstumsfaktoren wie PDGF (*platelet-derived growth factor*) hemmen (Abb 1.13, am Beispiel für Sunitinib)¹⁷⁰⁻¹⁷⁴.

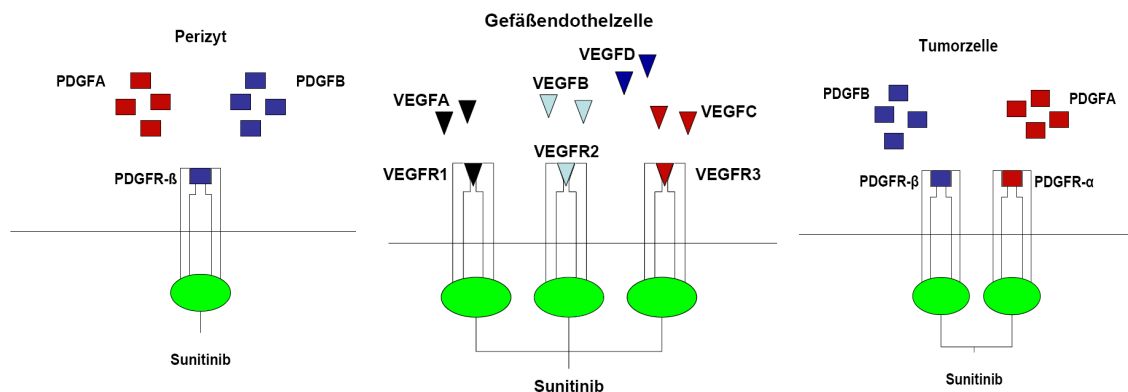


Abbildung 1.13: Verschiedene Angriffspunkte von Sunitinib im Perizyten, in der Gefäßendothelzelle und in der Tumorzelle (modifiziert aus Quelle: <http://www.medizinmedien.at/mm/mm005/sunitinib.pdf>).

Weiterhin gibt es noch andere TKI (Tyrosinkinase-Inhibitoren), die mittlerweile als Standardtherapie in verschiedenen Tumorarten verwendet werden und in der Regel weniger schwerwiegende Nebenwirkungen als Chemotherapie und Radiofrequenzablation (RFA) aufweisen¹⁷⁵. In Tabelle 1.2 sind einige TKIs mit

ihren Zielstrukturen aufgelistet; Tabelle 1.3 verschafft einen Überblick über die Rezeptoren, die auf verschiedenen Tumorarten exprimiert werden und dadurch als Ziel für diese Substanzen geeignet sind ¹⁷⁵.

Tabelle 1.2: Verschiedene TKI's mit ihren Zielen in der entsprechenden Tumorart ¹⁷⁵.

TKI	Ziel	Tumor (exemplarisch)
Sunitinib	c-KIT VRGFR PDGFR FLT-3	RCC, GIST
Sorafenib	c-KIT VEGFR PDGFR FLT-3 Raf-MEK-ERK	RCC, HCC
Imatinib	abi-Kinasen c-KIT PDGFR M-CSF ARG (ABL-verwandtes Gen)	CML, ALL, GIST
Dasatinib	abi-Kinasen c-KIT PDGFR Scr-Kinasen Off-target Kinasen	CML
Nilotinib	abi-Kinasen c-KIT PDGFR	CML

Tabelle 1.3: Expression der verschiedenen Tyrosinkinase Rezeptoren in verschiedenen Tumoren

175

Rezeptor	Ort	Funktion	Tumor (exemplarisch)
PDGFR	Perizyten Tumorzellen	Tumorwachstum	RCC
		Angiogenese	CRC
		Gefäßbildung	NSCLC
			HCC
			GIST
			OvCa
			BrCA ProCa
VEGFR	Endothelialzellen	Tumorwachstum	RCC
		Angiogenese	CRC
		Gefäßbildung	NSCLC
			ProCA
KIT	Tumorzellen	Tumorwachstum	GIST
			SCLC
			BrCA
			OvCA

Leider besteht bei dieser Klasse von Chemotherapeutika die große Gefahr der Resistenzbildung in Tumoren. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass es zu einer Umgehung der behandelten Ziele kommen kann und der Tumor der Behandlung sozusagen entflieht ¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Es wird vermutet, dass der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF) dabei eine wichtige Rolle spielt ¹⁷⁹; belegt werden konnte allerdings bisher nur ein Zusammenhang zwischen Resistenzbildung und einer Hochregulierung von HIF ¹⁸⁰.

Ein neuer Ansatz ist daher die gleichzeitige Verabreichung einer Kombinationstherapie aus mehreren TKI, um so einen *Tumor-Escape*-Mechanismus zu verhindern. Nach dem HIF-Resistenz-Modell wäre die Kombination aus HIF-Inhibitoren und Antiangiogenese-Reagenzien die beste Kombination, um eine Resistenzentwicklung zu verhindern ¹⁸¹.

1.12 Immuntherapien

Leider ist die Behandlung von Krebspatienten durch Operationen, RFA und Chemotherapie häufig von limitiertem Erfolg, zumal Radio- und Chemotherapie oft von z.T. schweren Nebenwirkungen begleitet werden¹⁸². Daher drängte sich die Suche nach alternativen Therapieansätzen geradezu auf¹⁸³.

Obwohl es dem Tumor meistens gelingt, im Körper unentdeckt zu bleiben, kann es dennoch in einzelnen Fällen dazu kommen, dass das Immunsystem den Tumor erkennt und zerstört. In einem von Van der Bruggen et al.⁵¹ beschriebenen Fall erfolgte die Aktivierung des Immunsystems durch TAAs und TSAs, die von T-Zellen erkannt wurden. Dies führte zur Wiederentdeckung der Idee einer Vakzinierung gegen Krebs, die ihren Ursprung nicht erst in den letzten 10 Jahren hat, sondern bereits ungefähr 100 Jahre alt ist. Damals wurde versucht, eine tumorspezifische Immunantwort im Patienten zu erzeugen, indem Zellen aus dem Patienten eigenen Tumorgewebe isoliert und den Patienten später wieder injiziert wurden¹⁸⁴. Wie lässt sich nun aber der Effekt der Antigenerkennung in Patienten induzieren, deren Tumor bisher nicht vom eigenen Immunsystem erkannt wird?

Heutzutage ist der Ansatz etwas verändert; es wird versucht, eine aktive Immunantwort zu induzieren, indem tumorspezifische Antigene (TSA) und TAA gesucht werden, die dann als Initiator der Immunantwort benutzt werden sollen¹⁸⁵. Für diese Art der Immuntherapie benötigt man allerdings Antigene, die nur auf Tumorgewebe und nicht auf Normalgewebe präsentiert werden; es sollte sich dabei um Antigene handeln, die während des Zellzyklus präsentiert bzw. exprimiert werden und deren Expression wichtig für das Überleben der Tumorzelle ist. Allerdings treffen nur selten allerdings alle drei Kriterien gleichzeitig auf ein Antigen zu¹⁸².

In den letzten Jahren wurde eine Anzahl von TSA und TAA entdeckt; einen kurzen Überblick darüber gibt die folgende Tabelle (1.4).

Tabelle 1.4: Kleiner Überblick bekannter TSAs und TAAs ¹⁸⁶.

Tumor	Gen	Peptidepitop	HLA	Referenz
Lung carcinoma	α -Actin-4	FIASNGVKLV	A*02	187
Melanoma	β -Catenin	SYLDSGIHF	A*24	188
	CDK-4	ACDPHSGHFV	A*02	50
	MART-2	FLEGNEVGK-TY	A*01	189
	MUM-1	EEKLIVVLF	B*44	49
	MUM-2	SELFRSGLDY	B*44	190
	MUM-3	EAFIQPITR	A*68	191
	Myosin	KINKNPKYK	A*03	192
	OS9	KELEGILLL	B*44	193
	BING-4	MCQWGRLWQ	A*02	194
	N-RAS	ILDTAGREEY	A*01	195
Head and neck tumor	Caspase-8	FPSDSWCYF	B*35	196
Small cell lung carcinoma	ELF2	ETVSEQSNV	A*68	197
	Malic Enzyme	FLDEFMEGV	A*02	198
Bladder cancer	KIAA0205	AEPINIQTV	B*44	199
Colon carcinomas	OGT	SLYKFSPFPL	A*02	200
	TGF α RII	RLSSCVPVA	A*02	201
Melanoma, glioblastoma multiforme	TRP-2/INT2	EVISCKLIKR	A*68	202
	TRP-2-6b	ATTNILEHY	A*02	203

1.13 Analyse von MHC-präsentierten Peptiden

Unser Ansatz zur Identifikation von MHC-präsentierten Peptiden aus Tumor- und Normalgewebe basiert auf deren Isolation und ihre nachfolgende Identifikation durch das Massenspektrometer. So erhalten wir einen qualitativen Über-

blick über das HLA-Ligandom²⁰⁴⁻²⁰⁶, das mit bisher mehr als 10000 verschiedenen bekannten Molekülen diese Analyse sehr komplex werden lässt²⁰⁷. Für einen quantitativen Ansatz ist das Mitführen eines isotopenmarkierten Standards erforderlich; beispielsweise können Peptide - wie in unserem Labor seit ca. 10 Jahren praktiziert - differentiell chemisch mit Nikotinsäure (NIC) und mit deuterierter Nikotinsäure (dNIC) modifiziert werden um so die präsentierten Peptide auf Tumor und Normalgewebe relativ genau quantifizieren zu können²⁰⁸.

Weitere Methoden der chemischen Modifizierung, die hier nur kurz angemerkt werden sollen sind ICAT (*isotope-coded affinity tags*) mit einer chemischen Modifikation am Cystein²⁰⁹ und iTRAQ (*isobaric tag for relative and absolute quantitation*)²¹⁰, welche allerdings nicht für unsere Fragestellung bzw. nicht für HLA-Liganden geeignet sind.

Um die auf MHC-Molekülen präsentierten Peptide identifizieren zu können, müssen diese zuerst mittels Affinitätschromatographie isoliert und anschließend durch Säureextraktion von den MHC-Komplexen dissoziiert werden¹¹. Danach werden sie über einen Zentrifugationsfilter von den MHC-Komplexen getrennt, so dass man ein Eluat erhält das nur Peptide enthält. Die Entsalzung und Aufreinigung der Peptide erfolgt dann mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, *high performance liquid chromatography*). Die nachfolgende Identifikation der Peptide erfolgt *online* durch Kopplung an ein ESI-Massenspektrometer. Durch den zusätzlichen Einsatz eines Autosamplers können die zu messenden Proben nahezu ununterbrochen gemessen werden, was einen hohen Probendurchsatz gewährleistet und zu großen Datenmengen bzw. einer Vielzahl von gemessener Peptiden führt^{205, 211}. Treffend kann man hier daher auch von einer *large-scale*-Analyse sprechen. Verschiedene Massenspektrometer eignen sich für eine solche Art von Analysen²¹²⁻²¹⁴, so finden z.B. Hybridsysteme wie die LTQ-Orbitrap XL von Thermo Scientific, ein Ionenfallen-Orbitrap System, ebenso Anwendung wie Triplequadrupolgeräte^{215, 216}, Quadrupol-Flugzeit-Massenspektrometer und lineare Quadrupol-Ionenfallen²¹⁷.

1.14 Ziel dieser Doktorarbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, in einem umfassenden Ansatz Grundlagen für eine aktiv-individualisierte Vakzinierung von Leberkrebspatienten zu schaffen. Dies soll durch die kombinierte Analyse des Exoms und des HLA-Ligandoms in Angriff genommen werden. Zunächst werden somatische Mutationen durch Sequenzierung bestimmt und im Anschluss das HLA-Ligandom von Tumor- und Normalgewebe nach vorhergesagten mutierten Peptiden durchsucht bzw. der Versuch unternommen, diese nachzuweisen.

Die Analyse der gemessenen Peptide erfolgt einerseits über die automatische Auswertung mit dem Programm *Proteome Discoverer* und andererseits mit der Open-Source-Software OPEN-MS. Das Programm *Proteome Discoverer* dient zur Identifikation natürlich präsentierter Liganden und Open-MS dient zur Identifizierung mutierter Liganden mit passenden HLA-Motiven.

Durch die Kombination von Analytik, Bioinformatik und Genomik könnte die Behandlung von Krebspatienten insofern verbessert werden, als dass die Kombination es ermöglicht, individuell veränderte Liganden bei Patienten zu detektieren und gezielt dagegen zu impfen. Zwar ist die Behandlung mit Impfpeptiden prinzipiell kein neuer Ansatz, aber alle bisher für die Vakzinierung verwendeten Liganden wurden beim *Screenen* von mehreren Tumoren gefunden, die nicht die individuellen Verhältnisse in einem einzelnen Patienten widerspiegeln können – so werden auch häufige TAAs nicht von jedem Tumor exprimiert und können daher auch nicht als universelles Vakzin wirken.

Diesem Problem wollen wir mit Hilfe der genetischen Analyse begegnen, indem wir jeden Patienten individuell genetisch analysieren um individuelle Mutationen zu finden und zu versuchen, diese auf der Oberfläche von Tumorgewebe nachzuweisen.

Den *Workflow* zu dieser Arbeit findet man in Abb.1.14.

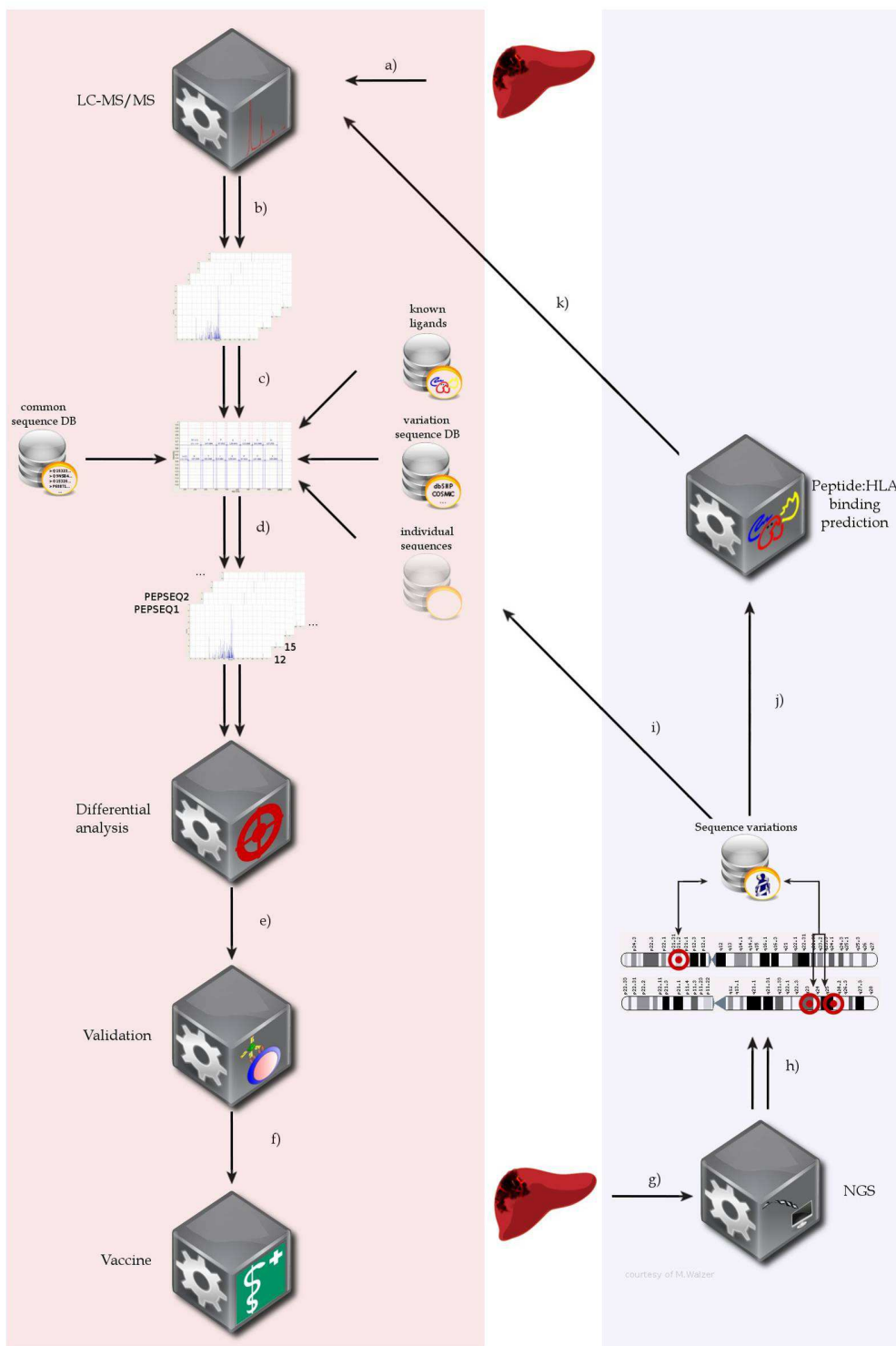


Abb. 1.14. IndividualLiver workflow. a.) Probenvorbereitung, b.) Analyse im Massenspektrometer, c.) Peptididentifizierung, d.) Einsetzen einer FDR um falschpositive Peptide auszuschließen, e.) Differentielle Analyse, f.) HLA-Bestimmung, g.) Entwicklung eines Impfdesigns und Applikation, h.) Genom-Sequenzierung, i.) Somatische Mutationen finden, j.) SYFPEITHI Epitop-Vorhersage, k.) Identifizierung von TSAs (Grafik erstellt von M. Walzer)

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Chemikalien und Verbrauchsmaterial

PBS	PAN Biotech, Aidenbach
Proteaseinhibitor-Tabletten „complete“	Roche, Mannheim
Polypropylen-Röhrchen mit Schraubverschluss	Merck, Darmstadt
Membranfilter diverser Größen	Sartopure, Epsom, UK
15 und 50 ml-Röhrchen	greiner bio-one, Frickenhausen
Reaktionsgefäße diverser Größen	Eppendorf, Hamburg
Zentrifugalkonzentratoren <i>centricon filtrators</i> 10	Millipore, Schwalbach
Maus-anti-Human-HLA-A, B, C-IgG, W6/32	Laborintern, Claudia Falkenburger
O-Methyl-Isouarnstoff-Hemisulfat 94%	ACROS Organics, New Jersey
¹ H ₄ - und ² D ₄ -NicNHS-Ester	Weik, S., Universität Tübingen
pH-Indikatorstäbchen pH-Fix 0-14	Macherey-Nagel, Düren
pH-Indikatorstäbchen Universalindikator pH 0-14	Merck, Darmstadt
CHAPS	Roche, Mannheim
CNBr-acticated Sepharose 4B	Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg
Diamond Tips, 10 µl, 100 µl, 1000 µl	Gilson, Inc., Middleton, WI, USA
Hydroxylamin	Sigma, München
Mikroliterspritzen Hamilton Gastight Syringe GmbH, Langerwehe	CS – Chromatographie Service

LC-MS-ACN J.T.Baker	Th. Geyer GmbH, Renningen
LC-MS-Wasser, J.T. Baker	Th. Geyer GmbH, Renningen
LC-MS-Wasser, LiChrosolv	Merck, Darmstadt
Pasteurpipette, 230 mm	Fortuna, Wertheim
PBS für MHC-Präzipitation	Immunologie Tübingen
TFA Applied Biosystems	Foster City, USA

2.1.2 Geräte und Zubehör

pH-Meter 765	Knick, Berlin-Zehlendorf
Mikro-pH-Elektrode InLab 423	Mettler Toledo, Gießen
Easy Load Peristaltische Pumpe	Millipore, Schwalbach
Easy Load Pumpschlauch, Außendurchmesser 6 mm, Innendurchmesser 3 mm	Millipore, Schwalbach
Einfrierbehälter " <i>Cryo Freezing Container</i> "	Nalgene, Houghton le Spring, UK
Sterilbank Technoflow	Integra Biosciences, Fernwald
Wasserbad Thermomix BM-S	Braun Biotech, Göttingen
Heizblock Thermometer 5436	Eppendorf, Hamburg
Vortexer Minishaker MS 1	IKA, Staufen
Magnetrührer RCT basic	IKA, Staufen
UV-Spektrometer Ultrospec 3	Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg
Quarzküvetten, Schichtdicke 10 mm, Zentrum 15 mm	Hellma, Müllheim
Ultrazentrifuge L-80 <i>Ultracentrifuge</i> , Rotor Ti45	Beckman Coulter, Krefeld
Tischkühlzentrifuge <i>Centrifuge</i> 5415R	Eppendorf, Hamburg
Tischkühlzentrifuge Biofuge 13	Heraeus, Hanau
Tischkühlzentrifuge Megafuge 1.0 R	Heraeus, Hanau
Mini-Tischzentrifuge	Qualitron, KOR
Lyophilisieranlage Vaco5	ZIRBUS, Bad Grund
<i>SpeedVac Vacuum Concentrator</i>	Bachhofer, Reutlingen

μKapillar-LC-System Ultimate	Dionex, Germering
fused-silicia-μKapillarsäule (5 μm C-18-Material, 75 μm ID x 250 mm)	LC Packings, Germering
Vorsäule (C-18-Material, 300 μm, 10 mm)	Dionex, Germering
Spinsäulen Peptide Cleanup C-18 Spin Tubes	Agilent, Böblingen
Online-ESI Kapillare, 360/20 μm OD/ID	New Objective, Woburn, USA
Q-ToF-Ultima Massenspektrometer	Micromass, Manchester, UK
C-18 Säulen Spheri-5 PTH 5 μm, 220 x 2,1 mm	Perkin Elmer, Boston, USA
Economy Peptide Synthesizer EPS221	ABIMED, Langenfeld
Branson Sonifier 250	Branson Ultrasonics, Danbury, USA
ORBITRAP-Massenspektrometer, LTQ XL	Thermo Fisher Scientific, Bremen
Schütteltisch Duomax 1030	Heidolph Instruments, Schwalbach
Autosampler MikroAS	Spark Holland, Emmen, Niederlande

2.1.3 Puffer und Lösungen

- Kopplungspuffer: 0,1 M NaHCO₃
0,5 M NaCl
pH 8,3 mit NaOH eingestellt
- 2x Lysepuffer: 200 ml PBS
0,6% w/v CHAPS
3 Tabletten Proteaseinhibitor "complete"
- Lösung A: 4 mM NH₄Ac in H₂O (HPLC-grade, Lichrosolv)
pH 3 mit Ameisensäure (konz.) eingestellt
- Lösung B: 2 mM NH₄AcN 20% H₂O (HPLC-grade, Lichrosolv)
80% Acetonitril (HPLC-grade, Lichrosolv)
pH 3 mit Ameisensäure (konz.) eingestellt

-
- $^1\text{H}_4$ - bzw. $^2\text{D}_4$ -NicNHS-Esterlösung: 2,2 mg NicNHS-Ester
1 ml Phosphatpuffer 50 mM,
pH 8,5 mit 50 mM NaH_2PO_4 -Lösung
eingestellt

Na_2HPO_4 -Puffer 0,78 g Na_2HPO_4
mit Lichrosolv- H_2O auf 100 ml auffüllen

NaH_2PO_4 -Puffer 0,88 g NaH_2PO_4
mit Lichrosolv- H_2O auf 100 ml auffüllen

Phosphatpuffer (50 mM) 100 ml 50 mM Na_2HPO_4 -Puffer
mit ca. 1 ml 50 mM NaH_2PO_4 -Puffer auf pH 8,5 einstellen

2.1.4 Software

LTQ Tune, V2.4	Thermo Fisher Scientific, Bremen
Mascot Server, V2.2	Matrix Science, London, UK
MassLynx, V4.0, SP4	Waters / Micromass, Manchester, UK
Proteome Discoverer V1.1.0 263	Thermo Fisher Scientific, Bremen
Xcalibur, V2.0.7, SP1	Thermo Fisher Scientific, Bremen
OpenMS	Bioinformatik, Tübingen

2.2 Methoden

2.2.1 Tumor- und Normalgewebe

Für diese Doktorarbeit wurde Tumor- und Normalgewebe jeweils von insgesamt 7 HCC-Patienten (3 CCC Patienten) aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral und Transplantationschirurgie Tübingen untersucht. Der Einschluss der Patienten erfolgte nach Aufklärung und Zustimmung im Vorfeld der Verwendung ihrer Proben zu Forschungszwecken. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission am Universitätsklinikum Tübingen lag vor. Informationen zu Probenbezeichnung und HLA-Typisierung der Patienten sind in der Tabelle 2.1 zusammengefasst.

Tabelle 2.1: Analytierte Gewebe, mit der dazugehörigen HLA-Typisierung, der Gewebegröße (g) und den daraus gefundenen Peptiden.

Kürzel	HLA-Typ	Gewebegröße (g)	Peptide
HCC006T	A*01, B*08, B*13	0.90	109
HCC006N	A*01, B*08, B*13	0.80	101
HCC008T	A*02, B*51	1.00	122
HCC008N	A*02, B*51	1.00	146
HCC009T	A*03, A*29, B*07, B*35	2.00	188
HCC009N	A*03, A*29, B*07, B*35	1.00	79
HCC013T	A*01, A*30, B*08, B*13	1.00	199
HCC013N	A*01, A*30, B*08, B*13	1.00	151
HCC014T	A*02, A*23, B*27, B*44	0.08	0
HCC014N	A*02, A*23, B*27, B*44	0.69	0
HCC015T	A*02, A*25, B*18, B*40	1.00	34
HCC015N	A*02, A*25, B*18, B*40	1.00	95
HCC017T	A*03, A*23, B*14, B*44	1.00	454
HCC017N	A*03, A*23, B*14, B*44	1.50	535

2.2.2 MHC-Immunpräzipitation

Präsentierte MHC-Liganden aus Gewebeproben der Patienten wurden durch Immunpräzipitation isoliert; dies erfolgte in Anlehnung an Standardprotokolle^{11, 218}, dabei wurden MHC-Liganden von 7 Patienten isoliert.

2.2.3 Herstellung des Homogenats

Die Proben wurden bei 4°C unter Zugabe von 1 ml 2x Lysepuffer in einer Petrischale zerkleinert und anschließend mit einem Potter homogenisiert. Danach wurde dem Homogenat nochmals 1 ml 2x Lysepuffer hinzugegeben und es wurde für 60 min auf die Rührplatte gestellt. Für den weiteren Aufschluss der Zellen wurde das Homogenat sonifiziert. Die Sonifizierung wurde mit einer Ultraschallsonde durchgeführt. Die Ultraschall-Behandlung erfolgte in 6 Intervallen zu je 10 Sekunden (s), wobei zwischen jedem Schritt eine Pause von 20 s gelassen wurde. Nach der Sonifizierung wurde das Homogenat erneut 60 min bei 4°C gerührt. Anschließend wurde das Homogenat in mehrere Eppendorf-Röhrchen überführt und für 99 min bei 4°C mit 13000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde vorsichtig entnommen und durch einen 0,2 µm-Sterilfilter (Sartorius) filtriert, um das entstandene Lysat von den letzten Partikelresten zu beseitigen.

2.2.4 Herstellung einer BrCN-aktivierten-Sepharose-Säule

Pro Gramm Lebergewebe (Tumor- oder Normalgewebe) wurden 40 mg BrCN Sepharose 4b eingewogen und in ein 50 ml-Falcon-Röhrchen überführt und nachfolgend mit 1 mM HCl überschichtet um die Sepharose zu aktivieren. Die überschichtete Sepharose rotierte dann für 30 min bei RT (Raumtemperatur).

Anschließend wurde die jetzt aktivierte Sepharose 3 min mit 300 rpm ohne Bremse zentrifugiert um den Überstand abnehmen und verwerfen zu können. Für die Kopplung der Antikörper an die Sepharose wurde diese mit Kopplungspuffer überschichtet und der jeweils passende Antikörper (siehe Tabelle 2.2) hinzugegeben. Es wurden jeweils 1 mg Antikörper pro 40 mg Sepharose verwendet. Anschließend wurde die Mischung aus Sepharose, Kopplungspuffer und Antikörper für 120 min bei RT rotiert.

Tabelle 2.2: Verwendete Antikörper. Für die Immunpräzipitation wurden die aufgelisteten AK verwendet, mit spezieller MHC-Spezifität.

Antikörper	Isotyp	MHC-Spezifität	Referenz
W6/32	IgG2 _{2a}	HLA-A, -B, -C	²¹⁹
L243	IgG2 _{2a}	HLA-DR	²²⁰

Im Anschluss wurde die Sepharose mit den gekoppelten Antikörpern 3 min mit 300 rpm ohne Bremse zentrifugiert um den Überstand vorsichtig abnehmen und verwerfen zu können. Nach diesem Schritt wurde die antikörpergekoppelte Sepharose mit 0,2 M Glycin überschichtet, um unspezifische Bindung an die antikörpergekoppelte Sepharose zu verhindern und für 60 min unter Rotation in Bewegung gehalten. Danach wurde die Sepharose 3 min bei 300 rpm ohne Bremse zentrifugiert und der Überstand verworfen. Um die Sepharose anschließend zu waschen wurde dieser Zentrifugationsschritt zweimal mit PBS wiederholt. Nach der zweiten Zentrifugation wurde die Sepharose vorsichtig in PBS resuspendiert und auf eine Säule überführt. Diese Säule wurde dann wahlweise mit Wasser oder PBS bei einer Flussrate von 1 ml pro Minute gewaschen.

2.2.5 Affinitätschromatographie

Mit der Affinitätschromatographie wurden die im Homogenat befindlichen MHC-Komplexe über Nacht mit einer Flussrate von 1 ml pro Minute an die an die Sepharose gekoppelten Antikörper gebunden. Am folgenden Tag wurde das Homogenat dann linear über die Säule laufen gelassen. Danach wurde die Säule für 30 min mit PBS und nachfolgend für 60 min mit Wasser gewaschen. Anschließend ließ man die Säule trockenlaufen. Für den ersten Elutionsschritt wurde die Sepharose mit gleichem Anteil (ca. 60-80 μ l) an 0,2%iger TFA überschichtet und dann bei 4°C für 15-30 min auf eine *Shaker* gestellt, dieser Schritt wurde nachfolgend 7-9-mal wiederholt. Beim ersten Elutionsschritt wurden zusätzlich noch 1 μ l 10%ige TFA zugegeben. Das so erhaltene Eluat aus MHC-AK und Peptiden wurde dann bei 4°C über einen 10 kDa-Ausschlussfilter zentrifugiert, damit sich im Durchfluss die aufgereinigten Peptide finden. Dieser Durchfluss wurde bei -80°C gelagert und anschließend gefriergetrocknet.

2.2.6 Genomsequenzierung

Die Sequenzierung von Tumor und Normalgewebe erfolgte durch die Genom-Facility in Tübingen. Die Probenaufbereitung und die anschließende Sequenzierung erfolgten nach den Protokollen dieser Einrichtung, die für diese Art von Analyse angepasst sind. Ein *Workflow* findet sich in Abb 2.1.

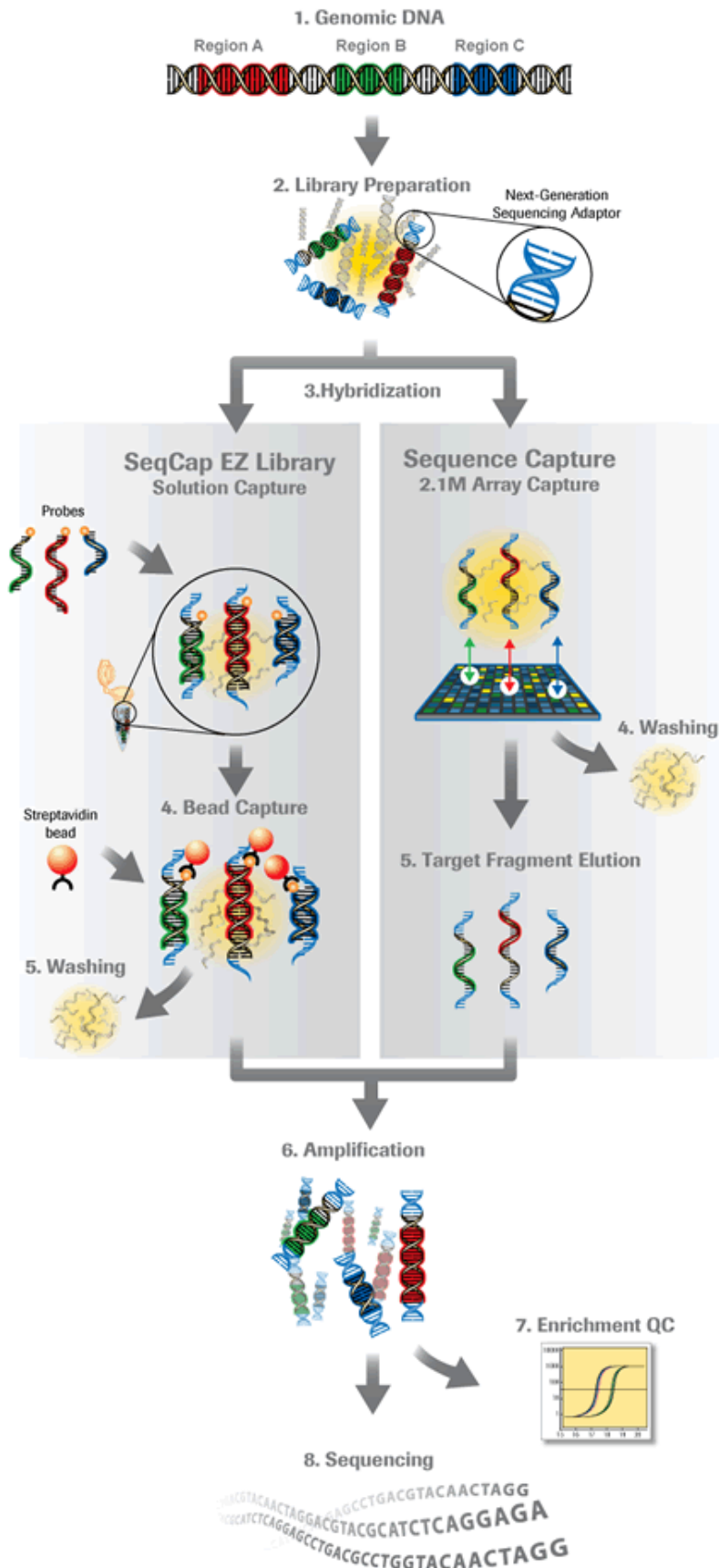


Abb. 2.1: Ablauf der Sequenzierung beim NGS (Quelle: <http://www.nimblegen.com/products/seqcap/>). Die Beschreibung der einzelnen Schritte sind aus dem Sequence Capture Protokoll zu entnehmen.

Sequence Capture Protokoll (Quelle: www.nimblegen.com/products/seqcap/):

1. Hier werden Oligonukleotide oder ein Array die gegen die gewünschten Regionen im Genom gerichtet sind eingesetzt
2. Mit Hilfe der genomischen DNA wird eine Standardbibliothek erzeugt und zerkleinert
3. Durch Hybridisierung werden die vorher erzeugten Bruchstücke der Bibliothek auf die Oligonukleotide oder den Array angelagert

Die Schritte vier und fünf unterscheiden sich je nachdem welche Methode verwendet wird.

Bei der SeqCap EZ Bibliothek sind die DNA-Oligonukleotide in der Lösung.

4. In diesem Schritt werden Streptavidin-Beads dazu verwendet die Komplexität von Capture-Oligonukleotiden und der genomischen DNA zu reduzieren
5. Fragmente die nicht gebunden sind werden durch das Waschen entfernt

Beim Sequence Capture werden die Proben, die für das Abfangen dienen, auf den Array synthetisiert.

4. Waschen: Fragmente die nicht gebunden wurden, werden durch das Waschen entfernt
5. Die angereicherten Fragmente werden von dem Array eluiert
6. Amplifizierung der angereicherten Fragmente durch PCR
7. Kontrolle der Qualität der Anreicherung durch qPCR
8. In diesem letzten Schritt ist die DNA fertig um sequenziert zu werden. Das Produkt sind angereicherte Zielregionen, die durch Hochdurchsatz-Sequenzierung bestimmt werden können

2.2.7 Identifizierung von neuen TSA

Für die Identifikation von TAA bzw. TSA im Hinblick auf eine patientenspezifische Tumor-Vakzinierung müssen zunächst verschiedene HLA-Liganden, die auf einer Zelle präsentiert werden, identifiziert werden, wofür mit Massenspektrometrie ein geeignetes Werkzeug zur Verfügung steht. Für unsere Liganden-Analysen wurden Massenspektrometer wie das Q-ToF Ultima der Firma Waters, vor allem aber das Hybridmassenspektrometer Orbitrap LTQ XL der Firma Thermo Scientific genutzt.

Mit Hilfe der Massenspektrometrie können Massen von Peptiden in der Gasphase bestimmt werden, wobei diese Peptide in einer ionisierten Form vorliegen müssen, da die Bestimmung der Molekülmassen durch den Masse/Ladungs Quotienten berechnet bzw. detektiert wird. Diese Art der Massenbestimmung hat ihre Anfänge bereits um 1900, zu dieser Zeit hatten J.J Thomson²²¹ und sein Student F. W. Aston²²² bereits an einer solchen Methode der Massenbestimmung gearbeitet.

Durch die ESI (Elektrospray-Ionisierung)-Methode ist es möglich, die Liganden „sanft“ zu ionisieren.

2.2.8 Elektrospray-Ionisierung

Der Begriff der sanften Ionisation hat seinen Ursprung in den frühen 1980er Jahren, damals wurden Biomoleküle durch *electron impact* (EI) oder mit *chemical ionization* (CI) ionisiert²²³. Nachteil beider Methoden ist allerdings, dass die Probe dabei verdampft wird.

Die ESI-Methode ist daher etwas sanfter, hierbei werden die Ionen durch eine Glaskapillare versprüht und durch das Anlegen einer Spannung an der Spitze wird der Übergang von der Flüssigphase in die Gasphase gewährleistet. Weiterhin wird an der Spitze der Glaskapillare ein Kegel sichtbar, der durch einen Ladungsüberschuss an der Spitze entsteht und als Taylor-Kegel bezeichnet wird²²⁴. Neben dem anliegenden elektrischen Feld wird die hohe Temperatur an der Kegelspitze genutzt um das Lösungsmittel in dem sich die Peptide be-

finden zu verdampfen wodurch sich die Ladungsdichte erhöht²²⁵. Erreicht die Ladungsdichte an der Tröpfchenoberfläche die so genannte Rayleigh-Grenze²²⁶, d. h. eine bestimmte Grenze bei der die Ladungen so dicht aneinander liegen, dass sie sich aufgrund ihrer gleichsinnigen Ladungen abstoßen, so kommt es zu einer Coulomb-Explosion. Durch die Coulomb-Explosion werden die Tröpfchen immer weiter verkleinert. Allerdings ist dieser Prozess bisher noch nicht vollständig aufgeklärt, weshalb es zwei Postulate gibt die dieses Phänomen der Ionenentstehung zu beschreiben versuchen.

Das erste Modell, das *charged residue model* (CRM) stammt von Dole, der davon ausging, dass aus Tropfen, die nur noch ein Analyt enthalten und einen Radius von 1 nm besitzen, durch die Verdampfung des Lösungsmittels gasförmige Ionen entstehen (siehe Abb 2.2)²²⁷.

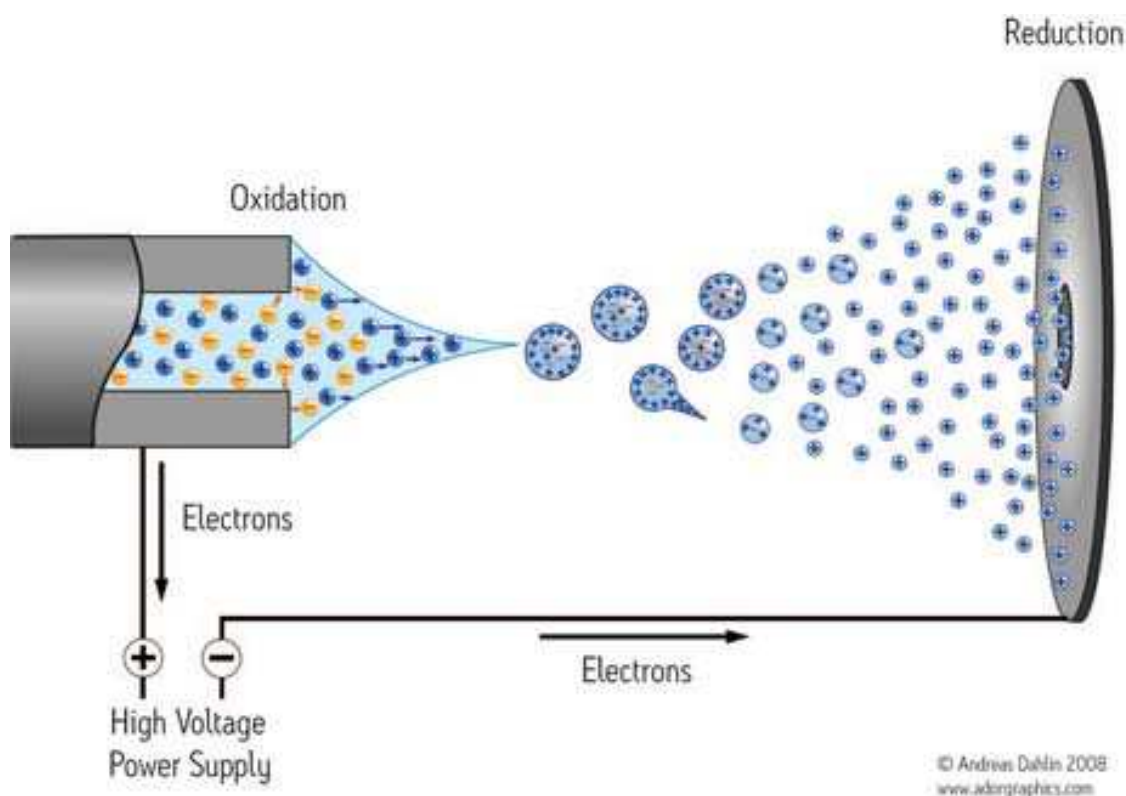


Abb. 2.1: Entstehung von geladenen Analyten beim ESI (Quelle: http://www.waters.com/webassets/cms/category/media/other_images/primer_ms_Id_AP%20ESI%20figure.jpg).

Im Gegensatz dazu beschreiben Irbarne und Thomson in ihrem *ion emission model* (IEM), dass bereits durch die erhöhte Ladungsdichte und durch Coulomb-Explosionen gasförmige Ionen entstehen können²²⁸.

Die dadurch in der Gasphase entstandenen Ionen befinden sich am Eingang des Massenspektrometers und gelangen dann in das MS²²⁹.

Ein besonderes Merkmal der Elektrospray-Ionisation ist, dass sich hier mehrfach geladene Ionen bilden $[M + nH]^{n+}$ können. Diese mehrfach geladenen Ionen zeigen sich im Spektrum als Folge von Ionensignalen in einem Masse-zu-Ladungsverhältnis von $m/z = (M + nH)/n$. Dabei kann das Proton n Werte zwischen eins und der maximalen Ladungszahl des gemessenen Proteins oder Peptids annehmen²³⁰. Dadurch können nun Serien entstehen, die aus mehreren *Peaks* bestehen. Die Erfahrung in unserem Labor zeigt, dass bei Peptiden mit einer Masse von 800 bis ca. 2000 Da (Dalton) meist zweifach und dreifach geladene Ionensignale auftreten, die anhand ihres Abstandes zwischen den Isotopenpeaks bestimmt werden können.

Eine weitere Methode ist die Nanoflow-Elektrospray-Methode, die von Wilm und Mann im Jahr 1996 entwickelt wurde²³¹. Hierbei wird eine spezielle Goldbeschichtete, lang gezogene Glaskapillare verwendet, die es durch ihre Form ermöglicht, Proben im Mikroliter-Bereich aufzunehmen. Durch diese Methode ist es möglich Proben im *off line*-Modus zu messen. Eine Besonderheit dieser Methode ist die verglichen mit der klassischen ESI-Methode erhöhte Sensitivität, da hier in einem Bereich von ungefähr 5-1000 nl/min gearbeitet wird.

2.2.9 Orbitrap Massenspektrometer

Die Orbitrap LTQ läutete ein neues Zeitalter in der Massenspektrometrie ein. Aufgrund steigender Anforderungen zur Analyse immer komplexerer Proben war es nötig ein Massenspektrometer zu entwickeln, das aufgrund seiner hohen Massengenauigkeit, Sensitivität und Auflösung diesen neuen Anforderungen gerecht werden konnte weshalb Makarov et al. die Orbitrap entwickelten^{215, 232}.

Die Orbitrap LTQ ist ein Hybrid-MS und MSⁿ Instrument, das ein LTQ-Massenspektrometer mit einer Orbitrap kombiniert. Im vorderen Teil des Gerätes befindet sich die Ionenfalle und im hinteren Teil die so genannte FT (Fourier Transformation) mit der Orbitrap, die durch die sogenannten, *Guide Quadrupole*, *Transport Quadrupole*, *Storage Quadrupole* und *Transfer Lenses* miteinander verbunden sind (siehe Abbildung 2.3)²³³

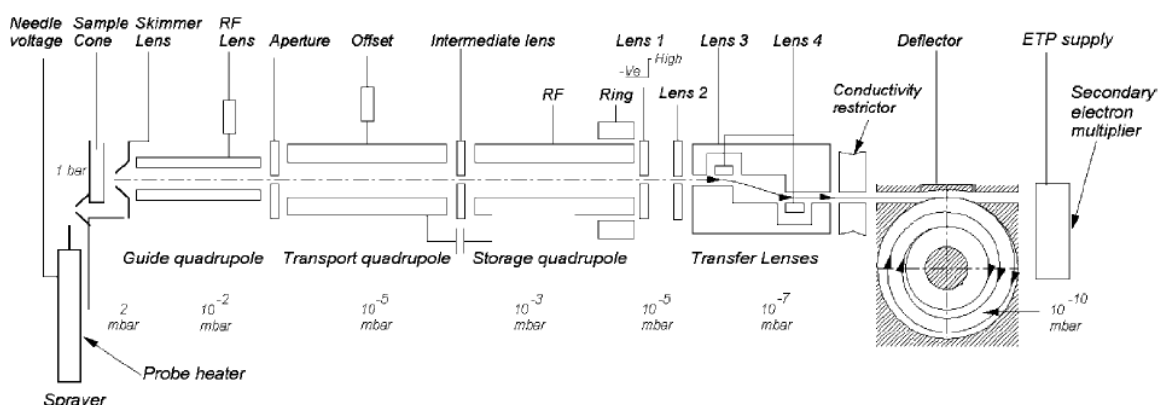


Abb. 2.3: Experimenteller Aufbau eines Orbitrap-Massenspektrometers, ausgehend von der Quelle über die drei Quadrupole, der Transferlinsen, dem Detektor und der ETD.²³³

Wie bei Massenspektrometern allgemein üblich werden die Ionen am Eingang des Probenkonus durch ESI erzeugt. Diese Ionen werden dann durch den Radiofrequenz-Quadrupole, auch *Guide Quadrupole* genannt, in den Transport-Quadrupole geleitet. Von dort gelangen die Ionen dann in den Storage-Quadrupole. Am Ende des storage quadrupole befindet sich ein Ring, der durch

das Anlegen eines Gleichstroms polarisiert werden kann wodurch ein kleines axiales Potential im Inneren dieses Quadrupols erzeugt wird. Durch dieses Potential gemeinsam mit dem Kollisionsgas werden die Ionen gerade so weit abgebremst, dass sie sich an dieser Stelle ansammeln. Wenn sich nun genügend Ionen während einer bestimmten Zeit (10-400 ms) angesammelt haben, wird die Linse am Ende des *Storage-Quadrupole* durch ein Signal geöffnet und es entsteht ein starkes elektrisches Feld entlang der Achse dieses Quadrupols durch die hohe Ansammlung von Ionen, was nachfolgend zu einer schnellen Evakuierung des *Storage-Quadrupole* führt. Auf diese Weise können sich die Ionenpakete in extrem kurzen Impulsen von 100-200 ns dreidimensional in Richtung Orbitrap ausdehnen^{215, 232}. Im Verlauf hat sich die Form des *Storage-Quadrupole* etwas verändert, was sich in einer neuen Namensgebung niederschlug, nämlich C-Trap. Die Rationale die hinter der Entwicklung der *C-Trap* steckt ist sehr plausibel. Bisher war es durch eine axiale Ausrichtung nur für wenige hundert Nanosekunden möglich den storage Quadrupole mit den Ionenpaketen zu entleeren da das Raum/Ladungsverhältnis begrenzt ist, und womit das maximale physikalische Limit des Gerätes schnell erreicht war²³⁴. Um dieses Problem zu minimieren bzw. zu lösen und um eine größere Anzahl von Ionen ansammeln zu können, erfolgte die Ansammlung von Ionen deshalb nicht mehr axial sondern radial was sich in der Orbitrap LTQ XL dann als geschwungener Quadrupol oder auch *C-Trap* wiederfindet (siehe Abb 2.5)^{235, 236}. Der Name *C-Trap* leitet sich daher von der C-Form des Geräteaufbaus ab.

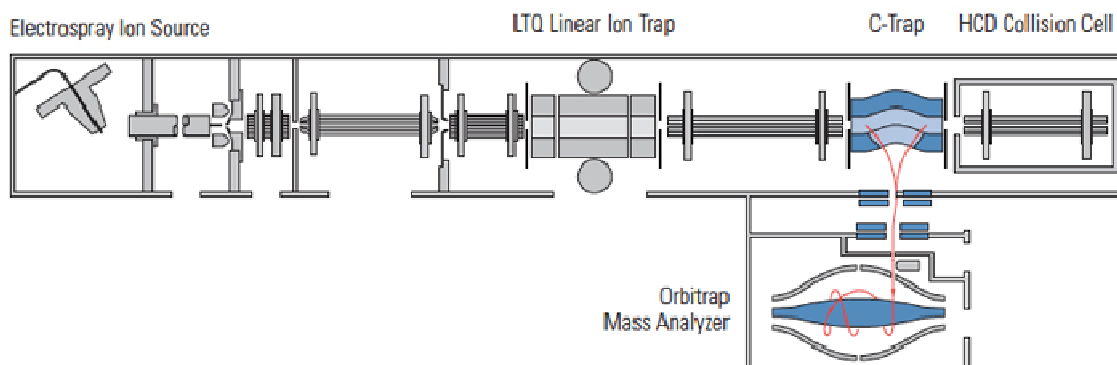


Abb. 2.4: Schematischer Aufbau eines Orbitrap Massenpektrometers. Ausgehend von rechts besteht die Orbitrap aus folgenden Hauptkomponenten, der API-Quelle für die Erzeugung der Ionen, dann der linearen Ionenfalle, der C-Trap, der HCD-Zelle und schließlich des Orbitrap-Massenanalysators (Quelle: <http://planetorbitrap.com/ltq-orbitrap-xl>).

Nach der Ansammlung von genügend Ionen in der *C-Trap* werden definierte Ionenpakete an die Orbitrap, welche die Form einer Spindel bestehend aus einer inneren und einer äußeren Elektrode aufweist (siehe Abb. 2.5), zur Massenbestimmung weitergeleitet.

Am Eingang zur Orbitrap befinden sich nun kleine Ionenpakete mit unterschiedlichster Masse und wenigen Millimetern Länge, die sich nach Eintritt in die Orbitrap radial in einem elektrostatischen Feld bewegen, siehe Abb. 2.6. Anhand der Frequenz mit der sich die Ionenpakete in diesem elektrostatischen Feld bewegen bzw. der Rotation, kann man da die Amplitude für alle Ionen identisch ist auf die Masse des jeweiligen Paketes zurückschließen. Daher ergibt sich für die Massenberechnung folgende Formel:

$$\omega = \sqrt{\frac{z}{m} k}$$

Mit:

ω = Winkelgeschwindigkeit

m = Masse

z = Ladung

k = Feldkrümmung

Zusätzlich wird die Spannung die an der zentralen bzw. der umgebenden Elektrode anliegt konstant gehalten, wodurch verhindert werden soll, dass es zu einer Massenveränderung während der Messung kommen kann und was zusätzlich eine höhere Massengenauigkeit gewährleistet ²³⁴.

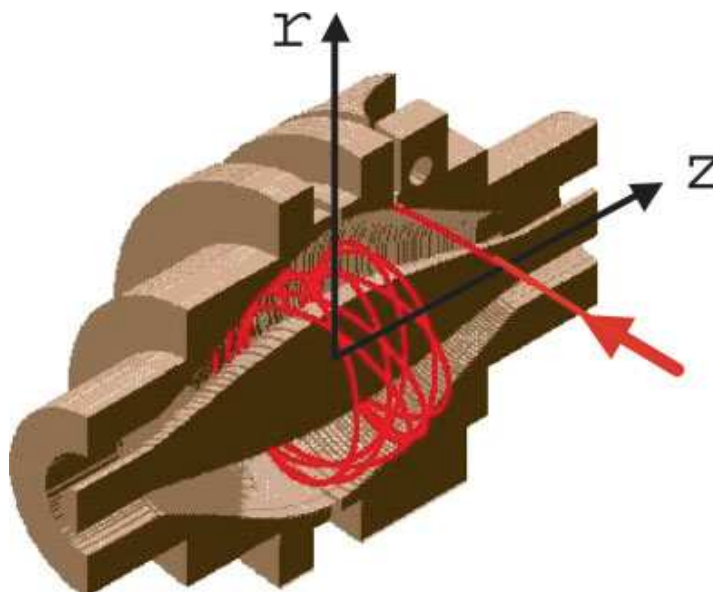


Abb. 2.5: Orbitrap-Massenanalysator im Querschnitt. In rot ist der schematische Verlauf der Ionen auf der spiralen Bahn in der Orbitrap ²³³.

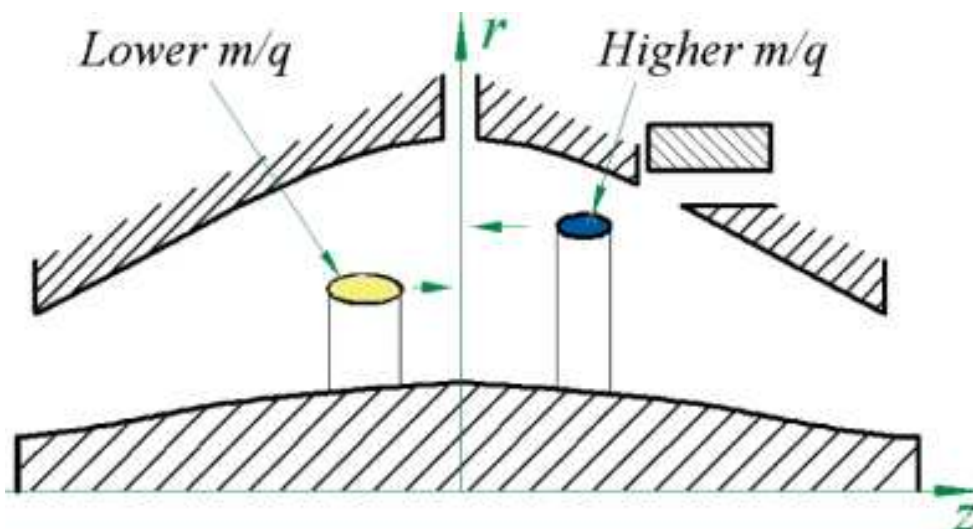


Abb. 2.6: Ionenpakete von unterschiedlichen m/z stabilisiert auf der z -Achse der Orbitrap ²³³

Durch die Orbitrap LTQ XL sind zwei Arten von Fragmentierungen möglich. Zum einen gibt es die *collision induced decomposition* (CID), dabei werden durch Anlegen einer Spannung und Edelgas-Zufuhr die zu messenden Peptide oder Proteine fragmentiert. Weiterhin gibt es die Fragmentierung mit *higher energy C-Trap dissociation* (HCD), im Rahmen dieser Methode werden bereits fragmentierte Ionen aus der *C-Trap* in einen *Octapole* geleitet und dort nochmals durch das Anlegen einer Spannung fragmentiert, danach gelangen die Ionen von dort wieder über die *C-Trap* zur Massendetektion in die Orbitrap. Vorteil der HCD-Methode ist, dass man so auch posttranslationale Modifikationen (PTM) besser detektieren kann ²³⁷.

2.2.10 LC/MS

Bei der LC/MS (Liquid Chromatography Mass Spectrometry) wird ein *high performance liquid chromatography*-System (HPLC) direkt an ein Massenspektro-

meter gekoppelt. Mittels der HPLC ist es möglich die Probenkomplexität zu reduzieren. Die Verbindung der HPLC mit dem Massenspektrometer erfolgt über eine μ -Kapillarsäule, die durch einen beschichteten Emitter an der Quelle ein konstantes Spray erzeugt. Diese Quelle ist eine ESI-Quelle wie sie im Abschnitt 2.2.8 beschrieben wurde und erzeugt die Ionen in der Öffnung zum Massenspektrometer. Mit dieser Kopplung ist eine *online*-Detektion aller Moleküle möglich, die von der HPLC eluiert werden, wodurch mit entsprechender Software MS- und MS/MS-Spektren aufgenommen werden können.

Die μ -Kapillarsäulen beinhalten Kieselgel als Packmaterial, das mit RMe_2SiCl behandelt wurde, wobei wir in unseren Experimenten C18 ($\text{C}_{18}\text{H}_{37}$)-Material verwenden.

Mit diesem Material ist es möglich durch hydrophobe Wechselwirkungen Peptide an das C18-Material zu binden. Durch einen Flüssigkeitsgradienten, der von der wässrigen Lösung prozentual bis zu einer Lösungsmittelphase verändert wird, können diese gebundenen Peptide graduell abgelöst bzw eluiert werden. Bei welchem prozentualen Anteil von wässriger Phase zu Lösungsmittel sich dann ein Peptid vom C18-Material wieder ablöst, ist unter anderem vom strukturellen Aufbau des Peptides abhängig. Mit dieser Methode können nun komplexe Peptidmischungen sehr gut aufgetrennt werden, was die Analyse von komplexen Proben stark vereinfacht und zusätzlich Proben mit geringen Volumen aufkonzentriert was die Sensitivität erhöht.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde ein Eksigent nanoLC-2D-System verwendet. Diese HPLC besitzt zwei unabhängig voneinander betriebene Pumpensysteme (Channel 1 und Channel 2), was einen ununterbrochenen Probenfluss ermöglicht. Der Kanal 1 hat eine hohe (1-20 $\mu\text{l}/\text{min}$) und der Kanal 2 eine niedrigere Flussrate (20 – 1000 nl/min). Mit der hohen Flussrate wird die Probe von der Probenschleife zum Waschen und Entsalzen auf die Vorsäule geladen und die niedrigere Flussrate wird dann für die Elution der Proben verwendet. Für unsere Messungen wurde das gesamte HPLC-System zuerst mit 100% des Lösungsmittels B (80% AcN, 0,1% FA) für 30 min gewaschen und dann für 40 min mit 100% Lösungsmittel A (2% AcN, 0,1% FA) gespült. Nachdem das System mit Lösungsmittel A äquilibriert wurde, wurde nachfolgend über den *Auto-sampler* die in Lösungsmittel A gelöste Probe über die Probenschleife auf die Vorsäule geladen und dort gewaschen und entsalzt. Danach wurden die ge-

bundenen Peptide mit einem linearen Gradienten von 0%-55% Lösungsmittel B für 95 min von der Vorsäule eluiert und nachfolgend über eine mit C18 gepackte Trennsäule weiter aufgetrennt. Die Elution der Probe von der Vorsäule über die Trennsäule erfolgte dann mit einem Gradienten von 0% Lösungsmittel B bis 55% B über 120 min bei einer konstanten Flussrate von 300 nl pro Minute auf Kanal 2. Anschließend erfolgte eine Erhöhung des Gradienten auf 60% B während 5 min und weiterhin auf 100% Lösungsmittel B um die Säule komplett zu waschen. Die Trennsäule ist an einen PicoTip gekoppelt der die ESI-Quelle bildet und ein konstantes Elektrospray am Eingang zum Massenspektrometer erzeugt. Durch die zusätzliche Trennsäule können die Peptide nochmals weiter aufgetrennt werden.

Die *online*-Messung der eluierten Peptide findet im Massenspektrometer statt. Dabei wird die Auswahl der zu messenden Moleküle durch die Einstellungen des Massenspektrometers über die jeweilige das Gerät steuernde Software bestimmt. Zunächst wurde in unseren Versuchen ein Übersichtsscan gemacht, dieser Scan nimmt alle Ionen auf die von der HPLC eluiert werden. Danach findet die Auswahl der zu fragmentierenden Massen statt nach dem Kriterium ob diese Moleküle zu den fünf Massen mit höchster Intensität gehören und hinsichtlich der richtigen Ladung. Der Übersichtsscan erfolgte bei einer Auflösung von 60000, die Auswahl der Vorläuferionen erfolgt in der FT und die CID Fragmentierung in der Ionenfalle. Für den aufgenommenen Massenbereich wurde ein Bereich von $m/z = 400$ bis $m/z = 800$ gewählt. Die Einstellungen für Ionenfalle und Orbitrap sind in Tabelle 2.3 und 2.4 aufgelistet.

Für unsere Versuche wurden zwei verschiedene Methoden verwendet. Die erste Methode ist eine Standardprozedur nach der alle Proben gemessen werden, die zweite Methode umfasst die Benutzung einer Einschlussliste, mit der gezielt Massen zur Fragmentierung ausgewählt werden können. Zumeist sind diese ausgewählten Moleküle nur in sehr geringer Konzentration vorhanden, was mit höheren Scanzeiten ausgeglichen werden kann. Die für diese Methode verwendeten Einstellungen sind in Tabelle 2.3 und Tabelle 2.4. aufgelistet.

Tabelle 2.3: Einstellung der Ionenfalle und Orbitrap für Standardmessungen. Aufgelistet sind die *Events*, die die maximale Anzahl von Ionen angibt die akkumuliert werden sollen, der *Microscan* und der Zeit, die angibt wie lange die Akkumulation maximal dauern darf (*Max Ion Time* (ms))

	Events	Microscans	Max Ion Time (ms)
Ion Trap Zoom AGC Target	3000.00	1	50.00
Ion Trap Full AGC Target	30000.00	1	50.00
Ion Trap SIM AGC Target	10000.00	1	50.00
Ion Trap MSn AGC Target	5000.00	1	2000.00
FTMS Full AGC Target	1000000.00	1	500.00
FTMS SIM AGC Target	50000.00	1	500.00
FTMS MSn AGC Target	1000000.00	1	1000.00

Tabelle 2.4: Einstellungen der Ionenfalle und Orbitrap für die Verwendung einer Einschussliste. Aufgelistet sind die *Events*, die die maximale Anzahl von Ionen angibt die akkumuliert werden sollen, der *Microscan* und der Zeit, die angibt wie lange die Akkumulation maximal dauern darf (*Max Ion Time* (ms))

	Events	Microscans	Max Ion Time (ms)
Ion Trap Zoom AGC Target	3000.00	1	50.00
Ion Trap Full AGC Target	30000.00	1	50.00
Ion Trap SIM AGC Target	10000.00	1	50.00
Ion Trap MSn AGC Target	5000.00	1	500.00
FTMS Full AGC Target	1000000.00	1	500.00
FTMS SIM AGC Target	50000.00	1	500.00
FTMS MSn AGC Target	1000000.00	1	1000.00

2.2.11 Interpretation von MS/MS-Spektren (Tandem-MS-Spektren)

Um die Peptid-Sequenzen zu erhalten wurden die aus dem HCC Tumor- und Normalgewebe isolierten Peptide massenspektrometrisch analysiert, die Messung wurde wie in Abschnitt 2.2.10 beschrieben durchgeführt und die MS/MS-Spektren der fragmentierten Peptide (CID) aufgezeichnet.

Bei der Tandem-Massenspektrometrie erfolgt zuerst die Aufnahme der Vorläuferionen in der FT, welche dann zur Fragmentierung in der Ionenfalle ausgewählt wurden. Da die Fragmentierung nur an bestimmten Stellen im Massenspektrometer erfolgen kann, nennt man diese Methode auch ortsabhängige Fragmentierung.

Fragmente entstehen hauptsächlich durch den Bruch des Peptidrückgrats eines Peptids²³⁸⁻²⁴⁰.

Die auf diese Weise gemessenen Produkt-Ionen sind in der Regel durch den Bruch der Hauptkette eines Peptids entstanden. Diese Bruchstücke werden als N-terminales b-Bruchstück (Abb. 2.7) beziehungsweise als C-terminales y-Bruchstück (Abb. 2.7) bezeichnet. Bruchstücke, an denen der geladene C-terminale Teil sitzt, nennt man x-, y- oder z- Ionen (Abb. 2.7).

In der Regel finden sich in den zu analysierenden Fragmentspektren b- und y-Ionen. Die Unterscheidung verschiedener Ionenserien ist dadurch möglich, dass man durch die Abgabe von Kohlendioxid ($\Delta m = 28$ Da) an der Hauptserie, also am b-Ion, das dazugehörige a-Ion im Spektrum findet. Die Nebenserien, die man zu den Hauptserien im Spektrum sieht, sind durch die Abgabe von Wasser ($\Delta m = 18$ Da) identifizierbar. Dies sieht man vor allem bei den Aminosäuren S, T, D und E. Das Abbrechen von Ammoniak ($\Delta m = 17$ Da) ist bei den Aminosäuren Q, K und R zu beobachten, während das Abbrechen von Methylsulfensäure ($\Delta m = 64$ Da) bei einem oxidierten M zu sehen ist.

Als weitere Hilfestellung für die Interpretation von Fragmentspektren können Immoniumionen (Abb. 2.8) herangezogen werden. Immoniumionen sind Ionen, die durch Wasserabspaltung aus freien Aminosäuren entstehen und eine Masse von weniger als 200 Da haben. Sie sind meist ein Hinweis darauf, dass diese Aminosäure irgendwo im Fragment bzw. in der gesuchten Sequenz vorkommt.

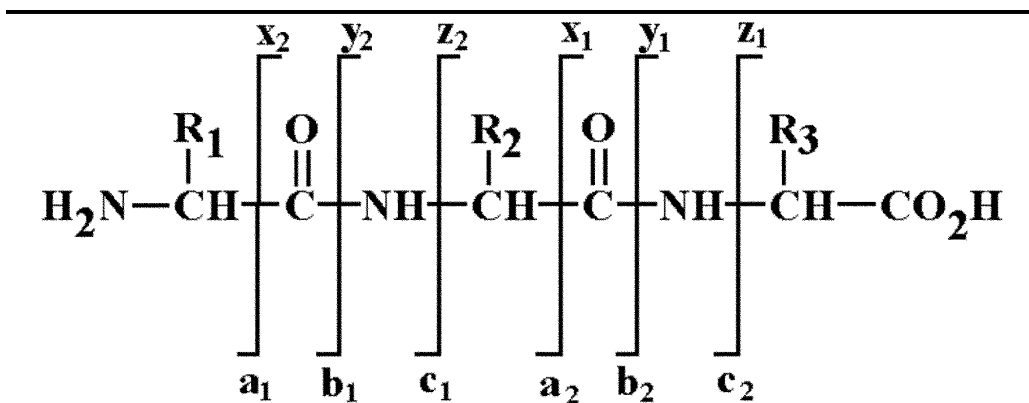


Abb. 2.7: Fragmentierungsschema der Hauptkette eines Peptids. Nomenklatur nach ^{240, 241, 242}

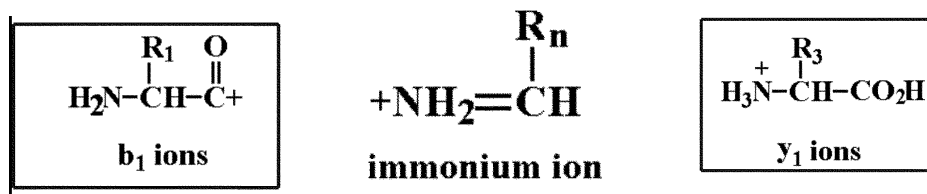


Abb. 2.8: Strukturformeln a.) b₁- und y₁-Ion b.) Immoniumion ²⁴³

Die vollständige *de novo*-Sequenzierung eines bisher nicht bekannten Peptids ist sehr komplex und folgt nicht immer den oben beschriebene Regeln. Das heißt zwar nicht, dass die Sequenzierung unmöglich wäre, sie bedarf allerdings der Übung, der Zeit und vieler Geduld.

Werden aber Peptide von bereits bekannten Organismen untersucht, so existieren davon in der Regel weitreichende Informationen zu Peptid- und Nukleotidsequenzen und eine *de novo*-Sequenzierung ist nicht notwendig. Damit reicht eine Sequenz von 3-5 Aminosäuren gemeinsam mit der Gesamtmasse des Peptids, damit man Internet-basiert die Sequenz bestimmen kann. Eines dieser Programme, das im Internet (http://www.matrixscience.com/search_form_select.html) frei zugänglich ist, ermöglicht das Auffinden und Zuordnen der gesuchten Sequenz und des Ursprungsproteins in einem bekannten Organismus ²⁴⁴.

Tabelle 2.5.: Masse von Aminosäuren im MS/MS-Spektrum. Aufgelistet sind die AS, mit Ein-Buchstaben, Drei-Buchstaben-Code, Aminosäure, durchschnittlicher Masse und der akuraten monoisotopischen Masse Quelle: www.planetorbitrap.com)

<i>Single Letter Code</i>	<i>Three Letter Code</i>	<i>Amino Acid</i>	<i>Average Mass</i>	<i>Accurate Monoisotopic Mass</i>
A	Ala	Alanine	71.07870	71.03712
C	Cys	Cysteine	103.14500	103.00919
D	Asp	Aspartic Acid	115.08850	115.02695
E	Glu	Glutamic Acid	129.11560	129.04260
F	Phe	Phenylalanine	147.17720	147.06842
G	Gly	Glycine	57.05170	57.02147
H	His	Histidine	137.14140	137.05891
I	Ile	Isoleucine	113.15980	113.08407
K	Lys	Lysine	128.17450	128.09497
L	Leu	Leucine	113.15980	113.08407
M	Met	Methionine	131.19940	131.04050
N	Asn	Asparagine	114.10390	114.04293
P	Pro	Proline	97.11680	97.05277
Q	Gln	Glutamine	128.13091	128.05858
R	Arg	Arginine	156.18800	156.10112
S	Ser	Serine	87.07800	87.03203
T	Thr	Threonine	101.10510	101.04768
V	Val	Valine	99.13280	99.06842
W	Trp	Tryptophan	186.21410	186.07932
Y	Tyr	Tyrosine	163.17661	163.06332

Die oben beschriebene Methode Fragmentspektren auszuwerten ist relativ zeitaufwändig und dient aufgrund der steigenden Datenmengen, die durch immer bessere Massenspektrometer entstehen, meist nur noch als Werkzeug um Peaks bzw Ionenfragmente in einem Fragmentspektrum zu erklären. Wenn man lediglich die Massenspektrometer in unseren Laboren vergleicht, so hat sich die Menge der identifizierbaren Peptide vom Q-TOF-Ultima zur LTQ-XL unter Verwendung einer JY-Zelllinie als Referenz um den Faktor 10 erhöht. Ein zusätzlicher Vorteil der sich mit der neuen Massenspektrometergeneration ergeben hat, ist die Möglichkeit der Auswertung von großen Datenmengen mit

einer Software, welche die *Peak*-Annotation automatisch vornimmt und gleichzeitig die gemessenen Peptide im Vergleich mit verschiedenen Datenbanken und Spezies zuordnen kann.

Die von uns verwendete Software ist Proteome Discoverer (Vers. 1.1). Mit dieser Software können Rohdaten innerhalb von etwa 3-10 min prozessiert werden sofern man sich auf eine Spezies beschränkt, bei einer Suche gegen alle Taxonomien hingegen ist auch eine Dauer von Tagen zur Prozessierung möglich. Mit den prozessierten Dateien erhält man weiterhin Informationen zur gefundenen Peptidsequenz, Genlokus, Intensität, Ladung etc. Weiterhin von Relevanz ist der Ionscore, Rang und delta ppm. Der Ionscore gibt an wie gut ein Spektrum aufgrund seiner Fragmente zu einem Peptid passt je höher dieser ist desto besser passt das Spektrum. Durch den Rang wird angegeben, ob es zu der gefundenen Masse noch ein anderes möglicherweise passendes Peptid gibt und durch die Delta ppm wird die Massenabweichung von einer errechneten theoretischen Masse des angenommenen Peptides angegeben. Im Rahmen unserer Auswertung nutzen wir einen Filter, der alle Peptide unter dem 3. Rang mit einer Ionscore unter 20 und einer delta ppm ≥ 3 ppm aus der Ergebnisliste entfernt.

Ein weiteres Modul das Verwendung findet um große Datenmengen zu handhaben ist die Software Open-MS, welche auch die Schnittstelle zur Bioinformatik bildet. Mit dieser Software können Prozesse wie die Auswertung der Daten aus der Genom-Sequenzierung und die anschließende Anpassung der gefundenen mutierten Peptide auf unsere Vorhersage-Plattform SYFPEITHI für HLA-Liganden angewandt werden. Mit dem Zusatzprogramm ToppView, das Bestandteil der Open-Ms Software ist, lassen sich weiterhin *Pipelines* erstellen, die es ermöglicht verschiedene Prozesse zu synchronisieren (siehe Abb. 2.9).

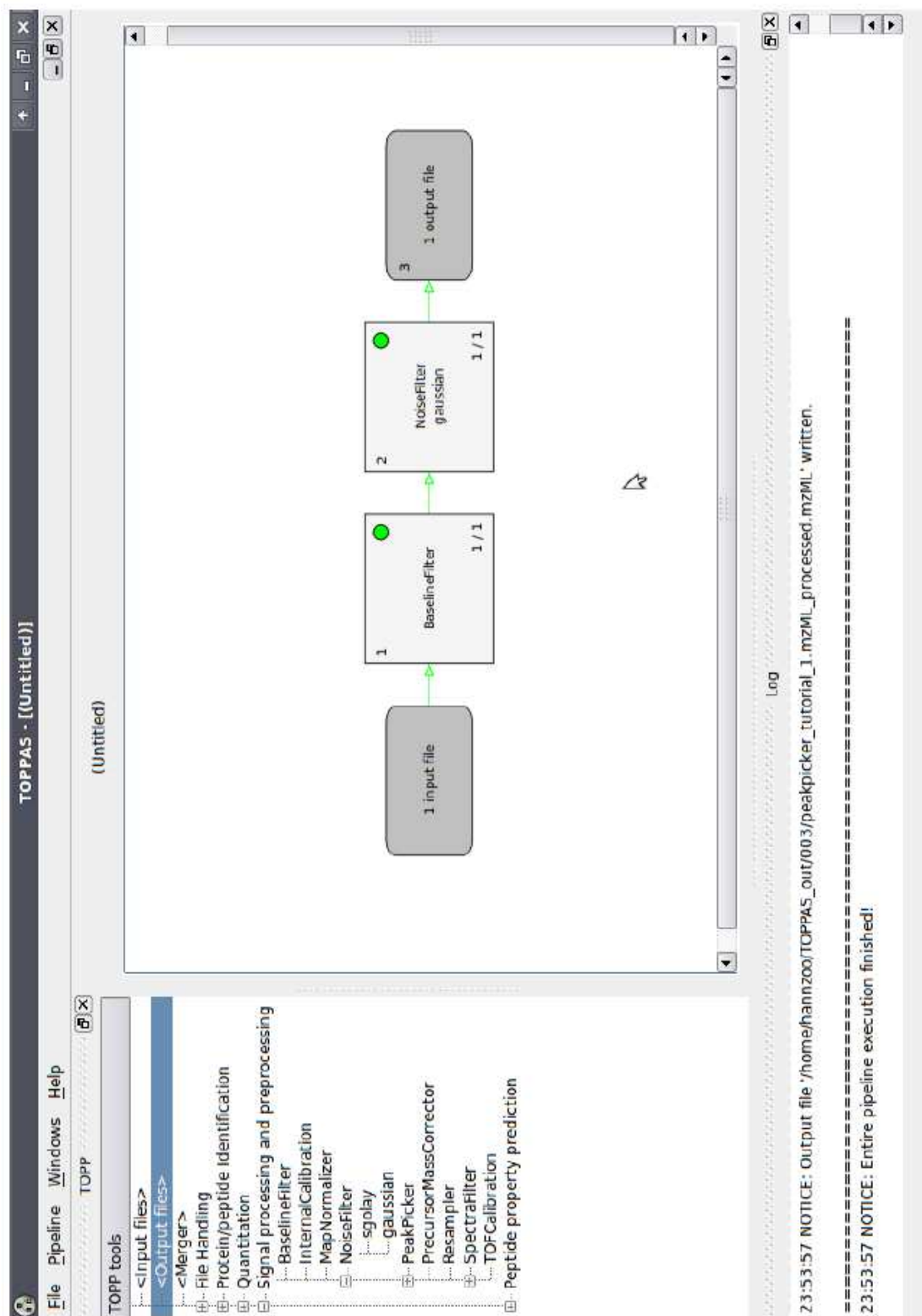


Abb. 2.9: Workflow in der Opensource-Software Open-MS im Modul Toppas. Im *Input-File* wird die von dem Massenspektrometer erzeugte Raw-File bzw. die ohdaten eingelesen, dannach werden Softwarespezifische Filter verwendet und am Ende erhält man ein *Output-File* in dem z.B. ausgelesene Massen von Peptiden stehen (Quelle: Screenshot aus OpenMS).

3 Ergebnisse

3.1 Exomanalyse

3.1.1 Hintergrund und Überblick zu diesem Versuch

Die Idee einer patientenindividuellen Vakzinierung gegen Tumoren zu implementieren wurde im Jahre 2002 von Hans-Georg Rammensee et al. in Tübingen formuliert bzw. konkretisiert. Diese Idee die damals erstmalig beschrieben wurde, vereinigte die Methoden der Expressionsanalyse auf RNA-Ebene sowie der HLA-Ligandom-Analyse, womit in Kombination in fünf Einzelschritten eine patientenindividuelle Vakzinierung erreicht werden sollte²⁴⁵. Inzwischen ist man von der Idee der Expressionsanalyse abgekommen und man hat die Aufmerksamkeit auf das Finden von somatischen Mutationen gelegt.

Der Startschuss zur Verwirklichung dieser Idee fiel im Jahr 2009 mit der Genehmigung des Antrages „*IndividualLIVER*“ durch das BMBF. In Rahmen dieses Projekt sollte die oben angeführte Idee von Hans-Georg Rammensee et al. untersucht und realisiert werden. Obwohl die Isolierung von Peptiden aus Tumor- und Normalgewebeoberfläche zwischenzeitlich eine bereits etablierte Methode in der Abteilung für Immunologie in Tübingen darstellte, so wurde mit der Kombination dieser Methode mit der Methodik der Exomanalyse Neuland betre-

ten. In den folgenden Kapiteln werden deshalb die Exomanalyse und der Versuch ihrer Etablierung in diesem Zusammenhang genauer beschrieben.

3.1.2 Etablierung der Exom-Sequenzierung

Nachdem sowohl Tumor- als auch Normalgewebe verschiedener Patienten zu Untersuchungszwecken erhalten werden konnte, wurden ungefähr 50% des erhaltenen Materials in unserer Abteilung durch Massenspektrometrie analysiert. Die verbleibenden 50% des Materials wurden parallel für die Exomanalyse durch das Universitätsklinikum Tübingen Institut für Humangenetik verwendet. Die Sequenzierung erfolgte nach den entsprechenden Standardprotokollen dieser Einrichtung. Die Auswertung der erhaltenen Daten erfolgte dann mit dem Programm GALAXY^{246, 247}, nach bestimmten nachfolgend aufgeführten Kriterien (siehe Abbildung 3.1).

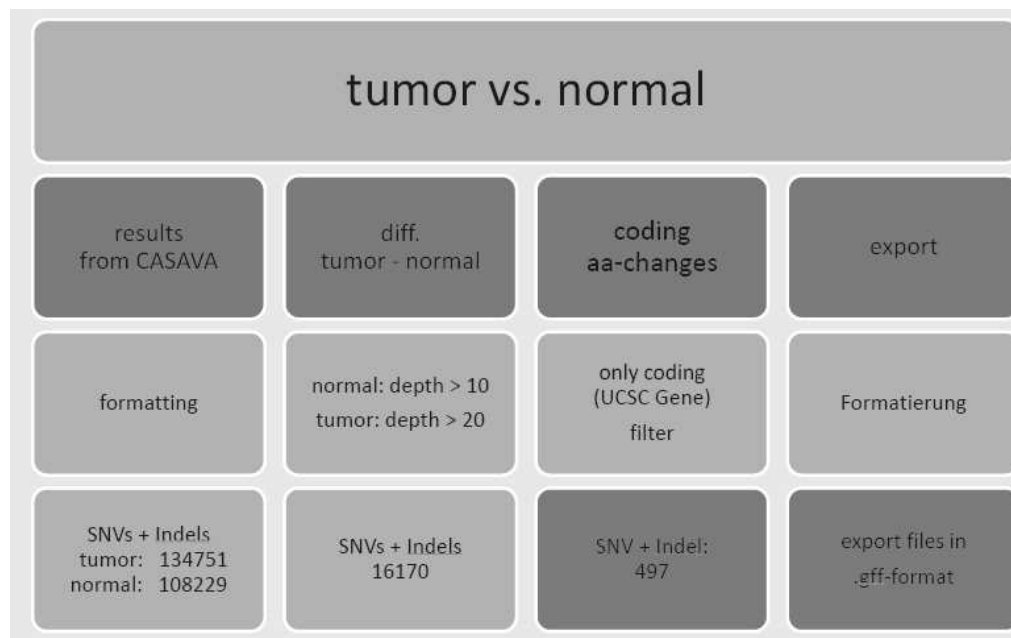


Abb. 3.1: Filterkriterien zur Findung von Mutationen im Exom. Aufgelist sind die verschiedenen Schritte und Filterkriterien die zum Finden von Mutation verwendet wurden. Zuerst wurden mit dem Program CASAVA die Sequenzdaten erzeugt und formatiert. Durch strikere Filterkriterien in Tumor und Normalgewebe reduzierte sich die Menge von den zu analysierenden SNV + Indels um ca. 70 % nach der ersten Differenzierung auf 497 Sequenzveränderungen.

3.1.2 Exomanalysen von HCC/CCC

Für jeden Patienten wurden jeweils 36 Mb (Megabasen) jeder Probe sequenziert, was 72 Mb pro Probenpaar entspricht. 36 Mb entsprechen dabei dem kompletten humanen Exom²⁴⁸.

Das Exom enthält alle Gene der DNA, die für Proteine kodieren sowie UTRs. Somit wurden für alle Patienten insgesamt 0.792 Gb (Gigabasen) sequenziert. Es wurden insgesamt 11 Paare Tumor-/Normalgewebe analysiert wobei im Durchschnitt 582 +/- 161 Mutationen (SNV und Indels) (siehe Tabelle 3.1) gefunden wurden. Obwohl das menschliche Exom nur 1% des gesamten Genoms entspricht, so können bereits etwa 85% der Mutationen die darin enthalten sind mit Krankheiten in Verbindung gebracht werden²⁴⁹.

Tabelle 3.1: Ergebnisse des NGS. Aufgelistet sind die einzelnen Experimente jeweils mit Tumor und Normalgewebe, die on Target-Werte der Zielsequenzen und die jeweilige Sequenzabdeckung (Cov) und die Anzahl der Sequenzveränderungen. Aus diesen Werten wurde dann der Median, der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Experiment	on Target	Cov >10x	Sequenzveränderungen
HCC006T	0.500	0.675	
HCC006N	0.573	0.712	425
HCC007T	0.500	0.729	
HCC007N	0.573	0.715	475
HCC008T	0.435	0.929	
HCC008N	0.482	0.914	497
HCC009T	0.435	0.729	
HCC009N	0.482	0.920	595
HCC010T	0.463	0.721	
HCC010N	0.525	0.925	398
HCC011T	0.419	0.932	
HCC011N	0.498	0.898	972
HCC012T	0.426	0.927	

HCC012N	0.441	0.905	745
HCC013T	0.429	0.933	
HCC013N	0.535	0.918	592
HCC014T	0.419	0.925	
HCC014N	0.504	0.910	548
HCC015T	0.385	0.715	
HCC015N	0.483	0.912	596
HCC016T	0.419	0.725	
HCC016N	0.510	0.903	556
Median	0.480	0.910	556
Durchschnitt	0.480	0.870	581.73
Standardabweichung	0.050	0.060	160.67

Werden die aufgefundenen Punktmutationen im Genom im Hinblick auf funktionelle Interaktion genauer charakterisiert so ist zu erkennen, dass sich diese Mutationen mit verschiedenen Krebs-spezifischen Netzwerken in Verbindung bringen lassen. So wurden beispielsweise Punktmutationen in 3/11 Paaren im Gen das für TP53 codiert entdeckt, ebenfalls in 3/11 Paaren im Genlocus für CTNNB und 5/11 Paare zeigten sogar Mutationen im FOXO3 Locus. Eine detailliertere Darstellung der Gene und die gemeinsame Vernetzung kann aus der Abbildung 3.2 entnommen werden. In dieser Abbildung sind die Interaktionen zwischen Genen mit Pfeilen markiert und die Intensität der Rotfärbung gibt die Frequenz der Punktmutationen in diesen Genen in unseren analysierten HCC Proben an.

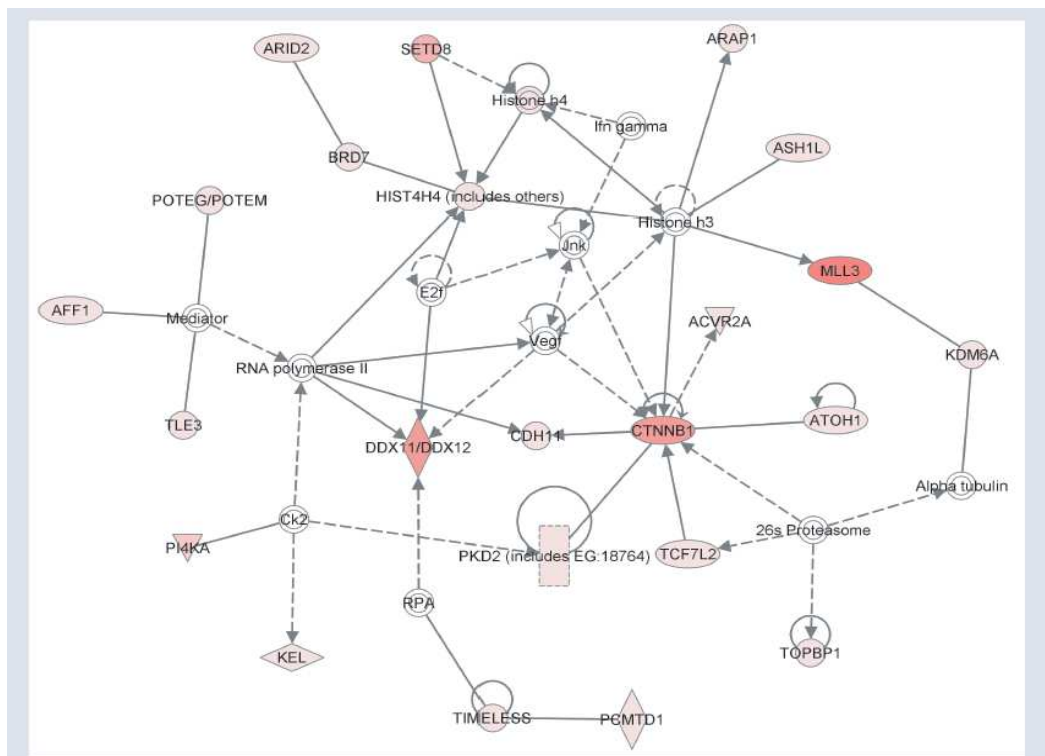


Abb. 3.: Krebsspezifisches-Gen-Netzwerk. Generiert wurde ein Netzwerk aus den Variantenlisten bzw. Gennamen durch die Genom-Facility in Tübingen mit Hilfe von *Ingenuity Systems Pathway Analysis* (www.ingenuity.com).

3.1.4 SYFPEITHI-Epitopvorhersage

Um geeignete Epitope zu definieren wurden die gefundenen SNVs aus den Genexpressionsdaten auf unsere Plattform angepasst und berechnete Massen daraus abgeleiteter und vorhergesagter Peptide verwendet. Gesucht wurden dazu Peptide die eine spezifische Punktmutation enthalten, die jeweils 9 AS Länge aufweisen, dem entsprechenden HLA-Typ des Patienten entsprechen und mit einem definierten SYFPEITHI-Score eine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen auch als natürlicher HLA-Ligand präsentiert zu werden. Für die untersuchten HCC/CCC ergeben sich folgende Epitopvorhersagen für HCC006, HCC008 und HCC009 die den Tabelle 3.2, 3.3, 3.4 zu entnehmen sind. Für die

jeweils durchgeführten MS-Läufe wurden 20% des Ausgangsmaterials verwendet.

Tabelle 3.2 SYFPEITHI-Epitopvorhersagen für HCC006. Aufgeführt sind die vorhergesagten Wildtyp-Peptide in denen auf Exomebene Mutationen gefunden wurden. Die Auswirkungen dieser SNVs auf die WT-Sequenz bzw. der Aminosäureaustausch ist mit Balken markiert und falls ein Eintrag in unserer Peptidatenbank (Entry Pep db) besteht wurde dieser durch ein x und die jeweilige Krebsart markiert in der dieses Peptid (WT) schon einmal gefunden wurde.

		WT	SYF- PEITHI Score WT	SNV	SYF- PEITHI Score SNV	Entry Pep db	Line
	HLA-B*08						
1	METTL2A	SLEHKTQT P	18	SLEHKTQT L	28		213
2	SORD	EIARKVEG Q	17	EIARKVEG L	27		183
3	IL17RC	AARL Q LLTL	21	AARL R LLTL	29		66
4	GPR109B	VVRI H IFWL	18	VVRI R IFWL	26		173
5	PRAMEF21	FSRR H CEAL	18	FSRR R CEAL	26		273
6	PRAMEF4	EAMA H GCFL	16	EAMA R GCFL	24		12
7	KRT6B	QTKYEELQ I	17	QTKYEELQ L	21	X RCC/CCA	276
8	MRPL28	PL H KYPVWL	17	PL R KYPVWL	23		349
9	PCDHB4	PP S SATATL	16	PP R SATATL	22	X RCC	278
10	ACOT2	TL H YKGETL	27	TL R YKGETL	33		176
11	LRDD	TP Q GCSVTL	17	TP R GCSVTL	23		147
12	LOC100132288	AIKDKE E PL	34	AIKDKE V PL	35		380
13	PRAMEF4	ILKNLC L EL	28	ILKNLC V EL	29		301
14	BRD9	DLKSDE M EL	27	DLKSDE V EL	28		377
15	PCDHB6	AAK Q RLVVL	33	AAK H RLVVL	33		91
16	OR4K2	KLKNRFL T F	30	KLKNRFL N F	30		367
17	ZNF443	G MKWKDQNI	27	V MKWKDQNI	27		231
18	CCDC74B	RPGGK H GRL	26	RPGGK R GRL	26		61
19	ANKRD5	E PKKKEKGM	29	G PKKKEKGM	28		253
20	PRAMEF1	PIK Y LRKSL	26	PIK H LRKSL	25		5
	HLA-A*01						
21	RGPD3	VT Y GRAEYW	7	VT D GRAEYW	17		292
22	PRAMEF22	RLE Y LQMLY	26	RLE N LQMLY	26		13
23	SLC25A5	L S DCLVKIY	32	L G DCLVKIY	28		343

Tabelle 3.3: SYFPEITHI-Epitopvorhersagen für HCC008. Aufgeführt sind die vorhergesagten Wildtyp-Peptide in denen auf Exomebene Mutationen gefunden wurden. Die Auswirkungen dieser SNVs auf die WT-Sequenz bzw. der Aminosäureaustausch ist mit Balken markiert und falls ein Eintrag in unserer Peptidatenbank (Entry Pep db) besteht wurde dies durch ein x und die jeweilige Krebsart markiert.

		WT	SYF- PEIT HI Score WT	SNV	SYF- PEIT HI Score SNV	Entry Pep db	Li- ne
	HLA-A*02						
1	DPH1	A P VSTIQFV	16	A L VSTIQFV	26		458
2	SULT1A1	G R SLPEETV	14	G L SLPEETV	24	X AML	325
3	FCGBP	C P GVSTQGL	13	C L GVSTQGL	23	X CCA/RCC	221
4	ELP2	VLQQP M RLL	22	VLQQP V RLL	26	X NG	204
5	OR4C3	VINHF A CDL	21	VINHF V CDL	25		135
6	SIGLEC11	ELQGN F IYL	19	ELQGN V IYL	23		397
7	GPRC5B	AVEWL G LTV	19	AVEWL V LTV	23		430
8	TAS2R43	M LLGPLLFL	30	V LLGPLLFL	31		147
9	KRT6C	F G LGGGAGL	20	F V LGGGAGL	24		324
10	CLEC18B	SLASG P WRT	20	SLASG L WRT	24		183
11	SSR1	RLLP R LLLL	29	RLLP G LLLL	31	X OvCa/ RCC	65
12	NBPF16	RLN S VLMEV	27	RLN G VLMEV	29		254
13	TSPYL5	RLAAD S VFV	24	RLAAD T VFV	26		94
14	LZTS2	HLR S PPPKL	24	HLR G PPPKL	26		360
15	RGPD3	AI K EEMQEL	23	AI M EEMQEL	25		40
16	MUC4	AT P LPVTSL	23	AT L LPVTSL	25		321
17	GPD1L	GALKNI I AV	22	GALKNI V AV	24		291
18	MUC5B	SL T TTATTI	21	SL N TTATTI	23	X 451LU	320
19	DSG1	M LFIFLVVV	28	V LFIFLVVV	29		203
20	FAM179A	SLQPEPR A L	25	SLQPEPR T L	26		30
21	OR2T3	SLYKTL M YL	27	SLYKTL T YL	27		27
22	EVPL	LL Q GERYKL	27	LL R GERYKL	27		200
23	PRND	LLALIWL K V	27	LLALIWL T V	27		256
24	KIAA0513	FM H GYVEKI	26	FM R GYVEKI	26		184
25	GPRIN2	A LLCGMREV	28	T LLCGMREV	26		317
26	LRRC37A2	SLLLP L IKL	31	SLLLP F IKL	27		195
	HLA-B*39						
27	ZNF717	F Y CKSFLTI	12	F H CKSFLTI	22		50
28	SULT1A1	QKILEFVG R	11	QKILEFVG L	21	X AML	325
29	CYP2A7	E C YGPVFTI	9	E R YGPVFTI	19		224
30	NAT2	L K NIFKISL	16	L R NIFKISL	26		93
31	HLA-C	SRPGRGEP R	12	SRPGRGEP L	22	X RCC/HCC...	346

32	RFPL4A	Q K EPDGEGL	11	Q R EPDGEGL	21		229
33	IMP5	P P PSELGHV	8	P R PSELGHV	18		192
34	EVPL	L Q GERYKLV	8	L R GERYKLV	18		200
35	FERMT3	L Q VTGESHI	7	L R VTGESHI	17	X LCL/ JY	299
36	MUC5B	THITEPST A	13	THITEPST V	19	X 451LU	300
37	FGL1	MRLRAQV R L	25	MRLRAQV L L	26		92
38	PNMAL2	GREVDAV F L	24	GREVDAV V L	25		290
39	RAB17	P RGDAAVAL	25	L RGDAAVAL	25		44
	HLA-B*51						
40	OBSCN	DAGLYTCH M	16	DAGLYTCH V	24		26
41	SIGLEC11	SALELQGN F	14	SALELQGN V	22		397
42	NBPF9	LAENKQQF E	13	LAENKQQF V	21		285
43	PCDHGA7	D E TKYPELV	15	D G TKYPELV	21		60
44	CLNS1A	E PITEFRFV	21	D PITEFRFV	25		339
45	FRG2C	DP D LHCSSI	24	DP N LHCSSI	24		46
46	MUC4	QAT P LPVTI	24	QAT S LPVTI	24		57
47	DPH1	FPPATALA P	16	FPPATALA L	22		458

Tabelle 3.4: SYFPEITHI-Epitopvorhersagen für HCC009. Aufgeführt sind die vorhergesagten Wildtyp-Peptide in denen auf Exomebene Mutationen gefunden wurden. Die Auswirkungen dieser SNVs auf die WT-Sequenz bzw. der Aminosäureaustausch ist mit Balken markiert und falls ein Eintrag in unserer Peptidatenbank (Entry Pep db) besteht wurde dies durch ein x und die jeweilige Krebsart markiert.

		WT	SYF- PEIT HI Score WT	SNV	SYF- PEIT HI Score SNV	Entry Pep db	Li- ne
	HLA-A*03						
1	LRRC37A3	L A SPSVSVK	20	L V SPSVSVK	30		442
2	TPTE	G P PLYDDVK	15	G L PLYDDVK	25		376
3	SPON2	A P AKYSITF	12	A L AKYSITF	22		95
4	HLA-C	RLLRGYDQ S	24	RLLRGYDQ F	28		541
5	OR2T34	LL L FGASFY	26	LL F FGASFY	24		56
6	OR4N4	MLVDF I SEK	24	MLVDF L SEK	24		388
7	STAB1	H LLEYKELK	23	R LLEYKELK	27		458
8	CES1	KVLGKF F SL	20	KVLGKF V SL	24		403
9	C15orf40	RLL C AEMPK	27	RLL R AEMPK	30		294
10	GGT1	NLWFGYD M K	23	NLWFGYD V K	26		381
11	C15orf40	LL C AEMPKK	22	LL R AEMPKK	25		294
12	ZNF717	YIRELT P GK	22	YIRELT L GK	25		84
13	LY6G6F	PV K GRVQSF	21	PV R GRVQSF	23		136
14	NBPF9	EVQKA S ESK	22	EVQKA R ESK	23		34

15	HLA-B	RLLRGH Y QY	30	RLLRGH D QY	30		517
16	TLR3	PLHI I NLTK	28	PLHI L NLTK	28		476
17	ZC3H3	SVIAVK A SF	26	SVIAVK S SF	26		190
18	PDE4DIP	L LKEEMETK	26	W LKEEMETK	26		539
19	OR2T3	VLL I FGASF	25	VLL L FGASF	25		417
20	OR2T3	LL I FGASFY	27	LL L FGASFY	26		417
21	BSN	GL A PSERSK	26	GL P PSERSK	25		482
22	OR2T34	LL L FGASFY	26	LL F FGASFY	24		56
23	TNFRSF11B	K LLCCALVF	29	N LLCCALVF	26		187
24	GPR31	RVGCWAL H F	24	RVGCWAL R F	24		159
25	PCDHA9	IV E RPLQVF	23	IV D RPLQVF	23		107
	HLA-B*07						
26	PTCHD3	APLMLTAA P	15	APLMLTAA L	25		214
27	WIPF1	TPRPIQSS P	13	TPRPIQSS L	23		67
28	COX10	W H LPLLLLL	13	W P LPLLLLL	23		311
29	OR4N4	APRMLVDF I	22	APRMLVDF L	26		388
30	PCDHB15	PP Q DPHLPL	26	PP R DPHLPL	28		111
31	CGB7	CP C GVNPVV	20	CP R GVNPVV	22		359
32	ACHE	AA P RPGLPL	19	AA R RPGLPL	21		169
33	CYP2A7	SP Q DFIDSF	16	SP R DFIDSF	18		353
34	PCDHB4	PP S SATATL	24	PP R SATATL	24		392
35	CDKN1B	VPAQESQD D	11	VPAQESQD V	17		386
36	ZNF717	KPYECNEC G	11	KPYECNEC V	17		83
37	PGLYRP2	DPKASLLT R	16	DPKASLLT M	19		390
38	LRR50	APPP Q PLGA	21	APPP P PLGA	24		469
39	FAM86C	LPA R STSGL	22	LPA G STSGL	24		239
40	NOXA1	APLSPGL Q A	24	APLSPGL P A	25		542
41	PRR21	SPTAL P PCL	22	SPTAL R PCL	23		68
42	OR10G4	APGLDA P LF	20	APGLDA L LF	21		243
43	RBM19	LPEGG I TAI	20	LPEGG T TAI	21		262
44	POM121	APPSMIK I V	18	APPSMIK V V	19		165
45	ZNF446	FPHHPR H SL	24	FPHHPR R SL	24		369
46	COL11A1	P PGPPGEVI	23	S PGPPGEVI	23		27
47	METTL21C	QPGRR R EGL	22	QPGRR G EGL	22		274
48	PRAMEF1	RPRR R KLQV	21	RPRR W KLQV	21		4
49	GBP1	LPTE S LQEL	20	LPTE T LQEL	20		25

3.2 Exomanalyse IND01

3.2.1 Hintergrund und Überblick zu diesem Versuch

Hier wurde versucht innerhalb eines möglichst kurzen Zeitfensters von ca. 4 Monaten eine komplette Analyse des HLA-Ligandoms und des Exoms eines HCC-Patienten (IND-01) durchzuführen, mit der Absicht entsprechende patientenindividuelle somatische Mutationen im Exom und die daraus resultierenden Sequenzveränderungen im präsentierten Peptid auf dem HLA zu bestätigen. In diesen Zeitraum sollten alle Erkenntnisse, die aus den vorherigen Versuchen von HCC/CCC-Proben gesammelt wurden und die zur Verbesserung der Exomanalyse dienten, endlich zum Erfolg führen, nämlich TSAs zu finden bzw. diese zu bestätigen.

3.2.2 Etablierung einer Exomanalyse für IND01

In diesem Untersuchungsansatz wurde von einem Patienten (HCC017/IND01) in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral und Transplantationschirurgie Tübingen Tumorgewebe sowie zusätzlich peripheres Blut entnommen, das Blut sollte in diesem speziellen Fall als Referenz- bzw. Normalgewebe dienen. Die Gewebeprobe wurde wie in den Kapiteln zuvor beschrieben an die Genetik in Tübingen zur Sequenzierung abgegeben. Für die HLA-Ligandom-Bestimmung durch die Immunologie in Tübingen wurde Kryogewebe der Tumorbank (2009) sowie eine Biopsie aus 2011 genutzt. In diesem speziellen Fall existierten zusätzlich Normalgewebeproben, die für eine zusätzliche Analyse des HLA-Ligandoms herangezogen werden konnten. Ein Teil des entnommenen Blutes

wurde zu einer RNA Expressionsanalyse in die Microarrayfacility in Tübingen gegeben und nach deren Standardprotokollen weiter verarbeitet

Exom- und HLA-Ligandomanalyse wurden wie in den Kapitel zuvor beschrieben durchgeführt.

3.2.3 Exomanalyse von IND01

Die Parameter, die in diesem speziellen Fall für die Sequenzierung verwendet wurden sind die gleichen wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben. Die Ergebnisse dieser Analyse und die Qualität, die durch die Spalten „*on Target*“ und *Coverage* (Cov) angegeben sind, sind aus Tabelle 3.5 zu entnehmen.

Tabelle 3.5: Qualität der Exomsequenzierung von IND01. Beschreibung siehe Tabelle 3.1

Experiment	on Target	Cov >10x	Sequenzveränderungen
HCC017T	0.79	0.916	
HCC017Blut	0.77	0.904	23

Mit den verwendeten Filterkriterien konnten insgesamt 23 Sequenzveränderungen entdeckt werden.

3.2.4 SYFPEITHI-Epitopvorhersage für IND01

Auch in diesem Fall wurden die Genexpressionsdaten dazu verwendet um gefundene Mutationen auf die HLA-Epitopvorhersage (siehe Tabelle 3.6) anzupassen.

Tabelle 3.6: SYFPEITHI-Epitopvorhersagen für HCC17/IND01. Aufgelistet sind die Gene aus der die gefundene Sequenz stammt, das HLA-Allel, das WT-Peptid ohne Mutation und das Peptid mit Mutation und die jeweiligen Scores die angeben mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Peptid präsentiert wird, None bedeutet, dass das Peptid erst durch die Mutation ein HLA-Motif erwirbt und dadurch einen score erhält.

Gene	Allele	Ref. Seq.	S score	Mut. Seq.	S score
CLDN16	B_1402_9	None	None	TRHLSGARL	23
PGPEP1L	B_1402_9	None	None	QRELTGGLL	25
CACNA1B	B_4402_9	None	None	AERLERHGL	26
FLJ43860	B_1402_9	None	None	HRCQRQQPL	20
PGPEP1L	B_4402_9	None	None	RELTGGLLL	24
DND1	A_23_9	VYEHQLIPL	22	VYKHQLIPL	21
RTP2	A_23_9	QFSFLSPAF	16	QFSFLRPAF	16
MED7	B_4402_9	EKLEDLKL	25	EKLEDVKL	25
SCN4A	A_23_9	AYLTEFVDL	23	VYLTEFVDL	25
IKZF3	B_1402_9	YRCDHCRVL	22	YRCDHCHVL	22
C1RL	A_0301_9	ILTAAHTIY	21	ILAAAHTIY	22
MED7	A_0301_9	KLEDLKLFF	21	KLEDVKLLF	22
TAS2R43	A_0301_9	FLLLCAIYF	20	FLLLRAIYF	22

3.3 RNA-Expressionsanalyse IND01

3.3.1 Hintergrund und Überblick zu diesem Versuch

Die Expressionsprofile aus einem RNA-Chip eines Probenpaares (IND-01) wurden von der Microarray Facility in Tübingen erstellt, dabei wurden die Proben von Primärtumor und Proben aus Metastasen gegen das HG19 verglichen.

Die Sequenzen wurden mit TOPHAT gegen das HG19 verglichen. TOPHAT ist ein *Aligner*-Programm das speziell für RNA-Daten konzipiert wurde und mit dem es möglich ist auch unbekannte *Splice Junctions* zu erkennen²⁵⁰. Der Assay zerlegt z.B. 75 Bp lange *Reads* in 25 Bp Segmente wodurch die *Splice Junctions* besser aufgefunden werden können. Als nächstes wurden die entsprechenden *Reads* bestimmten Transkripten zugeordnet. Für jede Transkriptvariante wurde dann aus den zugeordneten Reads der sogenannte FPKM-Wert

(*Fragments per kilobase of exon per million mapped fragments*) als normalisierter Expressionswert ermittelt. Je höher dieser Wert desto höher die Expression des entsprechenden Transkripts. Bei den FPKM-Werten nicht kodierender RNAs (miRNAs, snoRNAs) und kurzer Fragmente ist mit einer hohen Rate falsch positiver Befunde zu rechnen, da hier die FPKM-Werte aufgrund der geringen Sequenzlänge sehr hoch werden können. Allerdings wird mit TOPHAT nicht die RNA-Spezies selbst sequenziert da der Assay hierfür nicht ausgelegt ist.

Um für die erhaltenen Daten einen validen *Cut-off* setzen zu können, wurden deshalb nur FPKM Werte betrachtet, die auf hohe Expression schließen lassen. So wurde die Expression aller Fragmente mit einem Wert unter 25 FPKM nicht betrachtet. Dies entspricht für den Primärtumor Transkripten, die für eine Anzahl von 1977 Proteinen (siehe Anhang) codieren und einen FPKM von ≥ 25 aufweisen sowie bei den Metastasen einer Transkriptmenge von 1849 Protein kodierenden Sequenzen die hoch bis sehr stark exprimiert sind. Die Listen mit den überexprimierten Transkripten finden sich im Anhang.

Zu den Analysen der Expressionsdaten sollte angemerkt werden, dass es bei diesem Versuch um keinen Vergleich zu korrespondierendem Normalgewebe handelt, womit bei diesen FPKM-Werten nicht von relativer Expression gesprochen werden kann, sondern eher von qualitativen Werten. Je höher der FPKM-Wert desto höher die Transkriptabundanz und damit vermutlich die Wahrscheinlichkeit einer entsprechenden Proteinexpression.

3.3.2 RNA-Expressionsprofile vs. HLA Ligandom

Um eine geeignete Auswahl an Peptiden zu treffen, die sowohl im HLA-Ligandom der Zelle präsentiert werden als auch möglicherweise als Ziele für Immuntherapien geeignet sind, wurden nachfolgend nur die Peptide ausgewählt, die aus Proteinen stammten, die sowohl auf RNA- als auch auf HLA-Ebene repräsentiert sind. Somit ergibt sich folgende Schnittmenge aus gefun-

denen Proteinen die sowohl auf RNA-Ebene als auch die durch Peptide auf HLA-Ebene bestätigt wurden (Abb. 3.3 a und Abb. 3.3 b):

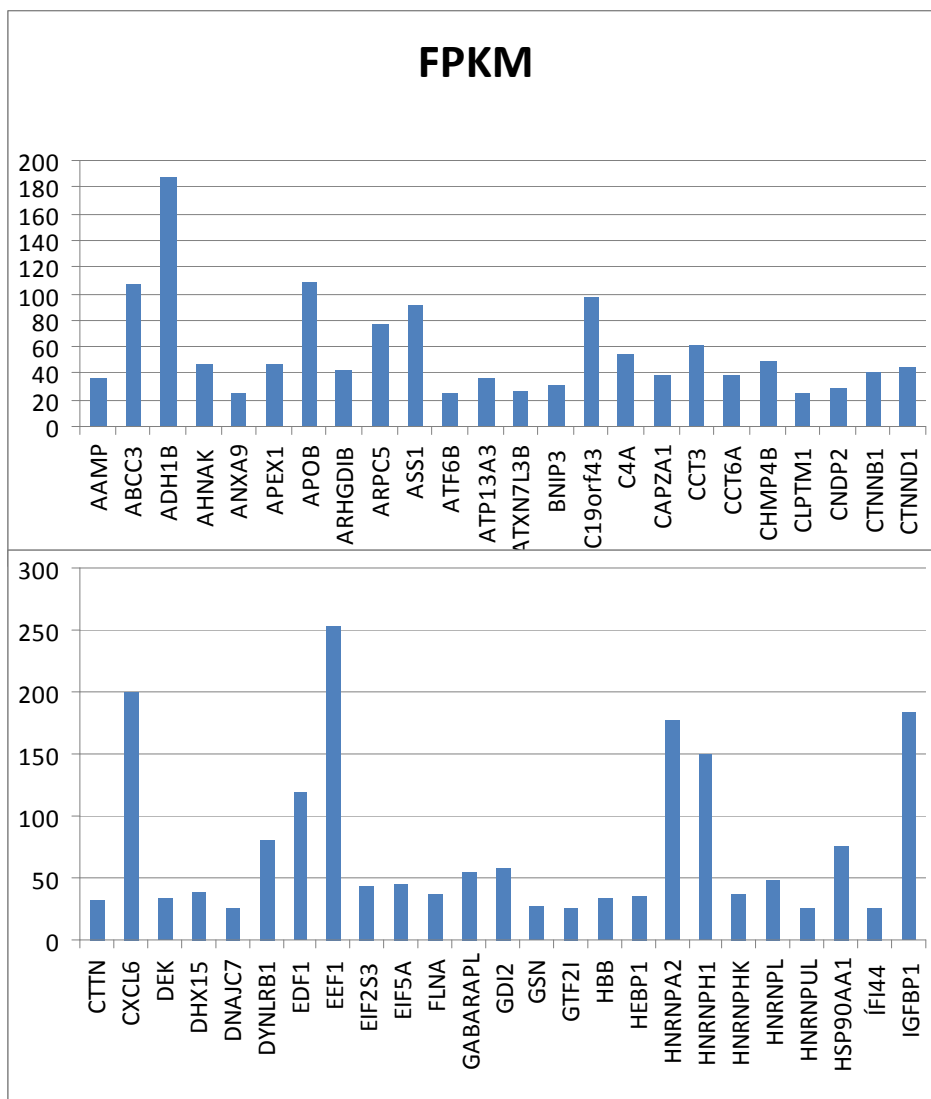


Abb. 3.3 a: FPKM-Werte (>25) der Transkriptomanalyse von Genen die auf dem HLA-Ligandom (IND01) bestätigt wurden (Anordnung alphabetisch).

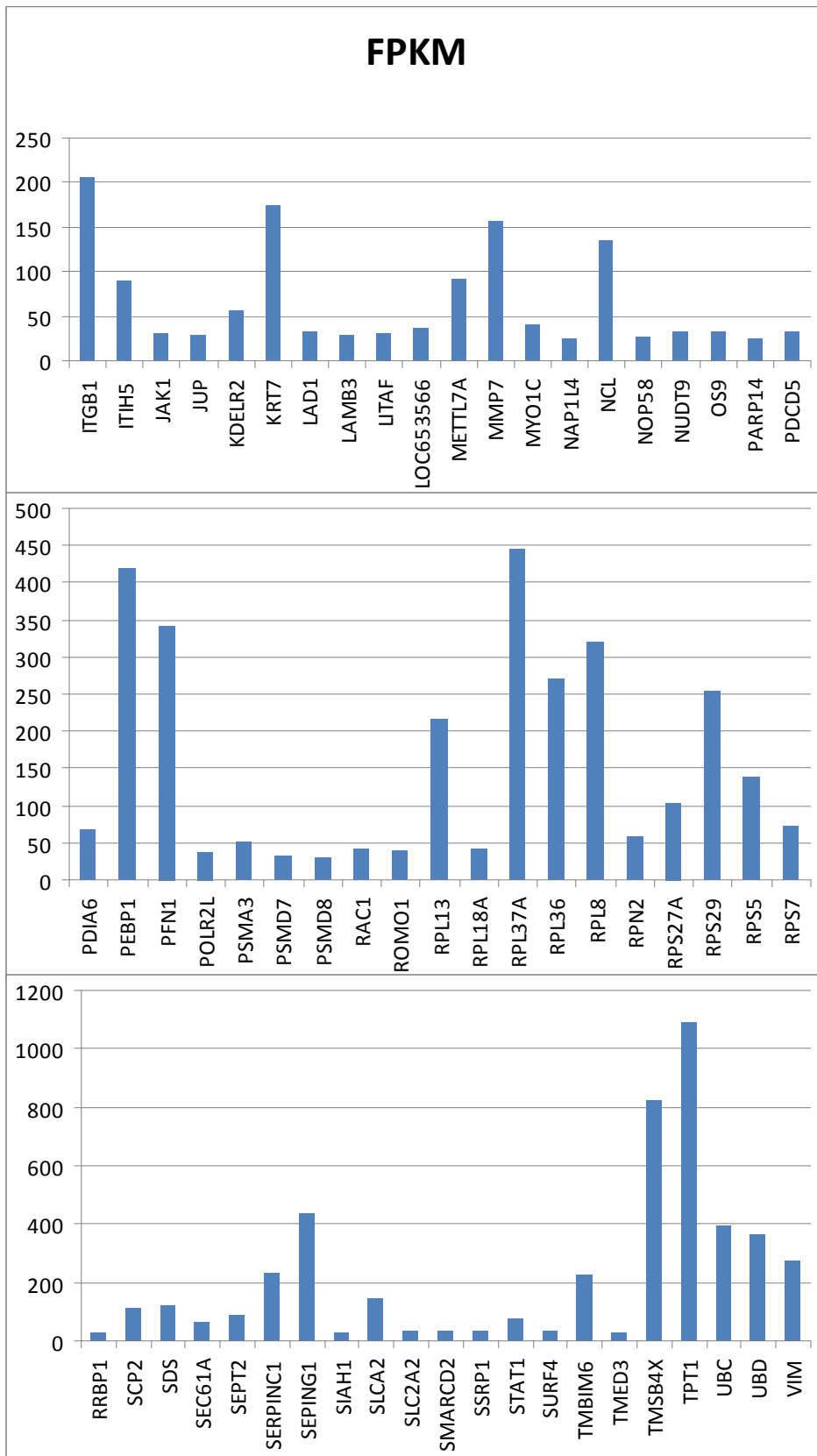


Abb. 3.3 b: FPKM-Werte (>25) der Transkriptomanalyse von Genen die auf dem HLA-Ligandom (IND01) bestätigt wurden (Anordnung alphabetisch).

In der vorhergehenden Abbildung 3.3 sind nur die Proteine aus dem Cholangiozellulären Karzinom IND-01 gezeigt, die auf Transkriptebene hochreguliert sind und die gleichzeitig mit gefundenen HLA-Liganden bestätigt werden konnten. Gut zu erkennen ist ebenfalls, dass Proteine die für die Proteinsynthese verantwortlich sind wie RRBP1, RPS7, RPS5, RPS29, RPS27A, RPN2, RPL8, RPL36, RPL3, RPL18A und RPL13 mit einer sehr hohen Abundanz auf Transkriptebene vorkommen, ebenso wie Proteine, die in der Translation (EIF5A, EIF2S3, EEF2 und EDF1) und Transkription (POLR2L) eine Rolle spielen. Leberspezifische Proteine aus der Familie der Cytochrome wie P450²⁵¹, CYP2E1 und CYB5A, das zur Familie der Cytochrome B5 gehört, sind ebenfalls mit einem hohen Expressionsspiegel vertreten.

Weiterhin fallen Proteine, die mit Multiresistenzen gegen Chemotherapien in Verbindung gebracht werden auf, zu dieser Klasse gehören die ABC-(ATP *binding cassette*) Transporter²⁵², die in unserem Fall durch das Protein ABCC3 vertreten sind, welches stark hochreguliert gefunden wird. Ebenso ist zu beobachten, dass Proteine die für das Splicing verantwortlich sind (HNRNPU, HNRNPL, HNPRK, HNRNPH1, HNRNPA2B1) hochreguliert gefunden werden.

3.4 Schnittmenge HLA-Ligandom vs. Transkriptom IND01

Eine weitere Erkenntnis, die aus der Charakterisierung des Ligandoms und Transkriptoms geschlossen werden konnte ist, dass beide eine gewisse Übereinstimmung zeigen.

Tabelle 3.7 zeigt daher alle Peptide, die aus Proteinen stammten, die sowohl auf dem HLA-Ligandom als auch der Transkriptom-Ebene mit einem FPKM ≥ 25 gefunden wurden.

Tabelle 3.7: HLA-Liganden von HCC17/IND01. Aufgelistet sind alle Liganden mit HLA, dem entsprechenden Gen, der Masse des Liganden und dem korrespondierenden FPKM des Proteins im Transkriptom.

Sequence	HLA	GeneID/Gene	m/z	FPKM
ATGDMSGLLK	A*03	14 AAMP	496.7574	36.7295
AYLHTTTTF	A*23	8714 ABCC3	527.7633	107.324
AVYGGFKSK	A*03	125 ADH1B	478.7632	187.788
GTFGGLGSK	A*03	79026 AHNAK	412.2190	46.9216
AEGPSREETW	B*44	8416 ANXA9	581.2619	25.9559
QELPGLSHQY	B*44	328 APEX1	586.2906	47.0030
GEATLQRIY	B*44	338 APOB	525.7824	108.1780
DELDSKLNLY	B*44	397 ARHGDIB	548.7612	42.2276
ALKNPPINTK	A*03	10092 ARPC5	548.3294	76.0493
DRYLLGTSL	B*14	445 ASS1	519.2844	91.0802
KTSTVPPSLRK	A*03	1388 ATF6B	607.3666	25.2792
SVASPFTSK	A*03	79572 ATP13A3	462.2449	36.6588
AETGSVKDF	B*44	552889 ATXN7L3B	477.2322	26.7318
IYNGDMEKILL	A*23	664 BNIP3	654.8468	31.1477
ALKTGIVAK	A*03	79002 C19orf43	450.7973	97.6623
RYLDKTEQW	A*23	720 C4A	619.8118	53.9067
VFNDVRLLL	A*23	829 CAPZA1	544.8267	38.5873
AVAHALTEK	A*03	7203 CCT3	470.2664	60.9122
DRVKKIIEI	B*14	908 CCT6A	557.353	39.0099
TEVLKNMGY	B*44	128866 CHMP4B	527.7653	49.0348
VYISEHEHF	A*23	1209 CLPTM1	580.7720	25.9368
QEIPVNVRF	B*44	55748 CNDP2	551.3059	28.3375
VGLIRNLAL	B*14	1499 CTNNB1	484.8156	40.8223
KLRETQGIEK	A*03	1500 CTNND1	601.3485	44.4030
KLEEQARAK	A*03	2017 CTTN	536.8086	32.9141
RVNPKTIGK	A*03	6372 CXCL6	506.8164	200.5820
KVYENYPTY	A*03	7913 DEK	588.7823	33.8617
RIFEPPPP	A*03	1665 DHX15	540.8135	39.2848
SEDEIKKAY	B*44	7266 DNAJC7	541.7716	25.6893
SLMHSFILK	A*03	83658 DYNLRB1	538.3016	79.9229
GEDVETSKKW	B*44	8721 EDF1	589.7881	118.8800
YFDPANGKF	C*0401	1938 EEF2	529.7504	253.1500
DRMVGQVL	B*14	1968 EIF2S3	459.2467	43.5158
AVAIKAMAK	A*03	1984 EIF5A	451.7779	44.9943
AEIVEGENHTY	B*44	2316 FLNA	631.2882	37.2311

KYPDRVPVI	A*23	23710 GABARAPL1	543.8186	54.8508
KVTEGSFVYK	A*03	2665 GDI2	579.3135	57.5911
IYKGGTSR	A*03	2934 GSN	497.7871	27.3454
VEELFERKY	B*44	2969 GTF2I	606.8164	26.2535
AVmGNPKVK	A*03	3043 HBB	480.2706	33.6803
AVFPNEDGSLQK	A*03	50865 HEBP1	652.8279	35.2204
VVMRDPASK	A*03	3181 HNRNPA2B1	501.7734	177.505
SEDEVKLAL	B*44	3187 HNRNPH1	502.2687	149.927
RENTQTTIKLF	B*44	3190 HNRNPK	675.8725	36.9868
IYIAGHPAF	A*23	3191 HNRNPL	494.7659	47.8859
DRYGGQPLF	B*14	221092 HNRNPUL2	526.7613	25.5006
KIMKDILEKK	A*03	3320 HSP90AA1	415.9248	75.4536
EEVQRKLGf	B*44	10561 IFI44	553.3035	26.2667
SEVPVARVW	B*44	3484 IGFBP1	521.7875	184.4170
SEVILENGKL	B*44	3688 ITGB1	551.3099	206.0010
GTQPGPLLKK	A*03	80760 ITIH5	519.8185	89.9057
KIGDFGLTK	A*03	3716 JAK1	489.7842	30.6267
RLAEPSQLLK	A*03	3728 JUP	577.8483	28.9775
YLYITKVLK	A*03	11014 KDELR2	570.8548	56.3091
EESEQIKTL	B*44	3855 KRT7	538.7768	174.4660
ATQKPLVSK	A*03	3898 LAD1	486.2974	34.3574
HINGRVLYY	A*03	3914 LAMB3	567.8062	29.3322
VYVQHPITF	A*23	9516 LITAF	552.2962	31.0363
AEFTKSIKAF	B*44	653566 LOC653566	571.3159	38.2505
QEFAGPSGKLSL	B*44	25840 METTL7A	617.3272	92.8956
DRLVSKAL	B*14	4316 MMP7	451.2768	157.6620
RTFTWLVGK	A*03	4641 MYO1C	554.3190	40.8079
EEVHDLERKY	B*44	4676 NAP1L4	659.3253	26.3036
TEADAEKTF	B*44	4691 NCL	506.2348	135.576
KLGGVIKEK	A*03	51602 NOP58	486.3157	28.1895
SESNFSPKF	B*44	53343 NUDT9	521.7454	32.5981
AEGTEEGARW	B*44	10956 OS9	553.2488	33.1109
RLLPGNATISK	A*03	54625 PARP14	585.3533	26.5658
RLSNLALVK	A*03	9141 PDCD5	507.3267	33.3725
VELDDLKDEL	B*44	10130 PDIA6	623.3134	69.2245
KLYEQLSGK	A*03	5037 PEBP1	533.3000	420.8040
GVHGGLINK	A*03	5216 PFN1	447.7613	342.9580
KLLNYAPLEK	A*03	5441 POLR2L	594.8526	37.3861
DRHVGMAV	B*14	5684 PSMA3	442.7239	51.9473
RIGKVGKQK	A*03	5713 PSMD7	500.3061	32.3262

VYIKHPVSL	A*23	5714 PSMD8	528.3155	30.9633
VFDEAIRAV	C*04	5879 RAC1	510.2792	43.2263
DRVKMGFVM	B*14	140823 ROMO1	541.7771	40.99
LTGPVMPVR	A*03	6137 RPL13	485.2807	216.675
RIFAPNHVVAK	A*03	6142 RPL18A	417.9154	42.8266
RTKKVGIVGK	A*03	6168 RPL37A	543.3611	446.085
LRYPMVAVGL	B*14	25873 RPL36	510.2887	270.089
RVKLPSGSKK	A*03	6132 RPL8	550.3505	320.017
RMLAQQAVK	A*03	6185 RPN2	522.8026	58.3439
QIFVKTLTGK	A*03	6233 RPS27A	567.8475	102.814
QLYWVSHPRK	A*03	6235 RPS29	607.825	255.436
AETPDIKLF	B*44	6193 RPS5	517.2814	139.242
KVETFSGVYK	A*03	6201 RPS7	579.3135	73.7527
SEKAGIIQDTW	B*44	6238 RRP1	624.3162	27.2701
RVFVVGVMGTMK	A*03	6342 SCP2	596.8471	113.653
VYSHVIQKL	A*23	10993 SDS	543.8187	121.038
RYIPTAAAF	A*23	29927 SEC61A1	505.2763	64.2515
KVNIVPVIK	A*03	4735 SEPT2	540.8604	91.604
VIGTVTSGK	A*03	462 SERPINC1	431.2555	236.977
KVATTVISK	A*03	710 SERPING1	473.7994	440.827
ATALPTGTSK	A*03	6477 SIAH1	473.7636	27.7457
RQIPYTMMK	A*03	5250 SLC25A3	584.3041	142.09
TEDKVTGTLVF	B*44	6514 SLC2A2	605.3217	35.883
AIKKPLTQK	A*03	6603 SMARCD2	513.8369	33.3483
KLDFVNAKK	A*03	6749 SSRP1	403.9044	34.927
EELEQKYTY	B*44	6772 STAT1	601.7822	76.656
QYLPHVARL	A*23	6836 SURF4	548.8166	35.1199
AYVHMTVTHF	A*23	7009 TMBIM6	552.7677	227.098
AEVKGVYQF	B*44	23423 TMED3	520.7739	32.8323
KLKKTETQEK	A*03	7114 TMSB4X	616.8639	821.032
QETSFTKEAY	B*44	7178 TPT1	602.2795	1093.61
KESTLHLVL	B*44	7316 UBC	520.3103	396.332
KMMADYGIRK	A*03	10537 UBD	606.8148	368.939
NYIDKVRFL	A*23	7431 VIM	584.3295	278.469

3.5 Einschlusslisten

Aufgrund der beobachteten Probenkomplexität ist es sinnvoll für die massenspektrometrische Analyse des HLA-Ligandoms eine zielgerichtete Methode zum Auffinden von TSAs zu verwenden, da Peptide, die eine Mutation in ihrer Sequenz tragen, vermutlich nicht häufig in ausreichend hoher Konzentration in den zu messenden Proben vorliegen um damit automatisch für die Fragmentierung im Massenspektrometer ausgewählt werden und somit eindeutig bestimmbar wären. Diese Problemstellung lässt sich daher beispielsweise mit einer Einschlussliste gezielt angehen.

Eine Einschlussliste besteht aus Peptidmassen, die falls diese in der Probe im Übersichtsscan vorhanden sein sollten, gezielt zur Fragmentierung ausgewählt werden d.h. sollten die errechneten Massen von TSAs in der Probe vorkommen werden diese primär zur Fragmentierung durch das Massenspektrometer ausgewählt. Diese Einschlussliste (Bsp. Tabelle 3.8 für IND01) zum TSA-Nachweis wurde aus Peptiden generiert, die aus den SYFPEITHI-Epitopvorhersagen stammten. Leider konnten auch mit diesem Ansatz keine tumorspezifischen Antigene aufgefunden werden.

Tabelle 3.8: Einschlussliste IND01. Aufgelistet sind die Massen, die für eine Einschlussliste verwendet werden. Die Massen werden aus den SYFPEITHI-Epitopvorhersagen errechnet.

Mut. Seq.	m/z [Da]	MH+ [Da]
TRHLSGARL	505.7963	1010.5854
QRELTGGLL	493.7851	986.5629
AERLERHGL	540.7991	1080.5909
HRCQRQQPL	583.3040	1165.6007
RELTGGLLL	486.2978	971.5884
VYKHQLIPL	555.8371	1110.6670
QFSFLRPAF	556.7980	1112.5887
EKLEDVKL	551.8032	1102.5990
VYLTEFVDL	549.7895	1098.5718
YRCDHCHVL	573.2526	1145.4979
ILAAAHTIY	486.7793	972.5513
KLEDVKLLF	552.8368	1104.6663
FLLLRAIYF	578.3499	1155.6925

3.6 Charakterisierung des HLA-Ligandoms von HCC/CCC

Neben einer gezielten Suche nach tumorspezifischen Antigenen, das heißt nach Peptiden die durch eine Mutation eine spezifische Veränderung in ihrer Aminosäuresequenz aufweisen, wurde zusätzlich das HLA-Ligandom von Tumor- und Normalgewebe allgemein untersucht. Dazu wurden 20% der eluierten Peptide die im Rahmen der Immunpräzipitation von HLA aus Gewebe gewonnen wurden nachfolgend in der Orbitrap LTQ-XL gemessen. Der Zweck dieses Vorgehens besteht darin, zusätzliche Informationen darüber zu bekommen welche Proteine letztlich über entsprechende Peptide auf der Zelloberfläche präsentiert werden und ob ein Zusammenhang zwischen Expression und Präsentation besteht, also ob es zusätzlich zu möglicherweise vorhandenen TSA auf der Zelloberfläche auch weitere präsentierte TAAs gibt. Es wurden Proben von HCC/CCC 006, 008, 009 und 017 gemessen um anschließend die aufgefundenen Peptide auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Dabei wurden die gefundenen Peptide ausgesucht die mit dem jeweils entsprechenden HLA-Typ des Patienten korrelieren, beziehungsweise sichergestellt, dass diese die richtige Länge besitzen, dass die Massenabweichung von der berechneten Original-Masse maximal 3 ppm beträgt und dass der entsprechende Ionscore ≥ 20 beträgt. Für die gemessenen HCC/CCC-Proben ergeben sich die nachfolgend aufgeführten Peptide (Tabelle 3.8). In der Darstellung sind nur Peptide berücksichtigt die unter Berücksichtigung der Kandidaten als mögliche TAA Relevanz besitzen. Dazu gehören auch Peptide, die im Zusammenhang mit Expressionsdaten als stark überexprimiert definiert sind und/oder aber bereits als Impfkandidaten in klinischen Studien Verwendung gefunden haben und damit als zusätzliche *Targets* neben der Patienten-individualisierten Vakzinierung dienen könnten.

Tabelle 3.8: Bestätigte TAA und Impfpeptide. Aufgelistet sind alle Peptide die im Zusammenhang der analysierten Proben massenspektrometrisch nachgewiesen wurden, die entweder als Impfpeptid (rot), als TAA (blau) oder als stark überexprimiert definiert sind (schwarz)

Sequence	Charge	m/z [Da]	RT [min]	HLA	GeneID/Gene
HCC017T					
YFDPANGKF	2	529.7504	79.53	C*04	1938 EEF2
NYIDKVRFL	2	584.3295	85.61	A*23	7431 VIM
KFLDSNIKF	2	556.3106	79.96	A*23	338 APOB
AYLHTTTTF	2	527.7633	68.43	A*23	8714 ABCC3
KVYENPTY	2	588.7823	59.84	A*03	7913 DEK
KIMKDILEKK	3	415.9248	39.47	A*03	3320 HSP90AA1
KIVNLKEK	2	486.3157	30.6	A*03	2266 FGK
DRLVSKAL	2	451.2768	47.83	B*14	4316 MMP7
HCC006T					
NTEEEGLKY	2	542.7537	n.a.	A*01	9774 BCLAF1
LTDITKGVQY	2	569.3111	n.a.	A*01	1938 EEF2
VIDSAELQAY	2	554.7797	n.a.	A*01	5591 PRKDC
HCC008T					
ALADGVQKV	2	450.7609	42.82	A*02	8542 APOL1
ILTDITKGV	2	480.2915	60.53	A*02	1938 EEF2
DAHLNGKVI	2	483.7715	41.89	B*51	338 APOB
NPYDSVKKI	2	532.2923	46.06	B*51	10537 UBD
IPMGKSMMLV	2	488.2714	64.63	B*51	3481 IGF2
HCC009T					
LPSPVTAQKY	2	552.3083	50.8	B*35	1938 EEF2
YFPDGPNTL	2	540.7535	75.46	B*35	4316 MMP7
SWIQNVDTKY	2	627.3119	66.18	A*29	338 APOB
IFIEDAIKY	2	556.3049	74.81	A*29	8542 APOL1
SLYASSPGGVYATR	2	714.8598	54.5	A*03	7431 VIM
FPFEKGSVQY	2	601.2981	65.17	B*35	7913 DEK

4 Diskussion

4.1 Etablierung der Exomanalyse

Im Vergleich zwischen Tumor- und Normalgewebe konnten in unseren Untersuchungen im Durchschnitt 582 somatische Sequenzveränderungen detektiert werden (siehe Tabelle 3.1). Somatische Mutationen sind Mutationen, die sich z.B. während einer erhöhten Zellteilung (bei Krebs) ereignen und nicht vererbt werden können, d.h. keinen Einfluss auf die Keimbahn haben. In der aktuellen Literatur sind derzeit bis zu 11731 somatische Veränderungen im Leberkrebsgenom beschrieben, allerdings sind nur 81 dieser Veränderungen in codierenden Regionen zu finden²⁵³, die einen möglichen Einfluss auf das Verhalten dieser Krebserkrankung aufweisen.

Bei der genaueren Betrachtung unserer Ergebnisse fällt auf, dass die aufgefundenen Mutationen meist in Genen zu finden sind, die in der Literatur bereits als Tumorsuppressorgene beschrieben sind. So finden sich in 3/11 Tumor-Normal-Paaren (27,3%) Mutationen im TP53-Lokus. TP53 ist ein prominentes Tumorsuppressorgen, das bei 50% aller Krebsarten inaktiviert vorkommt²⁵⁴. In der normalen zellulären Homöostase blockiert TP53 den Zellzyklus und aktiviert die Apoptose bei irreparablen genomischen Defekten, allerdings kommen auch Mutationen von TP53 vor, die zum Verlust seiner normalen Funktionen führen, weiterhin kann TP53 im Gegensatz dazu weitere Funktionen gewinnen²⁵⁵, die zu einem verstärkten Tumorwachstum führen²⁵⁶ was beispielsweise die Entstehung von Leberkrebs fördern könnte.

Ein weiteres prominentes Tumorsuppressorgen ist FOXO3. FOXO3 gehört zur Familie der *Forkhead box class O* (FOXO) Transkriptionsfaktoren, die das Zellwachstum stoppen und zur Entgiftung der Zelle beitragen²⁵⁷. FOXO3 ist weiterhin verantwortlich für die Apoptose und ist beispielsweise in den peripheren Lymphgeweben zu finden^{258, 259}. Außerdem hat FOXO3 Einfluss auf den AKT-Signaltransduktionsweg und ist in 45% der untersuchten Proben mutiert zu finden.

Außerdem wurden in 33% unserer Proben Punktmutationen in CTNNB gefunden. CTNNB steht in Zusammenhang mit Cadherin E mit der Regulation des Zellwachstums. Dies bedeutet, dass die Interaktion beider Partner das Wachstum der Zelle stoppt, wenn eine bestimmte Zelldichte erreicht wurde.

Im Rahmen der Etablierung einer geeigneten Exomanalyse für die Bestimmung von Mutationen ist ein deutlicher Trend dahingehend zu erkennen, dass die OnTarget-Werte von Tumor zu Tumor besser wurden und letztendlich bei IND01 einen Wert von 78% im Durchschnitt aufwiesen.

Die Verbesserung der Werte lässt sich durch ein verbessertes Verständnis der zugrunde liegenden Daten und der zu verwendenden Softwarefilter erklären.

Durch *Next-generation Sequencing* steht uns zwar eine sehr mächtige Methode zum Auffinden von Mutationen zur Verfügung, doch ist diese Form der Sequenzierung noch relativ jung und hält erst seit ungefähr zwei Jahren in dieser Form ihren Einzug in die klinische Diagnostik. Allgemein stellt sich die Frage welches Gerät verwendet werden soll, da es für diese Art der Sequenzierung ungefähr 20 Hersteller gibt, eine andere Frage die sich stellt ist welche Art der Prozessierung soll verwendet, sprich welche Software ist am besten geeignet diese immensen Datenmengen zu validieren oder ist die Kombination aus mehreren Plattformen die bessere Wahl und welche Filter sollen verwendet werden um einen geeigneten Cut-Off zu setzen. Jedoch war es uns möglich, wie in den Kapiteln zuvor beschrieben, mit der Exomsequenzierung Mutationen zu finden und bereits beschriebene TAA's zu bestätigen.

Wir konnten mit der Exomanalyse einige tumorassoziierte und bereits verwendete Impfpeptide als Peptide bestätigen, die zwar als Randerscheinung dieser

Doktorarbeit gefunden wurden, jedoch als zusätzliche Vakzinierung geeignet sein können.

4.2 Einschlusslisten

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte gezielt nach mutierten Peptiden, die auf der Zelloberfläche von Tumoren präsentiert werden, gesucht werden. Wie sich in ersten Übersichtsscans in der Massenspektrometrie herausstellte, waren diese Peptide allerdings nicht in ausreichender Konzentration vorhanden um sie durch die massenspektrometrische Methode der fünf abundantesten Peptide, die für die Fragmentierung ausgewählt werden, zu detektieren. Daher wurde versucht diese spezifisch mutierten Peptide durch eine Einschlussliste gezielt in der Massenspektrometrie auszuwählen.

Für die Einschlusslisten wurden Massen von Peptiden ausgewählt, die nach der SYFPEITHI-Prädiktion auch auf der Tumorzelle präsentiert werden könnten und durch Referenzlisten als genomische Varianten detektiert worden waren. Leider konnten auch mit dieser Methode keine mutierten Peptide nachgewiesen werden. Der Grund dafür könnte in einer geringen Präsentation bzw. Anzahl von mutierten Peptiden liegen. Wie bereits in Kapitel 1.5 erwähnt, könnte diese nach Berechnungen möglicherweise nur noch bei einer Anzahl von ca. 10 mutierten HLA-Liganden pro Tumorart liegen^{57, 58}.

Nicht nur die geringe Anzahl putativer mutierter Peptid-Liganden stellt ein Problemfeld dar, sondern vermutlich auch die limitierte Sensitivität des Gerätes mit dem sie detektiert wird. Wir verwendeten bei unseren Messungen die Orbitrap LTQ XL. Für den Übersichtsscan werden Ionen in der FT gemessen und anschließend in einer Ionenfalle fragmentiert. Dabei kann es theoretisch passieren, dass zwar die korrekte Vorläufermasse eines bestimmten mutierten Peptid-Liganden detektiert wird, aber gleichzeitig die Konzentration des Peptids für eine Fragmentierung nicht ausreicht und es damit keine Möglichkeit gibt das mutierte Peptid mittels eines korrekten Fragmentspektrums ausreichend zu identifizieren.

4.3 Expressionsprofile (RNA)

Wie bereits in Kapitel 3.3 erwähnt, hatten wir in einem Fall zusätzlich RNA-Expressionsprofile aus einer Transkriptom-Sequenzierung für die Suche nach TAA zur Verfügung, die sich auch als mögliche Kandidaten für eine Vakzinierung eignen könnten. Bei diesem Ansatz haben wir die massenspektrometrisch nachgewiesenen HLA-Liganden entsprechenden Proteinen zugeordnet und mit den Daten aus der RNA-Sequenzierung verglichen. In diese Analyse gingen nur Expressionsdaten von Transkripten ein, die einen FPKM-Wert von mindestens 25 aufwiesen und damit als hoch exprimiert gelten können. Dabei wurden Transkripte für insgesamt 111 Proteine gefunden die hoch exprimiert waren und zu denen auch entsprechende HLA-Liganden gefunden werden konnten. Viele der so gefundenen Proteine können mit erhöhten Wachstumsraten in Verbindung gebracht werden, so weisen zum Beispiel Transkripte für Proteine eine erhöhte Expression auf die mit der Proteinsynthese zusammenhängen.

In diesem Zusammenhang können die an der Proteinsynthese beteiligten Proteine RRBP1, RPS7, RPS5, RPS29, RPS27A, RPN2, RPL8, RPL36, RPL3, RPL18A und RPL13 genannt werden, die mit dieser Strategie gefunden wurden. Analog gilt dies für die Transkripte der Proteine EIF5A, EIF2S3, EEF2 und EDF1 die in der Translation eine Rolle spielen sowie für das Protein POLR2L, das an der Transkription beteiligt ist.

Besonders auffällig ist in diesem Rahmen die hohe Abundanz des EEF2 (*eukaryotic translation elongation factor 2*). EEF2 wird sowohl *in vitro* als auch *in vivo* mit einem verstärkten Wachstum maligner Zellen in Verbindung gebracht²⁶⁰. In der Regel kann EEF2 durch Chemotherapeutika wie Doxorubicin²⁶¹ und Taxol²⁶² inaktiviert werden, was zur Tumorreduktion beitragen kann.

Ein weiteres in diesem Zusammenhang detektiertes Protein ist ABCC3. Wie bereits in Kapitel 3.3.2 beschrieben wurde, wird dieses Protein mit Multiresistenzen gegen Chemotherapeutika in Verbindung gebracht. Diverse Unterklassen des ABC-Transporters wie die Klassen B und C und deren Mitglieder 1,3 und 4 sind unter anderem für den Abtransport von Chemotherapeutika aus Krebszellen verantwortlich²⁶³. Dieser Einblick in das Transkriptom kann daher durchaus als zusätzlicher Anhaltspunkt verwendet werden um zusätzliche Kan-

didaten zu finden oder bereits bestätigte Kandidaten für Vakzinierungen zu validieren.

Allerdings wurde in diesem einen Fall nur RNA aus Tumor und Metastasen bearbeitet, was leider den Vergleich mit Normalgewebe nicht ermöglichte. Dennoch war es durch diese Strategie möglich TAA's aufzufinden die bereits in der Literatur beschrieben worden sind. Derartige TAAs könnten sich als zusätzliche therapeutische Ziele eignen, die falls entsprechende TSA gefunden werden sollten auch als zusätzliche Targets für eine Multi-Peptid Vakzinierung Verwendung finden könnten.

4.4 HLA-Ligandom von HCC/CCC

Die im Rahmen unserer Versuche von Tumor- und Normalgewebe mittels Immunpräzipitation isolierten und nachfolgend im Massenspektrometer gemessenen Peptide wurden nachfolgend analysiert und charakterisiert.

Die meisten der dabei gefundenen natürlichen HLA-Liganden stammen von *Housekeeping*-Proteinen, also von Proteinen die für den Grundstoffwechsel der Zelle verantwortlich sind bzw. dafür benötigt werden. Aufgrund einer erhöhten Teilungsrates in Krebszellen kann davon ausgegangen werden, dass sich diese verändern können (mutieren) und dadurch nur auf Tumorgewebe vorkommen, womit diese als tumorassoziiert gelten. Zu dieser Klasse von TAAs gehören beispielsweise EEF2, VIM, APOB, DEK, APOL1, UBD und MMP7 als bereits bekannte Kandidaten, die bereits in Tübingen an der Uni-Klinik verwendet wurden. Weiterhin wurden neue TAAs gefunden, die eventuell auch als *Target* für eine Vakzinierung geeignet sind, allerdings im Rahmen dieses Projektes bisher nicht validiert wurden. Die Auswahl erfolgte durch den Vergleich der entsprechenden Expression der Kandidatenpeptide mittels „Human Protein Atlas“ (<http://www.proteinatlas.org/>) in malignem Gewebe mit der Expression auf dem entsprechenden Normalgewebe. Durch diesen Vergleich konnten TAAs wie, FGG und IGF2 zu der bereits oben angeführten Auswahl hinzugefügt werden.

Als TAAs wurden dabei nur die Peptide ausgewählt, die nur auf Tumorgewebe aber nicht auf Normalgewebe nachgewiesen werden konnten.

Das erwähnte Protein FGG, von dem ein präsentiertes Fragment nachgewiesen werden konnte, wurde schon im Pankreaskarzinom aufgrund seiner dortigen Überexpression als Tumormarker beschrieben²⁶⁴ und konnte weiterhin in HCCs als überexprimiert in Blutplasma nachgewiesen werden²⁶⁵. Eine Zunahme von FGG im Plasma Erkrankter ist auch in den unterschiedlichen Stadien von HCC erkennbar²⁶⁵.

Weiterhin wurden verschiedene Wachstumsfaktoren, die Signalkaskaden auslösen als dysreguliert in HCC beschrieben²⁶⁶. Ein Beispiel dafür ist IGF2 (*Insulin-like growth factor-2*), ein Wachstumsfaktor der für eine erhöhte Zellteilung in Hepatozyten verantwortlich gemacht wird²⁶⁷

Ein weiterer guter Kandidat ist ein Peptid aus dem Protein APOB. APOB gehört zur Familie der Apolipoproteine^{268, 269}, die Fette zu mikroskopisch kleinen Kügelchen (Chylomikronen) formen, damit diese vom Intestinum über die Blutbahn zur Leber transportiert werden können²⁷⁰. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten HCV-Viruslast und erhöhter APOB-Expression existiert und dass die Inhibition von APOB zu einer Reduktion der HCV-Replikation führte²⁷¹. Bei einem HCV-positiven Patienten wäre somit APOB möglicherweise ein sinnvolles zusätzliches Ziel für eine Multi-Peptid-Vakzine.

Das Peptid aus dem Protein MMP7 könnte ebenfalls einen geeigneten Kandidat für eine Vakzinierung darstellen bzw. MMP7 wird bereits in Impfstudien in Tübingen verwendet. MMPs gehören zur Familie der Zink-abhängigen proteolytischen Enzyme womit diese extrazelluläre Matrix abbauen können²⁷². Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen Metastasierungsneigung von Krebs und der Bildung von MMP in malignem Gewebe²⁷³⁻²⁷⁵. Eine Überexpression von MMP7 im Tumor wurde in verschiedenen Krebsarten beschrieben, unter anderem auch in der Leber²⁷². Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der Expression von MMP7 und dem Tumorwachstum sowie der Entstehung von Metastasen in anderen Krebsarten nachgewiesen werden²⁷⁶⁻²⁷⁸.

UBD, auch als FAT10 bekannt findet sich in den meisten HCC-Patienten im Tumorgewebe hochreguliert²⁷⁹ und spielt eine Rolle bei der Mitose, in der Immunantwort sowie der Apoptose²⁸⁰. Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Überexpression von FAT10 und einer Konformationsänderung und Transkriptionsaktivierung von TP53 beschrieben²⁸⁰. Die Beobachtung, dass FAT10 einen Einfluss auf TP53 hat, lässt den Schluss zu, dass FAT10 eine wichtige Rolle in der Regulation von Apoptose, Proliferation, Zellzyklus und Tumorgenese haben könnte und sich deshalb möglicherweise auch gut als Target für eine Vakzinierung eignen könnte²⁸⁰⁻²⁸³.

Ein möglicher Grund dafür, dass durch unsere Untersuchungen keine TSA als natürliche HLA-Liganden nachgewiesen werden konnten, ist vermutlich die geringe Konzentration bzw. Anzahl solcher mutierter Peptide auf der Zelloberfläche. Wie in der Einleitung beschrieben könnten sich auf einer Zelle lediglich ca. 10 mutierte Liganden befinden, dann entspricht das bei einer Zelle mit einer Kopien Zahl von einem mutierten Peptid etwa 10000 bzw. bei 10 Peptiden etwa 100000 Kopien auf einer Zelle.

Das Problem der geringen Konzentration von Peptiden wollten wir mit einer Einschlussliste angehen, aber auch dieser Versuch hat sich als nicht erfolgreich gezeigt.

Abschließend lässt sich zu dieser Arbeit sagen, dass wir mit der Methodik der Exomanalyse sowie der Ligandomanalyse und deren Kombination auf dem besten Wege sind in naher Zukunft TSA's zu finden. Selbst wenn es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich war TSA's auf Ligandenebene zu bestätigen, so konnten wir zeigen, dass bereits bekannte TAA's gefunden werden konnten. Durch ein besseres Verständniss der Analyse-Werkzeuge und Arbeitsabläufe lies sich auch die Qualität der zu analysierenden Daten deutlich steigern, was letztendlich wahrscheinlich zum Erfolg führt. Dieser Schritt ermöglicht eine völlig neue Art der Immuntherapie, die möglicherweise durch eine Induktion spezifischer T-Zellen eine bisher unbekannte Nachhaltigkeit und Wirksamkeit sowie ein geringes Nebewirkungspotential kombiniert und damit eine neue Ära der Tumorthherapie einläuten könnte.

5 Anhang

5.1 Expressionprofile Primärtumor (IND01)

gene_id	locus	length	coverage	FPKM	gene_id	locus	length	coverage	FPKM
MIR1244-1	chr12:12264885-12264967	82	234597	91336.5	CYC1	chr8:145149959-145152428	1210	177.73	37.4341
MIR1244-2	chr5:118310280-118310362	82	234597	91336.5	DYNC1LI2	chr16:66754798-66785525	4336	178.96	37.4161
MIR675	chr11:2017988-2018061	73	156918	33028.5	POLR2L	chr11:839720-842529	876	179.335	37.3861
SNORD47	chr1:173833506-173833583	77	49651.8	19331.1	ESD	chr13:47345390-47371367	1192	166.763	37.3462
MIR2110	chr10:115933863-115933938	75	83309.2	17822.2	CDKN1A	chr6:36646455-36655116	2159	184.589	37.3423
SNORD48	chr17:27050698-27050772	74	40677.5	15837.1	UBE2Z	chr17:46985730-47006422	3126	184.478	37.3349
SNORD50A	chr6:86387011-86387086	75	28828.6	11224	SPTBN1	chr2:54683453-54898583	10221	176.903	37.3138
MIR622	chr13:90883435-90883531	96	28391.4	11053.7	SNORD10	chr17:7480128-7480276	148	151.746	37.3136
ALB	chr4:74269971-74287129	2247	42203.2	9066	VDAC3	chr8:42249345-42263415	1430	184.304	37.3037
SNORD79	chr1:173834487-173834568	81	21394.7	8329.69	RNU6ATAC	chr9:137029561-137029686	125	95.7397	37.2747
MIR939	chr8:145619363-145619445	82	35885.6	8326.45	FLNA	chrX:153576899-153603006	8510	177.643	37.2311
SNORD76	chr1:173835772-173835853	81	14263.1	5553.13	RARRES3	chr11:63304272-63313930	765	176.88	37.1669
MIR4321	chr19:2250637-2250717	80	25327.9	5420.18	SQRDL	chr15:45927255-45983479	1672	176.281	37.1592
SNORD58C	chr18:47015604-47015694	90	13490	5252.12	NUCKS1	chr1:205681946-205719372	6464	173.756	37.1451
SNORD86	chr20:2636742-2636828	86	18474.5	3818.42	SF3B2	chr11:65819815-65836382	2894	171.581	37.1124
MIR1181	chr19:10514133-10514214	81	17116.8	3580.66	FAM50A	chrX:153672484-153679002	1340	164.305	37.0929
SNORD104	chr17:62223437-62223517	80	8627.86	3359.12	HNRNPK	chr9:86582997-86595569	2978	177.784	36.9868
SPP1	chr4:88896801-88904563	1625	13602.2	2809.9	GRB10	chr7:50657759-50800050	4705	181.103	36.9649
B2M	chr15:45003684-45010357	987	13060.8	2680.99	LRPAP1	chr4:3514289-3534224	1570	177.678	36.9552
MIR4273	chr3:75787430-75787514	84	12103.8	2660.61	ATP6AP1	chrX:153656977-153664862	2099	180.058	36.9507
APOC1	chr19:45417920-45422606	461	9449.57	2022.98	HNRNPU	chr1:245013601-245027827	6789	174.742	36.8752
TMSB10	chr2:85132762-85133799	482	8794.72	1999.73	HAAO	chr2:42994228-43019751	1284	175.461	36.8275
MIR324	chr17:7126615-7126698	83	4981.64	1939.52	AAMP	chr2:219128851-219134893	1793	172.652	36.7295
SNORD60	chr16:2205023-2205106	83	4981.64	1939.52	LYZ	chr12:69742133-69748013	1516	173.666	36.7235
APOC3	chr11:116700623-116703787	533	7934.03	1647.55	DNAJB11	chr3:186288466-186303589	1689	172.305	36.7143
HP	chr16:72088507-72094955	1254	8064.15	1628.13	C1orf123	chr1:53679771-53686289	1084	172.647	36.6987
APOA2	chr1:161192082-161193418	473	7969.31	1625.95	MRPL32	chr7:42971938-42977453	892	182.566	36.6639
APOA1	chr11:116706468-116708338	897	7076.54	1477.83	ATP13A3	chr3:194123402-194188968	7328	175.394	36.6588
MIR1224	chr3:183959192-183959277	85	3570.11	1389.97	DPY30	chr2:32248971-32264844	800	171.458	36.6537
SERPINA1	chr14:94843083-94855153	3220	6647.06	1373.87	LOC654433	chr2:113993845-114024580	2680	178.68	36.6178
MIR22	chr17:1617196-1617281	85	6755.62	1369.36	ABHD2	chr15:89631380-89745591	8735	177.857	36.6032
RPS6	chr9:19376253-19380235	829	5658.86	1369.22	WDR1	chr4:10075962-10118573	3143	167.087	36.6002
ORM1	chr9:117085302-117088759	839	6244.28	1328.84	KARS	chr16:75661621-75681585	2013	168.53	36.5759
CRP	chr1:159682078-159684379	2015	6245.69	1269.4	SPAG7	chr17:4862520-4871132	1025	167.389	36.5699
MIR186	chr1:71533313-71533399	86	3048.49	1186.88	RAB25	chr1:156030965-156040295	1085	176.544	36.5546

MIR4257	chr1:150524404-150524490	86	3048.49	1186.88	GABRP	chr5:170210722-170241050	3309	181.368	36.5544
SNORD1B	chr17:74557189-74557275	86	3048.49	1186.88	EEF1D	chr8:144661866-144679845	1204	170.494	36.5337
SNORD35A	chr19:49994431-49994517	86	3048.49	1186.88	PPP4C	chr16:30087383-30096695	1331	172.571	36.532
MIR135A1	chr3:52328234-52328324	90	5512.76	1139.19	NAPA	chr19:47990890-48018497	1842	172.027	36.5161
TPT1	chr13:45911303-45915297	829	5121.01	1093.61	TUBA1A	chr12:49578582-49582861	1665	174.135	36.4915
FGA	chr4:155506428-155511897	2210	5117.35	1030.53	ARL6IP5	chr3:69134089-69155239	2128	177.952	36.4574
RBP4	chr10:95351592-95360993	929	4955.21	1028.85	POLDIP2	chr17:26673658-26684603	2720	170.041	36.4216
SNORD35B	chr19:50000975-50001062	87	2616.38	1018.65	CTBP1	chr4:1205227-1242908	2483	168.749	36.3909
MIR1260B	chr11:96074601-96074690	89	4762.9	1000.18	C1QA	chr1:22963117-22966175	1098	177.454	36.3346
MTZA	chr16:56642477-56643409	419	4600.48	999.225	PCK2	chr14:24563482-24573339	2221	177.939	36.3266
HLA-B	chr6:31321648-31324989	1572	3955.21	946.765	TUBB6	chr18:12308256-12326568	1815	178.068	36.3027
FGG	chr4:155525285-155533902	1661	4184.26	888.163	TPP1	chr11:6633996-6640692	3533	178.431	36.2991
ACTB	chr7:5566778-5570232	1812	3690.1	825.856	SORD	chr15:45315301-45367287	2813	177.186	36.2682
S100A6	chr1:153507075-153508717	683	3919.76	825.759	M6PR	chr12:9092956-9102357	2566	174.413	36.2331
TMSB4X	chrX:12993225-12995346	629	4007.27	821.032	DYNLL2	chr17:56160779-56167618	1522	175.067	36.2073
TMSL3	chr4:91759641-91760269	628	4074.35	820.821	APOA1BP	chr1:156561557-156564091	1121	171.574	36.1999
MIR3661	chr5:133561447-133561543	96	3776.66	766.175	RNF181	chr2:85822836-85824831	716	172.441	36.0963
MIR1287	chr10:100154974-100155064	90	3497.92	749.961	VP54	chr2:64119666-64246214	3958	163.194	36.0264
FTL	chr19:49468565-49470136	871	3619.3	749.103	ATP1B3	chr3:141595469-141645382	1853	178.04	36.0163
MIR3916	chr1:247365268-247365362	94	1916.92	746.324	UGT2B7	chr4:69962192-69978705	1887	160.647	36.0147
C3	chr19:6677845-6720662	5101	3296.21	697.584	C12orf62	chr12:50505899-50514234	601	177.433	35.9861
HLA-A	chr6:29910308-29913661	1549	2997.24	696.641	F11R	chr1:160965000-160991133	4830	169.796	35.9638
EEF1A1	chr6:74225472-74230755	3512	3322.92	673.356	TMEM14A	chr6:52535883-52551385	1014	170.927	35.9435
VTN	chr17:26694298-26697373	1677	3144.79	650.82	PPIC	chr5:122359077-122372425	1236	162.535	35.9104
SERPINA3	chr14:95078713-95090390	1590	3075.08	626.309	SLC2A2	chr3:170714136-170744768	3439	176.843	35.883
ACTG1	chr17:79476996-79479892	1986	2964.24	610.284	DYNLT1	chr6:159057506-159065804	758	173.951	35.8324
APOH	chr17:64208146-64225556	1201	2935.19	608.388	MEA1	chr6:42979966-42981618	866	173.089	35.7985
RPL30	chr8:99053937-99057818	554	2798.77	596.027	RNF130	chr5:179382473-179499109	1847	168.034	35.7866
CD74	chr5:149781201-149792323	1311	2800.45	583.068	FAM100B	chr17:74261285-74267379	1589	171.077	35.7728
RPL41	chr12:56510373-56511616	469	2839.79	577.926	MDH1	chr2:63816284-63834330	1445	171.988	35.7502
IGFBP7	chr4:57897243-57976539	1110	2633.91	572.658	HERPUD1	chr16:56965747-56977793	2176	173.459	35.7149
MIR1304	chr11:93466839-93466930	91	1462.28	569.317	RAB5C	chr17:40276996-40307022	1655	172.983	35.6948
MT1X	chr16:56716381-56718108	404	2215.1	568.483	IER2	chr19:13261281-13265718	2046	174.674	35.6655
TM4SF4	chr3:149192367-149221181	1607	2754.67	561.597	GNAI2	chr3:50273646-50296786	2200	168.567	35.6338
HLA-C	chr6:31236528-31239855	1525	2032.02	559.563	PPP2CB	chr8:30643125-30670352	1970	176.924	35.6117
SFRP5	chr10:99526507-99531756	1883	2710.72	558.851	KCTD3	chr1:215740734-215795149	3931	175.203	35.5724
FGB	chr4:155484131-155493915	3628	2421.23	499.948	HNRNPA1L2	chr13:53191604-53217919	2224	165.8	35.5428
MIR570	chr3:195426271-195426368	97	1273.18	495.691	NOL7	chr6:13615558-13621127	874	155.262	35.4799
ORM2	chr9:117092068-117095536	844	2224.58	490.592	TM9SF3	chr10:98277866-98346809	6140	165.401	35.4431
RPL38	chr17:72199794-72206019	392	2067.57	485.606	C6orf108	chr6:43193366-43197211	646	165.757	35.4179
AQP1	chr7:30961118-30965131	2434	2355.43	474.031	CPT1A	chr11:68522350-68609399	5253	165.714	35.4179
CYP3A4	chr7:99354582-99381811	2792	2251.75	473.429	SELM	chr22:31500762-31503551	691	165.736	35.413
RPS24	chr10:79793517-79800473	655	2149.04	473.425	COPE	chr19:19010322-19030199	1134	160.602	35.3841
IFITM3	chr11:319672-320914	668	2258.19	469.322	SELS	chr15:101812389-101817700	1234	172.147	35.384
RPL35A	chr3:197677051-197682721	483	1946.7	468.497	AP2S1	chr19:47341422-47354203	890	159.874	35.3806
GNB2L1	chr5:180663927-180670906	1109	2092.9	466.804	TMC4	chr19:54663833-54676944	2462	160.768	35.3748

RPS25	chr11:118886421-118889057	492	1728.74	455.415	SMYD2	chr1:214454564-214510477	1685	168.863	35.3479
ATP1A1	chr1:116925991-116947396	3574	2151.44	453.932	SDHB	chr1:17345224-17380665	1145	161.68	35.3306
RPL37A	chr2:217363519-217366188	418	2118.66	446.085	NDUFV1	chr11:67374322-67380012	1631	169.53	35.31
SERPING1	chr11:57365704-57382326	1814	2133.77	440.827	PDGFC	chr4:157682762-157892546	3008	169.562	35.2636
APOC2	chr19:45449238-45452822	729	2060.19	433.245	CCDC104	chr2:55746739-55772216	1299	154.213	35.2422
RPLP2	chr11:809935-812876	493	1664.75	431.664	HEBP1	chr12:13127798-13153243	1208	174.275	35.2204
ANXA4	chr2:69969126-70053596	2142	2030.05	431.628	ACTR3	chr2:114647536-114716167	2712	170.952	35.1971
TIMP1	chrX:47441689-47446190	916	2053.83	430.621	PRCP	chr11:82535408-82611557	2143	173.497	35.1679
SNORD116-28	chr15:25349787-25349880	93	1102.45	429.22	DDOST	chr1:20978259-20988037	2126	164.969	35.1606
HAMP	chr19:35773409-35776045	426	1869.46	428.08	GOT2	chr16:58741034-58768246	2447	169.998	35.14
MYL12B	chr18:3262110-3278282	1006	2118.61	427.499	SURF4	chr9:136228339-136242970	2969	171.134	35.1199
PEBP1	chr12:118573869-118583390	1491	1979.59	420.804	LPGAT1	chr1:211916798-212004114	7782	172.297	35.0868
ALDOB	chr9:104182841-104198062	2426	2042.85	420.734	PIK3AP1	chr10:98353068-98480279	4811	168.169	35.0806
RPL27	chr17:41150445-41154971	490	1942.36	419.865	ITGB4	chr17:73717515-73753899	5709	161.599	35.0597
NEAT1	chr11:65190268-65194003	3735	2084.9	419.821	MEAF6	chr1:37958175-37980364	2147	166.287	35.0544
MIR1184-3	chrX:154687177-154687276	99	2030.58	414.414	NUPR1	chr16:28548661-28550495	858	166.991	35.0229
S100A11	chr1:152004981-152009511	594	1977.61	412.027	HSD17B6	chr12:57157107-57181574	1512	173.659	34.9679
GAPDH	chr12:6643656-6647536	1310	1879.47	409.817	SSRP1	chr11:57093458-57103351	2819	163.108	34.927
UBC	chr12:125396191-125399587	2584	1946.28	396.332	C7orf59	chr7:99746529-99751833	612	167.479	34.8889
RPL11	chr1:24018268-24022915	634	1850.27	394.926	ARHGFB4	chr14:21538526-21558036	5458	166.845	34.8829
AMBP	chr9:116822407-116840752	1433	1823.39	389.442	HNRNP3	chr10:70091767-70102953	2412	166.126	34.8414
RPL31	chr2:101618690-101622885	507	1469.48	387.642	HSPE1	chr2:198364720-198368187	953	165.614	34.7976
RPS16	chr19:39923846-39926618	590	1381.61	376.035	IFNGR1	chr6:137518620-137540567	2120	167.522	34.7701
FABP1	chr2:88422507-88427650	563	1754.12	375.559	PRKCSH	chr19:11546268-11561782	2261	159.175	34.7662
CD63	chr12:56119229-56122910	1017	1745.55	373.418	TSPAN3	chr15:77336359-77363570	3853	170.954	34.7069
UBD	chr6:29523388-29527702	990	1829.71	368.939	RPS27	chr1:153963238-153964631	351	114.441	34.7004
ID2	chr2:8822112-8824583	1364	1709.36	358.367	NAP1L1	chr12:76438671-76478738	5125	146.63	34.6722
RPL18	chr19:49118587-49122433	641	1735.33	356.927	CCT4	chr2:62095261-62115791	2334	161.587	34.6561
PFN1	chr17:4848946-4851825	807	1646.56	342.958	RPL12	chr9:130209952-130213711	660	147.924	34.6389
SAT1	chrX:23801274-23804327	1064	1648.33	342.596	C1QBP	chr17:5336098-5342471	1163	160.233	34.6185
EIF1	chr17:39845126-39847898	1326	1519.28	342.018	CASP4	chr11:104813593-104839325	1319	159.65	34.5186
MT1E	chr16:56659584-56661024	506	1630.88	340.817	CLDN7	chr17:7163221-7166512	1442	161.987	34.4999
RPL39	chrX:118920468-118925606	401	1660.02	339.942	TPM1	chr15:63334837-63364113	1788	161.506	34.4935
SLPI	chr20:43880878-43883206	598	1624.05	336.213	IL4R	chr16:27325250-27376099	3668	167.218	34.4744
ANXA2P2	chr9:33624222-33625532	1310	1633.23	329.157	TRAP1	chr16:3708037-3767598	2296	160.947	34.4361
CALM2	chr2:47387220-47403740	1302	1572.78	326.835	RAD23A	chr19:13056653-13064455	1793	162.906	34.4023
SNORD21	chr1:93302845-93302940	95	834.454	324.881	KPNB1	chr17:45727274-45761004	4201	159.236	34.3911
RPL8	chr8:146015153-146017805	875	1510.68	320.017	ILK	chr11:6624963-6632099	1751	162.566	34.3862
RPS20	chr8:56985367-56987140	839	1471.27	314.882	SNORA31	chr13:45911614-45911744	130	132.453	34.379
RPL5	chr1:93297593-93307481	1031	1167.99	314.678	CLNS1A	chr11:77327195-77348851	1373	167.438	34.3606
APCS	chr1:159557615-159558661	931	1549.49	314.536	LAD1	chr1:201349965-201368669	2839	161.637	34.3574
RPS11	chr19:49999633-50002944	609	1548.74	314.381	C17orf79	chr17:30178883-30186326	937	171.205	34.3498
APOE	chr19:45409038-45412650	1180	1473.5	314.298	CTDSP1	chr2:219263060-219270664	2374	165.04	34.3291
CLDN1	chr3:190023489-190040235	3452	1538.62	310.398	CUTA	chr6:33384318-33386065	808	159.749	34.309
CFB	chr6:31913720-31919861	2627	1465.38	307.758	ATP6V1G1	chr9:117349993-117361152	1611	160.688	34.2453
IL18	chr11:112013975-112034840	1145	1384.56	307.742	PPCS	chr1:42922172-42926086	1044	166.881	34.2054

UBB	chr17:16284366-16286054	971	1487.02	306.62	SLC34A2	chr4:25657434-25680368	4151	162.617	34.1884
RPS4X	chrX:71492452-71497141	956	1470.15	303.673	COX7A2	chr6:75947390-75953644	701	164.089	34.123
MIR492	chr12:95228173-95228289	116	769.453	299.574	LUZP6	chr7:135611502-135662204	3884	168.094	34.1046
GC	chr4:72607410-72669758	1779	1372.34	296.397	C20orf30	chr20:5080483-5093733	1458	170.627	34.0786
RPS8	chr1:45241245-45244412	705	1364.78	289.005	NDUFS4	chr5:52856464-52979171	676	150.776	34.02
MYL6	chr12:56552044-56555366	809	1360.94	287.589	DUSP3	chr17:41843488-41856368	4122	164.057	34.0021
MIR650	chr22:23165269-23165365	96	727.984	283.429	QARS	chr3:49133364-49142171	2430	157.269	33.9657
MIR92B	chr1:155164967-155165063	96	727.984	283.429	PON1	chr7:94927668-94953884	1752	163.732	33.9135
MYL12A	chr18:3247527-3256234	1229	1345.08	282.576	KANK1	chr9:504702-746103	5062	165.861	33.9053
MUC6	chr11:1012823-1036706	8003	1218.13	280.958	TRIM28	chr19:59055835-59062082	2959	158.578	33.8943
SOD1	chr21:33031934-33041243	965	1349.49	280.839	TIMM23	chr10:51592087-51623336	1168	161.248	33.8783
FTH1	chr11:61731756-61735132	1229	1299.67	279.844	DEK	chr6:18224399-18264799	2871	157.584	33.8617
VIM	chr10:17270257-17279592	2136	1287.71	278.469	DDAH2	chr6:31694816-31698039	1331	158.671	33.8399
CTSH	chr15:79214091-79237420	1485	1295.24	276.673	KRCC1	chr2:88326723-88355248	1753	161.755	33.8228
TTR	chr18:29171729-29178986	928	1317.55	274.644	SULT1A1	chr16:28616917-28621357	1222	152.965	33.8181
ATP1B1	chr1:169075946-169101960	2200	1311.99	274.337	SARS	chr1:109756514-109780804	1939	163.178	33.7846
AZGP1	chr7:99564349-99573735	1265	1296.7	273.916	ASL	chr7:65540775-65558329	1936	157.93	33.7163
PPIB	chr15:64448013-64455354	1028	1293.12	272.942	HADHA	chr2:26413503-26467594	3037	164.496	33.7084
TAT	chr16:71600753-71610998	2757	1285.3	272.01	ANXA8L2	chr10:47746919-47763040	2029	161.572	33.7063
RPS14	chr5:149823791-149829319	569	1205	271.555	TMEM165	chr4:56262089-56292342	1965	159.019	33.6841
RPL36	chr19:5690271-5691678	433	1284.4	270.089	HBB	chr11:5246695-5248301	626	165.377	33.6803
HPR	chr16:72097124-72111145	1242	1264.17	265.949	LTA4H	chr12:96394610-96429365	2060	157.434	33.5623
CTSC	chr11:88026759-88070941	1907	1286.91	263.155	MGST3	chr1:165600109-165625372	1518	157.743	33.5413
RPS9	chr19:54704725-54711515	713	1062.3	263.086	C19orf42	chr19:16756958-16770968	1373	162.763	33.5137
CYP2E1	chr10:135340866-135352620	1667	1247.2	259.258	UGT2B15	chr4:69512314-69536374	2138	145.202	33.5059
SEPP1	chr5:42799981-42812024	2086	1230.97	255.617	SPG21	chr15:65255362-65281812	1618	159.522	33.5044
RPS29	chr14:50050289-50053094	296	1266.22	255.436	TNFRSF21	chr6:47199267-47277680	3634	163.043	33.5042
HRG	chr3:186383797-186396023	1952	1250.56	254.097	PSMD13	chr11:236807-252984	1757	155.244	33.5025
CLU	chr8:27454450-27472327	2842	1209.63	253.159	COMMD4	chr15:75628373-75632614	925	153.815	33.4193
EEF2	chr19:3976053-3985461	3158	1221.29	253.15	HULC	chr6:8652441-8654080	485	147.825	33.4181
MGST1	chr12:16500578-16517342	923	1199.05	250.383	LMNA	chr1:156084460-156109878	3225	152.032	33.4151
AKR1C3	chr10:5136567-5149878	1224	1058.5	248.334	CCDC47	chr17:61822609-61851088	3419	158.37	33.406
C1R	chr12:7187514-7245043	2266	1120.83	244.41	PALM3	chr19:14164178-14169971	2260	160.531	33.3883
HSD17B11	chr4:88257690-88312455	1873	1137.69	243.404	PDCD5	chr19:33072093-33078358	604	146.194	33.3725
PFDN5	chr12:53689234-53693234	687	1128.15	243.101	DNAJA1	chr9:33025208-33039062	1538	160.159	33.3588
HSD11B1	chr1:209878135-209908295	1460	1171.18	237.363	MBOAT1	chr6:20100934-20212670	3275	154.669	33.3489
RPL36AL	chr14:50085406-50087349	522	1171.38	237.175	SMARCD2	chr17:61909440-61920351	2770	158.676	33.3483
SERPINC1	chr1:173872941-173886516	1599	1155.69	236.977	CCT8	chr21:30428647-30446010	1894	160.753	33.3469
HPX	chr11:6452267-6462254	1623	1132.74	235.56	ZNHIT1	chr7:100860984-100867471	1189	155.784	33.3272
RPL3	chr22:39708886-39715670	1338	1125.7	233.941	REEP6	chr19:1491164-1497924	1373	158.484	33.2897
FGL1	chr8:17721899-17753047	1249	1084.06	233.086	ADIPOR1	chr1:202909960-202927485	2135	159.891	33.2869
HLA-DRA	chr6:32407618-32412826	1283	1132.9	232.425	H3F3C	chr12:31944118-31945175	1057	151.766	33.2584
RPS3	chr11:75110561-75116733	841	1037.67	232.22	GSTM1	chr1:110230417-110236367	1185	161.694	33.2554
ITM2B	chr13:48807273-48836232	1896	1142.3	231.73	SSU72	chr1:1477052-1510262	1303	160.69	33.2534
RPS17L	chr15:83205503-83209208	485	1112.01	230.995	ARF6	chr14:50359735-50363772	3939	159.887	33.2365
RPL26	chr17:8280833-8286565	582	1096.01	229.536	ERP29	chr12:112451151-112461024	1472	164.325	33.222

MIR3911	chr9:130452965-130453074	109	1112.61	229.165	NBR1	chr17:41323245-41363707	4598	161.4	33.2041
CCND1	chr11:69455872-69469242	4289	1085.83	227.918	MLX1PL	chr7:73007523-73038870	3278	156.896	33.1864
TMBIM6	chr12:50135292-50158717	2884	1079.99	227.098	VCAN	chr5:82767492-82878122	4193	160.32	33.1654
RHOB	chr2:20646834-20649201	2367	1068.59	225.286	C6orf145	chr6:3722835-3752246	2194	149.989	33.1567
RPS19	chr19:42363987-42375484	849	1072.22	224.529	CDK4	chr12:58142002-58146164	1443	159.651	33.1562
HINT1	chr5:130494874-130501034	782	1086.36	224.342	SEC22B	chr1:145096406-145116922	1821	152.855	33.145
NNMT	chr11:114166534-114183238	1578	1074.42	222.507	NPEPP5	chr17:45608443-45700642	4339	149.959	33.1155
PTMA	chr2:232573234-232578250	1207	1007.22	222.41	OS9	chr12:58087737-58115340	2859	158.013	33.1109
OAZ1	chr19:2269519-2273487	1146	1050.55	222.367	TSG101	chr11:18501857-18548503	1548	155.155	33.0559
TM4SF1	chr3:149086804-149095568	1691	1074.21	220.967	TTC35	chr8:109455852-109499136	1238	151.864	33.0559
ANXA5	chr4:122589151-122618147	1599	1034.69	220.64	SH3YL1	chr2:218135-264068	1731	158.621	33.0447
IFITM2	chr11:308106-309410	730	1054.09	218.134	SUCLG1	chr2:84650646-84686586	1457	137.639	33.0426
RPL19	chr17:37356535-37360980	732	1026.95	217.912	BAAT	chr9:104122698-104145801	3377	160.996	33.0414
MIR635	chr17:66420591-66420689	98	557.924	217.219	SNORA4	chr3:186505401-186505538	137	127.137	32.9993
RPL13	chr16:89627089-89629848	1085	1003.48	216.675	GNMT	chr6:42928499-42931618	1068	156.09	32.9537
ERRF1	chr1:8071778-8086393	3129	1049.43	211.549	MRPL34	chr19:17416476-17417652	968	154.32	32.9349
DEFB1	chr8:6728096-6735529	463	1024.03	210.909	CTTN	chr11:70244611-70282690	3281	155.1	32.9141
CFL1	chr11:65622284-65625804	1257	1007.22	207.614	RNF11	chr1:51701944-51739119	3074	163.58	32.8875
RPL23	chr17:37006320-37010053	577	953.527	206.042	RAB13	chr1:153954127-153958806	1153	154.619	32.8772
ITGB1	chr10:33189245-33224486	3730	984.169	206.001	PYCARD	chr16:31212806-31214097	773	158.943	32.864
GSTP1	chr11:67351065-67354124	958	941.717	205.757	BAX	chr19:49458116-49465055	810	149.103	32.8462
HLA-E	chr6:30457182-30461982	2662	901.754	202.57	ALDH1L1	chr3:125822407-125899485	3125	153.886	32.8363
RPS18	chr6:33239851-33244281	542	781.056	202.411	SUMO3	chr21:46225531-46238044	1807	162.838	32.8361
FXD2	chr11:117690789-117695459	571	944.096	201.97	SDF2	chr17:26975606-26988933	1075	162.825	32.8345
CXCL6	chr4:74702272-74704477	1659	972.01	200.582	TMED3	chr15:79603490-79615189	1388	162.648	32.8323
OST4	chr2:27293341-27294567	485	964.04	199.792	IFNGR2	chr21:34775201-34809828	2221	156.337	32.8279
CD81	chr11:2398546-2418649	1497	963.553	199.742	NDUFA5	chr7:123181082-123197958	1550	163.561	32.8192
CALR	chr19:13049413-13055304	1911	931.034	196.658	HNRNPUL1	chr19:41768390-41813811	3714	155.354	32.7987
CY8A	chr18:71920526-71959251	838	942.401	196.287	HSD17B12	chr11:43702142-43878169	2545	159.36	32.7651
AKR1C1	chr10:5005453-5020158	1379	837.207	195.709	TIMP3	chr22:33196801-33259028	5486	161.067	32.7354
RPL29	chr3:52027643-52029958	695	946.882	194.307	ANGPTL3	chr1:63063186-63071180	2126	151.458	32.7055
LGALS4	chr19:39292310-39303740	1279	929.057	192.54	GASS	chr1:173833038-173837125	632	129.422	32.6109
TMEM59	chr1:54497348-54519111	1696	907.235	191.472	HMG2	chr1:26798901-26803133	1969	157.504	32.6029
GABARAP	chr17:7143737-7145753	893	931.131	191.037	NUDT9	chr4:88343734-88379499	1365	151.168	32.5981
MIR573	chr4:24521814-24521913	99	490.067	190.8	MRPL53	chr2:74699084-74699942	655	154.177	32.5499
MIR637	chr19:3961411-3961510	99	490.067	190.8	COMMD1	chr2:62132802-62363205	713	115.038	32.5363
AKR1C2	chr10:5031964-5060207	1490	793.75	190.404	EDARADD	chr1:236557679-236648008	2772	97.9734	32.53
RPS3A	chr4:152020753-152025804	905	866.128	189.011	HEBP2	chr6:138725335-138734582	1282	157.479	32.5043
ADH1B	chr4:100227526-100242572	2682	915.001	187.788	DRAP1	chr11:65686727-65689048	1005	150.806	32.4836
CXCL1	chr4:74735108-74736955	1105	910.304	187.761	SLC27A5	chr19:59009699-59023432	2365	156.214	32.4462
RPLP0	chr12:120634502-120639014	1204	836.936	187.453	HN1L	chr16:1728277-1752073	3683	159.125	32.4374
ACADVL	chr17:7123152-7128585	2288	881.143	187.351	FAM32A	chr19:16296234-16302857	1449	160.846	32.3934
RPS17	chr15:82821160-82824865	485	891.181	186.614	NCBP2	chr3:196662272-196669464	2170	156.36	32.3811
IGFBP1	chr7:45927958-45933267	1650	910.566	184.417	CAV2	chr7:116139654-116148595	3090	159.107	32.3583
RPL10A	chr6:35436177-35438558	719	885.681	184.41	UQCRCQ	chr5:132202318-132204536	1585	154.263	32.3518
HLA-DRB1	chr6:32546546-32557562	1165	775.276	183.982	PSMD7	chr16:74330672-74340186	1670	158.652	32.3262

MCL1	chr1:150547026-150552214	3626	900.638	183.964	PSMC4	chr19:40477072-40487353	1435	154.324	32.3033
IGFBP4	chr17:38599675-38613982	2236	899.97	182.858	ECHDC2	chr1:53361581-53387446	1497	154.973	32.2739
RPL4	chr15:66791652-66797193	1441	830.308	180.951	RAB18	chr10:27793248-27829099	2790	156.819	32.2274
C1S	chr12:7167979-7178335	2723	881.699	180.453	OAZ2	chr15:64979772-64995462	1916	155.651	32.2042
ATP5E	chr20:57603732-57607400	417	856.656	179.831	C11orf58	chr11:16760147-16779901	3980	157.172	32.1974
ATP5A1	chr18:43664109-43678287	1890	872.106	179.553	MRPL37	chr1:54665839-54684056	1483	153.443	32.197
HNRNPA2B1	chr7:26229555-26240413	3666	833.46	177.505	RIOK3	chr18:21032786-21063099	4033	152.165	32.186
RPLP1	chr15:69745158-69747884	437	828.88	177.466	VASP	chr19:46010687-46030240	2290	147.774	32.1791
KRT8	chr12:53290970-53298868	1796	827.994	177.368	ZNF32	chr10:44139306-44144326	1159	160.642	32.1763
KRT18	chr12:53342842-53346685	1467	807.636	176.743	SLC25A39	chr17:42396992-42402217	1586	153.078	32.1567
RPL15	chr3:23958638-23962332	1991	870.687	176.137	ANXA3	chr4:79472741-79531605	1618	153.253	32.131
PSAP	chr10:73576054-73611082	2822	853.891	176.019	ABCD3	chr1:94883932-94984219	3616	151.568	32.1064
NACA	chr12:57106210-57119326	1041	783.941	175.303	GOS2	chr1:209848669-209849735	963	145.951	32.1043
HSP90AB1	chr6:44214848-44221614	2538	843.983	174.786	LAMC2	chr1:183155173-183214262	5623	154.992	32.0007
RPL13A	chr19:49990864-49995564	1126	834.97	174.694	HAL	chr12:96367141-96390071	3139	150.808	31.991
CRYAB	chr11:111779349-111782473	691	846.263	174.52	ATPIF1	chr1:28562601-28564616	541	154.354	31.9548
KRT7	chr12:52626953-52642709	1702	736.406	174.466	CALCOCO2	chr17:46908371-46942229	3282	151.448	31.9396
ID1	chr20:30193091-30194313	983	846.808	174.101	DDB1	chr11:61066918-61100666	4338	153.702	31.8585
LGALS1	chr22:38071612-38075809	558	826.121	172.15	EIF3C	chr16:28722781-28747050	3046	146.479	31.8504
RPS12	chr6:133135707-133138703	503	605.245	172.014	VPS24	chr2:86730552-86790620	3192	156.103	31.8462
LOC440926	chr1:226250427-226259703	1042	799.01	170.795	UQCRC1	chr3:48636431-48647098	1617	146.554	31.8316
TAGLN2	chr1:159887902-159895284	1360	824.386	170.201	FURIN	chr15:91411884-91426687	4180	152.447	31.8211
COX4I1	chr16:85833172-85840607	824	814.47	169.227	C1orf63	chr1:25568739-25573985	1465	153.468	31.8006
RPS21	chr20:60962120-60963576	396	825.594	168.894	ABLIM3	chr5:148521053-148639999	4335	154.194	31.7819
GATM	chr15:45653321-45670980	2586	821.815	168.046	NDUFB3	chr2:201936461-201950473	755	147.979	31.7517
AES	chr19:3052907-3062371	1676	780.702	166.417	IMPDH2	chr3:49061761-49066875	1691	145.586	31.7159
PSME1	chr14:24605377-24608176	995	763.635	166.38	SNORA26	chr4:53579415-53579537	122	108.547	31.6959
TOB1	chr17:48939586-48941413	1827	795.329	165.808	C11orf52	chr11:111789600-111797595	1140	155.593	31.6951
NDUFA1	chrX:119005733-119010629	486	774.583	165.215	AFM	chr4:74347461-74369718	1997	146.236	31.6918
AHSG	chr3:186330849-186339107	1573	804.807	165.189	B4GALT1	chr9:33110638-33167356	4199	152.789	31.6911
P4HB	chr17:79801033-79818544	2578	786.907	164.752	GYPC	chr2:127413683-127454246	1071	153.306	31.6875
SPARC	chr5:151041008-151066517	3140	809.79	164.587	SERPINA4	chr14:95027782-95036243	1661	153.623	31.6775
ATP5B	chr12:57031958-57039852	1843	807.232	164.477	CYP2B7P1	chr19:41430169-41456565	2910	148.209	31.66
TDO2	chr4:156824846-156841550	1693	780.822	164.194	KLF6	chr10:3818187-3827473	4662	143.811	31.6554
NCRNA00188	chr17:16342300-16345340	947	711.799	163.472	ID3	chr1:23884408-23886322	1288	151.519	31.642
ATP5I	chr4:666224-668127	365	705.728	163.163	TMBIM4	chr12:66530716-66563807	1816	143.666	31.6416
COX7C	chr5:85913783-85916583	407	765.048	160.618	ITPA	chr20:3190055-3204506	1125	148.899	31.6207
RPL35	chr9:127620157-127624240	460	724.866	158.435	TMEM208	chr16:67261015-67263182	794	145.766	31.5779
DDX5	chr17:62494373-62502484	3759	760.848	158.172	DDX42	chr17:61851566-61896677	3922	154.163	31.572
MMP7	chr11:102391238-102401478	1119	736.806	157.662	MRPS33	chr7:140705960-140714781	688	153.31	31.568
CTSD	chr11:1773981-1785222	2123	746.34	156.987	LAMTOR1	chr11:71808337-71814433	1179	153.75	31.5482
EIF4A2	chr3:186501360-186507685	1890	763.019	156.554	STT3A	chr11:125462738-125491280	2803	149.352	31.5386
COX5B	chr2:98262520-98264657	505	749.656	155.69	TRIB1	chr8:126442562-126450644	3632	157.44	31.5043
S100A10	chr1:151955385-151966714	1055	751.352	155.404	MRPL27	chr17:48445227-48450562	703	153.949	31.497
TMEM176B	chr7:150488375-150497621	1297	728.543	154.579	NGRN	chr15:90808894-90815443	1349	155.953	31.4955
RPS13	chr11:17095938-17099220	529	744.825	154.347	RPS23	chr5:81569138-81574235	3314	154.814	31.4704

HSPA8	chr11:122928199-122932844	2261	749.827	153.613	EPAS1	chr2:46524540-46613842	5166	151.741	31.4591
SDC4	chr20:43953928-43977064	2612	721.536	153.397	HTATIP2	chr11:20385230-20405329	1373	153.309	31.3952
HIST1H1C	chr6:26055967-26056699	732	756.012	153.332	EBP	chrX:48380163-48387104	1157	151.13	31.3943
DAD1	chr14:23033806-23058143	697	737.304	153.276	RPS28	chr19:8386383-8387280	382	136.426	31.391
PRDX1	chr1:45976706-45987610	1015	685.81	152.889	SNX17	chr2:27593388-27599994	2043	149.372	31.3853
HSP90B1	chr12:104324188-104341703	2780	707.952	152.765	ITGAV	chr2:187464931-187545628	6748	153.602	31.3832
DSTN	chr20:17550598-17588652	1614	739.73	152.472	MRPS34	chr16:1821895-1823140	1003	150.324	31.3415
CYP2C9	chr10:96698414-96749148	1861	699.345	152.451	SSFA2	chr2:182756471-182795464	5292	152.938	31.3343
IGFBP2	chr2:217498126-217529158	1429	717.788	151.168	TXNDC12	chr1:52485803-52521047	1599	148.212	31.3146
SCGN	chr6:25652428-25702008	1479	676.13	150.862	DARS	chr2:136664253-136743222	2322	141.202	31.3052
LGALS3	chr14:55595934-55612148	1000	697.448	150.853	NFE2L1	chr17:46125685-46138907	4874	150.215	31.2825
RPL6	chr12:112842993-112847443	954	714.208	150.639	MGEA5	chr10:103544199-103578222	5202	154.7	31.2811
CSTB	chr21:45193830-45196259	658	733.63	150.575	CS	chr12:56665482-56694175	2976	153.5	31.2446
ENO1	chr1:8921058-8939151	2187	648.787	150.037	MRPL43	chr10:102746026-102747272	1016	150.845	31.1967
HNRNP1	chr5:179041178-179050722	2249	642.112	149.927	PSMG2	chr18:12658737-12725739	982	144.799	31.1808
RARRES2	chr7:150035406-150038763	741	696.546	149.92	RPRD1A	chr18:33569791-33647373	4267	153.83	31.1708
LAPTM4A	chr2:20232410-20251789	1765	714.691	149.028	RAB17	chr2:238482964-238499769	1999	146.563	31.1552
LGALS3BP	chr17:76967334-76976061	2260	722.89	148.193	BNIP3	chr10:133781203-133795435	1534	154.125	31.1477
PTMS	chr12:6875540-6880118	1150	611.817	146.287	SAR1A	chr10:71909960-71930285	3001	153.007	31.1223
COX7B	chrX:77154960-77160881	456	721.596	145.836	CHKA	chr11:67820325-67888858	2717	145.939	31.0982
CST3	chr20:23614293-23618574	775	703.882	145.726	MPST	chr22:37415701-37425863	1340	148.463	31.0805
SAA1	chr11:18287807-18291523	530	654.919	145.047	TARDBP	chr1:11072678-11085549	4217	152.503	31.0473
RPSAP58	chr19:23945815-24010919	1379	713.454	144.672	TERF2IP	chr16:75681634-75691341	2178	150.628	31.0384
CXCL2	chr4:74962753-74964997	1203	708.71	144.583	LITAF	chr16:11641577-11680806	2471	151.071	31.0363
LYPD6B	chr2:149894980-150071772	1573	695.345	144.399	SNORA2A	chr12:49050430-49050565	135	111.529	31.0157
IER3	chr6:30710975-30712327	1240	690.867	144.357	SNORA63	chr3:186505087-186505222	135	143.394	31.0157
COL1A1	chr17:48261456-48279000	5927	654.329	143.907	VIL1	chr2:219283837-219314248	2738	147.867	31.0089
FKBP5	chr6:35541361-35656719	3782	701.324	143.807	PYCR2	chr1:226107579-226111965	1693	149.232	30.9909
C8orf4	chr8:40010988-40012821	1833	701.279	143.205	PSMD8	chr19:38865189-38874464	1539	148.731	30.9633
SLC25A3	chr12:98987402-98995778	1678	615.798	142.09	CTDSP2	chr12:58213709-58240747	5020	152.866	30.9275
BCL2L1	chr20:30252260-30310656	2559	665.768	141.888	POLE4	chr2:75185774-75196859	696	145.102	30.9242
MIF	chr22:24236564-24237409	561	652.924	141.683	SHISA5	chr3:48509196-48541661	2166	149.496	30.8831
COX6B1	chr19:36139124-36149686	590	673.209	141.574	TFRC	chr3:195776154-195809032	5083	150.752	30.8759
C11orf10	chr11:61556601-61560085	411	631.717	141.09	SELENBP1	chr1:151336779-151345164	1705	149.612	30.8546
MRFAP1	chr4:6642444-6644449	1534	700.115	141.038	VAT1	chr17:41166621-41174459	2758	151.115	30.8003
PCBP1	chr2:70314584-70316334	1750	698.628	140.799	LPIN2	chr18:2916991-3011945	6229	150.604	30.752
COL3A1	chr2:189839098-189877472	5490	654.935	140.371	GUSB	chr7:65425672-65447301	2298	142.097	30.7451
COL1A2	chr7:94023872-94060544	5411	632.125	139.697	STRAP	chr12:16035287-16056410	1905	142.586	30.7374
ALDOA	chr16:30077043-30081735	1523	666.736	139.401	TRIM8	chr10:104404251-104418076	2744	147.171	30.7135
RPS5	chr19:58898635-58906171	741	675.822	139.242	ARL2BP	chr16:57279037-57287545	2100	149.167	30.7101
BGN	chrX:152760346-152775004	2444	615.543	138.421	FKBP2	chr11:64009587-64011607	637	137.976	30.706
HRSP12	chr8:99114566-99129418	1011	669.381	138.083	PLXNB2	chr22:50713407-50746002	6336	144.152	30.7
UQCRHL	chr1:16133656-16134194	538	520.438	137.565	C8A	chr1:57320442-57383894	2392	148.432	30.6974
MIR1282	chr15:44085856-44085957	101	655.494	137.535	ITGA3	chr17:48133339-48167849	5027	147.493	30.6887
YWHAE	chr17:1247833-1303556	1827	661.644	137.195	TM9SF2	chr13:100153727-100215276	2389	141.583	30.6651
PRDX6	chr1:173446485-173457946	1670	656.547	136.624	JAK1	chr1:65298905-65432187	5053	145.603	30.6267

NCL	chr2:232319458-232329205	2717	610.571	135.576	TM4SF5	chr17:4675186-4686506	708	145.25	30.5847
SLC38A2	chr12:46751970-46766645	4884	654.517	135.576	SLC1A5	chr19:47278139-47290545	1737	142.569	30.5793
TUBA1B	chr12:49521566-49525304	1751	662.442	134.338	SERINC3	chr20:43127900-43150726	2592	146.578	30.5752
CYP2A6	chr19:41349442-41356352	1764	623.321	133.446	ST6GAL1	chr3:186739664-186796341	4281	150.043	30.5642
CD24	chrY:21152525-21154705	2180	591.585	133.074	HDHD2	chr18:44633780-44676871	2185	151.465	30.5638
MAT2A	chr2:85766287-85772403	2819	641.35	132.967	UQCRFS1	chr19:29698166-29704136	1224	153.211	30.5568
SNORD89	chr2:101889397-101889511	114	341.374	132.909	SRGN	chr10:70847827-70864567	1254	143.595	30.5293
HSPA1A	chr6:31783290-31785719	2429	647.476	132.644	TCEAL8	chrX:102507922-102510121	1139	145.344	30.5271
SHFM1	chr7:96318078-96339203	498	631.285	132.435	SRPR	chr11:126132813-126138877	3092	147.701	30.5227
DUSP1	chr5:172195092-172198203	2024	642.175	131.908	NFE2L2	chr2:178095032-178128617	2740	149.499	30.518
RPL28	chr19:55897299-55903451	896	582.82	131.809	SLC9A3R2	chr16:2076887-2089027	2175	139.413	30.5107
ATF4	chr22:39916568-39918691	1420	642.548	131.442	C11orf9	chr11:61522860-61555989	5745	147.948	30.5079
AKR1B10	chr7:134212343-134226166	1596	628.788	131.218	LOC613037	chr16:30234349-30256932	3455	103.091	30.5053
CYP2B6	chr19:41497203-41524301	3052	621.473	130.727	MRPS28	chr8:80831094-80942506	707	121.332	30.4881
SLC37A4	chr11:118895060-118900278	2049	620.386	130.327	GNPTG	chr16:1401899-1413352	1245	144.934	30.4672
BST2	chr19:17513754-17516384	939	613.228	129.815	C11orf54	chr11:93474792-93496247	2390	144.265	30.4665
TMEM176A	chr7:150497853-150502208	1038	597.6	128.499	PEA15	chr1:160175124-160185162	2469	149.126	30.4271
NDUFA13	chr19:19627018-19639013	542	619.382	127.776	CAPS	chr19:5914192-5916222	1609	144.427	30.4159
SCTR	chr2:120197418-120282028	1823	597.128	127.549	LUC7L	chr16:238973-279449	1450	136.666	30.4075
TF	chr3:133464976-133497850	2791	616.222	127.328	UBA1	chrX:47050198-47074527	3527	144.604	30.3958
TRAM1	chr8:71485452-71520694	3099	610.509	127.002	TSTA3	chr8:144694787-144699732	1358	141.235	30.3896
ALDH1A1	chr9:75515577-75568233	2369	608.106	126.713	HIST1H2AC	chr6:26124372-26124918	546	141.65	30.3431
RBM3	chrX:48432835-48436804	1588	585.381	126.708	WIPI1	chr17:66417421-66453653	1924	141.957	30.3252
SNORA67	chr17:7481272-7481409	137	494.423	126.497	NCKAP1	chr2:183789604-183903229	4614	143.784	30.2792
MT1G	chr16:56700652-56701977	396	565.538	126.438	CAPZA2	chr7:116502562-116559313	2356	146.68	30.279
HSPA1B	chr6:31795511-31798031	2520	593.774	126.259	CFDP1	chr16:75327607-75467387	1279	122.65	30.2435
FAU	chr11:64888098-64889672	575	593.296	125.318	MKKS	chr20:10385832-10414866	2534	147.643	30.2331
HSPB1	chr7:75931874-75933614	897	583.266	124.556	PRR13	chr12:53835432-53840427	1195	148.591	30.2227
DBI	chr2:120124503-120130122	616	590.665	123.076	SC4MOL	chr4:166248817-166264225	1853	145.266	30.2153
ZFP36	chr19:39897486-39900045	1745	596.575	123.033	NCOA4	chr10:51572363-51590734	3492	150.07	30.2089
RTN4	chr2:55199326-55237470	1779	504.039	122.937	ACAA1	chr3:38164200-38178733	1819	145.539	30.1955
HSD17B2	chr16:82068857-82132139	1434	603.341	122.925	MRPL33	chr2:27994583-28002608	411	130.287	30.1922
H3F3B	chr17:73772514-73775860	2705	597.525	122.254	ECI1	chr16:2289872-2301602	1051	144.133	30.1805
PSMB4	chr1:151372040-151374412	925	590.255	121.534	RAB2A	chr8:61429558-61533629	1148	135.086	30.1417
VAMP8	chr2:85804613-85809156	776	580.604	121.236	VNN1	chr6:133001996-133035194	3844	148.625	30.1066
PAH	chr12:103232103-103311381	2681	593.918	121.145	NDUFS3	chr11:47600561-47606115	959	146.977	30.101
EPCAM	chr2:47596286-47614167	1718	560.151	121.139	HP1BP3	chr1:21069170-21113181	3921	138.707	30.0843
SDS	chr12:113830250-113841692	1604	593.518	121.038	ANP32B	chr9:100745488-100778224	1616	122.977	30.083
SDC1	chr2:20400557-20424927	3201	568.952	120.437	MLLT4	chr6:168227670-168372700	7459	146.618	30.07
UQCRH	chr1:46769379-46782447	526	437.317	119.417	MRPS26	chr20:3026674-3028896	1039	145.346	30.0643
DYNLL1	chr12:120933858-120936298	722	589.216	119.133	LSM7	chr19:2321519-2328614	520	144.831	30.0576
TMEM45A	chr3:100211462-100296285	1564	547.198	118.91	MRPL23	chr11:1968501-1977839	742	138.369	30.0466
EDF1	chr9:139756570-139760738	640	571.291	118.88	RND3	chr2:151324709-151344180	2682	147.179	30.0376
HIST1H2BK	chr6:27106071-27114637	839	572.926	118.116	SSB	chr2:170655388-170668575	1643	134.882	30.0292
TUBB	chr6:30688156-30693195	2483	575.643	117.731	CHMP1A	chr16:89710843-89724129	2334	143.636	30.0286
TMED2	chr12:124069075-124082688	2126	557.462	117.426	C19orf66	chr19:10196805-10203928	2124	145.22	30.0039

TESC	chr12:117476727-117537251	1019	546.094	117.349	MST1	chr3:49721379-49726196	2331	138.487	29.9936
AGT	chr1:230838271-230850336	2581	570.145	116.832	GTF3A	chr13:27998680-28009846	1404	139.869	29.9528
PPIA	chr7:44836240-44842716	2276	565.69	115.762	ANAPC13	chr3:134196545-134204863	1208	142.177	29.9445
NEURL3	chr2:97163382-97173846	1675	553.38	113.737	PSMB9	chr6:32821937-32827628	1048	145.371	29.9414
TAGLN	chr11:117070039-117075508	1160	543.859	113.689	KIF12	chr9:116853917-116861337	2003	127.919	29.9386
SCP2	chr1:53480609-53517289	1428	547.887	113.653	LAPTM5	chr1:31205314-31230683	2240	144.269	29.9339
BTG1	chr12:92534053-92539673	4680	550.398	113.333	BLVRA	chr7:43798271-43846941	1081	138.981	29.9338
ATP5E2	chr13:28519342-28519710	368	512.323	113.1	PHGDH	chr1:120254418-120286849	2015	141.86	29.921
TMEM123	chr11:102267055-102323775	3590	550.901	113.091	PNRC2	chr1:24286300-24289949	2414	144.188	29.8838
RPS15A	chr16:18794276-18801656	477	437.15	113.04	RTN3	chr11:63448921-63527363	2529	139.831	29.8805
CP	chr3:148890289-148939832	4662	545.321	112.805	STX4	chr16:31044902-31051485	1386	140.048	29.8662
CLIC1	chr6:31698357-31704341	1251	524.764	112.05	THBS2	chr6:169615874-169654137	5809	142.074	29.8612
ATP6VOE1	chr5:172410762-172461900	882	540.481	111.88	TACC1	chr8:38644721-38710546	6572	146.466	29.8356
ADH4	chr4:100044832-100065449	1979	536.556	111.413	CAPN1	chr11:64949303-64979477	3047	140.209	29.7759
ATP5O	chr21:35275756-35288158	806	535.334	110.559	REXO2	chr11:114310107-114321000	1160	139.774	29.7461
RPS2	chr16:2012061-2014827	942	507.848	110.499	SMARCE1	chr17:38783975-38804103	2421	142.802	29.742
PKM2	chr15:72491369-72523727	2501	533.988	110.246	AKAP8L	chr19:15490858-15529833	2114	137.327	29.7003
SAA2	chr11:18266774-18270221	594	527.221	109.559	HNMT	chr2:138721807-138773934	3367	143.492	29.6792
AGXT	chr2:241808161-241818536	1598	514.851	109.362	C19orf63	chr19:50979735-50986608	1947	141.854	29.6734
NFKBIA	chr14:35870715-35873960	1567	523.615	108.654	MRPL41	chr9:140446308-140447007	604	144.245	29.6716
SRP14	chr15:40327890-40331389	1126	532.145	108.516	C17orf37	chr17:37885408-37886788	754	137.918	29.658
APOB	chr2:21224300-21266945	14121	537.237	108.178	SLC20A1	chr2:113403433-113421400	3377	143.715	29.6373
ARG1	chr6:131894364-131905468	1447	519.406	107.59	SRSF3	chr6:36562089-36572244	3600	144.343	29.628
ABCC3	chr17:48712217-48769063	5166	515.94	107.324	CCNG1	chr5:162864576-162872022	2368	145.561	29.6156
NEDD8	chr14:24686056-24701576	625	501.437	106.731	PDXDC1	chr16:15068832-15131552	4011	139.735	29.6127
ITIH3	chr3:52828783-52843025	3037	507.553	106.717	CD46	chr1:207925382-207968861	3255	145.897	29.6011
SPINT2	chr19:38755097-38783254	1802	509.678	106.687	SCD5	chr4:83550689-83720010	3103	140.36	29.5706
KRT19	chr17:39679868-39684641	1471	509.233	106.606	CSNK1D	chr17:80200536-80231594	3769	142.751	29.5662
ATP5C1	chr10:7830092-7849762	1146	502.745	106.558	CGN	chr1:151483861-151511167	5101	141.236	29.5498
NPM1	chr5:170814707-170837888	1449	414.486	106.246	SLC39A1	chr1:153931587-153940188	2427	145.377	29.5416
S100A14	chr1:153586731-153588790	1042	514.956	105.979	BICC1	chr10:60272903-60588845	3119	138.806	29.5407
MIR671	chr7:150935506-150935624	118	505.034	104.517	PPM1G	chr2:27604060-27632496	2253	133.461	29.4971
LDHB	chr12:21788274-21810789	1317	506.47	104.203	KLF10	chr8:103661004-103667983	2952	144.128	29.4832
RPS27A	chr2:55459813-55462989	894	497.238	102.814	NDUFS8	chr11:67798083-67804114	804	138.438	29.4662
ITIH4	chr3:52847005-52864717	3283	482.165	102.249	SND1	chr7:127292201-127732659	3508	130.372	29.4617
TSPAN8	chr12:71518876-71551779	1130	462.011	101.669	STK38	chr6:36461668-36515247	3576	143.439	29.4376
EIF3H	chr8:117657054-117768062	1275	434.311	101.584	VAMP5	chr2:85811530-85820511	665	142.413	29.4262
LUM	chr12:91497231-91505542	2116	504.455	101.532	LEPR	chr1:65991371-66101111	5100	142.351	29.4252
SNORD23	chr19:48259109-48259219	110	260.125	101.276	PEL1	chr2:64319785-64371605	3767	144.852	29.4163
TPM4	chr19:16187134-16213813	2645	499.034	101.061	CHMP1B	chr18:11851388-11854448	3060	139.176	29.4031
TRMT112	chr11:64084164-64085033	581	482.528	100.639	GGNBP2	chr17:34900736-34946276	2845	139.655	29.3976
SA4	chr11:18252901-18258384	665	480.705	99.8926	ENTPD6	chr20:25176338-25207360	2693	140.169	29.3914
ITIH2	chr10:7745235-7791483	3189	478.068	99.8901	COL16A1	chr1:32117847-32169768	5584	124.992	29.3909
ZFP36L2	chr2:43449540-43453745	3693	480.354	99.7291	CTSL1	chr9:90340973-90346384	1569	139.831	29.3902
COX8A	chr11:63742078-63744015	507	480.357	99.5345	GPT2	chr16:46919101-46965201	3874	141.01	29.3881
HPD	chr12:122277432-122296769	1423	465.632	99.0803	KIAA1522	chr1:33231234-33240571	2651	144.098	29.3874

SSR2	chr1:155978838-155990758	1124	473.696	98.9323	LAMB3	chr1:209788217-209825820	4061	137.423	29.3322
CFHR1	chr1:196788860-196801319	1297	447.314	98.6037	DERL2	chr17:5377612-5389494	1124	138.436	29.3229
SUMO2	chr17:73163824-73179098	994	438.576	98.5763	RAB12	chr18:8609442-8639380	2138	139.137	29.2812
CTGF	chr6:132269316-132272518	2343	487.816	98.3903	TAPBP	chr6:33267471-33282164	3497	129.463	29.2762
SRRM2	chr16:2802329-2821413	9353	475.597	98.2036	LAMB1	chr7:107564245-107643804	5846	134.701	29.2577
H19	chr11:2016405-2019065	2308	466.416	98.1726	CHST9	chr18:24495594-24765289	2246	137.26	29.2412
CFHR2	chr1:196912933-196928356	1036	443.798	97.9631	USO1	chr4:76649828-76735366	3831	138.828	29.2292
C19orf43	chr19:12841453-12845529	910	464.831	97.6623	HNRNPAB	chr5:177631507-177638184	1816	140.296	29.2206
EIF4G2	chr11:10818592-10830582	3911	469.571	97.4836	EXT1	chr8:118811601-119124058	3363	134.618	29.2201
GNAS	chr20:57464179-57486247	1638	469.904	97.4441	TMED4	chr7:44618761-44621827	1022	138.495	29.2179
HLA-DRB5	chr6:32485153-32498006	1168	418.896	96.7858	HNRNPA0	chr5:137087072-137090039	2967	141.3	29.1866
ARF1	chr1:228270360-228286913	1888	469.322	96.0224	APOC1P1	chr19:45430059-45434643	631	136.748	29.1819
RHOA	chr3:49396578-49449526	1921	470.39	95.9136	MIDN	chr19:1248551-1259142	3793	131.615	29.0993
RPL24	chr3:101399933-101405563	562	379.043	95.8494	HMG20B	chr19:3572942-3579081	1584	137.065	29.0918
PGRMC1	chrX:118370210-118378429	1916	470.294	95.6409	ASNA1	chr19:12848305-12859137	1280	139.291	29.0549
ALDH2	chr12:112204690-112247789	2060	462.387	95.5979	PNPLA2	chr11:818900-825571	2427	132.808	29.0208
LASS2	chr1:150937648-150947440	2465	467.447	95.4896	LEPROT	chr1:65886398-65901690	4625	140.218	28.9844
SRP9	chr1:225965514-225978168	1496	475.548	95.0471	DCDC2	chr6:24171982-24358280	4708	137.531	28.9839
GLUL	chr1:182350838-182360539	4066	467.15	94.882	JUP	chr17:39910858-39942964	3211	140.111	28.9775
PLIN2	chr9:19115758-19127604	2011	464.054	94.8477	SON	chr21:34915349-34949812	8412	139.669	28.965
AP2M1	chr3:183892633-183901879	1934	447.565	94.4426	SRSF4	chr1:29474249-29508637	2530	140.322	28.955
ATP5G2	chr12:54058943-54070109	884	456.445	94.358	XPO1	chr2:61705068-61765418	4830	133.133	28.9339
SERPINE1	chr7:100770378-100782547	3181	462.342	94.3524	NDUFA7	chr19:8376183-8386280	585	132.071	28.9152
RPS15	chr19:1438362-1440492	531	430.934	93.8663	FLJ23867	chr1:180167143-180169859	2716	139.486	28.9141
ARL6IP1	chr16:18802990-18812857	2264	459.694	93.8357	TRAPPC3	chr1:36602172-36615067	1262	136.828	28.8587
MGP	chr12:15034114-15038853	1398	444.025	93.6038	SF3B5	chr6:144416017-144416754	737	142.354	28.8551
MEITL7A	chr12:51318533-51326300	3390	433.371	92.8956	APBB1IP	chr10:26727265-26856732	2637	130.435	28.8477
GMNN	chr6:24775163-24786278	1215	429.879	92.7276	C20orf43	chr20:55043646-55093942	1649	136.14	28.844
C4orf7	chr4:71091814-71100968	538	422.249	92.6281	FCER1G	chr1:161185086-161189038	591	141.33	28.8256
NDUFB2	chr7:140396480-140406446	495	449.701	92.0842	CAPN2	chr1:223889294-223963720	3266	137.218	28.8224
JUNB	chr19:12902309-12904125	1816	432.492	92.0482	CYP2C18	chr10:96443250-96495947	2545	131.905	28.8125
PDIA3P	chr1:146649429-146651528	2099	452.166	92.0152	RANGAP1	chr22:41641614-41682216	3021	133.277	28.7954
APOM	chr6:31623670-31625987	761	429.767	91.8271	CLPTM1L	chr5:1317999-1345002	2147	134.648	28.7878
SEPT2	chr2:242255280-242293441	3309	439.393	91.604	WWTR1	chr3:149235021-149375812	4977	140.191	28.7709
CTSZ	chr20:57570241-57582309	1500	441.93	91.498	SHMT1	chr17:18231186-18266856	2519	139.883	28.7267
TMEM66	chr8:29920630-29940649	1977	450.079	91.3703	LAMC1	chr1:182992594-183114727	7889	139.783	28.702
STOM	chr9:124101352-124132545	3074	443.996	91.1503	FSTL1	chr3:120113060-120169918	3840	143.112	28.6887
ASS1	chr9:133320093-133376661	1786	367.935	91.0802	SEPT9	chr17:75446612-75496678	3234	133.323	28.6764
SEC61G	chr7:54819939-54826939	466	394.571	90.3647	COL6A1	chr21:47401662-47424963	4225	134.922	28.6734
CPB2	chr13:46627321-46679211	1766	437.188	90.2462	DBNDD2	chr20:44034632-44039250	993	139.775	28.6379
ITIHS	chr10:7601231-7661636	6084	421.96	89.9057	TEAD1	chr11:12695968-12966284	9416	140.552	28.6307
SLC1A1	chr9:4490426-4587469	3739	440.629	89.524	ITFG1	chr16:47189297-47495015	2230	111.116	28.6063
GADD45B	chr19:2476122-2478257	1375	417.575	89.2839	GNG12	chr1:68167148-68299155	4409	140.427	28.5794
RPL7	chr8:74202873-74205869	837	427.325	89.2126	KIAA0114	chr4:53578620-53580305	855	141.015	28.5764
KNG1	chr3:186435097-186462199	2143	411.978	88.4747	PICALM	chr11:85668213-85780923	3716	137.33	28.5758
ZFP36L1	chr14:69254374-69259785	3022	407.174	88.2237	C16orf61	chr16:81009698-81040502	730	125.155	28.5755

YWHAZ	chr8:101930803-101963560	2964	425.631	88.1804	TRIM22	chr11:5710816-5732093	3091	140.585	28.5397
ANPEP	chr15:90328125-90358072	3650	412.333	87.9534	KLHDC3	chr6:42981976-42989031	1878	136.29	28.5337
MRPL51	chr12:6601315-6602471	677	432.107	87.7411	B4GALT4	chr3:118930588-118959752	2261	136.342	28.5184
CD151	chr11:832951-838835	1549	420.84	87.6121	C4BPB	chr1:207262627-207273337	951	134.854	28.4938
PRDX3	chr10:120927214-120938345	1591	434.488	87.315	FXVD1	chr19:35629731-35633954	513	129.255	28.4624
GPX1	chr3:49394608-49395791	904	416.597	87.2805	C7orf42	chr7:66386202-66423538	4238	139.566	28.4608
TNFRSF12A	chr16:3070312-3072383	1032	416.439	87.2661	HINT2	chr9:35812956-35815042	652	130.839	28.453
RASSF4	chr10:45455218-45490172	2495	422.099	87.2359	TMEM179B	chr11:62554873-62557872	1043	135.855	28.4441
ADH1C	chr4:100257648-100273917	1473	416.008	87.173	CARHSP1	chr16:8946801-8962863	2711	129.532	28.4439
DHCR24	chr1:55315299-55352921	4286	427.437	87.1706	UBE2E3	chr2:181845111-181928150	1378	139.053	28.4206
S100A16	chr1:153579366-153585514	1068	425.617	87.166	TMEM9B	chr11:8968839-8985989	1753	137.505	28.3586
IL8	chr4:74606222-74609433	1705	425.57	87.0884	CNDP2	chr18:72163499-72190689	5073	138.925	28.3375
SLC25A5	chrX:118602362-118605359	1351	430.802	86.7894	BRP44	chr1:167885912-167905439	2392	132.303	28.2865
PRDX5	chr11:64085559-64089295	905	411.955	86.5381	SLC6A19	chr5:1201709-1225230	5172	137.531	28.2678
PTP4A1	chr6:64281919-64293489	5082	421.741	86.5148	AP1G2	chr14:24028776-24037279	2876	134.156	28.2421
ECHS1	chr10:135175986-135186908	1329	399.858	86.4617	ALDH9A1	chr1:165631448-165667900	2500	132.251	28.2261
ALDH3A2	chr17:19552063-19580908	3702	421.06	86.436	TNFRSF14	chr1:2487804-2495267	1706	131.587	28.2065
ANG	chr14:21156931-21162345	742	429.331	86.3234	CSNK1A1	chr5:148874844-148931007	3065	135.552	28.2004
TXN	chr9:113006309-113018778	508	407.363	86.0692	NOP58	chr2:203130514-203168384	1965	120.465	28.1895
CITED4	chr1:41326727-41328018	1291	411.235	86.035	CFTR	chr7:117120016-117308718	6131	136.814	28.1845
LOC647979	chr20:34633539-34638882	5343	422.373	86.024	RBM25	chr14:73525220-73588076	4303	130.539	28.1677
ANXA2	chr15:60639349-60690185	1554	419.557	85.9665	CCL14	chr17:34310691-34313764	506	131.18	28.1632
YBX1	chr1:43148065-43168020	1546	411.845	85.5573	UNC13D	chr17:73823307-73840798	4391	128.511	28.1626
C12orf75	chr12:105724413-105765296	1366	413.672	85.4903	SNORA21	chr17:37009115-37009248	133	90.3577	28.1435
PI3	chr20:43803539-43805185	554	412.048	85.4874	SNORA33	chr6:133138357-133138490	133	72.2862	28.1435
CYP3A5	chr7:99245812-99277621	3330	398.751	85.27	STAT2	chr12:56735381-56754037	4550	132.737	28.1318
RPS27L	chr15:63445538-63449741	1084	374.894	85.0276	SORBS1	chr10:97071529-97200937	5554	137.237	28.1204
ERGIC3	chr20:34129777-34145405	1351	401.264	85.0075	CHMP4A	chr14:24678786-24683036	1356	133.281	28.1067
PPDPF	chr20:62152132-62153524	777	385.996	84.8825	HSPB11	chr1:54387233-54411288	601	103.489	28.082
C12orf57	chr12:7053202-7055165	543	408.736	84.5544	GPBP1L1	chr1:46092975-46152302	3738	133.195	28.0793
GPX4	chr19:1103935-1106787	917	407.218	84.4346	HERC2P2	chr15:23282264-23378259	6075	128.919	28.079
RPL23P8	chr7:20866916-20867439	523	365.936	84.0789	GALNT1	chr18:33234532-33291798	3838	135.561	28.0642
CPS1	chr2:211458078-211543831	4781	410.616	83.7566	GBP1	chr1:89517986-89531043	3050	135.607	28.0589
SSR4	chrX:153060018-153063967	725	389.8	83.7099	C1QC	chr1:22970117-22974603	1168	126.653	28.0398
F2	chr11:46740742-46761056	2010	398.264	83.5851	NOP56	chr20:2633253-2639039	1937	135.642	28.0353
UBL5	chr19:9938567-9940797	439	407.067	83.4132	GSTM2	chr1:110210643-110217908	1201	134.195	28.0169
HNRNPA1	chr12:54674487-54679030	1769	393.495	83.1947	ATIC	chr2:216176678-216214496	2084	128.285	27.9381
IGFBP3	chr7:45951843-45960871	2613	413.615	83.1331	MARCKS	chr6:114178526-114184652	4291	125.501	27.9352
ACSL1	chr4:185676748-185747215	3805	405.636	82.9827	ERMP1	chr9:5784571-5833081	5341	136.934	27.9337
RPL14	chr3:40498800-40503859	835	362.947	82.6988	CTHRC1	chr8:104383785-104395217	1220	135.694	27.9305
TOMM6	chr6:41755180-41757634	854	399.892	82.5954	SLC10A1	chr14:70242551-70264006	1631	137.729	27.9266
PCK1	chr20:56136136-56141513	2685	397.662	82.5615	RDBP	chr6:31919863-31926864	1561	129.971	27.9234
RPL7A	chr9:136215068-136218280	890	358.768	82.2519	ENSA	chr1:150594598-150601609	1103	137.142	27.9211
CYP2C8	chr10:96796528-96829254	1924	385.875	82.2072	SDHA	chr5:218355-256814	2389	130.336	27.8879
SNRPD2	chr19:46190711-46195443	753	404.735	81.6066	LOC401397	chr7:112756772-112758637	1039	136.644	27.8802
NDUF9	chr8:125551342-125562227	719	384.037	81.2951	GOLGA7B	chr10:99609995-99627782	2894	134.248	27.8364

CREG1	chr1:167510250-167523056	2025	395.285	81.2256	LRRC59	chr17:48458593-48474914	2915	137.883	27.8315
BCAP31	chrX:152965946-152989582	1342	378.252	81.0182	CHST4	chr16:71560153-71572493	2176	138.041	27.8085
ACTA2	chr10:90694830-90712580	1399	381.065	80.9804	SLFN13	chr17:33762114-33775856	8469	135.679	27.7587
DECR1	chr8:91013579-91064227	1251	367.772	80.9545	SIAH1	chr16:48394453-48419229	2003	137.776	27.7457
TMED9	chr5:177019212-177023099	1393	390.384	80.7237	TRIAP1	chr12:120881763-120884215	1182	137.899	27.7392
SNHG8	chr4:119199916-119200978	274	390.8	80.6374	COPB2	chr3:139076432-139108522	3123	125.171	27.7356
VDAC1	chr5:133307565-133340824	1993	392.894	80.5956	UQCR11	chr19:1597153-1605483	1335	126.753	27.6986
SNORD22	chr11:62620381-62620507	126	295.358	80.495	KIF5B	chr10:32297937-32345371	5889	133.871	27.6442
ODC1	chr2:10580507-10588453	2062	391.39	80.3759	C3orf1	chr3:119217367-119243125	1593	132.923	27.6367
HDFG	chr1:156711898-156722024	2173	386.921	80.1787	IGBP1	chrX:69353317-69386173	1660	134.331	27.6286
ECH1	chr19:39306061-39322497	1263	385.06	80.1479	SMAD5	chr5:135468535-135518422	6936	134.117	27.5494
NACA2	chr17:59667793-59668563	770	329.242	80.0944	MALL	chr2:110841446-110874143	3061	127.904	27.5392
MT1M	chr16:56666533-56667898	440	356.623	79.9601	PTPLAD1	chr15:65822826-65870693	3208	135.146	27.5224
DYNLRB1	chr20:33104203-33128762	685	369.644	79.9229	SNRPD3	chr22:24951617-24968509	1385	129.039	27.5222
GSTO1	chr10:106014467-106027222	1004	383.215	79.564	TIMM17A	chr1:201924618-201939789	1659	133.71	27.5093
ARF5	chr7:127228405-127231759	1096	374.416	79.3805	TANK	chr2:162016938-162092683	2040	132.744	27.4626
ARRDC2	chr19:18118976-18124911	2503	388.775	79.1644	RALY	chr20:32581731-32668067	1575	126.986	27.449
H1FO	chr22:38201113-38203443	2330	379.669	79.1242	RAD21	chr8:117858172-117887105	3750	130.815	27.4295
BSG	chr19:572536-583493	1657	381.929	79.0635	GADD45A	chr1:68150859-68154021	1380	134.905	27.4177
USMG5	chr10:105148808-105156270	409	341.477	79.0229	TMEM50A	chr1:25664788-25688852	2302	130.752	27.4062
A2M	chr12:9220303-9268558	4653	370.228	78.8166	PSMC3	chr11:47440319-47448024	1580	130.317	27.3974
TCEB2	chr16:2821414-2827297	601	354.507	78.6776	GSN	chr9:124030379-124095120	2562	124.837	27.3454
DHRS7	chr14:60611499-60632211	1388	361.259	78.5366	GSDMD	chr8:144640476-144645231	1761	127.825	27.3392
CYR61	chr1:86046443-86049648	2293	384.191	78.1637	RNF13	chr3:149530474-149679925	2862	126.832	27.3294
GLTSCR2	chr19:48248792-48260323	1522	346.387	78.0067	CD58	chr1:117057155-117113715	1153	121.934	27.3114
BTF3	chr5:72794249-72801448	1008	370.807	77.7651	IGF2	chr11:2150346-2162341	4839	121.92	27.2982
SF3B1	chr2:198256697-198299771	4292	372.286	77.7163	HCFC1R1	chr16:3072625-3074287	788	122.645	27.2924
GPX3	chr5:150399998-150408554	1761	379.284	77.6784	GPI	chr19:34856031-34893318	4194	128.847	27.2888
ASGR2	chr17:7004640-7017629	1202	369.971	77.6425	MGAT4B	chr5:179224597-179233952	2463	131.197	27.2721
DCXR	chr17:79993756-79995573	829	364.81	77.63	RRBP1	chr20:17594322-17662928	3715	118.772	27.2701
YWHAQ	chr2:9724105-9771106	2166	383.084	77.5253	STBD1	chr4:77227676-77232283	2453	135.997	27.2284
SNORA61	chr1:28906275-28906405	130	220.755	77.3528	RCL1	chr9:4792833-4861064	2169	129.347	27.2112
PABPC1	chr8:101715143-101734315	2860	362.398	76.9667	FAM107B	chr10:14560558-14816896	3785	134.176	27.2074
SLC12A2	chr5:127419482-127525380	6860	356.727	76.888	INO80C	chr18:33048290-33077955	980	124.401	27.1996
SYNGR2	chr17:76164670-76169009	1694	369.181	76.7257	VAMP2	chr17:8062464-8066293	2155	129.272	27.1971
HGD	chr3:120347014-120401418	2010	365.99	76.6569	MRPS35	chr12:27863705-27909237	1897	132.37	27.1847
STAT1	chr2:191833761-191878976	4308	368.245	76.656	ARL1	chr12:101786902-101801572	3210	132.08	27.1628
EIF3E	chr8:109213971-109260959	1508	361.866	76.575	PUM2	chr2:20448452-20527144	6111	132.929	27.1627
ARPC2	chr2:219082119-219119071	1410	347.181	76.2671	WBP5	chrX:102611379-102613397	1089	129.84	27.1504
PTTG1IP	chr21:46269499-46293818	2826	373.199	76.0787	QTRT1	chr19:10812111-10824043	1334	127.77	27.1337
TPI1	chr12:6976692-6980110	1351	372.228	76.0785	SSR3	chr3:156257928-156272973	3716	127.247	27.119
ARPC5	chr1:183595331-183604985	1982	373.6	76.0493	ATP5D	chr19:1241748-1244824	700	128.759	27.1187
NOP10	chr15:34633916-34635362	535	361.566	75.8637	HTRA1	chr10:124221040-124274424	2120	133.257	27.112
CTSB	chr8:11700033-11725646	3782	357.758	75.6713	F12	chr5:176829138-176836577	2051	125.464	27.1068
NDUF55	chr1:39491966-39500308	571	369.596	75.6332	RAP1B	chr12:69004651-69054374	2098	134.581	27.0873
UCA1	chr19:15939756-15946230	1413	356.829	75.5591	TSPAN12	chr7:120427373-120498177	2564	131.11	27.0469

AADAC	chr3:151531860-151546276	1606	368.355	75.4907	RAB10	chr2:26256728-26360323	3785	129.765	27.0375
IL2RG	chrX:70327253-70331481	1534	362.674	75.4895	SLC35A1	chr6:88182642-88222057	1906	123.237	27.0192
HSP90AA1	chr14:102547074-102553512	3363	374.17	75.4536	ATP5F1	chr1:111991742-112004525	2101	130.27	27.0129
ISCU	chr12:108956293-108963160	1077	338.012	75.4478	MAGEF1	chr3:184428154-184429836	1682	130.086	26.9984
PTGES3	chr12:57057124-57082078	1916	372.731	75.4094	ADAM10	chr15:58888509-59042177	3927	130.426	26.9912
GSTK1	chr7:142960521-142966222	1058	359.135	75.2777	ABLIM1	chr10:116190868-116286685	6839	132.154	26.9788
TFF2	chr21:43766466-43771208	707	344.267	75.2692	MORN2	chr2:39103102-39109850	741	123.723	26.9595
MAL2	chr8:120220609-120257914	2820	374.993	75.2512	DPP9	chr19:4675243-4723855	4269	119.812	26.9265
POR	chr7:75544419-75616173	2499	347.231	75.2139	FAM118A	chr22:45705784-45737836	2913	126.91	26.9241
LDHA	chr11:18415935-18429765	2090	373.036	75.1359	CYP2C19	chr10:96522462-96612671	1473	103.924	26.9152
SNRPN	chr15:25200134-25223729	1326	357.842	75.1072	PRPF38B	chr1:109234931-109244422	3703	129.736	26.9037
SNORA18	chr11:93466631-93466763	132	270.031	75.0946	CNPPD1	chr2:220036618-220041702	2074	130.144	26.9002
RPN1	chr3:128338812-128369719	2341	339.942	74.9817	WDR61	chr15:78575577-78591940	1190	123.213	26.8745
CDH1	chr16:68771194-68869444	4815	360.498	74.9425	UBE2B	chr5:133706869-133727799	2631	126.76	26.8416
CIRBP	chr19:1269266-1273171	1397	352.4	74.8518	TMED7	chr5:114948904-114961876	4063	133.298	26.811
C6orf48	chr6:31802692-31807541	748	348.045	74.8162	CHI3L1	chr1:203148058-203155922	1837	128.313	26.8088
PLP2	chrX:49028183-49031468	1048	360.011	74.5251	SNF8	chr17:47007458-47022154	1213	126.679	26.7777
SNORA70	chrX:153628621-153628756	135	318.654	74.4377	CCS	chr11:66360689-66373490	1032	127.461	26.7726
CFI	chr4:110661847-110723335	2161	347.468	74.1905	RHBDD2	chr7:75508316-75518244	1756	130.295	26.7695
PSMA7	chr20:60711790-60718474	984	347.535	74.0527	THRAP3	chr1:36690016-36770957	4431	125.656	26.7467
UGT1A6	chr2:234600320-234681945	1691	360.077	73.8346	DDRGK1	chr20:3171011-3185295	1254	122.44	26.7326
RPS7	chr2:3622852-3628509	728	332.047	73.7527	ATXN7L3B	chr12:74931550-74935232	3682	121.084	26.7318
ADI1	chr2:3501689-3523350	1676	358.946	73.72	FLII	chr17:18148152-18162055	4160	125.84	26.7167
EEF1G	chr11:62327072-62341460	1538	341.695	73.6557	SLC12A7	chr5:1050488-1112172	5304	127.492	26.7161
CEBPD	chr8:48649475-48650726	1251	345.932	73.5074	C11orf31	chr11:57508721-57510883	1294	125.264	26.7146
TNFSF10	chr3:172223297-172241297	1910	340.089	73.482	PBXIP1	chr1:154916558-154928567	3196	126.409	26.711
PM2PA1	chr20:56223451-56285625	4522	351.113	73.4081	MZT2B	chr2:130939500-130948300	933	125.706	26.7054
CIB1	chr15:90773476-90777279	977	346.201	73.338	ARPC1A	chr7:98923495-98963885	1607	129.504	26.7031
MAT1A	chr10:82031575-82049434	3404	353.117	72.9666	LOC550643	chrX:56755717-56844004	694	104.78	26.6692
EIF3M	chr11:32605390-32624014	1237	333.215	72.9353	GOLGA8B	chr15:34817483-34828222	4270	123.203	26.6588
PSMB8	chr6:32808493-32811816	1116	354.036	72.879	SLC35B1	chr17:47778689-47785282	1186	125.987	26.6299
SEPW1	chr19:48281841-48287943	880	349.175	72.7575	POLR2C	chr16:57496550-57505921	1804	128.99	26.6273
A1BG	chr19:58858171-58864865	1766	340.536	72.7157	APPL2	chr12:105567074-105630008	3230	126.819	26.6099
CAPNS1	chr19:36630917-36641255	1475	349.036	72.7007	CHPT1	chr12:102091416-102122846	1567	122.575	26.5945
CYBA	chr16:88709696-88717457	688	275.845	72.6815	CDV3	chr3:133293300-133309118	3635	130.111	26.5811
TOMM7	chr7:22852251-22862421	728	331.175	72.4751	PARP14	chr3:122399671-122449687	7708	128.42	26.5658
ATP5H	chr17:73034954-73043074	622	341.353	72.256	ID4	chr6:19837616-19840915	2344	125.717	26.5607
TST	chr22:37406905-37415491	1128	351.883	72.0103	TCF25	chr16:89939993-89977792	2259	120.394	26.5455
TMEM205	chr19:11453451-11456981	797	350.645	71.9899	PSMD4	chr1:151227196-151239954	1331	127.332	26.5194
GABARAPL2	chr16:75600248-75611779	1002	351.916	71.9417	CUEDC2	chr10:104183001-104192423	1196	124.053	26.5024
SRSF5	chr14:70233833-70238722	1517	336.261	71.8585	TMEM109	chr11:60681370-60690915	2388	130.244	26.4882
CNN3	chr1:95362506-95392735	2066	338.497	71.4991	LIPA	chr10:90973329-91011660	2623	131.191	26.4821
NDUFB1	chr14:92582467-92588153	419	348.34	71.3852	PRSS8	chr16:31142753-31147151	1940	126.539	26.4328
PDZK1IP1	chr1:47649260-47655771	894	342.345	71.223	SYT13	chr11:45261852-45307884	5157	131.186	26.4074
SNHG6	chr8:67834164-67837777	472	304.249	71.1833	AASDHPPT	chr11:105948291-105969419	2861	126.22	26.3881
SUB1	chr5:32585604-32604185	3507	341.339	70.7097	SERPIND1	chr22:21128382-21142008	2221	129.995	26.3856

GOT1	chr10:101156626-101190530	2127	347.831	70.5483	COX6B2	chr19:55861069-55866182	1663	117.354	26.3798
RAB7A	chr3:128444978-128533641	2232	334.663	70.5377	GBP2	chr1:89573309-89591799	2595	124.02	26.3621
RPL23A	chr17:27046999-27051374	970	323.672	70.4137	ZC3H15	chr2:187350884-187374087	2133	123.962	26.3605
RPL34	chr4:109541721-109551639	902	326.683	70.3543	CXCL5	chr4:74861358-74864416	2458	128.796	26.3504
PDLIM1	chr10:96997329-97050781	1451	343.499	70.2467	MAP1LC3B	chr16:87425800-87438380	2288	130.911	26.3293
CNBP	chr3:128886657-128902810	3378	343.162	70.1295	RRAS2	chr11:14299465-14386052	2040	129.267	26.3176
CSorf32	chr5:139554652-139623374	910	332.2	70.1146	RPL13AP20	chr12:13028410-13029070	660	94.0507	26.3083
KDEL1R1	chr19:48885826-48894810	1557	331.263	69.9856	NAP1L4	chr11:2965659-3013607	2518	121.286	26.3036
ACAA2	chr18:47309873-47340251	1934	340.227	69.9838	SET	chr9:131445933-131458675	2846	126.979	26.3008
SSBP1	chr7:141438175-141450257	628	326.185	69.962	CES1	chr16:55836763-55867075	2009	123.612	26.2944
APCDD1	chr18:10454624-10488698	2562	342.797	69.8279	CHTOP	chr1:153606457-153618782	2166	124.578	26.2733
CANX	chr5:179125929-179158639	4897	330	69.4162	FAM3B	chr21:42688660-42729654	1384	122.134	26.2694
UBE2L6	chr11:57319127-57335180	1261	342.448	69.3339	IFI44	chr1:79115476-79129763	1726	123.815	26.2667
PDIA6	chr2:10923516-10952960	2328	330.98	69.2245	GTF2I	chr7:74072029-74175022	4406	122.186	26.2535
RNASEK	chr17:6915735-6917852	811	326.966	69.1513	FNDC4	chr2:27714749-27718126	1671	124.297	26.2304
HABP2	chr10:115312777-115349360	3018	336.891	69.0961	RAB1A	chr2:65313987-65357435	2643	122.599	26.2089
MALAT1	chr11:65265232-65273939	8707	337.781	69.0274	HARS	chr5:140053489-140070971	1964	124.678	26.1999
TIMP2	chr17:76849058-76921472	3655	335.098	68.9468	HSD17B13	chr4:88224940-88244056	2395	119.913	26.1897
EPHX1	chr1:225997796-226033262	1662	320.289	68.9365	COLEC11	chr2:3642636-3692047	1303	127.25	26.1776
SEC61B	chr9:101984569-101992901	562	325.161	68.853	PTGDS	chr9:139871955-139876194	812	121.464	26.177
MLF2	chr12:6857157-6862082	1391	325.551	68.8348	DDR1	chr6:30852326-30867933	3861	125.529	26.1601
CSNK2B	chr6:31633656-31637843	1128	331.5	68.8295	CHCHD10	chr22:24108020-24110141	682	126.976	26.1595
CRIP1	chr14:105953256-105955124	478	329.334	68.6253	RALB	chr2:121010413-121052286	2261	126.626	26.1538
PSMB1	chr6:170844203-170862417	917	331.611	68.5677	COQ9	chr16:57481336-57495187	1689	125.04	26.138
HSP90AB3P	chr4:88812994-88815167	1794	316.599	68.5513	TPD52	chr8:80947104-81083836	3959	127.082	26.1335
PSMC5	chr17:61904769-61909387	1360	317.865	68.4795	VSIG10	chr12:118501397-118541810	5003	123.815	26.1291
COX7A2L	chr2:42577644-42588356	1114	313.441	68.3746	MAPRE1	chr20:31407698-31438211	2623	129.872	26.0937
COX6A1	chr12:120875903-120878529	545	321.526	68.3277	SRSF7	chr2:38970740-38978636	2489	118.127	26.0936
HBXIP	chr1:110943876-110950546	848	328.886	68.1859	RBX1	chr22:41347350-41369019	906	121.742	26.0915
TMBIM1	chr2:219138916-219157280	2349	331.139	67.974	ARHGAP1	chr11:46698631-46722120	3344	122.499	26.091
HLA-DPA1	chr6:33032345-33041454	1681	327.136	67.903	COP55	chr8:67955314-67974562	1489	121.425	26.0885
FIS1	chr7:100882892-100888371	739	315.825	67.7839	CLTC	chr17:57697049-57774317	8575	127.054	26.0524
CSDE1	chr1:115259536-115300624	4023	319.05	67.7078	NPNT	chr4:106816596-106892828	4643	126.507	26.0222
TXNIP	chr1:145438461-145442628	2927	319.372	67.3981	RPL27A	chr11:8703994-8711419	4879	126.51	26.0184
THBS1	chr15:39873279-39889668	5790	325.927	67.358	UBA52	chr19:18682613-18688270	2789	120.455	26.0166
NDUFB8	chr10:102283496-102289636	686	320.654	67.1318	CCL2	chr17:32582295-32584220	747	128.192	26.0064
MYL9	chr20:35169896-35178226	1187	323.283	67.0655	NPIPL3	chr16:21413454-21436658	3626	90.8184	25.9916
KRT23	chr17:39078951-39093836	2147	315.52	66.7887	PTBP1	chr19:797391-812327	2201	121.61	25.9871
C6orf62	chr6:24705089-24719403	2472	313.563	66.7768	BSCL2	chr11:62457733-62473787	1520	124.314	25.9816
COX6C	chr8:100890222-100906242	921	313.844	66.6791	C15orf52	chr15:40623652-40633168	5327	125.651	25.9706
NME2	chr17:49243861-49249105	666	324.575	66.6686	C19orf22	chr19:896502-913225	1809	123.437	25.9662
MARCKSL1	chr1:32799439-32801834	1546	320.017	66.6264	ANXA9	chr1:150954498-150968114	1824	122.294	25.9559
ATP6AP2	chrX:40440215-40465888	2036	325.962	66.4959	IL17RB	chr3:53880576-53899827	2040	124.439	25.9503
GRHPR	chr9:37422706-37436986	1235	312.075	66.3766	GADD45GIP1	chr19:13064971-13068050	743	125.512	25.9495
FXYD5	chr19:35645624-35660788	895	310.473	66.2945	PABPC1L	chr20:43538702-43567962	2129	122.853	25.9399
REEP5	chr5:112212080-112258031	3116	320.957	66.2724	CLPTM1	chr19:45458598-45496604	2513	122.281	25.9368

CD59	chr11:33724555-33744273	7613	328.022	66.099	SPSB3	chr16:1826712-1832581	1544	120.073	25.936
PROC	chr2:128175995-128186822	1780	316.534	66.0304	ST14	chr11:130029681-130080257	3300	123.791	25.9262
SERPINA5	chr14:95047730-95059457	2312	322.94	65.7055	SFXN3	chr10:102790995-102800998	3090	121.685	25.9241
SF3B14	chr2:24290453-24299314	771	306.611	65.6925	CCT5	chr5:10250281-10266501	3403	118.645	25.9095
RPL37	chr5:40831429-40835387	1570	317.368	65.6546	HOMER2	chr15:83517735-83621473	1949	123.762	25.9014
TFG	chr3:100428385-100467811	1729	317.749	65.6295	TMEM141	chr9:139685776-139687769	858	121.586	25.8895
ETFB	chr19:51848408-51869672	916	311.463	65.594	HDAC6	chrX:48660486-48683380	4099	123.274	25.8631
CHCHD2	chr7:56169265-56174187	815	321.651	65.4765	MRPL18	chr6:160211491-160219461	977	121.962	25.854
PLG	chr6:161123224-161175085	3537	305.72	65.2346	U2AF1	chr21:44513065-44527688	953	116.526	25.8432
NAMPT	chr7:105888731-105925638	4581	323.18	65.168	MGAT1	chr5:180217540-180230902	2647	126.364	25.8348
NDUFA3	chr19:54606159-54610281	354	288.478	65.0081	OPTN	chr10:13142081-13180276	3376	118.808	25.8164
XBP1	chr22:29190547-29196560	1820	322.318	64.9303	EIF4A3	chr17:78109012-78120982	1734	121.74	25.7817
CBX3	chr7:26241323-26253227	2102	312.423	64.9039	WBSCR22	chr7:73097897-73112542	1230	115.826	25.7753
CEACAM7	chr19:42177234-42192096	2289	319.23	64.8017	ANXA11	chr10:81914879-81965328	2534	122.695	25.7569
SRSF11	chr1:70671364-70717701	2792	306.3	64.7099	SERPINB1	chr6:2833733-2842081	1292	117.955	25.736
LOC440335	chr16:4845378-4846282	394	287.046	64.685	CORO1C	chr12:109038886-109125295	3813	122.574	25.6937
PGK1	chrX:77359665-77382324	2423	286.731	64.6101	DNAJC7	chr17:40128438-40169183	1846	119.95	25.6893
GPX2	chr14:65405871-65409531	994	322.207	64.6076	TMEM163	chr2:135213329-135476571	1893	116.906	25.6639
FOS	chr14:75745480-75748937	2158	317.584	64.4782	CDO1	chr5:115140429-115152405	1614	125.038	25.6588
SNRNP70	chr19:49588464-49611870	1923	299.915	64.2516	PSMB5	chr14:23495059-23504354	1294	124.811	25.6468
SEC61A1	chr3:127771211-127790526	3636	317.269	64.2515	MARCH7	chr2:160569009-160625084	3468	123.175	25.6379
EIF3I	chr1:32687970-32697205	1458	285.852	64.2019	CCDC124	chr19:18043823-18054794	987	120.666	25.5627
CBR1	chr21:37442284-37445462	1245	309.998	64.1859	MRPL14	chr6:44081372-44095191	774	122.747	25.5607
VMP1	chr17:57784862-57917952	2174	312.765	64.0571	TRIP6	chr7:100464949-100471076	1752	120.794	25.5563
S100A1	chr1:153600872-153604513	594	303.315	63.9684	POMP	chr13:29233140-29253093	1461	112.298	25.5537
ARPC3	chr12:110872705-110888158	884	311.49	63.8664	LAPTM4B	chr8:98787808-98864830	2238	126.819	25.5333
SUCNR1	chr3:151591430-151599876	1650	304.599	63.8652	IARS2	chr1:220267454-220321383	3549	121.584	25.5312
PROCR	chr20:33759773-33765165	1450	307.914	63.8582	PCDHGC3	chr5:140855568-140892546	2326	124.627	25.5154
CTNNA1	chr5:138089106-138270723	3761	289.134	63.7672	C2orf72	chr2:231902280-231914427	3579	126.149	25.5144
PSMB3	chr17:36909001-36920478	754	309.557	63.5191	MOSC2	chr1:220921675-220957596	1573	122.349	25.5144
MAOB	chrX:43625856-43741721	2595	307.784	63.2058	HNRNPUL2	chr11:62480096-62494857	5147	122.013	25.5006
TP53INP1	chr8:95938199-95961615	5614	300.877	63.1186	ETF1	chr5:137841783-137878932	3689	125.281	25.499
EIF3K	chr19:39109721-39127595	879	302.3	63.1179	SLC39A7	chr6:33168602-33172214	2151	122.378	25.4949
PARK7	chr1:8021713-8045342	903	293.162	63.1025	APOF	chr12:56754354-56756583	1689	126.752	25.4856
C14orf147	chr14:34902143-34931468	2534	313.37	63.0725	BUB3	chr10:124913759-124924886	2764	123.045	25.4706
ATP6VOC	chr16:2563726-2570224	1021	305.115	62.8554	RNF5P1	chr6:32146231-32148567	1064	124.394	25.4661
PRDX2	chr19:12907633-12912694	1008	306.44	62.63	LAMTOR2	chr1:156024516-156028301	681	123.766	25.4579
IFI30	chr19:18284578-18288927	1032	297.655	62.5651	MAT2B	chr5:162932584-162946328	2072	124.801	25.4473
PNN	chr14:39644386-39652422	3606	301.713	62.4532	FAIM	chr3:138327918-138352213	924	120.796	25.4396
S100A13	chr1:153591275-153599524	551	295.73	62.3689	SERPINH1	chr11:75273100-75283849	2276	125.043	25.4265
TSPAN6	chrX:99883794-99891794	2069	293.565	62.3401	MRPL24	chr1:156707093-156710923	886	114.307	25.417
IL32	chr16:3115662-3119668	956	283.254	62.2455	TUG1	chr22:31365633-31375380	7104	125.942	25.4118
CMPK1	chr1:47799468-47844511	2930	302.37	62.2214	FKBP9	chr7:32997004-33046543	3474	119.009	25.4094
CYP4A11	chr1:47394845-47407156	2552	284.923	62.2178	EPN1	chr19:56186560-56207133	2484	118.103	25.4088
PSMA4	chr15:78832746-78841563	1221	293.013	62.1964	ACIN1	chr14:23527773-23540779	2456	120.567	25.4031
ERBB3	chr12:56473808-56497291	5757	302.912	62.1579	SERPINA11	chr14:94908800-94919122	1471	121.167	25.3984

FKBP8	chr19:18642567-18654383	1766	289.861	62.0501	ITIH1	chr3:52813936-52826077	2377	119.613	25.3841
OSTC	chr4:109571740-109588980	1080	294.361	61.9859	SPG7	chr16:89574804-89624174	3082	122.553	25.3797
HSPD1	chr2:198351307-198364640	2321	295.011	61.9853	TH1L	chr20:57556310-57570188	2257	121.115	25.3787
CALD1	chr7:134576150-134655480	4204	296.216	61.9749	ARL16	chr17:79648223-79650954	1207	115.457	25.3727
PDCD6	chr5:271735-315089	1135	297.931	61.969	PPAP2A	chr5:54720682-54830873	1622	117.111	25.3649
BLOC1S1	chr12:56109817-56113491	578	297.392	61.9034	LARP1	chr5:154092461-154197163	6591	121.794	25.3537
XRCC5	chr2:216974019-217071016	3430	291.096	61.8778	PRMT1	chr19:50180408-50191704	1393	121.345	25.3486
EID1	chr15:49170289-49172380	2091	306.392	61.7232	DDX1	chr2:15731769-15771225	2706	116.337	25.3236
AQP3	chr9:33441159-33447590	1822	296.24	61.6442	MZT2A	chr2:132241532-132250064	693	115.517	25.3215
SPR	chr2:73114511-73119289	1459	304.551	61.5818	EEF1A1P9	chr4:106405862-106407507	1645	105.027	25.3057
UGT2B4	chr4:70345882-70361626	2103	291.727	61.5368	ZMPSTE24	chr1:40723732-40759856	3154	122.035	25.3027
TMEM14C	chr6:10723147-10731362	1173	295.94	61.435	ATP6VOD1	chr16:67471916-67515089	1670	120.77	25.2805
NAA20	chr20:19997933-20014273	1086	300.964	61.3818	ATF6B	chr6:32083044-32096017	2616	116.445	25.2792
EFNA1	chr1:155100348-155107386	1566	303.581	61.3199	KLHDC2	chr14:50234786-50249856	1806	113.094	25.2779
NPC2	chr14:74946642-74960084	897	292.508	61.2373	RETSAT	chr2:85569077-85581821	3311	123.2	25.27
PPAP2C	chr19:281043-291435	1310	294.225	61.237	ANXA8L1	chr10:48255306-48271363	1954	121.857	25.2552
SEC11A	chr15:85212774-85259674	1383	292.401	61.2368	EBPL	chr13:50234809-50265623	978	126.004	25.2433
POLD4	chr11:67119018-67121052	953	294.311	61.2082	MRPL12	chr17:79670399-79674556	1015	118.353	25.2345
ARHGDI1A	chr17:79825596-79829282	1906	289.376	61.0937	SLC3A2	chr11:62648343-62656355	1932	120.545	25.2251
PNRC1	chr6:89790428-89794879	2133	301.398	61.0876	CGGBP1	chr3:88101099-88108146	4437	124.582	25.2221
CCT3	chr1:156278751-156308206	2107	288.721	60.9122	NUMA1	chr11:71713910-71791573	7182	118.795	25.2159
BHLHE40	chr3:5021096-5026865	3034	293.149	60.8962	DPM1	chr20:49551404-49575060	1047	112.874	25.2148
UGP2	chr2:64069013-64118696	2168	292.794	60.8952	EIF1B	chr3:40351172-40353915	1012	113.253	25.2146
MMP14	chr14:23305792-23316803	3538	289.053	60.7733	ACP1	chr2:264868-278282	1551	124.09	25.2109
C4BPA	chr1:207277606-207318317	2243	297.979	60.7307	CDC42EP4	chr17:71279762-71308143	3101	121.683	25.2021
SEPHS2	chr16:30454951-30457224	2273	301.195	60.6286	KTN1	chr14:56046924-56151296	4556	110.704	25.1849
RNASE4	chr14:21156931-21168758	1347	301.494	60.6198	FAM136A	chr2:70523107-70529220	1807	125.223	25.1788
RAN	chr12:131356616-131360826	1071	298.999	60.5676	DDX56	chr7:44605402-44614137	2485	114.641	25.1624
LUC7L3	chr17:48796925-48830072	3517	289.032	60.516	TTC1	chr5:159436179-159492550	1407	117.626	25.1467
UFC1	chr1:161123533-161128646	1122	295.307	60.4712	PCMTD2	chr20:62887047-62907579	3912	123.259	25.1358
ERGIC1	chr5:172261222-172379688	2936	291.129	60.3231	GLOD4	chr17:662548-685571	1837	119.908	25.1304
CFH	chr1:196621007-196716634	4127	282.957	60.2327	CDC37L1	chr9:4679565-4706594	1698	118.593	25.1198
SEP15	chr1:87328127-87380107	1840	298.6	60.2247	CAPG	chr2:85621870-85637676	1442	118.024	25.1189
RGS1	chr1:192544856-192549159	1403	296.138	60.0823	TMEM54	chr1:33360195-33366953	993	104.716	25.1141
SOD2	chr6:160102754-160114353	1593	293.464	60.0515	MAZ	chr16:29817854-29822504	2554	117.087	25.0901
LY6E	chr8:144099901-144103827	1176	287.228	60.0042	COL6A2	chr21:47518032-47552763	3439	117.177	25.088
UXT	chrX:47511195-47518560	575	285.476	59.9886	IQGAP1	chr15:90931472-91045475	7210	119.078	25.0811
SYPL1	chr7:105730951-105752758	2129	291.815	59.9678	SPEG	chr2:220325533-220331584	1432	118.082	25.078
C19orf10	chr19:4657556-4670415	1051	284.87	59.8021	ADD3	chr10:111765725-111895323	4185	120.911	25.0758
PON2	chr7:95034173-95064384	1654	286.583	59.7339	PDE7A	chr8:66629904-66701321	3136	122.753	25.0625
HLA-F	chr6:29691116-29694303	1284	263.456	59.7108	LOC284454	chr19:13945329-13947103	1774	110.72	25.0592
SRSF9	chr12:120899470-120907558	1163	289.412	59.7079	MIR1307	chr10:105154009-105154158	149	108.176	25.0334
H2AFZ	chr4:100869243-100871512	947	298.149	59.6678	PSMD3	chr17:38137059-38154212	2147	120.354	25.025
ARF4	chr3:57557089-57583215	1740	293.599	59.5428	ELF3	chr1:201979689-201986315	3133	121.108	25.0202
GJB1	chrX:70435061-70445065	1603	290.352	59.4869	UNC50	chr2:99225041-99234977	1142	116.995	25.0201
PTS	chr11:112097087-112104695	934	274.939	59.4565	EBNA1BP2	chr1:43629844-43637986	1387	116.792	25.0099

PILRB	chr7:99955625-99965454	1438	263.561	59.4522	VPS4B	chr18:61056424-61089752	3378	116.685	25.005
FLOT1	chr6:30695510-30710453	1830	283.035	59.384	VCP	chr9:35056064-35072739	3859	116.784	25.0027
SCARB2	chr4:77079891-77135052	4767	285.913	59.3564	ARPP19	chr15:52839431-52861213	5162	122.743	25.0016
LOC151009	chr2:111132685-111142113	2182	251.666	59.3433	LASP1	chr17:37026111-37078023	4109	218.347	45.1002
PLSCR1	chr3:146232966-146262628	2210	278.901	59.1494	S100A4	chr1:153516097-153518282	512	194.505	45.0702
DAP	chr5:10679341-10761387	2342	289.01	58.9607	ATP5L	chr11:118272103-118280562	1338	219.427	45.056
TNFAIP2	chr14:103592663-103603776	4175	280.794	58.9603	PPA1	chr10:71962585-71993190	1302	215.708	45.0314
RPL22	chr1:6245079-6259679	2085	266.063	58.9107	TAF15	chr17:34136487-34174237	2153	206.213	45.0162
SNORA8	chr11:93465526-93465665	139	201.518	58.8434	TGM2	chr20:36756863-36793700	3921	220.804	45.0084
IFI6	chr1:27992571-27998724	836	264.437	58.8263	EIF5A	chr17:7210855-7215782	1355	195.081	44.9943
NDUFA12	chr12:95365109-95397511	599	276.447	58.819	MYH9	chr22:36677322-36784063	7505	213.361	44.9706
GOLPH3	chr5:32124823-32174425	2676	290.051	58.7035	PCNA	chr20:5095598-5100647	1319	217.272	44.8889
PCBD1	chr10:72643266-72648541	1006	281.66	58.676	LOC100132247	chr16:22524843-22547841	3816	157.463	44.8372
DDIT4	chr10:74033676-74035797	1752	283.363	58.6393	RPL10	chrX:153626570-153630680	2318	212.68	44.7394
PSMA1	chr11:14526421-14541991	1254	281.947	58.6054	TMEM9	chr1:201103899-201123632	1539	207.469	44.7392
LOC100093631	chr7:74601103-74653459	3454	274.039	58.5963	HS6ST1	chr2:129023053-129076171	3952	218.803	44.6874
NRBP2	chr8:144915754-144923146	3723	284.638	58.5673	CLDN3	chr7:73183326-73184600	1274	212.546	44.6405
DDX39B	chr6:31497995-31510252	2030	275.056	58.3489	NIT2	chr3:100053561-100074478	1271	209.6	44.6383
RPN2	chr20:35807455-35870025	2507	276.726	58.3439	HIST1H2BD	chr6:26158348-26171576	813	215.02	44.6297
EIF4B	chr12:53400061-53435993	4028	258.434	58.3342	PRKAR1A	chr17:66508542-66528910	3619	220.045	44.6255
PRDX4	chrX:23685644-23704514	921	273.007	58.2	CHCHD8	chr11:73583712-73587890	816	220.816	44.5635
OXA1L	chr14:23235730-23240998	1719	272.635	58.171	CAMK2N1	chr1:20808883-20812728	2351	214.918	44.5389
PHB2	chr12:7074516-7079891	1416	259.347	58.1119	NDRG1	chr8:134249413-134309547	3081	217.518	44.5299
MTCH1	chr6:36935916-36953949	1881	267.552	58.0625	POLR2H	chr3:184081193-184086363	821	209.538	44.5137
SNHG1	chr11:62619459-62623360	1118	278.581	57.9771	RSL24D1	chr15:55473511-55489231	1473	218.271	44.4276
LRIG3	chr12:59265936-59313327	3661	279.492	57.8298	NQO1	chr16:69743303-69760533	2591	216.28	44.4235
RRAGA	chr9:19049371-19051021	1650	287.682	57.7784	CTNND1	chr11:57529233-57586652	5692	217.845	44.403
TCEAL4	chrX:102840418-102842655	1286	281.851	57.7766	BRD2	chr6:32940860-32949282	3210	209.589	44.356
CETN2	chrX:151995870-151999301	1080	265.247	57.761	FCGRT	chr19:50016435-50029685	1629	208.412	44.3281
SKP1	chr5:133492081-133512724	2013	284.027	57.7334	SPINT1	chr15:41136642-41149853	2332	213.727	44.306
BIRC3	chr11:102188193-102208465	2669	278.994	57.6244	PTRF	chr17:40554466-40575338	3634	210.582	44.2571
GDI2	chr10:5807185-5855512	2412	274.064	57.5911	HDAC1	chr1:32757707-32799224	2091	202.677	44.2243
NGFRAP1	chrX:102631267-102633001	917	279.788	57.4393	PSMB7	chr9:127115743-127177721	984	208.993	44.2109
MYEOV2	chr2:241070241-241075747	446	277.59	57.4118	RPS10	chr6:34385230-34393902	644	181.807	44.1307
NARS	chr18:55267893-55289177	2865	279.366	57.3439	APP	chr21:27252860-27543138	3633	210.128	44.1134
CD9	chr12:6309481-6347437	1314	280.718	57.1632	IVNS1ABP	chr1:185265521-185286461	4197	214.192	44.0791
HMGCS2	chr1:120290618-120311555	2466	280.602	57.1513	TRAPPC4	chr11:118889240-118894385	1201	211.487	44.0702
TFF1	chr21:43782390-43786644	492	277.78	57.1436	AKR1B1	chr7:134127106-134143888	1398	214.457	44.0577
DDT	chr22:24313553-24316680	620	266.034	57.0659	CDC42	chr1:22379119-22419436	2168	212.824	44.0406
PON3	chr7:94989183-95025687	1191	258.647	56.9748	TXNL1	chr18:54270052-54305920	1324	199.423	44.0253
SLC40A1	chr2:190425315-190445537	3355	281.228	56.9579	BHMT	chr5:78407603-78428113	2500	218.343	43.9816
EIF4H	chr7:73588705-73611429	2486	278.204	56.9516	HNRNPA3	chr2:178077421-178088685	5808	214.948	43.9044
SULT2A1	chr19:48373722-48389654	1987	270.28	56.838	COL4A2	chr13:110959630-111165373	6263	205.589	43.8574
VKORC1	chr16:31102174-31106276	998	268.846	56.8286	LOC388789	chr20:18548072-18550203	492	215.607	43.7438
SBDS	chr7:66452689-66460588	1605	270.453	56.6314	EI24	chr11:125439297-125454575	2261	203.841	43.7133
SERINC1	chr6:122764492-122792952	3128	278.262	56.4723	SPP2	chr2:234959345-234985776	1019	201.417	43.6917

APOC4	chr19:45445494-45448753	615	267.895	56.3364	HMG1B1	chr13:31032878-31040081	3426	193.711	43.6841
KDELR2	chr7:6500711-6523849	2860	271.92	56.3091	APH1A	chr1:150237798-150241532	2189	211.304	43.678
ANXA7	chr10:75135188-75173841	2138	268.679	56.2218	C7	chr5:40909598-40983042	4013	212.974	43.6677
MGLL	chr3:127407908-127542051	4189	269.154	56.0941	C1QB	chr1:22979681-22988029	1044	202.149	43.6578
GHITM	chr10:85899184-85913311	2449	273.982	56.0401	ZMAT2	chr5:140080031-140086239	1512	208.571	43.6435
FGFR2	chr10:123237843-123353481	3807	271.514	56.0376	CLK1	chr2:201717731-201729467	3333	203.633	43.6355
SEC11C	chr18:56807124-56826063	781	262.599	55.8527	SPCS1	chr3:52739856-52742197	1084	204.4	43.6224
C2orf28	chr2:27435218-27440046	938	272.216	55.8433	DNAJB1	chr19:14625581-14629201	2233	214.69	43.5294
MDH2	chr7:75677392-75695930	1305	268.189	55.7107	EIF2S3	chrX:24073064-24096927	3465	204.085	43.5158
HLA-DQB1	chr6:32627656-32634466	1224	251.787	55.6607	BRK1	chr3:10157332-10168874	1176	215.938	43.4818
TBC1D8	chr2:101623689-101767846	4147	264.46	55.5765	NDFIP1	chr5:141488323-141534008	3597	207.808	43.3892
TAF7	chr5:140698056-140700351	2295	278.338	55.534	HPN	chr19:35531409-35557477	1785	203.542	43.3014
CALM3	chr19:47104511-47114039	2259	263.731	55.3816	IAH1	chr2:9614669-9628591	906	211.224	43.2864
YIPF3	chr6:43479564-43484728	1576	266.599	55.3411	TNIP1	chr5:150409505-150460997	3268	204.469	43.2463
HSPA5	chr9:127997126-128003666	3970	273.754	55.2887	RAC1	chr7:6414125-6443598	2341	212.195	43.2263
CDC37	chr19:10501808-10514271	1671	264.27	55.2828	FKBP1A	chr20:1349620-1373816	1520	205.754	43.2056
ITGB5	chr3:124481794-124606144	3372	259.096	55.111	TMEM147	chr19:36036544-36038428	851	202.497	43.1795
CDK2AP1	chr12:123745539-123756687	1613	269.553	54.8832	CYP2A7	chr19:41381343-41388657	2281	189.12	43.1452
PSMB6	chr17:4699456-4701790	826	266.052	54.8777	CAPZB	chr1:19665266-19812066	1710	195.06	43.0491
SULF2	chr20:46286149-46414808	3899	265.158	54.8613	TNFRSF1A	chr12:6437922-6451283	2226	201.081	42.8668
GABARAPL1	chr12:10365488-10375724	1867	271.456	54.8508	HSPA9	chr5:137890570-137911318	3506	206.672	42.8643
GRINA	chr8:145064225-145067583	1856	263.227	54.8409	RPL18A	chr19:17970730-17974124	618	192.499	42.8266
HMG1	chr21:40714240-40721047	1304	262.059	54.8155	TBCA	chr5:76986994-77072185	679	188.155	42.8002
LAMP2	chrX:119570348-119603204	4073	266.279	54.7364	ORMDL3	chr17:38077295-38083884	2139	208.635	42.6146
FBL	chr19:40325092-40337054	1165	262.974	54.5849	C14orf2	chr14:104378624-104387903	652	193.04	42.5722
LOC728643	chr10:47133294-47133836	542	259.935	54.5708	GDI1	chrX:153665258-153671814	2481	204.919	42.4636
SERINC2	chr1:31885962-31907527	1999	245.277	54.4361	ELOVL1	chr1:43829071-43833699	1483	195.056	42.4633
TUBA1C	chr12:49658864-49667113	1553	263.13	54.4342	CLDN4	chr7:73245192-73247015	1823	207.27	42.4426
DDX17	chr22:38879442-38902345	4790	263.782	54.4209	SERP1	chr3:150259779-150264428	3172	207.241	42.3303
ADH1A	chr4:100197522-100212185	1500	252.586	54.3863	TAP1	chr6:32812985-32821748	2952	205.596	42.3223
CD164	chr6:109687716-109703762	3112	270.198	54.3316	TXNDC5	chr6:7881482-7911047	3231	201.675	42.314
DCN	chr12:91539034-91573359	2134	264.502	54.2791	KIAA0174	chr16:71929445-71962906	2349	205.455	42.2587
TPM2	chr9:35681989-35690053	1182	238.113	54.2449	ATF5	chr19:50432399-50437193	2070	200.659	42.2457
RNF103	chr2:86830515-86851000	2511	265.728	54.2104	TM7SF3	chr12:27124505-27167339	4343	200.98	42.2334
HIF1A	chr14:62162118-62214977	4059	251.733	54.2098	ARHGDI1	chr12:15094949-15114562	1216	206.621	42.2276
MRPS21	chr1:150266268-150280819	503	246.49	54.1636	CLTA	chr9:36190852-36212059	1146	198.332	42.2238
TMEM27	chrX:15645440-15683154	1578	260.548	54.1339	FAM127A	chrX:134166332-134167575	1243	205.194	42.219
AUP1	chr2:74753774-74756974	1603	254.923	54.0512	KCNK5	chr6:39156746-39197251	3783	205.513	42.2093
OCDAD2	chr4:48887404-48908815	764	239.037	53.9649	KHDRBS1	chr1:32479490-32509472	2685	203.937	42.1935
C4A	chr6:31982571-32003194	5426	255.765	53.9067	SERF2	chr15:44084039-44088287	3031	201.014	42.1764
TRAPPC1	chr17:7833662-7835267	819	259.819	53.8408	CCL20	chr2:228678557-228682280	842	196.237	42.1055
ATP6V1F	chr7:128502856-128505903	733	264.136	53.8277	HNRNP1	chr4:83274466-83295149	2110	194.03	42.0054
C19orf33	chr19:38794803-38795646	461	249.159	53.8035	SFPQ	chr1:35649200-35658743	3073	196.628	41.9705
PPP1CB	chr2:28974613-29025806	4781	262.121	53.8011	C19orf53	chr19:13885256-13889586	909	201.849	41.9178
OCDAD1	chr4:48833059-48863834	2005	251.259	53.7041	MTRNR2L9	chr6:62284007-62284534	527	123.179	41.9102
ARL4C	chr2:235401685-235405693	4008	260.046	53.7017	HM13	chr20:30102240-30157370	1596	199.922	41.9054

TNFRSF11B	chr8:119935795-119964383	2346	261.307	53.7006	VEGFB	chr11:64002265-64006259	1118	196.667	41.8176
SERPINA6	chr14:94770584-94789688	1492	263.109	53.6951	RCN1	chr11:32112476-32127272	2516	204.914	41.8107
MORF4L1	chr15:79165171-79190074	1825	253.769	53.644	C1orf43	chr1:154179182-154193273	1796	204.762	41.8083
CNIH	chr14:54893646-54908148	1423	258.353	53.6283	SUMF2	chr7:56131916-56148365	2054	196.664	41.7483
ETFA	chr15:76508628-76603810	1354	240.006	53.4588	ACTR2	chr2:65454828-65498390	3922	202.896	41.7428
RHOC	chr1:113243748-113249678	1295	260.295	53.3832	RAB11B	chr19:8455204-8469317	1628	199.141	41.7135
SNORA40	chr11:93468275-93468402	127	164.315	53.3113	RNF167	chr17:4843629-4848517	1708	202.262	41.6878
C9	chr5:39284377-39364655	2692	253.666	53.2263	DUSP6	chr12:89741836-89746296	2820	202.745	41.6395
SNRPB	chr20:2442280-2451499	1153	246.243	53.2178	NDUFA2	chr5:140024947-140027370	726	200.156	41.6101
NPIP	chr16:15031299-15045931	1102	198.253	53.1123	LMAN1	chr18:56995055-57026508	4834	203.368	41.5845
EIF6	chr20:33866724-33872594	1084	253.365	53.0933	WSB1	chr17:25621105-25640645	2832	191.368	41.5609
ETS2	chr21:40177848-40196878	3671	259.318	53.0469	FIBIN	chr11:27015627-27018632	3005	207.395	41.5342
NDUFS6	chr5:1801495-1816167	548	243.34	53.0166	HMGNA4	chr6:26538571-26547164	1968	207.215	41.4792
PTPRF	chr1:43996546-44089343	7706	252.388	52.947	ARGLU1	chr13:107195661-107220514	1751	189.755	41.4493
YWHAH	chr22:32340478-32353590	1793	255.08	52.9188	TSC22D3	chrX:106956451-106959711	1747	204.307	41.4201
DAZAP2	chr12:51632507-51637717	2166	262.185	52.9056	PDIA4	chr7:148700153-148725782	2952	196.095	41.4141
ATOX1	chr5:151122382-151138210	489	218.121	52.629	MYO1B	chr2:192110106-192290115	4921	198.343	41.406
SRSF2	chr17:74730196-74733493	2963	256.672	52.608	PIGY	chr4:89442134-89444955	1353	207.664	41.387
COPZ1	chr12:54718910-54745633	1897	255.858	52.5078	QSOX1	chr1:180123967-180167169	3316	199.484	41.351
MMADHC	chr2:150426146-150444330	1437	253.205	52.4269	YPEL3	chr16:30103636-30107537	940	194.906	41.2836
APRT	chr16:88875876-88878342	807	243.417	52.3159	SS18	chr18:23596216-23670611	3343	195.39	41.1856
TMEM85	chr15:34517244-34522352	986	252.187	52.2964	ATP5J2	chr7:99055783-99063824	493	192.859	41.1417
PCNP	chr3:101293041-101313281	2239	252.63	52.0661	RPL32	chr3:12876443-12883081	1651	190.878	41.1002
RAP1GAP	chr1:21922707-21978348	3301	243.735	52.0442	C19orf6	chr19:1009649-1021141	2708	189.432	41.0873
C15orf24	chr15:34376223-34394053	1053	247.134	52.044	IMP3	chr15:75931425-75932664	1239	202.734	41.0822
RABGGTB	chr1:76251885-76260764	1496	248.248	52.024	PHC2	chr1:33789223-33815499	2566	199.82	41.0053
PSMA3	chr14:58711522-58738727	998	222.686	51.9473	ROMO1	chr20:34287231-34288902	461	198.019	40.99
HADHB	chr2:26467615-26513333	2188	246.956	51.9433	RBBP7	chrX:16862774-16888534	2019	195.189	40.9282
EPS8L2	chr11:706119-727727	3141	243.034	51.9384	JUN	chr1:59246462-59249785	3323	196.266	40.9223
CRYZ	chr1:75171171-75199092	2264	253.118	51.932	POLR2G	chr11:62529010-62534187	837	191.839	40.9162
ANKRD10	chr13:111530886-111567416	2495	257.281	51.9183	SRSF6	chr20:42086503-42092244	4014	200.478	40.9036
ALAS1	chr3:52232115-52248343	2258	248.17	51.9096	TUFM	chr16:28853731-28857729	2071	195.023	40.8783
SAT2	chr17:7529555-7531194	963	250.406	51.7621	SNORD11B	chr2:203156039-203156151	112	104.962	40.8652
SH3BGRL	chrX:80457302-80554046	2062	244.795	51.7218	CTNNA1	chr3:41240941-41281939	3720	190.753	40.8223
ATN1	chr12:7037479-7051484	4344	244.132	51.6347	MYO1C	chr17:1367479-1389051	4721	187.857	40.8079
HLA-DMA	chr6:32916390-32920899	1122	233.544	51.6327	UBE2D3	chr4:103717132-103790003	1991	200.089	40.7795
SH3BGRL3	chr1:26606212-26608013	1115	249.381	51.6258	CD14	chr5:140011312-140013286	1527	198.039	40.7615
PSENFEN	chr19:36236493-36237903	665	245.674	51.5936	C14orf166	chr14:52456227-52471420	1051	188.125	40.7359
C10orf10	chr10:45471708-45474330	2060	253.558	51.494	PPP2R1A	chr19:52693054-52729678	2509	189.012	40.6712
COL4A1	chr13:110801309-110959496	6532	252.385	51.4034	C6orf125	chr6:33665345-33679504	506	190.939	40.6464
C5	chr9:123714613-123812554	5464	231.855	51.4028	EEF1B2	chr2:207024317-207027653	882	185.067	40.6387
SQSTM1	chr5:179247841-179265077	2902	246.785	51.2997	ASGR1	chr17:7076750-7082883	1503	188.202	40.631
PERP	chr6:138409641-138428660	4302	254.32	51.2618	CDH2	chr18:25530929-25757445	4367	188.595	40.6191
SEL1L3	chr4:25749048-25864610	4549	245.288	51.2082	GLO1	chr6:38643701-38670952	2046	198.081	40.5502
BAMBI	chr10:28966423-28971868	1724	253.244	51.1744	TMED10	chr14:75598170-75643349	4144	198.23	40.5495
NUCB1	chr19:49403306-49426540	2579	240.55	51.1409	LENG8	chr19:54960064-54973196	3970	188.998	40.4494

CHMP2A	chr19:59062932-59066486	908	239.6	51.1133	PPP1CC	chr12:111157612-111180783	2511	197.217	40.4116
ATP6V0B	chr1:44440601-44443972	1022	249.187	51.1072	GLUD1	chr10:88809958-88854776	3476	197.031	40.3958
EGR1	chr5:137801180-137805004	3136	236.347	51.0791	TNC	chr9:117782804-117880486	7599	194.085	40.3876
CRIP2	chr14:105941130-105946500	1206	242.993	51.0595	BLVRB	chr19:40953690-40971725	856	192.76	40.3333
H1FX	chr3:129033613-129035120	1507	241.771	51.053	SERPINF2	chr17:1646129-1658559	2092	194.656	40.1665
TALDO1	chr11:747431-765024	1243	244.981	51.0514	RPL17-C18ORF32	chr18:47007547-47017954	1941	189.557	40.1526
MSN	chrX:64887510-64961793	3970	250.522	51.0496	PSMA2	chr7:42956461-42971805	1464	191.984	40.1469
ANXA13	chr8:124693033-124749647	1470	234.496	51.0493	IFITM1	chr11:313990-315272	717	179.655	40.1337
VPS28	chr8:145648999-145653927	944	227.893	50.9475	EIF3D	chr22:36906896-36925277	1949	185.302	40.1092
COX5A	chr15:75212616-75230495	769	250.286	50.9088	DCTN2	chr12:57924093-57940978	1717	188.91	40.1081
BRI3	chr7:97910978-97920839	791	242.273	50.8977	NENF	chr1:212606228-212619721	949	194.26	40.0586
PROS1	chr3:93591880-93692934	3580	242.172	50.8136	SERPINB6	chr6:2948392-2972399	1913	189.254	40.0374
PAIP2	chr5:138677518-138705409	1483	232.989	50.7822	OGT	chrX:70752911-70795747	5482	191.312	39.9975
PDIA3	chr15:44038589-44064804	3054	241.812	50.7367	AASS	chr7:121713597-121784344	5871	190.98	39.9868
SERPINE2	chr2:224839764-224903357	2186	228.596	50.6751	EHF	chr11:34642587-34684834	5450	199.112	39.9545
MIR192	chr11:64658608-64658718	110	260.125	50.6378	PFDN2	chr1:161070345-161087866	642	190.058	39.9452
MIR3936	chr5:131701181-131701291	110	130.063	50.6378	TMEM63A	chr1:226033232-226070420	4453	185.381	39.8999
SOX9	chr17:70117160-70122560	3934	239.619	50.6247	HSD17B4	chr5:118788137-118878030	2685	186.055	39.8591
NDUFB4	chr3:120315127-120321258	610	246.116	50.5517	MMP11	chr22:24115035-24126503	2261	188.63	39.8454
FAM171A1	chr10:15253643-15413058	3950	248.513	50.5256	PPP2CA	chr5:133532147-133561950	2643	195.797	39.7216
FKBP3	chr14:45584801-45603732	1347	229.598	50.4792	HDLBP	chr2:242166678-242212301	6372	190.514	39.7181
TSC22D1	chr13:45007658-45010979	1753	249.46	50.3421	FLJ13106	chr14:58732082-58764855	2442	194.043	39.6431
PGAM1	chr10:99186026-99193198	1720	246.929	50.3386	APLP2	chr11:129939715-130014706	3776	189.879	39.6304
CAT	chr11:34460471-34493607	2300	243.853	50.3199	PFDN6	chr6:33257377-33258711	594	173.14	39.6123
NDUFB10	chr16:2009516-2011976	697	242.942	50.2535	FMO3	chr1:171060017-171086959	2087	194.389	39.5901
ARPC1B	chr7:98972297-98992404	1531	237.023	50.2022	RAB5B	chr12:56367861-56388488	3294	193.129	39.5894
C17orf61	chr17:7306292-7307450	481	227.141	50.1937	CA2	chr8:86376130-86393721	1666	194.428	39.5692
ACMSD	chr2:135596185-135659602	1250	234.862	49.9605	COPG	chr3:128968452-128996616	3074	180.256	39.5196
C5orf15	chr5:133291197-133304406	2281	245.922	49.9194	SPATA20	chr17:48624561-48633213	2607	186.607	39.4768
ATP5J	chr21:27096790-27107965	662	237.594	49.8548	KLF5	chr13:73633141-73651676	3350	190.405	39.4318
NDUFAB1	chr16:23592334-23607639	667	235.53	49.8261	CCNI	chr4:77969176-77997125	1873	187.497	39.3998
C6orf141	chr6:49518112-49519808	1696	241.006	49.7136	CNPY2	chr12:56704212-56710128	1221	190.05	39.3826
C19orf56	chr19:12778880-12780465	861	238.645	49.713	ZC3H11A	chr1:203764750-203823256	4778	183.414	39.3778
SNAP25	chr20:10199476-10288065	2053	241.626	49.6848	PER1	chr17:8043787-8055753	4709	183.955	39.3519
COL18A1	chr21:46825096-46933634	5382	226.465	49.6595	LRP10	chr14:23340959-23347291	3250	191.407	39.3403
NDUFB7	chr19:14676889-14682889	546	230.584	49.5383	IRF9	chr14:24630421-24635774	1678	179.174	39.3073
GRN	chr17:42422490-42430470	2305	234.667	49.4845	DHX15	chr4:24529087-24586184	3015	187.944	39.2848
HIGD2A	chr5:175815783-175816751	611	243.184	49.4717	WBP2	chr17:73841779-73851501	1944	185.311	39.251
HLA-H	chr6:29855382-29858856	1839	181.845	49.4045	C20orf103	chr20:9495004-9511171	2042	192.219	39.2285
SUMO1	chr2:203070902-203103322	1452	245.531	49.3887	HES1	chr3:193853930-193856401	1461	176.351	39.222
NPTN	chr15:73852343-73925753	2106	239.407	49.3866	DNAJC10	chr2:183580998-183643255	4193	185.252	39.2133
BZW1	chr2:201676907-201688569	3063	243.66	49.3245	CLDN10	chr13:96204946-96232010	2490	184.935	39.21
FN1	chr2:216225178-216300791	8256	240.934	49.3223	HNRNPC	chr14:21677295-21737638	3251	187.542	39.2096
CCNL1	chr3:156865585-156878482	2624	230.217	49.2148	FAM96B	chr16:66965957-66968320	693	174.033	39.2032
MT1F	chr16:56691854-56693215	441	208.84	49.156	CDIPT	chr16:29869677-29874578	1874	189.824	39.1839
CEBPB	chr20:48807375-48809212	1837	235.753	49.1193	KAT2A	chr17:40265128-40273382	3112	184.193	39.1751

USH1C	chr11:17515441-17565963	2237	225.878	49.1075	ARPC4	chr3:9834178-9848789	1460	183.513	39.1698
CHMP4B	chr20:32399109-32442173	1647	239.372	49.0348	CCDC56	chr17:40949651-40950704	753	191.379	39.1238
BCO2	chr11:112046207-112089649	2909	230.633	48.9938	TMEM37	chr2:120189445-120196096	1687	172.858	39.1092
GSTA1	chr6:52656177-52668664	1259	216.832	48.9365	PLEKHB1	chr11:73358593-73373864	2016	191.759	39.0149
TACSTD2	chr1:59041094-59043166	2072	242.274	48.8957	CCT6A	chr7:56119377-56131682	2664	186.285	39.0099
SLC9A3R1	chr17:72744762-72765499	2004	230.411	48.8808	NUTF2	chr16:67880818-67905219	886	173.811	38.992
SLC39A6	chr18:33688493-33709357	3620	239.288	48.7977	CDK5RAP3	chr17:46048428-46059147	1884	188.79	38.9862
NME1	chr17:49230919-49239450	811	237.41	48.7648	TRA2A	chr7:23544400-23571656	1839	176.507	38.9596
C14orf156	chr14:78174424-78183941	397	226.373	48.7448	C6	chr5:41142335-41213667	3606	187.232	38.9493
GNB2	chr7:100271362-100276792	1664	233.383	48.7308	TAF1D	chr11:93469095-93474703	1311	174.246	38.9305
UBXN4	chr2:136499188-136542633	4014	228.038	48.5891	RNF19A	chr8:101269287-101315487	4330	191.979	38.9074
SNX3	chr6:108532716-108582464	1464	237.918	48.555	STARD7	chr2:96850602-96874573	3379	189.054	38.8959
SERPINF1	chr17:1665258-1680859	1533	230.428	48.4743	SLC39A14	chr8:22224761-22280249	4692	192.923	38.8821
TMEM219	chr16:29973350-29984373	999	227.389	48.4486	KRTCAP2	chr1:155141883-155145804	547	164.15	38.8757
CHP	chr15:41523436-41574083	3228	232.382	48.4432	FGFR3	chr4:1795038-1810599	4293	184.731	38.8708
AHSA2	chr2:61404554-61414686	3031	228.551	48.4243	HNF1B	chr17:36046433-36105096	2836	185.315	38.8433
EIF3G	chr19:10225689-10230599	1127	221.513	48.3481	LSM4	chr19:18417716-18434001	1148	185.062	38.8419
LEAP2	chr5:132209337-132210582	707	239.019	48.2772	LUC7L2	chr7:139044633-139108200	2667	182.055	38.83
HNRNPF	chr10:43881064-43904696	2632	237.008	48.2708	INHBB	chr2:121103718-121109383	3203	187.209	38.8256
EIF3L	chr22:38245369-38284638	1949	233.024	48.2602	RAB1B	chr11:66036055-66044963	1955	186.753	38.7783
NCRNA00275	chr20:47895178-47905795	502	225.351	48.1826	CCNL2	chr1:1321090-1334718	3115	178.973	38.6953
IER3IP1	chr18:44681412-44702745	1481	234.141	48.1292	CRIM1	chr2:36583369-36778278	5611	181.762	38.6878
PPP1CA	chr11:67165651-67169376	1470	232.128	48.0644	CBRA4	chr4:169908741-169931468	3501	186.704	38.6818
HHEX	chr10:94449680-94455408	1759	237.339	48.0613	HSBP1	chr16:83841592-83846594	1891	189.203	38.6521
C20orf3	chr20:24943579-24973425	2221	235.75	47.9848	MRPL20	chr1:1337275-1342693	733	187.07	38.6142
HNRNPL	chr19:39327027-39342979	1881	213.955	47.8859	TRIP10	chr19:6739706-6751529	2011	182.628	38.6122
ACAT1	chr11:107992257-108018891	2134	222.422	47.7784	CAPZA1	chr1:113162074-113214241	2740	186.345	38.5873
TAX1BP3	chr17:3566186-3571973	1383	229.246	47.6828	PLS3	chrX:114827818-114885179	3325	187.713	38.587
LTB	chr6:31548335-31550202	893	216.755	47.4884	MVP	chr16:29831714-29859360	2884	183.486	38.575
POLR2K	chr8:101162838-101166230	971	227.702	47.4139	PYGB	chr20:25228705-25278648	4131	185.178	38.5427
CTSO	chr4:156845269-156875048	2933	225.08	47.247	CXCR4	chr2:136871918-136875725	1674	191.769	38.5276
FLOT2	chr17:27206356-27224715	2632	229.153	47.1562	MRPS15	chr1:36921361-36930040	965	177.566	38.5069
FBP1	chr9:97365420-97402531	1489	227.217	47.0883	F5	chr1:169481191-169555769	9179	181.487	38.267
UQCRC2	chr16:21964608-21994668	1674	222.847	47.0582	PFKFB3	chr10:6186842-6277507	4223	187.475	38.2615
CAP1	chr1:40506254-40538321	2773	219.528	47.0533	LOC653566	chr1:28421445-28423069	1624	186.218	38.2505
IDH2	chr15:90627211-90645708	1731	220.439	47.0332	MIR3652	chr12:104324202-104324333	131	177.208	38.2388
APEX1	chr14:20923289-20925926	1548	230.704	47.003	PABPC3	chr13:25670275-25672704	2429	183.996	38.2384
TOMM20	chr1:235272657-235292256	3385	229.864	46.9743	TAF10	chr11:6632047-6633475	817	180.731	38.2285
AHNAK	chr11:62283373-62314332	18815	233.952	46.9216	STXBP3	chr1:109289284-109352148	2503	179.688	38.219
LAMP1	chr13:113951468-113977741	2540	224.454	46.8989	IDH1	chr2:209100952-209119806	2329	187.781	38.2065
AHCY	chr20:32868070-32891215	2207	232.033	46.8882	FKBP10	chr17:39968961-39979469	2883	177.483	38.1697
YWHAB	chr20:43514343-43537161	3010	218.112	46.811	LBH	chr2:30454396-30482899	2938	184.16	38.1694
GANAB	chr11:62392297-62414104	3857	228.536	46.7696	UBXN1	chr11:62443971-62446527	1289	169.024	38.1568
STARD10	chr11:72465773-72504750	1988	219.235	46.7695	NME4	chr16:447191-450754	1007	181.982	38.1509
AEBP1	chr7:44143959-44154159	4081	224.142	46.7011	GSTT1	chr22:24376138-24384284	1060	184.302	38.1295
MGST2	chr4:140586921-140625406	800	216.202	46.6403	NCRNA00201	chr1:245003939-245010243	5045	188.161	38.1265

LTBR	chr12:6493356-6500732	2105	222.68	46.4993	SLC14A1	chr18:43304091-43332485	3971	184.713	38.059
GAMT	chr19:1397087-1401552	1058	220.367	46.4415	ABHD3	chr18:19230857-19284766	2064	184.882	38.026
YWHAG	chr7:75956107-75988342	3747	224.507	46.4366	VSIG2	chr11:124617369-124622109	1121	182.77	38.0186
C20orf24	chr20:35234136-35240960	1114	223.535	46.4345	MTRNR2L8	chr11:10529433-10530723	1290	133.103	37.9511
SDHD	chr11:111957570-111966518	1365	231.572	46.4189	ERBB2	chr17:37856253-37884915	4624	182.29	37.9341
EIF4A1	chr17:7476023-7482324	1815	216.06	46.4033	COPS6	chr7:99686582-99689822	1425	181.887	37.8858
ARF3	chr12:49329991-49351252	3537	228.411	46.3783	LMAN2	chr5:176758562-176778885	1832	179.876	37.8564
ACTN4	chr19:39138266-39221171	3954	213.857	46.3719	CCT7	chr2:73461363-73480150	1936	182.111	37.8049
ILF2	chr1:153634513-153643479	1612	221.689	46.3629	SLC25A6	chrX:1505044-1511039	1484	183.659	37.7603
RABAC1	chr19:42460832-42463528	807	215.638	46.3246	TFPI	chr2:188328957-188419219	3915	179.641	37.7101
AIG1	chr6:143382022-143661441	1385	199.44	46.314	PTGFR	chr1:78956727-79006386	5360	185.94	37.7094
RPSA	chr3:39449110-39454032	1095	209.225	46.3028	EIF3A	chr10:120794540-120840334	5305	179.58	37.6934
CYP27A1	chr2:219646471-219680016	2293	221.272	46.2362	CDC42EP1	chr22:37956470-37965410	2162	179.383	37.6452
NDUFA11	chr19:5894680-5904024	803	221.962	46.231	MRPS24	chr7:43906156-43909145	696	181.076	37.6171
MRFAP1L1	chr4:6709428-6711606	1591	220.037	46.2162	GNB1	chr1:1716724-1822526	3163	182.247	37.575
LBP	chr20:36974884-37005653	1823	219.898	46.2092	CDC42SE1	chr1:151023446-151032125	3047	181.115	37.5689
RBP1	chr3:139236275-139258671	898	216.953	46.2087	CALM1	chr14:90863326-90874619	4256	181.681	37.5687
PHYH	chr10:13319795-13342130	1610	217.4	46.1056	FAM162A	chr3:122103022-122128961	838	172.701	37.5563
ZFAND6	chr15:80352020-80430710	1678	219.891	45.8979	SNORA72	chr8:99054313-99054445	132	154.304	37.5473
VPS29	chr12:110929329-110939916	1089	222.292	45.8788	IL13RA1	chrX:117861558-117928496	4006	183.524	37.5375
TSKU	chr11:76494284-76509198	2710	224.943	45.8655	CAV1	chr7:116166411-116201239	2436	184.63	37.4856
JTB	chr1:153946744-153950451	1574	204.825	45.7403	C21orf33	chr21:45553493-45565605	1667	182.035	37.4705
GUK1	chr1:228332403-228336655	903	212.01	45.6971	CLTB	chr5:175819455-175843540	1131	173.894	37.4673
DSG2	chr18:29078026-29128814	5653	218.748	45.6593					
PLLP	chr16:57290008-57318584	1497	220.91	45.6259					
LRG1	chr19:4537226-4540036	1780	210.425	45.6048					
JUND	chr19:18390562-18392432	1870	192.253	45.6025					
RGN	chrX:46937774-46952712	1615	219.394	45.5736					
NDUFB11	chrX:47001614-47004095	580	219.06	45.5549					
C1RL	chr12:7247145-7261869	3398	217.354	45.4611					
TUBB2C	chr9:140135710-140138159	1591	220.429	45.4444					
GNG5	chr1:84964005-84972262	806	206.927	45.4427					
C8B	chr1:57394882-57431688	2037	212.587	45.4203					
GSTA2	chr6:52614884-52628361	1309	206.216	45.4029					
BRP44L	chr6:166778407-166796486	960	219.542	45.3827					
TUBA4A	chr2:220115000-220118638	1478	222.093	45.3226					
HSD17B10	chrX:53458205-53461323	963	216.248	45.2901					
C9orf150	chr9:12775011-12823059	2690	225.146	45.2871					
ERH	chr14:69846839-69865021	801	201.814	45.2852					
NDUFB5	chr3:179322574-179342288	1059	216.457	45.2642					
CCT2	chr12:69979207-69995357	1954	215.113	45.2251					
AOX1	chr2:201450730-201536217	4933	215.65	45.1828					
RBM39	chr20:34291530-34330193	2791	217.871	45.1792					
TGFB1	chr5:135364583-135399507	2805	220.301	45.1201					

5.2 Peptidlisten HCC/CCC

Sequence HCC006N	Protein	HLA
RVDELLEKY	5'-nucleotidase, cytosolic III	A*01
AIDQLHLEY	actinin, alpha 4	A*01
LTDRELEEY	adducin 1 (alpha)	A*01
ETDLLDIRSEY	annexin A11	A*01
KLLAATVLL	apolipoprotein A-II	B*13
YPIKQSLKNI	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 42kDa, V1 subunit C1	n.a.
YVDDIFLRV	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	n.a.
FSDKELAAY	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4	A*01
LTDMTLLHY	CAP-GLY domain containing linker protein 3	A*01
TQVVGILKI	capping protein (actin filament) muscle Z-line, alpha 2	B*13
LTDYDIRFY	casein kinase 2, alpha 1 polypeptide	A*01
FIDASRLVY	catenin (cadherin-associated protein), alpha 2	A*01
VGLIRNLAL	catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa	B*08
TVDQVKDLY	ceruloplasmin (ferroxidase)	A*01
SSDSVGGFRY	clathrin interactor 1	A*01
LLDQGQLNKY	clathrin, heavy chain (Hc)	A*01
SVFPGARLL	coactivator-associated arginine methyltransferase 1	B*13
ATDFKFAMY	cyclin D2	A*01
YTDYGGGLIFN- SY	cytochrome c oxidase subunit II	A*01
YTDAVVHEIQ- RY	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 18	A*01
DLDSRVLYY	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1	A*01
GQLKSLTI	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 6	B*13
RVIDYAVKI	electron-transfer-flavoprotein, beta polypeptide	B*13
ATEDPWKTNY	esterase D	A*01
LTDITKGVQY	eukaryotic translation elongation factor 2	A*01
VRAEVQKL	eukaryotic translation initiation factor 4A1	n.a.
RTDAILLGHY	F-box protein 9	A*01
RLEIEPEWAY	FK506 binding protein 3, 25kDa	A*01
YVDDASWMRY	general transcription factor IIIc, polypeptide 1, alpha 220kDa	A*01
FTDVNSILRY	glutamyl-prolyl-tRNA synthetase	A*01
AKLERLLL	glycoprotein V (platelet)	B*08
LMDIFGDRY	GTPase, IMAP family member 4	A*01
TRIPKIQKL	heat shock 70kDa protein 8	n.a.
APLLRWVL	heme oxygenase (decycling) 1	B*08
KLFIGGLNV	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0	B*13
TTEESLRNYY	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1	A*01
TTDLFGRDLSY	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F	A*01
ESDEVELSY	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U (scaffold at- tachment factor A)	A*01

MLDNLGLKY	histamine N-methyltransferase	A*01
SGPPVSELITK	histone cluster 1, H1c	n.a.
IQTAVRLLL	histone cluster 2, H2bf	B*13
RLPTVLLKL	IMP3, U3 small nucleolar ribonucleoprotein, homolog (yeast)	B*13
KRYQDYKI	kallikrein B, plasma (Fletcher factor) 1	n.a.
RLPDIFEAQI	keratin 7	B*13
RLAVYIDRV	lamin A/C	B*13
KTDLDLQQY	leucine rich repeat containing 8 family, member C	A*01
ALAIMGDKL	low density lipoprotein receptor-related protein 1	B*13
VMAPRTLIL	major histocompatibility complex, class I, A	n.a.
VMAPRTLIL	major histocompatibility complex, class I, C	n.a.
ASEFQILKY	melanoma inhibitory activity 2	A*01
VLDPYLLKY	mitochondrial ribosomal protein S17	A*01
KIFLGGLSV	mucin 6, oligomeric mucus/gel-forming	B*13
QVDPLSALKY	muskelin 1, intracellular mediator containing kelch motifs	A*01
VTDGAILGKLY	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 3	A*01
HLREYQDLL	neurofilament, medium polypeptide	B*08
PSDSHRLSY	neuropeptide Y receptor Y1	A*01
TTDGLGKVYY	nidogen 1	A*01
MRFLAATFL	Niemann-Pick disease, type C2	n.a.
YTDVPPFHNQY	olfactomedin 2	A*01
RIFGETIDI	O-sialoglycoprotein endopeptidase	B*13
VTEFQPLYI	phenylalanine hydroxylase	A*01
DTDHYFLRY	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class T	A*01
YSDIQRSLY	platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide	A*01
ELEDSTLRY	plectin	A*01
RQFSTPFQL	pogo transposable element with ZNF domain	B*13
AQYLINVRL	poly(rC) binding protein 2	B*13
YVDPQFLTY	praja ring finger 2	A*01
IADMGHLKY	proliferating cell nuclear antigen	A*01
STDVSDLLHQY	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 8 (large multifunctional peptidase 7)	A*01
GQYTDLLRL	protein phosphatase 1, catalytic subunit, beta isozyme	B*13
NTERTVWQY	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11	A*01
FTEAGLKEL-SEY	Putative basic leucine zipper and W2 domain-containing protein 1-like 1	A*01
GQPGSVLRV	ribonuclease/angiogenin inhibitor 1	B*13
DAKIRIFDL	ribosomal protein L10	B*08
GQFKTYAI	ribosomal protein S21	B*13
VLDERSALY	SAM and SH3 domain containing 1	A*01
YLDSIKELY	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin)	A*01
GQWKKGFVL	SERPINE1 mRNA binding protein 1	B*13
GLNDFIQKI	serum/glucocorticoid regulated kinase 1	B*13
YLEQLHQLY	signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)	A*01

REKLALAL	SMEK homolog 2, suppressor of mek1 (Dictyostelium)	n.a.
KMDDLNLHY	SPRY domain containing 3	A*01
VTEITDDLHFY	staphylococcal nuclease and tudor domain containing 1	A*01
HVDLLINKY	sterol carrier protein 2	A*01
QSDDLQPQFYF	stonin 1	A*01
LLEKEILFY	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5	A*01
VTEKDLLLLY	syntrophin, beta 2	A*01
DLIIKGISV	TAR DNA binding protein	B*08
GAYGLALKV	tensin like C1 domain containing phosphatase (tensin 2)	n.a.
VTDP TGFLRM	tetratricopeptide repeat domain 28	n.a.
TRVKAVRIL	thioredoxin interacting protein	n.a.
GQWLGGRQI	TIA1 cytotoxic granule-associated RNA binding protein	B*13
TQLPQSMKI	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 4 associated protein	B*13
SVDPHGFISY	translocase of inner mitochondrial membrane 50 homolog (S. cerevisiae)	A*01
ITDSAGHILY	transmembrane emp24-like trafficking protein 10 (yeast)	A*01
GVLVRIVL	transmembrane protein 81	B*13
LLYESPERY	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	A*01
SSVPGVRL	vimentin	n.a.
FLDDFESKY	WAS/WASL interacting protein family, member 2	A*01
SQIPLSKI	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5 (double-strand-break rejoining)	B*13
EIHPPKLVL	zinc finger protein 148	n.a.

Sequence HCC006T	Protein	HLA
ETELDGLRY	3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase	A*01
PTDPKVVVY	absent in melanoma 1	A*01
ALAPSTMKI	actin, gamma 1	B*13
SQANIAQVL	adaptor-related protein complex 1, beta 1 subunit	B*13
LTDRELEEY	adducin 1 (alpha)	A*01
ETDLLDIRSEY	annexin A11	A*01
LIDQDARDLY	annexin A2	A*01
EVKAQSLVI	antigen identified by monoclonal antibody Ki-67	n.a.
SSDDSKLEY	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 2	A*01
NTEEEGLKY	BCL2-associated transcription factor 1	A*01
RLASVAQEL	bicaudal D homolog 2 (Drosophila)	B*13
FIDASRLVY	catenin (cadherin-associated protein), alpha 2	A*01
FSDYLHPQY	cell cycle progression 1	A*01
SSDNATLTHY	chromosome 10 open reading frame 18	A*01
TLNEKLTAL	chromosome 3 open reading frame 10	B*13
DLVVKKEL	chromosome 3 open reading frame 37	B*08
ETDKNGFLQY	chromosome 9 open reading frame 95	A*01
SSDSVGGFRY	clathrin interactor 1	A*01
LLDQGQLNKY	clathrin, heavy chain-like 1	A*01
YIDENQDRY	CNDP dipeptidase 2	A*01
DAVVKHVL	coatomer protein complex, subunit alpha	B*08
ATDPDDTHAY	collagen, type XII, alpha 1	A*01
SAEALTIQQY	CUGBP, Elav-like family member 1	A*01
ETTSTTLRY	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	A*01
LLDEHHISY	cytospin A	A*01
VTDSIRDEY	dynamamin 1-like	A*01
DLRAVNAVI	endogenous retroviral sequence K(C4), 2	B*08
TTEVHPELY	ERGIC and golgi 3	A*01
RQTVAVGV	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 pseudogene 5	B*13
LTDITKGVQY	eukaryotic translation elongation factor 2	A*01
MMDPNSTQRY	exportin 5	A*01
ATDYHVRVY	fibronectin type III domain containing 3B	A*01
VTEIDQDKY	filamin A, alpha	A*01
DLAARNVL	fms-related tyrosine kinase 3	B*08
LSDKNIEQY	forty-two-three domain containing 1	A*01
GTDPTPQHY	FYN oncogene related to SRC, FGR, YES	A*01
ASDFITKMDY	gelsolin	A*01
VQNDTLLQV	H1 histone family, member X	B*13
STDPSVLGKY	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	A*01
TRIPKIQKL	heat shock 70kDa protein 8	n.a.
RIMKAQAL	heat shock protein 90kDa alpha (cytosolic), class A member 4 (pseudogene)	B*13
TTEESLRNYY	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1	A*01
VLDEAFQRY	hexosaminidase A (alpha polypeptide)	A*01

ASEYDQIRY	homeodomain interacting protein kinase 2	A*01
LSERYAELY	immediate early response 5-like	A*01
RTVAAPSV	immunoglobulin kappa constant	n.a.
TQSPATLSV	immunoglobulin light chain variable region	B*13
VGDVTGAQAY	interferon induced transmembrane protein 1 (9-27)	A*01
LTDRGVMSY	interferon regulatory factor 3	A*01
GQVGGQVSV	keratin 19	B*13
KLLEGEESRL	keratin 7	B*13
RLAETQEEI	LUC7-like 2 (<i>S. cerevisiae</i>)	B*13
RQWDYTEKL	mediator complex subunit 12	B*13
QVDPLSALKY	muskelin 1, intracellular mediator containing kelch motifs	A*01
NSELLNDRY	myosin, heavy chain 14, non-muscle	A*01
LSDLGKLSY	MYST histone acetyltransferase 1	A*01
DTSRPLGDSMY	neighbor of BRCA1 gene 1	A*01
ITQGTPLKY	nuclear receptor corepressor 2	A*01
LSDSGVTQRY	O-sialoglycoprotein endopeptidase	A*01
KLLEGEESRI	peripherin	B*13
SLDVGGPLRY	peroxisomal membrane protein 2, 22kDa	A*01
DTDHYFLRY	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class T	A*01
YTDFDGTRVY	pim-1 oncogene	A*01
TTDPSVRWEY	plasminogen	A*01
YSDIQRSLY	platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide	A*01
AQYLINARL	poly(rC) binding protein 3	B*13
DLNEKARAL	programmed cell death 10	B*13
IADMGHLKY	proliferating cell nuclear antigen	A*01
YTDPEVFKY	prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	A*01
VIDSAELQAY	protein kinase, DNA-activated, catalytic polypeptide	A*01
DIAARNVL	PTK2 protein tyrosine kinase 2	B*08
STDKAEYTFY	recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region	A*01
GQPGSVLRV	ribonuclease/angiogenin inhibitor 1	B*13
RQPDSGISSI	ribophorin I	B*13
KIYEGQVEV	ribosomal protein L5	B*13
GQFKTYAI	ribosomal protein S21	B*13
GQLYAMKV	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 2	B*13
NTDSPLRY	ribosomal protein SA	A*01
VTELHVISY	ring finger protein 213	A*01
LTEQYNEQY	RNA binding motif protein 4	A*01
DSYSSSRSDLY	RNA binding motif protein, X-linked	A*01
YSDHPSGGSY	RNA binding motif protein, X-linked	A*01
ALFNGAQKL	Sec61 alpha 2 subunit (<i>S. cerevisiae</i>)	B*13
YIDEQFERY	septin 2	A*01
YIDQQFEQY	septin 4	A*01
DAISKSEL	septin 6	B*08
YIDSKFEDY	septin 7	A*01
RTEPFQDGY	serine/threonine kinase 17a	A*01

GQDVGRYQV	signal sequence receptor, delta (translocon-associated protein delta)	B*13
FLEQVHQLY	signal transducer and activator of transcription 1, 91kDa	A*01
RQFEITSV	supervillin	B*13
STDSETLRY	synaptotagmin-like 2	A*01
AIVGKALLA	tectonic family member 3	B*13
HTQGPVDGSLY	tensin 3	A*01
YTDVSTRY	thioredoxin-related transmembrane protein 2	A*01
YTDQFSRNY	tight junction protein 1 (zona occludens 1)	A*01
RVVELQQTL	TNF receptor-associated factor 1	B*13
TSERGSFSLY	transcription factor 12	A*01
ITDSAGHILY	transmembrane emp24-like trafficking protein 10 (yeast)	A*01
LLYESPERY	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	A*01
YSDLNTQRPY	TYRO protein tyrosine kinase binding protein	A*01
YSDLNTQRPYY	TYRO protein tyrosine kinase binding protein	A*01
ALDSGKYNGY	tyrosine aminotransferase	A*01
QLEDGRTLSDY	ubiquitin B	A*01
VMEKSFLEY	ubiquitin-conjugating enzyme E2Z	A*01
NLDSQRLQY	UEV and lactate/malate dehydrogenase domains	A*01
DLERKVESL	vimentin	B*08
YTETEPYHNY	zinc finger CCCH-type containing 18	A*01
LLDPSQKNLY	zinc finger protein 844	A*01

Sequence HCC008N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
VLIENVASL	CID		2	479.28395	957.56062	75.78	A*02	2877	GPX2
SLAEGRLTV	CID		2	473.27155	945.53581	55.45	A*02	4940	OAS3
DPLDKSIVI	CID		2	500.28928	999.57128	68.69	B*51	9343	EFTUD2
DPALRLPTV	CID		2	491.28883	981.57038	71.24	B*51	189	AGXT
VPLDKQITI	CID		2	513.81256	1026.61785	63.96	B*5101	26354	GNL3
KIYEGQVEV	CID		2	532.78418	1064.56108	52.25	A*02	6125	RPL5
VQNDTLLQV	CID		2	515.28179	1029.55629	67.04	B*13,B*1302,n.a.	8971	H1FX
YMDAVVHEI	CID		2	538.75683	1076.50639	64.54	A*02	1571	CYP2E1
DAVSKVLQI	CID		2	486.78955	972.57182	68.94	B*51	720	C4A
ALADGVQKV	CID		2	450.76081	900.51434	42.64	A*02,A*0201,n.a.	8542	APOL1
ASVAQELKEI	CID		2	544.30212	1087.59697	56.99	n.a.	23299	BICD2
KVIKNVAEV	CID		2	500.31283	999.61839	43.15	A*02	1571	CYP2E1
NRWKQSVEL	CID		2	580.31303	1159.61878	51.63	n.a.	1213	CLTC
LPRPQGITV	CID		2	490.79758	980.58788	58.16	B*51,B*07	254427	C10orf47
KVVALVHAV	CID		2	468.30517	935.60307	48.55	A*02	9235	IL32
DALITHVL	CID		2	441.25805	881.50882	70.83	B*51	124	ADH1A
MAPRTVLL	CID		2	450.77028	900.53328	59.78	B*51	3106	ADH1A
DAYVILKTV	CID		2	511.29935	1021.59142	70.86	B*51	2934	GSN
NRLLLQVQV	CID		2	492.30298	983.59868	62.1	n.a.	2	A2M
DAILARTV	CID		2	429.75576	858.50425	51.91	B*51	3913	LAMB2
ADILLSHL	CID		2	441.25805	881.50882	70.83	n.a.	2078	ERG
VPRQNPVVI	CID		2	511.31061	1021.61394	54.21	B*51	2059	EPS8

Sequence HCC008N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
VPLGVISRI	CID		2	477.31042	953.61357	71.44	B*51	4534	MTM1
DAFRVNVV	CID		2	467.26103	933.51478	68.54	n.a.,B*51	1173	AP2M1
VNIALSLLI	CID		2	478.31258	955.61788	65.57	n.a.	266977	GPR110
VLDDKLVFV	CID		2	524.30718	1047.60708	77.07	A*02,A*0201	196527	ANO6
DAAEIRLV	CID		2	443.75308	886.49889	59.98	B*51	4691	NCL
THPDVQQKL	CID		2	533.28769	1065.5681	35.72	n.a.	64816	CYP3A43
MAPRALLL	CID		2	442.77297	884.53867	68.28	B*51	3107	HLA-C
EGLLKATTV	CID		2	466.27626	931.54524	55.39	n.a.	9786	KIAA0586
AIVDKVPSV	CID		2	464.27889	927.55051	56.27	A*02,A*0201	22820	COPG
RTIGVITKL	CID		2	500.83035	1000.65343	55.92	A*02	26052	DNM3
DANPYDSVKKI	CID		2	625.3241	1249.64092	53.09	B*5101	10537	UBD
ALNELLQHV	CID		2	518.79266	1036.57805	73.26	A*02,A*0201	7094	TLN1
ALSSQIWAA	CID		2	473.75297	946.49867	69.59	A*02	57817	HAMP
DRYLLGTSL	CID		2	519.28412	1037.56096	70.75	n.a.	445	ASS1
VPYNKLQVI	CID		2	537.32042	1073.63356	63.45	B*51	716	C1S
DAPIVAHL	CID		2	418.2371	835.46692	59.24	B*5101,n.a.	1374	CPT1A
LLIENVASL	CID		2	486.29185	971.57643	82.32	A*02,A*0201,n.a.	2876	GPX1
NLAENISRV	CID		2	508.27917	1015.55107	57.26	A*0201,A*02	5834	PYGB
VAWEVTNKV	CID		2	523.2868	1045.56633	60.21	A*02	2998	GYS2
TRLEFQQQL	CID		2	581.81372	1162.62016	62.06	n.a.	79095	C9orf16
VPYKGIVI	CID		2	444.78101	888.55474	64.76	B*51	6554	SLC10A1
SLDALITHV	CID		2	484.77383	968.54039	73.32	A*02	124	ADH1A

Sequence HCC008N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
VLMTEDIKL	CID		2	531.2981	1061.58891	73.01	A*0201	1981	EIF4G1
AHFPHQVV	CID		2	467.74768	934.48808	43.55	n.a.	2538	G6PC
DAVVDRIV	CID		2	443.75308	886.49889	59.98	B*51	54627	KIAA1383
DAENAMRYI	CID		2	541.7496	1082.49192	64.22	B*5101,n.a.,B*51	22916	NCBP2
YPFGLSRV	CID		2	534.27885	1067.55042	68.85	B*51	23743	BHMT2
QQQLPLESL	CID		2	528.2895	1055.57172	62.03	n.a.	970	CD70
VMSKIVQV	CID		2	509.78276	1018.55824	54.88	A*02,A*0201	23633	KPNA6
ATIPRPFSV	CID		2	494.28436	987.56145	66.77	A*02,n.a.	5053	PAH
DPYEVSYRI	CID		2	571.27911	1141.55095	65.7	B*5101,n.a.,B*51	694	BTG1
TLMERTVSL	CID		2	525.2868	1049.56633	62.42	A*02	92689	FAM114A1
SLQDEIQRV	CID		2	544.29055	1087.57383	61.24	A*0201	10885	WDR3
WRTRFLLL	CID		2	552.83606	1104.66484	74.25	n.a.	9681	DEPDC5
LLDEEISRV	CID		2	537.29431	1073.58135	62.43	A*02,n.a.	9444	QKI
THLLQQEL	CID		2	491.27151	981.53575	56.53	n.a.	684	BST2
GQVTIWAA	CID		2	473.75297	946.49867	69.59	n.a.	4001	LMNB1
DALDVANKI	CID		2	479.76331	958.51933	60.25	B*51	6147	RPL23A
IEVQLVLNQ	CID		2	528.30782	1055.60836	77.13	n.a.	55325	UFSP2
HRVDLGTL	CID		2	455.75877	910.51027	49.25	n.a.	100507703	LOC100507703
TVALRGAVTL	CID		2	500.81062	1000.61396	47.92	A*02	285521	COX18
DQLSLSEAL	CID		2	488.25362	975.49996	49.22	n.a.	4599	MX1
DGIVIVKV	CID		2	421.77109	842.5349	65.94	B*51	7586	ZKSCAN1
RLQEEINEV	CID		2	565.29498	1129.58269	51.06	A*0201,A*02	121457	IKBIP

Sequence HCC008N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
LSLEEKILL	CID		2	529.32831	1057.64934	80.32	n.a.	83889	WDR87
TPVRLPSI	CID		2	441.77376	882.54024	65.85	B*5101	3659	IRF1
TYEAVREV	CID		2	540.28943	1079.57158	61.3	A*02,A*0201	4736	RPL10A
DGKLLPAI	CID		2	413.75521	826.50315	69.77	B*51	29926	GMPPA
TAKLPAPSI	CID		2	449.27373	897.54017	55.88	B*51	3937	LCP2
SIAEGRISL	CID		2	473.27155	945.53581	55.45	A*02	79908	BTNL8
THFIQAGL	CID		2	443.74263	886.47798	57.82	n.a.	7009	TMBIM6
HTFLQAGL	CID		2	443.74263	886.47798	57.82	n.a.	345456	PFN3
DAYELKHAL	CID		2	530.27673	1059.54618	53.23	B*51	308	ANXA5
VPYSKPITTV	CID		2	552.81729	1104.62729	52.31	B*51	84649	DGAT2
VRNEGIVAL	CID		2	485.78705	970.56682	65.72	n.a.,B*51	83884	SLC25A2
DRNAVIVAL	CID		2	485.78705	970.56682	65.72	B*1402	3093	UBE2K
SHMPYTDVAV	CID		2	510.72586	1020.44444	51.25	n.a.	1558	CYP2C8
ILDEHVQRV	CID		2	554.80856	1108.60985	43.81	A*02	8312	AXIN1
DPALRLPTV	CID		2	491.28943	981.57158	72.82	B*51	189	AGXT
RQTALAPL	CID		2	435.26363	869.51998	51.85	n.a.	4734	NEDD4
DPYSFGRTTI	CID		2	578.78464	1156.562	65.67	B*51	9725	TMEM63A
MALLPRAL	CID		2	442.77297	884.53867	68.28	B*51	2936	GSR
TPEEVTRTV	CID		2	516.27194	1031.53661	40.07	B*51	383	ARG1
KLVKEVIAV	CID		2	499.83367	998.66007	52.58	A*02	2109	ETFB
ALDSQVPKV	CID		2	478.77374	956.54021	52.54	A*0201,A*02	89846	FGD3
KNIKSVTEL	CID		2	516.30775	1031.60823	42.67	n.a.	56980	PRDM10

Sequence HCC008N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
IPYALRVEL	CID		2	537.32161	1073.63594	78.39	B*51	2266	FGG
VLVDRTIYI	CID		2	546.32623	1091.64519	71.19	A*02	10247	HRSP12
IAYKFGKTV	CID		2	513.80172	1026.59616	50.74	n.a.	51669	TMEM66
KLVTDLTKV	CID		2	508.8203	1016.63333	53.5	A*02	213	ALB
DALLIHDTV	CID		2	498.77061	996.53394	63.61	B*51	79132	DHX58
SLLEEKILL	CID		2	529.32831	1057.64934	80.32	A*02	27329	ANGPTL3
KSIQEIQEL	CID		2	544.30212	1087.59697	56.99	n.a.	396	ARHGDI A
DALRSGLTV	CID		2	466.26409	931.52091	55.89	B*51	27250	PDCD4
RQSVAVPL	CID		2	435.26363	869.51998	51.85	n.a.	157680	VPS13B
KVLQPANL	CID		2	441.77386	882.54045	36.63	A*02	23013	SPEN
QRISLPESL	CID		2	521.79767	1042.58806	67.25	n.a.	718	C3
TRLLAQTTL	CID		2	508.80801	1016.60875	59.33	n.a.	2040	STOM
SSLTPKHLQA	CID		2	541.30414	1081.601	58.78	n.a.	2153	F5
AINPKLLQL	CID		2	505.32309	1009.6389	73.51	A*02,n.a.	1655	DDX5
SVLTSQVVV	CID		2	466.27626	931.54524	55.39	A*02	8893	EIF2B5
QHTISPLDL	CID		2	512.27637	1023.54546	67.96	n.a.	5093	PCBP1
NMVDIIHSV	CID		2	514.2652	1027.52312	74.09	A*0201	5096	PCCB
VHEAVVSL	CID		2	427.24254	853.4778	57.34	n.a.	57187	THOC2
SIKASSLEV	CID		2	467.26605	933.52483	52.82	A*02	57650	KIAA1524
KTGTVSLEV	CID		2	467.26605	933.52483	52.82	A*02	2194	FASN
TVKDRAGQA	CID		2	473.26044	945.5136	51.82	n.a.	1825	DSC3
FLIDKTTTV	CID		2	519.29675	1037.58623	61.37	A*02	6906	SERPINA7

Sequence HCC008N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
NLSDQILQV	CID		2	515.28179	1029.55629	67.04	A*02	9254	CACNA2D2
HYRKAGSVEL	CID		2	580.31303	1159.61878	51.63	n.a.	138716	C9orf23
NPYDSVKKI	CID		2	532.29236	1063.57744	45.89	B*35,B*5101	10537	UBD
KLLDEVTYL	CID		2	547.31052	1093.61376	75.09	A*02	1573	CYP2J2
MAPRSLLL	CID		2	450.77028	900.53328	59.78	B*5101	3134	HLA-F
ILFGHENRV	CID		2	542.79767	1084.58806	50.47	A*02	10681	GNB5
IPMGKSMVLV	CID		2	488.27144	975.53559	63	B*51	3481	IGF2
LPNHRVLIM	CID		2	546.81997	1092.63267	55.9	B*51	84836	ABHD14B
DGYVVKETI	CID		2	512.27087	1023.53446	55.46	B*51	6195	RPS6KA1
DALITHVL	CID		2	441.258	881.50871	72.39	B*51	124	ADH1A
ERAAFLDSL	CID		2	511.26932	1021.53136	58.57	n.a.	84166	NLRC5
TRMGTPVL	CID		2	437.74445	874.48162	53.05	n.a.	5105	PCK1
ASVDKMLEL	CID		2	487.28142	973.55557	66.12	n.a.	9987	HNRPDL
DAAAKALRI	CID		2	464.78211	928.55695	48.08	B*5101	6780	STAU1
SIQNEKRA	CID		2	473.26044	945.5136	51.82	n.a.	55582	KIF27
ILDTGTIQL	CID		2	487.28195	973.55663	75.63	A*02	9027	NAT8
NHIQLVKL	CID		2	482.80029	964.59331	57.77	n.a.	56616	DIABLO
DAILARTV	CID		2	429.7558	858.50432	53.49	B*51	3913	LAMB2
KLNPQQFEV	CID		2	551.79802	1102.58875	62.14	A*02	3703	STT3A
YPPGVKEI	CID		2	451.75381	902.50035	53.15	B*51	23047	PDS5B
DAPIIGHL	CID		2	418.2371	835.46692	59.24	B*51	1375	CPT1B
IPTRTVAI	CID		2	435.77377	870.54027	50.92	B*51	1979	EIF4EBP2

Sequence HCC008N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
PIYVKNILP	CID		2	528.82508	1056.64287	70.78	n.a.	56288	PARD3
VSRIMAGLL	CID		2	480.28864	959.57	71.12	n.a.	51306	FAM13B
YPLYVLKV	CID		2	497.80151	994.59575	77.58	B*51	1361	CPB2
ALVVQVAEA	CID		2	450.26327	899.51926	61.32	A*0201,A*02	3074	HEXB
NRIKTTL	CID		2	479.80536	958.60344	43.63	n.a.	7035	TFPI
DAYVLPKLY	CID		2	541.29903	1081.59077	76.07	,B*51	644928	RPS26P58
LKERLTKI	CID		2	500.83035	1000.65343	55.92	n.a.	91694	LONRF1
LPLARIATV	CID		2	477.31022	953.61316	66.71	B*51	3429	IFI27
IMLEALERV	CID		2	537.30396	1073.60063	77.21	A*02,A*0201	100130932	LOC100130932
VQGGAIGPSTL	CID		2	500.27701	999.54674	36	n.a.	8928	FOXH1
LPVRLANI	CID		2	448.28951	895.57174	66.78	B*51	5163	PKD1
LQTQLLPYL	CID		2	544.82037	1088.63347	70.92	n.a.	5884	RAD17
LPYGLERAI	CID		2	516.29703	1031.58679	70.71	B*51	2288	FKBP4
AWSPGPSVQV	CID		2	514.2652	1027.52312	74.09	n.a.	26153	KIF26A

Sequence HCC008T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
VQNDTLLQV	CID		2	515.28161	1029.55595	66.7	B*13,B*1302,n.a.	8971	H1FX
DAAEIRLV	CID		2	443.75334	886.4994	59.98	B*51	4691	NCL
ARNPAMMQEM	CID		2	589.75812	1178.50896	51.54	n.a.	29978	UBQLN2
SLAEGLRTV	CID		2	473.27169	945.5361	55.49	A*02,B*51	4940	OAS3
MLSNPDLMRQ	CID		2	602.79297	1204.57866	55.6	n.a.	29978	UBQLN2
THPDVQQKL	CID		2	533.28746	1065.56765	35.9	n.a.	64816	CYP3A43
KIYEGQVEV	CID		2	532.78385	1064.56042	52.18	A*02,A*0201,B*13	6125	RPL5
DAVSKVLQI	CID		2	486.78943	972.57159	69.51	B*51	720	C4A
VLIENVASL	CID		2	479.284	957.56071	75.74	n.a.,A*02	2877	GPX2
FANAGMNPQFK	CID		2	564.26746	1127.52764	52.39	n.a.	16	AARS
AIVDKVPSV	CID		2	464.27886	927.55043	56.16	A*02,A*0201	22820	COPG
VPLDKQITI	CID		2	513.81256	1026.61785	63.91	B*5101	26354	GNL3
DVAELIRA	CID		2	443.75334	886.4994	59.98	n.a.	23410	SIRT3
DALITHVL	CID		2	441.25835	881.50942	70.79	B*51	124	ADH1A
ASLGKNPTDEYL	CID		2	654.32656	1307.64585	59.47	n.a.	10398	MYL9
TTNHLIPAL	CID		2	490.28134	979.5554	65.86	n.a.	26122	EPC2
IFRAPDMDQ	CID		2	546.75916	1092.51103	53.64	n.a.	54996	MARC2
IIEVDPDTKEM	CID		2	645.31725	1289.62722	57.74	A*02	402057	RPS17P16
VPYNKLQVI	CID		2	537.32029	1073.6333	63.51	B*51	716	C1S
YMDAVVHEI	CID		2	538.75713	1076.50698	64.56	A*02	1571	CYP2E1
MNVAEVDKV	CID		2	502.75732	1004.50737	50.09	n.a.	6227	RPS21
ILDQKINEV	CID		2	536.30475	1071.60222	52.98	A*02,A*0201	4953	ODC1

Sequence HCC008T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
ALADGVQKV	CID		2	450.76089	900.51451	42.82	A*02,A*0201,n.a.	8542	APOL1
ALQEMVHQV	CID		2	527.77027	1054.53326	55.17	A*02	4739	NEDD9
MAPRTVLL	CID		2	450.77019	900.5331	59.83	B*51	3106	HLA-B
RVPPPPQSV	CID		2	488.78182	976.55637	39.82	A*0201,A*02	6464	SHC1
QLDENANVQL	CID		2	572.28446	1143.56164	59.4	A*02	1543	CYP1A1
ADILLSHL	CID		2	441.25835	881.50942	70.79	n.a.	2078	ERG
ISNSHPLSL	CID		2	484.26398	967.52068	54.27	n.a.	3661	IRF3
VNIALSLLI	CID		2	478.31235	955.61742	65.79	n.a.	266977	GPR110
LDPSGNQLIV	CID		2	528.28942	1055.57157	62.12	n.a.	54437	SEMA5B
ILTDITKGV	CID		2	480.29149	959.5757	60.53	A*0201,A*02	1938	EEF2
ASVAQELKEI	CID		2	544.30245	1087.59763	56.99	n.a.	23299	BICD2
ITVAHIVV	CID		2	426.27112	851.53496	41.65	n.a.	1877	E4F1
KLSDLQTQL	CID		2	523.29779	1045.5883	58.55	A*02	5432	POLR2C
ELTNITIAI	CID		2	494.28915	987.57103	68.39	A*02	2488	FSHB
ATILAQLLL	CID		2	478.31235	955.61742	65.79	A*02	9390	SLC22A13
MAPRALLL	CID		2	442.77309	884.5389	68.28	B*51	3107	HLA-C
VPRQNPVVI	CID		2	511.31079	1021.61431	54.25	B*51	2059	EPS8
MAPRLLLL	CID		2	450.77019	900.5331	59.83	B*5101	3134	HLA-F
LPPPPQQKI	CID		2	509.30774	1017.6082	47.06	B*51	51340	CRNKL1
TLYEAVREV	CID		2	540.28971	1079.57215	61.23	A*02,A*0201	4736	RPL10A
KVIKNVAEV	CID		2	500.31309	999.61889	38.41	A*02	1571	CYP2E1
VPYSKPITTV	CID		2	552.81761	1104.62795	52.43	B*51	84649	DGAT2

Sequence HCC008T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
DALVTKNLV	CID		2	486.7895	972.57173	58.57	B*51	2091	FBL
THLLQQEL	CID		2	491.27138	981.53548	56.88	n.a.	684	BST2
LGMEGSVKL	CID		2	467.25774	933.5082	51.22	n.a.	5062	PAK2
YTTDRVMTV	CID		2	543.26749	1085.52771	51.72	n.a.	3066	HDAC2
DAEMTTRMV	CID		2	527.23901	1053.47074	49.15	B*5101,n.a.,B*51	5699	PSMB10
MALLPRAL	CID		2	442.77309	884.5389	68.28	B*51	2936	GSR
RPFERTITM	CID		2	575.80408	1150.60088	52.37	B*51	6386	SDCBP
YFPGLESRV	CID		2	534.27899	1067.5507	68.91	B*51	23743	BHMT2
FPISVSNVV	CID		2	481.27039	961.53349	69.3	B*51	56154	TEX15
VMDSKIVQV	CID		2	509.78259	1018.55791	54.99	A*02,A*0201	23633	KPNA6
ATIPRPFSV	CID		2	494.28388	987.56049	66.72	A*02,n.a.	5053	PAH
DAILARTV	CID		2	429.7558	858.50433	52.01	B*51	3913	LAMB2
SHLEVAKSL	CID		2	492.27908	983.55088	44	B*3901,n.a.	23089	PEG10
DAFLNKNSI	CID		2	511.26916	1021.53105	58.51	B*51	19	ABCA1
TLKDLVAL	CID		2	494.28915	987.57103	68.39	A*02	128387	TATDN3
FPLSSLANL	CID		2	481.27039	961.53349	69.3	B*51	59341	TRPV4
ISNNRTLEL	CID		2	530.2926	1059.57793	54.26	n.a.	1832	DSP
DGRLTICTI	CID		2	496.26535	991.52342	69.33	B*51	653566	LOC653566
TPVRLPSI	CID		2	441.77386	882.54045	66.11	B*5101	3659	IRF1
DAENAMRYI	CID		2	541.74976	1082.49224	64.29	B*5101,n.a.,B*51	22916	NCBP2
FVQMMTAK	CID		2	478.24042	955.47356	49.39	n.a.,A*03	808	CALM3
ISNEFKVEV	CID		2	532.78385	1064.56042	52.18	n.a.	22883	CLSTN1

Sequence HCC008T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
LPPRPPLA	CID		2	479.29705	957.58683	58.73	n.a.	576	BAI2
TGYLNTVTV	CID		2	484.25789	967.5085	65.97	B*5101,B*51	10399	GNB2L1
VPMTPLRTV	CID		2	507.29407	1013.58086	58.56	B*51	56647	BCCIP
LPLARIATV	CID		2	477.31012	953.61296	66.56	B*51	3429	IFI27
EKLLSQQEL	CID		2	544.30245	1087.59763	56.99	n.a.	9648	GCC2
DPALRLPTV	CID		2	491.28939	981.5715	71.57	B*51	189	AGXT
SVGINLLVAA	CID		2	478.79198	956.57668	56.83	n.a.	6005	RHAG
VRNEGIVAL	CID		2	485.7872	970.56713	65.49	n.a.,B*51	83884	SLC25A2
DRNAVIVAL	CID		2	485.7872	970.56713	65.49	B*1402	3093	UBE2K
DAHLNGKVI	CID		2	483.77148	966.53569	41.89	B*51	338	APOB
DAARFPII	CID		2	451.75805	902.50882	72.81	B*5101,B*51	81502	HM13
LPASLRV	CID		2	421.75828	842.50929	53.82	B*51	5189	PEX1
ASTTHDLRL	CID		2	507.27174	1013.53621	43.55	n.a.	570	BAAT
KSQPEPLVV	CID		2	498.7889	996.57052	50.82	n.a.	8991	SELENBP1
ATLNALLVAA	CID		2	478.79198	956.57668	56.83	n.a.	197258	FUK
QGFQLTHSL	CID		2	515.76875	1030.53022	64.89	n.a.	10382	TUBB4A
AQNGIPLRI	CID		2	491.29504	981.58281	64.95	n.a.	23089	PEG10
NLSDQILQV	CID		2	515.28161	1029.55595	66.7	A*02	9254	CACNA2D2
DAHVLPPA	CID		2	410.22145	819.43563	54	B*51	90861	HN1L
SIAEGRISL	CID		2	473.27169	945.5361	55.49	A*02	79908	BTNL8
SHLALDSKL	CID		2	492.27908	983.55088	44	n.a.	3696	ITGB8
KVVALVHAV	CID		2	468.30518	935.60307	48.7	A*02	9235	IL32

Sequence HCC008T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
GVEQKVQSLQ	CID	HCC008T	2	558.30738	1115.60749	39.9	n.a.	10970	CKAP4
DAAAKALRI	CID		2	464.78199	928.5567	47.91	B*5101	6780	STAU1
AIQGIQIAI	CID		2	463.7869	926.56651	54.06	A*02	80326	WNT10A
IANKLPQLI	CID		2	505.32343	1009.63957	73.48	A*02	169355	IDO2
RLQEDPPVGV	CID		2	555.30007	1109.59287	50.88	A*02,A*0201	7319	UBE2A
MPHGQLTTI	CID		2	499.26051	997.51374	54.5	B*51	9760	TOX
DGIVIVKV	CID		2	421.77069	842.53411	65.77	B*51	7586	ZKSCAN1
RLAQHITYV	CID		2	550.81369	1100.62009	47.69	A*0201,A*02	4176	MCM7
LPRPQGITV	CID		2	490.79766	980.58804	58.16	B*51,B*07	254427	C10orf47
EHKEVLLLL	CID		2	540.32587	1079.64447	67.07	n.a.	80350	LPAL2
TLMERTVSL	CID		2	525.28674	1049.56621	62.41	A*02	92689	FAM114A1
AVNGSQFLPL	CID		2	523.28733	1045.56738	60.3	A*02	54106	TLR9
NLAENISRV	CID		2	508.27917	1015.55107	57.26	A*0201,A*02	5834	PYGB
ARAEINDKV	CID		2	508.27917	1015.55107	57.26	n.a.	4629	MYH11
GLVDEKALAQA	CID		2	557.80737	1114.60747	57.28	A*02	1488	CTBP2
RLQEDPPAGV	CID		2	541.2848	1081.56233	44.87	A*0201	7319	UBE2A
PYDSVKKI	CID		2	475.27091	949.53455	46.14	fragment	10537	UBD
NMVAKVDEV	CID		2	502.75732	1004.50737	50.09	A*0201	4736	RPL10A
NREVIQSDSL	CID		2	580.79834	1160.5894	48.73	n.a.	10130	PDIA6
LVVYPWTQR	CID		2	581.32336	1161.63945	70.33	artefact	3043	HBB
IPTRTVAI	CID		2	435.77371	870.54015	51.04	B*51	1979	EIF4EBP2
LPYTQSVQI	CID		2	524.78689	1048.5665	68.4	B*51	8165	AKAP1

Sequence HCC008T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
KTYEHFNAM	CID		2	570.76049	1140.5137	44.9	A*02	5447	POR
LPTGISRV	CID		2	421.75828	842.50929	53.82	B*51	55731	C17orf63
IPLHPSLQL	CID		2	509.30774	1017.6082	47.06	B*51	116039	OSR2
DPYTQRIEV	CID		2	560.78477	1120.56227	57.81	B*51	5053	PAH
VLDDKLVFV	CID		2	524.30719	1047.60709	77.09	A*02,A*0201	196527	ANO6
DALRSGLTV	CID		2	466.26395	931.52062	56.01	B*51	27250	PDCD4
IGSKPLQI	CID		2	428.26825	855.52922	53.75	B*51	29105	C16orf80
NPYDSVKKI	CID		2	532.29226	1063.57724	46.06	B*35,B*5101	10537	UBD
ATVANTVTTV	CID		2	488.76895	976.53063	62.1	A*02	10847	SRCAP
DAEAKFREI	CID		2	539.77899	1078.55071	51.16	B*51	4189	DNAJB9
IPMGKMLV	CID		2	488.27139	975.53551	64.63	B*51	3481	IGF2
NLSDQILQV	CID		2	515.28235	1029.55742	68.7	A*02	9254	CACNA2D2

Sequence HCC009N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
ANFKAMDSDW	CID		2	592.75659	1184.50591	64.39	n.a.	3032	HADHB
ISGAGILRL	CID		2	450.28705	899.56682	68.24	n.a.	7111	TMOD1
MMNEAPGPINF	CID		2	610.77534	1220.5434	78.86	n.a.	103910	MYL12B
MPVGPDAILRY	CID		2	616.32916	1231.65105	74.27	n.a.,B*35	7917	BAG6
SVSDQFYRY	CID		2	582.77002	1164.53276	59.72	n.a.	1983	EIF5
VIADLRNAFY	CID		2	591.31946	1181.63164	73.2	n.a.	2538	G6PC
SQIDDLYSTIKV	CID		2	691.36462	1381.72197	77.83	n.a.	2180	ACSL1
APISLHVSY	CID		2	493.77313	986.53899	62.71	B*35	6614	SIGLEC1
FSVFGQVERA	CID		2	570.29584	1139.5844	67.14	n.a.	4841	NONO
VELDDLKDEL	CID		2	623.3147	1245.62212	70.84	DR,B*45,n.a.	10130	PDIA6
FYRTPNLGY	CID		2	565.78687	1130.56645	60.81	A*29	7498	XDH
IAAILGMHTL	CID		2	520.30237	1039.59746	73.8	n.a.	7111	TMOD1
FFGETSHNY	CID		2	551.23511	1101.46294	53.75	A*29	9782	MATR3
FLDHVRTSF	CID		2	561.29584	1121.5844	58.28	A*03	4641	MYO1C
KVVPETEILKK	CID		3	472.28256	1414.83313	51.3	A*03	2108	ETFA
MIKALEDSNL	CID		2	623.83929	1246.67131	73.09	n.a.	4627	MYH9
THLPGAISDM	CID		2	521.26025	1041.51323	59.06	n.a.	622	BDH1
AFTDLHLRY	CID		2	568.30383	1135.60039	62.94	A*29	338	APOB
IPIGIDKAL	CID		2	470.29892	939.59056	65.73	B*35	2289	FKBP5
FSSGLKGMSL	CID		2	513.76941	1026.53154	64.66	n.a.	498	ATP5A1
LVVYPWTQRF	CID		2	654.85904	1308.71081	80.02	artefact,n.a.	3043	HBB
NVIRDAVTY	CID		2	525.78242	1050.55757	53.89	A*03,B*35,n.a.,A*23/24	8367	HIST1H4E

Sequence HCC009N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
AFTDPKLAL	CID		2	488.27933	975.55138	67.3	A*29	2330	FMO5
WVVDQTHFY	CID		2	597.78237	1194.55746	72.07	n.a.	23646	PLD3
VEALPYNTSL	CID		2	553.79053	1106.57378	73.35	n.a.	7111	TMOD1
YVRTLPTNTL	CID		2	589.33374	1177.6602	56.24	n.a.	2180	ACSL1
FSGRILGL	CID		2	431.76111	862.51494	70.14	n.a.	23072	HECW1
MKAIGLPEEL	CID		2	550.80518	1100.60307	70.51	n.a.	2168	FABP1
SFARLSLTY	CID		2	529.28735	1057.56743	69.38	A*29	537	ATP6AP1
VFIGTGATGATLY	CID		2	635.83772	1270.66817	79.32	A*29	4697	NDUFA4
NPIDHVSFY	CID		2	546.26648	1091.52568	66.32	B*35	25939	SAMHD1
VVYPWTQRF	CID		2	598.31666	1195.62604	74.14	artefact,A*02	3043	HBB
LLTTMGDRF	CID		2	527.27844	1053.54961	63.54	A*03	10398	MYL9
NSSPLFLHY	CID		2	539.27203	1077.53679	69.6	n.a.	23371	TENC1
PILGVLSY	CID		2	509.30817	1017.60906	71.29	n.a.	30	ACAA1
SSVPGVRL	CID		2	464.28894	927.5706	63.34	A*26,n.a.	7431	VIM
YFYIPVVKY	CID		2	652.34009	1303.6729	72.39	A*29	10	NAT2
YPVEIHEY	CID		2	525.2522	1049.49712	57.01	B*35	10438	C1D
DEGLPPILNA	CID		2	519.77649	1038.5457	85.67	n.a.	506	ATP5B
FISGAGILRL	CID		2	523.82129	1046.6353	77.89	n.a.	7111	TMOD1
LSQRLLLI	CID		2	478.31839	955.6295	84.14	n.a.	6508	SLC4A3
MGTFNVIRL	CID		2	525.79187	1050.57646	75.73	n.a.	3028	HSD17B10
YFPYLENGY	CID		2	583.26378	1165.52028	84.77	A*29	3075	CFH
YYRYPTGESY	CID		2	649.78845	1298.56963	53.26	A*29	5209	PFKFB3

Sequence HCC009N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
MNEAPGPINF	CID		2	545.25545	1089.50361	74.57	n.a.	10627	MYL12A
AVIEDTWHY	CID		2	567.26856	1133.52984	66.29	B*1501,n.a.,B*15	6307	MSMO1
AYLIGGLIAL	CID		2	502.31272	1003.61816	100.89	A*29	8808	IL1RL2
FQTVTDYGKDL	CID		2	643.81812	1286.62895	64.54	n.a.,B*15	336	APOA2
ILNPDNSFEIL	CID		2	637.83487	1274.66247	90.87	A*02,n.a.,B*13	821	CANX
YVGLDTTKF	CID		2	522.27557	1043.54387	64.74	n.a.	3033	HADH
DELGLSKY	CID		2	462.74161	924.47594	59.04	n.a.	1373	CPS1
DLGDVNVNL	CID		2	479.74557	958.48387	79.68	n.a.	79814	AGMAT
EVGGEALGRLL	CID		2	557.31708	1113.62688	72.36	A*02,B*13,n.a.	3043	HBB
FPDKPITQY	CID		2	554.79103	1108.57478	56.98	B*35,n.a.	1650	DDOST
IGGSILASLSTF	CID		2	583.3266	1165.64592	100.18	n.a.	70	ACTC1
KIADRFLLY	CID		2	569.83945	1138.67163	65.25	A*0301,A*03,n.a.,B*15	8543	LMO4
RGVDLDQLLDM	CID		2	637.82416	1274.64104	88.09	n.a.	401019	RPS15P4
DVYNHFLLY	CID		2	592.29327	1183.57927	84.1	A*26,n.a.	6830	SUPT6H
FPNIPGKSL	CID		2	486.78363	972.55998	61.68	B*07,B*0702	8560	DEGS1
ILDPHVLL	CID		2	509.81848	1018.62969	77.96	n.a.	4927	NUP88
RSYRGISST	CID		2	513.76941	1026.53154	64.66	n.a.	4018	LPA
EARVDLIDL	CID		2	522.28674	1043.56621	91.35	n.a.	49	ACR
EVIGRLDTM	CID		2	517.27525	1033.54322	58.68	n.a.	124	ADH1A
FRGLGRTL	CID		2	447.74677	894.48625	69.48	n.a.	4728	NDUFS8
IDALRDNETL	CID		2	580.30206	1159.59685	55.77	n.a.	29766	TMOD3
NREVIQSDSLW	CID		2	673.83905	1346.67082	67.02	n.a.	10130	PDIA6

Sequence HCC009N	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
PIFAVTNY	CID		2	462.74161	924.47594	59.04	n.a.	3691	ITGB4
PSLRILAIGTR	CID		2	598.87915	1196.75102	67.53	A*68,n.a.	3993	LLGL2
VNVRSAEMGAY	CID		2	655.33252	1309.65776	67.34	n.a.	1965	EIF2S1

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
VQSMDVAAFNKI	CID		2	661.84265	1322.67803	70.02	A*02,n.a.	644820	EEF1B2P3
ALLDGSNVVFK	CID		2	581.82659	1162.64591	69.6	A*0301,A*03,n.a.	10471	PFDN6
LPSPVTAQKY	CID		2	552.30825	1103.60923	50.8	B*35	1938	EEF2
YVQSMDVAAFNKI	CID		2	743.37396	1485.74065	73.59	n.a.	644820	EEF1B2P3
YWNASDLRY	CID		2	594.27753	1187.54778	68.94	A*29	4703	NEB
APISLHVSY	CID		2	493.7685	986.52973	63.23	B*35	6614	SIGLEC1
IPATITERY	CID		2	532.29242	1063.57756	52.96	B*35	9201	DCLK1
MPVGPDAILRY	CID		2	616.3288	1231.65033	74.28	n.a.,B*35	7917	BAG6
GLLDVGLRY	CID		2	503.28973	1005.57219	77.78	n.a.	26005	C2CD3
RIIETLALK	CID		2	593.36371	1185.72014	54.7	A*0301,A*03	10109	ARPC2
TAADIFKQY	CID		2	528.77106	1056.53484	63.9	n.a.	10735	STAG2
VFVATFLRY	CID		2	558.31545	1115.62362	80.72	A*29	6319	SCD
VLQAADILLYK	CID		2	623.8739	1246.74053	77.28	A*03	10352	WARS2
GLFSGDPNWFPK	CID		2	682.83557	1364.66387	83.73	A*03	8407	TAGLN2
AIIDHIFASK	CID		2	557.8161	1114.62493	61.52	A*03	127933	UHMK1
GLFEVGAGWIGK	CID		2	617.33496	1233.66265	83.71	A*03	3295	HSD17B4
RVFSGLVSTGLK	CID		2	632.37457	1263.74187	56.62	A*0301,A*03,n.a.	1938	EEF2
NPENLATLERY	CID		2	660.33329	1319.65931	63.24	B*35	27335	EIF3K
SVSDQFYRY	CID		2	582.76953	1164.53179	59.91	n.a.	1983	EIF5
LSFSSAGPGLLK	CID		2	632.35101	1263.69475	67.67	n.a.	3855	KRT7
ISNPIPIKV	CID		2	490.81021	980.61315	65.8	n.a.	399687	MYO18A
SLYASSPGGVYATR	CID		2	714.8598	1428.71233	54.5	A*03,DR,n.a.	7431	VIM

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
GGKDVTLLEL	CID		2	522.80023	1044.59319	68.32	n.a.	283601	C14orf70
TFMDHVLRY	CID		2	591.29225	1181.57722	66.7	A*29	47	ACLY
TIFTARLYY	CID		2	574.31104	1147.61479	74.41	n.a.	200316	APOBEC3F
IGNGVVIHL	CID		2	461.27945	921.55162	65.68	n.a.	122622	ADSSL1
LPQEAFEKY	CID		2	562.78458	1124.56189	58.39	B*35	9126	SMC3
MPFPAHLTY	CID		2	538.76514	1076.523	71.09	B*35	9847	KIAA0528
SLFPNSPKWTSK	CID		2	696.36957	1391.73186	59.19	A*0301,A*03	4316	MMP7
SLYHRVLLY	CID		2	582.33221	1163.65715	58.93	n.a.	57221	KIAA1244
SWIQNVDTKY	CID		2	627.31189	1253.6165	66.18	A*29	338	APOB
ASVDKVLEL	CID		2	487.28171	973.55614	65.45	n.a.	9987	HNRPD
IFIEDAIKY	CID		2	556.30493	1111.60259	74.81	A*29	8542	APOL1
LPSEIEVKY	CID		2	539.29492	1077.58257	62.44	B*35	51434	ANAPC7
WQVKSGTIFDNF	CID		2	721.35944	1441.71161	85.08	B*15,n.a.	811	CALR
IMLPGVLRV	CID		2	531.31213	1061.61699	77.36	n.a.,A*29	1736	DKC1
IYADLSLKY	CID		2	543.2973	1085.58733	69.69	A*29	51075	TMX2
NPYRDLQIY	CID		2	591.30115	1181.59502	63.97	B*35	4641	MYO1C
NYDEALRLL	CID		2	553.79565	1106.58403	77.39	n.a.	56949	XAB2
SFEQFHLFY	CID		2	609.28473	1217.56218	85.92	A*29	5336	PLCG2
IANQVQLFY	CID		2	548.29517	1095.58306	81.16	n.a.	64756	ATPAF1
KILDIGLAY	CID		2	503.30255	1005.59783	75.59	n.a.	27072	VPS41
KIWADIPAPK	CID		2	569.83417	1138.66106	55.65	A*03	501	ALDH7A1
NVIRDAVTY	CID		2	525.78211	1050.55695	54.37	A*03	8367	HIST1H4E
TPLEEAIF	CID		2	524.28918	1047.57109	72.79	B*35	80155	NAA15

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
VFIGTGATGATLY	CID		2	635.83692	1270.66657	79.37	A*29	4697	NDUFA4
AFTDLHLRY	CID		2	568.29797	1135.58867	63.3	A*29	338	APOB
FPSIYDVKY	CID		2	566.28955	1131.57182	74.73	B*35	9337	CNOT8
KIIAFVLEGK	CID		2	559.35254	1117.6978	62.23	A*03	10618	TGOLN2
SFARLSLTY	CID		2	529.28746	1057.56764	69.61	A*29	537	ATP6AP1
AVIVLVENFYK	CID		2	647.87378	1294.74028	81.14	A*03,A*11	140576	S100A16
FLLPIVVRY	CID		2	560.34973	1119.69219	87.85	n.a.	9989	PPP4R1
IPFGNNPIFRY	CID		2	669.35425	1337.70122	80.52	B*35	1718	DHCR24
KLISEEDLLRK	CID		3	448.60104	1343.78858	50.93	n.a.,A*03	4609	MYC
LWALALALAC	CID		2	522.79547	1044.58367	65.58	n.a.	4586	MUC5AC
NAAKVFNLV	CID		2	520.28198	1039.55669	64.57	n.a.	1808	DPYSL2
RPAPPPISGGGY	CID		2	584.80896	1168.61064	48.83	n.a.,B*35	2244	FGB
RVFPWFVSK	CID		2	583.32941	1165.65154	71.37	A*03	4297	MLL
RVFVVGVMGTMK	CID		2	596.84741	1192.68755	53.75	A*0301,n.a.,A*11	6342	SCP2
VFDEAIRAV	CID		2	510.27927	1019.55126	62.84	n.a.,C*04	5879	RAC1
KLLNYAPLEK	CID		2	594.85272	1188.69817	53.02	A*0301,A*03,n.a.	5441	POLR2L
KVFQEPLFY	CID		2	585.81287	1170.61846	73.81	A*03	1514	CTSL1
KVNIIPPIAK	CID		2	554.87604	1108.7448	60.42	A*0301	23176	SEPT8
KVNIIPPIAK	CID		2	554.87604	1108.7448	60.42	A*0301	346288	SEPT14
RVQEAVESMVK	CID		2	638.33917	1275.67107	46.27	A*03	84908	FAM136A
TFDLQRIGF	CID		2	548.79187	1096.57646	81.3	n.a.,A*29	7991	TUSC3
TPALIALRY	CID		2	509.30792	1017.60857	70.9	B*35	8644	AKR1C3
YFPDGPNTL	CID		2	540.75348	1080.49968	75.46	B*35	51290	MMP7
HPNYPYSDEY	CID		2	642.76227	1284.51727	52.92	B*35	8644	AKR1C3

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
IPIGIDKAL	CID		2	470.29706	939.58684	65.72	B*35	2289	FKBP5
NAANVGWNNSTFA	CID		2	683.31335	1365.61943	71.29	n.a.	4282	MIF
NPVELKALY	CID		2	523.79761	1046.58794	64.98	B*35	667	DST
RVIEGDVVSALNK	CID		2	700.39886	1399.79045	54.14	n.a.	3987	LIMS1
SINDKIIEI	CID		2	522.80023	1044.59319	68.32	n.a.	6721	SREBF2
VTFPEFLRY	CID		2	586.31091	1171.61455	83.53	A*29	113189	CHST14
DAIRLAVSY	CID		2	504.27951	1007.55174	68.6	n.a.	11159	RABL2A
DVELDDLKDEL	CID		2	680.82739	1360.64751	77.19		10130	PDIA6
FIANLFNRY	CID		2	579.30841	1157.60954	76.58	n.a.	3936	LCP1
FLIPLTVFGL	CID		2	560.34973	1119.69219	87.85	n.a.	10568	SLC34A2
IPAKPPVSF	CID		2	478.28369	955.56011	59.52	B*0702	51061	TXNDC11
KLLPSVVLK	CID		2	498.84409	996.68089	55.27	A*03,n.a.	1839	HBEGF
NPVEDKDAVAF	CID		2	602.79578	1204.58428	56.32	B*35	634	CEACAM1
NSSPLFLHY	CID		2	539.27264	1077.53801	69.8	n.a.	23371	TENC1
NVTQVRAFY	CID		2	549.29041	1097.57353	57.66	B*1501,n.a.,B*15	847	CAT
RPSQNLLQL	CID		2	534.8114	1068.61553	63.42	B*0702	81857	MED25
SSITASLRF	CID		2	491.27161	981.53594	67.25	n.a.	84790	TUBA1C
SYINFELRY	CID		2	602.80353	1204.59978	77.21	A*29	51340	CRNKL1
TYAPVAFRY	CID		2	544.28178	1087.55628	65.27	A*29	23396	PIP5K1C
VQNDTLLQV	CID		2	515.28268	1029.55808	70.64	B*13,B*1302,n.a.	8971	H1FX
APYARPIFL	CID		2	524.30151	1047.59575	70.43	n.a.	376497	SLC27A1
IMKFINDQY	CID		2	586.29437	1171.58147	65.52	n.a.	10801	SEPT9
KIADRFLLY	CID		2	569.83434	1138.6614	65.64	A*03	8543	LMO4

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
KTFALPGIIKK	CID	T	3	405.93234	1215.78247	52.4	A*03	115548	FCHO2
LPYKATENDIY	CID		2	663.83243	1326.65758	57.46	B*35	3185	HNRNPF
LTGVPMPVR	CID		2	485.28085	969.55443	52.55	A*03,n.a.	6137	RPL13
VLAALRLQY	CID		2	523.82086	1046.63445	70.95	n.a.	4651	MYO10
YFELVQHEY	CID		2	614.28723	1227.56719	68.45	A*29	7128	TNFAIP3
FFPVIYDVKY	CID		2	645.84192	1290.67656	84.43	A*29	29883	CNOT7
FPFEKGSVQY	CID		2	601.29806	1201.58885	65.17	B*35	7913	DEK
FPNIPGKSL	CID		2	486.77895	972.55063	62.03	B*07,B*0702	8560	DEGS1
GLTDVILYH	CID		2	515.78192	1030.55657	73.52	A*03	10492	SYNCRIP
GTLSGWILSK	CID		2	531.30273	1061.59819	73.16	A*11,A*03	821	CANX
IPIHNEDITY	CID		2	607.80609	1214.60491	57.51	B*35	10342	TFG
IPYGERITL	CID		2	531.3031	1061.59892	65.28	B*0702	56252	YLPM1
LPDEIYHVY	CID		2	574.78455	1148.56182	68.1	B*35	56252	METTL11A
LPTEPPYTAY	CID		2	576.28419	1151.5611	69.58	n.a.,B*35	7458	EIF4H
PRTPLSSL	CID		2	484.28177	967.55626	71.22	n.a.	23503	ZFYVE26
VFMHVSTAY	CID		2	527.75464	1054.502	60.39	A*29	84188	FAR1
VLYDRVLKY	CID		2	584.83972	1168.67217	58.48	n.a.,A*03,B*1501	6730	SRP68
VPESSLAGHSF	CID		2	565.77728	1130.54729	55.42	n.a.,B*35	6612	SUMO3
YLNEKAFSY	CID		2	567.77686	1134.54643	61.41	n.a.	9892	SNAP91
YYRYPTGESY	CID		2	649.78817	1298.56907	53.39	A*29	5209	PFKFB3
AFKAFLKSEY	CID		2	602.32404	1203.64079	57.02	A*29	5999	RGS4
FFGETSHNY	CID		2	551.23518	1101.46308	54.21	A*29	9782	MATR3

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
FPASFPNRQY	CID		2	613.80106	1226.59485	59.94	B*35	81502	HM13
FYPELKLAY	CID		2	572.3075	1143.60771	77.14	A*29	11269	DDX19B
GVSGIFMKY	CID		2	501.2597	1001.51213	68.55	n.a.	51290	ERGIC2
KLDVDAPRLK	CID		3	423.26245	1267.7728	50.94	A*03	6397	SEC14L1
LHLGYLPNQLF	CID		2	657.86438	1314.72148	86.68	B*14,n.a.	1653	DDX1
LPSELSY	CID		2	547.27985	1093.55242	55.37	B*35	8454	CUL1
LSEKTVLLL	CID		2	508.3237	1015.64012	71.44	n.a.	966	CD59
NFDKLSFLY	CID		2	573.7951	1146.58293	82.01	A*29	1314	COPA
NVVKLLGEQY	CID		2	581.82654	1162.6458	66.48	n.a.,A*03	5977	DPF2
RAADALVAGAI	CID		2	514.30177	1027.59626	66.11	n.a.	203054	ADCK5
RIFQKFLQR	CID		3	412.58374	1235.73667	48.26	n.a.	4643	MYO1E
TWNPLKLHY	CID		2	586.31641	1171.62554	68.43	A*29	64083	GOLPH3
YSLKVLLSY	CID		2	543.31519	1085.62309	80.61	n.a.	1374	CPT1A
YVANEFLKY	CID		2	573.79498	1146.58269	68.96	n.a.	10875	FGL2
APWKPTWPA	CID		2	527.27911	1053.55095	67.69	B*07	11098	PRSS23
DAADIRFVY	CID		2	535.26923	1069.53118	73.14	n.a.	7076	TIMP1
FFKPHWDEKF	CID		3	460.89581	1380.67289	61.42	A*29	871	SERPINH1
FPAPGKPGNYQY	CID		2	669.82727	1338.64726	57.4	n.a.	11231	SEC63
ISKELISLL	CID		2	508.3237	1015.64012	71.44	n.a.	10615	SPAG5
IVSSLRLAY	CID		2	511.30539	1021.6035	64.77	n.a.,B*15	26286	ARFGAP3
LYDPVISKL	CID		2	524.30786	1047.60845	69.99	A*29	10445	MCRS1
NYLHDFLKY	CID		2	606.80602	1212.60476	71.59	A*29	10933	MORF4L1

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
RLINTQAIFAK	CID		2	637.88275	1274.75823	57.58	A*03	1725	DHPS
SFMDPASALY	CID		2	551.24957	1101.49187	87.46	A*29	5692	PSMB4
SPVIHPPVSY	CID		2	548.2951	1095.58293	59	B*35	537	ATP6AP1
TEPGTLLTR	CID		2	494.28036	987.55345	86.76	n.a.	2195	FAT1
YFIDSTNLKTHF	CID		3	495.91663	1485.73532	68.25	n.a.	51042	ZNF593
YFSDPFLKY	CID		2	590.28931	1179.57134	79.15	A*29	5445	PON2
FAFDPSVNY	CID		2	530.24231	1059.47734	81.61	n.a.	10346	TRIM22
FFNRVNLIY	CID		2	593.3244	1185.64153	76.12	A*29	126308	MOB3A
GLASFKSFLK	CID		2	549.32084	1097.63441	65.39	A*03	8490	RGS5
GVAPFTIAR	CID		2	466.27138	931.53548	58.06	A*11,A*03	1293	COL6A3
IIAIPGVK	CID		2	456.2999	911.59252	58.36	A*03	ADW26288	CYTCOX
IIFDRPLLY	CID		2	575.33667	1149.66606	80.31	n.a.	22845	DOLK
KIDDTIRYL	CID		2	568.81879	1136.6303	59.61	n.a.	728505	WDR82P1
LIYVAGGLTK	CID		2	517.81573	1034.62419	59.26	A*03	54800	KLHL24
LMVAEKPSL	CID		2	494.27664	987.54601	70.09	n.a.	8940	TOP3B
LPHQPLATY	CID		2	520.28168	1039.55608	53.03	B*35	5450	POU2AF1
NSNTQVLL	CID		2	494.27664	987.54601	70.09	n.a.	1973	EIF4A1
PSLRILAIGTR	CID		2	598.87893	1196.75059	67.77	A*68,n.a.	3993	LLGL2
SVLDSFLKY	CID		2	536.28876	1071.57024	85.07	n.a.	80208	SPG11
VFKTIADYY	CID		2	560.28937	1119.57146	68.73	A*29	55789	DEPDC1B
VWKIPAILY	CID		2	551.83624	1102.66521	86.74	A*29	8624	PSMG1
AINPKLLQL	CID		2	505.32364	1009.64	70.4	A*02,n.a.	1655	DDX5
APVGGHILSY	CID		2	507.27374	1013.54021	57.35	B*35	4641	MYO1C

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
HLVAVFNEY	CID		2	546.27924	1091.5512	68.42	n.a.	311	ANXA11
HPLYPFNDPY	CID		2	631.79572	1262.58415	69.88	B*35	10327	AKR1A1
IAIVPDGKYGA	CID		2	552.30825	1103.60923	50.8	n.a.	2893	GRIA4
LPYRATENDIY	CID		2	677.83563	1354.66399	58.01	B*35	3187	HNRNPH1
NFTEVHPDY	CID		2	561.24835	1121.48943	54.73	A*29	847	CAT
NIFPKRKAAY	CID		3	403.23621	1207.69406	55.51	n.a.	64123	ELTD1
NVIRDAVTY	CID		2	525.78241	1050.55754	55.92	A*03,B*35,n.a.,A*23/24	8367	HIST1H4E
SIGDIFLKY	CID		2	528.29192	1055.57656	82.02	B*1501,n.a.	1894	ECT2
SPNAIFKAL	CID		2	480.77933	960.55138	68.05	B*0702	6662	SOX9
YPQPPSQSY	CID		2	533.74551	1066.48374	53.95	B*35	310	ANXA7
AFKAFLKSEY	CID		3	401.88513	1203.64084	56.77	A*29	5999	RGS4
APLKLQMEF	CID		2	538.79388	1076.58049	74.07	B*35	51371	POMP
EVLGLILRY	CID		2	538.32904	1075.6508	83.67	n.a.,A*26	5591	PRKDC
FPHQPSALGY	CID		2	558.77698	1116.54668	59.3	B*35	3993	LLGL2
FVVEQVESY	CID		2	550.26843	1099.52959	72.37	n.a.	1786	DNMT1
GLAEENGIKV	CID		2	515.28268	1029.55808	70.64	n.a.	79955	PDZD7
KSFKLSGFSFK	CID		3	425.90796	1275.70932	57.68	A*03	4082	MARCKS
LMHSIGLGY	CID		2	495.75757	990.50786	63.49	n.a.	4763	NF1

Sequence HCC009T	Activation Type	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID	Gene
LPFPDETHERY	CID		3	468.55746	1403.65784	56.25	B*35	8733	GPAA1
QIFVKLTGK	CID		2	567.84747	1134.68767	50.17	A*0301,A*03,n.a.	6233	RPS27A
QPINLIFRY	CID		2	582.33209	1163.65691	79.17	n.a.,B*35	6635	SNRPE
QTGVLTVHSY	CID		2	552.78986	1104.57244	77.59	n.a.	9682	KDM4A
RPVPPEVAQQY	CID		2	642.34064	1283.674	50.31	B*35	54862	CC2D1A
SITSVFITK	CID		2	498.29178	995.57628	63.69	A*03,A*11	8295	TRRAP
TLQGGGQIVL	CID		2	493.28918	985.57109	91.21	n.a.	4899	NRF1
VLRPQLGL	CID		2	448.28983	895.57237	70.11	n.a.	57150	C6orf162
VPVWIIHYY	CID		2	595.32361	1189.63994	83.54	B*35	4712	NDUFB6
YPDRIMNTF	CID		2	578.7762	1156.54513	66.44	B*35,n.a.	203068	TUBB

Sequence HCC17T	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID/Gene
KCKDAGLAK		2	467.26288	933.51848	21.52	A*03	8644 AKR1C3
ALASLVSAPK		2	478.79211	956.57695	69.93	A*03	6558 SLC12A2
SEAGSHIIQRM		2	614.80878	1228.61028	46.65	B*44	3107 HLA-C
MATAASSSSLEKS		2	635.30304	1269.5988	41.73	artefact	728378 POTEF
SEPDFVAKFY		2	601.79016	1202.57305	99.3	B*4402	55017 C14orf119
VQSMDVAAFNKI		2	661.84241	1322.67754	92	B*14	644820 EEF1B2P3
RVQEAVESMVK		2	638.33954	1275.6718	53.85	A*03	84908 FAM136A
AVALPLQTK		2	470.79447	940.58165	70.78	A*03	5356 PLRG1
DQVSRLVTI		2	515.79779	1030.5883	89.23	B*14	7358 UGDH
SEVPVARVW		2	521.78748	1042.56767	82.86	B*44	3484 IGFBP1
SVNGKVLK		2	466.28177	931.55626	29.6	A*03	408050 NOMO3
AEIVEGENHTY		2	631.28821	1261.56914	52.22	B*44	2316 FLNA
SEVILENGKL		2	551.30994	1101.6126	75.05	B*44	3688 ITGB1
RVLNKLGGVK		2	542.35266	1083.69805	35.96	A*03	475 ATOX1
AAMLDTVVFVK		2	547.7984	1094.58953	94.19	A*03	10213 PSMD14
ALLDGSNVVFK		2	581.82684	1162.64641	93.63	A*03	10471 PFDN6
KFIDTTSKF		2	543.79474	1086.58221	59.77	A*23	6122 RPL3
VFDEAIRAV		2	510.27921	1019.55113	82.61	C*04	5879 RAC1
SLMHFILK		2	538.30164	1075.59599	76.5	A*03	83658 DYNLRB1
VELDDLKDEL		2	623.31335	1245.61943	94.23	B*44	10130 PDIA6
KLLNYAPLEK		2	594.8526	1188.69792	65.55	A*03	5441 POLR2L
DNVIRIYSL		2	546.80579	1092.6043	104.97	B*14	4927 NUP88
RLLPGNATISK		2	585.35333	1169.69939	52.87	A*03	54625 PARP14
AEDLVGKSLY		2	547.79041	1094.57353	75.68	B*44	718 C3
KIGEVSSPK		2	472.77396	944.54064	31.01	A*03	5981 RFC1

SESNFSPKF		2	521.74542	1042.48357	67.99	B*44	53343 NUDT9
VYSHVIQKL		2	543.81866	1086.63005	53.38	A*23	10993 SDS
AEIDARNSDF		2	569.26208	1137.51689	58.86	B*44	6711 SPTBN1
FVQMMTAK		2	478.24036	955.47344	60.66	A*03	808 CALM3
IYIAGHPAF		2	494.76587	988.52446	81.06	A*23	3191 HNRNPL
KVNIVPVIK		2	540.86041	1080.71355	65.56	A*03	4735 SEPT2
AVKDAVGTLK		2	501.30292	1001.59856	40.78	A*03	51780 KDM3B
AVNAHSNILK		2	533.80353	1066.59978	38.35	A*03	10989 IMMT
SVASPFTSK		2	462.2449	923.48253	54.64	A*03	79572 ATP13A3
AEGDLIEHF		2	515.7453	1030.48332	85.47	B*44	10949 HNRNPA0
AVYSHVIQK		2	522.79523	1044.58318	41.64	A*03	10993 SDS
TFPNIASATKF		2	598.81909	1196.63091	95.12	A*23	3162 HMOX1
KVLDIIEQEK		2	578.85034	1156.69341	64.55	A*03	10051 SMC4
AETGSVKDF		2	477.23224	953.4572	47.43	B*44	552889 ATXN7L3B
KVATTVISK		2	473.79935	946.59142	34.01	A*03	710 SERPING1
GEATLQRIY		2	525.78235	1050.55742	65.11	B*44	338 APOB
KIADRFLLY		2	569.83418	1138.66109	84.47	A*03	8543 LMO4
AEKLITQTF		2	525.79401	1050.58074	75.11	B*44	10726 NUDC
VYVQHPITF		2	552.2962	1103.58513	80.95	A*23	9516 LITAF
AEIDSIHQL		2	513.26636	1025.52544	71.65	B*44	53407 STX18
IVAGSLITK		2	451.28918	901.57109	64.11	A*03	55660 PRPF40A
LRYPMAVGL		2	510.28873	1019.57018	93.81	B*14	25873 RPL36
RVAPEEHPVLLT		2	680.88275	1360.75823	62.56	artefact	728378 POTEF
KTNSEVIVAK		2	544.81927	1088.63127	33.4	A*03	55713 ZNF334
SVAKTILKR		2	508.33429	1015.6613	34.57	A*03	92597 MOB1B
AEAVKEKW		2	480.76086	960.51445	38.62	B*44	1832 DSP
RLINTQAIFAK		2	637.88251	1274.75774	71.43	A*03	1725 DHPS

RIYGESADAVK		2	604.81696	1208.62663	38.86	A*03	8087 FXR1
RIFAPNHVVAK		3	417.91541	1251.73166	43.07	A*03	6142 RPL18A
RLGDSQLVK		2	508.29807	1015.58885	42.12	A*03	1642 DBB1
RLAEPSQLLK		2	577.84827	1154.68926	60.21	A*03	3728 JUP
AVAHALTEK		2	470.26639	939.5255	30.13	A*03	7203 CCT3
ATGDMSGLLK		2	496.75739	992.50749	70.61	A*03	14 AAMP
IVAGTLTNK		2	458.77658	916.54588	45.98	A*03	374291 NDUFS7
NENSLFKSL		2	526.27423	1051.54119	83.63	B*44	1213 CLTC
AENISRVLY		2	532.79004	1064.5728	71.98	B*44	5834 PYGB
KAFQEGIAK		2	496.28186	991.55644	36.27	A*03	9031 BAZ1B
VIGTVTSGK		2	431.25553	861.50377	37.42	A*03	462 SERPINC1
SEDKSIRVW		2	560.29303	1119.57878	58.53	B*44	1314 COPA
RIGKVGNOQK		2	500.30606	999.60484	21.41	A*03	5713 PSMD7
DNAVRLLSL		2	500.79266	1000.57805	106.45	B*14	221424 C6orf154
KVAPAPAVVK		2	490.3183	979.62932	38.47	A*03	6130 RPL7A
VFIDKQTNL		2	539.30011	1077.59294	70.46	A*23	10658 CELF1
VYSPHVLNL		2	521.29004	1041.5728	86.72	A*23	26052 DN3
AEGTEEGARW		2	553.24884	1105.4904	48.18	B*44	10956 OS9
DQAVRTMEI		2	531.76563	1062.52397	70.88	B*14	51411 BIN2
KVYDKAINR		2	553.81909	1106.63091	29.02	A*03	25836 NIPBL
NENDIITHF		2	551.76154	1102.51579	83.67	B*44	9439 MED23
KLGGVVSIIK		2	450.79718	900.58708	49.61	A*03	8295 TRRAP
NYIDKVRFL		2	584.32953	1167.65178	85.61	A*23	7431 VIM
SEVDLTRSF		2	527.26392	1053.52056	79.47	B*44	51292 GM3
AVAIKAMAK		2	451.77792	902.54857	39.81	A*03	1984 EIF5A
IEKPAGPPGILAL		2	638.38727	1275.76726	102.31	B*44	4627 MYH9
DNMPRILSL		2	529.7865	1058.56572	109.92	B*14	29062 WDR91

TEDTIKKSF		2	534.78204	1068.55681	41.46	B*44	54502 RBM47
KVNIIPIIAK		2	554.87616	1108.74504	78.68	A*03	23176 SEPT8
KVNIIPLIAK		2	554.87616	1108.74504	78.68	A*03	346288 SEPT14
KTLDQAKAVLK		3	405.58707	1214.74665	42.24	A*03	55226 NAT10
RTKKVGIVGK		2	543.36108	1085.71489	24	A*03	6168 RPL37A
AIQNPTMINK		2	565.3053	1129.60332	54.96	A*03	6668 SP2
SEIEAKVRY		2	547.79529	1094.5833	47.97	B*44	7094 TLN1
NEATRQVAL		2	501.27206	1001.53685	49.93	B*44	150472 CBWD2
KFLDSNIKF		2	556.31061	1111.61394	79.96	A*23	338 APOB
TYGEIFEKF		2	567.27917	1133.55107	97.69	A*23	4718 NDUFC2
DRVVATSL		2	430.74542	860.48357	60.83	B*14	6614 SIGLEC1
VIIAKVTAK		2	471.82077	942.63426	44.53	A*03	139322 APOOL
TEANVVRKF		2	532.29816	1063.58904	44.47	B*44	5768 QSOX1
VIFTGGVGK		2	439.26065	877.51402	62.02	A*03	10390 CEPT1
NEFPEPIKL		2	543.79462	1086.58196	96.75	B*44	7879 RAB7A
RLTTPVFGK		2	509.8056	1018.60393	56.43	A*03	1595 CYP51A1
KVTEGSFVYK		2	579.31348	1157.61968	48.07	A*03	2665 GDI2
DETVRVVAL		2	501.28467	1001.56206	87.16	B*44	7791 ZYX
KYITDVVKL		2	539.8291	1078.65093	78.32	A*23	27340 UTP20
DRYLLGTSL		2	519.28442	1037.56157	96.41	B*14	445 ASS1
GLLTKPIVK		2	484.8287	968.65013	56.29	A*03	84078 KBTBD7
RLAEAAVAEK		2	529.30334	1057.59941	35.35	A*03	26173 INTS1
RIFAPNHVAK		2	626.36963	1251.73198	43.18	A*03	6142 RPL18A
RVWDVESGSLK		2	638.33826	1275.66924	62.08	A*03	55759 WDR12
KVAGAATPK		2	421.75833	842.50939	22.7	A*03	3007 HIST1H1D
DRLLLQSSL		2	522.80585	1044.60442	93.54	B*14	9604 RNF14
NEVERTQAL		2	530.27435	1059.54143	44.03	B*44	253260 RICTOR

KLKKTETQEK		2	616.86389	1232.72051	21.31	A*03	7114 TMSB4X
AAAKPVATK		2	428.76614	856.52501	21.69	A*03	1293 COL6A3
TETETIAKY		2	528.26636	1055.52544	50.95	B*44	9559 VPS26A
RISNPVAK		2	486.28488	971.56249	29	A*03	57674 RNF213
KLGGVIKEK		2	486.31573	971.62419	30.6	A*03	51602 NOP58
SETNDTKVL		2	503.75598	1006.50469	44.58	B*44	3875 KRT18
DVQLRLNSI		2	529.30322	1057.59917	94.73	B*14	5519 PPP2R1B
TEDKVTGLVLF		2	605.32172	1209.63616	89.95	B*44	6514 SLC2A2
RTLQQMLLK		2	565.83923	1130.67119	66.24	A*03	3710 ITPR3
DQTIRIHGL		2	526.79572	1052.58415	66.93	B*14	55234 SMU1
SEDEWNLL		2	503.22928	1005.45128	84.6	B*44	84893 FBXO18
AYLHTTTTF		2	527.76331	1054.51933	68.43	A*23	8714 ABCC3
QETSFTKEAY		2	602.27954	1203.55181	53.72	B*44	7178 TPT1
RLPVAPLRK		2	525.35034	1049.69341	42.82	A*03	716 C1S
RLFVGSIPK		2	508.81562	1016.62396	63.34	A*03	10236 HNRNPR
KYPDRVPVI		2	543.81863	1086.62998	66.26	A*23	23710 GABARAPL1
TENDIRVMF		2	562.77374	1124.54021	91.64	B*44	10658 CELF1
TEIEGTQKL		2	509.77438	1018.54149	50.97	B*44	2185 PTK2B
ALFLTLLTK		2	504.31012	1007.61296	98.37	A*03	ncbi protein accession: AET11558
AEASHVSRVY		2	510.24835	1019.48943	26.58	B*44	23141 ANKLE2
NYLSHHLTI		2	549.29034	1097.57341	65.16	A*23	10605 PAIP1
QELQEINRVY		2	646.33551	1291.66374	71.24	B*44	302 ANXA2
EEVKLIKKm	M9(Oxidation)	2	567.33325	1133.65923	44.27	B*44	2512 FTL
DEAIRAVL		2	443.75311	886.49895	81.23	B*44	5879 RAC1
DNNKRLVAL		2	521.80353	1042.59978	56.42	B*14	79977 GRHL2
RTAVPSFLTK		2	560.32904	1119.6508	63.76	A*03	84248 FYTDD1
ATSNVHMVK		2	493.75778	986.50829	29.12	A*03	25959 KANK2

AVTKYTSAK		2	484.77393	968.54057	25.55	A*03	8970 HIST1H2BJ
EESGARINI		2	494.75613	988.50499	58.52	B*44	54039 PCBP3
VYAQVARLF		2	533.80554	1066.60381	95.01	A*23	25942 SIN3A
VLAPEGSVPNK		2	555.81104	1110.61479	52.03	A*03	9908 G3BP2
NENDIRVMF		2	569.2713	1137.53533	91.01	B*44	10659 CELF2
DELDSKLNY		2	548.76123	1096.51518	73.34	B*44	397 ARHGDIB
NRFPAVNSL		2	509.27625	1017.54521	75.17	B*14	9527 GOSR1
KLDFVNAKK		3	403.90442	1209.6987	63.5	A*03	6749 SSRP1
SVNLKVSPK		2	486.29767	971.58806	42.13	A*03	11168 PSIP1
ATDKSFVEK		2	512.76874	1024.5302	31.08	A*03	79784 MYH14
IINSSITTK		2	488.78711	976.56694	46.64	A*03	7203 CCT3
IVALILSTK		2	479.32043	957.63359	90.35	A*03	527 ATP6VOC
ALKTGIVAK		2	450.79733	900.58739	37.81	A*03	79002 C19orf43
DQFVRGEVL		2	531.78223	1062.55718	81.11	B*14	23358 USP24
RVFVVGVMGTMK		2	596.84711	1192.68694	68.24	A*03	6342 SCP2
KVSQVIMEK		2	531.3045	1061.60173	39.87	A*03	11168 PSIP1
DAHLRPTSL		2	505.27441	1009.54155	52.21	B*14	85456 TNKS1BP1
AEITDKLGL		2	480.27365	959.54003	84.34	B*44	377 ARF3
AEELFARKF		2	555.80035	1110.59343	67.11	B*44	1213 CLTC
KTYGEIFEK		2	557.7923	1114.57732	52.67	A*03	4718 NDUFC2
KFLDPITGTF		2	569.81049	1138.6137	109.79	A*23	9101 USP8
RVMKALVNR		2	543.83087	1086.65447	33.99	A*03	6749 SSRP1
RMLAQQAVK		2	522.80255	1044.59783	35.2	A*03	6185 RPN2
KIIENNTASK		2	559.31378	1117.62029	25.9	A*03	55601 DDX60
ATHTAFVAK		2	473.26114	945.515	32	A*03	7112 TMPO
GLYGQTTGK		2	462.74268	924.47807	37.18	A*03	56681 SAR1A
VYISEHEHF		2	580.77203	1160.53679	55.91	A*23	1209 CLPTM1

DQQFRTSSL		2	541.26721	1081.52715	61.47	B*14	2887 GRB10
VmAPRTVLL	M2(Oxidation)	2	508.30173	1015.59618	85	n.a.	3106 HLA-B
KVYENPTY		2	588.78229	1176.5573	59.84	A*03	7913 DEK
TEVLKNMGY		2	527.76532	1054.52336	67.73	B*44	128866 CHMP4B
GTMTGMLYK		2	501.24292	1001.47856	65.8	A*03	653252 TIMM23B
GTYVSSVPR		2	483.25583	965.50438	49.18	A*03	3111 HLA-DOA
DANLRKNEL		2	536.79071	1072.57414	39.99	B*14	84376 HOOK3
GEDVETSKKW		2	589.78809	1178.5689	40	B*44	8721 EDF1
LRFPGQLNA		2	508.28751	1015.56774	80.19	B*14	347733 TUBB2B
RFLNTVEL		2	539.79791	1078.58855	73.7	A*23	8633 UNC5C
RYIANTVEL		2	539.79791	1078.58855	73.7	A*23	6185 RPN2
VVNVPLTGG		2	527.83423	1054.66118	42.51	A*03	90488 C12orf23
SENTAIHHY		2	536.24615	1071.48503	29.97	B*44	24138 IFIT5
DRLLALNSL		2	507.80051	1014.59374	103.31	B*14	5591 PRKDC
KVANIILSY		2	510.80759	1020.6079	87.36	A*03	80208 SPG11
GTTAVFINK		2	475.7688	950.53032	57.19	A*03	55870 ASH1L
EELQQKVSY		2	562.28473	1123.56218	54.4	B*44	6774 STAT3
RVFTGVVTK		2	503.8056	1006.60393	45.7	A*03	55749 CCAR1
KVADMALHY		2	524.26807	1047.52886	60.14	A*03	10694 CCT8
GLARVILSK		2	478.81601	956.62474	57.05	A*03	253260 RICTOR
AESMYQIKY		2	566.7702	1132.53313	72.74	B*44	3856 KRT8
QEIPVNVRF		2	551.30591	1101.60454	90.26	B*44	55748 CNDP2
RTATIMIQQ		2	531.3103	1061.61333	43.27	A*03	4645 MYO5B
RLLEMILNK		2	565.34131	1129.67534	82.02	A*03	1646 AKR1C2
EEEEKAKSF		2	548.28754	1095.5678	22.57	B*44	387763 C11orf96
KESTLHLVL		2	520.3103	1039.61333	72.33	B*44	7316 UBC
SEAPSGESRKF		2	597.7912	1194.57512	32.67	B*44	728689 EIF3CL

RLMSLPIAK		2	514.81769	1028.6281	67.96	A*03	221477 C6orf89
NRYHVPVVV		2	541.80859	1082.60991	64.16	B*14	6185 RPN2
YFDPANGKF		2	529.75043	1058.49358	79.53	C*0401	1938 EEF2
KVYTKSSHLK		2	595.84802	1190.68877	22.07	A*03	688 KLF5
VQmmTAK	M3(Oxidation) M4(Oxidation)	2	420.7012	840.39513	40.12	fragment	808 CALM3
KLEEQARAK		2	536.80859	1072.60991	21.56	A*03	2017 CTTN
ATKSGSTTK		2	440.74036	880.47344	20.07	A*03	1977 EIF4E
KVFGGTVHKK		2	550.83215	1100.65703	23.19	A*03	8833 GMPS
NEASVLHNL		2	498.75873	996.51018	69.46	B*44	79784 MYH14
QIFVKTLTGK		2	567.84747	1134.68767	61.47	A*03	6233 RPS27A
VEELFERKY		2	606.81641	1212.62554	61.93	B*44	2969 GTF2I
NEDEDSPNKLY		2	662.28882	1323.57036	54.82	B*44	6160 RPL31
EEGPDVLRW		2	550.77173	1100.53618	94.58	B*44	10483 SEC23B
SEQPAKATF		2	489.74789	978.48851	44.2	B*44	9972 NUP153
AESIVVHTY		2	509.7634	1018.51952	62.47	B*44	1434 CSE1L
EEPTVIKKY		2	553.8078	1106.60832	45.69	B*44	27131 SNX5
HINGRVLYY		2	567.80615	1134.60503	57.52	A*03	3914 LAMB3
TYLDKVENI		2	547.78992	1094.57256	80.74	A*23	3434 IFIT1
KVVPETEILKK		3	472.28253	1414.83304	64.91	A*03	2108 ETFA
RQIPYTMMAK		2	584.30414	1167.601	54.65	A*03	5250 SLC25A3
NEVTTEIRF		2	554.78522	1108.56316	81.08	B*44	1293 COL6A3
KTIDASVSKK		2	538.81903	1076.63078	24.13	A*03	55729 ATF7IP
DQVTRSVAF		2	511.76657	1022.52587	69.48	B*14	125061 AFMID
SESAQSKML		2	490.73911	980.47093	42.22	B*44	100507714 LOC100507714
AETPDIKLF		2	517.28143	1033.55559	99	B*44	6193 RPS5
RVKLPSSGSKK		2	550.35052	1099.69377	24.27	A*03	6132 RPL8

GEILRTEQW		2	566.29303	1131.57878	76.24	B*44	53635 PTOV1
VMAPRTVLL		2	500.30435	999.60143	84.96	n.a.	3106 HLA-B
EELEQKYTY		2	601.78223	1202.55718	59.65	B*44	6772 STAT1
KLRETQGIEK		2	601.34845	1201.68962	27.44	A*03	1500 CTNND1
GTKLPGLLK		2	463.8053	926.60332	59.78	A*03	55324 ABCF3
KVYGGVAK		2	459.77393	918.54057	31.93	A*03	2316 FLNA
DQMMRAIAM		2	533.74554	1066.48381	85.83	B*14	10075 HUWE1
SEKAGIIQDTW		2	624.31616	1247.62505	80.11	B*44	6238 RRBP1
DRYGGQPLF		2	526.76129	1052.51531	82.77	B*14	221092 HNRNPUL2
QEFDPDEKF		2	568.76642	1136.52556	82.79	B*44	1571 CYP2E1
IYNGDMEKILL		2	654.8468	1308.68633	104.01	A*23	664 BNIP3
DRFINGSAL		2	496.76108	992.51488	76.74	B*14	8239 USP9X
ATYHGSFSTK		2	549.76416	1098.52104	33.45	A*03	1293 COL6A3
AEDDFKKVL		2	532.78455	1064.56182	61.62	B*44	5611 DNAJC3
VFDKTLAEL		2	518.28937	1035.57146	90.8	C4	55729 ATF7IP
HEAEVLKQL		2	533.79785	1066.58843	55.31	B*44	3925 STMN1
SVAQLLSK		2	479.79993	958.59258	85.3	A*03	5927 KDM5A
SEPDFVAKF		2	520.25818	1039.50908	87.83	B*44	55017 C14orf119
QEFAGPSGKLSL		2	617.32721	1233.64714	83.64	B*44	25840 METTL7A
ATFPLSVQK		2	495.78433	990.56139	73.16	A*03	1656 DDX6
VLYDRVLKY		2	584.83936	1168.67143	72.85	A*03	6730 SRP68
GTIGHVAHGK		2	488.76962	976.53197	22.7	A*03	255308 LOC255308
AVGPHLTAK		2	447.26346	893.51964	35.8	A*03	126282 TNFAIP8L1
TLYDGTRQK		2	541.2851	1081.56291	30.63	A*03	79780 CCDC82
DRMHALS		2	471.74432	942.48137	63.4	B*14	9631 NUP155
QLYKEQLAK		2	560.82141	1120.63555	40.51	A*03	4627 MYH9
VFNDVRLLL		2	544.82672	1088.64617	115.05	A*23	829 CAPZA1

GLYEFPLNK		2	540.78931	1080.57134	89.4	A*03	51605 TRMT6
AVFPNEDGSLQK		2	652.82788	1304.64849	65.63	A*03	50865 HEBP1
RIKSNQISK		2	537.32458	1073.64189	22.24	A*03	58516 FAM60A
SIFDGRVVAK		2	546.3139	1091.62053	63.13	A*03	54499 TMCO1
AEGPSREETW		2	581.2619	1161.51653	50.2	B*44	8416 ANXA9
EEVLIPDQKY		2	617.32135	1233.63542	78.81	B*44	26224 FBXL3
RLSNLALVK		2	507.32669	1013.6461	56.75	A*03	9141 PDCD5
AILDKTTNK		2	502.29248	1003.57768	31.74	A*03	5937 RBMS1
GVHGGILNK		2	447.76126	894.51525	33.8	A*03	345456 PFN3
GVHGGLINK		2	447.76126	894.51525	33.8	A*03	5216 PFN1
SEMPAAKRL		2	501.77344	1002.5396	40.32	B*44	2962 GTF2F1
VMAPRTLVL		2	500.30435	999.60143	84.96	E	3105 HLA-A
EEIGSRNFF		2	549.76422	1098.52117	81.23	B*44	5829 PXN
REQAGGDATENF		2	647.7865	1294.56572	44.9	B*44	1528 CYB5A
SEDEIKKAY		2	541.77161	1082.53594	36.24	B*44	7266 DNAJC7
IIAIPTGVK		2	456.29962	911.59197	78.15	A*03	ncbi protein accession: ADW26288
GRHIVAVL		2	432.77426	864.54125	51.99	B*14	55577 NAGK
GESVLKLTf		2	497.28418	993.56108	100.22	B*44	26959 HBP1
AEVKGVYQF		2	520.77386	1040.54045	71.62	B*44	23423 TMED3
DEDTIYHL		2	503.22928	1005.45128	84.6	B*44	4144 MAT2A
KLYEQLSGK		2	533.29999	1065.5927	42.52	A*03	5037 PEBP1
SEAEQTLRF		2	540.76941	1080.53154	68.77	B*44	23499 MACF1
KIFSGVfVK		2	512.81274	1024.61821	69	A*03	285855 RPL7L1
AEINNIKI		2	514.31006	1027.61284	94.02	B*44	7155 TOP2B
DNmIRITAV	M3(Oxidation)	2	524.77584	1048.5444	91.35	B*14	7053 TGM3
SENDVIRLI		2	529.79529	1058.5833	97.16	B*44	9262 STK17B

EEAQPIVTKY		2	589.30841	1177.60954	60.84	B*44	221092 HNRNPUL2
GTYAPAEVPK		2	516.7713	1032.53533	52	A*03	1646 AKR1C2
SFSTVHEKF		2	541.26923	1081.53118	51.01	A*23	134430 WDR36
AYVHMTVTHF		2	552.76772	1104.52817	67.29	A*23	7009 TMBIM6
ATYGKPVHH		2	505.26425	1009.52123	22.6	A*03	6138 RPL15
VRYESYAL		2	529.26892	1057.53057	65.87	B*14	8436 SDPR
GTIEKSKLITK		3	406.58716	1217.74692	35.59	A*03	65065 NBEAL1
RLADSLIGK		2	486.7952	972.58312	54.55	A*03	139886 SPIN4
ATPNSKILK		2	486.29764	971.588	58.41	A*03	24137 KIF4A
SLYAKVKKK		2	532.84454	1064.68181	24.82	A*03	7145 TNS1
EEVEQG VKF		2	532.7663	1064.52532	64.26	B*44	23423 TMED3
MEFERQAEI		2	576.77124	1152.5352	70.64	B*44	27243 CHMP2A
GTYQPLSTR		2	511.76645	1022.52562	48.53	A*03	9277 WDR46
DQLMRQLDL		2	566.29486	1131.58245	100.51	B*14	8797 TNFRSF10A
RENTQTTIKLF		2	675.8725	1350.73772	71.83	B*44	3190 HNRNPK
DRMVGQVL		2	459.24673	917.48619	72.27	B*14	1968 EIF2S3
AVYGGFKSK		2	478.76315	956.51903	37.91	A*03	125 ADH1B
GLDPSQRPK		2	499.27463	997.54198	30.85	A*03	63922 CHTF18
ALASRFLKK		2	517.3291	1033.65093	43.09	A*03	728689 EIF3CL
QVYRGALQK		2	531.80591	1062.60454	33.5	A*03	4599 MX1
TEVTGHRW		2	493.2457	985.48412	37.76	B*44	682 BSG
SEIFHSQSF		2	541.25092	1081.49455	72.28	B*44	151011 SEPT10
DRYQYPFVL		2	600.80603	1200.60478	113.82	B*1402	130367 SGPP2
RTAFTLKQK		2	546.82904	1092.6508	34.11	A*03	91607 SLFN11
TEADAECTF		2	506.2348	1011.46233	44.61	B*44	4691 NCL
ELVKIIYK		2	503.32071	1005.63414	65.36	A*03	51110 LACTB2
HEAERNIAL		2	526.7774	1052.54753	44	B*44	5903 RANBP2

ILYDHAHVK		2	548.30084	1095.59441	36.51	A*03	4953 ODC1
TVRPPVAVK		2	483.8082	966.60912	43.71	A*03	1293 COL6A3
RVKLPSGSK		2	486.30322	971.59917	28.24	A*03	6132 RPL8
IYKGGTSR		2	497.78711	994.56694	30.59	A*03	2934 GSN
DRVKMGFVM		2	541.7771	1082.54692	76.61	B*14	140823 ROMO1
QVANKNVAK		2	486.28488	971.56249	29	A*03	7159 TP53BP2
KLGNNPVSK		2	478.77966	956.55205	28.54	A*03	338 APOB
NESKTILKL		2	523.31598	1045.62468	57.96	B*44	8899 PRPF4B
SVGYQVPK		2	439.24249	877.47771	82.99	A*03	92285 ZNF585B
EEVDLERYK		2	659.32526	1317.64324	41.14	B*44	4676 NAP1L4
DQARHYLL		2	508.26929	1015.5313	57.84	B*14	283237 TTC9C
AEAKPITML		2	551.79376	1102.58025	82.32	B*44	91408 BTF3L4
KTFEGNLTTK		2	569.80859	1138.60991	39.58	A*03	10594 PRPF8
SQmLRAVSL	M3(Oxidation)	2	510.7782	1020.54912	79.28	B*14	11176 BAZ2A
ALKNPPINTK		2	548.32935	1095.65141	38.36	A*03	10092 ARPC5
GTQPGPLLKK		2	519.81854	1038.62981	39.14	A*03	80760 ITIH5
NESLFGKKY		2	543.28467	1085.56206	52.23	B*44	2274 FHL2
VLGPTPVQK		2	469.78671	938.56615	49.27	A*03	10818 FRS2
SEGPPLRLW		2	527.78729	1054.56731	100.61	B*44	10395 DLC1
NRFSDHVAL		2	529.77234	1058.5374	56.9	B*14	1660 DHX9
KLPKGILKK		2	512.86542	1024.72356	33.11	A*03	81788 NUA2
KTSTVPPSLRK		2	607.36664	1213.726	32.09	A*03	1388 ATF6B
LRLLIHQSL		2	546.84675	1092.68623	74.95	B*14	3190 HNRNPK
EENTNILKF		2	554.28766	1107.56804	86.51	B*44	29766 TMOD3
SVLSPLLNK		2	485.79974	970.59221	84.59	A*03	2059 EPS8
VVDRAPGSLIK		2	577.84827	1154.68926	60.21	A*03	2590 GALNT2
QEEPKGGSFW		2	582.76917	1164.53105	72.43	B*44	9907 KIAA0415

RIHGSPLQK		2	518.30627	1035.60527	28.27	A*03	10199 MPHOSPH10
VEDELVKKY		2	561.80542	1122.60356	49.47	B*44	9031 BAZ1B
AVTTVVNPK		2	464.77658	928.54588	44.6	A*03	3688 ITGB1
NENHSGELW		2	543.23584	1085.4644	61.89	B*44	3611 ILK
LEARNVAL		2	492.7952	984.58312	74.38	B*44	79711 IPO4
KIMKDILEKK		3	415.9248	1245.75986	39.47	A*03	3320 HSP90AA1
HRFGGLVL		2	449.76636	898.52544	71.75	B*14	115939 TSR3
AVDATLRKK		2	501.30847	1001.60967	25.74	A*03	25980 C20orf4
AIKKPLTQK		2	513.83685	1026.66643	25.02	A*03	6603 SMARCD2
SEIENVHGF		2	516.24316	1031.47905	66.81	B*44	1739 DLG1
VYIKHPVSL		2	528.31551	1055.62375	58.53	A*23	5714 PSMD8
SLADFQIEK		2	525.77673	1050.54619	80.56	A*03	10783 NEK6
RIFEPPPK		2	540.81348	1080.61968	48.55	A*03	1665 DHX15
GVAPFTIAR		2	466.27133	931.53539	76.83	A*03	1293 COL6A3
DRYIFASNL		2	549.78229	1098.5573	95.98	B*14	1633 DCK
KMMADYGIRK		2	606.81482	1212.62236	40.7	A*03	10537 UBD
AVYDRPGASPK		2	580.80621	1160.60515	34.24	A*03	23279 NUP160
VQmMTAK	M3(Oxidation)	2	412.70382	824.40035	26.9	fragment	808 CALM3
KLKSRGNTK		2	516.31946	1031.63164	21	A*03	25994 HIGD1A
GVADKILKK		2	486.3157	971.62413	41.74	A*03	9111 NMI
DQLLRNNDL		2	550.78796	1100.56865	71.58	B*14	3376 IARS
KLKKTETQEK		3	411.5784	1232.72065	21.3	A*03	7114 TMSB4X
AEIRHVLVTL		2	575.8504	1150.69353	75.37	B*44	4637 MYL6
KYIDQKFVL		2	577.33313	1153.65898	74.75	A*23	5528 TMSB4X
NQYGARLSL		2	511.27444	1021.54161	69.63	B*14	79567 FAM65A
NQYQRSL		2	511.27444	1021.54161	69.63	B*14	22876 INPP5F
VLSPADKTNVK		2	586.33722	1171.66716	36.89	A*03	3039 HBA1

KVFDKPSAK		2	545.81635	1090.62541	29.43	A*03	92906 HNRPLL
EESEQIKTL		2	538.77679	1076.54631	54.19	B*44	3855 KRT7
ATALPTGTSK		2	473.76355	946.51982	40.29	A*03	6477 SIAH1
SYGDILHVI		2	508.77359	1016.5399	109.55	A*23	1741 DLG3
KLFDHAVSKF		2	596.32971	1191.65215	59.34	A*03	2182 ACSL4
ATGSVFTGK		2	434.23206	867.45683	42.92	A*03	112849 C14orf149
GTFGGLGSK		2	412.21896	823.43065	50.58	A*03	79026 AHNAK
DQFERIKTL		2	575.31628	1149.62529	67.89	B*14	5566 PRKACA
EEVQRKLGf		2	553.30353	1105.59978	55.2	B*44	10561 IFI44
KESHATLVF		2	516.27936	1031.55144	58.17	B*44	6774 STAT3
ILYGPPGTGK		2	501.78397	1002.56066	63.78	A*03	5700 PSMC1
LLYGPPGTGK		2	501.78397	1002.56066	63.78	A*03	5189 PEX1
AENPGKYNI		2	503.25336	1005.49944	50.23	B*44	3192 HNRNPU
AYVHmVTHF	M5(Oxidation)	2	560.76563	1120.52397	51.64	A*23	7009 TMBIM6
AEGSVAREEW		2	567.26471	1133.52214	55.11	B*44	51126 NAA20
VVGVGmTK	M6(Oxidation)	2	403.72562	806.44396	46.13	A*03	6342 SCP2
KYIGENLQL		2	539.30066	1077.59404	81.37	A*23	51388 NIP7
VYADQPHIF		2	545.27161	1089.53594	80.78	A*23	63874 ABHD4
DQQVRYNAL		2	553.7827	1106.55811	63.47	B*14	51606 ATP6V1H
DENSRVTAL		2	502.75385	1004.50041	54.88	B*44	22837 COBLL1
RTFTWLVGK		2	554.31903	1107.63078	75.81	A*03	4641 MYO1C
KTGEVLDTK		2	495.77661	990.54595	30.27	A*03	10447 FAM3C
RYPDTLLL		2	552.32617	1103.64507	110.05	A*23	1312 COMT
RVYDLGKKK		2	553.8374	1106.66753	25.32	A*03	23450 SF3B3
KVETFSGVYK		2	579.31348	1157.61968	48.07	A*03	6201 RPS7
ILFDGIPLEK		2	572.83374	1144.6602	109.19	A*03	4594 MUT
VMAPRTLVL		2	500.30447	999.60167	86.76	E	3105 HLA-A

DEIDAIATKRF		2	639.8374	1278.66753	77.63	B*44	5704 PSMC4
KLDIPTAAK		2	478.79221	956.57713	50.43	A*03	79600 TCTN1
VLCQPTGGK		2	451.74164	902.476	39.38	A*03	51065 RPS27L
VGLIRNLAL		2	484.81561	968.62395	97.19	B*14	1499 CTNNB1
SLYKEGHSK		2	524.77454	1048.5418	22.56	A*03	26038 CHD5
EEVKLIKKM		2	559.33539	1117.6635	44.14	B*44	2512 FTL
DQVYRGAL		2	461.24295	921.47862	60.13	B*14	4599 MX1
LTGPVMPVR		2	485.28067	969.55406	69.34	A*03	6137 RPL13
QELPGLSHQY		2	586.29059	1171.5739	70.49	B*44	328 APEX1
DRHVGMAV		2	442.72388	884.44048	42.35	B*14	5684 PSMA3
SESAQSKmL	M8(Oxidation)	2	498.7366	996.46593	29.61	B*44	100507714 LOC100507714
EESLNIVKY		2	547.79004	1094.5728	78.3	B*44	51622 CCZ1
KYNANFVTF		2	552.27942	1103.55156	85.98	A*23	22992 KDM2A
VVMRDPASK		2	501.77344	1002.5396	33.65	A*03	3181 HNRNPA2B1
AEFTKSIKAF		2	571.31592	1141.62456	65.14	B*44	653566 LOC653566
RVNPKTIGK		2	506.81635	1012.62542	25.31	A*03	6372 CXCL6
KARGPGLK		2	478.28766	955.56804	22.91	A*03	2316 FLNA
KIGDFGLTK		2	489.78418	978.56108	60.97	A*03	3716 JAK1
QYLPHVVARL		2	548.81659	1096.6259	65.67	A*23	6836 SURF4
AESVGAKHY		2	481.2402	961.47313	26.78	B*44	23011 RAB21
KEPEQPALW		2	597.81128	1194.61528	84.05	B*44	79888 LPCAT1
EETPNILRI		2	542.80298	1084.59868	92.3	B*44	80223 RAB11FIP1
EEVAQKKKI		2	536.82129	1072.6353	23.1	B*44	6139 RPL17
QTYVGITEK		2	519.77637	1038.54546	52.81	A*03	23020 SNRNP200
QYPVIIHLI		2	548.3316	1095.65593	115.02	A*23	64834 ELOVL1
GTYHGMTLK		2	504.25238	1007.49748	41.43	A*03	79577 CDC73
DHFIRTLSL		2	551.30579	1101.6043	84.35	B*14	54681 P4HTM

RYIPTAAAF		2	505.27625	1009.54521	77.18	A*23	29927 SEC61A1
FRLHVTAL		2	478.78708	956.56688	64.32	B*14	51388 NIP7
GLTIKPLVK		2	484.8287	968.65013	56.29	A*03	6553 SLC9A5
KLNNRQLNY		2	581.81921	1162.63115	39.91	A*03	5756 TWF1
RYLDKTEQW		2	619.81177	1238.61626	55.59	A*23	720 C4A
SVYVYKVLK		2	549.83124	1098.6552	61.7	A*03	440689 HIST2H2BF
KINVTVAKK		2	500.82904	1000.6508	30.01	A*03	55131 RBM28
SEVPIRLDY		2	546.28986	1091.57244	88.75	B*44	55102 ATG2B
KLYLPVQNK		2	551.83459	1102.66191	56.53	A*03	29105 C16orf80
EEALILDNKY		2	604.31384	1207.62041	82.83	B*44	6709 SPTAN1
DNTVRIISL		2	515.79797	1030.58867	99.6	B*14	23450 SF3B3
KIVNLKEK		2	486.31573	971.62419	30.6	A*03	2266 FGG
TYIPVPAKI		2	501.30481	1001.60234	88.86	A*23	6482 ST3GAL1
EEVAQQKSL		2	516.27167	1031.53606	39.81	B*44	5339 PLEC
RLKEAYSVK		2	547.32147	1093.63567	30.67	A*03	10594 PRPF8
VIIGLKTAK		2	471.82077	942.63426	44.53	A*03	8607 RUVBL1
SEDEVKLAL		2	502.26871	1003.53014	82.28	B*44	3187 HNRNPH1
GTYDAKVKK		2	505.2869	1009.56651	22.82	A*03	51673 TPPP3
SEDGKIHVW		2	535.76666	1070.52605	58.84	B*44	728505 WDR82P1
SVSPVKATQK		2	522.80591	1044.60454	27.82	A*03	283431 GAS2L3
KYLEESTIRHF		3	474.91705	1422.73661	55.8	A*23	154810 AMOTL1
KLLDDPSKQK		2	586.33771	1171.66814	31.4	A*03	6603 SMARCD2
RTNWPNTGK		2	537.27765	1073.54802	32.72	A*03	60561 RINT1
AEDKENYKKF		2	636.31696	1271.62663	30.22	B*44	3320 HSP90AA1
KIFEGTNTK		2	576.30634	1151.60539	32.49	A*03	2153 F5
ALYSGVHKK		2	501.78961	1002.57195	27.27	A*03	23328 SASH1
IEHGIITNW		2	541.78461	1082.56195	79.62	B*44	70 ACTC1

AEGKLISVEY		2	554.79736	1108.58745	76.58	B*44	219285 SAMD9L
VmAPRTLVL	M2(Oxidation)	2	508.30173	1015.59618	85	E	3105 HLA-A
KVYNGILEK		2	532.31067	1063.61406	46.99	A*03	57620 STIM2
DRVKKIIEI		2	557.35297	1113.69866	57.21	B*14	908 CCT6A
AVmGNPKVK	M3(Oxidation)	2	480.27057	959.53386	23.53	A*03	3043 HBB
RLYQAQALY		2	563.30585	1125.60442	69.3	A*03	92104 TTC30A
DGMERPSSL		2	496.22925	991.45122	56.91	B*14	23248 RPRD2
AEALGPLQSF		2	516.77142	1032.53557	114.76	B*44	6817 SULT1A1
ATVAVPLVGK		2	477.80219	954.59709	76.84	A*03	79139 DERL1
SISDKFFQK		2	550.2926	1099.57793	61.37	A*03	9843 HEPH
KVDGRVVEPK		2	563.83233	1126.65739	29.43	A*03	3178 HNRNPA
DHVARILEL		2	533.30634	1065.60539	81.45	B*14	57658 CALCOCO1
ATQKPLVSK		2	486.29742	971.58757	27.46	A*03	3898 LAD1
YLYITKVLK		2	570.8548	1140.70232	76.53	A*03	11014 KDELR2
VETRPAGDGTFFQKW		3	531.26654	1591.78507	61.85	B*44	3134 HLA-F
AEVAAEKSF		2	476.24255	951.47783	48.95	B*44	55696 RBM22
EEIKKETGF		2	540.78204	1080.55681	41.6	B*44	11261 CHP
EEVDSSVKKI		2	567.30585	1133.60442	42.15	B*44	26010 SPATS2L
DRLVSKAL		2	451.27676	901.54625	47.83	B*14	4316 MMP7
TVAVPLVGK		2	442.28387	883.56047	73.83	A*03	79139 DERL1
AEEKATGKLF		2	547.29785	1093.58843	48.2	B*44	57118 CAMK1D
AEGIHTGQF		2	480.23239	959.45751	54.03	B*44	6132 RPL8
QLYWSHPRK		2	607.82495	1214.64263	38.97	A*03	6235 RPS29
GEALGRLL		2	414.75049	828.4937	78.65	B*44	3043 HBB
SENKIVGIGY		2	540.28961	1079.57195	73.18	B*44	1635 DCTD
VTDSPRILK		2	514.80865	1028.61003	43.64	A*03	9980 DOPEY2

Sequence/HCC17N	Modifications	Charge	m/z [Da]	MH+ [Da]	RT [Min]	HLA	GeneID
RVFVVGVMgTK	M9(Oxidation)	2	604.84479	1208.6823	67.32	A*03	6342 SCP2
GEDVETSKKW		2	589.7879	1178.56853	40.2	B*44	8721 EDF1
AEDPLGAIHL		2	518.27704	1035.5468	102.75	B*44	5341 PLEK
LVVYPWTQRF		2	654.85883	1308.71037	104.27	artefact	3043 HBB
DNVIRIYSL		2	546.80615	1092.60503	101.55	B*14	4927 NUP88
RVFVVGVMGmTK		2	596.84717	1192.68706	67.31	A*03	6342 SCP2
NEDNGIIFAF		2	560.78491	1120.56255	81.48	B*44	6124 RPL4
KIIAFVLEGK		2	559.35229	1117.69731	78.71	A*03	10618 TGOLN2
AVNAHSNILK		2	533.80371	1066.60015	38.41	A*03	10989 IMMT
AVAIKAMAK		2	451.77802	902.54875	39.94	A*03	1984 EIF5A
SVAKTILKR		2	508.33456	1015.66185	34.7	A*03	92597 MOB1B
LPFLRITSL		2	530.33142	1059.65557	113.16	B*44	130507 UBR3
SVNGKVLsk		2	466.28189	931.55651	29.74	A*03	408050 NOMO3
KYLDEDTVYHL		2	698.34344	1395.67961	77.32	A*23	4143 MAT1A
GEIDQQYSRF		2	621.7912	1242.57512	67.15	B*44	6774 STAT3
IYISTLKTEF		2	607.83704	1214.6668	94.08	A*23	10598 AHSA1
TEITDDLHFY		2	627.28754	1253.5678	99.42	B*44	27044 SND1
NEVSKIVQTY		2	590.81409	1180.6209	69.92	B*44	87 ACTN1
AAMLDTVVFK		2	547.79889	1094.5905	91.62	A*03	10213 PSMD14
GESSFTYRAY		2	590.76709	1180.5269	63.8	B*44	9169 SCAF11
GTYVSSVPR		2	483.25607	965.50487	49.25	A*03	3111 HLA-DOA
AEGTEEGARW		2	553.2489	1105.49053	48.31	B*44	10956 OS9
EEFELLGKAY		2	599.80328	1198.59929	96.52	B*44	728689 EIF3CL
DQVSRlVTI		2	515.79803	1030.58879	87.15	B*14	7358 UGDH
VIGTVTSGK		2	431.25558	861.50388	37.56	A*03	462 SERPINC1
AYVVKVfSL		2	513.30481	1025.60234	100.48	A*23	718 C3

EEFGRFASF		2	545.25336	1089.49944	90.91	B*44	3122 HLA-DRA
NRFAGFGIGL		2	526.28754	1051.5678	100.31	B*14	91137 SLC25A46
TFPNIASATKF		2	598.81896	1196.63065	92.12	A*23	3162 HMOX1
VFIDKQTNL		2	539.30048	1077.59368	69.36	A*23	10658 CELF1
VYSHVIQKL		2	543.81849	1086.62971	53.14	A*23	10993 SDS
LQIQRNVTL		2	542.82703	1084.64678	72.76	B*14	3638 INSIG1
RLLPGNATISK		2	585.35358	1169.69988	52.63	A*03	54625 PARP14
DQQVRYNAL		2	553.78333	1106.55937	63.16	B*14	51606 ATP6V1H
VEDELVKKY		2	561.8056	1122.60393	49.43	B*44	9031 BAZ1B
AVALPLQTK		2	470.79486	940.58245	69.91	A*03	5356 PLRG1
EEVEQGVKF		2	532.76642	1064.52556	63.68	B*44	23423 TMED3
KVLSSLVTLNK		2	601.37939	1201.75151	65.91	A*03	8874 ARHGEF7
DVQLRLNSI		2	529.30328	1057.59929	92.27	B*14	5519 PPP2R1B
IYNGDMEKILL		2	654.84717	1308.68706	100.39	A*23	664 BNIP3
QEVDSIFKAW		2	647.32745	1293.64763	105.36	B*44	3394 IRF8
RIGKVGNGQK		2	500.30627	999.60527	21.83	A*03	5713 PSMD7
ILNKKLLSR		2	542.86353	1084.71977	41.97	A*03	25966 C2CD2
SEDEIKKAY		2	541.77179	1082.5363	36.22	B*44	7266 DNAJC7
KFLQVGGNTF		2	555.80066	1110.59404	84.43	A*23	3055 HCK
SEAGSHIIQRM		2	614.8089	1228.61052	46.7	B*44	3107 HLA-C
DRLLALNSL		2	507.80051	1014.59374	100	B*14	5591 PRKDC
SEIFHSQSF		2	541.25098	1081.49468	71.34	B*44	151011 SEPT10
TFDDIVHSF		2	540.75332	1080.49936	102.5	C4	2194 FASN
QEFAGPSGKLSL		2	617.32751	1233.64775	81.7	B*44	25840 METTL7A
DRYLLGTSL		2	519.28442	1037.56157	93.79	B*14	445 ASS1
VMAPRTVLL		2	500.30441	999.60155	83.1	E	3106 ASS1
NPYSRLMAL		2	532.78143	1064.55559	88.31	B*14	79876 UBA5

VRNPKILIL		2	533.36072	1065.71416	73.75	B*14	340273 ABCB5
VRNPKILLL		2	533.36072	1065.71416	73.75	B*14	5244 ABCB4
VYLPNINKI		2	537.32104	1073.63481	89.38	A*23	9886 RHOBTB1
VMAPRTLVL		2	500.30441	999.60155	83.1	E	3105 HLA-A
VGLIRNLAL		2	484.81601	968.62474	94.21	B*14	1499 CTNNB1
RYLGKVLEL		2	545.83447	1090.66167	72.47	A*23	23277 KIAA0664
KAFQATQQK		2	525.29041	1049.57353	24.32	A*03	80854 SETD7
TYGEIFEKF		2	567.27925	1133.55122	94.5	A*23	4718 NDUFC2
NENSLFKSL		2	526.27423	1051.54119	81.94	B*44	1213 CLTC
KFIDTTSKF		2	543.79513	1086.58299	59.29	A*23	6122 RPL3
SEDGLLKLW		2	530.78687	1060.56645	111.15	B*44	55234 SMU1
DNVVRIWAL		2	543.3089	1085.61052	113.84	B*14	54521 WDR44
AEGDLIEHF		2	515.7453	1030.48332	83.7	B*44	10949 HNRNPA0
AEHIESRTL		2	528.2774	1055.54753	38.31	B*44	123 PLIN2
NEFPEPIKL		2	543.79498	1086.58269	93.8	B*44	7879 RAB7A
AEIVEGENHTY		2	631.28876	1261.57024	52.14	B*44	2316 FLNA
NEVERTQAL		2	530.27484	1059.54241	44.39	B*44	253260 RICTOR
DEAVGVQKW		2	516.26117	1031.51506	68.44	B*44	9703 KIAA0100
DQFQKVLSL		2	539.30029	1077.59331	98.39	B*14	55250 ELP2
DEFSEAIKAF		2	578.77948	1156.55168	107.68	B*44	30844 EHD4
SEGGTVKNY		2	477.72992	954.45256	31.11	B*44	10266 RAMP2
VFDEAIRAV		2	510.27948	1019.55168	80.97	C4	5879 RAC1
SEEDLKVLF		2	540.28442	1079.56157	98.24	B*44	5725 PTBP1
SPYLRPLTL		2	530.31311	1059.61894	91.1	B*14	256281 NUDT14
AYLPVNESF		2	520.25824	1039.5092	103.09	A*23	1938 EEF2
EEALILDNKY		2	604.31378	1207.62029	81.06	B*44	6709 SPTAN1
KIADRFLLY		2	569.83453	1138.66178	82.41	A*03	8543 LMO4

NENDIITHF		2	551.7616	1102.51592	82.03	B*44	9439 MED23
EEEALASKRF		2	590.30389	1179.60051	47.81	B*44	6525 SMTN
DELDSKLNK		2	548.76129	1096.51531	72.24	B*44	397 ARHGDIB
AEELFARKF		2	555.80066	1110.59404	66.26	B*44	1213 CLTC
ALKTGIVAK		2	450.79739	900.58751	37.99	A*03	79002 C19orf43
TENDIRVMF		2	562.77374	1124.54021	89.4	B*44	10658 CELF1
GVHGGILNK		2	447.76117	894.51506	34.03	A*03	345456 PFN3
GVHGGLINK		2	447.76117	894.51506	34.03	A*03	5216 PFN1
QETSFTKEAY		2	602.28009	1203.5529	53.47	B*44	7178 TPT1
KESTLHLVL		2	520.31055	1039.61382	71.53	B*44	7316 UBC
TYQEVAQKF		2	557.28229	1113.5573	61.86	A*23	51816 CECR1
IFKPPDPDNTF		2	645.82172	1290.63616	85.43	A*23	64112 MOAP1
SQVDRLVAL		2	500.79263	1000.57799	81.44	B*14	79763 ISOC2
AEIRHVLVTL		2	575.85077	1150.69426	73.87	B*44	4637 MYL6
AIQNPTMINK		2	565.30518	1129.60307	54.69	A*03	6668 SP2
AEKLITQTF		2	525.79492	1050.58257	74.02	B*44	10726 NUDC
VFSTVVIHF		2	524.79456	1048.58183	105.56	A*23	3156 HMGCR
AENISRVLY		2	532.79022	1064.57317	71.02	B*44	5834 PYGB
YRKLFDLAL		2	569.83441	1138.66155	93.1	B*14	23191 CYFIP1
GTAAKSITK		2	438.76108	876.51488	22.66	A*03	55303 GIMAP4
SESAQSKML		2	490.73923	980.47118	42.47	B*44	100507714 LOC100507714
DGQVRVAEL		2	493.76666	986.52605	69.12	B*14	139425 DCAF8L1
EEISTLVQKL		2	580.33191	1159.65654	94.39	B*44	84545 MRPL43
AVYSHVIQK		2	522.79535	1044.58342	41.66	A*03	10993 SDS
AEDKENYKKF		2	636.31702	1271.62676	30.3	B*44	3320 HSP90AA1
APFLRNVEL		2	529.80292	1058.59856	90.45	B*14	23019 CNOT1
LRFPGQLNA		2	508.28751	1015.56774	78.63	B*1402	347733 TUBB2B

IVAGTLTNK		2	458.77664	916.54601	46.16	A*03	374291 NDUFS7
RLFVGSIPK		2	508.81598	1016.62468	62.66	A*03	10236 HNRNPR
GESVLKLTf		2	497.28406	993.56084	97.12	B*44	26959 HBP1
YYFEGIKQTF		2	648.31915	1295.63103	93.47	A*23	10598 AHSA1
YFDPANGKF		2	529.75067	1058.49407	77.99	C4	1938 EEF2
DRYIFASNL		2	549.78229	1098.5573	93.29	B*14	1633 DCK
NYIDKVRFL		2	584.32965	1167.65203	83.48	A*23	7431 VIM
EEGPDVLRW		2	550.77197	1100.53667	92.11	B*44	10483 SEC23B
VEELFERKY		2	606.81677	1212.62627	61.29	B*44	2969 GTF2I
SDEELKKAY		2	541.77179	1082.5363	36.22	B*44	202052 DNAJC18
AVAIKAmAK	M7(Oxidation)	2	459.77545	918.54363	40	A*03	1984 EIF5A
IYDKFIAQL		2	555.81335	1110.61943	97.64	A*23	11243 PMF1
KFLDPITGTF		2	569.81024	1138.61321	105.74	A*23	9101 USP8
AVYGGFKSK		2	478.76354	956.5198	37.95	A*03	125 ADH1B
DEIENVAKQF		2	596.79572	1192.58415	89.21	B*44	55907 CMAS
KVFGGTVHKK		2	550.83228	1100.65727	23.42	A*03	8833 GMPS
TPISRLVAL		2	485.30804	969.60881	90.36	B*14	140461 ASB8
EYTNIPLKF		2	587.81061	1174.61394	112.24	A*23	2158 F9
DEAIRAVL		2	443.75327	886.49925	79.92	B*44	5879 RAC1
AYLEAIHNF		2	539.27179	1077.5363	85.92	A*23	1175 AP2S1
NESEEVROF		2	569.26215	1137.51702	50.7	B*44	826 CAPNS1
ATEQPLTAK		2	479.7637	958.52013	36.12	A*03	64374 SIL1
IYIKQIKTF		2	577.35266	1153.69805	69.22	A*23	5934 RBL2
VYVQHPITF		2	552.29742	1103.58757	79.39	A*23	9516 LITAF
TEIDGRSISLY		2	627.32196	1253.63664	85.64	B*44	4691 NCL
AVFPNEDGSLQK		2	652.8277	1304.64812	64.93	A*03	50865 HEBP1
EEDPTTSGIRLF		2	682.8382	1364.66911	99.16	B*44	10332 CLEC4M

SEPDFVAKFY		2	601.78998	1202.57268	96.24	B*44	55017 C14orf119
NEETFLKKY		2	586.30304	1171.5988	54.65	B*44	213 ALB
EEPTVIKKY		2	553.80817	1106.60906	45.79	B*44	27131 SNX5
VYVVGTAHF		2	496.76337	992.51946	78.14	A*23	80305 TRABD
GEAVVNRVF		2	495.77191	990.53655	69.75	B*44	5698 PSMB9
TETTSTLLRY		2	586.79333	1172.57939	53.5	B*44	1571 CYP2E1
EEVLLVRNL		2	542.82135	1084.63542	91.16	B*44	79567 FAM65A
EEVHDLERKY		2	659.32544	1317.6436	41.25	B*44	4676 FAM65A
QIFVKTLTGK		2	567.84772	1134.68816	60.96	A*03	6233 NAP1L4
KYGKVWGF		2	492.76834	984.52941	67.64	A*23	1576 CYP3A4
NYIEGTKLF		2	542.78729	1084.56731	87.69	A*23	84735 CNDP1
SEGELVVKF		2	504.27374	1007.54021	84.95	B*44	3635 INPP5D
KLGGVIKEK		2	486.31589	971.6245	30.69	A*03	51602 NOP58
DELLRIVSI		2	529.31567	1057.62407	116.6	B*44	66008 TRAK2
LQTTTRQEL		2	494.77454	988.5418	43.74	B*14	27339 PRPF19
VFNDVRLLL		2	544.82654	1088.6458	110.58	A*23	829 CAPZA1
RVFVVGmTK	M9(Oxidation)	2	604.84444	1208.68161	57.6	A*03	6342 SCP2
VPYLRDLGL		2	523.30554	1045.60381	102.8	B*14	9619 ABCG1
HEAERNIAL		2	526.77759	1052.5479	44.23	B*44	5903 RANBP2
KVTEGSFVYK		2	579.31354	1157.6198	48.14	A*03	2665 GDI2
FYDDKVSAL		2	529.26288	1057.51848	74.96	C4	64759 TNS3
NRFPVNSL		2	509.27728	1017.54729	74	B*14	9527 GOSR1
HRVSVILKL		2	532.8504	1064.69353	61.74	B*14	6999 TDO2
ALPSRILLWK		2	598.87958	1196.75188	86.47	A*03	54587 MXRA8
AEGDLVRL		2	493.28732	985.56737	97.81	B*44	4689 NCF4
KVANIILSY		2	510.80798	1020.60869	85.34	A*03	80208 SPG11
TQTVRVVAL		2	493.80319	986.59911	71.06	B*14	10654 PMVK

KEIFLRELI		2	580.85547	1160.70366	89.1	B*44	3320 HSP90AA1
DENPQQLKL		2	542.78522	1084.56316	70.26	B*44	974 CD79B
VLAPEGSVPNK		2	555.81122	1110.61516	51.97	A*03	9908 G3BP2
NQYLRVSL		2	496.7796	992.55193	80.09	B*14	9236 CCPG1
YYISPRITF		2	580.31091	1159.61455	98.2	A*23	640 BLK
YYISPRLTF		2	580.31091	1159.61455	98.2	A*23	6503 SLA
DETVRVVAL		2	501.28479	1001.5623	85.39	B*44	7791 ZYX
RILSGVVTK		2	486.81342	972.61955	46.53	A*03	6205 RPS11
VFDIHVIDF		2	552.78925	1104.57121	120.65	C4	11328 FKBP9
DQAVRTMEI		2	531.76581	1062.52434	70.16	B*14	51411 BIN2
VIDDKVAVL		2	486.2919	971.57652	78.41	C4	85358 SHANK3
DQVTRSVAF		2	511.76688	1022.52648	68.64	B*14	125061 AFMID
SVSNVVITK		2	473.7819	946.55652	50.88	A*03	2060 EPS15
EEILKVEQKY		2	639.85083	1278.69438	60.05	B*44	389217 SETP20
VYKVPPTF		2	549.305	1097.60272	102.33	A*23	284119 PTRF
EELQQKVSF		2	562.28503	1123.56279	54.21	B*44	6774 STAT3
KLPGGSYMAK		2	526.28357	1051.55987	43.57	A*03	3127 HLA-DRB5
AYVHmVTHF	M5(Oxidation)	2	560.76594	1120.5246	55.99	A*23	7009 TMBIM6
RLQSKVTAK		2	515.82172	1030.63616	23.18	A*03	445 ASS1
MRLAVGALL		2	472.29135	943.57543	100.81	B*14	7018 TF
TEVLKNMGY		2	527.7655	1054.52373	67.02	B*44	128866 CHMP4B
EEVLIPDQKY		2	617.32166	1233.63603	77.28	B*44	26224 FBXL3
GTMTGMLYK		2	501.24307	1001.47887	65.22	A*03	653252 TIMM23B
NRFIRDDQL		2	588.80975	1176.61223	55.41	B*14	83938 C10orf11
EEIAFLKKL		2	545.82885	1090.65043	82.95	B*44	7431 VIM
TYLEKAIKI		2	539.82874	1078.65019	69.82	A*23	7874 USP7
RVLEKDSVTLK		2	644.38512	1287.76296	41.71	A*03	2214 FCGR3A

KVYENPTY		2	588.78247	1176.55766	59.37	A*03	7913 DEK
AEVPKEHW		2	498.25061	995.49394	46.41	B*44	6303 SAT1
LRYPMAVGL		2	510.2887	1019.57012	91.13	B*14	25873 RPL36
RVLNKLGGVK		2	542.35333	1083.69939	36.13	A*03	475 ATOX1
AEITDKLGL		2	480.2738	959.54033	82.48	B*44	377 ARF3
KYNPVVIDF		2	547.79718	1094.58708	92.98	A*23	731 C8A
RYLQTLTTI		2	554.82159	1108.63591	81.6	A*23	2040 STOM
NRLPKPVLL		2	525.34503	1049.68279	68.85	B*14	64210 MMS19
TRHPFLTAL		2	528.30322	1055.59917	68.19	B*14	208 AKT2
IRNPKILL		2	540.36835	1079.72942	77.46	B*14	8647 ABCB11
QEFDPPEKF		2	568.76642	1136.52556	80.9	B*44	1571 CYP2E1
KTKLLGSTK		2	488.31323	975.61919	26.18	A*03	57513 CASKIN2
VFLRAINKF		2	554.33716	1107.66704	73.33	A*23	1794 DOCK2
NEASVLHNL		2	498.75888	996.51048	68.72	B*44	79784 MYH14
VYVQNVVKL		2	531.32111	1061.63494	81.99	A*23	8943 AP3D1
VLYDRVLYK		2	584.83984	1168.67241	71.56	A*03	6730 SRP68
LRQGAMTAL		2	480.76825	960.52922	71.27	B*14	79626 TNFAIP8L2
SESAQSKmL	M8(Oxidation)	2	498.73669	996.46611	42.49	B*44	100507714 LOC100507714
HEAEVLKQL		2	533.7981	1066.58891	55.16	B*4402	3925 STMN1
VMAPRTLIL		2	507.31213	1013.61699	89.87	E	3107 HLA-C
VMAPRTLLL		2	507.31213	1013.61699	89.87	E	3105 HLA-A
TYTDRVFFL		2	581.30048	1161.59368	106.36	A*23	23654 PLXNB2
AEIDARNSDF		2	569.26221	1137.51714	58.63	B*44	6711 SPTBN1
DQDVRHLAL		2	533.78564	1066.56401	64.02	B*14	55619 DOCK10
NGATRKLAL		2	472.2876	943.56792	42.33	B*14	3301 DNAJA1
VYIKHPVSL		2	528.31586	1055.62444	58.1	A*23	5714 PSMD8
AEDGPTTRF		2	497.23523	993.46318	49.59	B*44	51733 UPB1

KYQDILNEI		2	568.30316	1135.59905	93.38	A*23	10788 IQGAP2
RYQDIIHSI		2	572.80884	1144.6104	72.08	A*23	9031 BAZ1B
DGMERPSSL		2	496.22919	991.4511	56.84	B*14	23248 RPRD2
KLPSYGMQK		2	526.28357	1051.55987	43.57	A*03	170506 DHX36
GRHIVAVL		2	432.77438	864.54149	51.86	B*14	55577 NAGK
SEPDFVAKF		2	520.25818	1039.50908	85.76	B*44	55017 C14orf119
KYGPVFSF		2	472.74744	944.4876	92.16	A*23	1595 CYP51A1
EENKLVKKI		2	550.83722	1100.66716	35.47	B*44	989 SEPT7
AYVHMTVTHF		2	552.76807	1104.52886	66.45	A*23	7009 TMBIM6
NENDIRVMF		2	569.27142	1137.53557	88.82	B*44	10659 CELF2
DQTKRLEL		2	501.78229	1002.5573	50.84	B*14	9371 KIF3B
RVYGLTTK		2	497.78738	994.56749	37.02	A*03	10015 PDCD6IP
SFLDPIKAYL		2	583.82623	1166.64519	123.93	A*23	221395 GPR116
RYLDKTEQW		2	619.81189	1238.6165	55.12	A*23	720 C4A
VRYEGSYAL		2	529.2688	1057.53033	65.21	B*14	8436 SDPR
EEAEIIRKY		2	575.80865	1150.61003	50.66	B*44	142 PARP1
VYVDLGGSHVF		2	596.80316	1192.59905	95.23	A*23	9790 BMS1
DRLVASTL		2	437.7533	874.49932	68.27	B*14	6614 SIGLEC1
VYLPTHTSL		2	515.7818	1030.55632	75.48	A*23	29116 MYLIP
GVADKILKK		2	486.31586	971.62444	41.77	A*03	9111 NMI
NRFYHEEL		2	554.2641	1107.52092	50.37	B*14	51759 C9orf78
NRLAMATAL		2	480.76825	960.52922	71.27	B*14	2615 LRRC32
AEALPKQSV		2	471.7662	942.52513	46.94	B*44	689 BTF3
YYLTPDGQRF		2	630.30634	1259.60539	79.75	A*23	57834 CYP4F11
EEAQPIVTKY		2	589.30878	1177.61028	60.43	B*44	221092 HNRNPUL2
ALKNPPINTK		2	548.32953	1095.65178	38.44	A*03	10092 ARPC5
ATSNVHMVK		2	493.75769	986.5081	29.23	A*03	25959 KANK2

DRVTIQEL		2	487.2692	973.53111	73.67	B*14	8678 BECN1
DEVIIPHSGW		2	576.78784	1152.56841	94.98	B*44	1500 CTNND1
DRYPNQTL		2	503.75122	1006.49516	52.8	B*14	79603 CERS4
AYVHmVTHF	M5(Oxidation)	2	560.76551	1120.52374	57.98	A*23	7009 TMBIM6
ASFDKAKLK		2	504.29764	1007.588	32.49	A*03	9168 TMSB10
EELEQKYTY		2	601.78247	1202.55766	59.12	B*44	6772 STAT1
RLKEAYSVK		2	547.32159	1093.63591	30.78	A*03	10594 PRPF8
YYPRVEYGF		2	597.28503	1193.56279	85.22	A*23	720 C4A
KLKSRGNTK		2	516.31958	1031.63188	21.36	A*03	25994 HIGD1A
RFDHVITNm	M9(Oxidation)	2	574.7793	1148.55132	49.04	A*23	713 C1QB
NEINEKIAPSF		2	631.32428	1261.64128	78.45	B*44	1373 CPS1
IRVGHAVL		2	432.77438	864.54149	51.86	B*14	51399 TRAPPC4
KLEKAIK		2	450.79739	900.58751	37.99	A*03	132203 SNTN
LEEKAmEEL	M6(Oxidation)	2	554.2641	1107.52092	50.37	B*44	11004 KIF2C
PFVDHVFTF		2	554.77667	1108.54607	109.04	A*23	55299 BRIX1
SVDPKNYPK		2	524.27679	1047.54631	33.17	A*03	3553 IL1B
DQARHYLL		2	508.26944	1015.5316	57.74	B*14	283237 TTC9C
VQLIRSWSL		2	551.32416	1101.64104	98.62	B*14	5339 PLEC
AILDKTTNK		2	502.29236	1003.57744	31.83	A*03	5937 RBMS1
QIDSPLNGK		2	486.26129	971.51531	51.57	A*03	7412 VCAM1
NRVLHQEL		2	504.78275	1008.55821	40.58	B*14	154810 AMOTL1
LPDERTISL		2	522.29004	1043.5728	79.94	n.a.	1477 CSTF1
DRVAHMEF		2	502.7345	1004.46172	57.06	B*14	6711 SPTBN1
KVAPAPAVVK		2	490.31836	979.62944	38.55	A*03	6130 RPL7A
KVAGAATPK		2	421.75833	842.50939	22.96	A*03	3007 HIST1H1D
EELFSHKL		2	558.30811	1115.60893	74.14	B*44	387680 FAM21A
RVKLPSGSKK		2	550.35065	1099.69402	24.36	A*03	6132 RPL8

TYIPVPAKI		2	501.30478	1001.60228	86.51	A*23	6482 ST3GAL1
DPYLRSLEL		2	553.29749	1105.58769	101.04	B*14	29882 ANAPC2
VmAPRTVLL	M2(Oxidation)	2	508.30191	1015.59654	83.14	E	3106 HLA-B
DQTIRIHGL		2	526.7959	1052.58452	66.29	B*14	55234 SMU1
DRmVGQVL	M3(Oxidation)	2	467.24448	933.48168	71.45	B*14	1968 EIF2S3
QLYWSHPRK		2	607.82489	1214.6425	39.07	A*03	6235 RPS29
DQFERIKTL		2	575.31665	1149.62602	66.94	B*14	5566 PRKACA
DTFIRHIAL		2	543.30865	1085.61003	85.38	B*14	654816 NCF1B
NQYQRLSL		2	511.27469	1021.5421	68.81	B*14	22876 INPP5F
GTLSGWILSK		2	531.30273	1061.59819	92.6	A*03	821 CANX
EESGARINI		2	494.75635	988.50542	58.29	B*44	54039 PCBP3
SESAQSKmL	M8(Oxidation)	2	498.73672	996.46617	29.75	B*44	3127 HLA-DRB5
TFDASRTTF		2	523.25092	1045.49455	66.15	C*4	8650 NUMB
SEIENVHGF		2	516.24298	1031.47869	66.11	B*44	1739 DLG1
AEIEKLGQKY		2	589.82446	1178.64165	48.81	B*44	51077 FCF1
VVYPWTQRF		2	598.31653	1195.62578	93.84	Artefact	3043 HBB
EEIAIIPSKKL		2	620.87915	1240.75102	72.4	B*44	6218 RPS17
AEVDKVTGRF		2	561.30109	1121.5949	52.29	B*44	6227 RPS21
STNKISTAK		2	475.26886	949.53044	22.16	A*03	90865 IL33
SRFAHTVV		2	458.75339	916.4995	42.01	B*14	3700 ITIH4
AYVHmVTHF	M5(Oxidation)	2	560.76563	1120.52397	66.49	A*23	7009 TMBIM6
NEMPISQLL		2	522.77307	1044.53887	119.86	B*44	91937 TIMD4
DRMVGQVL		2	459.24713	917.48699	71.55	B*14	1968 EIF2S3
EEEEAPKKI		2	507.77661	1014.54595	31.45	B*44	64092 SAMSN1
LRLLIHQSL		2	546.84784	1092.6884	73.51	B*14	3190 HNRNPK
EENTNILKF		2	554.28735	1107.56743	84.78	B*44	29766 TMOD3
VYISEHEHF		2	580.77203	1160.53679	55.6	A*23	1209 CLPTM1

DELERITKL		2	558.81598	1116.62468	74.93	B*44	25831 HECTD1
DAHLRPTSL		2	505.27475	1009.54222	52.26	B*14	85456 TNKS1BP1
AIYGTRKFK		2	542.31897	1083.63066	34.59	A*03	219972 MPEG1
NRGDFFMTL		2	550.76324	1100.51921	102.12	B*14	64601 VPS16
DRYLPDTL		2	496.75571	992.50414	84.79	B*14	1312 COMT
KEIGDVENW		2	545.26398	1089.52068	71.95	B*44	2647 BLOC1S1
EEANLMKTL		2	524.77045	1048.53362	75.68	B*44	4067 LYN
QLYKEQLAK		2	560.82166	1120.63603	40.66	A*03	4627 MYH9
ATDKSFVEK		2	512.76898	1024.53069	31.15	A*03	79784 MYH14
SYIEHIFEI		2	575.79248	1150.57768	110.62	A*23	8682 PEA15
AYVHmVTHF	M5(Oxidation)	2	560.76576	1120.52425	51.53	A*23	7009 TMBIM6
VmAPRTLVL	M2(Oxidation)	2	508.30191	1015.59654	83.14	E	3105 HLA-A
QELIEASNW		2	545.26398	1089.52068	71.95	B*44	26610 ELP4
KYSDITIMF		2	559.28339	1117.5595	103.25	A*23	2593 GAMT
ALYAQARAK		2	496.28763	991.56798	31.79	A*03	3698 ITIH2
ILFDGIPEK		2	572.83423	1144.66118	105.14	A*03	4594 MUT
SRYLNEKAV		2	540.29535	1079.58342	40.82	B*14	8301 PICALM
VYNENLVHMI		2	616.31091	1231.61455	89.74	A*23	10286 BCAS2
AELTKVFEI		2	525.29712	1049.58696	97.99	B*44	2764 GMFB
QVYRGALQK		2	531.80609	1062.60491	33.63	A*03	4599 MX1
EEIGSRNFF		2	549.7641	1098.52092	79.72	B*44	5829 PXN
LEAQHQAL		2	455.24289	909.4785	42.81	B*44	5339 PLEC
SEAGSHTLQW		2	558.25928	1115.51128	65.02	B*44	3133 HLA-E
RFSLNTVEL		2	539.79797	1078.58867	72.61	A*23	8633 UNC5C
RYIANTVEL		2	539.79797	1078.58867	72.61	A*23	6185 RPN2
EEIAKVEKL		2	529.80811	1058.60893	52.28	B*44	10972 TMED10
EEVKQTKRL		2	565.82996	1130.65264	24.86	B*44	9619 ABCG1

DRFANQIL		2	488.76379	976.52031	79.36	B*14	5053 PAH
RYLPDTLLL		2	552.32587	1103.64446	106.02	A*23	1312 COMT
SRSDDLAL		2	449.74057	898.47386	44.3	B*14	9314 KLF4
QRAQRAQQL		2	549.80951	1098.61174	25.61	B*14	84445 LZTS2
IYQRDPLKL		2	573.33734	1145.66741	62.96	A*23	6778 STAT6
VIGTVTSGK		2	431.25561	861.50394	39.23	A*03	462 SERPINC1
KLPGGSYmAK	M8(Oxidation)	2	534.28125	1067.55522	34.74	A*03	3127 HLA-DRB5
EEVQFLKTL		2	553.80804	1106.60881	94.23	B*44	16 AARS
VFVDRTL DL		2	539.30048	1077.59368	69.36	A*23	152579 SCFD2
ATALPTGTSK		2	473.76367	946.52007	40.51	A*03	6477 SIAH1
DRFQPNMTL		2	561.27374	1121.54021	83.69	B*14	5699 PSMB10
MRMATPLLM		2	532.27637	1063.54546	94.35	B*14	972 CD74
SEADKKKVL		2	509.30029	1017.59331	25.28	B*44	3303 HSPA1A
NYDLALKYF		2	573.7948	1146.58232	104.55	A*23	6400 SEL1L
IYKGGTSR		2	497.7872	994.56713	30.65	A*03	2934 GSN
SRISGEImEL	M8(Oxidation)	2	575.79248	1150.57768	110.62	B*14	54832 VPS13C
IYIPPTNKF		2	546.80771	1092.60814	79.63	A*23	3698 ITIH2
YEFERTTSI		2	573.27728	1145.54729	69.25	B*44	79959 CEP76
SEIGQKQKL		2	515.79791	1030.58855	32.13	B*44	29780 PARVB
TPYTRVLEL		2	546.30823	1091.60918	86.98	B*14	100820829 MYZAP
KIGDFGLTK		2	489.78455	978.56182	60.54	A*03	3716 JAK1
SLTSSKGQLQK		2	645.37482	1289.74236	46.37	A*03	123 PLIN2
NESKTILKL		2	523.31592	1045.62456	57.81	B*44	8899 PRPF4B
KEVKDNQEm	M9(Oxidation)	2	568.76642	1136.52556	80.9	B*44	2967 GTF2H3
KYPENFLL		2	585.81337	1170.61947	114.71	A*23	5499 PPP1CA
VIFTGGVGK		2	439.26077	877.51427	61.63	A*03	10390 CEPT1
KTLGKIAEK		2	494.31335	987.61943	51.36	A*03	10648 SCGB1D1

EYLTKVDKL		2	554.8161	1108.62493	60.99	A*23	1213 CLTC
VEELFERKY		3	404.88019	1212.62601	61.25	B*44	2969 GTF2I
TRNPLTLVI		2	513.81842	1026.62956	99.6	B*14	189 AGXT
DEARNLHSKW		2	628.3125	1255.61772	39.24	B*44	6711 SPTBN1
AELPLDYKF		2	548.28937	1095.57146	98.47	B*44	221294 NT5DC1
VQVARNAL		2	435.76132	870.51537	48.77	B*14	6614 SIGLEC1
RTKKVGIVGK		2	543.36108	1085.71489	24.16	A*03	6168 RPL37A
AYVHmVTHF	M5(Oxidation)	2	560.76567	1120.52406	54.05	A*23	7009 TMBIM6
IYIAGHPAF		2	494.76593	988.52458	79.56	A*23	3191 HNRNPL
QRVADRLGL		2	514.3031	1027.59892	55.48	B*14	5634 PRPS2
VMAPRTLVL		2	500.30429	999.6013	84.82	E	3105 HLA-A
RLAGMTLTY		2	513.27539	1025.5435	79.27	A*03	5937 RBMS1
SEVGDTQVVVF		2	590.29828	1179.58928	73.11	B*44	10694 CCT8
ALYSGVHKK		2	501.78973	1002.57219	27.22	A*03	23328 SASH1
SENPQGTHF		2	508.72495	1016.44261	42.85	B*44	26224 FBXL3
KTYGEIFEK		2	557.79248	1114.57768	52.53	A*03	4718 NDUFC2
VRSVRKNSL		2	529.82495	1058.64263	25.37	B*14	3398 ID2
TYVSGTLRF		2	522.27948	1043.55168	80.29	A*23	10390 CEPT1
RVGTVIGSNK		2	515.80365	1030.60002	32.53	A*03	142 PARP1
ATVAVPLVGK		2	477.80246	954.59764	75.66	A*03	79139 DERL1
KLYEQLSGK		2	533.30042	1065.59355	42.63	A*03	5037 PEBP1
VVMRDPASK		2	501.77341	1002.53954	33.79	A*03	3181 HNRNPA2B1
SEVPVARVW		2	521.78729	1042.56731	81.08	B*44	3484 IGFBP1
RLGKQGRR		2	485.80539	970.6035	53.72	B*14	23408 SIRT5
GTYVKPLSNK		2	553.8139	1106.62053	38.03	A*03	51 ACOX1
TEANVVRKF		2	532.29816	1063.58904	44.62	B*44	5768 QSOX1
KTTQNLAQK		2	516.29572	1031.58415	22.53	A*03	10791 VAMP5

LQTTRAEL		2	466.26385	931.52043	49.17	B*14	339390 CLEC4G
RPFERTITM		2	575.80536	1150.60344	57.23	B*14	6386 SDCBP
RYIDLPTSL		2	595.84241	1190.67754	110.42	A*23	1557 CYP2C19
RYIDLLPTSL		2	595.84241	1190.67754	110.42	A*23	1559 CYP2C9
KYLSVQGQLF		2	591.82935	1182.65141	89.39	A*23	23787 MTCH1
AEFKEAFQLF		2	615.31335	1229.61943	110.45	B*44	4637 MYL6
EELNDLIQRF		2	638.82996	1276.65264	107.36	B*44	5108 PCM1
DRAHIAQL		2	462.25632	923.50536	47.77	B*14	8218 CltCL1
VVNKVPLTGK		2	527.83423	1054.66118	42.72	A*03	90488 C12orf23
FYLEGGFSKF		2	597.79486	1194.58245	101.42	A*23	1848 DUSP6
EEVFQNaNF		2	549.24792	1097.48857	92.89	B*44	6117 RPA1
AEDDFKKVL		2	532.78485	1064.56243	61.09	B*44	5611 DNAJC3
LFWSVQGSLL		2	575.31848	1149.62969	96.81	A*23	23140 ZZEF1
GTAPAFKQK		2	474.26888	947.53049	28.9	A*03	4638 MYLK
TEQSQIKGYVW		2	669.83838	1338.66948	77.87	B*44	55851 PSENE1
KIADFGLAR		2	495.79001	990.57274	63.71	A*03	2264 FGFR4
KLADFGLAR		2	495.79001	990.57274	63.71	A*03	1019 CDK4
EEIQQLAQF		2	631.33032	1261.65337	80.86	B*44	6709 SPTAN1
RLVQGSILK		2	507.32663	1013.64598	58.83	A*03	5111 PCNA
DRVAHILL		2	468.78479	936.5623	70.13	B*14	64601 VPS16
QYIDKLNEL		2	568.30316	1135.59905	93.38	A*23	55704 CCDC88A
RYLEKPMEI		2	589.81555	1178.62383	62.11	A*23	6774 STAT3
HRFPFSSAL		2	531.27942	1061.55156	74.35	B*14	23400 ATP13A2
EEPQASVTY		2	576.28253	1151.55779	46.62	B*44	9672 SDC3
EEASLLHQF		2	537.26654	1073.5258	82.79	B*44	6711 SPTBN1
RIDGPTGQK		2	486.26746	971.52764	24.65	A*03	4052 LTBP1
QIASFILLR		2	530.82916	1060.65105	103.56	A*03	55303 GIMAP4

KYIDQKFVL		2	577.33435	1153.66142	73.49	A*23	5528 PPP2R5D
VQMMTAK		2	404.70654	808.40581	40.27	artefact	808 CALM3
SVYVYKVLK		2	549.83148	1098.65569	61.33	A*03	440689 HIST2H2BF
KESPLLFKF		2	554.82379	1108.64031	86.38	B*44	4478 MSN
SYMGHFDLL		2	541.75208	1082.49687	101	A*23	83443 SF3B5
EDNGIIFAF		2	503.7634	1006.51952	83.59	B*44	6124 RPL4
DRLIDRITL		2	557.83246	1114.65764	86.63	B*14	23345 SYNE1
DQVYRGAL		2	461.24301	921.47875	59.98	B*14	4599 MX1
SETLKHLVL		2	520.31055	1039.61382	71.53	B*44	56001 NXF2
YTRPTPVQK		2	545.30591	1089.60454	30.98	A*03	1654 DDX3X
AIAPKGSEK		2	450.76077	900.51427	22.84	A*03	23060 ZNF609
KYPDRVPVI		2	543.81866	1086.63005	65.54	A*23	23710 GABARAPL1
DRYGGQPLF		2	526.76135	1052.51543	81.24	B*14	221092 HNRNPUL2
SRLDTIRQAL		2	586.84076	1172.67424	66.98	B*14	1544 CYP1A2
TEAPVLNIQF		2	566.30591	1131.60454	123.76	B*44	161 AP2A2
mEAmKTNILLI	M1(Oxidation) M4(Oxidation)	2	654.84717	1308.68706	100.39	B*44	256309 CCDC110
KIFSGVFVK		2	512.81294	1024.6186	68.16	A*03	285855 RPL7L1
VIGTVTSGK		2	431.25552	861.50377	41.38	A*03	462 SERPINC1
HRDSSLAL		2	449.74057	898.47386	44.3	B*14	60558 GUF1
TTHSRSPI		2	449.74057	898.47386	44.3	B*14	80067 DCAF17
NETLIVSKF		2	525.79486	1050.58245	82.57	B*44	79084 WDR77
MRLGGRLVL		2	507.81543	1014.62358	72.82	B*14	51816 CECR1
VVGVGmTK	M6(Oxidation)	2	403.72571	806.44414	46.34	A*03	6342 SCP2
DELERFTSM		2	564.25537	1127.50347	88.51	B*44	1729 DIAPH1
QIDSPLSGK		2	472.75595	944.50463	53.67	A*03	7412 VCAM1
EELDSLKATI		2	616.34247	1231.67766	111.3	B*44	94239 H2AFV

KYEELPPAF		2	572.28961	1143.57195	106.66	A*23	8775 NAPA
VYFPDQHINF		2	640.30896	1279.61064	96.02	A*23	117583 PARD3B
KVETFSGVYK		2	579.31354	1157.6198	48.14	A*03	6201 RPS7
PFLDIQKRF		2	582.33209	1163.65691	80.5	A*23	4725 NDUFS5
KLAAALSGIK		2	486.31589	971.6245	30.69	A*03	100507321 ERVK13-1
SEAEHQRAY		2	545.74896	1090.49065	23.63	B*44	3133 HLA-E
KFDDGAVFL		2	506.26056	1011.51384	94.89	n.a.	4659 PPP1R12A
RLGNSLLK		2	507.32663	1013.64598	58.83	A*03	29894 CPSF1
IYLLIHNNF		2	573.81885	1146.63042	99.91	A*23	963 CD53
NRNVRYLTL		2	574.83026	1148.65324	59.96	B*14	1646 AKR1C2
DRLSASSL		2	424.7272	848.44713	58.18	B*14	3192 HNRNPU
HRGHHTVL		2	478.76193	956.51659	24.23	B*14	53840 TRIM34
VEAARGAGW		2	458.73535	916.46343	49.08	B*44	23475 QPRT
SRIARALAL		2	485.81116	970.61504	58.42	B*14	3491 CYR61
KYSPFFVF		2	566.29736	1131.58745	116.72	A*23	1660 DHX9
EYPDRIMNTF		2	643.29755	1285.58782	88.44	A*23	347733 TUBB2B
EEAHLNTSF		2	524.24054	1047.4738	63.19	B*44	92597 MOB1B
DRNGHIIVV		2	511.79053	1022.57378	58.46	B*14	23321 TRIM2
SEVSTVLKL		2	488.28967	975.57207	84.26	B*44	5585 PKN1
QEIPVNVRF		2	551.30597	1101.60466	87.89	B*44	55748 CNDP2
SYLESLVKF		2	543.29712	1085.58696	107.83	A*23	345275 HSD17B13
AEDLRVGLI		2	493.28732	985.56737	97.81	B*44	29999 FSCN3
VIGPVGSGK		2	407.24512	813.48296	42.69	A*03	1244 ABCC2
DYLDGVHTVF		2	583.27942	1165.55156	106.75	A*23	85313 PPIL4
NETSTGKTF		2	492.73526	984.46324	34.94	B*44	23358 USP24
KLCLGLGAK		2	451.77802	902.54875	39.94	A*03	79990 PLEKHH3
EEVKLIKKM		2	559.33588	1117.66448	44.25	B*44	2512 FTL

QRISAEEL		2	508.77203	1016.53679	62.51	B*14	1020 CDK5
SRLKMRAEL		2	552.32104	1103.63481	43.11	B*14	1778 DYNC1H1
DYLEKYYKF		2	634.8136	1268.61992	84.47	A*23	4837 NNMT
DRVFRNETL		2	575.30408	1149.60088	54.62	B*14	2193 FARSA
VFPDKGYSF		2	530.26068	1059.51409	80.13	A*23	7072 TIA1
ARLSGDVL		2	415.74033	830.47338	70.63	B*14	128611 ZNF831
VFPEKGYSF		2	537.26855	1073.52983	77.95	A*23	7073 TIAL1
STNPKAALK		2	465.27377	929.54026	26.62	A*03	23248 RPRD2
ERVVHYEI		2	522.77692	1044.54656	53.13	B*14	4714 NDUFB8
DRVALRNLL		2	535.32715	1069.64702	77.61	B*14	3134 HLA-F
KTHGKSTLK		2	500.30081	999.59435	21.65	A*03	5253 PHF2
EETPNILRI		2	542.80334	1084.59941	89.99	B*44	80223 RAB11FIP1
YQHARHRTL		2	569.80933	1138.61138	38.22	B*14	2998 GYS2
HQQQRQESL		2	577.28888	1153.57048	25.49	B*14	51466 EVL
VRVDRDYVL		2	567.81702	1134.62676	62.4	B*14	10553 HTATIP2
SIYKPGQTVK		2	560.82159	1120.63591	37.86	A*03	2 A2M
EEISKLKGY		2	533.79254	1066.57781	48	B*44	9839 ZEB2
NRYQKVLTL		2	567.83508	1134.66289	58.99	B*14	1436 CSF1R
KFSNVTMLF		2	543.78607	1086.56487	100.09	A*23	2982 GUCY1A3
GLASFKSFLK		2	549.32111	1097.63494	80.2	A*03	8490 RGS5
SLAEILLKK		2	507.83112	1014.65495	77.67	A*03	10527 IPO7
EEVHDLERKY		3	439.88605	1317.64359	41.08	B*44	4676 NAP1L4
ATTLPIRNK		2	507.30853	1013.60979	40.31	A*03	26057 ANKRD17
TRLESRTQL		2	552.31189	1103.6165	39.85	B*14	6830 SUPT6H
LYIDEAHSI		2	530.7688	1060.53032	78.81	A*23	55304 SPTLC3
LYLDEAHSI		2	530.7688	1060.53032	78.81	A*23	9517 SPTLC2
KYINTDAKF		2	550.29279	1099.57829	52.33	A*23	26133 TRPC4AP

DRFLRQLDF		2	605.32245	1209.63762	89.01	B*1402	1314 COPA
DRMQKEITA		2	546.27911	1091.55095	37.39	B*14	70 ACTC1
RYTIQLTTL		2	554.82159	1108.63591	81.6	A*23	25992 SNED1
DEKLRLQQL		2	571.82996	1142.65264	67.83	B*44	4712 NDUFB6
PFLTQLHSCF		2	596.79572	1192.58415	89.21	A*23	5579 PRKCB
KFIDKQLEL		2	567.33167	1133.65605	71.19	A*23	9927 MFN2
EEEALAKKF		2	532.78455	1064.56182	48.4	B*44	9830 TRIM14
EYLKLVRF		2	562.82642	1124.64556	80.4	A*23	91543 RSAD2
KEMQDVQGal		2	559.77911	1118.55095	73.29	B*44	8473 OGT
TELWDQFDSL		2	627.28754	1253.5678	99.42	B*44	54874 FNBP1L
KLPNSVLGK		2	478.30023	955.59319	47.96	A*03	30845 EHD3
DYLEKYYKF		3	423.54489	1268.62012	84.51	A*23	4837 NNMT
VYLDHAGATLF		2	603.81134	1206.6154	95.2	A*23	55034 MOCOS
VEEIVKDHLm		3	404.88019	1212.62601	61.25	B*44	23345 SYNE1
EEAQYKKAF		2	557.28229	1113.5573	61.86	B*44	51806 CALML5
DRLQWVTI		2	515.78754	1030.5678	102.77	B*1402	9784 SNX17
ALYKKILKY		2	570.36292	1139.71855	53.03	A*03	55647 RAB20
DHFIRTLSL		2	551.30524	1101.6032	82.29	B*14	54681 P4HTM
DELKRSVAL		2	515.79816	1030.58904	54.85	B*44	57695 USP37
VEEIVKDHLm		2	606.81677	1212.62627	61.29	B*44	23345 SYNE1
EEEKYAFVNW		2	657.80365	1314.60002	96.9	B*44	5358 PLS3
VREGQGVVLm	M10(Oxidation)	2	552.29742	1103.58757	79.39	B*14	53942 CNTN5
WIKNGQVKK		2	550.83228	1100.65727	23.42	A*03	91351 DDX60L
DRYDGMVGF		2	530.23193	1059.45659	89.29	B*1402	3190 HNRNPK
KTYQEVAQK		2	547.79572	1094.58415	26.25	A*03	51816 CECR1
NAAERRGPL		2	492.2724	983.53752	31.18	B*14	3122 HLA-DRA
EEFGQAFSF		2	531.23218	1061.45708	118.06	B*44	3113 HLA-DPA1

RMRGPAQAK		2	507.78464	1014.562	21.94	A*03	56951 C5orf15
ALSPSLKMK		2	479.28992	957.57256	35.52	A*03	23064 SETX
EEADGGLKSW		2	546.25372	1091.50017	64.52	B*44	829 CAPZA1
VMAPRTLIL		2	507.31207	1013.61687	91.92	E	3107 HLA-C
VMAPRTLLL		2	507.31207	1013.61687	91.92	E	3105 HLA-A
LFDDKAVEI		2	525.27924	1049.5512	89.54	C4	6811 STX5
EEVQRKLGK		2	553.30353	1105.59978	55	B*44	10561 IFI44
DRLNKKVVL		2	542.84521	1084.68315	43.49	B*14	23020 SNRNP200
IRAAWTRAL		2	529.31671	1057.62615	62.47	B*14	4811 NID1
KENPLQFKF		2	575.81622	1150.62517	77.36	B*44	5962 RDX
DRYLATLTV		2	526.29242	1051.57756	91.94	B*14	3572 IL6ST
DRVLRAmL	M7(Oxidation)	2	495.2814	989.55553	55.01	B*14	595 CCND1
DKYERLVKL		2	582.34271	1163.67815	57.9	B*14	7257 TSNAK
VYIYINKEM		2	586.80463	1172.60198	80.93	A*23	388335 TMEM220
VYPNLPKESF		2	597.31378	1193.62029	81.3	A*23	2328 FMO3
DERLRINSL		2	558.31189	1115.6165	67.14	B*44	63931 MRPS14
RENTQTTIKLF		2	675.87256	1350.73784	70.85	B*44	3190 HNRNPK
KYVVVVTEL		2	557.31299	1113.6187	87.32	A*23	6197 RPS6KA3
KTFEGNLTK		2	569.80865	1138.61003	39.78	A*03	10594 PRPF8
DRNAVIVAL		2	485.78745	970.56761	90.03	B*14	3093 UBE2K
ATYGKPVHH		2	505.26404	1009.5208	22.69	A*03	10306 HGNC
KLLPSVVLK		2	498.84421	996.68114	70.81	A*03	1839 HBEGF
DGIARVHGL		2	469.26389	937.52049	55.38	B*14	498 ATP5A1
QENVGAQKI		2	493.76666	986.52605	40.86	B*44	2037 EPB41L2

6. Referenzen

1. Lampen MH, van Hall T. Strategies to counteract MHC-I defects in tumors. *Curr Opin Immunol* 2011; 23(2):293-298.
2. Patronov A, Dimitrov I, Flower DR, Doytchinova I. Peptide binding prediction for the human class II MHC allele HLA-DP2: a molecular docking approach. *BMC Struct Biol* 2011; 11:32.
3. Stevanovic S. Structural basis of immunogenicity. *Transpl Immunol* 2002; 10(2-3):133-136.
4. Braga-Neto UM, Marques ET, Jr. From functional genomics to functional immunomics: new challenges, old problems, big rewards. *PLoS Comput Biol* 2006; 2(7):e81.
5. Germain RN. MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell* 1994; 76(2):287-299.
6. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987; 329(6139):506-512.
7. Bouvier M, Wiley DC. Importance of peptide amino and carboxyl termini to the stability of MHC class I molecules. *Science* 1994; 265(5170):398-402.
8. Rock KL, Farfan-Arribas DJ, Shen L. Proteases in MHC class I presentation and cross-presentation. *J Immunol* 2010; 184(1):9-15.
9. Kloetzel PM. The proteasome and MHC class I antigen processing. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695(1-3):225-233.
10. Rock KL, York IA, Saric T, Goldberg AL. Protein degradation and the generation of MHC class I-presented peptides. *Adv Immunol* 2002; 80:1-70.
11. Falk K, Rotzschke O, Deres K, Metzger J, Jung G, Rammensee HG. Identification of naturally processed viral nonapeptides allows their quantification in infected cells and suggests an allele-specific T cell epitope forecast. *J Exp Med* 1991; 174(2):425-434.

12. Saper MA, Bjorkman PJ, Wiley DC. Refined structure of the human histocompatibility antigen HLA-A2 at 2.6 Å resolution. *J Mol Biol* 1991; 219(2):277-319.
13. Rammensee HG, Falk K, Rötzschke O. MHC molecules as peptide receptors. *Curr Opin Immunol* 1993; 5(1):35-44.
14. Goldberg AL, Rock KL. Proteolysis, proteasomes and antigen presentation. *Nature* 1992; 357(6377):375-379.
15. Pamer E, Cresswell P. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. *Annu Rev Immunol* 1998; 16:323-358.
16. Kloetzel PM. Antigen processing by the proteasome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(3):179-187.
17. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev* 2002; 82(2):373-428.
18. Voges D, Zwickl P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem* 1999; 68:1015-1068.
19. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7):1807-1819.
20. Cardoso F, Ross JS, Picart MJ, Sotiriou C, Durbecq V. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(2):148-157.
21. Kisselev AF, Akopian TN, Woo KM, Goldberg AL. The sizes of peptides generated from protein by mammalian 26 and 20 S proteasomes. Implications for understanding the degradative mechanism and antigen presentation. *J Biol Chem* 1999; 274(6):3363-3371.
22. Lapinski PE, Raghuraman G, Raghavan M. Nucleotide interactions with membrane-bound transporter associated with antigen processing proteins. *J Biol Chem* 2003; 278(10):8229-8237.
23. Chen M, Abele R, Tampe R. Peptides induce ATP hydrolysis at both subunits of the transporter associated with antigen processing. *J Biol Chem* 2003; 278(32):29686-29692.
24. Shastri N, Schwab S, Serwold T. Producing nature's gene-chips: the generation of peptides for display by MHC class I molecules. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:463-493.

25. Saric T, Chang SC, Hattori A et al. An IFN-gamma-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol* 2002; 3(12):1169-1176.
26. Crawford LJ, Walker B, Irvine AE. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *J Cell Commun Signal* 2011; 5(2):101-110.
27. Maddon PJ, Littman DR, Godfrey M, Maddon DE, Chess L, Axel R. The isolation and nucleotide sequence of a cDNA encoding the T cell surface protein T4: a new member of the immunoglobulin gene family. *Cell* 1985; 42(1):93-104.
28. Maddon PJ, Molineaux SM, Maddon DE et al. Structure and expression of the human and mouse T4 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(24):9155-9159.
29. Parnes JR. Molecular biology and function of CD4 and CD8. *Adv Immunol* 1989; 44:265-311.
30. Swain SL. T cell subsets and the recognition of MHC class. *Immunol Rev* 1983; 74:129-142.
31. Gao GF, Tormo J, Gerth UC et al. Crystal structure of the complex between human CD8alpha(alpha) and HLA-A2. *Nature* 1997; 387(6633):630-634.
32. Veillette A, Bookman MA, Horak EM, Bolen JB. The CD4 and CD8 T cell surface antigens are associated with the internal membrane tyrosine-protein kinase p56lck. *Cell* 1988; 55(2):301-308.
33. Kisielow P, Teh HS, Bluthmann H, von Boehmer H. Positive selection of antigen-specific T cells in thymus by restricting MHC molecules. *Nature* 1988; 335(6192):730-733.
34. Kirberg J, Berns A, von Boehmer H. Peripheral T cell survival requires continual ligation of the T cell receptor to major histocompatibility complex-encoded molecules. *J Exp Med* 1997; 186(8):1269-1275.
35. Alarcon B, Mestre D, Martinez-Martin N. The immunological synapse: a cause or consequence of T-cell receptor triggering? *Immunology* 2011; 133(4):420-425.
36. Chambers CA, Allison JP. Co-stimulation in T cell responses. *Curr Opin Immunol* 1997; 9(3):396-404.
37. Sedwick CE, Morgan MM, Jusino L, Cannon JL, Miller J, Burkhardt JK. TCR, LFA-1, and CD28 play unique and complementary roles in signal-

- ing T cell cytoskeletal reorganization. *J Immunol* 1999; 162(3):1367-1375.
38. Podack ER, Hengartner H, Lichtenheld MG. A central role of perforin in cytotoxicity? *Annu Rev Immunol* 1991; 9:129-157.
 39. Tschopp J, Masson D, Stanley KK. Structural/functional similarity between proteins involved in complement- and cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Nature* 1986; 322(6082):831-834.
 40. Shinkai Y, Takio K, Okumura K. Homology of perforin to the ninth component of complement (C9). *Nature* 1988; 334(6182):525-527.
 41. Lichtenheld MG, Olsen KJ, Lu P et al. Structure and function of human perforin. *Nature* 1988; 335(6189):448-451.
 42. Lowin B, Hahne M, Mattmann C, Tschopp J. Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through perforin and Fas lytic pathways. *Nature* 1994; 370(6491):650-652.
 43. Kagi D, Ledermann B, Burki K et al. Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice. *Nature* 1994; 369(6475):31-37.
 44. Young JD, Cohn ZA, Podack ER. The ninth component of complement and the pore-forming protein (perforin 1) from cytotoxic T cells: structural, immunological, and functional similarities. *Science* 1986; 233(4760):184-190.
 45. Law RH, Lukoyanova N, Voskoboinik I et al. The structural basis for membrane binding and pore formation by lymphocyte perforin. *Nature* 2010; 468(7322):447-451.
 46. Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; 75(6):1169-1178.
 47. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995; 81(6):935-946.
 48. Lurquin C, Van PA, Mariame B et al. Structure of the gene of tumor transplantation antigen P91A: the mutated exon encodes a peptide recognized with Ld by cytotoxic T cells. *Cell* 1989; 58(2):293-303.
 49. Coulie PG, Lehmann F, Lethe B et al. A mutated intron sequence codes for an antigenic peptide recognized by cytotoxic T lymphocytes on a human melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(17):7976-7980.

50. Wölfel T, Hauer M, Schneider J et al. A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytolytic T lymphocytes in a human melanoma. *Science* 1995; 269(5228):1281-1284.
51. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254(5038):1643-1647.
52. Huber V, Benkhoucha M, Huard B. Evidence for a repertoire of functional untolerized CD4+ T cells specific for melanoma-associated antigens. *Scand J Immunol* 2011; 74(1):80-86.
53. Seremet T, Brasseur F, Coulie PG. Tumor-specific antigens and immunologic adjuvants in cancer immunotherapy. *Cancer J* 2011; 17(5):325-330.
54. Parmiani G, De FA, Novellino L, Castelli C. Unique human tumor antigens: immunobiology and use in clinical trials. *J Immunol* 2007; 178(4):1975-1979.
55. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2010; 463(7278):191-196.
56. Wood LD, Parsons DW, Jones S et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007; 318(5853):1108-1113.
57. Segal E, Sirlin CB, Ooi C et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol* 2007; 25(6):675-680.
58. Srivastava N, Srivastava PK. Modeling the repertoire of true tumor-specific MHC I epitopes in a human tumor. *PLoS One* 2009; 4(7):e6094.
59. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507):1304-1351.
60. Rammensee H, Bachmann J, Emmerich NP, Bachor OA, Stevanovic S. SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs. *Immunogenetics* 1999; 50(3-4):213-219.
61. Chen M, Hofestadt R. A medical bioinformatics approach for metabolic disorders: biomedical data prediction, modeling, and systematic analysis. *J Biomed Inform* 2006; 39(2):147-159.
62. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.

63. Marra M, Sordelli IM, Lombardi A et al. Molecular targets and oxidative stress biomarkers in hepatocellular carcinoma: an overview. *J Transl Med* 2011; 9(1):171.
64. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4:14-22.
65. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45(4):529-538.
66. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002; 36(5):1214-1220.
67. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2:S88-S94.
68. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51(5):1820-1832.
69. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(6):788-793.
70. Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140(1):124-131.
71. Kirk GD, Bah E, Montesano R. Molecular epidemiology of human liver cancer: insights into etiology, pathogenesis and prevention from The Gambia, West Africa. *Carcinogenesis* 2006; 27(10):2070-2082.
72. Feng Q, Stern JE, Hawes SE, Lu H, Jiang M, Kiviat NB. DNA methylation changes in normal liver tissues and hepatocellular carcinoma with different viral infection. *Exp Mol Pathol* 2010; 88(2):287-292.
73. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 2006; 25(27):3834-3847.
74. Cornella H, Alsinet C, Villanueva A. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35(5):821-825.

75. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3(6):415-428.
76. Laird PW. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(4):253-266.
77. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(9):674-687.
78. Skelton MR, O'Neil B. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6(3):209-218.
79. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol* 1995; 69(6):3893-3896.
80. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, Ray R. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol* 1996; 70(7):4438-4443.
81. Gale M, Jr., Kwieciszewski B, Dossett M, Nakao H, Katze MG. Antiapoptotic and oncogenic potentials of hepatitis C virus are linked to interferon resistance by viral repression of the PKR protein kinase. *J Virol* 1999; 73(8):6506-6516.
82. Park JS, Yang JM, Min MK. Hepatitis C virus nonstructural protein NS4B transforms NIH3T3 cells in cooperation with the Ha-ras oncogene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267(2):581-587.
83. Moinzadeh P, Breuhahn K, Stutzer H, Schirmacher P. Chromosome alterations in human hepatocellular carcinomas correlate with aetiology and histological grade--results of an explorative CGH meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92(5):935-941.
84. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27(1):55-76.
85. Marchio A, Meddeb M, Pineau P et al. Recurrent chromosomal abnormalities in hepatocellular carcinoma detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18(1):59-65.
86. Wong N, Lai P, Lee SW et al. Assessment of genetic changes in hepatocellular carcinoma by comparative genomic hybridization analysis: relationship to disease stage, tumor size, and cirrhosis. *Am J Pathol* 1999; 154(1):37-43.

87. Lin YW, Sheu JC, Huang GT et al. Chromosomal abnormality in hepatocellular carcinoma by comparative genomic hybridisation in Taiwan. *Eur J Cancer* 1999; 35(4):652-658.
88. Kusano N, Shiraishi K, Kubo K, Oga A, Okita K, Sasaki K. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization in hepatocellular carcinomas: their relationship to clinicopathological features. *Hepatology* 1999; 29(6):1858-1862.
89. Kusano N, Okita K, Shirahashi H et al. Chromosomal imbalances detected by comparative genomic hybridization are associated with outcome of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94(3):746-751.
90. Tornillo L, Carafa V, Richter J et al. Marked genetic similarities between hepatitis B virus-positive and hepatitis C virus-positive hepatocellular carcinomas. *J Pathol* 2000; 192(3):307-312.
91. Wong N, Lai P, Pang E et al. Genomic aberrations in human hepatocellular carcinomas of differing etiologies. *Clin Cancer Res* 2000; 6(10):4000-4009.
92. Guan XY, Fang Y, Sham J et al. Recurrent chromosome alterations in hepatocellular carcinoma detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 30(1):110.
93. Pang A, Ng IO, Fan ST, Kwong YL. Clinicopathologic significance of genetic alterations in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 146(1):8-15.
94. Kato H, Shibata T, Kokubu A et al. Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: identification of genetic indicators to predict patient outcome. *J Hepatol* 2005; 43(5):863-874.
95. Patil MA, Gutgemann I, Zhang J et al. Array-based comparative genomic hybridization reveals recurrent chromosomal aberrations and *Jab1* as a potential target for 8q gain in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2005; 26(12):2050-2057.
96. Sy SM, Wong N, Lai PB, To KF, Johnson PJ. Regional over-representations on chromosomes 1q, 3q and 7q in the progression of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18(5):686-692.
97. Huang J, Sheng HH, Shen T et al. Correlation between genomic DNA copy number alterations and transcriptional expression in hepatitis B vi-

- rus-associated hepatocellular carcinoma. *FEBS Lett* 2006; 580(15):3571-3581.
98. Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2002; 2(2):103-112.
 99. Boix-Ferrero J, Pellin A, Blesa R, Adrados M, Llombart-Bosch A. Absence of p53 gene mutations in hepatocarcinomas from a Mediterranean area of Spain. A study of 129 archival tumour samples. *Virchows Arch* 1999; 434(6):497-501.
 100. Coursaget P, Depril N, Chabaud M et al. High prevalence of mutations at codon 249 of the p53 gene in hepatocellular carcinomas from Senegal. *Br J Cancer* 1993; 67(6):1395-1397.
 101. Tanaka Y, Kanai F, Tada M et al. Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Oncogene* 2006; 25(20):2950-2952.
 102. Lee JS, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of human hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25(2):125-132.
 103. Yeh KT, Chang JG, Chen YJ et al. Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene PTEN/MMAC1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Invest* 2000; 18(2):123-129.
 104. Yao YJ, Ping XL, Zhang H et al. PTEN/MMAC1 mutations in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 1999; 18(20):3181-3185.
 105. Fujiwara Y, Hoon DS, Yamada T et al. PTEN / MMAC1 mutation and frequent loss of heterozygosity identified in chromosome 10q in a subset of hepatocellular carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91(3):287-292.
 106. Zhang L, Yu Q, He J, Zha X. Study of the PTEN gene expression and FAK phosphorylation in human hepatocarcinoma tissues and cell lines. *Mol Cell Biochem* 2004; 262(1-2):25-33.
 107. Ogata N, Kamimura T, Asakura H. Point mutation, allelic loss and increased methylation of c-Ha-ras gene in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 13(1):31-37.
 108. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Ino Y, Yoshida T, Terada M. Low incidence of point mutation of c-Ki-ras and N-ras oncogenes in human hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80(3):196-199.
 109. Weihrauch M, Benick M, Lehner G et al. High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74(6):405-410.

110. Weihrauch M, Benicke M, Lehnert G, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A. Frequent k- ras -2 mutations and p16(INK4A)methylation in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Br J Cancer* 2001; 84(7):982-989.
111. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120(7):1763-1773.
112. Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y et al. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Genet* 2000; 24(3):245-250.
113. Park JY, Park WS, Nam SW et al. Mutations of beta-catenin and AXIN 1 genes are a late event in human hepatocellular carcinogenesis. *Liver Int* 2005; 25(1):70-76.
114. Taniguchi K, Roberts LR, Aderca IN et al. Mutational spectrum of beta-catenin, AXIN1, and AXIN2 in hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Oncogene* 2002; 21(31):4863-4871.
115. Ishizaki Y, Ikeda S, Fujimori M et al. Immunohistochemical analysis and mutational analyses of beta-catenin, Axin family and APC genes in hepatocellular carcinomas. *Int J Oncol* 2004; 24(5):1077-1083.
116. Elmileik H, Paterson AC, Kew MC. Beta-catenin mutations and expression, 249serine p53 tumor suppressor gene mutation, and hepatitis B virus infection in southern African Blacks with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 91(4):258-263.
117. Hsu HC, Jeng YM, Mao TL, Chu JS, Lai PL, Peng SY. Beta-catenin mutations are associated with a subset of low-stage hepatocellular carcinoma negative for hepatitis B virus and with favorable prognosis. *Am J Pathol* 2000; 157(3):763-770.
118. Miyoshi Y, Iwao K, Nagasawa Y et al. Activation of the beta-catenin gene in primary hepatocellular carcinomas by somatic alterations involving exon 3. *Cancer Res* 1998; 58(12):2524-2527.
119. Legoix P, Bluteau O, Bayer J et al. Beta-catenin mutations in hepatocellular carcinoma correlate with a low rate of loss of heterozygosity. *Oncogene* 1999; 18(27):4044-4046.
120. Terris B, Pineau P, Bregeaud L et al. Close correlation between beta-catenin gene alterations and nuclear accumulation of the protein in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 1999; 18(47):6583-6588.

121. Kondo Y, Kanai Y, Sakamoto M et al. Beta-catenin accumulation and mutation of exon 3 of the beta-catenin gene in hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90(12):1301-1309.
122. de La Coste A, Romagnolo B, Billuart P et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(15):8847-8851.
123. Nhieu JT, Renard CA, Wei Y, Cherqui D, Zafrani ES, Buendia MA. Nuclear accumulation of mutated beta-catenin in hepatocellular carcinoma is associated with increased cell proliferation. *Am J Pathol* 1999; 155(3):703-710.
124. Huang H, Fujii H, Sankila A et al. Beta-catenin mutations are frequent in human hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Pathol* 1999; 155(6):1795-1801.
125. Cui J, Zhou X, Liu Y, Tang Z. Mutation and overexpression of the beta-catenin gene may play an important role in primary hepatocellular carcinoma among Chinese people. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(9):577-581.
126. Cui J, Zhou X, Liu Y, Tang Z, Romeih M. Wnt signaling in hepatocellular carcinoma: analysis of mutation and expression of beta-catenin, T-cell factor-4 and glycogen synthase kinase 3-beta genes. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(3):280-287.
127. Hayashi H, Sugio K, Matsumata T et al. The mutation of codon 249 in the p53 gene is not specific in Japanese hepatocellular carcinoma. *Liver* 1993; 13(5):279-281.
128. Kubicka S, Trautwein C, Schrem H, Tillmann H, Manns M. Low incidence of p53 mutations in European hepatocellular carcinomas with heterogeneous mutation as a rare event. *J Hepatol* 1995; 23(4):412-419.
129. De Benedetti V, Welsh JA, Yu MC, Bennett WP. p53 mutations in hepatocellular carcinoma related to oral contraceptive use. *Carcinogenesis* 1996; 17(1):145-149.
130. Challen C, Guo K, Collier JD, Cavanagh D, Bassendine MF. Infrequent point mutations in codons 12 and 61 of ras oncogenes in human hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* 1992; 14(2-3):342-346.
131. Anzola M, Saiz A, Cuevas N, Lopez-Martinez M, Martinez de Pancorbo MA, Burgos JJ. High levels of p53 protein expression do not correlate with p53 mutations in hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2004; 11(6):502-510.

132. Hollstein MC, Wild CP, Bleicher F et al. p53 mutations and aflatoxin B1 exposure in hepatocellular carcinoma patients from Thailand. *Int J Cancer* 1993; 53(1):51-55.
133. Katiyar S, Dash BC, Thakur V, Guptan RC, Sarin SK, Das BC. P53 tumor suppressor gene mutations in hepatocellular carcinoma patients in India. *Cancer* 2000; 88(7):1565-1573.
134. Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991; 338(8779):1356-1359.
135. Karachristos A, Liloglou T, Field JK, Deligiorgi E, Kouskouni E, Spandidos DA. Microsatellite instability and p53 mutations in hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biol Res Commun* 1999; 2(3):155-161.
136. Nose H, Imazeki F, Ohto M, Omata M. p53 gene mutations and 17p allelic deletions in hepatocellular carcinoma from Japan. *Cancer* 1993; 72(2):355-360.
137. Hosono S, Chou MJ, Lee CS, Shih C. Infrequent mutation of p53 gene in hepatitis B virus positive primary hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 1993; 8(2):491-496.
138. Honda K, Sbisà E, Tullo A et al. p53 mutation is a poor prognostic indicator for survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical tumour ablation. *Br J Cancer* 1998; 77(5):776-782.
139. Ng IO, Srivastava G, Chung LP, Tsang SW, Ng MM. Overexpression and point mutations of p53 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinomas in Hong Kong Chinese people. *Cancer* 1994; 74(1):30-37.
140. Buetow KH, Sheffield VC, Zhu M et al. Low frequency of p53 mutations observed in a diverse collection of primary hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(20):9622-9626.
141. Tanaka S, Toh Y, Adachi E, Matsumata T, Mori R, Sugimachi K. Tumor progression in hepatocellular carcinoma may be mediated by p53 mutation. *Cancer Res* 1993; 53(12):2884-2887.
142. Sugo H, Takamori S, Kojima K, Beppu T, Futagawa S. The significance of p53 mutations as an indicator of the biological behavior of recurrent hepatocellular carcinomas. *Surg Today* 1999; 29(9):849-855.
143. Hayashi H, Sugio K, Matsumata T, Adachi E, Takenaka K, Sugimachi K. The clinical significance of p53 gene mutation in hepatocellular carcinomas from Japan. *Hepatology* 1995; 22(6):1702-1707.

144. Lunn RM, Zhang YJ, Wang LY et al. p53 mutations, chronic hepatitis B virus infection, and aflatoxin exposure in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1997; 57(16):3471-3477.
145. Vautier G, Bomford AB, Portmann BC, Metivier E, Williams R, Ryder SD. p53 mutations in british patients with hepatocellular carcinoma: clustering in genetic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1999; 117(1):154-160.
146. Shi CY, Phang TW, Wee A et al. Mutations of the tumour suppressor gene p53 in colorectal and hepatocellular carcinomas. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24(2):204-210.
147. Nishida N, Fukuda Y, Kokuryu H et al. Role and mutational heterogeneity of the p53 gene in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53(2):368-372.
148. Sheu JC, Huang GT, Lee PH et al. Mutation of p53 gene in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1992; 52(21):6098-6100.
149. Peng XM, Peng WW, Yao JL. Codon 249 mutations of p53 gene in development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998; 4(2):125-127.
150. Yang M, Zhou H, Kong RY et al. Mutations at codon 249 of p53 gene in human hepatocellular carcinomas from Tongan, China. *Mutat Res* 1997; 381(1):25-29.
151. Murakami Y, Hayashi K, Hirohashi S, Sekiya T. Aberrations of the tumor suppressor p53 and retinoblastoma genes in human hepatocellular carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51(20):5520-5525.
152. Jackson PE, Qian GS, Friesen MD et al. Specific p53 mutations detected in plasma and tumors of hepatocellular carcinoma patients by electrospray ionization mass spectrometry. *Cancer Res* 2001; 61(1):33-35.
153. Diamantis ID, McGandy C, Chen TJ, Liaw YF, Gudat F, Bianchi L. A new mutational hot-spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994; 20(4):553-556.
154. Tannapfel A, Busse C, Weinans L et al. INK4a-ARF alterations and p53 mutations in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2001; 20(48):7104-7109.
155. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350(6317):429-431.

156. Shimizu Y, Zhu JJ, Han F, Ishikawa T, Oda H. Different frequencies of p53 codon-249 hot-spot mutations in hepatocellular carcinomas in Jiangsu province of China. *Int J Cancer* 1999; 82(2):187-190.
157. Scorsone KA, Zhou YZ, Butel JS, Slagle BL. p53 mutations cluster at codon 249 in hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinomas from China. *Cancer Res* 1992; 52(6):1635-1638.
158. Hsia CC, Nakashima Y, Thorgeirsson SS et al. Correlation of immunohistochemical staining and mutations of p53 in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2000; 7(2):353-356.
159. Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg* 2008; 195(6):829-836.
160. Deshpande R, O'Reilly D, Sherlock D. Improving Outcomes with Surgical Resection and Other Ablative Therapies in HCC. *Int J Hepatol* 2011; 2011:686074.
161. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41(4):707-716.
162. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995; 221(3):291-298.
163. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Jan YY, Wang CS, Chou FF. Hepatic resection in 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124(9):1025-1028.
164. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-699.
165. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40(3):225-235.
166. Gale NW, Thurston G, Davis S et al. Complementary and coordinated roles of the VEGFs and angiopoietins during normal and pathologic vascular formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2002; 67:267-273.
167. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis* 2000; 21(3):505-515.
168. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1(1):27-31.

169. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407(6801):249-257.
170. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(1):24-40.
171. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007; 25(7):884-896.
172. Bukowski RM. New antiangiogenic agents for renal cell carcinoma: bevacizumab. *Curr Oncol Rep* 2004; 6(2):85-86.
173. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6):1061-1068.
174. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4):378-390.
175. Heine A, Held SA, Bringmann A, Holderried TA, Brossart P. Immunomodulatory effects of anti-angiogenic drugs. *Leukemia* 2011; 25(6):899-905.
176. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8(4):299-309.
177. Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM et al. Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1alpha-deficient colon cancer cells. *Nat Med* 2005; 11(9):992-997.
178. Yu JL, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science* 2002; 295(5559):1526-1528.
179. Barsoum IB, Hamilton TK, Li X et al. Hypoxia induces escape from innate immunity in cancer cells via increased expression of ADAM10: role of nitric oxide. *Cancer Res* 2011.
180. Dai CX, Gao Q, Qiu SJ et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha, in association with inflammation, angiogenesis and MYC, is a critical prognostic factor in patients with HCC after surgery. *BMC Cancer* 2009; 9:418.
181. Wenger JB, Santos N, Liu Y et al. Can we develop effective combination antiangiogenic therapy for patients with hepatocellular carcinoma? *Oncol Rev* 2011; 5(3):177-184.

182. Myc LA, Gamian A, Myc A. Cancer vaccines. Any future? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59(4):249-259.
183. Rensing ME, Offringa R, Toes RE et al. Immunotherapy of cancer by peptide-based vaccines for the induction of tumor-specific T cell immunity. *Immunotechnology* 1996; 2(4):241-251.
184. Paul S, Acres B, Limacher JM, Bonnefoy JY. Cancer vaccines: challenges and outlook in the field. *IDrugs* 2007; 10(5):324-328.
185. Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50(1):3-15.
186. Novellino L, Castelli C, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54(3):187-207.
187. Echchakir H, Mami-Chouaib F, Vergnon I et al. A point mutation in the alpha-actinin-4 gene generates an antigenic peptide recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human lung carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61(10):4078-4083.
188. Robbins PF, El-Gamil M, Li YF et al. A mutated beta-catenin gene encodes a melanoma-specific antigen recognized by tumor infiltrating lymphocytes. *J Exp Med* 1996; 183(3):1185-1192.
189. Kawakami Y, Wang X, Shofuda T et al. Isolation of a new melanoma antigen, MART-2, containing a mutated epitope recognized by autologous tumor-infiltrating T lymphocytes. *J Immunol* 2001; 166(4):2871-2877.
190. Chiari R, Foury F, De PE, Baurain JF, Thonnard J, Coulie PG. Two antigens recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a melanoma result from a single point mutation in an essential housekeeping gene. *Cancer Res* 1999; 59(22):5785-5792.
191. Baurain JF, Colau D, van BN et al. High frequency of autologous anti-melanoma CTL directed against an antigen generated by a point mutation in a new helicase gene. *J Immunol* 2000; 164(11):6057-6066.
192. Zorn E, Hercend T. A natural cytotoxic T cell response in a spontaneously regressing human melanoma targets a neoantigen resulting from a somatic point mutation. *Eur J Immunol* 1999; 29(2):592-601.
193. Vigneron N, Ooms A, Morel S, Degiovanni G, Van den Eynde BJ. Identification of a new peptide recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Cancer Immun* 2002; 2:9.

194. Rosenberg SA, Tong-On P, Li Y et al. Identification of BING-4 cancer antigen translated from an alternative open reading frame of a gene in the extended MHC class II region using lymphocytes from a patient with a durable complete regression following immunotherapy. *J Immunol* 2002; 168(5):2402-2407.
195. Linard B, Bezieau S, Benlalam H et al. A ras-mutated peptide targeted by CTL infiltrating a human melanoma lesion. *J Immunol* 2002; 168(9):4802-4808.
196. Mandruzzato S, Brasseur F, Andry G, Boon T, van der BP. A CASP-8 mutation recognized by cytolytic T lymphocytes on a human head and neck carcinoma. *J Exp Med* 1997; 186(5):785-793.
197. Hogan KT, Eisinger DP, Cupp SB, III et al. The peptide recognized by HLA-A68.2-restricted, squamous cell carcinoma of the lung-specific cytotoxic T lymphocytes is derived from a mutated elongation factor 2 gene. *Cancer Res* 1998; 58(22):5144-5150.
198. Karanikas V, Colau D, Baurain JF et al. High frequency of cytolytic T lymphocytes directed against a tumor-specific mutated antigen detectable with HLA tetramers in the blood of a lung carcinoma patient with long survival. *Cancer Res* 2001; 61(9):3718-3724.
199. Gueguen M, Patard JJ, Gaugler B et al. An antigen recognized by autologous CTLs on a human bladder carcinoma. *J Immunol* 1998; 160(12):6188-6194.
200. Ripberger E, Linnebacher M, Schwitalle Y, Gebert J, von Knebel Doeberitz M. Identification of an HLA-A0201-restricted CTL epitope generated by a tumor-specific frameshift mutation in a coding microsatellite of the OGT gene. *J Clin Immunol* 2003; 23(5):415-423.
201. Linnebacher M, Gebert J, Rudy W et al. Frameshift peptide-derived T-cell epitopes: a source of novel tumor-specific antigens. *Int J Cancer* 2001; 93(1):6-11.
202. Lupetti R, Pisarra P, Verrecchia A et al. Translation of a retained intron in tyrosinase-related protein (TRP) 2 mRNA generates a new cytotoxic T lymphocyte (CTL)-defined and shared human melanoma antigen not expressed in normal cells of the melanocytic lineage. *J Exp Med* 1998; 188(6):1005-1016.
203. Khong HT, Rosenberg SA. Pre-existing immunity to tyrosinase-related protein (TRP)-2, a new TRP-2 isoform, and the NY-ESO-1 melanoma antigen in a patient with a dramatic response to immunotherapy. *J Immunol* 2002; 168(2):951-956.

-
204. Weinschenk T, Gouttefangeas C, Schirle M et al. Integrated functional genomics approach for the design of patient-individual antitumor vaccines. *Cancer Res* 2002; 62(20):5818-5827.
 205. Hickman HD, Luis AD, Buchli R et al. Toward a definition of self: proteomic evaluation of the class I peptide repertoire. *J Immunol* 2004; 172(5):2944-2952.
 206. Buchsbaum S, Barnea E, Dassau L, Beer I, Milner E, Admon A. Large-scale analysis of HLA peptides presented by HLA-Cw4. *Immunogenetics* 2003; 55(3):172-176.
 207. Mester G, Hoffmann V, Stevanovic S. Insights into MHC class I antigen processing gained from large-scale analysis of class I ligands. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(9):1521-1532.
 208. Lemmel C, Weik S, Eberle U et al. Differential quantitative analysis of MHC ligands by mass spectrometry using stable isotope labeling. *Nat Biotechnol* 2004; 22(4):450-454.
 209. Gygi SP, Rist B, Gerber SA, Turecek F, Gelb MH, Aebersold R. Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope-coded affinity tags. *Nat Biotechnol* 1999; 17(10):994-999.
 210. Ross PL, Huang YN, Marchese JN et al. Multiplexed protein quantitation in *Saccharomyces cerevisiae* using amine-reactive isobaric tagging reagents. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3(12):1154-1169.
 211. Lemmel C, Stevanovic S. The use of HPLC-MS in T-cell epitope identification. *Methods* 2003; 29(3):248-259.
 212. De Jong A. Contribution of mass spectrometry to contemporary immunology. *Mass Spectrom Rev* 1998; 17(5):311-335.
 213. Guerrero IC, Kleiner O. Application of mass spectrometry in proteomics. *Biosci Rep* 2005; 25(1-2):71-93.
 214. Domon B, Aebersold R. Mass spectrometry and protein analysis. *Science* 2006; 312(5771):212-217.
 215. Hardman M, Makarov AA. Interfacing the orbitrap mass analyzer to an electrospray ion source. *Anal Chem* 2003; 75(7):1699-1705.
 216. Makarov A, Scigelova M. Coupling liquid chromatography to Orbitrap mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2010; 1217(25):3938-3945.

217. March RE. Quadrupole ion traps. *Mass Spectrom Rev* 2009; 28(6):961-989.
218. Röttschke O, Falk K, Stevanovic S, Jung G, Walden P, Rammensee HG. Exact prediction of a natural T cell epitope. *Eur J Immunol* 1991; 21(11):2891-2894.
219. Barnstable CJ, Bodmer WF, Brown G et al. Production of monoclonal antibodies to group A erythrocytes, HLA and other human cell surface antigens-new tools for genetic analysis. *Cell* 1978; 14(1):9-20.
220. Lampson LA, Levy R. Two populations of Ia-like molecules on a human B cell line. *J Immunol* 1980; 125(1):293-299.
221. Thomson JJ. Rays of positive electricity. *Proceedings of the Royal Society* 1913.
222. Aston FW. THE STORY OF ISOTOPES. *Science* 1933; 78(2010):5-6.
223. Griffiths WJ, Jonsson AP, Liu S, Rai DK, Wang Y. Electrospray and tandem mass spectrometry in biochemistry. *Biochem J* 2001; 355(Pt 3):545-561.
224. Taylor G. Disintegration of Water Drops in an Electric Field. *Proc R Soc Lond A* 1964; 280:383-397.
225. Fenn JB, Mann M, Meng CK, Wong SF, Whitehouse CM. Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules. *Science* 1989; 246(4926):64-71.
226. Rayleigh L. On the equilibrium of liquid conducting masses charged with electricity. *Philos Mag* 1882; 14:184-186.
227. Dole M, Mack LL, Hines RL. Molecular Beams of Macroions. *J Chem Phys* 1968; 49(5):2240-2249.
228. Iribarne JV, Thomson BA. On the evaporation of small ions from charged droplets. *J Chem Phys* 1975; 64(6):2287-2294.
229. Smith VH, Jr., Robertson DD, Tripathi AN. Monotonicity of the electron momentum density for atomic closed shells in a bare Coulomb field. *Phys Rev A* 1990; 42(1):61-62.
230. Aebersold R, Goodlett DR. Mass spectrometry in proteomics. *Chem Rev* 2001; 101(2):269-295.

-
231. Wilm M, Mann M. Analytical properties of the nanoelectrospray ion source. *Anal Chem* 1996; 68(1):1-8.
 232. Makarov A. Electrostatic axially harmonic orbital trapping: a high-performance technique of mass analysis. *Anal Chem* 2000; 72(6):1156-1162.
 233. Hu Q, Noll RJ, Li H, Makarov A, Hardman M, Graham CR. The Orbitrap: a new mass spectrometer. *J Mass Spectrom* 2005; 40(4):430-443.
 234. Perry RH, Cooks RG, Noll RJ. Orbitrap mass spectrometry: instrumentation, ion motion and applications. *Mass Spectrom Rev* 2008; 27(6):661-699.
 235. Makarov A, Denisov E, Kholomeev A et al. Performance evaluation of a hybrid linear ion trap/orbitrap mass spectrometer. *Anal Chem* 2006; 78(7):2113-2120.
 236. Makarov A, Denisov E, Lange O, Horning S. Dynamic range of mass accuracy in LTQ Orbitrap hybrid mass spectrometer. *J Am Soc Mass Spectrom* 2006; 17(7):977-982.
 237. Olsen JV, Macek B, Lange O, Makarov A, Horning S, Mann M. Higher-energy C-trap dissociation for peptide modification analysis. *Nat Methods* 2007; 4(9):709-712.
 238. Yalcin T, Khouw C, Csizmadia IG, Peterson MR, Harrison AG. Why are B ions stable species in peptide spectra? *About this Journal Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 1995; 6(12):1165-1174.
 239. Nold MJ, Wesdemiotis C. Differentiation of N- from C-protonated aniline by neutralization-reionization. *J Mass Spectrom* 1996; 31(10):1169-1172.
 240. Roepstorff P, Fohlman J. Proposal for a common nomenclature for sequence ions in mass spectra of peptides. *Biomed Mass Spectrom* 1984; 11(11):601.
 241. Johnson WR, Idrees M, Sapirstein J. Second-order energies and third-order matrix elements of alkali-metal atoms. *Phys Rev A* 1987; 35(8):3218-3226.
 242. Biemann K. Contributions of mass spectrometry to peptide and protein structure. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1988; 16(1-12):99-111.
 243. Ashcroft AE. Protein and peptide identification: the role of mass spectrometry in proteomics. *Nat Prod Rep* 2003; 20(2):202-215.

244. Perkins DN, Pappin DJ, Creasy DM, Cottrell JS. Probability-based protein identification by searching sequence databases using mass spectrometry data. *Electrophoresis* 1999; 20(18):3551-3567.
245. Rammensee HG, Weinschenk T, Gouttefangeas C, Stevanovic S. Towards patient-specific tumor antigen selection for vaccination. *Immunol Rev* 2002; 188:164-176.
246. Blankenberg D, Von KG, Coraor N et al. Galaxy: a web-based genome analysis tool for experimentalists. *Curr Protoc Mol Biol* 2010; Chapter 19:Unit-21.
247. Goecks J, Nekrutenko A, Taylor J. Galaxy: a comprehensive approach for supporting accessible, reproducible, and transparent computational research in the life sciences. *Genome Biol* 2010; 11(8):R86.
248. Ng SB, Turner EH, Robertson PD et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 2009; 461(7261):272-276.
249. Choi M, Scholl UI, Ji W et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(45):19096-19101.
250. Trapnell C, Pachter L, Salzberg SL. TopHat: discovering splice junctions with RNA-Seq. *Bioinformatics* 2009; 25(9):1105-1111.
251. Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Kaneko S. Different signaling pathways in the livers of patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 44(5):1122-1138.
252. Hoffmann K, Shibo L, Xiao Z, Longerich T, Buchler MW, Schemmer P. Correlation of Gene Expression of ATP-binding Cassette Protein and Tyrosine Kinase Signaling Pathway in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31(11):3883-3890.
253. Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S et al. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nat Genet* 2011; 43(5):464-469.
254. Soussi T, Beroud C. Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2001; 1(3):233-240.
255. Brosh R, Rotter V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(10):701-713.
256. Oren M, Rotter V. Mutant p53 gain-of-function in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(2):a001107.

-
257. Birkenkamp KU, Coffey PJ. Regulation of cell survival and proliferation by the FOXO (Forkhead box, class O) subfamily of Forkhead transcription factors. *Biochem Soc Trans* 2003; 31(Pt 1):292-297.
 258. Furuyama T, Nakazawa T, Nakano I, Mori N. Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues. *Biochem J* 2000; 349(Pt 2):629-634.
 259. Lin L, Hron JD, Peng SL. Regulation of NF-kappaB, Th activation, and autoinflammation by the forkhead transcription factor Foxo3a. *Immunity* 2004; 21(2):203-213.
 260. Nakamura J, Aoyagi S, Nanchi I et al. Overexpression of eukaryotic elongation factor eEF2 in gastrointestinal cancers and its involvement in G2/M progression in the cell cycle. *Int J Oncol* 2009; 34(5):1181-1189.
 261. White SJ, Kasman LM, Kelly MM et al. Doxorubicin generates a proapoptotic phenotype by phosphorylation of elongation factor 2. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(9):1313-1321.
 262. Pineiro D, Gonzalez VM, Hernandez-Jimenez M, Salinas M, Martin ME. Translation regulation after taxol treatment in NIH3T3 cells involves the elongation factor (eEF)2. *Exp Cell Res* 2007; 313(17):3694-3706.
 263. Munoz M, Henderson M, Haber M, Norris M. Role of the MRP1/ABCC1 multidrug transporter protein in cancer. *IUBMB Life* 2007; 59(12):752-757.
 264. Bloomston M, Zhou JX, Rosemurgy AS, Frankel W, Muro-Cacho CA, Yeatman TJ. Fibrinogen gamma overexpression in pancreatic cancer identified by large-scale proteomic analysis of serum samples. *Cancer Res* 2006; 66(5):2592-2599.
 265. Zhu WL, Fan BL, Liu DL, Zhu WX. Abnormal expression of fibrinogen gamma (FGG) and plasma level of fibrinogen in patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2009; 29(7):2531-2534.
 266. Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25(27):3787-3800.
 267. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002; 31(4):339-346.
 268. Sacks FM. The apolipoprotein story. *Atheroscler Suppl* 2006; 7(4):23-27.
 269. Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med* 2006; 26(4):733-750.

270. shur-Fabian O, Har-Zahav A, Shaish A et al. apoB and apobec1, two genes key to lipid metabolism, are transcriptionally regulated by p53. *Cell Cycle* 2010; 9(18):3761-3770.
271. Huang H, Sun F, Owen DM et al. Hepatitis C virus production by human hepatocytes dependent on assembly and secretion of very low-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(14):5848-5853.
272. Bavi PP, Bu R, Uddin S, Al-Kuraya KS. MMP7 Polymorphisms - A new tool in molecular pathology to understand esophageal cancer. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(5):299-300.
273. Wilson CL, Heppner KJ, Labosky PA, Hogan BL, Matrisian LM. Intestinal tumorigenesis is suppressed in mice lacking the metalloproteinase matrilysin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(4):1402-1407.
274. Ohashi K, Nemoto T, Nakamura K, Nemori R. Increased expression of matrix metalloproteinase 7 and 9 and membrane type 1-matrix metalloproteinase in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 2000; 88(10):2201-2209.
275. Adachi Y, Itoh F, Yamamoto H et al. Matrix metalloproteinase matrilysin (MMP-7) participates in the progression of human gastric and esophageal cancers. *Int J Oncol* 1998; 13(5):1031-1035.
276. Honda M, Mori M, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma. *Gut* 1996; 39(3):444-448.
277. Szarvas T, Becker M, vom DF et al. Matrix metalloproteinase-7 as a marker of metastasis and predictor of poor survival in bladder cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(5):1300-1308.
278. Mori M, Barnard GF, Mimori K, Ueo H, Akiyoshi T, Sugimachi K. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 mRNA in human colon carcinomas. *Cancer* 1995; 75(6 Suppl):1516-1519.
279. Lee CG, Ren J, Cheong IS et al. Expression of the FAT10 gene is highly upregulated in hepatocellular carcinoma and other gastrointestinal and gynecological cancers. *Oncogene* 2003; 22(17):2592-2603.
280. Li T, Santockyte R, Yu S et al. FAT10 modifies p53 and upregulates its transcriptional activity. *Arch Biochem Biophys* 2011; 509(2):164-169.
281. Lim CB, Zhang D, Lee CG. FAT10, a gene up-regulated in various cancers, is cell-cycle regulated. *Cell Div* 2006; 1:20.

282. Lee D, Choi SW, Kim M et al. Discovery of differentially expressed genes related to histological subtype of hepatocellular carcinoma. *Biotechnol Prog* 2003; 19(3):1011-1015.
283. Raasi S, Schmidtke G, Groettrup M. The ubiquitin-like protein FAT10 forms covalent conjugates and induces apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276(38):35334-35343.

7. Publikationen

Meyer VS, Drews O, **Günder M**, Hennenlotter J, Rammensee HG, Stevanovic S. Identification of natural MHC class II presented phosphopeptides and tumor-derived MHC class I phospholigands. *J Proteome Res* 2009; 8(7):3666-3674.

Hofmann M, Radsak M, Rechtsteiner G, Wiemann K, **Günder M**, Bien-Gräter U, Offringa R, Toes RE, Rammensee HG, Schild H. T cell avidity determines the level of CTL activation. *Eur J Immunol* 2004; 34(7):1798-1806.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meinen lieben Prof. Dr. Stefan Stevanovic, der mir die Möglichkeit gegeben hat, mich im Bereich der Massenspektrometrie so richtig austoben zu können und mich bei Problemen, aber nicht nur bei Problemen stets unterstützt hat.

Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee, der mich und natürlich die ganze Abteilung der Immunologie in Tübingen immer unterstützt hat und auch weiterhin unterstützt -in guten wie in schlechten Zeiten. An dieser Stelle möchte ich mich für die Delle in seinem VW-Transporter, der uns stets sehr gute Dienste geleistet hat, nochmals entschuldigen.

Meinem Leidensgenossen Oli -dem ich gar nicht genug danken kann- ohne ihn wäre so einiges schief gelaufen und ich wäre nicht an diesem Punkt an dem ich heute stehe, DANKE Ölli.

Der Wahnsinn hat drei Namen DK, Armin und Nico. Dazu möchte ich nur eines sagen, es war eine tolle Zeit mit Euch -auch wenn ihr mir manchmal ziemlich auf die Nerven gegangen seid- ich wünsche Euch viel Erfolg für die Zukunft und macht weiter so.

Meinem Studienkollegen und sehr guten Freund Matthias W. aus G. Der bei dem Ausruf, „Matthias es tut nemme“ sofort zur Stelle war und immer eine Lösung hatte, DANKE MATZE.

Danke für eine langjährige Begleitung der drei Damen Lynne, Beate und Franziska, die mich in der Zeit als HIWI, Diplomand und Doktorand stets unterstützt haben und mir gezeigt haben, dass sich Geduld lohnt.

Danke Felix D., für deine absolute genialen Vorschläge die Du hattest und viel Erfolg für Deine Zukunft.

Der Nikki möchte ich mich für die tolle Zeit im Institut bedanken und dafür dass Du nicht nur bei Problemen ein offenes Ohr hattest.

Markus L., der mich in dieser Arbeit von Anfang an unterstützt hat egal zu welcher Tageszeit und bei welchen Problemen auch immer. Ohne ihn wäre dieses Projekt in einem Fiasko geendet, DANKE DANKE DANKE.

Bedanken möchte ich mich bei meiner unglaublich lieben und sogar manchmal sehr charmanten Freundin Christina C. aus S., die mich bei meinen Entscheidungen immer unterstützt hat und mir bei dieser Arbeit immer zur Seite stand. DANKE CC.

Meinen ehemaligen Kollegen Felix, Hans-Henning und Matze, möchte ich mich für eine tolle Zeit im Büro bedanken.

Ein Dank geht an meine Lieblingsdiplomandin Vanessa, die mich immer wieder aufgemuntert hat und immer ein offenes Ohr bei Problemen (Fahrdienst) hatte, DANKE Vani.

Ein Dank geht an Georg „Schorsch“ Tiedemann, der uns bei unsrerer Last minute Aktionen immer unterstützt hat.

Ein besonderer Dank geht natürlich auch an Patricia H., die mir in meiner langjährigen Zeit im Institut stets zur Seite stand und ich wünsche ihr viel, viel Glück für die Zukunft.

Ein Dank geht an meinen Lieblingspraktikanten und dann Arbeitskollegen Heiko Schuster, der mich bei meiner Arbeit am Massenspektromter und bei der Müllbeseitigung tatkräftig unterstützt hat.

Ein Dank geht an Hotzi, der mir am Massenspektrometer die ein oder andere schlaflose Nacht bereitet hat. Ich wünsche ihm viel Erfolg für die Zukunft und hoffe, dass er das findet, wonach er sucht.

Ein Dank geht an Matthias Walzer, der uns bei unseren Datenbankproblemen tatkräftig unterstützt hat.

Und für eine unglaubliche geile Zeit möchte ich mich bei, Karo, Martin, Misch, Saschi, Cecile, Ludger, Herr Jung, Steffen, Thomas, Krischdl, Janet und Karo bedanken.