

# Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

**Untersuchungen zum Zusammenwirken umweltbedingter  
Risikofaktoren mit genetischen und weiteren endogenen  
Faktoren bei der Entstehung von Leukämie im Kindesalter  
Teilvorhaben 1; Pilotstudie: Sequenzierung und bioinformatische  
Auswertung - Vorhaben 3611S70014**

**Auftragnehmer:  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel**

**M. Stanulla  
A. Borkhardt  
C. Eckert  
J. Korbelt  
M. Schrappe  
M.-L. Yaspo  
A. Franke**

**Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und  
Reaktorsicherheit (BMUB) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.**



**Bundesamt für Strahlenschutz**

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMUB (UFOPLAN) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

**BfS-RESFOR-103/15**

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:  
**urn:nbn:de:0221-2015012912280**

Salzgitter, Januar 2015

**Untersuchungen zum Zusammenwirken  
umweltbedingter Risikofaktoren mit genetischen und  
weiteren endogenen Faktoren bei der Entstehung  
von Leukämie im Kindesalter**

**Pilotstudie:  
Sequenzierung und bioinformatische Auswertung von  
kindlichen Leukämie-Fällen (Akute lymphoblastische  
Leukämie/ALL)**

Martin Stanulla,<sup>1</sup> Arndt Borkhardt,<sup>2</sup> Cornelia Eckert,<sup>3</sup> Jan Korbel,<sup>4</sup> Martin Schrappe,<sup>1</sup>  
Marie-Laure Yaspo,<sup>5</sup> Andre Franke<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus  
Kiel, und Christian Albrechts Universität zu Kiel, 24105 Kiel;

<sup>2</sup> Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf, 40225 Düsseldorf;

<sup>3</sup> Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité Universi-  
tätsmedizin, 13353 Berlin;

<sup>4</sup> European Molecular Biology Laboratory (EMBL), 69117 Heidelberg;

<sup>5</sup> Max Planck Institut für Molekulare Genetik, 14195 Berlin;

<sup>6</sup> Institut für Klinische Molekularbiologie und 8Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, und Christian Albrechts Universität zu Kiel, 24105 Kiel

**Inhalt:**

	Seite
<b>A Zusammenfassung/Summary</b>	<b>4</b>
<b>B Projekthintergrund</b>	<b>8</b>
<b>C Methoden</b>	<b>34</b>
<b>D Ergebnisse</b>	<b>45</b>
<b>E Diskussion</b>	<b>74</b>
<b>F Literatur</b>	<b>79</b>
<b>G Anhang</b>	<b>91</b>

## A Zusammenfassung/Summary

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine bösartige Erkrankung des Knochenmarks, bei der lymphoide Vorläuferzellen in einem frühen Differenzierungsstadium in ihrer Ausreifung blockiert sind. Die Ursachen, die der ALL zugrunde liegen, sind zum überwiegenden Teil nicht bekannt. Nur ein kleiner Prozentsatz der Fälle ist durch vererbte genetische Prädisposition erklärbar, wie sie sich etwa für das Down-Syndrom und weitere Erkrankungen beschrieben findet. Diesen genetischen Konstellationen höherer Penetranz stehen seit kurzem auch erste Informationen aus genomweiten Assoziationsstudien gegenüber, in denen gewöhnliche Varianten in den Genen *IKZF1*, *ARIDB5*, *CEBPE*, *TP63*, *PTPRJ*, *PIP4K2* und *GATA3* mit dem Risiko einer ALL assoziiert werden konnten. Weiterhin sind zahlreiche somatische genetische Aberrationen der ALL charakterisiert worden und es kommen ständig neue hinzu. Auch zur Sequenz des Erwerbs solcher genetischer Veränderungen ist dazugelernt worden. Aus molekularen Untersuchungen an zum Neugeborenen-Screening archivierten Guthrie-Karten von eineiigen, später an ALL erkrankten Zwillingen konnte durch das Auffinden identischer Genfusionssequenzen leukämiespezifischer chromosomaler Translokationen (z.B. *ETV6-RUNX1*) rückgeschlossen werden, dass die ersten leukämieassoziierten genetischen Veränderungen sehr früh – nämlich bereits in utero – erworben werden können. Das Muster der letztlich in der klinisch apparenten Leukämie angesammelten genetischen Veränderungen lässt sich dabei nicht immer logisch ableiten. Seit kurzer Zeit ist es durch den enormen technischen Fortschritt im Bereich neuer Sequenzier-technologien möglich, das gesamte Erbgut auf seinen verschiedenen Ebenen zu analysieren. Diese Technologie sollte im vorliegenden Projekt an zehn ausgewählten ALLs systematisch angewendet werden, um Veränderungen des Genoms, des Exoms, des Transkriptoms, des Methyloms und des miRNoms in umfassender Art und Weise zu analysieren. Für die Analysen sind fünf B-Zell-Vorläufer-ALLs mit einer chromosomalen Translokation t(17;19), die zu einer Genfusion des Hepatic leukemia factor (HLF)-Gens mit dem TCF3-Gen führt, sowie fünf B-Zell-Vorläufer-ALLs mit einer chromosomalen Translokation t(1;19), die zu einer Genfusion des Pre-B cell leukemic homeobox1 (PBX1)-Gens mit dem TCF3-

Gen führt, ausgewählt worden. Weiterhin sind rekurrente somatische Veränderungen, die in den initialen Sequenzierungen detektiert wurden, in weiteren ALL-Patientenproben validiert worden. Es wurden Read-Alignments für Genome und Exome gegen das humane Referenzgenom und Annotation und Klassifizierung der Varianten durchgeführt. Strukturelle Varianten wurden mittels Sequenzpaaranalyse, Sequenztiefenanalyse, Sequenzaufspaltungsanalyse und Sequenzassemblierung untersucht. Methylomdaten wurden mittels spezieller Algorithmen, unter Berücksichtigung der Bisulfitkonvertierung, auf die Zielregion im Referenzgenom („restriction specific target enrichment“) abgebildet - anschließend wurde der Grad der DNA-Methylierung an Cytosin-Basen bestimmt. Transkriptomsequenzen wurden nach Kartierung auf das Referenzgenom analysiert, es wurden Expressionsprofile und Pathwayanalysen für jede Probe durchgeführt sowie neben Sequenzvarianten auch eine umfassende Analyse der Spleißvarianten. TCF3-HLF-positive ALLs zeichneten sich in diesen Analysen durch eine Häufung an strukturellen Aberrationen betreffend Gene mit Bedeutung für die lymphoide Differenzierung und aktivierende RAS-Signalweg-Mutationen aus, die in TCF3-PBX1-positiven ALLs nahezu abwesend waren. Weiterhin zeichnete sich die TCF3-HLF-positive ALL durch eine stammzellnahe Transkriptsignatur gegenüber der TCF3-PBX1-positiven ALL aus. In beiden Gruppen konnten Aberrationen des nicht-translozierten TCF3-Allels detektiert werden. Eine dieser Aberrationen war eine Einzelnukleotidvariante, die in weiterführenden Analysen als seltenes, rekurrentes Merkmal der ALL im Kindesalter neu beschrieben werden konnte. Insgesamt lassen diese Ergebnisse erkennen, dass neue Sequenzieretechnologien detaillierte Einblicke in das Zusammenspiel molekularer Aberration bei der ALL im Kindesalters erlauben und damit eine Grundlage für ein besseres Verständnis ihrer Pathobiologie und die Entwicklung neuer, stärker individuell ausgerichteter Therapieansätze schaffen .

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant disease of the bone marrow, characterized by an early-stage differentiation block of lymphoid progenitor cells. For the most part, causes of ALL are unknown. Only a small percentage of cases can be explained by heritable genetic predisposition, as it is described for Down's syndrome

and other diseases. This genetic constellation of higher penetrance was recently complemented with information from genome-wide association studies. These studies described common variants in the genes IKZF1, ARIDB5, CEBPE, TP63, PTPRJ, PIP4K2, and GATA3 to be associated with the risk of ALL. Furthermore, numerous somatic genetic aberrations of ALL have been characterized. Also, in which sequence genetic changes are acquired has been learned. Molecular studies on Guthrie cards in identical twins later diagnosed with ALL demonstrated identical sequences at chromosomal translocation breakpoints (e.g., ETV6-RUNX1). Through this, it could be inferred that the first leukemia-associated genetic changes occur already in utero. The pattern of accumulated lesions in the clinically apparent leukemia, however, often cannot be logically deduced. Recently, by the enormous technical progress in the field of new sequencing technologies, it became possible to analyze the entire genome at its various levels. In the present project, this technology was applied to systematically and comprehensively analyze ten selected ALLs for changes in the genome, exome, transcriptome, methylome, and miRNom. Five B-cell precursor ALLs with a chromosomal translocation t(17;19), leading to a gene fusion of hepatic leukemia factor (HLF) with TCF3, and five B-cell precursors ALLs with a chromosomal translocation t(1;19), leading to a gene fusion of the pre-B homeobox 1 (PBX1) gene with TCF3 gene, were selected. Furthermore, recurrent somatic changes detected in the initial sequencing analyses were validated in additional ALL patient samples. Initially, read alignments were performed for genomes and exomes against human genome reference data, nucleotide variants were annotated and classified. Structural variants were examined by paired-end, read depth, split-read, and sequence assembly analyses. Methylome data were mapped to target regions of the reference genome by means of special algorithms taking into account the bisulfate conversion ("restriction specific target enrichment"). This was followed by determination of the degree of DNA methylation at cytosine bases. Transcriptome sequences were analyzed after mapping to the reference genome, expression profiles and pathway analyses performed for each sample, and sequence variants as well as splice variants detected. TCF3-HLF-positive ALLs were characterized by an accumulation of structural aberrations affecting genes with importance for lymphoid differentiation and activating RAS pathway mutations – both of which were almost



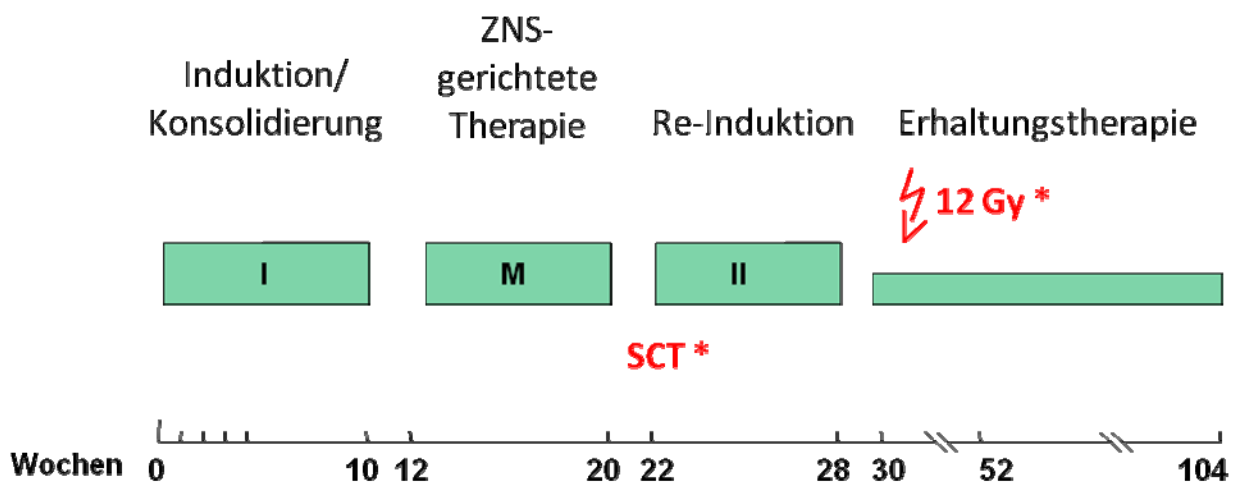
absent in TCF3-PBX1-positive ALLs. Furthermore, TCF3-HLF-positive ALL was characterized by a stem cell-like transcript signature when compared to TCF3-PBX1-positive ALL. In both subgroups aberrations of the non-translocated TCF3 allele could be detected. One of these aberrations was a single nucleotide variant which could be validated in further analyzes as a rare, recurrent new feature of childhood ALL. Overall, the results presented here indicate that new sequencing technologies allow detailed insight into the interplay of molecular aberrations in childhood ALL and, thus, provide a basis for a better understanding of their pathobiology and the development of new, more individually-oriented therapies.

## **B Projekthintergrund**

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine maligne Erkrankung lymphoider Vorläuferzellen, deren Ausreifung in einem frühen Differenzierungsstadium blockiert ist. Mit einem Anteil von etwa 25% an der Gesamtheit der Krebserkrankungen ist die ALL mit Abstand die häufigste bösartige Erkrankung im Kindesalter (1,2). Ihre jährliche Inzidenz variiert dabei weltweit zwischen etwa einem und vier neuen Fällen pro 100.000 Kindern jünger als 15 Jahre und gipfelt im Lebensalter von zwei bis fünf Jahren (2,3). Wohlhabende Staaten weisen tendenziell eine höhere Inzidenz der Erkrankung auf, wobei sich Inzidenzraten der ALL im Kindesalter nicht nur zwischen Ländern, sondern auch bezüglich ethnischer Zugehörigkeit innerhalb von Ländern unterscheiden: in den USA ist die ALL in der spanisch-stämmigen Population am häufigsten anzutreffen, gefolgt von der weißen und schwarzen Bevölkerung (3-5). Etwa 50% der Patienten mit ALL werden im Kindesalter diagnostiziert.

Die Therapie der ALL im Kindesalter ist eine der wahren Erfolgsgeschichten der klinischen Onkologie mit aktuellen Gesamtheilungsraten von ca. 80% in den entwickelten Ländern (1,2). Behandelt wird die ALL heutzutage in der Regel mittels einer zweijährigen Chemotherapie, die sich in vier essentielle Phasen gliedert: 1) die Induktionstherapie, die darauf abzielt im Zeitraum von etwa vier Wochen die Leukämie komplett unter die mikroskopische Nachweisgrenze im Knochenmark zurückzudrängen; 2) Konsolidierungs- bzw. Intensivierungselemente, die durch Behandlung mit weiteren Chemotherapeutika den Erfolg der Induktionstherapie festigen sollen; 3) die Behandlung von Leukämiezellen im zentralen Nervensystem (ZNS), mittels einer ZNS-gerichteten Therapie; und 4) der sogenannten Dauer- oder Erhaltungstherapie, bei der durch eine langgestreckte und weniger intensive Verabreichung von Chemotherapeutika nach der intensiven Anfangstherapie noch im Körper verbliebene Leukämiezellen abgetötet werden sollen (Abbildung 1). In kleinen Patientengruppen werden zur Erhöhung der Chancen auf einen erfolgreichen Therapieabschluss die vier Therapiephasen durch eine Schädelbestrahlung oder auch eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT) ergänzt. Da bestimmte biologisch differenzierbare Untergruppen von der ALL eine schlechte Prognose bei Behandlung mit einem "Standard-ALL-Protokoll" haben, sind in den

vergangenen Jahren gezielt klinische Protokolle entwickelt worden, die die potentiellen therapeutischen Bedürfnisse dieser Untergruppen zu berücksichtigen versuchen (z.B. Hybrid-Protokolle für die ALL im Säuglingsalter und imatinibhaltige Therapien für die BCR-ABL1-positive ALL)(1,2).



\* nur bei Indikation

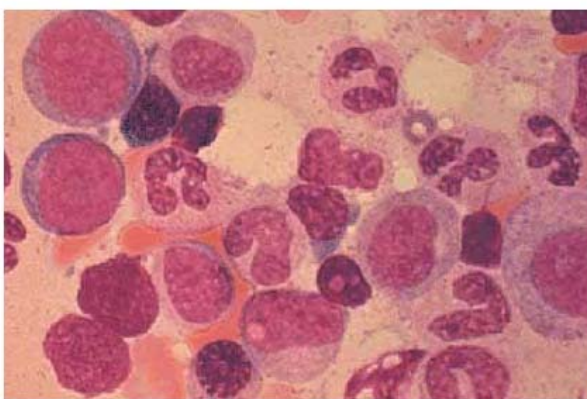
**Abbildung 1.** Übersicht der essentiellen Therapiephasen der ALL. Eine Schädelbestrahlung mit 12 Gy oder eine hämatopetische Stammzelltransplantation erfolgt nur bei entsprechender Indikation (z.B. ZNS-Befall, sehr hohes Rückfallrisiko).

## Klinik und Diagnostik

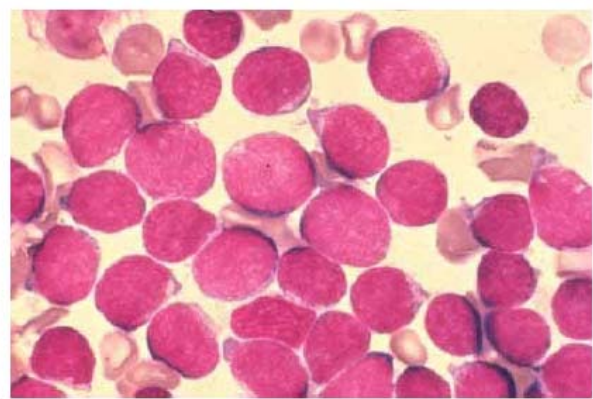
Die initiale klinische Präsentation eines Kindes mit ALL hängt weitestgehend vom Ausmaß der leukämischen Infiltration des Knochenmarks und extramedullärer Lokalisationen ab. Typische Symptome sind Fieber, Blässe, Müdigkeit, Hämatome, Vergrößerung von Leber, Milz und Lymphknoten sowie Schmerzen (z.B. Knochenschmerzen). Im Blutbild finden sich bei den meisten Patienten eine Anämie, sowie eine Thrombo- und Granulozytopenie, die von einem Anstieg der Leukozytenzahlen begleitet sein können, aber nicht müssen. Diagnostiziert wird eine ALL in der Regel durch zytomorphologische und zytochemische Untersuchung eines Knochenmarkspirats, in schwierigen Fällen auch durch Jamshidi-Nadelbiopsie, wenn im Präparat mindestens 25% Lymphoblasten vorliegen

(Abbildung 2). Eine ZNS-Beteiligung (ZNS3-Status) der ALL liegt vor, wenn leukämische Blasten im Liquor oder wenn intrazerebrale Infiltrate in der radiologischen Bildgebung festgestellt werden. Weiterhin umfasst die initiale Diagnostik eine Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie, die u.a. Aufschluss über die Expression lymphatischer differenzierungsassoziierter Antigene auf der Oberfläche und über den zellulären DNA-Gehalt der leukämischen Zellen gibt. Darüber hinaus werden zytogenetische und molekulargenetische Methoden zum Nachweis von genetischen Veränderungen, wie nicht-zufälligen, rekurrenten chromosomalen Translokationen oder ihre molekularen Korrelaten (z. B. die t(9;22) bzw. das BCR/ABL1-Fusionstranskript) verwendet. Molekulargenetische Techniken und/oder die Durchflusszytometrie werden auch zur Quantifizierung der Leukämiezelllast unter Therapie im Rahmen des Monitorings der minimalen Resterkrankung (MRD) eingesetzt.

Ein abschließender, wichtiger Punkt betrifft die Definition einer kompletten Remission bzw. eines Rezidivs. Komplette Remission ist als die Abwesenheit eines Lokalsbefalls und leukämischer Blasten in Blut und Liquor bei weniger als 5% Lymphoblasten im Knochenmarkausstrich, ein Rezidiv als das erneute Auftreten von Lymphoblasten oder lokalisierten leukämischen Infiltraten an beliebiger Stelle definiert.



**Normales Knochenmark**



**Akute lymphoblastische Leukämie  
(L1-Morphologie)**

**Abbildung 2.** Das "bunte" Bild der normalen Hämatopoese im Knochenmark findet sich bei der ALL durch eine monomorphe Population von Leukämiezellen abgelöst.

### **Prognostische Faktoren und risikoadaptierte Therapie**

In den vergangenen Jahrzehnten konnten durch kontinuierliche Forschungsanstrengungen bezüglich klinischer und biologischer Aspekte der ALL, zahlreiche Merkmale mit prognostischer Relevanz für das Behandlungsergebnis der Erkrankung identifiziert werden (1,2). Diese prognostischen Faktoren dienen in modernen Therapieprotokollen dazu, eine sogenannte Risikoadaptation der Therapie umzusetzen, bei der die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen, die Intensität der Behandlung direkt beeinflusst (Tabelle 1). Praktisch erfolgt diese Therapiesteuerung durch die Stratifizierung der Patienten anhand des Vorliegens oder Nicht-Vorliegens prognostischer Faktoren in verschiedene Risikogruppen (z.B. standard/niedrig, mittel, hoch). Je höher das Rückfallrisiko, desto intensiver ist hierbei die vorzusehende Therapie.

Im deutschsprachigen Raum spielt bereits seit den 1980er Jahren die Beurteilung des frühen Therapieansprechens eine bedeutende Rolle bei der Abschätzung der Prognose und entsprechender Therapiestratifizierung. Insbesondere die Beurteilung der Reduktion leukämischer Blasten im peripheren Blut während der ersten Therapiewoche – der Prednison-Response – war viele Jahre der wichtigste prognostische Faktor, der in der BFM-Studiengruppe Anwendung fand und dessen Bedeutung auch von verschiedenen internationalen Arbeitsgruppen bestätigt wurde (2). Neben den auf zytomorphologischen Beurteilungen basierenden älteren Verfahren, sind in den letzten 10 Jahren neue Verfahren etabliert worden, die mit deutlich höherer Sensitivität die Beurteilung des Therapieansprechens erlauben – die Erfassung der MRD. Diese Verfahren sind etwa 1000 bis 10.000-fach empfindlicher gegenüber Methoden, die auf einem morphologischen Nachweis basieren und bieten ausgezeichnete prognostische Informationen. Obwohl die meisten Erfahrungen bezüglich der Beurteilung der MRD in klinischen Studien auf DNA-PCR-basiertem Nachweis von Leukämiezellen mittels klonspezifischen Immunglobulin- und/oder T-Zell-Rezeptor-Gen-Rearrangements beruhen, wurde auch gezeigt, dass durchflusszytometrische Analysen über einen Nachweis von spezifischen Antigenmustern des leukämischen Klons, ebenso sensitive und zuverlässige Ergebnisse liefern können.

**Tabelle 1.** Prognostische Faktoren<sup>a</sup> mit Bedeutung für die Behandlung der ALL im Kindesalter und ihre Häufigkeit.

Faktor	Günstige prognostische Faktoren und Häufigkeit ihres Auftretens (%)	Ungünstige prognostische Faktoren und Häufigkeit ihres Auftretens (%)
Alter bei Diagnose	≥ 1 und < 10 Jahre (77%)	< 1 Jahr (3%) oder ≥ 10 Jahre (20%)
Geschlecht	weiblich (45%)	männlich (55%)
Leukozytenzahl im Blut bei Diagnose	< 50.000/μl (80%)	≥ 50.000/μl (20%)
Immunphänotyp	CD10-positive Vorläufer-B-Zell-ALL (83%)	CD10-negative Vorläufer-B-Zell-ALL (4%), Vorläufer-T-Zell-ALL (13%)
ZNS-Befall <sup>b</sup>	ZNS 1 (80%)	ZNS 3 (3%), TLP+ (7%)
Genetische Merkmale der ALL <sup>c</sup>	Hyperdiploidie (20%), <i>TEL/AML 1</i> -Positivität (20%)	Hypodiploidie (1%), <i>t(9;22)</i> oder <i>BCR/ABL</i> -Positivität (2%), <i>t(4;11)</i> oder <i>MLL/AF4</i> -Positivität (2%)
Prednison-Response <sup>d</sup>	< 1000/μl Blasten im Blut (90%)	≥ 1000/μl Blasten im Blut (10%)
Therapieansprechen im Knochenmark Tag 15	< 5% Blasten im Knochenmark (M1) am Therapietag 15 (60%)	≥ 25% Blasten im Knochenmark (M3) am Therapietag 15 (15%)
Remissionsstatus nach Induktionstherapie im Knochenmark	< 5% Blasten im Knochenmark (M1) nach ca. fünf Wochen Induktionstherapie (98%)	≥ 5% Blasten im Knochenmark (M2 oder M3) nach vier bis fünf Wochen Induktionstherapie (2%)
Minimale Resterkrankung im Knochenmark <sup>e</sup>	< 10 <sup>-4</sup> Blasten im Knochenmark nach ca. fünf Wochen Induktionstherapie (40%)	≥ 10 <sup>-3</sup> Blasten im Knochenmark nach ca. 12 Wochen Induktions- und Konsolidierungstherapie (10%)

<sup>a</sup> prognostische Faktoren sind behandlungsabhängig und vielfältig; daher kann die gegebene Auflistung nur einer Auswahl entsprechen und stellt die Sichtweise der BFM-Studiengruppe in den Vordergrund.

<sup>b</sup> ZNS1 (nicht-traumatische Lumbalpunktion, keine leukämischen Blasten im Liquor (nach Zytozentrifugation); ZNS3 (nicht-traumatische Lumbalpunktion, >5 Leukozyten/μL Liquor leukämische Blasten identifizierbar); TLP+ (traumatische Lumbalpunktion, leukämische Blasten identifizierbar); eine TLP ohne identifizierbare Blasten ist kein nachteiliger Faktor; der prognostische Einfluss eines ZNS2-Status (nicht-traumatische Lumbalpunktion, ≤5 Leukozytes/μL Liquor, leukämische Blasten identifizierbar) ist nicht abschließend geklärt. Für die zytomorphologische Untersuchung des Liquors sollten immer Zytospinpräparate verwendet werden. Bei dieser Methode werden die zellulären Bestandteile des Liquors angereichert.

<sup>c</sup> Hyperdiploidie ist definiert als ein Vorliegen von mehr als 50 Chromosomen oder einem DNA-Index ≥1.16 (Verhältnis DNA-Gehalt leukämischer G0/G1-Zellen gegenüber normalen diploiden Lymphozyten); Hypodiploidie ist definiert als <45 Chromosomen; die prognostische Wertigkeit eines *MLL*-Gen-Rearrangements anders als ein *MLL/AF4*-Rearrangement ist nicht abschließend geklärt.

<sup>d</sup> nach sieben Tagen Induktionstherapie mit täglichen Prednisongaben und einer einzelnen intrathekalen Dosis Methotrexat am ersten Behandlungstag.

<sup>e</sup> analysiert mittels molekulargenetischer Techniken oder Durchflußzytometrie; Marker benötigen hierbei eine Sensitivität von mindestens 10<sup>-4</sup>.

### **Hereditäre Syndrome mit Prädisposition zur ALL im Kindesalter**

Die Ursachen, die der ALL zugrunde liegen, sind zum überwiegenden Teil nicht bekannt. Nur ein kleiner Prozentsatz der Fälle ist durch vererbare genetische Prädisposition erklärbar, wie sie sich etwa für das Down-Syndrom und weitere Erkrankungen – z. B. die Ataxia teleangiectasia, die Neurofibromatose Typ 1, das Bloom-Syndrom oder das Nijmegen-Breakage-Syndrom – beschrieben findet (6-9). Diesen genetischen Konstellationen höherer Penetranz stehen seit 2009 auch Informationen aus genomweiten Assoziationsstudien gegenüber, in denen gewöhnliche Varianten z. B. in den Genen IKZF1, ARIDB5, CEBPE, TP63, PTPRJ, PIP4K2 und GATA3 mit dem Risiko einer ALL assoziiert werden konnten (10-13). Assoziationsstudien mit gewöhnlichen genetischen Varianten in Kandidatengenen sind ebenfalls in größerer Zahl durchgeführt worden (14). Hier sind viele gegensätzliche Ergebnisse publiziert worden, die es – auch unter Anbetracht methodologischer Probleme in vielen dieser Studien – erschweren, eindeutige und fassbare Informationen zum ALL-Risiko auszulesen. Ähnlich wie es sich mit der genetischen Prädisposition verhält, sieht es bei näherem Hinsehen auch bezüglich der Risikomodulation für eine ALL durch spezifische Exposition gegenüber Umweltfaktoren aus (10-13,15,16). Auch hier gibt es zahlreiche Studien, die zu gegensätzlichen Ergebnissen bezüglich spezifischer Expositionen geführt haben. So sind z. B. diverse Untersuchungen zur Relevanz von Infektionen in unterschiedlichen frühkindlichen Altersabschnitten durchgeführt worden. Diese Studien haben dazu geführt, dass sich hauptsächlich personengetrieben unterschiedliche immunologische Hypothesen zur Entstehung einer ALL im Kindesalter entwickelt haben, die von der Grundlage her nicht zwingend kongruent verlaufen (7,16). Wir können also für die Masse der betroffenen Patienten bislang nur wenig darüber aussagen, warum und wodurch sie leukämogene genetische Veränderungen erwerben, die dann in ihrer Summe zur Leukämie führen.

Dieser immer noch großen Unklarheit bezüglich der Ursachen der ALL steht ein insbesondere in den letzten zwei Dekaden kontinuierlich gewachsenes Verständnis der Pathobiologie der ALL gegenüber. Zahlreiche somatische genetische Aberrationen der ALL sind charakterisiert worden und es kommen ständig neue

hinzu. Tabelle A1 im Anhang listet bezüglich der ALL-Pathobiologie diskutierte Kandidatengene und assoziierte zelluläre Prozesse. Auch zur Sequenz des Erwerbs solcher genetischer Veränderungen ist dazugelernt worden. Aus molekularen Untersuchungen an zum Neugeborenen-Screening archivierten Guthrie-Karten von eineiigen, später an ALL erkrankten Zwillingen konnte durch das Auffinden identischer Genfusionssequenzen leukämiespezifischer chromosomaler Translokationen (z.B. *ETV6-RUNX1*) rückgeschlossen werden, dass die ersten leukämieassoziierten genetischen Veränderungen sehr früh – nämlich bereits in utero – erworben werden (17-20). Das Muster der letztlich in der klinisch apparenten Leukämie angesammelten genetischen Veränderungen lässt sich dabei nicht immer systematisch in unseren Gedankenprozessen herleiten – ein Prozess, der wohl auch Zufallsmomente besitzt und für den Mel Greaves den Begriff der klonalen Variegation geprägt hat (21). Wir wissen also mittlerweile immer mehr darüber, was im Erbgut einer Leukämie verändert vorliegt.

Wie oben bereits beschrieben, lässt sich nur ein kleiner Prozentsatz der ALL-Fälle im Kindesalter durch vererbte genetische Prädisposition erklären. Nichtsdestotrotz, gehen die über diese Erkrankungen gewonnenen Erkenntnisse von ihrer Bedeutung her weit über die betroffenen Individuen und ihre Familien hinaus, denn Untersuchungen zu diesen seltenen Konstellationen auf Keimbahnebene, lehren uns Vielfältiges über die Effekte der festgestellten Mutationen auf die Proteinebene und assoziierte zelluläre Signalwege. Über solche Beobachtungen ist ein bedeutsamer Wissenszuwachs nicht nur bezüglich Wachstums-, Entwicklungs- und Zelltodprozessen in normalen, gesunden Zellen erlangt worden, sondern auch über die Leukämogenese ganz allgemein. Darüberhinaus sind hereditäre Syndrome auch ein Fingerzeig auf Orte, an denen sich im Rahmen der Leukämogenese somatischen Aberrationen häufen können (22-25).

#### *Ataxia teleangiectasia (AT)*

Die AT ist eine autosomal rezessive Erkrankung. In mehreren großen retrospektiven Studien an AT-Familien ergaben sich weitgehend übereinstimmende Schätzungen von Prävalenz und Art der bei AT vorkommenden malignen Erkrankungen (26,27).



Das Risiko eines homozygoten AT-Patienten, im Laufe seines Lebens an einer malignen Erkrankung zu erkranken, beträgt demnach etwa 20–30%, das relative Risiko für Malignome ist etwa 60-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (26,27). Bestimmte Malignome werden mit besonderer Häufigkeit bei AT beobachtet, Lymphome und Leukämien stehen hierbei im Vordergrund. Für diese Erkrankungen ist das relative Risiko gegenüber der Normalbevölkerung mit einer Effektgröße von etwa 250 am höchsten. Sowohl immunologische Linienzugehörigkeit als auch das Spektrum der morphologischen Entitäten unterscheiden sich deutlich zwischen AT- und Non-AT-Patienten: Bei den AT-assoziierten Leukämien handelt es sich fast ausschließlich um Vorläufer-T-Zell-ALL. Erwachsene Patienten mit AT scheinen besonders häufig an einer Sonderform der Vorläufer-T-Zell-ALL zu erkranken (T-PLL), welche sonst nur im hohen Erwachsenenalter beobachtet wird (>65 Jahre). Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen ist eine so eindeutige Linienzugehörigkeit nicht beschrieben, es werden sowohl Lymphome der T- als auch der B-Zellreihe beobachtet. Außerdem kommen im Erwachsenenalter Astrozytome, Gliome und Karzinome vor, insbesondere Adenokarzinome (Magen, Parotis, Leber, Ovar), diese sind jedoch selten – auch im Erwachsenenalter dominieren die Leukämien und Lymphome. Daten zur Prävalenz der AT sowie AT-assoziiertes Malignome in Europa oder in Deutschland liegen nur sehr spärlich vor, insbesondere für das Erwachsenenalter. Alle bisher beschriebenen Mutationen des bei AT mutierten ATM-Gens bei Patienten mit homozygoter AT führen zu einer Expressionsminderung bzw. zum Verlust des ATM-Proteins. Die verminderte Expression des an der Zellzyklusregulation beteiligten ATM-Genprodukts scheint in der Pathogenese der AT-assoziierten Malignome die entscheidende Rolle zu spielen. Nach DNA-Schädigung kommt es zu einer vermehrten Expression von ATM sowie einem ATM-vermittelten Zellzyklusarrest. Im Falle der inadäquaten oder inkompletten Reparatur wird die Apoptose induziert. Diese Mechanismen sind in ATM-defizienten Zellen gestört, und es kommt zu dem für AT charakteristischen Phänotyp mit mangelnden Erkrankungen einher. Zellzyklusarrest nach bestrahlungsinduziertem DNA-Schaden, vermehrter Chromosomenbrüchigkeit und Häufung genetischer Aberrationen. Letztere werden bei AT-Patienten besonders häufig in Lymphozyten beobachtet, involvieren typischerweise Gene der Immunglobulin-Superfamilie, haben oft

klonogenen Charakter und entsprechen zum Teil Aberrationen, wie sie bei spezifischen malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems gehäuft gesehen werden. Die wahrscheinlich ebenfalls durch Störung des Zellzyklus bedingte zelluläre Immundefizienz bei AT geht außerdem möglicherweise mit einer ineffizienten Tumor-Surveillance als weiterem Risikofaktor für die Entwicklung maligner Erkrankungen einher.

#### *Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS)*

Das NBS ist eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung, die wie AT auch zur Gruppe der chromosomalen Instabilitätssyndrome gehört und mit dieser auch deutliche klinische Überlappungen aufzeigt (27). Krankheitsverursachend sind Mutationen im *NBS1*-Gen, welches auf Chromosomenbande 8q21 lokalisiert ist und für Nibrin kodiert. Nibrin ist – ähnlich ATM – mit verschiedenen Funktionen im Rahmen der zellulären DNA-Doppelstrangbruchreparatur und der Zellzykluskontrolle betraut. Über 90 % der bisher mit NBS diagnostizierten Patienten sind homozygot für eine einzelne Gründermutation im Exon 6 des *NBS1*-Gens. Hierbei handelt es sich um eine 5 bp-Deletion, die auch als 'slawische Mutation' 657del5 bezeichnet wird, da der überwiegende Anteil der von NBS betroffenen Individuen eine slawische Abstammung aufweist. Insbesondere konnte das Nijmegen Breakage Syndrom bei Kindern und Jugendlichen verschiedener osteuropäischer Länder diagnostiziert werden, hierunter vor allem in Polen und der Tschechischen Republik. Die Deletion der fünf Basenpaare bewirkt die Expression eines trunkierten Proteins, woraus entsprechende Funktionsdefizite bei der DNA-Doppelstrangbruchreparatur und der Zellzykluskontrolle resultieren. Als Folge weisen NBS-Patienten eine erhöhte Sensitivität gegenüber ionisierender Strahlung und eine hohe Prädisposition für die Entwicklung maligner Tumoren auf, insbesondere für maligne Lymphome und Leukämien, aber auch für Hirntumore und Rhabdomyosarkome. Es ist davon auszugehen, dass sowohl das bei NBS ebenfalls zu verzeichnende Immundefizit als auch die Chromosomeninstabilität für die Malignomentstehung verantwortlich zeichnen. Im Gegensatz zu AT entwickeln Patienten mit NBS in der Regel lymphatische Neoplasien der B-Zellreihe, wenngleich auch einzelne Fälle mit T-

Zellreihen-Malignomen berichtet wurden. Insgesamt sind die publizierten Daten zu NBS1 und ALL nur bedingt aussagekräftig.

### *Bloom-Syndrom (BS)*

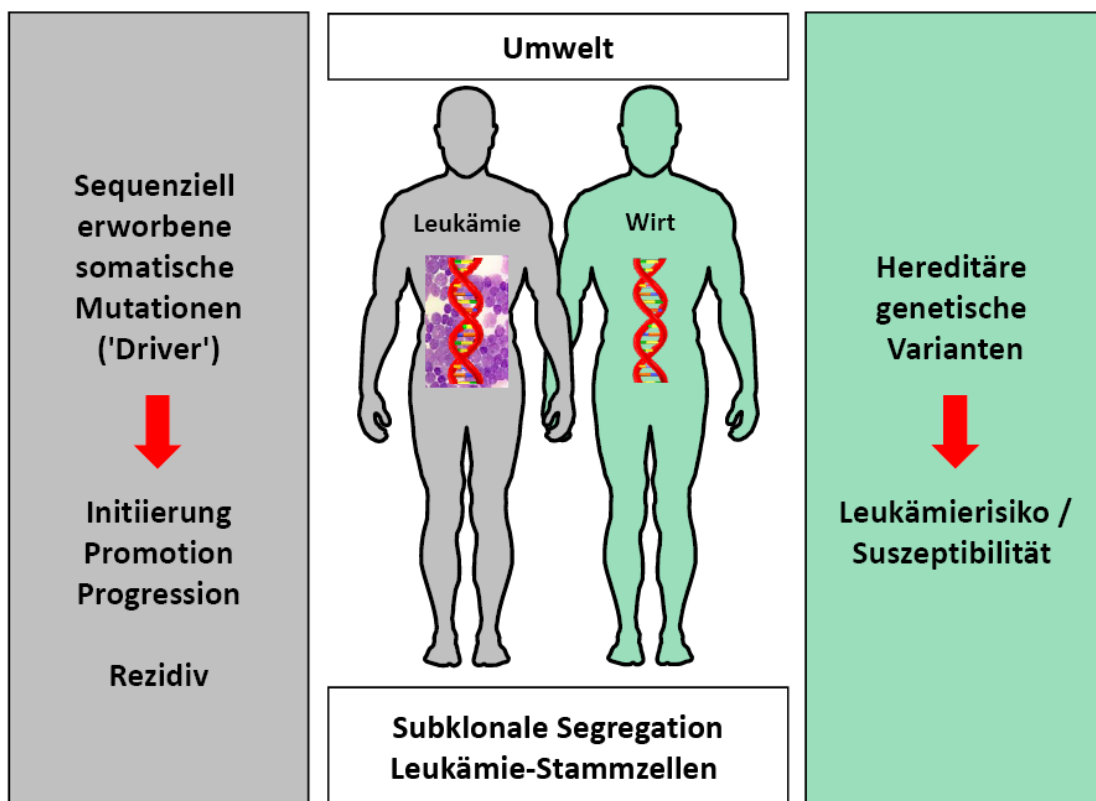
Auch BS ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die durch Mutationen im BLM-Gen hervorgerufen wird. BLM liegt auf Chromosomenbande 15q26.1 und kodiert für eine RecQ-Helicase (27). Diese Helicase ist in das Entspiralisieren der DNA an Replikationsgabeln, die durch DNA-Schäden blockiert sind und bindet hierbei auch weitere Faktoren, die in Exzisions-, Einzel- und auch Doppelstrangbruch involviert sind. BS tritt mit einer Trägerfrequenz von 1% insbesondere bei Ashkenazijuden auf. Auf phänotypischer Ebene dominieren neben zahlreichen körperlichen Symptomen bezüglich bösartiger Erkrankungen insbesondere Leukämien und Lymphome. Etwa die Hälfte der BS-Patienten entwickelt im Laufe ihres Lebens ein Malignom, meist ein Lymphom oder eine Leukämie. Die Art der Lymphome oder Leukämien ist hierbei deutlich vielfältiger als bei AT oder NBS, es werden sowohl myeloische als auch lymphatische Erkrankungen beobachtet. Das mediane Alter bis zur Entwicklung einer Tumorerkrankung bei BS-Patienten beträgt 20 Jahre.

### *Neurofibromatose Typ 1 (NF1)*

Die NF1 ist eine autosomal-dominant vererbte monogene Erkrankung, die durch Mutationen im NF1-Gen hervorgerufen wird (27). Mit einer Inzidenz von etwa 1:3.500 gehört sie zu den häufigsten angeborenen Erkrankungen, wobei etwa die Hälfte der Fälle auf eine Neumutation zurückzuführen sind. NF1-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung maligner Tumore, vor allem Gliome im Zentralnervensystem und maligne periphere Nervenscheidentumore. Es finden sich jedoch in der Literatur auch Berichte, die ein über 200-fach erhöhtes Risiko für eine chronisch myeloische Leukämie (CML) und ein fünffach erhöhtes Risiko für eine ALL beschreiben. Insgesamt sind die Daten zum Leukämierisiko bei NF1 nur bedingt aussagekräftig für die ALL im Kindesalter.

### *Aneuploidie*

Die bekannte Assoziation zwischen konstitutioneller Aneuploidie und Krebs unterstützt eine ursächliche Rolle von Aneuploidie in der Krebsentstehung einschließlich der Leukämogenese (22-25,27). Die genaue Bestimmung der relativen Risiken in vielen dieser Krankheitsbilder ist durch ihre Seltenheit und durch die leider häufig nur kurze Lebensdauer vieler dieser Patienten beeinträchtigt. Ungeachtet dieser Schwierigkeiten bieten diese Syndrome aber wissenschaftlich betrachtet eine einzigartige Gelegenheit, die neoplastische Entwicklung während der Ontogenese zu studieren. Das auffälligste Beispiel im Kontext der Leukämie bietet hier wohl die Trisomie 21 (Down-Syndrom). Neben einem sehr hohen Risiko für eine präleukämische transiente myeloproliferative Erkrankung, die von einer akuten myeloischen Leukämie (AML) gefolgt wird, haben diese Patienten auch ein 10- bis 25-fach erhöhtes Risiko für eine ALL. Weitere konstitutionelle Aneuploidie-Syndrome, die mit einem erhöhten Risiko für eine ALL assoziiert sind, betreffen numerische Aberrationen der Geschlechtschromosomen (Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom).



**Abbildung 3.** Erworbene und hereditäre genetische Faktoren beeinflussen im Kontext der Umweltexposition die Pathobiologie der ALL.

### **Somatische Aberrationen der ALL im Kindesalter**

Auch wenn die Ursachen einer ALL im Kindesalter bislang zum Großteil unklar bleiben, sind unabgesehen in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche rekurrente genetische Aberrationen der Erkrankung auf somatischer Ebene charakterisiert worden. Diese umfassen chromosomale Translokationen, die zu Fusionsgenen führen können und die Genexpression deregulieren, numerische Aberrationen, die mit einer Veränderung der Kopienzahl ganzer Chromosomen einhergehen, sowie genspezifische Mutationen (28-30). Die Charakterisierung der ALL anhand dieser rekurrenten genetischen Veränderungen hat auch dazu geführt, dass die Erkrankung anhand dieser Merkmale in Subgruppen kategorisiert wird und die Einflüsse dieser Veränderungen auf die Zelle den Inhalt diverser pathomechanistischer Untersuchungen bilden. Dieser Ansatz wurde im letzten Jahrzehnt auch durch Daten aus genomweiten Microarray-Expressionsanalysen unterstützt, die gezeigt haben, dass sich durch die rekurrenten genetischen Läsionen - mit hierdurch bedingter z.B. aberranter Expression von Transkriptionsfaktoren oder Onkogenen - auch im größeren Rahmen molekular, biologisch und klinisch unterscheidbare Subtypen der ALL definieren lassen.

Genetische Veränderungen von denen angenommen wird, dass sie eine ALL initiieren können, betreffen in der Regel (a) zentrale, hierarchisch für regulatorische Vorgänge bedeutsame Transkriptionsfaktoren oder Chromatin-modifizierende Faktoren oder (b) übergeordnete Komponenten eines Signalweges (28-30). Hierbei formt eine spezifische genetische Läsion, zusammen mit einer hierfür empfänglichen Zelle – z.B. einer hämatopoetischen Stammzelle mit Multilineage-Potential oder einer späteren lymphoiden Vorläuferstufe, kombiniert mit der lokalen Mikroumgebung – einen biologischen Kontext für den entsprechenden Subtyp der ALL (31,32). Auch kann abnorme DNA-Methylierung beteiligt sein, die mit Unterdrückung des Wnt-Signalwegs, der Tumorsuppressoren CDKN2A und CDKN2B oder des TP53-Zielgens P21CIP1 assoziiert wurde, oder, als weiterer epigenetischer Mechanismus, die Überexpression von micro RNAs (miRNAs) vorliegen, wie etwa der miR-128, was insgesamt darauf hindeutet, dass die epigenetische Deregulierung einen wichtigen

Beitrag zur allgemeinen Ausprägung eines malignen Phänotyps in der Pathogenese beisteuern kann (33-36).

Die ALL kann anhand aktueller diagnostischer Kriterien (z. B. WHO) in B-Zell-Vorläufer- oder T-Zell-Vorläufer-Erkrankungen unterschieden werden (37). Diese Klassifizierung unterteilt die ALL bislang aber nicht in molekular definierte Subtypen. Die B-Zell-Vorläufer-ALL ist immunphänotypisch in der Regel sIg-, CD10+, CD19+, CD24+, zytoplasmatisch CD79+ und auch positiv für die terminale Desoxynucleotidyl-Transferase (TdT+), mit variabler Expression der lymphoiden Marker CD20, CD22 und CD45 und der myeloischen Marker CD13 und CD33. Die T-Zell-Vorläufer-ALL imitiert histologisch betrachtet die Vorläufer B-Zell-ALL mit positiver TdT-Expression bei variabler Expression der Marker CD1A, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 und CD8, was in der Regel eine Transformation oder Differenzierungsblockade zu verschiedenen Stadien der intrathymischen T-Zell-Entwicklung widerspiegelt. Chromosomale Translokationen mit Involvierung der T-Zell-Rezeptoren (TCR)  $\alpha / \delta$  (14q11.2), TCR $\beta$  (7q35) oder TCR $\gamma$  (7p14-15) mit einer Vielzahl von Partnergenen finden sich in etwa einem Drittel der T-ALL-Fälle (27,37).

Rekurrente chromosomale Translokationen der ALL sind häufig mit Transkriptionsfaktoren oder Chromatinmodifikatoren assoziiert, die die normale B- und T-Zellreifung regulieren (28-30,38). Dazu gehören Faktoren, die die Entwicklung vor den frühesten Phasen der hämatopoetischen Stammzellendifferenzierung beeinflussen. Translokationen auf Ebene sogenannter prä-multipotenter Vorläuferzellen involvieren so beispielsweise TAL1 (T cell acute leukemia 1) auch bekannt als SCL (für Stem Cell Leukemia-Transkriptionsfaktor), RUNX1, MLL oder ETV6. TAL1 ist hierbei mit T-Zell-Vorläufer-ALL assoziiert, während RUNX1, MLL und ETV6-involvierende Aberrationen bei der B-Zell-Vorläufer-ALL beobachtet werden (28-30).

Translokationen der B-Zelldifferenzierungs-assoziierten Faktoren EBF, E2A oder Inaktivierung von PAX5 führen in aller Regel zu einer B-Zell-Vorläufer-ALL, Gain-of-

Function-Mutationen des NOTCH1-Gens und MYB-Duplizierung oder Translokation sind mit der Entwicklung einer T-Zell-Vorläufer-ALL assoziiert (28-30).

Viele der mit der Entstehung einer ALL assoziierten Gene sind mittlerweile in genetisch modifizierten Mausmodellen weitergehend funktionell untersucht worden (32). Auch hierdurch konnte in den vergangenen Jahren ein vertiefter Einblick in die Wege und Mechanismen der Pathogenese der humanen ALL gewonnen und zahlreiche molekulare Hypothesen im lebenden Modellorganismus bestätigt werden.

### *BCR-ABL1-positive ALL*

Das Philadelphia-Chromosom (Ph) ist ein kurzes der(22)-Chromosom, das bei der chromosomalen Translokation  $t(9;22)(q34,q11)$  auftritt, die bei etwa 20-40% von Erwachsenen und bis zu 3% der Kinder mit Vorläufer-B-Zell-ALL feststellbar ist (1,2). Die reziproke Translokation bewirkt eine head-to-tail Fusion des Breakpoint Cluster Region (BCR)-Gens auf Chromosom 22 mit dem zellulären Homolog des Abelson (c-ABL) viralen Onkogens (ABL1) auf Chromosom 9, wobei das BCR-ABL1-Fusionsgen unter die Kontrolle des ubiquitär exprimierten BCR-Promotors gestellt wird (39-41). BCR-ABL1 kodiert zwei BCR-ABL1-Fusions-Onkoproteine von unterschiedlichen Molekulargewichten, p190 und p210, die durch verschiedene Translokationsbruchpunkte im BCR-Gen entstehen. Die p210-Isoform wird in etwa einem Drittel der adulten Ph + Vorläufer-B-Zell-ALL exprimiert, die verbleibenden zwei Drittel exprimieren die p190-Isoform (39-41). Etwa 90% der Ph + Vorläufer-B-Zell-ALL im Kindesalter zeigen die p190-Isoform. Warum diese Unterschiede innerhalb und zwischen den verschiedenen Altersgruppen bestehen ist unbekannt BCR-ABL1 ist eine deregulierte, konstitutiv aktive Tyrosinkinase, wobei die Kinase-Aktivität nachweisbar für die Zelltransformation erforderlich ist (42-45). Normalerweise liegt die ABL1-Tyrosinkinase in einer geschlossenen, inaktiven Konformation vor, die durch einen dreistufigen Entriegelungsmechanismus aufgehoben werden kann. Ein solches Entriegeln macht den ABL1 einer schwachen Tyr-412 Autophosphorylierung oder auch stärkerer Phosphorylierung durch die Src-Tyrosinkinase Hck zugänglich. Hierdurch erhöht sich die ABL1-Kinaseaktivität etwa zwei-bis dreifach. Demgegenüber scheint die erhöhte ABL1-Tyrosinkinase Aktivität

bei der BCR-ABL1-Fusion durch die Einbeziehung eines BCR-Oligomerisierungsbereichs und ferner durch die Deletion einer repressiven Src Homologie 3 (SH3)-Domäne in ABL1 bedingt zu sein (42-43). Aberrantes BCR-ABL1 hat einen verstärkenden Einfluß auf den RAS-MAPK (Mitogen-activated protein kinase)-Weg, der für die Transformation durch Aktivitätssteigerung der Autophosphorylierung, Bildung einer hochaffinen Bindungsstelle an Tyr-177 und Komplexbildung durch die SH2-Domäne von Granzym B2 (GRB2)-Adapterprotein mit GRB-assoziiertem Bindungsprotein 2 (GAB2) und Son of Sevenless (SOS) von hoher Bedeutung ist (44). Auch wurde eine Verstärkung des Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-AKT-Signalwegs im Zusammenhang mit BCR-ABL1 nachgelagerten Effekten durch eine GAB2-SH2-Domänen-Wechselwirkung beschrieben (45). Letzteres demonstriert die Bedeutung und Involvierung zweier Signaltransduktionswege, die über die Kontrolle von Zellproliferation, Größe, Überleben und Aktivierung auf zellulärer Ebene einen wichtigen Beitrag zur BCR-ABL1-assoziierten Leukämogenese leisten.

Seit der Jahrtausendwende gibt es für die BCR-ABL1-positive ALL durch den Wirkstoff Imatinib-Mesylat (STI-571; Glivec) die Möglichkeit die BCR-ABL1-Tyrosinkinaseaktivität relativ spezifisch zu inhibieren (46-48). Imatinib wirkt als kompetitiver Inhibitor der ATP-Bindung, wodurch BCR-ABL1 in einer inaktiven Konformation verbleibt. Getriggert durch den Erfolg von Imatinib bei der Behandlung der CML sind mittlerweile auch weitere Tyrosinkinaseinhibitoren auf den Markt gekommen (z. B. Dasatinib, und Nilotinib). Während die CML-Therapie durch Imatinib regelrecht revolutioniert wurde, sind die Erfolge bei der ALL deutlich bescheidener und noch nicht eindeutig ablesbar (49-51). Mögliche Quellen für eine erhöhte Imatinib-Resistenz bei der ALL sind u.a. eine erhöhte genomische Instabilität mit beschleunigter Bildung von BCR-ABL1-Kinase-Mutationen und zusätzliche Mutationen mit synergistischen Effekten mit BCR-ABL1 – z. B. Deletionen des Tumorsuppressorgens CDKN2A auf Chromosomenbande 9p21 in etwa einem Drittel der Patienten (52). CDKN2A ist ein Inhibitor Cyclin-D-abhängiger Kinasen und diese Hemmung verhindert die Phosphorylierung von RB und der RB-assoziierten Transkriptionsfaktoren P107 und P130, die den Eintritt in die S-Phase des Zellzyklus



blockieren (53,54). Eine funktionelle Inaktivierung des RB-Signalweges durch Deletion oder epigenetische Inaktivierung von CDKN2A und CDKN2B findet sich auch in vielen anderen Subgruppen der B-Zell-Vorläufer-ALL sowie den meisten Fällen von Vorläufer-T-Zell-ALL im Kindesalter.

Eine weitere häufige zusätzliche genetische Aberration in BCR-ABL1-positiver Vorläufer B-Zell-ALL, die zu der relativ schlechten Prognose dieser Subgruppe beitragen könnte, ist die Deletion des des Gens IKZF1, welches für den IKAROS kodiert - ein Transkriptionsfaktor mit mehreren alternativ gespleißten Isoformen unklarer Signifikanz, der in Chromatin-Remodeling involviert ist und als äußerst bedeutsam für die Differenzierung von Lymphozyten gilt (55-57).

#### *MLL-positive ALL*

Das Mixed-Lineage-Leukemia (MLL)-Gen kodiert für eine ca. 430-kDa Methyltransferase der Trithorax-Gruppe., die Teil eines größeren nukleären Multiprotein-Transkriptions-Komplexes ist. MLL methyliert Histon H3 Lysin 4 (H3K4) und reguliert Genexpression – insbesondere der HOX-Genfamilie – in positiver wie auch repressiver Weise (58-60). MLL steuert und beeinflusst hierüber die skelettale Strukturbildung und die Entwicklung hämatopoetischer Stammzellen und früher hämatopoetischer Vorläuferzellen. Das MLL-Protein wird nach Translation in einen 320-kDa aminoterminalen und 180-kDa C-terminalen Abschnitt gespalten, die dann sich dann wieder zum reifen MLL-Protein zusammenfügen. MLL wird auch als promiskuitives Gen beschrieben, da es im Rahmen chromosomaler Translokationen mit vielen verschiedenen Translokationspartnern assoziiert (60). Bezüglich der ALL sind mehr als 40 solcher Partner in der Literatur beschrieben. Die drei häufigsten Translokationen, die etwa 80% der im Rahmen von ALL beobachteten Translokationen ausmachen, sind die t(4;11)(q21;q23) mit dem Fusionstranskript MLL-AF4, die t(9;11)(p22;q23) mit dem Fusionstranskript MLL-AF9 und die t(11;19)(q23;p13.3), die zu einem MLL-ENL Fusionstranskript führt. Die Bruchpunkte im MLL-Gen liegen bei diesen Translokationen so gut wie immer in einer 8,3-kb-großen Breakpoint Cluster Region zwischen den Exons 8 und 13 und führen in der Regel zu in-frame Fusionsproteinen mit variablen Fusionspartnern (58-60). In all

diesen Fusionsproteinen bleiben der AT-Hook und die Zinkfinger motive erhalten, die für die Transformation erforderlich sind. Gleichfalls verlieren – mit Ausnahme der partiellen Tandemduplikation von MLL – alle Fusionsproteine die C-terminale SET-Domäne. MLL Fusionen mit AF4, AF9 und ENL rekrutieren kleine serin/prolin-reiche Proteine mit Kernlokalisierungssignalen, die dann wohl als chimäre transkriptionelle Transaktivatoren wirken. Einige MLL-Fusionspartnerproteine besitzen keine transkriptionelle Aktivität, enthalten aber Dimerisierungsdomänen, die möglicherweise dominant-negative chimäre Proteine generieren, die dann durch Bindung oder Sequestrierung die Funktionsweise von Transkriptionsregulatoren beeinträchtigen können. Trotz zahlreicher Forschungsanstrengungen ist bislang relativ wenig darüber bekannt, wie MLL-Fusion-Proteine exakt die Leukämogenese fördern. Fehlregulation der HOX-Genfamilie, die die Expansion hämatopoetischer Stammzellen kontrollieren, scheinen hierbei aber eine wichtige Rolle zu spielen (61).

#### *ETV6-RUNX-positive ALL*

Die häufigste rekurrente strukturelle genetische Aberration in der pädiatrischen ALL ist die kryptische chromosomale Translokation t(12;21)(p13;q22) (62). Bei dieser Läsion fusioniert das ETV6-Gen (TEL) mit dem RUNX1-Gen (AML1). Die Bruchpunkte liegen dabei im ETV6-Intron 5 und den RUNX1 Introns 1 oder 2, mit der Bildung eines entsprechenden Fusionstranskripts. Während im Kindesalter über 20% der Vorläufer-B-Zell-ALLs ETV6-RUNX1-positiv sind, zeigen im Erwachsenenalter nur ca. 3% dieses Merkmal. Die t(12;21) entsteht hauptsächlich in utero während der fetalen Hämatopoese im B-Zell-Vorläuferkompartiment und ist mit der Bildung eines präleukämischen Klon assoziiert, was darauf hindeutet, dass ETV6-RUNX1 eine leukämieinitiierende Aberration darstellt (7,17,20). Diese Vermutung wurde durch die Untersuchung von eineiigen Zwillingen mit ALL unterstützt, in denen gezeigt werden konnte, dass ein ETV6-RUNX1-positiver Klon pränatal transplazentar migriert sein musste, da in den ALL-Zellen der Zwillinge identische ETV6-RUNX1-Fusionssequenzen gefunden wurden. Postnatal ist diese Initiierung dann in den Zwillingen von unterschiedlichen weiteren, sekundären Aberrationen gefolgt worden, was nahelegt, dass diese in den Zwillingen feststellbaren zeitlich unabhängigen sekundären Läsionen letztlich für die Transformation zur ALL in jedem Zwilling

notwendig waren. Zu solchen komplementären leukämogenen genetischen Aberrationen bei der ALL gehören die postnatale Deletion des untranslozierten ETV6-Allels und Bereichen auf Chromosomenbande 11q23, die einschließlich MLL eine große Zahl von Kandidatengenen mit tumorpromovierenden Eigenschaften aufweist (28-30). ETV6-RUNX1 fungiert als ein leukämogener, chimärer Transkriptionsfaktor, bei dem die aminoternale basische Helix-Loop-Helix (bHLH)-Domäne des ETS Familienmitgliedes ETV6 mit der DNA-bindenden Runt- und der Transaktivierungsdomäne von RUNX1 fusioniert (62). U.a. in Mausmodellen ist gezeigt worden, dass RUNX1 für die embryonale Hämatopoese erforderlich ist, während ETV6 für die Aufrechterhaltung der reifen Hämatopoese verantwortlich zeichnet (63-67). Das ETV6-RUNX1-Fusionsprotein scheint seinen Einfluss auf die Bildung eines präleukämischen Klons durch Repression Zielgenen zu erwirken, die üblicherweise durch Wildtyp-RUNX1 aktiviert werden oder auch durch Hemmung anderer ETS-Familienproteine über Bindung an ETV6-Domänen (65-67). Der häufige Verlust des untranslozierten ETV6-Allels könnte im Rahmen der Leukämogenese erforderlich sein, weil eine Überexpression von ETV6 in Zelllinien einen G1-Zellzyklusarrest induzieren kann.

#### *TCF3-PBX-positive ALL*

Wie oben bereits kurz diskutiert, kodiert TCF3 (vormals E2A) die Klasse I-bHLH-E47- und -E12-E-Box-Transkriptionsfaktoren, die eine bedeutsame Rolle in der Regulierung der frühen B-Zell-Differenzierung spielen (68). Bei der t(1;19)(q23;p13), die in 3-5% der Vorläufer-B-Zell-ALL nachweisbar ist, fusioniert das PBX1- mit dem TCF3-Gen, was in einem chimären Transkriptionsfaktor resultiert, der die aminoterminalen Transaktivierungsdomänen AD1 und AD2 von TCF3 und die DNA-bindende Domäne von PBX1 trägt (69,70). TCF3-PBX1-Fusionsproteine können durch Bindung und Sequestrierung normaler PBX1-Partner, wie etwa HOX-Proteinen, oder durch Sequestrierung von TCF3-Coaktivatoren zur Repression von TCF3-Zielgenen beitragen und damit unkontrollierte Zellzyklusprogression ermöglichen.

### *TCF3-HLF-positive ALL*

Die seltene t(17;19)(q22;p13) führt zur Bildung eines Fusionstranskriptes, das die aminoterminalen transkriptionsaktivierenden TCF3-Domänen AD1 und AD2 und den C-terminalen basischen Bereich sowie die Leucin-Zipper-DNA-bindende und Dimerisierungsdomäne des bZIP (basic Leucin-Zipper)-Transkriptionsfaktors HLF (Hepatic Leukemia Factor) beinhaltet (71,72). TCF3-HLF-positive ALL ist in der Regel äußerst chemotherapieresistent und geht häufig mit Hyperkalzämie und disseminierter intravaskulärer Koagulation (DIC) einher (73). Pathomechanistisch scheint bei der Erkrankung die aberrante Induktion von SLUG, einem antiapoptotischen DNA-Schäden-induzierten Zink-Finger-Transkriptionsfaktor, eine besondere Bedeutung zuzukommen (74-76). SLUG scheint dabei die Expression proapoptotischer BH3-only-BCL2-Familienmitglieder zu hemmen. Könnte aber auch über dominant-negative Interferenz durch Dimerisierung und Sequestrierung von TCF3-Proteinen Einfluss auf die Zell-Zyklus-Regulation und B-Zellreihen-Differenzierung zu nehmen.

### *Aberration von Transkriptionsfaktoren der lymphoiden Differenzierung*

Im Knochenmark der Maus kann durch IKZF1- und stufenweiser PU.1-Transkriptionsfaktorexpression die Differenzierung einer hämatopoetischen Stammzelle in eine gemeinsame lymphoide Vorläuferzelle der B- und T-Zellreihe induziert werden (68,77). Die B-Zellreihenbildung wird darauffolgend durch Expression von Early-B-Cell-Faktor (EBF) und die durch TCF3-Spleißen gebildeten Proteinvarianten E47 und E12 eingeleitet. Die resultierenden Prä-Pro-B-Zellen besitzen dann zunächst noch myeloisches Differenzierungspotential, das jedoch durch die anschließende Expression des B-Zelllinien-Transkriptionsfaktor PAX5 unterdrückt wird. Pax5<sup>-/-</sup> Mäuse weisen keine B-Zell-Entwicklungsstadien über das frühe Pro-B-Zell-Stadium hinaus auf und sterben bereits in der frühen postnatalen Phase (78,79). Mittels SNP-Arrays und genomischer DNA-Sequenzierung pädiatrischer B-Zell-Vorläufer-ALL-Proben konnte in den letzten zehn Jahren gezeigt werden, dass somatische Deletionen, Punktmutationen oder chromosomale Translokationen (z.B. PAX5-ETV6, PAX5-EVI3 und PAX5-ENL) des PAX5-Gens in etwa einem Drittel der pädiatrischen ALL-Fälle nachweisbar sind (80,81,30). In

diesen umfangreichen Analysen wurde auch gezeigt, dass – wenn meist auch seltener als PAX5 – mit TCF3, EBF1, LEF1, IKZF1 und IKZF3 eine Reihe weiterer Transkriptionsfaktorgene mit bedeutenden Rollen in der B-Zellreihendifferenzierung im ALL-Genom somatischer Aberration unterliegen (80). Für das PAX5-ENL-Fusionstranskript konnte eine Hemmung der Transkriptionsaktivität von PAX5 auch funktionell nachgewiesen werden. Im Kontext klinischer Bedeutung ist vor allen anderen der genannten Faktoren insbesondere IKZF1 in den letzten Jahren Ziel gut charakterisiert worden (82-85). Deletionen von IKZF1 können in etwa 60% der BCR-ABL1-positiven ALLs und 10 bis 15% der BCR-ABL1-negativen ALLs detektiert werden und sind in verschiedenen Studien mit einer schlechten Prognose assoziiert worden. Die gemeinsame Eigenschaft der in diesem Abschnitt beschriebenen Aberrationen bei ALL liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit darin, durch fehlende Funktion oder dominant-negative Effekte, die Differenzierung der B-Zellreihe zu blockieren.

#### *Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs*

JAK-Kinasen spielen eine wichtige Rolle bei der Übertragung von Signalen von Nicht-Tyrosinkinase-Zytokin-Rezeptoren (30,85). In verschiedenen Studien konnten aktivierende JAK2 -Mutationen in bis zu 20% von ALLs bei Patienten mit Down-Syndrom festgestellt werden (30,86). In Patienten, die nicht mit einem Down-Syndrom vorbelastet waren, fanden sich JAK2-Mutationen in etwa 1 bis 3 %. Die meisten Mutationen finden sich in unmittelbarer Nähe eines Arginins an Position 683 und sind B-Zell-vorläufer-ALL-spezifisch, da sie bislang nicht in myeloproliferativen Neoplasien beschreiben wurden (30,87). Umgekehrt konnte die häufige V617-Mutation der myeloproliferativen Erkrankungen bislang noch nie in einer ALL detektiert werden. Eine biochemische Grundlage für die Spezifität dieser somatischen Mutationen ist unbekannt. Auch Tiermodelle konnten hier keinen Aufschluss liefern, da die beide Arten von Mutationen im Modell zur Myeloproliferation führten. Da für die Signalinduktion eine Bindung an die zytosolische Komponente eines Zytokin-Rezeptors erforderlich ist, lag es nahe, dass die B-Zell-Vorläufer-spezifischen JAK2-Mutationen mit einem ebenso spezifischen Rezeptor interagieren. In der Folge wurde dann CRLF2 als dieser Rezeptor

identifiziert. CRLF heterodimerisiert mit dem Interleukin-7-Rezeptor und formt so den Thymic-Stromal-Lymphopoetin (TSLP)-Rezeptor identifiziert (88,89). CRLF heterodimerisiert mit dem Interleukin-7-Rezeptor Alpha (IL7RA) und formt so den Thymic-Stromal-Lymphopoetin (TSLP)-Rezeptor. Nahezu alle untersuchten Fälle mit den JAK2 683-Mutationen weisen entsprechend eine hohe CRLF2-Expression auf. CRLF2 bindet an JAK2 und IL7RA interagiert mit JAK1. So war es nicht verwunderlich, dass auch aktivierende JAK1-Mutationen mit hoher CRLF2-Expression in B-Zell-Vorläufer-ALLs detektiert werden konnten – wenn auch deutlich seltener als solche in JAK2 (90). Ein weiterer Aktivierungsmechanismus konnte mit der Inaktivierung des negativen Regulators SH2B3 durch biallelische Deletion beschrieben werden. SH2B3 kodiert für das Adapterprotein LNK, das die Aktivität von JAK2 hemmt (91). LNK ist ein wichtiger Regulator der Lymphopoese in Mäusen (92). Weiterhin sind auch direkte CRLF2- oder IL7RA-aktivierende Mutationen in CRLF2-hochexprimierenden ALLs detektiert worden (88,89,93). Im Fall von CRLF2 geschieht dieses z.B. am häufigsten durch 5'-Mikrodeletionen des CRLF2-Gens oder chromosomale Translokationen mit dem IgH-Lokus mit konsekutiver Überexpression von CRLF2. Die prognostische Bedeutung der aktivierenden "Driver"-Ereignisse im JAK-STAT-Signalweg im Kontext unterschiedlicher Therapieprotokolle ist noch nicht vollends geklärt. Insbesondere aktivierende IL7RA-Mutationen finden sich auch in T-Zell-Vorläufer-ALL.

### *Aktivierungs des RAS-Signalwegs*

Die RAF-MAPK/MEK/ERK-Kinase-Signaltransduktionskaskade vermittelt mitogene und anti-apoptotische Reaktionen durch das Koppeln von Signalen, die von Zelloberflächenrezeptoren ausgehen. Eine Fehlregulation bezüglich dieser Signalwege geht häufig von mutierten RAS-Familiengenen aus und wurde für viele bösartige Erkrankungen einschließlich Leukämien beschrieben (94). So sind Mutationen in NRAS und KRAS bereits seit geraumer Zeit als rekurrente Aberrationen der ALL bekannt. Untersuchungen, die NRAS, KRAS und weitere Mitglieder des RAS-Signalweges analysierten (z.B. FLT3, PTPN11, BRAF), konnten Mutationen in etwa einem Drittel aller pädiatrischen ALLs feststellen (30,94). Die

Bedeutung dieser Mutationen im klinischen Kontext der ALL-Therapie ist bislang nicht geklärt.

### *Aktivierung des NOTCH1-Signalwegs*

In der Literatur finden sich vier humane Gene, die für NOTCH Typ-I-Transmembranrezeptoren kodieren und die funktionell in Signaltransduktion involviert sind und als bedeutsam in der Entwicklung von Metazoen beschrieben sind (95,96). Hiervon ist NOTCH1 bis heute das einzige Familienmitglied, das sich wiederholt mit Leukämie in Verbindung bringen ließ. NOTCH1 hat eine extrazelluläre Domäne von 36 Epidermal-Growth-Factor (EGF)-ähnlichen Repeatelementen, drei LIN12/NOTCH-Repeats und eine juxtamembranöse Heterodimerisierungsdomäne. Neu synthetisiertes NOTCH1 wird durch eine furinartige Protease zu einem Heterodimer mit einer extrazellulären und einer transmembranösen/zytoplasmatischen Untereinheit gespalten, die nichtkovalent gebunden an der Zytoplasmamembran die reife Form des NOTCH1-Rezeptors bilden. Der intrazelluläre Teil von NOTCH1 (ICN1) hat eine RAM-Domäne, sieben ankyrinartige Repeats, einer Transaktivierungsdomäne und eine C-terminale PEST (Prolin-, Glutaminsäure-, Serin- und Threonin-reiche)-Domäne. NOTCH1 Signalgebung wird durch Bindung von DELTA/SERRATE/LAG-2-Familienmitgliedern auf der Oberfläche einer rezeptortragenden Zelle initiiert. Diese Interaktion induziert dann eine Intramembranproteolyse mittels ADAM-like-Metalloprotease-, sowie dann  $\gamma$ -Sekretasespaltung, die gefolgt werden von ICN1-Freisetzung ins Zytoplasma. Nach Translokation in den Zellkern bildet ICN1 dort einen Transkriptionskomplex mit CSL (CBF1, auch als RBP-J bekannt, Suppressor von Hairless und LAG-1), mastermind-like (MAML)-Familienangehörigen und anderen Kofaktoren einschließlich p300, RNA pol II-Komplexen und zusätzlich Histonmodifikatoren. Nukleäres ICN1 ist kurzlebig, hierbei vermittelt die C-terminale PEST-Domäne den transkriptionsassoziierten ubiquitinvermittelten Abbau des Proteins (95,96). NOTCH1 wurde durch die molekulare Charakterisierung der t(7;9)(q34;q34.3) entdeckt, in die es als Translokationspartner involviert ist und die bei weniger als 1% der Vorläufer-T-Zell-ALL-Fälle auftritt (28,29). Transloziertes NOTCH1 kodiert für einen trunkierten NOTCH1-Rezeptor, dem der extrazelluläre Teil fehlt, der aber weiterhin die

transmembranöse Domäne sowie die ICN1-Untereinheit, einschließlich der juxtamembranen Heterodimerisierungsdomäne, besitzt. Diese verkürzte Form muß von der  $\gamma$ -Sekretase gespalten werden und wird nicht über Ligandenbindung in die aktive ICN-Form überführt. Diese Beobachtungen haben dazu geführt, dass  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitoren (GSI) – die hauptsächlich in der Behandlung von Morbus Alzheimer ihre Anwendung finden – als mögliche Therapie für NOTCH1-aberrante Vorläufer-T-Zell-ALL diskutiert wurden.

Mit der früher beschriebenen Häufigkeit von weniger als 1% in Vorläufer-T-Zell-ALL-Patienten-Kollektiven, wurde NOTCH-Läsionen lange eine untergeordnete Rolle beigemessen. Bis 2004 dann Gain-of-Function-Mutationen in über der Hälfte von Vorläufer-T-Zell-ALL-Patienten detektiert werden konnten (97). Die Mutationen betrafen hierbei die Heterodimerisierungsdomäne und die PEST-Domäne. Die Mutationen in der Heterodimerisierungsdomäne können hierbei zu einer ligandenunabhängigen NOTCH1-Spaltung führen und sind lediglich von einer Spaltung durch  $\gamma$ -Sekretase abhängig. C-terminale PEST-Domäne-Deletionen wirken dagegen über Stabilisierung von ICN1 durch den Fortfall einer SCFFBW7 (SKP1, CUL1, F-box Protein)-E3-Ligase-Phosphodegron-Sequenz, was zu erhöhter ICN1-Stabilität und damit auch Aktivität führt. Die NOTCH1-Signalweg-vermittelte Leukämogenese ist daher am ehesten über eine verstärkte Transkription von ICN-Zielgenen wie MYC und eine Aktivierung des mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)-Signalwegs über Repression von PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) sowie erhöhte PI3K-AKT-Signalweg-Aktivität zu erklären (98-100). Wegen der zentralen Rolle von NOTCH in der Entwicklung der T-Zellreihe, finden die beobachteten Änderungen wahrscheinlich auf Ebene frühester intrathymischer T-Zell-Vorläufer statt und deregulieren so die normale T-Zell-Entwicklung (101). Wenn NOTCH1-Aberration dann mit sekundären Ereignissen gekoppelt vorliegt, wie etwa Verlusten des Repressors IKAROS, führt der Weg zur Transformation der Zelle und zur Leukämie. Eine wichtige unterstützende Rolle in NOTCH1-aberranter Vorläufer-T-Zell-ALL scheint der Verlust von PTEN-Aktivität zu spielen. Interessanterweise ist die Herunterregulierung von PTEN das Hauptmerkmal GSI-resistenter NOTCH1-aberranter ALL. In klinischen Analysen, in denen isolierte PTEN-Aberration



prognostisch ungünstig wirkt, ist die kombinierte Aberration von NOTCH1 und PTEN im Vergleich zu nur PTEN-mutierten Patienten ein positives prognostisches Merkmal (102). In Übereinstimmung mit der selektiven Rolle von NOTCH1 am Beginn der T-Zellreihenentwicklung, konnten NOTCH1-Aberrationen bis heute nicht bei B-Zell-Vorläufer-ALL detektiert werden.

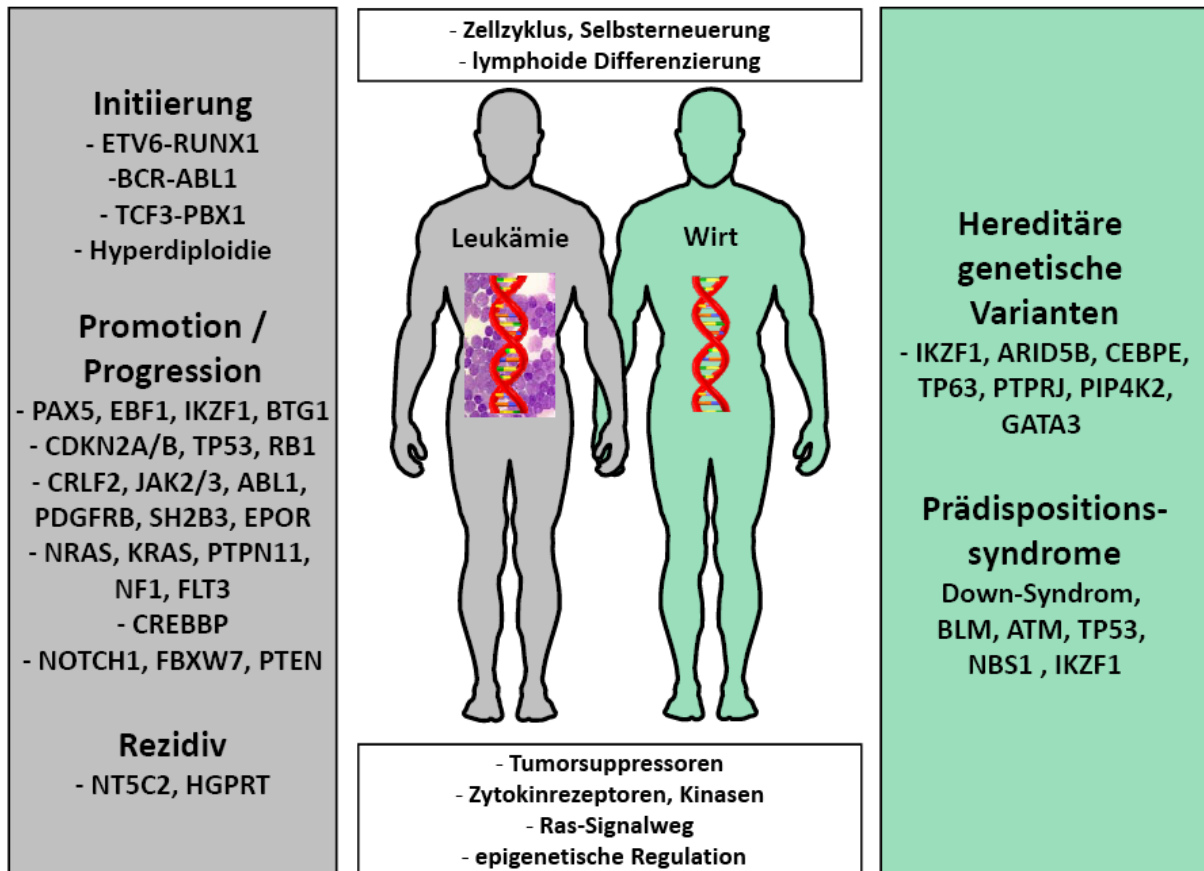
Weitere wichtige, oft aber seltenere Aberrationen der T-Zell-Vorläufer-ALL, die u.a. auch im Kontext von NOTCH1 bedeutsam sind, betreffen die Inaktivierung der E3-Ubiquitin-Ligase FBXW7, die Deregulation der HOX-Genfamilie, die bereits Transkriptionsfaktoren TAL1 und LYL, sowie die Onkogene MYB und LMO2 (103-107).

#### *Neue Erkenntnisse durch Einsatz moderner Sequenzierverfahren und Zielsetzung des Vorhabens*

Kürzlich konnte durch den Einsatz neuer Sequenziertechnologien ein bislang nicht erreichbarer umfassender Einblick in das Spektrum molekularer Aberrationen der ALL erlangt werden. Diese aufwändigen Untersuchungen sind an verschiedenen Subgruppen der ALL durchgeführt worden und basierten in der Regel auf Sequenzierungen des Gesamtgenoms, des Exoms und des Transkriptoms (91,108,109). So konnten bislang unbekannte rekurrente Aberrationen der ALL beschreiben werden und diese auch erstmals in ihrer Gesamtheit und im Zusammenhang erfasst werden. Die meisten dieser Arbeiten sind in den USA unter Federführung des St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, TN, durchgeführt worden. Diese Arbeiten zeigten z.B. auf, dass B-Zell-Vorläufer-ALLs, die durch eine Abwesenheit der bekannten rekurrenten Aberrationen und ein BCR-ABL1-ähnliches Genexpressionsprofil charakterisiert sind (BCR-ABL1-like ALL), in hohem Maße Aberrationen von CRLF2 und JAK-Mutationen aufwiesen (91,110). Weiterhin sind dieser Gruppe Aberrationen in verschiedenen Kinase-kodierenden Genen gefunden worden (z.B. ABL1, ABL2, EPOR, PDGFRB). Diese Arbeit zeigt das große klinische Potential der neuen Sequenziertechnologien auf, da für die aberranten Strukturen zielgerichtete neue Medikamente bereits auf dem Markt oder in der klinischen Prüfung befindlich sind (111). Eine weitere Gruppe, die mit neuen

Sequenziertechnologien weitergehend charakterisiert wurde, stellt die hypodiploide ALL dar. Diese Leukämien – insbesondere solche mit einem annähernd haploiden Chromosomenstatus – zeichneten sich durch eine Häufung von RAS-Signalweg-Mutationen (NF1, PTPN11, NRAS, KRAS) aus (109). Weiterhin wurden in hypodiploiden ALL-Proben Aberrationen des IKZF2-Gens und TP53-Mutationen detektiert, wobei letztere häufig in der Keimbahn nachweisbar waren. Diese Beobachtungen sind bedeutsam, da sie in Erinnerung rufen, dass eine hereditäre Prädisposition gegenüber einer ALL im Kindesalter häufig unterschätzt wird (112). In diesem Kontext interessant ist auch die mittels neuer Technologien in zwei Familien mit ALL detektierte Keimbahnmutation von PAX5, die ein neues autosomal-dominant vermitteltes ALL-Prädispositionssyndrom darstellt (113). Aber auch für den klinischen Verlauf relevante Aberrationen sind durch genomweite Sequenzieransätze aufgedeckt worden. So finden sich Mutationen in den Genen CREBBP und NT5C2 im Rezidiv häufiger detektierbar als bei Erstdiagnose, was vermuten lässt, dass ihre Selektion unter Therapie einen Wachstumsvorteil erkennbar macht (114-116). Solche Beobachtungen können Aufschluss über Mechanismen des Rezidivs der ALL geben, die dann in der Praxis der Therapie adressiert werden können. Auch in der T-Zell-Vorläufer-ALL haben Arbeiten, wie sie gerade für die B-Zell-Vorläufer-ALL beschrieben wurden, tiefere Einblicke in das Spektrum molekularer Aberrationen dieser Erkrankung zugelassen. So konnten rekurrente Mutationen verschiedener Gene in T-ALLs detektiert werden (PHF6, CNOT3, RPL5, RPL10) sowie die Gruppe der sogenannten “Early T cell precursor“ (ETP)-ALLs spezifisch mit Funktionsverlust vermittelnden Mutationen in Hämatopoese-steuerungsgenen (GATA3, IKZF1, RUNX1, ETV6), RAS-Signalweg-Mutationen (z.B. FLT3), Aberration des JAK-STAT-Signalwegs (IL7RA) und inaktivierenden Mutationen von Genen, und anderen Genen, die u.a. für epigenetische Regulatoren kodieren (EZH2, SUZ12, EED, SETD2, DNMT3A), in Verbindung gebracht werden (108,117).

In dem hier durchgeführten Projekt sollten in bislang nicht mittels moderner Sequenziertechnologie charakterisierten weiteren definierten Subgruppen der ALL im Kindesalter, neue Erkenntnisse über das molekulare Portrait genetischer Veränderungen dieser Erkrankungen erarbeitet werden.



**Abbildung 4.** Bekannte erworbene und hereditäre genetische Aberrationen der ALL im Kontext der Pathobiologie der Erkrankung.

## **C Methoden**

### **Patienten und Proben**

Patienten sind allesamt aus pädiatrischen Behandlungsstudien zur ALL – dem Behandlungsstandard dieser Erkrankung – innerhalb der Internationalen I-BFM-Studiengruppe (I-BFM-SG) rekrutiert worden. Auswahlkriterien zur Aufnahme in das Projekt waren folgende: 1) ausreichende Ressourcen leukämischen als auch Keimbahnmaterials in Form von kryokonservierten Zellen und asservierter DNA und/oder RNA; 2) vorhandene Einwilligungen der Patienten oder Erziehungsberechtigten, asserviertes Restmaterial für wissenschaftliche Untersuchungen zu Leukämien einsetzen zu dürfen; 3) nicht mehr als zwei spezifische, durch bekannte genetische Aberrationen definierte ALL-Subgruppen; 4) prononcierter Phänotyp; 5) Vorhandensein bereits erhobener genomischer Daten (LOH-Profile mittels SNP-Arrays; Genexpressionsprofile, Methylierungsprofile), die in die Bearbeitung des ausgeschriebenen Projekts mit eingebracht werden konnten. Bezüglich der anonymisiert zu analysierenden Proben, wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, trotz Vorliegens von Einwilligungserklärungen und Ethikvota zu den klinischen Studienprotokollen, denen die Einwilligungsschreiben entstammten, ein zusätzliches Ethikvotum für die hier durchgeführten Analysen eingeholt.

Rekurrente Veränderungen wurden in einer zweiten Phase in Leukämiezellen von Patientenkollektiven der ALL-BFM 2000-Studie oder der ALL-REZ-Studie analysiert (118-121). Auch für die in diesen Analysen verwendeten Proben liegen Einwilligungen – analog den oben in diesem Abschnitt erwähnten – vor. Diese Analysen erlaubten eine erste Beurteilung der Bedeutung der gefundenen genetischen Veränderungen für die Gesamtpopulation der ALLs, also auch für solche, die sich nicht durch die genetischen Veränderungen der initial definierten Analysegruppe für die Sequenzierung beschreiben lassen.

### **Sequenzierung der Proben**

Die ausgewählten, die o.g. Kriterien erfüllenden Proben wurden initial der Nukleinsäuregewinnung inklusive Qualitätskontrollen zugeführt. DNA, RNA und

miRNA von allen zu sequenzierenden Proben wurden mittels Standardprotokollen gewonnen (Qiagen, Hilden, Deutschland). RNA wurde mit DNase behandelt um genomische DNA Kontaminationen auszuschließen. Die miRNAs wurden mittels des Small RNA v1.5 Sample-Preparation-Kits (Illumina, San Diego, CA, USA) aus 10 µg totaler RNA isoliert.

### *Genomsequenzierung*

Im Gegensatz zur weiter unten beschriebenen Exomsequenzierung bedarf es bei der Vorbereitung der Genomsequenzier-Bibliotheken keiner weiteren Probenvorbereitung/-anreicherung. Aus genomischer DNA wurden gemäß des Herstellerprotokolls (Illumina) „paired-end“ Bibliotheken hergestellt. Pro Genom wurde auf dem Illumina HiSeq 2000-Gerät ein Slide gestartet. Unterschritt die Coverage in Bezug auf das haploide Referenzenom hg19 80× für Tumorproben und 40× für Keimbahnproben, so wurde ein weiterer Run des entsprechenden Slides gestartet. Die gewählte Abdeckung basierte auf Erfahrungswerten für die präzise Detektion von genomischen Varianten aus der Literatur (122,123).

### *Exomsequenzierung*

Für die Anreicherung des Exoms, das sogenannte Enrichment, verwendeten wir das Illumina TruSeq Exome Enrichment Kit. Die angereicherten Regionen umfassten hierbei >20,000 Gene basierend auf den Genannotationen von CCDS, RefSeq und Encode/Gencode sowie 9 Mb an microRNAs mit einer Gesamtgröße von 62 Megabasen (Tabelle 2)(124-126).

**Tabelle 2.** Beschreibung der angereicherten Regionen des Illumina TruSeq Exome Enrichment Kits.

Anzahl Gene	20,794
Anzahl Exone	201,121
Größe der angereicherten Region	62 Mb
Kodierende CCDS-Exone (31.3 Mb; hg19)	97.2%
Kodierende RefSeq (refGene)-Exone (33.2 Mb; hg19)	96.4%
Kodierende Encode/Gencode-Exone (25.6 Mb; hg19)	93.2%
Bekannte microRNAs (9.0 Mb; hg19)	77.6%

Gemäß den Vertragsvorgaben wurde das Enrichment für 18 Patientenproben und zusätzlich für weitere 13 Proben derselben Patienten im Stadium der Remission durchgeführt. Der Vergleich solcher intraindividuellen Probenpaare ermöglicht eine zusätzliche Filterung der erhaltenen Variationen und zeigt, welche Variationen somatisch in der Leukämie akquiriert wurden. Die Sequenzierung erfolgte auf der Illumina-Plattform HiSeq 2500.

Bei der Sequenzierung kam die paired-end-Technik zum Einsatz. Dabei wurden von jedem DNA-Fragment von beiden Enden jeweils 100 Basenpaare sequenziert, die sogenannten Reads. Die Größe der sequenzierten DNA-Fragmente war dabei bekannt (350 bp) und entsprach dem Abstand der beiden Reads, die für ein DNA-Fragment sequenziert wurden. Diese Information wurde in der Folge für die bioinformatische Datenauswertung genutzt (s.u.). Durchschnittlich wurde mit dem beschriebenen Vorgehen eine Anzahl von 100 Millionen Reads pro Exom erzielt. 85% dieser sequenzierten Reads waren on-target. Die erreichte Read-Anzahl entspricht einer durchschnittlichen Abdeckung der Target-Region von 82x, 85% der Target-Region wurde mindestens 20x abgedeckt.

### *Epigenomsequenzierung*

DNA-Methylierung hat einen regulatorischen Effekt auf Genexpression in Form von negativer Korrelation d.h. hypermethylierte („starke Methylierung“) Promotorbereiche können zu Stilllegung von Genen führen. Da Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS) insbesondere für genomische Regionen in CpG-Inseln anreichert und ca. 40% der Promotorbereiche von diesen überdeckt sind, wurde dieser für klinische angelegte Forschung empfohlene Ansatz für die hier durchgeführten Analysen inklusive Methylom-Transkriptom-Korrelationsanalysen priorisiert (127).

RRBS basiert auf Hochdurchsatzsequenzierung zur exakten Analyse absoluter DNA-Methylierungswerte. Hierfür wurde mittels RRBS das Genom mit einem für Methylierung insensitiven Restriktionsenzym (*Msp I* - spezifisch für Tetranukleotidsequenz 5'-CCGG-3') angereichert, insbesondere an CpG-reichen Regionen, wie CpG-Inseln und Promotoren. Dabei ignoriert RRBS weitestgehend nicht-CpG Dinukleotide, die in den meisten Eukaryoten unmethyliert sind. Anschließend wurden Bisulfit-konvertierte Fragmente (40-220 bp) auf Illumina HiSeq 2000-Geräten analysiert. Pro Lane sind dabei zehn Proben mit Hilfe von Barcode-Tags sequenziert worden, was pro Probe in ca. 50 Millionen Reads resultierte und die empfohlene Read-Menge pro menschlichem Genom übertraf und sich somit robust gegenüber Schwankungen darstellte (128,129)

### *Transkriptomsequenzierung*

Initial wurden zehn RNA-Expressionsprofile von zehn ALL-Proben hergestellt. Dazu wurde die PolyA+-Fraktion des Transkriptoms mittels RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) untersucht. Die Bibliotheken wurden nach einem am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin entwickelten Protokoll hergestellt, das die Strangspezifität der mRNA erhält. Dieses ist essentiell für die anschließende exakte bioinformatische Datenauswertung ist. Alle Gen-Bibliotheken wurden mittels eines sogenannten paired-end Protokolls hergestellt, was zur besseren Auswertung von Spleißvorgängen führt. Sämtliche Proben wurden auf einem Illumina HiSeq 2000-Gerät sequenziert, das 51 bp lange Sequenzen generiert. Für jede einzelne ALL

Probe wurden ca. 40-50 Millionen "Read"-Sequenzen hergestellt und somit auch die Mehrzahl der "Splice-junctions" abgedeckt. Weiterhin erlaubte diese Abdeckung eine gute Einschätzung der Expressionslevels.

#### *miRNom-Sequenzierung*

Es wurden die kleinen nicht-kodierender RNAs in den 18 analysierten Leukämieproben und den zugehörigen Remissionskontrollen unter Verwendung des Small RNA v1.5 Sample Preparation Kits (Illumina aus 10 µg totaler RNA isoliert. An diese regulatorischen kleinen RNAs wurde initial ein 3'-Adapter ligiert, der spezifisch auf 3'-Hydroxyl-Enden zielt. Dieser Adapter wird für die reverse Transkription der RNA in cDNA benötigt und entspricht in seiner Sequenz dem Oberflächen-gebundenen Amplifikationsprimer der Sequenzierungsflusszelle. Ein ebenfalls ligierter 5'-Adapter war für die PCR-Amplifikation der gewonnenen RNAs erforderlich. In der Ligationsreaktion wurde durch die chemische Blockierung des 3'-Endes des eingesetzten, prä-adenylierten 3'-Adapters einer unerwünschten Zirkularisierung und Selbstligation der RNAs entgegengewirkt. Außerdem wurde diese Nebenreaktion durch die Verwendung einer trunkierten Isoform der T4-RNA-Ligase-2, die im Vergleich zum nicht-trunkierten Enzym den Transfer von Adenylat vom 5'-Phosphatende des 3'-Adapters zum 5'-Ende der RNAs und die resultierende Zirkularisierung nur minimal katalysiert. Nach der Ligation der Adapter wurde die RNA revers in cDNA transkribiert und mittels PCR amplifiziert. Die so generierten cDNA-Bibliotheken wurden entsprechend ihrer Größe in einem Polyacrylamidgel in Fraktionen aufgetrennt. Die Fraktion der 18-35 Nukleotide langen RNAs (plus Adaptersequenzen von 2x25 Nukeotiden) enthält dabei miRNAs und andere sehr kleine RNAs, wie z.B. piRNAs. Es wurde eine Anreicherung von 60-90% für miRNAs aus der 18-35 Nukleotide langen Fraktion für eine Bibliothek als ein zu erreichendes Qualitätskriterium gesetzt und erreicht. Die Bibliotheken wurden dann auf einem Illumina HiSeq2500-Gerät mit 30 Millionen Reads pro Bibliothek sequenziert. Zwei Sequenzierungs-Flusszellen mit jeweils acht Lanes wurden hierbei parallel betrieben. Eine Sequenzierungstiefe von 30 Millionen Reads pro Probe erlaubte die Detektion von miRNAs in einer Kopienzahl von eins in 15.000 Zellen. Diese



Sequenzierungstiefe war nötig, um auch seltene regulatorische RNAs identifizieren zu können.

#### *Validierung in unabhängigen Kohorten*

Rekurrente somatische Veränderungen ( $n \geq 2$ ), die in den initialen Analysen in den Leukämiezellen detektiert wurden, wurden in einem repräsentativen ALL-Kollektiv von weiteren Patienten bei Erstdiagnose als auch Rezidivdiagnose mittels molekulargenetischer Standardanalyseverfahren (z.B. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), Sanger-Sequenzierung, Real-time quantitative polymerase chain reaction analyses (RQ-PCR)) auf ihre Inzidenz in der ALL-Population getestet.

#### **Bioinformatische Auswertung**

Für den Zugriff auf die im Projekt erstellten Daten durch die Konsortiumspartner wurde ein zentraler Server an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel aufgesetzt. Eine Datenspiegelung wurde am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin vorgenommen.

#### *Read Alignment und SNP-Detektion bei Exom- und Genomdaten*

Auf die Sequenzierung der Exome und Genome erfolgte zunächst die Qualitätskontrolle der generierten Daten im fastq-Format mit Hilfe des Programms FastQC (<http://www.bioinformatics.bbsrc.ac.uk/projects/fastqc>), welches einen Überblick über die Anzahl und Qualität der Rohdaten ermöglichte. Als nächstes wurden die Reads mit Hilfe des Burrows-Wheeler-Alignment-Tools (BWA) gegen das humane Referenzgenom abgeglichen (Mapping), um ihre Herkunftsposition im Genom festzustellen (130). Dabei wurde auch der bekannte Abstand zwischen den paired-end-Reads genutzt, um diese Positionen besser bestimmen zu können. Um die Qualität des entstandenen Alignments zu optimieren, wurden die Programmpakete SamTools, GATK und Picard (<http://picard.sourceforge.net>) verwendet (131,132). Für jeden der Analyseschritte wurden Statistiken zur Qualitätskontrolle erstellt, so zum Beispiel die Anzahl der Reads, die gegen das Referenzgenom gemappt werden konnten und die Abdeckung der angereicherten

Regionen. Zusätzlich zu diesen Statistiken wurde das Alignment im Integrative-Genomics-Viewer (IGV) auch visuell überprüft (133). Anschließend wurden die Programme SamTools und GATK dazu verwendet, Unterschiede zwischen den Reads im Alignment und dem Referenzgenom, also Varianten in Form von SNVs (single nucleotide variants; Einzelnukleotidvarianten) und InDels (Insertionen und Deletionen) festzustellen. Die Ergebnisse beider Programme wurden danach zusammengeführt. Die parallele Nutzung von zwei Programmen sollte hierbei die Anzahl der falsch-positiven Varianten vermindern und eine hohe Spezifität der Ergebnisse sichern. So konnten z.B. in der Exom-Sequenzierung im Durchschnitt 87% der sequenzierten Reads gegen das humane Referenzgenom hg19 aligniert werden. 85% der alignierten Reads lagen in bekannten Exonregionen (on target). Durchschnittlich wurde jedes angereicherte Target 82x abgedeckt. Pro Probe passierten nach SamTools/GATK-Filter 168.000 SNPs durchschnittlich die Qualitätskontrollen.

Im nächsten Schritt wurden die Varianten annotiert. Hierfür wurde das hauseigene Programmpaket snpActs (Institut für Klinische Molekularbiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) eingesetzt, welches über die Genannotation der Varianten hinaus noch zahlreiche weitere Informationen bereitstellt. Für jede Variante wurde eine genaue Klassifizierung im Hinblick auf betroffene Gene vorgenommen, die zeigte, ob diese im intergenischen Bereich oder in einem Intron oder Exon eines Gens liegt. Für exonische SNVs wurde beispielsweise zusätzlich spezifiziert, ob es sich um eine synonyme oder einen missense, nonsense oder splice-site SNV handelte, ob sich also Unterschiede in der Aminosäuresequenz des Proteins ergaben. Außerdem wurden Informationen aus verschiedene Datenbanken bereitgestellt, so zum Beispiel ob die Variante bereits in dbSNP oder im 1000 Genomes-Projekt beschrieben wurde, sowie die Ergebnisse von Programmen wie SNAP, PolyPhen-2, SIFT, SNPs3D und der Grantham-Score zur Vorhersage von Auswirkungen auf die Proteinstruktur (134-137). Außerdem wurde für jede Variante der PhyloP-Wert als Maß für die Konservierung der betroffenen Position angegeben, sowie der Grantham-Wert als Maß für die Proteinänderung und die ClinVar-Datenbankinformation zu bekannten klinischer Varianten (138,139). Weiterhin wurde geprüft, ob das entsprechende Gen

bereits in bekannten Datenbanken wie OMIM, HGMD oder COSMIC vorhanden war. Zusätzlich wurden die Exomvarianten von verfügbaren Exomen gesunder Kontrollen, bestehend aus öffentlich gemachten sowie eigenen Datensätzen (z.Zt. n =136), zusammengetragen und in snpActs integriert (140,141).

All diese Informationen wurden letztlich genutzt, um häufige Varianten und solche, die voraussichtlich keine Konsequenzen für das betroffene Protein hatten, herauszufiltern. So konnte die Anzahl der Varianten auf wenige Kandidaten reduziert und diese dann priorisiert werden, um die potentiell leukämieassoziierten Varianten zu identifizieren. Zur Detektion somatischer Mutationen haben wir unter anderem auch das hauseigene Tool pibase eingesetzt (<http://www.ikmb.uni-kiel.de/pibase/>)(142).

#### *Detektion von Copy-Number-Variation (CNV) in Genomdaten*

Strukturelle Variationen (SVs, incl. Inversionen, Translokationen und Kopienzahlaberrationen) wurden durch Integration verschiedener bioinformatischer Verfahren in den Illumina-Sequenzdaten detektiert. Diese Verfahren beinhalteten: (i) Die Sequenzpaar-Analyse („paired-end mapping“), bei der Abstand und Orientierung von Endpaar-Sequenzen nach erfolgter Kartierung im Referenzgenom zur Identifizierung von SVs angewandt wurden; (ii) die Sequenztiefen-Analyse („read depth analysis“), bei der die jeweilige Sequenzabdeckung (oder -tiefe) von genomischen Regionen ermittelt wurde, um Kopienzahlaberrationen zu bestimmen; (iii) die Sequenzaufspaltungs-Analyse („split read analysis“), bei der einzelne DNA-Sequenzen, welche Lücken oder zusätzliche Sequenzabschnitte aufweisen, zur Detektion von SVs genutzt wurden; (iv) Sequenzassemblierung („sequence assembly“), mittels der SVs bioinformatisch aus kleinen Sequenzbruchstücken vollständig zusammengesetzt wurden (143-146). Bei den Analysen kam hierbei auch der am EMBL entwickelte DELLY-Algorithmus zur Anwendung, um strukturelle Aberrationen in den Tumorgenomen zu identifizieren, wobei SVs im Keimbahngenom als Abgleich verwendet wurden, um somatische Veränderungen zu detektieren (147). Zur Vermeidung von Falsch-Negativen wurden des weiteren SVs aus dem 1000 Genomes Project identifiziert und gefiltert (148). Alle somatischen SVs wurden

hinsichtlich ihrer potentiellen Überlappung mit bekannten funktionellen Regionen des Genoms korreliert.

#### *Analyse von RRBS-Methylomdaten*

Die „Short Read“ Sequenzen wurden mittels spezieller Algorithmen, unter Berücksichtigung der Bisulfitkonvertierung, auf die Zielregion im Referenzgenom („restriction specific target enrichment“) abgebildet und anschließend der Grad der DNA-Methylierung an Cytosin-Basen bestimmt. RRBS-Analysen generieren Methylomdatensätze mit hohem Deckungsgrad. So konnten im Projekt von ca. 100 Millionen Bisulfit-Sequenzen ca. 20% in der genomischen Zielregion abgebildet werden, so dass sich etwa 5% der CpG-Dinukleotide von mindestens zehn Bisulfit-Sequenzen überdeckt fanden. Diese niedrigen Werte waren unerwartet, da bisher in anderen Proben sowie in-house anhand von kommerziellen Zelllinien eine weitaus höhere Effizienz des Protokolls erzielt worden war (128,129). Für die hier vorliegenden Patientenproben zeigte das Originalprotoll jedoch keinerlei verwertbare Ausbeute, sodass innerhalb dieses Projektes eine Protokolländerung erarbeitet wurde. Der Methylierungsgrad und statistisch signifikant differentiell methylierte Regionen wurden mit Hilfe der von Lister et al. beschriebenen Methoden bestimmt (149). Zur Analyse wurde vor allem das Programm Bismark benutzt (150).

#### *Transkriptom-Analyse*

Die Daten wurden nach Standard QC-Methoden verarbeitet, die bereits in früheren Transkriptom-Analysen angewandt und innerhalb des ICGC-Daten-Coordination-Center (DCC) entwickelt wurden (151). Zu diesen Methoden zählten standardisierte Qualitätsmetriken, sowie Artefakterkennung. Anschließend wurden die Transkriptom-Sequenzen mittels Programmen wie Bowtie oder BWA auf das Referenzgenom kartiert (130). Es wurden Expressionsprofile und Pathway-Analysen für jede Probe erstellt, sowie eine umfassende Analyse der Spleißvarianten durchgeführt. Zudem wurden Algorithmen angewendet, die es erlaubten, Fusionstranskripte zu detektieren (z.B. TopHat Fusion (152)). Die Transkriptom-Daten wurden dann mit den Sequenzierdaten der anderen analysierten genetischen Ebenen abgeglichen und integriert. Besonderes Augenmerk wurde bei den Analysen auf Varianten in der

„aktiven“ mRNA gelegt und diese mit den auf genomischer Ebene identifizierten Varianten abgeglichen.

### *miRNom-Analyse*

Zunächst wurden in den erhaltenen Sequenzierungsreads die Adaptersequenzen identifiziert und mittels des Softwaretools Cutadapt (153) entfernt. Sequenzen mit einer geringeren Zahl als 18 Nukleotiden oder einer niedrigen Sequenzierungsqualität (Phred-Score <20) wurden entfernt. BWA wurde für die Alignierung der Reads auf das humane Referenzgenom hg19 genutzt (130). >70% der sequenzierten Reads konnten erfolgreich auf das Referenzgenom aligniert werden. MiRNA-Detektion wurde mittels mirdeep2 durchgeführt (154). MirBase 19-Sequenzen wurden hierbei als Templates verwendet.

3,2 Millionen Reads pro Probe konnten im Durchschnitt auf bereits bekannte miRNAs aligniert werden. Weitere neue, noch unbekannt RNAs konnten identifiziert werden. Library Normalisierung und Analysen differentieller Expression auf Basis der absoluten Read-Zahlen wurden mit dem Tool edgeR aus dem R-Paket durchgeführt (130,155). miRNAs, die eine significant differentielle Expression (FDR <0.001) im Vergleich zwischen Tumorproben und Kontrollen oder zwischen den Leukämiesubtypen zeigten, wurden für die Target-Vorhersage ausgewählt. TargetScan, miranda, Pictar und die Publikations-basierte Datenbank MirTarBase wurden genutzt, um die Target mRNAs der ausgewählten miRNAs vorherzusagen (156-159). Korelationen zwischen den Read-Zahl-Profilen der vorhergesagten miRNA-mRNA-Paaren wurden mit der Software R bestimmt. Paare mit einem absoluten Korrelationskoeffizienten >0.6 wurden untersucht.

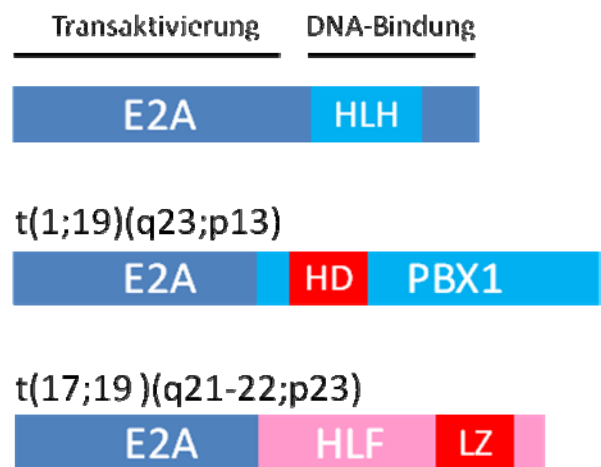
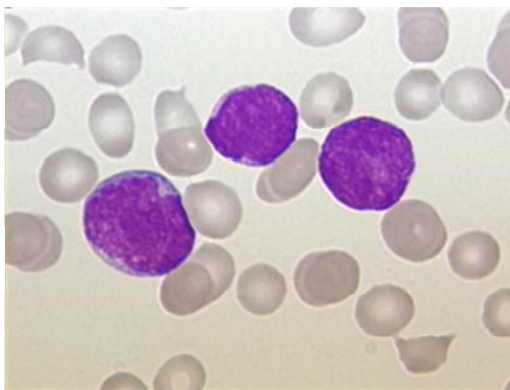
Insgesamt waren 210 miRNAs differentiell exprimiert im Vergleich von Tumor- und Normalgewebe (FDR <0.05). Tumor- und Kontrollproben konnten in Clusteranalysen und multi-dimensionalen Scaling-Plots anhand der Expression der 60 am häufigsten vorkommenden miRNAs eindeutig separiert werden. Auch die Tumorkohorten mit den unterschiedlichen Translokationen (TCF3-PBX1 vs. TCF3-HLF) unterschieden sich signifikant bezüglich ihrer miRNA-Expression. Korrelationsanalysen der miRNA-

Expression und der Transkriptomdaten wurden gemeinsam mit dem Kooperationspartner durchgeführt.

## D Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Kriterien zur Probenauswahl, sind zwei definierte Gruppen von B-Vorläufer-Zell ALLs für die umfassenden Sequenzieranalysen im vorliegenden Projekt ausgewählt worden. Zum einen wurden fünf B-Vorläufer-Zell ALLs mit einer chromosomalen Translokation  $t(1;19)(q23;p13)$ , zum anderen fünf B-Zell-Vorläufer ALLs mit einer  $t(17;19)(q22;p13)$  analysiert. Die  $t(1;19)(q23;p13)$  führt – wie oben bereits beschrieben – zu einer *TCF3-PBX1*-Genfusion und ist in einem hohen Prozentsatz mit heutiger Standardtherapie kurativ behandelbar. Die  $t(17;19)(q22;p13)$  ist – wie ebenfalls bereits oben beschrieben – durch eine *TCF3-HLF*-Genfusion charakterisiert und bei regelhaft fatalem Ausgang des Krankheitsverlaufs als Prototyp der behandlungsresistenten ALL zu betrachten. Die Kernmerkmale dieser beiden Subgruppen der ALL finden sich in Abbildung X gegenübergestellt. Die sequenzierten leukämischen Proben der fünf  $t(1;19)(q23;p13)$ -positiven Patienten sind mit 1a, 2a, 3a, 4a und 5a annotiert, die der fünf B-Zell-Vorläufer ALLs der  $t(17;19)(q22;p13)$ -Gruppe mit 6a, 7a, 8a, 9a und 11a. Tumorfremie Remissionsproben, die zwecks gepaarter Analyse sequenziert wurden, waren entsprechend mit dem Zusatz b annotiert.

a



**b**

TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	TCF3-HLF (E2A-HLF)
<ul style="list-style-type: none"><li>• zytogenetisches Korrelat: t(1;19)</li><li>• 4 - 5% der pädiatrischen ALL</li><li>• gute Prognose</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• zytogenetisches Korrelat: t(17;19)</li><li>• 0,2 - 0,5% der pädiatrischen ALL</li><li>• extrem schlechte Prognose</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>TCF3</i> kodiert für die Basic-helix-loop-helix (bHLH)-Transkriptionsfaktoren E12 und E47</li><li>• E12 und E47 sind wichtig für lymphoide Entwicklung</li><li>• Transaktivierungsdomänen von <i>TCF3</i> fusionieren mit:<ul style="list-style-type: none"><li>- der C-terminalen Region des Homeobox-Gens <i>PBX1</i></li><li>- der C-terminalen DNA-Bindungs- und Dimerisierungsdomäne des Leucin-Zipper-TF HLF</li></ul></li><li>- interferiert mit HOX-regulierter Genexpression</li><li>- Fehlregulation von Zelltod-kontrollierenden Genen (<i>LMO2</i>, <i>BCL2</i>)</li></ul>	

**Abbildung 5. a)** Zytomorphologisches Bild einer ALL im peripheren Blutaussstrich und grobe Struktur des TCF3 (E2A)-Gens. Die transaktivierende Kapazität von TCF3 bleibt unter Verlust der Bindungsdomäne im Rahmen chromosomaler Translokation mit PBX1 oder HLF erhalten. **b)** Gegenüberstellung von Charakteristika TCF3-PBX1-positiver ALL mit TCF3-HLF-positiver ALL.

In der Folge finden sich die Ergebnisse der Sequenzieranalysen im vorliegenden Projekt aufgeteilt in 1) Genom- und Exomsequenzierung, 2) Transkriptom- und miRNom-Analyse sowie 3) Epigenomsequenzierung vorgestellt.

### Genom- und Exomsequenzierung

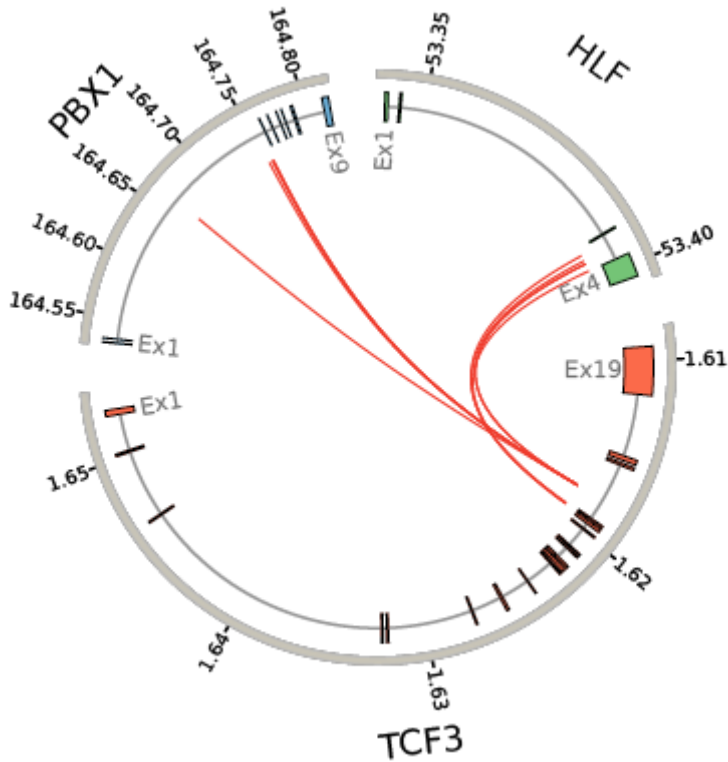
In den Gesamtgenomsequenzierungsdaten der zehn untersuchten ALL-Patienten konnten im Rahmen der initialen Analyse die die beiden ALL-Subgruppen charakterisierenden Genfusionen *TCF3-PBX1* oder *TCF3-HLF* in sämtlichen leukämischen Proben detektiert werden. Bei näherer Betrachtung der genomischen Bruchpunkte fiel auf, dass nahezu alle Bruchpunkte auf Chromosom 19 in zwei engen Clustern von 19 bzw. 71 Nukleotiden in TCF3-Intron 16 lokalisiert waren (Abbildung 6). Bis auf zwei zusammenliegende Bruchpunkte der analysierten Proben auf Chromosom 17, verteilten sich die Bruchpunkte auf den Chromosomen 1 oder 17



dagegen über mehrere Kilobasen von PBX1-Intron 2 bzw. HLF-Intron 3. Bezüglich Indikatoren eines möglichen Mechanismus mit potentieller Rolle in der Pathogenese der chromosomalen Translokationen, konnten Rekombinationssignalsequenzen (RSS) an Bruchpunkten auf Chromosom 19 festgestellt werden, die mit illegitimer V(D)J-Rekombinationsaktivität vereinbar sind. Zusätzlich zu den bereits bekannten Genfusionen *TCF3-PBX1* oder *TCF3-HLF* konnten in drei der analysierten leukämischen DNAs vier weitere Genfusionen vermittelt durch chromosomale Translokationen detektiert werden: *GLUD1-NAA40* (Probe 2a), *TMEM161B-LINGO2* (Probe 5a), *MACF1-LIFR* (Probe 5a) und *CGNL1-SLC26A7* (Probe 11a). Interessanterweise fand sich weiterhin – durch eine komplexe Translokation vermittelt – das zweite *TCF3*-Allel in Probe 1a deletiert, so dass in dieser *TCF3-PBX1*-positiven Probe beide *TCF3*-Allele aberrant vorlagen.

Bei der CNV-Analyse konnte bis auf Probe 5a in allen *TCF3-PBX1*-positiven leukämischen DNAs ein Zugewinn des langen Arms von Chromosom 1 festgestellt werden. Zwei der *TCF3-HLF*-positiven Proben (7a, 11a) wiesen ein Isochromosom 9 auf. Desweiteren konnten zahlreiche intrachromosomale strukturelle Aberrationen detektiert werden (Appendix Tabelle A4, siehe auch Abschnitt zur integrierten Analyse im Transkriptomergebnisteil). Hierbei war festzustellen, dass die *TCF3-HLF*-positiven im Vergleich zu den *TCF3-PBX1*-positiven Proben eine größere Anzahl intragenischer, partieller 5' oder 3'- und kompletter Deletionen von Genen aufzeigten. Die betroffenen Gene spielen zum überwiegenden Teil eine Rolle in Differenzierungsprozessen und in der Hämatopoese (Tabelle 3). Auffällig im Vergleich der beiden ALL-Subgruppen war insbesondere, dass in *TCF3-HLF*-positiven ALLs mindestens ein in lymphoide Differenzierung involviertes Gen durch Deletion betroffen war, während dieses in *TCF3-PBX1*-positiven Proben nicht der Fall war. Allein drei der *TCF3-HLF*-positiven ALLs zeigten eine Deletion von *PAX5*.

a



b

Sample	fusion 1 chrA	fusion 1 chrB	fusion 2 chrA	fusion 2 chrB
1a	chr1:164664486	chr19:1617930	chr1:164664497	chr19:1617940
2a	chr1:164752557	chr19:1617930	chr1:164752472	chr19:1617930
3a	Chr1:164757076	chr19:1617929	none? (loss of chr19p?)	-
4a	Chr1:164755815	chr19:1617927	none? (loss of chr19p?)	-
5aa	chr1:164756916	chr19:1617928	no 2nd call	no 2nd call
6a	chr17:53395557	chr19:1614805	chr17:53395561	chr19:1619271
7a	chr17:53397964	chr19:1619210	chr17:53397970	chr19:1619219
8a	chr17:53396279	chr19:1617938	chr17:53396273	chr19:1617927
9a	chr17:53396289	chr19:1617930	chr17:53396291	chr19:1617927
11a	chr17:53394316	chr19:1619253	? (flanked by polyA)	? (flanked by polyA)

**Abbildung 6. a)** Circos-Plot der detektierten TCF3-PBX1- und TCF3-HLF-Genfusionen. **b)** Bruchpunktllokalisierung der vorgefundenen TCF3-PBX1- und TCF3-HLF-Genfusionen mit farblicher Markierung besonders eng zusammenliegender Bruchpunkte.

**Tabelle 3.** Detektierte strukturelle Aberrationen mit Bedeutung bei *TCF3-PBX1*- (1a bis 5a) und *TCF3-HLF*-positiven (6a bis 11a) ALLs

Art der Variation	Gen/Genfusion	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	11a
SV	<i>TCF3:PBX1</i>	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans					
SV	<i>TCF3:HLF</i>						Trans	Trans	Trans	Trans	Trans
SV	<i>PAX5</i>						p.Del,1n	p.Del,1n			Del,1n
SV	<i>KHDRBS1:LCK</i>						p.Del,1n				
SV	<i>TOX</i>						p.Del,1n				
SV	<i>ERG</i>						p.Del,1n				
SV	<i>BACH2</i>							p.Del,1n			
SV	<i>BCL7C</i>							p.Del,1n			
SV	<i>VPREB1</i>								Del,1n	Del,0n	
SV	<i>BTG1</i>									p.Del,1n	

SV: Strukturelle Variation; Trans: chromosomale Translokation; Del: komplette Deletion; p.del: partielle Deletion (5' oder 3')

Bei der Analyse der Genom- und Exomsequenzierungsdaten auf SNVs und InDels fanden sich im Gegensatz zu den für CNVs oben beschriebenen Differenzen keine unterschiedlichen Anzahlen dieser Aberrationen zwischen *TCF3-PBX1*- und *TCF3-HLF*-positiven ALLs. Die durch identifizierte SNVs und InDels betroffenen Gene sind dabei unterschiedlichsten zellulären Funktionen zuzuordnen, wie etwa Signaltransduktion, transkriptionelle Regulation, Zelladhäsion, Spindelassemblierung und diversen weiteren (siehe auch Tabelle zur integrierten Analyse im Transkriptomergebnisteil). Eine dezente Häufung bezüglich Funktion und die einzige Rekurrenz bezogen auf ein betroffenes Gen ergaben sich für SNVs in Genen die mit lymphoider Differenzierung und Hämatopoese assoziiert sind bzw. für Gene im RAS-Signalweg (Tabelle 4). SNVs in mit Differenzierung und Hämatopoese assoziierten Genen betrafen auch hier insbesondere *TCF3-HLF*-positive leukämische Proben, wenngleich auch die einzige in *PAX5* detektierte SNV in einem *TCF3-PBX1*-positiven Sample vorlag (Probe 5a). Deutlicher dagegen trat die Assoziation von SNVs im RAS-Signalweg mit *TCF3-HLF*-positiver ALL hervor. Der RAS-Signalweg zeigte sich bei den SNV-Analysen in vier der *TCF3-HLF*-positiven ALLs betroffen. *NRAS* war hierbei auch das einzig rekurrent betroffene Gen, die Probe 9a wies mit *NRAS* und *FLT3* gar zwei SNVs im RAS-Signalweg auf. SNVs oder InDels, die den RAS-Signalweg betrafen, waren in *TCF3-PBX1*-positiver ALL nicht zu detektieren. Von besonderem Interesse ist weiterhin die Detektion einer SNV im Bereich der DNA-bindenden Domäne im nicht-translozierten *TCF3*-Allel von Probe 8a. Damit zeigte sich nunmehr in zwei Proben eine Aberration, die das zweite *TCF3*-Allel betrifft.

Insgesamt erbrachte die Analyse der Genomsequenzierungsdatensätze für alle 10 Patienten, nach Qualitätsfilterung und Berücksichtigen von seltenen, in gesunden Leuten des 1000 Genomprojektes vorhandenen, Polymorphismen, 1755 tumorspezifische strukturelle Variationen. Nach Integration mit den Datensätzen der anderen Module, insbesondere der Transkriptomdaten, und der Voraussetzung, dass die Veränderungen in mindestens zwei Datensätzen zu sehen sein müssen, verblieben 92 tumorspezifische strukturelle Veränderungen mit hoher Beweislage. Fünfunddreißig solcher strukturellen Veränderungen, unter anderen auch die für die krankheitsrelevanten Chromosomentranslokationen, wurden mittels experimentelle

Validierung durch PCR und Sangersequenzierung bestätigt. Eine Synopsis findet sich im Ergebnisabschnitt zu den Transkriptomsequenzierungen, weitere detaillierte Ergebnisse zu den Genomanalysen sind im Appendix aufgeführt (Tabellen A4-A13)

**Tabelle 4.** Detektierte SNVs mit RAS-Signalweg-Involvierung bei *TCF3-HLF*-positiven ALLs.

Gen	Lokalisation	Referenz	Variante	Typ	Genotyp	cDNA	Protein	Patient
<i>NRAS</i>	1:115256528	T	G	NSV	0/1	c.183T>G	p.Q61H	7
	1:115256528	T	A	NSV	0/1	c.183T>A	p.Q61H	9
	1:115258748	C	T	NSV	0/1	c.34C>T	p.G12S	9
<i>KRAS</i>	12:25398279	C	T	NSV	0/1	c.40C>T	p.V14I	11
<i>PTPN11</i>	12:112888211	A	C	NSV	0/1	c.227A>C	p.E76A	6
	12:112888202	C	T	NSV	0/1	c.218C>T	p.T73I	14
<i>FLT3</i>	13:28624334	C	G	NSV	0/1	c.640C>G	p.V214L	9
<i>ERBB3</i>	12:56495733	C	A	NSV	0/1	c.3923C>A	p.A1308D	7
<i>SPHK1</i>	17:74381233	C	A	NSV	0/1	c.47C>A	p16H	12
<i>SPHK2</i>	19:49132201	T	C	NSV	0/1	c.1136T>C	p.L379P	8
<i>JAK3</i>	19:17954215	G	T	NSV	0/1	c.394G>T	p.P132T	14

NSV: nicht synonyme Variante

Zur Validierung der in den oben beschriebenen Analysen gefundenen rekurrenten Aberrationsmuster konnte DNA von vier weiteren *TCF3-HLF*-positiven leukämischen Patientenproben mittels MLPA auf Deletionen von in lymphoide Differenzierung involvierten Genen überprüft werden. Dabei wurde in zwei der vier Proben eine

Deletion des PAX5-Gens festgestellt. Für einen dieser Patienten war auch eine Probe zum Rezidivzeitpunkt verfügbar, in der die PAX5-Deletion erhalten blieb und zusätzlich eine neu akquirierte Deletion von CDKN2A und CDKN2B vorhanden war. In einer weiteren Probe konnte eine BTG1-Deletion detektiert werden. Desweiteren konnten 19 weitere leukämische DNA-Proben von Patienten mit TCF3-PBX1-positiver ALL mittels MLPA auf Deletion lymphoider Differenzierungsgene analysiert werden. Hier konnten Deletionen von PAX5, BTG1 und IKZF1 in Kombination mit CDKN2A- und CDKN2B-Deletionen in einem einzelnen Patienten nachgewiesen werden, die verbleibenden 18 DNAs waren sämtlich negativ. Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit von Deletionen lymphoider Differenzierungsgene in einer Kohorte von 1099 Patienten mit B-Vorläufer-Zell-ALL, die mittels MLPA-Analysen in diesem Projekt untersucht wurden.

Im nächsten Schritt wurden Validierungsanalysen bezüglich der starken positiven Assoziation von SNVs im RAS-Signalweg mit TCF3-HLF-positiver ALL bzw. der negativen Assoziation mit TCF3-PBX1-positiver ALL durchgeführt. Der RAS-Signalweg zeigte sich bei den SNV-Analysen weiterer fünf TCF3-HLF-positiver ALLs mittels Exom-Sequenzierung in zwei der Fälle betroffen. Die SNVs betrafen die Gene PTPN11 und SPHK1. Die Analyse von 26 TCF3-PBX1-positiven ALLs auf die häufigsten Mutationen im RAS-Signalweg mittels Sanger-Sequenzierung – *KRAS* Exon 1, *NRAS* Exon 1 und Exon 2, *FLT3* Exon 14 und Exon 20, *PTPN11* Exon 3 und Exon 13 – ergab bis auf eine heterozygote *NRAS*-Mutation in Exon 2 (Kodon 61; CAA>CGA, Q61R) sämtlich negative Ergebnisse.

**Tabelle 5.** IKZF1-, PAX5-, CDKN2A- und CDKN2B-Deletionen und klinische Charakteristika in 1099 B-Zell-Vorläufer ALLs.

	Alle N=1099 %	IKZF1del N=171 %	PAX5del N=218 %	CDKN2Ade1 N=153 %	CDKN2Bde1 N=147 %
Sex					
männlich	53,3	53,2	54,6	51,6	47,6
weiblich	46,7	46,8	45,4	48,4	52,4
Diagnosealter					
< 1 Jahre	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
1 – 9 Jahre	74,9	57,3	74,8	68,0	68,0
≥ 10 Jahre	24,8	42,7	25,2	32,0	32,0
Leukozytenzahl/ $\mu$ l bei Diagnose					
< 10.000	42,1	27,5	23,4	37,3	36,7
10.000 – 49.999	37,6	39,8	43,6	39,2	36,1
50.000 – 99.999	12,2	18,1	19,7	13,7	14,3
≥100.000	8,1	14,6	13,3	9,8	12,9
Rezidiv					
ja	14,5	29,2	19,7	12,4	15,0
Hyperdiploidie <sup>a</sup>					
negativ	64,1	79,5	80,3	69,3	69,4
positiv	15,7	7,0	2,8	9,2	9,5
unbekannt	20,2	13,5	17,0	21,6	21,1
ETV6-RUNX1					
negativ	72,4	91,8	71,1	71,9	78,2
positiv	21,5	2,3	22,9	24,2	17,7
unbekannt	6,1	5,8	6,0	3,9	4,1
BCR-ABL1					
negativ	96,0	90,1	95,0	96,1	95,9
positiv	2,1	7,6	3,7	2,0	1,4
unbekannt	1,9	2,3	1,4	2,0	2,7

MLL-AF4					
negativ	93,3	94,5	94,7	94,1	95,2
positiv	0,5	0,0	0,0	0,7	0,0
unbekannt	6,3	5,5	5,3	5,2	4,8
Risikogruppe <sup>b</sup>					
SR	35,6	20,5	39,9	32,7	34,0
MR	50,8	48,0	49,1	52,9	52,4
HR	13,4	31,6	11,0	14,4	13,6
unbekannt	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Prednison-Response <sup>c</sup>					
good	91,5	82,5	93,6	91,5	91,8
poor	7,8	15,2	5,5	7,8	7,5
unbekannt	0,6	2,3	0,9	0,7	0,7
Blasten im Knochenmark amTherapietag 15					
< 5 %	48,2	35,7	50,0	48,4	51,0
5-24 %	19,4	19,3	12,4	17,6	16,3
≥ 25 %	10,1	25,7	6,9	11,1	11,6
unbekannt	22,3	19,3	30,7	22,9	21,1
MRD <sup>d</sup>					
TP 1 + 2 negativ	46,1	25,7	48,6	44,4	44,9
andere	43,9	46,8	42,7	43,8	45,6
TP 2 ≥ 10 <sup>-3</sup>	6,4	21,6	5,0	7,8	6,1
unbekannt	3,5	5,8	3,7	3,9	3,4

<sup>a</sup> Hyperdiploidie ist definiert als ein Vorliegen von mehr als 50 Chromosomen oder einem DNA-Index  $\geq 1.16$  (Verhältnis DNA-Gehalt leukämischer G0/G1-Zellen gegenüber normalen diploiden Lymphozyten);

<sup>b</sup> Risikogruppeneinteilung zur Therapiestratifizierung abhängig vom Rückfallrisiko: SR = Niedrigrisiko, MR = mittleres Risiko, HR = Hochrisiko;

<sup>c</sup> nach sieben Tagen Induktionstherapie mit täglichen Prednisongaben und einer einzelnen intrathekalen Dosis Methotrexat am ersten Behandlungstag;

<sup>d</sup> Minimale Resterkrankung analysiert mittels DNA-PCR-basierter Techniken, Marker benötigen hierbei eine Sensitivität von mindestens 10<sup>-4</sup>, TP1 (Time Point 1) ist Therapietag 33 – TP2 entspricht dem Therapietag 78



Zur Überprüfung einer Rekurrenz der erstmals für die ALL beschriebenen SNV im Bereich der DNA-bindenden Domäne von TCF3 (Probe 8a) wurde der für diesen Bereich kodierende TCF3-Genabschnitt in 993 ALL-Proben sequenziert. Hierbei konnten SNVs in 23 DNA-Proben detektiert werden (Tabelle 6). Damit zeigte sich, dass Alterationen der DNA-bindenden Domäne von TCF3 ein seltenes rekurrentes Merkmal der ALL darstellen.

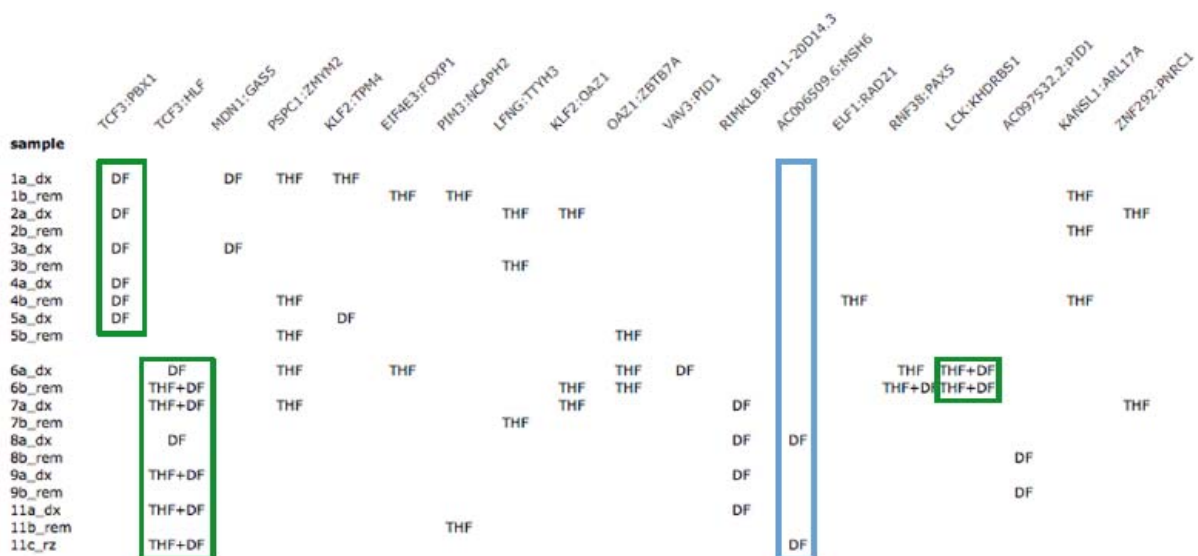
**Tabelle 6.** Ergebnisse der TCF3-Exon 14-Sequenzierung in 993 Patienten mit ALL.

Genotyp	Position Chr. 19 (GRCh37/hg19)	Genabschnitt	rs-Code	Typ	Aminosäure
0/1	1612273	Exon	rs372813564	SV	Ala->Ala
0/1	1612283	Exon	--	NSV	Ser->Leu
0/1	1612319	Exon	--	NSV	Arg->Gln
0/1	1612337	Exon	--	NSV	Asp->Val
0/1	1612427	Exon	rs187316941	NSV	Thr->Met
0/1	1612148	Intron	--	--	--
0/1	1612155	Intron	--	--	--
0/1	1612195	Intron	rs372065734	--	--
0/1	1612445	Intron	--	--	--
1/1	1612483	Intron	rs191774492	--	--
1/1	1612483	Intron	rs191774492	--	--
0/1	1612483	Intron	rs191774492	--	--
0/1	1612483	Intron	rs191774492	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612498	Intron	--	--	--
0/1	1612501	Intron	--	--	--
0/1	1612501	Intron	--	--	--
0/1	1612501	Intron	--	--	--

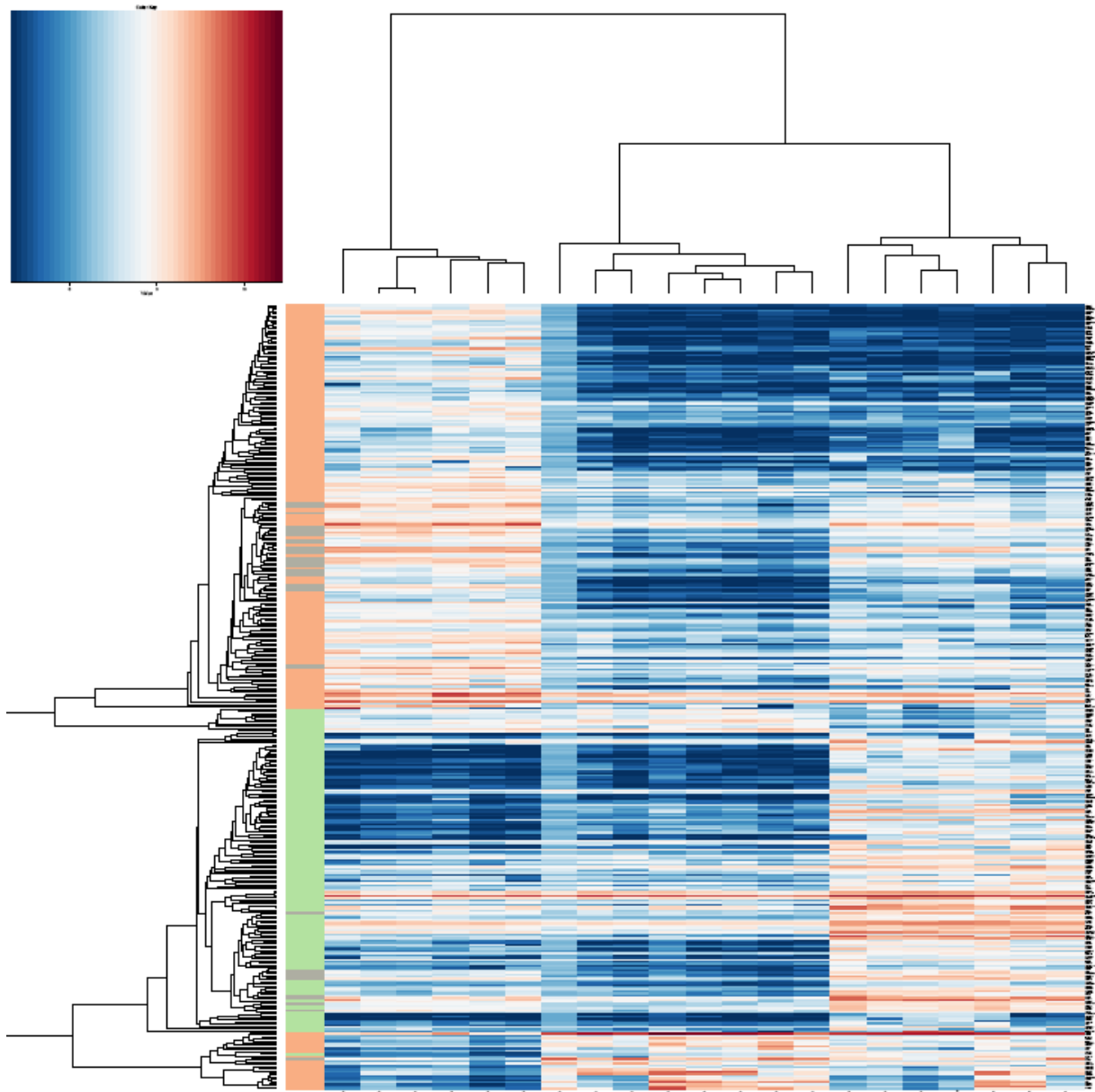
SV: synonyme Varinate, NSV: nicht synonyme Variante

## Transkriptomsequenzierung

Im Rahmen der Transkriptomsequenzierungsanalysen sind die erhaltenen Daten auf verschiedenen Ebenen untersucht worden. Initial sind die Daten dabei auf Fusionsgene analysiert worden, wofür mit TopHat2-Fusion und deFuse zwei unterschiedliche Programme verwendet wurden, um Reads chimärischer Transkripte zu kartieren. Nach Aufbereitung der Daten und deren Bereinigung von Artefakten, konnten in allen leukämischen Proben die erwarteten Fusionstranskripte – entweder TCF3-PBX1 oder TCF3-HLF – detektiert werden. In diesen Analysen konnte auch ein Fusionstranskript mit Beteiligung des DNA-Mismatch-Repair-Gens MSH6 beschrieben werden, was sich momentan in weiterer Untersuchung befindet (Abbildung 7). Alle detektierten Fusionsgene wurden mit den Ergebnissen der Mate-Pair-Sequenzierungen abgeglichen und die Ergebnisse hierdurch validiert. Expressionswerte wurden für jedes einzelne Gen als RPKM kalkuliert, was der ungefähren Anzahl der RNA-Kopien pro Zelle entspricht. Die Daten wurden normalisiert, um eine Vergleichbarkeit der Proben im Rahmen der Identifizierung relevanter Gene und Signalwege für die beiden ALL-Subgruppen zu erreichen. Im Rahmen dieser vergleichenden Analysen wurden zunächst hierarchische Cluster-Analysen durchgeführt, die bereits signifikante Unterschiede zwischen TCF3-PBX1- und TCF3-HLF-positiven ALLs deutlich machten und die Grundlage für darauf folgende spezifischere Untersuchungen bildeten (Abbildung 8).



**Abbildung 7.** In Transkriptomsequenzen mittels TopHat2-Fusion (THF) oder deFuse (DF) detektierte Fusionstranskripte. Grüne Rahmen kennzeichnen verifizierte Fusionstranskripte, blaue verifizierte gespleißte Readthrough-Transkripte.



**Abbildung 8.** Heatmap einer Cluster-Analyse Expressionsdaten von TCF3-PBX1-positiven, TCF3-HLF-positiven und Remissionsproben. Im linken Cluster befinden sich hauptsächlich TCF3-PBX1-positive Proben, im rechten Cluster TCF3-HLF-positive Proben und in der Mitte Remissionsproben

Tabelle 7 listet differentiell zwischen TCF3-PBX1- und TCF3-HLF-positiven ALLs exprimierte Gene. Abbildung 9 zeigt exemplarisch die Expression eines der differentiell exprimierten Gene, TP53INP1, in einer unselektionierten Kohorte von pädiatrischen Patienten mit ALL. In einem weiteren Schritt sind Vorgehensweisen zur Integration von RNA- und miRNA-Daten entwickelt worden, um funktionelle Korrelationen zwischen diesen zwei Ebenen zu ermöglichen.

**Tabelle 7.** Differentiell exprimierte Gene TCF3-PBX1-positiver ALL im Vergleich zu TCF3-HLF-positiver ALL.

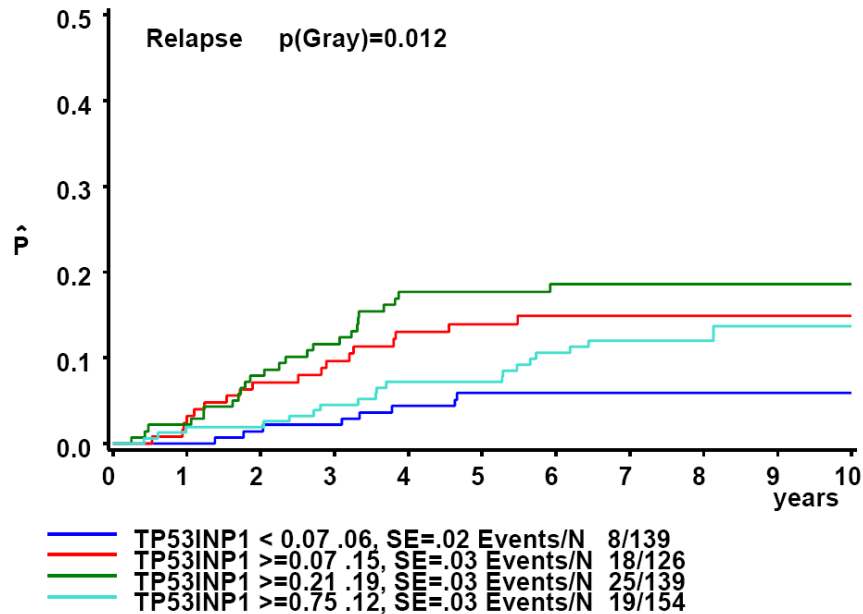
<b>Fold-change</b>	<b>P-Wert</b>	<b>Gensymbol</b>	<b>Beschreibung</b>
-5,710350067	9,06E-032	SOCS2	suppressor of cytokine signaling 2
-8,551565386	2,92E-056	HPGD	hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15-(NAD)
-7,984198962	9,87E-029	HLF	hepatic leukemia factor
-1,328868159	1,05E-007	STT3B	STT3. subunit of the oligosaccharyltransferase complex. homolog B (S. cerevisiae)
-4,28932394	9,62E-022	KBTBD11	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 11
-5,661774018	1,40E-017	SHISA2	shisa homolog 2 (Xenopus laevis)
-4,06396702	9,94E-009	ANKRD30B	ankyrin repeat domain 30B
-4,773474384	5,84E-015	GREB1	growth regulation by estrogen in breast cancer 1
-6,305424115	1,46E-017	PEG3	paternally expressed 3
-3,933611538	3,19E-013	GPM6B	glycoprotein M6B
-6,162827749	1,19E-015	EFEMP1	EGF containing fibulin-like extracellular matrix protein 1
-1,788942568	4,83E-007	FBXO25	F-box protein 25
-2,907609882	1,13E-006	BEST3	bestrophin 3
-7,711098233	1,27E-018	IGSF11	immunoglobulin superfamily. member 11
-9,100572752	1,02E-020	F3	coagulation factor III (thromboplastin. tissue factor)
-3,361840651	1,91E-009	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily. member 4
-1,864904438	5,03E-007	MDM2	Mdm2. p53 E3 ubiquitin protein ligase homolog (mouse)
-7,078111143	1,59E-017	FAT3	FAT tumor suppressor homolog 3 (Drosophila)
-3,519314404	7,88E-010	P2RX5	purinergic receptor P2X. ligand-gated ion channel. 5
-2,320603346	0,000132777	F13A1	coagulation factor XIII. A1 polypeptide
-3,28912266	2,74E-018	GAB1	GRB2-associated binding protein 1
-5,90274268	3,47E-016	DDIT4L	DNA-damage-inducible transcript 4-like
-2,068732136	7,19E-010	SLC16A1	solute carrier family 16. member 1 (monocarboxylic acid transporter 1)
-7,014288711	8,27E-014	BMP3	bone morphogenetic protein 3
-2,425285382	3,27E-011	TP53INP1	tumor protein p53 inducible nuclear protein 1
-2,293842142	2,01E-012	IFT57	intraflagellar transport 57 homolog (Chlamydomonas)
-4,87866948	6,20E-011	LGR5	leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5
-5,836561636	4,22E-013	ZIM2	zinc finger. imprinted 2
-3,798595959	5,49E-009	KCNK12	potassium channel. subfamily K. member 12
-1,496329601	0,000195725	SNX25	sorting nexin 25
-5,722473397	1,71E-011	HS6ST2	heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 2
-1,398268499	0,00018532	RIMKLB	ribosomal modification protein rimK-like family member B

-5,769405314	5,96E-018	MDFIC	MyoD family inhibitor domain containing
-4,490010508	8,97E-011	RBM24	RNA binding motif protein 24
-1,304677794	0,000314853	KANK2	KN motif and ankyrin repeat domains 2
-2,934908958	3,40E-008	FNBP1L	formin binding protein 1-like
-2,514643095	8,05E-010	ISG20	interferon stimulated exonuclease gene 20kDa
-7,471708	2,13E-016	EDNRB	endothelin receptor type B
-3,292195538	5,06E-007	FAM59A	family with sequence similarity 59. member A
-1,710297046	0,000163854	CDK14	cyclin-dependent kinase 14
-6,388105871	8,94E-011	AJAP1	adherens junctions associated protein 1
-3,55612951	8,06E-008	TRIM72	tripartite motif containing 72
-1,286794253	0,000174314	NR3C1	nuclear receptor subfamily 3. group C. member 1 (glucocorticoid receptor)
-2,575767303	6,00E-006	CNN3	calponin 3. acidic
-2,175482664	2,04E-005	ITPR1	inositol 1.4.5-trisphosphate receptor. type 1
-1,488933325	9,03E-006	PLCL2	phospholipase C-like 2
-6,584145125	7,07E-011	MRAP2	melanocortin 2 receptor accessory protein 2
-5,927555748	9,60E-010	BAIAP2L1	BAI1-associated protein 2-like 1
-1,276080598	0,000373897	TFEB	transcription factor EB
-1,538462741	5,73E-005	EGLN1	egl nine homolog 1 (C. elegans)
-1,693962554	0,000111252	FHL1	four and a half LIM domains 1
-5,243488224	6,83E-016	BMP2	bone morphogenetic protein 2
-5,169798391	7,70E-010	PLCH1	phospholipase C. eta 1
-2,608603195	3,07E-006	STAG3	stromal antigen 3
-6,960746445	2,22E-011	LPHN2	latrophilin 2
-1,325744162	7,72E-006	TRIM22	tripartite motif containing 22
-6,441106362	1,05E-010	DPYSL3	dihydropyrimidinase-like 3
-2,823028937	5,04E-007	CDC42EP2	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 2
1,637431988	4,68E-005	ANXA5	annexin A5
-2,290285382	3,84E-009	CSDA	cold shock domain protein A
3,086077285	9,84E-012	CAPG	capping protein (actin filament). gelsolin-like
-2,328477746	0,000215628	DLL1	delta-like 1 (Drosophila)
-4,429555078	2,16E-007	JPH1	junctophilin 1
-3,142538956	3,06E-006	IRGM	immunity-related GTPase family. M
-3,240700899	2,23E-012	SUSD3	sushi domain containing 3
-1,962613537	0,00033113	ADCY9	adenylate cyclase 9

3,619174063	1,43E-008	PLXDC2	plexin domain containing 2
-4,545979261	1,44E-007	ATP8A2	ATPase. aminophospholipid transporter. class I. type 8A. member 2
-5,954845124	2,84E-009	CLSTN2	calsyntenin 2
3,587711243	6,50E-007	SDC4	syndecan 4
-2,017513008	9,97E-010	CTNNAL1	catenin (cadherin-associated protein). alpha-like 1
-2,614676888	1,78E-006	C11orf82	chromosome 11 open reading frame 82
-2,596566604	0,000104544	ARHGEF4	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 4
-5,253162964	3,02E-008	SLIT2	slit homolog 2 (Drosophila)
-5,965903631	9,00E-007	GPR83	G protein-coupled receptor 83
-3,939874	4,26E-006	NRXN3	neurexin 3
-2,578080615	3,63E-007	WDR49	WD repeat domain 49
-5,741890823	2,95E-009	LPAR1	lysophosphatidic acid receptor 1
-2,357588767	7,70E-008	SMIM3	small integral membrane protein 3
-2,356726761	7,25E-008	AC010441.1	
-5,769605195	2,25E-007	CNTN5	contactin 5
1,893185709	1,02E-006	VCL	vinculin
-6,302248344	8,92E-009	SLC47A1	solute carrier family 47. member 1
-6,534763732	2,57E-007	NPTX2	neuronal pentraxin II
-4,835110186	2,89E-009	C20orf197	chromosome 20 open reading frame 197
-2,119566907	0,000401963	TXLNB	taxilin beta
-4,687097073	1,20E-006	THSD7A	thrombospondin. type I. domain containing 7A
-3,516359058	2,08E-006	ABCD2	ATP-binding cassette. sub-family D (ALD). member 2
-3,85831095	1,34E-007	P2RY14	purinergic receptor P2Y. G-protein coupled. 14
-1,575693958	2,98E-006	RSL24D1	ribosomal L24 domain containing 1
-2,769224982	2,12E-013	LMO2	LIM domain only 2 (rhombotin-like 1)
-3,245487154	1,68E-005	ACSM3	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3
-2,018351589	0,000166455	HAGHL	hydroxyacylglutathione hydrolase-like
-5,51802568	3,30E-007	ADAM23	ADAM metallopeptidase domain 23
-4,463508113	1,42E-007	PDGFD	platelet derived growth factor D
2,179323924	5,25E-005	STARD4	STAR-related lipid transfer (START) domain containing 4
-1,721546316	0,000479523	ATP8A1	ATPase. aminophospholipid transporter (APLT). class I. type 8A. member 1
-1,689480261	0,000449266	TMEM2	transmembrane protein 2
-4,829762878	1,75E-007	ZC2HC1A	zinc finger. C2HC-type containing 1A
-5,493998635	3,34E-009	DSC2	desmocollin 2

-5,863751778	3,75E-014	MCTP1	multiple C2 domains. transmembrane 1
1,92558763	3,96E-005	PTGER2	prostaglandin E receptor 2 (subtype EP2). 53kDa
-2,834608748	0,000374653	ARHGAP32	Rho GTPase activating protein 32
-1,898899747	0,000227687	ZNF318	zinc finger protein 318
-1,878433372	0,000428541	SLC44A1	solute carrier family 44. member 1
-4,231817683	3,99E-006	PLCL1	phospholipase C-like 1
-4,437428779	2,11E-005	CR2	complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2
-4,20424911	1,64E-005	PEG10	paternally expressed 10
2,242972659	1,54E-007	C7orf41	chromosome 7 open reading frame 41
-2,849670622	0,000175996	ALDH1A1	aldehyde dehydrogenase 1 family. member A1
-3,411714665	1,06E-013	LONRF1	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 1
-4,940091181	7,35E-006	OSR2	odd-skipped related 2 (Drosophila)
-3,389397174	0,000399287	TNNI3K	TNNI3 interacting kinase
-4,558571014	4,37E-006	KLHL13	kelch-like 13 (Drosophila)
-6,600218067	4,43E-005	TTC29	tetratricopeptide repeat domain 29
-4,507457596	3,37E-005	CDH4	cadherin 4. type 1. R-cadherin (retinal)
-1,069291519	0,000233045	MIR3654	microRNA 3654
-4,509466434	3,95E-006	SLC7A2	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter. y+ system). member 2
3,641298275	2,31E-012	GLT1D1	glycosyltransferase 1 domain containing 1
-1,088258355	0,000194361	EEF1G	eukaryotic translation elongation factor 1 gamma
-1,874631839	7,88E-006	ABLIM1	actin binding LIM protein 1
-7,042515702	2,20E-010	SNAI2	snail homolog 2 (Drosophila)
-3,666507225	1,38E-006	PROM1	prominin 1
-3,960499593	1,72E-005	FERMT2	fermitin family member 2
-3,264523769	0,000467612	BAIAP3	BAI1-associated protein 3
-1,336430225	0,000628222	COQ7	coenzyme Q7 homolog. ubiquinone (yeast)
-4,305564038	1,82E-006	NEURL	neuralized homolog (Drosophila)
-1,072594665	0,00010952	hsa-mir-3654	hsa-mir-3654
-3,875778519	6,62E-014	FAM26F	family with sequence similarity 26. member F
-4,941020425	3,30E-005	EPHA7	EPH receptor A7
2,217116421	5,60E-005	EMILIN2	elastin microfibril interfacier 2
-4,953854334	5,71E-007	DOCK6	dedicator of cytokinesis 6
-4,843718058	2,63E-005	FAM189A1	family with sequence similarity 189. member A1
-2,875997939	1,05E-011	NTNG2	netrin G2

-2,27229977	4,17E-008	CLINT1	clathrin interactor 1
-6,727028741	1,63E-005	IGLV3-16	immunoglobulin lambda variable 3-16
-3,222676969	0,000163472	SLC16A11	solute carrier family 16. member 11 (monocarboxylic acid transporter 11)
1,403616893	5,79E-006	PNP	purine nucleoside phosphorylase
-5,233545678	2,23E-005	RP11-477N12.3	Putative germ cell-specific gene 1-like protein 2
-5,2959043	0,000114025	LRRC7	leucine rich repeat containing 7
-4,624984165	1,13E-005	TMEM130	transmembrane protein 130
-2,09744725	1,50E-005	FLT3	fms-related tyrosine kinase 3
-3,790476304	2,38E-007	DEPTOR	DEP domain containing MTOR-interacting protein
-1,428138365	0,00022658	STAT5B	signal transducer and activator of transcription 5B

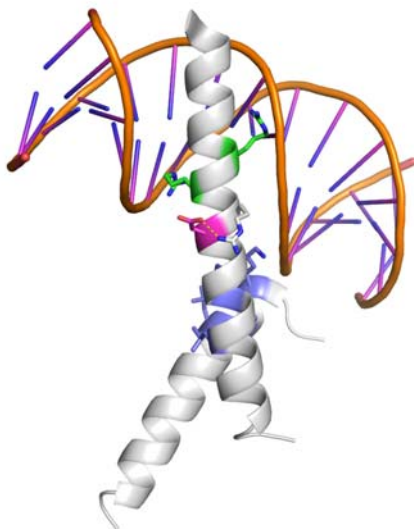


**Abbildung 9.** Kumulative Rezidivinzidenz bei acht Jahren in 558 Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL behandelt in Studie ALL-BFM 2000. Sehr niedrige Expression ist mit einer signifikant niedrigeren Rezidivinzidenz nach acht Jahren vergesellschaftet.



Letztlich wurde eine Integration der auf RNA-Ebene erhobenen Daten mit den Gesamtgenom- und Exomsequenzierdaten durchgeführt. Hierbei dienten die RNA-Sequenzdaten insbesondere der Evaluation der biologischen Relevanz von auf DNA-Ebene gefundenen Aberrationen in kodierenden Genabschnitten. Dafür wurde eine am MPIMG entwickelte Analyse-Pipeline zur Anwendung gebracht, die auf den VARSCAN2-Variant-Caller aufbaut und speziell entwickelte Modifikationen und Filterschritte beinhaltet. Somatische Mutationen wurden hierbei automatisch auf ihren Expressionsstatus hin analysiert, was beispielsweise die Identifizierung allel-spezifisch exprimierter SNVs erlaubte. Zusätzlich sind auch die in den Exomanalysen vorgefundenen SNVs auf ihren Expressionsstatus überprüft und damit abschließend Gesamtgenom-, Exom- und Transkriptomsequenzen integriert worden (Synopsis aller Befunde in Tabelle 8).

Um auf Nukleotidebene detektierte SNVs bezüglich ihrer phänotypischen Effekte auf Proteinebene zu bewerten, wurden einzelne Varianten mittels des Programms Pymol analysiert worden. Hierbei sind Proteinstrukturen konstruiert worden, die die somatischen Aberrationen einbezogen. Abbildung 10 zeigt beispielhaft ein Modell der in Probe 8a vorgefundenen SNV und demonstriert, dass diese die DNA-bindende Domäne des TCF3-Proteins modifiziert.



**Abbildung 10.** Modellierung der in Probe 8a detektierten SNV in der DNA-bindenden Domäne von TCF3. Der durch die SNV alterierte Bereich (pink) liegt zwischen zwei in Non-Hodgkin-Lymphomen vorbeschriebenen Alterationen (grün und blau).

**Tabelle 8.** Zusammenfassung mittels integrierter Analysen bewerteter Aberrationen für die *TCF3-PBX1*- (1a bis 5a) und *TCF3-HLF*-positiven (6a bis 11a) leukämischen Proben.

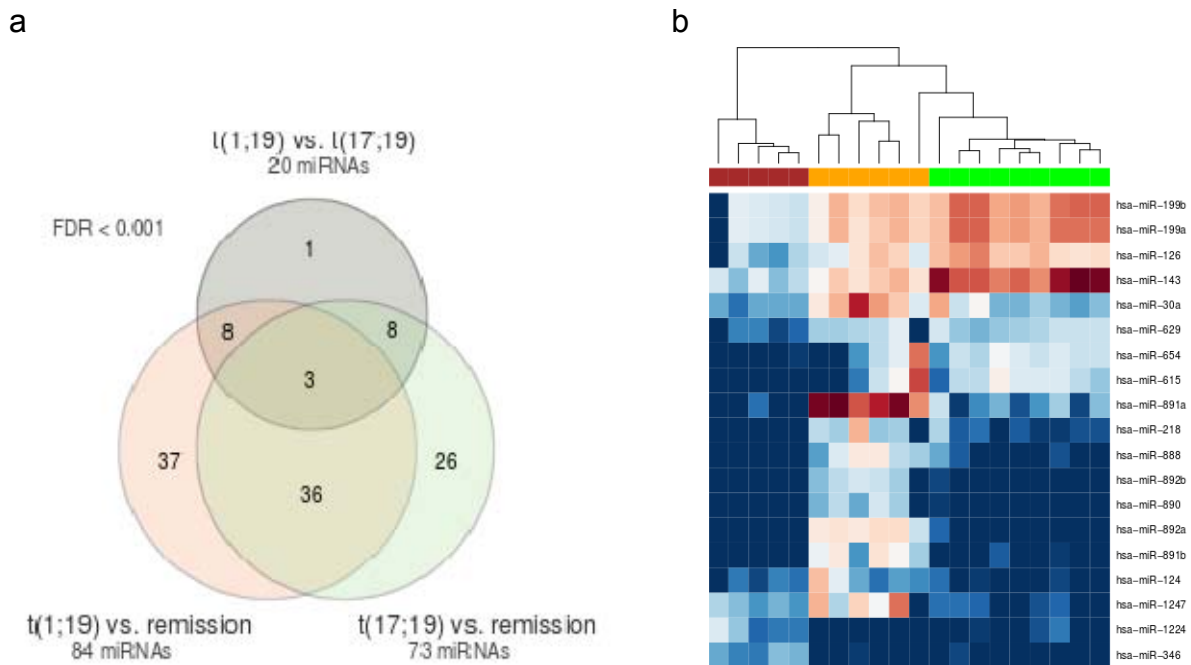
Art der Variation	Gen/ Genfusion	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	11a
SV	<i>TCF3:PBX1</i>	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans					
SV	<i>TCF3:HLF</i>						Trans	Trans	Trans	Trans	Trans
SV	<i>PAX5</i>						p.Del,1n	p.Del,1n			Del,1n
SV	<i>KHDRBS1:LCK</i>						p.Del,1n				
SV	<i>TOX</i>						p.Del,1n				
SV	<i>ERG</i>						p.Del,1n				
SV	<i>BACH2</i>							p.Del,1n			
SV	<i>BCL7C</i>							p.Del,1n			
SV	<i>VPREB1</i>								Del,1n	Del,0n	
SV	<i>BTG1</i>									p.Del,1n	
SV	<i>MAFK</i>									p.Del,1n	
SV	<i>JAK2</i>										Del,1n
SV	<i>MLLT3</i>										Del,1n
SV	<i>MAP2K2</i>		Trans								
SV	<i>GDF9</i>			i.Dup,2n							
SV	<i>DNAH6</i>				i.Del,2n						
SV	<i>LILRB4</i>				i.Dup,3n?						
SV	<i>TRPM2</i>					i.Del,0n					
SV	<i>MADD</i>					Del,1n					
SV	<i>NCOR1</i>							p.Del,1n			
SV	<i>TACC1</i>							p.Del,1n			
SV	<i>CDKN1B</i>								p.Del,1n		
SV	<i>CDKN2A</i>										Del,1n
SV	<i>CDKN2B</i>										Del,1n
SV	<i>SMARCA2</i>										Del,1n
SNV	<i>PAX5</i>					SNV					
SNV	<i>TCF3</i>								SNV		
Indel	<i>LEF1</i>								Indel		

SNV	<i>TBL1XR1</i>											SNV
SNV	<i>PTPN11</i>						SNV					
SNV	<i>ERBB3</i>							SNV				
SNV	<b>NRAS</b>							SNV			SNV	
SNV	<i>SPHK2</i>								SNV			
SNV	<i>FLT3</i>										SNV	
SNV	<i>KRAS</i>											SNV
Indel	<i>MLL2</i>	Indel										
SNV	<i>ZNF263</i>	SNV										
SNV	<i>RFT1</i>	SNV										
SNV	<i>NUMA1</i>	SNV										
SNV	<i>TTC28</i>		SNV									
SNV	<i>PLEKHB1</i>		SNV									
SNV	<i>RARS2</i>		SNV									
SNV	<i>HIST1H3A</i>			SNV								
SNV	<b>ZNF814</b>			SNV	SNV							
SNV	<i>C6orf89</i>					SNV						
SNV	<i>ATRNL1</i>					SNV						
SNV	<i>COA1</i>					SNV						
SNV	<i>CLEC16A</i>						SNV					
SNV	<i>OAF</i>						SNV					
SNV	<i>IRS1</i>						SNV					
SNV	<i>GNB1</i>							SNV				
Indel	<i>RAD23B</i>									Indel		
SNV	<i>DDX3X</i>									SNV		
SNV	<i>FAM120C</i>									SNV		
SNV	<i>INSR</i>										SNV	
SNV	<i>SEC16A</i>										SNV	
SNV	<i>CASC3</i>										SNV	

SV: strukturelle Variante; Trans: chromosomale Translokation; Del: komplette Deletion; i.del: interne Deletion; p.del: partielle Deletion (5' oder 3'); i.Dup: interne Duplikation; SNV: single nucleotide variant; Indel: small insertion/deletion

### miRNom-Sequenzierung

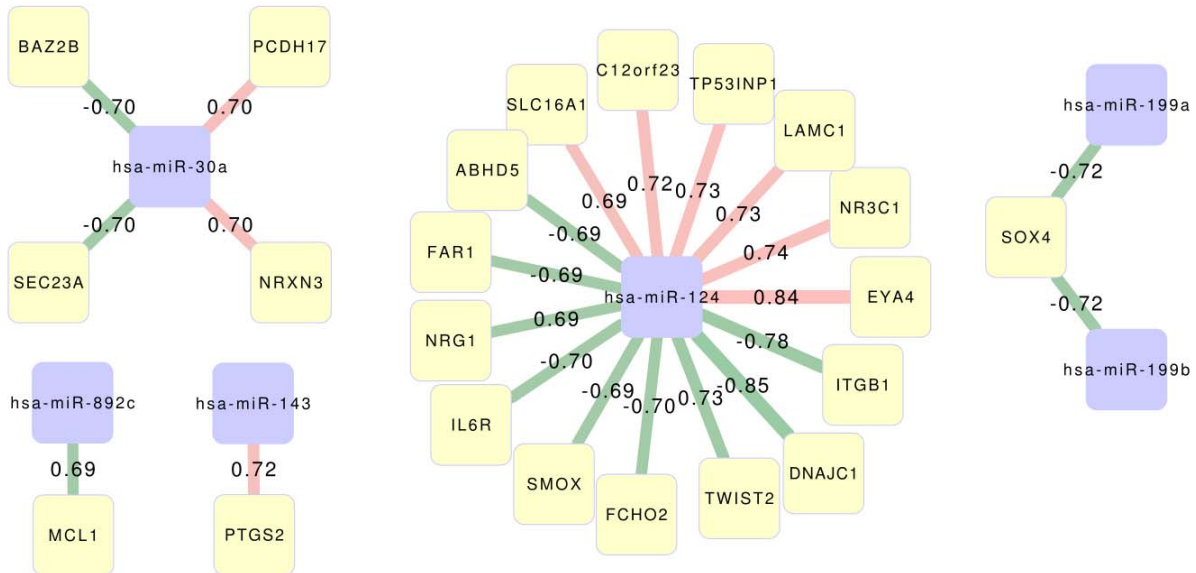
Auf Basis der aus den Sequenzierungsdaten erhaltenen normalisierten Read-Zahlen wurde die differentielle Expression von bekannten miRNAs in drei verschiedenen Settings untersucht. In einem Vergleich der TCF3-PBX1-positiven Proben mit den normalen Kontrollen zeigten sich 84 miRNAs signifikant differentiell exprimiert (FDR <0.0001)(Abbildung 10a). Für die TCF3-HLF-positiven Proben im Vergleich zu den Kontrollen waren es 73 miRNAs. Bei einem Vergleich der beiden ALL-Subtypen miteinander, erhielten wir 20 signifikant differentiell exprimierte miRNAs. Die Auflistung der differentiell exprimierten miRNAs findet sich im Appendix (Tabellen A14, A15 und A16).



**Abbildung 10. a)** Das Venn-Diagramm zeigt eine Analyse der miRNAs die signifikant differentiell zwischen den untersuchten Kohorten exprimiert wurden. **b)** Die Expressionprofile der 19 miRNAs (im Venn-Diagramm: 8+8+3), die differentiell sowohl zwischen den Subgruppen als auch im Vergleich zur normalen Kontrolle exprimiert sind, sind dargestellt. (rot, hoch exprimiert; blau, niedrig. Obere Legende: rot, Leukämien mit t(1;19) Translokation; orange, Leukämien mit t(17;19) Translokation; grün, Remissionskontrollen.)

In der Abbildung 10b sind die Expressionsprofile von den 19 miRNAs gezeigt, die sowohl im Vergleich zum Normalgewebe als auch zwischen den Subgruppen differentiell exprimiert waren. Diese Profile erlauben eine klare Trennung der Tumorproben von den Remissionskontrollen sowie eine Abgrenzung der ALL-

Subtypen zueinander. Für diese miRNAs wurden mRNA-Target-Analysen durchgeführt und die Ergebnisse mit den entsprechenden mRNA-Expressionsprofilen abgeglichen. Daraus resultierten 23 miRNA-mRNA Interaktionen mit einer absoluten Korrelation von miRNA zu mRNA Expression  $>0.6$  (Abbildung 11).



**Abbildung 11.** 23 miRNA-mRNA Interaktionen mit einer absoluten Korrelation von miRNA zu mRNA Expression  $>0.6$ . (Eine negative Korrelation bedeutet eine hohe Expression der miRNA und eine niedrige der zugehörigen Target-mRNA bzw. umgekehrt. Bei einer positiven Korrelation ist jeweils sowohl die miRNA und die zugehörige potentielle Target-mRNA-Expression gleichzeitig erniedrigt bzw. erhöht.)

Diese sehr stringent und zunächst nur für die gesamten Kohorten durchgeführten Studien, ergaben bereits 14 negative Korrelationen. Ein interessantes Beispiel aus den erhaltenen Ergebnissen dieser Analysen ist die negative Korrelation der signifikant erniedrigten Expression der miRNAs miR-199a und miR-199b (Foldchange -5,4) mit der erhöhten SOX4-mRNA-Expression in der ALL-Subgruppe mit TCF3-PBX1-Fusion. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der Transkriptionsfaktor SOX4 ein onkogenes Schlüsseltarget in C/EBPa mutierten akuten myeloischen Leukämien darstellt (160). Inaktivierung von C/EBPa führte zur erhöhten Expression von SOX4, die in direktem Zusammenhang mit dem Selbsterneuerungspotential der Leukämiezellen stand und einer Differenzierung der Zellen entgegenwirkte. Solche Zusammenhänge sollen in folgenden Projekten noch weiter funktionell im etablierten Xenograft-Modell der Maus untersucht werden.

## **RRBS-Methylomanalyse**

Für die vorliegenden Patientenproben funktionierte das RRBS-Standardprotokoll nicht. Besondere Probleme bereiteten die TCF3-HLF-positiven Proben. Die Bismark-Analysen und Rücksprachen mit dem Bismark-Entwickler Felix Krüger (Babraham) führten zu erfolgreichen Laborprotokolländerungen (150).

In Tabelle 9 sieht man Bismark-Kennzahlen zur Qualitätskontrolle. Die Spalte CpG gibt mit Werten >20% an, dass die Bisulfitkonvertierung der unmethylierten CpG-Loci erfolgreich war. Die Spalten CHG und CHH geben mit Werten <10% an, daß die Bisulfitkonvertierung spezifisch war und wenig Konvertierung unmethylierter nicht-CpG-Loci stattfand; in unseren Patientenproben führte das modifizierte Laborprotokoll zu hervorragender Spezifität (CHG-Konvertierung bzw. CHH-Konvertierung <1%). Schließlich gibt der Prozentsatz der „mapped reads“ Aufschluß über die DNA-Qualität; die verbleibenden Reads mappen hauptsächlich auf das PhiX174-Genom, das für den Sequenziervorgang mit einem Anteil von 30% hinzugegeben wird (bei Genom- oder Exomsequenzierung ist der PhiX-Spike-In nur 1%).

Die Methylierungsraten der ca. 500.000 bis 1.000.000 pro Probe erfassten CpGs (Abdeckung >5) wurden von Bismark im tabseparierten Format ausgegeben und wurden u.a. mit dem R-Package *methylkit* annotiert und zu CpG-Inseln zusammengefasst (161).

**Tabelle 9.** Von Bismark ausgegebene Analyse-Ergebnisse (Beispiel): Abdeckung methylierter und nichtmethylierter Cytosine je CpG, und der daraus berechnete Methylierungsgrad.

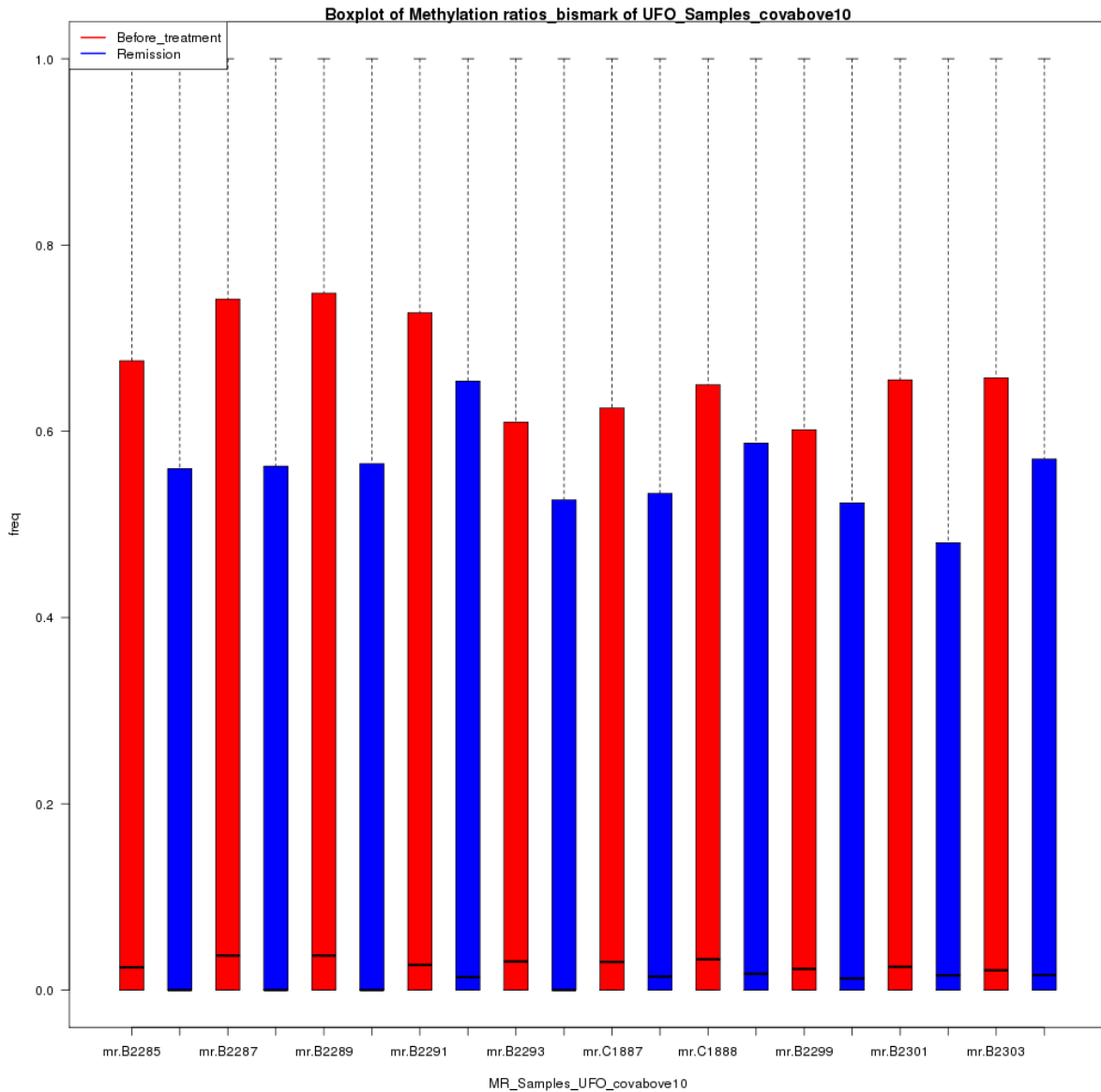
Probe	Library	Reads	Giga-basen	Mapped	CpG	CHG	CHH	CpG Pos. Cov>5
1a	B2285	7,5E+07	7,5	27%	37,1%	0,4%	0,3%	1359730
1b	B2286	5,9E+07	5,9	15%	33,7%	0,4%	0,3%	810590
2a	B2287	6,3E+07	6,4	19%	41,2%	0,4%	0,3%	1200797
2b	B2288	5,9E+07	6,0	17%	33,2%	0,4%	0,3%	843828
3a	C1887	1,4E+08	13,8	18%	40,6%	0,9%	0,9%	1862428
3b	B2296	1,3E+08	13,6	15%	28,7%	0,7%	0,5%	698065
4a	C1888	1,4E+08	13,8	22%	38,5%	0,7%	0,6%	1440744
4b	C1889	1,4E+08	13,8	15%	34,5%	0,7%	0,6%	1276828
5a	B2289	1,4E+08	14,2	19%	37,7%	0,8%	0,4%	1089630
5b	B2290	6,1E+07	6,2	18%	31,5%	0,3%	0,3%	848009
6a	B2299	1,3E+08	13,1	20%	37,6%	0,8%	0,7%	1212417
6b	B2300	1,3E+08	13,4	16%	29,5%	0,9%	0,8%	864620
7a	B2291	5,4E+07	5,4	15%	35,7%	0,5%	0,4%	632450
7b	B2292	7,3E+07	7,3	22%	21,5%	0,7%	0,5%	419192
8a	B2293	5,8E+07	5,8	17%	36,9%	0,6%	0,5%	842974
8b	B2294	6,1E+07	6,2	16%	31,4%	0,4%	0,3%	781031
9a	B2301	1,4E+08	14,3	20%	35,1%	0,8%	0,8%	1210981
9b	B2302	1,3E+08	12,9	46%	33,5%	1,0%	1,1%	2232096
11a	B2303	1,1E+08	10,9	12%	33,5%	1,1%	0,8%	475372
11b	B2304	1,4E+08	14,1	43%	41,1%	1,5%	1,3%	1867698
	Summe	2,0E+09	204					
	Durchschnitt	1,01E+08	10	21%	35%	1%	1%	1098474
	Median	1,18E+08	12	18%	35%	1%	1%	977125
	StdAbw	3,69E+07	4	9%	5%	0%	0%	479704
	%StdAbw	36%	36%	42%	14%	42%	50%	44%

**Tabelle 10.** Von Bismark ausgegebene Analyseergebnisse (Beispiel): Abdeckung methylierter und nichtmethylierter Cytosine je CpG, und der daraus berechnete Methylierungsgrad.

Chromosome	Start/end position	Count_methylated	Count_unmethylated	Methylation_ratio
chr5	12154	1	2	0,33
chr5	12176	3	0	1,00
chr5	12181	3	0	1,00
chr5	12187	3	0	1,00
chr5	12202	3	0	1,00
chr5	12245	3	0	1,00
chr5	12246	3	1	0,75
chr5	12284	4	0	1,00
chr5	12292	4	0	1,00
chr5	12298	4	0	1,00
chr5	12300	4	0	1,00
chr5	12314	3	1	0,75
chr5	12318	4	0	1,00
chr5	12321	26	15	0,63
chr5	12322	4	2	0,67
chr5	12355	41	0	1,00
chr5	12356	50	2	0,96

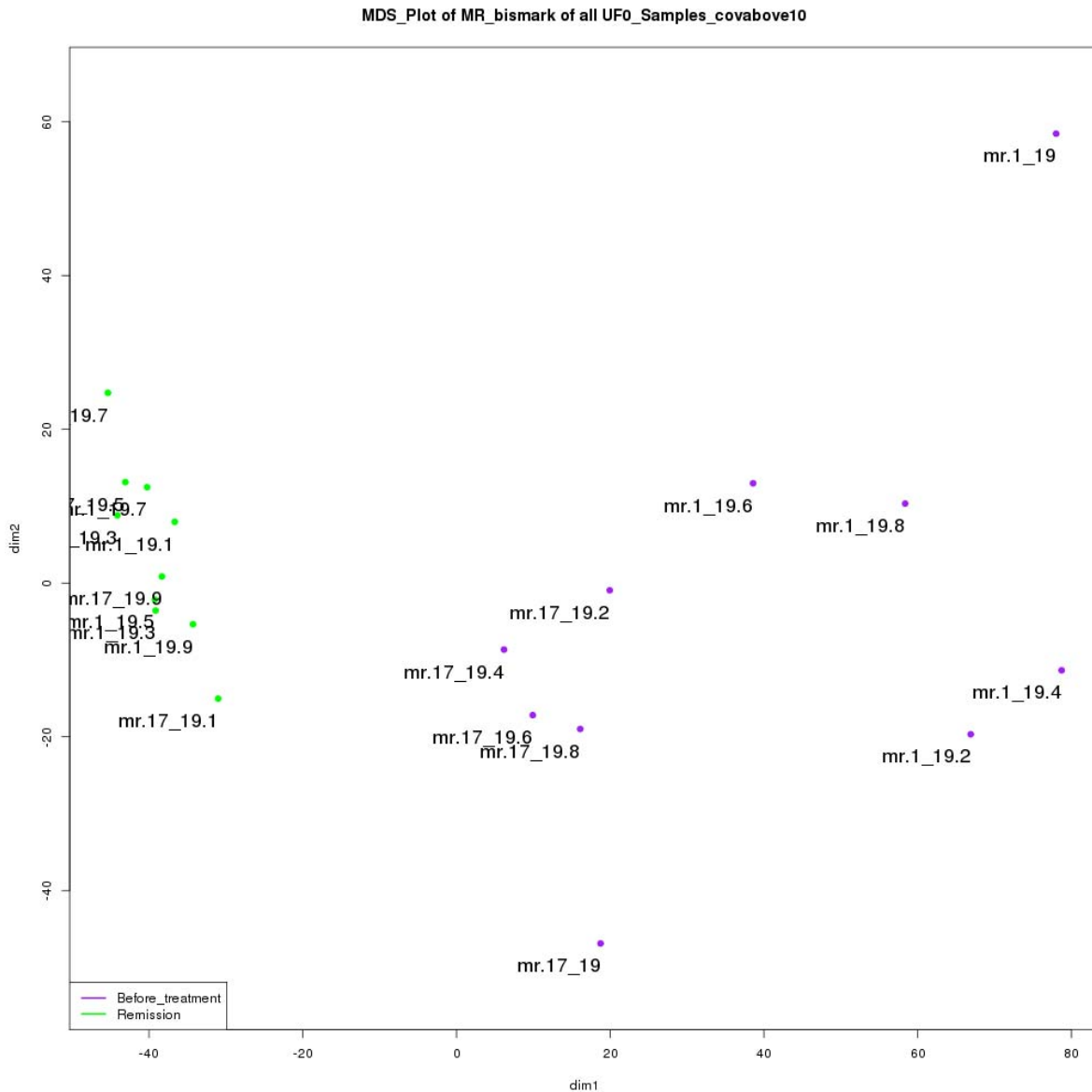


Die statistische Auswertung mittels Boxplot zeigte, dass sich die Diagnoseproben höher methyliert vorfanden als die Remissionsproben (Abbildung 12).



**Abbildung 12.** Boxplot der Methylierungsgrade. Die roten Kästen beziehen sich auf die Diagnoseproben, die blauen Kästen auf die Remissionsproben.

Die statistische Auswertung mittels Multidimensional-Scaling-Plot (MDS-Plot) zeigte, dass schon die erste MDS-Dimension die Proben in drei Gruppen separiert: Links die Remissionsproben, mittig die t(17;19)-Proben, rechts die t(1;19)-Proben.



**Abbildung 13.** MDS-Plot der Methylierungsgrade. Links (grün) die Remissionsproben, mittig die t(17;19)-Proben und rechts die t(1;19)-Proben.

Für weitere statistische Auswertungen und Annotationen war das R-Package „methylkit“ vorgesehen (161). Dieses R-Package stieß jedoch schon beim Einlesen von vier gut abgedeckten RRBS-Proben an seine Speichergrenzen und musste

beiseite gelegt werden. Aktuell sind daher für weitere Analysen hausinterne Skripte zur Datenprüfung, Annotation und statistischen Auswertung geschrieben worden. Vorgesehen sind in zukünftigen Analysen u.a. die Untersuchung der Korrelation des Promotermethylierungsgrades mit der RNA-Expression, sowie die Korrelation des Methylierungsgrads des ersten Exons mit der Genexpression. Weiterhin soll für die signifikant differentiell exprimierten Gene auch die Methylierung der Gene, Exone und Promoter untersucht werden.

## E Diskussion

Neue Erkenntnisse durch den Einsatz moderner Sequenzierverfahren haben in der jüngsten Vergangenheit unsere Einsicht in das Repertoire molekularer Aberrationen verschiedener Subgruppen der ALL im Kindesalter revolutioniert (108,10,113-117). Untersuchungen unter Einschluss von Sequenzierungen des Gesamtgenoms, des Exoms und des Transkriptoms konnten so bislang unbekannte rekurrente genetische Aberrationen der ALL beschreiben, auch konnten so spezifische Kompositionen aberranter Signalwege detektiert und diese ungebiased in ihrer Gesamtheit und im Zusammenhang erfasst werden. Exemplarisch seien hier nochmals zwei Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Charles Mullighan (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN) genannt: 1) In einer Arbeit zu B-Zell-Vorläufer-ALLs, die durch eine Abwesenheit der bekannten rekurrenten Aberrationen und ein BCR-ABL1-ähnliches Genexpressionsprofil charakterisiert sind, sogenannte BCR-ABL1-like oder Philadelphia-like ALLs, konnten in hohem Maße Aktivierung von CRLF2 und aktivierende JAK-Mutationen nachgewiesen werden (91). Zusätzlich ließ sich diese Gruppe durch Aberrationen in verschiedenen Kinase-kodierenden Genen beschreiben (z.B. ABL1, ABL2, EPOR, PDGFRB). Zusammengefasst verdeutlicht diese Arbeit durch das Beschreiben zweier rekurrent zu detektierender Gruppen von Aberrationen in den BCR-ABL1-like ALLs sehr schön, wie die neuen Sequenziertechnologien ermöglichen, sinnhaft neue molekulare Entitäten der ALL zu charakterisieren, die in ihrer Komplexität deutlich über herkömmliche Einteilungen hinausgehen. Durch eine solche umfassende Charakterisierung erlauben die gebildeten neuen molekularen Entitäten auch neue klinische Perspektiven (111). 2) In einer weiteren Arbeit der Gruppe um Charles Mullighan wurde die hypodiploide ALL, die sich durch weniger als 45 Chromosomen pro Zelle auszeichnet, weitergehend untersucht. Diese Leukämien – insbesondere solche mit einem annähernd haploiden Chromosomenstatus – zeichnen sich durch eine Häufung von RAS-Signalweg-Mutationen (NF1, PTPN11, NRAS, KRAS) aus (109). Weiterhin wurden in hypodiploiden ALL-Proben Aberrationen des IKZF2-Gens und TP53-Mutationen detektiert, wobei letztere häufig in der Keimbahn nachweisbar waren. Dieses Beispiel verdeutlicht erneut, dass auch hier ein bestimmtes Muster an

Aberrationen spezifischer Signalwege die Entität kenzeichnet. Dieses spricht für eine besondere gegenseitige pathobiologische Bedeutung der aberranten Signalwege, aber auch für eine Rolle dieser Komposition von Aberrationen im Zusammenhang mit der Primärläsion – hier also der Hypodiploidie. Diese Beobachtungen sind weiterhin beachtenswert, da sie in Erinnerung rufen, dass eine hereditäre Prädisposition gegenüber einer ALL im Kindesalter möglicherweise häufiger zu sein scheint, als bislang angenommen.

In dem hier durchgeführten Projekt konnten analog den zwei gerade beschriebenen Arbeiten zu BCR-ABL1-like und hypodiploider ALL für die TCF3-PBX1- und die TCF3-HLF-positive ALL im Kindesalter wertvolle Einblicke in das Portrait molekularer Veränderungen dieser Erkrankungen gewonnen werden. Neben zahlreichen nicht-rekurrenten strukturellen Aberrationen und SNVs, die z.T. für andere Entitäten vorbeschrieben sind, konnten auch rekurrente, spezifische Merkmale beschrieben werden. Herauszuheben bei der Abgrenzung der *TCF3-PBX1*-positiven ALL von der *TCF3-HLF*-positiven ALL sind sowohl die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in funktionsverlustvermittelnden Aberrationen von Genen mit Bedeutung für die lymphoide Differenzierung als auch die Häufung von RAS-Signalweg-beeinträchtigenden Aberrationen in TCF3-HLF-positiven ALLs. Während die TCF3-HLF-positiven ALLs sich durch die Anwesenheit von Deletionen in Genen mit Bedeutung für die lymphoide Differenzierung und aktivierende SNVs im RAS-Signalweg auszeichneten, waren diese in TCF3-PBX1-positiven ALLs nahezu abwesend. Beide Prozesse bzw. Signalwege – Aberrationen in Genen mit Bedeutung für die lymphoide Differenzierung und aktivierende SNVs im RAS-Signalweg – sind bezogen auf die Gesamtheit der ALLs in etwa einem Drittel der Erkrankungen zu erwarten (80,94). Diese Häufigkeiten haben spezifisch auf diese Prozesse/Signalwege ausgerichtete Kandidatengenanalysen in größeren Patientenkohorten erbracht. Eine positive Assoziation mit diesen Merkmalen in der TCF3-HLF-positiven ALL suggeriert eine besondere Bedeutung dieser Dreier-Konstellation – TCF3-HLF-Fusionsgen, aberrante lymphoide Differenzierung, Aktivierung des RAS-Signalweges – für die Pathobiologie dieser Subgruppe. Dagegen lässt deren Abwesenheit in der TCF3-PBX1-positiven Gruppe vermuten,

dass sich eine solche Kombination im Kontext des TCF3-PBX1-Fusionsgens nicht vorteilhaft auf die Pathobiologie dieser Entität auswirkt. Auch auf den anderen Analyseebenen sind signifikante Unterschiede zwischen den beiden ALL-Subgruppen zu erheben gewesen. Insbesondere hervorzuheben ist hier die differentielle Expression von Genen die mit Stammzeleigenschaften einhergehen (31,38). Diese finden sich insbesondere in der TCF3-HLF-positiven Gruppe exprimiert, was die Vermutung zulässt, dass hierin auch ein Zusammenhang mit der schlechten Therapierbarkeit dieser Erkrankungsgruppe erkennbar wird. Aber auch die Merkmale der auf DNA-Ebene gefundenen aberranten Prozesse – lymphoide Differenzierung und RAS-Signalwegaktivierung – lassen sich auf Transkriptebene nachvollziehen und untermauern die Bedeutung dieser Beobachtung für die TCF3-HLF-positive ALL. Ein übergeordnetes Ergebnis mit Bedeutung für die ALL insgesamt, stellen die Aberrationen betreffend TCF3 dar (68). Abgesehen von der Involvierung in chromosomale Translokationen, sind SNVs mit Beeinträchtigung der DNA-bindenden Domäne bislang nur bei Non-Hodgkin-Lymphomen (Burkitt-Lymphomen) beobachtet worden (162,163). Die hier vorgefundenen rekurrenten Veränderungen von TCF3, legen nahe, dass diese bei Lymphomen vorbeschriebenen Veränderungen – wenn auch insgesamt seltener - ebenfalls bei der ALL eine pathobiologische Bedeutung besitzen könnten. Insgesamt wird somit deutlich, dass mittels moderner Sequenzieretechnologie definierte Subgruppen der ALL im Kindesalter weitergehend charakterisierbar sind und neue Erkenntnisse über das molekulare Portrait genetischer Veränderungen dieser Erkrankungen erarbeitet werden können.

Die heutzutage verwendeten Behandlungsprotokolle für die kindliche ALL werden gewöhnlich risikoadaptiert appliziert, was bedeutet, dass die Therapieintensität dem anhand prognostischer Faktoren eingeschätzten Rückfallrisiko angepasst wird (1,2). Diese prognostischen Faktoren umfassen klinische (z.B. Geschlecht, Alter bei Diagnose, Leukozytenzahl im Blut bei Diagnose), immunologische (z.B. leukämischer Immunphänotyp) und genetische Charakteristika (nicht zufällige, rekurrente chromosomale Aberrationen, wie z.B. das BCR-ABL1-Fusionsgen), die bei Diagnosestellung erfasst werden, aber auch eine Reihe von Variablen, die das

Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bewerten, z.B. durch das submikroskopische Monitoring von MRD. Die von den verschiedenen internationalen Studiengruppen angewendeten Risikostratifizierungsprozeduren sind hierbei nicht einheitlich, führen aber in der Regel alle zu einer Einteilung in drei Risikogruppen (Niedrig-, Mittel-, Hochrisiko). Bis auf die BCR-ABL1-positive ALL, die spezifisch mit Imatinib adressiert werden kann, ist die einzige Konsequenz einer Hochrisikokonstellation aktuell die Erhöhung der Therapieintensität – eine unspezifische, mit viel Toxizität verbundene Behandlungsmaßnahme (1,2). Auch hier lassen die bislang mittels neuer Sequenzieretechnologien erlangten Einblicke Hoffnung schöpfen, dass auch zeitnah neben der BCR-ABL1-positiven ALL weitere – dann wohl neuartig charakterisierte Entitäten – von zielgerichteten therapeutischen Ansätzen im Sinne einer stärker individualisierten Leukämiebehandlung profitieren können (111). Hierzu müssen zukünftig alltagstaugliche Schemata zur frühen Identifizierung/Diagnose geeigneter Patienten mittels Charakterisierung individueller therapeutisch relevanter Targets/Signalwege entwickelt werden. Im Kontext der hier erarbeiteten Sequenziererergebnisse lassen sich diesbezüglich verschiedene therapeutische Szenarien für die momentan nicht kurativ zu therapierende TCF3-HLF-positive ALL entwickeln. Dabei wären z.B. RAS-Signalweg-Inhibitoren zu nennen, aber auch ein optimierter Einsatz herkömmlicher Therapeutika scheinen überlegenswert – es sei in diesem Kontext an die Überexpression des Glukocorticoidrezeptors erinnert (NR3C1, Tabelle 7). Um die durch komplexe Sequenzieransätze detektierten Veränderungen systematisch bezüglich ihrer klinischen Implikationen überprüfen zu können, sind gut charakterisierbare präklinische Modellsysteme erforderlich. Hier sind insbesondere Xenograft-Modelle, die die Amplifikation und Analyse primärer ALL-Spezimen erlauben und damit näher an der Realität liegen als herkömmliche Zelllinienmodelle (164).

Die vorliegende Studie sollte trotz ihrer sehr relevanten Ergebnisse als Pilotstudie betrachtet werden. Viele verschiedene systematische Anstrengungen sind noch erforderlich, um das Potential neuer Techniken optimal in die Richtung klinischer Applikation zu treiben. Die meisten Studien – inklusive der vorliegenden – haben nur kleine Probenanzahlen bearbeitet, was nur einen entsprechend kleinen Einblick in

das Gesamtspektrum molekularer Aberrationen der ALL erlaubt. Auch bilden die meisten Analysen nur das initiale Bild bei Diagnosestellung ab. Interessant und vorteilhaft wäre es aber gerade unter dem klinischen Aspekt, die gesamte Dynamik der Erkrankung durch Analysen konsekutiver Proben im Erkrankungsverlauf zu analysieren, um auch den Faktor Exposition gegenüber Therapie mit einzubeziehen. Bei aller Kritik lassen die über die letzten Jahre generierten Informationen aber hoffen, dass viele der aktuell noch nicht lösbaren Herausforderungen im Kontext neuer Diagnoseverfahren und ihrer therapeutischen Implikationen in naher Zukunft lösbar scheinen und damit einer verbesserten klinischen Versorgung leukämieerkrankter Patienten dienlich wären.



## **F Literatur**

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:166–78.
2. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin. Hematol.* 2009;46:52–63.
3. Redaelli A, et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;14: 53-62.
4. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the US (1992–2004). *Cancer* 2008;112:416–432.
5. Howard SC, et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008;112:461–472.
6. Belson M, et al. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ. Health Perspect.* 2007;115:138–145.
7. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 2006;6:193–203.
8. Chokkalingam AP, Buffler PA. Genetic susceptibility to childhood leukaemia. *Radiat Prot Dosimetry.* 2008;132:119–129.
9. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer. Treat. Rev.* 2010;36:286–297.
10. Papaemmanuil E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2009;41:1006–1010.
11. Trevino LR, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2009;41:1001–1005.
12. Ellinghaus E, et al. Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;26:902-909.
13. Migliorini G, et al. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood* 2013; doi: 10.1182.

14. Sherborne AL, et al. Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2011;96:1049-56.
15. Buffler PA, et al. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest.* 2005;23:60–75.
16. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene* 2004;23:6341–48.
17. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 2003;3:639–49.
18. Hong D, et al. Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia. *Science* 2008;19:336–39.
19. Maia AT, et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia* 2003;17:2202–6.
20. Wiemels JL, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999;354:1499–503.
21. Anderson K, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukemia. *Nature.* 2011;469:356–361.
22. Urayama KY, et al. Current evidence for an inherited genetic basis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2013;97:3-19.
23. Fletcher O, Houlsten RS. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nature Review Cancer* 2010;10:353-661.
24. Mai PL, et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet* 2011;205:479-487.
25. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
26. Liberzon E, et al. Germ-line ATM gene alterations are associated with susceptibility to sporadic T-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39:161-166.
27. Lindor NM, et al. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2008;38:1-93.
28. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2009; 144:147–156.

29. Teitell MA, Pandolfi PP. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Annu. Rev. Pathol.* 2009;4:175–198.
30. Mullighan CG. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012;122:3407-3415.
31. Wang JC, Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol.* 2005;15:494–501.
32. Barabe F, et al. Modeling the initiation and progression of human acute leukemia in mice. *Science* 2007;316:600–4.
33. Roman-Gomez J, et al. Epigenetic regulation of Wnt-signaling pathway in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:3462–69.
34. Omura-Minamisawa M, et al. Universal inactivation of both p16 and p15 but not downstream components is an essential event in the pathogenesis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2000;6:1219–28.
35. Roman-Gomez J, et al. 5\_ CpG island hypermethylation is associated with transcriptional silencing of the p21(CIP1/WAF1/SDI1) gene and confers poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:2291–96.
36. Mi S, et al. MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104:19971–76.
37. Brunning RD, et al. WHO histological classification of precursor B cell and T cell neoplasms. In: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, ed. ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman, pp. 110–17. Lyon: IARC, 2002.
38. Teitell MA, Mikkola HK. Transcriptional activators, repressors, and epigenetic modifiers controlling hematopoietic stem cell development. *Pediatr. Res.* 2006;59:33–39R.
39. Ribeiro RC, et al. Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987;70:948–53.
40. Heisterkamp N, et al. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph translocation. *Nature* 1985;315:758–61.
41. Chan LC, et al. A novel abl protein expressed in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 1987;325:635–37.

42. Konopka JB, et al. An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell* 1984;37:1035–42.
43. Tanis KQ, et al. Two distinct phosphorylation pathways have additive effects on Abl family kinase activation. *Mol. Cell Biol.* 2003;23:3884–96.
44. Puil L, et al. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *EMBO J.* 1994;13:764–73.
45. Tauchi T, et al. Coupling between p210bcr-abl and Shc and Grb2 adaptor proteins in hematopoietic cells permits growth factor receptor-independent link to ras activation pathway. *J. Exp. Med.* 1994;179:167–75.
46. Druker BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1031–37.
47. Traxler P, et al. Tyrosine kinase inhibitors: from rational design to clinical trials. *Med. Res. Rev.* 2001;21:499–512.
48. Schindler T, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;289:1938–42.
49. Gorre ME, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876–80.
50. Shah NP, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399–401.
51. Druker BJ, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1038–42.
52. Heerema NA, et al. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are non-random and may be associated with outcome. *Leukemia* 2004;18:693–702.
53. Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2002;2:103–12.
54. Serrano M, et al. Role of the INK4a locus in tumor suppression and cell mortality. *Cell* 1996;85:27–37.
55. Mullighan CG, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453:110–14.

56. Ng SY, et al. Ikaros and chromatin regulation in early hematopoiesis. *Curr. Opin. Immunol.* 2007;19:116–22.
57. Kirstetter P, et al. Ikaros is critical for B cell differentiation and function. *Eur. J. Immunol.* 2002;32:720–30.
58. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:6306–15.
59. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat. Rev. Cancer* 2007;7:823–33.
60. Meyer C, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2006;20:777–84.
61. Ernst P, et al. An Mll-dependent Hox program drives hematopoietic progenitor expansion. *Curr. Biol.* 2004;14:2063–69.
62. Golub TR, et al. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995;92:4917–21.
63. Okuda T, et al. AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* 1996;84:321–30.
64. Hock H, et al. Tel/Etv6 is an essential and selective regulator of adult hematopoietic stem cell survival. *Genes Dev.* 2004;18:2336–41.
65. Hiebert SW, et al. The t(12;21) translocation converts AML-1B from an activator to a repressor of transcription. *Mol. Cell Biol.* 1996;16:1349–55.
66. Rompaey LV, et al. Tel induces aG1 arrest and suppresses Ras-induced transformation. *Oncogene* 2000;19:5244–50.
67. Bernardin F, et al. TEL-AML1, expressed from t(12;21) in human acute lymphocytic leukemia, induces acute leukemia in mice. *Cancer Res.* 2002;62:3904–8
68. Quong MW, et al. E protein function in lymphocyte development. *Annu. Rev. Immunol.* 2002;20:301–22.
69. Kamps MP, et al. A new homeobox gene contributes the DNA binding domain of the t(1;19) translocation protein in pre-B-ALL. *Cell* 1990;60:547–55.
70. Aspland SE, et al. The role of E2A-PBX1 in leukemogenesis. *Oncogene* 2001;20:5708–17.

71. Hunger SP, et al. Hlf, a novel hepatic bZIP protein, shows altered DNA-binding properties following fusion to E2A in t(17;19) acute lymphoblastic leukemia. *Genes Dev.* 1992;6:1608–20.
72. Inaba T, et al. Fusion of the leucine zipper gene HLF to the E2A gene in human acute B-lineage leukemia. *Science* 1992;257:531–34.
73. Hunger SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 1996;87:1211–24.
74. Seidel MG, Look AT. E2A-HLF usurps control of evolutionarily conserved survival pathways. *Oncogene* 2001;20:5718–25.
75. Yoshihara T, et al. E2A-HLF-mediated cell transformation requires both the transactivation domains of E2A and the leucine zipper dimerization domain of HLF. *Mol. Cell Biol.* 1995;15:3247–55.
76. Inoue A, et al. Slug, a highly conserved zinc finger transcriptional repressor, protects hematopoietic progenitor cells from radiation-induced apoptosis in vivo. *Cancer Cell* 2002;2:279–88.
77. Rolink AG, et al. Fidelity and infidelity in commitment to B-lymphocyte lineage development. *Immunol. Rev.* 2000;175:104–11.
78. Nutt SL, et al. Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5. *Nature* 1999;401:556–62.
79. Urbanek P, et al. Complete block of early B cell differentiation and altered patterning of the posterior midbrain in mice lacking Pax5/BSAP. *Cell* 1994;79:901–12.
80. Mullighan CG, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446:758–64.
81. Bousquet M, et al. A novel PAX5-ELN fusion protein identified in B cell acute lymphoblastic leukemia acts as a dominant negative on wild-type PAX5. *Blood* 2007;109:3417–23.
82. Cortes M, et al. Control of lymphocyte development by the Ikaros gene family. *Curr. Opin. Immunol.* 1999;11:167–71.
83. Georgopoulos K. Haematopoietic cell-fate decisions, chromatin regulation and ikaros. *Nat. Rev. Immunol.* 2002;2:162–74.

84. Wang JH, et al. Aiolos regulates B cell activation and maturation to effector state. *Immunity* 1998;9:543–53.
85. O’Neil J, Look AT. Mechanisms of transcription factor deregulation in lymphoid cell transformation. *Oncogene* 2007;26:6838–49.
86. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;112:2190-2198.
87. Mullighan CG, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:9414-9418.
88. Russell LJ, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;114:2688-2698.
89. Mullighan CG, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41:1243-1246.
90. Harvey RC, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115:5312-5321.
91. Roberts KG, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2012;22:153-166.
92. Bersenev A, et al. Lnk constrains myeloproliferative diseases in mice. *J Clin Invest*. 2010;120:2058-2069.
93. Shochat C, Tal N, Bandapalli OR, et al. Gain-of-function mutations in interleukin-7 receptor-alpha (IL7R) in childhood acute lymphoblastic leukemias. *J Exp Med*. 2011;208:901-908.
94. Case M, et al. Mutation of genes affecting the RAS pathway is common in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 2008;68:6803-6809.
95. Bray SJ. 2006. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2006;7:678–89.
96. Aster JA, et al. Notch signaling in leukemia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2008;3:587–613.
97. Weng AP, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306:269–71.

98. Palomero T, et al. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103:18261–66.
99. Palomero T, et al. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T cell leukemia. *Nat. Med.* 2007;13:1203–10.
100. Gutierrez A, Look AT. NOTCH and PI3K-AKT pathways intertwined. *Cancer Cell* 2007;12:411–13.
101. Ciofani M, Zuniga-Pflucker JC. Notch promotes survival of pre-T cells at the  $\beta$ -selection checkpoint by regulating cellular metabolism. *Nat. Immunol.* 2005;6:881–88.
102. Bandapalli R, et al. NOTCH1 activation clinically antagonizes the unfavorable effect of PTEN inactivation in BFM-treated children with T-cell precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2013;98:928-936.
103. O’Neil J, et al. FBW7 mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to  $\gamma$ -secretase inhibitors. *J. Exp. Med.* 2007;204:1813–24.
104. Soulier J, et al. HOXA genes are included in genetic and biologic networks defining human acute T cell leukemia (T-ALL). *Blood* 2005;106:274–86.
105. Aplan PD, et al. Involvement of the putative hematopoietic transcription factor SCL in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;79:1327–33.
106. Lahortiga I, et al. Duplication of the MYB oncogene in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2007;39:593–95.
107. Van Vlierberghe P, et al. The cryptic chromosomal deletion del(11)(p12p13) as a new activation mechanism of LMO2 in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108:3520–29.
108. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2012;481:157-163.
109. Holmfeldt L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(3):242-252.
110. Den Boer ML, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* 2009;10:125-134.



111. Weston BW, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Induces Remission in a Patient With Refractory EBF1-PDGFRB-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31:e413-416.
112. Powell BC, et al. Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:E1-3.
113. Shah S, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2013, doi:10.1038.
114. Inthal A, et al. CREBBP HAT domain mutations prevail in relapse cases of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2012;26:1797-1803.
115. Meyer JA, et al. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2013;45:290-294.
116. Tzoneva G, et al. Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat Med.* 2013;19:368-371.
117. Neumann M, et al. Whole-exome sequencing in adult ETP-ALL reveals a high rate of DNMT3A mutations. *Blood.* 2013;121(23):4749-4752.
118. Schrappe M, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118:2077-2084.
119. Conter V, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115:3206-3214.
120. Bader P, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:377-384.
121. Eckert C, et al. Very early/early relapses of acute lymphoblastic leukemia show unexpected changes of clonal markers and high heterogeneity in response to initial and relapse treatment. *Leukemia* 2011;25:1305-1313.
122. Ajay SS, et al. Accurate and comprehensive sequencing of personal genomes. *Genome Res.* 2011; 21:1498-1505.
123. Melum E, et al. SNP discovery performance of the of second-generation sequencing platforms in the NOD2 gene region. *Hum. Mutat.* 2010;31:875-885.

124. Pruitt KD, et al. The consensus coding sequence (CCDS) project: Identifying a common protein-coding gene set for the human and mouse genomes. *Genome Res.* 2009;19:1316-1326.
125. Pruitt KD, et al. NCBI Reference Sequences: current status, policy and new initiatives. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Database issue):D32-36.
126. Harrow J, et al. GENCODE: producing a reference annotation for ENCODE. *Genome Biol.* 2006;7Suppl 1:S4.1-9.
127. Fatemi M, et al. Footprinting of mammalian promoters: use of a CpG DNA methyltransferase revealing nucleosome positions at a single nucleotide level. *Nucleic Acids Res.* 2005;33:e176.
128. Gu H, et al. Genome-scale DNA methylation mapping of clinical samples at single-nucleotide resolution. *Nat. Methods* 2010;7:13-136.
129. Smith ZD, et al. High-throughput bisulfate sequencing in mammalian genomes. *Methods* 2009;48:226-232.
130. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler Transform. *Bioinformatics* 2009;25:1754-1760.
131. Li H, et al. The sequence alignment/map format and SAMtools. *Bioinformatics* 2009;25:2078-2079.
132. McKenna A, et al. The Genome Analysis Tool Kit: a MapReduce framework for analyzing next generation sequencing data. *Genome Res.* 2010;20:1297-1303.
133. Thorvaldsdottir H, et al. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration. *Brief Bioinform.* 2013;14:178-192.
134. Bromberg Y, et al. SNAP predicts effect of mutations on protein function. *Bioinformatics* 2008;24:2397-2398.
135. Adzhubai I, et al. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2010;Chapter 7:Unit 7.20.
136. Kumar P, et al. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat. Protoc.* 2009; 4:1073-1081.
137. Yue P, et al. SNPs3D: candidate gene and SNP selection for association studies. *BMC Bioinformatics* 2006;7:166.
138. Grantham, R. Amino acid difference formula to help explain protein evolution. *Science* 1974;185, 862–864.

139. Cooper GM, Shendure J. Needles in stacks of needles: finding disease-causal variants in a wealth of genomic data. *Nature Reviews Genetics* 2011;12:628–640.
140. Li Y, et al. Resequencing of 200 human exomes identifies an excess of low-frequency non-synonymous coding variants. *Nat. Genet.* 2010;42:969-972.
141. Ng SB, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 2009;461:272-276.
142. Forster M, et al. From next-generation sequencing alignments to accurate comparison and validation of single-nucleotide variants: the pibase software. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:e16.
143. Korbel JO, et al. Systematic prediction and validation of breakpoints associated with copy-number variants in the human genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104:10110-10115.
144. Waszak SM, et al. Systematic inference of copy number genotypes from personal genome sequencing data reveals extensive olfactory receptor gene content diversity. *PLoS Comput. Biol.* 2010;6:e1000988.
145. Zhang ZD, et al. Identification of genomic indels and structural variations using split reads. *BMC Genomics* 2011;12:375.
146. Mills RE, et al. Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. *Nature* 2001;470:59-65.
147. Rausch T, et al. DELLY: structural variant discovery by integrated paired-end and split-read analysis. *Bioinformatics* 2012;28:i333-i339.
148. Abecasis GR, et al. An integrated map of genetic variation in 1092 human genomes. *Nature* 2012;491:56-65.
149. Lister R, Ecker JR. Finding the fifth base: genome-wide sequencing of cytosine methylation. *Genome Res.* 2009;19:959-966.
150. Krueger F, Andrews SR. Bismark: a flexible aligner and methylation caller for Bisulfite-Seq applications. *Bioinformatics* 2011;27:1571-1572.
151. Sultan M, et al. A global view of gene activity and alternative splicing by deep sequencing of the human genome. *Science* 2008;321:956-960.
152. Kim D, Salzberg SL. TopHat Fusion: an algorithm for discovery of novel fusion transcripts. *Genome Biol.* 2011;12:R72.

153. Marin M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet.journal* 2011;17:10-12.
154. Friedländer MR, et al. Discovering microRNAs from deep sequencing data using miRDeep. *Nature Biotechnology* 2008;26:407-415.
155. Robinson MD, et al. edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. *Bioinformatics* 2010;26: 139-140.
156. Lewis BP, et al. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003;115:787-798.
157. Betel D, et al. Comprehensive modeling of microRNA targets predicts functional non-conserved and non-canonical sites. *Genome Biology*, 2010;11:R90.
158. Krek A, et al. Combinatorial microRNA target predictions. *Nature Genetics* 2005; 37:495-500.
159. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(Database issue):D152-D157.
160. Zhang et al. Sox4 Is a Key Oncogenic Target in C/EBP $\alpha$  Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* 2013;24:575-88.
161. Akalin A, et al. MethyKit: A comprehensive R package for the analysis of genome-wide DNA methylation profiles. *Genome Biology* 2012;13:R87.
162. Love C, et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet.* 2012;44:1321-1325.
163. Richter J, et al. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat Genet.* 2012;44:1316-1320.
164. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12:358-369.

## G Anhang

**Tabelle A1.** Kandidatengene und biologische/molekulare Prozesse mit potentieller Bedeutung in der Pathophysiologie der ALL

<b>Kandidatengene der ALL</b>	<b>Gennamen</b>
	<i>ABL1</i>
	<i>AKT2</i>
	<i>ALK</i>
	<i>APC</i>
	<i>ARID5B</i>
	<i>ATOH1</i>
	<i>AXL</i>
	<i>BCL11B</i>
	<i>BRAF</i>
	<i>BTLA</i>
	<i>CBL</i>
	<i>CD200</i>
	<i>CDK4</i>
	<i>CDKN2A</i>
	<i>CDKN2B</i>
	<i>CEBPA</i>
	<i>CEBPE</i>
	<i>CREBBP</i>
	<i>CRLF2</i>
	<i>CSF1R</i>
	<i>CTNNB1</i>
	<i>EBF1</i>
	<i>EGFR</i>
	<i>EP300</i>
	<i>EPOR</i>
	<i>ERBB2</i>
	<i>ERG</i>
	<i>ETV6</i>
	<i>EZH2</i>
	<i>FBXW7</i>
	<i>FGFR1</i>
	<i>FGFR2</i>
	<i>FGFR3</i>
	<i>FLT3</i>
	<i>FOXP4</i>
	<i>GATA1</i>
	<i>GATA3</i>
	<i>GPR110</i>
	<i>HRAS</i>
	<i>IGF1R</i>

	<i>IGJ</i>
	<i>IKZF1</i>
	<i>IKZF2</i>
	<i>IKZF3</i>
	<i>IL7R</i>
	<i>IRS2</i>
	<i>JAK1</i>
	<i>JAK2</i>
	<i>JAK3</i>
	<i>KDR</i>
	<i>KIT</i>
	<i>KRAS</i>
	<i>LCK</i>
	<i>LEF1</i>
	<i>LMO1</i>
	<i>LMO2</i>
	<i>MAP2K4</i>
	<i>MDM2</i>
	<i>MET</i>
	<i>MLH1</i>
	<i>MPL</i>
	<i>MSH2</i>
	<i>MSH6</i>
	<i>MST1R</i>
	<i>MUC4</i>
	<i>NF1</i>
	<i>NF2</i>
	<i>NOTCH1</i>
	<i>NPM1</i>
	<i>NRAS</i>
	<i>PAX5</i>
	<i>PDGFRA</i>
	<i>PDGFRB</i>
	<i>PHF14</i>
	<i>PHF6</i>
	<i>PIK3CA</i>
	<i>PIK3CB</i>
	<i>PIK3CD</i>
	<i>PIK3CG</i>
	<i>PIK3R1</i>
	<i>PIM1</i>
	<i>PMS2</i>
	<i>PON1</i>
	<i>PON2</i>
	<i>PPM1B</i>

	<i>PRC2</i>
	<i>PTCH1</i>
	<i>PTEN</i>
	<i>PTEN1</i>
	<i>PTPN11</i>
	<i>PTPN13</i>
	<i>PTPN14</i>
	<i>PTPN2</i>
	<i>PTPN23</i>
	<i>PTPN6</i>
	<i>PTPN9</i>
	<i>PTPRC</i>
	<i>PTPRD</i>
	<i>PTPRM</i>
	<i>PTPRO</i>
	<i>PTPRT</i>
	<i>RB1</i>
	<i>RET</i>
	<i>RUNX1</i>
	<i>SH2B3</i>
	<i>SMARCB1</i>
	<i>SOCS1</i>
	<i>SOCS3</i>
	<i>SPRED1</i>
	<i>SPRED2</i>
	<i>SPRED3</i>
	<i>SPRY1</i>
	<i>SPRY3</i>
	<i>SPRY4</i>
	<i>STK11</i>
	<i>SUMF1</i>
	<i>TET1</i>
	<i>TET2</i>
	<i>TET3</i>
	<i>TGFBR2</i>
	<i>TNK1</i>
	<i>TOX</i>
	<i>TP53</i>
	<i>TYK2</i>
	<i>VHL</i>
	<i>WT1</i>

<b>Gene Ontology- Begriffe zu biologischen Prozessen</b>	<b>Begriff</b>
	phosphorus metabolic process
	phosphate metabolic process
	enzyme linked receptor protein signaling pathway
	transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway
	protein amino acid phosphorylation
	regulation of cell proliferation
	phosphorylation
	regulation of phosphorylation
	regulation of protein kinase activity
	regulation of phosphorus metabolic process
	regulation of phosphate metabolic process
	regulation of kinase activity
	protein kinase cascade
	regulation of transferase activity
	positive regulation of cell proliferation
	intracellular signaling cascade
	protein amino acid dephosphorylation
	regulation of MAP kinase activity
	cell surface receptor linked signal transduction
	dephosphorylation
<b>Gene Ontology- Begriffe zu molekularer Funktion</b>	<b>Begriff</b>
	protein tyrosine kinase activity
	transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity
	protein kinase activity
	ATP binding
	adenyl ribonucleotide binding
	purine nucleoside binding
	nucleoside binding
	ribonucleotide binding
	purine ribonucleotide binding
	adenyl nucleotide binding
	protein tyrosine phosphatase activity
	phosphoprotein phosphatase activity
	purine nucleotide binding
	nucleotide binding
	phosphatase activity



	kinase binding
	enzyme binding
	insulin receptor substrate binding
	structure-specific DNA binding
	non-membrane spanning protein tyrosine kinase activity

## Zusatzinformation zu Sequenzierung und Analyse

- a) Sequenzierung der Paired-End-Genome
- b) Sequenzierung der Mate-Pair-Genome
- c) Auswertung der Genomdaten durch drei Arbeitsgruppen
- d) Ungefilterte novel oder seltene nichtsynonyme somatische Punktmutationskandidaten
- e) Gefilterte, in Exomen und/oder Transkriptomen validierte Ergebnisse

### a) Sequenzierung der Paired-End-Genome

Die Sequenzierung der Paired-End-Genome (2x101bp Illumina HiSeq) wurde am IKMB (Institut für Klinische Molekularbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) durchgeführt. Es wurden initial 4 Lanes pro Remissionsgenom und 8 Lanes pro Diagnosegenom sequenziert. Die Coverage wurde überprüft und in drei weiteren Iterationen wurde weitere Lanes nachsequenziert bis die Mindestcoverage erreicht wurde. Insgesamt wurden 125 Lanes sequenziert. Eine Ausnahme war die Diagnoseprobe von Patient 7, für die auch bei der vierten Nachsequenzierung keine nennenswerte Abdeckungsverbesserung mehr erzielt werden konnte und für die keine weitere DNA aus der selben Probe verfügbar war. Die folgende Tabelle fasst die Sequenzierkennzahlen zur Gesamtgenomanalyse zusammen.

**Tabelle A2.** Basisdaten zur Paired-End-Gesamtgenomsequenzierung.

Diagnosezeitpunkt					Remissionszeitpunkt				
PatID	Library	Reads	Giga-basen	Abdek-kung [□]	PatID	Library	Reads	Giga-basen	Abdek-kung [□]
1a	B2265	3,6E+09	361	114,42	1b	B2266	1,8E+09	178	56,25
2a	B2267	3,3E+09	338	106,95	2b	B2268	1,3E+09	134	42,30
3a	B2275	2,6E+09	265	83,82	3b	B2276	1,6E+09	158	49,95
4a	B2277	2,6E+09	264	83,70	4b	B2278	1,3E+09	132	41,83
5a	B2269	2,5E+09	254	80,48	5b	B2270	1,4E+09	139	44,16
6a	B2279	2,6E+09	261	82,74	6b	B2280	1,6E+09	160	50,77
7a	B2271	2,4E+09	241	76,30	7a	B2272	1,4E+09	143	45,44
8a	B2273	2,8E+09	283	89,53	8b	B2274	1,4E+09	146	46,36
9a	B2281	2,6E+09	261	82,70	9b	B2282	1,9E+09	194	61,54
11a	B2283	2,6E+09	260	82,35	11b	B2284	1,8E+09	185	58,74
Summe		2,8E+10	2.788	883	Summe		1,6E+10	1.570	497
Durchschnitt		2,8E+09	279	88	Durchschnitt		1,6E+09	157	50
Median		2,6E+09	263	83	Median		1,5E+09	152	48
StdAbw.		3,9E+08	39	12	StdAbw.		2,2E+08	22	7
%StdAbw.		14%	14%	14%	%StdAbw.		14%	14%	14%

### b) Sequenzierung der Mate-Pair-Genome

Für die Mate-Pair-Bibliotheken wurden die Tumorgenome sowie die zugehörigen Remissionsgenome von 10 Patienten unter Verwendung des Illumina MatePair v2-Protokolls mit 2 × 100 bp Paired-End-Reads auf einem Illumina HiSeq 2000 Gerät sequenziert. Die Mate-Pairs hatten eine durchschnittliche Insertgröße von 4.9kb. Die durchschnittliche physikalische Abdeckung pro Sample betrug >33x, eine Coverage die bei Intermittentstreifen des Konsortiums als ausreichend akzeptiert wurde. Insgesamt wurden 119 Gigabasen sequenziert (siehe Tabelle A3).

**Tabelle A3.** Basisinformation zur Mate-Pair-Sequenzierung.

PatID	Sequenzierte Basen (Gb)	Insert Größe (kbp)		Physikalische Coverage (x)	
		Tumor	Remiss.	Tumor	Remiss.
<b>1a/b</b>	13.3	4.9	5.2	38.3	36.3
<b>2a/b</b>	9.4	5.1	5	22.5	28.7
<b>3a/b</b>	12.9	5	5.1	45.2	29.2
<b>4a/b</b>	9.5	4.9	4.8	22.1	31.2
<b>5a/b</b>	13	5	5.2	45.4	31.7
<b>6a/b</b>	12.4	5.3	5.1	42.4	32.4
<b>7a/b</b>	10.6	4.8	4.5	23.8	32.6
<b>8a/b</b>	9.6	4.9	4.9	24.2	30.4
<b>9a/b</b>	14.3	5	4.8	36.5	44.4
<b>11a/b</b>	13.7	4.6	4.5	29.6	43
<b>Mittel</b>	<b>119</b>	<b>5.0</b>	<b>4.9</b>	<b>33.0</b>	<b>34.0</b>

### c) Auswertung der Genomdaten durch drei Arbeitsgruppen

Das Alignment der Sequenzdaten wurde von der IKMB-Gruppe durchgeführt und die BAM-Dateien der Alignments sowie die Original-FASTQ-Sequenzdaten wurden auf einen 20TB Datenaustauschserver abgelegt. Mit diesen Genomdaten arbeiteten drei Gruppen: Die IKMB-Gruppe führte eine erste somatische Variantendetektion mit SAMtools, GATK und pibase durch sowie eine Copy-Number-Analyse mit FREEC. Diese erste Detektion wurde später durch eine somatische Mutationsanalyse mit VarScan2 ergänzt. Die EMBL-Gruppe führte eine Strukturvariantendetektion und Copy-Number-Analyse mit DELLY durch, wobei die am IKMB sequenzierten Paired-End-Genomdaten mit den am EMBL sequenzierten Mate-Pair-Genomdaten kombiniert wurden. Die Gruppe des MPI für Molekulare Genetik erarbeitete die Datenintegration. Darüberhinaus erarbeitete die MPI-Gruppe nach gemeinsamer Absprache die somatischen Indels und führte parallel zur EMBL-Gruppe Strukturvariantenanalysen und Copy-Number-Analysen durch.

### d) Ungefilterte neue oder seltene nichtsynonyme somatische Punktmutationskandidaten

Auf den nachfolgenden Tabellen sind aus der Analyse der Genomsequenzierung diejenigen ungefilterten exonischen somatischen Punktmutationskandidaten aufgeführt, die nicht in dbSNP137 aufgeführt sind und somit als seltene oder neue

Varianten eher pathologisch anzusehensind als die häufig in gesunden Kontrollen vorkommenden Polymorphismen. Aus Platzgründen wird nur die genomische Koordinate, der Gen-Name und der P-Wert aus dem Fisher-Exact-Test angegeben. Der P-Wert gibt an, ob die Allelische Imbalanz zwischen den gepaarten Proben statistisch signifikant ist. Der p-Wert ist bei niedriger Abdeckung nicht signifikant. Daher verwenden wir die Allelische Imbalanz (in folgenden Tabellen nicht aufgeführt) als alternatives Kriterium zur Detektion von somatischen Kandidaten bei niedriger Abdeckung.

**Tabelle A4.** Umfassende Listung struktureller Varianten in TCF3-PBX1- und TCF3-HLF-positiven ALLs.

Chromosom	Start	Ende	Patient	Gene in der Region	Gene 5'	Gene 3'	intragenisch
chr1	104103901	104181800	1a_Deletion	AMY2A	.	AMY2B	.
chr1	104181801	104219100	1a_Deletion	AMY1A	.	.	.
chr1	104219101	104302300	1a_Deletion	AMY1B, AMY1C	.	.	.
chr5	69213201	69383100	1a_Deletion	SERF1B, SMN2	.	.	.
chr5	70091801	70262100	1a_Deletion	SERF1A, SMN1	.	.	.
chr2	89459225	89475821	1a_Deletion	IGKV6-21	IGKV2-24	.	.
chr14	106330082	106382688	1a_Deletion	IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3	IGHD2-2	.	.
chr14	106330467	107048671	1a_Deletion	IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9,	.	IGHJ4	.

				IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31, IGHV3-33, IGHV4-34, IGHV3-35, IGHV3-38, IGHV4-39, IGHV3-43, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV5-51			
chr22	23223597	23241797	1a_Deletion	IGLL5, IGLJ1, IGLC1	IGLJ2	.	.
chr15	102450801	102521400	2a_Deletion	OR4F4	.	.	.
chr19	225401	1623100	2a_Deletion	MIER2, PPAP2C, THEG, C2CD4C, SHC2, ODF3L2, MADCAM1, TPGS1, CDC34, GZMM, BSG, HCN2, POLRMT, FGF22, RNF126, FSTL3, PRSS57, PALM, C19orf21, PTBP1, LPPR3, AZU1, PRTN3, ELANE, CFD, MED16, R3HDM4, KISS1R, ARID3A, WDR18, GRIN3B, C19orf6, CNN2, ABCA7, HMHA1, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, C19orf26, ATP5D, MIDN, CIRBP, C19orf24, MUM1, EFNA2, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, APC2, C19orf25, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, PLK5, MEX3D, MBD3, UQCR11	TCF3	.	.
chr14	106329450	106380226	2a_Deletion	IGHJ5, IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19,	IGHD3-3	IGHJ6	.

				IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4			
chr14	106329461	106815732	2a_Deletion	IGHJ5, IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31	IGHV3-33	IGHJ6	.
chr14	106823301	106994800	2a_Deletion	IGHV4-34, IGHV3-35, IGHV3-38, IGHV4-39, IGHV3-43, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV3-48	.	.	.
chr1	2587801	2614500	3a_Deletion	.	.	.	TTC34
chr1	12898601	12934500	3a_Deletion	HNRNPCL1, PRAMEF2	.	.	.
chr1	17194001	17275500	3a_Deletion	BX284668.1	CROCC	.	.

chr1	25591301	25663500	3a_Deletion	RHD	.	.	C1orf63
chr1	104103701	104209200	3a_Deletion	AMY2A, AMY1A	.	AMY2B	.
chr1	104225601	104303200	3a_Deletion	AMY1B, AMY1C	.	.	.
chr1	108925601	108995700	3a_Deletion	.	.	.	NBPF6
chr1	144341301	144401200	3a_Deletion	PPIAL4B	.	.	AL592284.1
chr1	149514101	149575700	3a_Deletion	PPIAL4C	.	.	.
chr1	152555401	152587700	3a_Deletion	LCE3C, LCE3B	.	.	.
chr1	152760601	152771000	3a_Deletion	LCE1D	.	LCE1E	.
chr3	128380401	128414900	3a_Deletion	.	.	RPN1	.
chr4	69376801	69491000	3a_Deletion	UGT2B17	.	.	.
chr4	183971001	184036600	3a_Deletion	.	WWC2	.	.
chr5	68862901	69141800	3a_Deletion	.	.	GTF2H2C	.
chr5	70278601	70368800	3a_Deletion	GTF2H2	.	NAIP	.
chr6	256501	382500	3a_Deletion	DUSP22	.	.	.
chr8	55601	155200	3a_Deletion	OR4F21, RP11-585F1.10	.	.	.
chr8	7280701	7404600	3a_Deletion	DEFB103B, SPAG11B, DEFB104B, DEFB106B, DEFB105B, DEFB107B, RP11-1118M6.1	.	.	.
chr8	7628001	7792900	3a_Deletion	AC084121.16, DEFB107A, DEFB105A, DEFB106A, DEFB104A, SPAG11A, DEFB103A, DEFB4A	ZNF705B	.	.
chr8	11954101	12063200	3a_Deletion	ZNF705D, USP17L2, FAM86B1	.	.	.
chr8	12199701	12357200	3a_Deletion	FAM86B2	AC130352 .1	.	.
chr10	37456101	37478300	3a_Deletion	.	.	.	ANKRD30A
chr10	46547201	46826900	3a_Deletion	PTPN20A	.	.	.



chr10	46888301	46960900	3a_Deletion	.	SYT15	.	.
chr10	47529401	47773700	3a_Deletion	ANTXRL, ANXA8L2, AL603965.1	.	.	.
chr11	7811501	7833300	3a_Deletion	OR5P2	.	.	.
chr12	10582001	10598900	3a_Deletion	.	KLRC1	NKG2-E, KLRC2	.
chr15	82929101	83029700	3a_Deletion	RP13-996F3.5, RP13- 996F3.4	.	.	.
chr15	83104301	83120800	3a_Deletion	.	.	GOLGA6L 9	.
chr16	32142501	32454100	3a_Deletion	TP53TG3	.	.	.
chr17	18354301	18464800	3a_Deletion	LGALS9C, FAM106A	.	.	.
chr17	34760101	34790800	3a_Deletion	.	.	.	TBC1D3H, TBC1D3G
chr17	36350201	36387700	3a_Deletion	.	.	TBC1D3	RP11- 1407O15.2
chr17	44165201	44783500	3a_Deletion	LRRC37A2, ARL17A, ARL17B, LRRC37A	NSF	KANSL1	.
chr19	229701	1617800	3a_Deletion	MIER2, PPAP2C, THEG, C2CD4C, SHC2, ODF3L2, MADCAM1, TPGS1, CDC34, GZMM, BSG, HCN2, POLRMT, FGF22, RNF126, FSTL3, PRSS57, PALM, C19orf21, PTBP1, LPPR3, AZU1, PRTN3, ELANE, CFD, MED16, R3HDM4, KISS1R, ARID3A, WDR18, GRIN3B, C19orf6, CNN2, ABCA7, HMHA1, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, C19orf26, ATP5D, MIDN, CIRBP,	TCF3	.	.

				C19orf24, MUM1, EFNA2, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, APC2, C19orf25, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, PLK5, MEX3D, MBD3, UQCR11			
chr19	52134601	52148900	3a_Deletion	.	SIGLEC14	.	SIGLEC5
chr20	1561401	1584400	3a_Deletion	.	.	.	RP4-576H24.4, SIRPB1
chr20	62918101	62947600	3a_Deletion	.	.	PCMTD2	.
chr22	18690101	18754200	3a_Deletion	AC008132.1	.	.	.
chr22	24299201	24326500	3a_Deletion	GSTT2B, DDTL, DDT, GSTT2	.	.	.
chr14	22892036	22918126	3a_Deletion	TRDD1, TRDD2, TRDD3	.	.	.
chr14	106330401	106824200	3a_Deletion	IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24,	.	.	.

				IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31, IGHV3-33			
chr5	132200308	132200862	3a_Duplication	.	.	.	GDF9
chr1	152555601	152587700	4a_Deletion	LCE3C, LCE3B	.	.	.
chr2	84888837	84896503	4a_Deletion	.	.	.	DNAH6
chr4	9158601	9180600	4a_Deletion	FAM90A26P	.	.	.
chr17	18354301	18463700	4a_Deletion	LGALS9C, FAM106A	.	.	.
chr20	1562701	1584400	4a_Deletion	.	.	.	RP4-576H24.4, SIRPB1
chr21	32366915	32419266	4a_Deletion	KRTAP19-8	.	.	.
chr14	106330401	106822900	4a_Deletion	IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31, IGHV3-33	.	.	.

chr14	22892045	22918111	4a_Deletion	TRDD1, TRDD2	TRDD3	.	.
chr19	55174456	55175911	4a_Duplication	.	.	.	LILRB4
chr21	32366921	32429054	4a_Duplication	KRTAP19-8	.	.	.
chr11	46143302	47885644	5a_Deletion	FNBP4, NUP160, NR1H3, MADD, MYBPC3, SPI1, SLC39A13, PSMC3, RAPSN, CELF1, NDUFS3, PTPMT1, KBTBD4, FAM180B, C1QTNF4, MTCH2, AGBL2, CREB3L1, DGKZ, MDK, CHRM4, AMBRA1, HARBI1, ATG13, ARHGAP1, ZNF408, F2, CKAP5, LRP4, C11orf49, ARFGAP2, PACSIN3, DDB2, ACP2	.	.	.
chr5	130566401	130644000	5a_Deletion	.	CDC42SE 2	.	.
chr17	7976201	8097000	5a_Deletion	ALOXE3, HES7, PER1, RP11-599B13.6, VAMP2, TMEM107, C17orf59	.	ALOX12B	.
chr21	45823401	45834900	5a_Deletion	.	.	.	TRPM2
chr14	22892053	22918127	5a_Deletion	TRDD1, TRDD2, TRDD3	.	.	.
chr14	106330088	106375778	5a_Deletion	IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8	IGHD1-7	.	.

chr14	106330476	106586139	5a_Deletion	IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11	IGHV3-13	.	.
chr1	32480648	32703442	6a_Deletion	TMEM39B, KPNA6, TXLNA, CCDC28B, IQCC, DCDC2B, TMEM234, EIF3I	.	KHDRBS1	.
chr4	186131942	186316573	6a_Deletion	.	LRP2BP	SNX25	.
chr8	60031571	60249653	6a_Deletion	.	.	TOX	.
chr9	36500725	37026563	6a_Deletion	MELK	PAX5	.	.
chr21	39742770	39811446	6a_Deletion	.	ERG	.	.
chr2	89132279	89214599	6a_Deletion	IGKC, IGKJ5, IGKJ4, IGKJ3, IGKJ2, IGKJ1, IGKV4-1, IGKV5-2	.	.	.
chr2	89246810	89442056	6a_Deletion	IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV3-7, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV3-11, IGKV1-12, IGKV3-15, IGKV1-16, IGKV1-17	.	.	.
chr2	89507958	89544292	6a_Deletion	IGKV1-27, IGKV2-28	IGKV2-30	.	.
chr7	38309142	38369947	6a_Deletion	TRGJP, TRGJP1, TRGV11, TRGV10, TRGV9	TRGV8	.	.
chr14	22892027	22982930	6a_Deletion	TRAJ48, TRAJ47, TRAJ46, TRAJ45, TRAJ44, TRAJ43, TRAJ42, TRAJ41, TRAJ40,	TRAJ29	TRDV2	.

				TRAJ39, TRAJ38, TRAJ37, TRAJ36, TRAJ35, TRAJ34, TRAJ33, TRAJ32, TRAJ31, TRAJ30, TRDD1, TRDD2, TRDD3, TRDJ1, TRDJ4, TRDJ2, TRDJ3, TRDC, TRDV3, TRAJ61, TRAJ59, TRAJ58, TRAJ57, TRAJ56, TRAJ54, TRAJ53, TRAJ52, TRAJ50, TRAJ49			
chr14	106329450	106829600	6a_Deletion	IGHJ5, IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31, IGHV3-33	IGHV4-34	IGHJ6	.
chr22	22385873	22522494	6a_Deletion	IGLV8-61, IGLV4-60	.	.	.
chr2	89161093	90078324	6a_Inversion	IGKJ1, IGKV4-1, IGKV5-2, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV3-7, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV3-11, IGKV1-12, IGKV3-15, IGKV1-16,	.	.	.

				IGKV1-17, IGKV3-20, IGKV6-21, IGKV2-24, IGKV1-27, IGKV2-28, IGKV2-30, IGKV1-33, IGKV1-37, IGKV1-39, IGKV2-40, IGKV2D-40, IGKV1D-39, IGKV1D-37, IGKV1D-33, IGKV2D-30, IGKV2D-29, IGKV2D-28, IGKV2D-26, IGKV2D-24, IGKV6D-21, IGKV3D-20			
chr1	27733301	27853300	7a_Deletion	.	.	WASF2	.
chr5	150051635	150161871	7a_Deletion	RBM22, DCTN4	SMIM3	MYOZ3	.
chr6	26285101	26554300	7a_Deletion	BTN3A2, BTN2A2, BTN3A1, BTN3A3, BTN2A1, BTN1A1, HMGNA4	.	HIST1H4H	.
chr6	36459501	36564100	7a_Deletion	STK38	PI16, SRSF3	.	.
chr6	90987461	91088000	7a_Deletion	.	.	BACH2	.
chr8	38694162	38815272	7a_Deletion	.	PLEKHA2	TACC1	.
chr9	36881701	37264200	7a_Deletion	.	ZCCHC7	PAX5	.
chr12	93528701	93770300	7a_Deletion	.	.	.	.
chr14	31926415	32397695	7a_Deletion	NUBPL	.	RP11-176H8.1, DTD2	.
chr16	30885701	31951000	7a_Deletion	CTF1, FBXL19, ORAI3, SETD1A, HSD3B7, STX1B, STX4, ZNF668, ZNF646, PRSS53, VKORC1, BCKDK, KAT8, PRSS8, PRSS36, FUS, PYCARD, AC106782.18, TRIM72, PYDC1,	.	BCL7C	.

				ITGAM, ITGAX, ITGAD, COX6A2, ZNF843, ARMC5, TGFB11, SLC5A2, C16orf58, AHSP, ZNF720, ZNF267			
chr17	16117874	16191055	7a_Deletion	.	PIGL	NCOR1	.
chr19	36964350	37020025	7a_Deletion	ZNF260	.	ZNF566	.
chr2	89132201	89185600	7a_Deletion	IGKC, IGKJ5, IGKJ4, IGKJ3, IGKJ2, IGKJ1	IGKV4-1	.	.
chr2	89185694	89495657	7a_Deletion	IGKV5-2, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV3-7, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV3-11, IGKV1-12, IGKV3- 15, IGKV1-16, IGKV1-17, IGKV3-20, IGKV6-21, IGKV2-24	.	.	.
chr2	89495501	89512800	7a_Deletion	.	.	.	.
chr2	89512801	89548900	7a_Deletion	IGKV1-27, IGKV2-28, IGKV2- 30	.	.	.
chr2	89548901	89597000	7a_Deletion	IGKV1-33	.	.	.
chr2	89976459	90109144	7a_Deletion	IGKV2D-29, IGKV2D-28, IGKV2D-26, IGKV2D-24, IGKV6D-21, IGKV3D-20, IGKV6D-41	.	IGKV2D- 30	.
chr2	90139401	90161800	7a_Deletion	IGKV3D-15	.	IGKV1D- 16	.
chr2	90199401	90260100	7a_Deletion	IGKV3D-11, IGKV1D-42, IGKV1D-43	IGKV1D-8	.	.
chr2	90321401	90394000	7a_Deletion	.	.	.	.
chr2	90413201	90430300	7a_Deletion	.	.	.	.
chr2	90536401	91615500	7a_Deletion	AC233263.1	.	.	.
chr7	38293101	38389000	7a_Deletion	TRGJP2, TRGC1, TRGJ1, TRGJP, TRGJP1, TRGV11, TRGV10, TRGV9, TRGV8	TRGV5	.	.
chr14	22409840	23012193	7a_Deletion	TRAJ48, TRAJ47, TRAJ46, TRAJ45, TRAJ44, TRAJ43, TRAJ42,	.	TRAV9-2	.



				<p>TRAJ41, TRAJ40, TRAJ39,          TRAJ38, TRAJ37, TRAJ36,          TRAJ35,          TRAJ34, TRAJ33, TRAJ32,          TRAJ31, TRAJ30, TRAJ29,          TRAJ28,          TRAJ27, TRAJ26, TRAJ25,          TRAJ24, TRAJ23, TRAJ22,          TRAJ21,          TRAJ20, TRAJ19, TRAJ18,          TRAJ17, TRAJ16, TRAJ14,          TRAJ13,          TRAJ12, TRAJ11, TRAJ10,          TRAJ9, TRAJ8, TRAJ7,          TRAJ6, TRAJ5,          TRAJ4, TRAJ3, TRAV12-3,          TRAV8-6, TRAV16, TRAV17,          TRAV18,          TRAV19, TRAV20, TRAV21,          TRAV22, TRAV23DV6,          TRDV1, TRAV24,          TRAV25, TRAV26-1, TRAV8-          7, TRAV27, TRAV29DV5,          TRAV30,          TRAV26-2, TRAV34,          TRAV35, TRAV36DV7,          TRAV38-1, TRAV38-2DV8,          TRAV39, TRAV40, TRAV41,          TRDV2, TRDD1, TRDD2,          TRDD3,          TRDJ1, TRDJ4, TRDJ2,          TRDJ3, TRDC, TRDV3,          TRAJ61, TRAJ59,          TRAJ58, TRAJ57, TRAJ56,          TRAJ54, TRAJ53, TRAJ52,          TRAJ50, TRAJ49</p>			
chr14	106260402	107169949	7a_Deletion	<p>IGHD, IGHM, IGHJ6, IGHJ5,          IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1,          IGHD7-27,          IGHD1-26, IGHD6-25,          IGHD5-24, IGHD4-23,          IGHD3-22, IGHD2-21,          IGHD1-20, IGHD6-19,</p>	IGHV1-69	.	.

				IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31, IGHV3-33, IGHV4-34, IGHV3-35, IGHV3-38, IGHV4-39, IGHV3-43, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV5-51, IGHV3-53, IGHV1-58, IGHV4-59, IGHV4-61, IGHV3-64, IGHV3-66			
chr22	22385861	22522508	7a_Deletion	IGLV8-61, IGLV4-60	.	IGLV4-69	.
chr22	22698043	23260347	7a_Deletion	IGLV5-48, IGLV1-47, IGLV7-46, IGLV5-45, IGLV1-44, IGLV7-43, IGLV1-40, IGLV5-37, IGLV1-36, ZNF280B, ZNF280A, PRAME, LL22NC03-63E9.3, IGLV2-33, IGLV3-32, POM121L1P, GGTLC2, IGLV3-27, IGLV3-25, IGLV2-23, IGLV3-22, IGLV3-21, IGLV3-19, IGLV2-18, IGLV3-16, IGLV2-14, IGLV3-12, IGLV2-11,	IGLJ6	IGLV9-49	.

				IGLV3-10, IGLV3-9, IGLV2-8, IGLV4-3, IGLV3-1, IGLL5, IGLJ1, IGLC1, IGLJ2, IGLC2, IGLJ3, IGLC3, IGLJ4, IGLJ5			
chr22	22712608	23296287	7a_Deletion	IGLV7-46, IGLV5-45, IGLV1-44, IGLV7-43, IGLV1-40, IGLV5-37, IGLV1-36, ZNF280B, ZNF280A, PRAME, LL22NC03-63E9.3, IGLV2-33, IGLV3-32, POM121L1P, GGTL2, IGLV3-27, IGLV3-25, IGLV2-23, IGLV3-22, IGLV3-21, IGLV3-19, IGLV2-18, IGLV3-16, IGLV2-14, IGLV3-12, IGLV2-11, IGLV3-10, IGLV3-9, IGLV2-8, IGLV4-3, IGLV3-1, IGLL5, IGLJ1, IGLC1, IGLJ2, IGLC2, IGLJ3, IGLC3, IGLJ4, IGLJ5, IGLJ6, IGLJ7, IGLC7	.	IGLV1-47	.
chr14	106376295	106791064	7a_Inversion	IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28	IGHV3-30	.	.
chr12	12816262	12871636	8a_Deletion	.	CDKN1B	GPR19	.
chr2	89132280	89416858	8a_Deletion	IGKC, IGKJ5, IGKJ4, IGKJ3, IGKJ2, IGKJ1, IGKV4-1, IGKV5-2,	IGKV1-17	.	.

				IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV3-7, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV3-11, IGKV1-12, IGKV3-15, IGKV1-16			
chr2	89475714	89495574	8a_Deletion	IGKV2-24	.	.	.
chr2	89495601	89544300	8a_Deletion	IGKV1-27, IGKV2-28	IGKV2-30	.	.
chr2	90190301	90207400	8a_Deletion	IGKV1D-13, IGKV1D-12	.	.	.
chr2	90260101	90275200	8a_Deletion	IGKV3D-7	.	IGKV1D-8	.
chr14	22616492	22998716	8a_Deletion	TRAJ48, TRAJ47, TRAJ46, TRAJ45, TRAJ44, TRAJ43, TRAJ42, TRAJ41, TRAJ40, TRAJ39, TRAJ38, TRAJ37, TRAJ36, TRAJ35, TRAJ34, TRAJ33, TRAJ32, TRAJ31, TRAJ30, TRAJ29, TRAJ28, TRAJ27, TRAJ26, TRAJ25, TRAJ24, TRAJ23, TRAJ22, TRAJ21, TRAJ20, TRAJ19, TRAJ18, TRAJ17, TRAJ16, TRAV29DV5, TRAV30, TRAV26-2, TRAV34, TRAV35, TRAV36DV7, TRAV38-1, TRAV38-2DV8, TRAV39, TRAV40, TRAV41, TRDV2, TRDD1, TRDD2, TRDD3, TRDJ1, TRDJ4, TRDJ2, TRDJ3, TRDC, TRDV3, TRAJ61, TRAJ59, TRAJ58, TRAJ57, TRAJ56, TRAJ54, TRAJ53, TRAJ52, TRAJ50, TRAJ49	.	TRAV27	.
chr14	22908023	22982924	8a_Deletion	TRAJ48, TRAJ47, TRAJ46, TRAJ45, TRAJ44, TRAJ43, TRAJ42,	TRAJ29	.	.

				TRAJ41, TRAJ40, TRAJ39, TRAJ38, TRAJ37, TRAJ36, TRAJ35, TRAJ34, TRAJ33, TRAJ32, TRAJ31, TRAJ30, TRDD3, TRDJ1, TRDJ4, TRDJ2, TRDJ3, TRDC, TRDV3, TRAJ61, TRAJ59, TRAJ58, TRAJ57, TRAJ56, TRAJ54, TRAJ53, TRAJ52, TRAJ50, TRAJ49			
chr14	106147892	106363829	8a_Deletion	IGHA1, IGHG1, IGHG3, IGHD, IGHM, IGHJ6, IGHJ5, IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16	IGHD2-15	.	.
chr14	106363801	106483900	8a_Deletion	IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4	.	.	.
chr22	22385853	22600276	8a_Deletion	IGLV8-61, IGLV4-60, IGLV6-57, IGLV11-55, IGLV10-54, VPRED1	.	IGLV4-69	.
chr22	22569691	22599127	8a_Deletion	.	VPRED1	.	.
chr22	22749810	23241818	8a_Deletion	IGLV1-40, IGLV5-37, IGLV1-36, ZNF280B, ZNF280A, PRAME, LL22NC03-63E9.3, IGLV2-33, IGLV3-32, POM121L1P, GGTLC2, IGLV3-27, IGLV3-25, IGLV2-	IGLJ2	IGLV7-43	.

				23, IGLV3-22, IGLV3-21, IGLV3-19, IGLV2-18, IGLV3-16, IGLV2-14, IGLV3-12, IGLV2-11, IGLV3-10, IGLV3-9, IGLV2-8, IGLV4-3, IGLV3-1, IGLL5, IGLJ1, IGLC1			
chr22	23154755	23247167	8a_Deletion	IGLV3-9, IGLV2-8, IGLV4-3, IGLV3-1, IGLL5, IGLJ1, IGLC1, IGLJ2, IGLC2	IGLJ3	IGLV3-10	.
chr2	90260225	90537752	8a_Inversion	IGKV3D-7	.	IGKV1D-8	.
chr7	1546768	1571340	9a_Deletion	.	MAFK	.	.
chr12	92278213	92538088	9a_Deletion	RP11-24B21.1	BTG1	.	.
chr2	89197279	89442077	9a_Deletion	IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV3-7, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV3-11, IGKV1-12, IGKV3-15, IGKV1-16, IGKV1-17	IGKV3-20	IGKV5-2	.
chr2	89442001	89459000	9a_Deletion	IGKV3-20	.	.	.
chr2	89495201	89596900	9a_Deletion	IGKV1-27, IGKV2-28, IGKV2-30, IGKV1-33	.	.	.
chr2	89459270	89495572	9a_Deletion	IGKV2-24	.	IGKV6-21	.
chr2	89865201	89880100	9a_Deletion	.	.	.	.
chr2	89999201	90044500	9a_Deletion	IGKV2D-26, IGKV2D-24	.	IGKV2D-28	.
chr2	90198101	90249400	9a_Deletion	IGKV1D-12, IGKV3D-11, IGKV1D-42, IGKV1D-43	.	.	.
chr2	90249401	90274400	9a_Deletion	IGKV1D-8, IGKV3D-7	.	.	.
chr14	22892001	22908000	9a_Deletion	TRDD1	TRDD2	TRDV2	.
chr14	22908005	22982919	9a_Deletion	TRAJ48, TRAJ47, TRAJ46, TRAJ45, TRAJ44, TRAJ43, TRAJ42, TRAJ41, TRAJ40, TRAJ39, TRAJ38, TRAJ37, TRAJ36,	.	TRDD2	.

				TRAJ35, TRAJ34, TRAJ33, TRAJ32, TRAJ31, TRAJ30, TRDD3, TRDJ1, TRDJ4, TRDJ2, TRDJ3, TRDC, TRDV3, TRAJ61, TRAJ59, TRAJ58, TRAJ57, TRAJ56, TRAJ54, TRAJ53, TRAJ52, TRAJ50, TRAJ49			
chr14	106329484	107062132	9a_Deletion	IGHJ5, IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6- 1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4- 4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3- 13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1- 18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2- 26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31, IGHV3-33, IGHV4- 34, IGHV3-35, IGHV3-38, IGHV4-39, IGHV3-43, IGHV1- 45, IGHV1-46, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV5-51, IGHV3- 53			
chr22	22385828	22651161	9a_Deletion	IGLV8-61, IGLV4-60, IGLV6- 57, IGLV11-55, IGLV10-54, VPREB1		IGLV4-69	

chr22	22569658	22600043	9a_Deletion	VPREB1	.	IGLV10-54	.
chr22	23199201	23246500	9a_Deletion	IGLV4-3, IGLV3-1, IGLL5, IGLJ1, IGLC1, IGLJ2, IGLC2	.	.	.
chr4	190990001	191009300	11a_Deletion	DUX4L7, DUX4L6, DUX4L5, DUX4L4, DUX4	DUX4L3	.	.
chr9	40801	38799000	11a_Deletion	FANCG, PIGO, STOML2, FAM214B, UNC13B, AL160274.1, RUSC2, TPM2, TLN1, CREB3, GBA2, CA9, NUDT2, KIAA1161, C9orf24, FAM219A, DNAI1, ENHO, CNTFR, RPP25L, DCTN3, ARID3C, SIGMAR1, GALT, IL11RA, CCL27, RP11-195F19.5, CCL19, CCL21, FAM205A, FAM205B, FAM205CP, KIAA1045, DNAJB5, C9orf131, VCP, SIT1, CCDC107, ARHGEF39, FAM166B, TESK1, RGP1, MSMP, NPR2, SPAG8, HINT2, TMEM8B, FAM221B, OR13J1, HRCT1, OR2S2, RECK, GLIPR2, CCIN, CLTA, GNE, RNF38, MELK, PAX5, ZCCHC7, CD72, GRHPR, ZBTB5, POLR1E, FBXO10, RP11-613M10.8, TOMM5, FRMPD1, TRMT10B, EXOSC3, DCAF10, SLC25A51, SHB, ALDH1B1, IGF1, ANKRD18A, FAM201A, CDKN2B, DMRTA1, ELAVL2, IZUMO3, UHRF2, TUSC1, CAAP1, PLAA, C9orf38,	.	.	.



				GLDC, IFT74, KDM4C, LRRC19, TEK, C9orf123, PTPRD, EQTN, MOB3B, C9orf35, IFNK, C9orf72, LINGO2, ACO1, TYRP1, LURAP1L, DDX58, MPDZ, TOPORS, NDUFB6, TIGD1L2, TAF1L, TMEM215, APTX, LINC00583, NFIB, DNAJA1, SMU1, ZDHHC21, CER1, FREM1, B4GALT1, TTC39B, SPINK4, BAG1, SNAPC3, CHMP5, PSIP1, NFX1, FOXD4, CBWD1, CCDC171, AQP7, C9orf92, BNC2, CNTLN, AQP3, SH3GL2, NOL6, C9orf66, DOCK8, ADAMTSL1, ANKRD18B, TRBV20OR9-2, TRBV21OR9-2, TRBV23OR9-2, TRBV25OR9-2, PRSS3, FAM154A, RRAGA, HAUS6, UBE2R2, UBAP2, KANK1, DMRT1, PLIN2, DMRT3, DMRT2, SMARCA2, DENND4C, DCAF12, UBAP1, KIF24, VLDLR, ACER2, SLC24A2, MLLT3, KCNV2, KIAA0020, FOCAD, RFX3, PTPLAD2, IFNB1, IFNW1, IFNA21, AL365202.1, GLIS3, IFNA4, IFNA7, IFNA10, IFNA16, IFNA17, IFNA14, IFNA5, KLHL9, IFNA6, IFNA13, IFNA2, IFNA8, SLC1A1,			
--	--	--	--	--	--	--	--

				IFNA1, IFNE, MTAP, SPATA6L, RP11- 145E5.5, C9orf53, CDKN2A, PPAPDC2, CDC37L1, AK3, RCL1, AL158147.2, JAK2, INSL6, INSL4, RLN2, RLN1, PLGRKT, CD274, PDCD1LG2, KIAA1432, ERMP1, KIAA2026, MLANA, RANBP6, IL33, TPD52L3			
chr9	39078501	39601800	11a_Deletion	SPATA31A1	.	CNTNAP3	.
chr9	39662901	40038000	11a_Deletion	SPATA31A2, FAM74A1	.	.	.
chr9	40991001	41900200	11a_Deletion	FAM74A2, SPATA31A4, SPATA31A5	.	.	.
chr9	43196501	43717900	11a_Deletion	SPATA31A6	CNTNAP3 B	.	.
chr2	89132259	89619429	11a_Deletion	IGKC, IGKJ5, IGKJ4, IGKJ3, IGKJ2, IGKJ1, IGKV4-1, IGKV5-2, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV3-7, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV3- 11, IGKV1-12, IGKV3-15, IGKV1- 16, IGKV1-17, IGKV3-20, IGKV6-21, IGKV2-24, IGKV1-27, IGKV2- 28, IGKV2-30, IGKV1-33, IGKV1-37	IGKV1-39	.	.
chr2	89203551	89384697	11a_Deletion	IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV3-7, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV3- 11, IGKV1-12	IGKV3-15	.	.
chr2	89533640	89544294	11a_Deletion	.	IGKV2-30	.	.
chr2	89863601	89880100	11a_Deletion	.	.	.	.
chr2	90190301	90206800	11a_Deletion	IGKV1D-13, IGKV1D-12	.	.	.

chr2	90260201	90271400	11a_Deletion	.	.	IGKV1D-8	.
chr14	22892023	22918108	11a_Deletion	TRDD1, TRDD2	TRDD3	TRDV2	.
chr14	22918101	22948800	11a_Deletion	TRDD3, TRDJ1, TRDJ4, TRDJ2, TRDJ3, TRDC, TRDV3, TRAJ61, TRAJ59, TRAJ58, TRAJ57, TRAJ56	.	.	.
chr14	106329456	107034726	11a_Deletion	IGHJ5, IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20, IGHD6-19, IGHD5-18, IGHD4-17, IGHD3-16, IGHD2-15, IGHD1-14, IGHD6-13, IGHD5-12, IGHD4-11, IGHD3-10, IGHD3-9, IGHD2-8, IGHD1-7, IGHD6-6, IGHD5-5, IGHD4-4, IGHD3-3, IGHD2-2, KIAA0125, IGHD1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3- 11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3- 21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4- 31, IGHV3-33, IGHV4-34, IGHV3-35, IGHV3-38, IGHV4-39, IGHV3- 43, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV3-48, IGHV3-49	.	IGHJ6	.
chr14	106329480	106829603	11a_Deletion	IGHJ5, IGHJ4, IGHJ3, IGHJ2, IGHJ1, IGHD7-27, IGHD1-26, IGHD6-25, IGHD5-24, IGHD4-23, IGHD3-22, IGHD2-21, IGHD1-20,	IGHV4-34	.	.

				IGHD6-19, IGH5-18, IGHD4-17, IGH3-16, IGHD2-15, IGH1-14, IGHD6-13, IGH5-12, IGHD4-11, IGH3-10, IGH3-9, IGH2-8, IGH1-7, IGH6-6, IGH5-5, IGH4-4, IGH3-3, IGH2-2, KIAA0125, IGH1-1, IGHV6-1, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV4-4, IGHV2-5, IGHV3-7, IGHV1-8, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV1-18, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV1-24, IGHV2-26, IGHV4-28, IGHV3-30, IGHV4-31, IGHV3-33			
chr22	23090411	23247174	11a_Deletion	IGLV2-14, IGLV3-12, IGLV2-11, IGLV3-10, IGLV3-9, IGLV2-8, IGLV4-3, IGLV3-1, IGLL5, IGLJ1, IGLC1, IGLJ2, IGLC2	IGLJ3	.	.

**Tabelle A5. Exemplarische Darstellung - Genomsequenzierung von Patient 1.**  
 Ungefilterte Kandidaten für somatische Einzelnukleotidvarianten in Exons, die nicht in dbSNP137 aufgeführt sind. (Nachfolgend Filterung und Validierung in Exomen und Transkriptomen.)

Position	Gen	P-Wert
chr1:108769358	NBPF4	3,13E-01
chr1:1133061	TTLL10	3,11E-01
chr1:117487338	PTGFRN	- 1,00E+00
chr1:12942937	PRAMEF4	9,98E-02
chr1:12954967	PRAMEF10	6,37E-04
chr1:13219209	WI2- 2994D6.2	2,25E-01
chr1:13368333	PRAMEF5	3,63E-01
chr1:13695576	PRAMEF18	3,09E-01
chr1:13695580	PRAMEF18	2,57E-01
chr1:144823958	NBPF9	2,30E-01
chr1:145359921	NBPF10	2,04E-01
chr1:146229387	WI2- 3658N16.1	1,69E-01
chr1:146246135	WI2- 3658N16.1	6,07E-02
chr1:146246166	WI2- 3658N16.1	5,82E-01
chr1:146246193	WI2- 3658N16.1	5,79E-03
chr1:146404787	NBPF12	3,54E-04
chr1:148021591	NBPF14	1,31E-02
chr1:148251895	NBPF20	3,09E-01
chr1:148346750	NBPF20	2,41E-02
chr1:151682998	AL589765.1	1,00E+00
chr1:151683005	AL589765.1	1,00E+00
chr1:152191467	HRNR	1,44E-02
chr1:152191850	HRNR	1,49E-02
chr1:152281687	FLG	9,50E-03
chr1:152732955	KPRP	1,00E+00
chr1:153233990	LOR	1,00E+00
chr1:153233991	LOR	1,00E+00
chr1:154842243	KCNN3	7,51E-01
chr1:155658754	YY1AP1	1,00E+00

chr1:156348006	RHBG	2,96E-01
chr1:156777073	SH2D2A	1,00E+00
chr1:1572829	CDK11B	7,24E-04
chr1:1580846	CDK11B	4,74E-02
chr1:161203003	NR1I3	1,00E+00
chr1:161560943	FCGR2C	4,63E-02
chr1:16269166	ZBTB17	2,76E-03
chr1:1688600	NADK	1,31E-01
chr1:171890926	DNM3	1,07E-02
chr1:17265547	CROCC	2,63E-01
chr1:17270624	CROCC	2,21E-01
chr1:179783089	FAM163A	1,00E+00
chr1:193074453	GLRX2	1,00E+00
chr1:1957094	GABRD	1,53E-03
chr1:197115465	ASPM	1,00E+00
chr1:199998386	NR5A2	9,68E-02
chr1:200959283	KIF21B	8,12E-05
chr1:201179846	IGFN1	5,92E-02
chr1:201179853	IGFN1	1,14E-01
chr1:201179898	IGFN1	7,75E-02
chr1:201180301	IGFN1	2,08E-02
chr1:201180309	IGFN1	1,00E-02
chr1:206666192	C1orf147	1,01E-02
chr1:21137238	EIF4G3	2,02E-02
chr1:21887662	ALPL	4,25E-01
chr1:220955239	MARC2	6,31E-04
chr1:22211078	HSPG2	1,00E+00
chr1:225702406	ENAH	1,99E-01
chr1:225702454	ENAH	4,76E-01
chr1:225702463	ENAH	1,00E+00
chr1:228559167	OBSCN	1,69E-02
chr1:228593975	TRIM11	1,07E-01
chr1:22915636	EPHA8	4,94E-04
chr1:231503328	EGLN1	3,58E-02
chr1:237532899	RYR2	2,16E-06
chr1:24175169	FUCA1	5,96E-01

chr1:241803327	OPN3	1,00E+00
chr1:26608853	UBXN11	8,68E-02
chr1:28268829	SMPDL3B	4,73E-01
chr1:29447806	TMEM200B	3,06E-01
chr1:36636676	MAP7D1	1,43E-02
chr1:37319269	GRIK3	1,85E-01
chr1:37319270	GRIK3	8,65E-02
chr1:38149082	C1orf109	5,77E-03
chr1:38511123	POU3F1	1,00E+00
chr1:43240978	C1orf50	1,36E-03
chr1:48260411	RP11- 543D5.3	5,34E-01
chr1:53158521	SELRC1	1,00E+00
chr1:63789947	FOXD3	1,00E+00
chr1:6505879	ESPN	1,00E+00
chr1:66713192	PDE4B	5,69E-01
chr1:70694147	SRSF11	1,09E-02
chr1:8418806	RERE	3,43E-03
chr1:8420609	RERE	1,00E+00
chr1:92846306	RPAP2	2,20E-02
chr1:934797	HES4	2,09E-01
chr10:102256941	SEC31B	9,06E-03
chr10:102748044	C10orf2	3,33E-01
chr10:102775410	PDZD7	1,00E+00
chr10:104678885	CNNM2	1,00E+00
chr10:114164499	ACSL5	5,40E-03
chr10:11504745	USP6NL	5,01E-05
chr10:115805273	ADRB1	4,17E-01
chr10:119799748	RAB11FIP2	2,36E-02
chr10:127540884	DHX32	4,85E-03
chr10:13040437	CCDC3	8,34E-03
chr10:19676606	C10orf112	2,36E-01
chr10:3109891	PFKP	4,71E-01
chr10:436734	DIP2C	6,51E-03
chr10:45956819	MARCH8	1,00E+00
chr10:46321555	AGAP4	7,08E-01
chr10:49388972	FRMPD2	1,39E-01
chr10:75006782	DNAJC9	5,61E-01
chr10:79570893	DLG5	4,04E-02

chr10:82276052	TSPAN14	9,10E-02
chr10:88476148	LDB3	5,15E-01
chr10:88476151	LDB3	1,00E+00
chr10:93170318	HECTD2	- 1,00E+00
chr10:98138817	TLL2	1,87E-01
chr11:100998476	PGR	1,00E+00
chr11:1016578	MUC6	1,28E-01
chr11:1016588	MUC6	3,70E-01
chr11:1018085	MUC6	1,55E-02
chr11:1018095	MUC6	6,14E-01
chr11:101832901	KIAA1377	5,53E-03
chr11:108277534	C11orf65	1,85E-02
chr11:108385202	EXPH5	3,78E-03
chr11:1092910	MUC2	7,24E-03
chr11:111389740	C11orf88	2,96E-03
chr11:111637041	PPP2R1B	1,00E+00
chr11:118769879	BCL9L	1,00E+00
chr11:118978570	C2CD2L	5,20E-01
chr11:119059136	PDZD3	1,00E+00
chr11:126146291	FOXRED1	1,00E+00
chr11:126146297	FOXRED1	1,00E+00
chr11:1651094	KRTAP5-5	6,35E-02
chr11:2154797	IGF2	1,00E+00
chr11:299402	IFITM5	1,00E+00
chr11:30034188	KCNA4	1,91E-01
chr11:46404338	MDK	4,29E-01
chr11:48328547	OR4S1	3,63E-03
chr11:61049339	VWCE	1,00E+00
chr11:61161357	TMEM216	1,82E-02
chr11:61584086	FADS2	1,00E+00
chr11:61895736	INCENP	1,61E-02
chr11:62327876	EEF1G	6,90E-01
chr11:62417250	INTS5	7,87E-02
chr11:64005048	VEGFB	3,68E-01
chr11:64032516	PLCB3	- 1,00E+00
chr11:64597238	CDC42BPG	7,75E-03
chr11:64880136	TM7SF2	4,83E-02

chr11:64898164	SYVN1	1,07E-01
chr11:64898172	SYVN1	8,62E-02
chr11:64901034	SYVN1	1,46E-02
chr11:65658346	CCDC85B	1,00E+00
chr11:65658349	CCDC85B	1,00E+00
chr11:65658352	CCDC85B	1,00E+00
chr11:66393082	RBM14	1,00E+00
chr11:66512290	C11orf80	1,00E+00
chr11:6653808	DCHS1	6,61E-02
chr11:68334500	PPP6R3	2,74E-05
chr11:71724287	NUMA1	1,78E-04
chr11:71936196	INPPL1	2,50E-01
chr11:72437898	ARAP1	1,00E+00
chr11:73020660	ARHGEF17	1,70E-03
chr11:73840848	C2CD3	4,22E-01
chr11:73849780	C2CD3	7,17E-12
chr11:75140811	KLHL35	2,40E-01
chr11:75317003	MAP6	2,58E-01
chr11:76372193	LRRC32	6,67E-02
chr11:77921402	USP35	6,47E-01
chr11:85375084	CREBZF	1,00E+00
chr11:92887406	SLC36A4	6,35E-03
chr11:94201026	MRE11A	8,79E-03
chr11:94277726	FUT4	1,00E+00
chr12:104062457	STAB2	1,00E+00
chr12:104379426	TDG	3,54E-02
chr12:109889560	KCTD10	1,45E-02
chr12:111079353	TCTN1	1,77E-01
chr12:11183354	TAS2R31	1,82E-01
chr12:11183358	TAS2R31	4,61E-01
chr12:11183365	TAS2R31	6,32E-01
chr12:11183367	TAS2R31	4,83E-01
chr12:11183836	TAS2R31	4,68E-01
chr12:11183837	TAS2R31	6,18E-01
chr12:120534837	RAB35	2,95E-01
chr12:12284828	LRP6	9,08E-02
chr12:124416358	DNAH10	2,23E-02
chr12:128900133	TMEM132C	4,53E-09
chr12:132834415	GALNT9	1,73E-03

chr12:133148101	FBRSL1	-
		1,00E+00
chr12:133198181	P2RX2	1,58E-04
chr12:19592852	AEBP2	1,00E+00
chr12:19592854	AEBP2	1,00E+00
chr12:27475098	STK38L	7,91E-02
chr12:2933263	ITFG2	8,77E-04
chr12:48187243	HDAC7	2,42E-02
chr12:48531558	PFKM	9,64E-02
chr12:49433040	MLL2	1,00E+00
chr12:49435162	MLL2	1,00E+00
chr12:50725539	FAM186A	1,61E-02
chr12:50745785	FAM186A	4,31E-01
chr12:50748766	FAM186A	5,38E-03
chr12:53045693	KRT2	1,00E+00
chr12:53668689	ESPL1	6,30E-02
chr12:56094084	ITGA7	3,03E-01
chr12:56815573	TIMELESS	4,53E-01
chr12:57485446	NAB2	4,44E-01
chr12:57500552	STAT6	1,18E-01
chr12:58001080	DTX3	1,00E+00
chr12:58010627	ARHGEF25	3,71E-01
chr12:65174705	TBC1D30	4,70E-01
chr12:68043665	DYRK2	5,84E-01
chr12:6965557	USP5	7,79E-02
chr13:100259004	CLYBL	3,49E-02
chr13:100741384	PCCA	1,00E+00
chr13:111294677	CARS2	3,42E-03
chr13:25374594	RNF17	6,09E-01
chr13:25671993	PABPC3	8,44E-02
chr13:25745590	FAM123A	1,00E+00
chr13:25887025	NUPL1	1,70E-03
chr13:26153951	ATP8A2	3,06E-02
chr13:27845797	RASL11A	1,00E+00
chr13:41800672	MTRF1	6,76E-04
chr13:48669149	MED4	4,29E-01
chr13:52548616	ATP7B	2,04E-01
chr13:52661476	NEK5	2,76E-04
chr13:96642297	UGGT2	1,40E-01

chr14:100192989	CYP46A1	4,23E-02
chr14:100762168	SLC25A29	3,65E-02
chr14:101347295	RTL1	1,00E+00
chr14:104178031	AL049840.1	1,56E-01
chr14:104208167	PPP1R13B	1,36E-01
chr14:105352853	KIAA0284	1,00E+00
chr14:105359440	KIAA0284	4,25E-01
chr14:105418064	AHNAK2	4,12E-01
chr14:105418077	AHNAK2	6,54E-01
chr14:105418079	AHNAK2	4,15E-01
chr14:106209175	IGHG1	2,28E-01
chr14:106359412	IGHD5-18	2,28E-01
chr14:106359416	IGHD5-18	2,16E-01
chr14:106478242	IGHV4-4	1,00E+00
chr14:106478251	IGHV4-4	1,00E+00
chr14:106478253	IGHV4-4	1,00E+00
chr14:106518607	IGHV3-7	1,34E-01
chr14:20296058	OR4N2	6,28E-02
chr14:20296063	OR4N2	5,29E-03
chr14:20898317	KLHL33	2,61E-02
chr14:20924188	APEX1	1,00E+00
chr14:21560235	ZNF219	1,00E+00
chr14:24045526	JPH4	5,00E-01
chr14:24459561	DHRS4L2	2,76E-02
chr14:24584881	DCAF11	1,00E+00
chr14:24654162	IPO4	6,57E-04
chr14:33292854	AKAP6	2,29E-01
chr14:45605457	FANCM	1,00E+00
chr14:55818984	FBXO34	5,32E-03
chr14:61793804	PRKCH	2,86E-01
chr14:68048874	PLEKHH1	3,89E-01
chr14:74036411	ACOT2	1,84E-01
chr14:77572137	KIAA1737	2,68E-01
chr14:88946065	PTPN21	1,00E+00
chr14:88946070	PTPN21	1,00E+00
chr14:93118243	RIN3	2,92E-01
chr14:96968842	PAPOLA	1,00E+00
chr15:20740040	GOLGA6L6	7,02E-03
chr15:20743586	GOLGA6L6	3,83E-02

chr15:23408832	RP11-467N20.5	2,92E-01
chr15:23685080	GOLGA6L2	4,99E-01
chr15:23685181	GOLGA6L2	8,36E-03
chr15:23685185	GOLGA6L2	7,75E-01
chr15:23685228	GOLGA6L2	6,99E-01
chr15:23685233	GOLGA6L2	1,70E-01
chr15:23685239	GOLGA6L2	5,87E-02
chr15:23685241	GOLGA6L2	3,15E-01
chr15:23685249	GOLGA6L2	1,52E-01
chr15:23685252	GOLGA6L2	8,15E-02
chr15:23685256	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685269	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685273	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685289	GOLGA6L2	3,85E-02
chr15:23685552	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685573	GOLGA6L2	5,22E-01
chr15:23685594	GOLGA6L2	3,35E-01
chr15:23685598	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:28630500	GOLGA8F	2,90E-02
chr15:32685258	RP13-395E19.1	2,61E-01
chr15:40328597	SRP14	2,48E-03
chr15:40660288	DISP2	1,00E+00
chr15:40660291	DISP2	1,00E+00
chr15:41803434	LTK	1,00E+00
chr15:42302340	PLA2G4E	1,00E+00
chr15:42439924	PLA2G4F	1,00E+00
chr15:63414192	LACTB	1,00E+00
chr15:65209657	ANKDD1A	7,24E-02
chr15:68119046	SKOR1	1,00E+00
chr15:73528689	NEO1	3,42E-02
chr15:79090324	ADAMTS7	1,00E+00
chr15:81585203	IL16	1,00E+00
chr15:82336406	MEX3B	1,00E+00
chr15:82934849	RP13-996F3.5	1,15E-01
chr15:83014106	GOLGA6L10	5,52E-02
chr15:84909160	RP11-	4,07E-01



	671M22.1	
chr15:85518751	SLC28A1	1,18E-01
chr15:89442984	MFGE8	1,57E-01
chr15:89453139	MFGE8	2,67E-01
chr15:90320185	MESP2	1,68E-01
chr15:91436551	FES	1,00E+00
chr15:92459507	SLCO3A1	5,00E-01
chr16:12897610	CPPED1	4,98E-01
chr16:129657	MPG	6,52E-02
chr16:1389188	BAIAP3	6,34E-01
chr16:2026062	TBL3	1,42E-02
chr16:21278957	CRYM	8,61E-02
chr16:2222513	TRAF7	3,30E-02
chr16:230679	HBQ1	1,00E+00
chr16:2579545	AMDHD2	1,04E-01
chr16:27692793	KIAA0556	2,21E-02
chr16:29394193	RP11- 231C14.2	9,26E-02
chr16:29395074	RP11- 231C14.2	8,24E-03
chr16:30016646	INO80E	1,00E+00
chr16:30771640	C16orf93	6,56E-01
chr16:30991076	SETD1A	1,00E+00
chr16:31102649	VKORC1	4,11E-03
chr16:3139860	ZSCAN10	3,05E-04
chr16:33961271	LINC00273	1,89E-01
chr16:33962129	LINC00273	1,00E+00
chr16:3544613	C16orf90	8,73E-02
chr16:4411216	CORO7	5,06E-01
chr16:57493489	COQ9	1,00E+00
chr16:66646	WASH4P	1,40E-01
chr16:66679	WASH4P	5,34E-01
chr16:67267845	FHOD1	1,00E+00
chr16:67970188	PSMB10	5,70E-03
chr16:68269832	ESRP2	1,00E+00
chr16:68740	WASH4P	3,44E-01
chr16:68779	WASH4P	5,39E-03
chr16:69364204	PDF	5,00E-01
chr16:69992905	CLEC18A	3,70E-01

chr16:70208251	CLEC18C	2,10E-01
chr16:72830437	ZFHX3	1,00E+00
chr16:778535	HAGHL	1,00E+00
chr16:779381	HAGHL	1,00E+00
chr16:84224884	ADAD2	1,00E+00
chr16:89258166	CDH15	1,00E+00
chr16:89299543	AC009113.1	2,50E-01
chr16:89299569	AC009113.1	1,43E-01
chr16:89777335	C16orf7	3,99E-01
chr16:929737	LMF1	1,00E+00
chr16:9857216	GRIN2A	1,26E-07
chr17:10402106	MYH1	2,86E-01
chr17:1582074	PRPF8	4,24E-02
chr17:17942265	ATPAF2	5,62E-01
chr17:19284136	MAPK7	1,00E+00
chr17:27027225	SUPT6H	4,08E-02
chr17:29203493	ATAD5	5,96E-04
chr17:32961994	TMEM132E	4,53E-01
chr17:34077162	GAS2L2	1,00E+00
chr17:36623089	ARHGAP23	2,61E-01
chr17:36830108	C17orf96	1,00E+00
chr17:38253617	NR1D1	3,73E-02
chr17:38640857	TNS4	3,44E-03
chr17:39191003	KRTAP1-3	5,30E-01
chr17:39203143	KRTAP2-1	1,32E-01
chr17:39221880	KRTAP2-4	1,20E-03
chr17:39240611	KRTAP4-7	2,59E-01
chr17:39240713	KRTAP4-7	1,58E-01
chr17:39240804	KRTAP4-7	1,11E-01
chr17:39240805	KRTAP4-7	2,19E-01
chr17:39240809	KRTAP4-7	3,78E-02
chr17:39257803	KRTAP4-16P	1,00E+00
chr17:39261778	KRTAP4-9	1,00E+00
chr17:39324122	KRTAP4-3	1,00E+00
chr17:39324124	KRTAP4-3	7,11E-01
chr17:39324190	KRTAP4-3	5,62E-01
chr17:3994075	ZZEF1	1,89E-01
chr17:4045923	ZZEF1	4,86E-01
chr17:40738873	FAM134C	2,03E-02

chr17:40914858	RAMP2	1,74E-02
chr17:41003601	AOC3	4,62E-01
chr17:41352520	NBR1	9,64E-02
chr17:41353722	NBR1	6,55E-02
chr17:41957188	MPP2	4,01E-01
chr17:42266696	TMUB2	1,00E+00
chr17:42389951	RUNDC3A	4,64E-03
chr17:42398005	SLC25A39	3,86E-01
chr17:43319472	FMNL1	3,10E-02
chr17:44248661	KANSL1	8,39E-03
chr17:45234625	CDC27	5,45E-03
chr17:45608828	NPEPPS	- 1,00E+00
chr17:4575889	PELP1	1,00E+00
chr17:4586240	PELP1	1,00E+00
chr17:4619841	ARRB2	3,75E-01
chr17:4635131	MED11	2,29E-01
chr17:46627903	HOXB3	3,95E-03
chr17:4711138	PLD2	5,85E-03
chr17:48167557	ITGA3	5,83E-04
chr17:48628511	SPATA20	6,51E-01
chr17:55079397	SCPEP1	4,14E-01
chr17:56833706	PPM1E	1,00E+00
chr17:57684410	DHX40	3,38E-01
chr17:58090410	AC005702.1	6,05E-03
chr17:58090422	AC005702.1	6,25E-03
chr17:58090436	AC005702.1	2,42E-02
chr17:58090437	AC005702.1	4,18E-02
chr17:59482752	TBX2	5,32E-01
chr17:60827674	MARCH10	2,74E-01
chr17:61278194	TANC2	1,75E-04
chr17:61611569	KCNH6	1,11E-01
chr17:61615776	KCNH6	1,45E-02
chr17:64961233	CACNG4	1,00E+00
chr17:71193206	COG1	5,68E-01
chr17:7227558	NEURL4	1,00E+00
chr17:73230960	NUP85	1,38E-02
chr17:7329926	C17orf74	2,38E-02
chr17:73499106	CASKIN2	6,23E-01

chr17:73513663	TSEN54	6,96E-02
chr17:76420194	DNAH17	7,56E-04
chr17:7755618	KDM6B	8,64E-02
chr17:7838452	CNTROB	1,06E-03
chr17:79213231	C17orf89	7,04E-03
chr17:79254478	SLC38A10	1,00E+00
chr17:80274168	CD7	2,67E-01
chr17:8047043	PER1	1,00E+00
chr17:8047048	PER1	2,73E-01
chr17:8047060	PER1	1,00E+00
chr18:14542654	POTEC	1,20E-01
chr18:14542693	POTEC	6,61E-03
chr18:21197734	ANKRD29	7,93E-03
chr18:31325884	ASXL3	1,00E+00
chr18:31325893	ASXL3	1,00E+00
chr18:43440297	EPG5	1,18E-02
chr18:46736081	DYM	9,32E-02
chr18:47809	RP11- 683L23.1	1,86E-02
chr18:48418	RP11- 683L23.1	1,70E-01
chr18:51795933	POLI	4,17E-02
chr18:57567679	PMAIP1	1,00E+00
chr18:74154917	ZNF516	2,39E-01
chr18:76752269	SALL3	1,00E+00
chr18:77171461	NFATC1	- 1,00E+00
chr18:77474704	CTDP1	1,29E-02
chr18:77805926	RBFA	1,00E+00
chr19:10334608	S1PR2	1,00E+00
chr19:10406200	ICAM5	5,77E-01
chr19:10428992	RAVER1	1,00E+00
chr19:10742170	SLC44A2	1,76E-02
chr19:110858	OR4F17	1,66E-01
chr19:11728369	ZNF627	3,67E-03
chr19:13318678	CACNA1A	1,00E+00
chr19:14272186	LPHN1	9,09E-02
chr19:1434835	DAZAP1	1,00E+00
chr19:15355292	BRD4	1,00E+00

chr19:17435802	ANO8	2,20E-01
chr19:18112207	ARRDC2	1,00E+00
chr19:18547895	ISYNA1	4,56E-01
chr19:1978506	CSNK1G2	1,00E+00
chr19:22363874	ZNF676	5,76E-03
chr19:2247981	SF3A2	1,00E+00
chr19:2247990	SF3A2	5,51E-01
chr19:2248149	SF3A2	5,34E-01
chr19:2270562	OAZ1	1,00E+00
chr19:33167526	RGS9BP	1,00E+00
chr19:33183100	NUDT19	- 1,00E+00
chr19:35258301	ZNF599	2,51E-01
chr19:35625544	LGI4	1,00E+00
chr19:36211499	MLL4	1,00E+00
chr19:36211503	MLL4	1,00E+00
chr19:36278848	ARHGAP33	3,33E-01
chr19:37853047	HKR1	7,27E-03
chr19:38126264	ZFP30	3,81E-02
chr19:38198875	ZNF607	1,35E-02
chr19:39330868	HNRNPL	3,33E-01
chr19:40367556	FCGBP	3,83E-01
chr19:40542237	ZNF780B	4,31E-01
chr19:40901648	PRX	1,00E+00
chr19:41133708	LTBP4	1,00E+00
chr19:4237051	EBI3	1,00E+00
chr19:42855882	MEGF8	2,89E-02
chr19:42867205	MEGF8	1,00E+00
chr19:42880179	MEGF8	3,78E-01
chr19:43025485	CEACAM1	2,64E-01
chr19:4511128	PLIN4	4,36E-02
chr19:4511143	PLIN4	4,35E-02
chr19:4511155	PLIN4	1,99E-02
chr19:4511158	PLIN4	3,98E-02
chr19:4511620	PLIN4	1,99E-02
chr19:45448131	APOC4	1,27E-03
chr19:45783923	MARK4	1,91E-01
chr19:46289156	DMWD	2,67E-01
chr19:46393971	MYPOP	1,00E+00

chr19:46394418	MYPOP	4,64E-01
chr19:47259734	FKRP	1,00E+00
chr19:47570447	ZC3H4	2,27E-02
chr19:47870285	DHX34	2,09E-01
chr19:48048506	ZNF541	4,47E-03
chr19:49538961	CGB1	6,32E-02
chr19:50093226	PRRG2	3,64E-01
chr19:50093227	PRRG2	2,94E-01
chr19:50099125	PRR12	1,63E-01
chr19:50926987	SPIB	2,38E-02
chr19:50978597	FAM71E1	9,80E-02
chr19:51172511	SHANK1	1,59E-02
chr19:52887758	ZNF880	1,93E-02
chr19:54496412	CACNG6	3,02E-01
chr19:54657094	CNOT3	8,58E-03
chr19:54754832	LILRB5	1,00E+00
chr19:55673613	DNAAF3	1,00E+00
chr19:55870822	FAM71E2	2,00E-01
chr19:5587268	SAFB2	1,00E+00
chr19:56127254	ZNF865	4,67E-01
chr19:56127284	ZNF865	1,00E+00
chr19:56127336	ZNF865	1,00E+00
chr19:56133798	ZNF784	5,33E-01
chr19:57036428	ZNF471	3,61E-02
chr19:5719942	LONP1	5,23E-02
chr19:57328232	PEG3	1,66E-01
chr19:58600105	ZSCAN18	1,00E+00
chr19:58858723	A1BG	2,33E-02
chr19:58862796	A1BG	5,39E-01
chr19:5928034	RANBP3	7,76E-02
chr19:6415191	KHSRP	1,68E-02
chr19:7584656	ZNF358	5,47E-01
chr19:7833851	CLEC4M	1,89E-01
chr19:7934120	AC010336.1	1,00E+00
chr19:7935372	AC010336.1	1,00E+00
chr19:7935454	AC010336.1	1,00E+00
chr19:8117938	CCL25	1,00E+00
chr19:8400621	KANK3	4,56E-02
chr19:8575896	ZNF414	1,00E+00

chr2:10188458	KLF11	1,98E-02
chr2:106015539	FHL2	3,07E-02
chr2:106497853	NCK2	3,98E-02
chr2:113147159	RGPD8	1,33E-02
chr2:116510826	DPP10	2,33E-02
chr2:118572361	DDX18	1,00E+00
chr2:129075656	HS6ST1	2,00E-01
chr2:130832165	POTEF	4,97E-01
chr2:131130498	PTPN18	2,56E-01
chr2:136623739	MCM6	1,05E-02
chr2:141259382	LRP1B	1,00E+00
chr2:153476069	FMNL2	1,00E+00
chr2:153476075	FMNL2	1,00E+00
chr2:153476084	FMNL2	1,00E+00
chr2:171573059	SP5	4,13E-01
chr2:172409931	CYBRD1	1,00E-01
chr2:172967030	DLX2	1,00E+00
chr2:175201561	SP9	1,00E+00
chr2:176947158	EVX2	1,00E+00
chr2:177053576	HOXD1	4,50E-01
chr2:179577846	TTN	3,89E-03
chr2:187559029	FAM171B	6,02E-02
chr2:187692941	ZSWIM2	1,00E+00
chr2:198571538	MARS2	1,15E-02
chr2:202355946	ALS2CR11	9,81E-03
chr2:20840600	HS1BP3	1,00E+00
chr2:213403200	ERBB4	1,00E+00
chr2:219893096	CCDC108	1,85E-01
chr2:231861056	SPATA3	5,05E-01
chr2:231861057	SPATA3	1,00E+00
chr2:231861059	SPATA3	7,54E-01
chr2:233273101	ALPPL2	7,00E-02
chr2:233348878	ECEL1	4,54E-01
chr2:234463131	USP40	1,05E-01
chr2:234723283	HEATR7B1	1,31E-03
chr2:240981683	PRR21	4,15E-02
chr2:240982019	PRR21	6,64E-01
chr2:242047605	PASK	3,20E-01
chr2:242433489	FARP2	1,47E-02

chr2:242511770	BOK	5,72E-03
chr2:26951072	KCNK3	1,83E-01
chr2:287714	FAM150B	6,67E-02
chr2:29448412	ALK	1,61E-02
chr2:38302007	CYP1B1	1,00E+00
chr2:44207009	LRPPRC	2,06E-01
chr2:46706806	TMEM247	2,78E-03
chr2:60688968	BCL11A	1,00E+00
chr2:80529418	LRRTM1	2,25E-01
chr2:89475819	IGKV2-24	8,58E-03
chr2:96521044	ANKRD36C	1,26E-02
chr2:96521094	ANKRD36C	7,58E-05
chr2:96594878	ANKRD36C	1,27E-03
chr2:96952472	SNRNP200	1,05E-02
chr20:17511868	BFSP1	1,10E-01
chr20:17511869	BFSP1	1,43E-01
chr20:18142798	CSRP2BP	1,28E-01
chr20:26061945	FAM182A	1,62E-02
chr20:26061948	FAM182A	1,38E-02
chr20:26061956	FAM182A	6,71E-03
chr20:31384624	DNMT3B	2,97E-01
chr20:34505519	PHF20	6,08E-03
chr20:34541844	SCAND1	1,00E+00
chr20:35060174	DLGAP4	1,00E+00
chr20:37216803	ADIG	5,32E-01
chr20:43992258	SYS1- DBNDD2	2,88E-01
chr20:44650493	SLC12A5	1,00E+00
chr20:46318896	SULF2	9,36E-02
chr20:49195128	PTPN1	1,11E-01
chr20:52193351	ZNF217	1,02E-03
chr20:54974265	CSTF1	7,88E-04
chr20:57415834	GNAS	1,00E+00
chr20:61528197	DIDO1	1,59E-03
chr20:62044686	KCNQ2	2,38E-02
chr21:10181205	CR381653.1	3,63E-01
chr21:10181207	CR381653.1	3,57E-01
chr21:10181211	CR381653.1	2,44E-01
chr21:10181212	CR381653.1	1,56E-01

chr21:10181218	CR381653.1	2,39E-01
chr21:10181219	CR381653.1	5,86E-01
chr21:10181225	CR381653.1	1,06E-01
chr21:10181235	CR381653.1	6,75E-02
chr21:10181277	CR381653.1	4,88E-01
chr21:15858270	SAMSN1	8,16E-02
chr21:30338779	LTN1	1,39E-01
chr21:33719731	URB1	1,58E-02
chr21:36078353	CLIC6	1,99E-04
chr21:38597893	DSCR3	3,91E-07
chr21:43373723	C2CD2	1,00E+00
chr21:45539394	PWP2	2,25E-02
chr21:45714374	AIRE	1,00E+00
chr21:45994282	KRTAP10-4	5,14E-01
chr21:46011985	KRTAP10-6	1,97E-01
chr21:46021157	KRTAP10-7	6,06E-01
chr21:46021185	KRTAP10-7	2,68E-01
chr22:16157622	AP000525.1	3,18E-01
chr22:16157701	AP000525.1	3,30E-01
chr22:16157883	AP000525.1	1,84E-01
chr22:17982127	CECR2	3,13E-01
chr22:17982144	CECR2	1,27E-02
chr22:18835754	AC008132.1 3	9,99E-02
chr22:20710186	AC007731.1	1,81E-02
chr22:20785319	SCARF2	- 1,00E+00
chr22:21354634	THAP7	2,79E-02
chr22:21646863	AP000552.1	2,71E-01
chr22:21646875	AP000552.1	1,13E-01
chr22:21742598	RIMBP3B	1,00E+00
chr22:21800225	HIC2	1,00E+00
chr22:24224668	AP000350.1 0	3,07E-01
chr22:26879985	SRRD	3,41E-01
chr22:29754871	AP1B1	6,59E-01
chr22:29754873	AP1B1	1,31E-01
chr22:30198014	ASCC2	6,52E-01
chr22:30975184	PES1	1,81E-03

chr22:31521659	INPP5J	1,47E-03
chr22:38461084	PICK1	4,39E-03
chr22:38463720	PICK1	3,76E-01
chr22:38610832	MAFF	1,00E+00
chr22:39928696	RPS19BP1	1,51E-01
chr22:39966940	CACNA1I	1,09E-03
chr22:40742705	ADSL	1,00E+00
chr22:41615519	L3MBTL2	1,63E-01
chr22:45182416	PRR5- ARHGAP8	1,99E-01
chr22:46776720	CELSR1	1,00E+00
chr22:50315953	CRELD2	2,17E-01
chr22:50655644	SELO	4,12E-01
chr22:51048683	MAPK8IP2	1,00E+00
chr3:10280663	IRAK2	1,91E-02
chr3:113524266	ATP6V1A	7,19E-01
chr3:122003056	CASR	2,02E-03
chr3:122437540	PARP14	1,08E-01
chr3:122545686	DIRC2	6,67E-01
chr3:127784062	RUVBL1	1,00E+00
chr3:14106003	TPRXL	1,00E+00
chr3:14106033	TPRXL	2,62E-01
chr3:14106070	TPRXL	5,05E-01
chr3:14106302	TPRXL	1,03E-01
chr3:14106309	TPRXL	1,26E-02
chr3:14106310	TPRXL	1,64E-02
chr3:146309522	PLSCR5	6,53E-04
chr3:15119590	ZFYVE20	2,23E-02
chr3:158449977	RARRES1	3,75E-01
chr3:16327884	OXNAD1	9,73E-04
chr3:16327885	OXNAD1	4,41E-03
chr3:168834349	MECOM	1,48E-01
chr3:179322632	NDUFB5	1,00E+00
chr3:182872169	LAMP3	1,99E-02
chr3:183689666	ABCC5	9,43E-04
chr3:183956100	VWA5B2	9,36E-03
chr3:185802064	ETV5	2,13E-02
chr3:191179127	PYDC2	1,14E-02
chr3:195452102	MUC20	5,30E-01

chr3:195505909	MUC4	3,42E-01
chr3:195505910	MUC4	1,06E-01
chr3:195506499	MUC4	1,69E-01
chr3:195506826	MUC4	3,35E-01
chr3:195507443	MUC4	3,09E-03
chr3:195507445	MUC4	1,11E-02
chr3:195507446	MUC4	8,84E-03
chr3:195507475	MUC4	7,74E-03
chr3:195510350	MUC4	3,37E-01
chr3:195510373	MUC4	2,49E-01
chr3:195510374	MUC4	1,48E-01
chr3:195510378	MUC4	2,60E-01
chr3:195510437	MUC4	4,50E-01
chr3:195510449	MUC4	6,43E-01
chr3:195511959	MUC4	1,98E-01
chr3:195513446	MUC4	3,54E-01
chr3:195514728	MUC4	7,96E-02
chr3:195595478	TNK2	1,00E+00
chr3:197401980	KIAA0226	2,58E-01
chr3:32931991	TRIM71	2,50E-03
chr3:37033410	EPM2AIP1	1,41E-02
chr3:39162673	TTC21A	1,08E-01
chr3:39230842	XIRP1	1,00E+00
chr3:42701101	ZBTB47	1,00E+00
chr3:46571418	LRRC2	4,97E-01
chr3:49170030	LAMB2	1,00E+00
chr3:49293826	CCDC36	5,49E-02
chr3:50099018	RBM6	4,76E-01
chr3:50375431	RASSF1	1,00E+00
chr3:53156401	RFT1	1,20E-15
chr3:69129493	UBA3	1,00E+00
chr3:9799342	CAMK1	3,42E-03
chr3:98073560	OR5K4	4,42E-03
chr4:100571283	RP11- 766F14.2	3,43E-01
chr4:1017489	FGFRL1	1,83E-02
chr4:106853823	NPNT	3,17E-01
chr4:107168386	TBCK	2,56E-01
chr4:123108647	KIAA1109	3,05E-01

chr4:123748301	FGF2	1,00E+00
chr4:139100429	SLC7A11	7,71E-03
chr4:144359370	GAB1	7,07E-03
chr4:151236754	LRBA	1,07E-02
chr4:153247194	FBXW7	2,77E-03
chr4:153896049	FHDC1	1,00E+00
chr4:16008250	PROM1	4,44E-06
chr4:164050369	NAF1	1,09E-02
chr4:17711031	FAM184B	2,24E-02
chr4:185724570	ACSL1	8,21E-03
chr4:187118229	CYP4V2	1,75E-01
chr4:190947868	FRG2	8,99E-03
chr4:191003220	DUX4L4	1,47E-01
chr4:30725486	PCDH7	1,23E-02
chr4:4204257	OTOP1	1,70E-01
chr4:57976314	IGFBP7	1,00E+00
chr4:6718106	CNO	1,00E+00
chr4:676077	MFSDF7	1,00E+00
chr4:71698979	GRSF1	1,38E-01
chr4:88537204	DSPP	6,69E-01
chr4:9218058	RP11- 1286E23.6	1,11E-01
chr4:9251554	RP11- 1286E23.13	1,00E+00
chr5:112257795	REEP5	7,32E-03
chr5:131630568	SLC22A4	1,00E+00
chr5:131630571	SLC22A4	1,00E+00
chr5:134240887	PCBD2	4,65E-01
chr5:137500730	BRD8	9,30E-03
chr5:137503737	BRD8	1,36E-01
chr5:137848516	ETF1	1,00E+00
chr5:139422399	NRG2	1,00E+00
chr5:140176045	PCDHA2	1,00E+00
chr5:140202853	PCDHA5	1,92E-01
chr5:140537069	AC005754.1	1,05E-02
chr5:140573844	PCDHB10	2,16E-02
chr5:140573922	PCDHB10	4,92E-01
chr5:140803161	PCDHGA11	6,25E-01
chr5:147693779	SPINK7	6,23E-03

chr5:149677841	ARSI	4,70E-02
chr5:149784721	CD74	6,36E-02
chr5:153030028	GRIA1	8,89E-03
chr5:154173258	LARP1	2,34E-01
chr5:154395003	KIF4B	3,71E-05
chr5:157230673	CLINT1	5,20E-03
chr5:167626041	ODZ2	2,10E-02
chr5:167642193	ODZ2	4,62E-02
chr5:171201438	CTB- 78H18.1	5,18E-03
chr5:173043413	BOD1	4,67E-01
chr5:175477721	RP11- 826N14.2	3,33E-02
chr5:175957118	RNF44	2,31E-01
chr5:175957124	RNF44	1,25E-01
chr5:176734741	MXD3	2,44E-01
chr5:179225526	MGAT4B	6,47E-01
chr5:179248056	SQSTM1	1,00E+00
chr5:1881946	IRX4	1,00E+00
chr5:34880306	TTC23L	2,90E-03
chr5:38821211	AC091435.1	2,94E-02
chr5:38821428	AC091435.1	1,63E-02
chr5:53814340	SNX18	1,00E+00
chr5:74807139	COL4A3BP	5,71E-02
chr5:78422029	BHMT	5,69E-03
chr5:78423664	BHMT	1,00E+00
chr5:79034284	CMYA5	5,77E-03
chr5:79950726	MSH3	1,00E+00
chr5:80256664	RASGRF2	2,50E-01
chr5:96219562	ERAP2	1,04E-02
chr6:106546557	PRDM1	3,34E-02
chr6:106546559	PRDM1	1,77E-01
chr6:110423248	WASF1	3,26E-01
chr6:11190598	NEDD9	1,00E+00
chr6:117683780	ROS1	1,44E-02
chr6:127837381	SOGA3	1,10E-01
chr6:135516100	MYB	3,01E-03
chr6:146865016	RAB32	- 1,00E+00

chr6:148711379	SASH1	1,00E+00
chr6:150464390	PPP1R14C	4,91E-01
chr6:25106656	CMAHP	7,64E-04
chr6:29364988	OR12D2	8,76E-09
chr6:29407999	OR10C1	2,52E-08
chr6:29911136	HLA-A	9,53E-02
chr6:31504459	DDX39B	5,70E-01
chr6:31651095	LY6G5C	2,12E-02
chr6:31659382	ABHD16A	1,85E-01
chr6:31922360	RDBP	1,66E-01
chr6:31922363	RDBP	1,33E-01
chr6:31922365	RDBP	5,13E-02
chr6:31922368	RDBP	9,01E-03
chr6:32159937	GPSM3	1,00E+00
chr6:32557431	HLA-DRB1	4,27E-02
chr6:32557490	HLA-DRB1	5,65E-01
chr6:33167072	RXRB	1,00E+00
chr6:33179094	RING1	1,00E+00
chr6:36931156	PI16	4,20E-03
chr6:39290198	KCNK16	6,39E-03
chr6:4069783	FAM217A	2,98E-01
chr6:41162298	TREML2	1,26E-02
chr6:41774681	USP49	1,00E+00
chr6:42074989	C6orf132	1,00E+00
chr6:43643022	MRPS18A	5,70E-01
chr6:52941288	FBXO9	3,97E-02
chr6:56707935	DST	7,31E-02
chr6:89967612	GABRR2	1,00E+00
chr7:100086996	NYAP1	1,00E+00
chr7:100201637	PCOLCE	1,00E+00
chr7:100228635	TFR2	4,22E-01
chr7:100549540	AC118759.1	1,99E-01
chr7:100634906	MUC12	5,04E-01
chr7:100646966	MUC12	2,30E-01
chr7:100647495	MUC12	1,00E+00
chr7:100685778	MUC17	3,10E-03
chr7:100731474	TRIM56	5,03E-01
chr7:100807151	VGF	4,38E-01
chr7:102294074	-	3,25E-04

chr7:103341452	RELN	1,19E-05
chr7:107557808	DLD	2,12E-01
chr7:122338754	RNF133	6,25E-03
chr7:128431577	CCDC136	1,00E+00
chr7:142180704	TRBV6-5	5,82E-02
chr7:142180737	TRBV6-5	9,41E-02
chr7:142180770	TRBV6-5	6,35E-01
chr7:142459679	PRSS1	2,06E-01
chr7:142498735	TRBC2	2,26E-01
chr7:142498738	TRBC2	2,91E-01
chr7:143400627	FAM115C	1,00E+00
chr7:1478615	MICALL2	5,41E-01
chr7:147926842	CNTNAP2	1,00E+00
chr7:148920939	ZNF282	2,50E-01
chr7:150066002	REPIN1	9,09E-02
chr7:150066047	REPIN1	1,00E+00
chr7:150066048	REPIN1	1,00E+00
chr7:153750019	DPP6	2,05E-01
chr7:154379714	DPP6	1,06E-01
chr7:155532537	RBM33	2,73E-01
chr7:16502239	SOSTDC1	5,47E-01
chr7:23296518	GPNMB	5,80E-01
chr7:26192456	NFE2L3	4,35E-01
chr7:27285803	EVX1	5,32E-01
chr7:29186352	CHN2	1,07E-03
chr7:2966394	CARD11	1,00E+00
chr7:29874382	WIPF3	3,51E-02
chr7:29923544	WIPF3	1,00E+00
chr7:4801940	FOXK1	2,39E-01
chr7:48147917	UPP1	5,11E-02
chr7:5352635	TNRC18	3,64E-01
chr7:6662532	ZNF853	- 1,00E+00
chr7:70800582	WBSCR17	1,00E+00
chr7:75071964	POM121C	6,03E-01
chr7:82583903	PCLO	1,85E-01
chr7:99030980	PTCD1	3,16E-02
chr8:120435142	NOV	4,29E-01
chr8:120744193	TAF2	5,82E-01

chr8:125074118	FER1L6	1,00E+00
chr8:130764982	GSDMC	5,19E-02
chr8:142276	RP11- 585F1.10	6,06E-02
chr8:142444960	AC100803.1	5,24E-02
chr8:142528502	AC138647.1	- 1,00E+00
chr8:143694767	ARC	1,00E+00
chr8:143784740	LY6K	4,00E-02
chr8:144407676	TOP1MT	9,43E-03
chr8:144523124	ZC3H3	1,23E-02
chr8:144946991	EPPK1	1,00E+00
chr8:144990510	PLEC	1,00E+00
chr8:145095681	SPATC1	1,00E+00
chr8:145095684	SPATC1	1,00E+00
chr8:145541368	DGAT1	2,98E-02
chr8:145735026	MFSD3	5,49E-01
chr8:145806581	ARHGAP39	1,98E-02
chr8:18941737	PSD3	1,52E-02
chr8:30700569	TEX15	1,80E-01
chr8:41790659	KAT6A	1,00E+00
chr8:42012239	AP3M2	1,08E-02
chr8:7147642	FAM90A5	2,22E-01
chr8:77765289	ZFHx4	1,00E+00
chr8:77765301	ZFHx4	- 1,00E+00
chr8:77765313	ZFHx4	1,00E+00
chr8:77765316	ZFHx4	1,00E+00
chr8:77765319	ZFHx4	1,00E+00
chr8:8175895	PRAGMIN	2,41E-01
chr8:8176384	PRAGMIN	4,00E-01
chr8:8176387	PRAGMIN	4,00E-01
chr8:96048612	NDUFAF6	1,30E-02
chr9:100616709	FOXE1	- 1,00E+00
chr9:100616715	FOXE1	- 1,00E+00
chr9:100849906	TRIM14	1,00E+00
chr9:101558574	ANKS6	1,00E+00



chr9:109686947	ZNF462	1,99E-02
chr9:109689490	ZNF462	1,00E+00
chr9:113169203	SVEP1	1,00E+00
chr9:113173703	SVEP1	6,08E-03
chr9:115421834	KIAA1958	8,23E-02
chr9:116811236	ZNF618	1,00E+00
chr9:124062270	GSN	1,00E+00
chr9:125772742	RABGAP1	1,09E-02
chr9:126144331	DENND1A	1,00E+00
chr9:12775864	LURAP1L	1,00E+00
chr9:131151687	URM1	3,41E-01
chr9:131186822	CERCAM	2,34E-01
chr9:132375827	C9orf50	1,85E-03
chr9:135447890	C9orf171	1,00E+00
chr9:136342235	SLC2A6	1,00E+00
chr9:137777089	FCN2	5,12E-01
chr9:137777092	FCN2	2,42E-01
chr9:137777094	FCN2	2,63E-01
chr9:139108510	QSOX2	1,38E-02
chr9:139307281	PMPCA	3,63E-04
chr9:154622	CBWD1	2,27E-02
chr9:15744429	CCDC171	1,75E-01
chr9:32448977	ACO1	2,03E-03
chr9:34405917	FAM219A	6,17E-03
chr9:35555308	RUSC2	4,62E-01
chr9:42410290	ANKRD20A3	7,90E-03
chr9:43625849	FAM75A6	1,64E-01
chr9:44990515	FAM27C	1,55E-01
chr9:6645448	GLDC	3,69E-01
chr9:67987836	RP11- 195B21.3	1,10E-01
chr9:69422031	ANKRD20A4	3,42E-01
chr9:70177849	FOXD4L5	5,36E-01
chr9:70918542	FOXD4L3	7,41E-02
chr9:78790202	PCSK5	2,94E-04
chr9:90503725	FAM75E1	5,82E-03
chr9:96055153	WNK2	1,00E+00
chr9:96326682	FAM120A	1,80E-01
chrX:100749192	ARMCX4	3,13E-01

chrX:102192653	RAB40AL	2,59E-01
chrX:102864442	TCEAL3	1,04E-02
chrX:103495079	ESX1	4,62E-01
chrX:104984624	IL1RAPL2	4,87E-01
chrX:108697040	GUCY2F	1,97E-01
chrX:140993696	MAGEC1	1,00E+00
chrX:150791439	PASD1	4,69E-02
chrX:150907291	CNGA2	1,75E-02
chrX:152244884	PNMA6D	1,13E-02
chrX:19363879	PDHA1	1,00E+00
chrX:21675276	KLHL34	3,99E-02
chrX:38145192	RPGR	4,75E-01
chrX:39932826	BCOR	2,79E-01
chrX:48925467	CCDC120	3,64E-01
chrX:70832740	ACRC	1,89E-01
chrX:78216705	P2RY10	1,12E-02
chrY:13500773	AC134882.1	3,35E-02
chrY:13500776	AC134882.1	2,32E-02
chrY:15025754	DDX3Y	1,00E+00
chrY:9311696	AC006156.2	1,00E+00

**Tabelle A6. Exemplarische Darstellung - Genomsequenzierung von Patient 2.**  
 Ungefilterte Kandidaten für somatische Einzelnukleotidvarianten in Exons, die nicht in dbSNP137 aufgeführt sind. (Nachfolgend Filterung und Valierung in Exomen und Transkriptomen.)

chr1:10709402	CASZ1	1,05E-02	chr1:167654660	RCSD1	1,00E+00
chr1:1148069	TNFRSF4	1,12E-02	chr1:1688592	NADK	1,00E+00
chr1:115006982	TRIM33	1,48E-03	chr1:1688600	NADK	1,00E+00
chr1:11710798	FBXO2	1,55E-01	chr1:172502422	C1orf9	1,00E+00
chr1:117487338	PTGFRN	2,94E-01	chr1:17312634	ATP13A2	1,51E-02
chr1:11826325	C1orf167	4,88E-01	chr1:179783089	FAM163A	1,60E-01
chr1:12520386	VPS13D	1,14E-01	chr1:183522295	SMG7	4,40E-02
chr1:12677180	DHRS3	8,57E-02	chr1:193074453	GLRX2	-1,00E+00
chr1:12888476	PRAMEF11	7,29E-02	chr1:19474516	UBR4	5,65E-01
chr1:13695603	PRAMEF18	1,49E-01	chr1:199998226	NR5A2	2,10E-02
chr1:13695621	PRAMEF18	4,61E-01	chr1:201178680	IGFN1	2,33E-02
chr1:1374735	VWA1	1,50E-01	chr1:201180243	IGFN1	1,61E-02
chr1:1392552	ATAD3C	1,00E+00	chr1:201180273	IGFN1	1,78E-03
chr1:145319731	NBPF10	7,94E-03	chr1:20649861	VWA5B1	2,07E-02
chr1:145562286	ANKRD35	2,50E-01	chr1:20811867	CAMK2N1	7,61E-02
chr1:146216922	WI2- 3658N16.1	3,58E-04	chr1:20992794	KIF17	1,02E-01
chr1:148015651	NBPF14	6,44E-01	chr1:2113272	PRKCZ	5,88E-02
chr1:150482186	ECM1	2,44E-02	chr1:212606461	NENF	-1,00E+00
chr1:151402162	POGZ	2,12E-02	chr1:220809274	MARK1	2,72E-01
chr1:151682998	AL589765.1	2,17E-01	chr1:225702463	ENAH	1,00E+00
chr1:151683002	AL589765.1	4,74E-01	chr1:231502175	EGLN1	1,05E-01
chr1:151819738	THEM5	1,00E+00	chr1:234614058	TARBP1	1,00E-01
chr1:152083384	TCHH	1,00E+00	chr1:24175169	FUCA1	2,87E-01
chr1:154842243	KCNN3	4,85E-03	chr1:2434421	PLCH2	1,06E-01
chr1:154842244	KCNN3	6,15E-03	chr1:248813733	OR2T27	1,56E-02
chr1:155171288	THBS3	3,84E-01	chr1:26608877	UBXN11	3,34E-01
chr1:156508629	IQGAP3	1,26E-02	chr1:27023732	ARID1A	1,00E+00
chr1:156882077	PEAR1	5,37E-02	chr1:33429848	RNF19B	1,00E+00
chr1:1580522	CDK11B	1,25E-01	chr1:33612894	TRIM62	7,88E-03
chr1:1580525	CDK11B	1,11E-01	chr1:34025031	CSMD2	2,60E-01
chr1:158612272	SPTA1	6,26E-03	chr1:3416242	MEGF6	7,05E-02
chr1:159898361	IGSF9	2,41E-03	chr1:36554538	ADPRHL2	1,40E-01
chr1:161518218	FCGR3A	2,38E-02	chr1:36793583	AL591845.1	9,55E-04
chr1:162549289	UAP1	8,32E-01	chr1:3703523	LRRRC47	1,67E-02
chr1:16262471	SPEN	1,00E+00	chr1:38019751	SNIP1	1,00E+00
			chr1:38511120	POU3F1	1,00E+00

chr1:38511121	POU3F1	1,00E+00
chr1:40240691	BMP8B	1,22E-01
chr1:43008476	CCDC30	2,22E-01
chr1:43770612	TIE1	2,15E-02
chr1:43770617	TIE1	2,50E-01
chr1:46751578	LRRC41	1,95E-01
chr1:47137554	ATPAF1-AS1	4,02E-01
chr1:53975547	GLIS1	4,70E-01
chr1:64117522	PGM1	4,30E-03
chr1:8073424	ERRFI1	6,00E-03
chr1:8378228	SLC45A1	7,22E-01
chr1:8420609	RERE	1,00E+00
chr1:902155	PLEKHN1	5,36E-01
chr1:934797	HES4	1,00E+00
chr1:93620284	TMED5	9,49E-02
chr1:980898	AGRN	8,29E-03
chr10:100219406	HPSE2	5,44E-03
chr10:101544396	ABCC2	6,29E-01
chr10:102748044	C10orf2	1,28E-01
chr10:103899081	PPRC1	3,08E-01
chr10:105037097	INA	1,25E-02
chr10:115805273	ADRB1	1,00E+00
chr10:115895683	C10orf118	2,03E-02
chr10:120467028	CACUL1	9,55E-03
chr10:131761735	EBF3	1,00E-01
chr10:134726180	TTC40	1,40E-03
chr10:135237071	SPRN	-1,00E+00
chr10:1779339	ADARB2	2,13E-01
chr10:29137188	C10orf126	4,30E-04
chr10:3109891	PFKP	1,00E+00
chr10:35896761	GJD4	2,06E-02
chr10:45956819	MARCH8	3,48E-01
chr10:46321555	AGAP4	4,20E-03
chr10:47086972	PPYR1	1,30E-01
chr10:47151425	AL391137.1	9,09E-02
chr10:49203412	FAM25C	3,66E-01
chr10:51853055	FAM21A	4,62E-02
chr10:52751295	PRKG1	6,90E-02
chr10:61832076	ANK3	8,83E-02

chr10:69644558	SIRT1	-1,00E+00
chr10:88422115	OPN4	7,88E-02
chr10:88476157	LDB3	1,00E+00
chr10:88476170	LDB3	1,00E+00
chr10:92617163	HTR7	2,14E-03
chr10:99079341	FRAT1	1,61E-01
chr10:99240019	MMS19	5,08E-01
chr11:100998476	PGR	4,64E-01
chr11:1016565	MUC6	8,05E-02
chr11:1017021	MUC6	8,78E-03
chr11:1017095	MUC6	2,10E-02
chr11:1017101	MUC6	3,84E-04
chr11:1017121	MUC6	1,09E-03
chr11:1017125	MUC6	3,48E-03
chr11:1017161	MUC6	1,77E-02
chr11:1017172	MUC6	1,22E-02
chr11:108385202	EXPH5	2,87E-01
chr11:1093617	MUC2	2,98E-01
chr11:111325754	RP11-794P6.2	5,54E-01
chr11:111637041	PPP2R1B	-1,00E+00
chr11:113565286	TMPRSS5	1,00E+00
chr11:118461060	ARCN1	2,01E-01
chr11:118769879	BCL9L	1,00E+00
chr11:119059136	PDZD3	1,23E-01
chr11:120040937	AP000679.2	2,54E-01
chr11:12315177	MICALCL	4,04E-01
chr11:124791229	HEPACAM	1,00E+00
chr11:124791305	HEPACAM	1,11E-01
chr11:128642753	FLI1	2,35E-02
chr11:14990535	CALCA	2,75E-02
chr11:1606381	KRTAP5-1	2,09E-02
chr11:1642976	KRTAP5-4	1,00E+00
chr11:2154797	IGF2	1,17E-02
chr11:299402	IFITM5	1,00E+00
chr11:36248854	LDLRAD3	1,00E+00
chr11:3680452	ART1	2,20E-02
chr11:405953	SIGIRR	1,00E+00
chr11:43964060	C11orf96	1,00E+00

chr11:47857258	NUP160	5,64E-01
chr11:47857261	NUP160	1,00E+00
chr11:48238714	OR4B1	3,23E-05
chr11:498465	RNH1	2,49E-02
chr11:57003788	APLNR	6,92E-02
chr11:57081248	TNKS1BP1	1,18E-01
chr11:57314006	SMTNL1	4,43E-02
chr11:64032516	PLCB3	1,00E+00
chr11:6412868	SMPD1	1,00E+00
chr11:64880136	TM7SF2	1,00E+00
chr11:65658352	CCDC85B	1,00E+00
chr11:6588672	DNHD1	2,59E-01
chr11:66062699	TMEM151A	1,58E-01
chr11:6623382	RRP8	1,12E-03
chr11:67017979	KDM2A	2,50E-02
chr11:67218986	GPR152	2,92E-01
chr11:71936050	INPPL1	1,00E+00
chr11:71939440	INPPL1	6,32E-02
chr11:71950934	PHOX2A	1,00E+00
chr11:75317033	MAP6	1,02E-02
chr11:76372193	LRRC32	1,00E+00
chr11:8661857	TRIM66	5,70E-02
chr11:8752240	ST5	2,03E-02
chr12:105151323	CHST11	2,50E-02
chr12:109017700	SELPLG	4,99E-03
chr12:109723122	FOXN4	2,68E-01
chr12:11149585	TAS2R20	2,83E-01
chr12:112856927	PTPN11	3,99E-02
chr12:11546253	PRB2	4,18E-03
chr12:121206820	SPPL3	1,78E-01
chr12:122261358	SETD1B	4,18E-02
chr12:123444284	ABCB9	3,97E-01
chr12:124366338	DNAH10	1,28E-01
chr12:124870318	NCOR2	1,48E-01
chr12:132395337	ULK1	1,62E-01
chr12:1703090	FBXL14	1,00E+00
chr12:19592981	AEBP2	1,00E+00
chr12:31595724	DENND5B	9,21E-02
chr12:42858742	PRICKLE1	1,97E-02

chr12:48187243	HDAC7	1,00E+00
chr12:49375272	WNT1	3,59E-02
chr12:49433040	MLL2	1,00E+00
chr12:50745783	FAM186A	3,59E-01
chr12:53451442	TENC1	1,60E-02
chr12:53497959	SOAT2	6,92E-02
chr12:53668689	ESPL1	2,24E-01
chr12:57111378	NACA	4,44E-01
chr12:57485446	NAB2	2,41E-01
chr12:57485457	NAB2	5,41E-01
chr12:57500552	STAT6	1,00E+00
chr12:57522754	LRP1	1,00E+00
chr12:58139662	TSPAN31	2,61E-01
chr12:68043669	DYRK2	1,00E+00
chr12:70747681	CNOT2	4,92E-02
chr12:80083559	PAWR	2,33E-02
chr12:80655775	OTOGL	5,44E-03
chr12:89891041	POC1B	3,64E-01
chr13:114783628	RASA3	5,41E-01
chr13:25265256	ATP12A	5,73E-01
chr13:25745590	FAM123A	3,13E-01
chr13:27845797	RASL11A	3,50E-02
chr13:48669149	MED4	1,00E+00
chr13:52509743	ATP7B	3,29E-02
chr14:100111713	HHIPL1	1,00E+00
chr14:100192989	CYP46A1	1,00E+00
chr14:101347299	RTL1	-1,00E+00
chr14:104178031	AL049840.1	3,76E-01
chr14:104643643	KIF26A	1,00E+00
chr14:105995664	TMEM121	1,00E+00
chr14:106478531	IGHV4-4	3,60E-02
chr14:106518627	IGHV3-7	4,07E-02
chr14:106780672	IGHV4-28	1,39E-01
chr14:20843994	TEP1	1,44E-02
chr14:20924188	APEX1	1,00E+00
chr14:21560235	ZNF219	6,97E-03
chr14:21679531	HNRNPC	1,00E+00
chr14:22951998	TRAJ53	3,20E-01
chr14:24046396	JPH4	4,08E-01

chr14:24459561	DHRS4L2	1,20E-01
chr14:24584881	DCAF11	6,74E-01
chr14:24836287	NFATC4	4,83E-02
chr14:36207802	RALGAPA1	2,80E-01
chr14:36988198	NKX2-1	1,00E+00
chr14:39601192	GEMIN2	1,00E+00
chr14:64450462	SYNE2	5,50E-01
chr14:76905810	ESRRB	3,06E-01
chr14:77493440	IRF2BPL	1,74E-01
chr14:88945510	PTPN21	1,97E-02
chr14:88946070	PTPN21	1,67E-01
chr14:88946074	PTPN21	5,09E-01
chr14:92949043	SLC24A4	8,46E-03
chr14:93118243	RIN3	1,00E+00
chr14:93398838	CHGA	1,00E+00
chr14:96968802	PAPOLA	3,33E-02
chr14:99976593	CCNK	-1,00E+00
chr15:100252748	MEF2A	-1,00E+00
chr15:20739526	GOLGA6L6	2,54E-02
chr15:20739530	GOLGA6L6	2,01E-02
chr15:20739532	GOLGA6L6	2,13E-02
chr15:20739534	GOLGA6L6	2,50E-02
chr15:20739537	GOLGA6L6	4,10E-03
chr15:20739571	GOLGA6L6	4,29E-02
chr15:20739883	GOLGA6L6	1,07E-01
chr15:20739884	GOLGA6L6	1,46E-01
chr15:20739886	GOLGA6L6	2,83E-01
chr15:22382923	OR4N4	2,66E-01
chr15:23265262	GOLGA8IP	2,35E-01
chr15:23685164	GOLGA6L2	4,28E-01
chr15:23685207	GOLGA6L2	1,96E-01
chr15:23685231	GOLGA6L2	1,56E-01
chr15:23685232	GOLGA6L2	4,07E-02
chr15:23685239	GOLGA6L2	2,19E-01
chr15:23685241	GOLGA6L2	6,81E-01
chr15:23685248	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685249	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685256	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685263	GOLGA6L2	1,00E+00

chr15:23685273	GOLGA6L2	5,59E-01
chr15:23685556	GOLGA6L2	4,19E-01
chr15:23685573	GOLGA6L2	5,18E-01
chr15:23685594	GOLGA6L2	3,08E-01
chr15:23685598	GOLGA6L2	2,28E-01
chr15:23685728	GOLGA6L2	9,10E-02
chr15:27018833	GABRB3	1,00E+00
	RP13-	
chr15:32693629	395E19.1	1,44E-01
chr15:37388547	MEIS2	1,00E+00
chr15:42175241	SPTBN5	2,73E-02
chr15:48058339	SEMA6D	1,00E+00
chr15:50902135	TRPM7	8,02E-02
chr15:51766637	DMXL2	1,19E-01
chr15:63414192	LACTB	1,00E+00
chr15:65678318	IGDCC4	3,95E-01
chr15:66209211	MEGF11	4,44E-01
chr15:68119046	SKOR1	1,00E+00
chr15:68119051	SKOR1	1,00E+00
chr15:69325468	NOX5	9,68E-02
chr15:72192276	MYO9A	2,12E-02
chr15:75499199	C15orf39	1,00E+00
chr15:75650884	MAN2C1	5,45E-04
chr15:78917350	CHRN4	1,00E+00
chr15:81585203	IL16	2,98E-01
chr15:82635237	GOLGA6L10	1,94E-01
chr15:82636625	GOLGA6L10	3,45E-01
chr15:82637237	GOLGA6L10	8,93E-02
chr15:90177077	KIF7	1,52E-02
chr15:90191914	KIF7	1,00E+00
chr15:90320185	MESP2	1,23E-01
chr15:90320276	MESP2	1,00E+00
chr15:90321537	MESP2	1,00E+00
chr15:91436551	FES	5,12E-01
chr16:11363041	TNP2	2,87E-01
chr16:12009563	GSPT1	2,50E-01
chr16:12009565	GSPT1	2,14E-01
chr16:1263843	CACNA1H	1,00E+00
chr16:12897610	CPPED1	1,50E-01

chr16:15457642	RP11-82O18.1	2,82E-01
chr16:15457644	RP11-82O18.1	1,50E-01
chr16:1822382	MRPS34	3,66E-02
chr16:1841579	IGFALS	2,00E-01
chr16:2040647	SYNGR3	2,01E-01
chr16:2158018	PKD1	1,00E+00
chr16:22161152	VWA3A	2,88E-01
chr16:2220629	TRAF7	1,00E+00
chr16:22337345	POLR3E	2,38E-02
chr16:230679	HBQ1	1,00E+00
chr16:24817935	TNRC6A	1,02E-02
chr16:29394758	RP11-231C14.2	1,00E+00
chr16:29394948	RP11-231C14.2	3,18E-01
chr16:29818862	MAZ	4,25E-02
chr16:29899897	SEZ6L2	7,01E-02
chr16:29934320	KCTD13	1,34E-02
chr16:29999266	TAOK2	1,00E+00
chr16:30080159	ALDOA	1,23E-01
chr16:3019783	PAQR4	1,00E+00
chr16:30666248	PRR14	8,57E-02
chr16:30991076	SETD1A	1,00E+00
chr16:30998003	HSD3B7	1,00E+00
chr16:31195219	FUS	1,11E-01
chr16:324983	RGS11	7,42E-02
chr16:33961281	LINC00273	3,35E-02
chr16:33961516	LINC00273	1,60E-01
chr16:33961517	LINC00273	1,03E-01
chr16:33961564	LINC00273	3,55E-02
chr16:3544613	C16orf90	1,00E+00
chr16:4387237	GLIS2	1,00E+00
chr16:4411216	CORO7	5,03E-01
chr16:4659850	FAM100A	1,00E+00
chr16:50582489	NKD1	4,76E-02
chr16:66437045	CDH5	6,89E-01
chr16:67189117	TRADD	1,00E+00

chr16:67201378	HSF4	1,41E-02
chr16:67267851	FHOD1	1,00E+00
chr16:67840425	RANBP10	1,92E-02
chr16:68269832	ESRP2	1,00E+00
chr16:684048	WFIKKN1	6,27E-02
chr16:69364204	PDF	1,00E+00
chr16:70208251	CLEC18C	1,91E-01
chr16:712277	WDR90	3,48E-01
chr16:72143360	DHX38	7,92E-03
chr16:72830446	ZFH3	1,00E+00
chr16:72830449	ZFH3	1,00E+00
chr16:74446719	CLEC18B	1,11E-01
chr16:75682086	TERF2IP	5,50E-01
chr16:765689	METR1	1,00E+00
chr16:767426	METR1	1,00E+00
chr16:81076004	ATMIN	7,01E-02
chr16:83065799	CDH13	7,56E-02
chr16:830796	MSLNL	1,01E-02
chr16:839308	CHTF18	6,16E-03
chr16:84224884	ADAD2	1,71E-02
chr16:843250	CHTF18	1,00E+00
chr16:86544238	FOXF1	2,36E-01
chr16:87426160	MAP1LC3B	1,00E+00
chr16:87903020	SLC7A5	1,00E+00
chr16:88798304	PIZO1	1,88E-01
chr17:11501885	DNAH9	1,95E-01
chr17:1370558	MYO1C	2,27E-02
chr17:17697102	RAI1	9,68E-02
chr17:17942265	ATPAF2	2,31E-02
chr17:18001689	DRG2	4,75E-03
chr17:18814544	PRPSAP2	5,80E-02
chr17:26666686	TNFAIP1	3,70E-01
chr17:28903216	AC006050.2	1,46E-02
chr17:29298135	RNF135	6,39E-02
chr17:34077162	GAS2L2	1,00E+00
chr17:34797941	TBC1D3G	2,71E-02
chr17:36070591	HNF1B	1,01E-01
chr17:36412998	RP11-1407O15.2	4,67E-01

chr17:36830231	C17orf96	1,00E+00
chr17:39240781	KRTAP4-7	1,04E-01
chr17:39254142	KRTAP4-8	1,61E-01
chr17:39578556	KRT37	4,75E-01
chr17:39578569	KRT37	3,39E-01
chr17:39578579	KRT37	3,59E-01
chr17:40269482	KAT2A	1,59E-01
chr17:4045923	ZZEF1	1,67E-01
chr17:40831655	CCR10	7,14E-02
chr17:41003601	AOC3	5,26E-01
chr17:42248228	ASB16	1,00E+00
chr17:42427069	GRN	2,22E-01
chr17:42925539	HIGD1B	2,84E-01
chr17:43191707	PLCD3	1,00E+00
chr17:43861937	CRHR1	8,52E-02
chr17:45234725	CDC27	2,86E-01
chr17:45608827	NPEPPS	2,22E-01
chr17:4575600	PELP1	4,31E-02
chr17:4575893	PELP1	3,66E-01
chr17:4586240	PELP1	1,00E+00
chr17:46054106	CDK5RAP3	2,18E-01
chr17:4619841	ARRB2	1,00E+00
chr17:46670575	HOXB5	2,05E-02
chr17:47921464	TAC4	2,69E-02
chr17:48050507	DLX4	5,40E-01
chr17:48265464	COL1A1	1,00E+00
chr17:48585969	MYCBPAP	4,31E-01
chr17:4859900	ENO3	1,00E+00
chr17:48628510	SPATA20	6,43E-01
chr17:48628511	SPATA20	4,62E-01
chr17:55962881	CUEDC1	1,00E+00
chr17:59946430	INTS2	2,10E-01
chr17:62009595	CD79B	2,34E-02
chr17:6555355	C17orf100	2,43E-01
chr17:7129496	DVL2	2,38E-02
chr17:7227558	NEURL4	1,00E+00
chr17:7246714	ACAP1	2,70E-01
chr17:7256830	KCTD11	1,00E+00
chr17:7339352	TMEM102	1,89E-02

chr17:73513663	TSEN54	2,17E-01
chr17:73596691	MYO15B	8,33E-02
chr17:76120258	TMC6	1,70E-01
chr17:77076385	ENGASE	9,31E-02
chr17:7755618	KDM6B	3,50E-01
chr17:7812537	CHD3	7,35E-02
chr17:79206314	C17orf56	1,00E+00
chr17:79254478	SLC38A10	5,16E-01
chr17:79425406	BAHCC1	3,55E-01
chr17:79995330	DCXR	4,31E-02
chr17:80046120	FASN	1,00E+00
chr17:80049403	FASN	3,69E-02
chr17:80195173	SLC16A3	8,57E-02
chr17:8047043	PER1	2,55E-01
chr17:8047060	PER1	5,21E-01
chr17:80789390	ZNF750	6,56E-01
chr17:8170178	PFAS	3,24E-01
chr17:9471705	STX8	1,22E-01
chr18:13103509	CEP192	2,13E-03
chr18:13885420	MC2R	3,76E-03
chr18:31325893	ASXL3	1,00E+00
chr18:33557453	AC091060.1	2,16E-01
chr18:34408692	TPGS2	6,36E-01
chr18:44773033	SKOR2	1,00E+00
chr18:46736081	DYM	1,00E+00
chr18:54814711	BOD1L2	4,49E-02
chr18:57567679	PMAIP1	1,00E+00
chr18:658092	C18orf56	1,82E-02
chr18:72997837	TSHZ1	1,00E+00
chr18:76752269	SALL3	1,00E+00
chr19:10334611	S1PR2	4,33E-01
chr19:10428992	RAVER1	5,08E-01
chr19:10464291	TYK2	3,77E-02
chr19:11152150	SMARCA4	1,32E-01
chr19:11289288	KANK2	4,79E-02
chr19:11491612	EPOR	1,54E-02
chr19:1233530	C19orf26	2,34E-01
chr19:1257140	MIDN	2,45E-02
chr19:12800388	FBXW9	2,42E-02

chr19:12807231	FBXW9	1,00E+00
chr19:12996493	KLF1	2,10E-02
chr19:13875810	MRI1	6,82E-02
chr19:14083678	RFX1	3,70E-01
chr19:14272186	LPHN1	1,00E+00
chr19:15311599	NOTCH3	1,48E-02
chr19:1615812	TCF3	1,00E+00
chr19:16631017	CHERP	4,97E-02
chr19:17111305	CPAMD8	5,64E-01
chr19:17439771	ANO8	1,00E+00
chr19:17449933	GTPBP3	1,12E-02
chr19:17476219	PLVAP	7,98E-03
chr19:1788896	ATP8B3	5,40E-01
chr19:18260116	MAST3	1,00E+00
chr19:18327648	PDE4C	5,07E-03
chr19:18895741	COMP	1,00E+00
chr19:18981016	GDF1	3,53E-02
chr19:2216436	DOT1L	5,27E-02
chr19:2226290	DOT1L	4,23E-03
chr19:2247990	SF3A2	1,00E+00
chr19:2248265	SF3A2	1,00E+00
chr19:2248464	SF3A2	1,00E+00
chr19:24010355	RPSAP58	3,43E-01
chr19:3019454	TLE2	2,00E-01
chr19:33167526	RGS9BP	1,00E+00
chr19:33699838	SLC7A10	2,38E-01
chr19:3543677	C19orf71	3,68E-02
chr19:35625457	LGI4	1,64E-02
chr19:36258850	C19orf55	1,14E-01
chr19:36278848	ARHGAP33	1,00E+00
chr19:36278894	ARHGAP33	2,69E-01
chr19:36330422	NPHS1	1,00E+00
chr19:36431557	LRFN3	1,00E+00
chr19:3760206	APBA3	2,80E-02
chr19:3760207	APBA3	3,16E-02
chr19:39226865	CAPN12	-1,00E+00
chr19:39227901	CAPN12	5,92E-01
chr19:39330862	HNRNPL	1,00E+00
chr19:3979828	EEF2	1,94E-02

chr19:40367841	FCGBP	1,00E+00
chr19:40399496	FCGBP	2,96E-01
chr19:4094470	MAP2K2	4,41E-02
chr19:41018728	SPTBN4	3,33E-02
chr19:41076449	SPTBN4	-1,00E+00
chr19:4174802	SIRT6	1,28E-02
chr19:4174806	SIRT6	1,28E-02
chr19:41858769	TGFB1	1,00E+00
chr19:4237051	EBI3	1,41E-01
chr19:42470962	ATP1A3	1,00E+00
chr19:42596242	POU2F2	1,00E+00
chr19:42777287	CIC	1,00E+00
chr19:42867205	MEGF8	1,48E-01
chr19:44082963	L34079.1	2,28E-02
chr19:4511213	PLIN4	6,33E-02
chr19:4511724	PLIN4	1,00E+00
chr19:45281539	CBLC	2,04E-01
chr19:45783923	MARK4	3,09E-01
chr19:45801078	MARK4	1,00E+00
chr19:46289156	DMWD	1,18E-01
chr19:46307933	RSPH6A	1,59E-01
chr19:46393971	MYPOP	1,00E+00
chr19:46394418	MYPOP	1,00E+00
chr19:47259734	FKRP	1,00E+00
chr19:47548747	NPAS1	8,93E-02
chr19:47549263	TMEM160	1,00E+00
chr19:47778386	PRR24	1,71E-01
chr19:48048399	ZNF541	2,03E-02
chr19:48205004	GLTSCR1	1,00E+00
chr19:48675187	C19orf68	3,50E-02
chr19:50099125	PRR12	2,38E-02
chr19:50461661	SIGLEC11	3,07E-02
chr19:51171501	SHANK1	4,64E-01
chr19:51228500	CLEC11A	2,94E-02
chr19:51294113	ACPT	1,16E-01
chr19:51843444	VSIG10L	1,00E+00
chr19:54965657	LENG8	1,72E-02
chr19:55673613	DNAAF3	1,86E-02
chr19:5587268	SAFB2	1,00E+00



chr19:5587270	SAFB2	1,00E+00
chr19:5587279	SAFB2	1,00E+00
chr19:56127254	ZNF865	1,00E+00
chr19:56127284	ZNF865	2,00E-01
chr19:56127336	ZNF865	-1,00E+00
chr19:56663058	AC024580.1	4,40E-01
chr19:58639344	ZNF329	1,96E-01
chr19:59028629	ZBTB45	1,00E+00
chr19:5918643	RANBP3	2,04E-02
chr19:7019405	AC010606.1	3,05E-02
chr19:7584656	ZNF358	2,27E-02
chr19:7934120	AC010336.1	2,22E-01
chr19:7935448	AC010336.1	1,00E+00
chr19:7935454	AC010336.1	1,00E+00
chr19:8575896	ZNF414	6,32E-02
chr19:8575897	ZNF414	1,67E-01
chr19:8577323	ZNF414	7,67E-02
chr19:8591389	MYO1F	3,02E-01
chr19:8961997	MUC16	5,68E-01
chr19:9063515	MUC16	6,25E-01
chr2:10188519	KLF11	7,47E-03
chr2:106015539	FHL2	2,72E-01
chr2:108473216	RGPD4	5,37E-02
chr2:108473295	RGPD4	7,62E-02
chr2:113147238	RGPD5	5,32E-02
chr2:127816655	BIN1	2,30E-02
chr2:130832165	POTEF	2,88E-01
chr2:130832258	POTEF	3,37E-02
chr2:141259382	LRP1B	5,90E-02
chr2:152128216	NMI	3,02E-01
chr2:153476069	FMNL2	1,00E+00
chr2:153476072	FMNL2	1,00E+00
chr2:153476093	FMNL2	1,00E+00
chr2:160599627	MARCH7	3,58E-02
chr2:171822460	GORASP2	2,88E-02
chr2:172563858	DYNC112	2,02E-02
chr2:172967030	DLX2	1,00E+00
chr2:175201561	SP9	8,67E-02
chr2:176947158	EVX2	1,00E+00

chr2:179497371	TTN	1,16E-02
chr2:187466842	ITGAV	1,00E+00
chr2:187712499	ZSWIM2	1,47E-03
chr2:190626322	OSGEPL1	1,48E-01
chr2:191383495	TMEM194B	4,39E-01
chr2:203651489	ICA1L	3,21E-01
chr2:204305595	RAPH1	1,00E+00
chr2:207173091	ZDBF2	7,62E-02
chr2:207173103	ZDBF2	6,85E-02
chr2:211336765	LANCL1	7,56E-03
chr2:219883763	CCDC108	4,49E-01
chr2:219893096	CCDC108	2,85E-01
chr2:220043233	FAM134A	4,87E-01
chr2:220083137	ABCB6	1,36E-02
chr2:226447157	NYAP2	1,03E-01
chr2:231265685	SP140L	1,65E-02
chr2:233273101	ALPPL2	9,34E-02
chr2:233348878	ECEL1	1,00E+00
chr2:233407606	CHRNA	1,00E+00
chr2:234526369	UGT1A8	1,00E+00
chr2:236579617	AGAP1	3,92E-02
chr2:23746823	AC011239.1	3,02E-03
chr2:238280884	COL6A3	4,24E-02
chr2:23865591	KLHL29	8,57E-02
chr2:239056500	KLHL30	4,66E-02
chr2:241569848	GPR35	7,68E-02
chr2:27009150	CENPA	2,63E-02
chr2:27521546	TRIM54	1,47E-02
chr2:287714	FAM150B	-1,00E+00
chr2:36583511	CRIM1	4,54E-01
chr2:38960632	GALM	5,15E-02
chr2:43451998	ZFP36L2	9,09E-02
chr2:43819168	THADA	1,09E-02
chr2:74642280	C2orf81	5,41E-01
chr2:88425800	FABP1	3,21E-02
chr2:97482041	CNNM3	1,54E-01
chr2:97873701	ANKRD36	1,40E-03
chr2:97873714	ANKRD36	2,80E-04
chr20:17640150	RRBP1	4,40E-01

chr20:18375470	DZANK1	4,24E-09
chr20:3063331	AVP	-1,00E+00
chr20:31022450	ASXL1	7,65E-02
chr20:34541844	SCAND1	2,68E-01
chr20:3541520	ATRNL1	5,55E-02
chr20:3686609	SIGLEC1	3,75E-02
chr20:37216803	ADIG	2,30E-01
chr20:3766672	CENPB	1,00E+00
chr20:39750425	TOP1	5,31E-01
chr20:39788352	PLCG1	1,44E-01
chr20:43353503	WISP2	9,55E-03
chr20:44052994	PIGT	1,29E-01
chr20:44650493	SLC12A5	1,00E+00
chr20:4680208	PRNP	1,09E-01
chr20:49195128	PTPN1	1,00E+00
chr20:49575510	MOCS3	2,76E-01
chr20:56803552	ANKRD60	1,00E+00
chr20:57415834	GNAS	1,00E+00
chr20:58514198	PPP1R3D	4,10E-02
chr20:61050302	GATA5	1,01E-02
chr20:61444569	OGFR	2,88E-02
chr20:61512384	DIDO1	2,32E-01
chr20:61542324	DIDO1	2,50E-01
chr20:61919054	ARFGAP1	1,37E-02
chr20:62187514	C20orf195	4,98E-02
chr20:62195026	RP4-697K14.7	2,61E-02
chr20:825834	FAM110A	7,21E-03
chr20:9546713	PAK7	3,28E-02
chr21:10181219	CR381653.1	3,03E-02
chr21:30969925	BACH1	8,88E-02
chr21:31964925	KRTAP6-3	4,24E-02
chr21:43166266	RIPK4	2,67E-01
chr21:43176753	RIPK4	6,23E-02
chr21:43373723	C2CD2	1,00E+00
chr21:45079614	RRP1B	5,41E-02
chr21:47411986	COL6A1	8,26E-03
chr22:17589845	IL17RA	1,00E+00
chr22:18301239	MICAL3	8,33E-02

chr22:18721555	AC008132.1	1,55E-02
chr22:18721564	AC008132.1	1,59E-02
chr22:19808246	GNB1L	7,76E-02
chr22:19929250	TXNRD2	1,00E+00
chr22:20102585	TRMT2A	1,69E-02
chr22:20708972	AC007731.1	2,14E-02
chr22:20708977	AC007731.1	5,63E-02
chr22:20708980	AC007731.1	5,40E-02
chr22:20710541	AC007731.1	7,90E-02
chr22:20710542	AC007731.1	6,50E-02
chr22:20710547	AC007731.1	7,81E-02
chr22:20710932	AC007731.1	1,02E-01
chr22:21071997	PI4KA	1,71E-01
chr22:21072007	PI4KA	2,09E-01
chr22:21348304	LZTR1	4,27E-01
chr22:21354634	THAP7	1,00E+00
chr22:21384488	SLC7A4	2,85E-02
chr22:21646863	AP000552.1	3,73E-02
chr22:23523860	BCR	1,18E-02
chr22:26879985	SRRD	5,45E-01
chr22:26879986	SRRD	5,40E-01
chr22:26879987	SRRD	5,45E-01
chr22:26879988	SRRD	1,00E+00
chr22:28194183	MN1	1,00E+00
chr22:28378313	TTC28	8,54E-02
chr22:28378504	TTC28	2,93E-03
chr22:29754871	AP1B1	1,00E+00
chr22:31536190	PLA2G3	4,96E-02
chr22:32109850	PRR14L	7,89E-03
chr22:38888094	DDX17	3,25E-02
chr22:39498014	APOBEC3H	1,00E+00
chr22:40742702	ADSL	5,26E-01
chr22:40742705	ADSL	1,00E+00
chr22:41615519	L3MBTL2	1,00E+00
chr22:43254516	PACSIN2	1,38E-02
chr22:43608457	SCUBE1	1,11E-01
chr22:46776720	CELSR1	5,52E-01
chr22:50017201	C22orf34	2,56E-02
chr22:50617600	PANX2	1,00E+00

chr22:50654245	RP3-402G11.5	6,86E-02
chr22:50655644	SELO	1,03E-01
chr22:50721768	PLXNB2	6,38E-02
chr22:51021191	CHKB	2,13E-01
chr22:51048683	MAPK8IP2	1,00E+00
chr22:51133264	SHANK3	1,00E+00
chr3:124117649	KALRN	1,14E-01
chr3:129034293	H1FX	2,82E-01
chr3:129303314	PLXND1	2,33E-01
chr3:133098653	TMEM108	9,55E-03
chr3:135863909	PPP2R3A	6,20E-01
chr3:13679659	FBLN2	1,88E-01
chr3:14106033	TPRXL	1,00E+00
chr3:14106302	TPRXL	1,71E-01
chr3:148759327	HLTF	8,75E-02
chr3:161220991	OTOL1	1,00E+00
chr3:167319990	WDR49	5,81E-03
chr3:185407300	IGF2BP2	5,32E-03
chr3:194061808	CPN2	5,08E-03
chr3:194991698	XXYLT1	5,30E-04
chr3:195452098	MUC20	3,75E-01
chr3:195506549	MUC4	5,17E-01
chr3:195510227	MUC4	5,37E-01
chr3:195510299	MUC4	5,29E-01
chr3:195510347	MUC4	1,07E-01
chr3:195510350	MUC4	1,06E-01
chr3:195510438	MUC4	2,45E-01
chr3:195510439	MUC4	3,19E-01
chr3:195510534	MUC4	5,48E-02
chr3:195510610	MUC4	2,38E-01
chr3:195511013	MUC4	1,10E-02
chr3:195595478	TNK2	5,38E-01
chr3:197894633	FAM157A	2,02E-01
chr3:197894693	FAM157A	4,91E-01
chr3:27763429	EOMES	1,00E+00
chr3:3067932	CNTN4	1,67E-03
chr3:33155926	CRTAP	2,90E-01
chr3:39230842	XIRP1	1,00E+00

chr3:42727720	KBTBD5	6,15E-02
chr3:44879844	KIF15	2,43E-02
chr3:46009156	FYCO1	1,00E+00
chr3:49042339	P4HTM	2,10E-02
chr3:49698363	BSN	1,96E-02
chr3:50311030	SEMA3B	1,37E-01
chr3:52802578	NEK4	3,96E-01
chr3:65583380	MAGI1	1,25E-01
chr3:65583383	MAGI1	1,86E-01
chr3:98002403	OR5H2	4,54E-03
chr3:98312096	CPOX	1,00E+00
chr4:146063400	OTUD4	1,00E-01
chr4:153896049	FHDC1	1,21E-01
chr4:154512326	KIAA0922	4,59E-01
chr4:186544220	SORBS2	6,57E-01
chr4:26862677	STIM2	1,00E+00
chr4:30725486	PCDH7	2,66E-01
chr4:3076659	HTT	1,00E+00
chr4:3076668	HTT	-1,00E+00
chr4:57842876	NOA1	3,25E-01
chr4:57976314	IGFBP7	5,50E-01
chr4:57976318	IGFBP7	5,56E-01
chr4:6718106	CNO	-1,00E+00
chr4:676077	MFSD7	1,00E+00
chr4:74124302	ANKRD17	3,96E-01
chr4:77661485	SHROOM3	2,38E-01
chr4:88036181	AFF1	8,77E-02
chr4:88537078	DSPP	3,35E-01
chr4:88537285	DSPP	4,28E-03
chr4:88537297	DSPP	4,41E-03
chr4:949253	TMEM175	2,93E-01
chr4:949595	TMEM175	2,65E-01
chr4:99807657	EIF4E	8,62E-03
chr4:99807662	EIF4E	1,40E-02
chr4:99807663	EIF4E	1,36E-02
chr4:99807670	EIF4E	1,07E-02
chr5:108698639	PJA2	1,00E+00
chr5:131593438	PDLIM4	1,82E-01
chr5:131630568	SLC22A4	1,00E+00

chr5:131630571	SLC22A4	5,01E-01
chr5:131705926	SLC22A5	4,69E-01
chr5:132150259	SOWAHA	1,00E+00
chr5:133561487	PPP2CA	3,27E-02
chr5:137424725	WNT8A	1,93E-01
chr5:137896612	HSPA9	5,60E-01
chr5:138775127	DNAJC18	6,39E-02
chr5:139227748	NRG2	-1,00E+00
chr5:139422399	NRG2	1,00E+00
chr5:140222263	PCDHA8	5,39E-02
chr5:140263349	PCDHA13	1,00E+00
chr5:140531841	PCDHB6	3,76E-01
chr5:140559627	PCDHB8	3,27E-02
chr5:140803161	PCDHGA11	2,88E-01
chr5:149677841	ARSI	3,89E-03
chr5:150925477	FAT2	6,08E-01
chr5:150948179	FAT2	6,16E-03
chr5:179248056	SQSTM1	1,00E+00
chr5:179564608	RASGEF1C	1,96E-01
chr5:24487915	CDH10	1,56E-02
chr5:53814340	SNX18	3,86E-01
chr5:63802483	RGS7BP	1,00E+00
chr5:648026	CEP72	8,31E-03
chr5:64850712	CENPK	8,42E-03
chr5:6611870	NSUN2	1,11E-02
chr5:68423905	SLC30A5	4,29E-02
chr5:78423664	BHMT	2,89E-01
chr5:79331434	THBS4	1,00E+00
chr5:981235	RP11-661C8.3	2,97E-01
chr6:100061143	PRDM13	1,00E+00
chr6:11190598	NEDD9	3,47E-01
chr6:114181650	MARCKS	4,67E-01
chr6:114181653	MARCKS	4,67E-01
chr6:146673546	GRM1	4,21E-03
chr6:148664236	SASH1	2,94E-01
chr6:148664242	SASH1	2,95E-01
chr6:148664260	SASH1	5,45E-01
chr6:150263283	ULBP2	1,00E+00

chr6:150464390	PPP1R14C	1,00E+00
chr6:152738131	SYNE1	1,84E-01
chr6:157099423	ARID1B	3,23E-02
chr6:157099578	ARID1B	1,00E+00
chr6:157527613	ARID1B	1,00E+00
chr6:165848824	PDE10A	6,63E-01
chr6:170871004	TBP	1,38E-01
chr6:170871013	TBP	1,16E-01
chr6:26157155	HIST1H1E	1,00E+00
chr6:27219585	PRSS16	3,33E-01
chr6:30128259	TRIM10	1,00E+00
chr6:30610618	ATAT1	1,00E+00
chr6:30691750	TUBB	1,00E+00
chr6:30857112	DDR1	1,42E-02
chr6:31237801	HLA-C	1,00E+00
chr6:31237804	HLA-C	1,00E+00
chr6:31659382	ABHD16A	2,50E-01
chr6:31922456	RDBP	1,97E-01
chr6:32169930	NOTCH4	4,46E-01
chr6:32726703	HLA-DQB2	4,00E-02
chr6:32726721	HLA-DQB2	2,58E-02
chr6:33167066	RXRB	1,00E+00
chr6:33167072	RXRB	1,00E+00
chr6:33179094	RING1	1,00E+00
chr6:33756663	LEMD2	5,17E-02
chr6:36953843	MTCH1	3,50E-01
chr6:39162513	KCNK5	3,44E-01
chr6:42072326	C6orf132	1,00E+00
chr6:42074429	C6orf132	1,00E+00
chr6:43005572	CUL7	3,36E-01
chr6:43146857	SRF	1,03E-02
chr6:43643022	MRPS18A	1,58E-01
chr6:43738479	VEGFA	4,99E-02
chr6:48036325	PTCHD4	-1,00E+00
chr6:52370428	TRAM2	9,11E-02
chr6:84265947	SNAP91	1,34E-01
chr6:87967144	ZNF292	2,61E-04
chr6:89967612	GABRR2	5,46E-01
chr7:100086996	NYAP1	1,00E+00

chr7:100350046	ZAN	1,00E+00
chr7:100486835	UFSP1	1,00E+00
chr7:100549540	AC118759.1	7,87E-02
chr7:100636446	MUC12	6,58E-02
chr7:100636447	MUC12	5,25E-02
chr7:100636451	MUC12	2,30E-02
chr7:104753240	MLL5	1,43E-01
chr7:116380982	MET	1,99E-02
chr7:117067476	ASZ1	5,95E-01
chr7:121513607	PTPRZ1	5,72E-02
chr7:123302918	LMOD2	1,00E+00
chr7:128049378	IMPDH1	6,55E-01
chr7:128431577	CCDC136	4,00E-01
chr7:140179040	MKRN1	4,28E-01
chr7:140301430	DENND2A	1,00E+00
chr7:1478615	MICALL2	1,14E-01
chr7:147926842	CNTNAP2	1,42E-01
chr7:148809353	ZNF425	5,65E-03
chr7:148892770	ZNF282	8,02E-02
chr7:148920932	ZNF282	1,00E+00
chr7:148920939	ZNF282	-1,00E+00
chr7:149419953	KRBA1	1,40E-02
chr7:150033986	LRRRC61	1,00E+00
chr7:150774263	FASTK	1,00E+00
chr7:150845833	GBX1	2,91E-01
chr7:1523458	INTS1	2,18E-02
chr7:154379714	DPP6	6,14E-02
chr7:155604572	SHH	1,44E-02
chr7:16502239	SOSTDC1	3,36E-01
chr7:1786473	ELFN1	7,41E-02
chr7:20824953	SP8	4,00E-01
chr7:27170198	HOXA4	1,00E+00
chr7:27285791	EVX1	3,33E-01
chr7:29923544	WIPF3	1,00E+00
chr7:29923995	WIPF3	1,00E+00
chr7:29923997	WIPF3	1,00E+00
chr7:299807	FAM20C	6,58E-01
chr7:30921967	FAM188B	1,11E-01
chr7:34118719	BMPER	4,09E-01

chr7:35928433	37864	4,94E-02
chr7:37947150	SFRP4	9,24E-02
chr7:41729523	INHBA	1,00E+00
chr7:47546531	TNS3	6,53E-01
chr7:4801940	FOXK1	1,00E+00
chr7:55270330	EGFR	1,00E+00
chr7:6205038	CYTH3	5,44E-01
chr7:70800582	WBSCR17	3,85E-01
chr7:73011061	MLXIPL	8,73E-03
chr7:74212351	GTF2IRD2	6,31E-01
chr7:75071964	POM121C	1,98E-01
chr7:76029835	SRCRB4D	6,57E-03
chr7:82785309	PCLO	1,70E-01
chr7:888086	SUN1	3,77E-02
chr7:943842	ADAP1	8,87E-03
chr7:97823519	LMTK2	6,37E-01
chr7:99145590	FAM200A	7,80E-04
chr7:99621148	ZKSCAN1	4,21E-01
chr8:110257590	NUDCD1	5,39E-03
chr8:120744193	TAF2	1,02E-01
chr8:125074118	FER1L6	1,00E+00
chr8:142486144	AC100803.1	3,56E-01
chr8:142500248	AC100803.1	7,07E-02
chr8:144511549	MAFA	3,06E-01
chr8:144511947	MAFA	3,08E-01
chr8:144810584	FAM83H	5,76E-01
chr8:144996343	PLEC	6,36E-01
chr8:145095681	SPATC1	1,00E+00
chr8:145170851	KIAA1875	1,00E+00
chr8:145725756	PPP1R16A	6,40E-02
chr8:17014282	ZDHHC2	-1,00E+00
chr8:22550374	EGR3	9,51E-02
chr8:37688244	GPR124	2,11E-02
chr8:38828140	PLEKHA2	5,24E-01
chr8:55370879	SOX17	4,00E-01
chr8:57876495	IMPAD1	3,42E-03
chr8:68005852	CSPP1	8,71E-03
chr8:77765316	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765319	ZFHX4	1,00E+00

chr8:8176025	PRAGMIN	1,00E+00
chr8:8176026	PRAGMIN	1,00E+00
chr8:99719384	STK3	5,30E-01
chr9:100849906	TRIM14	1,67E-01
chr9:100849907	TRIM14	1,18E-01
chr9:101558574	ANKS6	-1,00E+00
chr9:109686947	ZNF462	2,05E-01
chr9:109687918	ZNF462	1,19E-01
chr9:109689490	ZNF462	1,00E+00
chr9:124074734	GSN	3,53E-01
chr9:124535582	DAB2IP	2,06E-01
chr9:124535583	DAB2IP	1,64E-01
chr9:125316072	OR1N2	1,05E-02
chr9:125330697	OR1L8	5,27E-03
chr9:125772740	RABGAP1	1,15E-01
chr9:125772742	RABGAP1	1,25E-01
chr9:125878327	STRBP	1,13E-01
chr9:126783420	LHX2	1,22E-01
chr9:127650565	GOLGA1	2,09E-02
chr9:130160216	SLC2A8	1,74E-01
chr9:135447890	C9orf171	1,00E+00
chr9:135762805	C9orf9	1,00E+00
chr9:136342235	SLC2A6	1,75E-01
chr9:139282901	SNAPC4	5,90E-03
chr9:139326414	INPP5E	6,38E-02
chr9:139417464	NOTCH1	1,40E-01
chr9:139847472	LCN12	2,39E-01
chr9:139902889	ABCA2	1,16E-01
chr9:17494984	CNTLN	1,06E-02
chr9:34343287	NUDT2	1,00E+00
chr9:40774683	ZNF658	2,61E-03
chr9:43626815	FAM75A6	8,71E-02
chr9:43828112	CNTNAP3B	3,32E-02
chr9:45727308	FAM27A	1,52E-01
chr9:46390584	FAM27D1	1,23E-02
chr9:69422031	ANKRD20A4	6,80E-02
chr9:70177849	FOXD4L5	2,32E-02
chr9:70177977	FOXD4L5	1,67E-01
chr9:70912543	CBWD3	5,36E-02

chr9:70918542	FOXD4L3	3,77E-01
chr9:71650785	FXN	1,00E+00
chr9:79322307	PRUNE2	2,48E-04
chr9:88356864	AGTPBP1	2,89E-01
chr9:91606472	C9orf47	1,00E+00
chr9:95526986	BICD2	4,87E-01
chr9:96055153	WNK2	1,00E+00
chr9:96326682	FAM120A	3,27E-01
chrX:100749041	ARMCX4	6,27E-01
chrX:100749192	ARMCX4	1,00E+00
chrX:102840625	TCEAL4	5,44E-01
chrX:118121014	LONRF3	1,00E+00
chrX:150791439	PASD1	1,00E+00
chrX:153041853	PLXNB3	1,25E-01
chrX:153171451	AVPR2	8,79E-02
chrX:18947397	PHKA2	8,03E-03
chrX:19363879	PDHA1	1,00E+00
chrX:2833658	ARSD	5,11E-03
chrX:3530277	PRKX	5,01E-03
chrX:38145622	RPGR	1,00E+00
chrX:48433025	AC115618.1	1,09E-01
chrX:48822646	KCND1	5,95E-01
chrX:48925472	CCDC120	4,95E-01
chrX:48933045	WDR45	3,80E-03
chrX:55044078	ALAS2	3,43E-02
chrX:57936449	ZXDA	5,35E-01
chrX:57936451	ZXDA	5,30E-01
chrX:57936453	ZXDA	5,45E-01
chrX:70149503	SLC7A3	5,12E-03
chrY:13506575	AC134882.1	4,44E-01
chrY:13506585	AC134882.1	4,67E-01
chrY:13506608	AC134882.1	2,36E-01

**Tabelle A7. Exemplarische Darstellung - Genomsequenzierung von Patient 6.**

Ungefilterte Kandidaten für somatische Einzelnukleotidvarianten in Exons, die nicht in dbSNP137 aufgeführt sind. (Nachfolgend Filterung und Valierung in Exomen und Transkriptomen.)

chr1:108742638	SLC25A24	5,55E-01	chr1:2113272	PRKCZ	1,77E-01
chr1:110709677	SLC6A17	1,00E+00	chr1:215960153	USH2A	3,53E-02
chr1:12888476	PRAMEF11	1,78E-01	chr1:22211078	HSPG2	3,68E-01
chr1:13695600	PRAMEF18	1,48E-01	chr1:2238178	SKI	1,00E+00
chr1:13695603	PRAMEF18	2,36E-01	chr1:225702454	ENAH	1,00E+00
chr1:146246135	WI2- 3658N16.1	3,00E-01	chr1:225702463	ENAH	-1,00E+00
chr1:146403737	NBPF12	1,00E-01	chr1:228593975	TRIM11	1,00E+00
chr1:150933499	SETDB1	1,28E-02	chr1:228612937	HIST3H3	8,50E-03
chr1:151683005	AL589765.1	1,00E+00	chr1:240256836	FMN2	6,22E-02
chr1:152186525	HRNR	3,12E-02	chr1:27023732	ARID1A	1,00E+00
chr1:152732955	KPRP	1,00E+00	chr1:3322123	PRDM16	4,33E-01
chr1:153233990	LOR	1,00E+00	chr1:3322125	PRDM16	2,77E-01
chr1:153233991	LOR	1,00E+00	chr1:37319269	GRIK3	2,36E-01
chr1:153907297	DENND4B	3,02E-01	chr1:38019751	SNIP1	1,89E-01
chr1:154842243	KCNN3	3,78E-02	chr1:38511120	POU3F1	-1,00E+00
chr1:154842244	KCNN3	8,68E-03	chr1:38511138	POU3F1	1,00E+00
chr1:154842250	KCNN3	1,42E-01	chr1:39879055	KIAA0754	1,00E+00
chr1:155490984	ASH1L	5,47E-01	chr1:39935270	MACF1	5,15E-03
chr1:156348006	RHBG	1,00E+00	chr1:43766756	TIE1	1,44E-01
chr1:156777073	SH2D2A	1,00E+00	chr1:44584594	KLF17	1,52E-01
chr1:160054370	KCNJ9	3,68E-01	chr1:45191012	C1orf228	1,81E-01
chr1:160709100	SLAMF7	2,33E-02	chr1:45973903	MMACHC	1,01E-02
chr1:167654660	RCSD1	5,45E-01	chr1:63789947	FOXD3	1,00E+00
chr1:1688592	NADK	1,00E+00	chr1:65775532	DNAJC6	3,66E-01
chr1:1688600	NADK	1,00E+00	chr1:94341924	DNTTIP2	2,69E-01
chr1:17265547	CROCC	1,00E+00	chr1:94341927	DNTTIP2	2,67E-01
chr1:179078173	ABL2	1,00E+00	chr1:94341930	DNTTIP2	2,68E-01
chr1:179783092	FAM163A	1,00E+00	chr1:94341936	DNTTIP2	2,68E-01
chr1:182440477	RGSL1	3,15E-01	chr1:94341939	DNTTIP2	1,00E+00
chr1:185953336	HMCN1	2,10E-02	chr10:102789812	PDZD7	3,14E-01
chr1:193074453	GLRX2	1,00E+00	chr10:21805486	SKIDA1	9,13E-02
chr1:197115465	ASPM	2,17E-01	chr10:22605388	COMMD3	1,75E-02
chr1:201178977	IGFN1	3,29E-01	chr10:3109891	PFKP	1,56E-01
chr1:201180064	IGFN1	2,58E-01	chr10:47769386	AL603965.1	3,58E-01
chr1:208063100	CD34	3,39E-01	chr10:50819027	SLC18A3	1,92E-01
			chr10:61412635	SLC16A9	3,00E-01

chr10:82013213	AL359195.1	3,67E-02
chr10:88476157	LDB3	-1,00E+00
chr10:98995006	ARHGAP19	8,90E-04
chr11:1017814	MUC6	1,43E-02
chr11:1017833	MUC6	5,10E-03
chr11:1090928	MUC2	3,75E-01
chr11:1092459	MUC2	2,37E-01
chr11:1092790	MUC2	7,25E-03
chr11:1093617	MUC2	2,29E-01
chr11:111637041	PPP2R1B	1,00E+00
chr11:118769879	BCL9L	1,00E+00
chr11:17531098	USH1C	3,33E-01
chr11:18765743	PTPN5	1,55E-02
chr11:2154797	IGF2	1,00E+00
chr11:299402	IFITM5	3,64E-01
chr11:32456784	WT1	1,00E+00
chr11:46404338	MDK	-1,00E+00
chr11:57244138	RTN4RL2	5,82E-01
chr11:61161357	TMEM216	2,79E-01
chr11:61584086	FADS2	1,00E+00
chr11:63974970	FERMT3	5,35E-01
chr11:64898164	SYVN1	1,00E+00
chr11:64898172	SYVN1	1,00E+00
chr11:6588672	DNHD1	1,00E+00
chr11:66393082	RBM14	1,00E+00
chr11:67290062	CABP2	1,00E+00
chr11:67290161	CABP2	3,00E-01
chr11:71931977	FOLR2	1,72E-01
chr11:71950934	PHOX2A	1,00E+00
chr12:109723122	FOXN4	3,33E-01
chr12:111079353	TCTN1	2,92E-03
chr12:11183406	TAS2R31	5,05E-02
chr12:121426811	HNF1A	3,52E-01
chr12:122260982	SETD1B	4,62E-01
chr12:122812699	CLIP1	1,00E+00
chr12:124366338	DNAH10	1,84E-01
chr12:124796454	FAM101A	3,75E-01
chr12:133148101	FBRSL1	-1,00E+00
chr12:19592852	AEBP2	1,00E+00

chr12:19592981	AEBP2	1,00E+00
chr12:44199941	TWF1	1,00E+00
chr12:44199942	TWF1	1,00E+00
chr12:50746243	FAM186A	4,70E-01
chr12:52867342	KRT6C	3,10E-04
chr12:53647177	MFSD5	1,00E+00
chr12:56094084	ITGA7	3,59E-01
chr12:56380689	RAB5B	4,67E-01
chr12:56559122	SMARCC2	5,81E-02
chr12:57112217	NACA	7,89E-02
chr12:57112218	NACA	5,85E-02
chr12:57112232	NACA	4,33E-02
chr12:57112395	NACA	1,00E+00
chr12:57113722	NACA	1,00E+00
chr12:57484918	NAB2	2,86E-01
chr12:57485439	NAB2	1,00E+00
chr12:58139662	TSPAN31	1,00E+00
chr13:103484012	BIVM	1,34E-02
chr13:111109367	COL4A2-AS2	1,29E-01
chr13:112723099	SOX1	4,67E-01
chr13:114783628	RASA3	1,95E-01
chr13:19999954	TPTE2	1,00E+00
chr13:27845797	RASL11A	1,00E+00
chr13:48669149	MED4	1,00E+00
chr13:52439521	CCDC70	3,48E-01
chr13:64321002	AL445989.1	8,36E-02
chr14:101347290	RTL1	3,68E-01
chr14:101347295	RTL1	1,00E+00
chr14:102973411	ANKRD9	1,00E+00
chr14:104431858	TDRD9	5,06E-01
chr14:106209350	IGHG1	6,46E-02
chr14:106518607	IGHV3-7	3,53E-02
chr14:106829600	IGHV4-34	1,76E-01
chr14:20181888	OR11H2	5,02E-01
chr14:22955231	TRAJ52	6,64E-06
chr14:23855636	MYH6	4,81E-02
chr14:29237588	FOXG1	1,11E-01
chr14:38092002	TTC6	6,18E-01
chr14:68048877	PLEKHH1	1,00E+00



chr14:74004533	ACOT1	4,64E-01
chr14:77493791	IRF2BPL	3,90E-01
chr14:88946070	PTPN21	3,33E-01
chr14:88946074	PTPN21	-1,00E+00
chr14:89258720	EML5	1,00E+00
chr14:96001502	GLRX5	2,00E-01
chr14:96968842	PAPOLA	1,82E-01
chr14:99976593	CCNK	5,00E-01
chr15:20739883	GOLGA6L6	3,86E-01
chr15:20739886	GOLGA6L6	4,12E-01
chr15:20739887	GOLGA6L6	1,41E-01
chr15:20747006	GOLGA6L6	3,76E-01
chr15:21071464	AC012414.1	1,62E-01
chr15:22382928	OR4N4	1,44E-01
chr15:23686228	GOLGA6L2	2,82E-01
chr15:32685258	RP13-395E19.1	6,84E-02
chr15:37388547	MEIS2	1,99E-01
chr15:38776815	FAM98B	2,36E-01
chr15:38776827	FAM98B	1,00E+00
chr15:42434265	PLA2G4F	3,83E-02
chr15:43820825	MAP1A	5,24E-01
chr15:45968443	SQRDL	1,00E+00
chr15:48058339	SEMA6D	6,31E-01
chr15:51766636	DMXL2	1,00E+00
chr15:52404818	BCL2L10	2,62E-01
chr15:72955038	GOLGA6B	5,05E-01
chr15:74836319	ARID3B	6,12E-02
chr15:76630839	ISL2	7,74E-02
chr15:82336406	MEX3B	1,00E+00
chr15:82637237	GOLGA6L10	5,93E-01
chr15:89424877	HAPLN3	5,25E-01
chr15:90177077	KIF7	1,00E+00
chr15:90191914	KIF7	1,00E+00
chr16:12009563	GSPT1	2,49E-01
chr16:12009565	GSPT1	2,67E-01
chr16:12996175	SHISA9	1,00E+00
chr16:1389185	BAIAP3	1,04E-01
chr16:1664655	CRAMP1L	1,00E+00

chr16:1664656	CRAMP1L	1,00E+00
chr16:18900862	SMG1	6,64E-02
chr16:2158018	PKD1	1,70E-01
chr16:2220629	TRAF7	2,00E-01
chr16:25704042	HS3ST4	3,64E-01
chr16:2579548	AMDHD2	6,81E-01
chr16:28507445	APOBR	3,84E-01
chr16:29824997	PRRT2	2,96E-01
chr16:29999266	TAOK2	1,00E+00
chr16:30016636	INO80E	1,00E+00
chr16:3017555	KREMEN2	1,83E-01
chr16:30998003	HSD3B7	1,00E+00
chr16:3107389	MMP25	2,48E-02
chr16:31195219	FUS	2,41E-02
chr16:31470950	ARMC5	4,98E-02
chr16:31478152	ARMC5	3,40E-01
chr16:4393504	PAM16	1,73E-01
chr16:4659758	FAM100A	1,00E+00
chr16:66861870	NAE1	1,61E-01
chr16:66944383	CDH16	3,51E-02
chr16:67189117	TRADD	7,83E-02
chr16:67267845	FHOD1	1,00E+00
chr16:67267851	FHOD1	1,00E+00
chr16:69357541	COG8	1,00E+00
chr16:69364204	PDF	6,73E-01
chr16:72134396	DHX38	5,00E-01
chr16:72830437	ZFHX3	4,91E-01
chr16:72830440	ZFHX3	1,00E+00
chr16:77233358	SYCE1L	5,70E-01
chr16:83636112	CDH13	1,00E+00
chr16:84224884	ADAD2	1,00E+00
chr16:86544238	FOXF1	3,81E-01
chr16:87903020	SLC7A5	1,00E+00
chr16:88643732	ZC3H18	9,26E-03
chr16:89258166	CDH15	1,00E+00
chr17:1631241	WDR81	2,06E-02
chr17:17697297	RAI1	7,94E-03
chr17:18167964	SMCR7	1,00E+00
chr17:27449207	MYO18A	1,00E+00

chr17:27893796	ABHD15	5,33E-01
chr17:32961994	TMEM132E	9,82E-02
chr17:34077162	GAS2L2	5,00E-01
chr17:34500267	TBC1D3B	1,36E-03
chr17:36339584	TBC1D3F	3,33E-02
chr17:36412998	RP11-1407O15.2	1,00E+00
chr17:36623089	ARHGAP23	1,38E-01
chr17:36830108	C17orf96	1,63E-01
chr17:37307651	PLXDC1	1,54E-01
chr17:39240781	KRTAP4-7	1,34E-02
chr17:39240791	KRTAP4-7	4,53E-01
chr17:39240804	KRTAP4-7	2,01E-01
chr17:39240805	KRTAP4-7	2,01E-01
chr17:39296599	KRTAP4-6	1,23E-01
chr17:3994075	ZZEF1	6,63E-02
chr17:40452265	STAT5A	1,00E+00
chr17:43191707	PLCD3	1,64E-01
chr17:45234625	CDC27	3,06E-03
chr17:45608827	NPEPPS	4,29E-01
chr17:4575883	PELP1	2,78E-01
chr17:4575889	PELP1	2,50E-01
chr17:4575893	PELP1	6,49E-02
chr17:46627903	HOXB3	1,00E+00
chr17:4789865	MINK1	1,00E+00
chr17:4793517	MINK1	1,00E-01
chr17:48585969	MYCBPAP	9,52E-02
chr17:48628511	SPATA20	1,38E-01
chr17:55962881	CUEDC1	4,47E-02
chr17:64961233	CACNG4	1,00E+00
chr17:7256830	KCTD11	4,92E-01
chr17:7320253	NLGN2	3,25E-01
chr17:73596691	MYO15B	1,00E+00
chr17:73775149	H3F3B	1,00E+00
chr17:7572980	TP53	2,35E-01
chr17:77076385	ENGASE	3,80E-01
chr17:77808238	CBX4	4,21E-02
chr17:79106479	AATK	1,78E-01
chr17:79254478	SLC38A10	2,67E-01

chr17:79425406	BAHCC1	5,08E-01
chr17:79769490	GCGR	1,00E+00
chr17:8047043	PER1	3,03E-01
chr17:8047060	PER1	1,00E+00
chr17:9143044	NTN1	3,08E-01
chr18:11619549	RP11-677O4.1	4,60E-02
chr18:11619553	RP11-677O4.1	1,83E-01
chr18:11619554	RP11-677O4.1	1,40E-01
chr18:34408692	TPGS2	1,68E-01
chr18:34408693	TPGS2	5,58E-01
chr18:43698188	HAUS1	1,00E+00
chr18:44773033	SKOR2	1,00E+00
chr18:49131	RP11-683L23.1	4,07E-01
chr18:51795933	POLI	1,00E+00
chr18:76754448	SALL3	1,18E-01
chr18:77171472	NFATC1	1,00E+00
chr19:10334608	S1PR2	2,33E-01
chr19:10428992	RAVER1	1,00E+00
chr19:1089492	POLR2E	1,84E-02
chr19:13318299	CACNA1A	6,59E-02
chr19:14083678	RFX1	2,47E-01
chr19:14083681	RFX1	7,89E-02
chr19:14262168	LPHN1	1,00E+00
chr19:1434835	DAZAP1	1,00E+00
chr19:1615812	TCF3	3,00E-01
chr19:16962336	SIN3B	1,00E+00
chr19:17439771	ANO8	4,17E-01
chr19:17837587	MAP1S	1,97E-02
chr19:19746013	GMIP	1,84E-01
chr19:22363893	ZNF676	8,99E-02
chr19:22363896	ZNF676	1,13E-01
chr19:22363897	ZNF676	3,20E-02
chr19:22363898	ZNF676	4,54E-02
chr19:22363901	ZNF676	5,28E-02
chr19:22363963	ZNF676	1,28E-03

chr19:22363971	ZNF676	1,11E-02
chr19:2248265	SF3A2	1,00E+00
chr19:2248464	SF3A2	3,48E-01
chr19:24010355	RPSAP58	5,39E-01
chr19:36211503	MLL4	1,67E-01
chr19:36278850	ARHGAP33	3,75E-01
chr19:36330422	NPHS1	4,87E-01
chr19:36336433	NPHS1	1,00E+00
chr19:39663814	PAK4	4,46E-01
chr19:41076449	SPTBN4	1,54E-01
chr19:42596244	POU2F2	4,02E-01
chr19:42729463	ZNF526	1,81E-01
chr19:42867205	MEGF8	6,20E-01
chr19:43865320	CD177	4,12E-01
chr19:4511223	PLIN4	3,59E-01
chr19:4511674	PLIN4	8,77E-04
chr19:4511680	PLIN4	3,67E-03
chr19:4511724	PLIN4	3,85E-01
chr19:45801078	MARK4	7,00E-02
chr19:49000993	LMTK3	1,00E+00
chr19:49949850	PIH1D1	1,20E-02
chr19:50099125	PRR12	4,07E-01
chr19:50155477	SCAF1	-1,00E+00
chr19:51161301	C19orf81	3,17E-01
chr19:51412015	KLK4	5,41E-01
chr19:51768749	C19orf75	2,39E-01
chr19:52723071	PPP2R1A	1,71E-01
chr19:54744728	LILRA6	3,04E-02
chr19:5587279	SAFB2	1,00E+00
chr19:56133337	ZNF784	7,54E-02
chr19:58600105	ZSCAN18	8,43E-02
chr19:58862796	A1BG	2,07E-02
chr19:59028629	ZBTB45	1,00E+00
chr19:5928034	RANBP3	7,94E-02
chr19:7584656	ZNF358	3,67E-01
chr19:7692266	XAB2	5,22E-02
chr19:7934120	AC010336.1	6,69E-01
chr19:7935454	AC010336.1	1,00E+00
chr19:8575896	ZNF414	1,00E+00

chr19:879955	MED16	2,90E-02
chr19:9063517	MUC16	1,70E-01
chr2:108915040	SULT1C2	8,53E-03
chr2:112813175	TMEM87B	1,63E-01
chr2:112813178	TMEM87B	3,50E-01
chr2:114257443	FOXD4L1	1,45E-01
chr2:128384589	MYO7B	1,27E-02
chr2:131220502	POTEI	6,36E-02
chr2:158485132	ACVR1C	3,07E-01
chr2:171573059	SP5	1,00E+00
chr2:176947158	EVX2	2,53E-01
chr2:177053576	HOXD1	7,06E-03
chr2:187559029	FAM171B	1,00E+00
chr2:203651489	ICA1L	1,00E+00
chr2:216257828	FN1	5,01E-03
chr2:219883763	CCDC108	4,25E-02
chr2:219893096	CCDC108	5,40E-01
chr2:220080839	ABCB6	1,00E+00
chr2:220422605	OBSL1	1,93E-01
chr2:226447157	NYAP2	2,25E-01
chr2:227659840	IRS1	1,00E+00
chr2:227659846	IRS1	1,00E+00
chr2:233990578	INPP5D	7,87E-02
chr2:23785224	KLHL29	4,84E-02
chr2:240981683	PRR21	6,71E-02
chr2:48757279	AC073082.1	1,00E+00
chr2:48757282	AC073082.1	1,00E+00
chr2:48982764	LHCGR	2,22E-01
chr2:54952326	EML6	1,00E+00
chr2:7005309	CMPK2	2,39E-02
chr2:73496134	FBXO41	9,09E-02
chr2:74643352	C2orf81	1,00E+00
chr2:74761241	LOXL3	1,99E-01
chr2:89246829	IGKV1-5	1,00E+00
chr2:89246830	IGKV1-5	1,00E+00
chr2:89246837	IGKV1-5	2,05E-01
chr2:89246840	IGKV1-5	4,39E-02
chr2:89246849	IGKV1-5	4,35E-02
chr2:89246850	IGKV1-5	4,55E-02

chr2:89246851	IGKV1-5	2,14E-01
chr2:89246861	IGKV1-5	6,63E-02
chr2:89246869	IGKV1-5	2,45E-01
chr2:89246873	IGKV1-5	5,88E-02
chr2:90274142	IGKV3D-7	3,74E-01
chr2:96614322	ANKRD36C	3,91E-03
chr2:96614325	ANKRD36C	7,46E-03
chr2:96614326	ANKRD36C	4,08E-03
chr2:97482041	CNNM3	1,00E+00
chr20:18433277	DZANK1	1,00E+00
chr20:20350152	INSM1	1,08E-01
chr20:32664880	RALY	5,93E-02
chr20:33764510	PROCR	1,44E-01
chr20:34541844	SCAND1	1,00E+00
chr20:35060240	DLGAP4	1,07E-01
chr20:42893238	GDAP1L1	2,59E-02
chr20:44519460	NEURL2	1,00E+00
chr20:44650493	SLC12A5	3,33E-01
chr20:49575510	MOCS3	1,00E+00
chr20:56803552	ANKRD60	4,67E-01
chr20:5948171	MCM8	2,19E-01
chr20:61443999	OGFR	1,00E+00
chr20:62680090	SOX18	6,46E-02
chr20:6750905	BMP2	2,46E-02
chr21:10181225	CR381653.1	5,91E-02
chr21:30969925	BACH1	2,04E-01
chr21:36042448	CLIC6	4,44E-01
chr21:41414597	DSCAM	5,61E-02
chr21:43373723	C2CD2	1,00E+00
chr21:45539394	PWP2	6,30E-01
chr21:45649580	ICOSLG	1,15E-01
chr21:45649582	ICOSLG	1,86E-01
chr21:45649595	ICOSLG	1,75E-02
chr21:46888562	COL18A1	3,54E-01
chr22:16157603	AP000525.1	1,74E-02
chr22:16157622	AP000525.1	2,20E-02
chr22:16157791	AP000525.1	5,21E-02
chr22:16157816	AP000525.1	3,32E-01
chr22:16157883	AP000525.1	2,45E-01

chr22:18835754	AC008132.13	7,87E-01
chr22:19435247	C22orf39	1,00E+00
chr22:20710509	AC007731.1	4,03E-01
chr22:20710932	AC007731.1	6,61E-01
chr22:22385867	IGLV4-69	8,62E-02
chr22:23264992	IGLC7	4,13E-02
chr22:23265022	IGLC7	1,22E-02
chr22:28194183	MN1	1,00E+00
chr22:29885562	NEFH	2,36E-02
chr22:30198014	ASCC2	3,90E-01
chr22:31521766	INPP5J	4,76E-01
chr22:37769855	ELFN2	2,88E-01
chr22:38610832	MAFF	1,00E+00
chr22:41615519	L3MBTL2	1,70E-01
chr22:46776720	CELSR1	1,56E-01
chr22:50686457	HDAC10	2,86E-01
chr22:50882423	PPP6R2	9,58E-02
chr3:126707544	PLXNA1	1,00E+00
chr3:129290415	PLXND1	2,39E-02
chr3:14106003	TPRXL	1,00E+00
chr3:161220991	OTOL1	6,49E-01
chr3:168834349	MECOM	1,21E-01
chr3:193386379	OPA1	2,68E-01
chr3:195452132	MUC20	1,00E+00
chr3:195452155	MUC20	1,00E+00
chr3:195452159	MUC20	1,00E+00
chr3:195505886	MUC4	5,84E-02
chr3:195506022	MUC4	2,09E-02
chr3:195506050	MUC4	4,07E-01
chr3:195506254	MUC4	2,86E-01
chr3:195506549	MUC4	2,34E-01
chr3:195506752	MUC4	2,94E-02
chr3:195506886	MUC4	1,00E+00
chr3:195507846	MUC4	2,17E-01
chr3:195508094	MUC4	5,02E-01
chr3:195508661	MUC4	1,40E-01
chr3:195508670	MUC4	7,07E-02
chr3:195509331	MUC4	1,20E-02
chr3:195509354	MUC4	1,92E-01

chr3:195509676	MUC4	1,50E-01
chr3:195510203	MUC4	5,00E-01
chr3:195510206	MUC4	4,86E-01
chr3:195510227	MUC4	1,82E-01
chr3:195510347	MUC4	8,33E-02
chr3:195510350	MUC4	2,80E-01
chr3:195510371	MUC4	1,00E+00
chr3:195510423	MUC4	2,31E-01
chr3:195510438	MUC4	6,64E-01
chr3:195510553	MUC4	3,67E-01
chr3:195510567	MUC4	2,37E-01
chr3:195510582	MUC4	1,24E-01
chr3:195510610	MUC4	6,24E-01
chr3:195510613	MUC4	3,15E-01
chr3:195511451	MUC4	4,69E-01
chr3:195512281	MUC4	3,48E-01
chr3:195514619	MUC4	1,00E+00
chr3:197894633	FAM157A	1,30E-03
chr3:27763405	EOMES	2,76E-01
chr3:27763429	EOMES	7,26E-02
chr3:42701101	ZBTB47	1,00E+00
chr3:48626788	COL7A1	4,99E-02
chr3:50375431	RASSF1	6,94E-01
chr3:51315043	DOCK3	8,25E-03
chr3:65583380	MAGI1	2,63E-01
chr3:9517527	SETD5	3,20E-01
chr3:98312096	CPOX	1,00E+00
chr4:1194626	AC092535.1	1,02E-01
chr4:146650323	C4orf51	3,43E-01
chr4:151236754	LRBA	3,45E-01
chr4:160025369	RAPGEF2	-1,00E+00
chr4:190884267	FRG1	2,83E-01
chr4:3768425	ADRA2C	1,00E+00
chr4:57842876	NOA1	2,20E-01
chr4:57976314	IGFBP7	5,30E-01
chr4:6718106	CNO	1,00E+00
chr4:676077	MFSD7	4,52E-01
chr4:74124302	ANKRD17	1,00E+00
chr4:88537036	DSPP	2,26E-02

chr4:88537123	DSPP	3,15E-01
chr4:88537189	DSPP	5,44E-01
chr4:88537306	DSPP	2,56E-01
	RP11-	
chr4:9245671	1286E23.12	2,87E-03
chr5:10649929	ANKRD33B	1,00E+00
chr5:131705926	SLC22A5	3,45E-01
chr5:132149322	SOWAHA	1,23E-01
chr5:13754373	DNAH5	4,08E-01
chr5:139227748	NRG2	1,00E+00
chr5:139422399	NRG2	3,78E-01
chr5:140176045	PCDHA2	1,00E+00
chr5:140537069	AC005754.1	3,02E-01
chr5:140573922	PCDHB10	3,01E-02
chr5:140627155	PCDHB15	1,00E+00
chr5:149515152	PDGFRB	1,33E-01
chr5:149677841	ARSI	2,38E-01
chr5:149784721	CD74	1,00E+00
chr5:53814340	SNX18	4,21E-01
chr5:63802483	RGS7BP	1,55E-01
chr5:68423905	SLC30A5	2,72E-01
chr5:78985735	CMYA5	1,00E+00
chr5:79331434	THBS4	1,00E+00
chr5:80256664	RASGRF2	1,00E+00
chr6:106546557	PRDM1	1,42E-02
chr6:107955960	SOBP	1,10E-01
chr6:111346763	RPF2	3,86E-01
chr6:111346769	RPF2	4,09E-01
chr6:138657595	KIAA1244	4,47E-01
chr6:148711379	SASH1	1,00E+00
chr6:150263283	ULBP2	2,39E-01
chr6:150464390	PPP1R14C	1,00E+00
chr6:157527747	ARID1B	1,00E+00
chr6:31610115	BAG6	1,00E+00
chr6:32064334	TNXB	3,70E-01
chr6:33167066	RXRB	1,52E-02
chr6:33167072	RXRB	1,00E+00
chr6:34857318	ANKS1A	1,00E+00
chr6:34857324	ANKS1A	1,00E+00

chr6:36995788	FGD2	1,00E+00
chr6:44148235	CAPN11	4,96E-02
chr6:48036325	PTCHD4	4,91E-01
chr6:90660846	BACH2	1,00E+00
chr7:100086996	NYAP1	1,00E+00
chr7:100228635	TFR2	4,09E-01
chr7:100350046	ZAN	2,04E-01
chr7:100646438	MUC12	1,20E-01
chr7:100646440	MUC12	1,23E-01
chr7:100647477	MUC12	2,77E-01
chr7:100647478	MUC12	2,72E-01
chr7:100647485	MUC12	5,39E-01
chr7:100647488	MUC12	5,30E-01
chr7:100647490	MUC12	5,19E-01
chr7:100806474	VGFB	1,00E+00
chr7:100807151	VGFB	8,81E-02
chr7:128431577	CCDC136	1,00E+00
chr7:137151665	DGKI	1,01E-02
chr7:140179029	MKRN1	1,00E+00
chr7:141780666	MGAM	7,79E-02
chr7:142498735	TRBC2	1,10E-01
chr7:142498738	TRBC2	1,15E-01
chr7:1478615	MICALL2	1,00E+00
chr7:148920932	ZNF282	-1,00E+00
chr7:148920939	ZNF282	1,00E+00
chr7:150027610	C7orf29	1,59E-01
chr7:27170198	HOXA4	3,96E-01
chr7:29923995	WIPF3	1,00E+00
chr7:29923997	WIPF3	1,00E+00
chr7:3180567	AC091801.1	3,40E-02
chr7:33148876	RP9	2,37E-02
chr7:34118719	BMPER	5,45E-01
chr7:43917145	URGCP	1,00E+00
chr7:4801940	FOXK1	2,16E-01
chr7:5352635	TNRC18	5,24E-01
chr7:55270330	EGFR	2,50E-01
chr7:73010068	MLXIPL	9,05E-03
chr7:74212351	GTF2IRD2	4,29E-01
chr7:75052387	POM121C	3,38E-02

chr7:8196579	ICA1	2,16E-01
chr7:82785309	PCLO	1,00E+00
chr7:97841692	BHLHA15	1,00E+00
chr8:10583725	SOX7	2,43E-01
chr8:120435142	NOV	1,84E-01
	RP11-	
chr8:142276	585F1.10	5,20E-02
chr8:142444960	AC100803.1	4,56E-01
chr8:143623718	BAI1	-1,00E+00
chr8:144990510	PLEC	1,00E+00
chr8:145170851	KIAA1875	1,00E+00
chr8:145487343	BOP1	2,96E-01
chr8:145515044	BOP1	-1,00E+00
chr8:145541368	DGAT1	1,56E-01
chr8:41566447	ANK1	6,81E-03
chr8:77765289	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765292	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765313	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765328	ZFHX4	1,00E+00
chr8:99719384	STK3	4,78E-01
chr9:100849906	TRIM14	1,28E-01
chr9:100849907	TRIM14	5,48E-01
chr9:109687918	ZNF462	2,95E-01
chr9:124062270	GSN	-1,00E+00
chr9:124461637	DAB2IP	-1,00E+00
chr9:126144331	DENND1A	9,96E-03
chr9:127533341	NR6A1	6,84E-02
chr9:12775861	LURAP1L	1,27E-01
chr9:131151687	URM1	1,00E+00
chr9:133067009	HMCN2	9,06E-02
chr9:135447890	C9orf171	5,26E-01
chr9:136342235	SLC2A6	7,34E-02
chr9:139108510	QSOX2	6,67E-02
chr9:139846846	LCN12	4,58E-01
chr9:43876136	CNTNAP3B	6,11E-01
chr9:44990515	FAM27C	1,14E-01
chr9:46390584	FAM27D1	1,00E+00
	RP11-	
chr9:66553736	262H14.4	1,00E+00

chr9:88692380	GOLM1	4,15E-01
chr9:96051173	WNK2	1,70E-01
chrX:100748421	ARMCX4	1,71E-02
chrX:100749023	ARMCX4	1,00E+00
chrX:100749041	ARMCX4	6,07E-01
chrX:102192653	RAB40AL	1,00E+00
chrX:102864334	TCEAL3	1,70E-01
chrX:102931548	MORF4L2	3,33E-01
chrX:107898647	COL4A5	1,45E-04
chrX:108697040	GUCY2F	4,98E-02
chrX:108868162	KCNE1L	1,00E+00
chrX:13607760	EGFL6	7,85E-02
chrX:150770046	PASD1	2,98E-02
chrX:153032444	PLXNB3	9,36E-02
chrX:153218117	HCFC1	1,26E-01
chrX:153223693	HCFC1	1,00E+00
chrX:153609396	EMD	2,94E-01
chrX:153688845	PLXNA3	2,38E-01
chrX:19363879	PDHA1	3,14E-01
chrX:2835985	ARSD	5,11E-02
chrX:38145389	RPGR	1,00E+00
chrX:47045495	RBM10	2,20E-01
chrX:48832466	GRIPAP1	4,86E-01
chrX:48925467	CCDC120	3,00E-01
chrX:48933045	WDR45	9,33E-02
chrX:49126669	PPP1R3F	1,00E+00
chrX:49355893	GAGE2A	7,39E-02
chrX:54956590	TRO	2,33E-01
chrX:66765167	AR	1,07E-01
chrX:70367902	NLGN3	7,65E-02
chrX:72299111	PABPC1L2A	1,26E-01
chrX:79699176	FAM46D	1,11E-01
chrX:84526200	ZNF711	1,20E-01
chrX:99551689	PCDH19	5,92E-02
chrY:13500776	AC134882.1	1,27E-01

**Tabelle A8. Exemplarische Darstellung - Genomsequenzierung von Patient 7.**  
 Ungefilterte Kandidaten für somatische Einzelnukleotidvarianten in Exons, die nicht in dbSNP137 aufgeführt sind. (Nachfolgend Filterung und Valierung in Exomen und Transkriptomen.)

chr1:100349676	AGL	1,93E-02	chr1:154303954	ATP8B2	1,55E-02
chr1:10067035	RBP7	1,53E-01	chr1:155161130	MUC1	2,66E-01
chr1:109477466	CLCC1	9,31E-02	chr1:155658754	YY1AP1	3,53E-01
chr1:111781512	CHI3L2	1,01E-02	chr1:155733149	GON4L	2,39E-01
chr1:111957563	OVGP1	8,37E-02	chr1:156707920	MRPL24	9,60E-03
chr1:11728884	FBXO6	1,09E-02	chr1:162467864	UHMK1	1,00E+00
chr1:117487338	PTGFRN	4,74E-01	chr1:16262471	SPEN	1,00E+00
chr1:11839993	C1orf167	1,43E-01	chr1:1688592	NADK	1,00E+00
chr1:118501941	WDR3	1,18E-01	chr1:1688600	NADK	4,44E-01
chr1:12144552	TNFRSF8	1,00E+00	chr1:17085467	MST1P9	2,47E-01
chr1:1223394	SCNN1D	2,80E-01	chr1:172502422	C1orf9	1,00E+00
chr1:12853544	PRAMEF1	3,55E-02	chr1:17265533	CROCC	2,23E-01
chr1:12888476	PRAMEF11	5,03E-04	chr1:17296410	CROCC	1,07E-02
chr1:12920033	PRAMEF2	1,12E-02	chr1:174210733	RABGAP1L	3,63E-03
chr1:12920039	PRAMEF2	1,34E-02	chr1:1747240	GNB1	9,69E-05
chr1:12942146	PRAMEF4	3,06E-01	chr1:175049526	TNN	5,23E-03
chr1:13366043	PRAMEF6	1,23E-02	chr1:175092726	TNN	1,49E-03
chr1:13695580	PRAMEF18	4,66E-01	chr1:179587734	TDRD5	6,55E-02
chr1:13695600	PRAMEF18	1,12E-01	chr1:179783089	FAM163A	1,65E-01
chr1:13695603	PRAMEF18	1,98E-01	chr1:179783093	FAM163A	2,69E-01
chr1:1392552	ATAD3C	4,91E-01	chr1:182921971	SHCBP1L	2,32E-01
chr1:1423286	ATAD3B	7,39E-02	chr1:182992898	LAMC1	2,28E-01
chr1:143906122	FAM72D	2,20E-01	chr1:182992900	LAMC1	2,28E-01
chr1:144823958	NBPF9	6,64E-01	chr1:186276144	PRG4	1,16E-02
chr1:146216922	WI2- 3658N16.1	1,70E-02	chr1:193028638	UCHL5	1,45E-01
chr1:146246087	WI2- 3658N16.1	1,00E+00	chr1:19600376	AKR7L	2,15E-01
chr1:146246135	WI2- 3658N16.1	2,06E-01	chr1:19600377	AKR7L	2,15E-01
chr1:146727500	CHD1L	1,73E-02	chr1:197111540	ASPM	1,03E-02
chr1:148252752	NBPF20	2,19E-02	chr1:201178680	IGFN1	9,07E-03
chr1:151789206	RORC	9,88E-02	chr1:201178836	IGFN1	1,96E-01
chr1:153233990	LOR	3,78E-01	chr1:201179713	IGFN1	4,94E-02
chr1:153233991	LOR	4,17E-01	chr1:201179721	IGFN1	1,09E-01
chr1:153907297	DENND4B	4,26E-02	chr1:201179838	IGFN1	4,69E-02
			chr1:201179846	IGFN1	1,27E-01
			chr1:201179848	IGFN1	2,61E-02
			chr1:201179876	IGFN1	8,01E-02



chr1:201180243	IGFN1	5,97E-02
chr1:201180570	IGFN1	1,96E-01
chr1:201869033	LMOD1	1,00E+00
chr1:202287463	LGR6	1,80E-02
chr1:205027451	CNTN2	1,86E-01
chr1:205492490	CDK18	1,99E-01
chr1:21031305	KIF17	3,76E-04
chr1:212606461	NENF	4,44E-01
chr1:22199433	HSPG2	4,61E-01
chr1:226127483	LEFTY2	3,13E-01
chr1:226924576	ITPKB	3,44E-02
chr1:228593975	TRIM11	2,75E-02
chr1:228612937	HIST3H3	1,00E+00
chr1:228871563	RHOA	9,15E-02
chr1:236746432	HEATR1	1,93E-02
chr1:241731909	KMO	1,13E-02
chr1:243589732	SDCCAG8	1,92E-03
chr1:245849237	KIF26B	4,91E-02
chr1:2461353	HES5	1,38E-01
chr1:26608877	UBXN11	2,05E-01
chr1:27686001	MAP3K6	1,19E-02
chr1:27745561	WASF2	4,00E-02
chr1:3322123	PRDM16	2,44E-01
chr1:3322125	PRDM16	6,10E-01
chr1:3389681	ARHGEF16	1,15E-01
chr1:37319269	GRIK3	1,00E+00
chr1:37319270	GRIK3	2,02E-01
chr1:38019751	SNIP1	3,68E-01
chr1:38511138	POU3F1	1,00E+00
chr1:40236873	OXCT2	1,38E-01
chr1:42922310	PPCS	1,00E+00
chr1:44432398	IPO13	4,15E-03
chr1:45191012	C1orf228	1,00E+00
chr1:45671451	ZSWIM5	8,70E-03
chr1:51869192	EPS15	2,13E-02
chr1:51871651	EPS15	5,04E-02
chr1:53158521	SELRC1	1,00E+00
chr1:54509078	TMEM59	1,97E-01
chr1:55680557	USP24	1,00E+00

chr1:63789029	FOXD3	5,43E-02
chr1:63789947	FOXD3	1,00E+00
chr1:6505879	ESPN	1,00E+00
chr1:65349143	JAK1	1,40E-02
chr1:65614199	AK4	3,03E-01
chr1:65775532	DNAJC6	1,00E+00
chr1:74946613	LRRC53	1,28E-01
chr1:877981	SAMD11	4,01E-01
chr1:89448364	RBMXL1	5,18E-03
chr1:915115	C1orf170	7,17E-04
chr1:94341924	DNTTIP2	1,00E+00
chr1:94341927	DNTTIP2	1,00E+00
chr1:94341930	DNTTIP2	1,00E+00
chr1:94528848	ABCA4	6,70E-03
chr1:95609607	TMEM56	3,51E-03
chr10:102539329	PAX2	1,81E-01
chr10:104210684	C10orf95	4,86E-01
chr10:108489814	SORCS1	1,15E-02
chr10:113921449	GPAM	6,82E-01
chr10:115804064	ADRB1	7,12E-02
chr10:123670666	ATE1	4,18E-03
chr10:124753508	IKZF5	1,00E+00
chr10:124895829	HMX3	3,64E-01
chr10:135033511	KNDC1	8,93E-02
chr10:135439445	FRG2B	1,08E-01
chr10:23728407	OTUD1	5,45E-02
chr10:24835228	KIAA1217	1,95E-02
chr10:25138786	PRTFDC1	3,80E-03
chr10:33502324	NRP1	1,81E-01
chr10:33502325	NRP1	1,81E-01
chr10:38406427	ZNF37A	3,51E-01
chr10:43932326	ZNF487P	4,89E-01
chr10:45407001	TMEM72	3,36E-02
chr10:45956819	MARCH8	3,52E-01
chr10:46321555	AGAP4	7,11E-02
chr10:50339917	FAM170B	3,02E-01
chr10:50532838	C10orf71	2,08E-02
chr10:50819027	SLC18A3	3,19E-01
chr10:64565208	ADO	8,82E-02

chr10:64565209	ADO	8,82E-02
chr10:71835518	H2AFY2	1,00E+00
chr10:72164162	EIF4EBP2	6,97E-02
chr10:72301255	KIAA1274	5,79E-02
chr10:73571503	CDH23	1,04E-01
chr10:75006782	DNAJC9	2,99E-01
chr10:75434973	AGAP5	3,75E-01
chr10:82276052	TSPAN14	9,85E-02
chr10:88206104	WAPAL	2,43E-02
chr10:88476148	LDB3	4,00E-01
chr10:89311946	MINPP1	1,37E-02
chr10:91163342	IFIT1	1,79E-02
chr10:91163344	IFIT1	3,85E-02
chr10:93170318	HECTD2	-1,00E+00
chr10:94005	TUBB8	2,77E-01
chr10:94006	TUBB8	2,73E-01
chr10:96163188	TBC1D12	2,49E-02
chr10:97146797	SORBS1	1,02E-02
chr10:98031130	BLNK	7,36E-02
chr10:99079341	FRAT1	4,62E-01
chr10:99153508	RRP12	2,99E-04
chr11:1016554	MUC6	2,42E-02
chr11:1016819	MUC6	2,85E-04
chr11:1017172	MUC6	1,11E-02
chr11:1017894	MUC6	1,94E-02
chr11:1017898	MUC6	1,41E-02
chr11:1018166	MUC6	3,16E-03
chr11:1018574	MUC6	2,30E-01
chr11:1030226	MUC6	3,14E-01
chr11:103908503	DDI1	2,92E-02
chr11:1079701	MUC2	4,17E-01
chr11:108385202	EXPH5	1,23E-01
chr11:1093206	MUC2	9,52E-02
chr11:1093487	MUC2	1,03E-02
chr11:1093617	MUC2	4,06E-02
chr11:1093619	MUC2	9,06E-02
chr11:1093644	MUC2	2,47E-04
chr11:111385718	C11orf88	1,44E-01
chr11:111637041	PPP2R1B	6,76E-01

chr11:111745804	FDXACB1	1,00E+00
chr11:111780950	CRYAB	5,73E-01
chr11:111851498	DIXDC1	1,79E-02
chr11:111899526	DLAT	3,30E-02
chr11:117015027	PAFAH1B2	3,02E-01
chr11:117074968	TAGLN	4,57E-02
chr11:117395742	DSCAML1	2,30E-01
chr11:118773105	BCL9L	4,76E-02
chr11:120040961	AP000679.2	5,05E-01
chr11:124791229	HEPACAM	5,15E-01
chr11:126146291	FOXRED1	1,00E+00
chr11:126146297	FOXRED1	1,00E+00
chr11:133790729	IGSF9B	2,48E-02
chr11:133792536	IGSF9B	5,63E-02
chr11:1432651	BRSK2	9,42E-03
chr11:1501963	MOB2	6,41E-02
chr11:17190636	PIK3C2A	1,57E-03
chr11:17581108	OTOG	1,23E-01
chr11:1780238	CTSD	9,20E-02
	RP11-	
chr11:18210527	113D6.6	4,15E-01
chr11:2950274	PHLDA2	2,76E-01
chr11:299402	IFITM5	1,00E+00
chr11:31531475	ELP4	9,61E-02
chr11:31824255	PAX6	1,74E-01
chr11:407517	SIGIRR	5,09E-02
chr11:46916772	LRP4	2,08E-01
chr11:50003925	OR4C12	2,57E-03
chr11:59368856	OSBP	9,42E-03
chr11:59860278	MS4A2	1,96E-02
chr11:60183402	MS4A14	2,57E-02
chr11:608681	PHRF1	5,40E-02
chr11:61049339	VWCE	4,89E-01
chr11:62296997	AHNAK	5,21E-02
chr11:63657701	MARK2	3,62E-01
chr11:63679592	RCOR2	4,27E-01
chr11:63996791	NUDT22	1,00E+00
chr11:64005048	VEGFB	1,00E+00
chr11:64032516	PLCB3	1,00E+00

chr11:64135949	RPS6KA4	9,68E-02
chr11:64375203	NRXN2	2,27E-01
chr11:64375204	NRXN2	2,30E-01
chr11:64577552	MEN1	2,20E-01
chr11:64594543	CDC42BPG	2,97E-02
chr11:64597238	CDC42BPG	7,44E-02
chr11:64898164	SYVN1	1,00E+00
chr11:65658346	CCDC85B	1,11E-01
chr11:65658352	CCDC85B	-1,00E+00
chr11:6588672	DNHD1	1,00E+00
chr11:66114550	B3GNT1	2,89E-02
chr11:66291281	BBS1	5,36E-02
chr11:66291282	BBS1	5,39E-02
chr11:66392701	RBM14	2,90E-01
chr11:66974983	KDM2A	1,00E+00
chr11:67290062	CABP2	6,13E-01
chr11:70279774	CTTN	7,53E-03
chr11:71196659	NADSYN1	2,50E-01
chr11:71238624	KRTAP5-7	8,28E-03
chr11:71238630	KRTAP5-7	5,02E-03
chr11:71238655	KRTAP5-7	7,82E-02
chr11:73021678	ARHGEF17	8,08E-02
chr11:74340351	POLD3	6,90E-02
chr11:75141599	KLHL35	2,17E-01
chr11:75141601	KLHL35	2,23E-01
chr11:76171068	C11orf30	2,38E-02
chr11:76750842	B3GNT6	1,28E-01
chr11:77790655	NDUFC2	3,16E-01
chr11:93535027	MED17	1,34E-01
chr11:94277726	FUT4	1,00E+00
chr12:102053505	MYBPC1	1,49E-02
chr12:10365844	GABARAPL1	3,01E-01
chr12:107712948	BTBD11	1,67E-02
chr12:10875496	CSDA	5,47E-01
chr12:109719465	FOXN4	3,00E-01
chr12:11149585	TAS2R20	3,58E-01
chr12:11183793	TAS2R31	1,15E-02
chr12:11183797	TAS2R31	3,95E-03
chr12:11183809	TAS2R31	8,39E-03

chr12:11183827	TAS2R31	5,82E-03
chr12:11183836	TAS2R31	4,52E-03
chr12:11183837	TAS2R31	1,08E-02
chr12:11183851	TAS2R31	1,80E-03
chr12:113333659	RPH3A	7,21E-03
chr12:113515335	DTX1	1,32E-01
chr12:11506830	PRB1	2,07E-02
chr12:120574420	GCN1L1	6,91E-02
chr12:120750465	SIRT4	5,45E-02
chr12:121164887	ACADS	4,66E-01
chr12:121678275	CAMKK2	2,38E-01
chr12:123058908	KNTC1	3,19E-03
chr12:124366338	DNAH10	4,05E-02
chr12:124416208	DNAH10	1,27E-02
chr12:124419261	DNAH10	1,45E-01
chr12:12588594	LOH12CR1	7,67E-03
chr12:131296987	STX2	4,87E-01
chr12:132401959	ULK1	1,58E-01
chr12:133779111	ZNF268	6,91E-02
chr12:19592852	AEBP2	1,00E+00
chr12:19592854	AEBP2	1,00E+00
chr12:19592981	AEBP2	1,00E+00
chr12:22778301	ETNK1	1,00E+00
chr12:247846	IQSEC3	2,29E-01
chr12:29904604	TMTC1	2,50E-02
chr12:3120207	TEAD4	5,26E-02
chr12:44199942	TWF1	1,00E+00
chr12:48187243	HDAC7	1,00E+00
chr12:48919971	OR8S1	1,00E+00
chr12:49332443	AC073610.1	1,03E-01
chr12:49435162	MLL2	1,00E+00
chr12:49483962	DHH	5,22E-02
chr12:50746110	FAM186A	1,10E-01
chr12:52401032	GRASP	1,00E+00
chr12:53183944	KRT3	1,00E+00
chr12:53666528	ESPL1	7,44E-02
chr12:54447987	HOXC4	2,84E-01
chr12:56380689	RAB5B	1,00E+00
chr12:56495733	ERBB3	7,09E-04

chr12:57112218	NACA	1,00E+00
chr12:57485457	NAB2	5,58E-01
chr12:58010627	ARHGEF25	1,00E+00
chr12:58123431	AGAP2	1,90E-01
chr12:6334592	CD9	7,71E-04
chr12:68043665	DYRK2	2,54E-01
chr12:68043669	DYRK2	1,00E+00
chr12:6859082	MLF2	3,32E-02
chr12:7045625	ATN1	1,00E+00
chr12:7280852	RBP5	2,46E-02
chr12:77423974	E2F7	7,58E-03
chr12:82763239	C12orf26	1,87E-02
chr12:93968893	SOCS2	1,05E-01
chr12:96948067	C12orf55	1,60E-02
chr13:100741384	PCCA	7,97E-02
chr13:110434606	IRS2	1,00E+00
chr13:23939387	SACS	1,80E-02
chr13:25265256	ATP12A	5,17E-01
chr13:25745590	FAM123A	2,43E-01
chr13:33590755	KL	7,74E-02
chr13:41515337	ELF1	7,22E-01
chr13:48669149	MED4	1,00E+00
chr13:64321002	AL445989.1	7,49E-01
chr13:84454754	SLITRK1	1,55E-02
chr14:100111713	HHIPL1	1,00E+00
chr14:101347290	RTL1	4,64E-01
chr14:101347295	RTL1	1,00E+00
chr14:101347299	RTL1	1,00E+00
chr14:101350979	RTL1	2,11E-05
chr14:102973411	ANKRD9	1,00E+00
chr14:104029307	APOPT1	2,06E-01
chr14:104643643	KIF26A	5,91E-01
chr14:104645948	KIF26A	1,43E-01
chr14:105349750	KIAA0284	1,00E+00
chr14:105411957	AHNAK2	3,60E-03
chr14:105415806	AHNAK2	8,34E-02
chr14:105995664	TMEM121	6,24E-01
chr14:106091688	IGHG4	1,58E-02
chr14:106091690	IGHG4	1,12E-01

chr14:106359404	IGHD5-18	-1,00E+00
chr14:106359416	IGHD5-18	1,00E+00
chr14:106518462	IGHV3-7	3,88E-02
chr14:106518471	IGHV3-7	2,87E-02
chr14:106518472	IGHV3-7	1,22E-02
chr14:106573428	IGHV3-11	7,31E-02
chr14:106573430	IGHV3-11	3,53E-02
chr14:106573431	IGHV3-11	3,25E-02
chr14:106573434	IGHV3-11	2,83E-02
chr14:106573435	IGHV3-11	3,02E-02
chr14:106573436	IGHV3-11	3,02E-02
chr14:106780672	IGHV4-28	3,85E-02
chr14:106780701	IGHV4-28	3,16E-02
chr14:20002286	POTEM	7,63E-03
chr14:21679534	HNRNPC	1,00E+00
chr14:21993444	SALL2	2,29E-01
chr14:22999311	TRAJ14	1,00E+00
chr14:22999314	TRAJ14	1,00E+00
chr14:23451453	AJUBA	1,92E-02
chr14:24459561	DHRS4L2	1,09E-01
chr14:24600694	RP11-468E2.6	1,13E-02
chr14:24836287	NFATC4	4,07E-01
chr14:24884377	NYNRIN	1,17E-02
chr14:24884378	NYNRIN	1,15E-02
chr14:31926433	C14orf126	2,49E-02
chr14:32328346	NUBPL	1,85E-02
chr14:36988198	NKX2-1	1,00E+00
chr14:37050561	NKX2-8	1,00E+00
chr14:37132426	PAX9	1,63E-01
chr14:38092002	TTC6	3,97E-01
chr14:39650491	PNN	1,43E-01
chr14:39901275	FBXO33	1,00E+00
chr14:45605457	FANCM	6,97E-02
chr14:58958985	KIAA0586	5,69E-03
chr14:60585060	C14orf135	1,00E+00
chr14:61190679	SIX4	1,00E+00
chr14:61793804	PRKCH	5,40E-01
chr14:74004533	ACOT1	1,00E+00

chr14:74036411	ACOT2	2,74E-02
chr14:74994054	LTBP2	8,58E-03
chr14:76965235	ESRRB	6,85E-02
chr14:76965237	ESRRB	2,14E-02
chr14:77492351	IRF2BPL	1,00E+00
chr14:77493791	IRF2BPL	3,37E-02
chr14:77942199	ISM2	1,14E-01
chr14:88946070	PTPN21	4,75E-01
chr14:88946074	PTPN21	1,00E+00
chr14:90433741	TDP1	7,09E-01
chr14:93118243	RIN3	1,00E+00
chr15:101110053	LINS	1,21E-02
chr15:20747006	GOLGA6L6	2,16E-01
chr15:22743221	GOLGA6L1	2,73E-01
chr15:22743275	GOLGA6L1	1,00E+00
chr15:23685181	GOLGA6L2	1,53E-01
chr15:23685552	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23686207	GOLGA6L2	3,44E-01
chr15:23686217	GOLGA6L2	3,54E-01
chr15:23686218	GOLGA6L2	5,26E-01
chr15:23686228	GOLGA6L2	3,84E-01
chr15:23686253	GOLGA6L2	1,62E-01
chr15:27216735	GABRG3	9,68E-02
chr15:28948491	RP11- 578F21.5	1,56E-01
chr15:37388547	MEIS2	1,00E+00
chr15:38776815	FAM98B	5,86E-01
chr15:38776827	FAM98B	2,00E-01
chr15:40574107	ANKRD63	-1,00E+00
chr15:40660288	DISP2	6,83E-01
chr15:42439924	PLA2G4F	1,00E+00
chr15:44487125	FRMD5	1,01E-01
chr15:48058339	SEMA6D	6,02E-01
chr15:49688452	C15orf33	1,23E-01
chr15:49688623	C15orf33	6,80E-01
chr15:50902135	TRPM7	9,37E-02
chr15:52404818	BCL2L10	4,15E-02
chr15:64204121	DAPK2	1,51E-02
chr15:64204122	DAPK2	1,36E-02

chr15:72954915	GOLGA6B	8,53E-02
chr15:74635356	CYP11A1	1,53E-02
chr15:78917350	CHRNA4	4,04E-01
chr15:79090324	ADAMTS7	1,42E-01
chr15:81294749	MESDC1	1,75E-02
chr15:82336406	MEX3B	1,00E+00
chr15:83331932	AP3B2	5,29E-02
chr15:85525528	PDE8A	2,89E-01
chr15:89424877	HAPLN3	4,87E-01
chr15:89728688	ABHD2	5,36E-02
chr15:90191914	KIF7	1,00E+00
chr15:90320142	MESP2	2,14E-02
chr15:90320144	MESP2	6,38E-02
chr15:90320149	MESP2	2,23E-02
chr15:90349751	ANPEP	5,30E-02
chr15:90764932	SEMA4B	8,59E-03
chr15:92459507	SLCO3A1	1,43E-01
chr15:99645933	SYNM	2,66E-01
chr16:12155401	SNX29	4,87E-01
chr16:1279337	TPSB2	3,90E-01
chr16:1279338	TPSB2	3,76E-01
chr16:1279344	TPSB2	6,50E-01
chr16:12897610	CPPED1	2,17E-01
chr16:1291985	TPSAB1	2,29E-01
chr16:12996175	SHISA9	4,81E-01
chr16:1389185	BAIAP3	1,00E+00
chr16:1389188	BAIAP3	1,00E+00
chr16:15457642	RP11- 82O18.1	1,63E-01
chr16:15727589	KIAA0430	5,41E-02
chr16:15727592	KIAA0430	5,12E-02
chr16:1822382	MRPS34	4,00E-01
chr16:1822955	MRPS34	4,92E-01
chr16:18900862	SMG1	2,60E-02
chr16:20361117	UMOD	5,61E-02
chr16:20809126	ERI2	1,04E-01
chr16:2088417	SLC9A3R2	1,00E+00
chr16:22161152	VWA3A	6,97E-02
chr16:2220629	TRAF7	1,00E+00

chr16:2222513	TRAF7	1,00E+00
chr16:22339846	POLR3E	2,54E-02
chr16:23160190	USP31	1,21E-01
chr16:23607558	NDUFAB1	1,76E-03
chr16:27561047	GTF3C1	2,45E-01
chr16:2820654	SRRM2	1,72E-02
chr16:28354180	RP11- 57A19.3	2,49E-01
chr16:28507458	APOBR	1,00E+00
chr16:28998139	LAT	2,49E-01
chr16:29818862	MAZ	4,91E-02
chr16:29824997	PRRT2	5,42E-02
chr16:30016636	INO80E	1,54E-01
chr16:30381277	TBC1D10B	5,05E-01
chr16:30666034	PRR14	1,40E-01
chr16:30939195	FBXL19	3,07E-02
chr16:31004415	STX1B	5,74E-02
chr16:3255170	OR1F1	1,02E-02
chr16:33961564	LINC00273	1,94E-02
chr16:34257007	CTD- 2144E22.5	3,60E-02
chr16:3544613	C16orf90	4,50E-01
chr16:4393504	PAM16	4,21E-01
chr16:4411216	CORO7	1,00E+00
chr16:4412106	CORO7	1,48E-01
chr16:4659758	FAM100A	1,58E-01
chr16:4659978	FAM100A	1,00E+00
chr16:49670152	ZNF423	7,20E-02
chr16:66437045	CDH5	1,00E+00
chr16:66640	WASH4P	6,35E-03
chr16:67196794	FBXL8	4,88E-01
chr16:67300090	SLC9A5	1,00E+00
chr16:67970188	PSMB10	2,50E-01
chr16:68269832	ESRP2	1,00E+00
chr16:69154417	CHTF8	2,41E-02
chr16:69364204	PDF	2,65E-01
chr16:70208251	CLEC18C	1,11E-01
chr16:72143360	DHX38	1,00E+00
chr16:72830437	ZFHX3	3,71E-01

chr16:72830446	ZFHX3	1,00E+00
chr16:735715	WDR24	7,18E-02
chr16:74335541	PSMD7	4,82E-02
chr16:74425403	NPIPL2	1,86E-02
chr16:75563733	CHST5	2,47E-02
chr16:77334233	ADAMTS18	7,10E-01
chr16:81129800	GCSH	3,10E-02
chr16:83636112	CDH13	6,38E-01
chr16:838166	CHTF18	1,25E-01
chr16:840633	CHTF18	1,00E+00
chr16:843250	CHTF18	4,86E-01
chr16:85667591	KIAA0182	6,08E-02
chr16:86544238	FOXF1	1,00E+00
chr16:87903020	SLC7A5	1,00E+00
chr16:88599608	ZFPM1	2,29E-01
chr16:89347708	ANKRD11	8,61E-02
chr17:12921046	ELAC2	1,22E-01
chr17:16961000	MPRIP	4,99E-02
chr17:17698874	RAI1	7,33E-02
chr17:18167964	SMCR7	1,88E-01
chr17:18390138	LGALS9C	1,83E-01
chr17:2203871	SMG6	2,61E-02
chr17:26666686	TNFAIP1	3,64E-01
chr17:26898106	PIGS	1,93E-02
chr17:26898108	PIGS	1,84E-02
chr17:27064863	NEK8	1,00E+00
chr17:27207787	FLOT2	5,61E-04
chr17:27438763	MYO18A	2,57E-02
chr17:29298135	RNF135	2,26E-01
chr17:30469630	AC090616.2	1,00E+00
chr17:34077162	GAS2L2	1,00E+00
chr17:34493524	TBC1D3B	8,44E-03
chr17:34523265	CCL3L3	4,95E-01
chr17:34641522	CCL4L2	7,61E-02
chr17:36070591	HNF1B	1,00E+00
chr17:36339584	TBC1D3F	1,37E-02
chr17:36412999	RP11- 1407O15.2	1,00E+00
chr17:36666584	ARHGAP23	1,00E+00

chr17:36878961	MLLT6	2,94E-01
chr17:38600215	IGFBP4	1,00E+00
chr17:39240689	KRTAP4-7	2,93E-02
chr17:39240692	KRTAP4-7	6,06E-02
chr17:39240713	KRTAP4-7	5,24E-02
chr17:39240804	KRTAP4-7	1,84E-02
chr17:39240805	KRTAP4-7	7,23E-03
chr17:39254037	KRTAP4-8	7,01E-02
chr17:39254058	KRTAP4-8	2,26E-02
chr17:39254142	KRTAP4-8	2,68E-01
chr17:39305800	KRTAP4-5	1,44E-01
chr17:39661671	KRT13	7,76E-02
chr17:39661672	KRT13	1,54E-01
chr17:3994075	ZZEF1	1,00E+00
chr17:40452265	STAT5A	1,00E+00
chr17:4045923	ZZEF1	1,00E+00
chr17:41170091	VAT1	4,59E-02
chr17:41932609	CD300LG	1,60E-01
chr17:42266696	TMUB2	1,00E+00
chr17:42427945	GRN	3,83E-02
chr17:42429749	GRN	1,05E-01
chr17:43506980	ARHGAP27	2,29E-01
chr17:4462134	GGT6	1,65E-01
chr17:45234625	CDC27	2,17E-05
chr17:4575889	PELP1	1,00E+00
chr17:4575893	PELP1	5,29E-01
chr17:4635131	MED11	1,00E+00
chr17:4635172	MED11	6,37E-02
chr17:46629791	HOXB3	2,02E-01
chr17:48050507	DLX4	4,90E-01
chr17:4859900	ENO3	1,00E+00
chr17:48733236	ABCC3	1,93E-03
chr17:53828545	PCTP	8,61E-02
chr17:56386386	BZRAP1	1,00E+00
chr17:56774108	RAD51C	1,00E+00
chr17:56833706	PPM1E	2,50E-01
chr17:59482752	TBX2	9,25E-03
chr17:62892413	LRRC37A3	1,70E-02
chr17:63164386	RGS9	3,20E-02

chr17:64961233	CACNG4	1,00E+00
chr17:70117544	SOX9	1,52E-02
chr17:71193206	COG1	1,00E+00
chr17:72356280	BTBD17	1,14E-01
chr17:7256827	KCTD11	2,90E-01
chr17:7256830	KCTD11	2,00E-04
chr17:72832126	TMEM104	1,00E+00
chr17:72848474	GRIN2C	4,48E-02
chr17:72916467	USH1G	7,46E-02
chr17:72937623	OTOP3	3,08E-01
chr17:7320253	NLGN2	4,52E-01
chr17:73499106	CASKIN2	2,96E-01
chr17:73775149	H3F3B	1,00E+00
chr17:7385927	SLC35G6	2,17E-02
chr17:74382151	SPHK1	2,93E-02
chr17:7476857	EIF4A1	2,10E-02
chr17:7483228	CD68	5,39E-02
chr17:7572980	TP53	1,00E+00
chr17:76355062	SOCS3	6,13E-02
chr17:76400044	PGS1	3,17E-02
chr17:77076385	ENGASE	5,19E-01
chr17:77111776	RBFOX3	1,00E+00
chr17:77709423	ENPP7	6,39E-02
chr17:7812537	CHD3	1,00E+00
chr17:79106479	AATK	2,22E-01
chr17:79254478	SLC38A10	3,95E-02
chr17:79385407	BAHCC1	3,34E-01
chr17:79425406	BAHCC1	1,17E-01
chr17:79880604	MAFG	7,97E-02
chr17:79880605	MAFG	7,60E-02
chr17:8047043	PER1	5,49E-01
chr17:80710099	TBCD	5,88E-01
chr17:9143044	NTN1	1,00E+00
chr17:9143115	NTN1	8,73E-02
chr18:18547809	ROCK1	3,61E-02
chr18:19751816	GATA6	1,00E+00
chr18:198088	USP14	2,91E-03
chr18:31325872	ASXL3	1,00E+00
chr18:3176049	MYOM1	3,24E-09

chr18:34408692	TPGS2	3,06E-01
chr18:35065525	CELF4	1,00E+00
chr18:44260030	ST8SIA5	6,29E-03
chr18:44260031	ST8SIA5	5,42E-03
chr18:44555018	TCEB3C	1,68E-01
chr18:44774232	SKOR2	2,13E-01
chr18:46619595	DYM	1,00E+00
chr18:51750898	MBD2	2,00E-01
chr18:56936459	RAX	1,75E-01
chr18:57567679	PMAIP1	1,00E+00
chr18:74154917	ZNF516	5,00E-01
chr18:76752269	SALL3	1,00E+00
chr18:77171461	NFATC1	1,00E+00
chr18:77171472	NFATC1	-1,00E+00
chr18:8609872	RAB12	1,18E-01
chr19:1009552	GRIN3B	4,11E-01
chr19:10394407	ICAM1	1,14E-01
chr19:110858	OR4F17	8,01E-01
chr19:12015742	ZNF69	3,82E-02
chr19:12691315	ZNF490	2,89E-02
chr19:12807231	FBXW9	2,28E-01
chr19:13318386	CACNA1A	1,92E-02
chr19:13318387	CACNA1A	1,92E-02
chr19:13906568	ZSWIM4	2,45E-01
chr19:14184560	AC022098.1	9,96E-02
chr19:1465885	APC2	4,44E-03
chr19:1491304	REEP6	2,16E-02
chr19:17435802	ANO8	1,00E+00
chr19:17439771	ANO8	1,00E+00
chr19:17666623	GLT25D1	1,65E-01
chr19:17670176	GLT25D1	3,16E-01
chr19:18112207	ARRDC2	5,30E-01
chr19:18547895	ISYNA1	1,00E+00
chr19:18705242	CRLF1	2,16E-01
chr19:18747939	KLHL26	2,66E-01
chr19:1881346	FAM108A1	1,88E-02
chr19:1881348	FAM108A1	1,92E-02
chr19:1978506	CSNK1G2	1,00E+00
chr19:2227932	DOT1L	-1,00E+00

chr19:2227934	DOT1L	-1,00E+00
chr19:22363963	ZNF676	6,76E-03
chr19:22363964	ZNF676	2,17E-02
chr19:22363965	ZNF676	2,17E-02
chr19:22363970	ZNF676	4,04E-02
chr19:22363980	ZNF676	4,65E-02
chr19:22363985	ZNF676	2,64E-02
chr19:22363990	ZNF676	1,33E-02
chr19:22363999	ZNF676	3,98E-02
chr19:2248185	SF3A2	1,30E-01
chr19:2248197	SF3A2	7,69E-02
chr19:2248200	SF3A2	7,69E-02
chr19:2248265	SF3A2	2,73E-01
chr19:33167526	RGS9BP	5,76E-01
chr19:33696883	LRP3	2,98E-01
chr19:35622729	LGI4	7,54E-02
chr19:35625544	LGI4	6,88E-01
chr19:36037809	TMEM147	5,03E-02
chr19:36124607	RBM42	8,53E-02
chr19:36211503	MLL4	1,00E+00
chr19:36278894	ARHGAP33	2,20E-01
chr19:36336421	NPHS1	1,00E+00
chr19:36430987	LRFN3	1,37E-02
chr19:38385628	WDR87	6,12E-03
chr19:39070645	RYR1	2,44E-02
chr19:39123245	EIF3K	1,76E-02
chr19:39227921	CAPN12	1,00E+00
chr19:39330868	HNRNPL	1,00E+00
chr19:3979828	EEF2	5,98E-01
chr19:39997992	DLL3	1,09E-01
chr19:40367841	FCGBP	3,33E-01
chr19:40368493	FCGBP	5,22E-02
chr19:40368496	FCGBP	5,50E-02
chr19:4047939	ZBTB7A	4,87E-01
chr19:40882548	PLD3	6,72E-03
chr19:41055238	SPTBN4	1,00E+00
chr19:41133708	LTBP4	5,14E-01
chr19:41510284	CYP2B6	1,14E-01
chr19:42470962	ATP1A3	1,00E+00



chr19:42596242	POU2F2	4,67E-01
chr19:42596244	POU2F2	6,04E-01
chr19:42713918	DEDD2	1,33E-01
chr19:42855687	MEGF8	3,12E-01
chr19:4511080	PLIN4	2,75E-02
chr19:4511085	PLIN4	3,27E-01
chr19:4511099	PLIN4	1,10E-01
chr19:4511107	PLIN4	1,95E-01
chr19:4511116	PLIN4	1,32E-01
chr19:4511128	PLIN4	1,98E-01
chr19:4511143	PLIN4	1,89E-01
chr19:4511155	PLIN4	2,69E-01
chr19:4511156	PLIN4	1,78E-01
chr19:4511158	PLIN4	1,13E-01
chr19:4511167	PLIN4	1,49E-01
chr19:4511170	PLIN4	2,58E-01
chr19:4511959	PLIN4	1,07E-01
chr19:4512964	PLIN4	3,03E-01
chr19:4512979	PLIN4	2,94E-01
chr19:4512985	PLIN4	5,85E-01
chr19:4512988	PLIN4	1,00E+00
chr19:4512994	PLIN4	2,51E-01
chr19:45801078	MARK4	1,00E+00
chr19:45912624	CD3EAP	3,65E-03
chr19:46145250	EML2	3,02E-01
chr19:46215112	FBXO46	6,08E-02
chr19:47259735	FKRP	1,00E+00
chr19:47549263	TMEM160	-1,00E+00
chr19:47763598	CCDC9	1,39E-02
chr19:4793717	FEM1A	1,39E-02
chr19:4793724	FEM1A	2,59E-02
chr19:47940806	SLC8A2	2,69E-02
chr19:48184059	GLTSCR1	2,45E-01
chr19:48205004	GLTSCR1	1,25E-01
chr19:48908225	GRIN2D	5,25E-02
chr19:49129042	SPHK2	1,13E-01
chr19:49232337	RASIP1	4,86E-01
chr19:49526363	CGB	1,58E-01
chr19:49573980	KCNA7	9,56E-03

chr19:49657649	HRC	2,33E-02
chr19:49657773	HRC	3,50E-03
chr19:49657792	HRC	1,36E-02
chr19:49657793	HRC	1,73E-02
chr19:49657799	HRC	2,52E-02
chr19:49657806	HRC	6,00E-02
chr19:49657811	HRC	1,66E-02
chr19:50155477	SCAF1	2,58E-01
chr19:50365508	PNKP	6,45E-02
chr19:50910358	POLD1	1,00E+00
chr19:50926963	SPIB	1,06E-02
chr19:51170905	SHANK1	6,67E-02
chr19:51274670	GPR32	5,04E-02
chr19:51607399	CTU1	3,07E-02
chr19:52375979	ZNF577	4,63E-01
chr19:52942307	ZNF534	1,70E-02
chr19:52942371	ZNF534	8,49E-03
chr19:52942372	ZNF534	6,43E-03
chr19:52942375	ZNF534	7,55E-03
chr19:53667711	ZNF665	1,00E+00
chr19:53667713	ZNF665	1,00E+00
chr19:53667714	ZNF665	1,00E+00
chr19:53667724	ZNF665	1,00E+00
chr19:53667725	ZNF665	1,00E+00
chr19:53667735	ZNF665	1,00E+00
chr19:54496412	CACNG6	2,51E-04
chr19:54676754	TMC4	1,00E+00
chr19:54754838	LILRB5	1,00E+00
chr19:55604193	PPP1R12C	7,21E-02
chr19:55673613	DNAAF3	1,00E+00
chr19:55790902	HSPBP1	4,69E-01
chr19:55869899	FAM71E2	3,57E-01
chr19:5587279	SAFB2	6,32E-01
chr19:55888987	TMEM190	1,44E-02
chr19:56089566	ZNF579	2,13E-01
chr19:56090634	ZNF579	2,22E-01
chr19:56127284	ZNF865	1,00E+00
chr19:56133148	ZNF784	6,13E-02
chr19:56133798	ZNF784	1,00E+00

chr19:5719942	LONP1	2,31E-01
chr19:5783700	PRR22	4,77E-01
chr19:58198338	ZNF551	3,90E-01
chr19:58600105	ZSCAN18	4,11E-01
chr19:58858885	A1BG	1,00E+00
chr19:58862796	A1BG	4,84E-01
chr19:59028629	ZBTB45	4,81E-01
chr19:6759643	SH2D3A	1,86E-02
chr19:7550810	PEX11G	5,47E-02
chr19:7584654	ZNF358	1,00E+00
chr19:7584656	ZNF358	5,21E-01
chr19:7615904	PNPLA6	5,38E-01
chr19:7692266	XAB2	3,16E-01
chr19:7934120	AC010336.1	2,92E-02
chr19:7935454	AC010336.1	1,00E+00
chr19:7937076	AC010336.1	2,25E-01
chr19:8008506	TIMM44	1,09E-01
chr19:8117938	CCL25	1,00E+00
chr19:8386581	RPS28	7,36E-02
chr19:853275	ELANE	2,28E-01
chr19:885788	MED16	5,50E-02
chr19:9063515	MUC16	5,97E-02
chr2:10136098	GRHL1	1,93E-02
chr2:102957278	IL1RL1	8,60E-02
chr2:106015539	FHL2	1,00E+00
chr2:108499623	RGPD4	2,25E-02
chr2:109545823	EDAR	2,38E-01
chr2:112813178	TMEM87B	1,00E+00
chr2:113127775	RGPD8	7,04E-01
chr2:113147159	RGPD5	2,75E-01
chr2:113832775	IL1F10	4,03E-03
chr2:114257443	FOXD4L1	1,04E-01
chr2:130832165	POTEF	9,68E-03
chr2:130832258	POTEF	8,86E-04
chr2:132021946	POTEE	2,69E-01
chr2:148676144	ACVR2A	1,00E+00
chr2:152214274	TNFAIP6	6,02E-01
chr2:152436106	NEB	2,45E-01
chr2:153476093	FMNL2	-1,00E+00

chr2:153476096	FMNL2	1,00E+00
chr2:165353749	GRB14	2,35E-02
chr2:172967030	DLX2	1,00E+00
chr2:177053576	HOXD1	4,12E-01
chr2:178977309	RBM45	1,38E-01
chr2:187521065	ITGAV	1,01E-01
chr2:187559029	FAM171B	1,29E-01
chr2:201357921	KCTD18	3,77E-02
chr2:210837011	UNC80	1,39E-03
chr2:213914533	IKZF2	9,56E-04
chr2:213914534	IKZF2	1,03E-03
chr2:219130157	AAMP	1,60E-02
chr2:219526625	BCS1L	1,80E-01
chr2:219757698	WNT10A	1,00E+00
chr2:219757701	WNT10A	1,00E+00
chr2:219757702	WNT10A	1,00E+00
chr2:219883763	CCDC108	4,29E-02
chr2:219893096	CCDC108	5,20E-01
chr2:220299787	SPEG	2,48E-01
chr2:220412705	TMEM198	4,05E-02
chr2:224640807	AP1S3	5,59E-01
chr2:227659840	IRS1	1,54E-01
chr2:231256921	SP140L	1,00E+00
chr2:232575182	PTMA	1,00E+00
chr2:233273101	ALPPL2	2,00E-01
chr2:233348878	ECEL1	1,00E+00
chr2:234429744	USP40	7,89E-02
chr2:237489454	CXCR7	8,03E-03
chr2:23865591	KLHL29	3,20E-01
chr2:238672068	LRRFIP1	2,48E-02
chr2:239237720	TRAF3IP1	1,00E+00
chr2:241531364	CAPN10	8,28E-02
chr2:242694666	D2HGDH	1,28E-02
chr2:26697410	OTOF	1,52E-01
chr2:27248477	MAPRE3	3,31E-01
chr2:287714	FAM150B	4,62E-01
chr2:29117721	WDR43	2,61E-02
chr2:29448412	ALK	6,06E-02
chr2:37398637	SULT6B1	2,80E-02

chr2:48027496	MSH6	1,94E-02
chr2:48757279	AC073082.1	1,00E+00
chr2:48757282	AC073082.1	1,00E+00
chr2:54482346	TSPYL6	5,81E-03
chr2:65243778	SLC1A4	1,17E-02
chr2:71753470	DYSF	5,36E-01
chr2:73613053	ALMS1	1,72E-01
chr2:80529418	LRRTM1	1,26E-02
chr2:86304992	POLR1A	1,73E-01
chr2:86693924	KDM3A	4,32E-03
chr2:89417090	IGKV1-17	5,40E-01
chr2:89417091	IGKV1-17	2,90E-01
chr2:90249180	IGKV1D-43	5,30E-02
chr2:90249185	IGKV1D-43	7,20E-02
chr2:90249202	IGKV1D-43	1,43E-01
chr2:90249205	IGKV1D-43	1,37E-01
chr2:90274142	IGKV3D-7	9,74E-04
chr2:9533742	ASAP2	1,40E-01
chr2:96521541	ANKRD36C	6,00E-02
chr2:96593018	ANKRD36C	1,00E+00
chr2:96614322	ANKRD36C	1,08E-01
chr2:96614325	ANKRD36C	9,85E-02
chr2:96614326	ANKRD36C	9,61E-02
chr2:96992814	ITPRIPL1	1,96E-03
chr2:97482041	CNNM3	1,00E+00
chr2:97637758	FAM178B	1,00E+00
chr2:97808529	ANKRD36	3,89E-02
chr20:17639756	RRBP1	2,25E-02
chr20:18433277	DZANK1	1,00E+00
chr20:1895755	SIRPA	1,00E+00
chr20:3146789	RP5- 1187M17.10	2,57E-01
chr20:32664880	RALY	2,62E-01
chr20:33764510	PROCR	1,00E+00
chr20:37555275	FAM83D	9,45E-03
chr20:39316930	MAFB	5,40E-01
chr20:4229543	ADRA1D	1,92E-01
chr20:43992180	SYS1- DBNDD2	1,00E+00

chr20:43992258	SYS1- DBNDD2	1,00E+00
chr20:45858525	ZMYND8	1,18E-02
chr20:4680208	PRNP	1,00E+00
chr20:48259116	B4GALT5	8,24E-03
chr20:48807698	CEBPB	4,64E-01
chr20:49575510	MOCS3	3,63E-01
chr20:52185752	ZNF217	2,23E-02
chr20:5539345	GPCPD1	2,80E-02
chr20:56138163	PCK1	2,00E-02
chr20:57036111	APCDD1L	1,70E-02
chr20:57042225	APCDD1L	1,10E-01
chr20:61919126	ARFGAP1	2,98E-01
chr20:62630471	PRPF6	4,27E-02
chr20:8000252	TMX4	4,83E-01
chr21:10181235	CR381653.1	4,87E-03
chr21:30969925	BACH1	1,00E+00
chr21:34960734	DONSON	2,45E-01
chr21:41514605	DSCAM	2,38E-01
chr21:44192616	PDE9A	5,06E-02
chr21:44837443	SIK1	2,83E-02
chr21:45649509	ICOSLG	1,62E-01
chr21:45773680	TRPM2	4,08E-02
chr22:16157498	AP000525.1	6,81E-01
chr22:16157603	AP000525.1	7,21E-03
chr22:16157622	AP000525.1	1,73E-01
chr22:16157883	AP000525.1	1,92E-01
chr22:17589845	IL17RA	1,00E+00
chr22:17982144	CECR2	2,36E-01
chr22:18209650	BCL2L13	4,92E-02
chr22:18835754	AC008132.13	6,27E-01
chr22:19365571	HIRA	2,58E-02
chr22:19929250	TXNRD2	2,92E-01
chr22:19967545	ARVCF	2,36E-01
chr22:20456765	RIMBP3	5,52E-01
chr22:20709238	AC007731.1	3,96E-02
chr22:20709286	AC007731.1	4,89E-03
chr22:20710406	AC007731.1	2,89E-01
chr22:20710505	AC007731.1	7,39E-02

chr22:20710823	AC007731.1	7,13E-01
chr22:20710959	AC007731.1	2,61E-01
chr22:20785319	SCARF2	5,77E-02
chr22:21064203	PI4KA	1,11E-01
chr22:21071997	PI4KA	9,63E-02
chr22:21354634	THAP7	5,93E-01
chr22:21742598	RIMBP3B	1,39E-02
chr22:22288484	PPM1F	1,49E-01
chr22:22985653	POM121L1P	1,47E-02
chr22:23135426	IGLV2-11	2,94E-02
chr22:23165510	IGLV2-8	3,70E-02
chr22:23247169	IGLJ3	1,66E-01
chr22:23247170	IGLJ3	1,66E-01
chr22:25024115	GGT1	4,73E-01
chr22:28194183	MN1	1,00E+00
chr22:30198014	ASCC2	7,70E-02
chr22:30198019	ASCC2	3,86E-01
chr22:30218002	ASCC2	2,22E-01
chr22:30733701	SF3A1	5,49E-02
chr22:37154435	IFT27	1,17E-01
chr22:38106553	TRIOBP	5,18E-02
chr22:38483172	BAIAP2L2	1,06E-02
chr22:38610832	MAFF	1,00E+00
chr22:39112924	GTPBP1	1,41E-02
chr22:40742705	ADSL	4,73E-01
chr22:41521974	EP300	1,33E-02
chr22:41564513	EP300	3,30E-02
chr22:41615522	L3MBTL2	1,00E+00
chr22:41753379	ZC3H7B	5,50E-01
chr22:42209759	CCDC134	5,50E-03
chr22:50719214	PLXNB2	2,61E-02
chr22:50906308	SBF1	3,60E-01
chr3:113507635	ATP6V1A	4,61E-02
chr3:121435948	GOLGB1	1,00E+00
chr3:122514294	DIRC2	1,76E-02
chr3:122552286	DIRC2	8,89E-03
chr3:122645456	SEMA5B	2,89E-02
chr3:126261218	CHST13	4,71E-01
chr3:127784062	RUVBL1	5,12E-01

chr3:13028498	IQSEC1	4,80E-01
chr3:14105896	TPRXL	2,44E-01
chr3:14106003	TPRXL	1,00E+00
chr3:14106033	TPRXL	3,19E-01
chr3:14106037	TPRXL	2,09E-02
chr3:14106117	TPRXL	3,93E-02
chr3:14106124	TPRXL	-1,00E+00
chr3:14106195	TPRXL	9,16E-02
chr3:14106354	TPRXL	5,65E-01
chr3:164758821	SI	7,59E-03
chr3:170875258	TNIK	3,66E-02
chr3:179689412	PEX5L	4,55E-03
chr3:183888174	DVL3	2,06E-01
chr3:184144771	RP11-433C9.2	1,02E-02
chr3:184554062	VPS8	1,51E-02
chr3:185766523	ETV5	1,00E+00
chr3:193042732	ATP13A5	3,28E-02
chr3:193042733	ATP13A5	2,86E-01
chr3:195452155	MUC20	1,00E+00
chr3:195452347	MUC20	1,00E+00
chr3:195453146	MUC20	4,11E-02
chr3:195505886	MUC4	1,14E-01
chr3:195505909	MUC4	3,76E-01
chr3:195505910	MUC4	2,32E-01
chr3:195505973	MUC4	4,10E-01
chr3:195506076	MUC4	1,22E-01
chr3:195506089	MUC4	8,28E-02
chr3:195506118	MUC4	3,84E-01
chr3:195506452	MUC4	1,00E+00
chr3:195506499	MUC4	1,00E+00
chr3:195507010	MUC4	9,48E-02
chr3:195507205	MUC4	3,14E-01
chr3:195507206	MUC4	2,35E-01
chr3:195507228	MUC4	2,45E-02
chr3:195507262	MUC4	2,67E-02
chr3:195507474	MUC4	1,32E-01
chr3:195507483	MUC4	1,58E-02
chr3:195507666	MUC4	1,70E-01

chr3:195507702	MUC4	1,92E-01
chr3:195508526	MUC4	3,63E-01
chr3:195508661	MUC4	2,89E-04
chr3:195508667	MUC4	1,90E-03
chr3:195508668	MUC4	8,89E-04
chr3:195508670	MUC4	3,49E-03
chr3:195509817	MUC4	5,39E-02
chr3:195509861	MUC4	1,04E-01
chr3:195510293	MUC4	1,78E-01
chr3:195510310	MUC4	6,83E-02
chr3:195510319	MUC4	2,32E-01
chr3:195510341	MUC4	7,36E-01
chr3:195510378	MUC4	2,69E-01
chr3:195510423	MUC4	1,55E-01
chr3:195510437	MUC4	5,54E-02
chr3:195510449	MUC4	5,97E-02
chr3:195510458	MUC4	7,43E-03
chr3:195510538	MUC4	8,17E-02
chr3:195510563	MUC4	1,16E-01
chr3:195510582	MUC4	2,69E-01
chr3:195510601	MUC4	2,84E-01
chr3:195510611	MUC4	1,58E-01
chr3:195510614	MUC4	1,02E-01
chr3:195510622	MUC4	1,33E-01
chr3:195513299	MUC4	2,28E-04
chr3:195513446	MUC4	1,45E-01
chr3:195513601	MUC4	1,77E-02
chr3:195778988	TFRC	1,62E-02
chr3:195943573	AC069257.9	4,95E-01
chr3:196529972	PAK2	1,01E-03
chr3:197884356	FAM157A	3,63E-01
chr3:20082210	KAT2B	2,28E-01
chr3:239571	CHL1	1,00E+00
chr3:32932392	TRIM71	3,88E-02
chr3:33134851	TMPPE	2,37E-02
chr3:39226491	XIRP1	2,84E-02
chr3:42700902	ZBTB47	1,00E+00
chr3:42700908	ZBTB47	1,00E+00
chr3:44795031	KIAA1143	3,80E-02

chr3:47454044	PTPN23	2,66E-02
chr3:49042337	P4HTM	1,00E+00
chr3:49154545	USP19	5,54E-02
chr3:49694834	BSN	7,20E-02
chr3:49842272	FAM212A	1,09E-02
chr3:49849859	UBA7	1,13E-02
chr3:50334234	NAT6	1,17E-01
chr3:50375431	RASSF1	1,42E-01
chr3:52550092	STAB1	6,74E-02
chr3:57542440	PDE12	3,76E-02
chr3:65583383	MAG11	3,15E-01
chr3:73450136	PDZRN3	1,21E-02
chr3:75832493	ZNF717	1,48E-01
chr3:75986741	ROBO2	9,97E-04
chr3:98312096	CPOX	1,00E+00
chr4:107168386	TBCK	1,00E+00
chr4:113505250	C4orf21	8,84E-03
chr4:113538639	C4orf21	9,87E-04
chr4:113570716	LARP7	1,94E-02
chr4:140811075	MAML3	2,17E-01
chr4:146063400	OTUD4	1,00E+00
chr4:151236754	LRBA	2,13E-01
chr4:153896049	FHDC1	3,98E-02
chr4:158142852	GRIA2	2,52E-01
chr4:160025369	RAPGEF2	-1,00E+00
chr4:160260280	RAPGEF2	7,21E-03
chr4:160260282	RAPGEF2	6,73E-03
chr4:16504321	LDB2	1,75E-02
chr4:175636675	GLRA3	2,56E-04
chr4:17706631	FAM184B	1,00E+00
chr4:1843433	LETM1	2,32E-02
chr4:185941752	HELT	9,39E-02
chr4:190882676	FRG1	6,83E-04
chr4:2240514	HAUS3	2,40E-02
chr4:26862677	STIM2	1,00E+00
chr4:52938186	SPATA18	7,68E-01
chr4:57182205	KIAA1211	2,25E-01
chr4:57777548	REST	2,25E-03
chr4:74124302	ANKRD17	1,00E+00

chr4:85600300	WDFY3	4,85E-01
chr4:88536471	DSPP	6,92E-01
chr4:88536472	DSPP	3,99E-01
chr4:88536475	DSPP	3,92E-01
chr4:88536886	DSPP	4,54E-02
chr4:88536919	DSPP	9,00E-03
chr4:88537036	DSPP	3,43E-02
chr4:88537054	DSPP	2,70E-01
chr4:88537060	DSPP	1,28E-01
chr4:88537072	DSPP	1,00E+00
chr4:88537189	DSPP	3,03E-01
chr4:88537204	DSPP	3,50E-01
chr4:88537306	DSPP	3,69E-02
chr4:91229778	FAM190A	1,56E-02
chr4:9177698	FAM90A26P	8,31E-02
chr4:9177700	FAM90A26P	8,19E-02
chr5:112824027	MCC	9,02E-02
chr5:115152052	CDO1	1,72E-01
chr5:131630568	SLC22A4	1,00E+00
chr5:131630571	SLC22A4	1,00E+00
chr5:131705926	SLC22A5	6,31E-01
chr5:132150259	SOWAHA	1,00E+00
chr5:132569166	FSTL4	4,49E-01
chr5:139193892	PSD2	1,98E-03
chr5:139422399	NRG2	1,00E+00
chr5:139781792	ANKHD1	1,02E-01
chr5:140176045	PCDHA2	5,34E-01
chr5:140202853	PCDHA5	3,21E-01
chr5:140235788	PCDHA10	2,14E-08
chr5:140501782	PCDHB4	1,26E-02
chr5:140574039	PCDHB10	8,26E-02
chr5:140574418	PCDHB10	1,70E-02
chr5:150925477	FAT2	1,29E-01
chr5:155771613	SGCD	3,02E-02
chr5:168112827	SLIT3	1,00E+00
chr5:175731353	C5orf25	9,66E-02
chr5:176734741	MXD3	1,37E-01
chr5:179248056	SQSTM1	5,42E-02
chr5:2748866	IRX2	2,94E-02

chr5:55247329	IL6ST	1,51E-02
chr5:61876797	LRRRC70	4,18E-02
chr5:63802483	RGS7BP	1,00E+00
chr5:65466657	SREK1	1,00E+00
chr5:68715563	MARVELD2	4,88E-01
chr5:68875584	GTF2H2C	7,44E-02
chr5:78423664	BHMT	1,00E+00
chr5:78985735	CMYA5	1,00E+00
chr5:79026269	CMYA5	1,09E-02
chr5:79331434	THBS4	1,00E+00
chr5:94620244	MCTP1	5,08E-01
chr6:106546559	PRDM1	9,32E-02
chr6:107955460	SOBP	6,49E-02
chr6:108668232	LACE1	1,48E-02
chr6:11190598	NEDD9	1,00E+00
chr6:11201256	NEDD9	5,60E-03
chr6:118804939	CEP85L	6,11E-04
chr6:127837381	SOGA3	1,00E+00
chr6:129802491	LAMA2	1,28E-02
chr6:13206125	PHACTR1	9,05E-02
chr6:146056605	EPM2A	-1,00E+00
chr6:146865016	RAB32	1,00E+00
chr6:148711379	SASH1	5,58E-01
chr6:151815277	CCDC170	1,18E-01
chr6:155055012	SCAF8	2,20E-01
chr6:155577930	TIAM2	3,74E-02
chr6:157099610	ARID1B	1,00E+00
chr6:168366934	MLLT4	3,29E-02
chr6:17781137	KIF13A	1,25E-03
	RP3-	
chr6:24797826	369A17.5	2,84E-03
chr6:29408129	OR10C1	1,23E-01
chr6:30154261	TRIM26	3,77E-01
chr6:30652384	PPP1R18	2,31E-02
chr6:30652500	PPP1R18	1,67E-01
chr6:30917445	DPCR1	1,30E-02
chr6:30954600	MUC21	1,06E-01
chr6:31922360	RDBP	3,77E-03
chr6:31922363	RDBP	3,13E-03

chr6:31922365	RDBP	1,29E-02
chr6:31922368	RDBP	3,24E-02
chr6:32188929	NOTCH4	4,83E-01
chr6:33283315	ZBTB22	6,30E-02
chr6:33422892	ZBTB9	1,00E+00
chr6:36953843	MTCH1	1,11E-01
chr6:39874865	MOCS1	1,94E-01
chr6:41774681	USP49	4,52E-01
chr6:42039201	TAF8	1,00E+00
chr6:42072326	C6orf132	3,51E-01
chr6:42897320	CNPY3	7,23E-02
chr6:43643022	MRPS18A	1,00E+00
chr6:56707935	DST	1,00E+00
chr6:64408209	PHF3	2,01E-02
chr6:79650745	PHIP	1,50E-02
chr6:85466543	TBX18	1,89E-02
chr7:100027957	MEPCE	1,00E+00
chr7:100201637	PCOLCE	1,00E+00
chr7:100549540	AC118759.1	1,86E-02
chr7:100647488	MUC12	6,03E-01
chr7:100647490	MUC12	6,03E-01
chr7:100647495	MUC12	1,00E+00
chr7:100679932	MUC17	1,01E-01
chr7:100679940	MUC17	2,01E-01
chr7:100731474	TRIM56	1,00E+00
chr7:100806474	VGF	1,00E+00
chr7:102294074	-	2,00E-03
chr7:102319079	AC105052.1	1,86E-02
chr7:111540563	DOCK4	1,00E+00
chr7:1132017	GPER	2,26E-01
chr7:123302918	LMOD2	1,00E+00
chr7:123324599	WASL	8,30E-02
chr7:127670327	LRRC4	2,31E-02
chr7:128096017	METTL2B	1,21E-01
chr7:133749163	EXOC4	8,74E-03
chr7:134931359	STRA8	1,00E+00
chr7:138916362	UBN2	-1,00E+00
chr7:142045693	TRBV4-2	1,54E-02
chr7:142180704	TRBV6-5	1,41E-02

chr7:142180770	TRBV6-5	5,44E-02
chr7:142180925	TRBV6-5	1,24E-02
chr7:148990536	ZNF783	2,01E-02
chr7:149129791	ZNF777	1,08E-01
chr7:149129795	ZNF777	3,48E-02
chr7:149129797	ZNF777	3,65E-02
chr7:149461730	ZNF467	5,15E-02
chr7:149462115	ZNF467	2,06E-02
chr7:149462180	ZNF467	3,50E-03
chr7:150878414	ASB10	3,10E-01
chr7:151932991	MLL3	1,92E-02
chr7:155531091	RBM33	3,09E-02
chr7:158380270	PTPRN2	1,00E+00
chr7:18674320	HDAC9	9,94E-02
chr7:20823972	SP8	4,64E-01
chr7:22771043	IL6	4,77E-02
chr7:22771044	IL6	2,45E-02
chr7:29186352	CHN2	1,00E+00
chr7:2966394	CARD11	1,49E-01
chr7:30830880	FAM188B	5,08E-02
chr7:30830882	FAM188B	4,96E-02
chr7:3180567	AC091801.1	6,92E-02
chr7:33644599	BBS9	2,88E-02
chr7:43484148	HECW1	1,17E-01
chr7:43590138	HECW1	3,40E-01
chr7:44302659	CAMK2B	3,63E-02
chr7:47873970	PKD1L1	1,30E-03
chr7:47976465	PKD1L1	2,51E-02
chr7:5401643	TNRC18	4,76E-03
chr7:5467340	AC092171.1	4,92E-01
chr7:63981728	ZNF680	8,07E-03
chr7:70597895	WBSCR17	1,43E-01
chr7:70800582	WBSCR17	7,17E-01
chr7:71142289	WBSCR17	1,12E-02
chr7:72395666	POM121	4,08E-02
chr7:72412475	POM121	1,00E+00
chr7:73011948	MLXIPL	3,16E-01
chr7:75052079	POM121C	5,15E-01
chr7:75052387	POM121C	2,20E-01

chr7:8196579	ICA1	9,96E-02
chr7:92020616	ANKIB1	1,56E-02
chr7:92735069	SAMD9	1,21E-02
chr7:95041689	PON2	5,27E-03
chr7:98246948	NPTX2	5,15E-01
chr7:99783898	STAG3	1,20E-01
chr7:99783902	STAG3	6,66E-02
chr8:100874139	VPS13B	5,34E-02
chr8:117778911	UTP23	2,68E-01
chr8:12044262	FAM86B1	2,91E-01
chr8:120685509	ENPP2	3,64E-01
chr8:120744193	TAF2	6,70E-01
chr8:12287940	FAM86B2	3,56E-03
chr8:142276	RP11-585F1.10	6,46E-03
chr8:143623718	BAI1	1,00E+00
chr8:144462122	RHPN1	7,05E-02
chr8:144462123	RHPN1	1,47E-01
chr8:144671438	EEF1D	2,04E-01
chr8:144990510	PLEC	1,25E-01
chr8:145095681	SPATC1	1,00E+00
chr8:145095684	SPATC1	1,00E+00
chr8:145662232	TONSL	1,38E-01
chr8:145806581	ARHGAP39	1,00E+00
chr8:17601155	MTUS1	6,39E-01
chr8:20055006	ATP6V1B2	1,00E+00
chr8:29927433	TMEM66	8,81E-02
chr8:41790659	KAT6A	8,33E-02
chr8:42038032	PLAT	1,00E+00
chr8:42038036	PLAT	1,00E+00
chr8:42038047	PLAT	1,00E+00
chr8:52733037	PCMTD1	4,50E-04
chr8:54965219	LYPLA1	7,48E-03
chr8:55370879	SOX17	4,90E-01
chr8:56436462	XKR4	7,92E-03
chr8:67578512	VCPIP1	2,82E-02
chr8:7147673	FAM90A5	3,14E-01
chr8:77765292	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765301	ZFHX4	6,43E-01

chr8:7809898	ZNF705B	1,20E-03
chr8:8175895	PRAGMIN	4,31E-02
chr8:8560253	CLDN23	9,94E-02
chr8:95549338	KIAA1429	2,39E-02
chr9:100849906	TRIM14	5,00E-01
chr9:100849907	TRIM14	6,53E-01
chr9:101558572	ANKS6	1,00E+00
chr9:101558574	ANKS6	1,00E+00
chr9:106882401	SMC2	2,24E-02
chr9:106882404	SMC2	2,45E-02
chr9:109686947	ZNF462	8,94E-02
chr9:109687918	ZNF462	1,00E+00
chr9:110093971	RAD23B	1,01E-01
chr9:113169203	SVEP1	6,39E-01
chr9:115948544	FKBP15	1,37E-02
chr9:116811236	ZNF618	9,60E-02
chr9:116859922	KIF12	1,33E-01
chr9:123476055	MEGF9	1,07E-01
chr9:124062270	GSN	-1,00E+00
chr9:126520015	DENND1A	2,04E-02
chr9:126783420	LHX2	1,08E-01
chr9:127239369	GPR144	3,10E-01
chr9:127533341	NR6A1	1,00E+00
chr9:12775855	LURAP1L	1,00E+00
chr9:131151687	URM1	6,33E-02
chr9:131479151	PKN3	2,63E-02
chr9:131710015	NUP188	1,69E-01
chr9:131939636	IER5L	1,00E+00
chr9:133067009	HMCN2	9,16E-02
chr9:135106799	NTNG2	4,18E-01
chr9:135447890	C9orf171	4,00E-01
chr9:135545255	DDX31	7,60E-02
chr9:139417466	NOTCH1	1,00E+00
chr9:139751862	MAMDC4	2,78E-02
chr9:140115394	RNF208	5,42E-01
chr9:140351952	NELF	7,69E-02
chr9:14088311	NFIB	2,13E-02
chr9:17394769	CNTLN	3,23E-02
chr9:19352559	DENND4C	1,94E-02



chr9:33057670	SMU1	1,99E-02
chr9:34343287	NUDT2	1,00E+00
chr9:34372078	KIAA1161	8,56E-02
chr9:35555308	RUSC2	1,00E+00
chr9:36199013	CLTA	1,25E-03
chr9:37020785	PAX5	1,27E-02
chr9:43625849	FAM75A6	1,78E-04
chr9:65506145	FAM75A7	5,15E-02
chr9:66553736	RP11- 262H14.4	2,51E-01
chr9:70177849	FOXD4L5	2,73E-01
chr9:70918571	FOXD4L3	4,59E-01
chr9:73002856	KLF9	3,99E-01
chr9:74061586	TRPM3	1,64E-01
chr9:78790197	PCSK5	2,47E-03
chr9:78790202	PCSK5	6,44E-02
chr9:78969135	PCSK5	2,72E-02
chr9:88692380	GOLM1	5,16E-02
chr9:90500633	FAM75E1	6,23E-01
chr9:95077089	NOL8	1,06E-02
chr9:96055153	WNK2	2,33E-01
chr9:98270546	PTCH1	1,00E+00
chrX:100748421	ARMCX4	8,29E-02
chrX:100749023	ARMCX4	1,67E-01
chrX:100749029	ARMCX4	2,08E-01
chrX:100749041	ARMCX4	1,00E+00
chrX:100749192	ARMCX4	1,00E+00
chrX:107978969	IRS4	2,00E-01
chrX:108868162	KCNE1L	1,00E+00
chrX:11783792	MSL3	2,65E-03
chrX:129201191	ELF4	1,05E-02
chrX:134713999	DDX26B	6,14E-03
chrX:139866270	CDR1	2,50E-02
chrX:140993646	MAGEC1	3,69E-02
chrX:140993800	MAGEC1	1,34E-02
chrX:140993808	MAGEC1	4,92E-03
chrX:153063841	SSR4	4,31E-02
chrX:153588408	FLNA	4,79E-02
chrX:153609396	EMD	1,00E+00

chrX:15682874	TMEM27	1,00E+00
chrX:15682877	TMEM27	1,00E+00
chrX:17744679	NHS	5,84E-02
chrX:18970653	PHKA2	7,18E-02
chrX:45017064	CXorf36	4,33E-02
chrX:47069462	UBA1	2,60E-02
chrX:47069463	UBA1	2,59E-02
chrX:47085693	CDK16	2,53E-02
chrX:48690574	PCSK1N	5,70E-02
chrX:48814557	OTUD5	1,00E+00
chrX:48822646	KCND1	5,81E-01
chrX:48826586	KCND1	3,53E-04
chrX:48834682	GRIPAP1	1,27E-02
chrX:48925472	CCDC120	5,45E-01
chrX:50345800	SHROOM4	5,47E-02
chrX:50350752	SHROOM4	1,17E-01
chrX:50350758	SHROOM4	3,70E-01
chrX:53438833	SMC1A	1,20E-02
chrX:53438834	SMC1A	1,41E-02
chrX:54209194	FAM120C	4,71E-02
chrX:56295883	KLF8	5,36E-02
chrX:57405149	FAAH2	6,66E-02
chrX:70341630	MED12	1,24E-03
chrX:70356269	MED12	3,86E-02
chrX:70389113	NLGN3	1,00E+00
chrX:71359194	NHSL2	1,42E-02
chrX:72299111	PABPC1L2A	4,43E-01
chrX:92928180	NAP1L3	5,03E-02

**Tabelle A9. Exemplarische Darstellung - Genomsequenzierung von Patient 8.**

Ungefilterte Kandidaten für somatische Einzelnukleotidvarianten in Exons, die nicht in dbSNP137 aufgeführt sind. (Nachfolgend Filterung und Valierung in Exomen und Transkriptomen.)

chr1:10386329	KIF1B	7,28E-03	chr1:153907324	DENND4B	2,10E-03
chr1:110603526	ALX3	2,46E-01	chr1:155292770	RUSC1	1,00E+00
chr1:111957553	OVGP1	4,32E-01	chr1:161203003	NR1I3	1,00E+00
chr1:111957554	OVGP1	4,29E-01	chr1:1688600	NADK	1,00E+00
chr1:111957563	OVGP1	2,65E-01	chr1:16899669	NBPF1	1,29E-03
chr1:118501941	WDR3	3,04E-01	chr1:179078173	ABL2	1,00E+00
chr1:12887480	PRAMEF11	1,37E-01	chr1:201179876	IGFN1	1,23E-01
chr1:13368365	PRAMEF6	7,08E-03	chr1:201180485	IGFN1	2,78E-02
chr1:13695600	PRAMEF18	7,17E-01	chr1:20960134	PINK1	1,00E+00
chr1:13695603	PRAMEF18	4,19E-01	chr1:212606461	NENF	1,00E+00
chr1:13695621	PRAMEF18	1,80E-02	chr1:21934835	RAP1GAP	1,78E-03
chr1:144220807	RP3- 377D14.1	2,27E-02	chr1:22211078	HSPG2	4,88E-01
chr1:144813815	NBPF9	4,22E-02	chr1:228430947	OBSCN	1,96E-01
chr1:144823942	NBPF9	3,69E-03	chr1:229477967	CCSAP	3,16E-01
chr1:144823958	NBPF9	2,21E-02	chr1:245851777	KIF26B	6,49E-02
chr1:144828707	NBPF9	8,74E-02	chr1:26135140	SEPN1	5,58E-01
chr1:145302775	NBPF10	1,33E-01	chr1:26146984	AL020996.1	1,36E-02
chr1:145562286	ANKRD35	5,76E-01	chr1:32568076	TMEM39B	2,75E-04
chr1:146246135	WI2- 3658N16.1	3,83E-01	chr1:3322123	PRDM16	1,00E+00
chr1:146253103	WI2- 3658N16.1	2,49E-01	chr1:3322125	PRDM16	1,00E+00
chr1:146398324	NBPF12	8,79E-03	chr1:36297433	EIF2C4	2,35E-01
chr1:146403687	NBPF12	2,82E-01	chr1:36932279	CSF3R	1,98E-02
chr1:147955136	PPIAL4A	4,54E-02	chr1:38511120	POU3F1	-1,00E+00
chr1:148021591	NBPF14	4,27E-02	chr1:38511123	POU3F1	-1,00E+00
chr1:148754178	NBPF16	1,31E-01	chr1:38511138	POU3F1	1,00E+00
chr1:151682998	AL589765.1	1,00E+00	chr1:43766756	TIE1	1,00E+00
chr1:151819738	THEM5	1,31E-01	chr1:43770617	TIE1	1,94E-01
chr1:152186525	HRNR	5,21E-02	chr1:45292937	PTCH2	2,69E-01
chr1:152187510	HRNR	2,81E-01	chr1:46751578	LRRC41	7,01E-01
chr1:152193139	HRNR	1,91E-01	chr1:57536658	DAB1	3,45E-05
chr1:152732955	KPRP	4,92E-01	chr1:6185196	CHD5	1,00E+00
chr1:153233990	LOR	1,00E+00	chr1:85040015	CTBS	5,22E-02
chr1:153907278	DENND4B	4,84E-02	chr1:934797	HES4	1,00E+00
			chr10:102256941	SEC31B	8,24E-02
			chr10:102748044	C10orf2	1,00E+00
			chr10:104678896	CNNM2	4,46E-01

chr10:120829000	EIF3A	2,25E-02
chr10:126454001	METTL10	2,19E-03
chr10:13824976	FRMD4A	1,68E-02
chr10:15902238	FAM188A	1,50E-02
chr10:19676606	C10orf112	2,76E-02
chr10:21805486	SKIDA1	2,97E-01
chr10:298323	ZMYND11	7,59E-03
chr10:37455581	ANKRD30A	5,63E-02
chr10:61666066	CCDC6	1,26E-01
chr10:69644558	SIRT1	-1,00E+00
chr10:88476148	LDB3	7,69E-02
chr10:88476153	LDB3	3,50E-02
chr10:88476157	LDB3	1,50E-02
chr10:88476158	LDB3	1,09E-01
chr10:88476166	LDB3	5,45E-02
chr10:88476169	LDB3	8,33E-02
chr10:99240022	MMS19	1,30E-02
chr11:100998476	PGR	1,00E+00
chr11:1017755	MUC6	3,33E-03
chr11:1017756	MUC6	3,74E-03
chr11:1017784	MUC6	3,59E-04
chr11:1018085	MUC6	1,94E-01
chr11:1018089	MUC6	2,17E-02
chr11:1018091	MUC6	2,26E-01
chr11:1018093	MUC6	2,19E-01
chr11:1018095	MUC6	4,85E-02
chr11:1018280	MUC6	1,75E-02
chr11:1079701	MUC2	1,00E+00
chr11:1092423	MUC2	3,56E-02
chr11:1092459	MUC2	8,47E-02
chr11:1092468	MUC2	2,16E-01
chr11:1092475	MUC2	1,65E-01
chr11:1092476	MUC2	1,69E-01
chr11:1092477	MUC2	1,70E-01
chr11:1092487	MUC2	1,64E-01
chr11:1092489	MUC2	3,26E-01
chr11:1092772	MUC2	2,50E-01
chr11:1092776	MUC2	2,68E-01
chr11:1093487	MUC2	2,37E-02

chr11:1093617	MUC2	7,39E-03
chr11:111896360	DLAT	1,00E+00
chr11:120040961	AP000679.2	1,00E+00
chr11:12315177	MICALCL	2,31E-02
chr11:1253227	MUC5B	1,61E-02
chr11:1253967	MUC5B	1,26E-02
chr11:126146291	FOXRED1	1,00E+00
chr11:126146297	FOXRED1	1,00E+00
chr11:1264158	MUC5B	1,33E-01
chr11:1264188	MUC5B	4,33E-03
chr11:1264235	MUC5B	3,30E-01
chr11:1264327	MUC5B	5,25E-02
chr11:1264393	MUC5B	7,94E-02
chr11:1266252	MUC5B	9,31E-03
chr11:1270023	MUC5B	1,55E-01
chr11:1272549	MUC5B	1,27E-01
chr11:1272570	MUC5B	2,20E-01
chr11:1272571	MUC5B	2,06E-01
chr11:134028344	NCAPD3	4,32E-01
chr11:1501962	MOB2	1,00E+00
chr11:1501963	MOB2	9,19E-02
chr11:1605996	KRTAP5-1	2,90E-01
chr11:1606117	KRTAP5-1	5,38E-01
chr11:18751044	PTPN5	1,00E+00
chr11:2154797	IGF2	1,00E+00
chr11:299402	IFITM5	5,45E-01
chr11:405953	SIGIRR	5,61E-01
chr11:6150456	AC111177.1	3,00E-02
chr11:64898164	SYVN1	1,00E+00
chr11:64898172	SYVN1	1,00E+00
chr11:64955466	CAPN1	1,50E-02
chr11:65374906	MAP3K11	1,03E-01
chr11:65658349	CCDC85B	1,00E+00
chr11:66384443	RBM14	2,87E-02
chr11:66974983	KDM2A	1,23E-01
chr11:71906773	FOLR1	2,70E-03
chr11:71931977	FOLR2	2,73E-01
chr11:71950934	PHOX2A	1,00E+00
chr11:72437898	ARAP1	1,00E+00

chr11:73840817	C2CD3	5,67E-01
chr11:74053685	PGM2L1	6,12E-03
chr11:76171068	C11orf30	2,14E-01
chr11:85989467	EED	5,22E-05
chr12:102158900	GNPTAB	1,06E-03
chr12:104062457	STAB2	1,13E-01
chr12:107713674	BTBD11	1,73E-02
chr12:109281250	DAO	2,45E-02
chr12:11149585	TAS2R20	6,41E-01
chr12:113515335	DTX1	5,49E-02
chr12:117348926	FBXW8	1,00E+00
chr12:121678275	CAMKK2	3,21E-01
chr12:123351784	VPS37B	4,99E-02
chr12:124366338	DNAH10	9,17E-02
chr12:19592981	AEBP2	1,00E+00
chr12:44199942	TWF1	1,00E+00
chr12:49435162	MLL2	4,05E-01
chr12:50745783	FAM186A	1,74E-01
chr12:50745785	FAM186A	1,65E-01
chr12:50746486	FAM186A	1,95E-02
chr12:51389440	SLC11A2	1,87E-02
chr12:56094084	ITGA7	1,00E+00
chr12:56137237	GDF11	1,00E+00
chr12:57112395	NACA	1,00E+00
chr12:57485439	NAB2	1,00E+00
chr12:57485446	NAB2	1,88E-01
chr12:58010627	ARHGEF25	2,20E-01
chr12:58139653	TSPAN31	5,55E-01
chr12:58139662	TSPAN31	5,43E-01
chr12:68043669	DYRK2	3,32E-02
chr12:94658982	PLXNC1	3,03E-01
chr13:110434606	IRS2	1,00E+00
chr13:110435620	IRS2	1,00E+00
chr13:111109367	COL4A2-AS2	9,40E-02
chr13:114783628	RASA3	5,51E-01
chr13:25745590	FAM123A	1,00E+00
chr14:101347290	RTL1	2,18E-01
chr14:101347295	RTL1	1,00E+00
chr14:101347299	RTL1	5,05E-01

chr14:102973411	ANKRD9	1,00E+00
chr14:104643643	KIF26A	2,77E-01
chr14:105349750	KIAA0284	3,09E-02
chr14:105411957	AHNAK2	3,57E-01
chr14:105419543	AHNAK2	1,57E-02
chr14:105419581	AHNAK2	2,13E-03
chr14:105419609	AHNAK2	2,02E-02
chr14:105419613	AHNAK2	5,56E-02
chr14:105419615	AHNAK2	1,13E-01
chr14:105614146	JAG2	1,01E-01
chr14:105995664	TMEM121	5,42E-01
chr14:106539366	IGHV1-8	3,38E-03
chr14:19377907	OR11H12	6,61E-01
chr14:23511548	PSMB11	7,31E-02
chr14:24046396	JPH4	9,71E-02
chr14:24459561	DHRS4L2	2,31E-01
chr14:29237588	FOXG1	1,38E-01
chr14:35747914	PSMA6	2,05E-01
chr14:36988198	NKX2-1	1,00E+00
chr14:39601192	GEMIN2	6,52E-03
chr14:45496628	FAM179B	2,67E-03
chr14:45605457	FANCM	1,00E+00
chr14:47311154	MDGA2	6,28E-03
chr14:53020069	GPR137C	2,00E-01
chr14:61190679	SIX4	1,00E+00
chr14:61793804	PRKCH	1,00E+00
chr14:74036411	ACOT2	1,00E+00
chr14:75276398	YLPM1	8,74E-04
chr14:75583933	NEK9	2,13E-01
chr14:77492351	IRF2BPL	1,00E+00
chr14:77493841	IRF2BPL	-1,00E+00
chr14:88946065	PTPN21	1,00E+00
chr14:88946070	PTPN21	4,91E-01
chr14:88946074	PTPN21	-1,00E+00
chr15:20739883	GOLGA6L6	1,00E+00
chr15:20739884	GOLGA6L6	1,00E+00
chr15:20739886	GOLGA6L6	5,09E-01
chr15:20739887	GOLGA6L6	2,51E-01
chr15:23685160	GOLGA6L2	2,13E-01

chr15:23685178	GOLGA6L2	7,66E-02
chr15:23685241	GOLGA6L2	5,38E-02
chr15:23685256	GOLGA6L2	1,75E-02
chr15:23685258	GOLGA6L2	3,20E-02
chr15:23685263	GOLGA6L2	8,44E-02
chr15:23685273	GOLGA6L2	4,00E-01
chr15:23685552	GOLGA6L2	1,00E+00
chr15:23685573	GOLGA6L2	6,92E-01
chr15:30381138	GOLGA8J	1,61E-01
chr15:30696517	RP11- 382B18.2	1,04E-02
chr15:32685258	RP13- 395E19.1	3,42E-01
chr15:37388547	MEIS2	5,39E-01
chr15:40574107	ANKRD63	1,00E+00
chr15:40660291	DISP2	1,00E+00
chr15:42439924	PLA2G4F	1,00E+00
chr15:51766636	DMXL2	3,77E-01
chr15:63918141	HERC1	6,58E-01
chr15:65114504	PIF1	1,84E-02
chr15:65715188	IGDCC4	1,00E+00
chr15:68119046	SKOR1	2,74E-01
chr15:68119051	SKOR1	2,93E-01
chr15:73635878	HCN4	2,46E-02
chr15:74335485	PML	6,72E-02
chr15:76630800	ISL2	1,00E+00
chr15:76630807	ISL2	1,00E+00
chr15:81585203	IL16	1,00E+00
chr15:82934448	RP13- 996F3.5	4,19E-02
chr15:82934458	RP13- 996F3.5	4,88E-02
chr15:82934849	RP13- 996F3.5	6,29E-02
chr15:85610388	PDE8A	1,80E-02
chr15:89424877	HAPLN3	4,88E-01
chr15:90191914	KIF7	1,00E+00
chr15:90294296	MESP1	5,56E-01
chr15:91436551	FES	1,00E+00

chr15:93198794	FAM174B	4,55E-02
chr16:11363041	TNP2	3,08E-01
chr16:12009563	GSPT1	2,70E-01
chr16:1263845	CACNA1H	4,38E-02
chr16:15457598	RP11- 82O18.1	2,24E-01
chr16:18900862	SMG1	1,49E-01
chr16:19566996	C16orf62	1,03E-01
chr16:20752957	THUMPD1	6,38E-02
chr16:2088417	SLC9A3R2	1,00E+00
chr16:2185584	PKD1	1,00E+00
chr16:22161152	VWA3A	1,17E-01
chr16:27375552	IL4R	5,28E-02
chr16:28506903	APOBR	6,78E-03
chr16:28507445	APOBR	3,30E-03
chr16:28998139	LAT	3,21E-01
chr16:29822374	MAZ	5,93E-02
chr16:30016636	INO80E	1,00E+00
chr16:3019783	PAQR4	1,00E+00
chr16:30991076	SETD1A	1,42E-01
chr16:3544613	C16orf90	1,00E+00
chr16:4659850	FAM100A	1,00E+00
chr16:4659978	FAM100A	2,42E-01
chr16:4744975	NUDT16L1	2,44E-02
chr16:66437045	CDH5	1,00E+00
chr16:67267851	FHOD1	4,67E-01
chr16:69357541	COG8	5,62E-01
chr16:69364204	PDF	1,00E+00
chr16:72143360	DHX38	5,58E-01
chr16:72830437	ZFHX3	-1,00E+00
chr16:72830440	ZFHX3	1,00E+00
chr16:75682086	TERF2IP	1,00E+00
chr16:77233358	SYCE1L	1,00E+00
chr16:77334233	ADAMTS18	3,15E-01
chr16:89258166	CDH15	1,00E+00
chr16:89299649	AC009113.1	2,08E-02
chr16:929737	LMF1	1,00E+00
chr17:1631241	WDR81	1,00E+00
chr17:17700226	RAI1	1,50E-02

chr17:17942915	C17orf39	1,00E+00
chr17:18154189	FLII	1,96E-02
chr17:18167964	SMCR7	1,00E+00
chr17:18226031	SMCR8	4,28E-03
chr17:19284136	MAPK7	2,66E-01
chr17:19648298	ALDH3A1	5,09E-02
chr17:19648299	ALDH3A1	4,35E-02
chr17:25948187	KSR1	7,35E-02
chr17:26666686	TNFAIP1	1,00E+00
chr17:26875047	UNC119	6,56E-03
chr17:27064863	NEK8	4,22E-01
chr17:27893796	ABHD15	6,19E-02
chr17:27893813	ABHD15	6,02E-02
chr17:32961994	TMEM132E	1,00E+00
chr17:34493627	TBC1D3B	1,15E-02
chr17:34588268	TBC1D3C	1,00E+00
chr17:36070591	HNF1B	5,99E-01
chr17:36339584	TBC1D3F	1,48E-01
chr17:36339597	TBC1D3F	1,89E-01
chr17:3634444	ITGAE	2,00E-03
chr17:36412998	RP11- 1407O15.2	5,45E-01
chr17:36896579	PCGF2	1,55E-04
chr17:38445768	CDC6	2,75E-02
chr17:39324347	KRTAP4-3	1,98E-02
chr17:39431997	KRTAP9-7	1,00E+00
chr17:3994075	ZZEF1	3,18E-01
chr17:40452265	STAT5A	3,08E-01
chr17:41003601	AOC3	1,01E-01
chr17:41132080	AARSD1	2,41E-01
chr17:42826851	DBF4B	1,14E-02
chr17:4575889	PELP1	1,00E+00
chr17:45811050	TBX21	6,66E-02
chr17:4619841	ARRB2	1,00E+00
chr17:46654189	HOXB4	4,79E-02
chr17:48585969	MYCBPAP	1,00E+00
chr17:5235280	RABEP1	9,25E-03
chr17:55950976	CUEDC1	2,04E-02
chr17:55962881	CUEDC1	1,00E+00

chr17:56774108	RAD51C	7,34E-01
chr17:64961233	CACNG4	1,00E+00
chr17:6555355	C17orf100	1,00E+00
chr17:72733168	RAB37	9,52E-02
chr17:72848389	GRIN2C	5,24E-01
chr17:73513663	TSEN54	1,00E+00
chr17:7385927	SLC35G6	1,99E-02
chr17:73895639	MRPL38	1,73E-01
chr17:77770097	CBX8	3,48E-02
chr17:7838452	CNTROB	1,00E+00
chr17:8047060	PER1	1,00E+00
chr17:80789081	ZNF750	2,33E-02
chr17:9143044	NTN1	2,86E-02
chr17:973243	ABR	1,81E-02
chr18:34408692	TPGS2	6,40E-01
chr18:43440297	EPG5	2,54E-01
chr18:44773033	SKOR2	1,90E-01
chr18:57567679	PMAIP1	1,00E+00
chr18:72997837	TSHZ1	1,00E+00
chr18:76754448	SALL3	1,00E+00
chr18:77171461	NFATC1	1,00E+00
chr18:77171472	NFATC1	1,00E+00
chr19:10334608	S1PR2	5,57E-01
chr19:10407182	ICAM5	1,00E+00
chr19:10578277	PDE4A	7,04E-02
chr19:1089492	POLR2E	1,00E+00
chr19:13318678	CACNA1A	1,00E+00
chr19:1434835	DAZAP1	1,00E+00
chr19:1469688	APC2	1,00E+00
chr19:1612337	TCF3	5,44E-03
chr19:17346830	NR2F6	1,43E-01
chr19:17346831	NR2F6	1,43E-01
chr19:17439771	ANO8	1,00E+00
chr19:17691605	GLT25D1	2,68E-02
chr19:17837587	MAP1S	1,00E+00
chr19:1788896	ATP8B3	1,00E+00
chr19:18260116	MAST3	5,00E-01
chr19:18272196	PIK3R2	6,27E-01
chr19:18499106	GDF15	1,00E+00

chr19:18499268	GDF15	3,01E-02
chr19:18547895	ISYNA1	1,00E+00
chr19:19746013	GMIP	1,00E+00
chr19:2216739	DOT1L	9,11E-03
chr19:2248143	SF3A2	9,91E-02
chr19:2248265	SF3A2	1,00E+00
chr19:2248464	SF3A2	4,29E-01
chr19:2993451	TLE6	2,08E-01
chr19:32971416	DPY19L3	1,91E-02
chr19:33183100	NUDT19	5,24E-01
chr19:35828687	CD22	2,38E-02
chr19:36048598	ATP4A	1,20E-02
chr19:36211503	MLL4	1,00E+00
chr19:36336433	NPHS1	5,17E-01
chr19:36431557	LRFN3	2,48E-01
chr19:39331190	HNRNPL	1,72E-03
chr19:39340418	HNRNPL	1,00E+00
chr19:3979828	EEF2	2,88E-01
chr19:40367841	FCGBP	3,79E-01
chr19:41133206	LTBP4	3,40E-01
chr19:41133708	LTBP4	1,00E+00
chr19:41858769	TGFB1	4,10E-01
chr19:4217816	ANKRD24	9,96E-02
chr19:4237051	EBI3	1,00E+00
chr19:42470962	ATP1A3	5,29E-01
chr19:42596242	POU2F2	4,93E-01
chr19:42713918	DEDD2	6,41E-02
chr19:43690520	PSG5	4,27E-03
chr19:4511050	PLIN4	2,41E-02
chr19:4511143	PLIN4	3,03E-02
chr19:4511164	PLIN4	4,38E-01
chr19:4511167	PLIN4	7,79E-02
chr19:4511170	PLIN4	1,63E-01
chr19:46393965	MYPOP	1,00E+00
chr19:46394418	MYPOP	1,00E+00
chr19:47259239	FKRP	8,30E-02
chr19:47259734	FKRP	5,24E-01
chr19:47870285	DHX34	7,80E-01
chr19:48364246	CRX	2,28E-02

chr19:49129042	SPHK2	1,00E+00
chr19:49692240	TRPM4	5,77E-02
chr19:50910358	POLD1	1,00E+00
chr19:51172511	SHANK1	1,39E-01
chr19:53993679	ZNF813	9,19E-05
chr19:53994063	ZNF813	6,14E-03
chr19:54496412	CACNG6	1,10E-01
chr19:54754838	LILRB5	2,82E-01
chr19:54933423	TTYH1	3,79E-03
chr19:55623903	PPP1R12C	1,00E+00
chr19:55869899	FAM71E2	6,65E-01
chr19:55869902	FAM71E2	2,15E-01
chr19:55870822	FAM71E2	1,00E+00
chr19:5587268	SAFB2	3,67E-02
chr19:5587270	SAFB2	3,36E-02
chr19:56127254	ZNF865	1,00E+00
chr19:56127284	ZNF865	3,45E-01
chr19:56127336	ZNF865	4,64E-01
chr19:56320402	NLRP11	6,49E-02
chr19:5783700	PRR22	8,33E-02
chr19:58916495	AC012313.1	9,67E-02
chr19:58916666	AC012313.1	1,00E+00
chr19:6479725	DENND1C	8,68E-03
chr19:7032665	MBD3L5	1,00E+00
chr19:7937076	AC010336.1	2,91E-02
chr19:8575897	ZNF414	2,36E-01
chr19:879955	MED16	1,60E-01
chr2:10050891	TAF1B	1,23E-01
chr2:106015539	FHL2	1,00E+00
chr2:106497853	NCK2	5,95E-01
chr2:113147159	RGPD8	6,41E-02
chr2:128180727	PROC	9,13E-02
chr2:130878031	POTEF	1,71E-01
chr2:131130498	PTPN18	6,59E-01
chr2:132021946	POTEE	2,07E-02
chr2:148676144	ACVR2A	1,00E+00
chr2:172967030	DLX2	1,00E+00
chr2:175201561	SP9	1,00E+00
chr2:175202081	SP9	4,27E-02

chr2:177053576	HOXD1	3,85E-01
chr2:178483421	TTC30A	4,72E-02
chr2:187559029	FAM171B	4,92E-01
chr2:191383495	TMEM194B	1,00E+00
chr2:213403200	ERBB4	1,00E+00
chr2:226447157	NYAP2	1,00E+00
chr2:227659846	IRS1	1,00E+00
chr2:231861056	SPATA3	1,82E-01
chr2:242694666	D2HGDH	1,00E+00
chr2:38302007	CYP1B1	5,73E-01
chr2:43819460	THADA	1,08E-02
chr2:48757282	AC073082.1	1,00E+00
chr2:48982764	LHCGR	3,73E-01
chr2:51254736	NRXN1	2,18E-02
chr2:61002227	PAPOLG	3,19E-03
chr2:85553895	TGOLN2	1,36E-01
chr2:85981557	ATOH8	1,25E-01
chr2:90249102	IGKV1D-43	1,82E-04
chr2:90249112	IGKV1D-43	1,10E-04
chr2:90249118	IGKV1D-43	6,33E-05
chr2:90249136	IGKV1D-43	6,67E-03
chr2:90249202	IGKV1D-43	2,30E-02
chr2:96521084	ANKRD36C	2,11E-02
chr2:96780737	ADRA2B	9,78E-04
chr2:96874086	STARD7	1,09E-01
chr2:97031635	NCAPH	4,29E-03
chr2:97482041	CNNM3	4,86E-01
chr20:13839964	SEL1L2	1,19E-02
chr20:18296657	ZNF133	3,30E-03
chr20:1895755	SIRPA	1,00E+00
chr20:26063533	FAM182A	9,55E-03
chr20:26063612	FAM182A	1,45E-01
chr20:278554	ZCCHC3	1,37E-01
chr20:29623224	FRG1B	8,68E-02
chr20:3063331	AVP	1,00E+00
chr20:35060174	DLGAP4	1,00E+00
chr20:44424046	DNTTIP1	2,50E-02
chr20:44650493	SLC12A5	1,00E+00
chr20:48807692	CEBPB	1,00E+00

chr20:49621247	KCNG1	1,66E-01
chr20:50224115	ATP9A	2,93E-02
chr20:55777569	BMP7	1,39E-02
chr20:56138215	PCK1	9,50E-03
chr20:56803552	ANKRD60	1,00E+00
chr20:61444569	OGFR	7,65E-02
chr20:61528197	DIDO1	8,56E-02
chr21:10181277	CR381653.1	2,58E-02
chr21:10181303	CR381653.1	4,32E-02
chr21:10181308	CR381653.1	1,54E-02
chr21:30969925	BACH1	4,26E-02
chr21:36042448	CLIC6	1,00E+00
chr21:41514605	DSCAM	1,00E+00
chr21:43533783	UMODL1	8,23E-03
chr21:45539394	PWP2	5,45E-01
chr21:45714374	AIRE	1,00E+00
chr21:46918341	SLC19A1	3,17E-01
chr21:46918360	SLC19A1	8,75E-02
chr22:16157603	AP000525.1	2,52E-02
chr22:16157635	AP000525.1	2,71E-01
chr22:17619124	CECR5	2,05E-02
chr22:18721555	AC008132.1	1,45E-03
chr22:18721564	AC008132.1	1,26E-03
chr22:19435247	C22orf39	7,11E-02
chr22:20709091	AC007731.1	5,85E-01
chr22:20709199	AC007731.1	8,25E-02
chr22:20709201	AC007731.1	6,15E-03
chr22:20709238	AC007731.1	1,97E-01
chr22:20710035	AC007731.1	6,11E-02
chr22:20710406	AC007731.1	2,40E-02
chr22:20710509	AC007731.1	5,44E-01
chr22:21071997	PI4KA	1,63E-01
chr22:21072007	PI4KA	4,11E-02
chr22:21576483	GGT2	2,21E-01
chr22:21800225	HIC2	2,46E-01
chr22:23055581	IGLV3-21	9,46E-02
chr22:25272644	SGSM1	2,31E-01
chr22:28410275	TTC28	3,38E-05
chr22:30733701	SF3A1	3,66E-01



chr22:38119902	TRIOBP	1,47E-02
chr22:38220777	GALR3	1,11E-01
chr22:38483172	BAIAP2L2	3,99E-02
chr22:41615519	L3MBTL2	1,00E+00
chr22:45182416	PRR5- ARHGAP8	6,67E-01
chr22:50617600	PANX2	1,00E+00
chr22:50882423	PPP6R2	5,25E-01
chr3:129247612	RHO	1,56E-02
chr3:129268109	H1FOO	5,58E-01
chr3:13679659	FBLN2	1,00E+00
chr3:139280199	NMNAT3	5,99E-03
chr3:14105896	TPRXL	1,00E+00
chr3:14106033	TPRXL	4,60E-01
chr3:150421519	FAM194A	1,41E-01
chr3:158449977	RARRES1	5,91E-01
chr3:161220991	OTOL1	4,90E-01
chr3:161221009	OTOL1	2,79E-01
chr3:184017088	PSMD2	2,70E-01
chr3:184102468	CHRD	3,76E-03
chr3:184293716	EPHB3	6,06E-01
chr3:193042732	ATP13A5	2,78E-01
chr3:195346862	MUC20	4,84E-02
chr3:195453146	MUC20	1,28E-01
chr3:195484084	MUC4	3,70E-02
chr3:195506499	MUC4	4,23E-01
chr3:195509587	MUC4	1,72E-03
chr3:195510030	MUC4	3,05E-02
chr3:195510227	MUC4	2,83E-01
chr3:195510341	MUC4	7,26E-01
chr3:195510423	MUC4	5,15E-01
chr3:195510567	MUC4	2,93E-01
chr3:195510610	MUC4	1,70E-01
chr3:195511500	MUC4	4,45E-01
chr3:197401980	KIAA0226	6,09E-01
chr3:239571	CHL1	1,00E+00
chr3:33759319	CLASP2	5,17E-01
chr3:38913170	SCN11A	3,80E-01
chr3:42701101	ZBTB47	1,00E+00

chr3:44701156	ZNF35	2,45E-02
chr3:47018183	CCDC12	4,80E-01
chr3:48626788	COL7A1	4,98E-02
chr3:48688390	CELSR3	4,80E-02
chr3:48921536	SLC25A20	1,23E-02
chr3:49149941	USP19	7,49E-02
chr3:49700984	BSN	1,31E-02
chr3:50099018	RBM6	1,58E-01
chr3:50313842	SEMA3B	3,01E-02
chr3:52562688	NT5DC2	7,43E-02
chr3:52740162	SPCS1	5,82E-02
chr3:52940181	SFMBT1	1,37E-01
chr3:56702536	FAM208A	1,32E-02
chr3:75787313	ZNF717	5,26E-01
chr3:9486932	SETD5	6,34E-03
chr3:97806745	OR5AC2	2,56E-05
chr3:9974857	IL17RC	2,65E-02
chr4:123748301	FGF2	1,00E+00
chr4:140811075	MAML3	1,39E-01
chr4:147560457	POU4F2	3,57E-01
chr4:15005818	CPEB2	1,00E+00
chr4:174254725	HMGB2	1,44E-02
chr4:189065191	TRIML1	1,57E-01
chr4:191002945	DUX4L4	2,08E-01
chr4:191002957	DUX4L4	6,98E-01
chr4:3076651	HTT	1,00E+00
chr4:3076659	HTT	1,67E-01
chr4:3076696	HTT	5,16E-01
chr4:3768425	ADRA2C	1,00E+00
chr4:38117333	TBC1D1	1,42E-02
chr4:38830787	TLR6	1,14E-02
chr4:57976314	IGFBP7	2,83E-01
chr4:57976318	IGFBP7	1,00E+00
chr4:6718106	CNO	1,00E+00
chr4:74124302	ANKRD17	1,00E+00
chr4:77661485	SHROOM3	1,00E+00
chr4:88537060	DSPP	6,65E-01
chr4:88537070	DSPP	1,42E-01
chr4:88537078	DSPP	3,82E-01

chr4:88537114	DSPP	3,33E-01
chr4:88537189	DSPP	1,28E-01
chr5:112478991	MCC	4,10E-03
chr5:128796877	ADAMTS19	1,00E+00
chr5:132149343	SOWAHA	1,00E+00
chr5:132150259	SOWAHA	3,07E-02
chr5:137500730	BRD8	5,01E-01
chr5:137503737	BRD8	5,23E-01
chr5:13754373	DNAH5	4,23E-01
chr5:137896612	HSPA9	4,05E-02
chr5:139422399	NRG2	4,65E-01
chr5:140573844	PCDHB10	9,29E-02
chr5:140573922	PCDHB10	3,17E-02
chr5:141336188	PCDH12	5,01E-04
chr5:145641344	RBM27	2,07E-02
chr5:149784721	CD74	1,00E+00
chr5:150925477	FAT2	5,07E-01
chr5:179248056	SQSTM1	1,00E+00
chr5:53814340	SNX18	1,00E+00
chr6:106546557	PRDM1	1,98E-01
chr6:110423248	WASF1	5,11E-01
chr6:123539781	TRDN	1,33E-02
chr6:125284383	RNF217	6,08E-01
chr6:139197624	ECT2L	1,37E-03
chr6:146056605	EPM2A	1,00E+00
chr6:146865016	RAB32	1,00E+00
chr6:150464390	PPP1R14C	1,00E+00
chr6:151815277	CCDC170	4,07E-01
chr6:152697604	SYNE1	8,81E-03
chr6:157099578	ARID1B	1,00E+00
chr6:157527747	ARID1B	1,17E-01
chr6:159188467	EZR	1,00E+00
chr6:159687148	FNDC1	1,14E-02
chr6:1612045	FOXC1	1,00E+00
chr6:29595381	GABBR1	2,61E-02
chr6:30610614	ATAT1	1,00E+00
chr6:30610618	ATAT1	-1,00E+00
chr6:30918091	DPCR1	3,39E-03
chr6:30918098	DPCR1	3,35E-03

chr6:31922360	RDBP	3,85E-01
chr6:32064334	TNXB	1,73E-01
chr6:32159937	GPSM3	5,39E-01
chr6:32937071	BRD2	7,54E-02
chr6:33167072	RXRB	1,00E+00
chr6:33179147	RING1	1,00E+00
chr6:36953843	MTCH1	1,58E-01
chr6:42072326	C6orf132	1,00E+00
chr6:42074989	C6orf132	1,00E+00
chr6:48036325	PTCHD4	1,00E+00
chr6:7231668	RREB1	2,44E-02
chr6:89967612	GABRR2	1,00E+00
chr7:100027957	MEPCE	1,00E+00
chr7:100646420	MUC12	1,00E+00
chr7:100646438	MUC12	6,33E-01
chr7:100646440	MUC12	3,64E-01
chr7:100647477	MUC12	2,96E-01
chr7:100647478	MUC12	3,00E-01
chr7:100647485	MUC12	3,67E-01
chr7:100647488	MUC12	6,63E-01
chr7:100647490	MUC12	6,47E-01
chr7:100655581	MUC12	4,72E-03
chr7:117067473	ASZ1	1,00E+00
chr7:139813313	JHDM1D	2,20E-01
chr7:139813314	JHDM1D	2,12E-01
chr7:142566889	EPHB6	1,70E-03
chr7:147926842	CNTNAP2	3,02E-01
chr7:148920932	ZNF282	1,00E+00
chr7:149462118	ZNF467	1,00E+00
chr7:149462120	ZNF467	1,00E+00
chr7:149462121	ZNF467	1,00E+00
chr7:149462123	ZNF467	1,00E+00
chr7:16502239	SOSTDC1	5,48E-01
chr7:1733473	AC074389.6	2,64E-01
chr7:20823972	SP8	1,00E+00
chr7:20824953	SP8	1,00E+00
chr7:29923995	WIPF3	1,00E+00
chr7:29923997	WIPF3	1,00E+00
chr7:41729523	INHBA	2,08E-01

chr7:45123617	NACAD	1,79E-02
chr7:45123805	NACAD	2,53E-01
chr7:5352635	TNRC18	5,38E-01
chr7:5352653	TNRC18	6,78E-01
chr7:5352665	TNRC18	4,42E-01
chr7:6388282	FAM220A	3,99E-02
chr7:6805365	RSPH10B2	8,24E-02
chr7:70800582	WBSCR17	1,35E-01
chr7:75052079	POM121C	2,38E-01
chr7:99054225	CPSF4	2,43E-02
chr8:10583725	SOX7	1,00E+00
chr8:12044262	FAM86B1	1,87E-02
chr8:12044307	FAM86B1	3,94E-02
chr8:125074118	FER1L6	1,00E+00
chr8:12612388	LONRF1	1,80E-02
chr8:143623718	BAI1	1,00E+00
chr8:145095681	SPATC1	1,00E+00
chr8:145095687	SPATC1	1,00E+00
chr8:145487343	BOP1	5,56E-01
chr8:145735026	MFSD3	1,00E+00
chr8:26606084	ADRA1A	2,81E-02
chr8:41790659	KAT6A	1,00E+00
chr8:48650573	CEBPD	1,28E-02
chr8:7139422	FAM90A13	3,05E-01
chr8:77765301	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765319	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765328	ZFHX4	1,00E+00
chr8:77765331	ZFHX4	1,00E+00
chr8:99044509	MATN2	1,24E-01
chr9:100616706	FOXE1	4,67E-01
chr9:100849906	TRIM14	1,00E+00
chr9:101570335	GALNT12	6,38E-02
chr9:103072600	TEX10	5,39E-04
chr9:109689490	ZNF462	1,00E+00
chr9:113169203	SVEP1	8,08E-02
chr9:116811236	ZNF618	2,35E-01
chr9:123632181	PHF19	6,91E-03
chr9:126783420	LHX2	2,42E-01
chr9:127262803	NR5A1	3,28E-02

chr9:12775855	LURAP1L	1,10E-01
chr9:12775861	LURAP1L	3,23E-02
chr9:130160216	SLC2A8	4,91E-02
chr9:131939655	IER5L	9,52E-02
chr9:136083324	OBP2B	6,36E-02
chr9:136223878	SURF2	1,33E-02
chr9:139905649	ABCA2	6,05E-02
chr9:140115394	RNF208	1,00E+00
chr9:140948307	CACNA1B	3,25E-02
chr9:140948308	CACNA1B	3,39E-02
chr9:18826262	ADAMTSL1	1,00E+00
chr9:25678145	TUSC1	4,87E-01
chr9:34343287	NUDT2	1,00E+00
chr9:35060825	VCP	1,91E-02
chr9:35555308	RUSC2	5,03E-01
chr9:42410290	ANKRD20A3	5,07E-03
chr9:43915558	CNTNAP3B	2,90E-01
chr9:46390584	FAM27D1	1,91E-01
chr9:69422031	ANKRD20A4	1,15E-01
chr9:69653115	AL445665.1	3,50E-01
chr9:70176851	FOXD4L5	3,52E-02
chr9:88692380	GOLM1	1,00E+00
chr9:96055126	WNK2	6,82E-02
chr9:96055149	WNK2	1,00E+00
chr9:96326681	FAM120A	1,90E-01
chr9:98270546	PTCH1	9,52E-02
chrX:100240892	ARL13A	1,47E-01
chrX:100808370	ARMCX1	7,11E-02
chrX:102192653	RAB40AL	3,05E-03
chrX:102529332	TCEAL5	8,64E-02
chrX:104984624	IL1RAPL2	5,02E-01
chrX:109247177	TMEM164	1,37E-02
chrX:114881965	PLS3	3,95E-02
chrX:117761502	DOCK11	1,22E-01
chrX:132162002	USP26	4,81E-01
chrX:140993649	MAGEC1	1,72E-01
chrX:150348612	GPR50	4,68E-02
chrX:150912961	CNGA2	1,20E-01
chrX:152085694	ZNF185	8,73E-02

chrX:152128336	ZNF185	3,53E-02
chrX:153039446	PLXNB3	3,64E-02
chrX:153149209	U52112.12	2,34E-01
chrX:16778454	SYAP1	3,48E-02
chrX:18664210	CDKL5	8,80E-03
chrX:19363879	PDHA1	1,00E+00
chrX:27999193	DCAF8L1	1,03E-01
chrX:2936682	ARSH	1,00E+00
chrX:29973552	IL1RAPL1	4,39E-02
chrX:34961635	FAM47B	4,35E-02
chrX:37850167	CXorf27	1,32E-02
chrX:38145389	RPGR	-1,00E+00
chrX:41202601	DDX3X	8,77E-02
chrX:46857570	PHF16	1,15E-01
chrX:48925467	CCDC120	1,00E+00
chrX:48933045	WDR45	1,00E+00
chrX:49103999	CCDC22	1,69E-02
chrX:49126669	PPP1R3F	1,00E+00
chrX:50350752	SHROOM4	2,45E-01
chrX:50350758	SHROOM4	4,05E-01
chrX:51150431	CXorf67	7,42E-02
chrX:51638835	MAGED1	5,26E-02
chrX:53280215	IQSEC2	2,83E-02
chrX:53654412	HUWE1	1,01E-01
chrX:54021582	PHF8	2,71E-02
chrX:54956590	TRO	1,29E-01
chrX:66765173	AR	9,52E-02
chrX:70389113	NLGN3	1,00E+00
chrX:71800935	PHKA1	6,40E-01
chrX:72299111	PABPC1L2A	1,00E+00
chrX:75397477	CXorf26	8,16E-03
chrX:75650136	MAGEE1	2,39E-01
chrX:7868805	PNPLA4	2,89E-01
chrY:13500655	AC134882.1	1,90E-02
chrY:15025754	DDX3Y	5,48E-01
chrY:20138164	CDY2A	3,28E-01
chrY:21154569	CD24	3,64E-01
chrY:21870887	KDM5D	3,17E-01

#### **d) Gefilterte, in Exomen und/oder Transkriptomen validierte Ergebnisse**

Die im obigen Abschnitt b) aufgeführten somatischen nichtsynonymen Punktmutationskandidaten wurden im nachfolgenden Schritt gefiltert. Die verbleibenden Kandidaten wurden mittels *pibase* in den BAM-Dateien der Exomsequenzierungen und der Transkriptomsequenzierungen überprüft.

Die folgenden Filterregeln wurden auf die Mutationskandidaten angewendet:

- Ausschliessen von Kandidaten, die mit einer somatischen Mutation von nicht-Wildtyp in der Remissionsprobe und homozygot Wildtyp in der Diagnoseprobe einhergehen. Diese Fälle sind z.B. auch Peter Lichter (DKFZ) bekannt und müssen keine Sequenzierartefakte sein.
- Ausschliessen von Kandidaten, die in >1% der 1000-Genomes-CEU-Population vorkommen.
- Ausschliessen von Kandidaten, die in den 136 gesunden erwachsenen Kontrollen des IKMBs vorkommen
- Ausschliessen von Kandidaten, bei denen weder PhyloP-Wert > 2,5 noch Grantham-Wert > 62.
- Markieren von Genen, in denen häufige Artefakte bekannt sind (Fuentes Fajardo, K. V et al. Detecting false-positive signals in exome sequencing. Hum Mutat 33, 609–613 (2012).) und sorgfältige Überprüfung von interessanteren Kandidaten in diesen Genen.

Die verbleibenden Mutationskandidaten wurden mittels *pibase* in den BAM-Dateien der Exome und/oder den BAM-Dateien der Transkriptome vor-validiert. Die vor-validierte Kandidatenliste wurden anschliessend manuell durchgesehen und für unklare Kandidaten wurden die Alignments in IGV visualisiert.

**Tabelle A10.** Biologische Zusammenfassung der validierten Genomsequenzierungs-SNVs in *TCF3-PBX1*-positiven ALLs.

Translokation	Patient	Geschlecht	Blasten %	Chromosom	Position (1-basiert)	Referenz (hg19)	Somat. Genotyp	Gen	Mutationseffekt	Notizen aus Datenbanken/Publicationen (Quellennachweise in den Excel-Originaldateien)
1;19	1	m	95%	chr1	1572829	T	AT	CDK11B	mis	cell cycle progression, cytokinesis and apoptosis
				chr1	7890024	T	GT	PER3	mis	clock; leukemia, cancers
				chr1	22915636	G	AG	EPHA8	mis	MAPK activation
				chr1	155209863	G	AG	GBA	mis	B-lymphoma, myeloma
				chr1	200959283	G	AG	KIF21B	non	multiple myeloma (but upregulation = risk)
				chr11	775109	G	AG	PDDC1	mis	Parkinsons disease
				chr11	73849780	T	CT	C2CD3	mis	fusion gene squamous carcinoma
				chr5	141335264	G	AG	PCDH12	mis	cell-cell interactions in tumorigenesis, invasion and metastasis
	2	f	95%	chr10	64573046	C	AC	EGR2	mis	leukemia, B-regulation. Charcot-Marie-Tooth disease
				chr11	73372646	G	CG	PLEKHB1	rdt	receptor and signal transduction, brain tumor
				chr19	2226290	C	CT	DOT1L	mis	Methylates 'Lys-79' of histone H3. Associated with hepatocellular carcinoma, MLL leukemia. Inhibitors in cancer treatment clinical trials
				chr19	42914626	C	CT	LIPE	mis	Hormone-Sensitive Lipase
				chr22	28378504	G	AG	TTC28	mis	Associated with obesity
				chr5	121785560	C	CT	SNCAIP	mis	colorectal cancer oncogene
				chr7	102307479	T	CT	POLR2J2	mis	central component of RNA polymerase II transcription
	5	f	95%	chr7	23307591	G	AG	GPNUMB	mis	overexpressed in cancer, therapeutic target
				chr7	43687182	C	AC	C7orf44	mis	also known as COA1, interacts with COA6 (which is associated with cholangiocarcinoma)

mis=Missense/Proteinänderung, non=Nonsense/Stopkodon, rdt=Readthrough/fehlendes Stopkodon.

**Tabelle A11.** Biologische Zusammenfassung der validierten Genomsequenzierungs-SNVs in TCF3-HLF-positiven ALLs.

Translokation	Patient	Geschlecht	Blasten %	Chromosom	Position (1-basiert)	Referenz (hg19)	Somat. Genotyp	Gen	Mutationseffekt	Notizen aus Datenbanken/Publicationen (Quellennachweise in den pibase-Originaltabellen)
17:19	6	m		chr12	112888211	A	AC	PTPN11	mis	Noonan syndrome, AML. Dephosphorylates EGFR, JAK2 and TYK2 kinases, promoting oncogenic transformation. Behcets disease
				chr22	22385867	T	CT	IGLV4-69	mis	Immunoglobulin
				chr22	23264992	C	CT	IGLC7	mis	neuroectodermal tumor, Ewing's sarcoma (bone tumor)
				chr22	23265022	C	CT	IGLC7	mis	neuroectodermal tumor, Ewing's sarcoma (bone tumor)
				chr6	44148235	A	AT	CAPN11	mis	apoptosis-related. higher expression in HeLa cervical cancer cells than normal cells. Gastric cancer
				chr7	33148876	g	AA	RP9	mis	May play some roles in B-cell proliferation
				chr7	73010068	C	CT	MLXIPL	mis	Transcriptional repressor. pancreatic cancer
				chr9	18753426	C	CT	ADAMTSL1	mis	ovarian cancer, leukemia, multiple myeloma
				chrX	2936675	T	GT	ARSH	mis	lyphomas, neuroblastomas, and other cancers
				chrX	147010263	A	AC	FMR1	mis	overexpression associated with cancer progression. Fragile X syndrome, mental retardation
	7	f	60%	chr1	1747240	C	CT	GNB1	mis	colorectal, breast, endometrial cancers
				chr1	154303954	G	AG	ATP8B2	mis	membrane transport
				chr10	25138786	T	AT	PRTFDC1	mis	possible tumor suppressor, often silenced in oral squamous cell carcinoma by promoter hypermethylation
				chr12	56495733	C	AC	ERBB3	mis	pedriatic B-ALL. breast & colon cancer target
				chr5	139193892	G	AG	PSD2	mis	colorectal cancer fusion gene partner. breast cancer biomarker
				chr7	38299727	T	CC	TARP	mis	leukemia

8	m	80%	chr19	1612337	T	AT	TCF3	mis	TF for B-cell/T-cell differentiation. ALL, (also fuses in t(12;19) with ZNF384)
9	m		chr19	7126627	G	AG	INSR	mis	Ras-pathway: insulin receptor tyrosine kinase: activates PI3K-AKT/PKB and Ras-MAPK pathways. overexpressed in t(1;19) ALL
			chr9	139357352	T	AT	SEC16A	mis	fusion genes in breast cancer
11	m		chr12	25398279	C	CT	KRAS	mis	known SNP in OMIM: Mild Noonan3 phenotype (3 of 124) none had a history of myeloproliferative disorder or cancer.
			chr15	71174908	G	AG	THAP10	mis	breast cancer: silenced by promoter methylation
			chr16	33961281	G	AG	LINC00273	mis	non-protein coding RNA
			chr3	176744226	C	CT	TBL1XR1	mis	leukemia, B-lineage transcription factor

mis=Missense/Proteinänderung, non=Nonsense/Stopkodon, rdt=Readthrough/fehlendes Stopkodon.



**Tabelle A12.** Methodische Zusammenfassung der Genomsequenzierungs-SNVs in *TCF3-PBX1*-positiven ALLs..

Translokation	Patient	Chromosom	Position (1-basiert)	Fisher's Exact Test p-Wert	Allelische Imbalanz	VarScan2 p-Wert	VarScan2-Call	Referenz (hg19)	Somat. Genotyp	Abdeckung, Genom	PhyloP	Grantham	Validiert in Analyse#	Manuell validiert
1;19	1	chr1	1572829	7,2E-04	0,37			T	AT	102	4,1	149	2	Ja
		chr1	7890024	1,5E-01	0,21	8,5E-02	Somatic	T	GT	27	-1	91	2	Ja
		chr1	22915636	4,9E-04	0,28	1,1E-03	Somatic	G	AG	68	5,4	21	2	Ja
		chr1	155209863	3,4E-03	0,37			G	AG	96	1,1	180	2;3	Ja
		chr1	200959283	8,1E-05	0,42			G	AG	117	5,9	-	2	Ja
		chr11	775109	7,8E-03	0,37			G	AG	74	2,3	81	2;3	Ja
		chr11	73849780	7,2E-12	0,45	5,6E-12	Somatic	T	CT	103	3,0	56	2;3	Ja
	chr5	141335264	1,7E-06	0,39	2,2E-06	Somatic	G	AG	88	1,0	81	2	Ja	
	2	chr10	64573046	8,2E-04	0,45	5,8E-05	Somatic	C	AC	67	0,6	109	2	Ja
		chr11	73372646	5,1E-05	0,43	4,1E-05	Somatic	G	CG	76	2,8	-	2;3	Ja
		chr19	2226290	4,2E-03	0,41			C	CT	74	2,0	64	2;3	Ja
		chr19	42914626	2,1E-03	0,39			C	CT	69	3,4	58	2;3	Ja
		chr22	28378504	2,9E-03	0,19			G	AG	93	3,9	81	2;3	Ja
		chr5	121785560	5,1E-03	0,18			C	CT	87	2,0	81	2	Ja
	5	chr7	102307479	2,3E-03	0,17			T	CT	129	0,4	125	2;3	Ja
		chr7	23307591	8,6E-09	0,41	4,1E-09	Somatic	G	AG	76		-	2	Ja
		chr7	43687182	1,0E-07	0,45	2,6E-08	Somatic	C	AC	68	-2	159	2;3	Ja

Zur Detektion von signifikanten somatischen Mutationen wurden drei Kriterien verwendet: Fisher's Exact Test, Allelische Imbalanz, oder VarScan2. Die so ermittelten Kandidaten wurden – auch bei fragwürdiger Signifikanz oder Abdeckung im Genom – mit den Exomen (Analyse #2) und Transkriptomen (Analyse #3) abgeglichen, um Falsch Positive zu eliminieren. Die Tabelle zeigt außerdem, daß VarScan2 die Hälfte aller validierten echten Varianten nicht detektiert hat.

**Tabelle A13.** Methodische Zusammenfassung der Genomsequenzierungs-SNVs in *TCF3-HLF*-positiven ALLs.

Translokation	Patient	Chromosom	Position (1-basiert)	Fisher's Exact Test p-Wert	Allelische Imbalanz	VarScan2 p-Wert	VarScan2-Call	Referenz (hg19)	Somat. Genotyp	Abdeckung, Genom	PhyloP	Grantham	Validiert in Analyse#	Manuel validiert
17:19	6	chr12	112888211	5,6E-06	0,31	4,4E-06	Somatic	A	AC	95	5,1	107	2;3	Ja
		chr22	22385867	8,6E-02	0,31	1,5E-03	Somatic	T	CT	57	-0	89	3	Ja
		chr22	23264992	4,1E-02	0,20	3,0E-02	Somatic	C	CT	42	-1	98	3	Ja
		chr22	23265022	1,2E-02	0,36	5,4E-03	Somatic	C	CT	49	3,0	64	2;3	Ja
		chr6	44148235	5,0E-02	0,21	1,6E-02	Somatic	A	AT	49	2,3	121	2	Ja
		chr7	33148876	2,4E-02	0,58	1,0E-02	LOH	g	AA	11	1,8	83	2;3	Ja
		chr7	73010068	9,1E-03	0,31	3,1E-03	Somatic	C	CT	38	4,8	58	2	Ja
		chr9	18753426	9,1E-08	0,41	1,2E-08	Somatic	C	CT	79	1,6	180	2	Ja
		chrX	2936675	6,6E-01	0,29	3,6E-02	Somatic	T	GT	26	3,6	160	2	Ja
	chrX	147010263	1,0E+00	0,23	9,1E-02	Somatic	A	AC	51	1,3	94	2	Ja	
	7	chr1	1747240	9,7E-05	0,27	4,4E-04	Somatic	C	CT	64	6,0	98	2;3	Ja
		chr1	154303954	1,5E-02	0,32	2,5E-03	LOH	G	AG	68	5,9	29	2;3	Ja
		chr10	25138786	3,8E-03	0,22	1,6E-03	Somatic	T	AT	51	3,9	102	2	Ja
		chr12	56495733	7,1E-04	0,22	1,3E-03	Somatic	C	AC	92	0,9	126	2	Ja
		chr5	139193892	2,0E-03	0,32	3,9E-04	Somatic	G	AG	75	5,7	29	2	Ja
		chr7	38299727	8,9E-05	-0,6	5,0E-04	LOH	T	CC	18	-0	125	2;3	Ja
	8	chr19	1612337	5,4E-03	0,25	7,2E-04	Somatic	T	AT	57	4,5	152	2;3	Ja
	9	chr19	7126627	1,8E-07	0,33	4,7E-08	Somatic	G	AG	71	4,9	155	2;3	Ja
		chr9	139357352	5,5E-06	0,34	1,8E-06	Somatic	T	AT	49	2,9	22	2;3	Ja
	11	chr12	25398279	1,1E-05	0,37	1,9E-06	Somatic	C	CT	79		-	2;3	Ja
		chr15	71174908	8,4E-10	0,47	9,4E-08	Somatic	G	AG	76	0,9	74	2	Ja
		chr16	33961281	5,2E-03	0,13			G	AG	62	-3	64	2	Ja
		chr3	176744226	8,6E-11	0,45	2,6E-11	Somatic	C	CT	74	4,1	125	2;3	Ja

Siehe auch Tabelle A12; hervorzuheben bleibt hier die Sensitivität des drei-Kriterien-Ansatzes, mit dem drei Kandidaten bei Abdeckungen von nur 11x, 18x und 26x im Genom detektiert wurden, und nachfolgend in den Exomdaten bzw. Transkriptomdaten validiert wurden.

### Zusatzinformation zur miRNom-Sequenzierung

**Tabelle A14.** miRNAs die in der Gruppe der Leukämien mit *TCF3-PBX1*-Fusionsgen im Vergleich zu den normalen Kontrollen (Remissionsproben) signifikant differentiell exprimiert wurden. Die Kohorten wurden hierbei als Pool betrachtet.

	logFC	logCPM	FDR
hsa-miR-143	-7.97	13.00	5.98E-13
hsa-miR-223	-7.59	14.09	8.02E-11
hsa-miR-450b	-13.98	5.97	8.02E-11
hsa-miR-1271	5.27	8.17	2.79E-10
hsa-miR-424	-6.14	7.45	2.79E-10
hsa-miR-3943	9.28	2.95	4.36E-10
hsa-miR-21	-4.18	12.53	1.88E-09
hsa-miR-346	6.88	2.01	8.95E-09
hsa-miR-145	-10.68	6.14	1.06E-08
hsa-miR-4640	6.85	0.79	1.14E-08
hsa-miR-182	-4.54	10.38	2.22E-08
hsa-miR-130b	3.75	11.06	2.22E-08
hsa-miR-199b	-5.41	10.77	2.70E-08
hsa-miR-3173	3.92	5.78	2.90E-08
hsa-miR-199a	-5.42	10.72	3.18E-08
hsa-miR-3150b	4.57	5.91	4.51E-08
hsa-miR-128	4.26	12.88	6.85E-08
hsa-miR-451a	-6.54	9.74	1.96E-07
hsa-miR-126	-5.78	9.39	2.23E-07
hsa-miR-144	-7.67	8.59	2.23E-07
hsa-miR-196b	-5.46	4.95	2.23E-07
hsa-miR-340	-3.84	9.64	2.23E-07
hsa-miR-708	5.51	5.97	4.53E-07
hsa-miR-3150a	4.20	2.65	4.83E-07
hsa-miR-584	-5.90	7.38	4.83E-07
hsa-miR-577	6.64	5.87	5.02E-07
hsa-miR-338	-4.61	7.44	5.78E-07
hsa-miR-455	5.76	4.96	7.59E-07
hsa-miR-450a	-6.59	3.98	1.56E-06
hsa-miR-139	-7.91	5.73	2.05E-06
hsa-miR-22	-3.98	10.10	3.33E-06
hsa-miR-142	-3.09	12.71	3.67E-06
hsa-miR-24	-4.05	9.57	4.75E-06
hsa-miR-3177	3.27	5.13	4.75E-06
hsa-miR-96	-6.31	3.50	5.29E-06
hsa-miR-654	-8.93	5.47	9.91E-06
hsa-miR-335	-4.57	6.36	1.10E-05
hsa-miR-6503	-4.54	4.75	1.18E-05
hsa-miR-10b	-9.10	11.55	1.52E-05
hsa-miR-618	-6.49	4.61	1.55E-05
hsa-miR-183	-4.69	6.74	1.55E-05
hsa-miR-1914	5.11	1.68	1.60E-05
hsa-miR-27a	-3.38	8.89	2.03E-05
hsa-miR-5196	4.96	2.87	2.19E-05
hsa-miR-615	-13.37	5.64	2.21E-05
hsa-miR-1270	3.82	4.02	2.40E-05

hsa-miR-101	-3.29	10.35	2.73E-05
hsa-miR-1343	3.12	4.91	2.77E-05
hsa-miR-320d	2.54	3.71	3.13E-05
hsa-miR-320b	2.05	7.65	4.26E-05
hsa-miR-181b	3.58	11.84	4.40E-05
hsa-miR-191	3.27	16.35	5.50E-05
hsa-miR-3690	-5.13	5.27	5.67E-05
hsa-miR-582	-5.53	5.33	5.83E-05
hsa-miR-4636	9.22	0.40	5.91E-05
hsa-miR-100	-4.32	7.14	6.17E-05
hsa-miR-4476	5.66	0.02	7.21E-05
hsa-miR-210	3.16	6.82	7.21E-05
hsa-miR-1910	4.29	5.27	8.78E-05
hsa-miR-1224	3.74	2.95	9.03E-05
hsa-miR-4758	7.96	-0.13	1.08E-04
hsa-miR-4465	9.26	-0.22	1.14E-04
hsa-miR-320c	1.89	5.14	1.34E-04
hsa-miR-629	-4.07	4.86	1.36E-04
hsa-miR-874	2.94	8.38	1.37E-04
hsa-miR-1254	2.62	5.71	1.48E-04
hsa-miR-4645	-4.06	3.61	1.75E-04
hsa-miR-374a	-4.34	5.09	1.84E-04
hsa-miR-214	-12.41	3.93	2.00E-04
hsa-miR-3125	5.45	0.40	2.09E-04
hsa-miR-1537	-9.79	1.89	2.31E-04
hsa-miR-503	-9.67	1.89	2.36E-04
hsa-miR-23a	-2.36	10.54	2.42E-04
hsa-miR-1247	3.15	2.76	2.49E-04
hsa-miR-1301	2.48	8.51	3.66E-04
hsa-miR-19a	-2.84	6.22	4.13E-04
hsa-miR-149	4.38	3.76	4.47E-04
hsa-miR-34c	-5.49	2.37	4.54E-04
hsa-miR-2115	-10.71	3.00	5.83E-04
hsa-miR-891a	-4.38	3.36	6.90E-04
hsa-miR-873	-4.41	4.20	7.04E-04
hsa-miR-29b	-2.69	5.69	9.08E-04
hsa-miR-92b	2.51	11.74	9.12E-04
hsa-miR-590	-3.01	3.76	9.12E-04

**Tabelle A15.** miRNAs die in der Gruppe der Leukämien mit *TCF3-HLF*-Fusionsgen im Vergleich zu den normalen Kontrollen (Remissionsproben) signifikant differentiell exprimiert wurden. Die Kohorten wurden hierbei als Pool betrachtet.

	<b>logFC</b>	<b>logCPM</b>	<b>FDR</b>
hsa-miR-892a	12.04	7.10	1.60E-24
hsa-miR-891a	10.72	12.79	3.63E-20
hsa-miR-891b	10.78	6.29	1.11E-17
hsa-miR-1247	9.66	8.34	4.28E-15
hsa-miR-890	10.81	3.61	3.89E-14
hsa-miR-892b	10.42	3.96	1.26E-13
hsa-miR-340	-5.30	9.52	1.88E-12
hsa-miR-124	7.60	6.07	7.19E-11
hsa-miR-320b	3.34	8.89	2.59E-10
hsa-miR-450b	-6.25	5.89	7.68E-10
hsa-miR-21	-3.71	12.45	9.62E-10
hsa-miR-216b	11.84	3.16	9.81E-10
hsa-miR-320c	3.28	6.38	1.89E-09
hsa-miR-708	6.09	6.78	1.02E-08
hsa-miR-4640	6.28	0.50	7.58E-08
hsa-miR-216a	6.99	2.48	1.67E-07
hsa-miR-181b	4.60	12.71	2.04E-07
hsa-miR-143	-4.03	12.95	2.15E-07
hsa-miR-320d	3.44	4.43	3.21E-07
hsa-miR-223	-4.27	14.02	4.67E-07
hsa-miR-501	-3.57	9.69	7.57E-07
hsa-miR-19a	-4.56	6.09	7.79E-07
hsa-miR-3690	-4.95	5.17	1.22E-06
hsa-miR-424	-3.79	7.40	1.33E-06
hsa-miR-888	7.39	5.75	1.48E-06
hsa-miR-320a	2.19	12.96	1.62E-06
hsa-miR-338	-3.93	7.37	3.00E-06
hsa-miR-145	-4.84	6.07	5.68E-06
hsa-miR-144	-4.39	8.53	1.34E-05
hsa-miR-148a	-3.82	14.01	1.47E-05
hsa-miR-218	6.76	6.47	1.70E-05
hsa-miR-139	-6.02	5.66	1.70E-05
hsa-miR-5196	4.16	2.91	1.70E-05
hsa-miR-660	-4.06	7.90	2.16E-05
hsa-miR-181a	5.02	16.91	2.64E-05
hsa-miR-1254	2.61	5.98	2.64E-05
hsa-miR-542	-4.96	4.88	2.67E-05
hsa-miR-450a	-4.41	3.93	2.83E-05
hsa-miR-455	4.66	4.04	5.38E-05
hsa-miR-451a	-3.23	9.69	6.74E-05
hsa-miR-892c	8.89	-0.31	9.11E-05
hsa-miR-151b	2.58	11.80	1.16E-04
hsa-miR-101	-3.02	10.30	1.16E-04
hsa-miR-33a	-4.02	3.39	1.26E-04
hsa-miR-4649	4.12	1.70	1.26E-04
hsa-miR-3173	2.43	4.79	1.26E-04
hsa-miR-326	-3.12	5.24	1.41E-04
hsa-miR-1266	5.32	2.36	1.46E-04

hsa-miR-1537	-9.80	1.83	1.57E-04
hsa-miR-500a	-2.37	6.81	1.57E-04
hsa-miR-503	-9.68	1.83	1.57E-04
hsa-miR-4476	5.12	-0.20	1.65E-04
hsa-miR-361	2.18	10.99	1.68E-04
hsa-miR-1271	2.53	6.34	1.76E-04
hsa-miR-9	-3.94	2.35	2.55E-04
hsa-miR-6511a	2.23	4.06	2.55E-04
hsa-miR-24	-2.74	9.54	2.68E-04
hsa-miR-22	-2.55	10.07	2.99E-04
hsa-miR-577	4.70	4.21	3.08E-04
hsa-miR-760	2.84	3.83	4.13E-04
hsa-miR-30a	4.98	10.15	4.46E-04
hsa-miR-873	-3.67	4.13	4.64E-04
hsa-miR-584	-3.14	7.37	5.07E-04
hsa-miR-19b	-2.78	7.02	5.07E-04
hsa-let-7b	2.12	12.12	5.42E-04
hsa-miR-409	-4.44	4.04	5.93E-04
hsa-miR-502	-2.77	7.10	5.93E-04
hsa-miR-4526	3.24	1.71	7.51E-04
hsa-miR-449c	5.68	3.42	7.51E-04
hsa-miR-1270	3.07	3.50	7.51E-04
hsa-miR-196b	-2.94	4.95	8.22E-04
hsa-miR-590	-3.44	3.70	8.22E-04
hsa-miR-3918	4.61	-0.03	8.89E-04

**Tabelle A16.** miRNAs die in der Gruppe der Leukämien mit *TCF3-PBX1*-Fusionsgen im Vergleich zu den Leukämien mit *TCF3-HLF*-Fusionsgen signifikant differentiell exprimiert wurden. Die Kohorten wurden hierbei als Pool betrachtet.

	<b>logFC</b>	<b>logCPM</b>	<b>FDR</b>
hsa-miR-891a	15.08	13.24	1.96E-16
hsa-miR-892a	14.76	7.55	8.13E-13
hsa-miR-891b	13.89	6.75	2.94E-09
hsa-miR-654	9.13	8.19	2.79E-07
hsa-miR-615	13.11	9.18	4.68E-07
hsa-miR-30a	8.40	10.44	3.29E-06
hsa-miR-218	14.40	6.87	4.83E-06
hsa-miR-892b	11.73	4.44	4.83E-06
hsa-miR-888	13.59	6.17	1.47E-05
hsa-miR-890	11.33	4.10	1.47E-05
hsa-miR-1224	-8.75	3.34	5.47E-04
hsa-miR-126	4.53	7.66	5.94E-04
hsa-miR-199b	3.60	8.80	6.30E-04
hsa-miR-1247	6.52	8.82	6.30E-04
hsa-miR-199a	3.60	8.76	6.43E-04
hsa-miR-346	-6.84	2.50	6.58E-04
hsa-miR-143	3.94	8.46	6.75E-04
hsa-miR-193a	3.73	8.66	6.78E-04
hsa-miR-124	3.73	6.54	7.94E-04
hsa-miR-629	4.73	4.68	8.08E-04

# | Verantwortung für Mensch und Umwelt |

**Kontakt:**

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: [www.bfs.de](http://www.bfs.de)

E-Mail: [ePost@bfs.de](mailto:ePost@bfs.de)

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



**Bundesamt für Strahlenschutz**