



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken

Kommissarischer Sektionsleiter: Prof. Dr. Timo Gemoll

der Klinik für Chirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck

der Universität zu Lübeck

**Identifizierung von differentiellen Proteinen während der individuellen
kolorektalen Tumorprogression unter Berücksichtigung der
Tumorheterogenität und Probenqualität**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Friederike Praus

aus Kiel

Lübeck 2021

Aus der Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken
Kommissarischer Sektionsleiter: Prof. Dr. Timo Gemoll
der Klinik für Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck
der Universität zu Lübeck

**Identifizierung von differentiellen Proteinen während der individuellen
kolorektalen Tumorprogression unter Berücksichtigung der
Tumorheterogenität und Probenqualität**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Friederike Praus
aus Kiel

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Timo Gemoll

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Niklas Gebauer

Tag der mündlichen Prüfung: 20.07.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.07.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

Zusammenfassung

Die Prognose des kolorektalen Karzinoms hängt erheblich vom Krankheitsstadium ab. Unterschiedlich exprimierte Proteine können in diesem Zusammenhang neue therapeutische Ansätze bieten, die kolorektale Karzinogenese weiter aufklären oder als prognostische Faktoren genutzt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, signifikante Unterschiede der Proteinexpression gepaarter Patientenproben während der kolorektalen Tumorprogression zu identifizieren, in den Kontext der individualisierten Medizin zu setzen und dabei Probenqualität sowie Tumorheterogenität zu berücksichtigen.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde ein Aufbereitungsprozess von frisch-gefrorenem Gewebe unter Berücksichtigung der Tumorheterogenität und Probenqualität etabliert. Im zweiten Teil wurden nachfolgend gepaarte Gewebeproben aus gesunder Kolonmukosa, Kolonkarzinom und Lebermetastasen mehrerer Patienten aufbereitet. Das Proteom wurde mittels Flüssigchromatographie-gekoppelter Massenspektrometrie (LC-MS/MS) analysiert und mittels zweidimensionaler Gelelektrophorese validiert. Anschließend wurden Hauptkomponentenanalysen, statistische Vergleiche sowie Genset-Analysen durchgeführt.

Durch die Einbindung eines semi-automatisierten Aliquotierers konnte eine optimierte Gewebeprozessierung eingeführt werden, die bei tiefkalten Temperaturen die Tumorzellrepräsentativität respektierte. In der LC-MS/MS konnten insgesamt 2.885 Proteine identifiziert werden. Während zwischen Tumor- und Normalgewebe bzw. Metastasen- und Normalgewebe 71 respektive 69 signifikant ($q < 0,01$, $|\log_2FC| > 1$) unterschiedlich exprimierte Proteine identifiziert wurden, konnten zwischen Tumor- und Metastasengewebe keine signifikant unterschiedlich exprimierten Proteine detektiert werden. Individuelle Patientenvergleiche zeigten in der funktionellen Genset-Analyse Aktivierungen unterschiedlichster Signalwege pro Patient. Als potenzielle Gewebemarker wurden Calcium-aktivierter Chloridkanal Regulator 1, Tenascin C, Serine and arginine rich splicing factor 3 und Olfactomedin 4 identifiziert.

Diese Arbeit präsentierte signifikante Unterschiede im Proteinexpressionsprofil zwischen Normal- und malignem Gewebe, aber auch zwischen den malignen Geweben einzelner Patienten. Dies unterstreicht die Bedeutung der Proteinanalytik im Kontext der Tumorheterogenität und der individualisierten Medizin.

Summary

The prognosis of colorectal carcinoma considerably depends on the stage of disease. In this regard, differentially expressed proteins could provide new therapeutic approaches, elucidate colorectal carcinogenesis or can be used as prognostic factors.

The aim of this study was to identify significant differences in protein expression of paired patient samples during colorectal tumor progression. In this context, sample quality as well as tumor heterogeneity were considered.

The first part of this thesis established a process for the preparation of high-quality fresh-frozen tissue samples including the respect for tumor heterogeneity. In the second part, paired tissue samples were subsequently prepared from healthy colonic mucosa, colon carcinoma and liver metastases of several patients. The global proteome was analyzed by liquid chromatography-coupled mass spectrometry (LC-MS/MS) and validated by two-dimensional difference in-gel electrophoresis. Subsequent principal component analyses, statistical comparisons, and gene set analyses were performed.

By incorporating a semi-automated aliquotter, an optimized tissue processing workflow was established that respected tumor cell representativity at cryogenic temperatures. A total of 2,885 proteins were identified by LC-MS/MS. While 71 significant ($q < 0.01$, $|\log_2FC| > 1$) proteins were identified between tumor and normal tissues, 69 proteins were identified between metastatic and normal tissues. Interestingly, no differentially expressed protein was identified between tumor and metastatic tissues. Due to the distinct clustering of patients rather than of tissue entity, single-patient comparisons were performed to identify individual protein sets. This analysis showed activations of several signaling pathways using functional gene set analysis for each individual patient.

Calcium-activated chloride channel regulator 1, tenascin C, serine and arginine rich splicing factor 3 and olfactomedin 4 were identified as potential tissue markers.

This work revealed significant differences in protein expression profiles between normal and malignant tissues, as well as between malignant tissues of individual patients. This highlights the importance of proteomic studies in the context of tumor heterogeneity and individualized medicine.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Verzeichnis der Kasuistiken	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Das kolorektale Karzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Klinische Einteilung und Prognose des KRK	1
1.1.3 Symptomatik, Diagnostik und Therapie des KRK	3
1.2 Die kolorektale Karzinogenese	5
1.2.1 Adenom-Karzinom-Sequenz.....	5
1.2.2 Mikrosatelliteninstabilität.....	9
1.3 Die kolorektale Metastagenese	10
1.4 Tumorheterogenität	12
1.5 Genomik und Proteomik in der translationalen Forschung der chirurgischen Onkologie	14
1.6 Biobanking und Probenqualität für Genomik und Proteomik	15
2 Fragestellung.....	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Material.....	18
3.1.1 Reagenzien und Gebrauchslösungen	18
3.1.2 Kits.....	19
3.1.3 Puffer und Lösungen	20
3.1.4 Geräte und Verbrauchsmaterialien	21
3.1.5 Software und Datenbanken	22
3.1.6 Patientenkollektiv und Probenlagerung	22
3.2 Methoden.....	25
3.2.1 Gewebeaufbereitung mittels semi-automatisiertem Aliquotierer.....	26
3.2.2 Alternative Gewebeaufbereitung mittels zwei verschiedener Makrodissektionen.....	28

3.2.3	Extraktion der Nukleinsäuren und Proteine	30
3.2.4	Spektrometrie der Nukleinsäuren	30
3.2.5	Auftrennung der Proteingemische mittels Polyacrylamid- Gelelektrophorese	31
3.2.6	Proteinaufreinigung und quantitative Proteinbestimmung.....	32
3.2.7	Proteinanalyse mittels LC-MS/MS	33
3.2.8	Proteinanalyse mittels zweidimensionaler Gelelektrophorese und massenspektrometrischer Identifikation.....	34
3.2.9	Statistische und bioinformatische Analysen.....	38
4	Ergebnisse.....	41
4.1	Patientenkollektiv.....	41
4.2	Probenaufbereitung und Stanzen	42
4.3	Analyse der Gewebeaufbereitungsmethoden Stanze, Makrodissektion und Toluidinblau-Färbung an einer Tumorprobe	44
4.4	Quantitative und qualitative Probenanalytik der extrahierten Nukleinsäuren und Proteine	45
4.5	Protein-Profiling korrespondierender Normal-, Tumor- und Metastasengewebe.....	46
4.5.1	Identifikation mittels LC-MS/MS.....	46
4.5.2	Validierung des Proteinexpressionsmusters mittels 2-D DIGE und MALDI-TOF/TOF	51
4.6	Intraindividuelles Proteinexpressionsprofil und systembiologische Proteinanalyse.....	54
4.6.1	Intraindividueller Vergleich zwischen Primarius und Metastase	54
4.6.2	Systembiologische Proteinanalyse zwischen einzelnen Patienten	64
4.6.3	Intratumoraler Vergleich der Proteinexpressionsprofile	67
5	Diskussion	70
5.1	Probenaufbereitung und Anwendung des semi-automatisierten, stickstoff-gekühlten Aliquotierer CXT 350 für die Proteomik.....	70
5.2	Biomaterialbanken sind Grundlage für die onkologische translationale Forschung.....	73

5.3	Globale Interpretation der Proteinexpression während der kolorektalen Tumorprogression.....	74
5.4	Tumorheterogenität und der Einsatz von Matched-Pair Analysen in der Proteomik	75
5.5	Systembiologische Analyse der Proteinexpressionsprofile.....	78
5.6	Heterogenes Verhalten des Tumormarker CEACAM5	79
5.7	Mögliche diagnostische, prognostische und therapeutische Proteintargets der kolorektalen Tumorprogression.....	80
5.7.1	Der Tumorsuppressor CLCA1 ist unterexprimiert in der kolorektalen Karzinogenese	81
5.7.2	Tenascin C formt eine metastatische Nische.....	82
5.7.3	SRSF3 ist ein kolorektales Onkogen	83
5.7.4	Olfactomedin 4 als individueller Marker der kolorektalen Karzinogenese.....	84
5.8	Einschränkungen dieser Arbeit.....	85
6	Zusammenfassung und Ausblick	87
7	Literaturverzeichnis	88
8	Anhang.....	100
8.1	Tabellen.....	100
8.2	Kasuistiken der einzelnen Patienten.....	229
8.2.1	Patientin 1.....	229
8.2.2	Patient 2	229
8.2.3	Patient 3	230
8.2.4	Patientin 4.....	230
8.3	Protokolle.....	232
8.3.1	Hämatoxylin-Eosin-Färbung	232
8.3.2	DNA/RNA/Protein-Extraktion	232
8.4	Ethikvoten.....	236
8.4.1	Ethikvotum Nr. 07-124	236
8.4.2	Ethikvotum Nr. 16-282.....	237
8.4.3	Amendment zu Ethikvotum Nr. 16-282.....	238
9	Danksagungen	239

10 Wissenschaftliche Arbeiten	240
10.1 Publikationsleistungen und Kongressbeiträge im Rahmen der Promotion	240
10.2 Sonstige Publikationsleistungen und Kongressbeiträge	240

Abkürzungsverzeichnis

2-D DIGE	zweidimensionale Differenz-Gelelektrophorese
2-DE	zweidimensionale Gelelektrophorese
ANOVA	Varianzanalyse (engl. <i>analysis of variance</i>)
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CEACAM5	carcinoembryonales Antigen
CHAPS	3-3-Cholamidopropyltrimethylammonio-1-propan sulfonat
CIMP	<i>CpG island methylator phenotype</i>
CIN	chromosomale Instabilität
CLCA1	Calcium-aktivierter Chloridkanal Regulator 1
CMS	Consensus Molecular Subtype(s)
DCC	<i>Deleted in Colorectal Carcinoma</i>
DEPC	Diethyldicarbonat
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DTT	Dithiothreitol
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor (engl. <i>epidermal growth factor</i>)
EGFR	EGF-Rezeptor (engl. <i>epidermal growth factor-receptor</i>)
EMT	epithelial-mesenchymale Transition
FC	relative Änderung (engl. <i>fold change</i>)
GAGE	<i>Generally Applicable Gene Set Enrichment</i>
GTP	Guanosintriphosphat
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom, Lynch-Syndrom
IAA	Iodacetamid
IEF	isoelektrische Fokussierung
KRAS	GTPase KRas
KRK	kolorektales Karzinom
LCM	Laser Capture Mikrodissektion
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Tandem-Massenspektrometrie
LOH	Verlust der Heterozygotie (engl. <i>loss of heterozygosity</i>)
MALDI-TOF/TOF	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung-Tandem-Flugzeit-massenspektrometrie
miRNA	microRNA

MMR	Mismatch-Reparatur
mRNA	Boten-RNA (engl. <i>messenger ribonucleic acid</i>)
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSigDB	<i>Molecular Signature</i> Datenbank
NCG	<i>Network of Cancer Genes</i>
OLFM4	Olfactomedin 4
p	kurzer Arm des Chromosoms
ppm	Millionstel (engl. <i>parts per million</i>)
q	langer Arm des Chromosoms
rcf	relative Zentrifugalbeschleunigung (engl. <i>relative centrifugal force</i>)
RNA	Ribonukleinsäure (engl. <i>ribonucleic acid</i>)
rpm	Umdrehungen pro Minute (engl. <i>revolutions per minute</i>)
SDS-PAGE	Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SOP	Standardvorgehensweise (engl. <i>standard operating procedure</i>)
SRSF3	Serine and arginine rich splicing factor 3
TBS	TRIS-gepufferte Kochsalzlösung
TNC	Tenascin C
TNM	Klassifikation maligner Tumoren nach Ausbreitung des Primarius (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M)
TRIS	Trishydroxymethylaminomethan
TuBaFrost	European Human Frozen Tumour Tissue Bank
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (engl. <i>Union for International Cancer Control</i>)
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (engl. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

Internationale SI-Einheiten und Abkürzungen, die im deutschen Sprachgebrauch üblich sind, wurden nicht im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Fremdsprachige Eigennamen oder Fachbegriffe sowie deren Abkürzungen wurden verwendet, wenn eine entsprechende deutsche Bezeichnung nicht verfügbar oder üblich ist. Fremdsprachige Eigennamen wurden kursiv gedruckt. Für Proteine und Gene wurden zur eindeutigen Identifikation die Abkürzungen der Datenbank des Human Genome Organisation Gene Nomenclature Committee (<https://www.genenames.org/>) verwendet. Proteine wurden zu diesem Zweck auf ihre Gene gemappt. Zur Differenzierung von Protein- und Gennamen wurden Gene kursiv gedruckt.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach Wittekind (2017).	2
Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz.	6
Abbildung 3: Verschiedene Formen der Tumorerogenität.	13
Abbildung 4: Ablauf der Probenasservierung.	24
Abbildung 5: Übersicht über die Arbeitsschritte dieser Arbeit.	25
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Gewebepvorbereitung.	26
Abbildung 7: Semi-automatisierter Aliquotierer CXT 350.	28
Abbildung 8: Patientenkollektiv im Verlauf dieser Arbeit.	42
Abbildung 9: Exemplarische Kryoschnitte vor und nach dem Stanzen.	43
Abbildung 10: SDS-PAGE mit Silberfärbung.	46
Abbildung 11: Hauptkomponentenanalyse der vier Patienten (LC-MS/MS).	48
Abbildung 12: Volcano Plots der Zweigruppenvergleiche (LC-MS/MS).	50
Abbildung 13: Exemplarisches Gel eines internen Standards.	51
Abbildung 14: Hauptkomponentenanalyse der vier Patienten (2-D DIGE).	52
Abbildung 15: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patientin 1.	56
Abbildung 16: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patient 2.	58
Abbildung 17: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patient 3.	60
Abbildung 18: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patientin 4 mit gepooltem Tumorgewebe.	63
Abbildung 19: Heatmap der <i>Gene Set Enrichment</i> -Analyse (GAGE) der einzelnen Proteinsets.	66
Abbildung 20: Korrelationsanalysen der intratumoralen Expressionsunterschiede von Patientin 4.	68
Abbildung 21: Heatmap der Expressionsunterschiede ausgewählter Proteine verschiedener Tumorproben zu Normal- und Metastasengewebe.	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms.	3
Tabelle 2: Therapie des Kolonkarzinoms.	5
Tabelle 3: Klinische Daten der analysierten Patienten (n = 5).	23
Tabelle 4: Anzahl der Proteine mit vermehrter und verminderter Expression in verschiedenen Zweigruppenvergleichen der 2-D DIGE.	53
Tabelle 5: Schnittmenge der identifizierten Proteine zwischen 2-D DIGE / MALDI-TOF/TOF und LC-MS/MS mit $ \log_2FC > 1$	54
Tabelle 6: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patientin 1.	55
Tabelle 7: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patient 2.	57
Tabelle 8: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patient 3.	59
Tabelle 9: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patientin 4.	62
Tabelle 10: Anteil von Normal- bzw. Tumorgewebe in den Gewebestanzten.	100
Tabelle 11: Quantitative und qualitative Analysen der Nukleinsäuren und Proteine.	101
Tabelle 12: Ergebnisse der LC-MS/MS.	102
Tabelle 13: Identifizierte Proteine der 2-D DIGE.	225

Verzeichnis der Kasuistiken

Kasuistik Patientin 1	229
Kasuistik Patient 2.....	229
Kasuistik Patient 3.....	230
Kasuistik Patientin 4	230

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. In Deutschland ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern die dritthäufigste Krebsneuerkrankung und bei beiden Geschlechtern die dritthäufigste Ursache krebsbedingter Sterbefälle (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019). Auch in weiteren europäischen Staaten und den USA rangiert es sowohl bei den Neuerkrankungen als auch bei den Sterbefällen auf den vordersten Plätzen (Ferlay et al., 2013; Henley et al., 2020).

Die meisten KRK entstehen sporadisch aus adenomatösen Vorstufen. Risikofaktoren sind unter anderem eine positive Familienanamnese, ballaststoffarme sowie fleischreiche Ernährung, Nikotinabusus, übermäßiger Alkoholkonsum, mangelnde körperliche Aktivität und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Jochum et al., 2012; Müller, 2014; Herold, 2015). Etwa 10 % der KRK entstehen durch eine genetische Prädisposition, oft im Rahmen von hereditären Krebsyndromen. Die beiden häufigsten sind das hereditäre, nicht-polypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC) und die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die 3-5 % bzw. 1 % aller KRK ausmachen (Armaghany et al., 2012).

1.1.2 Klinische Einteilung und Prognose des KRK

Das KRK wird nach seiner Lokalisation in Karzinome des Kolons und des Rektums unterteilt. In Deutschland gilt in diesem Zusammenhang eine Entfernung von 16 cm ab ano als Trennlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Diese Unterteilung hat Auswirkungen auf die Diagnostik und Therapie. Eine gängige Stadieneinteilung des KRK wie auch anderer solider Tumoren ist die TNM-Klassifikation (**Abbildung 1**), die von der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) herausgegeben wird und derzeit in der 8. Auflage verfügbar ist. Das TNM-Stadium beschreibt die

Ausbreitung des Tumors (Staging) in Bezug auf den Primärtumor (T), den Lymphknotenbefall (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M), anhand welcher sich Therapie und Prognose orientieren. Aus der komplexeren TNM-Klassifikation ist die fünfstufige UICC-Klassifikation (**Tabelle 1**) abgeleitet (Wittekind, 2017).

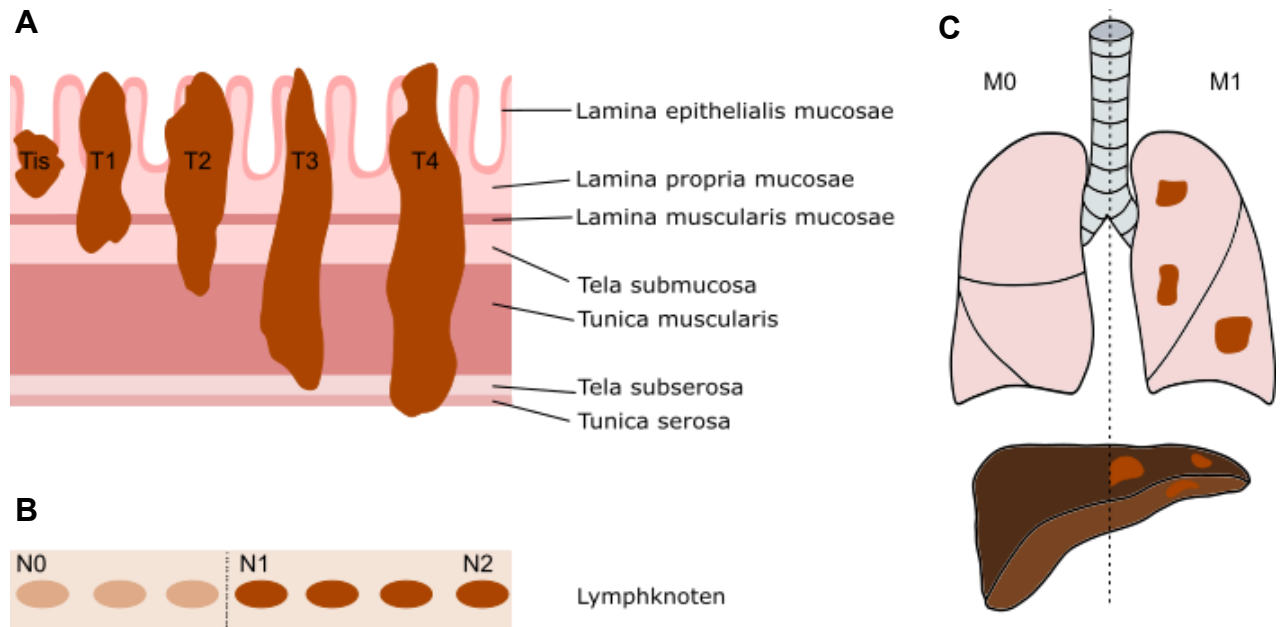


Abbildung 1: Vereinfachte TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach Wittekind (2017).

A. Schematische Darstellung des T-Stadiums im intraperitonealen Darmabschnitt, welches die Infiltrationstiefe in die Schichten der Darmwand beschreibt. **B.** Schematische Darstellung des N-Stadiums, welches den Befall regionaler Lymphknoten im umliegenden Gewebe beschreibt. N0 beschreibt keine befallenen regionalen Lymphknoten, 1-3 befallene Lymphknoten entsprechen N1, mehr als 3 werden mit N2 klassifiziert. **C.** Schematische Darstellung des M-Stadiums, welches das Vorhandensein von Fernmetastasen, z.B. in Lunge oder Leber, beschreibt. M0-Tumoren weisen keine Fernmetastasen auf, M1-Tumoren hingegen schon.

Seit Einführung der Darmkrebsvorsorge mittels Koloskopie im Jahr 2002 für Männer und Frauen ab dem 56. Lebensjahr werden in Deutschland deutlich mehr Carcinoma in situ (Tis) und adenomatöse Vorstufen diagnostiziert, während ein Rückgang der Gesamtinzidenz zu beobachten ist (Brenner et al., 2015; Robert Koch-Institut, 2016). Trotz früherer Diagnose weisen knapp 15 % der Erkrankten bei Erstdiagnose bereits Lebermetastasen auf (Manfredi et al., 2006; Mantke et al., 2012). Etwa ebenso viele entwickeln zusätzlich innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose metachrone Lebermetastasen, wobei das Tumorstadium ein unabhängiger Risikofaktor ist (Manfredi et al., 2006; Landreau et al., 2015). Auch das relative 5-Jahres-Überleben ist seit der Einführung des Koloskopie-Screenings von 2002 bis 2006 um fast 5 Prozentpunkte auf 65 % gestiegen. Im Mittel lag es im

Beobachtungszeitraum bei 63 % und war stark von der Tumorausbreitung abhängig: 89,5 %, 65,4 % bzw. 14,9 % im lokalisierten UICC-Stadium, bei regionalem Lymphknotenbefall bzw. bei Fernmetastasen (Majek et al., 2012). Diese Zahlen zeigen deutlich, wie entscheidend eine frühe Diagnose des KRK ist.

Tabelle 1: Übersicht über die UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms.

In den UICC-Stadien ist die TNM-Klassifikation zusammengefasst. UICC 0 entspricht einem Tis-Befund, UICC I und II sind lokal begrenzte Tumoren ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung. Während UICC III durch eine regionale Ausbreitung in die Lymphknoten definiert ist, weisen UICC IV Karzinome eine Fernmetastasierung auf. Zur besseren Übersicht sind die Abstufungen der Stadien II-IV nicht dargestellt. Nach Wittekind (2017).

UICC-Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
UICC 0	Tis	N0	M0
UICC I	T1-T2	N0	M0
UICC II	T3-T4	N0	M0
UICC III	jedes T	N1-N2	M0
UICC IV	jedes T	jedes N	M1

Abkürzungen: Tis (Carcinoma in situ), TNM (Klassifikation maligner Tumoren nach Ausbreitung des Primarius (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M)), UICC (Internationale Vereinigung gegen Krebs)

1.1.3 Symptomatik, Diagnostik und Therapie des KRK

Das KRK hat keine spezifischen Frühsymptome. Als abklärungsbedürftig gelten Blutbeimengungen im Stuhl sowie jede plötzliche Veränderung der Stuhlgewohnheiten wie Diarrhoen, Obstipationen und ungewollte Stuhlabgänge bei Personen über 40 Jahren (Herold, 2015). Im Alter zwischen 55 und 75 Jahren, dem empfohlenen Zeitraum für die Darmkrebsvorsorge mittels Koloskopie, werden ca. 14 % aller KRK durch diese Methode diagnostiziert. Der Großteil (78 %) wird durch eine diagnostische Koloskopie einschließlich Biopsie, zumeist bei rektaler Blutung oder abdominellen Schmerzen, entdeckt. Etwa 7 % der Erkrankten stellen sich notfallmäßig mit Ileus oder Darmperforation vor (Moreno et al., 2016).

Im Rahmen des leitlinienkonformen, präoperativen Stagings eines Kolonkarzinoms soll eine komplette Koloskopie, Abdomensonographie sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax zur Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden. Außerdem sollte das carcinoembryonale Antigen (CEACAM5, im klinischen Alltag überwiegend CEA) im Serum als Tumormarker für Verlaufskontrollen bestimmt werden. Bei einem Rektumkarzinom wird zusätzlich eine starre Rektoskopie, eine

Schnittbildgebung des Beckens und je nach Ausbreitung eine rektale Endosonographie angeraten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die Diagnosesicherung erfolgt durch die histopathologische Untersuchung von Biopsat und/oder Resektat.

Bei der Therapie unterscheidet man zwischen (potenziell) kurativen und palliativen Ansätzen. Erstere zielen auf Heilung der Erkrankten ab und beinhalten immer die chirurgische Resektion des Tumors und resektabler Metastasen. Letztere verfolgen keine Heilungsabsicht, können jedoch sowohl kausal als auch rein symptomatisch sein. Auch zwischen Kolon- und Rektumkarzinom unterscheiden sich die Therapiealgorithmen, vor allem in Bezug auf den Einsatz von Strahlentherapie. Jedoch gelten vier therapeutische Grundsätze:

- 1) Die chirurgische Resektion umfasst stets die komplette mesokolische Exzision (CME) bzw. totale Mesorektumexzision (TME). Die einzige Ausnahme bilden Karzinome des oberen Rektumdrittels, hier genügt eine partielle Mesorektumexzision (PME).
- 2) Chemotherapieprotokolle beinhalten zumeist Fluoropyrimidine (parenterales 5-Fluorouracil oder orales Capecitabin) und Oxaliplatin.
- 3) Als Immuntherapie kommen die Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) Bevacizumab und Aflibercept sowie die Antikörper gegen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) Cetuximab und Panitumumab zum Einsatz.
- 4) Das Kolon wird nie mittels perkutaner Radiatio bestrahlt.

Zusätzlich zur klassischen Metastasen Chirurgie im Sinne von anatomischen oder atypischen Teilresektionen kommen auch lokal ablativ und lokoregionäre Verfahren zum Einsatz. Dazu gehören beispielsweise die Radiofrequenzablation, bei Lebermetastasen zusätzlich die selektive interne Radiotherapie (SIRT) und die hepatisch intraarterielle Chemotherapie sowie die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bei Peritonealkarzinose. Die Therapieempfehlungen des Kolonkarzinoms sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie des Kolonkarzinoms.

Vereinfachte Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapieempfehlungen des Kolonkarzinoms (> 16 cm ab ano) in Abhängigkeit vom Tumorstadium auf Basis der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (Van Cutsem et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Argiles et al., 2020).

Stadium	Operative Therapie	Adjuvante Therapie
UICC I	primäre Resektion mit CME	nicht empfohlen
UICC II	primäre Resektion mit CME	evtl. Capecitabin, FOLFOX oder XELOX
UICC III	primäre Resektion mit CME	FOLFOX oder XELOX
UICC IV mit resektablen Leber- oder Lungenmetastasen	primäre Resektion mit CME und Metastasen Chirurgie	ggf. FOLFOX oder XELOX, teilweise auch perioperativ
UICC IV mit nicht-resektablen Leber- oder Lungenmetastasen oder anderen Fernmetastasen	ggf. palliative Chirurgie zur Symptomkontrolle	<u>Für eine intensive Therapie geeignet:</u> FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI oder XELOX ± Immuntherapie <u>Nicht für eine intensive Therapie geeignet:</u> Fluoropyrimidine + Bevacizumab oder dosisreduzierte Chemotherapie ± Bevacizumab oder anti-EGFR-Antikörper als Monotherapie oder BSC

Abkürzungen: BSC (Best Supportive Care), CME (komplette mesokolische Exzision), EGFR (EGF-Rezeptor), FOLFIRI (Chemotherapieprotokoll mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan), FOLFOX (Chemotherapieprotokoll mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin), FOLFOXIRI (Chemotherapieprotokoll mit Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan), UICC (Internationale Vereinigung gegen Krebs), XELOX (Chemotherapieprotokoll mit Capecitabin und Oxaliplatin)

1.2 Die kolorektale Karzinogenese

Heutzutage geht man von verschiedenen, voneinander unabhängigen Wegen der kolorektalen Karzinogenese aus. Die beiden wichtigsten sind die chromosomale Instabilität (CIN) – besser bekannt als Adenom-Karzinom-Sequenz – und die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) mit 75 % bzw. 10-15 % aller KRK (Jochum et al., 2012).

1.2.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Unter der Adenom-Karzinom-Sequenz (**Abbildung 2**) versteht man die Entstehung von KRK aus dysplastischen Adenomen durch mehrere Mutationen, die zur Aktivierung von Protoonkogenen und zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen. Die Abfolge dieser Mutationen ist zwar nicht festgelegt, dennoch treten sie oft in einer typischen Abfolge auf und sind mit dem Phänotyp assoziiert (Fearon und Vogelstein, 1990).

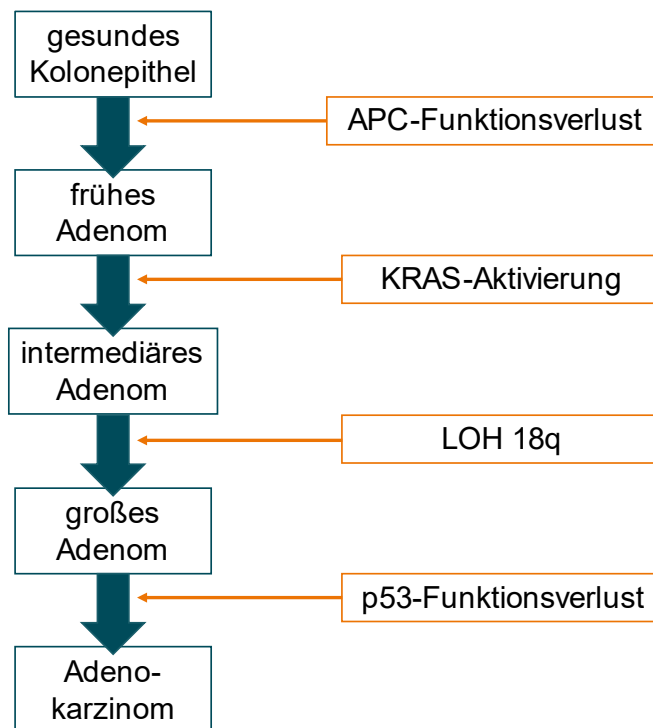


Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz.

Die typische Abfolge von Mutationen während der kolorektalen Karzinogenese umfasst den Funktionsverlust des Tumorsuppressors APC, die Aktivierung des Onkogens KRAS, den Verlust der Heterozygotie (LOH) des langen Arms von Chromosom 18 (18q) sowie den Funktionsverlust des Tumorsuppressors p53.

1.2.1.1 APC-Funktionsverlust

Der APC-Funktionsverlust ist das häufigste initiale Ereignis beim sporadischen und familiären KRK. Fast immer führen Frameshift- oder Nonsense-Mutationen im *APC*-Gen (*Adenomatous Polyposis Coli*-Gen, 5q22.2) zur Synthese eines verkürzten und daher funktionslosen APC-Proteins (Armaghany et al., 2012). APC ist ein negativer Regulator des Wnt/ β -Catenin-Signalweges. Im Gastrointestinaltrakt ist dieser essentiell für den Erhalt von Stammzellen in den Krypten und sorgt so für die ständige Erneuerung des Epithels (Krausova und Korinek, 2012). Die intrazelluläre Konzentration von β -Catenin bleibt in Abwesenheit eines Wnt-Liganden durch einen Degradierungskomplex niedrig. Dieser Degradierungskomplex aus APC, Axin, Glykogensynthase-Kinase 3 β und Caseinkinase 1 α phosphoryliert β -Catenin, wodurch dessen Zerstörung durch den Ubiquitin-Proteasom-Signalweg initiiert wird. In Anwesenheit eines Wnt-Liganden bindet Axin an den nun phosphorylierten LRP-Rezeptor und steht nicht mehr für den Degradierungskomplex zur Verfügung. Folglich kommt es zur Anreicherung von freiem β -Catenin im Zytoplasma (Clevers und Nusse, 2012; Krausova und Korinek, 2012). Zytoplasmatisches β -Catenin

translokalisiert in den Nukleus und aktiviert durch Bindung an die Transkriptionsfaktoren der T-Zell-Faktor/lymphoider Enhancer-Bindungsfaktor (TCF/LEF)-Familie die Transkription der Wnt-Gene wie *MYC*, *CCND1*, *CD44* und *AXIN2* (He et al., 1998; Shtutman et al., 1999; Krausova und Korinek, 2014). Durch die negative Regulation des Wnt/ β -Catenin-Signalweges blockiert APC physiologisch die Transition von der G1- zur S-Phase des Zellzyklus und wirkt einer Proliferation entgegen (Armaghany et al., 2012).

Infolge des APC-Funktionsverlustes kommt es durch die Akkumulation freien β -Catenins zu einem proinvasiven Genexpressionsprofil und einer zellulären Transformation (Li, Y et al., 2016). Dies verhindert die weitere Differenzierung zu Enterozyten und somit auch die Migration von den Krypten an die Oberfläche. Am Boden der Krypten entstehen Ansammlungen undifferenzierter Stammzellen – Vorformen der Polypen (Armaghany et al., 2012).

Eine zweite wichtige Funktion von β -Catenin ist die Gewährleistung der Zelladhärenz durch die Bindung an die zytoplasmatische Domäne von E-Cadherin und anderen Cadherinen (Clevers und Nusse, 2012). Typischerweise ist eine intratumorale Zonierung der β -Cateninfunktion zu beobachten: An der Invasionsfront liegt es vor allem nukleär vor und fungiert als Transkriptionsfaktor, während es im Tumorzentrum zytoplasmatisch und membrangebunden vorliegt und somit die Zelladhärenz und -polarität erhält (Brabletz et al., 2001).

1.2.1.2 *KRAS-Aktivierung*

Die Aktivierung der GTPase KRas (KRAS) ist ebenfalls eine frühe genetische Veränderung in der kolorektalen Karzinogenese und findet sich in ca. 40 % aller KRK und großen Adenome (Leslie et al., 2002). Während zeitlich frühe *KRAS*-Mutationen mit einer Ausbildung von hyperplastischen Polypen einhergehen, entstehen dysplastische Adenome, nachdem die *KRAS*-Aktivierung auf den APC-Funktionsverlust folgt (Raskov et al., 2014). Das Genprodukt KRAS liegt an der zytoplasmatischen Zellmembran und besitzt eine GTPase-Aktivität. Durch zumeist Punktmutationen im *KRAS*-Gen (12p12.1) kommt es zum Verlust der GTPase-Aktivität, sodass es zu einem dauerhaft aktivierten KRAS-Protein kommt (Leslie et al., 2002). Dies führt zu einer Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs unabhängig

vom EGFR, sodass Proliferation, Invasion und Angiogenese begünstigt werden (Armaghany et al., 2012).

1.2.1.3 Verlust der Heterozygotie von 18q

Das *DCC*-Gen (*Deleted in Colorectal Carcinoma*-Gen) liegt auf dem langen Arm von Chromosom 18 (18q21.2) und kodiert das Transmembranprotein DCC, ein Rezeptor für Netrin 1 (Keino-Masu et al., 1996). In Abwesenheit seines Liganden Netrin 1 induziert DCC die Apoptose (Mehlen et al., 1998). Das Konzentrationsgefälle von Netrin 1 von den Kolonkrypten zur Oberfläche trägt zur Homöostase der Kolonmukosa bei. Bei ca. 70 % aller KRK und 50 % aller großen Adenome zeigt sich ein Verlust der Heterozygotie (LOH) von 18q, was mit einem Verlust eines Allels des *DCC*-Gens einhergeht (Fearon und Vogelstein, 1990). Durch das gleichzeitige Vorliegen einer Mutation im verbliebenen Allel kommt es zur Synthese eines defekten DCC-Proteins, sodass die Apoptose ausbleibt (Armaghany et al., 2012).

Ebenfalls auf 18q liegen die Tumorsuppressorgene *SMAD2* und *SMAD4*. Beide Genprodukte bilden Komplexe und sind Transkriptionsfaktoren des TGF β -Signalweges, der unter anderem Zelldifferenzierung und Apoptose reguliert. Durch die schnelle Degradierung defekter *SMAD2*- und *SMAD4*-Proteine infolge des LOH kommt es zu einer proliferativen Wirkung.

1.2.1.4 *p53*-Funktionsverlust

An letzter Stelle der Adenom-Karzinom-Sequenz steht der *p53*-Funktionsverlust durch Mutationen im *TP53*-Gen (17p13.1). Dieses auch als Wächter des Genoms bezeichnete Tumorsuppressorgen kodiert für das *p53*-Protein. Es wird davon ausgegangen, dass der Funktionsverlust entscheidend für die Transformation eines nicht-invasiven Adenoms in ein Karzinom ist (Armaghany et al., 2012; Raskov et al., 2014). Physiologisch sorgt *p53* für einen Arrest des Zellzyklus in G1, sodass vor der Zellteilung DNA-Reparaturmechanismen durchgeführt werden können (Rubio et al., 2014). Bei unzureichender Reparatur oder massiven Zellschäden leitet *p53* über den Caspase-Signalweg die Apoptose ein (Raskov et al., 2014). Mutationen in *TP53* sind häufig Missense-Mutationen, sodass das transkribierte Protein keine Größenveränderung zeigt, jedoch an einer Stelle eine andere Aminosäure trägt. Die

meisten der zahlreichen Mutationen führen dazu, dass p53 nicht mehr fähig ist, an die DNA zu binden und seine Zielgene wie *CDKN1A*, *SFN*, *FAS*, *BAX* und *GADD45A* zu transkribieren. In der Folge entfallen wichtige tumorsuppressive Funktionen wie die Einleitung der Apoptose und DNA-Reparatur, sodass eine übermäßige Proliferation begünstigt wird (Bullock und Fersht, 2001). Manche p53-Isoformen sind zudem fähig, den regelrecht funktionierenden Wildtyp des zweiten Allels zu antagonisieren, wodurch bereits im heterozygoten Zustand die Tumorprogression vorangetrieben wird. Teilweise weisen die p53-Isoformen einen *Gain-of-function* auf, sodass ihr onkogenes Potential verstärkt wird (Rivlin et al., 2011; Stein et al., 2019).

1.2.2 Mikrosatelliteninstabilität

Mikrosatelliten (engl. auch *short tandem repeats*) sind kurze, nicht-kodierende DNA-Abschnitte aus bis zu hundert sich wiederholenden Di-, Tri- oder Tetranukleotiden und über das gesamte Genom verteilt (Armaghany et al., 2012).

Mikrosatelliten sind besonders anfällig für Fehler während der DNA-Replikation, vor allem durch Verrutschen der DNA-Polymerase. Diese Fehler werden normalerweise durch Mismatch-Reparatur-Proteine (MMR) behoben. Funktionsverluste der MMR-Proteine führen vermehrt zu Mikrosatellitenfehlern und man spricht von einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Gleichzeitig haben alle anderen Nukleotidsequenzen auch ein erhöhtes Risiko für Fehler während der Replikation. Entstehen solche Fehler in den kodierenden Bereichen von Tumorsuppressor- oder (Proto-)Onkogenen, führt dies zu einem Funktionsverlust bzw. Funktionsgewinn der jeweiligen Gene und so zu einer pro-karzinogenen Wirkung (Leslie et al., 2002).

Um zu einem Funktionsverlust der MMR-Proteine zu führen, müssen beide Allele der MMR-Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* betroffen sein, da ein Wildtyp-Allel für funktionsfähige MMR-Proteine ausreichend ist. Zum Funktionsverlust führen entweder eine Hypermethylierung der Promoterregion von *MLH1* oder Punktmutationen in einem der oben genannten Gene (Armaghany et al., 2012).

Beim spontanen KRK durch MSI liegt zu über 80 % eine aberrante Hypermethylierung der CpG-Inseln in der Promoterregion von *MLH1* vor. Solche als

CpG island methylator phenotype (CIMP) bezeichneten Karzinome weisen BRAFV600E-Mutationen auf (Grady und Carethers, 2008). Hingegen sind beim hereditären KRK aufgrund einer HNPCC in über 90 % der Fälle Keimbahnmutationen von *MSH2* oder *MLH1* ursächlich (Leslie et al., 2002).

Formal wird zwischen MSI-high und MSI-low Tumoren unterschieden. Hierzu wurde ein Referenzpanel aus fünf Markern für die MSI definiert. MSI-high Tumoren zeigen in mindestens zwei Markern eine Instabilität und bilden das klassische Kollektiv der mikrosatelliteninstabilen KRK (ca. 15 % aller KRK). MSI-low Tumoren zeigen in nur einem Marker eine Instabilität und ähneln phänotypisch mikrosatellitenstabilen KRK (Boland et al., 1998).

1.3 Die kolorektale Metastagenese

Den Grundgedanken der generellen Entstehung von Metastasen (Metastagenese) fasste bereits Paget (1889) vor über einem Jahrhundert mit seiner *seed-and-soil*-Theorie¹ in Worte. Heutzutage sind die Einblicke in den Metastasierungsprozess jedoch deutlich differenzierter.

Zu Beginn steht die Invasion in die umliegende extrazelluläre Matrix und das Stroma mit Durchbrechen der Basalmembran. Sie ist Folge von Veränderungen der Zelladhärenz und der extrazellulären Matrix selbst. Zunächst müssen sich einzelne Tumorzellen aus dem Zellverband lösen. Durch einen Expressionsverlust von E-Cadherin oder die vermehrte Phosphorylierung – und somit Inaktivierung – von E-Cadherin durch zumeist Protein-Tyrosinkinasen kommt es zur Auflösung der Zell-Zell-Verbindungen (Moch et al., 2012). Der Expressionsverlust von E-Cadherin führt außerdem zur epithelial-mesenchymalen Transition (EMT), sodass die Tumorzellen durch einen mesenchymalen Phänotyp bessere Migrationseigenschaften haben (Thiery et al., 2009). Ein wichtiger negativer Regulator der E-Cadherin-Expression ist Snail1, welches gleichzeitig durch den Wnt-Signalweg stabilisiert wird und zur

¹ Paget beschrieb die Tumorzellen als ‚Saat‘ (engl. *seed*) und die Umwelt als ‚Nährboden‘ (engl. *soil*). Analog zu Pflanzen, die ihre Saat zwar überall hin verteilen können, diese aber nur überlebt und austreibt, wenn sie auf geeigneten Boden trifft, können sich auch Tumorzellen überall hin verbreiten, aber nur dort Metastasen ausbilden, wo sie geeignete Bedingungen vorfinden.

Transkription dessen Zielgene führt (Yook et al., 2005; Stemmer et al., 2008). Ebenfalls wichtig für die Invasion ist die Degradation der extrazellulären Matrix, insbesondere der Basalmembran. Vor allem die Signalkaskaden der Matrix-Metalloproteinasen spielen hierbei eine entscheidende Rolle (Valastyan und Weinberg, 2011). Schließlich müssen die Tumorzellen aktiv in das umliegende Stroma migrieren. Extrazelluläre Matrixrezeptoren, häufig Integrine, der Tumorzellen binden dabei an verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix, z.B. Kollagene. An der intrazellulären Domäne dieser Rezeptoren binden Aktinfilamente, die die Bewegung vermitteln (Moch et al., 2012).

Der nächste Schritt in der Tumorzellaussaat ist die Einwanderung in das Gefäßsystem. Für die Entstehung von Fernmetastasen ist vor allem die hämatogene (und nicht die lymphogene) Aussaat wichtig (Gupta und Massagué, 2006). Sobald die Tumorzellen das Blutgefäßsystem erreicht haben, müssen sie sich an die neuen Bedingungen anpassen. Zum einen müssen sie sich der Anoikis entziehen, die normalerweise durch den Verlust des Zell-Matrix-Kontakts eingeleitet wird. In vitro-Analysen weisen auf eine erhöhte Resistenz gegenüber der Anoikis durch die Expression von Rezeptor-Tyrosinkinase B (Douma et al., 2004) sowie durch metabolische Regulation hin (Valastyan und Weinberg, 2011). Zum anderen sind sie starken Scherkräften und der zellulären Immunabwehr ausgesetzt. Durch die Expression von Gewebefaktor bilden sich Mikrothromben aus Tumorzellen und Thrombozyten. Dies schützt die Tumorzellen sowohl vor natürlichen Killerzellen als auch vor den Scherkräften (Joyce und Pollard, 2008; Quail und Joyce, 2013; Lambert et al., 2017). Außerdem erleichtert es durch Verlangsamung und Adhäsion die Extravasation (Joyce und Pollard, 2008; Quail und Joyce, 2013).

Der Austritt aus dem Blutgefäßsystem am Ort der Fernmetastase erfolgt beim Kolonkarzinom vor allem in der Leber. Dies ist zum einen bedingt durch die Anatomie des venösen Gefäßsystems, da das Kolon über das Pfortadersystem drainiert. Zum anderen gibt es einen Organotropismus: Durch die Expression bestimmter Membranrezeptoren steuern die Tumorzellen gezielt Organe mit hoher Expression der entsprechenden Liganden auf den Endothelzellen oder Gewebe mit vermehrter Expression der entsprechenden Chemokine an (Moch et al., 2012). Die Tumorzellen induzieren eine Retraktion des Endothels, wodurch sie Kontakt zur subendothelialen extrazellulären Matrix erhalten (Steeg, 2006). Auch eine Extravasation durch Ruptur der Gefäßwände infolge einer intraluminal geformten

Mikrokolonie, die ebenfalls zum Kontakt mit dem umliegenden Parenchym führt, wurde beschrieben (Al-Mehdi et al., 2000). In Bezug auf die Leber gibt es zudem spezifische Mechanismen der Adhäsion und Extravasation: Die Tumorzellen verursachen in den hepatischen Kapillaren eine proinflammatorische Reaktion, die dazu führt, dass durch von Kupffer-Zellen sezernierte Chemokine eine Hochregulation verschiedener Gefäßadhäsionsrezeptoren folgt. Dadurch können die Tumorzellen an den Gefäßwänden anhaften. Zudem erleichtern die fenestrierten Kapillaren die Extravasation der anhaftenden Tumorzellen (Valastyan und Weinberg, 2011).

Im Anschluss an die Extravasation müssen die Tumorzellen sich wiederum an die neue Umgebung anpassen, um dort zu überleben und Mikrometastasen auszubilden. Um dies zu erleichtern, hat der Primärtumor bereits durch die Sekretion verschiedener Zytokine eine sogenannte prämetastatische Nische geschaffen (Wang et al., 2017; Shao et al., 2018). Diese Nische induziert unter anderem die mesenchymal-epitheliale Transformation der Tumorzellen. Dennoch überlebt nur ein Bruchteil der Tumorzellen. Die entstandenen Mikrometastasen verfallen zunächst in einen Ruhezustand, der mehrere Jahre andauern kann (Quail und Joyce, 2013). Unter anderem durch den intratumoralen Sauerstoffmangel kommt es schließlich zum *Angiogenic Switch* und der vermehrten Bildung des Transkriptionsfaktors HIF-1 α . In der Folge werden weitere pro-angiogene Faktoren wie VEGF vermehrt transkribiert, sodass Tumorgefäße entstehen und es zur Ausbildung von Makrometastasen kommt (Moch et al., 2012).

1.4 Tumorheterogenität

Unter Tumorheterogenität sind intratumorale, intertumorale und interindividuelle Unterschiede beispielsweise des Genoms, des Transkriptoms und des Proteoms zusammengefasst (**Abbildung 3**, Begrifflichkeiten s. **1.5**). Sowohl innerhalb des Primarius als auch zwischen Primarius und Metastase besteht eine genetische Heterogenität (Stahl et al., 2015; Sylvester und Vakiani, 2015).

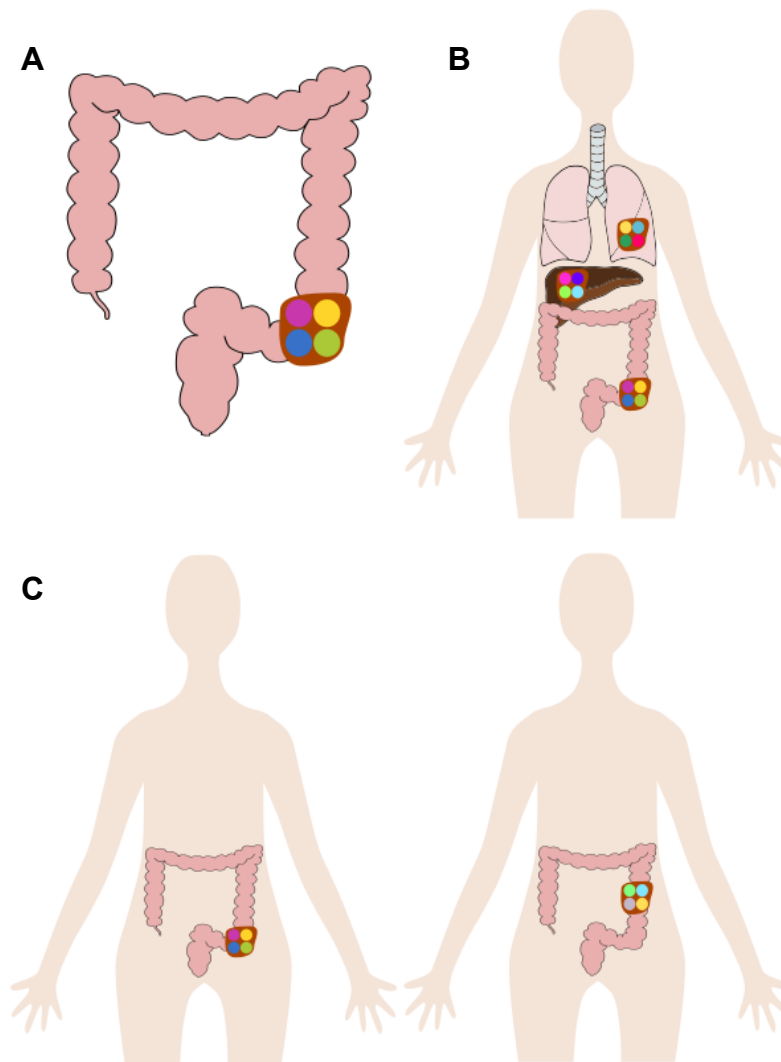


Abbildung 3: Verschiedene Formen der Tumorheterogenität.

A. Intratumorale Heterogenität innerhalb des Primärtumors im Kolon. **B.** Intertumorale bzw. intraindividuelle Heterogenität zwischen Primärtumor im Kolon und Metastase bzw. zwischen hepatischer Metastase und pulmonaler Metastase desselben Individuums. Gezeigt ist jeweils auch die intratumorale Heterogenität des Primarius im Kolon sowie der hepatischen und pulmonalen Fernmetastase. **C.** Interindividuelle Tumorheterogenität zwischen den Primärtumoren des Kolons zwei verschiedener Individuen.

Vor allem die interindividuelle Heterogenität des KRK wurde umfassend untersucht. So können KRK beispielsweise anhand ihres Genexpressionsprofils in vier Subtypen nach den Consensus Molecular Subtypes (CMS) unterteilt werden (Guinney et al., 2015). Dabei repräsentiert der CMS1 (14 %) den typischen MSI-Tumor, häufig mit CIMP, *BRAF*-Mutationen und Aktivierung immunologischer Signalwege. Analog dazu entspricht der CMS2 (37 %) dem klassischen CIN-Tumor mit vermehrtem Wnt- und Myc-Signaling. Der CMS3 (13 %) ist charakterisiert durch einen gemischten MSI-Status (allerdings ohne CIMP) und Aktivierung metabolischer Signalwege sowie gehäuften *KRAS*-Mutationen. Schließlich umfasst

der CMS4 (23 %) ebenfalls CIN-Tumoren, allerdings mit Aktivierung von EMT, TGF β -Signalweg, Angiogenese und Complement. Auch die proteomische Tumorheterogenität konnte beim KRK bereits festgestellt werden. Sie ist in der Lage, bisher durch genomische Untersuchungen nicht geklärte Mechanismen der Tumorprogression zu verstehen (Lim und Lim, 2018).

1.5 Genomik und Proteomik in der translationalen Forschung der chirurgischen Onkologie

Der Begriff *Genomik* (engl. *genomics*) wurde erstmals 1986 vom US-amerikanischen Genetiker Thomas H. Roderick verwendet, als dieser einen Namen für eine neue Fachzeitschrift suchte, die sich mit der Untersuchung und dem Vergleich ganzer Genome beschäftigen sollte (Kuska, 1998). Analog zum *Genom*, der Gesamtheit aller Gene eines Organismus, wurde 1996 das *Proteom* als „the entire PROTein complement expressed by a genOME“ definiert (Wilkins et al., 1996). Folglich beschreibt die *Proteomik* (engl. *proteomics*) die Untersuchung und den Vergleich ganzer Proteome. Nach demselben Prinzip wurden auch die Begriffe *Transkriptom* für die Gesamtheit der RNA-Moleküle eines Organismus und *Transkriptomik* (engl. *transcriptomics*) für deren Untersuchungen und Vergleiche geschaffen.

Die translationale Forschung der chirurgischen Onkologie bildet die Grundlage für individualisierte Medizin. Sie umfasst sämtliche Fragestellungen der Grundlagenforschung und transferiert diese in ein klinisches Setting. Dabei werden vor allem molekulare Analysen mit dem klinisch-pathologischen Phänotyp korreliert sowie klinische Anwendungen zur Diagnostik, Therapie und Prognose onkologischer Erkrankungen entwickelt (Gemoll et al., 2015). Essenzieller Bestandteil der translationalen Forschung sind Methoden der Genomik und Proteomik.

Genomische Untersuchungen haben längst Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Der Mutationsstatus bestimmter Onkogene, z.B. von *ERBB2* (im klinischen Setting überwiegend *HER2*) beim Mammakarzinom oder *KRAS* beim KRK, ist ausschlaggebend für die Entscheidung für oder gegen eine Therapieoption (Hyman et al., 2017; Berger und Mardis, 2018). Allerdings kann der Genotyp nicht

zuverlässig den Phänotyp vorhersagen, sodass es weiterhin zum Therapieversagen kommt. Proteomische Untersuchungen schließen diese Lücke (Zhang et al., 2019).

Grundsätzlich unterscheidet man in der Proteomik zwei verschiedene Ansätze, die sich gegenseitig ergänzen: top-down und bottom-up. Beim Top-down-Ansatz werden intakte Proteine schrittweise aufgetrennt, dann erst enzymatisch verdaut und identifiziert. So bietet sich die Möglichkeit, Isoformen und posttranslationale Modifikationen zu erkennen. Hingegen werden beim Bottom-up-Ansatz die Proteine zu Beginn der Analyse enzymatisch verdaut, sodass anschließend die Peptide aufgetrennt, identifiziert und quantifiziert werden. Typische Methoden der beiden Ansätze sind die zweidimensionale Gelelektrophorese (2-DE) mit anschließender Identifikation mittels Matrix-Assistierter Laser-Desorption-Ionisierung-Tandem-Flugzeitmassenspektrometrie (MALDI-TOF/TOF) für Top-down bzw. die Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie, oft auch als Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) für Bottom-up-Analysen (Gemoll et al., 2015). Bei den Bottom-up-Analysen eignen sich insbesondere labelfreie Methoden zur Identifikation von Biomarkern, da sie ohne Begrenzung der Probenzahl, schnell und vergleichsweise kostengünstig eingesetzt werden können (Timms und Cutillas, 2010). Eng verbunden mit der Genomik und Proteomik ist auch die Bioinformatik, die es ermöglicht, die umfassenden Datensätze zu verarbeiten und auszuwerten. Hierzu gehören sowohl Ontologien und Datenbanken als auch darauf basierende Web-Tools und Softwarelösungen (Gomez-Lopez und Valencia, 2008).

1.6 Biobanking und Probenqualität für Genomik und Proteomik

Biomaterialbanken liefern extrem wertvolles Biomaterial für molekulare Analysen und schaffen so eine Brücke zwischen Grundlagenforschung und translationaler Forschung (Andreasson et al., 2013; Wang et al., 2015). Die Hauptherausforderung besteht dabei in der Sicherung hoher qualitativer Standards, um stets eine herausragende Probenqualität auch über mehrere Jahrzehnte zu gewährleisten (Micke et al., 2006).

Diese wird unter anderem dadurch sichergestellt, dass die Proben stets nach dem gleichen Standard verarbeitet werden. Vor allem zwischen verschiedenen Institutionen ist es oft schwer, einen Konsens zu finden, da die Infrastrukturen sich zu sehr unterscheiden. Mager et al. (2007) stellten fest, dass es durch heterogene

Probenqualität aus verschiedenen Zentren zu widersprüchlichen Forschungsergebnissen kommen kann, und wirkten dem mit einer Standardvorgehensweise (SOP) für die European Human Frozen Tumour Tissue Bank (TuBaFrost) entgegen. Als Empfehlung wird hier ein Zeitraum von maximal 30 Minuten von Exzision des Gewebes bis zum Schockfrieren angegeben, wobei eine Verzögerung bis maximal zwei Stunden toleriert wird. Dies wird von den Feststellungen einer koreanischen Forschungsgruppe gestützt, wonach die Reinheit und Integrität der DNA sowie die Reinheit der RNA nach 90 Minuten bis zum Schockfrieren nicht signifikant schlechter sind als nach 10, 30 oder 60 Minuten. Lediglich bei der RNA Integrity Number gab es signifikante Unterschiede zwischen 10, 30, 60 und 90 Minuten (Hong et al., 2010). Somit scheint eine zügige Verarbeitung der Proben von Vorteil für die Probenqualität zu sein.

Ein weiterer Aspekt der Probenqualität sind wiederholtes Auftauen und Einfrieren. Dies lässt sich oftmals nicht gänzlich vermeiden, da aufgrund begrenzter Lagerkapazitäten oder zum Verkürzen der Ischämiedauer nach Exzision die Proben direkt eingefroren werden, ohne sie zuvor in kleinere Mengen (sogenannte Aliquots) zu unterteilen (Lee et al., 2015; Ji et al., 2017). Die Auswirkung von wiederholtem Auftauen und Einfrieren ist Gegenstand aktueller Forschung. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass vor allem die Integrität der RNA nach mehrmaligem Auftauen und wieder Einfrieren abnimmt, insbesondere wenn kein stabilisierendes Reagenz verwendet wird. Dabei gab es einen Trend dahingehend, dass das Auftauen auf Eis einen geringeren negativen Einfluss hat als bei Raumtemperatur (Wang et al., 2015; Hu et al., 2017; Ji et al., 2017). Zur Stabilität von Proteinen gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während die oben genannten Autoren keinen Einfluss von wiederholtem Auftauen und Einfrieren auf die Stabilität von Proteinen nachweisen konnten, fanden Lee et al. (2015) beim wiederholten Auftauen und Einfrieren von Plasma- und Serumproben zumindest bei manchen Proteinen eine Zu- oder Abnahme der Konzentrationen. Insgesamt sollte das Auftauen und Einfrieren auf ein Minimum reduziert und möglichst lückenlos dokumentiert werden.

2 Fragestellung

Proteomanalysen geben Einblicke in die molekularen Mechanismen der kolorektalen Tumorprogression und können mögliche diagnostische, prognostische und therapeutische Biomarker offenbaren. Ziel dieser Arbeit war es, neue Proteine der kolorektalen Karzino- und Metastagenese aus gefrorenem Gewebe zu identifizieren und Expressionsunterschiede aufzuzeigen. Unter Berücksichtigung von Probenqualität und Tumorerogenität wurden folgende Fragestellungen in dieser Arbeit betrachtet:

- Lässt sich ein neuer Prozess zur Materialgewinnung aus gefrorenem Gewebe etablieren, der sowohl Probenqualität als auch Tumorerogenität hinreichend berücksichtigt?
- Sind auf diese Art und Weise prozessierte Gewebeproben für genomische und proteomische Analysen geeignet?
- Können differenziell exprimierte Proteine während der individuellen kolorektalen Tumorprogression mittels LC-MS/MS und 2-DE mit anschließender MALDI-TOF/TOF identifiziert werden?
- Können globale Proteinanalysen dazu verwendet werden, aktivierte und deaktiverte Signalwege für die individuelle Tumorprogression zu detektieren?

3 Material und Methoden

3.1 Material

In den Abschnitten **3.1.1**, **3.1.2**, **3.1.3**, **3.1.4** und **3.1.5** sind die in dieser Arbeit genutzten Chemikalien, Analysekits und Geräte sowie weitere Materialien und Analyseprogramme aufgeführt. Genannt sind jeweils Hersteller und Produktnummer. Zur eindeutigen Identifikation ist bei chemischen Stoffen zusätzlich die *Chemical Abstracts Service*-Nummer (CAS) aufgeführt. Abschnitt **3.1.6** beschreibt das verwendete Patientenkollektiv einschließlich der Probenverarbeitung und -lagerung.

3.1.1 Reagenzien und Gebrauchslösungen

3-3-Cholamidopropyldimethylammonio-1-propansulfonat (CHAPS, CAS 331717-45-4)	Sigma-Aldrich, C5070-1G
Aceton (CAS 67-64-1)	Merck, 8.22251.2500
Acetonitril (CAS 75-05-8)	Roth, T195.1
Ameisensäure (CAS 64-18-6)	Fluka, 14265-1ml
Ammoniumbicarbonat (CAS 1066-33-7)	Fluka, 40867-50G-F
Bromphenolblau (CAS 115-39-9)	Merck, 1.08122.0005
Citronensäure (CAS 5949-29-1)	Merck, 1.00244.1000
Diethyldicarbonat (DEPC)-behandeltes Wasser	Invitrogen, AM9920
Dithiothreitol (DTT, CAS 27565-41-9)	Bio-Rad, 1610611
Einschlussmittel Eukitt®	Fluka, 03989-100ML
Eosin G 0,5 % (w/v), wässrig	Merck, 1.09844.1000
Essigsäure 100 % (CAS 64-19-7)	Roth, 3738.2
Ethanol 99 %, vergällt (CAS 64-17-5)	Chemsolute, 2211.9010 (HE-Färbung)
Ethanol 99,9 % (CAS 64-17-5)	J.T. Baker, 8025.2500 (alle weiteren Analysen)
Formaldehyd 37 % (w/v) (CAS 50-00-0)	Roth, 4979.1
Glycerin (CAS 56-81-5)	Roth, 3783.1
Hämalaunlösung sauer nach Mayer	Roth, T865.2

Harnstoff (CAS 57-13-6)	Affymetrix, 75826
Iodacetamid (IAA, CAS 144-48-9)	Bio-Rad, 163-2109
Laemmli-Puffer	Bio-Rad, 161-0737
Methanol (CAS 67-56-1)	Merck, 1.06009.2500
Mineralöl (CAS 8012-95-1)	GE Healthcare, 17-1335-01
Natriumacetat (CAS 127-09-3)	Merck, 1.01539.0500
Natriumcarbonat (CAS 497-19-8)	Merck, 1.06392.0500
Natriumthiosulfat (CAS 10102-17-7)	Merck, 1.06509.0100
Precision Plus Protein™ WesternC™ Blotting Standards	Bio-Rad, 1610376
RNase AWAY®-Lösung	Carl Roth, #A998
Silbernitrat (CAS 7761-88-8)	Roth, 6207.1
Thioharnstoff (CAS 62-56-6)	Sigma-Aldrich, 33717
Toluidinblau (CAS 92-31-9)	Roth, 0300.1
Trägerampholyte (Servalyt™)	Serva, 42940.01
Trifluoressigsäure (CAS 75-05-1)	Sigma-Aldrich, 302031
TRIS-gepufferte Kochsalzlösung (TBS)	Bio-Rad, 170-6435
Trishydroxymethylaminomethan (TRIS, CAS 77-86-1)	Merck, 1083821000
Trypsinlösung, 3,5 ng/μl	Promega, #V5111
Xylol (CAS 1330-20-7)	J.T. Baker, 8118.5000
β-Mercaptoethanol (CAS 60-24-2)	Sigma-Aldrich, M7154-100ML

3.1.2 Kits

2D HPE™ Large Gel NF 12.5 % Kit	Serva Electrophoresis, #43304.01
AllPrep® DNA/RNA Micro Kit	Qiagen, #80284
AllPrep® DNA/RNA/Protein Mini Kit	Qiagen, #80004
EZQ™ Protein Quantitation Kit	Invitrogen, #R33200
PureLink™ DNase Set	Invitrogen, #12185010
ReadyPrep™ 2-D Cleanup Kit	Bio-Rad, #1632130
Refraction-2D™ Labeling Kit	NH DyeAGNOSTICS, #PR08

3.1.3 Puffer und Lösungen

DIGE-Puffer	30 mM TRIS, 7 M Harnstoff, 2 M Thioharnstoff, 4 % (w/v) CHAPS
DTT-Puffer	7,2 g Harnstoff, 200 mg DTT, 20 ml Äquibrierungspuffer (2D HPE™ Large Gel NF 12.5 % Kit)
Entwicklungslösung	1000 ml Milli-Q® Wasser, 25 g Natriumcarbonat, 376 µl 2%ige Natriumthiosulfatlösung, 900 µl Formaldehyd
Fixierungslösung	1000 ml Milli-Q® Wasser, 800 ml Ethanol 100 %, 20 g Citronensäure, 200 ml Essigsäure 100 %
GE-Puffer	8 M Harnstoff, 4 % (w/v) CHAPS, 2 % (v/v) Trägerampholyte, 40 mM DTT
Harnstoff-Lösung	8 M Harnstoff in 0,1 M TRIS/HCl (pH 8,5)
IAA-Lösung	0,05 M IAA in Harnstoff-Lösung
IAA-Puffer	7,2 g Harnstoff, 500 mg IAA, 20 ml Äquibrierungspuffer (2D HPE™ Large Gel NF 12.5 % Kit)
Konservierungslösung	900 ml Milli-Q® Wasser, 100 ml Glycerin
Lysepuffer	RLT plus Puffer (AllPrep® DNA/RNA Micro Kit), 1 % β-Mercaptoethanol
Rehydrationspuffer	7 M Harnstoff, 2 M Thioharnstoff, 2 % (w/v) CHAPS, 2 % (v/v) Trägerampholyte, Spur Bromphenolblau
Sensibilisierungslösung	700 ml Milli-Q® Wasser, 252 mg Natriumthiosulfat, 1,5 g Natriumacetat, 300 ml Ethanol 100 %
Stammlösung (EZQ™ Proteinbestimmung)	200 µl TBS, 2,0 mg Ovalbumin
Stopplösung	900 ml Milli-Q® Wasser, 100 ml Essigsäure 100 %
Toluidinblau-Gebrauchslösung	10 ml Toluidinblau-Stammlösung, 40 ml DEPC-behandeltes Wasser
Toluidinblau-Stammlösung	0,5 g Toluidinblau, 1 ml Methanol, 15 ml Ethanol 100 % auf 50 ml DEPC-behandeltes Wasser

Versilberungslösung 1000 ml Milli-Q® Wasser, 2 g Silbernitrat, 900 µl
Formaldehyd

3.1.4 Geräte und Verbrauchsmaterialien

96-Well Platte	Thermo Scientific, #10078850
96-Well Reaktionsplatte	Intavis Bioanalytical Instruments, #40.010
CXT 350/353	CryoXract Instruments, USA
Einbettmedium	Leica Biosystems, #14020108926
Einmalskalpell	Feather, #200130010
Ettan™ Spot Picker	GE Healthcare, Großbritannien
Flüssigchromatographiesystem UltiMate™	Thermo Scientific, USA
3000 RSLCnano	
gentleMACS™ Dissociator	Miltenyi Biotec, #130-093-235
gentleMACS™ M-Tube	Miltenyi Biotec, #130-093-236
Hellfeldscanner Panoramic DESK	3DHistech, Ungarn
HPE™-FlatTop Tower	Gel Company, USA
Immobiline™ DryStrip	GE Healthcare, #17600246
Kanülen, 0,3 mm	BD Eclipse™, #305771
Kryostat CM1850	Leica Biosystems, Deutschland
Laserscanner Typhoon™ FLA 9000	GE Healthcare, Großbritannien
LCM-Objektträger	Zeiss, #4620215883
Massenspektrometer Q Exactive™ Plus	Thermo Scientific, USA
Massenspektrometer Ultraflex™ MALDI-TOF/TOF	Bruker Daltonics, Deutschland
Objektträger	Thermo Scientific, #10149870
Pipettenspitze Biosphere® plus 0,1-20 µl	Sarstedt, #70.1114.215
Pipettenspitze Biosphere® plus 100 µl	Sarstedt, #70.760.217
Polyacrylamidgel, 4-15%	Bio-Rad, #5671085
Prespotted AnchorChip™ MALDI-Target	Bruker Daltonics, #8280790
Probenröhrchen	Brooks Life Science, #65-7505
Protean®-IEF-Zelle	Bio-Rad, USA
Reagiergefäß, 1,5 ml (DNA Low Binding)	Sarstedt, #72.706.700

Reagiergefäß, 1,5 ml (Protein Low Binding)	Sarstedt, #72.706.600
Spektrophotometer NanoDrop™ ND-1000	Thermo Scientific, USA
Stanzsonde, 1,5 mm	CryoXract Instruments, #CXT2-5015-15-42
Zentrifugenröhrchen, 15 ml	Sigma-Aldrich, #T1943

3.1.5 Software und Datenbanken

Compass Version 1.3	Bruker Daltonics, Deutschland
<i>FactoMineR</i> -Paket für R Version 2.4	Lê et al. (2008)
<i>gage</i> -Paket für R Version 2.40.1	Bioconductor
GraphPad Prism 9 Version 9.5.1	GraphPad Software, USA
<i>Human Protein Atlas</i> Version 20.1	https://www.proteinatlas.org/
ImageQuant™ TL Version 7.0	GE Healthcare, Großbritannien
<i>limma</i> -Paket für R Version 3.46.0	Bioconductor
Mascot-Suchmaschine Version 2.2	Matrix Science Ltd, Großbritannien
MaxQuant Version 1.5.6	maxquant.org
<i>Molecular Signatures</i> Datenbank (MSigDB) Version 7.2	UC San Diego und Broad Institute, USA
NanoDrop 1000 Operating Software Version 3.8.1	Thermo Scientific, USA

3.8.1

<i>Network of Cancer Genes</i> (NCG) Version 6.0	http://ncg.kcl.ac.uk/
Pannoramic Viewer Version 1.15.4	3DHistech, Ungarn
<i>preprocessCore</i> -Paket für R Version 1.52.1	Bioconductor
Progenesis SameSpots Version 4.5	Nonlinear Dynamics, USA
Proteindatenbank SwissProt Sprot_57.8	
Proteindatenbank Uniprot (90.482 Einträge)	https://www.uniprot.org/
Spot-Picker Version 1.20	Amersham Biosciences
Statistikumgebung R Version 3.6	R Project

3.1.6 Patientenkollektiv und Probenlagerung

In der vorliegenden Arbeit wurden in flüssigem Stickstoff gelagerte humane Gewebeproben verwendet, die in der Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum

Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, gesammelt wurden. Die Auswahl der Proben für diese Arbeit erfolgte durch intensive Recherche in den Datenbanken der Sektion. Kriterium war, dass nach Patienten gesucht wurde, von denen frisch gefrorene Gewebeproben von gesunder Kolonmukosa, Kolonkarzinom und Lebermetastase vorhanden waren. Eine Übersicht der klinischen Daten der analysierten Patienten ist in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: Klinische Daten der analysierten Patienten (n = 5).

60 % der Patienten waren männlich. Das Alter bei Erstdiagnose betrug im Mittel 58,6 Jahre. Die meisten KRK fanden sich im Sigma (n = 3), gefolgt von Zökum und Colon ascendens (jeweils n = 1). Histopathologisch fand sich am häufigsten ein T4-Stadium (n = 3) sowie jeweils einmal ein T1- und T3-Tumor. Der Lymphknotenstatus variierte von pN0 (n = 1) über pN1 (n = 3) bis pN2 (n = 1). Alle Patienten wiesen bereits bei Erstdiagnose eine hepatische Metastasierung auf. Der zeitliche Abstand zwischen operativer Entfernung des Primarius und der Lebermetastase betrug im Mittel 8,1 Monate. Bei Patientin 4 erfolgte die Entfernung einzeitig. Patient 5 konnte aufgrund zu geringer Proteinmenge nicht in die weiterführenden Proteinanalysen eingeschlossen werden.

Patient	Geschlecht	Alter bei ED (Jahre)	TNM-Stadium	Lokalisation Primarius	Abstand Entnahme KRK und LM (Monate)	Überleben ab ED (Monate)
1	w	53	pT4 pN1 M1	Colon ascendens	1,2	28
2	m	45	pT1 pN0 M1	Sigma	36,4	79
3	m	74	pT3 pN1 M1	Sigma	1,3	mind. 96 ²
4	w	61	pT4 pN2 M1	Zökum	0	16
5	m	60	pT4 pN1 M1	Sigma	1,4	58

Abkürzungen: ED (Erstdiagnose), KRK (kolorektales Karzinom), LM (Lebermetastase), m (männlich), n (Anzahl), TNM (Klassifikation maligner Tumoren nach Ausbreitung des Primarius (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M)), w (weiblich)

Die für diese Arbeit verwendeten Proben wurden zwischen Oktober 2007 und Januar 2013 intraoperativ entnommen und anschließend nach einem standardisierten Schema (**Abbildung 4**) bearbeitet und gelagert. Sofern es die Probenmenge zuließ, wurden jeweils zwei getrennte Proben des Tumors und des Normalgewebes in flüssigem Stickstoff gelagert sowie Formalin-fixiert. Das Schema orientiert sich an der Empfehlung der TuBaFrost, wonach die Proben innerhalb von

² Zum Zeitpunkt der letzten Abfrage im Juli 2021 war der Patient weiterhin am Leben.

30 Minuten schockgefroren und anschließend bei -80°C oder in flüssigem Stickstoff gelagert werden sollten (Mager et al., 2007).

Alle Patienten hatten zuvor ihr schriftliches Einverständnis zur Verwendung ihrer Gewebeproben gegeben. Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck liegt vor (Nr. 07-124 „Norddeutsche Tumorbank zur Erforschung von Darmkrebs für verbesserte (Früh-)Diagnose, Therapie, Nachsorge und Prognose“ vom 21.09.2007 sowie Nr. 16-282 „Erforschung von Darmkrebs für verbesserte (Früh-)Diagnose, Therapie, Nachsorge und Prognose“ vom 25.10.2016 und vom 23.09.2020, s. 8.4).

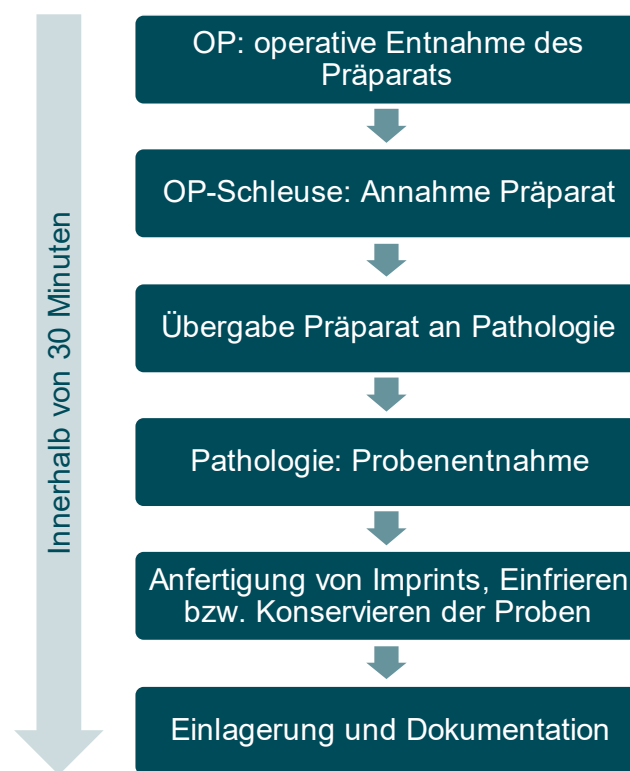


Abbildung 4: Ablauf der Probenasservierung.

Standardisiertes Schema der Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken der Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Zwischen operativer Entnahme und Einlagerung der Probe liegt ein maximales Zeitfenster von 30 Minuten.

3.2 Methoden

Die Schritte dieser Arbeit unterteilen sich in die (1) Etablierung eines Workflows zur Gewebeaufbereitung mit zwei weiteren Ansätzen zum Vergleich, die (2) Extraktion von Proteinen und Nukleinsäuren aus dem aufbereiteten Gewebe, die (3) Separierung und Identifikation der Proteine mittels zweier unterschiedlicher Methoden der Proteinanalyse sowie die (4) Analyse der identifizierten Proteine. Eine Übersicht dieser Arbeitsschritte ist in **Abbildung 5** dargestellt.

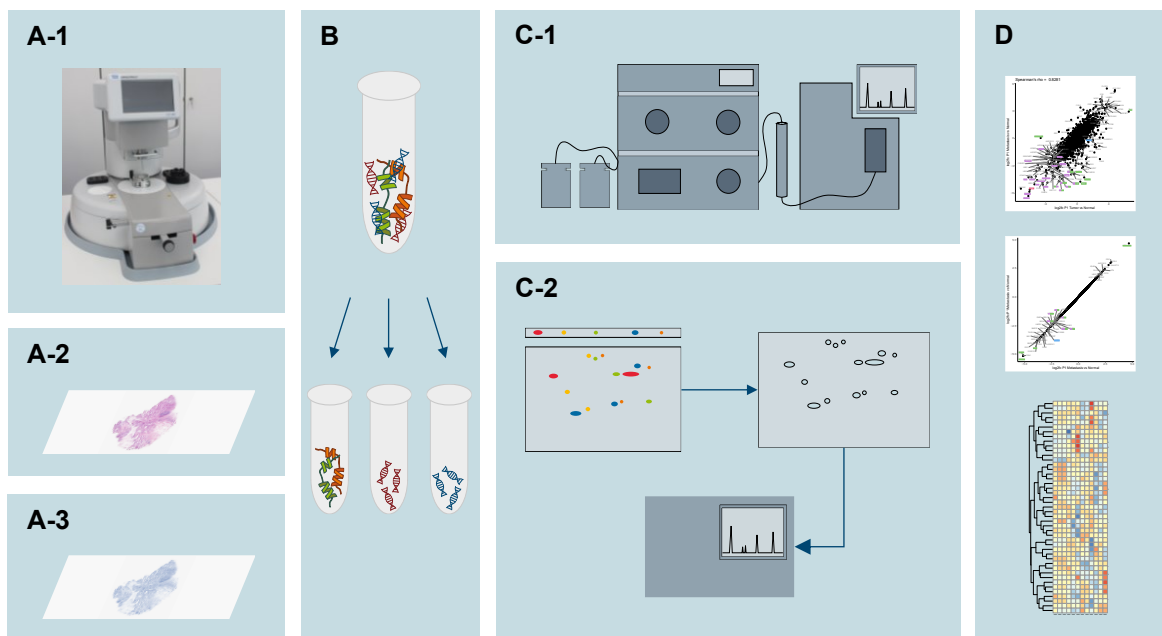


Abbildung 5: Übersicht über die Arbeitsschritte dieser Arbeit.

A-1 Zunächst wurde eine Methode zur Gewebeaufbereitung mit einem stickstoff-gekühlten Aliquotierer ($< -100^{\circ}\text{C}$) etabliert und an den Proben angewandt. Als Referenzmethoden dienten **A-2** eine Makrodissektion aus nativem Gewebe nach histopathologischem Schnellschnitt und **A-3** eine Makrodissektion aus Toluidinblaugefärbtem Gewebe. **B.** Anschließend wurden Proteine, DNA, RNA und microRNA aus den Gewebesuspensionen extrahiert. Die Proteine wurden zum einen per **C-1** LC-MS/MS und zum anderen per **C-2** 2-D DIGE und MALDI-TOF/TOF separiert und identifiziert. **D.** Systembiologische und bioinformatische Analysen wurden zur Identifikation potenzieller Schlüsselproteine und Signalwege durchgeführt.

3.2.1 Gewebeaufbereitung mittels semi-automatisiertem Aliquotierer

Die Gewebeproben wurden zunächst nach einem festen Schema mithilfe eines Einmalskalpells (Feather, #200130010) geteilt und benannt (**Abbildung 6A** und **B**). Das Mittelstück M wurde auf einem Objektträger fixiert (**Abbildung 6C**). Die zum Mittelstück M zeigenden Schnittflächen von R2 und R3 wurden mit vom Ansatz abgetrennten 0,3 mm Kanülen (BD Eclipse™, #305771) markiert (**Abbildung 6D**). Um ein Auftauen des Gewebes zu minimieren, wurde auf einer vorgekühlten Metallplatte (mind. 1 Stunde bei -80°C) auf Trockeneis gearbeitet. Die Platte sowie die Instrumente wurden vor Gebrauch mit RNase AWAY®-Lösung (Carl Roth, #A998) gereinigt.

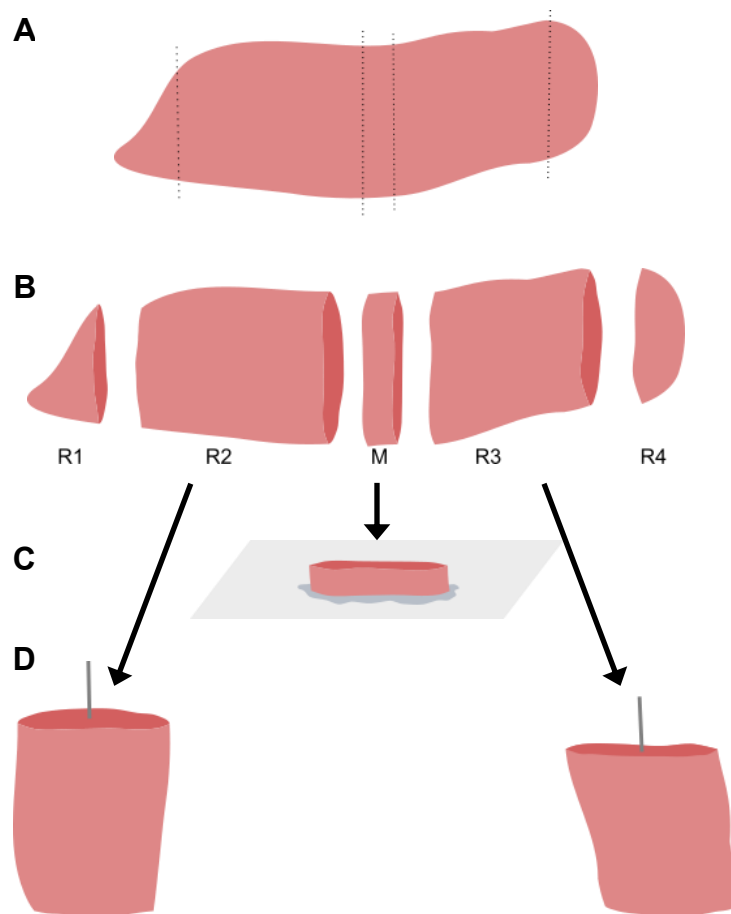


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Gewebepreparation.

A. Die Gewebeprobe wurde mit einem Skalpell entsprechend den gestrichelten Linien geteilt. **B.** Die resultierenden Stücke wurden umbenannt in R1, R2, M, R3 und R4. **C.** M wurde mittels Einbettmedium auf einem Objektträger fixiert. Auf dem Objektträger wurde die Orientierung notiert, wobei M2 Richtung R2 zeigte und entsprechend M3 Richtung R3. **D.** Bei R2 und R3 wurden die Schnittflächen Richtung M jeweils mit einer Kanüle markiert. R1, R4 und der Objektträger wurden in Alufolie verpackt. R2 und R3 wurden getrennt in Probenröhrchen gegeben. Alle Stücke wurden anschließend in flüssigem Stickstoff gelagert.

Anschließend wurden zur Bestimmung der Verteilung von Tumor- bzw. Normalgewebe innerhalb der Gewebeproben drei konsekutive jeweils 6 µm dicke Schnitte der beiden Enden (R1 und R4) und beider Seiten des Mittelstücks (M2 und M3) am Kryostaten CM1850 (Leica Biosystems, Deutschland) angefertigt, auf Objektträger (Thermo Scientific, #10149870) aufgetragen und mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur getrocknet. Es folgte eine Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) nach dem laborinternen Standard (s. Anhang **8.3.1**).

Im Anschluss wurden die Objektträger am Panoramic DESK (3DHitech, Ungarn) eingescannt und mithilfe der „Panoramic Viewer“-Software (3DHitech, Ungarn; Version 1.15.4) begutachtet. Es wurden tumor- bzw. normalgewebehaltige Areale mit möglichst wenig Binde- und sonstigem Gewebe und mit mindestens 1,5 mm Durchmesser ausgewählt. Hierfür wurden die korrespondierenden Mittel- und Randschnitte (M2 und R1 bzw. M3 und R4) betrachtet mit der Annahme, dass die entsprechenden Zwischenstücke R2 bzw. R3 eine annähernd gleiche Gewebezusammensetzung und -struktur besitzen. Der prozentuale Anteil von Normal- bzw. Tumorgewebe innerhalb des 1,5 mm-messenden Areals wurde durch manuelle Annotation in der „Panoramic Viewer“-Software (3DHitech, Ungarn; Version 1.15.4) bestimmt.

Die ausgewählten Areale wurden am CXT 350/353³ (CryoXtract Instruments, USA; **Abbildung 7**) mit einer 1,5 mm-Stanzsonde (CryoXtract Instruments, #CXT2-5015-15-42) ausgestanzt. Der CXT 350/353 ist ein Stickstoff-gekühlter Aliquotierer und ermöglicht nach manueller Ausrichtung die automatische Entnahme von Aliquots aus gefrorenen Biomaterialien. Je nach Auswahl wurde das Gewebestück R2 oder R3 zunächst mit Einbettmedium in einem Einmalteller fixiert und auf dem gekühlten Gewebetisch (Gerätetemperatur mindestens -100°C) eingespannt. Nach manueller Ausrichtung des Gewebetischs mithilfe des Laserstrahls und der Stellschrauben wurde der automatische Stanzvorgang gestartet. Die Stanze wurde von überschüssigem Einbettmedium befreit und in 700 µl Lysepuffer für die Extraktion (s. **3.2.3**) überführt. Bis zur Extraktion am Folgetag wurden die Proben bei -80°C und am Tag der Extraktion auf Eis gelagert.

³ Aufgrund eines Geräteupdates wurde im Verlauf auf das Nachfolgemodell CXT 353 gewechselt.

Nach dem Stanzen wurden zur Evaluation des Stanzerfolges erneut 6 µm dicke Kryoschnitte von der zur Mitte zeigende Schnittfläche angefertigt, HE-gefärbt und mit den korrespondierenden Schnitten von M2 bzw. M3 abgeglichen. Bei Bedarf wurde die Stanze wiederholt und erneut evaluiert, bis ein adäquates Ergebnis vorlag.

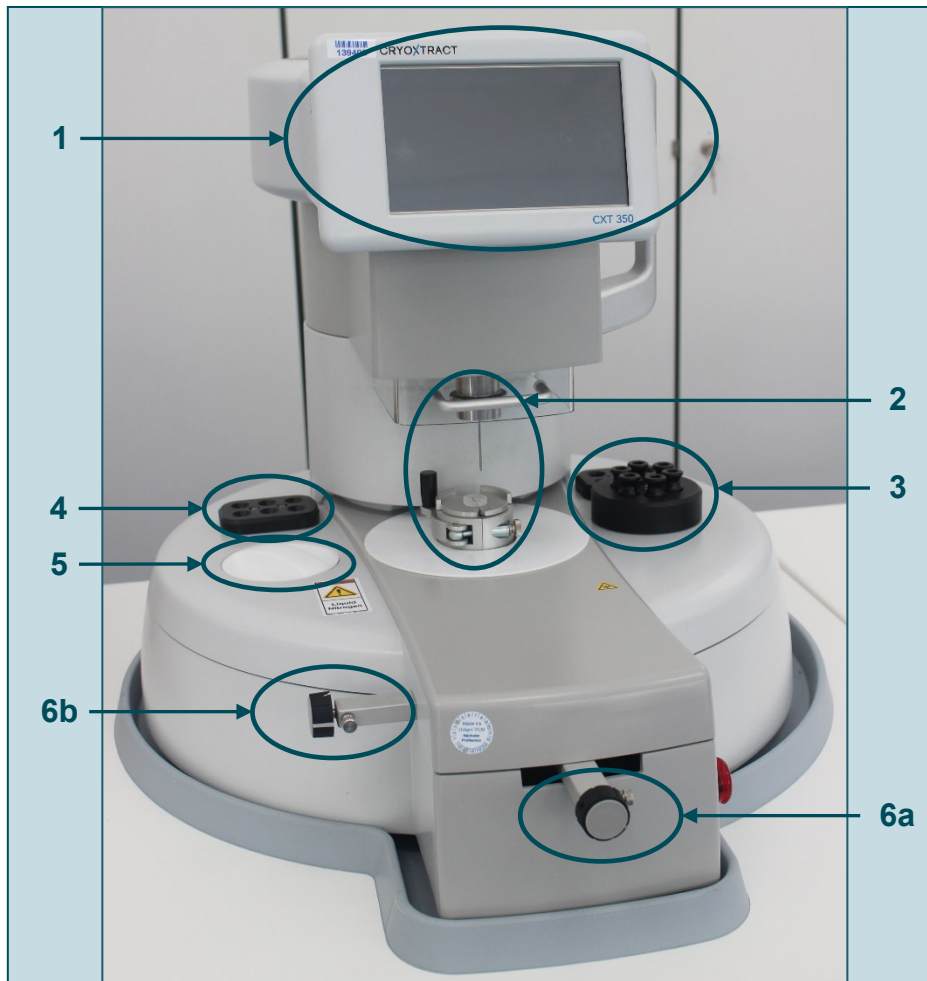


Abbildung 7: Semi-automatisierter Aliquotierer CXT 350.

(1) Bedienungsdisk, (2) Gewebetisch und Stanzsonde mit Einmalteller, gekühlte Halterungen für (3) die Probenröhrchen und (4) die Stanzsonden. Über die Öffnung (5) lässt sich das Gerät mit flüssigem Stickstoff befüllen. Die Stellschrauben (6a) und (6b) erlauben es, den Gewebetisch in x- und y-Richtung zu adjustieren. Anstelle des Gewebetisches lässt sich auch eine Halterung für Probenröhrchen montieren, um beispielsweise Serum- oder Stuhlproben zu stanzen.

3.2.2 Alternative Gewebeaufbereitung mittels zwei verschiedener Makrodissektionen

Der unter 3.2.1 beschriebene Prozess wurde gegen zwei etablierte Methoden zur Evaluierung und Gewinnung tumorreichen Materials an der Tumorprobe 4 von Patientin 4 verglichen: (1) native Makrodissektion anhand eines HE-gefärbten Schnellschnitts und (2) Makrodissektion aus Toluidinblau-gefärbtem Gewebe.

Während bei der ersten Methode das dissezierte Gewebe nicht gefärbt wird, wurde bei der zweiten Toluidinblau zur histologischen Evaluierung verwendet. Toluidinblau ist eine etablierte Färbung, die beispielsweise bei der Laser Capture Mikrodissektion (LCM) angewandt wird und verglichen mit HE und Hämatoxylin alleine die beste Gewebebeurteilung bei sehr guten Ergebnissen in der 2-DE bietet (Kirana et al., 2009).

Bei der Makrodissektion aus ungefärbtem Gewebe erfolgte die Evaluierung des Tumorareals mithilfe eines HE-gefärbten Schnellschnittes. Hierfür wurde am Kryostaten CM1850 (Leica Biosystems, Deutschland) ein 6 µm-Kryoschnitt auf einen Objektträger (Thermo Scientific, #10149870) aufgetragen, der für 3 Minuten in eine Hämatoxylin-Lösung nach Mayer gegeben und anschließend unter fließendem Leitungswasser klargespült wurde. Die Gegenfärbung erfolgte für 20 Sekunden in Eosin 0,5 %. Nach erneuter Spülung unter Leitungswasser wurde die Dehydratation mittels aufsteigender Alkoholreihe durchgeführt: Ethanol 70 % für 1 Minute, Ethanol 96 % und 100 % für jeweils zweimal 3 Minuten. Anschließend wurde der Objektträger dreimal in Xylol gespült und nach dem Trocknen eingescannt, um ein tumorreiches Areal visuell auszuwählen. Während des Färbeproganges wurde die Probe im Kryostaten belassen, um die räumliche Orientierung für die Makrodissektion zu gewährleisten. Das ausgewählte tumorreiche Areal wurde abschließend aus drei konsekutiven 60 µm-Kryoschnitten im Kryostaten mit einem sterilen Einmalskalpell (Feather, #200130010) makrodisseziert und in 700 µl Lysepuffer für die Extraktion überführt.

Für die Toluidinblau-Färbung wurde aus einer Toluidinblau-Stammlösung eine Gebrauchslösung hergestellt. Anschließend wurden zwei 40 µm-Kryoschnitte auf LCM-Objektträger (Zeiss, #4620215883) aufgebracht, da diese durch die Membran eine bessere Adhäsion des Gewebes gewährleisten als herkömmliche Objektträger. Die Schnitte wurden eine Stunde bei Raumtemperatur getrocknet und anschließend mit Toluidinblau gefärbt. Dafür erfolgte zunächst die Rehydrierung mit Ethanol 75 % für 1 Minute. Anschließend wurde für 1 Minute mit DEPC-behandeltem Wasser gespült. Die eigentliche Färbung erfolgte für 90 Sekunden mit der Toluidinblau-Gebrauchslösung. Danach wurde erneut mit DEPC-behandeltem Wasser gespült und mit Ethanol 100 % für jeweils zweimal 30 Sekunden dehydriert. Nach dem Trocknen wurde die Probe zunächst bei -80°C gelagert. Die Auswahl des Areal

erfolgte durch lichtmikroskopische Beurteilung. Anschließend wurde das Areal makrodisseziert und in 700 µl Lysepuffer für die Extraktion überführt.

3.2.3 Extraktion der Nukleinsäuren und Proteine

Für die Extraktion der Nukleinsäuren und Proteine aus den Stanzen sowie den beiden Makrodissektionen wurde das AllPrep[®] DNA/RNA Micro Kit (Qiagen, Deutschland) verwendet und um die Schritte der Proteinextraktion aus dem AllPrep[®] DNA/RNA/Protein Mini Kit (Qiagen, Deutschland) erweitert, sodass die Extraktion von DNA, RNA und Proteinen aus einer Probe simultan durchgeführt werden konnte. Außerdem wurden Schritte zur Extraktion der microRNA (miRNA) nach den Herstellerangaben sowie ein DNase-Verdau (PureLink™ DNase, Invitrogen, USA) ergänzt. Das vollständige Protokoll ist dem Anhang **8.3.2** zu entnehmen. Vorbereitend wurden alle Proben auf 37°C erwärmt. Aus jeder Stanze wurden die Nukleinsäuren DNA und RNA in zweifacher Ausführung extrahiert, sodass je zwei erste und zwei zweite Eluate entstanden. Zudem erhielt man je ein Eluat miRNA und Protein pro Stanze.

3.2.4 Spektrometrie der Nukleinsäuren

Die spektrometrischen Messungen mit dem NanoDrop™ ND-1000 (Thermo Scientific, USA) dienten der Mengenbestimmung und Qualitätskontrolle der extrahierten Nukleinsäuren aus den Stanzen sowie den beiden Makrodissektionen. Mithilfe der dazugehörigen Software (Version 3.8.1; Thermo Scientific, USA) wurde jede Probe in Quadruplikaten von je 1 µl gemessen. Anschließend wurde der Mittelwert der Konzentration und des A260/280-Quotienten berechnet. Der A260/280-Quotient ist ein gebräuchliches Maß für die Reinheit von Nukleinsäuren. Als „rein“ und somit proteinfrei sind Proben mit einem A260/280-Quotient von 1,8 für DNA- bzw. 2,0 für RNA-Proben (Wilfinger et al., 1997). Für die Messungen der DNA wurde das voreingestellte Programm DNA-50 verwendet, für RNA und miRNA das Programm RNA-40. Während der Messungen wurden alle Proben auf Eis gelagert.

3.2.5 Auftrennung der Proteingemische mittels Polyacrylamid-Gelelektrophorese

Zur ersten qualitativen Analyse der Proteine wurde zunächst eine Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-PAGE) mit anschließender Silberfärbung durchgeführt. Dieses schnelle und günstige Verfahren gibt Aufschluss über die Integrität des Proteoms (Shabihkhani et al., 2014) und diente zur Überprüfung, ob das Protokoll zur Probenaufbereitung eine gelelektrophoretische Auftrennung der extrahierten Proteine erlaubt.

Für die SDS-PAGE wurde ein vorgefertigtes Polyacrylamidgel (Criterion™ TGX™, Bio-Rad, USA, #5671085) verwendet. Zur Vorbereitung wurden die Proben ca. 45 Minuten auf einen Orbitalschüttler gegeben. Währenddessen wurde 1x TBS aus 20 µl TBS und 180 µl Milli-Q® Wasser und 2x Laemmli/β-Mercaptoethanol aus 285 µl 2x Laemmli-Puffer und 15 µl β-Mercaptoethanol angesetzt. Anschließend wurden jeweils 2 µl der Proben mit je 5 µl 1x TBS eingestellt und mit je 7 µl 2x Laemmli/β-Mercaptoethanol verdünnt. Es folgte die Inkubation bei 95°C für 5 Minuten auf dem Orbitalschüttler bei 750 rpm und anschließend für weitere 5 Minuten bei 4°C auf Eis. Nach 2 Minuten Zentrifugation (10.000 rcf) wurde das Gel mit jeweils 14 µl der Proben sowie 5 µl Precision Plus Protein™ WesternC™ Blotting Standard als Marker (1:2 mit 2x Laemmli verdünnt) beladen. Die SDS-PAGE wurde bei 200 V durchgeführt. Zu Beginn lag eine Stromstärke von 106 mA und eine Leistung von 21 W vor. Nach einer Laufzeit von 38 Minuten waren es 62 mA und 12 W.

Zur Visualisierung der Proteine erfolgte anschließend eine Silberfärbung. Diese Färbung von Proteinen in Polyacrylamidgelen wurde erstmals 1979 beschrieben und ist 100-mal sensitiver als die bis dahin übliche Coomassie-Färbung (Switzer et al., 1979). In dieser Arbeit erfolgte die Fixierung des Gels für zweimal 30 Minuten in 250 ml einer Fixierungslösung. Nach viermaligem Waschen für 5 Minuten in jeweils 500 ml Milli-Q® Wasser erfolgte über Nacht bei Dunkelheit die Sensibilisierung in 250 ml der entsprechenden Lösung. Nach erneutem, viermaligem Waschen für 5 Minuten in jeweils 500 ml Milli-Q® Wasser wurde das Gel für 40 Minuten in 250 ml Versilberungslösung gefärbt. Anschließend wurde das Gel dreimal für 1 Minute in jeweils 500 ml Milli-Q® Wasser gewaschen und dann für 100 Sekunden in 250 ml Entwicklungslösung gegeben. Die Reaktion wurde durch 250 ml Stopplösung nach

30 Minuten gestoppt. Nach 30 Minuten in 250 ml Konservierungslösung wurde das Gel am Typhoon™ FLA 9000 (GE Healthcare, Großbritannien) eingescannt.

3.2.6 Proteinaufreinigung und quantitative Proteinbestimmung

Um die extrahierten Proteine für die nachfolgende qualitative Proteinanalytik (s. **3.2.7** und **3.2.8**) von Verunreinigungen wie Lipide, Salze und Tenside zu befreien, wurden von jeder Probe jeweils 100 µl Proteinlösung mit dem ReadyPrep™ 2-D Cleanup Kit (Bio-Rad, USA) entsprechend den Herstellerangaben aufgereinigt. Das aufgereinigte Proteinpellet wurde in 22 µl DIGE-Puffer gelöst. Ein 2 µl-Aliquot jeder Probe wurde für die quantitative Proteinbestimmung separat von den restlichen 20 µl bei -80°C gelagert.

Die extrahierten Proteine aus der Makrodissektion und Toluidinblau-Färbung wurden zusammen mit der ersten und zweiten Stanze von der Tumorprobe 4 von Patientin 4 ebenfalls mithilfe des ReadyPrep™ 2-D Cleanup Kit aufgereinigt und anschließend in 20 µl DIGE-Puffer gelöst, wobei die Proteinpellets der beiden Stanzen zusammengeführt wurden. Die quantitative Proteinbestimmung erfolgte direkt im Anschluss.

Zur quantitativen Proteinbestimmung wurde das fluoreszenzbasierte EZQ™ Protein Quantitation Kit entsprechend den Herstellerangaben verwendet. Aus der Stammlösung wurden Standards mit DIGE-Puffer zu folgenden Konzentrationen verdünnt: 5 mg/ml, 2,5 mg/ml, 1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,125 mg/ml, 0,0625 mg/ml und 0,03125 mg/ml. Die Proben wurden 1:10 mit DIGE-Puffer verdünnt⁴. Anschließend wurden die Standards in Triplikaten und die verdünnten Proben in Quadruplikaten von je 1 µl auf die Membranen aufgetragen.

Vor der Analyse der Normalgewebe-Kolonkarzinom-Lebermetastasen-Triplets wurden die Konzentrationen der extrahierten Proteine aus **3.2.2** und der gepoolten Stanzen der Tumorprobe 4 von Patientin 4 bestimmt. Hierbei erfolgte die Verdünnung 1:10 mit DIGE-Puffer.

⁴ Die Tumorproben 2-6 von Patientin 4 wurden aufgrund der schwachen Banden in der SDS-PAGE nur 1:5 verdünnt (s. **4.4**).

Zur Auswertung wurden die Membranen am Typhoon™ FLA 9000 (GE Healthcare, Großbritannien) eingescannt. Anschließend erfolgte die Detektion und Analyse im Modus „Array Analysis“ des Programms „ImageQuant™ TL“ (GE Healthcare, Großbritannien; Version 7.0).

3.2.7 Proteinanalyse mittels LC-MS/MS

Die LC-MS/MS ist ein gekoppeltes Verfahren aus Flüssigchromatographie und Tandem-Massenspektrometrie zur Auftrennung von Stoffgemischen und Identifikation der einzelnen Substanzen.

Für diese Arbeit wurden 47 µg von jeder Probe genommen und zur Probenvorbereitung mit DIGE-Puffer auf ein Volumen von 50 µl aufgefüllt. Es folgte ein Filter Aided Sample Preparation-Protokoll (FASP) zur Aufreinigung der Proben, basierend auf dem Protokoll von Wiśniewski et al. (2009). Die Ultrafiltrationsmembran der verwendeten Filtereinheiten (#MRCF0R030, Millipore, USA) hat eine nominale Molekulargewichtsgrenze von 30 kDa. Es wurden 200 µl Harnstoff-Lösung mit der Probe auf die Filtereinheit gegeben und für 30 Minuten zentrifugiert (14.000 rcf). Weitere 200 µl Harnstoff-Lösung wurden hinzugegeben und für 20 Minuten zentrifugiert (14.000 rcf). Nach Verwerfen des Durchlaufes wurden 100 µl IAA-Lösung hinzugegeben, für 1 Minute vermengt (600 rpm) und danach für 20 Minuten inkubiert. Anschließend wurden die Filtereinheiten für 10 Minuten zentrifugiert (14.000 rcf). Nach Zugabe von 100 µl Harnstoff-Lösung wurden die Filtereinheiten erneut für 15 Minuten zentrifugiert (14.000 rcf). Dieser Schritt wurde zweimal wiederholt. Im Anschluss wurden 100 µl 0,05 M Ammonium-bicarbonatlösung hinzugefügt und die Filtereinheiten für 10 Minuten zentrifugiert (14.000 rcf). Dieser Schritt wurde ebenfalls zweimal wiederholt. Anschließend wurde das gereinigte Proteinpellet getrocknet. Die getrockneten Proteinpellets der Proben wurden vor der LC-MS/MS in 40 µl 5%iger Ameisensäure gelöst. Anschließend wurde jeweils die Hälfte der Probe auf einer StageTip wie zuvor beschrieben gereinigt (Rappsilber et al., 2007). Die chromatographische Auftrennung erfolgte mit einer C18-Säule von 25 cm Länge mit einer 5 cm langen Spitze (SilicaTip, New Objective, #FS360-100-30) an einem UltiMate™ 3000 RSLCnano System (Thermo Scientific, USA), einem Flüssigchromatographiesystem für niedrige Durchflussraten und Innendurchmesser

der Säulen, wie es bei niedrigen Probenmengen nötig ist. Bei einer Durchflussrate von 400 nl/min wurden die Proteine über 2 Stunden über einen Acetonitril-Gradienten von 2 % bis 26 % in 0,1%iger Ameisensäure eluiert. Die massenspektrometrische Analyse wurde mit einem Q Exactive™ Plus Massenspektrometer (Thermo Scientific, USA) in Kooperation mit dem Karolinska Institut in Stockholm, Schweden durchgeführt.

Die Rohdaten der LC-MS/MS wurden mit der Software „MaxQuant“ (Version 1.5.6) analysiert. Eine Falscherkennungsrate von 0,01 für Proteine und Peptide und eine minimale Peptidlänge von sechs Aminosäuren waren erforderlich. Die integrierte Suchmaschine Andromeda wurde verwendet, um die MS/MS-Spektren gegen die humane Uniprot-Datenbank (mit 90.482 Einträgen) zu durchsuchen. Die Enzymspezifität wurde auf „Trypsin/P“ eingestellt. Als fixe Modifikation wurde die Cysteinylcarbamidomethylierung gewählt. Optionale Modifikationen waren die N-terminale Acetylierung, die Asparagin- und Glutamin-Deamidierung und die Methioninoxidation. Maximal zwei inkorrekte Spaltungen waren erlaubt. Die Peptididentifikation basierte auf einer Suche mit einer anfänglichen Massenabweichung des Vorläuferions von bis zu 7 ppm. Die Massentoleranz wurde auf 20 ppm eingestellt.

Die Massenspektren der LC-MS/MS wurden in der Statistikumgebung R analysiert. Die Normalisierung der Daten erfolgte durch Berechnung der summierten Intensitäten aller Proteine einer Probe und des Medians aller dieser summierten Intensitäten über den gesamten Probensatz. Jeder Wert wurde mit der mittleren/summenmäßigen Intensität multipliziert und die resultierenden Werte wurden \log_2 transformiert.

3.2.8 Proteinanalyse mittels zweidimensionaler Gelelektrophorese und massenspektrometrischer Identifikation

Die 2-DE ist ein hochauflösendes und reproduzierbares Verfahren zur Auftrennung von intakten und komplexen Proteinlösungen. In der ersten Dimension erfolgt die Fokussierung (IEF) der Proteine anhand ihres isoelektrischen Punktes. In der darauffolgenden zweiten Dimension werden die Proteine elektrophoretisch nach ihrer molekularen Masse separiert.

Zur Darstellung der Proteine im Gel wurden diese mit einem Refraction-2D™ 3-Farben Labelling Kit (NH DyeAGNOSTICS, Deutschland) entsprechend den Herstellerangaben fluoreszenzmarkiert (gelabelt). Über irreversible Bindungen der fluoreszierenden Marker (G-Dyes) an Lysinreste der Polypeptide können die Proteine später visualisiert werden. Durch die Verwendung verschiedener G-Dyes können mehrere Proben in einem Gel schneller und reproduzierbar verglichen werden, sogenanntes Multiplexing bzw. Difference In-Gel Electrophoresis (2-D DIGE) (Unlu et al., 1997). Es wurden jeweils 50 µg Protein pro Probe sowie ein Probenpool aus jeweils 10 µg der Tumorproben 1–8 von Patientin 4 erstellt und gelabelt. Abhängig von der jeweiligen Konzentration wurde zunächst DIGE-Puffer bis zu einem Gesamtvolumen von 11,71 µl zu den Proben gegeben. Der Probenpool der Tumorproben 1–8 von Patientin 4 wurde mit 5,67 µl DIGE-Puffer auf eine Konzentration von 5 µg/µl eingestellt. Anschließend wurden 1,17 µl G-Dye Working Solution (in Solvent gelöste G-Dyes) hinzugegeben und für 30 Minuten auf Eis inkubiert. Durch Zugabe von 1,17 µl Stop Solution wurde die Markierungsreaktion gestoppt. Nach weiteren 10 Minuten Inkubation auf Eis wurden die Proben bei 4°C bis zum Folgetag gelagert.

Zusätzlich wurde ein interner Standard zur gelübergreifenden Auswertung und Vergleichbarkeit mit G-Dye 100 gelabelt. Hierfür wurden jeweils 30 µg Protein von jeder Probe⁵ einschließlich des Probenpools der Tumorproben 1–8 von Patientin 4 mit 33,21 µl DIGE-Puffer eingestellt. Nach Zugabe von 11 µl G-Dye 100 Working Solution erfolgte die Inkubation auf Eis für 30 Minuten. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 11 µl Stop Solution und Inkubation auf Eis für 10 Minuten beendet. Anschließend wurden die Proben bis zum Folgetag bei 4°C gelagert.

Für diese Arbeit wurden für die IEF der ersten Dimension Immobiline™ DryStrip Gele mit linearem pH-Gradienten (GE Healthcare, Großbritannien, #17600246) und eine Protean®-IEF-Zelle (Bio-Rad, USA) verwendet. Alle zehn Probengemische wurden in einem Durchlauf aufgetrennt. Am ersten Tag wurden zu je 40,1 µl der

⁵ Die Proben des Normalgewebes von Patientin 1 und des Tumorgewebes 8 von Patientin 4 waren nach dem Labeln der einzelnen Proben aufgebraucht und konnten nicht in den internen Standard einbezogen werden. Daher wurden nach der Stop-Reaktion 11,64 µl DIGE-Puffer als Volumenausgleich hinzugegeben.

Probengemische 409,9 µl Rehydrationspuffer gegeben, sodass ein Gesamtvolumen von 450 µl resultierte. Dies entsprach einem Gesamtproteingewicht von 145 µg je Probengemisch (45 µg interner Standard, 50 µg G200-markiert, 50 µg G300-markiert). Die verdünnten Probengemische wurden gleichmäßig in die Vertiefungen der IEF-Zelle pipettiert, dann wurden die Gelstreifen eingelegt und mit 2 ml Mineralöl bedeckt, um ein Austrocknen der Lösung zu verhindern. Anschließend lief die aktive Rehydrierung bei 20°C über Nacht (16,5 Stunden). Insgesamt erreichte die IEF ca. 57.720 Vh. Für die elektrophoretische Separierung in der zweiten Dimension wurden 2D HPE™ Large Gel NF 12.5 % Kits (Serva Electrophoresis, Deutschland, #43304.01), bestehend aus vorgefertigten Gelen und Äquibrierungspuffer, sowie der HPE™-FlatTop Tower (Gel Company, USA) verwendet. Die zehn Strips aus der ersten Dimension wurden an drei aufeinander folgenden Tagen in der zweiten Dimension aufgetrennt. Die Äquibrierung der Gele erfolgte zunächst in je 6 ml DTT-Puffer zur Reduktion von Disulfidbrücken für 15 Minuten und anschließend in je 6 ml IAA-Puffer zur Alkylierung freier Thiole für weitere 15 Minuten auf dem Wippschüttler. Angelehnt an die Empfehlung des Herstellers wurden zur Vorbereitung die Elektrodenfilterpapiere in jeweils 60 ml Elektrodenpuffer (Serva Electrophoresis, Deutschland, #43801.07 und #43802.07) gegeben. Auf die Keramikplatten wurden jeweils 4 ml Kühllösung (Serva Electrophoresis, Deutschland, #43371.07) verteilt. Die Gele wurden mit der Gelseite nach oben aufgetragen. Anschließend wurden die Strips mit der Gelseite nach unten in die jeweilige Aussparung eingelegt, die Elektrodenfilterpapiere aufgelegt und die Elektrophorese gestartet. Nach 70 Minuten wurden die Strips entfernt. Die Gesamtlaufzeit der zweiten Dimension betrug in allen drei Durchläufen jeweils 6 Stunden, es wurden 3.391, 3.389 beziehungsweise 3.405 Vh erreicht. Nach dem Lauf wurden die Gele mit Milli-Q® Wasser abgespült und am Folgetag eingescannt (Typhoon™ FLA 9000, GE Healthcare, Großbritannien). Anschließend wurden die Gele bis zur Entnahme der Spots bei 4°C gelagert.

Die Auswertung der 2-D DIGE erfolgte software-gestützt mit dem Programm „Progenesis SameSpots“ (Nonlinear Dynamics, USA; Version 4.5). Alle Spots wurden voll-automatisch erkannt, manuell kontrolliert und ggf. korrigiert. Anschließend wurden zwei Experimentdesigns erstellt:

- **N-T:** Vergleich Normalgewebe und Karzinomgewebe (zusammen mit Probenpool der Tumorproben von Patientin 4)
- **T-M:** Vergleich Karzinomgewebe (zusammen mit Probenpool der Tumorproben von Patientin 4) und Metastasengewebe

3.2.8.1 Entnahme der Spots und Identifikation mittels MALDI-TOF/TOF

Als Referenzgel wurde nach visueller Qualitätsbeurteilung der Scans das Gel Nr. 2 mit der Tumorprobe von Patient 2 und der Tumorprobe 5 von Patientin 4 im Cy-2-Kanal gewählt, welcher den internen Standard aufzeigt. Die statistische Auswertung ist unter **3.2.9** zusammengefasst.

Vor dem voll-automatisierten Ausstanzen wurden die Gele bei Raumtemperatur in Milli-Q[®] Wasser gelegt. Die bereits eingescannten Gele wurden in das Programm „Spot-Picker“ (Amersham Biosciences; Version 1.20) geladen und dort die zu entnehmenden Spots ausgewählt. Anschließend wurde die Folie entfernt, drei Marker zur Orientierung geklebt und das zu pickende Gel erneut mit den Parametern des ersten Scans im Cy2-Kanal am Typhoon[™] FLA 9000 gescannt (GE Healthcare, Großbritannien). Der neue Scan wurde im Programm „Progenesis SameSpots“ (Nonlinear Dynamics, USA; Version 4.5) geöffnet und mittels „automatic alignment“ ausgewertet. Nach manueller Kontrolle und ggf. Korrektur wurde eine Auswahlliste erstellt. Das zuvor eingescannte Gel wurde in die dafür vorgesehene Platte des Ettan[™] Spot Pickers (GE Healthcare, Großbritannien) gelegt, dort fixiert und mit Milli-Q[®] Wasser bedeckt. Die erstellte Auswahlliste wurde im Programm „Spot Picker“ geöffnet und über die Funktion „Detect Marker“ die automatische Detektion der Spots gestartet. Anschließend wurde durch die Funktion „Start Batch“ das Ausstechen in eine 96-Well Reaktionsplatte (Intavis Bioanalytical Instruments, Deutschland, #40.010) initiiert. Insgesamt wurden 304 Proteinspots aus den Gelen Nr. 3 (Tumorprobe 3 von Patientin 4 und Metastasenprobe von Patient 3), Nr. 4 (Tumorprobe 4 von Patientin 4 und Tumorprobe von Patientin 1) und Nr. 1 (Normalgewebeprobe von Patientin 1 und gepoolte Tumorprobe von Patientin 4) entnommen. Anschließend wurden die 96-Well-Platten mit Klebefolie abgedeckt und bis zur massenspektrometrischen Analyse bei 4°C gelagert.

Zur Vorbereitung für die massenspektrometrische Analyse mittels MALDI-TOF/TOF wurden die entnommenen Gelstücke dreimal abwechselnd in 25 mmol/L Ammoniumbicarbonat und 1:1 (v/v) 25 mmol/L Ammoniumbicarbonat und Acetonitril gewaschen. Anschließend erfolgte die Dehydrierung mit Acetonitril für 10 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Rehydrierung der Gelstücke wurden 7 µl einer 3,5 ng/µl-Trypsinlösung (auf Eis vorgekühlt, Promega, #V5111) in 25 mmol/L Ammoniumbicarbonat mit 2 % Acetonitril hinzugegeben. Der Proteinverdau erfolgte über Nacht bei 37°C. Anschließend wurden die Peptide mit 7 µl Trifluoressigsäure 0,1 % über eine Stunde extrahiert und entsprechend den Herstellerangaben auf ein Prespotted AnchorChip™ MALDI Target (Bruker Daltonics, # 8280790) gegeben. Die Peptide wurden anschließend mittels Ultraflex™ MALDI-TOF/TOF Massenspektrometer (Bruker Daltonics, Deutschland) in Kooperation mit dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie des Deutschen Diabetes-Zentrums in Düsseldorf analysiert.

Die Massenspektren der MALDI-TOF/TOF wurden softwaregestützt mit dem Programm „Compass 1.3“ (Bruker Daltonics, Deutschland) automatisch kalibriert und bewertet. Zur Identifikation wurde jeder Spot mit der humanen Proteindatenbank SwissProt (Sprot_57.8) unter Zuhilfenahme der Mascot-Suchmaschine (Version 2.2; Matrix Science Ltd, Großbritannien) abgeglichen. Folgende Einstellungen wurden gewählt: (1) *enzyme* "trypsin", (2) *species* "human", (3) *fixed modifications* "carbamidomethyl", (4) *optional modifications* "methionine oxidation" und (5) *missed cleavages* "1". Die Massentoleranz wurde auf 100 ppm auf der m/z-Skala eingestellt. Mit diesen Einstellungen wurde ein Mascot-Wert $\geq 75,9$ als signifikant ($p \leq 0,05$) angesehen.

3.2.9 Statistische und bioinformatische Analysen

Die weiterführenden funktionellen Analysen sowie Gruppenvergleiche der LC-MS/MS-Daten wurden ebenfalls in der Statistikumgebung R durchgeführt. Zunächst wurden Proteine mit fehlenden Werten in mindestens einer Probe sowie Proteine mit unbekannter Genzuordnung entfernt. Die verbleibenden vollständigen Daten wurden anschließend mithilfe der Quantil-Normalisierung aus dem *preprocessCore*-Paket für R (v1.52.1) normalisiert. Dies diente der Reduktion von Varianzen innerhalb des Datensets. Der Algorithmus wurde wie zuvor beschrieben

angewendet (Bolstad et al., 2003). Es wurde eine Hauptkomponentenanalyse mit den 100 Proteinen mit der größten Varianz durchgeführt, um Cluster der Proteinexpressionsprofile aufzuzeigen. Hierzu wurde das *FactoMineR*-Paket für R (v2.4) verwendet (Lê et al., 2008). Differentiell abundante Proteine wurden mit einem linearen Modellansatz aus dem *limma*-Paket für R (v3.46.0) detektiert (Ritchie et al., 2015). Die Tumorproben von Patientin 4 wurden mittels des Medians zusammengefasst. Es wurde Tumor- gegen Normalgewebe, Metastasen- gegen Normalgewebe und Metastasen- gegen Tumorgewebe nach Entitäten patientenübergreifend verglichen. Um wiederholte Messungen bei denselben Patienten zu korrigieren, wurde die Korrelation innerhalb des Patienten nach der Methode von Smyth et al. (2005) geschätzt (Funktion *duplicateCorrelation*) und in das lineare Modell einbezogen. In den Zweigruppenvergleichen wurden ein Signifikanzniveau von $q < 0,01$ und eine relevante Effektstärke mit einer relativen Änderung (FC) $|\log_2FC| > 1$ festgelegt. Darüber hinaus wurden Korrelationsanalysen der Expressionsunterschiede der Proteinprofile von Tumor- und Metastasengewebe als patientenindividuelle Einzelvergleiche durchgeführt. Zur besseren Visualisierung wurden hierfür die FC von Tumor- vs. Normalgewebe, Metastasen- vs. Normalgewebe und Metastasen- vs. Tumorgewebe gegeneinander geplottet und jeweils der Korrelationskoeffizient ρ berechnet. Aufgrund der größeren Unterschiede zwischen diesen patientenindividuellen Vergleichen wurde hier ein $|\log_2FC| > 2$ als relevante Effektstärke festgelegt.

Als systembiologische Analyse wurden die identifizierten Proteine der einzelnen Proben ihren Genen zugeordnet und gegen die HALLMARK-Gensätze (MSigDB v7.1) mittels *Generally Applicable Gene Set Enrichment* (GAGE) verglichen. Es wurde das *gage*-Paket für R (v2.40.1) verwendet. GAGE ist eine Methode der Genset-Analysen und verwendet ein parametrisches Verfahren sowie die logarithmierten FC (Luo et al., 2009). HALLMARK-Gensätze sind ein definierter Satz aus der Molecular Signatures Datenbank (MSigDB). Sie umfassen 50 definierte biologische Prozesse und weisen ein charakteristisches Genexpressionsverhalten auf (Liberzon et al., 2015). Die Prozesse werden in die Kategorien zelluläre Komponente (*cellular component*), Entwicklung (*development*), DNA-Schaden (*DNA damage*), Immunsystem (*immune*), Stoffwechsel (*metabolic*), Mechanismus (*pathway*), Proliferation und Signalweg (*signaling*) unterteilt. Der Vergleich gegen die HALLMARK-Gensätze ermöglicht einen umfassenden

Überblick über die globale Funktion des untersuchten Gensets und somit indirekt auch über die Funktion des Proteoms. Diese Analysen wurden in Kooperation mit dem Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie der Universität zu Lübeck durchgeführt. Zur Auswahl potenzieller Markerproteine für die Diskussion dieser Arbeit folgte eine Literaturrecherche sowie ein Abgleich mit den Datenbanken *Network of Cancer Genes* (NCG), welche bekannte und mögliche Krebsgene basierend auf der aktuellen Evidenz auflistet (Repana et al., 2019), und dem *Human Protein Atlas*, welcher unter anderem mittels Proteinanalysen das menschliche Proteom in unterschiedlichen Geweben mit Daten zum Überleben bei Krebserkrankungen hin untersucht (Uhlen et al., 2015; Uhlen et al., 2017).

Die statistische Analyse der 2-D DIGE-Gele erfolgte über die integrierten Funktionen der Software „Progenesis SameSpots“ (Nonlinear Dynamics, USA; v4.5). Es wurden Zweigruppenvergleiche der oben genannten Gruppen mittels Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Proteinspots mit einem p-Wert < 0,05 und einem $|\log_2FC| > 1$ wurden als signifikant bzw. relevant erachtet. Mit dem Open Source-Tool ClustVis von Metsalu und Vilo (2015) wurden auch hier Hauptkomponentenanalysen durchgeführt, um Cluster aufzuzeigen.

Zur Evaluation des Unterschiedes der prozentualen Anteile von Normal- bzw. Tumorgewebe zwischen Stanze und Gesamtschnitt wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt. Hierzu wurde die Software GraphPad Prism (GraphPad Software, USA; v9.5.1) verwendet.

Zur Auswertung der Nukleinsäureanalysen und der quantitativen Proteinbestimmung sowie zur Beurteilung des Patientenkollektivs wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet: Bei stetigen Merkmalen wie Patientenalter, Volumina und Konzentrationen wurden – sofern nicht anders angegeben – Mittelwert und Spannweite (Range) ermittelt. Hierfür wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das initiale Kollektiv bestand aus sieben Patienten, von denen neben Proben von gesunder Kolonmukosa und kolorektalem Karzinom auch Lebermetastasen in der Biomaterialbank der Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, vorhanden waren. Das Kollektiv verkleinerte sich im Verlauf dieser Arbeit aufgrund technischer Einschränkungen und zu geringer Materialmenge auf vier Normalgewebe–KRK–Metastasen–Triplets, welche in die LC-MS/MS und 2-D DIGE eingeschlossen werden konnten (**Abbildung 8**).

Drei der Triplets bestanden aus jeweils einer Probe Normalgewebe, Kolonkarzinom und Lebermetastase. Bei Patientin 4 konnten insgesamt sechs Proben aus dem Primarius verwendet werden. Im Anhang finden sich die Kasuistiken der Patienten, die in die finalen Analysen einbezogen wurden (s. **8.2**).

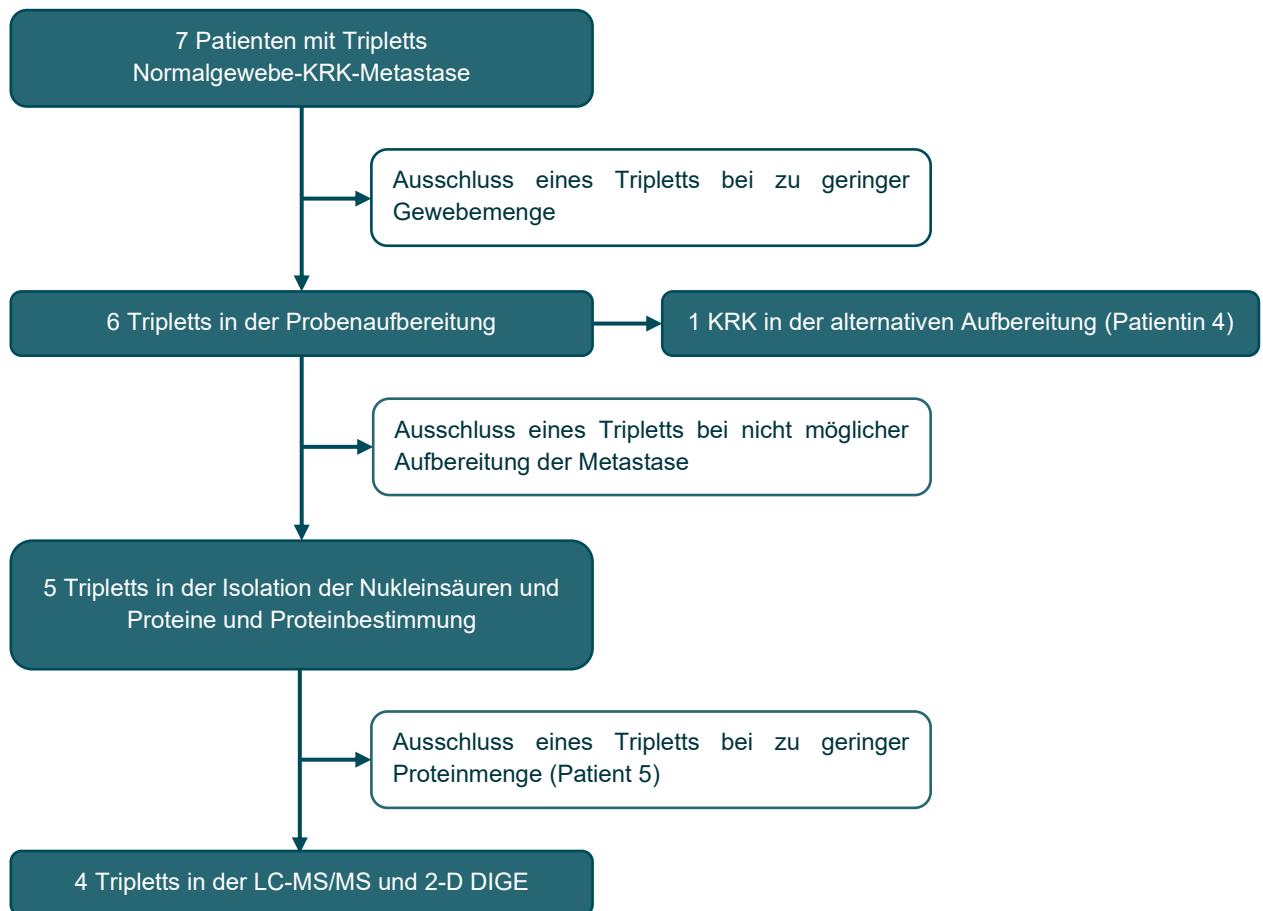


Abbildung 8: Patientenkollektiv im Verlauf dieser Arbeit.

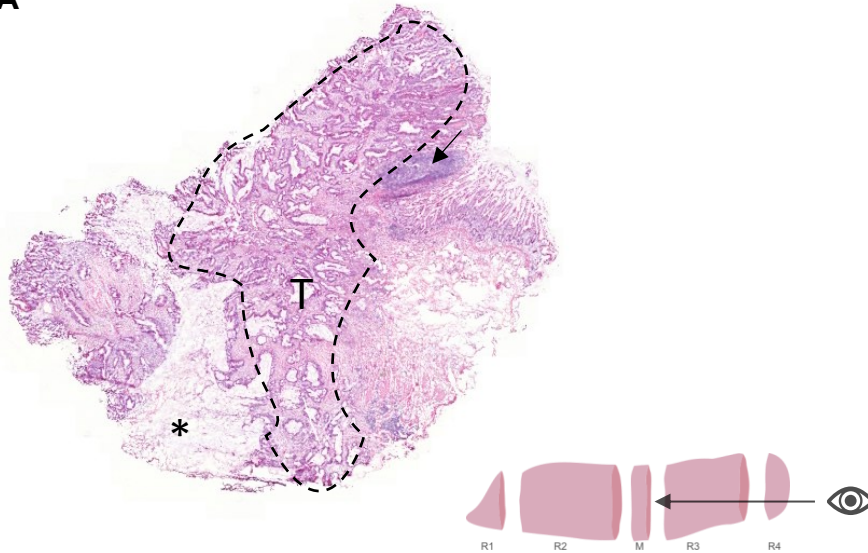
In der Biomaterialbank der Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, waren von 7 Patienten Triplets aus Kolon-Normalgeweben, KRK und korrespondierender Metastase verfügbar. Bei einer Patientin war nicht ausreichend Gewebe für die Aufbereitung vorhanden, sodass lediglich 6 Triplets aufbereitet wurden. Eine KRK-Probe wurde zusätzlich mit den zwei bereits etablierten Methoden aufbereitet, um gegen das neue Protokoll zur Probenaufbereitung vergleichen zu können. Ein Triplett musste ausgeschlossen werden, da die Metastase aus technischen Gründen nicht aufzubereiten war. Nukleinsäuren und Proteine wurden aus 5 Triplets extrahiert. Für die Proteinanalyse stand von 4 Triplets genügend Material zur Verfügung.

4.2 Probenaufbereitung und Stanzen

Die gewählten Gewebeproben konnten nach dem unter **3.2.1** beschriebenen Schema aufgeteilt und mit einer Kanüle markiert werden. Beispielhafte Kryoschnitte mit HE-Färbung zur mikroskopischen Evaluation der Tumorprobe 1 von Patientin 4 vor und nach dem Stanzen sind in **Abbildung 9** dargestellt. Aufgrund verschiedener Schnitteigenschaften war es bei manchen Proben nicht sicher möglich, die Zuordnung M2/M3 vorzunehmen. Bei den Proben der Metastase von Patientin 1, der Metastase von Patientin 4 und des Normalgewebes von Patient 5 erfolgte nach makroskopischer Beurteilung nur das Abtrennen der Enden, sodass nur R2 zur weiteren Analyse genutzt werden konnte. Bis auf die Metastasenprobe eines

Patienten konnte von allen Gewebeaufbereitungen ein HE-gefärbter Schnitt angefertigt werden. Dieser Patient konnte daher nicht in die weiteren Analysen einbezogen werden.

A



B

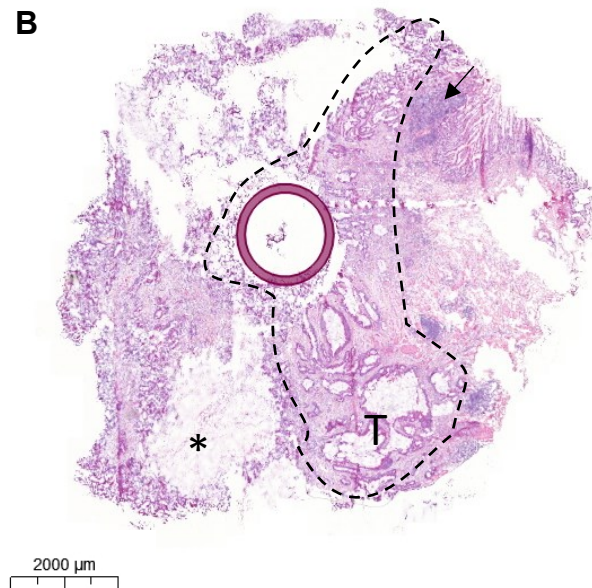


Abbildung 9: Exemplarische Kryoschnitte vor und nach dem Stanzen.

A. Schnitt der Tumorprobe 1 von Patientin 4 auf Höhe M (Blickrichtung von R3 schematisch dargestellt) vor dem Stanzen mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Mittig zieht sich von oben nach unten tumoröses Gewebe (T, gestrichelt umrandet), flankiert von Bindegewebe (*) auf der linken Seite und einer Ansammlung lymphatischer Zellen (Pfeil) sowie Bindegewebe auf der rechten Seite. **B.** Schnitt derselben Probe nach dem Stanzen ebenfalls mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Der Kreis mit einem Innendurchmesser von 1,5 mm markiert das gestanzte Areal. Die Orientierungspunkte links und rechts des tumorösen Abschnitts sind auch hier gut erkennbar, sodass von einer erfolgreichen Stanze ausgegangen werden kann.

Eine Wiederholung des Stanzvorganges aufgrund eines nicht optimalen Stanzergebnisses bei der ersten Stanze war bei folgenden Proben notwendig: Normalgewebe der Patienten 2 und 3, Tumorproben der Patienten 3 sowie Tumorproben 2 und 4–6 von Patientin 4 und Metastasenproben der Patienten 1, 2 und 3. Zusätzlich wurden die Proben des Normalgewebes von Patient 3 sowie der Tumorprobe 8 und Metastasenprobe von Patientin 4 aufgrund zu geringer Proteinmenge erneut mit dem CXT 353 gestanzt. Abschließend konnte mithilfe der HE-gefärbten Schnitte bei allen Proben mindestens eine erfolgreiche Stanze dokumentiert werden. Die Stanzen enthielten durchschnittlich 63 % Normal- bzw. Tumorgewebe (vgl. **Tabelle 10** im Anhang) und zeigten einen signifikant höheren Anteil ($p < 0,0001$) an Normal- und Tumorgewebe gegenüber eines Gesamtschnittes (Mittelwert 31 %).

4.3 Analyse der Gewebeaufbereitungsmethoden Stanze, Makrodissektion und Toluidinblau-Färbung an einer Tumorprobe

Sowohl aus der Stanze von Tumorprobe 4 von Patientin 4 als auch aus der Makrodissektion nach HE-gefärbtem Schnellschnitt und nach Toluidinblau-Färbung konnten die Nukleinsäuren extrahiert und quantitativ wie qualitativ mittels NanoDrop™-Messungen analysiert werden.

Die Makrodissektion nach HE-gefärbtem Schnellschnitt ergab in den Messungen der Quadruplikate im Mittel DNA-Konzentrationen von 147,07 ng/μl und 149,08 ng/μl in den beiden 1. Eluaten sowie 53,43 ng/μl und 53,42 ng/μl in den beiden 2. Eluaten. Bei den RNA-Messungen fanden sich in den 1. Eluaten durchschnittliche Konzentrationen von 78,28 ng/μl und 55,33 ng/μl, in den 2. Eluaten 6,03 ng/μl und 3,06 ng/μl. Die gemittelte Konzentration der miRNA war 67,15 ng/μl. Die A260/280-Quotienten der DNA lagen im Mittel bei 1,97 und 1,95 im 1. Eluat, im 2. Eluat bei 1,94 und 1,95. Bei der RNA wurden Durchschnittswerte von 1,98 und 1,95 im 1. Eluat sowie 1,40 und 1,16 im 2. Eluat gemessen. Bei der miRNA betrug der gemittelte A260/280-Quotient 1,94.

Die Makrodissektion nach Toluidinblau-Färbung ergab in den Messungen der Quadruplikate im Mittel DNA-Konzentrationen von 28,06 ng/μl und 32,73 ng/μl in den beiden 1. Eluaten sowie 49,47 ng/μl und 44,75 ng/μl in den beiden 2. Eluaten. Bei den RNA-Messungen fanden sich in den 1. Eluaten durchschnittliche

Konzentrationen von 12,59 ng/μl und 13,80 ng/μl, in den 2. Eluaten 5,45 ng/μl und 5,67 ng/μl. Die Konzentration der miRNA war 40,65 ng/μl. Die A260/280-Quotienten der DNA lagen im Mittel bei 1,96 und 1,92 im 1. Eluat, im 2. Eluat bei 2,02 und 2,00.

Die Stanze ergab in den Messungen der Quadruplikate im Mittel DNA-Konzentrationen von 73,20 ng/μl und 75,98 ng/μl in den beiden 1. Eluaten sowie 9,73 ng/μl und 16,57 ng/μl in den beiden 2. Eluaten. Bei den RNA-Messungen fanden sich in den 1. Eluaten durchschnittliche Konzentrationen von 30,87 ng/μl und 26,10 ng/μl, in den 2. Eluaten 1,72 ng/μl und 2,00 ng/μl. Die gemittelte Konzentration der miRNA war 46,85 ng/μl. Die A260/280-Quotienten der DNA lagen im Mittel bei 2,13 und 2,07 im 1. Eluat, im 2. Eluat bei 2,15 und 1,63. Bei der RNA konnte nur in den 1. Eluaten verwertbare Werte gemessen werden: 2,11 und 2,02. Bei der miRNA betrug der gemittelte A260/280-Quotient 1,95.

Die quantitative Proteinbestimmung ergab für die Makrodissektion nach HE-gefärbtem Schnellschnitt eine Konzentration von 23,20 μg/μl, für die Makrodissektion nach Toluidinblau-Färbung 9,20 μg/μl und für die Stanze 7,60 μg/μl.

4.4 Quantitative und qualitative Probenanalytik der extrahierten Nukleinsäuren und Proteine

Aus allen Stanzen konnten jeweils Duplikate von DNA und RNA mit zwei Eluaten sowie miRNA extrahiert werden. Im Mittel der für die weiteren Analysen verwendeten Stanzen konnte in den ersten Eluaten eine DNA-Konzentration von 139,96 ng/μl (Range 8,99–447,20 ng/μl), eine RNA-Konzentration von 59,84 ng/μl (Range 5,34–259,50 ng/μl) und eine miRNA-Konzentration von 83,71 ng/μl (Range 13,28–266,54 ng/μl) extrahiert werden. Der A260/280-Quotient betrug bei den ersten Eluaten der DNA gemittelt 1,95, bei den ersten Eluaten der RNA 2,04 und bei der miRNA 2,02 (vgl. **Tabelle 11** im Anhang).

In einer SDS-PAGE zur Qualitätskontrolle für eine erfolgreiche Proteinextraktion konnten alle Proteinproben der Stanzen der Patienten 1 bis 5 in ihrem Proteom aufgetrennt und durch die Silberfärbung visualisiert werden (**Abbildung 10**). Alle Proben ließen sich nach ihrer molekularen Masse auftrennen und zeigten eine homogene Verteilung in ihrem Proteom.

Mithilfe der EZQ™ Proteinbestimmung konnten die Proteinkonzentrationen für alle zuvor aufgetrennten Stenzen bestimmt werden. Stark abweichende Werte innerhalb der Quadruplikate wurden nicht in die Berechnung des Mittelwertes einbezogen. Die Konzentrationen der einzelnen Proben betragen zwischen 0,83 und 18,26 µg/µl (vgl. **Tabelle 11** im Anhang). Aufgrund zu geringer Proteinmengen konnte Patient 5 nicht in die nachfolgende Proteinidentifikation eingeschlossen werden.

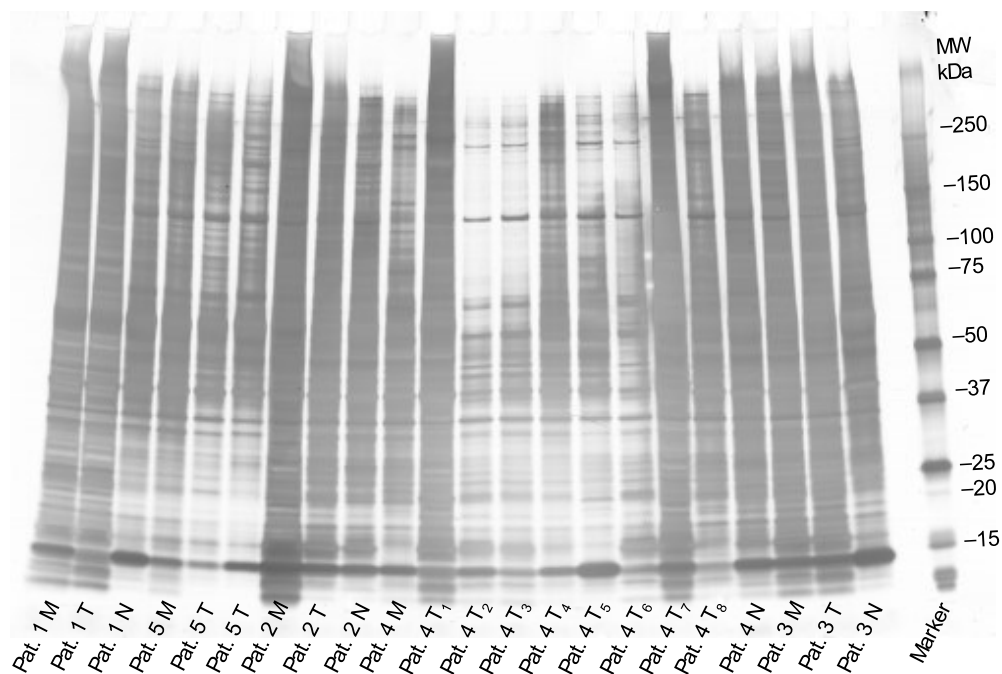


Abbildung 10: SDS-PAGE mit Silberfärbung.

Elektrophoretische Auftrennung der Proteingemische von Normal- (N), Tumor- (T) und Metastasengewebe (M). Alle Proben der Patienten (Pat.) lassen sich auftrennen und zeigen eine homogene Verteilung in ihrem Proteom. Rechts der Marker mit Angabe des Molekulargewichts (MW) in kDa.

4.5 Protein-Profiling korrespondierender Normal-, Tumor- und Metastasengewebe

4.5.1 Identifikation mittels LC-MS/MS

Nach der Extraktion aus den gefrorenen Gewebeproben korrespondierender Normal-, Tumor- und Metastasengewebe folgte im Hauptteil dieser Arbeit die Proteinidentifikation mittels LC-MS/MS, um neben Gruppenunterschieden die intra- und intertumorale Heterogenität zu bestimmen. Insgesamt konnten 2.885 Proteine identifiziert werden. Nach Entfernung fehlender Werte wurden insgesamt 2.686

Proteine statistisch ausgewertet (vgl. **Tabelle 12** im Anhang). Im Vergleich der Proteinexpressionsprofile mit Hilfe einer Hauptkomponentenanalyse zeigten sich die Normalgewebe aller vier Patienten in den ersten zwei Hauptkomponenten untereinander sehr ähnlich, indem sie eine räumliche Nähe aufwiesen. Die malignen Gewebe (Primärtumor und Metastasen) zeigten innerhalb eines Patienten – und nicht innerhalb einer Entität – ein ähnliches Expressionsprofil. Primarius und Metastase eines Patienten bildeten jeweils ein Cluster mit Abstand zu den anderen Patienten und zum korrespondierenden Normalgewebe (**Abbildung 11**). Auffällig war hier eine räumliche Nähe der Patienten 3 und 4.

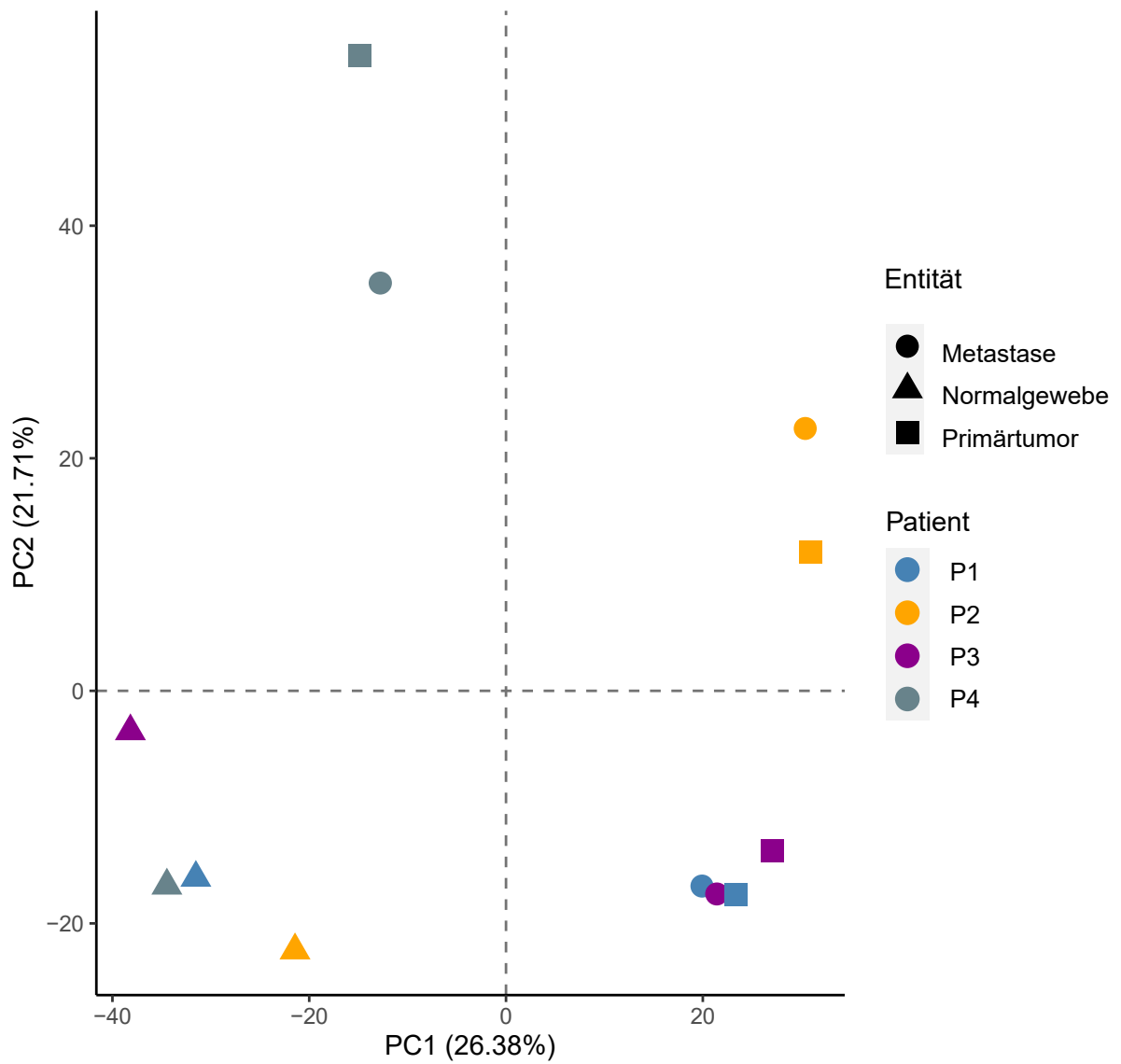


Abbildung 11: Hauptkomponentenanalyse der vier Patienten (LC-MS/MS).

Die Normalgewebe (▲) bilden ein Cluster und jeweils der Primärtumor (■) und die Metastase (●) eines Patienten bilden ein Cluster. Auffällig ist eine räumliche Nähe der malignen Gewebe von Patient 3 und 4. Bei Patientin 4 wurde die Tumorprobe aus den verschiedenen Arealen des Primarius gepoolt.

Passend zur Hauptkomponentenanalyse konnten in den Zweigruppenvergleichen zwischen Tumor- und Normalgewebe ein Set von 71 signifikant ($q < 0,01$ und $|\log_2FC| > 1$) unterschiedlich exprimierten Proteinen (3 überexprimiert, 68 unterexprimiert; **Abbildung 12A**) sowie zwischen Metastasen- und Normalgewebe ein Set von 69 Proteinen (8 überexprimiert, 61 unterexprimiert; **Abbildung 12B**) identifiziert werden. Zwischen Tumor- und Metastasengewebe konnten keine signifikant unterschiedlich exprimierten Proteine identifiziert werden.

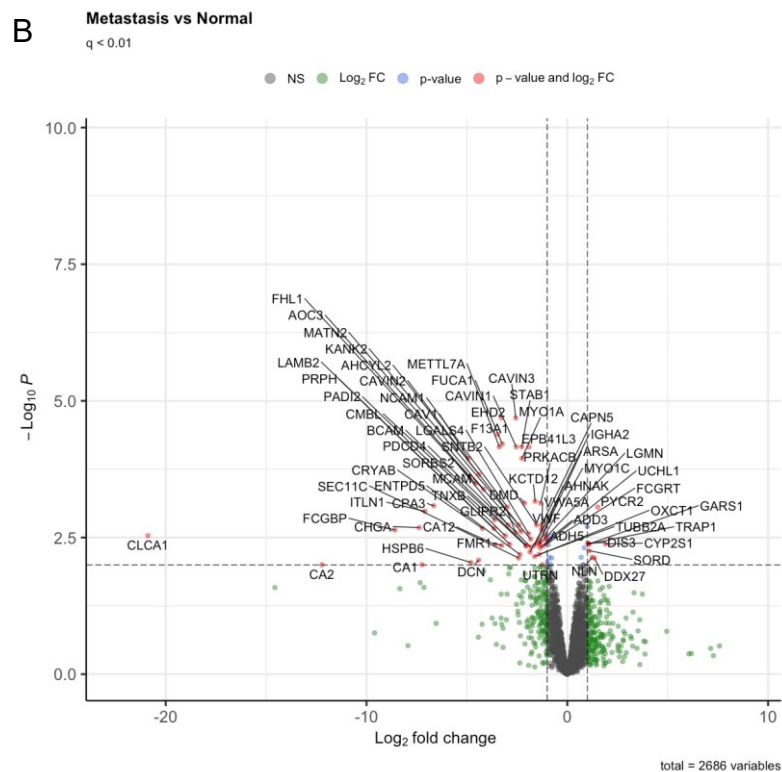
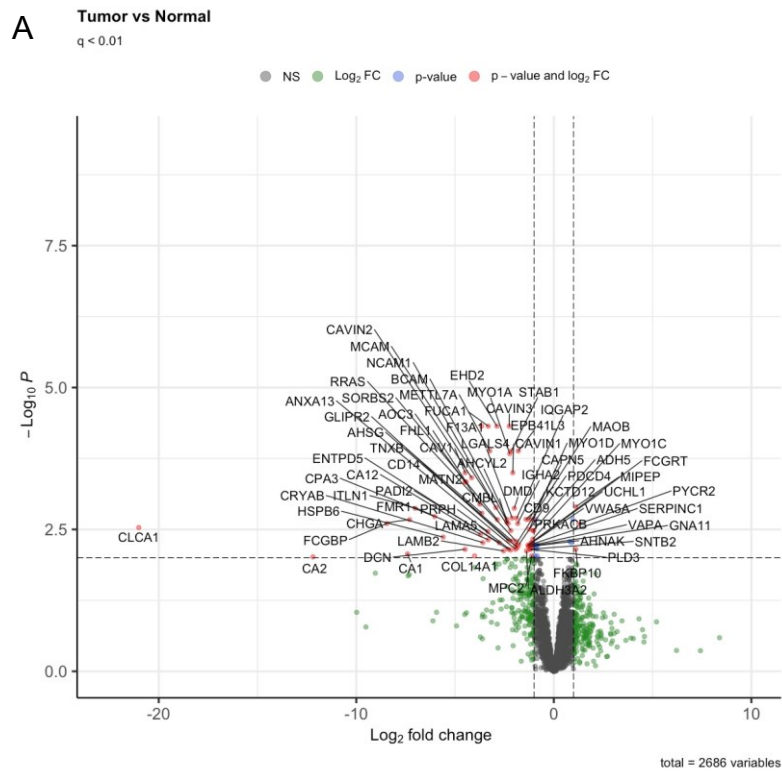


Abbildung 12: Volcano Plots der Zweigruppenvergleiche (LC-MS/MS).

Auf der x-Achse ist der logarithmierte Fold-Change, auf der y-Achse der negativ logarithmierte q-Wert aufgetragen. Proteine mit negativem log₂FC weisen im malignen Gewebe eine geringere Expression auf als im Normalgewebe. Proteine mit einem positiven log₂FC sind im malignen Gewebe höher exprimiert als im Normalgewebe. Rot markierte Proteine sind signifikant hinsichtlich q-Wert < 0,01 und haben eine hohe Effektstärke |log₂FC| > 1. Grüne Punkte markieren Proteine mit lediglich q-Wert < 0,01. Graue Punkte markieren Proteine, die im Vergleich weder signifikant waren noch eine hohe Effektstärke aufwiesen. **A.** Volcano Plot des Vergleichs Tumor- gegen Normalgewebe. **B.** Volcano Plot des Vergleichs Metastasen- gegen Normalgewebe.

Aus den vorstehenden Analysen wurde deutlich, dass es eine Clusterbildung nach Patienten und nicht nach Gewebeentitäten gibt. Ausgehend von diesen Beobachtungen schien der weitere Vergleich zwischen kompletten Tumor- und Metastasengruppen nicht geeignet, um Proteine der Metastasierung zu identifizieren. Stattdessen wurden im Folgenden die Patienten individuell untersucht (s. 4.6).

4.5.2 Validierung des Proteinexpressionsmusters mittels 2-D DIGE und MALDI-TOF/TOF

Die Ergebnisse der LC-MS/MS sollten mittels 2-D DIGE und anschließender MALDI-TOF/TOF validiert werden. Die Proteingemische konnten in der 2-D DIGE mit sehr guter Auflösung und Trennbarkeit aufgetrennt und visualisiert werden (**Abbildung 13**). Insgesamt wurden 1.334 aufgetrennte Proteinspots detektiert.

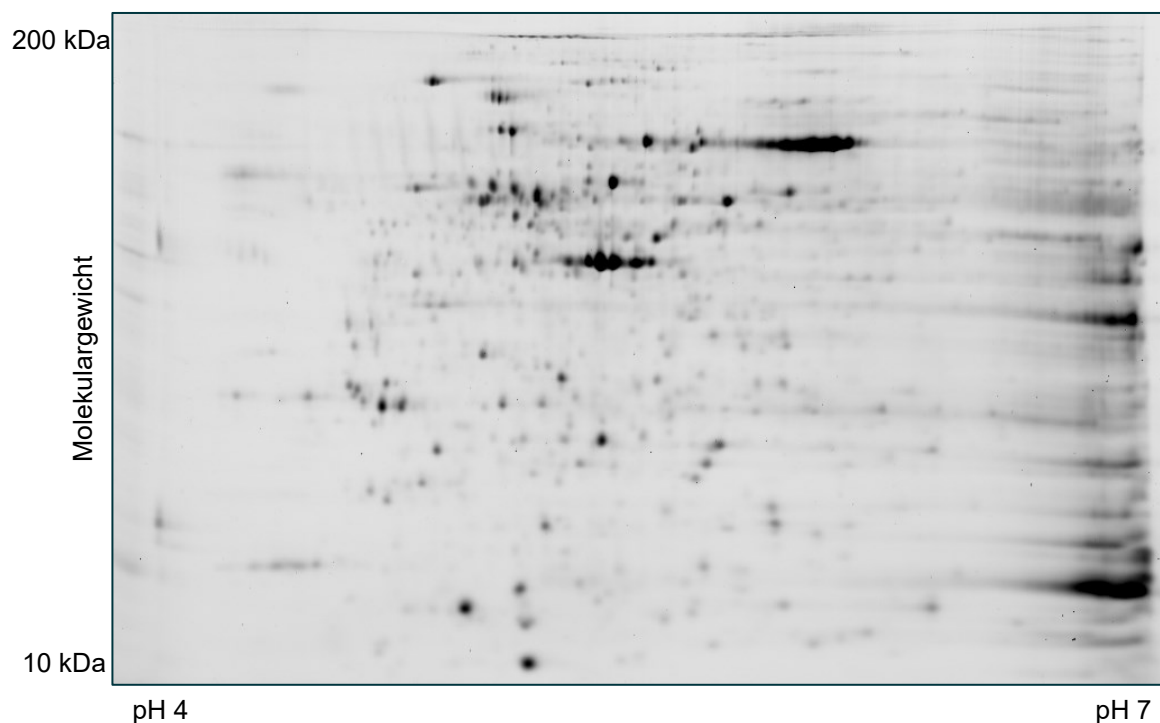


Abbildung 13: Exemplarisches Gel eines internen Standards

Erkennbar ist die Auftrennung der Proteine des internen Standards mittels zweidimensionaler Differenz-Gelelektrophorese. Die Auftrennung in der 1. Dimension (isoelektrische Fokussierung) umfasste einen pH-Bereich von 4–7. In der 2. Dimension wurden die Proteine nach ihrem Molekulargewicht von 10–200 kDa aufgetrennt.

Auch die normalisierten Volumina der detektierten Proteinspots wurden mittels Hauptkomponentenanalyse untersucht. Hier zeigten sich, ähnlich wie in der LC-MS/MS, dass sich die Normalgewebe aller vier Patienten untereinander ähneln, die malignen Gewebe allerdings innerhalb eines Patienten jeweils ein Cluster bilden (**Abbildung 14**).

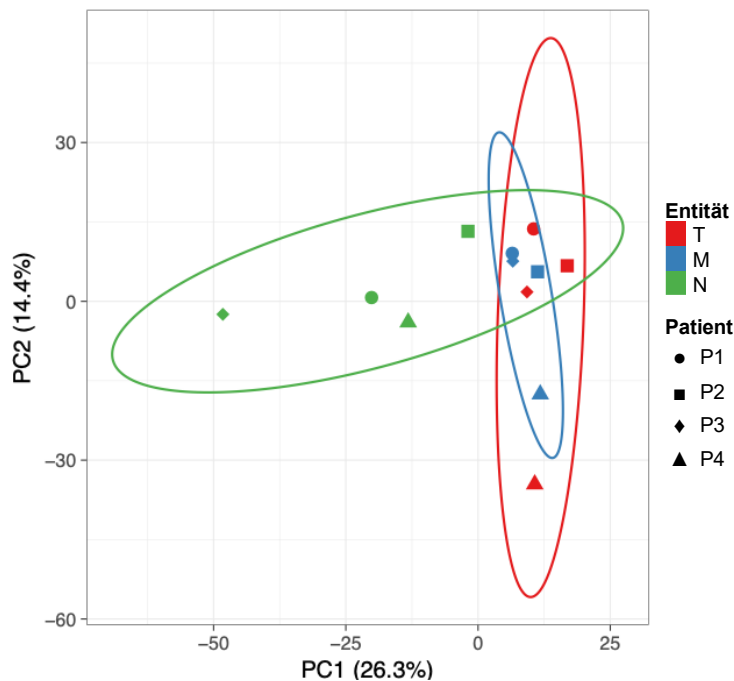


Abbildung 14: Hauptkomponentenanalyse der vier Patienten (2-D DIGE).

Die Normalgewebe (N, grün) bilden ein Cluster und jeweils der Primärtumor (T, rot) und die Metastase (M, blau) eines Patienten bilden ein Cluster. Bei Patientin 4 wurde die Tumorprobe aus den verschiedenen Arealen des Primarius gepoolt. Die Ellipsen markieren den Bereich, in den eine neue Beobachtung aus derselben Entitätsgruppe mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % fällt.

In der software-basierten Auswertung der zwei Experimentdesigns zeigten sich nach Entfernung von Mehrfachnennungen 304 Proteinspots signifikant unterschiedlich exprimiert. Auch hier wurde bereits deutlich, dass zwischen Primarius und Metastase nur wenig signifikant unterschiedlich exprimierte Proteine vorliegen (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Anzahl der Proteine mit vermehrter und verminderter Expression in verschiedenen Zweigruppenvergleichen der 2-D DIGE.

Es wurden zwei Zweigruppenvergleiche mit Normalgewebe (N), Tumorgewebe (T) und Metastasengewebe (M) software-basiert mittels ANOVA ausgewertet. Dargestellt ist die Anzahl der signifikant unterschiedlich exprimierten Proteine (p -Wert $< 0,05$). Die Angabe der vermehrten oder verminderten Expression bezieht sich auf die jeweils erstgenannte Gewebeart.

	Anzahl Proteine mit vermehrter Expression	Anzahl Proteine mit verminderter Expression	Gesamtanzahl Proteine
T-N	183	98	281
M-T	16	15	31

Abkürzungen: 2-D DIGE (zweidimensionale Differenz-Gelelektrophorese), ANOVA (Varianzanalyse, engl. *analysis of variance*)

Diese 304 Proteinspots konnten erfolgreich mit dem Ettan™ Spot Picker (GE Healthcare, Großbritannien) ausgestanzt werden. Von den 304 gepickten Spots konnten 70 (23 %) per MALDI-TOF/TOF identifiziert werden (vgl. **Tabelle 13** im Anhang). Von den 70 identifizierten intakten Proteinen wurden lediglich α -Aktin 2 (ACTA1), β -Aktin (ACTB), γ -Aktin 2 (ACTG2) und *Calcineurin B homologous protein 1* (CHP1) nicht in der LC-MS/MS identifiziert. Neun Proteine zeigten sowohl in der 2-D DIGE / MALDI-TOF/TOF als auch in der LC-MS/MS mit $|\log_2FC| > 1$ eine relevante Effektstärke mit gleichgerichteten Proteinmengen in den jeweiligen Gruppen (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Schnittmenge der identifizierten Proteine zwischen 2-D DIGE / MALDI-TOF/TOF und LC-MS/MS mit $|\log_2FC| > 1$.

Gelistet sind die Proteine, die sowohl mittels MALDI-TOF/TOF als auch LC-MS/MS identifiziert wurden und einen $|\log_2FC| > 1$ aufwiesen. Angegeben sind der \log_2FC und bei der LC-MS/MS außerdem der q-Wert. Alle mittels MALDI-TOF/TOF identifizierten Proteine waren im Vergleich signifikant unterschiedlich exprimiert (p -Wert $< 0,05$). Mit * markierte Proteine wurden mehrfach mittels MALDI-TOF/TOF identifiziert, angegeben ist nur der höchste Wert.

Protein	MALDI-TOF/TOF	LC-MS/MS	q-Wert
	\log_2FC_{TN}	\log_2FC_{TN}	
COL6A1	-1,65	-2,35	0,0106
ALB*	-1,81	-1,69	0,0424
CKB	-1,86	-2,72	0,0553
PPA1	1,37	1,45	0,1134
PCNA	1,06	1,83	0,2404
TTR	-1,60	-1,41	0,0929
HSPD1 *	1,45	1,68	0,0908
LUM*	-1,00	-2,62	0,0553
FGG	-1,11	-1,12	0,6346

Abkürzungen: 2-D DIGE (zweidimensionale Differenz-Gelelektrophorese), FC (relative Änderung, engl. *fold change*), LC-MS/MS (Flüssigchromatographie-gekoppelte Tandem-Massenspektrometrie), MALDI-TOF/TOF (Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung-Tandem-Flugzeit-massenspektrometrie), N (Normalgewebe), T (Tumorgewebe)

4.6 Intraindividuelles Proteinexpressionsprofil und systembiologische Proteinanalyse

4.6.1 Intraindividueller Vergleich zwischen Primarius und Metastase

Das Protein-Profiling der korrespondierenden Normal-, Tumor- und Metastasengewebe zeigte in der LC-MS/MS größere Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten als zwischen den Gewebeentitäten. Diese Beobachtung wurde mittels 2-D DIGE bestätigt. Vor diesem Hintergrund wurden die Patienten im Folgenden einzeln betrachtet. Da kein statistischer Vergleich mit $n = 1$ Proben möglich ist, wurden Analysen der Expressionsunterschiede der Proteinprofile von Tumor- und Metastasengewebe der einzelnen Patienten durchgeführt.

4.6.1.1 Patientin 1

Die Korrelationsanalyse der Expressionsunterschiede zwischen den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe und Metastasen- vs. Normalgewebe zeigte bei Patientin 1 einen starken positiven linearen Zusammenhang mit $\rho = 0,8281$

(**Abbildung 15**). Während sich zwischen Tumor- und Normalgewebe 294 Proteine mit einem $|\log_2FC| > 2$ fanden, waren es zwischen Metastasen- und Normalgewebe 251 Proteine und zwischen Metastase und Primarius 55 Proteine. Die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den drei genannten Vergleichen sind in **Tabelle 6** aufgeführt. Es zeigte sich unter anderem eine zunehmende Expression von COL12A1 und NEBL sowie eine erniedrigte Expression von CLCA1, MUC2, SLC4A1 und FCGBP im Vergleich von Tumor- und Metastasengewebe zu normaler Mukosa. Auffällig war, dass der Tumormarker CEACAM5 nur eine leicht erhöhte Expression in den malignen Proben aufwies (\log_2FC_{TN} 1,37; \log_2FC_{MN} 0,98). Mit CD74 (\log_2FC_{TN} -3,90; \log_2FC_{MN} -1,72) und TNC (\log_2FC_{TN} 6,52; \log_2FC_{MN} 2,93) fanden sich im Vergleich Primarius gegen Metastasen zwei Proteine von annotierten Onkogenen (nach NCG 6.0).

Tabelle 6: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patientin 1.

Gelistet sind jeweils die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe, Metastasen- vs. Normalgewebe sowie Metastasen- vs. Tumorgewebe gemessen am \log_2FC (in Klammern). Fett markierte Proteine sind Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onko- bzw. Tumorsuppressorgenen.

Tumor- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Tumorgewebe
Top 5 Proteine mit erhöhter Expression		
TNC (6,52)	PLOD3 (5,45)	IGKV1-17 (4,67)
KRT80 (4,86)	COL12A1 (5,27)	DDC (3,04)
COL12A1 (4,77)	NEBL (5,12)	FGL2 (2,97)
NEBL (4,74)	AEBP1 (4,29)	GALNT13 (2,79)
IGFBP7 (4,28)	SYK (4,17)	APOB (2,44)
Top 5 Proteine mit erniedrigter Expression		
SLC4A1 (-7,13)	CLCA1 (-6,30)	MYH11 (-5,15)
CLCA1 (-6,18)	FCGBP (-5,82)	CNN1 (-5,13)
CA1 (-6,17)	MUC2 (-5,60)	PGM5 (-5,12)
FCGBP (-6,05)	SLC4A1 (-5,49)	DES (-3,95)
MUC2 (-6,01)	FABP4 (-5,05)	SYNPO2 (-3,87)

Abkürzungen: FC (relative Änderung, engl. *fold change*), NCG (*Network of Cancer Genes*).

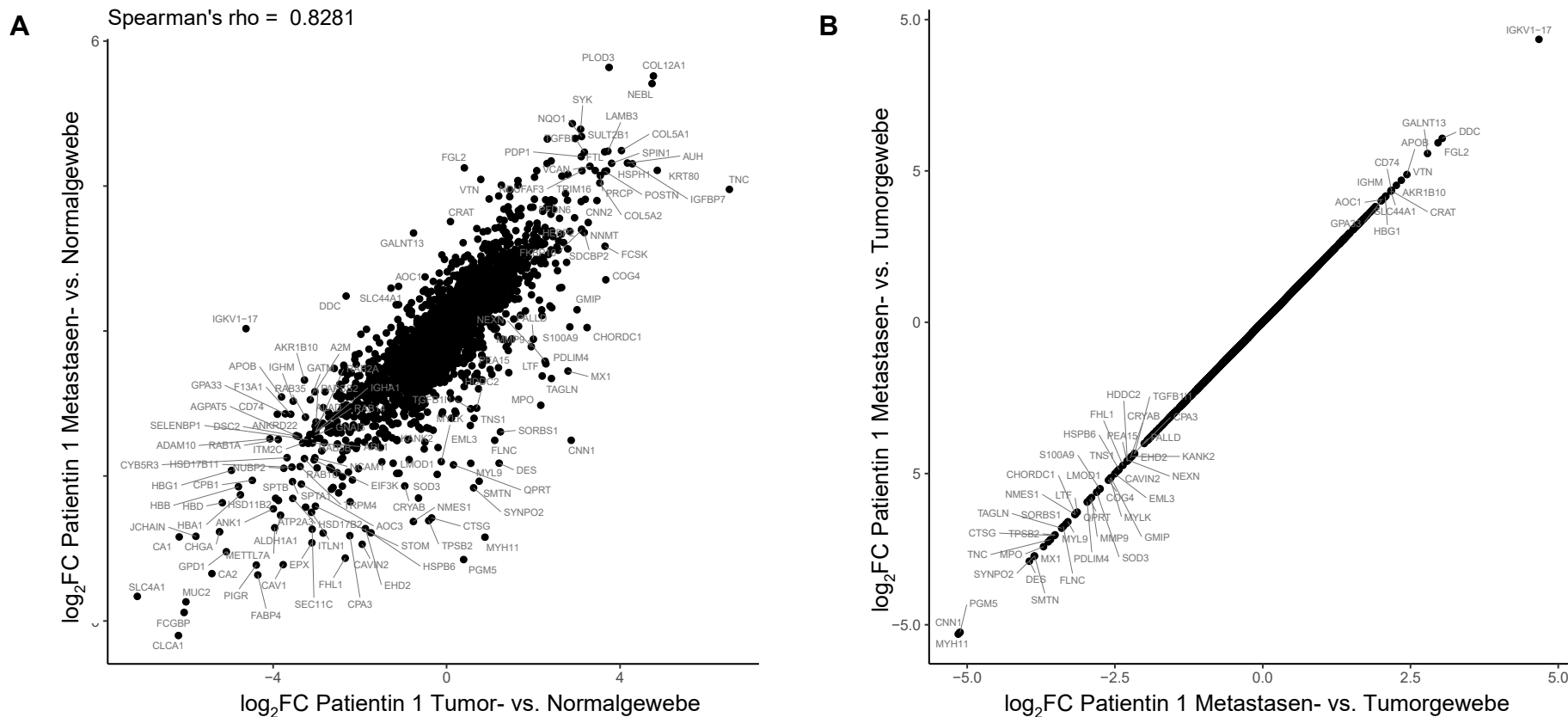


Abbildung 15: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patientin 1.

A. Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. Normalgewebe zu Tumor vs. Normalgewebe mit starkem positivem linearem Zusammenhang ρ 0,8281. **B.** Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. Tumorgewebe zu Metastase vs. Tumorgewebe.

4.6.1.2 Patient 2

Die Korrelationsanalyse der Expressionsunterschiede zwischen den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe und Metastasen- vs. Normalgewebe zeigte bei Patient 2 einen positiven linearen Zusammenhang mit $\rho = 0,7902$ (**Abbildung 16**). Während sich zwischen Tumor- und Normalgewebe 183 Proteine mit einem $|\log_2FC| > 2$ fanden, waren es zwischen Metastasen- und Normalgewebe 265 Proteine und zwischen Metastase und Primarius 70 Proteine. Die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den drei genannten Vergleichen sind in **Tabelle 7** aufgeführt. Hier zeigte sich unter anderem eine vermehrte Expression des Tumormarkers CEACAM5 und des Proteins SRSF3 während der individuellen kolorektalen Tumorprogression auf ($\log_2FC_{TN} 2,94$; $\log_2FC_{MN} 4,96$). Des Weiteren wurde eine erniedrigte Expression von TPSB2 und – wie zuvor – von CLCA1 im Tumor- und Metastasengewebe detektiert. Im Vergleich zwischen Primarius und Metastase war SRSF3 das einzige Protein von im NCG 6.0 annotierten Onkogenen, CNBP ($\log_2FC_{TN} 1,70$; $\log_2FC_{MN} 4,04$) der einzige Tumorsuppressor.

Tabelle 7: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patient 2.

Gelistet sind jeweils die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe, Metastasen- vs. Normalgewebe sowie Metastasen- vs. Tumorgewebe gemessen am \log_2FC (in Klammern). Fett markierte Proteine sind Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onko- bzw. Tumorsuppressorgenen.

Tumor- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Tumorgewebe
Top 5 Proteine mit erhöhter Expression		
CEACAM5 (5,89)	IPO4 (5,53)	FABP3 (4,35)
PTDSS1 (4,16)	CEACAM5 (5,19)	CERS2 (3,75)
RIDA (4,01)	SRSF3 (4,96)	TUBB3 (3,50)
DPEP1 (3,79)	PLOD2 (4,28)	PXDN (3,28)
PRDX4 (3,69)	SUPT16H (4,15)	PHGDH (3,17)
Top 5 Proteine mit erniedrigter Expression		
CLCA1 (-6,61)	TPSB2 (-6,39)	IGKV1-17 (-4,25)
OGN (-5,89)	CLCA1 (-5,74)	PRDX4 (-3,84)
MUC2 (-5,65)	CHGA (-5,68)	HPCAL1 (-3,44)
SULT1A1 (-5,27)	FCGBP (-5,64)	VWA5A (-3,33)
TPSB2 (-5,11)	CA2 (-5,35)	SH3KBP1 (-3,27)

Abkürzungen: FC (relative Änderung, engl. *fold change*), NCG (*Network of Cancer Genes*).

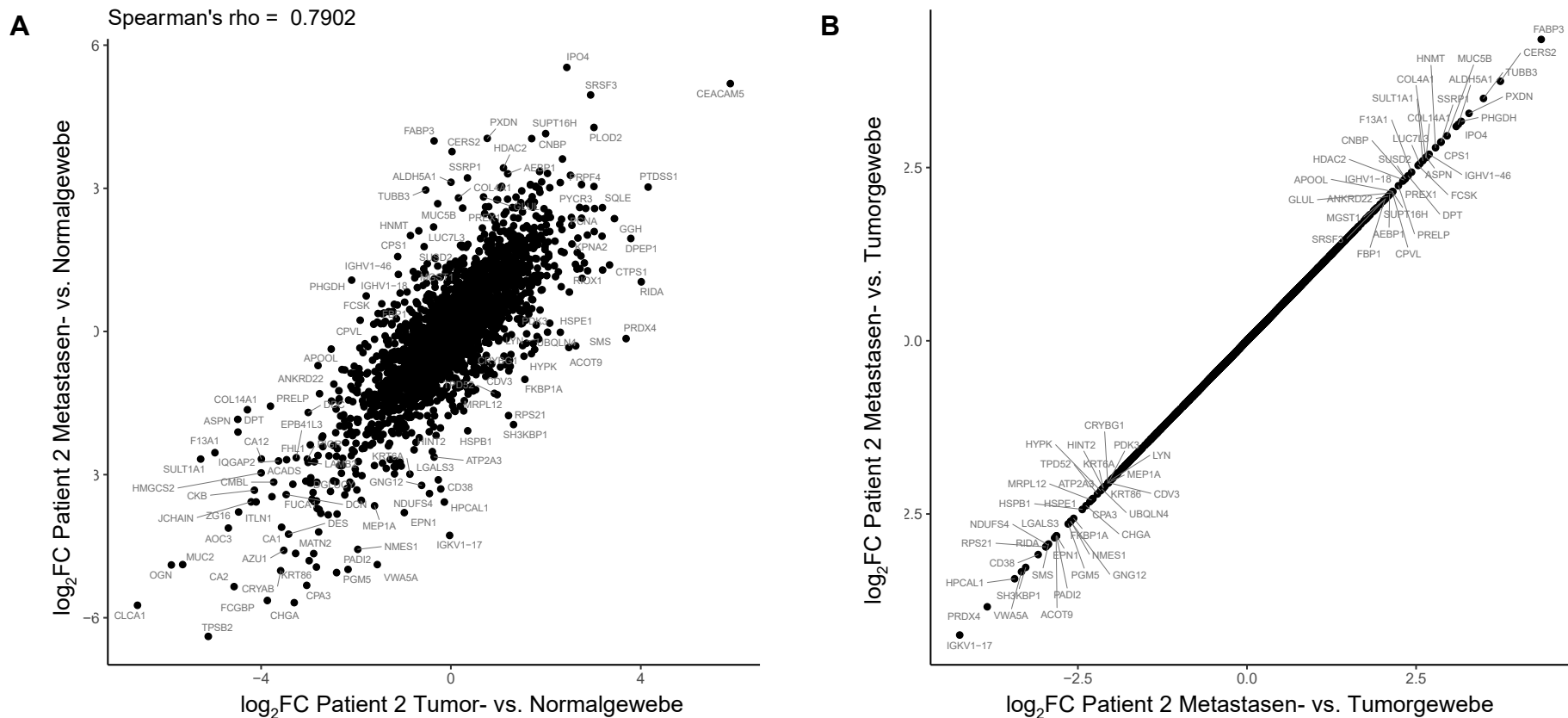


Abbildung 16: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patient 2.

A. Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. Normalgewebe zu Tumor vs. Normalgewebe mit positivem linearem Zusammenhang ρ 0,7902. **B.** Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. Tumorgewebe zu Metastase vs. Normalgewebe.

4.6.1.3 Patient 3

Die Korrelationsanalyse der Expressionsunterschieden zwischen den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe und Metastasen- vs. Normalgewebe zeigte bei Patient 3 einen positiven linearen Zusammenhang mit $\rho = 0,7975$ (**Abbildung 17**). Während sich zwischen Tumor- und Normalgewebe 328 Proteine mit einem $|\log_2FC| > 2$ fanden, waren es zwischen Metastasen- und Normalgewebe 264 Proteine und zwischen Metastase und Primarius 82 Proteine. Die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den drei genannten Vergleichen sind in **Tabelle 8** aufgeführt. Es zeigte sich unter anderem eine vermehrte Expression des Tumormarkers CEACAM5 sowie eine erniedrigte Expression von CLCA1 ($\log_2FC_{TN} -4,44$; $\log_2FC_{MN} -3,75$) im Tumor- und Metastasengewebe. Im Vergleich Primarius gegen Metastase fanden sich zwei Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onkogenen: CD74 ($\log_2FC_{TN} 0,62$; $\log_2FC_{MN} -2,20$) und TNC ($\log_2FC_{TN} 0,62$; $\log_2FC_{MN} 3,28$).

Tabelle 8: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patient 3.

Gelistet sind jeweils die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe, Metastasen- vs. Normalgewebe sowie Metastasen- vs. Tumorgewebe gemessen am \log_2FC (in Klammern). In dieser Auswahl fanden sich keine Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onko- bzw. Tumorsuppressorgenen.

Tumor- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Tumorgewebe
Top 5 Proteine mit erhöhter Expression		
PERM (5,78)	THBS2 (6,23)	LAMA2 (5,46)
CEACAM5 (5,03)	GALNT13 (5,31)	ASPN (5,16)
PCNP (4,80)	PYCR2 (4,82)	GIMAP4 (5,12)
PYCR2 (4,76)	PYCR1 (4,78)	GALNT13 (4,88)
HSPE1 (4,57)	CEACAM5 (4,75)	PRELP (4,40)
Top 5 Proteine mit erniedrigter Expression		
CRYM (-5,21)	TPSB2 (-6,86)	PERM (-6,36)
MUC2 (-5,05)	CTSG (-5,22)	JCHAIN (-6,13)
OGN (-4,76)	JCHAIN (-5,15)	LTF (-5,66)
ITLN1 (-4,76)	CPA3 (-5,07)	TPSB2 (-5,42)
CLCA1 (-4,44)	MUC2 (-4,92)	CTSG (-4,79)

Abkürzungen: FC (relative Änderung, engl. *fold change*), NCG (*Network of Cancer Genes*).

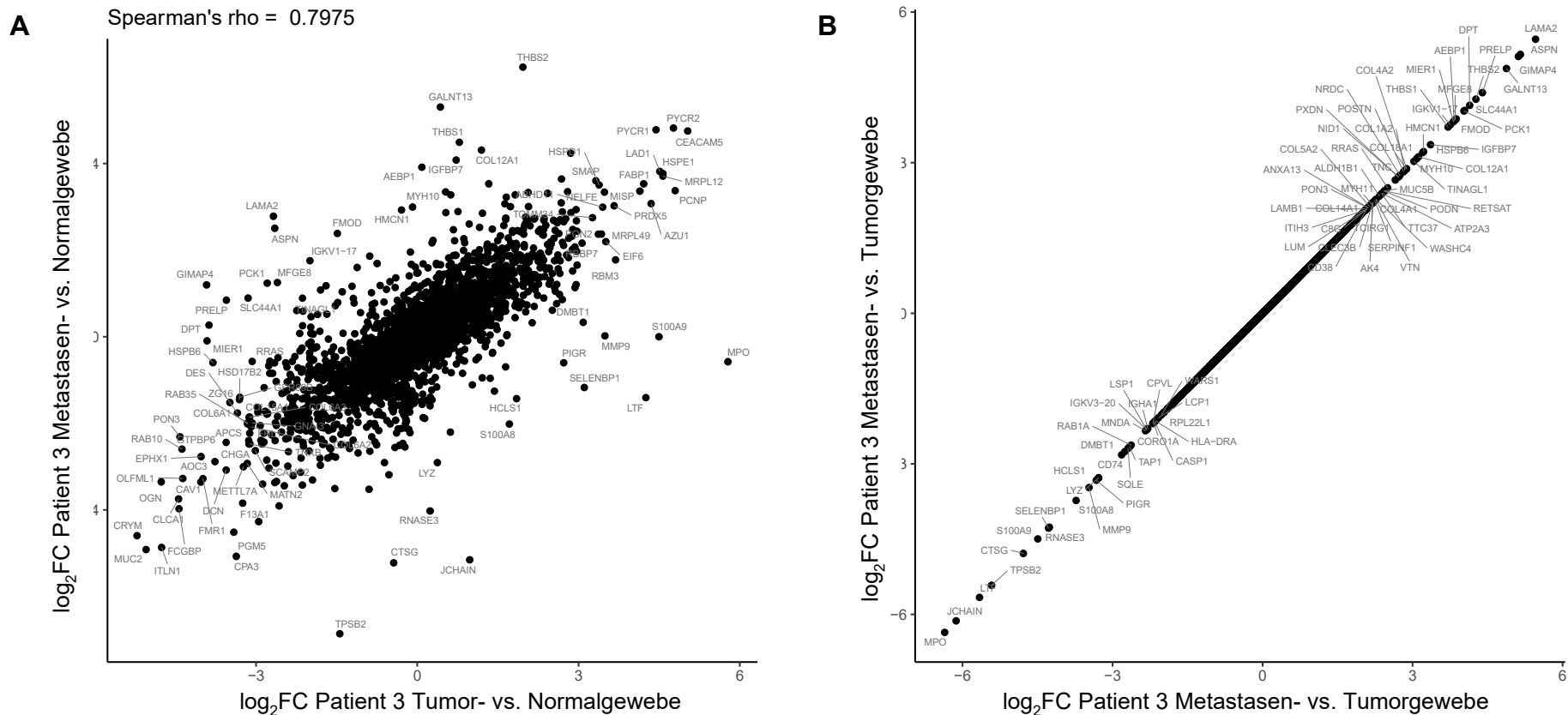


Abbildung 17: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patient 3.

A. Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. Normalgewebe zu Tumor vs. Normalgewebe mit positivem linearem Zusammenhang ρ 0,7975. **B.** Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. Tumorgewebe zu Metastase vs. Normalgewebe.

4.6.1.4 Patientin 4

Die Korrelationsanalyse der Expressionsunterschiede zwischen den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe und Metastasen- vs. Normalgewebe zeigte bei Patientin 4 den niedrigsten positiven linearen Zusammenhang mit $\rho = 0,6854$ (**Abbildung 18**). Während sich zwischen gepooltem Tumor- und Normalgewebe 329 Proteine mit einem $|\log_2FC| > 2$ fanden, waren es zwischen Metastasen- und Normalgewebe 249 Proteine und zwischen Metastase und gepooltem Primarius 155 Proteine. Die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den drei genannten Vergleichen sind in **Tabelle 9** aufgeführt. Hervorzuheben ist unter anderem, dass im malignen Gewebe eine deutlich vermehrte Expression von OLFM4 sowie SRSF3 und TNC ($\log_2FC_{TN} 4,57$; $\log_2FC_{MN} 5,73$) festgestellt wurde. Die beiden letzteren sind Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onkogenen. Außerdem zeigte sich wie bei den übrigen Patienten ebenfalls eine erniedrigte Expression von CLCA1 ($\log_2FC_{TN} -5,69$; $\log_2FC_{MN} -5,70$) im Tumor- und Metastasengewebe. Interessanterweise zeigte der Tumormarker CEAMCA5 lediglich in der Metastase eine relevante Überexpression ($\log_2FC_{TN} -0,35$; $\log_2FC_{MN} 2,99$). Im Vergleich Primarius gegen Metastase fanden sich vier Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onko- bzw. Tumorsuppressorgenen: CHD4 ($\log_2FC_{TN} 2,73$; $\log_2FC_{MN} 0,20$), DEK ($\log_2FC_{TN} 4,96$; $\log_2FC_{MN} -0,22$), MYH9 ($\log_2FC_{TN} 2,69$; $\log_2FC_{MN} -0,21$) und SMARCA4 ($\log_2FC_{TN} 2,71$; $\log_2FC_{MN} 0,30$).

Tabelle 9: Top 5 Proteine mit erhöhter und erniedrigter Expression in den Zweigruppenvergleichen von Patientin 4.

Gelistet sind jeweils die Top 5 Proteine mit erhöhter bzw. erniedrigter Expression in den Vergleichen Tumor- vs. Normalgewebe, Metastasen- vs. Normalgewebe sowie Metastasen- vs. Tumorgewebe gemessen am \log_2FC (in Klammern). Fett markierte Proteine sind Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onko- bzw. Tumorsuppressorgenen.

Tumor- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Normalgewebe	Metastasen- vs. Tumorgewebe
Top 5 Proteine mit erhöhter Expression		
OLFM4 (7,65)	OLFM4 (7,65)	CPS1 (5,11)
SRSF3 (6,93)	TNC (5,73)	RIDA (4,80)
MXRA5 (5,70)	CPS1 (5,04)	LGALS3 (4,12)
PLOD1 (5,63)	SRSF3 (4,93)	HSPE1 (3,91)
MX1 (5,34)	MX1 (4,93)	ASS1 (3,78)
Top 5 Proteine mit erniedrigter Expression		
IGKV1-17 (-6,04)	CPB1 (-7,50)	EPX (-5,52)
CLCA1 (-5,69)	TPSB2 (-6,91)	DEK (-5,18)
HSPB6 (-5,45)	ITLN1 (-6,10)	LUC7L3 (-4,94)
CA2 (-5,39)	CPA1 (-6,10)	MYH11 (-4,85)
CPB1 (-5,20)	KRT86 (-6,09)	MXRA5 (-4,53)

Abkürzungen: FC (relative Änderung, engl. *fold change*), NCG (*Network of Cancer Genes*).

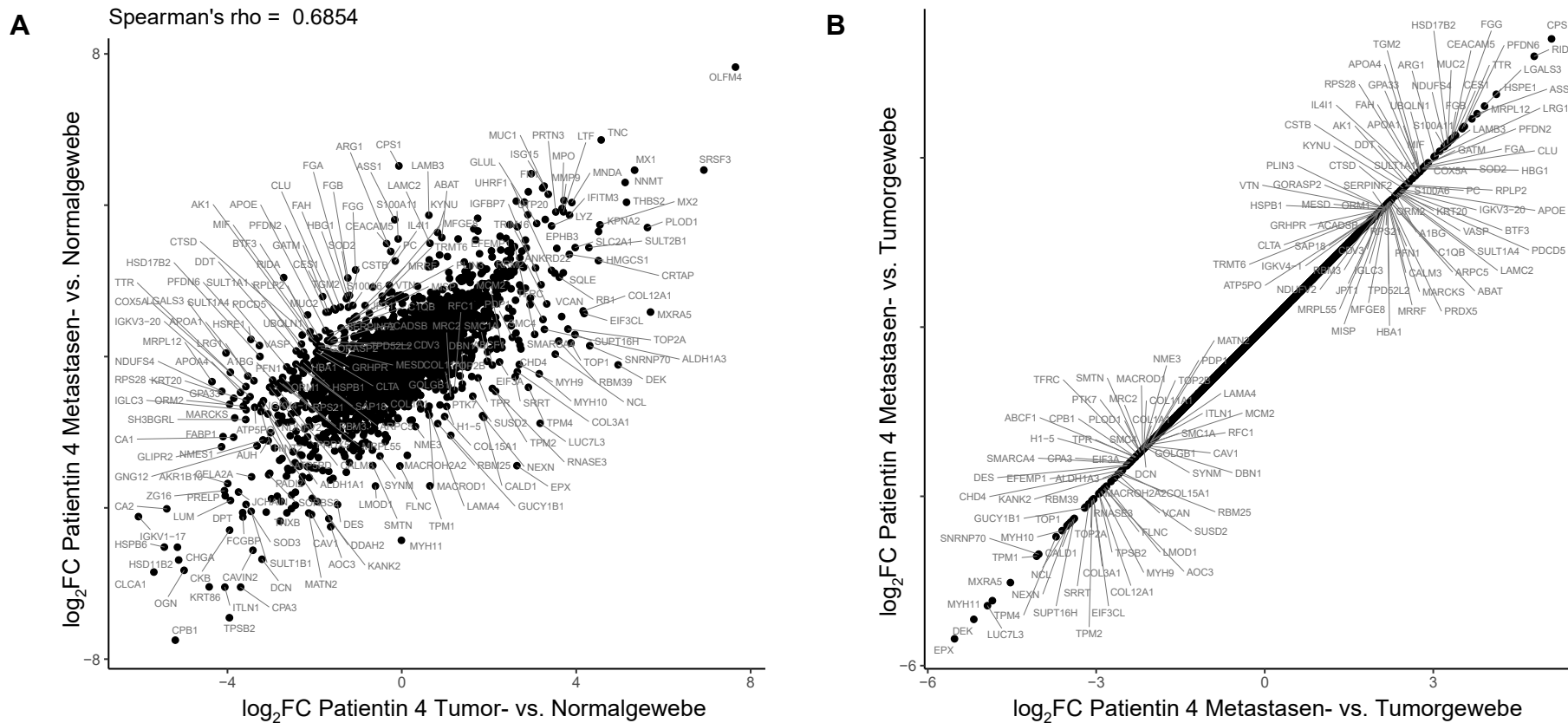


Abbildung 18: Korrelationsanalyse der intraindividuellen Expressionsunterschiede von Patientin 4 mit gepooltem Tumorgewebe.

A. Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. Normalgewebe zu Tumor (gepoolt) vs. Normalgewebe mit positivem linearem Zusammenhang ρ 0,6854. **B.** Korrelationsanalyse der log₂FC von Metastase vs. gepooltem Tumorgewebe zu Metastase vs. gepooltem Tumorgewebe.

4.6.2 Systembiologische Proteinanalyse zwischen einzelnen Patienten

Um über einzelne Proteine hinaus einen Überblick über die Gesamtfunktion des Proteoms zu erhalten, wurden die identifizierten Proteine der einzelnen Proben ihren Genen zugeordnet und gegen die HALLMARK-Gensätze (MSigDB v7.1) mittels GAGE verglichen (**Abbildung 19**). Hierbei wurde der Fokus auf Unterschiede im intraindividuellen Vergleich gelegt und insbesondere auf zunehmende Aktivierungen während der individuellen kolorektalen Tumorprogression geachtet. In der systembiologischen Analyse von Patientin 1 zeigte sich unter anderem eine Anreicherung in der Kategorie „Stoffwechsel“ mit den Gensets „Xenobiotikametabolisierung“ (HALLMARK_XENOBIOTIC METABOLISM), „Glykolyse“ (HALLMARK_GLYCOLYSIS), „Häm-Metabolismus“ (HALLMARK_HEM METABOLISM) und „Oxidative Phosphorylierung“ (HALLMARK_OXIDATIVE PHOSPHORYLATION) sowie „Herunterreguliert durch KRAS-Aktivierung“ (HALLMARK_KRAS SIGNALING DN) aus der Kategorie „Signalweg“.

In der systembiologischen Analyse von Patient 2 zeigte sich unter anderem eine Anreicherung in den Gensets „Angiogenese“ (HALLMARK_ANGIOGENESIS) aus der Kategorie „Entwicklung“, „Komplementsystem“ (HALLMARK_COMPLEMENT), „Koagulation“ (HALLMARK_COAGULATION) und „Allograftabstoßung“ (HALLMARK_ALLOGRAFT REJECTION) aus der Kategorie „Immunsystem“ und „Hochreguliert durch KRAS-Aktivierung“ (HALLMARK_KRAS SIGNALING UP) aus der Kategorie „Signalweg“.

In der systembiologischen Analyse von Patient 3 zeigte sich mit den Gensets „Angiogenese“ (HALLMARK_ANGIOGENESIS), „Epithelial-mesenchymale Transition“ (HALLMARK_EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION) und „Myogenese“ (HALLMARK_MYOGENESIS) vor allem eine Anreicherung in der Kategorie „Entwicklung“. Mit „Apoptose“ (HALLMARK_APOPTOSIS) und „Hypoxie“ (HALLMARK_HYPOXIA) sind außerdem Gensets aus der Kategorie „Mechanismus“ angereichert. Zudem zeigte sich eine Aktivierung des TGFβ-Signalwegs (HALLMARK_TGF BETA SIGNALING).

In der systembiologischen Analyse von Patientin 4 zeigte sich unter anderem eine Anreicherung in den Gensets „Xenobiotikametabolisierung“ (HALLMARK_XENOBIOTIC METABOLISM), „Häm-Metabolismus“

(HALLMARK_HEM METABOLISM) und „Oxidative Phosphorylierung“ (HALLMARK_OXIDATIVE PHOSPHORYLATION) aus der Kategorie „Stoffwechsel“ sowie „Reaktive Sauerstoffspezies-Signalwege“ (HALLMARK_REACTIVE OXYGEN SPECIES PATHWAY) aus der Kategorie „Mechanismus“ und aus der Kategorie „Immunsystem“ die Gensets „Allograftabstoßung“ (HALLMARK_ALLOGRAFT REJECTION), Entzündungsantwort (HALLMARK_INFLAMMATORY RESPONSE) und IL6/STAT3-Signalweg (HALLMARK_IL6 JAK STAT3 SIGNALING). Außerdem waren hier der TNF α /NF- κ B-Signalweg (HALLMARK_TNFA SIGNALING VIA NFKB) sowie der IL2/STAT5-Signalweg (HALLMARK_IL2 JAK STAT5 SIGNALING) vermehrt aktiviert.

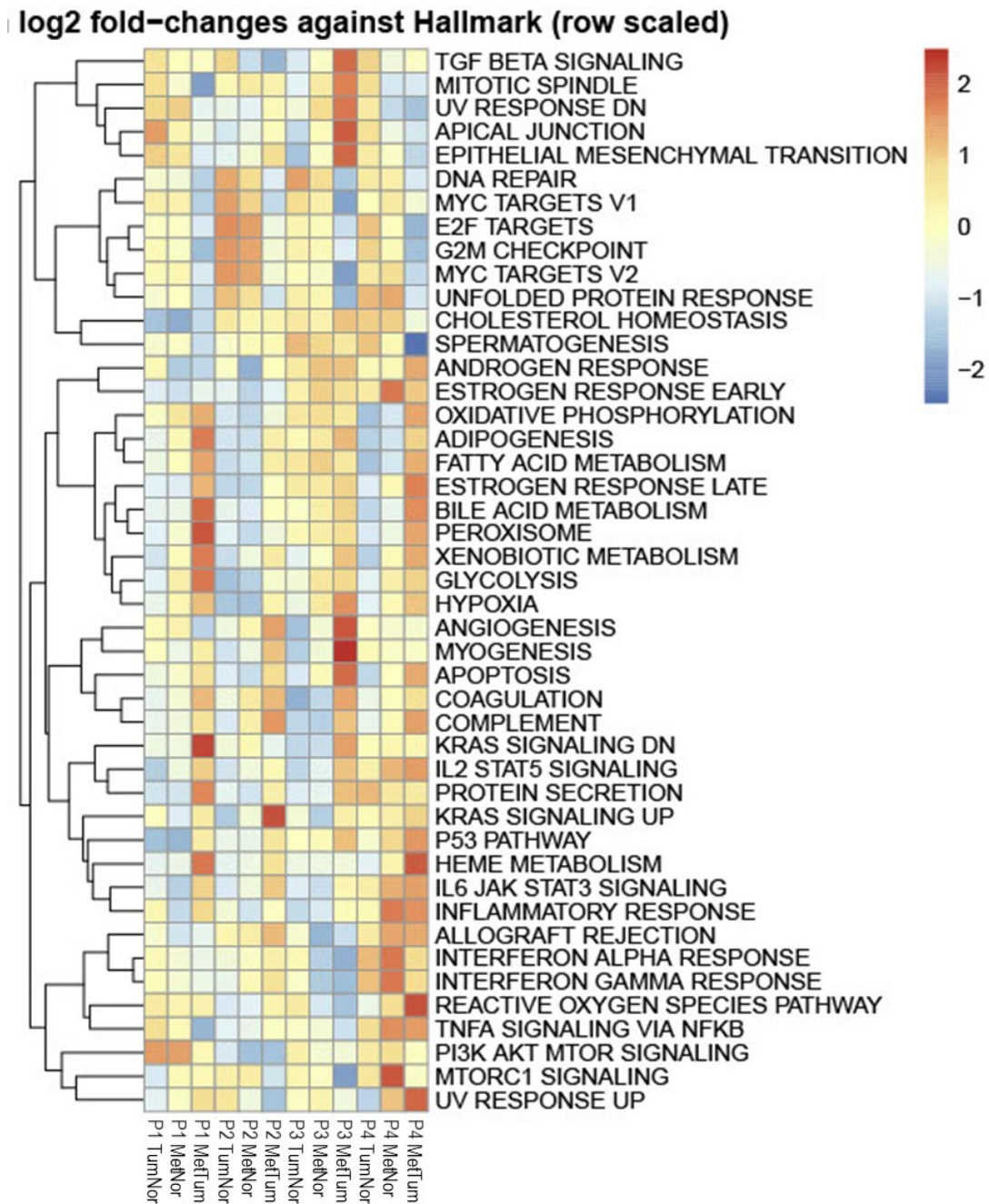


Abbildung 19: Heatmap der Gene Set Enrichment-Analyse (GAGE) der einzelnen Proteinsets.

Darstellt ist der Unterschied als logarithmierter Fold-Change auf einer Farbskala, wobei blau für eine geringere und rot für eine vermehrte Aktivität von biologischen Prozessen bzw. Signalwegen im Vergleich gegen die HALLMARK-Gensätze steht.

4.6.3 Intratumoraler Vergleich der Proteinexpressionsprofile

Die Analyse der sechs Tumorproben von Patientin 4, die verschiedene Bereiche des Primärtumors im Zökum repräsentierten, ermöglichte einen intratumoralen Vergleich der Proteinexpression. Auch hier wurden Analysen der Expressionsunterschiede der Proteinprofile von den einzelnen Tumorproben durchgeführt.

Zur Übersicht sind in **Abbildung 20** alle sechs Korrelationsanalysen der Expressionsunterschiede von Metastase vs. Normalgewebe zu Tumorgewebe 1–6 vs. Normalgewebe von Patientin 4 dargestellt. In allen Korrelationsanalysen zeigten sich positive lineare Zusammenhänge (Range Korrelationskoeffizient ρ 0,3598 – 0,7032). Eine Auswahl von Proteinen, die in mindestens einem der Vergleiche Tumorgewebe 1–6 vs. Normalgewebe oder Metastasen- vs. Tumorgewebe 1–6 unter den Top 5 der vermehrt oder vermindert exprimierten Proteine waren, ist in **Abbildung 21** dargestellt. Hierbei zeigte sich zum einen eine vermehrte Expression im Tumorgewebe der Produkte von im NCG 6.0 annotierten Onkogenen DEK (Range \log_2FC_{TN} 2,44 – 4,99), TNC (Range \log_2FC_{TN} 2,22 – 5,58) und SRSF3 (Range \log_2FC_{TN} 3,22 – 7,15). TNC wurde zudem in der Metastase verglichen mit allen Tumorproben vermehrt exprimiert (Range \log_2FC_{MN} 0,25 – 3,62). Die Expression von DEK hingegen war in der Metastase vergleichbar mit dem Normalgewebe (\log_2FC_{MN} -0,50). Zum anderen fiel eine stark vermehrte Expression von OLMF4 in allen Tumorproben (Range \log_2FC_{TN} 3,22 – 7,85) sowie eine weitere Zunahme (wenngleich unterschiedlich stark) in der Metastase (Range \log_2FC_{MN} 0,00 – 4,63) auf. Im Gegensatz dazu zeigte CLCA1 in allen Tumorproben eine verminderte Expression im Vergleich zum Normalgewebe (Range \log_2FC_{TN} -3,57 – -6,65). Besonders hervorzuheben ist die heterogene Expression des Tumormarkers CEACAM5 in den Tumorproben, denn hier zeigte sich teilweise eine vermehrte, teilweise eine verminderte Expression im Vergleich zum Normalgewebe (Range \log_2FC_{TN} -1,13 – 1,98). Auch zwischen Metastase und Tumorproben waren die Expressionsunterschiede unterschiedlich stark ausgeprägt (Range \log_2FC_{MN} 1,15 – 4,26).

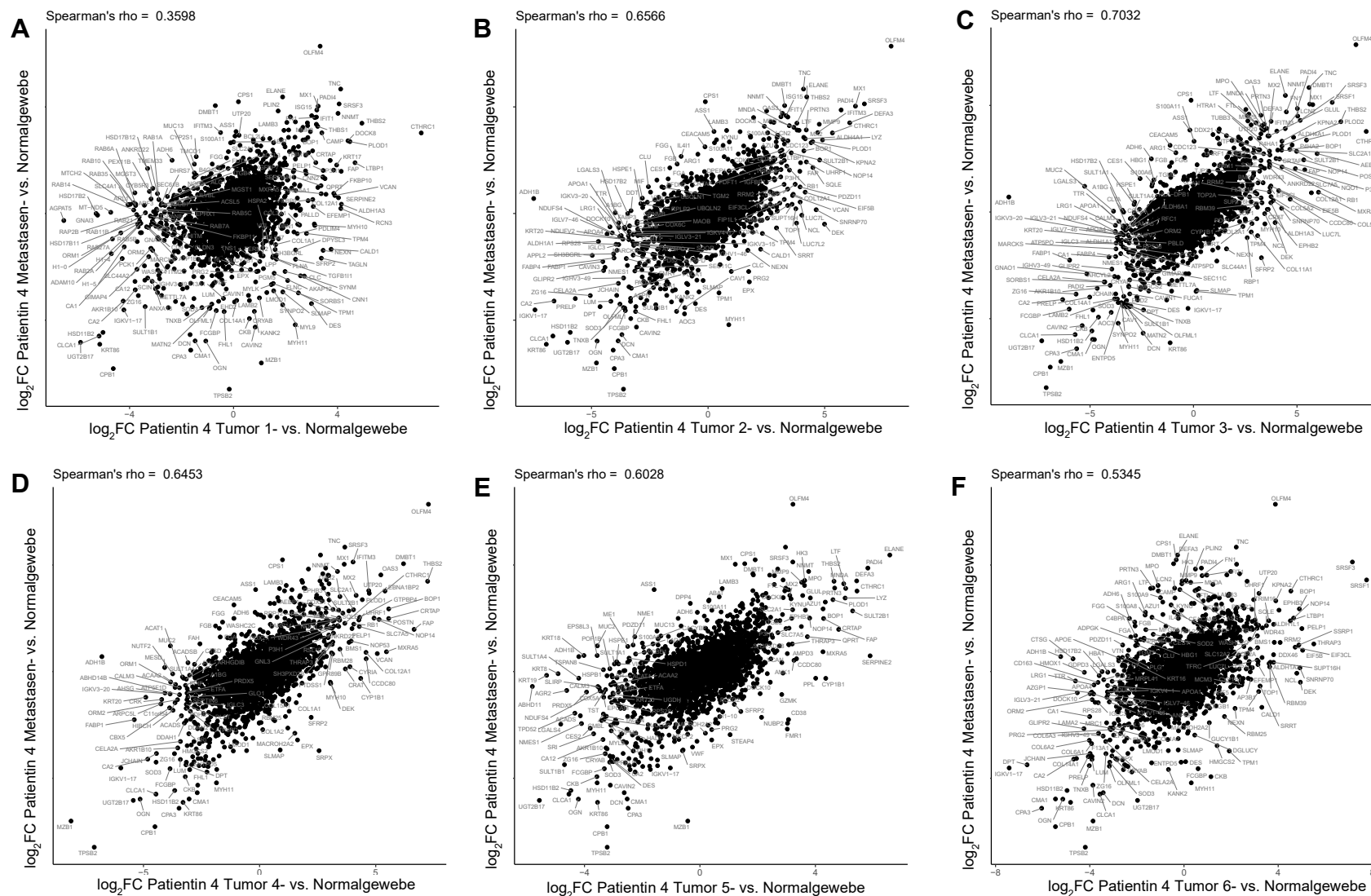


Abbildung 20: Korrelationsanalysen der intratumoralen Expressionsunterschiede von Patientin 4.

Korrelationsanalysen der \log_2FC von Metastase vs. Normalgewebe zu Tumor vs. Normalgewebe der Tumorproben 1–6 (A–F). Zusätzlich angegeben ist jeweils der Korrelationskoeffizient ρ (Range 0,3598 – 0,7032).

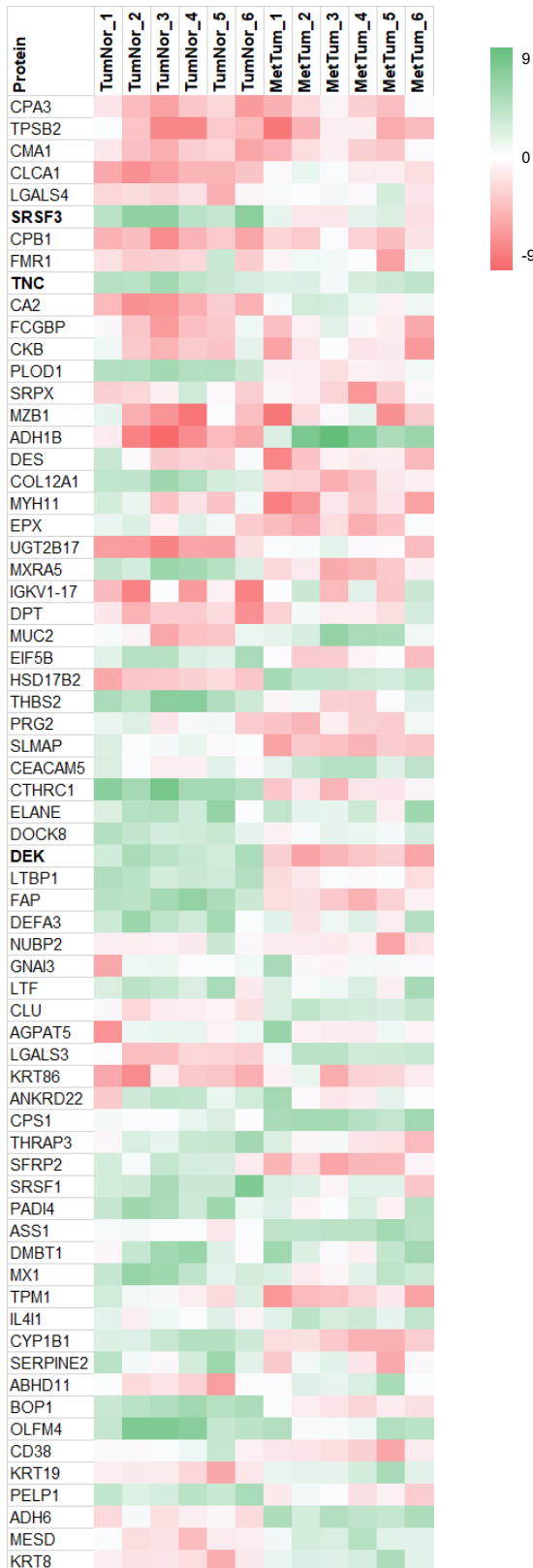


Abbildung 21: Heatmap der Expressionsunterschiede ausgewählter Proteine verschiedener Tumorproben zu Normal- und Metastasengewebe.

Gelistet sind die Proteine, die in mindestens einem Vergleich (Tumor- vs. Normalgewebe oder Metastasen-vs. Tumorgewebe) unter den Top 5 der vermehrt oder vermindert exprimierten Proteine waren. Die Expressionsunterschiede (\log_2FC) sind auf einer Farbskala von grün (vermehrte Expression) bis rot (verminderte Expression) dargestellt. Fett markierte Proteine sind Produkte von im *Network of Cancer Genes* annotierten Onkogenen.

5 Diskussion

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Tumorentitäten und ist für eine Vielzahl krebsbedingter Todesfälle verantwortlich. Insbesondere im metastasierten Stadium geht es mit einer schlechten Prognose einher. Proteomische Biomarker könnten neue Ansätze für Diagnostik, Therapie und Prognose im metastasierten Stadium darstellen, womit sich die vorliegende Arbeit beschäftigt.

In dieser Arbeit konnte zunächst ein neues Protokoll zur Gewinnung von Nucleinsäuren und Proteinen aus Proben von gesunder Kolonmukosa, Kolonkarzinom sowie korrespondierender Lebermetastase erarbeitet werden. Zentraler Bestandteil dieses Protokolls war die Einbindung eines stickstoffgekühlten, semi-automatisierten Aliquotierers, der als einziges verfügbares Instrument ein standardisiertes Vorgehen bei der Probenentnahme aus gefrorenem Gewebe ermöglicht. Anschließend erfolgte die Separierung und Identifikation der extrahierten Proteine über einen Bottom-up-Ansatz mittels LC-MS/MS und über den Top-down-Ansatz mittels 2-D DIGE und MALDI-TOF/TOF. Anschließend wurden intra- und interindividuelle Vergleiche der Expressionsprofile mit Methoden der Bioinformatik durchgeführt. Hierbei wurden vor allem Unterschiede zwischen den Patienten – und nicht zwischen den Gewebeentitäten – festgestellt und validiert, sodass insbesondere patientenindividuelle Ansätze verfolgt und mögliche Proteintargets der individuellen kolorektalen Tumorprogression identifiziert wurden.

5.1 Probenaufbereitung und Anwendung des semi-automatisierten, stickstoff-gekühlten Aliquotierer CXT 350 für die Proteomik

Trotz weiterer technischer Fortschritte und Senkung der Kosten reichen genomische Untersuchungen wie *next generation sequencing* Methoden allein nicht aus, um Krankheitsmechanismen zu erklären und Patienten zu stratifizieren. Weitere Ansätze wie die Proteomik können diese Lücke schließen. So genannte Multi-Omics-Ansätze, also die Kombination aus beispielsweise genomischen, transkriptomischen und proteomischen Untersuchungen, könnten in Zukunft dazu dienen, die Komplexität insbesondere onkologischer Erkrankungen noch besser zu verstehen (John et al., 2020; Vlachavas et al., 2021).

Frisch gefrorenes Gewebe ist nach wie vor der Goldstandard für Multi-Omics Untersuchungen, da es im Gegensatz zu Formalin-fixiertem Gewebe keine

fixationsbedingten Quervernetzungen der Proteine aufweist und weniger DNA/RNA-Degradationen vorkommen (Tanca et al., 2012; Macklin et al., 2020). Allerdings muss frisch gefrorenes Gewebe vor der eigentlichen Analyse zunächst aufgetaut werden, um Aliquots zu entnehmen oder die Histologie zu beurteilen. Durch wiederholte Einfrier- und Auftauzyklen kommt es wiederum zu einem Qualitätsverlust der DNA, RNA und Proteine (Wang et al., 2015; Hu et al., 2017; Ji et al., 2017). Im ersten Teil dieser Arbeit wurde daher ein neuer Prozess unter Einbindung eines semi-automatisierten, stickstoff-gekühlten Aliquotierers zur Gewebeentnahme und Probenaufbereitung aus frisch gefrorenem Gewebe erarbeitet und gegen zwei herkömmliche Varianten der Makrodissektion verglichen.

Im Vergleich zur herkömmlichen Makrodissektion mit verschiedenen Färbemethoden (Ansatz 2 und 3, s. **3.2.2**) konnten mithilfe des semi-automatisierten, stickstoff-gekühlten Aliquotierers CXT 350 (Ansatz 1, s. **3.2.1**) unter optimalen Bedingungen Gewebealiquots gewonnen werden. Wie bereits beschrieben, konnte ein Auftauen der Proben verhindert werden (Mathieson et al., 2016), sodass eine adäquate Qualität (gemessen am A260/280-Quotient für Nukleinsäuren) gewährleistet ist. Ein weiterer Vorteil ist die Objektivierbarkeit des Stanzvorganges hinsichtlich des korrekt entnommenen Gewebeareals durch die anschließenden Kryoschnitte. Diese Möglichkeit bietet sich bei der Makrodissektion nicht. Des Weiteren konnte durch das Stanzen der Anteil von entnommenem Normal- bzw. Tumorgewebe gegenüber einer vollständigen Aufbereitung der Gesamtprobe erhöht werden (vgl. **Tabelle 10** im Anhang). Eine weitere etablierte Technik zur Gewinnung heterogenen Gewebematerials ist die LCM. Sie ermöglicht die Isolation verschiedener Zelltypen, beispielsweise Tumorzellen, peritumorale Stromazellen sowie Epithelzellen, aus ein und demselben Gewebe für intra- und interindividuelle Vergleiche des Proteinexpressionsprofils, ist jedoch auf die Mitarbeit eines erfahrenen Pathologen angewiesen und hat ein ungünstiges Verhältnis von Zeitaufwand zu Proteinmenge (Habermann et al., 2008).

Die Ergebnisse der spektrometrischen Messungen zeigten, dass Qualität und Menge der extrahierten Nukleinsäuren für weitere Analysen zufriedenstellend waren. Mithilfe der EZQ™ Proteinbestimmung konnte zudem gezeigt werden, dass mit allen drei Ansätzen ausreichende Mengen an Proteinen extrahiert werden konnten.

Obwohl sicher noch weiterer Optimierungsbedarf hinsichtlich der Probenaufbereitung besteht, hat sich der CXT 350 bzw. dessen Nachfolgemodell CXT 353 als ein herausragendes Instrument im Biomaterialbank-Setting gezeigt. Aus den gestanzten Aliquots der Proben konnten Nukleinsäuren und Proteine extrahiert werden, deren Qualität für nachfolgende Analysen optimiert wurde. Bereits zuvor konnte gezeigt werden, dass der CXT 350/353 auch für größere Probenmengen geeignet ist und mehrere Aliquots pro Probe stanzen kann (Mathieson et al., 2016). Die Autoren sahen zudem einen entscheidenden Vorteil gegenüber Kryoschnitten darin, dass die Entnahme von einzelnen Stanzen aus verschiedenen Bereichen einer einzelnen Probe möglich ist, z.B. Tumor- und Stromagewebe aus ein und derselben Probe. Dies konnte in dieser Arbeit durch das wiederholte Stanzen nach nicht optimalen Stanzergebnissen belegt werden. Zudem wurde der CXT 350/353 erstmals auch für kolorektales Karzinom- und Lebermetastasengewebe erfolgreich verwendet.

Die unterschiedlichen Werte der Konzentrationen von Nukleinsäuren und Proteinen resultierten am ehesten durch die unterschiedliche Menge und histologische Beschaffenheit an Gewebe, welches für die Extraktion verwendet wurde. Während das Gewebevolumen der Stanze abhängig vom Durchmesser der Stanzsonde (der Hersteller CryoXtract bietet neben den in dieser Arbeit verwendeten 1,5 mm auch 3,0 mm Stanzsonden an) und von der Tiefe der Stanze bzw. der Gewebeprobe ist, hängt das Gewebevolumen aus den Makrodissektionen zum einen von der gewählten Schnittdicke und zum anderen von dem Tumoranteil in der Probe ab. Nachfolgende Anwendungen des ersten Ansatzes haben gezeigt, dass die Tiefe der Gewebeproben etwa 4 mm betrug. Bei einem Durchmesser von 1,5 mm resultiert somit ein Stanzvolumen von ca. 7 μ l. Aufgrund der Verteilung des Tumors innerhalb der Probe war es allerdings teilweise schwierig, ein Areal von mindestens 1,5 mm Durchmesser auszumachen. Daher ist ein entscheidender Vorteil der Makrodissektionen gegenüber der Stanze, dass hier nicht zwangsläufig ein kreisrundes Areal vorhanden sein muss. Allerdings lässt sich durch die individuelle Form der Makrodissektion das Gewebevolumen weniger gut abschätzen.

Insgesamt war der Prozess der Probenaufbereitung nach Ansatz 1 mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden. Pro Triplet wurden drei, im Falle einer Wiederholung des Stanzens vier Arbeitstage benötigt, bis mit den Analysen der

Nukleinsäuren und Proteine begonnen werden konnte. Die Ansätze 2 und 3 konnten pro Triplett an jeweils zwei Arbeitstagen durchgeführt werden. Bei einem größeren Kollektiv würde dieser Unterschied um einiges deutlicher ins Gewicht fallen.

Ebenfalls zu beachten ist, dass der Prozess der Probenaufbereitung nach Ansatz 1, ebenso wie die anderen beiden Ansätze, personenabhängig ist. Durch die Stanze ist zwar ein Teil automatisiert, dennoch muss die Auswahl des Areal und die vorangestellte Teilung des Gewebes manuell erfolgen. In dieser Arbeit wurde der gesamte Prozess der Probenaufbereitung durch die Verfasserin dieser Arbeit durchgeführt, sodass eine Verzerrung durch Unterschiede in der Arbeitstechnik auszuschließen ist.

Trotz des deutlich erhöhten Zeitaufwandes von Ansatz 1 liegt ein eindeutiger Vorteil darin, dass der Erfolg (oder Misserfolg) der Stanze im Nachhinein durch einen erneuten Kryoschnitt objektiviert werden kann. Des Weiteren kommt Ansatz 1 gänzlich ohne Färbung des zu extrahierenden Gewebes aus. Dies ist ein weiterer entscheidender Vorteil gegenüber Ansatz 3, da ein Bias auf die nachfolgenden Analysen durch Gewebefärbungen möglich ist (Craven et al., 2002; Wang et al., 2006; Collaud et al., 2010). Bei vergleichbarer Probenqualität wurde daher Ansatz 1 zur Gewinnung des Materials für die eigentlichen Proteinanalysen verwendet.

5.2 Biomaterialbanken sind Grundlage für die onkologische translationale Forschung

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, wie essenziell der Aufbau und die Instandhaltung von Biomaterialbanken für die medizinische Forschung sein könnte. Die Arbeit basierte auf Gewebeproben, die seit 2007 an der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, gesammelt und standardisiert gelagert wurden. Dennoch fanden sich lediglich sieben Triplets aus Kolon-Normalgewebe, Kolonkarzinom und Fernmetastase. In Anbetracht der Epidemiologie des KRK erscheint diese Zahl unverhältnismäßig gering. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht zwangsläufig die gesamte operative Therapie in derselben Klinik stattfindet und bei jedem Eingriff erneut Material für die Biomaterialbank entnommen werden muss.

Die Wichtigkeit von Biomaterialbanken haben auch gemeinnützige und öffentliche Organisationen erkannt. So förderte die Deutsche Krebshilfe e.V. unter

anderem am Universitätsstandort Lübeck den Aufbau der standortübergreifenden Norddeutschen Tumorbank Darmkrebs (Oberländer et al., 2013). Ebenfalls an der Universität zu Lübeck wurde das Interdisziplinäre Centrum für Biobanking-Lübeck eingerichtet, welches im Rahmen einer Förderung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung seit 2017 mit anderen Biomaterialbanken in der German Biobank Alliance vernetzt wird⁶. Die German Biobank Alliance verdeutlicht zudem, dass für die erfolgreiche Nutzung der Proben auch eine umfangreiche IT-Infrastruktur notwendig ist, die unter Wahrung des Datenschutzes standortübergreifend Daten harmonisiert und Verfügbarkeitsabfragen ermöglicht (Schüttler et al., 2021).

Im Gegensatz zur prospektiven Sammlung von Proben für einzelne Studien können Biomaterialbanken den entscheidenden Vorteil bieten, dass das Vorhandensein von Proben mit den dazugehörigen klinischen Parameter bereits im Studiendesignprozess abgefragt werden kann (Hewitt, 2011). Für die erfolgreiche Nutzung der Proben für die translationale Forschung müssen diese Biomaterialbanken jedoch hochstandardisiert sein, um die Qualität der Proben zu garantieren. Dazu gehört auch die Einrichtung eines Qualitätsmanagementsystems sowie die Harmonisierung von Prozessabläufen, was auch in der Norddeutschen Tumorbank Darmkrebs realisiert wurde (Oberländer et al., 2013). Durch die Einhaltung eines strengen zeitlichen Ablaufs für die Probenasservierung, welcher den Empfehlungen von TuBaFrost (Mager et al., 2007) entspricht, konnte die präanalytische Probenqualität in der Arbeit sichergestellt werden.

5.3 Globale Interpretation der Proteinexpression während der kolorektalen Tumorprogression

Die Auswertung der Proteinexpressionsprofile mittels Hauptkomponentenanalyse zeigte auf, dass sich lediglich die Proben aus gesunder Kolonmukosa unterschiedlicher Patienten ähneln. Während der kolorektalen Tumorprogression, das heißt im Tumor- und Metastasengewebe, zeigte sich hingegen ein

⁶ <https://www.biobank.uni-luebeck.de/startseite/netzwerke-kooperationen.html> (aufgerufen am 01.11.2021)

ausgeprägtes Clustering nach Patienten und nicht nach Gewebeentitäten. Auffallend waren dabei die Patienten 3 und 4. Hier zeigte sich in der Hauptkomponentenanalyse eine räumliche Nähe der Proteinexpressionsprofile beider Tumor- und Metastasenproben (vgl. **Abbildung 11**). Interessanterweise wiesen diese beiden Patienten in ihrem klinisch-pathologischen Phänotypen dennoch Unterschiede auf: Während sich Patient 3 (männlich) durch einen linksseitigen Primarius und ein Gesamtüberleben von mindestens 96 Monaten auszeichnete, hatte Patientin 4 (weiblich) einen rechtsseitigen Primarius und mit 16 Monaten das schlechteste Gesamtüberleben im Patientenkollektiv (vgl. **Tabelle 3** und Kasuistiken der Patienten im Anhang **8.2**). Diese Divergenz könnte auf die mögliche Rolle des proteomischen Phänotypen zur Stratifizierung bei Therapieentscheidungen hinweisen. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass viele Therapeutika auf Proteinebene ansetzen, hätten beide Patienten möglicherweise von derselben zielgerichteten Therapie profitiert. Es ist jedoch auch denkbar, dass posttranslationale Modifikationen, die mit den angewendeten Methoden nicht detektiert wurden, den Phänotypen beeinflussen (Karve und Cheema, 2011). Das Clustering-Verhalten hebt die Rolle der in dieser Arbeit durchgeführten Einpatientenvergleiche – im Gegensatz zu alleinigen patientenübergreifenden Vergleichen der Gewebeentitäten wie bei der Herangehensweise von Kim et al. (2019) – als zielführenden Ansatz zur Identifikation von Proteinen des kolorektalen Karzino- und Metastagenese hervor.

5.4 Tumorheterogenität und der Einsatz von Matched-Pair Analysen in der Proteomik

In dieser Arbeit konnte durch die Auswertung der Proteinexpressionsprofile verschiedener Bereiche des Primärtumors von Patientin 4 eine deutliche intratumorale Tumorheterogenität gezeigt werden. Außerdem zeigten die Vergleiche zwischen den vier Patienten eine deutliche interindividuelle Tumorheterogenität.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit denen anderer Untersuchungen. Bereits bei der Verteilung der klinisch-pathologischen Charakteristika besteht beim KRK eine deutliche interindividuelle Heterogenität. Typischerweise haben linksseitige Tumoren im Vergleich zu rechtsseitigen eine bessere Prognose im fortgeschrittenen

Stadium, zeigen ein besseres Ansprechen auf die herkömmlichen Therapieprotokolle und treten häufiger bei Männern auf (Baran et al., 2018). Auch im ausgehenden Kollektiv (n = 5) dieser Arbeit lässt sich dieser Trend bestätigen. So hatten alle drei männlichen Patienten einen linksseitigen Primarius und ein deutlich besseres Gesamtüberleben als die zwei weiblichen Patientinnen, die beide einen rechtsseitigen Primarius aufwiesen.

Ein weiteres Element der interindividuellen Heterogenität ist die Unterteilung in molekulare Typen nach den Consensus Molecular Subtypes nach Guinney et al. (2015). Der CMS hat Einfluss sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf das Ansprechen auf unterschiedliche Therapieschemata (Okita et al., 2018; Lenz et al., 2019; Stintzing et al., 2019; Stahler et al., 2021).

Die intratumorale Heterogenität des Proteoms von KRK, wie sie exemplarisch an Patientin 4 dargestellt wurde, konnte in der Untersuchung von Expressionsprofilen von Proteinen aus Invasionsfront, Zentrum und Ulkus nachgewiesen werden (Sugihara et al., 2013). Turtoi et al. (2014) zeigten, dass auch das Proteom kolorektaler Lebermetastasen eine intratumorale Heterogenität aufweist. Sie beschrieben ebenfalls eine zonale Gliederung des Proteinexpressionsprofils mittels MALDI-Imaging.

Die intratumorale Heterogenität kann sich klinisch auf das Ansprechen auf Chemo- und Immuntherapien auswirken (Gerlinger et al., 2012; Vitale et al., 2021). Mitunter wird die (Immun-)Histopathologie des untersuchten Areals des Malignoms in die Therapieplanung einbezogen. Insbesondere bei Patienten, die eine neoadjuvante oder alleinige Chemo- oder Immuntherapie erhalten und denen daher zumeist nur eine Biopsie entnommen wird, kann dies zu einem Bias führen (Seoane und De Mattos-Arruda, 2014). Während der Chemo- oder Immuntherapie kommt es nachfolgend durch den Selektionsdruck zu einer zeitlichen Tumoheterogenität, also zu einer veränderten Population der Subklone, da diese dem Darwin'schen Grundsatz *survival of the fittest* folgen. Jene Subklone, die Resistenzen gegen die eingesetzte Chemo- oder Immuntherapie aufweisen, dominieren und können zu einem Therapieversagen und Progress der Erkrankung führen (Jamal-Hanjani et al., 2015). Als prominentes Beispiel ist hier der *KRAS*-Mutationsstatus beim KRK zu nennen, der Einfluss auf das Ansprechen einer Immuntherapie mit Anti-EGFR-Antikörpern wie Cetuximab und Panitumumab hat (Karapetis et al., 2008). Die Zugabe von Anti-EGFR-Antikörpern zu etablierten Chemotherapieprotokollen wie

beispielsweise FOLFOX führt bei Patienten mit *KRAS*-Wildtyp zu einem signifikant längeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben. Bei Patienten hingegen, die eine *KRAS*-Mutation aufweisen, kann diese Kombinationstherapie möglicherweise sogar zu einem schlechteren Überleben als die alleinige Chemotherapie führen (Douillard et al., 2013; Bokemeyer et al., 2015). Dies ist von hoher Bedeutung, da eine *KRAS*-Mutation bei ca. 38 % aller KRK-Patienten nachweisbar ist, zumeist in Codon 12 oder 13 (Knijn et al., 2011). Nicht verwunderlich ist daher auch die Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie, den Mutationsstatus vor Beginn der Erstlinientherapie zu bestimmen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Da Unterschiede im Mutationsstatus gehäuft zwischen Primarius und Lymphknotenmetastase sowie zwischen Tumorzentrum und Invasionsfront auftreten (Baldus et al., 2010), überrascht es jedoch, dass die Leitlinie keine Empfehlung zur Anzahl und Lokalisation von Biopsien für die molekularpathologischen Untersuchungen gibt. Eine wertvolle Ergänzung zur konventionellen gezielten Gewebebiopsie kann hierbei die sogenannte Flüssigbiopsie (engl. *liquid biopsy*) sein, die die zellfreie DNA, RNA sowie Proteine aus im Blut zirkulierenden Tumorzellen untersucht und Gegenstand aktueller Forschung ist (Haupts et al., 2019; Hoshino et al., 2020). Außerdem ist zu betonen, dass es sich beim *KRAS*-Mutationsstatus (wie auch bei allen anderen molekularpathologischen Untersuchungen im klinischen Setting) um einen genomischen Marker handelt, wohingegen der abgeleitete therapeutische Ansatz der EGFR-Inhibition auf Proteinebene stattfindet. Vor dem Hintergrund der Diskordanz zwischen Genotyp und proteomischem Phänotyp erscheint es umso wichtiger, in Zukunft verstärkt nach Proteinmarkern für Diagnostik, Therapie und Prognose zu suchen (Zhang et al., 2014).

Die zunehmenden Erkenntnisse im Bereich der Tumorerheterogenität stellen die Frage nach den Unterschieden im Genom und auch Proteom zwischen Primärtumor und dessen Metastasen. Sogenannte Matched-pair-Analysen untersuchen Proben verschiedener Tumorstadien und -lokalisationen desselben Patienten, z.B. Primärtumor und korrespondierende Fernmetastase. Analog zur Untersuchung der Tumorerheterogenität wurden die Matched-pair-Analysen anfänglich vor allem auf Genomebene durchgeführt. Aufgrund der Adenom-Karzinom-Sequenz des KRK wurden die Schlüsselgene besonders häufig untersucht. Vor allem *KRAS*-Mutationen scheinen eine hohe Homogenität zwischen Primarius und

Lebermetastase aufzuweisen (Zauber et al., 2003; Baldus et al., 2010; Knijn et al., 2011). Allerdings gibt es auch konträre Ergebnisse (Albanese et al., 2004).

Auch bei der Untersuchung des *HER2*-Status mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung sowie Immunhistochemie bei Patienten mit KRK und gepaarter Fernmetastase zeigten sich in fast 15 % der Fälle Unterschiede zwischen Primarius und Metastase (Lee et al., 2014). Zwar hat das Vorhandensein einer Überexpression von *HER2*-neu derzeit noch keinen unmittelbaren Einfluss auf die Erstlinientherapie des KRK, dennoch gibt es Hinweise, dass auch diese Patienten nicht oder nur schlecht auf eine Immuntherapie mit EGFR-Antikörpern ansprechen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Neben diesen sehr punktuellen Untersuchungen bestimmter Gene konnten durch den technischen Fortschritt im Verlauf auch komplette Exome sequenziert werden (Joung et al., 2017; Wei et al., 2017).

Im Bereich der Genomik scheinen sich Matched-pair-Analysen bereits etabliert zu haben. Diese Arbeit ist nach derzeitigem Wissenstand jedoch die erste Proteomanalyse, die neben gepaarten Proben von Primarius und Metastase auch gesunde Kolonmukosa aus gefrorenem Gewebe individuell untersucht. Hier zeigten sich zwischen den gepaarten Proben von Primarius und Metastase nur geringe Unterschiede in den Proteinexpressionsprofilen. Kim et al. (2019) untersuchten zwar mittels 2-DE ein Set aus fünf KRK mit gematchten Lebermetastasen, führten jedoch keine Vergleiche mit gesunder Kolonmukosa durch.

5.5 Systembiologische Analyse der Proteinexpressionsprofile

Die *Generally Applicable Gene Set Enrichment*-Analysen (GAGE) wurden genutzt, um zunächst eine Übersicht über die identifizierten Proteine zu erhalten sowie mögliche molekulare Abläufe und biologische Prozesse während der kolorektalen Tumorprogression aufzuzeigen.

Es zeigte sich eine deutliche patientenindividuelle Heterogenität der Prozesse, die jedoch zu einem ähnlichen Phänotyp – dem metastasierten KRK – führen (vgl. **Abbildung 19**). Insbesondere Signalwege, die bekanntermaßen eine Rolle in der kolorektalen Tumorprogression spielen, fielen hierbei auf und zeigten unterschiedliche Aktivierungen pro Patient. Dazu gehören unter anderem der TGF β -

Signalweg (Itatani et al., 2019), der NF- κ B-Signalweg (Soleimani et al., 2020) und der IL2/STAT5-Signalweg (Xiong et al., 2009).

Auch weitere biologische Prozesse wiesen eine ausgeprägte interindividuelle Heterogenität auf. So zeigten die Patientinnen 1 und 4 vor allem Funktionen aus der Kategorie „Stoffwechsel“ angereichert (Patientin 4 außerdem auch „Immunsystem“), Patient 2 hingegen die Kategorien „Immunsystem“ und „Entwicklung“, und Patient 3 überwiegend „Entwicklung“. Möglicherweise sind jeweils einige wenige Signalwege bzw. biologische Prozesse dominant und treiben den individuellen Krankheitsprogress voran. Das Wissen über die molekularen Subtypen des KRK nach Guinney et al. (2015) stützt diese Hypothese. Wenngleich die Analysen für eine exakte Zuordnung zu den Subtypen nicht ausreichen, so lässt sich insbesondere Patientin 4 dem CMS3 zuordnen, welcher sich ebenso wie die Patientin durch eine Anreicherung metabolischer Prozesse und *KRAS*-Mutationen auszeichnet. Patient 3 zeigt in der Metastase mit einer Anreicherung von Angiogenese, Complement, EMT und TGF β -Signalweg typische Merkmale von CMS4, weist jedoch entgegen der Ergebnisse von Guinney et al. (2015) ein gutes Gesamtüberleben auf. Interessanterweise zeigte sich bei den zwei Patienten mit linksseitigem Primarius eine Steigerung der Angiogenese. Dies fügt sich in die bestehende Evidenz ein, dass solche Patienten ein besseres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben unter Kombinationstherapie mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab haben als jene mit rechtsseitigem Primarius (You et al., 2019). Den Kasuistiken (s. 8.2) ist zu entnehmen, dass die Patienten 1, 2 und 4 eine Therapie mit Bevacizumab erhalten haben (bei Patient 3 lagen keine weiteren Informationen zur Art der adjuvanten Therapie vor). Von diesen hatte nur Patient 2 einen linksseitigen Primarius und hebt sich mit einem Überleben von 79 Monaten deutlich von Patientin 1 (28 Monate) und Patientin 4 (16 Monate) ab.

5.6 Heterogenes Verhalten des Tumormarker CEACAM5

Unter den mittels LC-MS/MS identifizierten Proteinen wurde auch der Tumormarker CEACAM5 (oft auch CEA genannt) identifiziert, der im klinischen Alltag routinemäßig Anwendung findet. Die Expression von CEACAM5 im untersuchten Kollektiv war von einer intra- und interindividuellen Heterogenität gekennzeichnet. Die intra- und interindividuelle Heterogenität der CEACAM5-Gewebeexpression

konnte bereits nachgewiesen werden (Gonzalez-Exposito et al., 2019; Zhu et al., 2021), sodass der Nachweis im vorliegenden Kollektiv als Positivkontrolle für die Methodik gewertet werden kann. Wenngleich im klinischen Setting der Serumspiegel und nicht die Gewebeexpression bestimmt wird, betont dieses Ergebnis die eingeschränkte klinische Aussagekraft von CEACAM5. Mit einer Sensitivität von 43 % ist es nicht zur Früherkennung von KRK geeignet (Carpelan-Holmstrom et al., 1995). Auch zur Erkennung von Rezidiven ist es mit einer Sensitivität von 71 % bei einer Spezifität von 88 % als alleiniger Parameter nicht geeignet (Nicholson et al., 2015). Diese Zahlen betonen nochmals, dass neue diagnostische, prognostische und therapeutische Proteintargets identifiziert und im Verlauf validiert werden müssen.

5.7 Mögliche diagnostische, prognostische und therapeutische Proteintargets der kolorektalen Tumorprogression

Durch die Anwendung von zwei verschiedenen, komplementären Methoden zur Identifikation von Proteinen, der LC-MS/MS sowie der 2-D DIGE mit anschließender MALDI-TOF/TOF, erfolgte bereits eine Validierung der globalen Proteinexpression. Mittels LC-MS/MS wurden 2.686 Proteine identifiziert, in der 2-D DIGE / MALDI-TOF/TOF waren es 1.334 Proteine. In den Zweigruppenvergleichen nach Gewebeentitäten fanden sich in der LC-MS/MS bzw. 2-D DIGE / MALDI-TOF/TOF zwischen Tumor- und Normalgewebe 71 bzw. 281 und zwischen Metastasen- und Tumorgewebe 0 bzw. 31 signifikant unterschiedlich exprimierte Proteine. In den Hauptkomponentenanalysen beider Methoden zeigte sich bei Primarius und Metastase ein deutliches Clustering nach Patienten und nicht nach Gewebeentitäten. In der Schnittmenge der im Zweigruppenvergleich Tumor- vs. Normalgewebe signifikant unterschiedlich exprimierten und sowohl mittels LC-MS/MS als auch 2-D DIGE / MALDI-TOF/TOF identifizierten Proteine fanden sich mit Albumin, Alpha-1-Typ-VI-Kollagen, anorganische Pyrophosphatase 1 und Proliferating Cell Nuclear Antigen eine Reihe von Proteinen, deren Expressionsverhalten während der kolorektalen Karzinogenese bereits von anderen Autoren evaluiert wurde und welche die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen (Yang et al., 1996; Tomonaga et al., 2004; Kuramitsu und Nakamura, 2006; Yang et al., 2012).

Im Folgenden wird eine Auswahl an Proteinen auf ihre Rolle in der kolorektalen Karzinogenese und Tumorprogression, das heißt der Progress zu einer metastasierten Erkrankung, sowie ihre Anwendung als diagnostische, prognostische oder therapeutische Targets diskutiert. Die Auswahl basierte auf den Expressionsunterschieden der LC-MS/MS-Proteinprofile der einzelnen Patienten und einer Literaturrecherche.

5.7.1 Der Tumorsuppressor CLCA1 ist unterexprimiert in der kolorektalen Karzinogenese

Als eine der wenigen Gemeinsamkeiten der untersuchten Patienten zeigte der intestinale Calcium-aktivierte Chloridkanal Regulator 1 (CLCA1) in allen intraindividuellen Vergleichen im malignen Gewebe eine deutlich geringere Expression als in der gesunden Kolonmukosa (Range \log_2FC_{TN} -6,61 – -3,75; Range \log_2FC_{MN} -6,30 – -3,75). CLCA1 ist das Genprodukt von *CLCA1* (1p22.3). Physiologisch wird es in den intestinalen Krypten und Becherzellen exprimiert, wo es die Calcium-abhängigen Chloridkanäle aktiviert und vor allem an der Schleimregulation beteiligt ist (Gruber et al., 1998; Hu et al., 2019). Die Proteinexpression scheint auf Dünn- und Dickdarm beschränkt zu sein (Human Protein Atlas, 2021b). Von einer verminderten Expression von CLCA1 während der kolorektalen Karzinogenese wurde bereits berichtet (Bustin et al., 2001; Yang et al., 2013), sodass sich dieses Ergebnis in die bestehende Evidenz einreicht. Die tumorsuppressive Funktion von CLCA1 beruht auf einer Hemmung der EMT sowie des Wnt/ β -Catenin-Signalweges. Es begünstigt die Differenzierung und hemmt die Proliferation (Yang et al., 2013). Bei einer verminderten Expression von CLCA1 werden Migration und Invasion begünstigt (Li et al., 2017). CLCA1 wurde in unterschiedlichen Studien bereits als prognostischer Faktor identifiziert. Ein niedriges Expressionsniveau im Gewebe war signifikant mit einem schlechteren Überleben sowie fortgeschrittenen Krankheitsstadien assoziiert (Yang et al., 2015; Wei et al., 2020; Human Protein Atlas, 2021a). Auch dies deckt sich mit dem Ergebnis dieser Arbeit, da bei allen Patienten eine metastasierte Erkrankung vorlag. Da der Expressionsunterschied lediglich zwischen gesundem und malignem Gewebe nicht jedoch zwischen Primarius und Metastase präsent war, ist davon auszugehen, dass CLCA1 generell an der Karzinogenese und nicht spezifisch an

der Metastagenese beteiligt ist. Die exakten Mechanismen der verminderten Expression von CLCA1 müssen detaillierter beleuchtet werden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die kurzkettige Fettsäure Butyrat, die in kolorektalen Krebszellen bekanntermaßen anti-proliferativ, pro-apoptotisch und pro-differenzierend wirkt, eine Hochregulation der CLCA1-Expression und in der Folge eine Inhibierung der Karzinogenese vermittelt (Yang et al., 2013).

5.7.2 Tenascin C formt eine metastatische Nische

In allen vier Patienten war eine unterschiedlich stark ausgeprägte Zunahme der Expression von Tenascin C (TNC) während der kolorektalen Tumorprogression zu beobachten (Range \log_2FC_{TN} 0,62 – 6,52; Range \log_2FC_{MN} 2,49 – 5,73). Das Produkt des *TNC*-Gens (9q33.1) ist Bestandteil der extrazellulären Matrix und spielt vor allem in der Embryogenese eine entscheidende Rolle. Insbesondere an der Gastrulation und Neurulation ist es beteiligt. Eine vermehrte Expression ist jedoch auch im Rahmen der Wundheilung zu beobachten (Erickson und Bourdon, 1989).

TNC ist ein Zielgen von β -Catenin (Beiter et al., 2005). Die Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalweges in Folge des APC-Funktionsverlustes zu Beginn der kolorektalen Karzinogenese führt also auch zu einer vermehrten Expression von TNC. Gleichzeitig fungiert TNC auch als Aktivator des Wnt-Signalweges, indem es die Expression des Wnt-Inhibitors Dickkopf-1 herunterreguliert (Saupe et al., 2013). Durch die Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalweges begünstigt TNC die EMT und somit die Invasion und Proliferation von Tumorzellen (Yang et al., 2018; Qian et al., 2019).

Pulmonale Mikrometastasen des Mammakarzinoms sezernieren TNC und schaffen sich ihre metastatische Nische, bis die umliegenden Stromazellen ausreichend TNC freisetzen (Oskarsson et al., 2011). Auch metastasierende KRK-Zellen zeigten *in vitro* eine vermehrte Sekretion von TNC (Ji et al., 2013). Takahashi et al. (2013) konnten dies auch *in vivo* nachweisen und mit einer gesteigerten EMT assoziieren. Auch im KRK scheint TNC somit an der Ausbildung einer metastatischen Nische beteiligt zu sein.

Eine zunehmende Expression von TNC während der kolorektalen Tumorprogression wurde bereits beschrieben und korreliert mit Lymphknoten- und Fernmetastasierung (Sethi et al., 2015; Li, M et al., 2016). Die Ergebnisse dieser

Arbeit, in der ausschließlich Proben von metastasierten KRK untersucht wurden, ordnen sich daher in die bestehende Evidenz ein. Da die EMT vorwiegend an der Invasionsfront abläuft und weniger im Tumorzentrum stattfindet, sind die interindividuellen Schwankungen der Expressionsunterschiede möglicherweise auf unterschiedliche Entnahmeort der Gewebeprobe zurückzuführen.

TNC könnte ein vielversprechendes therapeutisches Target sein. Die Inhibierung von TNC führte *in vitro* zu einem verminderten Wachstum von Mammakarzinomen (Wawrzyniak et al., 2020). Hervorzuheben ist, dass die physiologische Stammzellnische in Abwesenheit von TNC keine signifikanten Funktionseinschränkungen aufweist (Oskarsson et al., 2011). Insbesondere inapparente Mikrometastasen, die zum Zeitpunkt einer Operation im Staging noch nicht detektiert werden können, könnten durch die Inhibierung von TNC daran gehindert werden, im Verlauf zu einem Progress der Erkrankung zu führen. Erste therapeutische Studien mit anti-TNC-Antikörpern, deren Ergebnisse jedoch noch nicht veröffentlicht wurden, gibt es vor allem beim Glioblastom, aber auch anderen Malignomen⁷.

5.7.3 SRSF3 ist ein kolorektales Onkogen

Serine and arginine rich splicing factor 3 (SRSF3) konnte in den intraindividuellen Vergleichen von Patient 2 und Patientin 4 als differentiell exprimiertes Protein während der kolorektalen Tumorprogression identifiziert werden (Range \log_2FC_{TN} 2,94 – 6,93; Range \log_2FC_{MN} 4,93 – 4,96). In Patientin 4 zeigte sich eine vermehrte Expression in beiden malignen Geweben verglichen mit dem Normalgewebe, jedoch mit der höchsten Expression im Primarius. Das vom Gen *SRSF3* (6p21.31–p21.2) kodierte Onkoprotein fungiert als Spleißfaktor, der die Exone beim alternativen Spleißen einschließt (Xiao et al., 2016). *SRSF3* ist ein Zielgen des Wnt/ β -Catenin-Signalweges (Goncalves et al., 2008).

Eine Überexpression von SRSF3 wurde bereits in verschiedenen Malignomen festgestellt, darunter auch das KRK (Wang et al., 2020). SRSF3 entfaltet seine pro-onkogene Wirkung auf unterschiedliche Weise. Zum einen kommt es in vielen

⁷ Suche clinicaltrials.gov mit den Schlagworten „TNC“ und „Cancer“ am 21.11.2021

Karzinomen zu einer gesteigerten Koexpression von SRSF3 und dem Interleukin enhancer binding factor 3 (ILF3) mit vermehrtem alternativem Spleißen von proliferativen ILF3-Isoformen (Jia et al., 2019). Zum anderen begünstigt eine gesteigerte Expression von SRSF3 die Energiegewinnung durch anaerobe Glykolyse, da vermehrt die Isoform M2 der Pyruvatkinase gespleißt wird (Kuranaga et al., 2018).

Mehrere Untersuchungen konnten bereits zeigen, dass ein Knockdown von SRSF3 Proliferation, Migration und Überleben von KRK hemmt (Kurokawa et al., 2014; Wang et al., 2020). Auch eine Chemosensibilisierung für Paclitaxel konnte durch die Inhibierung von SRSF3 *in vitro* gezeigt werden (Sun et al., 2019). Ein therapeutischer Nutzen von SRSF3 erscheint vor diesem Hintergrund als möglich und sollte weitergehend untersucht werden.

5.7.4 Olfactomedin 4 als individueller Marker der kolorektalen Karzinogenese

Olfactomedin 4 zeigte in der Analyse der Expressionsunterschiede von Patientin 4 eine deutliche Zunahme der Expression während der individuellen kolorektalen Tumorprogression (Range \log_2FC_{TN} 3,22 – 7,85; Range \log_2FC_{MT} 0 – 4,63). Das von *OLFM4* (13q14.3) kodierte Glykoprotein OLFM4 ist im Extrazellulärraum durch die Interaktion mit Cadherinen an der Zelladhäsion beteiligt (Liu et al., 2006). Es ist anzunehmen, dass OLFM4 nach Glykosylierung sezerniert wird, da sich intrazellulär eine 55 kDa-Variante und extrazellulär eine 72 kDa-Variante nachweisen ließen (Besson et al., 2011). Seine anti-apoptotische Eigenschaft konnte bereits in Zellkulturexperimenten belegt werden, in denen OLFM4 durch eine Inhibierung der Cytochrom c-Freisetzung sowie der Caspaseaktivierung vor allem die mitochondrialen Apoptosewege hemmte (Zhang et al., 2004). Auch eine proinflammatorische Wirkung konnte nachgewiesen werden (Ren et al., 2021). OLFM4 wird in der gesunden Kolonmukosa überwiegend in den Krypten exprimiert und ist ein Marker für die Stammzellnische (van der Flier et al., 2009). Sowohl bei Individuen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als auch im KRK und adenomatösen Vorstufen konnte eine Überexpression von OLFM4 nachgewiesen werden (Shinozaki et al., 2001; van der Flier et al., 2009; Uzozie et al., 2017). Während Besson et al. (2011) eine Überexpression in frühen Formen des KRK aufzeigten, konnten Huang et al. (2012) eine signifikante Korrelation zwischen dem

Vorhandsein von Lebermetastasen und OLFM4-Überexpression feststellen. Interessanterweise zeigten Besson et al. (2011), dass unabhängig vom Krankheitsstadium eine *KRAS*-Mutation im KRK zu einer Überexpression von OLFM4 führt. Im Kollektiv dieser Arbeit wies Patientin 4 eine *KRAS*-Punktmutation auf, während in den übrigen der Wildtyp oder ein unbekannter Mutationsstatus vorlag. Die Überexpression von OLFM4 ist Folge einer Aktivierung des NF- κ B-Signalweges (Kim et al., 2010; Besson et al., 2011). Individuen, die infolge einer *KRAS*-Mutation ein ständig aktiviertes *KRAS*-Protein aufweisen, zeigen eine höhere Aktivität des NF- κ B-Signalweges als jene mit Wildtyp (Soleimani et al., 2020). Diese Aktivierung des NF- κ B-Signalweges ist zusätzlich von einem p53-Funktionsverlust abhängig, wie er in der typischen Adenom-Karzinom-Sequenz des KRK auftritt, und führt zu einem schnelleren Progress sowie einer Therapieresistenz (Barbie et al., 2009; Meylan et al., 2009; Yang et al., 2015). Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf eine mögliche Rolle von OLFM4 in der kolorektalen Karzinogenese durch Inhibierung der Apoptose in Individuen mit *KRAS*-Mutation hin. Umfassende Validierungsstudien sollten folgen, da OLFM4 durch seine Funktion als therapeutisches Target von großer Relevanz wäre.

5.8 Einschränkungen dieser Arbeit

Eine Limitation dieser Arbeit ist das kleine Patientenkollektiv mit letztlich vier Patienten, die in die Proteinanalysen eingeschlossen werden konnten. Auf Regressionsanalysen zwischen Proteinexpression und klinisch-pathologischen Parametern wurde daher verzichtet. Dies hebt jedoch nur nochmals hervor, wie essenziell der Aufbau von qualitativ hochwertigen Biomaterialbanken für die translationale Forschung ist.

Durch das kleine Kollektiv können Verzerrungen der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Klinische Parameter wie Alter bei Erstdiagnose und zeitlicher Abstand zwischen Entnahme des Primarius und der Metastase weisen eine relativ große Spannweite auf. Die Anwendung von zwei etablierten Methoden zur Proteinanalyse diente bereits als Validierung der Ergebnisse. Dennoch sind weitere Studien mit größeren Kollektiven notwendig, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren.

Ein weiterer Aspekt, der kritisch betrachtet werden muss, ist die intratumorale Heterogenität. Durch die Verwendung des CXT 350/353 wird im Vergleich zu anderen Methoden bereits sehr heterogenes Gewebe gewonnen. Allerdings zeigte die Analyse von Patientin 4, ebenso wie die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen, dass für eine sichere Beurteilung mehrere Proben von verschiedenen Bereichen notwendig wären (Sugihara et al., 2013; Turtoi et al., 2014). Hier steht die Biomaterialbank jedoch in Konkurrenz zur Pathologie, die den Großteil des operativ entnommenen Gewebes zur histopathologischen Begutachtung für sich beansprucht. Auch die zeitliche Tumorerogenität des Proteoms, bedingt durch Tumorprogress und antineoplastische Therapien (Lim und Lim, 2018), konnte in dieser Studie nicht abgebildet werden.

Schließlich muss auch die Probenqualität kritisch hinterfragt werden. Trotz sorgfältiger Dokumentation von der Probenasservierung bis zu ihrer Nutzung ist es nicht auszuschließen, dass bei manchen Proben die Qualität durch vorheriges Auf- oder Antauen eingeschränkt ist. Durch die spektrometrische Bestimmung der A260/280-Quotienten konnte jedoch eine akzeptable Qualität der Nukleinsäuren nachgewiesen werden, wie es in der Literatur generell empfohlen wird (Shabihkhani et al., 2014). Da der Hauptfokus dieser Arbeit auf der Untersuchung des Proteoms lag, wurde auf weitere Analysen zur Qualitätskontrolle der Nukleinsäuren, wie Polymerasekettenreaktion, DNA-Elektrophorese oder die Bestimmung der RNA Integrity Number, bewusst verzichtet.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde ein Prozess zur Entnahme von Gewebeproben unter Berücksichtigung von Tumorheterogenität und Probenqualität erfolgreich etabliert. Es besteht jedoch weiterer Optimierungsbedarf, um die Dauer dieses Prozesses zu verkürzen. Aliquots gematchter Sets aus gesunder Kolonmukosa, Kolonkarzinom und Lebermetastase wurden entnommen und die Proteine sowohl per Flüssigchromatographie-gekoppelter Massenspektrometrie als auch per zweidimensionaler Gelelektrophorese analysiert. Der Vergleich der Expressionsprofile betont die intra- und interindividuelle Tumorheterogenität und hebt individuelle Veränderung des Proteoms während der kolorektalen Tumorprogression hervor. Als potenzielle Gewebemarker konnten unter anderem CLCA1, TNC und SRSF3 identifiziert werden. Zusätzlich wurde OLFM4 als möglicher individueller Marker bestimmt. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten an einem unabhängigen Probenkollektiv validiert werden. Außerdem sollten Untersuchungen des Genoms und Transkriptoms dieses wertvollen Probenkollektivs erfolgen, um das Verständnis über die Prozesse während der kolorektalen Karzino- und Metastagenese zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

- Al-Mehdi AB et al. (2000). Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. Nat Med **6**: 100-02.
- Albanese I et al. (2004). Heterogeneity within and between primary colorectal carcinomas and matched metastases as revealed by analysis of Ki-ras and p53 mutations. Biochem Biophys Res Commun **325**: 784-91.
- Andreasson A et al. (2013). Long-Term Storage of Endocrine Tissues at - 80°C Does Not Adversely Affect RNA Quality or Overall Histomorphology. Biopreserv Biobank **11**: 366-70.
- Armaghany T et al. (2012). Genetic Alterations in Colorectal Cancer. Gastrointest Cancer Res **5**: 19-27.
- Baldus SE et al. (2010). Prevalence and Heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations in Primary Colorectal Adenocarcinomas and Their Corresponding Metastases. Clin Cancer Res **16**: 790-99.
- Baran B et al. (2018). Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. Gastroenterology Res **11**: 264-73.
- Barbie DA et al. (2009). Systematic RNA interference reveals that oncogenic KRAS-driven cancers require TBK1. Nature **462**: 108-12.
- Beiter K et al. (2005). beta-Catenin regulates the expression of tenascin-C in human colorectal tumors. Oncogene **24**: 8200-4.
- Berger MF und Mardis ER (2018). The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol **15**: 353-65.
- Besson D et al. (2011). A quantitative proteomic approach of the different stages of colorectal cancer establishes OLFM4 as a new nonmetastatic tumor marker. Mol Cell Proteomics **10**: 1-14.
- Bokemeyer C et al. (2015). FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Eur J Cancer **51**: 1243-52.
- Boland CR et al. (1998). A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res **58**: 5248-57.
- Bolstad BM et al. (2003). A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. Bioinformatics **19**: 185-93.
- Brabletz T et al. (2001). Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. Proc Natl Acad Sci U S A **98**: 10356-61.

- Brenner H et al. (2015). Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. Clin Gastroenterol Hepatol **13**: 717-23.
- Bullock AN und Fersht AR (2001). Rescuing the function of mutant p53. Nat Rev Cancer **1**: 68-76.
- Bustin SA et al. (2001). Expression of the Ca²⁺-activated chloride channel genes CLCA1 and CLCA2 is downregulated in human colorectal cancer. DNA Cell Biol **20**: 331-8.
- Carpelan-Holmstrom M et al. (1995). Preoperative serum levels of CEA and CA 242 in colorectal cancer. Br J Cancer **71**: 868-72.
- Clevers H und Nusse R (2012). Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. Cell **149**: 1192-205.
- Collaud S et al. (2010). Laser-capture microdissection impairs activity-based protein profiles for serine hydrolase in human lung adenocarcinoma. J Biomol Tech **21**: 25-8.
- Craven RA et al. (2002). Laser capture microdissection and two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis: evaluation of tissue preparation and sample limitations. Am J Pathol **160**: 815-22.
- Douillard JY et al. (2013). Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med **369**: 1023-34.
- Douma S et al. (2004). Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. Nature **430**: 1034-39.
- Erickson HP und Bourdon MA (1989). Tenascin: an extracellular matrix protein prominent in specialized embryonic tissues and tumors. Annu Rev Cell Biol **5**: 71-92.
- Fearon ER und Vogelstein B (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell **61**: 759-67.
- Ferlay J et al. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer **49**: 1374-403.
- Gemoll T et al. (2015). Applying Genomics and Proteomics in Translational Surgical Oncology Research. Eur Surg Res **55**: 184-97.
- Gerlinger M et al. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med **366**: 883-92.
- Gomez-Lopez G und Valencia A (2008). Bioinformatics and cancer research: building bridges for translational research. Clin Transl Oncol **10**: 85-95.
- Goncalves V et al. (2008). The beta-catenin/TCF4 pathway modifies alternative splicing through modulation of SRp20 expression. RNA **14**: 2538-49.

- Gonzalez-Exposito R et al. (2019). CEA expression heterogeneity and plasticity confer resistance to the CEA-targeting bispecific immunotherapy antibody cibisatamab (CEA-TCB) in patient-derived colorectal cancer organoids. J Immunother Cancer **7**: 101.
- Grady WM und Carethers JM (2008). Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. Gastroenterology **135**: 1079-99.
- Gruber AD et al. (1998). Genomic cloning, molecular characterization, and functional analysis of human CLCA1, the first human member of the family of Ca²⁺-activated Cl⁻ channel proteins. Genomics **54**: 200-14.
- Guinney J et al. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med **21**: 1350-6.
- Gupta GP und Massagué J (2006). Cancer Metastasis: Building a Framework. Cell **127**: 679-95.
- Habermann JK et al. (2008). From the genome to the proteome—biomarkers in colorectal cancer. Langenbecks Arch Surg **393**: 93-104.
- Haupts A et al. (2019). [Liquid biopsy in colorectal cancer : An overview of ctDNA analysis in tumour diagnostics]. Pathologe **40**: 244-51.
- He T-C et al. (1998). Identification of c-MYC as a Target of the APC Pathway. Science **281**: 1509-12.
- Henley SJ et al. (2020). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. Cancer **126**: 2225-49.
- Herold G (2015). Gastroenterologie. In: Innere Medizin. Herold G (Hrsg). Köln, Gerd Herold. 2015. Auflage: 430-569.
- Hewitt RE (2011). Biobanking: the foundation of personalized medicine. Curr Opin Oncol **23**: 112-9.
- Hong SH et al. (2010). Effects of Delay in the Snap Freezing of Colorectal Cancer Tissues on the Quality of DNA and RNA. J Korean Soc Coloproctol **26**: 316-23.
- Hoshino A et al. (2020). Extracellular Vesicle and Particle Biomarkers Define Multiple Human Cancers. Cell **182**: 1044-61 e18.
- Hu D et al. (2019). The Emerging Role of Calcium-activated Chloride Channel Regulator 1 in Cancer. Anticancer Res **39**: 1661-66.
- Hu Y et al. (2017). Influence of Freeze-Thaw Cycles on RNA Integrity of Gastrointestinal Cancer and Matched Adjacent Tissues. Biopreserv Biobank **15**: 241-47.
- Huang MY et al. (2012). Overexpression of S100B, TM4SF4, and OLFM4 genes is correlated with liver metastasis in Taiwanese colorectal cancer patients. DNA Cell Biol **31**: 43-9.

- Human Protein Atlas (2021a). CLCA1 Pathology Atlas. 20.1. Aufgerufen am: 18.10.2021, von <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000016490-CLCA1/pathology/colorectal+cancer>.
- Human Protein Atlas (2021b). CLCA1 Tissue Atlas. 20.1. Aufgerufen am: 18.10.2021, von <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000016490-CLCA1/tissue>.
- Hyman DM et al. (2017). Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell* **168**: 584-99.
- Itatani Y et al. (2019). Transforming Growth Factor-beta Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci* **20**: 5822.
- Jamal-Hanjani M et al. (2015). Translational Implications of Tumor Heterogeneity. *Clin Cancer Res* **21**: 1258-66.
- Ji H et al. (2013). Proteome profiling of exosomes derived from human primary and metastatic colorectal cancer cells reveal differential expression of key metastatic factors and signal transduction components. *Proteomics* **13**: 1672-86.
- Ji X et al. (2017). The Impact of Repeated Freeze–Thaw Cycles on the Quality of Biomolecules in Four Different Tissues. *Biopreserv Biobank* **15**: 475-83.
- Jia R et al. (2019). Oncogenic splicing factor SRSF3 regulates ILF3 alternative splicing to promote cancer cell proliferation and transformation. *RNA* **25**: 630-44.
- Jochum W et al. (2012). Kolon, Rektum und Analkanal. In: *Pathologie*. Böcker W et al. (Hrsg). München, Urban & Fischer. 5. Auflage: 596-622.
- John A et al. (2020). Patient-specific multi-omics models and the application in personalized combination therapy. *Future Oncol* **16**: 1737-50.
- Joung J-G et al. (2017). Tumor Heterogeneity Predicts Metastatic Potential in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* **23**: 7209-16.
- Joyce JA und Pollard JW (2008). Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* **9**: 239-52.
- Karapetis CS et al. (2008). K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* **359**: 1757-65.
- Karve TM und Cheema AK (2011). Small changes huge impact: the role of protein posttranslational modifications in cellular homeostasis and disease. *J Amino Acids* **2011**: 207691.
- Keino-Masu K et al. (1996). Deleted in Colorectal Cancer (DCC) Encodes a Netrin Receptor. *Cell* **87**: 175-85.

- Kim EK et al. (2019). Proteomic Analysis of Primary Colon Cancer and Synchronous Solitary Liver Metastasis. Cancer Genomics Proteomics **16**: 583-92.
- Kim KK et al. (2010). Up regulation of GW112 Gene by NF kappaB promotes an antiapoptotic property in gastric cancer cells. Mol Carcinog **49**: 259-70.
- Kirana C et al. (2009). Compatibility of toluidine blue with laser microdissection and saturation labeling DIGE. Proteomics **9**: 485-90.
- Knijn N et al. (2011). KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer **104**: 1020-26.
- Krausova M und Korinek V (2012). Signal transduction pathways participating in homeostasis and malignant transformation of the intestinal tissue. Neoplasma **59**: 708-18.
- Krausova M und Korinek V (2014). Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. Cellular Signalling **26**: 570-79.
- Kuramitsu Y und Nakamura K (2006). Proteomic analysis of cancer tissues: shedding light on carcinogenesis and possible biomarkers. Proteomics **6**: 5650-61.
- Kuranaga Y et al. (2018). SRSF3, a Splicer of the PKM Gene, Regulates Cell Growth and Maintenance of Cancer-Specific Energy Metabolism in Colon Cancer Cells. Int J Mol Sci **19**: 3012.
- Kurokawa K et al. (2014). Downregulation of serine/arginine-rich splicing factor 3 induces G1 cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. Oncogene **33**: 1407-17.
- Kuska B (1998). Beer, Bethesda, and biology: how "genomics" came into being. J Natl Cancer Inst **90**: 93.
- Lambert AW et al. (2017). Emerging Biological Principles of Metastasis. Cell **168**: 670-91.
- Landreau P et al. (2015). Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol **30**: 82-5.
- Lê S et al. (2008). FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. J Stat Softw **25**: 1-18.
- Lee J-E et al. (2015). Effect of Repeated Freezing and Thawing on Biomarker Stability in Plasma and Serum Samples. Osong Public Health Res Perspect **6**: 357-62.
- Lee W-S et al. (2014). Comparison of HER2 expression between primary colorectal cancer and their corresponding metastases. Cancer Med **3**: 674-80.

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), (2019). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 2.1. Aufgerufen am: 28.10.2019, von <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
- Lenz HJ et al. (2019). Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* **37**: 1876-85.
- Leslie A et al. (2002). The colorectal adenoma–carcinoma sequence. *Br J Surg* **89**: 845-60.
- Li M et al. (2016). Proteomic analysis of stromal proteins in different stages of colorectal cancer establishes Tenascin-C as a stromal biomarker for colorectal cancer metastasis. *Oncotarget* **7**: 37226-37.
- Li X et al. (2017). CLCA1 suppresses colorectal cancer aggressiveness via inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Cell Commun Signal* **15**: 38.
- Li Y et al. (2016). Adenomatous polyposis coli (APC) regulates miR17-92 cluster through β -catenin pathway in colorectal cancer. *Oncogene* **35**: 4558-68.
- Liberzon A et al. (2015). The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. *Cell Syst* **1**: 417-25.
- Lim LC und Lim YM (2018). Proteome Heterogeneity in Colorectal Cancer. *Proteomics* **18**: 1700169.
- Liu W et al. (2006). The glycoprotein hGC-1 binds to cadherin and lectins. *Exp Cell Res* **312**: 1785-97.
- Luo W et al. (2009). GAGE: generally applicable gene set enrichment for pathway analysis. *BMC Bioinformatics* **10**: 161.
- Macklin A et al. (2020). Recent advances in mass spectrometry based clinical proteomics: applications to cancer research. *Clin Proteomics* **17**: 17.
- Mager SR et al. (2007). Standard operating procedure for the collection of fresh frozen tissue samples. *Eur J Cancer* **43**: 828-34.
- Majek O et al. (2012). Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer* **106**: 1875-80.
- Manfredi S et al. (2006). Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg* **244**: 254-59.
- Mantke R et al. (2012). Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *Eur J Surg Oncol* **38**: 259-65.

- Mathieson W et al. (2016). An Independent Evaluation of the CryoXtract Instruments' CXT350 Frozen Sample Aliquotter Using Tissue and Fecal Biospecimens. Biopreserv Biobank **14**: 2-8.
- Mehlen P et al. (1998). The DCC gene product induces apoptosis by a mechanism requiring receptor proteolysis. Nature **395**: 801-04.
- Metsalu T und Vilo J (2015). ClustVis: a web tool for visualizing clustering of multivariate data using Principal Component Analysis and heatmap. Nucleic Acids Res **43**: W566-70.
- Meylan E et al. (2009). Requirement for NF-kappaB signalling in a mouse model of lung adenocarcinoma. Nature **462**: 104-7.
- Micke P et al. (2006). Biobanking of fresh frozen tissue: RNA is stable in nonfixed surgical specimens. Lab Invest **86**: 202-11.
- Moch H et al. (2012). Tumorerkrankungen. In: Pathologie. Böcker W et al. (Hrsg). München, Urban & Fischer. 5. Auflage: 124-69.
- Moreno CC et al. (2016). Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. Clin Colorectal Cancer **15**: 67-73.
- Müller M (2014). Kolon und Rektum. In: Chirurgie für Studium und Praxis. Müller M (Hrsg). Breisach am Rhein, Medizinische Vlg.- u. Inform.-Dienste. 12. Auflage: 188-99.
- Nicholson BD et al. (2015). Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev: CD011134.
- Oberländer M et al. (2013). The "North German Tumor Bank of Colorectal Cancer": status report after the first 2 years of support by the German Cancer Aid Foundation. Langenbecks Arch Surg **398**: 251-8.
- Okita A et al. (2018). Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. Oncotarget **9**: 18698-711.
- Oskarsson T et al. (2011). Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. Nat Med **17**: 867-74.
- Paget S (1889). The Distribution of Secondary Growths in Cancer of the Breast. Lancet **133**: 571-73.
- Qian S et al. (2019). Exosomal Tenascin-c induces proliferation and invasion of pancreatic cancer cells by WNT signaling. Onco Targets Ther **12**: 3197-205.
- Quail DF und Joyce JA (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat Med **19**: 1423-37.

- Rappsilber J et al. (2007). Protocol for micro-purification, enrichment, pre-fractionation and storage of peptides for proteomics using StageTips. Nat Protoc **2**: 1896-906.
- Raskov H et al. (2014). Colorectal carcinogenesis-update and perspectives. World J Gastroenterol **20**: 18151-64.
- Ren X et al. (2021). Quantitative Proteomic Analysis of Synovial Tissue Reveals That Upregulated OLFM4 Aggravates Inflammation in Rheumatoid Arthritis. J Proteome Res **20**: 4746-57.
- Repana D et al. (2019). The Network of Cancer Genes (NCG): a comprehensive catalogue of known and candidate cancer genes from cancer sequencing screens. Genome Biol **20**: 1.
- Ritchie ME et al. (2015). limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. Nucleic Acids Res **43**: e47.
- Rivlin N et al. (2011). Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. Genes Cancer **2**: 466-74.
- Robert Koch-Institut (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, Robert Koch-Institut.
- Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 12. Auflage.
- Rubio CA et al. (2014). p53 Up-regulation During Colorectal Carcinogenesis. Anticancer Res **34**: 6973-79.
- Saupe F et al. (2013). Tenascin-C downregulates wnt inhibitor dickkopf-1, promoting tumorigenesis in a neuroendocrine tumor model. Cell Rep **5**: 482-92.
- Schüttler C et al. (2021). The journey to establishing an IT-infrastructure within the German Biobank Alliance. PLoS One **16**: e0257632.
- Seoane J und De Mattos-Arruda L (2014). The challenge of intratumour heterogeneity in precision medicine. J Intern Med **276**: 41-51.
- Sethi MK et al. (2015). Quantitative proteomic analysis of paired colorectal cancer and non-tumorigenic tissues reveals signature proteins and perturbed pathways involved in CRC progression and metastasis. J Proteomics **126**: 54-67.
- Shabihkhani M et al. (2014). The procurement, storage, and quality assurance of frozen blood and tissue biospecimens in pathology, biorepository, and biobank settings. Clin Biochem **47**: 258-66.
- Shao Y et al. (2018). Colorectal cancer-derived small extracellular vesicles establish an inflammatory premetastatic niche in liver metastasis. Carcinogenesis **39**: 1368-79.

- Shinozaki S et al. (2001). Upregulation of Reg 1alpha and GW112 in the epithelium of inflamed colonic mucosa. Gut **48**: 623-9.
- Shtutman M et al. (1999). The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. Proc Natl Acad Sci U S A **96**: 5522-27.
- Smyth GK et al. (2005). Use of within-array replicate spots for assessing differential expression in microarray experiments. Bioinformatics **21**: 2067-75.
- Soleimani A et al. (2020). Role of the NF-kappaB signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. Gene **726**: 144132.
- Stahl PR et al. (2015). Determination of Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancers Using Heterogeneity Tissue Microarrays. Pathol Oncol Res **21**: 1183-89.
- Stahler A et al. (2021). Consensus molecular subtypes in metastatic colorectal cancer treated with sequential versus combined fluoropyrimidine, bevacizumab and irinotecan (XELAVIRI trial). Eur J Cancer **157**: 71-80.
- Steeg PS (2006). Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. Nat Med **12**: 895-904.
- Stein Y et al. (2019). Gain-of-Function Mutant p53: All the Roads Lead to Tumorigenesis. Int J Mol Sci **20**: 6197.
- Stemmer V et al. (2008). Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with beta-catenin. Oncogene **27**: 5075-80.
- Stintzing S et al. (2019). Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. Ann Oncol **30**: 1796-803.
- Sugihara Y et al. (2013). Laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis reveal proteomic intra-tumor heterogeneity in colorectal cancer. J Proteomics **78**: 134-47.
- Sun Y et al. (2019). Downregulation of SRSF3 by antisense oligonucleotides sensitizes oral squamous cell carcinoma and breast cancer cells to paclitaxel treatment. Cancer Chemother Pharmacol **84**: 1133-43.
- Switzer RC et al. (1979). A highly sensitive silver stain for detecting proteins and peptides in polyacrylamide gels. Anal Biochem **98**: 231-37.
- Sylvester BE und Vakiani E (2015). Tumor evolution and intratumor heterogeneity in colorectal carcinoma: insights from comparative genomic profiling of primary tumors and matched metastases. J Gastrointest Oncol **6**: 668-75.
- Takahashi Y et al. (2013). Tumor-derived tenascin-C promotes the epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. Anticancer Res **33**: 1927-34.

- Tanca A et al. (2012). Comparability of differential proteomics data generated from paired archival fresh-frozen and formalin-fixed samples by GeLC-MS/MS and spectral counting. J Proteomics **77**: 561-76.
- Thiery JP et al. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell **139**: 871-90.
- Timms JF und Cutillas PR (2010). Overview of Quantitative LC-MS Techniques for Proteomics and Activitomics. In: LC-MS/MS in Proteomics - Methods and Applications. Cutillas PR und Timms JF (Hrsg). New York, Humana Press. 1. Auflage.
- Tomonaga T et al. (2004). Identification of Altered Protein Expression and Post-Translational Modifications in Primary Colorectal Cancer by Using Agarose Two-Dimensional Gel Electrophoresis. Clin Cancer Res **10**: 2007-14.
- Turtoi A et al. (2014). Organized proteomic heterogeneity in colorectal cancer liver metastases and implications for therapies. Hepatology **59**: 924-34.
- Uhlen M et al. (2015). Tissue-based map of the human proteome. Science **347**: 1260419.
- Uhlen M et al. (2017). A pathology atlas of the human cancer transcriptome. Science **357**.
- Unlu M et al. (1997). Difference gel electrophoresis: a single gel method for detecting changes in protein extracts. Electrophoresis **18**: 2071-7.
- Uzozie AC et al. (2017). Targeted Proteomics for Multiplexed Verification of Markers of Colorectal Tumorigenesis. Mol Cell Proteomics **16**: 407-27.
- Valastyan S und Weinberg RA (2011). Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. Cell **147**: 275-92.
- Van Cutsem E et al. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol **27**: 1386-422.
- van der Flier LG et al. (2009). OLFM4 is a robust marker for stem cells in human intestine and marks a subset of colorectal cancer cells. Gastroenterology **137**: 15-7.
- Vitale I et al. (2021). Intratumoral heterogeneity in cancer progression and response to immunotherapy. Nat Med **27**: 212-24.
- Vlachavas EI et al. (2021). A Detailed Catalogue of Multi-Omics Methodologies for Identification of Putative Biomarkers and Causal Molecular Networks in Translational Cancer Research. Int J Mol Sci **22**: 2822.
- Wang D et al. (2017). CXCL1 Is Critical for Premetastatic Niche Formation and Metastasis in Colorectal Cancer. Cancer Res **77**: 3655-65.

- Wang H et al. (2006). Histological staining methods preparatory to laser capture microdissection significantly affect the integrity of the cellular RNA. BMC Genomics **7**: 97.
- Wang JL et al. (2020). SRSF3 functions as an oncogene in colorectal cancer by regulating the expression of ArhGAP30. Cancer Cell Int **20**: 120.
- Wang Y et al. (2015). The Impact of Different Preservation Conditions and Freezing-Thawing Cycles on Quality of RNA, DNA, and Proteins in Cancer Tissue. Biopreserv Biobank **13**: 335-47.
- Wawrzyniak D et al. (2020). Down-regulation of tenascin-C inhibits breast cancer cells development by cell growth, migration, and adhesion impairment. PLoS One **15**: e0237889.
- Wei FZ et al. (2020). Differential Expression Analysis Revealing CLCA1 to Be a Prognostic and Diagnostic Biomarker for Colorectal Cancer. Front Oncol **10**: 573295.
- Wei Q et al. (2017). Multiregion whole-exome sequencing of matched primary and metastatic tumors revealed genomic heterogeneity and suggested polyclonal seeding in colorectal cancer metastasis. Ann Oncol **28**: 2135-41.
- Wilfinger W et al. (1997). Effect of pH and Ionic Strength on the Spectrophotometric Assessment of Nucleic Acid Purity. BioTechniques **22**: 474-6, 78.
- Wilkins MR et al. (1996). Progress with Proteome Projects: Why all Proteins Expressed by a Genome Should be Identified and How To Do It. Biotechnol Genet Eng Rev **13**: 19-50.
- Wiśniewski JR et al. (2009). Universal sample preparation method for proteome analysis. Nat Methods **6**: 359-62.
- Wittekind C (2017). TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wittekind C (Hrsg). Weinheim, Wiley-VCH. 8. Auflage.
- Xiao W et al. (2016). Nuclear m(6)A Reader YTHDC1 Regulates mRNA Splicing. Mol Cell **61**: 507-19.
- Xiong H et al. (2009). Inhibition of STAT5 induces G1 cell cycle arrest and reduces tumor cell invasion in human colorectal cancer cells. Lab Invest **89**: 717-25.
- Yang B et al. (2013). The transition from proliferation to differentiation in colorectal cancer is regulated by the calcium activated chloride channel A1. PLoS One **8**: e60861.
- Yang B et al. (2015). Low expression of chloride channel accessory 1 predicts a poor prognosis in colorectal cancer. Cancer **121**: 1570-80.
- Yang H-B et al. (1996). Growth kinetics of colorectal adenoma-carcinoma sequence: An immunohistochemical study of proliferating cell nuclear antigen expression. Hum Pathol **27**: 1071-76.

- Yang HY et al. (2012). Comparative proteomic analysis for the insoluble fractions of colorectal cancer patients. J Proteomics **75**: 3639-53.
- Yang Z et al. (2018). Tenascin-C as a prognostic determinant of colorectal cancer through induction of epithelial-to-mesenchymal transition and proliferation. Exp Mol Pathol **105**: 216-22.
- Yook JI et al. (2005). Wnt-dependent regulation of the E-cadherin repressor snail. J Biol Chem **280**: 11740-8.
- You XH et al. (2019). Primary Tumor Sidedness Predicts Bevacizumab Benefit in Metastatic Colorectal Cancer Patients. Front Oncol **9**: 723.
- Zauber P et al. (2003). Molecular changes in the Ki-ras and APC genes in primary colorectal carcinoma and synchronous metastases compared with the findings in accompanying adenomas. Mol Pathol **56**: 137-40.
- Zhang B et al. (2014). Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. Nature **513**: 382-7.
- Zhang B et al. (2019). Clinical potential of mass spectrometry-based proteogenomics. Nat Rev Clin Oncol **16**: 256-68.
- Zhang X et al. (2004). GW112, a novel antiapoptotic protein that promotes tumor growth. Cancer Res **64**: 2474-81.
- Zhu Y et al. (2021). High-Precision Quantitative Analysis Reveals Carcinoembryonic Protein Expression Differs Among Colorectal Cancer Primary Foci and Metastases to Different Sites. Technol Cancer Res Treat **20**: 1-6.

8 Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 10: Anteil von Normal- bzw. Tumorgewebe in den Gewebestanzen.

Prozentualer Anteil von Normal- bzw. Tumorgewebe in den erfolgreichen Stanzen innerhalb des 1,5 mm-durchmessenden gestanzten Zylinders, die für die LC-MS/MS verwendet wurden. Zum Vergleich ist der prozentuale Anteil von Normal- bzw. Tumorgewebe in der Gesamtprobe aufgeführt.

Patient	Probe	Anteil Normal- bzw. Tumorgewebe in % (Stanze)	Anteil Normal- bzw. Tumorgewebe in % (gesamt)
1	Normalgewebe	67 %	52 %
	Tumor	73 %	38 %
	Metastase	57 %	26 %
2	Normalgewebe	72 %	51 %
	Tumor	65 %	45 %
	Metastase	66 %	32 %
3	Normalgewebe	56 %	53 %
	Tumor	64 %	30 %
	Metastase	81 %	42 %
4	Normalgewebe	52 %	39 %
	Tumor 1	66 %	26 %
	Tumor 2	76 %	25 %
	Tumor 3	43 %	11 %
	Tumor 4	50 %	17 %
	Tumor 5	57 %	2 %
	Tumor 6	73 %	20 %
	Metastase	57 %	13 %

Abkürzungen: LC MS/MS (Flüssigchromatographie-gekoppelte Tandem-Massenspektrometrie)

Tabelle 11: Quantitative und qualitative Analysen der Nukleinsäuren und Proteine.

Angegeben sind die Mittelwerte von Konzentration [ng/µl] und A260/280-Quotienten der vierfachen spektrometrischen Messungen der beiden ersten Eluate von DNA und RNA sowie der miRNA der Normalgewebe (N), Tumorgewebe (T) und Lebermetastasengewebe (M). Die Stenzen des Normalgewebes von Patient 3 sowie des Tumorgewebes 8 und der Metastase von Patientin 4 wurden für die Proteinanalysen gepoolt, daher haben sie doppelt so viele Messergebnisse. Die Werte der zweiten Eluate von DNA und RNA sind nicht dargestellt. Die Konzentration [µg/µl] der Proteine wurde mit dem EZQ™ Protein Quantitation Kit bestimmt.

Pat.	Probe	DNA Konz. [ng/µl]		DNA A260/280		RNA Konz. [ng/µl]		RNA A260/280		miRNA A260/280 [ng/µl]	miRNA Konz. [ng/µl]	Protein Konz. [µg/µl]
		Eluat 1	Eluat 2	Eluat 1	Eluat 2	Eluat 1	Eluat 2	Eluat 1	Eluat 2			
1	N	28,96	12,68	1,98	2,11	16,96	40,55	2,18	1,98	2,05	29,48	4,27
	T	165,84	118,01	1,87	1,90	123,46	104,63	2,09	2,09	1,94	39,55	11,68
	M	95,24	101,32	1,93	2,00	66,30	45,24	2,04	2,12	2,03	80,48	11,47
2	N	75,07	67,03	2,00	1,99	25,82	17,69	2,20	2,27	2,44	13,90	6,07
	T	83,62	56,87	1,94	2,05	116,28	87,41	2,06	2,09	1,99	18,51	7,15
	M	180,59	178,19	1,92	1,92	86,67	88,76	2,20	2,10	1,98	182,37	17,84
3	N	12,37	8,99	1,93	2,09	16,60	18,66	2,05	2,35	2,42	13,28	8,27
	T	95,23	101,87	1,93	2,00	11,35	11,20	2,20	1,96	2,08	84,54	
	M	188,55	187,30	1,91	1,91	63,23	66,60	1,99	2,06			6,33
4	N	335,06	271,99	1,89	1,90	70,71	36,34	2,00	2,14	2,14	14,27	7,38
	T	61,57	78,63	1,90	1,88	27,94	21,66	1,98	1,90	1,94	110,75	4,76
	M	311,88	278,07	1,89	1,92	56,28	259,50	2,07	2,04	1,93	45,01	12,56
5	N	447,20	389,05	1,93	1,94	182,79	168,55	2,06	2,11	2,10	209,87	6,91
	T	335,01	267,81	1,99	1,97	70,51	42,67	1,98	2,03	1,93	112,68	6,27
	M	73,20	75,98	2,13	2,07	30,87	26,10	2,11	2,02	1,95	46,85	7,60
6	N	24,35	37,99	2,08	2,10	29,75	26,32	2,12	1,95	1,99	19,43	6,25
	T	55,68	78,86	1,75	1,90	101,87	92,74	2,04	2,04	1,86	266,54	9,60
	M	345,83	388,54	1,92	1,94	187,84	148,91	2,06	2,09	2,00	87,01	15,62
7	N	98,68	101,68	1,98	1,96	10,83	5,34	1,82	1,67	1,95	99,53	5,29
	T	212,08	134,28	1,95	1,87	17,89	14,52	2,12	2,25	2,02	123,15	
	M	84,53	86,70	1,90	1,98	10,96	19,36	2,64	1,56	2,01	118,13	5,97
8	N	117,12	102,32	1,97	1,93	7,70	10,18	1,51	1,52	2,03	213,00	
	T	81,81	63,25	2,01	2,04	32,42	17,54	1,95	1,71	1,78	23,42	3,67
	M	80,44	55,31	1,88	1,87	80,88	64,14	2,01	2,00	1,96	26,82	1,73
9	N	101,86	63,64	1,82	1,78	67,97	43,52	2,12	2,12	2,05	30,35	5,77
	M											

Tabelle 12: Ergebnisse der LC-MS/MS

Gelistet sind die normalisierten Intensitäten der Massenpeaks aller in der LC-MS/MS identifizierten Proteine nach Ausschluss von Proteinen mit fehlenden Werten oder unbekanntem Gennamen. Angegeben ist die Bezeichnung des Proteins entsprechend der Datenbank UniProt (Uniprot-ID) ohne den Zusatz „_HUMAN“.

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
1433B	0,8457	0,9220	0,7732	0,8761	1,5587	1,5041	2,1772	1,0569	1,3147	1,8552	1,7959	0,8441
1433E	1,2162	1,3654	1,0586	1,2259	1,1337	0,9766	1,1259	0,9355	1,1396	1,1789	1,2144	0,7218
1433F	0,8471	1,0864	0,9450	1,0523	1,1119	0,9473	1,0180	1,8157	0,9195	1,1521	0,8107	1,1278
1433G	0,9626	0,9000	0,9226	0,8700	1,3907	1,1712	0,9534	1,1830	2,1785	1,2542	1,1178	0,9021
1433S	1,3324	1,4539	0,2065	1,2342	2,0875	0,9577	0,6289	2,4993	1,9953	0,7517	0,6070	1,7757
1433T	0,8584	0,7038	1,0584	1,1083	1,0296	0,9939	0,9415	1,5178	1,1115	1,1097	0,7268	1,1396
1433Z	0,9318	1,0781	0,8838	1,0143	1,0925	3,2530	1,0027	0,9397	1,2812	2,5757	1,2500	0,6984
2A5D	1,3846	1,0663	1,1960	1,1840	1,0523	1,3350	0,7514	1,5890	0,8993	0,7650	0,5461	1,1517
2AAA	1,1866	1,1576	0,8879	1,0931	1,1105	1,1288	0,7392	1,3907	1,1757	1,1517	0,6786	1,2113
2ABA	0,8487	0,8807	1,1300	0,8268	1,2226	0,4910	0,8526	1,6620	1,2605	0,5196	0,6402	1,1073
3BP1	1,3417	1,4394	0,7392	1,5534	0,7792	0,8395	1,4020	1,1362	0,7573	1,0855	0,7199	1,1804
3HIDH	0,9999	1,2924	0,7359	0,9933	2,2984	1,6497	5,7000	0,3074	6,9252	2,2405	5,6284	0,4585
4F2	0,6766	0,7765	0,5407	0,5613	0,6373	5,7000	0,7846	1,7439	0,8965	3,1500	0,6939	1,1627
5NT3A	1,0250	1,3097	0,7268	0,9519	1,1712	1,4363	0,9104	0,6875	1,4029	1,3580	1,3901	1,7959
5NTC	0,7347	0,5708	0,9926	0,9595	0,7004	0,7133	0,7085	1,3574	1,1037	0,9738	0,7035	1,4187
A16A1	1,2248	1,3945	1,4817	1,1144	0,6553	0,7479	1,1590	1,1380	0,7662	0,5980	0,7912	1,2661
A1AG1	2,2358	0,6860	2,2474	4,2257	0,5581	0,5774	0,8643	0,7548	1,1773	0,7780	0,9600	3,2181
A1AG2	4,0174	0,7080	0,6710	6,4906	1,3992	1,0335	0,5734	0,5223	0,7554	1,8348	0,3620	2,6136
A1AT	2,0657	1,1129	2,5053	2,4169	0,7625	0,6934	0,7369	0,6123	1,0160	0,8731	1,2889	1,8387

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
A1BG	2,6581	1,1271	3,4044	3,2530	0,7653	0,6586	0,7884	0,4167	1,1722	0,8829	0,9337	2,1103
A2AP	1,9345	1,1076	1,9887	1,9186	0,9728	0,8407	0,7941	0,5894	1,5251	0,8539	1,0366	2,5661
A2GL	1,7266	0,9080	2,4947	4,1991	0,8867	0,9347	0,7771	0,3631	1,1975	0,5413	0,5832	2,9363
A2MG	3,5570	0,9913	3,5148	1,9987	0,4339	0,5621	0,6450	0,6693	1,4873	0,8174	0,6841	0,8048
AAAS	0,4838	0,6055	2,1883	0,7607	0,6514	1,0701	1,3143	1,3425	0,8849	0,8834	0,8404	1,0925
AAAT	1,0309	0,7859	0,5870	0,9669	0,7928	2,3422	0,4881	1,2374	1,2275	1,5890	0,6769	2,1009
AACS	1,1794	1,4071	0,7405	0,7924	0,6978	1,1073	0,6939	1,8591	0,7347	0,4132	0,5846	1,9953
AACT	1,3882	0,8487	2,2765	2,3105	0,6223	0,5302	0,5652	0,9985	1,2001	1,0616	0,7601	1,6883
AAKG1	1,0214	1,0985	1,0607	1,2580	0,7045	1,3183	0,5596	1,2296	1,0322	0,9948	0,7475	0,9488
AAPK1	0,8174	0,9540	1,2319	1,0102	0,8887	0,8645	0,7881	0,9178	1,2010	0,7008	0,8867	0,8679
AATC	1,9263	1,9701	1,1131	1,6545	0,7085	0,9790	0,9436	0,8523	1,3324	1,0139	0,6631	2,5053
AATM	1,0563	1,3769	0,6761	0,8277	1,8297	1,5563	1,9057	0,6402	3,0946	1,4673	3,1500	0,8862
ABCB7	1,2939	1,2489	1,4355	1,3079	0,6150	0,8529	0,6076	0,9455	1,1435	1,0157	1,3086	1,7493
ABCD3	1,7692	1,5935	0,9104	2,1301	0,3523	0,8539	0,4241	2,0371	0,8712	0,8512	0,8204	1,1372
ABCE1	0,5362	0,7057	0,8645	0,5774	0,8778	1,1164	0,9321	1,1484	0,9017	0,9527	1,3075	1,0502
ABCF1	0,7260	0,3268	0,8184	0,5708	1,3261	0,7311	0,7234	2,4071	0,8306	1,8591	0,9256	0,4881
ABCF2	0,3923	0,5581	0,8067	0,6336	0,9206	0,8896	0,8681	2,1740	1,1108	0,7735	0,7966	1,3249
ABCF3	0,8929	0,9718	2,1128	0,7587	0,9041	0,7712	1,3054	0,9326	0,6679	1,8484	0,8838	1,6759
ABHDA	1,1119	1,3642	0,9235	1,0710	1,2959	1,1181	1,3194	0,8965	1,7439	1,4873	1,6883	0,5429
ABHDB	1,4229	2,4452	0,2809	1,4138	3,8029	2,3105	3,0659	0,3832	8,4445	1,3194	2,2358	0,9644
ABHEB	2,0229	1,8193	1,5542	2,1157	1,7515	0,8812	1,7826	0,5461	2,1976	0,2575	1,1033	1,0607
ABI1	1,1677	1,4020	1,0757	1,2830	1,3132	0,9756	1,1023	0,8126	1,4472	0,6177	0,9766	0,6701

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ABR	0,9490	0,9256	1,3296	1,4857	1,0506	0,6223	0,5006	1,2665	0,9261	0,4735	1,0672	1,8552
ABRX2	0,8100	1,1424	1,2948	2,0898	0,6244	0,7954	0,9644	0,9367	0,8606	0,7992	0,7333	0,8248
ACAD9	0,9209	1,1594	1,2275	1,2674	0,8559	0,9640	0,8444	1,1682	1,3533	0,9261	0,7954	0,8089
ACADM	1,4619	3,6245	1,7378	1,8877	0,8598	1,4201	1,2454	0,5525	0,7783	2,3752	0,6021	0,8084
ACADS	3,3148	4,5324	1,5832	3,6464	0,6868	0,4500	1,2665	0,7806	0,9894	0,4927	1,4632	0,9703
ACADV	1,5542	1,6255	1,3799	1,6482	0,6875	0,6654	1,0855	0,8300	0,8668	0,5550	1,1916	1,1435
ACAP2	0,9355	1,1100	1,2098	0,8415	0,8975	0,4546	1,4817	1,1011	1,0676	0,7038	0,7735	0,8483
ACDSB	1,7314	2,7329	1,0972	1,2536	1,2319	1,8836	1,5359	0,4061	1,7738	1,4582	1,0896	1,6791
ACL6A	0,8771	1,0994	0,7501	0,6669	1,1384	1,7192	1,3011	1,1189	1,1277	2,1301	1,3684	0,6445
ACLY	0,6868	0,9926	1,0403	0,5873	0,6900	1,4655	0,6934	1,4689	0,6355	1,4834	0,5980	1,0977
ACO11	1,4099	1,9866	1,1700	1,9887	1,0278	0,5880	0,8652	1,1146	1,1016	0,5798	1,1348	1,1718
ACOC	1,1316	1,3004	1,0092	1,1037	0,9107	0,8438	0,8948	0,9926	1,1991	0,5781	1,2010	1,1337
ACON	1,0165	2,4947	1,3281	1,5281	2,0704	0,8132	1,8984	0,4097	2,8817	1,0015	2,4206	0,9712
ACOT2	1,1410	2,0158	1,6590	0,9546	1,0706	1,3882	0,9703	0,7057	1,1605	1,4682	0,7237	0,5698
ACOT9	0,4849	0,8317	0,9080	0,3480	1,9476	4,6583	1,0904	0,7526	1,9314	0,6590	1,6009	0,9877
ACOX1	1,8422	1,2113	0,8516	1,9263	0,9189	0,7373	1,0911	0,6970	1,5014	0,6804	2,1941	0,8825
ACPH	1,2390	1,1571	1,0058	0,9775	0,9037	0,7812	0,9228	1,2287	1,0502	0,6250	0,7152	0,9954
ACS2L	0,8401	0,8867	1,0497	0,4967	1,3854	2,5236	8,0055	0,7912	1,4878	1,1866	4,4179	0,2929
ACSF2	1,2210	1,6712	1,6497	1,9552	1,0607	1,0857	1,5935	0,6055	2,2679	0,6757	1,0876	0,4033
ACSF3	0,7747	1,6420	1,2287	0,9089	0,8126	1,2313	0,9910	0,9350	1,4180	1,6773	1,2162	0,4796
ACSL1	1,9314	0,5233	0,7281	0,7168	0,6966	0,9382	0,6170	1,3722	0,4796	0,6970	0,7653	2,4452
ACSL3	1,1877	1,1164	0,8681	1,2403	0,5621	0,9653	0,4473	2,2797	0,7057	1,0723	0,6146	2,7329

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ACSL4	0,5968	0,4300	0,6422	0,5288	1,1271	0,8589	0,8144	2,4285	1,1146	1,3330	0,7359	1,5267
ACSL5	1,3743	1,5196	0,8652	1,1119	0,7824	2,9683	0,6916	1,1259	1,4034	3,3148	1,1212	1,4248
ACTG	0,7846	0,8059	1,2653	0,9857	1,1893	0,8096	1,1650	1,0719	1,2661	0,8330	1,0149	0,8674
ACTN1	0,7726	0,6558	1,2703	0,8471	1,5563	0,7595	0,7240	1,2406	0,8918	0,6827	1,2110	0,6601
ACTN4	1,0981	1,1410	1,1380	1,0810	1,6194	1,1773	1,0716	0,9604	1,3233	0,8321	1,8255	0,9172
ACTY	1,1614	1,7337	1,1065	1,1435	1,1740	0,6503	1,1326	1,3459	1,4985	0,7673	1,1088	0,5643
ACTZ	1,2006	1,2643	1,2772	1,2443	1,1278	0,6786	1,0838	0,9897	1,2682	0,7904	0,8691	0,7362
ACY1	1,1991	1,0801	0,3301	1,0586	1,0058	1,0616	2,3214	0,7144	1,2348	1,3189	1,1708	1,5582
ADA10	2,2060	2,5757	2,3359	2,9363	0,1311	0,9591	0,3023	2,5841	0,4698	0,9718	0,1210	2,1361
ADAS	0,8944	0,9673	0,6547	1,0343	1,0379	0,8015	0,8100	1,2126	1,1011	0,8354	0,8612	0,9480
ADDA	1,6130	1,8077	1,6482	1,8855	0,8631	0,7246	1,1235	0,8120	1,1092	0,8274	0,7517	0,4974
ADDG	1,4423	1,8984	2,0395	1,7018	0,7778	0,6319	0,9450	0,9047	1,0265	0,6386	0,7837	0,4770
ADHX	1,7062	2,0229	2,1361	1,7428	0,7214	0,9943	0,9168	0,8029	0,6433	0,9577	1,3143	0,5209
ADK	0,7996	0,7712	0,9364	0,7251	0,9746	0,8487	1,4010	1,1722	1,2948	1,9659	1,0701	1,1810
ADPGK	1,2429	1,0049	1,3402	0,8975	0,8381	0,7224	0,6283	2,7583	0,4167	1,0290	0,5258	2,2843
ADPRS	1,2632	1,4956	1,3152	1,1679	1,6319	1,0599	1,0340	0,7405	1,4255	1,0891	1,6923	0,7815
ADRM1	0,9980	1,0616	0,7315	0,9655	1,7278	1,9012	2,0215	0,6463	1,4601	1,5373	1,8397	1,3219
ADSV	2,7761	2,1103	1,0139	3,3473	0,8029	0,3963	0,6146	0,6130	2,1378	0,3442	0,9734	0,4781
ADT1	1,3977	1,6440	1,8672	1,7972	0,8274	1,2138	0,4683	0,8351	0,8132	0,5862	1,3043	0,9109
ADT2	1,0645	1,0343	0,9429	1,1708	0,8184	0,7645	0,8615	1,0030	1,2819	0,7330	1,2330	1,2124
ADX	0,4787	1,3977	0,4556	1,6636	1,2086	1,4277	1,7159	0,7531	1,0825	1,0876	1,3630	1,4900
AEBP1	0,1824	0,1537	0,5162	0,1865	1,3604	0,3523	0,5476	1,0506	3,5696	1,5196	7,7909	1,2429

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
AFAD	0,9708	1,1208	0,9922	0,8349	1,4709	1,4172	1,2924	0,9013	1,6883	1,3440	1,1690	0,6244
AFAM	2,4122	0,5754	3,8588	2,2679	0,6895	0,3458	0,5905	0,7866	1,1401	0,5302	0,8005	1,9366
AFG32	1,7515	2,1207	1,2753	1,7314	0,8015	1,0842	0,9635	0,6636	1,1746	1,6123	1,1426	0,7945
AGAL	1,0663	0,9447	1,1695	1,2210	1,1401	0,6570	1,1304	0,8983	0,6976	0,9344	2,6689	1,8591
AGFG1	0,6021	1,0297	0,9295	0,9256	1,1614	1,0942	1,7782	0,8240	0,8829	1,4180	0,8723	1,2231
AGK	0,5154	0,8490	1,2342	0,7792	1,2772	1,1069	1,1768	0,8384	1,5650	0,8096	0,8681	0,6936
AGM1	0,8284	0,9882	0,8854	0,6666	1,2390	1,0147	0,9381	0,9134	1,3417	1,2661	0,8569	1,2369
AGO2	0,7612	0,7249	0,8580	0,6560	0,9109	1,6682	0,9752	0,8821	0,9298	2,2984	1,4682	0,6133
AGR2	3,1332	3,4653	1,1765	2,2765	1,7757	0,7918	1,1465	0,6257	1,3901	0,3885	1,9263	1,2637
AGR3	2,6411	3,9442	1,0788	2,0371	0,4006	0,5894	1,6897	0,9910	0,6701	0,2809	1,1828	0,5295
AGRE5	1,2557	0,9155	1,0146	0,9655	1,8855	1,2464	1,0955	1,0381	1,5419	1,0278	0,9868	1,2330
AGRIN	0,7780	0,6751	1,9761	0,9112	0,8536	0,4759	0,6514	1,4769	1,0146	1,1275	1,5587	2,6689
AHMK	2,1528	2,0916	2,0944	2,3970	1,1673	0,4300	1,4570	0,5489	0,7503	0,3317	1,2637	0,7436
AHSA1	0,8448	1,1232	0,6051	0,8520	1,3018	3,9035	0,9610	1,4180	1,1872	1,2342	0,6611	1,0069
AIFM1	1,1136	1,3786	0,7224	1,1183	1,5951	1,0769	2,1378	0,7429	1,6440	1,2167	2,4872	1,0621
AIMP1	1,3173	1,3929	0,5692	1,0043	1,9366	1,3984	1,9476	0,5038	1,7800	1,1321	1,9288	1,0241
AIMP2	1,0860	0,8531	0,7992	0,7837	1,0020	0,9763	1,0569	1,1585	1,2568	1,1384	1,1517	1,1440
AIP	0,7771	1,0234	1,0994	0,8362	1,1178	1,3538	1,5216	1,1860	0,9340	1,3873	0,8891	0,6676
AK1A1	1,5267	1,7393	1,3109	1,6158	1,1396	1,4210	1,3529	0,5187	1,0855	1,2162	1,0225	0,8738
AK1BA	5,0748	3,7777	1,4709	6,6661	0,5233	0,5307	1,1926	0,4184	2,5092	0,3223	0,3377	0,6503
AK1C3	0,8441	1,2330	1,0672	1,5196	3,5148	0,5630	0,5158	1,1810	3,6245	1,8114	0,5418	0,9178
AKA12	1,4196	1,1053	1,9146	1,7544	3,2530	0,6643	1,2264	1,0989	0,8381	0,3700	0,5429	0,3154

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
AKAP1	0,7625	1,0348	0,5798	0,8948	0,8938	7,2730	1,2714	0,7133	0,9490	2,8007	1,3147	0,9335
AKR72	1,5224	1,9552	1,3173	1,5611	1,2091	0,7705	1,3043	1,0117	1,2580	0,8190	1,1435	0,4184
AKR73	1,7213	1,5171	0,4567	1,6848	1,7544	0,7815	0,8631	0,8598	1,9424	0,8056	1,4802	1,3984
AL1A1	3,2281	3,8260	3,0499	3,5570	0,2273	3,5900	2,4993	0,3807	0,2297	3,8029	3,2109	1,4788
AL1A3	0,5596	0,5187	0,8637	0,2101	1,2777	1,7252	1,2477	2,0251	0,6487	0,4349	1,0329	0,3458
AL1B1	1,4455	1,5984	0,8034	0,9929	1,4842	1,3649	1,1602	0,6847	1,0541	1,1391	5,8625	0,5439
AL1L1	1,5419	0,5370	0,2575	0,6745	0,5853	0,7531	0,8117	2,0215	0,3480	1,1348	0,7584	2,8697
AL3A2	2,4014	1,6205	1,8010	2,5236	0,4167	0,7286	0,6158	1,0468	0,6558	0,7119	0,6621	1,8255
AL4A1	0,3700	0,8126	0,6780	0,3953	0,6438	2,5841	0,7452	1,3249	0,6116	1,4251	0,4410	3,9442
AL5AP	1,1240	0,8615	0,8780	1,2382	0,5133	0,5638	0,4585	3,3878	0,7970	0,3359	0,4256	2,5294
AL7A1	1,4380	1,8387	1,0753	1,1321	0,4278	2,4014	1,1337	0,8548	0,5489	2,7485	1,2447	0,5722
AL9A1	1,4461	1,4180	1,3202	1,3992	0,7268	0,8754	0,8556	1,0621	1,1828	0,7894	0,9572	1,0121
ALBU	2,0582	0,7311	3,9727	2,3183	0,4958	0,5282	0,6895	0,5986	0,8236	0,6329	0,8631	1,4482
ALDH2	1,6620	1,4985	0,7954	1,2181	1,2033	1,7607	1,7174	0,8851	1,3194	0,9661	1,3500	0,9256
ALDOA	1,3937	1,1217	0,6887	1,0165	1,2439	1,0595	1,2557	0,6815	2,1613	1,0297	1,7337	1,7692
ALDOC	1,3233	0,9021	0,6825	0,4677	1,5665	1,3032	1,5406	0,8265	1,7062	2,1772	2,2895	1,0198
ALDR	1,3684	1,5855	1,8836	1,4940	0,6051	0,5781	1,1614	1,0433	0,6631	0,4620	0,7554	1,0250
ALG1	1,1667	0,9607	1,2489	1,1866	0,3409	0,8345	0,4751	4,6583	0,5603	1,1708	0,2892	2,0182
ALG5	1,3408	1,0584	1,2126	1,3159	0,8356	0,9999	0,5268	2,5053	0,6090	0,7722	0,5814	1,9726
AMACR	1,2674	2,0944	1,1124	0,3734	3,1690	5,2878	2,2797	0,4326	7,2730	8,4445	3,0946	0,4609
AMBP	2,2405	1,0591	4,1991	2,3752	1,0234	0,5576	0,7859	0,4508	1,9812	0,8975	1,7738	0,9226
AMPB	0,9450	0,9086	1,0653	1,0919	1,0683	0,6875	0,6723	1,3624	1,1028	0,5621	0,8933	1,4404

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
AMPD2	0,5503	1,0478	0,7320	0,8248	0,8162	0,6742	0,6051	2,4495	0,9506	0,5588	1,1988	0,9828
AMPD3	0,5609	0,6202	1,5426	0,6693	0,7591	0,5888	0,9954	1,6024	0,6182	0,6402	0,6348	1,4229
AMPL	1,0883	1,1405	1,3649	1,2226	1,1342	0,9235	1,9532	0,5949	1,0985	1,1354	1,0517	1,7658
AMPN	3,4293	1,4574	0,8438	3,3634	0,5307	0,4410	1,0845	1,3440	0,4838	0,5133	0,7673	1,5051
AN32A	0,8656	0,9611	1,1265	1,1750	0,8569	1,3695	1,2268	1,1504	1,1023	1,8157	1,7707	0,6570
AN32B	0,7038	0,5672	0,6130	0,7815	0,8845	1,3486	1,5105	1,3227	1,0510	2,2358	1,7278	0,6565
AN32E	0,6218	0,6044	1,7692	1,2240	0,9775	0,6267	1,2167	1,9552	1,2871	0,3796	1,0439	1,0222
ANAG	0,5209	0,5282	1,5935	1,3173	0,7735	0,7281	0,4546	1,6573	0,6705	1,2665	0,2273	1,5059
ANFY1	0,9948	1,2580	1,7723	1,3624	0,5905	0,6289	0,7780	1,1253	0,6342	0,6150	0,7019	1,0989
ANGT	2,5147	1,0027	2,3300	2,4947	0,7276	0,6916	0,6605	0,8011	1,3615	0,7122	0,6455	2,0395
ANK1	6,3126	1,4172	4,1099	1,1513	0,3963	0,7008	0,7743	0,4609	0,4927	0,8144	0,5171	1,6468
ANK3	1,5998	2,3605	1,4277	1,4769	0,5819	0,4120	1,7337	0,6289	0,7983	0,8584	2,5374	0,5922
ANM1	0,4903	0,6666	0,8321	0,4920	0,7443	1,4472	0,9572	1,6032	0,7616	1,9345	0,7732	1,0623
ANM5	0,7534	0,7705	0,8965	0,7030	0,6949	1,4574	0,9582	1,1069	1,0416	2,4206	0,9729	0,8854
ANR22	2,0395	1,1419	0,6230	1,1820	0,2297	0,1637	0,1210	13,4254	0,4620	0,6954	0,2343	5,4416
ANS4B	1,2515	1,2464	0,2297	1,1271	1,0314	0,8117	0,9282	2,1941	1,3642	0,7052	0,7080	1,7506
ANT3	1,8948	1,3011	2,3078	2,3078	0,8622	0,6090	0,6560	0,7256	1,3310	0,9198	1,0259	1,7337
ANX11	1,5240	1,7769	1,3043	1,3357	1,3984	0,9309	1,6557	0,6329	1,4491	1,0645	1,3859	1,2013
ANX13	2,9284	3,7437	1,9701	2,1488	0,6428	1,3799	0,3268	0,6887	0,9763	1,5873	1,4071	0,2236
ANXA1	1,3116	1,4423	1,9288	1,6573	0,9429	0,5209	1,1660	0,8381	0,7517	0,6015	0,8778	0,9980
ANXA2	1,3984	1,4900	1,7515	1,3873	1,3630	0,3816	0,9963	0,9469	1,2931	0,3981	1,0904	1,3429
ANXA3	0,5418	0,3558	0,4410	0,3895	2,4206	0,4493	2,9158	1,8193	1,9552	0,3571	2,7806	2,0771

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ANXA4	0,8067	0,8965	0,6211	0,8708	1,6514	0,8791	1,1682	1,5640	1,9532	0,8381	0,8825	1,6814
ANXA5	1,2419	1,2369	1,3104	1,2904	1,0563	0,7989	0,9240	1,0538	0,7049	0,7299	1,8484	0,8348
ANXA6	1,1530	1,1729	1,8387	1,4951	1,4041	0,5495	0,8612	0,8825	1,0955	0,6528	0,8983	0,5542
ANXA7	1,2342	1,3417	1,2038	1,2781	1,0850	0,6710	1,1391	1,1673	1,2585	1,0363	0,8754	0,8750
AOC1	1,7033	2,1548	2,1207	1,7252	0,7912	0,5434	0,6116	0,8742	3,2281	0,4974	0,8708	0,6202
AOC3	4,5324	6,3126	3,9035	6,2006	0,4450	0,2445	0,2873	2,0007	0,5038	0,3631	0,5282	0,2742
AOFA	1,5984	2,8485	1,8096	1,9366	0,6158	1,1391	0,4609	0,9959	1,1243	0,9766	1,5450	0,5469
AOFB	2,7010	2,1785	2,3251	3,2281	1,0143	0,3195	0,6659	0,6736	0,5811	0,8817	0,5811	2,3752
AP1B1	1,3249	1,1189	1,1746	1,2168	0,8480	0,8800	0,6649	1,2275	1,0904	0,7448	0,6294	1,2296
AP1G1	0,8884	0,9444	1,0012	0,9866	0,7685	0,9245	0,5962	1,6468	0,9564	0,8661	0,8313	1,1834
AP1M1	0,5525	0,7315	0,9943	0,6851	0,3807	1,2113	0,5537	1,4292	0,9752	1,0538	0,5928	1,3417
AP1M2	1,5681	1,2562	0,8229	1,1834	0,7100	1,0165	0,6322	2,0182	0,9766	0,6303	0,9683	1,6286
AP2A1	0,9047	0,8971	1,3079	1,0946	0,6090	0,6683	0,7306	1,3610	0,7115	0,6900	0,8052	0,7961
AP2A2	1,5141	1,7245	1,7928	1,5475	0,4889	0,8829	0,6211	1,2210	0,5484	0,9726	0,5727	0,8572
AP2B1	1,1401	1,1916	1,2508	1,2024	0,6611	0,9030	0,7465	1,2562	0,6868	0,8327	0,8433	0,7806
AP2M1	1,0719	1,0599	1,5714	1,2515	0,5013	0,6170	0,6402	1,0757	0,6298	0,6170	0,7666	0,8986
AP2S1	1,1834	1,1828	1,6394	1,2995	0,4920	0,7468	0,6105	1,5807	0,5901	0,8879	0,5621	1,0901
AP3B1	0,5121	0,6575	1,2748	0,7705	0,8545	0,6528	0,8089	2,0158	1,1632	0,5761	0,6469	0,6402
AP3D1	0,8168	0,3895	1,0791	0,9738	0,7465	0,4567	0,4787	3,5148	0,8262	0,5171	0,7928	1,4868
AP3M1	0,8731	1,0079	1,0416	1,0180	0,6039	0,7389	0,6133	1,5204	1,0439	0,4432	0,7315	1,8049
AP3S1	0,9828	0,8687	0,4920	0,7900	0,7133	0,9340	0,9100	1,3330	0,7338	1,0343	0,5362	2,2060
APEX1	0,6386	0,9318	1,0473	0,7389	0,6386	1,8422	1,3123	0,8268	0,7866	6,3126	1,4048	0,5503

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
API5	0,7178	0,8545	0,9669	0,7673	0,6499	1,3189	0,9124	1,2954	0,7311	1,3675	1,0391	1,1164
APLP2	1,7288	2,9284	1,2469	1,9680	1,0838	1,1639	1,1462	0,5158	1,6032	1,0117	2,0771	0,6314
APMAP	0,6414	0,6039	0,5295	0,7187	1,1243	1,4196	1,1778	1,0069	1,4500	1,5359	1,7378	1,1608
APOA1	3,1872	0,5975	2,8697	3,0761	1,0656	0,6978	0,6911	0,2929	1,9012	0,4493	1,0942	1,9701
APOA4	2,7485	1,5204	3,1076	3,2650	1,2118	0,6433	0,8067	0,2513	2,1157	0,4849	2,1301	1,6923
APOB	2,2895	0,5968	1,9263	1,9057	0,1637	0,7207	0,2766	1,5164	0,8887	1,5951	0,2672	3,4933
APOBR	2,3300	2,7583	0,5046	2,1976	0,9312	0,3753	1,1232	1,0510	0,6361	0,4155	0,6039	1,2422
APOD	2,1065	0,9264	2,6931	1,5352	1,0097	0,6693	0,7401	0,7645	1,2356	0,7757	0,7812	1,2038
APOE	1,5231	0,4006	2,0338	1,9453	1,3555	0,3154	0,5196	0,5781	3,4933	0,8117	1,4222	3,1332
APOH	1,4255	0,3097	3,2281	2,0657	0,9455	0,2192	0,7658	0,8441	1,0058	0,8292	1,1933	1,4556
APT	0,9291	1,1282	0,9577	1,0083	1,1348	1,3529	1,0967	1,3594	1,7233	1,5765	1,0584	0,7735
ARAP1	0,4735	0,7468	1,6319	0,7976	0,9367	1,2422	0,8072	1,0558	0,5679	0,9756	0,8829	1,0728
ARC1A	1,1673	1,4709	1,5098	1,2248	0,9415	0,7884	1,0030	0,9503	0,8952	0,7382	1,2460	0,6177
ARC1B	0,6202	0,5219	1,2196	0,5853	0,9723	0,4849	0,8965	1,0391	1,1105	0,5722	0,8648	1,0426
ARF3	2,4591	1,0087	1,3807	1,3929	0,5913	1,6099	0,3426	2,5147	0,8678	1,1326	0,3700	1,8836
ARF4	2,2843	1,7851	1,8135	1,4355	0,4881	1,3173	0,2513	3,9035	0,5407	0,6450	0,3359	1,3854
ARF5	1,9843	1,3715	1,0740	1,1576	0,4533	1,7266	0,3097	1,6791	0,8834	0,6916	0,4006	0,6791
ARF6	3,7437	1,9146	1,2170	2,1785	0,5949	1,8789	0,6442	0,5980	0,8795	0,7133	0,6329	1,4796
ARFG1	0,6196	1,0567	0,6116	0,6303	1,9453	1,7851	2,4014	1,0554	1,5141	1,0379	1,1871	1,2883
ARFG2	0,9506	1,3123	0,8750	0,9124	1,1037	1,3069	1,5329	0,9450	0,8661	1,0421	0,6911	1,0483
ARFP1	1,5501	1,9623	0,4585	1,4180	1,0054	1,3449	1,3907	0,7237	1,0773	1,7081	1,3907	0,7452
ARGAL	1,3255	1,2819	1,0185	1,3838	0,8483	0,4838	0,6084	1,4592	1,4394	0,5692	1,2597	0,7531

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ARGI1	1,1023	1,3183	0,9124	1,1362	0,5113	0,9147	1,1288	0,9523	0,4267	2,0816	1,2904	7,7909
ARHG1	0,3963	0,7673	1,2259	0,4759	0,8817	0,7894	1,5041	1,0698	1,3769	1,7219	0,8915	1,2210
ARHG2	0,5613	0,5057	1,1682	0,6428	0,8104	0,7738	0,7726	1,5542	0,7658	1,0234	0,5013	1,6962
ARI1	1,1947	0,6450	2,1065	1,0994	0,8300	0,6250	1,1828	1,2919	0,5209	0,7884	1,0074	0,7214
ARL1	2,4993	1,8297	1,6861	2,1448	0,2929	1,7800	0,2697	3,2109	0,5010	1,4878	0,3195	3,0571
ARL2	0,7045	1,0416	0,9834	0,9013	0,9943	2,2119	1,2240	0,8971	0,9857	1,6366	1,2469	1,0823
ARL3	0,8240	1,0919	0,9790	1,1765	1,8807	0,8072	1,7033	0,5827	1,2515	0,5312	1,4975	1,3394
ARL8B	1,3715	0,8871	1,2625	1,3620	0,7089	0,9933	0,5096	1,9714	0,6736	0,7405	0,5158	1,7081
ARLY	1,1160	1,3630	1,0102	1,1768	1,2695	0,5051	0,5933	1,3066	2,4495	0,9422	0,7119	1,0791
ARM10	0,6278	0,7607	1,1304	0,8539	1,0340	1,1232	0,5814	1,3984	2,3422	0,9995	1,0478	0,7297
ARMT1	0,8126	0,7560	1,1391	0,9626	0,8048	0,7688	0,6786	1,5964	0,8476	1,0408	0,8120	1,0981
ARP2	0,7783	0,8184	1,2374	0,8811	0,9948	0,6493	0,9061	1,1783	1,0661	0,6868	0,9626	0,9422
ARP3	0,7892	0,8384	1,1667	0,9217	1,1100	0,6373	1,1432	1,0143	1,1750	0,7397	1,1183	0,8795
ARP5L	1,3832	1,1178	1,5700	2,2358	1,1773	1,5032	1,8422	0,4829	1,8910	0,5038	1,5164	0,8817
ARPC2	0,6900	0,7616	1,4041	0,7338	0,9840	0,5798	0,9763	1,1432	1,0384	0,6705	0,9027	0,9845
ARPC3	0,8104	0,6863	1,3261	0,9307	1,4034	0,6594	1,3859	0,8446	1,4409	0,6614	1,1384	0,8279
ARPC4	0,8018	0,5786	1,2464	0,7866	0,9771	0,5171	0,9147	1,2759	1,2740	0,6342	1,0541	0,8221
ARPC5	1,3517	1,2413	1,3123	1,5572	2,8485	1,0916	2,7660	0,2892	2,1103	0,5233	1,8672	1,3555
ARRB1	0,8631	1,3116	1,4802	1,0925	0,7359	1,0483	0,9726	1,2875	0,7539	0,6580	0,7871	1,1700
ARSA	2,1316	1,7018	1,6980	2,6136	1,0010	0,4184	0,9850	1,4788	0,8364	0,3909	0,6666	0,8444
ARSL	1,4482	1,4158	0,2273	1,4292	0,7436	5,9950	0,2672	3,8588	0,4598	1,5964	0,3783	2,3561
ASAH1	1,7117	2,0816	0,9977	1,8572	1,6411	0,5571	1,3760	0,7352	0,9337	1,0335	1,1627	1,6773

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ASC	1,3347	0,9172	0,8104	1,4570	1,4878	0,6611	1,3289	1,3077	1,0421	0,4525	1,1146	1,7233
ASML	1,0567	0,7884	1,3569	0,9178	1,4292	0,9496	0,4910	1,5611	0,7824	0,2487	0,5525	1,0510
ASNS	0,9552	0,4167	1,0864	0,4320	0,8875	0,8441	1,0066	2,0875	0,6761	1,4034	1,1396	1,9453
ASPH	0,5051	0,5288	0,9335	0,6278	1,1996	1,5611	0,6590	1,2133	1,4655	0,9240	0,6657	0,6523
ASPN	1,5904	2,3640	3,1500	2,7485	7,2730	0,1050	0,5013	0,4046	2,1528	0,6594	17,8729	0,1932
ASSY	1,1354	1,5998	0,9066	0,8678	0,6659	0,8980	1,9680	0,7750	0,8879	1,0728	2,0117	10,6466
AT131	1,3695	0,8648	1,2434	1,1484	0,4519	0,9683	0,5336	1,2862	0,8144	1,2830	0,9503	1,3786
AT1A1	2,1233	2,3251	1,5475	2,3561	0,3923	1,1136	0,3458	2,0465	0,6455	0,8719	0,4624	1,1326
AT1B1	2,2765	2,1641	1,5650	2,6505	0,4225	1,0294	0,5827	1,8135	1,0433	0,7107	0,6868	1,7458
AT1B3	1,6682	1,8173	1,0604	1,5918	0,8983	2,1579	1,0290	1,0010	0,9492	1,0143	0,7448	0,5862
AT2A2	1,4574	1,1311	0,9158	1,2637	0,4710	1,2104	0,4225	2,6136	0,5233	1,1627	0,4110	1,8173
AT2A3	3,0140	3,2732	2,2084	1,2763	0,3168	2,5599	0,5031	1,7159	0,2404	0,5282	2,6331	0,6273
AT5F1	1,6389	1,4201	1,6376	1,3233	0,7485	0,7591	0,9198	0,8461	0,8858	0,8523	1,3011	0,6751
ATD3A	0,6499	0,8506	0,6373	0,5767	1,4998	1,0523	1,1217	1,0519	1,4646	1,1424	1,6164	0,9746
ATG3	1,0464	0,9611	0,9595	0,9264	0,7700	0,6211	1,0868	1,3832	0,9439	0,7012	0,7900	1,0207
ATG7	0,4759	0,7093	1,3069	1,2508	0,5424	0,4438	0,8093	2,2895	0,8268	0,6185	0,4486	1,0517
ATLA3	1,5383	1,4062	1,4601	1,7782	0,4624	0,5727	0,4421	1,9680	0,5219	0,6766	0,4174	1,4146
ATP5H	2,5374	2,2984	1,2580	2,2797	1,6941	1,4889	2,7806	0,2713	1,4318	0,7743	2,5757	0,7950
ATP5L	1,9203	1,2948	1,5141	1,7569	0,9929	0,9868	1,1888	0,6207	1,0126	1,0218	1,9453	0,8652
ATPA	2,0916	2,6931	1,3194	1,9935	1,0290	1,3194	1,2781	0,5748	1,0834	1,3086	1,6123	0,9164
ATPB	1,9401	2,4591	1,1804	1,9314	1,0211	1,3219	1,1729	0,8404	1,0010	1,4347	1,3586	0,8601
ATPD	2,1785	2,1883	1,0517	1,6164	1,4461	1,1543	1,6848	0,5397	1,5511	1,0753	1,2485	1,0436

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ATPG	1,2954	1,6759	1,6773	1,3417	0,7587	0,8292	0,8705	0,8671	1,0499	0,7495	1,1837	0,9240
ATPK	1,5765	1,5878	1,9578	1,6107	0,7392	0,8236	0,8891	0,7180	0,7192	0,8138	1,0994	0,8251
ATPMK	1,1391	0,9355	1,0676	1,6992	0,9523	1,0797	0,7069	0,8959	1,4842	0,9381	1,3330	1,1016
ATPO	2,9683	2,2797	1,6045	2,3214	1,5314	1,2789	2,1785	0,2236	1,2868	0,7866	2,6411	0,9160
ATX10	0,6954	0,7856	1,1348	0,7320	0,5643	1,8948	0,5588	1,9987	0,5418	2,0158	0,8011	1,4834
ATX2L	0,8903	0,9985	0,5277	0,9269	1,2434	2,0547	1,4725	0,7365	0,9248	1,1639	1,0920	1,1362
AUHM	1,6072	2,0582	0,7892	1,8077	28,9184	0,9027	1,0656	0,2159	17,8729	0,8441	1,6061	0,3867
AUP1	1,1773	1,5735	1,2255	1,2477	0,2766	1,3002	0,4493	3,0946	0,5318	0,8695	0,4120	2,5092
B2CL1	0,4378	0,4889	0,4061	0,2297	0,8526	1,3255	3,0140	0,7662	1,5171	1,9366	2,2599	2,8961
B2L13	0,9995	1,2591	0,7291	1,1376	1,1044	1,3710	1,5563	1,0066	1,3281	1,3417	0,9604	0,9577
B2MG	1,2061	1,6045	1,9057	1,4547	1,4409	0,5038	2,2474	0,6904	0,8441	0,5510	0,6307	1,4601
B3AT	14,7093	2,7403	2,6331	2,0848	0,1050	1,0868	0,4432	0,8407	0,3268	1,0135	0,1753	2,9284
B4GT1	1,0366	1,1444	0,4967	0,7286	0,7189	1,1083	0,3359	2,1037	1,1225	1,5832	0,7249	2,2961
BACH	1,1105	0,8075	0,7633	0,6185	1,2443	1,5281	1,0896	1,5572	1,0977	0,9013	0,7546	1,4029
BAG6	0,7401	0,9202	0,7373	1,0692	1,1664	1,5098	0,7286	0,8584	1,2924	2,1883	1,0363	0,8490
BAP31	0,9478	0,9669	0,8723	1,1033	0,7604	0,8580	0,5941	1,7989	0,8438	0,7401	0,8330	1,9379
BASI	1,6338	0,9703	0,6267	2,8560	0,6601	0,9459	0,8000	0,7246	1,2226	0,6883	0,7852	1,8572
BAX	1,4646	1,2196	0,9217	1,2919	0,3513	1,1119	0,3753	2,9825	0,5321	1,5073	0,3734	0,9512
BAZ1B	0,4810	1,0278	0,9209	0,6368	0,8726	0,9150	0,9409	1,3032	0,6528	1,4796	0,8705	0,9061
BCAM	3,5900	2,8007	2,2679	3,4293	0,6804	0,9929	0,6361	0,5596	0,4432	1,6557	1,4099	0,4410
BCAT2	1,3135	2,4357	1,8338	1,6514	1,3104	0,9114	1,2226	0,6766	1,4146	1,7941	1,1736	0,5534
BCCIP	0,4751	0,7619	0,6860	0,4519	0,8909	1,1549	1,9659	1,1957	0,8372	1,7305	1,2632	1,8114

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
BCKD	0,8367	0,7004	0,8213	1,1462	0,8858	0,9086	0,7907	1,0169	1,4556	0,9286	0,8780	0,8138
BDH	1,6590	2,1941	1,1846	1,6941	2,0848	0,7462	1,3821	0,4727	2,4717	0,7560	1,8193	0,5662
BDH2	1,6662	1,7159	1,7738	1,9786	0,7180	0,7172	1,0963	0,6586	0,7875	1,1704	1,5951	0,5020
BGAL	1,1172	1,2397	0,9350	1,0322	1,2585	1,1172	1,2674	0,8483	0,8838	1,2718	1,2948	0,6605
BGH3	0,2842	0,3513	1,0777	0,4120	2,5714	0,4061	0,5182	1,2643	3,6880	0,5209	1,5820	1,8348
BGLR	1,3261	1,4547	1,4857	1,4529	1,4951	0,5113	1,1473	0,7409	1,7393	0,5603	1,6662	1,0490
BI2L1	0,6158	0,8200	0,1437	0,3301	3,4293	0,9355	0,9226	1,4482	3,9727	0,8643	1,7972	1,2763
BID	0,9837	0,8559	0,3135	0,7685	1,4215	1,7137	2,4452	0,8444	1,3069	1,4461	1,2304	1,2772
BIEA	1,0135	0,7425	1,5904	0,7619	0,8279	0,7093	0,8598	1,3043	0,7673	0,4410	0,4770	1,6389
BIG1	1,0499	1,1877	1,0977	1,1452	0,7148	2,6187	0,5774	1,2382	0,4677	2,1785	1,3882	0,7180
BIG2	1,0301	1,1975	1,3786	0,8100	0,9882	1,5022	0,8993	0,8569	0,7780	1,5984	1,2789	0,5713
BIN1	1,4769	1,7707	1,7989	1,2568	0,9050	1,6024	1,5820	0,4312	1,0297	0,9335	1,1011	0,4349
BIP	1,4082	1,3086	0,6854	1,1677	1,1765	1,0901	1,6791	1,0241	1,1679	0,8603	1,1424	1,3324
BLMH	1,0880	1,0102	1,4445	1,0567	0,6540	0,6729	1,0567	2,1854	0,3953	0,5880	0,5781	0,8529
BLVRB	3,7777	1,8515	2,4495	1,5066	1,7707	0,5734	1,7278	0,4359	1,9761	0,5811	1,5392	1,2413
BOLA2	0,4006	0,6079	0,4120	0,4556	2,7660	1,2674	2,5236	0,5994	2,6136	1,7989	1,5251	1,3135
BPNT1	0,7832	0,9248	0,6191	1,1690	1,9099	0,6775	1,3152	1,3130	1,8387	1,4158	0,9582	1,3241
BRI3B	1,8220	1,4956	0,6662	1,1602	0,3254	1,2268	0,3734	3,5696	0,4486	1,1108	1,0242	1,8984
BROX	0,6273	0,6669	0,6631	0,5741	1,3123	1,0791	0,9503	1,3173	1,4613	1,1620	1,0006	1,2248
BRX1	0,6575	0,5638	1,2557	0,6073	0,8264	1,1996	1,2413	0,9741	0,7495	1,4125	0,6514	1,7439
BTF3	1,6032	0,8572	0,4519	1,2976	1,9203	2,5909	2,5757	0,3480	1,0079	0,8284	1,2439	1,8503
BUB3	0,7320	1,0201	0,9718	0,6961	0,9397	1,6545	1,4041	1,0972	0,7747	2,0738	1,2797	1,0656

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
BUD31	0,5484	0,6196	1,1119	0,8645	0,8243	1,0959	1,1178	1,4277	0,8656	0,8109	1,3977	0,8229
BYST	0,2943	0,4992	0,7240	0,4405	0,6766	2,0465	0,7446	1,6825	0,8079	4,9627	1,0621	1,3743
BZW1	0,5520	0,6130	0,7859	0,6267	0,7560	0,9450	0,6570	1,6514	0,9673	0,8376	0,9480	1,4158
BZW2	0,5318	0,5741	0,4910	0,4546	0,6368	1,5964	0,7276	1,7738	0,9910	3,5900	1,0887	1,3620
C19L1	0,6939	0,7207	0,6929	0,4735	0,6257	0,9295	1,4601	1,4842	0,8516	1,3500	0,9954	1,2221
C1QB	1,4472	1,4285	2,0215	1,4310	1,1452	0,5336	0,7281	0,4567	1,6179	1,6032	1,0464	2,1854
C1QBP	1,1304	1,3873	0,5679	1,0436	1,5392	1,4371	2,7761	0,7784	1,7137	1,5125	2,1641	0,9729
C1QC	1,0649	1,1654	1,8297	1,3261	0,7716	0,4920	0,5413	1,3357	1,1580	1,3097	1,0348	2,2119
C1R	1,0074	0,5429	2,0975	0,9749	1,1057	0,6717	0,7089	1,0963	1,1311	1,0089	0,9840	0,6875
C1S	1,1888	0,6929	2,1528	1,0294	1,1834	0,4174	0,8531	1,1023	1,3546	1,0661	1,0845	0,6654
C1TC	1,2812	1,3984	0,6484	1,0431	0,8795	2,5294	1,1869	0,9183	1,1798	1,3508	0,8056	1,0864
C1TM	0,8132	0,4999	0,4359	0,3409	1,3165	2,0117	1,0668	0,8780	1,5984	2,3465	1,2069	1,3486
C2D1A	1,2777	1,3152	0,6079	1,1316	1,0322	0,7992	1,2104	1,1798	0,8742	0,6381	0,9799	1,0714
C4BPA	1,1473	0,2621	2,1740	1,4445	0,5495	0,3700	0,4359	1,1740	1,2464	0,6998	0,7294	4,6583
CAB39	1,1426	1,5291	0,9729	1,0111	0,5413	0,9232	0,9340	1,1465	0,8731	0,7539	1,1321	1,0416
CAB39L	0,7688	1,1136	1,1757	0,8251	1,0569	1,0911	0,5327	1,4825	1,1970	1,2382	0,5956	1,0370
CAB45	1,6237	2,1128	0,5537	1,5098	1,3786	0,7369	0,8096	0,7503	1,1965	1,0801	0,6528	0,6438
CACP	0,7871	0,8248	0,8955	0,8018	0,8372	0,2633	0,4810	2,2722	3,7777	0,2780	0,5798	0,8845
CAD17	1,7278	2,6505	1,1517	2,1009	0,8891	3,8260	1,1444	0,5318	1,6164	1,4151	0,8520	0,3807
CADH1	1,9031	1,8275	0,6717	1,4371	0,5748	1,6773	0,7765	1,2330	0,7735	1,5051	0,5571	0,7705
CAH1	12,0586	10,6466	3,7437	5,4416	0,1680	0,8971	0,8321	0,3753	0,6289	0,6196	0,4267	1,2397
CAH12	4,4179	5,2878	1,7412	5,5139	0,5576	0,3317	0,2532	0,9661	0,6191	0,8289	0,5096	0,6900

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CAH2	17,8729	17,8729	3,4653	12,0586	0,4202	0,7520	1,0431	0,2873	0,5503	0,4391	0,6319	0,7397
CALD1	0,4967	0,2780	0,6683	0,5980	2,6689	0,5708	1,0810	2,1579	0,6929	1,1877	3,1076	0,2025
CALM3	2,1361	1,7800	1,3408	2,2405	2,3024	1,3675	2,1911	0,2919	2,3799	0,7246	2,0848	1,3476
CALR	1,2875	0,6230	0,6450	1,2597	1,5572	1,0083	1,8157	1,4520	1,2653	1,0872	1,0797	0,9626
CALU	0,9253	0,6900	0,9084	0,7172	3,2181	1,0421	1,9163	0,7218	3,3473	0,9307	0,9564	0,9455
CALX	1,4509	0,9282	0,8415	1,1564	0,3845	1,1410	0,3571	4,7673	0,6402	1,4743	0,3513	2,1259
CAN1	1,1700	1,0981	1,1500	1,1413	0,5986	0,9055	0,5928	1,6087	0,7768	0,7418	0,6923	1,4682
CAN2	1,2748	1,2883	1,5524	1,4900	0,9782	0,5603	0,7122	0,9061	1,4445	0,3593	1,1119	1,0314
CAN5	2,1009	2,4071	2,0251	1,7213	0,9860	0,9828	0,3832	0,8896	0,9232	1,1016	0,5133	0,6130
CAND1	1,1004	1,0791	1,1825	1,0451	0,6769	1,1076	0,6015	1,2568	0,7681	0,9794	0,7892	1,3054
CAP1	1,0977	1,1243	1,1424	1,2542	1,4985	1,4310	0,9429	0,7658	1,3213	0,9604	0,8100	1,1049
CAP17	0,9723	1,3703	1,0931	1,0623	1,6366	1,7159	1,4326	0,5362	1,3387	1,8695	1,8807	0,8421
CAP7	0,6514	8,0055	0,1601	0,3783	1,1736	0,6961	3,2650	1,9866	0,5121	0,3327	1,3486	3,3000
CAPG	0,4698	0,9917	0,9021	0,7503	1,9953	0,5679	2,1009	0,6111	2,2084	1,1481	0,9429	2,0510
CAPR1	1,0502	1,1465	0,3981	0,9490	1,1627	2,2474	1,7477	0,9496	0,9397	1,7769	0,9999	1,6130
CAPZB	1,2508	1,4125	1,1773	1,1960	1,5765	0,8384	1,2520	0,8800	1,3315	0,8466	1,0304	0,8022
CARF	0,6688	0,9138	0,9985	0,8606	0,9335	1,3440	1,4310	0,8875	0,6396	1,0621	1,8297	0,7462
CARM1	0,6570	0,7276	0,5121	0,5182	0,9377	1,0891	0,9150	1,3992	1,1448	1,2637	0,9335	1,3977
CASK	1,2460	1,2236	1,2868	1,0547	0,8292	0,8039	1,1712	0,8142	1,0719	0,4216	2,2679	0,6158
CASP1	1,1933	1,2104	0,9459	1,3449	0,5145	0,3593	2,1854	2,7135	0,3593	0,9708	0,4894	3,5148
CASP6	1,3375	0,9517	1,0748	1,2287	0,8429	1,4132	0,8933	1,0083	0,7743	1,4371	1,6286	0,5282
CATA	3,0946	1,7361	1,6532	1,5488	0,7612	0,8221	1,1208	0,7935	0,7716	0,7322	0,6273	1,2868

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CATB	0,9868	0,6158	1,0074	0,9834	1,0645	0,3981	0,9066	1,1650	1,2268	0,8506	0,6863	1,2591
CATC	1,8387	1,6980	1,3135	2,0738	0,7859	0,8536	1,1424	0,9359	0,7001	1,5700	0,3386	1,5820
CATD	1,3812	1,5178	1,0020	1,8157	1,4004	0,8162	2,3251	0,4656	0,9734	1,1448	1,7266	2,3300
CATG	1,7658	1,4445	2,4285	2,1772	1,3913	0,3953	1,7913	3,7233	0,1210	0,2633	0,0650	3,3878
CATH	0,5251	0,6123	1,5059	0,6841	1,7192	0,7177	3,3148	1,1028	1,2665	1,0010	1,0816	0,7352
CATS	1,4940	2,1528	1,4347	1,4172	1,5073	0,8321	2,0251	0,8229	0,8652	0,9882	0,9350	0,8200
CATZ	1,2158	1,4077	1,3684	1,3255	1,0384	1,0864	1,4229	0,8251	0,9995	1,0464	1,1614	0,6193
CAV1	5,5139	5,7000	3,3634	6,3126	0,4046	0,8251	0,2065	1,5022	0,1932	0,3097	0,3282	0,3495
CAVN1	3,2530	2,8961	2,9284	3,2109	1,5231	0,7240	1,1426	0,5913	0,4225	0,3658	1,0416	0,2672
CAVN2	4,7673	5,4416	4,5813	5,7000	1,2369	0,7323	1,3586	0,5342	0,2236	0,2159	2,2797	0,1637
CAVN3	2,7660	3,1690	2,8560	3,5696	0,9158	0,8022	0,9202	0,7080	0,5525	0,3168	0,4849	0,7418
CAZA1	1,5086	1,4570	1,1736	1,3425	1,5534	0,8631	1,6532	0,7276	1,2980	0,9050	0,9708	0,8300
CAZA2	1,0791	1,3069	1,2643	1,0891	1,8591	0,7975	1,0381	0,9999	1,6214	0,7389	0,7778	0,6681
CBG	1,8910	0,6314	2,2500	2,3799	0,6851	0,6860	0,9055	0,7900	1,0020	0,7373	0,4982	1,4689
CBPA3	6,0953	4,1991	7,2730	9,8260	1,2980	0,5107	0,7049	0,7573	0,3235	0,1050	0,2159	0,1437
CBPB1	6,2006	2,9825	1,9401	28,9184	0,2780	0,5652	0,3658	0,7892	0,7272	0,2101	0,5531	0,1601
CBR1	1,6698	2,0079	1,4210	2,4993	1,2158	0,6991	1,1900	0,7035	1,1996	0,9155	1,4196	1,4962
CBX1	0,9503	1,1092	0,6904	0,9926	0,9492	3,0499	1,4302	0,8645	0,8923	1,7146	1,0579	0,4110
CBX3	0,5956	0,7935	0,5219	0,5531	1,3357	2,2843	2,8007	0,9775	1,5359	3,5696	2,2843	0,6710
CBX5	0,9840	0,7189	1,2939	1,2275	0,7950	1,4725	1,1250	0,9158	1,2591	2,7135	0,9922	0,4677
CCAR2	1,0458	1,1765	1,1028	0,9910	0,8352	1,0074	0,7824	1,3580	0,8011	1,0020	0,6970	0,6998
CCD22	1,3675	1,5700	1,5032	1,5998	1,0198	1,2632	0,8867	0,8284	0,5832	0,3469	0,9485	1,0860

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CCD47	1,0241	1,1259	0,9143	1,1124	0,9630	1,1965	0,9837	1,0285	1,0335	0,8052	1,0838	1,1988
CCDC6	1,2852	1,0714	0,9877	1,1391	0,9963	0,9771	1,5240	1,1644	0,6883	1,3075	0,8523	1,1536
CCHL	0,8279	1,3135	0,4710	0,9904	1,4733	1,3062	0,8674	0,9699	0,9824	0,9047	2,1207	1,6908
CD14	2,8560	3,2109	2,1613	2,6411	0,4927	0,7392	0,4927	0,7172	1,1221	0,9067	0,5078	2,5714
CD2AP	1,4788	1,9726	0,5767	1,7033	1,7018	1,3751	1,2153	0,5424	1,8651	1,5465	1,1768	1,0683
CD2B2	0,6133	0,9055	0,8204	0,8800	1,0180	1,5189	1,7004	0,8941	1,0250	1,1181	1,7782	0,6943
CD38	2,0679	1,6130	0,8887	0,7806	1,0117	1,3907	0,8132	0,6177	1,2336	0,1637	3,4446	0,1753
CD44	2,1641	1,9680	0,4320	2,4872	0,3700	0,9080	0,4857	2,5757	0,5187	0,9546	0,3097	2,1911
CD47	1,6045	1,7972	1,6682	1,7439	0,4866	1,2485	0,4508	1,1828	0,6605	0,7162	0,3458	1,7412
CD63	1,8173	1,8114	1,4077	1,3525	0,4787	1,0129	0,2575	2,0944	0,5241	0,9367	0,4349	2,2895
CD9	2,3078	2,3078	1,7586	2,3422	0,9897	0,8433	0,3223	0,9381	1,3670	0,7080	1,1585	1,5022
CDC37	0,8142	0,8096	0,9561	0,7347	1,2489	0,9178	1,0456	0,9572	1,3957	0,8615	0,9143	1,0259
CDC42	1,9099	1,2153	1,0701	1,8323	1,3375	0,9509	0,9344	0,5439	1,6923	0,6130	1,0510	1,3929
CDC5L	0,4958	0,9095	0,9703	0,5503	0,9067	1,4255	1,3992	1,1765	0,8243	1,7458	0,9775	0,7604
CDK1	0,4082	0,3571	0,2892	0,3023	0,8854	1,7972	1,3604	2,1883	0,7397	1,8220	0,7472	2,2084
CDK5	0,3097	0,5643	0,6123	0,5550	1,2610	0,9291	1,0332	1,3733	2,0510	1,0989	0,8559	0,9503
CDV3	0,9687	0,9347	0,7875	0,8687	2,4653	2,1785	2,1128	0,2809	1,4099	0,5268	2,7485	1,1368
CEAM5	1,2001	0,4881	0,1050	0,4241	3,0946	28,9184	3,4293	0,3327	2,3605	17,8729	2,8315	3,3634
CEBPZ	0,4567	0,4192	0,2604	0,6021	0,8948	1,3303	1,0891	1,7578	1,0883	1,1965	0,9172	1,3069
CEL2A	1,7337	3,3878	0,5318	9,3761	0,2192	0,7189	0,5968	0,8606	0,3734	0,3154	0,4881	1,0343
CELF1	0,9669	1,4255	0,4006	0,5933	1,5086	6,0953	2,3498	0,6170	0,7918	7,4825	1,3525	1,0322
CENPV	0,9330	1,3050	1,4404	0,7441	0,6355	1,4665	1,0827	0,5295	1,0201	1,9081	3,1690	0,9759

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CERS2	0,7954	0,6880	0,6883	0,4033	0,8523	0,6987	0,3981	1,9235	0,3023	9,3761	0,3963	3,6464
CERU	1,6719	0,6676	2,7926	2,2435	0,4910	0,3832	0,6278	1,0121	0,8433	0,7409	0,7222	1,5563
CFA20	0,6594	0,7685	0,9206	0,5662	0,5154	1,2186	0,6431	1,6194	0,7281	0,8248	0,9759	0,7580
CFAB	1,1940	0,3796	2,4071	1,8503	0,7072	0,3718	0,6025	1,5594	1,0169	0,8029	0,8251	1,5105
CFAH	1,2336	0,4810	2,5374	1,6590	0,6250	0,3301	0,5307	1,2714	1,1300	1,1196	0,9644	1,5373
CFAI	1,4700	1,1872	2,1233	0,8754	0,6669	0,9240	0,7666	1,7361	0,6084	1,4509	0,6729	1,1872
CG050	0,2513	0,2445	0,6611	0,7514	0,7468	0,4326	3,3775	3,0761	0,6970	0,3005	4,2744	0,8631
CH10	1,0830	1,0458	0,5078	1,1556	4,4179	5,1705	12,0586	0,1050	9,8260	1,0332	6,9252	1,5832
CH60	0,9021	1,0433	0,3397	0,9017	1,9843	3,6464	3,5402	0,7320	3,2109	2,9985	3,8588	1,3104
CHD4	0,3254	0,2159	0,4097	0,5162	0,9444	0,7824	1,0174	3,4293	0,9161	1,7103	1,5681	0,5928
CHDH	0,6984	1,6825	1,8255	0,5362	0,9089	1,8672	0,9155	0,7362	1,0102	1,5974	1,3715	0,6887
CHID1	1,3281	0,9954	1,7913	1,3776	0,7924	0,8052	0,5949	1,3751	0,9488	0,4508	0,2652	1,9680
CHM1A	1,1513	0,9189	0,5139	0,9665	2,4071	1,3624	1,2397	0,5832	2,2152	1,1530	1,3799	0,8687
CHM1B	1,5582	1,7782	1,1869	1,4347	1,9163	1,5786	1,0464	0,4142	1,6941	2,4452	1,2985	0,7429
CHM2A	1,4215	1,5342	0,6015	1,2653	2,0338	0,8987	0,9746	0,5476	2,3561	0,8821	1,1227	1,1736
CHM4B	1,0672	1,0193	0,4810	1,0309	2,2722	1,9235	2,2961	0,5846	2,1641	0,9459	2,5981	0,8785
CHRD1	0,6455	0,8262	1,0244	0,5576	6,0953	1,4138	1,0985	1,0845	0,6775	1,6237	0,4082	0,8589
CHTOP	0,7237	0,9370	1,4539	0,9158	1,2520	1,0985	1,7506	0,7299	0,6717	0,7192	0,6182	0,7385
CILP1	1,6825	1,5630	1,7361	0,2513	1,2400	1,6609	0,7256	0,6409	1,1571	0,4894	0,9607	1,0431
CING	1,2585	0,5020	0,3023	1,4255	1,6992	0,8313	1,2690	0,9161	1,3654	1,4029	2,4285	0,4710
CIP4	1,3610	1,2268	1,1097	1,4868	1,6719	0,9703	1,4034	0,6322	2,4357	1,1750	0,9756	1,0637
CIRBP	1,2734	1,6164	1,4655	1,0599	1,4285	2,0285	5,1705	0,2969	0,9000	0,8812	1,9887	0,5853

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CISD1	0,4936	1,6962	1,6123	1,4873	1,2852	0,5133	1,5178	0,7992	2,0182	0,3867	1,4613	0,8849
CISY	1,2489	1,4756	0,8851	1,1991	1,0332	1,5314	0,9759	0,6631	1,4196	1,0963	1,4673	1,0301
CK054	1,5475	1,4277	1,7252	1,6814	1,6389	0,8412	1,9578	0,7815	0,9286	3,1076	2,3105	0,7229
CK068	1,7738	1,3387	2,0371	1,6179	0,9917	1,4062	1,7493	0,5838	1,0135	0,4256	1,9987	0,4567
CK5P3	0,9661	1,2158	1,0149	0,9377	0,9626	1,0265	1,0322	0,9577	1,2098	0,9872	1,1602	1,0403
CKAP4	1,3586	1,3241	1,1178	0,9985	0,5716	1,1178	0,6079	1,5240	0,4289	0,8944	0,2780	1,0146
CKAP5	0,6536	0,8910	0,8506	0,8552	0,7237	1,3743	0,6540	1,6237	0,7224	0,8433	0,7806	1,2020
CLAP1	0,5537	0,7490	1,2763	0,7604	0,7584	0,9669	0,6815	1,3147	0,6294	1,1189	0,8800	1,5329
CLCA	1,3907	1,5465	1,1975	1,2753	2,0615	1,5851	3,7437	0,3282	1,7337	0,5258	2,4071	1,3728
CLCA1	28,9184	28,9184	9,8260	17,8729	0,3981	0,2969	0,4525	0,3469	0,3667	0,5418	0,7311	0,3442
CLCB	2,4169	2,1037	1,5178	2,1740	2,4717	0,9397	2,4495	0,3923	2,0944	0,3207	1,4733	1,4665
CLD3	1,9476	2,4014	1,0030	1,9031	0,8302	3,0571	0,2487	1,7137	1,1866	5,1705	0,6303	1,3500
CLH1	1,0473	1,0701	1,2496	1,0855	0,7352	0,8217	0,7061	1,0887	0,8915	0,7970	0,9158	1,2789
CLIC1	1,0942	0,9752	0,7616	1,0384	1,8695	1,4834	1,2730	0,8067	1,8348	2,1706	1,5171	1,1217
CLIC4	1,4842	1,1016	1,6338	1,0714	1,8984	0,6757	0,9485	0,6265	0,7815	0,7069	1,3615	0,6547
CLIP2	0,7970	0,3523	0,2404	0,8330	1,3324	0,9546	0,8480	1,8275	1,4118	1,2753	0,9726	1,0149
CLPP	1,0864	1,2967	0,5873	0,9939	3,2849	1,8984	2,0307	0,7378	4,5813	0,7633	2,4993	1,1243
CLU	1,1543	1,0451	0,4683	1,2406	0,5975	1,1530	0,8986	1,4326	0,3796	1,3143	0,9577	2,0371
CLUS	1,3267	0,5318	2,6187	1,5465	1,5511	0,5233	0,6851	0,5268	3,4653	0,8384	2,7329	3,7233
CLYBL	1,3227	2,3752	1,0668	1,1504	5,0748	1,2889	0,8248	0,5096	7,7909	0,7168	1,9099	0,5576
CMBL	3,3473	3,3473	2,0117	3,4446	0,6298	0,2513	0,9531	0,7962	1,8529	0,3753	0,7075	0,9687
CMC1	0,8851	1,2852	1,0363	1,4472	1,1947	0,6565	0,8401	0,9370	1,7586	0,6396	1,5419	0,4192

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CMC2	0,7619	0,9824	0,6565	0,6769	1,4082	1,3889	0,8900	0,8345	2,6689	1,3425	1,3026	0,8113
CMGA	7,2730	9,3761	3,7777	10,6466	0,1932	0,9496	0,4312	0,3005	0,4082	0,1824	0,6780	0,3235
CN37	1,3821	2,0771	1,6745	1,2203	0,9845	1,2264	0,7107	0,7918	0,8726	1,2838	0,7115	1,2896
CNBP	0,8265	0,4046	1,7757	1,4082	0,8700	1,3159	1,3189	1,0946	0,4881	6,6661	0,9220	1,2336
CNDP2	1,2703	1,5665	1,2162	1,2714	0,7119	0,8687	0,8107	1,1208	0,8780	0,5182	0,6336	1,6573
CNN1	2,4401	2,2895	2,5841	2,0875	17,8729	1,0034	0,7918	0,4256	0,5087	0,2892	1,7677	0,3409
CNN2	0,3593	0,3593	0,5327	0,4167	3,9727	1,0027	3,5148	0,4033	2,3300	0,6025	2,2961	1,2255
CNN3	0,8302	0,9766	0,5321	0,8516	2,4285	1,4118	1,7192	0,5564	0,9850	0,9100	2,5841	0,6575
CNNM4	2,3970	4,8356	1,6698	2,9581	0,3135	0,9534	0,4142	0,7401	0,6322	1,2255	0,4184	1,2753
CNOT1	0,8627	0,9073	0,8674	1,0433	0,4974	1,4041	0,6273	2,3183	0,5327	1,4491	0,6793	1,5751
CNOT9	0,6705	0,4683	0,6262	0,9824	0,5162	1,3357	1,9453	1,9843	0,5336	1,6319	1,0174	0,8780
CNPY2	0,8838	0,9321	0,8487	0,6775	1,5171	1,1718	1,4655	0,7975	1,4201	1,1465	1,2240	1,1172
CO1A1	1,3952	0,5727	1,7941	0,7976	1,2812	0,4046	0,7945	1,4646	1,8836	0,4320	3,0761	0,3282
CO1A2	1,2434	0,5814	3,0659	1,6646	1,3649	0,2101	0,6479	0,9840	3,3148	0,3426	4,6583	0,3327
CO2	0,7019	0,3992	1,9379	1,0887	0,6105	0,8834	0,7554	1,6440	0,7229	1,0623	1,1278	1,2098
CO3	1,8240	0,5609	2,4357	1,6557	0,5786	0,4508	0,6002	0,9269	1,1271	0,8243	0,8253	1,6237
CO3A1	0,7254	0,5051	1,8220	0,4061	1,4940	0,9434	0,5520	2,5435	1,4940	0,5741	1,3838	0,3074
CO4A	1,9887	1,3130	4,2744	1,2954	0,5057	0,8795	0,7692	0,5057	1,8984	1,3919	1,7536	1,3610
CO4A1	0,5096	0,2929	2,5147	1,3123	0,7256	0,3268	0,6954	1,1074	0,9913	2,0395	3,5900	1,7361
CO4A2	0,7340	0,6851	2,2259	1,0631	0,9121	0,5643	0,6398	1,0244	0,9436	1,7707	4,7071	1,2447
CO4B	2,0371	0,8100	1,8695	1,2460	0,9321	0,7564	0,3631	0,9347	1,3408	1,3760	0,5894	1,5204
CO5	1,2789	0,3783	1,8591	1,3966	0,5713	0,3658	0,3992	1,0225	1,8636	0,8807	1,1316	2,6331

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CO5A1	0,1311	0,4312	0,8758	0,2487	2,1448	0,8618	0,9004	0,9807	1,7412	1,1564	1,6791	0,6729
CO5A2	0,2236	0,3135	0,6847	0,3571	2,5909	0,5684	1,1571	0,9261	1,8695	1,6662	5,0748	0,6386
CO6	0,3620	0,5241	1,9987	1,4655	0,4719	0,6966	0,4974	0,9813	1,2830	0,9469	1,1069	2,8007
CO6A1	2,1941	2,0795	4,5324	3,5148	1,2781	0,5362	0,5082	0,5806	1,4172	0,9677	1,1217	0,4339
CO6A2	2,0615	1,9812	4,5044	3,2732	1,3043	0,4943	0,5288	0,6422	1,3821	1,0074	1,0653	0,4378
CO6A3	1,8096	1,5832	3,7233	2,7761	0,9922	0,4620	0,4289	1,1092	1,2248	0,8545	1,0278	0,4667
CO7	1,5772	0,8302	2,9825	1,6286	0,6484	0,2979	0,4838	0,7653	1,6573	0,9295	1,4547	2,3683
CO8A	1,0255	0,3535	2,2060	1,3604	0,8531	0,3282	0,4339	1,3710	1,3635	0,8952	1,1594	2,5147
CO8B	1,0066	0,2979	2,0679	1,4682	0,7884	0,3223	0,4378	1,3054	1,4709	0,7852	1,0370	2,4357
CO8G	1,2397	0,5139	2,0307	0,5754	0,8929	0,4751	0,5171	0,7619	2,1740	1,2124	2,1361	1,4222
CO9	0,8575	0,3386	1,9424	1,3394	0,7954	0,3343	0,4006	1,1708	2,5533	0,9061	1,4138	2,6224
COA3	1,6545	1,0845	0,7378	1,4091	1,9288	1,7640	1,0285	0,5418	1,7159	0,6841	0,8531	0,9763
COASY	1,6861	0,9543	1,1834	1,6214	0,6705	1,0259	0,6553	1,3635	0,9607	1,0359	0,7457	1,5086
COBA1	0,4174	1,1988	0,4857	0,5447	2,2259	0,6798	0,8395	1,1794	2,7403	1,2812	0,8738	0,2652
COCA1	0,0650	0,2025	0,3359	0,1824	1,7723	0,7443	0,7685	3,2530	2,5147	0,2766	6,6661	0,4202
COEA1	3,5402	3,2849	6,9252	4,8356	0,7452	0,1680	1,0193	0,6090	0,8407	1,0541	4,3425	0,3571
COF1	1,0014	0,6381	1,3695	1,3037	1,5419	0,9897	1,7989	0,5933	1,4167	1,1157	1,3945	1,0152
COFA1	1,6497	1,9532	2,5981	1,8173	0,9834	0,5439	0,2969	3,5900	0,4473	0,6775	0,7148	0,6051
COG1	0,7352	0,7900	1,0332	0,8117	0,6841	0,8705	0,6373	1,5465	1,2439	0,9121	0,6679	1,5392
COG2	0,7852	0,7526	0,6729	0,8695	1,3760	0,8778	0,7045	1,7477	2,0251	0,8754	0,7299	0,8598
COG3	0,8993	0,9534	1,2954	1,1304	1,3929	0,8446	0,6307	1,3957	1,8173	1,2360	0,6959	1,2714
COG4	0,6636	0,8079	0,5986	0,4493	8,4445	0,8490	0,4174	1,8503	1,3832	0,4120	0,7534	1,2167

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
COG5	0,7323	1,4682	0,9913	0,8356	0,5741	0,8903	0,5667	1,7677	1,2919	0,8750	0,6775	2,0296
COG6	0,8274	1,0225	0,7256	0,6459	1,0185	0,8306	0,6611	1,7033	1,4908	1,1282	0,7569	1,1504
COG7	0,6710	0,8395	0,9974	0,7820	0,9198	0,8079	0,7035	1,9401	1,1164	0,8671	0,6422	1,2536
COIA1	1,4868	1,1851	2,1941	1,4556	0,9480	0,4349	0,6766	0,8594	0,6553	1,5329	4,9627	1,4285
COMT	0,7673	0,9037	0,7642	1,0255	1,0938	0,6954	1,8397	0,9989	1,3992	1,5291	0,9307	1,4873
COPA	0,9677	0,9490	1,1189	0,8915	0,6590	0,7222	0,7385	1,1448	0,7685	0,6961	0,7692	1,4363
COPB	1,1115	1,1265	1,0925	1,1196	0,6835	0,8339	0,6487	1,5650	0,6895	0,8372	0,7030	1,7288
COPB2	0,8691	1,0211	1,1164	0,8372	0,8404	0,7276	0,9496	1,2536	0,8221	0,7045	0,8572	1,1926
COPD	0,9763	1,2124	1,0959	0,9872	0,9485	0,8520	1,0384	1,1639	0,9030	0,8705	0,8392	1,3189
COPE	1,0623	1,2857	0,7276	1,0872	1,1594	0,8941	1,3310	1,5291	0,9691	1,1549	0,9401	1,2077
COPG1	1,1440	1,1044	1,3130	1,1275	0,6475	0,6943	0,7338	1,3394	0,5397	0,7587	0,8048	1,5765
COPG2	0,4820	0,6267	0,8656	0,6636	1,3303	1,1435	0,8126	1,3859	1,6861	1,1543	0,5537	0,8376
COPZ1	1,1044	1,0977	0,9661	0,9466	0,7564	0,9595	0,8052	1,4077	0,8378	0,8923	0,7531	1,2186
COQ5	1,2170	1,8636	0,7299	0,8612	1,0916	2,0307	1,6962	0,7192	1,2508	1,8173	1,6590	0,4300
COQ8A	1,0040	0,9406	1,4146	0,7025	1,3486	2,0007	1,0938	0,7560	1,2985	2,1065	2,2765	0,4698
COQ9	1,3054	1,9099	0,4493	1,4020	1,1235	1,9578	2,0229	0,6223	2,0395	2,1941	2,9581	0,4241
COR1A	0,5827	1,1144	2,2961	1,3267	0,6654	0,6751	1,8275	2,0229	0,4006	0,7237	0,4033	1,1020
COR1B	1,0997	1,2130	1,0611	0,9948	1,0554	0,7365	0,9058	1,2264	0,9904	0,7806	0,8321	1,4520
COR1C	0,8444	0,7323	1,3459	0,9350	1,2291	0,7806	0,7996	1,1304	0,8457	0,7871	0,8333	1,0661
COR2A	1,3037	1,1667	1,1590	1,5587	0,6398	0,5949	1,2403	0,8987	1,3459	0,5956	1,4082	1,6099
CORO7	0,9007	0,8589	0,9195	0,9630	1,2291	0,6841	0,8648	1,4255	1,3807	0,7765	0,6854	1,2203
COSA1	2,0049	4,4179	3,3148	2,1259	1,2542	0,5698	0,9834	0,5133	0,9503	0,5277	0,9877	0,9653

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
COTL1	0,6769	1,1332	1,4318	1,1342	0,7306	0,9729	1,5032	1,7305	0,6267	0,9017	0,5087	1,2520
COX2	1,6411	2,5841	1,7959	1,9910	0,6202	1,7393	0,2652	1,6883	0,8213	1,5550	0,2192	1,4704
COX41	1,1872	1,6366	1,5105	1,1594	1,3086	1,0087	0,7894	0,7924	1,5259	0,8531	0,6693	0,8039
COX5A	2,3422	2,6689	1,0433	2,0049	4,0174	2,8007	2,2679	0,1680	3,3634	0,8461	1,2508	1,1562
COX5B	1,2617	1,5281	1,0214	1,4574	2,3862	1,4029	1,2013	0,6683	2,4401	1,3594	0,7784	0,8390
COX6C	1,6609	1,7081	2,1579	1,4601	2,1157	1,0241	1,2319	0,4866	2,2722	0,3409	0,9616	0,9708
CP27A	1,1065	1,4975	1,4878	1,8515	0,4020	0,3909	0,8572	0,6455	0,5107	0,8715	1,7117	1,6736
CP2S1	0,7035	0,8812	0,6150	0,5171	1,2625	1,0391	0,5708	0,7989	2,9158	3,0761	1,3135	3,0405
CPIN1	0,7004	0,6987	0,3667	0,5827	1,0919	1,4709	1,5611	1,2847	1,1208	2,3799	0,9910	1,5488
CPNE1	0,5928	0,2842	1,0637	0,5187	1,4962	0,8107	2,9581	1,0211	1,2542	0,8240	2,6050	0,9391
CPNE3	0,9959	1,1940	1,2348	1,1810	0,8506	2,2405	0,8975	1,1131	0,7177	1,3116	0,7771	0,6891
CPNS1	1,2010	1,3350	1,0180	1,3468	1,1368	0,9720	0,9640	1,1500	1,3695	0,7222	1,0683	0,9622
CPPED	0,9185	1,0185	1,2585	1,0955	0,9687	0,7732	1,1020	1,0332	1,2625	1,0834	1,1300	0,9527
CPSF1	0,5727	0,8594	0,9509	0,6659	0,6880	1,4878	0,9158	1,0111	0,9084	1,5450	1,2568	0,8987
CPSF5	1,1321	0,7950	0,7479	1,0290	1,5582	1,8387	2,2984	0,6039	1,1576	1,2954	1,8027	0,8695
CPSF6	0,7008	0,5941	1,1627	0,8887	0,9021	1,1536	1,1846	1,1151	0,9406	1,7337	1,1794	0,9696
CPSF7	0,7422	1,0012	1,3018	0,6891	0,6643	1,7989	1,1947	1,0723	0,5980	1,2150	1,0222	0,8645
CPSM	2,8315	1,0959	1,3336	0,4473	0,4508	0,6064	1,6123	0,4267	0,3895	4,4179	5,9950	14,7093
CPT1A	2,0975	1,7544	1,3941	2,2637	0,4894	0,7069	0,6666	1,1594	0,6966	1,1061	0,6916	1,6861
CPT2	1,7723	2,6581	1,2330	1,8695	1,0030	1,1065	0,9564	0,6139	1,4682	1,1105	1,7288	0,6193
CPVL	2,4947	2,4872	2,8817	2,1378	1,0473	0,6605	2,3921	0,6398	0,6499	2,9284	0,5219	0,4719
CRBG1	1,4292	1,0838	0,3268	1,1530	0,3397	3,1500	1,3227	1,7578	0,2742	0,7564	0,4866	1,9812

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CRIP2	1,4709	0,8029	2,2895	1,5904	1,0165	0,5968	0,7989	0,9434	0,5510	0,6008	1,6557	0,6070
CRK	1,6107	1,9412	1,1448	1,7870	1,6107	1,3517	1,4632	0,4698	1,1804	0,9985	1,9843	0,8262
CRKL	1,2356	2,0424	2,3683	1,6736	1,6908	1,1424	3,0946	0,3223	0,8193	1,0687	3,0659	1,1265
CRNL1	0,7928	0,6182	0,6553	0,2532	1,0381	1,0395	1,3357	1,5115	0,6520	1,2724	2,2259	1,2734
CRP	0,1680	1,3992	0,9303	1,7692	0,4033	1,5291	0,3845	1,1444	1,3604	1,3202	0,5350	2,3799
CRTAP	0,2369	0,2236	0,5282	0,1680	0,9566	0,9248	0,6759	3,8260	0,5571	0,5708	0,9007	0,9741
CRYAB	4,7071	6,6661	4,2257	3,1872	2,4122	0,5542	1,0079	0,4399	0,5096	0,2065	0,9344	0,2467
CRYL1	1,0558	0,8938	1,0599	1,3476	2,6050	0,5397	1,1536	0,8207	3,3000	0,4234	1,4262	0,8015
CRYM	0,7966	2,0371	13,4254	1,3324	0,6594	1,0304	0,3620	0,6769	1,0791	1,4655	0,5550	0,3667
CSDE1	0,8476	0,9007	0,7841	0,7052	0,9183	0,9974	1,0343	1,8572	0,6757	0,9086	0,8043	1,5465
CSK	0,7475	0,8929	2,0285	1,1300	0,6998	0,6659	1,0185	1,5935	0,6150	0,7093	0,7580	0,9604
CSK22	0,4462	0,7841	0,9850	0,5390	0,6575	0,9959	0,9214	1,1083	0,7778	0,9729	1,6179	0,8392
CSK23	0,6238	0,8719	0,9041	0,6540	0,9147	1,5765	0,9080	1,0656	0,9067	1,3517	1,1016	1,1076
CSK2B	0,4999	0,5894	1,2313	0,7935	1,0391	1,1564	1,1061	1,0054	1,0198	1,3807	1,1326	1,2342
CSN1	0,8404	0,7587	1,2158	0,8229	0,7762	0,8622	0,7490	1,2360	0,7405	0,8197	1,0117	1,1119
CSN2	1,0607	1,2110	1,7004	0,7207	0,9506	1,0020	0,8589	1,1016	0,7591	0,8708	1,1243	0,7401
CSN3	1,0896	0,8138	1,2326	0,8668	0,7852	1,1690	0,5576	1,6246	0,5171	1,9701	0,9904	0,8309
CSN4	1,0584	1,1933	1,0374	0,9989	1,3429	1,1321	1,2069	1,0706	1,0089	1,1452	1,3069	0,8559
CSN5	0,9866	1,1275	1,4873	1,0034	1,1265	1,1227	1,0083	0,9430	1,0901	1,0121	1,1337	0,9367
CSN6	0,9027	0,5268	1,4020	0,9615	1,0579	0,9067	1,0981	1,1033	1,2390	0,8221	0,8875	0,8705
CSN7A	1,5611	2,0251	1,3476	1,2280	0,8005	1,2153	0,9756	0,9217	0,5413	1,2730	0,8217	0,7975
CSN7B	0,8516	0,7681	0,5051	0,6503	1,0748	0,9687	1,4099	0,8601	1,1916	1,2001	1,4440	0,6766

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CSN8	1,3104	1,1250	0,6076	1,0579	1,5918	1,7412	1,3791	0,4787	1,0222	0,7359	1,8049	1,0599
CSPG2	0,1374	0,3469	0,5241	0,1753	1,3586	0,9926	1,0823	2,2259	1,4592	1,1432	1,5534	0,3642
CSRP1	1,1362	0,6710	2,3921	1,2530	1,7245	0,5370	0,7128	0,8811	0,8022	0,4640	0,9828	0,6433
CSTF1	0,6520	0,7815	0,6676	0,4698	1,0494	2,3640	2,3359	0,8395	0,8126	3,6245	1,6303	0,9766
CSTF3	0,4943	0,4943	0,9100	0,4667	0,8376	1,6980	1,4004	1,1354	0,6238	1,9263	1,5259	0,9661
CTBL1	0,5741	0,7061	0,9172	0,7385	0,9061	1,8695	0,8838	1,1178	0,6841	1,9031	1,3159	0,9771
CTBP1	1,0920	1,6456	0,9409	0,9615	0,8952	1,1605	1,1504	0,8944	1,0234	1,1146	1,3062	0,6002
CTBP2	0,8075	1,2753	0,4278	0,8384	1,0788	3,8588	1,4262	0,9886	0,9572	3,7437	1,9235	0,7750
CTL1	1,0769	1,7174	1,2740	1,7493	0,4432	0,5531	0,1437	1,0736	1,9910	0,6319	2,3640	0,4462
CTNA1	1,2985	1,4889	1,0121	1,1980	0,9235	1,2319	1,0020	0,9330	1,0403	1,1041	1,1342	0,8523
CTNB1	0,9963	1,3233	0,9840	0,9050	0,9546	1,6848	0,8731	1,4570	1,0043	1,0850	1,0850	0,7841
CTND1	1,4248	1,9476	0,8153	1,3684	1,0591	1,4539	1,2797	0,8457	1,0558	1,3002	1,2550	0,7884
CUL1	0,7240	0,8471	0,9178	0,6241	0,9459	1,0066	0,8034	1,4834	0,9027	0,9691	0,8480	1,0111
CUL2	0,7978	0,7514	1,1549	0,7016	0,8637	0,6736	0,7004	1,8173	1,0431	0,8132	0,8339	1,1183
CUL3	0,8005	0,8785	1,0816	0,8072	0,7128	1,0439	0,9206	0,9004	0,7268	0,9359	1,3227	1,1359
CUL4A	0,3953	0,5295	0,5413	0,3923	1,6736	1,3147	0,8075	1,4539	1,5059	1,3493	1,2118	0,9047
CUL5	0,8891	0,9604	1,5419	0,8011	0,6238	0,9143	1,1820	0,9759	0,7959	1,4574	1,1164	0,3753
CUTA	0,8480	1,1543	1,0160	1,1235	1,7103	0,8678	2,5435	0,8807	2,3183	1,1405	1,4825	0,6329
CX6B1	1,3018	2,1316	1,3366	1,7378	5,9950	0,7448	1,8173	0,3895	3,7437	1,1332	0,9490	1,4423
CX7A2	1,6673	1,5550	0,9073	1,5890	2,6505	0,7966	0,9699	0,7019	3,2181	0,7726	0,6509	0,5913
CY1	1,0676	1,4347	1,4262	1,4210	0,8580	1,5383	1,2995	0,7211	1,0473	1,2190	1,6759	0,5838
CY24B	1,0285	1,0363	1,2591	1,0736	0,4999	0,6314	0,6509	1,6366	0,7750	1,1073	0,5182	2,1301

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
CYB5B	1,1960	0,8433	0,2742	0,8457	3,3634	1,0451	1,1100	0,6218	6,0953	1,3799	1,6992	2,2722
CYBC1	0,8052	0,9837	1,3838	1,3310	0,4546	0,8559	0,6804	1,1933	0,3377	0,9564	0,4735	2,2797
CYBP	0,9635	0,9840	0,6643	0,8594	1,7233	1,9953	1,5098	0,9121	1,4020	1,3165	1,1704	2,5599
CYC	0,8412	0,9364	0,9130	1,1426	2,1103	0,7900	3,6464	0,4624	4,1099	0,4943	5,4416	1,0185
CYFP1	1,1916	1,3018	1,3703	1,2695	0,6736	0,7692	0,5082	1,1980	0,8248	0,7413	0,7950	1,0773
CYRIB	1,1033	1,0066	1,3289	1,1225	0,4234	2,0898	0,4486	3,1690	0,4866	1,9146	0,2575	1,3630
CYTB	1,0510	0,7330	0,8959	0,9000	3,9442	0,6523	5,5139	0,3845	2,2500	0,4759	2,6581	2,2215
DAAF5	0,4992	0,5838	0,6002	0,7892	0,8093	1,5115	0,8415	2,0026	0,9245	4,1099	0,8965	1,1660
DAB2	1,3529	1,6698	1,9935	1,4041	1,2356	1,6237	1,4682	0,3301	1,0381	1,1217	1,0959	0,7019
DAD1	1,3425	0,8758	0,9749	1,2006	0,4992	0,9610	0,4620	3,0499	0,6904	1,2632	0,6278	1,3344
DAZP1	1,0426	1,2500	0,7436	0,9027	1,6698	1,7959	2,1548	0,7907	1,0370	1,8135	2,0229	0,9607
DBLOH	0,9275	1,1695	1,0838	0,7712	1,4440	1,4007	1,2150	0,8754	1,6158	1,2439	2,2119	0,6182
DBNL	1,0193	1,2231	1,0027	1,0901	1,9379	0,9377	2,2259	0,5761	1,5582	1,0111	1,5524	0,8429
DBR1	1,0868	0,4256	0,7422	0,7276	0,6021	1,1521	1,2174	1,4132	0,5922	1,4172	1,1975	0,3909
DC13	1,1384	0,9759	1,3508	1,2924	0,5708	0,5461	0,6987	1,4210	0,5295	0,6636	0,5949	0,9370
DC1I2	1,0842	1,2718	0,9738	1,0238	1,2280	1,1348	1,0353	1,0616	1,2469	1,1940	0,7008	0,7237
DC1L2	1,0160	1,5524	0,6688	1,1278	1,3050	1,2805	0,8938	1,0591	1,4077	1,2781	0,9771	0,7479
DCPS	0,8048	1,5542	1,4529	1,2214	0,8785	1,3821	1,7851	0,7781	0,8480	2,3183	1,8614	0,7666
DCTN1	1,0049	0,7534	1,2069	1,2255	1,1729	0,5692	0,9840	1,4733	1,2133	0,7352	1,0607	0,6218
DCTN2	1,7870	1,6024	1,3324	1,8338	1,7928	0,9004	1,6514	0,4974	1,7378	0,8000	1,3104	0,8584
DCTN4	0,9321	0,9595	1,4048	1,1644	0,7107	0,4787	0,7607	1,0517	0,9703	0,6959	0,6662	0,9613
DCTP1	1,3159	0,9894	0,2873	1,1597	1,5786	1,6759	1,6158	0,6133	2,1911	0,5662	1,2740	1,0408

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
DCXR	1,2580	1,5751	0,5439	1,3116	1,2730	1,3130	0,8656	0,6008	2,9363	0,9080	1,6411	2,2405
DD19B	0,7938	1,0487	1,0126	0,7448	0,9318	1,2530	0,9901	1,1517	1,0069	1,4689	1,1359	0,7365
DDAH1	2,0338	2,9581	1,1275	2,2984	1,2020	1,7103	1,5665	0,6469	1,6468	1,2086	2,2405	0,5268
DDAH2	1,6158	1,7826	1,9186	1,9843	1,6061	1,9532	2,1316	0,2467	2,0007	1,7393	2,5599	0,4910
DDB1	0,8990	0,8879	1,0230	0,8493	0,9007	1,3832	0,8887	1,2909	0,8506	1,2374	1,0830	0,9253
DDC	2,3921	4,2257	2,0229	3,0405	0,4802	0,5251	0,5880	1,5329	3,9442	1,3026	0,3909	0,4857
DDI2	1,4077	0,9041	1,2734	0,7580	1,1877	1,0883	1,1851	1,0278	1,5878	1,0294	0,8656	0,5846
DDRGK	1,9578	1,3054	0,7884	1,3715	0,8674	1,6698	0,5342	0,9868	1,0273	2,4872	0,7323	1,1311
DDX1	0,8415	0,9430	1,3630	0,8213	0,9910	1,0043	0,9722	0,9089	0,9264	0,9582	0,8715	0,9264
DDX17	0,8108	1,0763	0,8221	0,7256	1,1804	1,4756	1,4619	1,0687	0,9974	1,8365	1,5141	0,8018
DDX18	0,3885	0,5525	0,8612	0,5716	0,7323	1,2797	1,2038	1,4363	0,7546	1,3846	0,9124	1,3165
DDX21	0,3442	0,3377	0,3195	0,3254	0,6911	1,0645	1,3387	2,1976	0,8572	1,5032	0,9228	2,2474
DDX24	0,3816	0,2873	0,7214	0,4300	0,8089	1,2001	1,1564	1,9146	1,0942	0,8536	0,8126	0,8043
DDX27	0,3023	0,2532	0,4677	0,3135	1,2674	1,4500	1,6662	1,4099	1,0139	2,4495	1,9910	1,2695
DDX3X	0,8117	0,7584	0,5928	0,6975	1,2248	1,2460	1,5281	1,1996	0,9143	1,5281	1,0985	1,4099
DDX42	0,5424	0,7578	0,9586	0,7107	0,8758	1,2181	1,1830	1,4215	0,7294	1,2653	0,9264	1,0366
DDX46	0,9756	0,5307	1,2759	0,6084	0,7249	0,6807	1,2536	1,4601	0,8029	1,8807	0,8476	1,0040
DDX5	0,5495	0,7508	0,5564	0,4838	0,9344	1,6164	1,1348	1,2065	0,8412	1,7757	0,9084	1,4461
DDX50	0,6586	0,5302	0,7495	0,4432	0,7500	1,0607	1,0250	1,2508	0,7409	1,0743	0,9282	1,1996
DDX52	0,3397	0,6594	0,7468	0,5121	0,7475	1,5621	0,9819	1,1704	0,9138	2,8485	1,1830	1,2748
DDX54	0,5087	0,6520	0,9275	0,8531	0,6196	1,2812	1,4371	1,2174	0,6230	1,6130	0,5209	1,0672
DDX58	0,8378	0,4378	1,1183	0,5087	0,7765	0,4624	0,5679	2,8315	0,2553	0,5219	0,5342	5,7000

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
DDX6	0,6889	0,7820	0,8858	0,6835	0,7253	1,7278	0,8622	1,1700	0,8100	1,1484	1,1271	1,1462
DECR1	1,4146	1,8240	0,8096	1,3275	1,1028	3,1690	1,8457	0,6565	1,3812	2,5053	2,2637	0,6164
DEK	0,2621	0,3223	0,4289	0,2404	1,2862	0,6298	0,6469	7,4825	1,0117	2,1854	1,3408	0,2065
DEN4C	1,2714	0,8448	1,2091	0,9248	0,5469	0,6381	0,6422	1,3642	0,7152	1,0241	0,9235	1,7477
DENR	0,7128	0,9485	0,7075	0,8965	1,1718	1,5918	1,3402	1,0997	1,1900	1,6609	1,2830	0,8236
DEOC	1,0269	1,0169	1,3957	1,1465	0,6570	0,4667	0,9509	1,0290	0,9312	0,4184	0,8980	1,1883
DERM	3,6245	3,2281	7,7909	5,8625	1,6825	0,1437	0,5312	0,4667	5,2878	0,7490	9,3761	0,3359
DESM	3,3634	4,5044	3,5402	3,6880	7,7909	0,4202	0,3480	1,3289	0,5046	0,2369	1,0433	0,2445
DESP	1,5216	1,2637	1,1883	1,3859	1,2275	0,8302	1,3255	0,8516	1,5621	0,8637	1,6609	0,6278
DEST	0,9434	0,5986	1,8552	0,9901	2,3752	0,7548	1,3731	1,2091	1,5542	0,9653	1,3344	0,7133
DFFA	0,9595	1,2939	0,8065	1,0314	1,7428	1,2568	1,6980	0,8364	1,2995	1,1011	1,4868	0,6079
DGAT1	1,7081	1,6897	0,9653	1,5714	0,6303	2,0679	0,6575	0,8910	0,6847	2,3498	0,5187	0,8851
DHB11	2,4452	3,0283	1,6246	2,7806	0,2065	1,0244	0,2192	2,2084	0,3469	0,8803	0,2919	2,2152
DHB12	1,6962	0,8622	1,3594	1,4632	0,4751	1,2110	0,2979	2,9284	0,6105	0,9134	0,3558	3,4044
DHB2	2,8817	3,6464	1,9552	7,4825	0,2467	0,7362	0,1972	0,7837	0,2612	0,4650	0,7144	7,4825
DHB4	1,0322	0,9523	0,4958	0,9240	0,9374	0,7784	1,1585	1,0250	1,2460	0,6723	1,3569	1,4455
DHCR7	1,2924	0,5662	1,0129	0,6064	0,7959	1,5359	0,4256	2,7485	0,7016	2,1378	0,6445	1,5998
DHE3	1,0421	1,3635	1,2150	1,0244	1,3493	0,9107	1,3173	0,5819	1,8789	1,4062	1,6814	1,3670
DHI2	5,8625	7,4825	3,5570	14,7093	0,3992	1,0591	0,4698	0,4234	0,5158	0,5722	0,8563	0,3535
DHPR	1,3574	1,3913	1,1860	1,0519	1,5359	1,1316	0,9076	0,9275	2,3970	1,1100	1,0981	0,7619
DHRS4	1,7851	1,4146	0,3620	1,5022	2,1854	1,1830	1,0919	0,6991	1,7851	2,2152	0,6798	1,1250
DHRS7	1,6229	1,4788	1,3533	1,7624	0,3909	0,7871	0,2553	2,1641	0,8493	0,7685	0,3923	3,1872

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
DHSO	0,7122	0,8392	0,5434	0,6757	1,4077	1,2144	1,0946	0,8891	1,5640	2,3862	1,4665	1,6545
DHTK1	1,0034	1,0558	0,8661	1,4709	1,9812	0,6636	0,2369	1,0586	6,6661	0,4142	0,7347	0,8415
DHX15	0,6409	0,7760	0,9591	0,6322	0,8178	1,3097	0,8512	1,1115	0,8025	1,3429	1,4445	0,9640
DHX29	0,5679	0,6827	0,8268	0,7929	0,9055	0,8392	0,8750	1,7959	0,7796	0,6509	0,5905	1,7103
DHX30	0,4910	0,5096	0,8687	0,8944	0,9359	0,9104	0,8005	1,8114	1,1877	0,6923	0,8493	1,1275
DHX36	1,1517	0,8678	0,7186	0,8065	0,7806	1,0997	0,8056	1,1543	0,4920	1,3610	1,0395	1,0054
DHX9	0,6804	0,7633	0,8059	0,7137	0,7222	1,2724	0,7992	1,4262	0,8226	1,3350	0,9860	1,3665
DIAP1	0,5846	0,6961	0,9607	0,7240	1,0864	0,8378	0,8174	1,4091	1,4404	1,0149	0,5913	1,7146
DIC	0,9415	0,9109	0,8712	0,9485	0,7382	1,1354	0,7100	1,3649	1,1905	0,9490	1,4931	1,0015
DIP2B	0,7378	1,1288	0,8300	0,9970	1,0102	1,0506	0,5219	0,9600	1,6545	0,9084	1,0234	1,2967
DJB11	1,2536	1,1401	0,6659	1,1157	1,0296	0,7587	1,6698	1,1975	0,8817	0,9178	0,8015	0,7881
DJC10	0,5241	0,4640	0,7462	0,6386	0,8941	0,8248	0,7199	2,2679	0,7475	1,2336	0,6475	1,0519
DJC11	0,7218	1,0904	0,8520	1,0421	1,2580	0,7413	1,0788	1,1100	1,6590	0,9939	1,5032	0,5832
DKC1	0,4300	0,6509	0,8089	0,5454	0,8052	1,2617	1,2126	1,1271	0,9699	1,3310	2,8560	0,7783
DLDH	1,4222	2,2021	1,0439	1,4788	1,0595	1,5700	1,4222	0,7340	1,3703	1,4889	1,1877	0,8395
DLG1	1,3219	1,7586	1,1830	1,3330	1,2637	1,2954	1,6908	0,7705	0,6484	1,1765	1,2909	0,7560
DMBT1	1,5342	0,3005	0,3409	0,4710	0,3620	0,9058	2,8961	3,6880	0,2842	0,2532	0,4289	13,4254
DMD	2,4872	2,7660	3,0283	3,1500	1,1225	0,6450	0,9295	0,7359	0,3223	0,4556	1,6394	0,5038
DNAJC8	0,6943	0,9723	0,9604	1,0265	1,4613	1,0781	1,4825	0,9114	1,1810	1,0663	1,3255	0,9245
DNJA1	0,4982	0,7115	0,7177	0,5476	0,7918	1,2091	0,9307	1,5878	0,9303	1,0916	0,8348	1,5700
DNJA2	0,7107	0,8503	0,8236	0,8444	0,8800	1,0487	1,1172	1,0661	1,1700	0,9929	0,9303	1,0816
DNJA3	0,5013	0,9359	0,4692	0,6202	1,2889	1,5998	1,1513	0,9253	1,9987	1,5542	1,9812	0,6396

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepooit 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
DNJB1	0,8526	1,1517	0,6021	0,7531	1,8049	1,9081	1,5550	0,6064	1,9263	1,5563	1,6980	1,2469
DNJC3	1,0391	0,8197	0,7025	0,7049	1,6712	0,9626	1,1746	1,0146	1,2520	0,6818	0,7564	1,1921
DNJC7	0,7500	0,7738	1,0478	0,6798	0,6961	1,1517	0,8354	2,4122	0,5282	1,8010	0,4781	2,0848
DNJC9	0,8563	1,2077	0,8162	1,1410	0,7841	1,6411	1,9366	0,8378	1,0174	1,4998	1,3004	0,7688
DNLI1	0,5407	1,2240	1,1326	0,7783	0,9866	1,2454	1,0672	1,0238	1,1608	1,4529	0,9857	0,9824
DNLI3	0,6807	0,9677	1,1484	0,7162	1,0273	1,9552	1,0502	0,9943	0,8715	2,0848	1,0159	0,8500
DNM1L	0,9350	1,2976	0,9086	1,1380	1,2740	1,0322	0,9989	1,0850	1,4914	0,6223	1,2336	1,5964
DNMT1	1,1348	1,1413	2,1976	1,3760	0,7115	0,8376	1,0880	0,9335	1,3569	0,7841	0,8193	0,5196
DNPEP	0,9616	1,2805	1,3357	1,0823	0,9138	0,8381	1,0834	0,7595	1,3050	0,8825	1,8552	0,7852
DNP1	1,5786	1,4167	1,0143	1,5150	2,3359	1,0569	3,2281	0,6643	1,9146	0,8207	1,0487	0,6961
DOCK2	0,8952	1,1980	1,5851	1,4842	0,7616	0,6116	1,0977	1,0079	0,4936	0,7294	0,7815	1,3791
DOPD	1,8684	2,0182	1,0391	1,4908	2,1772	1,4187	4,9627	0,2780	1,7278	0,7148	2,4122	1,6532
DP13A	0,8317	1,6609	1,3889	1,2967	0,8661	1,3500	1,2098	1,4868	0,4216	0,9466	1,3336	0,4020
DPEP1	1,2330	0,6769	1,2980	0,2697	1,3310	9,3761	0,6130	1,7624	1,1562	2,6136	1,0143	1,6497
DPM1	0,6904	0,6031	0,8217	0,8838	0,7049	0,6469	0,9980	2,3605	1,1178	0,3963	0,8785	1,3330
DPOD1	1,1332	1,0672	0,3807	0,5145	0,7397	1,5204	0,5727	1,8877	0,7852	0,6929	0,7436	1,5041
DPP2	2,2021	1,5267	0,7008	0,8674	2,4014	1,0273	1,1783	0,7485	2,1037	0,7075	0,8213	0,9439
DPP3	0,9422	0,9657	0,8253	0,8197	1,0860	1,2985	1,1736	1,0541	0,9616	0,8941	0,9245	1,0458
DPP4	0,7211	0,6244	0,7820	1,0864	1,9263	0,2404	0,3684	2,6581	0,6079	0,2404	0,6044	9,3761
DPP9	0,6895	0,7448	0,8483	0,5609	1,1549	0,7837	0,9030	1,2158	1,1740	0,8364	1,0972	1,4655
DPYD	0,4450	1,0464	1,6719	1,1044	0,6084	1,4222	0,7172	1,7800	0,7061	0,5774	0,5667	1,5714
DPYL2	1,2980	1,8157	1,9953	1,2632	1,3002	0,9061	0,8712	0,9790	0,9202	0,9434	0,9253	0,3783

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
DPYL3	0,7765	1,1712	1,8855	0,9055	2,7403	0,6396	1,2091	0,7832	1,0363	0,7333	0,9269	0,3207
DRA	1,2447	1,3799	2,4014	1,6861	0,5596	0,3207	1,8010	1,5690	0,4770	0,7523	0,4073	1,1564
DREB	0,4677	0,5905	1,2889	0,6594	1,3919	1,2196	1,0111	1,7266	0,7352	4,7673	0,4889	0,3981
DRG1	0,5390	0,6164	0,6590	0,5073	0,9209	1,1916	0,8800	1,3350	1,2069	1,3555	1,0408	1,0740
DRG2	0,8268	0,7966	1,3620	1,0497	0,8695	0,9447	0,7820	0,9307	0,9696	0,7959	0,7548	1,1023
DSC2	3,1690	3,5148	1,4682	2,8817	0,2979	1,1376	0,6745	0,6428	0,6976	3,9035	0,5113	0,6614
DSG2	1,9659	2,0875	0,8362	1,7278	0,6133	2,3605	0,6484	1,4196	0,9347	1,6246	0,7107	1,1828
DSRAD	0,4781	0,5832	0,9055	0,5096	0,8563	0,9382	1,1396	1,5098	0,8190	0,9037	0,8854	1,9761
DTX3L	0,3930	0,4620	0,7425	0,4719	0,8041	0,6133	1,3654	2,3752	0,5550	0,5321	0,5031	2,0582
DUS3	1,1146	1,2020	1,5051	1,2434	2,6136	1,1883	1,3620	0,4278	1,5267	0,7616	1,5700	1,1212
DUT	1,9935	2,2294	2,0771	1,8734	1,7219	2,1772	2,9085	0,3571	1,3440	0,8687	1,6032	0,4167
DX39A	0,3734	0,5698	0,6625	0,4500	1,2847	1,5855	1,3069	1,4802	1,1440	2,1488	1,1440	1,5189
DX39B	0,8043	0,9517	1,1576	0,8526	0,7378	1,0436	0,9084	1,1157	0,9653	1,2153	1,3213	0,8910
DYHC1	0,9653	0,9198	1,1321	1,0225	0,7695	0,8665	0,6267	1,1160	0,9509	0,8390	0,7526	0,9232
DYL1	0,9699	0,5031	1,5352	1,0769	1,1362	0,4927	1,1644	1,1926	0,9600	0,9228	1,4689	0,6621
DYN2	1,0129	1,3289	1,2605	1,0653	0,9503	0,7983	0,8441	0,8980	1,3937	0,6520	1,2610	0,9523
DYN3	1,1825	1,2469	1,4632	1,2777	0,8603	0,8309	0,7732	1,0395	1,0006	0,7863	1,0901	0,8148
DYSF	1,4725	1,2724	1,7103	1,5032	0,4650	0,5667	0,5424	1,9163	0,4155	0,5986	0,8948	1,9263
E2AK2	0,4359	0,6373	0,6164	0,4421	1,3425	0,9840	0,9439	2,0395	0,7705	0,7085	0,7875	2,4071
E41L1	0,9904	0,9649	0,8980	1,1250	2,0547	0,9256	4,1099	0,6959	2,2961	0,5113	2,4169	0,6769
E41L2	0,8466	0,6303	1,1794	0,9503	1,2017	1,3807	0,7436	0,9763	1,2153	1,3387	1,0823	0,4312
E41L3	2,7583	2,1772	2,2843	2,3251	0,6123	0,2273	0,6841	0,8362	0,3254	0,3480	0,5295	0,7162

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
EBP2	0,2969	0,5182	0,6960	0,3074	0,9901	1,6420	1,5998	1,7412	0,8983	2,0215	0,6586	1,3604
ECH1	1,6848	1,9412	1,1644	1,5984	1,3533	0,7378	0,7517	0,8144	2,3024	1,2203	1,0108	0,7685
ECHA	1,4210	1,7062	1,2610	1,4262	1,0366	0,7256	1,0278	0,6954	1,4962	0,8771	1,1883	0,8351
ECHB	1,4825	1,8348	1,4743	1,5751	1,1590	0,7180	1,2304	0,4982	1,5807	0,7035	1,1473	0,9183
ECHD1	1,9235	2,3862	1,2976	1,7769	1,7569	1,5125	1,7137	0,3343	1,8422	2,3147	1,0027	0,6780
ECHM	1,5329	1,7658	0,7789	1,6497	1,7159	1,1695	2,0338	0,6250	3,4044	1,2967	1,3275	1,0781
ECHP	2,0510	1,6061	0,8627	1,8114	0,5698	0,5162	0,8253	1,1757	0,8158	0,5838	0,8079	1,1750
ECI1	1,5621	1,8695	0,9490	1,6045	1,2167	1,0238	1,0304	0,7148	2,3105	1,2413	1,7913	0,7534
ECI2	2,7329	4,2744	0,6786	2,4071	0,7595	0,9047	0,9696	0,3397	2,8007	1,1673	0,8807	0,7100
ECM1	0,6223	0,4326	2,0547	1,1877	0,9490	0,3123	0,4677	2,0615	0,9370	0,7457	1,2196	3,4446
ECM29	1,0290	0,9509	1,0381	0,9422	0,5873	0,9980	0,6207	1,5582	0,7587	0,9264	0,8065	1,5115
ECP	1,6246	1,3728	1,4509	2,3300	0,3074	0,7107	1,7117	9,8260	0,1753	0,3023	0,0891	1,2995
EDC4	0,3658	0,6211	1,2240	0,8446	0,8862	0,8764	0,8606	1,9786	0,8018	1,2536	0,7514	0,9882
EDF1	1,0728	0,8518	0,8845	1,1092	2,1488	1,1332	3,1872	0,4500	1,5786	0,6191	1,4743	1,4132
EEA1	0,5307	0,3168	0,8168	1,0838	1,4431	0,9558	1,1798	1,4509	0,9948	1,0563	1,2287	0,4546
EF1A3	0,9112	0,9330	1,0842	0,8637	0,9406	1,0180	0,9626	0,9447	1,0332	1,2313	0,7500	1,4380
EF1B	1,3043	1,2422	0,6283	1,0611	1,5984	1,7117	2,6187	0,7397	1,4520	1,3574	1,2919	1,6620
EF1D	0,8948	0,9084	0,5774	0,8764	1,4582	2,5661	1,4998	0,8715	1,2429	2,1837	1,0379	1,1124
EF1G	0,7199	0,6804	0,7966	0,5913	0,7619	1,2024	1,0439	1,4461	0,7871	1,2304	0,9723	1,5594
EF2	0,9147	0,8174	0,8615	0,9214	1,0363	0,7128	0,9286	1,1491	1,0506	0,5722	0,8896	1,8672
EFGM	1,0143	1,1160	0,5596	0,9340	0,9600	1,5594	1,3710	1,0012	1,3202	1,2406	1,2753	0,8875
EFHD2	1,0058	1,4262	0,5662	1,0487	2,1301	0,7879	1,3776	1,4796	2,0049	0,6064	1,1232	1,2264

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
EFTS	1,2896	1,2959	0,6614	0,8858	1,3350	2,5981	2,3862	0,8217	1,4082	2,4357	1,1722	0,8281
EFTU	1,1448	1,6636	0,8018	1,1722	1,4539	1,4077	1,4700	0,6659	2,2797	1,6719	1,2496	0,7475
EHD1	1,3459	1,2995	1,8614	1,3289	0,7935	0,9183	0,8390	0,8056	0,7612	0,7485	0,9286	0,9959
EHD2	4,1991	3,5696	3,2849	3,7233	1,1473	0,4692	0,6679	0,9729	0,2467	0,3123	0,8407	0,2604
EHD4	1,5511	1,7137	1,2637	1,4062	1,2069	0,8915	0,7783	0,7281	1,1227	0,7429	0,8018	1,2086
EI2BD	0,5698	0,7122	0,6528	0,5621	0,6170	1,8323	0,7429	1,5189	0,7401	1,2748	0,8584	1,0538
EI2BE	0,9985	0,6523	0,9359	0,5713	1,0265	1,5240	0,7352	1,4582	0,7462	1,7826	0,8354	0,7856
EIF1	1,3533	1,5086	1,0876	1,6620	2,1579	3,1076	6,2006	0,2943	1,3728	0,9004	1,6620	1,0238
EIF2A	0,5905	0,6459	0,8665	0,6294	0,8606	1,0359	1,2255	1,1750	0,7323	1,1712	0,9104	1,2065
EIF3A	0,6565	0,2943	0,8862	0,7148	0,7422	0,6021	0,7229	3,3775	0,6710	0,9635	1,1004	0,6475
EIF3B	0,6450	0,7904	0,9616	0,6373	0,7218	1,1757	1,1376	1,3233	0,6662	1,3715	1,0146	1,1444
EIF3D	0,6164	0,8280	0,9622	0,7272	0,7514	0,9321	1,0830	1,5392	0,7531	0,9933	0,7975	1,2875
EIF3E	1,0043	1,0692	1,1916	1,2319	0,5489	1,2605	0,6669	1,7378	0,5708	1,2852	0,6342	1,4302
EIF3F	1,0876	1,0517	0,7294	1,2153	1,0074	1,5086	1,1605	1,2356	0,9158	1,7640	0,7490	1,4725
EIF3G	1,0363	1,3722	0,7712	1,0573	1,3194	2,1837	2,2405	0,8243	0,9121	2,1009	1,1037	1,1083
EIF3H	0,8072	0,8780	0,9766	0,9439	0,8944	1,2006	1,3079	1,0748	0,6954	1,4423	0,8745	1,3315
EIF3I	0,8800	1,1660	0,6954	0,8506	1,1462	1,6791	1,6712	1,3508	0,8821	1,9866	0,9447	1,1933
EIF3K	3,6641	0,7642	1,6712	0,7180	0,4410	0,8100	0,7330	1,1916	0,5761	1,1462	0,6079	0,6008
EIF3L	1,1183	0,9886	1,0309	0,9610	0,5727	1,0584	0,6961	1,5302	0,6158	1,1491	0,6601	1,5690
EIF3M	0,9114	0,9374	0,8795	0,8536	0,6649	1,3043	0,8691	1,6636	0,6791	1,1053	0,7276	1,1765
EIFCL	0,6916	0,3807	0,7457	0,4006	0,5901	0,5321	0,7222	7,2730	0,6827	0,9543	0,8281	0,8812
ELAV1	0,9269	1,2496	0,9114	0,9492	1,3769	1,7288	1,7972	0,5870	1,3722	1,2924	1,6848	1,0880

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ELMD2	1,1129	0,8362	1,8173	1,0207	0,4820	0,8695	0,3667	2,1259	0,4192	0,9595	0,5121	0,9384
ELMO1	1,2287	1,4132	2,7010	2,3921	0,5407	0,9496	1,1810	0,7970	0,5154	0,5679	0,5154	0,6649
ELOB	0,8184	1,0623	0,6875	1,0304	2,4495	2,9158	2,3605	0,6459	1,9726	1,4277	1,4491	1,3267
ELOC	1,3123	0,7500	0,7508	0,7824	1,6214	2,4357	1,3324	1,0020	1,4900	1,4601	1,1718	0,7457
ELYS	0,5603	0,8731	0,9488	0,7397	0,9350	1,4796	0,7075	0,7894	0,8153	0,9840	1,4769	0,9610
EMAL2	1,1590	1,1462	1,4931	1,0637	1,7782	0,5767	0,7148	0,8643	3,0405	0,6182	0,8556	0,9114
EMAL3	0,5576	0,6570	1,7569	1,4613	0,8153	0,4967	1,2203	2,1772	0,1437	0,8700	1,1996	1,0842
EMAL4	0,7520	0,7959	0,7362	0,7738	0,6891	0,8854	0,8461	1,4409	0,9295	0,8317	1,3050	1,1576
EMC1	0,9939	0,6729	0,6428	0,8292	1,0459	0,8457	0,7681	1,5014	1,2038	0,7792	1,1965	1,0985
EMC3	1,3079	1,0379	0,8262	1,3054	0,2892	1,1100	0,2621	2,5981	0,5454	1,0348	0,3023	2,2765
EMC8	0,6207	1,0661	0,6923	0,6450	1,2464	1,2591	1,0490	0,7347	1,5475	1,1115	1,7723	0,8034
EMIL1	0,9543	1,4613	1,5267	1,5582	2,0424	0,7330	0,9566	0,7224	0,9782	0,8429	1,5964	0,6265
ENAH	0,5327	0,7658	0,7490	0,6177	1,3062	1,3838	1,1448	1,1991	0,4719	2,2765	1,0421	0,6105
ENOA	1,0506	1,0002	0,8348	0,8867	1,2875	1,0845	1,0499	0,8900	1,5281	1,1608	1,4998	1,4673
ENOG	1,5935	1,9288	2,2119	1,3799	1,3945	0,3667	1,2954	0,5258	2,7806	0,3513	3,0571	0,6863
ENOPH	0,9534	1,0146	0,7569	0,6729	1,3183	1,1677	1,0169	1,2046	1,3037	1,3776	1,6255	0,8993
ENPL	1,3086	1,2326	0,9307	1,1178	1,1004	1,2369	1,6045	0,9712	1,0554	0,9397	0,8929	0,9478
ENTP5	3,1225	3,7233	1,6825	3,8260	1,0034	0,6409	0,7263	0,7045	1,6272	0,3642	0,6895	0,2513
EPB41	2,1740	1,1900	1,9235	1,1926	0,8229	0,6804	0,8109	0,7941	1,0278	0,7004	0,5020	0,6294
EPCAM	2,0771	2,3214	1,1888	2,4717	0,8780	1,1627	0,7119	1,0959	1,0623	1,1869	0,7425	1,1253
EPHB3	2,1613	0,6742	1,4756	0,1601	0,6934	0,8767	1,2056	1,8807	0,4533	0,9355	1,2001	1,1614
EPIPL	1,3050	0,8213	0,2713	0,9384	1,6609	1,9659	0,8217	1,1217	1,2862	1,3728	0,8144	1,1556

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
EPN1	1,9379	2,3359	1,0464	1,4725	1,4639	1,1820	1,1282	0,4493	1,9288	0,1680	3,3634	1,6303
EPN4	1,4125	1,6590	0,7465	1,1933	1,1543	1,3635	1,3901	1,0255	1,2734	0,9279	0,9995	1,1196
EPS15	1,1729	1,4048	1,3387	1,2857	1,3152	0,8260	1,0473	0,9756	1,4041	0,9214	0,8952	0,5941
EPS8	0,7359	0,9974	0,6793	0,8987	2,0182	1,4302	0,8700	0,7004	1,7941	1,7586	2,1528	1,6366
ERAL1	0,7806	0,5495	1,0769	0,8025	0,9959	1,8572	1,5621	0,9696	1,2296	1,2369	1,6861	0,7025
ERAP1	0,8987	1,5621	0,6438	0,8556	0,7373	0,8849	0,7137	1,4167	0,8785	0,8421	0,4493	1,8077
ERF1	0,6560	0,7306	0,9901	0,8043	0,9558	0,8811	0,9279	1,2530	1,0706	0,8622	0,7591	1,9424
ERF3A	0,8572	0,8767	0,7413	0,7789	1,0519	1,1311	1,0692	1,1348	1,0989	1,0604	0,8376	1,0963
ERG1	0,6459	1,0740	0,5026	0,2273	0,5434	9,8260	1,3594	2,9581	0,4519	6,4906	0,2101	1,0541
ERGI1	1,5807	1,6745	1,5086	1,5974	0,4698	0,7315	0,4184	1,7769	0,7722	1,2489	0,4020	1,9552
ERLN1	1,6923	1,4825	1,2875	1,1614	1,2416	0,7859	0,7359	1,2496	2,4653	0,4399	0,5692	0,7892
ERLN2	1,2883	1,6009	1,4248	1,3733	1,6646	0,9439	0,6493	0,9240	2,8315	0,7983	0,6818	0,7119
ERMP1	1,4355	1,2909	1,1750	1,5594	0,4936	1,1097	0,3971	1,7826	0,8117	1,1695	0,6536	1,1682
ERO1A	0,4391	0,4278	0,4312	0,3667	1,3751	0,8184	0,7595	1,1877	3,5570	0,5158	0,9913	3,1076
ERP29	2,0251	1,6144	1,1053	1,6366	2,0307	1,7515	2,0465	0,3734	1,8077	0,7268	1,0763	1,2980
ERP44	0,9917	1,1740	0,7778	0,9291	1,1825	0,9894	1,3241	1,2557	1,2703	1,2805	0,8986	1,4802
ES8L2	1,0230	1,3026	0,4132	1,1773	1,1933	1,0079	1,0637	0,8726	1,2857	0,8490	0,7918	2,3183
ES8L3	1,0604	1,2647	0,3426	1,1509	1,5998	0,8300	0,9013	1,7288	2,0079	0,8965	1,9203	1,9623
ESRP1	1,1452	1,1342	0,5223	1,1650	0,7012	2,8697	0,8678	1,8387	0,7172	2,1668	0,7616	0,8075
EST2	2,1976	2,9363	1,3525	2,5092	0,9696	1,5164	2,4653	0,6319	1,0444	0,8575	6,4906	0,4872
ESTD	1,0111	1,1039	1,3241	0,9095	1,7288	0,9220	0,8627	1,0301	1,8220	0,7892	0,9866	0,8938
ESYT1	1,5022	0,9397	1,4951	1,2959	0,5692	0,9850	0,4903	1,6045	0,8622	1,1473	0,5321	1,4091

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ESYT2	1,1740	1,2759	1,3500	1,1757	0,7016	0,7771	0,4320	1,6229	1,1277	0,7978	0,6949	1,0180
ETFA	1,7458	2,3183	0,8079	1,9953	2,8817	1,2374	1,7928	0,5447	3,1690	0,8862	1,9081	1,0554
ETFB	1,5587	1,9843	0,9630	1,7913	2,3251	1,1562	1,5765	0,6386	3,1225	0,8933	1,6573	1,0911
ETFD	1,2319	2,1976	1,8734	2,1579	0,6662	0,7347	1,0117	0,6717	0,8631	0,6631	1,7493	1,5640
ETHE1	2,0307	2,5092	0,7700	2,4495	1,6791	1,5406	1,4491	0,4155	2,1316	1,3227	1,1354	0,5734
EWS	0,8153	1,0621	1,1088	0,9030	1,0880	1,4601	1,5524	0,7879	0,8612	1,2959	1,2077	0,8767
EXOC4	0,9734	0,8875	1,0510	0,9473	0,7863	0,9857	0,5980	1,5951	0,9886	0,9377	0,7240	0,8965
EXOC5	0,8719	0,9214	1,5582	0,9897	1,2756	0,8067	0,6618	1,0451	1,0530	0,8107	1,2126	0,7879
EXOS6	0,7712	0,8378	0,4609	0,7229	1,0241	1,6144	0,8875	1,5105	0,9422	1,5650	1,1712	0,7016
EXOSX	0,6798	0,7783	0,6835	0,4620	0,9516	1,2508	0,9734	1,5832	0,7996	1,2862	1,2580	0,8918
EZRI	1,0955	1,0569	1,0687	1,2454	1,5224	0,9089	0,9894	0,8093	1,6532	0,7599	0,9455	1,4951
F10A1	0,9775	0,8309	0,9496	1,0830	1,3529	1,1722	1,1037	1,0919	1,2805	1,3722	0,9749	0,7820
F120A	0,9143	0,9232	0,9954	1,0510	1,5141	0,8011	0,7378	1,0801	1,3913	0,4585	1,0069	0,9100
F13A	3,4653	3,8029	4,4179	4,5813	0,2873	0,1210	0,4650	0,7954	1,0494	0,6536	0,3074	0,3631
F162A	1,9726	2,1259	1,8572	1,8049	1,1517	0,6780	0,9359	0,5741	1,6229	0,4192	1,7458	0,7658
F16P1	0,8715	1,1384	0,5722	1,2118	0,7662	0,4142	0,9397	1,0490	1,3249	1,7018	1,7314	2,8485
F262	1,3604	1,0395	0,8372	0,9516	0,8500	0,6329	0,9473	2,0657	1,0864	0,4006	0,8378	1,7586
FA98A	0,7030	0,7019	0,5510	0,5133	0,8512	0,9422	0,8955	1,1729	0,7962	0,7508	0,6791	1,5178
FAAA	2,0117	1,5224	0,9261	1,4817	1,7769	0,9799	1,1053	0,5571	1,8503	1,5302	1,2416	3,6641
FABP4	9,8260	1,7870	3,2530	2,0771	0,4810	0,7789	0,5223	0,7311	0,2969	0,2513	0,8197	0,5894
FABP5	2,3683	2,2500	1,2909	2,6050	1,0541	1,9726	1,5302	0,3767	0,6314	1,3889	0,9406	1,4529
FABPH	1,2255	0,9228	2,1259	1,2413	0,7057	0,7211	2,2152	0,3513	1,1259	14,7093	2,7135	0,8569

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
FABPL	4,5813	3,0499	0,3235	4,3425	3,0499	2,2722	5,9950	0,2532	1,1189	0,8184	3,7437	1,0006
FACE1	0,9782	1,0020	0,7030	1,0661	0,4567	2,4206	0,3558	2,1837	0,5596	1,4355	0,3992	1,8529
FAK1	0,8217	1,0834	1,1996	0,8575	0,9913	2,1668	0,8229	1,0174	1,0087	1,3062	0,9340	0,7812
FAKD4	0,9124	0,6368	0,4903	0,9480	1,0304	0,8330	0,7879	1,6255	1,3859	1,3486	0,9738	1,1342
FAM3C	1,4592	1,5059	1,6662	1,3665	0,8333	0,4462	0,5716	1,7723	1,9345	0,6111	0,4046	1,8157
FAM3D	2,5841	5,8625	2,4993	2,6581	0,3938	0,7945	0,4500	0,8929	0,7500	0,4958	0,2297	0,5781
FARP1	1,0329	1,0810	1,0040	0,9198	1,0027	0,8825	0,8446	0,9872	0,9882	0,6586	1,9476	0,4120
FAS	1,3508	0,7246	0,4225	0,5520	0,8461	1,5820	0,5975	3,1332	0,6319	0,9665	0,5476	1,9099
FBLN1	0,2742	0,4110	1,3846	0,4525	1,6673	0,8404	1,0129	1,9935	1,3776	0,8569	0,4378	0,5603
FBLN2	0,2780	0,2809	1,1970	0,5020	1,4725	0,4881	1,0074	2,4591	1,4834	1,7233	0,7025	0,6586
FBLN3	0,2532	0,3631	1,1840	0,2713	1,2133	1,2118	1,4472	2,2405	0,8854	1,2118	2,5661	0,4073
FBN1	1,1810	0,5107	3,2109	2,0395	1,6087	0,4486	0,9114	0,8849	1,4248	0,4339	1,1639	0,2919
FBP1L	1,7146	1,0710	0,1824	1,1921	1,8529	1,1602	0,5748	0,6211	1,1768	1,0706	1,7033	0,9286
FBRL	0,5057	0,7436	1,0719	0,5781	0,9718	1,2416	1,2542	0,8039	0,9954	1,6303	1,6719	1,2313
FCGBP	13,4254	9,8260	4,9627	7,2730	0,2025	0,6723	0,2297	0,5814	0,2369	0,1972	0,3154	0,3845
FCGRN	1,6205	1,6389	2,3147	1,9476	0,3558	0,6625	0,7564	1,1695	0,3135	0,7061	1,0698	0,7681
FCL	0,8923	1,0265	0,7681	0,7625	0,7340	1,0097	1,2434	1,3665	0,9469	1,2170	1,0169	0,7030
FCSK	0,3845	0,8500	1,3604	1,0241	4,8356	0,2467	1,2390	1,9887	1,2959	1,4251	0,4820	2,0875
FDFT	1,3799	0,7722	0,2532	0,5461	0,7517	2,3214	0,4667	3,5570	0,2919	1,6214	0,2065	2,0251
FEN1	0,7796	0,7385	0,5454	0,5418	0,7211	3,3473	1,2489	1,5681	0,6064	1,9186	0,8457	0,9298
FERM1	0,4202	0,6975	0,3923	0,3620	1,5772	2,7583	0,8236	1,0791	1,9453	2,2895	1,4985	0,9807
FERM2	1,4132	1,2665	2,0704	1,3213	1,5267	0,4640	0,6586	1,2460	0,4046	0,4889	1,3233	0,4225

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
FETUA	2,3214	1,8397	3,8260	2,5981	0,8107	0,9330	0,9312	0,5288	1,1151	1,4210	0,9397	1,3183
FGL2	1,4180	1,8910	3,1332	1,9866	1,8836	1,4318	0,7954	0,5277	14,7093	0,8980	2,8817	0,3123
FHL1	5,7000	3,3148	6,4906	5,1705	1,1288	0,3005	0,7479	0,7468	0,2192	0,5145	1,3846	0,2532
FHL2	0,5667	0,4920	0,9232	0,4936	1,3733	0,8193	1,1690	1,1970	1,0748	0,5806	1,8789	0,8336
FHL3	0,2159	0,3642	0,3535	0,3223	1,5465	0,9298	0,8190	1,5630	0,9021	1,2682	2,5533	1,1144
FIBA	1,5735	0,4698	2,4401	2,2060	0,3885	0,5046	0,4894	0,9291	1,1362	1,2330	0,6414	6,6661
FIBB	2,0465	0,4585	2,4872	2,0026	0,4184	0,5525	0,5439	0,8490	1,1481	1,3344	0,6825	8,4445
FIBG	1,8441	0,4061	2,5092	2,0117	0,3593	0,4820	0,4999	0,9640	1,1020	1,1225	0,6547	9,8260
FILA2	1,1282	3,8588	1,7213	2,1103	0,4486	0,7904	0,7189	1,7103	0,3631	0,5525	0,2873	1,6246
FINC	0,2297	0,2575	0,5187	0,2065	1,5383	0,8700	0,3930	1,9345	1,6482	1,6897	1,3315	4,5324
FIP1	0,4802	0,2766	0,5107	0,3268	1,5014	0,7780	1,4733	2,0079	0,9473	2,1316	1,1536	0,5026
FIS1	0,7425	0,9600	0,8993	1,3957	1,9081	1,1189	1,1057	0,9488	3,0659	1,2287	1,3620	0,7633
FKB10	0,2065	0,4727	0,6177	0,2343	1,7870	1,4619	1,3799	1,3615	0,8767	1,6045	1,0340	0,5350
FKB11	2,2599	0,4241	1,9509	2,0944	0,5588	0,6883	0,7311	1,7428	0,5698	0,2652	0,3469	1,8753
FKB15	0,7137	0,4234	0,6381	1,0753	0,9759	0,6911	1,1359	1,4302	0,7894	1,7361	0,8401	1,1130
FKB1A	1,2781	1,4998	1,6411	1,1957	5,6284	4,4179	3,9442	0,1932	1,9866	0,7475	1,4004	0,7061
FKBP2	1,1830	1,4619	1,5488	1,3366	1,3227	0,8200	2,4872	0,6757	1,2454	0,5542	1,2931	0,9002
FKBP3	1,2038	1,3357	0,8025	1,1288	1,5442	2,5147	1,9288	0,4432	1,5524	0,7128	1,1750	1,0214
FKBP4	0,7938	1,0332	0,4391	0,8200	1,5115	1,3555	1,1965	1,0456	1,5051	1,0569	1,0916	1,5073
FKBP5	0,9164	1,5302	1,4788	1,1975	0,3971	1,8591	0,8910	1,6009	0,3343	1,4146	0,5806	1,3123
FKBP8	1,0083	0,9303	1,0938	1,0374	1,4394	0,7743	0,7619	0,9901	1,6773	0,9616	0,9217	1,0464
FKBP9	0,3938	0,5806	0,6514	0,3097	1,2904	1,5465	1,8484	1,7640	0,9677	1,8636	1,0180	0,5434

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
FL2D	0,8095	1,1011	0,4462	0,8580	1,2422	2,9363	1,5465	0,8084	1,1240	2,4401	1,4619	0,6625
FLII	0,8138	0,9147	1,1504	0,7996	0,8516	0,5962	0,7852	0,9546	1,0645	0,6688	0,9439	1,3594
FLNA	1,5066	1,1789	2,1103	1,5419	1,5974	0,5223	0,7052	0,8871	0,6207	0,4289	1,0573	0,4399
FLNB	1,4998	1,4029	1,0483	1,4700	1,0955	0,7931	1,0421	0,7315	1,1883	0,5609	1,1888	1,1590
FLNC	1,9786	1,8422	2,6050	1,7607	4,2744	0,7385	0,4936	1,7081	0,4120	0,3495	0,5139	0,2369
FLOT1	2,0795	2,4401	1,0010	1,9379	0,8226	1,1016	0,7871	0,8107	0,8503	2,9363	0,5327	0,6954
FLOT2	2,0816	2,2765	1,7159	1,8984	0,3867	0,9740	0,3700	2,4169	0,4829	3,0405	0,3343	0,9894
FMNL1	0,4216	0,9582	1,8948	0,9720	0,6348	0,5241	1,2759	1,1119	0,9837	0,6547	0,7338	1,3710
FMOD	0,5107	0,5277	1,6158	0,4999	3,2281	1,1157	0,5767	0,6450	4,7071	0,7966	8,4445	0,6825
FMR1	3,9442	1,8503	5,7000	3,6245	0,7025	0,2842	0,3593	0,4796	0,3867	0,4046	0,5873	0,6786
FN3K	2,1772	1,5611	1,2422	1,5855	1,1597	0,3845	1,1004	0,6523	1,3786	0,8446	2,2215	0,9347
FNTA	1,1057	1,0436	1,0285	0,6751	1,1664	1,1608	0,8547	1,6072	0,6891	0,7385	0,9109	1,6719
FPPS	1,0823	0,7604	0,6294	0,7089	1,0692	0,8471	0,6970	1,9057	0,7378	0,8362	0,5901	2,1448
FPRP	1,9424	1,4041	0,6649	1,4158	0,8681	1,1337	0,9178	1,0015	1,5291	1,4962	1,1259	0,7700
FRIH	0,1637	0,7192	1,4394	0,7465	1,2661	0,4082	1,1157	1,3026	0,8300	0,5652	0,7931	2,3921
FRIL	0,1210	0,3123	0,5748	0,3930	1,3011	0,3409	0,8148	2,9158	1,2091	0,7503	0,8959	5,2878
FSCN1	0,6509	0,7472	1,5772	0,7846	0,8067	0,5846	0,8990	1,9031	0,6625	0,8838	0,8084	0,7904
FUBP1	1,2690	1,2150	0,9527	1,4187	1,8348	2,1740	2,3799	0,3867	1,2485	1,3109	1,9953	0,9904
FUBP2	1,3147	1,4010	0,7918	1,1916	2,0975	3,3634	3,8588	0,4438	1,5342	1,0034	2,3862	0,9189
FUBP3	0,9227	1,3143	0,6586	1,0169	1,6024	2,6411	2,1488	0,6514	1,2150	1,5524	1,8472	1,3086
FUCO	4,8356	3,6880	3,3775	3,9035	1,0904	0,2697	0,5489	0,6238	1,2574	0,3343	0,8168	0,4359
FUMH	1,9081	2,3147	0,6111	1,6759	3,1332	1,4423	1,6255	0,5774	2,7761	0,9164	1,5406	1,5141

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
FUS	0,7119	1,0366	0,8545	0,8490	1,1196	3,0946	1,8572	0,6841	0,9401	2,5599	1,3649	0,7599
FUT5	1,6164	0,8444	0,5710	0,8908	1,0214	0,5469	0,5832	2,3561	1,3336	0,4881	1,2489	2,7583
FXR1	0,7392	0,9337	1,0868	0,3963	1,0621	1,0381	1,1160	1,4962	0,6863	1,3233	0,8887	0,8446
FXRD1	1,0946	1,2748	0,7049	0,6625	0,6825	2,1488	2,2637	0,7591	1,1065	1,1435	2,5714	0,6590
G3BP1	0,9546	1,0827	0,4781	0,9586	1,3202	2,8485	2,4717	0,8059	0,9543	1,6376	1,2530	1,8240
G3P	1,1980	1,1448	1,0198	1,0604	1,5700	0,8043	1,3344	0,7249	1,7959	0,8601	1,5291	1,6087
G45IP	1,1372	1,1608	0,6218	0,9564	2,0657	1,6590	1,8077	0,6729	1,7870	1,2010	1,5807	0,4267
G6PD	0,9086	0,7531	1,0444	0,7653	1,2714	0,5838	1,3062	1,5867	0,9756	0,6373	0,7340	1,1157
G6PE	0,6580	0,8178	1,3310	0,4787	1,2703	0,5588	0,5994	1,1426	2,2021	0,9778	0,8910	1,4704
G6PI	0,9178	0,8039	0,8923	0,6911	0,7168	0,7619	0,7802	1,2422	1,1869	0,6649	1,2046	1,8365
GABT	0,5542	1,1627	0,6196	0,4781	0,7904	4,5324	0,7587	0,9027	0,4692	6,9252	2,8961	4,2257
GAK	1,2718	1,1221	1,1828	1,2909	0,7881	0,7436	0,6959	1,1549	0,9307	0,7229	0,9097	0,9738
GAL3A	1,8365	2,5981	1,2397	1,7586	1,1321	1,0919	1,7769	0,4958	1,7458	0,9626	1,4817	0,5679
GALE	0,9894	1,4857	0,5698	1,0278	1,5832	0,9564	0,8284	1,0788	1,9578	1,1650	1,1203	1,0904
GALK1	1,0621	1,2138	0,9121	0,8665	1,1708	1,1729	2,1448	0,8162	0,8392	1,4167	2,0944	1,2439
GALM	1,6646	1,3610	1,3832	1,2562	1,2342	0,9837	1,1300	0,6594	1,6456	0,7441	1,0230	0,7726
GALT2	0,8665	0,8065	0,7057	0,6438	0,7705	1,2871	0,4046	2,7926	0,9845	1,2883	0,2621	2,7135
GALT3	1,1462	1,2033	0,7443	1,0517	1,1869	0,6975	0,4567	2,1103	1,1100	1,0649	0,4450	1,7137
GALT4	1,7959	1,7515	0,8622	1,2133	0,8589	1,0218	0,4120	1,9453	0,8896	0,9901	0,6116	1,4619
GALT7	2,0182	1,4931	1,6992	1,6205	0,7832	0,6398	0,3885	2,1706	1,1654	0,3386	0,4727	1,1041
GANAB	0,9455	1,0359	1,0916	0,8240	0,8309	1,0623	0,9490	1,1947	0,7373	0,9669	0,9164	0,9649
GAPD1	0,7436	1,1391	0,5630	1,1585	0,9155	1,0538	0,9010	1,3728	1,2674	1,3854	0,8955	1,2406

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepooit 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
GAPR2	3,0659	4,1099	2,5294	3,4653	1,6848	1,1092	1,0006	0,1972	0,4849	0,3535	1,3821	0,6631
GAR1	0,3037	0,7846	0,7970	0,4598	1,1828	1,7677	2,5599	0,6666	0,9929	1,9314	2,4401	0,6775
GARS	0,5233	0,5209	0,8011	0,4216	0,9926	0,7852	1,3315	0,9312	1,2240	1,6791	2,1378	1,4940
GATM	1,6468	1,7928	1,7117	2,1065	0,1865	0,8362	0,8120	0,6553	0,6133	1,7972	1,2617	4,7673
GBA	1,4371	1,3615	0,9970	1,2264	1,4118	0,9307	1,3838	0,8884	0,8601	0,8778	1,1130	1,1866
GBB1	1,3710	0,7625	2,3498	2,2474	1,0573	0,4312	1,2024	0,7846	0,9546	1,0087	1,4108	0,7286
GBB2	1,2110	0,6493	1,9659	1,7361	0,8520	0,7186	0,8438	0,9782	1,0149	0,7569	0,7962	1,0868
GBF1	0,5838	1,3574	1,4574	1,5302	0,3301	0,6891	0,5550	1,7782	0,3620	0,8259	0,5613	2,1378
GBG12	2,8961	1,6394	1,3037	2,2722	3,6641	1,0692	1,2718	0,2273	3,9035	0,1753	3,9727	0,4421
GBP1	0,5748	0,7268	1,0408	0,7564	0,6329	0,5139	0,8687	2,9985	0,3359	0,7211	0,6015	2,1668
GCDH	1,4520	1,9453	0,8903	1,3429	1,4455	1,2580	1,6319	0,6273	1,5998	1,1509	1,1160	1,0340
GCN1	1,0097	0,7662	1,0359	1,0391	0,6614	1,1462	0,6031	1,7018	0,8401	1,0584	0,5557	1,8910
GCP60	0,7075	0,8043	0,5811	0,5832	1,5335	0,8500	1,1033	1,1820	1,3350	0,8990	0,7642	1,1679
GCYB1	0,9447	0,3938	1,3907	1,2174	1,0146	0,6294	1,0701	2,6505	0,6008	1,0611	1,2086	0,2873
GDC	0,4167	0,4567	1,6229	0,3992	1,7607	0,7359	0,7531	1,1250	4,1519	0,4910	0,6961	1,9012
GDE	1,5867	1,6411	1,8484	1,6123	0,7030	0,7802	0,5630	1,0129	0,5722	1,0748	1,1481	1,3079
GDIA	0,8333	1,1778	1,4409	0,9683	1,7913	0,5713	1,0433	0,8637	1,6557	0,6621	1,5426	0,6804
GDIB	0,8867	0,9995	1,0453	0,8601	0,9999	0,7218	0,9337	1,0977	1,0092	0,9741	0,7049	0,9775
GDIR1	1,3310	1,4108	1,0591	1,1900	2,2358	1,0723	1,4529	0,6911	1,7252	0,7732	1,4796	1,2985
GDIR2	1,1419	1,3202	2,1772	1,6923	1,7624	0,8545	3,9035	0,4349	1,1673	0,7030	1,2104	1,3493
GDPD3	2,5714	1,4248	0,9468	3,9442	0,3642	0,4770	0,4742	0,9877	0,5182	0,4787	0,6669	3,5402
GDS1	1,3635	1,0157	1,1585	1,2069	0,7162	1,2919	0,5503	1,3011	0,7633	0,8929	0,6827	1,0499

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
GELS	1,7378	1,6662	1,9203	1,5630	1,0791	0,5454	0,9107	0,7732	0,9430	0,5564	1,2759	0,8284
GEMI4	1,0710	0,8518	1,6205	0,7784	0,7743	0,9359	0,8433	1,4985	0,7144	1,4409	0,3807	1,2460
GEMI5	0,4692	0,5870	0,4943	1,7640	1,7117	1,0340	1,0269	1,2625	1,2181	0,6659	0,6614	0,8622
GEPH	1,9552	1,7146	0,5424	1,3517	0,7837	1,7723	0,7863	1,2852	1,3882	0,6934	0,4967	0,7075
GET3	0,9335	0,8986	1,2443	0,9309	1,0201	0,7875	0,9143	1,1590	1,4440	0,7462	0,8075	1,0547
GFPT1	1,2870	1,1372	0,9699	1,2591	0,6319	1,1810	0,4735	1,6303	0,7443	0,9523	0,5520	1,7033
GGCT	0,7738	0,8089	0,4033	0,6868	1,4515	1,4673	2,2294	1,1576	2,0615	2,8697	1,6773	0,7503
GGH	0,7061	1,1065	0,7137	0,4438	3,7437	12,0586	3,9727	0,4450	2,2599	5,7000	3,2530	0,6528
GHITM	2,0944	1,2781	1,3315	1,9701	0,4110	0,7584	0,5484	1,5259	0,6614	0,9954	0,6904	1,5442
GIMA4	2,7135	1,9186	2,0795	3,5900	0,5811	0,8845	0,1374	0,8354	0,2343	0,5046	4,7673	0,7085
GLGB	1,0030	0,8941	1,2104	0,7954	0,8207	0,5145	0,5407	1,3486	0,9235	0,4500	1,2695	1,2275
GLNA	0,3480	0,5038	0,3097	0,2025	1,2530	0,8109	1,2868	1,7278	0,8552	3,5570	1,1235	2,3147
GLOD4	1,6144	2,2843	1,1851	1,6229	1,7989	1,4509	1,9786	0,4300	1,8855	1,3104	2,0383	0,6373
GLPK	0,6111	0,4958	0,2943	0,7263	3,1872	0,5564	0,7966	1,6179	2,4452	0,5087	1,2236	1,9288
GLRX3	0,9309	0,8715	0,7080	0,7633	1,3097	1,3330	1,2086	1,1183	1,2967	1,2264	0,8284	1,8789
GLRX5	1,2091	1,1750	0,7531	1,4733	1,8397	2,6050	1,9401	0,3667	1,9163	0,7249	0,9677	0,8096
GLSL	0,6422	0,7569	0,8916	0,9303	1,7033	1,0453	1,3525	0,7475	1,9203	1,2038	2,1740	1,0994
GLT13	0,9857	1,3493	0,7311	0,4132	0,5814	1,5426	0,9845	0,8259	4,0174	0,4546	28,9184	0,4006
GLU2B	0,8589	0,8606	0,8807	0,6679	1,8614	0,9661	1,1044	0,9649	2,6224	0,9232	1,0523	0,8174
GLUCM	1,2296	4,1519	1,6009	2,5841	0,4142	0,4982	0,9649	1,0458	0,4735	0,4719	0,8580	0,4132
GLYC	2,1037	1,4940	1,8910	1,6698	0,5223	0,6185	1,2777	0,7950	0,8330	0,9959	1,5302	2,0215
GLYG	1,1339	0,9067	1,2268	1,1712	1,1783	0,7148	1,3075	1,3152	1,4010	0,6445	0,7884	0,5154

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
GLYM	1,0569	0,8034	0,4192	0,8354	2,2961	1,5582	1,2617	0,8700	2,4122	1,5141	1,6532	1,8734
GLYR1	0,7526	1,1435	1,1536	0,8349	0,8923	1,0801	0,9722	0,9080	1,3344	1,0322	1,0647	0,5362
GMDS	1,4004	1,2181	1,1282	1,3486	0,9264	0,7075	0,7928	1,0563	1,0604	0,6283	0,5336	0,9134
GMFB	1,6557	1,4878	1,2280	1,3695	1,6759	1,4048	2,1613	0,4225	1,4151	0,6679	2,0875	0,9355
GMIP	0,4435	0,7780	1,2360	1,9623	3,5696	0,4256	0,9047	1,3854	0,6015	1,0710	0,6238	0,9630
GMPPA	1,9987	1,7757	1,1877	1,4802	1,0259	0,7452	1,4908	0,7323	0,8778	0,6211	1,0458	0,9406
GMPPB	1,7305	1,3281	1,4380	1,4440	0,8791	0,6244	1,1368	1,3952	0,7340	0,3718	0,8327	0,7168
GNA11	1,7004	2,0738	1,5406	2,3862	0,7035	0,9189	0,3767	1,3241	1,0218	1,1243	0,7747	1,3062
GNA13	1,7928	2,2474	1,7439	2,3640	0,3718	0,9718	0,3397	1,8422	0,5672	1,1212	0,3753	1,5359
GNAI2	1,6376	1,8049	1,6902	2,1128	0,3359	0,8955	0,4192	2,1528	0,5377	1,0487	0,2713	1,4825
GNAI3	2,1448	2,6136	1,7018	2,0816	0,2621	1,1448	0,2025	4,9627	0,4787	1,4222	0,4278	2,0026
GNAS1	1,4262	1,5587	1,2830	1,4491	0,5447	1,4639	0,6064	0,9301	0,8674	1,1426	0,9189	0,7796
GNL1	0,5672	0,5196	1,1866	0,9004	0,7311	0,8858	0,7935	1,6214	1,0920	1,9401	0,9298	0,7115
GNL3	0,3513	0,4339	0,6322	0,2873	1,6032	1,5772	1,7569	1,4574	1,2264	2,2435	0,8671	1,0087
GNPI1	0,6863	0,7256	1,2805	0,7495	1,4592	0,6278	1,0314	0,9519	2,4071	0,8262	0,8938	1,3002
GNS	1,1326	1,0805	1,0887	1,1076	1,1960	1,4582	1,3715	0,7495	1,1097	1,7137	0,9540	1,3517
GOGA2	1,2862	1,5041	0,6146	1,1965	1,2003	1,2515	1,2682	1,1580	1,2174	1,2091	0,9321	0,8715
GGOB1	1,1444	0,8292	1,0006	1,1221	1,1883	0,5476	0,7133	2,3024	1,7569	0,4920	0,4620	0,5327
GOLI4	1,5178	0,6484	1,4010	1,4500	0,3631	0,8461	0,8661	1,6107	0,6683	0,9350	0,5413	0,5806
GOLM1	1,3665	1,8472	0,5542	1,4619	0,8971	1,5178	0,9519	0,8034	0,9759	0,7941	0,3953	1,1869
GORS2	1,4041	1,5786	0,5962	1,4048	2,2895	1,3249	1,6338	0,3909	1,7677	1,1413	1,2113	1,6848
GPA33	4,1099	5,5139	1,3977	3,5402	0,3123	1,9786	0,2604	0,2445	1,2530	1,2268	0,8594	1,6482

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
GPC4	1,1597	0,9558	0,8548	1,3846	0,5321	0,5811	0,7645	1,4445	1,3665	0,4486	1,7692	0,5534
GPD1L	1,6514	2,4206	1,5890	2,7926	1,1115	0,8056	1,0791	0,7369	1,1033	0,5734	1,3440	0,6322
GPDA	6,6661	0,8627	1,0294	1,4878	0,1972	0,3767	4,5324	0,8429	0,2809	1,2797	1,2871	2,8817
GPDM	1,1905	0,8764	0,7564	0,9894	1,9314	0,6499	1,1016	0,7881	5,1705	1,1203	1,1368	0,9013
GPHRB	0,8742	1,0891	1,6144	0,9312	0,6025	1,1088	0,1637	2,4947	0,8531	1,2980	0,6123	1,5534
GPNMB	1,5291	0,8726	2,6777	1,8275	1,5867	0,2025	0,6791	0,8327	1,3555	0,3930	1,4371	2,2435
GPX1	1,2464	1,1227	0,9446	1,1828	2,2637	0,9206	1,5291	0,4241	2,5053	1,2976	2,1009	1,0573
GPX2	0,7465	1,3620	0,2236	0,5342	2,0582	2,7329	1,6164	0,5621	5,6284	1,1846	4,2257	0,8975
GPX3	1,8027	1,0160	2,7329	2,5147	2,1911	0,3971	0,7784	0,6105	1,5406	0,8867	2,9825	0,4234
GRAK	1,0763	0,3953	2,8315	1,0478	0,5158	0,2809	0,6975	0,9422	1,1217	0,4692	2,5294	0,5811
GRAN	0,7115	0,6939	0,6463	0,8461	1,9887	0,7722	1,9186	1,1044	1,2397	1,7870	0,9527	1,3760
GRB2	1,4779	1,1682	1,5302	1,3937	0,7093	0,4473	1,1088	0,6649	1,2724	1,3525	1,0656	2,4206
GRHPR	1,4029	1,9163	1,3791	1,5105	1,4779	1,0117	1,7439	0,4020	1,8297	1,2144	2,1316	1,6992
GRP75	1,1996	1,2585	0,3938	1,0152	1,7692	2,0704	1,7640	0,7186	2,9683	1,9953	1,6272	1,8457
GRPE1	1,3615	1,0460	0,5994	1,3183	2,4357	1,8503	1,9099	0,4192	2,5841	0,5901	2,4803	1,2781
GRSF1	1,0753	0,9834	0,3469	0,9275	1,1304	1,5051	1,3574	1,2610	1,2382	0,9485	0,8132	0,8345
GRWD1	0,7695	1,0611	0,3642	0,7019	1,4873	2,5092	1,8027	1,0645	1,2124	3,5402	2,0026	0,9030
GSDMB	0,5476	2,7926	1,4700	1,3350	0,3426	0,8867	0,9685	2,2060	0,2697	0,6666	0,6484	2,5757
GSDMD	1,5125	1,0499	1,2904	1,3315	0,7192	1,1212	0,5051	1,8077	0,5798	0,8986	0,5638	1,3336
GSH1	1,8323	1,4318	1,6087	1,5951	0,7645	0,7616	0,6717	0,9150	1,5115	1,0174	0,6880	1,1580
GSHB	1,2144	1,5419	0,6984	1,0139	1,5051	1,4900	1,4717	0,9130	1,7103	1,1590	1,9866	0,5949
GSHR	1,2695	1,8441	1,5164	1,2304	1,2632	0,6262	1,0631	0,8918	1,3486	0,6717	0,9622	0,7409

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
GSLG1	1,0089	0,8908	1,0456	1,2113	0,5397	0,8552	0,4391	2,7329	0,6523	0,9904	0,2467	1,7278
GSTK1	1,0919	1,0174	0,7286	1,0883	5,4416	0,4278	1,1804	0,6807	12,0586	0,3971	1,0955	0,9104
GSTM3	2,2474	2,1854	1,7870	1,8096	0,7224	1,2734	0,3123	0,9644	0,5748	1,6883	0,7189	0,3684
GSTO1	1,1380	0,7735	1,1259	0,8184	1,6009	0,6621	1,3135	0,9683	1,5383	1,0763	1,1679	1,5851
GSTP1	0,9819	0,9691	0,6934	0,8289	1,6394	2,3300	1,7624	1,1407	1,7004	1,8877	1,2875	0,6207
GT251	0,5588	0,5158	0,6479	0,4289	1,4151	0,8965	0,7237	1,7658	1,2447	0,9837	0,7681	1,2280
GTF2I	0,4320	0,7359	0,6991	0,5026	0,9245	1,7658	1,0710	1,4108	1,1840	2,1037	0,9312	0,5638
GTPB1	0,7722	0,8367	1,0579	0,9782	1,2857	0,9866	0,8193	1,2870	0,9102	0,7716	0,6804	1,2847
GTPB6	0,4894	1,3546	9,3761	0,7425	1,0157	1,2665	0,7975	0,6479	1,5690	0,8253	1,7245	0,6111
GTR1	2,1883	0,3667	0,2842	0,2553	1,2496	0,4656	0,4802	4,0174	3,2849	0,5870	0,8300	1,8807
GUAA	0,6433	1,0058	0,7573	0,6509	1,2400	1,9910	1,4091	1,3743	1,1083	1,9509	1,0290	0,9168
GYS1	1,0668	0,3207	1,2214	0,6854	1,0309	0,5832	1,0586	1,3449	1,1250	1,2236	1,1644	1,7062
H10	1,7536	1,1690	1,5342	1,6682	1,5281	0,6273	1,2416	1,1164	1,0012	0,7531	2,4947	0,9782
H14	2,0158	1,0241	1,7146	2,4285	1,0530	0,7941	1,3966	1,5550	0,6766	0,9807	1,1061	0,7591
H15	1,4431	0,8162	0,9734	1,7757	0,9995	1,3468	1,4769	3,6245	0,6070	1,3449	0,8834	0,7107
H1BP3	1,0579	1,0887	0,6851	0,8648	2,2599	0,6257	1,4857	0,5716	3,4293	0,9401	1,1991	1,1105
H1X	1,2126	1,2847	1,9843	1,9761	0,6433	0,7650	1,3889	0,8005	0,4462	0,8438	0,8148	0,4598
H2AJ	0,6329	0,6487	1,7800	1,7707	0,7996	1,1293	1,2500	0,7008	1,2006	0,5469	2,2294	1,2939
H2AW	0,9824	1,1481	1,6759	1,2852	0,8529	0,2065	2,5092	1,4010	0,8584	0,1311	1,7941	0,2101
H2AY	0,6262	0,7272	1,4363	0,7537	0,7650	0,8938	1,2374	1,0855	0,6745	1,0517	0,6705	1,0348
H2AZ	1,1196	0,9206	1,8472	1,6662	0,8615	0,2621	1,4639	0,7841	1,0825	0,7692	2,1259	0,6336
H2B2E	0,9729	0,6807	1,7305	1,4931	1,0436	0,7569	1,1905	0,7863	0,8603	0,5461	1,3002	0,7828

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
H2BFS	1,0294	0,7495	1,7607	1,3630	0,9047	0,9112	1,3854	0,5557	0,8800	0,6428	1,6736	0,7569
H33	1,0439	1,0294	1,8441	1,1181	0,9622	0,9989	1,2469	0,8022	0,8559	1,0366	1,0676	0,3718
H4	0,9933	0,8483	2,1854	1,3610	0,8879	0,8575	1,2033	0,7240	0,9124	0,7642	1,2980	0,4903
HACD3	1,1846	1,0757	0,9897	1,2086	0,5078	1,4592	0,4326	2,8697	0,5277	1,6482	0,5716	1,3032
HACL2	1,7174	0,8563	1,4222	1,3135	0,5734	1,1740	0,5786	1,2313	1,1543	0,9506	0,5564	1,7851
HAT1	0,7875	0,7875	0,6158	0,7841	0,4872	1,4613	0,9000	2,1548	0,4110	2,0424	0,7263	0,7035
HBA	8,0055	1,4529	5,8625	1,7004	0,2969	0,8771	1,8503	0,3700	0,7642	0,5476	0,8395	1,6825
HBB	6,9252	1,2597	6,3126	1,3538	0,2487	0,7735	1,8096	0,4110	0,7418	0,7578	0,8059	1,4172
HBD	9,3761	1,2520	5,9950	1,4665	0,2604	0,8563	2,0898	0,3642	0,7975	0,6815	0,8712	1,3425
HBG1	7,4825	0,4667	4,6583	1,0649	0,2404	0,7762	0,7523	0,4410	1,0121	0,5251	0,6158	3,0761
HCD2	1,1722	1,1432	0,5853	1,1311	2,9085	1,1765	3,6880	0,4289	3,5900	0,8339	3,8029	1,1282
HCDH	2,1911	2,3465	1,1253	2,0582	1,5059	1,2647	2,0510	0,6294	1,8877	0,6729	3,4293	0,5113
HCFC1	0,6643	0,8712	1,0207	0,6150	0,9509	1,2206	1,6061	0,8738	0,8229	1,0431	1,5572	0,6230
HCK	0,9430	1,0719	1,5240	1,6009	0,4216	0,5484	0,9021	1,4431	0,4399	0,6116	0,2697	1,5611
HCLS1	1,0020	1,4229	2,1668	1,9578	1,0149	0,5870	7,7909	0,4943	0,6669	0,9799	0,8034	1,0810
HDAC1	0,9384	0,9195	0,9929	0,8563	0,8253	1,0002	0,9657	1,2390	0,9321	1,1933	1,1798	0,7824
HDAC2	0,3458	0,5767	0,6701	0,3458	1,1448	1,2413	1,6353	1,5665	1,0896	6,2006	0,6207	0,3963
HDDC2	1,1594	1,8027	1,3586	1,5125	1,8753	2,6224	2,3300	0,4519	0,3832	2,1157	1,0567	0,5525
HDGF	0,8364	0,8284	0,5489	0,8000	1,6962	1,9057	2,8817	0,7168	1,7192	1,6698	3,2650	1,2360
HDHD1	1,4302	0,7912	0,4155	1,2464	3,2732	0,7249	0,9985	1,2336	2,6931	0,6493	0,7978	0,6987
HDHD3	1,1970	1,5014	0,5576	1,3786	1,2010	1,1044	1,7458	0,5413	2,3862	1,5189	3,7233	0,6991
HDHD5	1,0379	1,7278	0,5613	1,2158	1,9910	4,0174	3,1076	0,6520	2,4206	3,0499	2,4591	0,6641

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
HEAT1	0,5006	0,6895	0,7061	0,6970	0,4742	1,7033	0,5901	2,4872	0,6659	2,3921	0,5145	2,6505
HEBP1	1,5073	1,2203	1,1225	1,7536	3,3473	0,8512	1,9081	0,3268	2,9284	0,6575	1,4951	1,0218
HEBP2	1,3919	1,3854	0,7935	1,1348	12,0586	1,9345	2,2722	0,3195	5,9950	1,2693	2,1448	1,0169
HEM2	2,9158	1,6482	2,3640	1,1695	0,3571	0,6590	0,9600	0,7747	0,7441	1,3624	0,9752	0,8871
HEM6	0,8236	0,7792	0,5652	0,4751	1,6229	1,0370	1,3937	1,1667	1,8114	1,3615	1,3375	0,8609
HEMO	1,7913	0,6348	3,0571	2,2895	0,6396	0,4598	0,6528	0,8767	1,0097	0,7712	0,7996	1,3357
HEP2	1,8193	0,7362	2,7485	2,1668	0,5288	0,4359	0,3816	1,0701	1,1597	0,6643	1,2153	1,5524
HEXA	1,3992	1,4802	1,7898	0,8476	1,4347	0,8548	1,2734	0,8867	0,9010	1,4914	0,8526	0,3930
HEXB	1,3152	1,2789	1,0273	1,2231	2,2294	0,8483	1,3919	0,6923	1,8457	1,3533	1,2255	1,3901
HG2A	0,9720	1,1804	1,9910	1,6962	0,0650	0,5429	3,0499	1,7233	0,2943	0,5350	0,4320	2,4401
HGH1	0,7485	1,2985	0,6469	0,6621	1,1221	8,0055	2,2895	0,9143	0,8162	3,4446	1,0791	0,5277
HGS	0,6666	1,0816	0,9939	0,8452	1,0653	0,8279	0,9577	1,1419	1,1517	1,1304	0,7743	0,9185
HIBCH	2,0026	3,5900	0,8896	2,1911	1,8157	2,5435	1,6376	0,3254	1,9057	2,9581	1,8734	0,7333
HINT1	1,4409	1,9366	1,3255	1,6319	2,1641	0,7508	3,1690	0,5684	2,2060	1,3402	1,5890	1,7213
HINT2	1,9146	2,1668	1,3086	2,1548	1,3387	1,6514	2,6224	0,2297	2,1488	0,3783	2,2152	0,7866
HINT3	0,8858	1,3408	1,2515	1,0773	1,5524	1,0925	1,3296	0,7604	1,6338	2,1361	1,5475	0,4525
HKDC1	0,5621	0,6679	0,9326	2,0679	1,5189	0,2919	0,8243	1,0938	3,1076	0,2297	0,7503	2,1772
HM13	1,0359	0,5557	0,5667	0,8093	0,6130	1,3037	0,6943	3,3148	0,4742	1,2777	0,9326	2,3465
HMCN1	1,9680	1,6229	0,9564	0,3495	0,5609	1,0788	0,7806	1,2190	0,9318	1,5630	7,2730	0,5182
HMCS1	1,1654	0,6786	0,1865	0,3377	0,9807	1,3275	1,0242	4,8356	0,4609	2,0307	0,5603	2,1976
HMCS2	3,8588	2,5599	0,6636	4,6583	0,5933	0,1601	0,5397	0,9591	1,1413	0,3282	0,6373	0,5158
HMGB1	0,7992	0,4267	0,7645	1,0967	0,8444	1,5105	1,0135	2,2765	0,8708	1,0701	2,0898	0,8867

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
HMGCL	1,4817	2,3300	0,7093	1,6061	1,1988	1,2625	0,9330	0,7286	1,4779	1,4020	1,8323	0,6342
HMOX2	0,9429	0,9298	0,6097	1,1359	1,1866	1,2852	1,1041	1,0864	0,9657	1,1221	0,6688	1,4842
HNF4A	0,8084	0,8268	0,4082	0,7662	1,0687	2,4993	1,7062	1,0087	1,2020	2,0026	4,1099	0,6257
HNMT	1,0687	1,1768	1,0942	1,2190	1,1798	0,7352	1,2789	0,8174	1,5041	5,0748	1,2847	0,5078
HNRDL	0,8941	1,1426	0,8708	0,8661	1,7959	2,4872	3,0761	0,5588	0,9963	1,1830	1,4180	0,9552
HNRH1	1,0706	1,1746	0,9687	1,0502	1,2976	1,9453	1,8807	0,6348	1,0436	2,3561	1,3675	0,7330
HNRH2	0,9073	0,5078	1,1768	1,2447	1,3417	0,7681	2,9284	0,8333	1,1124	1,6179	1,6194	0,9922
HNRH3	1,2959	1,5765	0,8738	1,1227	1,5105	2,0816	2,6931	0,5051	1,3425	1,5534	2,4653	0,6659
HNRL1	0,7249	1,0497	1,0663	0,6902	0,9104	1,4335	1,2006	0,8879	0,9155	1,9726	1,5314	0,6818
HNRL2	0,8548	0,9564	1,0541	0,9746	1,0255	1,3296	1,7515	0,9970	0,9109	1,1576	1,3929	0,7517
HNRNPM	0,8750	1,2443	0,7045	0,8265	1,3143	1,9812	1,6609	0,9616	1,0621	2,0371	1,3533	0,9397
HNRPC	1,1069	1,1810	0,8351	1,0781	1,1965	2,0229	1,6620	0,6860	1,2214	1,4951	1,5442	0,9220
HNRPD	0,9738	1,3267	1,0661	1,2196	1,0649	2,2021	2,1883	0,5434	0,6450	2,1976	1,9761	0,7894
HNRPF	1,0207	1,1794	0,5922	0,9436	1,4515	1,9203	2,1837	0,9301	1,1157	2,5661	1,0030	1,2568
HNRPK	1,0436	1,3508	0,7924	1,0185	1,3336	1,9935	1,7018	0,7425	1,2597	1,8457	1,5359	0,9726
HNRPL	0,9010	1,1124	0,8339	0,7429	1,0714	1,5951	1,3846	0,8563	1,0611	1,9235	1,2805	0,8539
HNRPQ	0,7178	0,9943	0,7448	0,6883	1,1690	2,2797	1,6456	0,5888	1,0015	3,0140	1,3574	0,9198
HNRPR	0,7052	1,0304	1,1473	0,7352	1,1293	1,2682	1,2275	0,8731	1,0456	1,0381	1,4873	0,7268
HNRPU	0,5196	0,6978	1,0547	0,6002	0,7548	1,1259	1,0883	1,1285	0,9066	1,0838	1,2812	0,9155
HOG1	0,3718	0,4802	0,5727	0,3282	0,9728	1,0030	1,2740	2,0338	0,7947	1,6497	0,6998	1,7515
HP1B3	0,8178	0,7224	1,4455	0,9434	0,9699	0,6463	0,9558	1,4556	0,6939	0,9058	0,7796	0,3796
HPCL1	1,4601	1,6376	1,1243	1,5392	1,3249	1,4873	1,1933	1,0230	1,2046	0,1374	1,0519	1,6144

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
HPRT	1,2574	0,8025	0,8039	1,0911	1,1376	1,0518	1,5681	0,9444	1,3846	0,8618	1,4582	1,3525
HPT	2,2679	0,6904	2,7806	2,5599	0,3767	0,6536	0,5888	0,8487	1,3241	1,4099	0,5370	1,3159
HRG	1,2221	0,4692	2,1548	1,8552	0,6409	0,3642	0,5870	1,4380	1,1585	0,6479	0,9107	1,4318
HS105	0,2809	0,5520	0,2343	0,2892	3,6245	3,4933	1,6992	0,9939	2,7926	1,7378	1,7081	1,9031
HS71B	1,3109	1,6087	1,2121	1,2838	1,9345	1,7870	0,9738	0,7306	2,1259	1,5406	1,8529	0,6520
HS90A	0,6825	0,5846	0,5672	0,7144	0,9473	2,1854	0,8043	1,5984	1,1410	1,0653	0,9872	0,9600
HS90B	0,5662	0,5537	0,5588	0,6044	1,1789	1,3336	0,9586	1,2186	1,0567	2,4071	1,0502	1,2144
HSDL2	1,5465	1,4592	0,6705	1,3945	1,2948	1,1736	1,2326	0,7207	2,0916	1,7959	1,1504	0,8178
HSP72	2,1668	2,9158	1,7544	1,5511	1,3233	0,8780	1,0102	0,7778	0,5786	1,2181	1,0891	0,4802
HSP74	0,9195	1,0483	0,7199	0,6493	1,3728	1,4975	1,2812	1,1136	1,5240	1,6144	1,0743	1,3468
HSP7C	0,8556	0,9778	0,7115	0,8785	1,2447	1,8614	1,2703	1,3821	0,9635	1,4908	0,7830	1,4539
HSPB1	1,5594	1,2162	1,7477	1,5383	4,5813	1,5534	0,9540	0,3235	3,7233	0,2873	1,5501	1,3684
HSPB6	5,9950	5,6284	8,0055	5,9950	1,7898	0,7162	0,5741	0,1374	0,3317	0,6244	5,2878	0,1824
HUWE1	0,7397	0,5667	0,7662	0,7918	0,8426	0,8029	0,8281	1,7707	0,8471	1,1076	1,1746	1,0569
HV118	2,3640	0,5962	3,2650	2,2961	0,4781	0,2766	0,8392	0,8306	0,6943	1,3654	0,7560	1,0736
HV146	2,6505	0,5413	3,6245	2,7403	0,6164	0,2487	1,0573	0,4967	0,8598	1,6072	0,8490	1,0872
HV307	1,7252	0,6146	2,6411	2,4653	0,6307	0,3235	0,7573	0,8503	0,6984	1,0919	0,6314	0,7514
HV551	1,1225	0,3309	2,3465	2,2119	0,3495	0,1932	0,8771	2,1613	0,4326	0,3684	0,4927	1,7018
HXK1	0,8306	0,9104	1,3011	0,9673	0,8200	0,6202	0,7016	0,8955	1,2477	0,8742	0,8817	1,0687
HXK2	1,5450	2,0615	0,9626	1,4167	0,5298	0,5154	0,6244	0,9228	1,3043	0,4061	0,8415	1,8695
HXK3	0,3684	0,1437	0,4399	0,3767	0,7966	0,4958	0,7019	2,3214	0,6130	1,1851	1,6158	6,4906
HYEP	2,2797	2,1009	2,1301	2,4014	0,3268	0,3923	0,1311	3,0659	0,9531	0,6798	0,3123	2,7485

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
HYES	0,6631	4,7673	2,0424	2,5909	0,2532	1,1783	0,6875	1,5786	0,6438	0,6455	0,4667	1,3007
HYOU1	1,4796	1,4455	0,6807	1,2772	1,1746	1,2761	1,6646	1,0478	0,9989	1,1960	0,8674	1,3350
HYPK	1,0850	0,7373	0,5038	1,2439	2,3640	2,3921	2,3752	0,4082	1,4689	0,5336	0,9778	0,8944
I2BP2	0,5510	1,1057	0,5370	0,4992	1,3538	2,8961	1,8636	0,9364	1,0391	1,5751	1,8855	0,8656
IAH1	0,6348	1,0314	0,7747	0,7884	1,4255	0,9607	1,0121	1,1571	1,3366	0,9220	1,0497	0,8691
IBP7	0,0891	0,2467	0,6289	0,1972	1,7361	0,7666	1,0379	1,8049	0,9794	1,5904	10,6466	0,7359
IC1	1,8984	0,8845	2,3799	2,0424	0,6218	0,6164	0,5811	1,0403	1,0547	1,0692	0,7246	1,5032
ICAL	1,6992	1,3296	0,5469	1,8193	2,0117	1,0823	1,4248	0,4781	2,8697	0,7989	1,0719	1,3402
ICAM1	0,9364	0,7025	1,2730	1,0904	1,2038	0,6139	1,1049	1,2976	1,0214	0,7218	0,5774	1,4335
ICLN	0,5031	0,7677	0,4999	0,5233	0,8313	2,0158	1,9509	1,0763	0,5928	2,3078	0,8471	1,3966
ICT1	1,0838	1,1326	0,8200	1,0763	1,8220	1,3604	2,0285	0,5581	1,5442	1,0255	1,3296	0,9121
IDE	0,7448	0,6278	0,6487	0,7599	0,8575	0,9168	0,9775	1,6897	0,9834	0,9429	0,7162	1,8135
IDH3A	1,3296	1,9578	0,8022	1,3751	1,7062	1,6712	1,6759	0,7272	1,6366	1,3018	1,6229	0,7931
IDH3B	1,2046	1,9786	0,9516	1,1883	1,4472	1,9680	1,4940	0,5905	1,3929	1,3336	2,0307	1,1208
IDH3G	1,2382	1,7493	1,6902	1,3854	1,6620	1,0222	1,5419	0,6438	0,8056	1,2397	1,7004	1,0157
IDHC	1,6303	1,8572	0,8075	1,4380	1,3440	1,0301	1,2144	0,7771	1,4998	1,4326	1,2020	0,9799
IDHP	0,9977	1,3684	0,8523	0,8015	1,2126	1,2748	1,1452	0,8631	1,1620	1,1359	1,4500	1,3812
IDI1	0,9172	0,7045	0,3377	0,6536	2,0771	1,3202	0,9595	1,4404	0,8529	2,7403	0,5870	1,2017
IF16	0,5870	1,0040	1,9476	1,0788	0,8807	0,4556	1,1773	1,4975	0,3558	0,4624	0,5713	3,1225
IF1AX	0,5139	0,5223	0,8572	0,6793	1,2181	1,3945	1,2464	1,3324	1,1536	0,8444	0,6523	1,2871
IF2A	0,6723	0,8415	0,8174	0,6223	0,9607	1,9186	1,1597	1,2013	1,0225	1,1020	0,9041	1,1037
IF2B	0,5158	0,7069	0,7599	0,5811	0,7796	1,5475	1,0408	1,4172	0,8665	0,9782	0,8067	1,0692

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
IF2B2	0,4546	1,2830	0,2969	0,4155	2,2119	2,2765	1,3493	0,6116	2,9825	4,7071	1,9726	0,5905
IF2G	0,7336	0,7931	0,7525	0,6479	0,8618	2,0795	1,0146	0,9828	0,9519	1,1293	0,8606	1,5630
IF4A1	0,7490	0,8289	0,7397	0,7560	0,8909	1,1866	1,0599	1,0074	0,6586	1,2740	0,9198	1,6061
IF4A2	1,2013	1,6032	1,5259	1,3004	0,8217	0,8372	1,0816	1,0499	0,8569	0,8200	1,3183	0,4097
IF4A3	0,7365	0,9473	0,7595	0,6723	1,0329	1,4099	1,1627	1,0623	1,1321	1,4788	1,1893	0,9248
IF4B	0,9561	0,8925	0,4936	1,0348	1,1354	2,3251	1,6497	0,9540	0,9872	2,0510	0,9943	1,0830
IF4E	1,0374	1,0649	0,7796	1,0408	1,3624	1,5904	1,3984	1,0460	1,1368	1,3249	1,3654	0,9850
IF4G1	0,7633	0,5424	0,6580	0,7362	0,7784	0,8986	0,8971	1,8789	0,7237	0,8348	0,8589	1,1413
IF4G2	0,7299	0,8441	0,9253	0,9954	0,6723	1,1804	0,6705	1,5066	0,6916	1,0006	0,6717	1,5259
IF4H	1,2264	1,2574	0,6815	1,1590	2,3465	1,8515	2,1207	0,6314	2,3078	0,8795	1,1590	1,0883
IF5	0,7750	0,8829	1,2077	0,8378	0,7983	1,2240	0,8723	1,2061	1,0030	0,8606	0,7385	0,9058
IF5A1	1,0573	1,1380	1,0157	1,0541	1,2231	1,1500	1,3249	0,9799	1,0538	1,0901	0,9720	1,0278
IF6	0,6793	0,9384	0,5550	0,4378	1,4788	2,0371	6,3126	0,7038	1,3952	2,5294	2,5435	1,0211
IFM3	0,6641	0,4132	0,4216	0,4391	0,9076	1,6745	0,2892	6,3126	0,5754	0,9298	0,4326	5,8625
IFT25	0,4667	0,5312	1,1568	0,8158	0,8034	0,9286	0,9939	1,7851	0,9819	0,7750	0,8516	0,6084
IGBP1	0,6851	0,6319	0,7133	0,8048	1,5611	1,0931	1,6144	0,8356	1,2753	1,0920	1,6712	1,5281
IGHA1	3,8029	1,1704	5,2878	2,6224	0,4656	0,2780	3,4653	0,4881	0,8933	0,5057	0,7045	0,6662
IGHA2	2,6050	1,4491	2,9085	2,7583	0,4073	0,4609	1,0616	0,4802	0,6025	0,9540	0,8248	0,8461
IGHG1	1,2637	1,0530	3,3000	1,8529	0,4320	0,5447	0,8345	0,6084	0,7276	1,1164	1,1773	1,0748
IGHG2	0,8259	0,9089	3,4446	1,8753	0,2633	0,5596	0,8448	0,7856	0,5956	1,0180	1,1293	1,2730
IGHG3	1,4632	0,4894	3,2181	1,7738	0,5638	0,3023	0,7580	0,8493	0,8065	1,1250	1,0209	1,5426
IGHG4	0,9910	0,5748	2,8961	0,7757	0,6580	0,4216	1,2248	1,0426	0,8723	0,6278	2,3970	0,3816

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
IGHM	1,5951	0,5145	3,1690	2,9683	0,1374	0,2532	0,6021	2,3422	0,5827	0,5397	0,5026	1,6420
IGJ	8,4445	3,3775	14,7093	6,9252	0,1537	0,1824	28,9184	0,5162	0,4438	0,2842	0,4132	0,5786
IGLC3	2,5981	1,0547	5,6284	3,2849	0,4683	0,5609	4,1519	0,2766	1,0753	0,4110	1,7800	1,2356
ILEU	0,8531	0,9699	0,6509	0,8075	1,0126	0,5933	1,0763	1,5820	1,1372	0,5096	0,5962	2,1613
ILF2	0,7514	0,7338	1,1004	1,0381	0,6503	1,5171	0,7462	1,5125	0,7389	1,5115	1,0460	1,1405
ILF3	0,5894	0,8990	0,8983	0,5901	0,9837	1,6158	1,1679	0,9485	0,8980	1,4868	1,2231	0,8056
ILK	1,2591	1,2632	1,8275	1,2098	1,6883	0,6676	0,8184	0,8552	0,6398	0,6475	1,2763	0,6798
IMA1	0,7144	0,4519	0,1637	0,2672	0,5525	4,1099	0,6900	6,0953	0,5949	1,8049	0,3930	2,6411
IMA4	0,5630	2,2722	0,8381	0,6575	0,7531	1,0255	0,8333	1,5442	0,8446	1,2065	2,3214	0,9963
IMA7	0,7554	0,7695	1,1988	0,5643	1,1500	0,9834	0,8466	1,3077	0,9367	1,3751	0,6575	0,9095
IMB1	1,0273	0,9561	1,0763	0,9509	0,5922	1,3417	0,5781	1,7493	0,6961	1,0573	0,5827	1,5406
IMDH2	0,7133	0,8750	0,5302	0,6558	1,1608	2,2152	1,1413	2,0704	1,0616	1,3050	0,6409	1,5855
IMP3	0,2892	0,4033	0,8317	0,3832	1,2259	1,2275	1,3366	1,3546	1,0049	1,0043	1,0002	0,7692
IMPA1	1,0627	1,9263	1,3075	1,2065	0,8742	1,5984	1,1119	0,7828	1,3854	1,8096	0,9546	0,6146
INF2	1,3165	0,8493	0,9279	1,4151	0,6586	0,6322	0,4992	1,7898	1,0891	0,4267	0,6283	1,7972
IPO4	0,6934	0,6238	0,9321	0,5734	0,3377	3,3878	0,8378	2,2435	0,6202	28,9184	0,3426	1,4975
IPO5	0,6185	0,6590	0,6361	0,7115	1,0006	1,4700	0,6123	1,9953	0,7607	1,2477	0,7662	2,1941
IPO7	0,9444	0,7688	0,5968	0,8426	0,5774	1,7586	0,5038	1,8836	0,6336	1,5572	0,6594	2,0898
IPO9	0,7989	0,9286	0,6911	0,8834	0,4438	1,4857	0,4097	3,7437	0,5564	1,9552	0,2969	2,5533
IPYR	0,6064	0,7030	0,6827	0,5154	1,4700	1,4547	4,2744	1,1278	2,1941	2,2679	1,3429	1,1004
IPYR2	1,1484	1,4655	1,0616	1,1654	1,4062	1,3580	1,3508	0,8168	1,5772	0,9531	2,3498	0,5424
IQGA1	1,1481	1,2904	1,5066	1,3500	0,7152	0,5057	0,6414	1,0683	0,7832	0,5020	0,7866	1,1690

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
IQGA2	2,3105	2,6777	2,2637	2,6331	0,5370	0,2159	0,9444	0,6560	1,6389	0,4082	0,9161	1,6072
ISG15	0,2919	0,4225	0,6084	0,2780	1,8365	0,3327	1,4118	2,6689	0,5447	0,3074	0,8306	6,3126
ISOC1	1,6319	2,1579	1,4825	1,8591	0,3154	1,0573	0,8791	0,8993	0,9985	1,1556	0,9030	1,1778
IST1	1,1432	1,0830	0,9610	1,0273	1,3330	0,9917	0,8896	0,6580	1,7146	0,9291	1,4556	0,8412
ITA1	1,7782	1,8591	1,5014	1,7941	0,5846	0,8168	0,5107	1,9288	0,5581	0,9980	0,8289	1,0757
ITA2	0,9089	0,9130	0,3123	0,9185	1,0797	1,2690	0,3037	1,9081	2,0307	1,7428	0,6851	2,7761
ITA5	1,7137	0,9771	0,9523	1,2033	3,0283	0,7119	0,7762	0,9882	0,8487	0,2273	0,6487	1,5240
ITA6	1,5690	1,6682	0,7802	1,3152	1,4099	0,9752	0,7875	0,7859	2,1883	0,7921	2,1706	1,3037
ITAV	1,3728	1,1004	0,5342	1,3546	1,0911	0,6641	0,9384	1,0201	1,0663	1,0129	0,6298	1,0353
ITB1	1,4071	1,2170	1,3062	1,3086	0,7681	0,6547	0,3495	1,6712	1,0002	0,7311	0,7168	1,3366
ITB2	0,5113	0,6355	1,4461	0,6455	0,6055	0,3885	0,8429	2,3251	0,6211	1,2017	0,3442	3,2849
ITB4	1,7412	1,8836	1,2724	1,7245	0,5350	0,6984	0,3317	1,5150	1,1354	0,6469	1,0728	3,2530
ITB5	0,5162	0,8192	0,7107	1,1521	0,4359	0,7425	0,4267	1,9509	0,6804	0,8426	0,8750	0,8065
ITIH1	1,2496	0,4097	2,5909	1,0740	1,1053	0,4378	0,6463	0,9929	1,6646	1,1372	2,0007	0,7443
ITIH2	1,7233	0,6283	2,6505	1,3018	0,9877	0,5390	0,6618	0,8975	1,5501	0,8022	1,4310	1,0010
ITIH3	1,1757	0,3971	2,2435	1,4029	1,3574	0,9582	0,5692	0,8862	3,3775	0,8401	2,3683	0,8466
ITIH4	1,8877	0,5928	2,5533	1,9424	0,7462	0,5913	0,6966	0,7802	1,4210	1,0967	0,8372	1,3769
ITLN1	4,6583	8,4445	10,6466	6,0953	0,5377	0,4903	0,3938	0,3658	0,3458	0,7100	0,3642	0,0891
ITM2C	2,9363	3,0946	2,2599	2,1528	0,2943	4,2744	0,5251	0,6775	0,5870	4,2744	0,9640	0,7966
ITPA	0,9340	1,2868	0,5603	0,6130	3,5900	3,6880	1,7378	0,8615	2,0795	3,9442	1,4277	0,7587
ITPR3	1,5150	0,7299	0,9775	1,1846	0,7508	0,8691	0,5461	1,2369	1,0579	1,3037	1,6366	0,9718
IVD	2,0738	3,0405	1,1151	1,8836	1,3281	1,7738	1,4215	0,7333	1,2255	1,1834	0,7970	0,7199

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepooit 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
JAM1	2,4495	2,2679	0,5397	2,2084	1,1872	0,5407	0,7642	1,0663	1,4639	0,8178	1,4717	2,6777
JUPI1	1,5041	0,9661	0,5741	1,2724	1,3004	2,1641	1,7081	0,5531	0,8113	0,8681	1,0569	2,4285
K1C10	1,8503	3,1225	1,2403	1,5224	0,4312	1,1146	0,6368	2,1911	0,5894	0,7875	0,7038	1,9057
K1C14	1,8275	2,7761	1,2167	1,2847	0,4667	0,9586	0,4132	1,9761	0,7784	0,6693	1,0301	1,8484
K1C16	2,1378	2,8697	1,0370	1,3812	0,7962	1,1151	0,3301	1,7174	0,5162	0,3923	0,2766	2,2500
K1C18	1,2443	1,7677	0,3700	1,3408	4,1519	2,0026	1,4962	0,8148	3,8260	1,4520	2,5147	2,3105
K1C19	2,1301	3,4293	0,5145	2,1837	2,0158	1,1905	2,2021	0,8761	1,7658	0,8891	3,0405	1,9843
K1C20	4,1519	4,3425	0,3593	4,5044	1,0896	0,9523	1,3580	0,3796	1,2342	0,4438	1,9314	2,0079
K1C9	1,7769	3,0140	1,4229	1,5216	0,3223	0,9954	0,4692	1,7146	0,8279	0,6560	0,8598	2,1488
K22E	1,8049	2,9085	1,1905	1,1605	0,3343	1,2597	0,6558	2,3147	0,5774	0,9209	0,7824	1,7544
K2C1	1,8789	3,3000	1,4071	1,6353	0,3796	1,0147	0,5495	1,6662	0,6514	0,6314	0,6984	1,9935
K2C5	1,6394	3,9727	1,2454	1,6456	0,3832	1,1368	0,6257	2,0898	0,5741	0,7677	0,4640	2,1316
K2C6A	2,2119	2,4122	0,6298	1,1136	0,7490	1,3241	0,4920	1,1654	0,6250	0,3037	0,5708	2,3970
K2C8	2,0898	2,6411	0,4267	2,1037	2,3105	1,7062	1,6745	0,6966	2,9085	1,0238	2,3799	1,9987
K2C80	0,3386	0,8142	0,1753	0,3523	9,8260	1,0089	1,3642	0,9506	3,3878	0,9010	1,1221	1,9910
KAD1	2,1103	0,8854	1,8457	1,5073	1,8173	1,0683	2,1740	0,3620	1,7081	0,5107	1,9186	2,0975
KAD2	1,2870	1,5450	0,9010	1,3533	2,2843	0,9100	1,7245	0,6031	2,1065	0,7137	1,8220	0,7778
KAD3	1,7219	1,5105	1,2674	1,5640	1,5650	1,5231	2,1528	0,2697	1,9235	0,5531	3,4653	0,5461
KAD4	1,2226	1,6194	0,6916	1,2980	2,1785	3,5148	1,7393	0,2575	2,0465	1,1316	8,0055	0,7297
KANK2	2,1259	2,3970	2,2984	2,6777	1,8552	0,5550	0,8821	0,8392	0,3992	0,5596	1,1196	0,1374
KAP0	1,2948	2,4285	1,9812	1,5563	1,0087	0,8075	1,0558	0,8184	0,6987	0,9723	0,9155	0,8516
KAP2	1,1088	1,4461	1,0318	1,0645	1,3213	1,4082	1,3261	1,1413	1,4756	1,0668	1,5935	0,5288

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
KAPCB	1,6941	2,2599	2,0049	1,9532	1,0499	1,0458	0,7526	0,9734	0,7189	0,6021	0,9050	0,3767
KC1A	0,9673	1,0538	0,8048	1,0301	0,6939	1,0069	0,6923	1,0743	0,8281	0,9195	0,9506	1,5475
KCC2D	1,3189	1,5032	1,8789	1,4646	0,6536	0,7234	0,7409	1,0487	0,9586	0,7338	1,0012	0,4829
KCD12	1,7586	2,6187	2,4803	1,7677	1,0152	1,0687	0,8795	0,7234	0,5370	0,5162	0,6097	0,5454
KCMF1	1,1778	1,1097	0,5154	0,3195	1,3966	1,0174	1,4802	1,0322	1,4302	0,9275	0,8345	1,0129
KCRB	3,6880	5,9950	2,7583	2,5294	0,6984	0,3397	2,8697	0,1637	1,4461	0,5968	3,0283	0,1050
KCRU	2,5533	2,9683	1,2121	2,2259	1,2896	0,5510	1,3624	0,7523	0,9478	0,6825	1,2221	0,9588
KCY	1,5098	2,3105	0,7871	1,2330	2,2152	5,4416	1,6883	0,5630	2,2259	1,5164	2,1837	0,6428
KDM1A	0,6070	0,8811	1,0567	0,5975	1,2065	1,8114	0,9492	1,0872	0,9114	1,9424	1,0919	0,7148
KDM3B	0,6319	0,8354	0,7587	0,4958	0,9073	1,4455	0,9685	1,0599	1,0781	1,6545	1,0547	1,0230
KGP1	1,0743	1,3486	1,8651	1,2489	1,2830	0,8018	0,7157	0,9595	0,8452	0,5026	1,9701	0,2979
KHDR1	0,9577	1,0997	0,9995	0,9995	1,2868	1,2847	1,2852	0,6368	1,3116	1,1037	1,3402	1,0439
KHDR3	0,7595	1,2336	0,7548	0,6860	0,8084	7,7909	1,4409	0,6475	1,1947	3,0571	1,7103	0,6455
KI13B	1,5171	1,9057	1,4665	1,5807	1,4547	0,5994	1,1240	0,7931	1,4222	0,4967	0,8771	0,6185
KIF2A	0,4339	0,6621	1,0499	0,4770	0,8390	1,0379	0,9130	1,4082	0,8671	0,9913	0,7945	1,4613
KINH	0,7548	0,5469	0,7907	0,7546	1,2939	1,0558	0,9970	1,2150	1,4817	1,4646	1,1543	0,5870
KISHA	1,3330	0,6218	1,3493	0,8891	0,5187	0,7049	0,2742	2,3640	0,7385	1,1975	0,3535	3,8029
KLC1	0,4650	1,0541	0,7692	0,6230	1,3615	1,7314	1,0872	0,9318	1,0340	1,5772	0,8317	0,8372
KLC4	1,8135	2,2435	0,7856	1,7117	2,0229	1,6992	1,4132	0,5922	2,6187	2,5374	1,3992	0,3923
KLKB1	1,3289	0,5251	2,1641	1,4222	0,5798	0,6815	0,5321	1,2231	1,0034	0,9910	0,6459	1,1905
KNG1	1,8636	0,5362	2,9683	2,2843	0,6751	0,4432	0,6775	0,6975	1,0573	0,6978	0,9232	1,2643
KPCA	1,4318	1,6791	2,1157	1,0816	1,4180	1,0967	1,2133	0,8065	0,8142	0,7152	0,8971	0,8791

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
KPCD	1,0736	1,1536	1,4582	1,1088	0,7726	1,0353	1,0218	0,6987	0,9591	0,8048	0,8381	0,7472
KPRA	0,7599	0,8983	0,7765	1,0379	0,7921	0,8089	0,7534	1,3525	1,2061	0,8503	0,7369	1,1794
KPRB	1,1893	1,2889	1,7624	1,0850	0,6361	0,6422	0,8915	0,8665	0,8762	0,9021	0,8601	1,0139
KPYM	0,7224	0,6815	1,0290	0,6105	1,0374	0,6540	0,8668	1,2789	1,3054	0,6398	0,8309	1,6319
KRT86	1,7677	13,4254	0,2621	13,4254	0,9391	1,8807	0,9527	0,6278	0,6780	0,4378	1,4335	0,1972
KS6A1	1,4172	1,6883	1,1980	1,4889	0,8401	0,6158	0,6654	1,1401	1,1196	0,5767	0,8104	1,0451
KS6A3	1,0490	1,0989	1,2086	1,2574	0,8665	1,1673	1,0015	0,8292	1,1235	0,6847	1,6440	0,7038
KSYK	0,4435	0,6223	1,1316	0,6090	3,7777	0,5716	0,6701	1,2520	8,0055	0,3895	0,4920	0,8401
KT3K	1,2374	1,6246	1,2336	1,2162	1,0827	0,9121	0,8665	0,9669	1,3227	0,7595	0,8615	0,5476
KTHY	0,7286	1,2098	0,8971	0,8807	2,0679	1,6205	1,3408	0,6590	1,8472	1,2500	1,4940	1,2954
KTN1	1,0797	0,5564	0,5781	1,2643	1,0842	1,0857	0,9232	1,1326	1,2118	0,9183	1,0883	0,5057
KV117	4,5044	5,1705	3,5696	4,2744	0,1824	5,0748	0,8941	0,0650	4,6583	0,2672	12,0586	0,2273
KV315	2,5599	1,4091	3,5900	2,0547	0,3895	0,8120	3,0283	0,3135	0,7921	1,4570	1,7607	0,9124
KV320	3,4044	2,1706	3,9442	2,9085	0,7294	0,7612	3,3634	0,2604	0,8093	0,7452	0,6745	1,3937
KV401	3,6464	1,2954	4,0174	2,6931	0,7401	0,7229	1,6468	0,3458	0,6575	1,4201	0,8637	1,4071
KYNU	0,4727	0,9275	1,2001	0,5107	0,7418	0,7291	0,5761	0,9000	0,6021	0,9168	0,6605	4,9627
L2GL2	1,7800	2,0848	1,4158	1,5291	0,4735	1,0309	0,8879	1,0823	0,7038	0,5073	1,2259	0,5377
L2HDH	0,9295	1,3173	0,9720	0,6825	0,9691	1,7428	1,4172	0,7413	1,9031	0,9989	1,4409	0,5087
LA	0,5832	0,8113	0,7743	0,6273	1,2871	1,7337	1,4394	1,0710	1,0872	2,5909	1,8157	0,9999
LACB2	0,8758	0,8526	0,4889	0,4609	1,1076	5,6284	1,6024	0,6283	1,1921	2,1259	1,3812	0,6916
LACTB	0,8348	0,8891	1,1405	1,0066	1,1391	0,4585	0,9298	0,9613	1,0348	0,9974	1,1208	1,1136
LAD1	0,8975	0,9775	0,1374	1,1160	5,2878	1,3050	3,1332	0,6662	2,1301	0,6769	1,9366	2,4717

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
LAMA2	2,5661	2,5909	2,1378	2,1706	0,9540	0,5806	0,3343	1,0097	0,7978	0,9572	14,7093	0,4320
LAMA4	1,2313	1,2017	1,8984	1,2038	1,1253	0,6509	0,6769	1,8240	0,8791	0,8018	1,2210	0,4473
LAMA5	2,4717	1,9031	4,1519	2,8007	0,8476	0,3442	0,6196	0,7666	0,5692	0,8851	2,3078	1,5890
LAMB1	0,8354	1,0329	1,5115	0,7584	0,9017	0,6079	0,6625	1,6389	0,8096	1,0012	2,7926	0,7281
LAMB2	3,2732	2,5533	4,7071	3,7777	2,3147	0,3168	0,6008	0,9100	0,6641	0,3807	1,5178	0,2809
LAMB3	0,5684	0,4598	0,3753	0,4656	7,4825	0,5327	1,0959	0,7157	7,4825	0,4020	1,8877	6,2006
LAMC1	1,6272	1,2390	2,4122	1,4326	1,1794	0,5342	0,6409	1,0329	0,7762	0,8938	2,0049	0,5219
LAMC2	1,1840	0,5811	0,8778	0,5277	3,9035	0,4225	0,7446	0,8262	3,2530	0,7591	1,0805	4,1991
LAMP1	0,7472	0,7517	0,6949	0,8771	1,1108	1,4409	0,7441	1,4004	1,3357	0,8811	1,1401	1,4277
LAMP2	0,9516	0,7580	1,1049	1,3703	1,2113	1,1768	0,7291	1,4951	1,3907	0,8712	0,5073	1,9887
LANC1	1,0788	0,9922	1,3952	1,0218	0,6459	0,8584	0,9933	1,1376	0,9086	1,0530	1,3642	0,4620
LANC2	0,8362	1,0901	0,7604	0,6887	1,0967	0,9326	1,2591	1,2781	0,8975	2,4014	2,0251	0,8726
LAP2A / LAP2B	0,7268	0,9799	0,3442	0,7327	0,7907	2,4717	1,8836	1,1221	0,5312	2,6689	1,4655	1,1740
LARP1	0,4020	0,5531	0,6182	0,5113	0,9275	1,2010	0,9561	1,2734	1,1778	0,7975	1,0538	2,1128
LARP7	0,5429	0,6641	0,7912	0,6916	1,0631	1,4520	1,0728	1,2724	0,9172	1,8515	1,3538	0,6015
LASP1	0,7859	0,9901	1,1562	0,7735	1,1088	0,8516	1,0238	1,2196	0,8120	1,0868	1,1151	0,6509
LBP	0,5767	0,6959	1,5534	1,4132	0,6191	1,0563	0,3513	1,3189	1,4326	1,0740	1,2954	1,6662
LBR	0,6875	0,6361	0,5476	0,5603	0,8330	2,0848	0,5447	2,1233	0,7452	4,5044	0,4999	1,5383
LC7L3	0,2979	0,4556	2,2215	1,3387	0,6560	0,3535	0,7413	12,0586	0,6469	2,0795	0,7863	0,3938
LCAP	1,1869	1,1675	1,4472	1,3728	0,5888	1,0627	0,3154	1,8348	0,7534	0,8529	0,3480	1,8636
LCLT1	1,4908	1,0604	0,9168	0,9450	0,5667	0,8652	0,7912	2,1128	0,5307	1,3703	0,2445	1,9532
LCMT1	0,9000	1,0111	1,2847	0,8980	1,1217	0,8556	1,4138	1,0530	1,1933	1,2550	1,2674	0,6761

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
LDHA	0,8834	0,5819	0,5484	0,4974	0,6757	1,2819	0,7272	1,0627	0,9095	1,0403	1,3241	2,0816
LDHB	1,3366	1,1549	1,1909	1,1368	0,5031	1,2221	1,0259	1,2703	0,4421	1,2909	0,8726	2,0158
LEG1	1,2530	1,4151	1,7266	1,3249	2,1976	0,8415	1,5475	0,4719	0,8867	0,5537	1,2464	0,9150
LEG3	2,7926	2,5294	0,6536	2,6187	1,9680	2,1037	2,1668	0,1601	2,0547	0,2929	2,3921	2,7926
LEG4	3,2650	3,1500	1,9314	3,3000	1,0773	0,6761	0,7750	0,6868	1,2617	0,6262	1,3357	0,7122
LEG9	1,2661	1,1348	0,9534	1,1996	0,6487	0,6111	0,7633	1,6272	0,3718	0,6854	0,5162	2,0117
LEMD2	1,3957	1,4743	0,7894	1,7146	0,5073	1,5867	0,5362	1,2797	0,6601	2,3105	0,5241	0,9291
LETM1	1,4547	1,4138	0,9759	1,6394	0,6791	1,3011	0,7320	1,0860	1,4091	1,0896	1,2690	0,7970
LG3BP	0,9134	0,7260	0,6133	0,5258	1,0451	0,8523	0,8015	1,4371	1,1500	1,1926	1,3913	2,4993
LGMN	1,8807	1,8220	2,3024	2,3024	0,8643	0,4829	1,6237	0,6825	0,4999	0,9834	0,5698	0,6742
LGUL	1,4857	1,3919	1,5621	1,3889	2,1065	1,6883	3,1225	0,3317	2,4803	1,1804	2,7250	0,7211
LICH	1,6179	1,7266	2,1488	2,0079	0,5312	0,3377	0,6329	1,2056	0,4656	0,6487	0,6355	2,3640
LIMA1	1,3538	1,6158	1,0627	1,5171	0,9269	0,9041	0,8594	1,1521	0,9860	0,5489	0,6170	1,2812
LIMS1	1,0698	0,9963	1,9012	1,0706	1,1632	0,4710	0,7500	1,2857	0,6565	0,6751	0,9794	1,0058
LIN7C	1,5832	1,7117	1,2203	0,8142	1,5935	1,2056	2,1103	0,5121	2,0679	0,8072	3,1872	0,6536
LIS1	1,0901	1,0823	1,6673	0,9802	0,9819	0,5722	1,0318	0,9691	0,8929	0,7912	1,1105	0,6793
LKHA4	0,8695	0,9340	1,1293	1,0353	0,6742	1,0049	0,9050	0,9677	0,7569	1,1893	0,7989	1,2091
LMAN1	1,5878	1,3812	1,2777	1,3303	0,4903	0,9466	0,6475	1,3281	0,5258	0,5638	0,4751	1,3007
LMAN2	1,8338	1,6072	0,9600	1,7989	0,5277	1,0586	0,4759	1,5855	0,8762	1,1124	0,3981	2,0916
LMCD1	0,4519	0,4174	1,0490	0,3816	2,7583	0,4132	0,6827	2,1378	0,8376	0,8785	1,8275	0,7716
LMNA	1,3642	1,3517	1,5918	1,3069	1,3594	0,7490	1,2186	0,9041	1,1926	0,9552	1,7174	0,7137
LMNB1	1,0631	1,2931	1,0830	1,0595	0,8648	1,2342	1,6394	1,1124	0,7677	1,3032	1,5488	0,5596

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
LMNB2	1,2805	1,7288	1,4172	1,3882	1,4363	1,0297	1,6099	0,8052	1,6009	0,6851	2,1128	0,4656
LMO7	0,5761	0,5888	0,2369	0,3909	3,1500	1,9424	1,4689	0,8248	2,2294	0,9326	1,2369	1,8297
LMOD1	2,6931	0,7871	1,9081	2,6689	2,3183	0,3631	0,3807	1,7544	0,3442	0,3301	1,2852	0,2487
LNP	1,2196	1,3075	1,1543	1,5851	0,5980	0,9350	0,4110	1,7219	0,8627	0,9503	0,4936	1,4371
LONM	0,8490	1,2536	0,9095	0,5377	1,3079	1,3344	1,4889	0,7436	2,2765	1,2714	3,3473	0,7712
LOX5	0,7517	1,0421	1,1580	1,2896	0,7425	0,2652	0,8348	1,2985	1,0083	0,4278	0,5318	1,7305
LPP	1,5442	1,5867	2,1785	1,6389	2,0465	0,7272	0,9235	0,9189	0,6949	0,5888	0,7959	0,3426
LPPRC	0,9877	0,9828	0,8274	1,1151	1,0753	1,2390	0,8251	1,2447	1,5594	0,9610	1,0456	1,0193
LRBA	1,0872	1,3529	1,2429	1,2883	0,5941	1,2133	0,8384	1,1909	0,7732	1,3786	1,1444	0,6139
LRC40	0,5312	0,7378	0,9430	1,1473	1,3703	0,7397	0,6520	2,0424	0,6793	0,9226	0,5786	1,5066
LRC47	0,9807	1,1556	0,9756	0,8421	1,6205	0,9877	1,1083	1,0494	1,6415	1,0494	1,0159	0,7057
LRC59	1,0340	0,7162	0,7828	0,9226	0,7389	0,9226	0,6177	1,9379	0,6798	0,8142	0,4838	2,0944
LRCC1	0,5819	0,7365	0,7881	0,5038	1,8387	0,7747	1,3330	1,3555	0,9220	1,5419	1,1654	0,6265
LRP1	0,8712	0,9872	1,7640	1,1020	0,8471	0,6218	0,8317	1,2226	0,7768	0,5748	0,9422	0,5652
LRRF1	1,1253	1,0126	0,7962	1,0490	1,5807	0,9561	1,1481	0,8072	1,5426	1,0860	0,9929	1,4547
LRRF2	1,1765	1,7458	0,6398	1,3147	1,1189	1,3152	1,2904	0,9726	0,9409	0,7548	1,4172	0,6307
LSM3	0,9206	1,0595	0,7306	0,6662	1,5594	1,6736	1,9146	1,1768	1,4310	1,6394	1,5772	0,5994
LSM6	1,1556	1,2682	1,4998	1,3807	2,5236	2,2961	3,6641	0,4202	1,3267	0,6875	1,4062	0,5302
LSM8	0,7100	1,1585	0,8367	0,7369	1,4619	1,2862	3,8260	1,4347	1,1316	2,2084	1,7757	0,5667
LSP1	1,2033	1,2625	1,8193	1,5164	1,5820	0,3074	4,6583	0,6191	0,9917	0,7619	0,9347	1,8018
LSR	1,4167	1,5890	0,5268	0,9444	0,9478	2,3752	0,5571	1,3913	1,3165	2,9683	0,5994	1,7607
LSS	1,2857	0,7333	1,0645	0,9752	0,9466	0,5786	0,6041	2,1009	0,6860	0,7468	0,4391	1,0444

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
LTBP4	1,6099	2,0049	3,0140	1,7337	1,2150	0,7514	3,2849	0,6621	0,3971	2,6224	1,6237	0,3135
LTOR2	1,0483	1,3310	0,9027	1,0616	1,3219	1,3402	1,3769	0,9030	1,4547	1,0887	1,1553	0,5342
LUM	3,0761	2,4169	5,5139	3,6641	2,7761	0,3097	0,8745	0,2404	3,0761	0,4656	3,6245	0,2621
LUZP1	0,8506	0,6643	1,0899	0,6469	1,2214	0,8891	1,0901	1,3476	0,9198	0,8034	1,1597	0,7924
LV746	3,1076	0,6636	2,8485	3,3775	0,4300	0,2672	1,2637	0,7700	0,8265	0,8858	0,8851	1,6411
LXN	1,1435	1,2542	1,4613	1,0074	1,0743	0,5026	0,9372	0,9104	0,7157	1,1083	0,8941	0,5013
LY75	1,1212	0,3397	1,2013	0,6895	0,8352	0,6455	0,9275	1,4914	1,9099	1,6825	0,7607	0,9970
LYAG	1,2838	2,2259	0,5949	1,5964	0,8011	0,9802	0,4624	1,0297	0,9726	1,8651	0,4598	1,3097
LYAR	0,4525	0,7008	0,7650	0,5282	0,3207	0,8153	1,9987	3,2181	0,9828	1,9843	3,2181	1,4817
LYN	0,9766	1,7506	1,6214	1,1888	0,6182	6,3126	0,3642	0,8719	0,4410	1,5690	0,9185	1,1057
LYPA1	1,2413	1,5650	0,5901	1,1549	1,9935	10,6466	2,9985	0,4525	1,9680	3,3878	2,9985	0,7500
LYPA2	1,1300	1,1926	1,0989	1,3402	2,0898	0,9913	1,1164	0,4546	2,2358	1,2104	1,4151	0,7645
LYPL1	0,5489	1,1834	0,8726	0,3938	2,5533	2,3078	1,5383	0,4751	3,0571	5,5139	1,8515	1,0165
LYRIC	1,1521	1,4210	0,9582	1,1783	0,5051	3,2109	0,5798	1,2113	0,5557	1,3241	0,5312	1,2647
LYZ	0,4872	0,3195	1,5196	0,2192	0,8490	0,4810	1,9701	2,3683	0,4073	0,6625	0,2025	2,4014
M2OM	1,3004	1,5851	1,6061	1,6980	0,5564	0,7338	0,6759	0,8158	0,8987	0,6336	1,4215	0,7320
M3K20	0,3909	0,3832	1,1146	0,6398	1,1413	0,7057	0,9691	3,4044	0,7457	0,8691	1,0444	1,2924
MA2A1	1,3476	1,2186	1,0855	1,2797	0,2672	0,6887	0,5806	2,2294	0,4256	0,9202	0,3867	1,8422
MACD1	1,0198	0,7405	1,4900	0,9868	2,4401	0,6949	0,8780	1,5251	2,9581	0,3254	1,7159	0,3377
MACF1	0,9286	1,3194	0,7365	0,4174	1,2597	1,1576	0,6984	1,0916	1,0129	0,9185	1,0627	1,0294
MAGD2	0,2672	0,3023	0,3523	0,3718	1,3569	1,1872	0,9974	1,5621	0,7989	1,5611	1,3776	2,3024
MAGT1	1,3838	0,9687	0,8929	1,1869	0,8503	0,6097	0,5510	1,8948	0,5767	0,6307	0,6757	1,3050

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
MANF	0,8446	0,6116	1,2236	0,9104	1,2313	0,8731	1,5426	1,3966	0,9749	0,6540	0,6361	0,6580
MAOM	1,3183	1,5426	1,4062	1,4673	0,6520	0,8712	1,0805	0,9819	0,5781	0,6218	0,8811	1,4108
MAOX	0,9604	0,9653	0,9147	0,6736	1,1980	1,2868	0,7722	0,8923	1,6286	2,3359	1,7506	1,3580
MAP11	0,8915	0,8933	0,9828	0,9168	0,9232	1,3620	1,0723	1,4229	0,6262	1,7252	0,6934	0,7578
MAP1S	0,5321	0,6150	0,7222	0,7382	1,0343	0,9712	0,9217	1,1536	1,1452	1,4292	1,0079	1,1069
MAP2	0,7607	0,8849	0,7211	0,7732	0,9610	1,7506	1,2939	1,0611	0,9534	1,5352	0,7738	0,8132
MAP4	0,7246	1,0563	1,0211	0,8569	1,4796	0,9977	1,5511	0,7633	1,1131	0,7465	1,3123	0,6693
MAP7	0,9613	0,8404	0,5307	1,0439	1,7213	1,3004	1,0611	0,9766	1,2909	1,6848	1,4857	0,3397
MARCS	2,3147	2,5714	0,8925	3,1225	3,5570	1,6194	1,8472	0,2192	2,5599	0,5495	1,4455	1,0135
MARE1	0,6991	0,8104	0,7539	0,7177	1,6130	1,5751	1,8672	1,0374	1,2748	1,7928	1,4592	0,9790
MARK2	1,0989	1,3525	1,0111	0,9572	0,6717	0,7495	0,7695	1,6144	0,5905	0,4450	0,9824	1,1227
MAT2B	0,9726	1,1991	0,8190	1,1354	1,0002	1,2980	1,3786	0,8908	0,9214	1,3743	0,9381	1,2489
MATN2	3,4446	6,2006	4,7673	3,8588	1,2240	0,6414	0,5318	0,8778	0,5268	0,2467	0,6262	0,2192
MATR3	0,6130	0,6479	0,8490	0,6804	0,9531	1,4646	1,2348	1,2500	0,8575	1,8836	1,1419	0,9512
MAVS	1,0834	1,4639	0,8226	1,3580	1,6286	3,2732	0,8376	0,7875	1,4825	1,3408	0,8265	0,8184
MBB1A	0,6791	0,5734	0,9446	0,8884	0,5928	1,9379	0,8925	1,8651	0,4508	2,5981	0,6657	1,8651
MBOA5	1,4873	1,0683	1,6303	1,4582	0,5956	0,6191	0,7418	1,4857	0,4894	1,1757	0,5057	1,0919
MBOA7	0,9459	1,2013	1,0250	1,4229	0,4727	0,5662	0,5418	1,9812	0,9516	1,1311	0,4787	1,7707
MCA3	1,0683	0,9977	0,7931	0,5870	2,0215	1,3873	0,8457	0,7452	1,6130	1,2580	1,1362	0,9977
MCAT	1,5105	1,0439	1,5231	1,4335	0,8079	0,4391	0,7796	1,2259	1,2889	0,2445	0,7157	1,1424
MCCA	0,9741	2,0975	1,4292	1,1778	1,0959	1,1746	2,1037	0,8190	1,1465	1,7515	1,7062	0,4061
MCCB	1,0335	1,5974	0,6654	0,9917	1,0015	1,9887	1,7233	0,7677	1,5086	2,1641	1,1380	0,9860

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
MCM2	0,7089	0,7928	0,9030	0,6164	0,6509	2,0338	0,6601	3,0283	0,5350	2,1911	0,3207	0,7234
MCM3	0,8606	0,7653	1,0506	0,8559	0,6745	2,2895	0,6386	1,8672	0,6223	1,9099	0,3168	0,6150
MCM4	0,8289	0,8987	0,8715	0,8986	0,8022	3,7437	0,7747	1,7928	0,3981	2,7583	0,3718	0,6936
MCM5	0,7016	0,7211	0,8884	0,6683	0,6445	1,8877	0,6355	2,4452	0,4820	1,6861	0,3037	0,8925
MCM6	0,6553	0,7879	0,8197	0,7945	0,6211	2,4947	0,6847	2,2961	0,5652	2,0251	0,3135	0,6860
MCM7	0,8309	0,8229	0,8767	0,6786	0,6729	2,4653	0,6431	2,0582	0,5806	2,4285	0,3796	0,7004
MCTS1	1,1092	0,9729	1,3183	0,7666	1,8255	1,3018	1,8441	0,6499	1,0994	1,5259	1,2995	0,9723
MCU	1,2904	1,7033	1,0269	1,4394	0,7080	1,0152	0,9037	0,8309	1,0285	0,6984	1,2024	0,7743
MDHC	1,6773	1,7477	1,3635	1,7393	1,0244	0,7962	0,9269	0,7695	1,4071	0,8204	0,9178	1,0668
MDHM	0,9041	1,3159	0,7260	1,0108	2,4803	1,5501	1,5890	0,6854	6,2006	1,4842	2,1157	0,8512
MECP2	1,1536	1,8255	2,2358	2,5435	1,3812	0,3807	1,1877	0,6336	0,9558	0,5439	1,6682	0,3301
MEMO1	0,5913	0,4820	0,6693	0,6528	0,8915	1,0621	1,0143	1,6205	0,7306	1,2948	0,6565	1,3913
MEP1A	2,5236	1,9345	0,7978	1,4099	13,4254	0,6336	0,4943	0,5609	28,9184	0,1537	1,8114	0,4958
MEP50	0,8148	0,8580	0,7945	0,5905	0,8811	1,8636	1,0497	0,9866	0,9723	3,6880	0,8858	0,9434
MESD	1,5488	1,6719	0,9837	1,5690	2,2474	1,0384	1,2429	0,4339	1,6698	0,7700	1,5714	1,8397
MET7A	4,2257	3,1332	3,1872	4,7071	0,2713	0,6177	0,3386	1,0497	0,2513	0,4473	0,3971	0,6250
METK2	1,0054	1,0896	0,7052	1,1456	1,0490	1,5572	1,3130	0,9235	1,0066	1,2231	1,1608	1,3538
MFGM	0,8429	0,2742	2,5599	0,8723	4,5324	0,4894	0,4216	0,7137	3,5402	0,5429	6,0953	3,2281
MGST1	3,2109	0,5013	1,9623	2,9158	0,6314	0,2892	0,3195	1,5196	0,9595	1,1970	0,1932	3,7777
MGST3	2,4653	1,0880	1,2024	1,4431	0,6002	1,7018	0,3409	1,2695	0,8351	1,1957	0,7061	3,0283
MIC19	1,0547	1,5594	0,8900	0,8148	1,4371	1,2714	1,4951	0,8708	1,7989	1,0683	1,1682	0,5748
MIC26	1,0370	1,2006	0,4349	1,0896	1,5426	4,2257	1,7707	0,6044	1,8365	1,1160	1,2730	0,7792

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
MIC27	1,5406	1,5772	1,3710	0,9164	2,5661	0,2742	1,9424	0,5031	1,8441	1,2214	2,2984	0,7425
MIC60	1,1562	1,4222	0,8407	1,0621	1,4201	1,1384	1,4646	0,8656	2,0816	0,9235	1,4326	0,6594
MICA1	0,7281	0,9635	1,4779	0,6565	1,0497	0,6039	0,7249	1,2812	1,5918	1,1504	0,8072	0,7642
MICU1	1,1413	1,2403	1,0135	1,1049	0,9240	0,8426	1,3037	0,8433	1,3710	0,8395	1,1083	0,6978
MIER1	1,8572	1,6646	0,9771	1,2617	0,4349	1,0920	0,0650	2,3078	0,8807	0,8896	0,9147	3,6245
MIF	1,1368	0,7452	0,9291	1,0069	3,4044	2,2215	5,8625	0,2343	3,6641	0,8791	3,1332	1,5904
MIME	5,6284	7,7909	17,8729	8,4445	2,5374	0,1311	0,6580	0,2652	4,1991	0,2621	1,7477	0,1680
MINK1	0,9100	1,1061	1,3189	1,2862	0,9534	0,6558	0,9355	0,9226	1,1639	0,9095	0,7397	0,5390
MIPEP	0,3642	0,4120	0,4802	0,3123	1,5475	1,3086	1,5014	1,6532	1,6246	1,3913	1,0748	1,4472
MIRO1	0,6693	0,7881	1,1073	1,0211	0,9261	1,5650	0,7546	0,9466	1,0143	1,1300	1,0595	1,1840
MISP	1,8348	2,1301	0,2025	1,4756	2,5599	1,2434	3,5696	0,5613	2,0158	0,3816	2,0816	2,4872
MIX23	0,6601	0,8548	1,2020	0,5922	2,2679	1,3135	2,2599	0,5503	2,1233	1,8387	2,5236	0,3386
MK01	0,9794	1,2086	1,1729	0,9943	0,9114	0,9696	1,0663	1,3937	0,8461	0,7199	1,1189	0,6116
MK03	1,3130	1,2508	1,0573	1,2091	1,1410	0,7052	0,7299	1,0335	1,4125	0,6601	0,7100	1,0611
MK13	0,8648	1,1111	0,7812	1,1208	1,0616	1,3769	0,8569	0,7726	1,4229	1,5426	1,1605	0,6736
MK67I	0,3571	0,5476	0,6520	0,4192	0,9488	1,3728	1,5231	1,6319	0,7186	1,6389	0,8262	1,1980
ML12B	1,3525	0,8708	0,6044	1,1016	1,7506	1,0827	1,7219	0,9198	1,3977	0,8193	1,5611	0,9318
MLEC	1,6636	1,4520	0,9004	1,4539	0,3658	1,6009	0,2943	5,2878	0,5588	1,2643	0,3254	2,2259
MLKL	0,2101	0,3495	0,4796	0,4486	0,8446	0,6051	0,7365	3,1076	0,7249	0,9613	0,6540	2,2984
MMP9	0,4097	0,1601	0,4300	0,2621	1,9761	1,0497	4,8356	3,4446	0,2652	0,9703	0,4359	4,5813
MMSA	2,2984	3,5570	1,4725	2,0215	0,9370	1,6719	0,8426	0,3684	1,9401	1,0054	0,7378	1,1484
MNDA	0,1932	0,2697	0,7722	0,2445	1,0079	0,4650	2,4122	3,6464	0,2766	0,7284	0,4759	4,1099

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
MOB1B	0,8879	0,8158	1,2536	0,8938	0,6402	0,8178	0,5873	1,3315	0,8483	0,5905	0,7726	1,0126
MOES	0,7975	0,4656	1,4769	1,0269	1,0599	0,5006	1,0002	1,3769	0,5520	1,0312	1,0781	0,7422
MOGS	0,9929	0,8584	1,2226	0,8217	0,9752	0,7168	0,7738	1,1065	1,3394	0,6039	0,7365	1,0049
MOT4	0,9391	0,6342	0,4640	0,6710	0,4399	0,4073	0,3867	4,5044	0,7035	0,6289	0,5761	3,5900
MOV10	1,2203	0,7186	0,7035	0,6929	0,5781	0,5741	0,6396	2,7010	0,4312	0,6891	0,3767	1,4592
MP2K2	1,3807	1,2653	1,8753	1,8789	1,0855	0,4677	0,8742	1,0218	1,1825	0,4857	1,2422	1,1571
MP2K3	0,5133	0,7016	1,2447	0,5302	1,1444	0,6230	1,1509	1,7314	0,8415	0,6676	0,8536	1,3624
MPC2	1,6024	1,7378	1,5611	2,3359	0,7526	0,7333	0,5684	0,7115	1,5700	0,6361	0,8618	1,4394
MPCP	1,1712	1,1146	1,2065	1,2805	0,6631	1,0706	0,5894	1,4151	0,8309	0,8556	0,7443	1,6609
MPI	1,7192	2,3422	1,0322	1,9099	0,5684	0,9217	1,0451	1,3275	0,7604	1,0374	0,6386	0,7256
MPPA	0,4719	0,7441	0,6475	0,4907	1,2360	1,6908	1,5442	0,9309	1,3261	1,7288	1,5342	0,8858
MPPB	0,6949	0,8665	0,7229	0,5806	1,2124	1,7081	1,5630	0,9509	1,5022	1,6573	1,4529	0,8204
MPRD	1,4347	1,4335	1,0225	1,2469	0,6414	0,7025	0,5846	1,6557	0,7954	1,0788	0,4225	1,6646
MPRI	1,0297	1,0408	0,8569	1,0880	0,5121	1,5735	0,4234	1,8472	0,7359	2,5533	0,3005	1,2889
MRC2	0,8034	0,6111	1,7288	1,1740	0,7673	0,4110	0,6097	2,5533	0,5223	0,5407	0,7820	0,5630
MRCKB	0,8618	0,5133	1,2924	1,0359	0,7578	0,9209	0,7038	1,1359	1,1834	0,8067	0,9630	1,0805
MRE11	0,7148	0,9309	1,3675	0,9527	0,8466	1,7245	1,4347	1,1227	0,7650	2,1448	1,1757	0,7272
MRT4	0,3235	0,3343	0,5113	0,5196	0,9756	1,1940	0,8079	1,7506	0,8645	1,1820	1,0706	0,9007
MSH2	0,7642	0,8618	0,8531	0,7418	0,8601	1,4632	0,8829	1,4632	0,8466	1,0102	0,9076	0,8536
MSH6	0,2633	0,4624	0,6540	0,4567	1,1011	1,0092	0,9121	2,0307	0,7365	0,9384	0,9436	0,9364
MSI2H	0,4500	0,9566	0,7148	0,3593	2,1706	3,6245	1,6636	0,5327	1,9843	1,7544	1,5216	0,9107
MT2	3,0499	1,5475	2,7660	1,6130	0,4241	0,8421	1,8193	0,4585	0,1680	0,9066	2,0424	4,8356

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
MTA1	0,7443	1,0456	1,0946	0,7291	0,6904	2,0079	0,7268	0,9752	0,8758	0,9845	0,8821	0,4920
MTA2	0,6847	0,6422	1,1235	0,6289	0,8395	1,1300	0,9455	1,2236	0,7841	1,2098	0,7601	1,3130
MTAP	0,8559	1,0097	0,9552	0,8438	1,0169	1,2162	0,9766	0,8758	1,3032	2,2637	1,3733	0,8952
MTCH2	1,4743	2,0026	1,6353	1,8636	0,2809	2,9085	0,4438	2,4653	0,2612	1,7738	0,5484	2,5435
MTPN	1,1278	1,3147	1,3854	1,1580	2,1941	0,9708	2,0182	0,4421	2,6777	0,5139	1,3425	0,7771
MUC1	0,6975	1,0706	0,7625	0,9138	0,1437	0,2604	0,3909	9,3761	0,2713	0,1865	0,5922	17,8729
MUC13	0,6978	1,1736	0,2513	1,0663	1,3807	0,6970	0,5613	1,3695	1,2797	0,6202	1,4461	3,8588
MUC18	3,5696	3,2530	1,7707	3,4933	0,6207	1,2931	0,6342	0,8372	0,4667	1,2061	0,7612	0,4556
MUC2	7,7909	6,9252	5,0748	5,6284	0,1210	0,1374	0,1537	1,2585	0,1601	0,2343	0,1680	12,0586
MUC5B	1,4363	1,6620	1,0222	0,6649	3,7233	1,3703	0,6090	0,8785	1,1444	10,6466	3,3000	0,4046
MUTA	1,2520	1,4509	0,9763	1,3594	0,9677	1,2126	1,0653	0,7554	0,9130	1,7624	1,0066	0,7738
MVD1	1,3440	1,0579	0,5880	0,5786	1,0769	0,9138	0,6547	2,0738	0,8526	1,0460	0,7992	0,7369
MVP	1,3594	1,3733	0,5525	1,3586	1,8910	0,7546	1,0757	1,2144	2,5981	0,7234	1,1250	0,9749
MX1	0,1865	0,2513	1,1250	0,2633	1,2985	0,2943	1,2001	10,6466	0,1050	0,3377	0,5933	8,0055
MX2	0,4486	0,3885	1,0169	0,2969	0,6523	0,3684	0,7892	6,9252	0,3037	0,3195	0,5643	3,3148
MXRA5	0,3667	0,2633	0,4202	0,1537	0,9665	0,5087	1,2959	8,0055	1,2413	0,2742	0,9813	0,3469
MY18A	0,5557	0,3359	1,1033	0,5986	0,6710	0,7517	0,5525	2,6931	0,8938	0,5933	1,1947	0,8274
MYADM	2,4206	1,8948	1,6440	2,1613	0,4462	0,7144	0,2713	2,3300	0,3816	0,6146	0,4585	1,0332
MYD88	0,5439	0,6847	0,8529	0,7246	0,9307	0,8243	0,9480	1,2591	0,8900	0,8345	0,7016	1,4310
MYDGF	1,1039	0,8652	1,0706	0,9977	2,5053	0,8260	2,1641	0,5698	2,3465	0,9114	1,4041	1,5231
MYG1	0,5722	0,9531	0,8327	0,7012	1,1250	1,5150	1,4355	1,1804	1,1677	1,2443	1,3194	1,2632
MYH10	0,2467	0,3409	0,5684	0,3154	0,7362	0,5873	0,5350	2,8007	1,2280	1,1605	4,5324	0,2297

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
MYH11	3,5148	1,5073	3,4293	3,8029	6,4906	0,3571	0,5121	3,7777	0,1824	0,2697	2,3147	0,1311
MYH14	0,9037	0,5154	0,6139	1,0335	1,5714	0,7038	1,5150	1,6497	1,4857	0,8887	2,7010	0,9506
MYH9	0,4289	0,2604	0,6090	0,5469	1,0129	0,4006	0,6991	3,5402	0,8284	0,6230	1,8338	0,4727
MYL6	1,6286	1,4099	1,4940	1,5820	2,3300	0,9202	1,4277	0,7152	1,1960	0,8367	1,2959	0,7240
MYL9	2,5053	1,6673	2,5714	2,8961	3,6880	0,6084	0,8918	0,5901	0,3753	0,4796	1,6246	0,2892
MYLK	2,2215	1,9235	2,7135	2,1941	2,0395	0,5581	0,6751	0,9073	0,3409	0,4326	1,5465	0,2633
MYO1A	2,8697	3,2650	2,5435	3,1332	0,5571	0,8444	0,8785	0,5956	0,9183	0,4936	0,2236	1,1232
MYO1B	0,7666	0,7716	0,7989	0,7306	0,9894	0,8929	0,8204	1,0366	1,3330	1,0567	1,0403	1,1708
MYO1C	1,7757	1,6237	2,1706	1,7800	0,7866	0,4735	0,7569	1,0838	0,6729	0,3620	1,1225	0,6514
MYO1D	1,8114	1,5098	1,8027	1,9726	0,6493	0,8606	0,6835	0,7199	0,6693	0,8162	1,1564	0,6841
MYO1E	0,9943	0,9948	1,1872	1,0538	0,7970	0,7841	0,7584	1,2489	0,7947	0,6273	0,9933	1,1097
MYO1F	0,7168	0,8253	1,2995	1,2056	0,5476	0,4889	1,0370	1,4138	0,4391	0,6761	0,5434	2,3422
MYO5B	1,5534	1,4673	1,2714	1,4215	0,7157	1,4951	0,6164	0,9337	0,7820	1,0595	1,0558	1,2118
MYO6	0,9377	0,5774	0,7584	0,7452	1,1644	0,8627	0,8213	1,6286	1,5832	0,5928	1,0126	1,0043
MYO7B	1,1235	1,5125	1,0743	1,5359	1,0547	0,2297	0,5258	1,2255	1,2167	0,3235	0,6133	2,2358
MYOF	0,8281	0,5073	1,2500	1,1073	0,6289	0,3386	0,6202	1,6482	0,8640	0,3667	0,9061	2,2021
MYPT1	1,3901	0,3923	1,0710	0,8059	1,6897	0,5922	0,9622	1,3183	0,9007	1,0451	1,2665	0,6355
NAA10	0,8637	0,7989	0,5817	0,6701	1,7800	2,0615	1,8220	0,8089	1,0290	1,2759	1,3310	1,3261
NAA15	0,6051	0,6015	0,6368	0,5928	0,7871	1,2033	0,8142	1,6908	0,7089	0,9337	1,1677	1,4201
NAA50	0,5786	0,7796	0,6207	0,5941	1,2718	1,7458	1,3429	0,9473	0,9640	1,4215	1,0530	1,2703
NACA	1,2167	1,1860	0,7429	1,1189	1,4817	2,0251	1,7723	0,8339	0,9939	1,6514	0,9845	1,4931
NADC	0,9370	1,7640	0,6868	0,2159	1,0459	1,7569	3,4446	1,5406	0,1374	3,8260	3,5402	0,7554

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
NADE	1,1650	1,3882	1,5878	0,8719	0,7299	0,4857	0,7340	1,9263	0,5609	0,8279	0,7085	1,3821
NADK2	0,8243	1,3062	0,9367	0,8656	0,9430	1,6620	1,4404	0,6079	1,2443	1,7677	2,1579	1,5014
NAGK	1,0079	1,1203	1,5807	1,1444	0,8120	0,4533	0,9771	1,0234	0,6303	0,7256	0,7389	1,3695
NAMPT	0,7784	0,5949	0,3480	0,9037	1,3189	0,6793	1,4201	1,4889	1,7640	0,6055	1,1044	1,5291
NASP	0,8723	0,9124	0,7560	0,9540	0,7520	4,5813	0,8862	1,9012	0,7514	2,9158	0,7846	0,6414
NAT10	0,4046	0,6717	0,6621	0,5439	0,5827	1,5196	1,0403	1,3529	0,6769	1,4091	0,9492	1,7428
NB5R1	1,3786	1,0139	1,9866	1,2661	1,6164	0,6827	0,8695	0,6605	1,8734	0,5454	0,7468	1,3296
NB5R3	2,9985	1,8323	2,0875	1,9345	0,2343	0,8480	0,2842	1,8027	0,4872	0,9828	0,1972	3,2109
NBN	0,4585	0,7229	0,6355	0,5336	0,6815	3,5402	1,9379	1,2748	0,3963	3,4293	1,2226	0,5588
NCAM1	3,3878	4,9627	2,5661	3,0499	0,4132	0,7237	0,5662	0,5407	0,5495	0,3734	0,5754	0,5318
NCBP1	0,7824	0,9439	0,4620	0,8109	0,5318	1,6130	0,6643	2,4803	0,5251	1,8789	0,9517	1,5450
NCEH1	0,8643	0,9004	0,7783	1,0332	0,7894	0,6649	0,5277	1,8457	1,2434	1,5392	0,4698	2,6050
NCF1	1,1039	1,0034	1,3941	0,8466	0,5870	0,4999	1,1940	1,7972	0,5051	0,4609	0,5975	1,8018
NCF2	0,4192	0,5956	0,8691	0,7485	1,1183	0,6475	1,1073	2,0916	0,6540	0,7157	0,5734	3,0946
NCKAP1L	1,4582	1,1947	2,5236	1,9163	0,6322	0,5096	0,3895	1,8297	0,5576	0,6939	0,8529	0,9752
NCKP1	1,4802	1,3213	1,3538	1,3194	0,6943	0,9130	0,4872	1,4613	1,0027	0,7962	0,7057	0,7276
NCLN	0,9630	0,6503	0,8589	0,9963	0,7503	1,1208	0,7207	1,5281	0,9080	0,9391	0,8174	1,2403
NCOA5	0,3796	0,8476	0,6396	0,4202	0,8803	2,9581	1,7146	0,9264	0,8384	3,1690	1,6319	0,5121
NCPR	0,8407	0,7784	0,5096	0,6761	1,0108	0,8572	0,7362	1,4700	1,8096	0,7291	0,6244	1,4998
NDK3	1,0384	1,4646	1,5281	1,5450	0,6975	1,0431	0,5057	1,9186	0,8253	0,5643	0,7859	0,4278
NDKA	0,9540	1,0627	0,4838	0,8529	2,3683	3,7777	2,2500	0,8197	1,3966	2,1740	1,2390	2,4591
NDKB	1,2797	1,2214	0,8825	1,1131	2,1037	3,3775	2,0771	0,5727	0,6509	1,4763	1,1900	1,4034

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
NDRG1	2,2084	1,7428	0,6998	1,8422	1,1778	1,9866	1,1594	0,6076	3,0283	1,7062	2,0215	0,9813
NDRG2	1,9953	3,1076	1,1354	2,8485	0,5537	1,4380	0,6455	0,9794	0,7564	2,3300	0,7253	0,5046
NDUA5	1,1585	1,9314	1,2797	2,0182	2,3078	0,6895	3,5900	0,3168	2,3498	0,3992	1,8173	0,8471
NDUA9	1,4201	1,4914	2,2021	2,5533	0,3469	1,1594	0,5073	2,0049	0,1972	0,8015	0,3816	2,0795
NDUAA	0,9607	2,4495	1,6848	1,5342	0,4838	1,3026	1,0460	0,9527	0,2929	0,7604	0,9566	1,0002
NDUAD	0,8435	1,7989	1,6545	1,5086	0,8918	0,9749	1,3977	0,8330	0,6307	0,6164	1,0185	0,7747
NDUB4	1,5259	2,0338	1,7081	1,8348	0,6923	1,1840	1,9812	0,4927	0,3168	0,7340	1,6514	1,0034
NDUB8	1,2772	2,1233	1,4570	2,1316	0,5722	1,5066	1,0554	0,9802	0,2672	0,6257	0,7330	0,9350
NDUBA	1,3769	2,5236	1,4423	1,8255	0,5862	1,9509	1,2336	0,8421	0,2065	1,3821	0,9699	0,8126
NDUF2	0,7362	1,1909	0,3386	0,3642	2,0371	1,9031	2,0026	0,5754	1,5951	0,7879	1,8591	1,8948
NDUF3	0,5469	0,9161	0,4073	1,1481	4,7673	2,4169	2,7926	0,3783	5,4416	1,0985	1,5059	0,5672
NDUS1	0,8376	2,7485	1,5594	1,8484	0,5336	1,4034	1,0706	1,1172	0,5288	0,9586	0,9488	1,1240
NDUS2	0,6493	1,7004	1,5550	1,4975	0,7234	1,0157	0,7792	1,3050	0,8395	0,8351	0,6202	1,0374
NDUS3	0,8503	2,1448	1,0880	1,5014	1,1571	1,2939	1,3219	0,9857	1,2144	0,9640	0,9150	0,9492
NDUS4	1,4613	4,6583	1,8114	3,0659	1,0757	3,4044	4,7673	0,1753	0,4556	0,4421	1,3889	1,6194
NDUS7	0,7879	1,9081	1,6814	1,4461	0,8896	0,9860	0,9665	0,8415	1,0683	0,4742	1,0087	1,2010
NDUS8	0,8059	2,2961	1,4834	1,5442	1,1562	1,2174	1,3375	0,9429	1,1061	0,8631	0,9712	0,8104
NDUV1	0,8226	2,5374	1,7062	1,8240	0,4378	1,2206	1,0547	1,1061	0,3845	0,7177	0,9097	1,1028
NDUV2	1,4187	3,9035	1,5041	2,5661	0,9604	1,6087	2,6505	0,2842	0,9217	0,6070	1,5542	1,1419
NEBL	0,1050	0,6649	0,4533	0,1311	2,8007	2,0875	2,6411	0,8695	3,6464	2,6050	2,1911	0,4326
NEK9	0,8849	1,0676	1,6130	1,0092	0,6455	1,1108	0,7560	1,5488	0,6911	0,8487	0,7052	0,5798
NELFE	0,6611	0,9401	0,1680	0,7268	1,4632	1,5681	1,8753	1,1988	0,6835	3,2109	1,7018	0,5708

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
NEP	0,8493	1,7305	2,0182	1,2948	0,5362	1,1509	0,9372	1,3194	0,2780	3,3775	0,5748	0,5692
NEP1	0,4278	0,5461	0,6055	0,3971	1,0997	1,7928	1,1708	1,1225	1,0637	2,2500	1,3854	1,2126
NEST	1,6123	1,6514	1,9680	2,2294	1,1768	0,9409	1,3233	0,5638	0,4020	1,5086	4,1991	0,7045
NEUA	1,1465	1,4404	1,4302	1,1620	1,5450	0,6207	0,9543	0,7520	1,6759	0,6943	1,7515	1,0698
NEUL	0,4312	0,5390	0,6891	0,3037	1,4167	1,3375	1,0931	1,1300	2,4947	1,7723	1,4900	1,1509
NEXN	0,7311	0,3327	0,7607	0,7854	2,8315	0,3558	0,9866	2,8961	0,5838	0,6238	1,7826	0,2575
NFS1	0,6662	1,2069	0,7534	0,7061	1,2883	2,7806	1,7288	0,7441	2,0898	4,1519	1,5329	0,5241
NFU1	1,1339	1,2454	0,3658	1,0468	1,0403	2,1316	2,2084	1,1435	1,7493	2,1613	0,8448	0,8834
NH2L1	0,9439	0,6614	1,0238	1,2144	2,7250	1,6646	3,6245	0,3523	2,0229	1,3183	3,3775	1,2150
NHLC2	0,9926	0,6662	0,9061	1,2416	0,8712	0,7924	0,9712	1,1332	1,0309	1,2240	0,8552	1,0920
NHP2	0,3195	0,5377	1,2574	0,6780	1,1530	0,6705	2,4357	0,8075	1,0653	1,8255	1,8240	0,9837
NHRF1	1,8614	2,1837	0,8678	1,9509	1,2460	1,7782	2,2119	0,5576	1,0426	1,1810	1,2326	1,7640
NIBA2	1,2065	1,5066	0,8785	1,1212	0,8584	0,7115	0,7931	1,0692	1,1940	0,5576	1,0054	1,2674
NICA	1,2275	1,2568	0,5581	1,3165	0,6625	2,1157	0,5557	2,3465	0,2575	1,7266	0,5223	2,0657
NID1	1,8753	1,4665	2,6689	1,5240	1,1164	0,5557	0,6111	0,8845	0,7429	1,0810	4,0174	0,7652
NID2	0,9657	1,1632	2,0582	0,9959	1,2724	0,6303	0,5643	1,2439	0,9665	0,9897	1,2280	0,6409
NIF3L	0,9202	1,1362	1,0523	0,8483	1,3109	1,0314	1,5086	0,8226	1,1348	2,1233	1,4255	0,9756
NIPS1	0,8158	1,1639	0,6039	0,8712	1,0698	1,2226	1,1673	0,9738	1,2838	2,5435	1,4248	0,7677
NIPS2	0,7573	1,1151	1,1957	0,6319	1,0431	1,0955	1,4461	0,6949	1,8240	2,7926	2,7583	0,2943
NIT2	0,8204	1,1039	0,7863	0,9687	2,1668	1,3670	2,5533	0,6761	1,5820	2,2294	1,5240	1,2574
NMES1	3,8260	4,5813	1,7769	3,7437	2,2500	1,1750	1,5851	0,4120	0,2487	0,1932	1,3459	0,8120
NMT1	0,4866	0,5542	1,0891	0,5994	0,9172	1,0444	0,8851	1,4873	0,9447	1,0250	0,7587	1,1288

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
NNMT	0,1437	0,1932	0,3495	0,1637	1,3821	0,6666	0,7815	5,7000	0,6807	1,5820	0,9121	3,9727
NNRD	1,0149	1,4556	1,7458	1,3710	2,1316	0,8750	1,5342	0,7075	2,2119	0,5873	1,3508	0,6487
NNRE	1,1820	1,2259	0,9752	1,4034	1,8441	1,4962	1,5534	0,6916	2,8485	0,7520	1,8135	1,3945
NNTM	1,1975	1,5488	1,2959	1,0676	0,6605	1,2061	0,6319	0,9202	1,5352	1,1736	0,7650	1,2374
NOMO3	0,8738	0,7992	0,8289	0,7950	1,0845	1,2013	1,0478	0,9531	1,1909	0,8925	1,2033	0,9677
NONO	0,5980	0,7347	1,0379	0,5684	0,8687	1,2875	1,2610	1,1564	0,7912	1,3966	1,1448	0,8712
NOP2	0,2873	0,3734	0,5933	0,3867	1,0584	1,0830	1,2447	2,0771	0,8313	1,3281	1,1825	1,6682
NOP56	0,5873	0,4677	0,9434	0,7333	0,7291	1,2017	0,7983	1,6338	1,0743	1,6024	1,3743	1,1970
NOP58	0,4556	0,5336	0,8354	0,7211	0,8059	1,0040	0,8959	1,3303	1,0656	1,5014	1,6420	1,0916
NOP9	0,5853	0,6257	0,5716	0,8971	0,5182	1,9987	0,7192	1,8753	0,6887	5,2878	0,7218	1,9476
NOSIP	1,0616	1,1679	0,9819	0,3845	1,1860	3,6641	1,0348	0,9834	0,9630	2,2119	1,1810	0,7625
NP1L1	0,5975	0,6475	0,7757	0,4943	1,4682	1,6303	1,6303	1,2896	1,1293	1,2460	1,0773	1,5878
NP1L4	0,9582	1,1605	0,9340	0,9591	1,1316	1,8220	1,1092	1,6158	0,9712	1,5383	0,8700	0,8052
NPL4	0,5994	0,7100	1,1798	0,8253	1,1750	0,8601	1,0604	1,2348	1,1073	0,8652	0,8879	0,8213
NPM	0,8500	0,9527	0,6348	0,6283	1,5501	2,4071	2,2843	0,8236	1,6045	2,1103	1,4570	1,8877
NPS3A	1,1921	1,4363	1,3580	0,9076	1,6376	0,7907	1,8614	0,6978	1,5904	0,8313	2,2060	0,4967
NQO1	0,3123	0,2672	0,2672	0,3807	2,7010	0,9904	0,7962	1,7337	5,0748	1,0797	1,1023	1,7826
NRDC	0,8622	0,3816	1,1435	0,7612	1,0891	0,9253	0,6191	1,7870	0,5531	1,0160	4,1519	1,1456
NRP1	1,4733	0,9959	1,3901	1,6883	0,6666	0,7122	0,3062	1,7393	0,3097	0,9248	1,1073	0,6949
NSF	1,1682	1,3846	1,1100	1,1041	0,9450	1,1419	0,8929	1,0089	1,1893	0,8268	0,7281	0,8803
NSF1C	1,0938	1,0748	0,6170	0,8780	3,1076	2,7403	1,7412	0,6745	2,5757	2,3251	1,2296	1,0645
NSUN2	0,5171	0,5397	0,8941	0,4533	0,9802	1,1988	1,0748	1,1556	1,2077	1,5022	1,1057	1,9163

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
NT5D1	1,2889	1,0353	1,1608	1,1253	0,5994	0,9012	0,7616	1,0925	0,8174	1,1900	0,6742	0,8289
NTF2	1,4158	0,4020	1,6941	1,6712	1,3459	0,9134	1,0850	0,7884	1,7607	1,6646	1,2061	1,5772
NTPCR	1,6532	1,1028	0,9980	1,0672	3,8588	1,8157	3,7777	0,3885	2,9985	0,9430	1,7361	0,5571
NU133	0,4829	0,7035	0,9076	0,5846	0,9143	1,3104	1,1556	1,4222	1,0207	1,0066	1,2661	0,8552
NU153	0,7523	0,6547	0,7520	0,6355	1,3873	2,1259	1,9552	0,7820	1,0314	2,8817	0,9004	0,5767
NU155	0,7789	0,6723	0,7038	0,6241	0,7820	1,1644	0,8778	1,5518	0,8148	1,3219	1,1144	1,1851
NU160	1,3776	0,6780	1,1076	0,6705	0,7789	1,4326	0,7008	1,4158	0,8317	1,2847	1,1041	0,8884
NU205	0,5447	0,7172	0,8536	0,9282	0,5662	1,3289	0,5672	1,9910	0,7863	1,3375	0,8356	1,5171
NU214	0,6116	0,8313	0,9312	0,5692	1,1677	1,3459	1,7305	0,9384	0,9384	1,1660	1,4878	0,8761
NUB1	0,4349	0,6835	1,1221	0,6959	0,9970	0,9084	0,8029	1,2268	1,4363	0,7935	0,6553	1,2024
NUBP2	4,9627	0,5716	2,7761	1,3743	0,3684	0,7832	0,8845	0,7462	0,6923	0,8908	0,6177	0,3254
NUBPL	1,1208	1,4725	1,1568	0,8096	1,0043	2,7010	3,4044	0,5662	1,5066	5,9950	1,0436	0,2969
NUCB1	1,0740	1,1513	0,6273	0,8854	1,1679	1,0631	1,6205	0,7382	1,1830	1,3586	0,8426	0,8354
NUCL	0,3767	0,2553	0,3513	0,4110	1,2562	0,8803	1,2406	4,7071	0,9999	2,0886	3,4044	0,4289
NUD19	0,4073	1,6123	0,8109	0,6605	1,0763	3,0761	1,2862	0,6164	1,1708	4,5813	2,3024	0,8531
NUDC	0,7591	0,9577	0,5171	0,7234	1,7174	1,3654	1,0374	1,8397	1,2489	1,0942	1,1108	1,1033
NUDC1	0,4225	0,5901	0,9183	0,4802	0,8771	3,4293	1,1667	1,1605	0,8354	3,0946	1,0332	0,9444
NUDC2	1,0069	0,9644	0,7928	0,7863	1,1652	1,0663	1,2647	0,9630	1,0607	1,1172	0,8142	0,6398
NUDT4	0,6267	1,5115	0,7879	0,4462	2,5435	1,5442	1,8529	0,8500	1,6962	1,2562	1,7851	0,8879
NUDT5	0,9158	0,8838	0,6798	0,9771	1,3670	0,8158	1,6719	0,9561	1,6897	1,5501	0,9291	1,3751
NUFP2	0,5223	0,7824	0,4432	0,8879	1,0663	1,8255	1,4077	0,8745	0,8563	0,9478	1,2434	1,9866
NUMA1	0,9189	0,5853	1,2056	1,0743	0,8993	0,9214	1,1196	1,2674	0,7211	1,3791	1,2734	0,3343

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
NUP37	0,6244	0,8022	0,9185	0,7405	1,1435	2,1941	1,2382	1,2763	0,7133	1,5998	1,1650	0,8362
NUP43	0,7735	1,1452	0,7100	0,7192	1,3275	2,2599	2,0816	0,8113	1,2186	3,0283	1,2703	0,8153
NUP54	0,8339	0,8612	0,3037	0,8545	1,9401	2,1378	1,9726	0,8938	0,9790	1,5098	2,2435	1,1061
NUP88	0,4399	0,7970	1,0883	0,6314	0,7633	1,1960	1,0801	1,1481	0,9926	1,1783	1,1553	0,9840
NUP93	0,5461	0,7397	0,8284	0,7119	0,7240	1,2500	0,8084	1,5904	0,8327	1,3315	0,8803	1,1481
NUP98	0,6745	0,7409	0,9455	0,6139	0,8412	1,2520	1,1129	1,1020	0,9041	1,0384	1,1509	1,0309
NXF1	0,5258	0,7180	0,8132	0,5139	0,6621	1,7213	1,2158	1,2637	0,6649	1,2469	1,1783	0,8197
NXP20	1,7103	1,4215	0,8356	1,4743	1,8338	0,9364	0,7625	0,6723	1,4455	0,7695	1,0946	0,7564
OAS2	0,4609	0,5510	1,1372	0,5219	0,6064	0,6025	0,5133	3,2732	0,2892	0,5370	0,3397	5,6284
OAS3	0,2929	0,3154	0,7152	0,3386	1,3241	0,3359	0,6182	2,5294	0,7695	0,5031	0,3885	6,9252
OAT	1,0985	0,8306	0,6745	0,9469	1,1456	0,7928	1,3275	0,7508	2,2637	0,5154	1,5281	1,7624
OCAD1	1,8734	2,2215	0,9963	1,5735	1,5406	1,8096	2,4947	0,3409	1,4509	0,8093	2,3359	0,7695
ODBA	0,7564	1,0117	0,4142	0,6791	1,8734	0,7214	3,2530	0,7765	3,1872	1,6411	1,3032	0,3195
ODO1	1,0348	1,5681	1,4619	1,1053	1,0823	0,9155	1,1834	0,7189	1,4431	1,0827	1,5665	0,7246
ODO2	1,5314	2,2060	1,2542	1,5141	1,4138	2,6581	1,2695	0,5734	2,1361	1,2259	1,3476	0,6303
ODP2	1,3580	1,7536	0,9546	1,3907	1,4423	2,1448	1,3417	0,6654	1,7314	2,5092	1,8348	0,7144
ODPA	1,1020	1,5329	1,3330	0,9837	1,5621	1,3508	1,4071	0,6298	1,6255	1,5251	1,8910	0,5407
ODPB	1,4914	2,1488	1,0218	1,3635	2,9683	1,9761	2,4401	0,3938	3,2650	1,7536	2,9284	0,5233
ODPX	1,8397	2,4803	0,5754	1,2520	1,9057	2,2358	2,0657	0,3971	1,5851	2,8560	2,1037	0,3558
OFUT1	0,5550	0,7962	0,6560	0,4142	1,8484	2,3561	3,3473	0,6493	1,7018	2,9825	3,6641	0,5727
OGA	0,5564	0,8148	0,9868	0,7468	0,8113	1,0201	0,9813	0,8438	1,0830	1,8984	1,0152	1,4431
OGFR	0,3282	0,4796	0,8466	0,2929	1,6745	1,2356	2,5147	0,8627	1,3624	1,4004	2,2500	1,5314

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
OLA1	0,8887	0,9546	0,6757	0,6978	1,4825	1,2086	1,2772	1,1337	1,4769	1,3529	1,0165	1,5786
OLFL1	2,0285	1,8096	12,0586	4,1099	0,4677	0,2553	0,5862	0,6611	1,3508	0,2025	1,2454	0,2343
OLFL3	1,1053	1,2061	5,4416	2,4357	0,5761	0,3930	0,7246	0,6984	1,1253	0,4677	1,0343	0,5880
OLFM4	0,3168	0,0650	0,1210	0,1437	0,4770	0,0891	0,8523	28,9184	0,1537	0,0891	0,5853	28,9184
OPA1	0,8330	1,1893	1,1181	0,9741	1,1484	1,3054	1,6941	0,7448	1,5450	1,0222	1,6673	0,5031
OPLA	1,1179	1,5904	0,8705	0,7642	0,6097	1,5329	1,5488	0,9344	0,6459	0,9303	1,3957	1,0896
OPTN	1,1124	0,9807	1,4285	0,8193	1,9031	0,7260	1,1704	0,8480	1,6024	0,7186	0,9364	1,0946
OSBL8	0,6463	0,4202	1,1660	0,7650	0,4943	0,7685	0,6070	2,8485	0,7436	0,9112	0,5767	1,6376
OSBP1	1,0959	1,0523	1,2113	1,0121	0,7991	1,0554	0,9377	1,1285	0,7584	0,6736	0,9763	1,1602
OSGEP	1,1580	1,1253	1,1217	0,9828	0,9228	1,1975	0,9673	0,8948	0,6751	2,0117	0,8243	0,8887
OST48	0,8681	0,7281	1,1413	0,8480	0,9712	0,8005	0,9790	1,0294	1,0668	0,8550	1,0250	0,9926
OSTF1	1,4900	1,6773	1,3097	1,5426	1,3508	1,0348	1,9012	0,5251	1,3079	0,7771	1,0314	1,5650
OTUB1	0,8000	1,0222	1,2477	0,8113	0,9496	1,2429	1,1183	0,9824	0,7107	1,0265	1,0238	1,4180
OXLA	1,0201	0,6438	1,5171	0,8178	1,1704	0,3062	0,9391	0,7373	1,5224	1,1240	0,4339	4,7071
OXR1	0,9245	0,8761	0,9801	0,8615	1,0193	0,8817	0,8262	0,9490	1,0631	0,9007	0,9894	0,8240
P4HA1	0,4234	0,4450	0,3895	0,3062	0,9168	0,7045	0,8539	1,2718	1,2304	0,8100	1,1729	2,1207
P4HA2	0,3154	0,2652	0,3558	0,2766	1,1504	0,5975	0,7422	1,9714	1,3580	0,8723	0,8466	2,3359
P5CR1	0,8512	0,4432	0,0891	0,6949	2,1361	2,8315	1,9345	1,1212	2,1837	1,7213	2,4495	0,9017
P5CR2	0,3523	0,4320	0,0650	0,3796	1,7458	1,8297	1,7658	0,9718	2,0771	1,8441	1,8365	1,5302
P5CR3	0,4410	1,6468	0,4987	0,8548	0,6146	13,4254	1,3615	0,8618	0,6044	9,8260	0,8429	0,5370
P5CS	0,6079	0,5321	0,6307	0,5321	0,8767	0,8603	1,2313	1,2469	1,3610	0,7783	1,1778	1,3026
P66A	0,7229	0,8457	0,8441	0,7879	0,8448	1,6107	1,1872	0,8933	0,9102	1,6980	0,9021	0,9974

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PA1B2	1,2098	1,2287	0,9282	1,1129	1,8503	2,1528	1,2857	0,5350	0,9228	2,7329	1,2976	1,3546
PA1B3	0,5716	0,9121	0,6031	0,5057	1,7640	2,9284	1,0097	0,8674	1,6061	6,0953	1,0473	0,7224
PA2G4	1,0332	1,0631	0,8448	0,8896	1,1921	1,9476	1,2838	0,9256	1,2065	1,5204	1,0285	1,2304
PABP1	0,8529	0,9626	0,7385	0,8105	1,0781	1,6923	1,4445	0,7012	0,8075	1,4082	1,0757	1,6338
PABP2	1,0169	1,3440	0,8512	0,8589	1,1810	1,5935	2,3561	0,5975	1,1405	1,9812	1,2772	0,6560
PABP4	0,8645	0,8512	0,9214	0,7778	1,5125	2,3024	1,2236	0,6097	1,4048	1,6682	0,9703	1,1773
PACN2	1,5373	2,0307	1,4180	1,6246	1,0989	0,7100	0,8200	1,1144	1,0241	0,9245	0,8862	0,8923
PADI2	3,4933	5,0748	2,4452	4,0174	1,6861	1,1278	0,6631	0,4920	1,5392	0,1601	0,4974	0,4735
PAIP1	0,7762	0,8351	0,9683	0,7828	0,8715	1,0816	0,7604	1,2214	1,1765	1,4138	1,0294	1,3569
PAIRB	0,7546	1,0554	0,7705	0,6991	1,2336	1,5419	1,3630	0,7966	0,9877	1,5786	0,9741	1,1465
PAK1	1,2236	1,4700	0,5827	1,2690	1,2819	2,2984	1,1136	0,8691	1,0490	0,8378	0,9687	0,9540
PAK2	0,6860	1,0736	0,8812	0,9622	1,4229	0,8715	1,5974	0,9963	1,0919	1,2226	0,9391	0,9720
PALLD	0,7382	0,6611	1,0981	0,6039	2,9581	0,7320	1,0769	0,9860	0,6560	1,2138	1,7569	0,4692
PAPS1	0,6150	0,6659	1,0353	0,4508	0,8731	0,5986	0,8022	2,1361	0,6636	0,6139	0,8444	1,2838
PAPS2	2,3498	1,6814	1,2520	2,7010	0,2919	0,3796	0,4450	1,1456	0,6381	0,4300	0,4061	1,8855
PAR14	0,6827	0,4857	0,8476	0,4650	0,6818	0,5187	1,0211	2,7660	0,3523	0,4359	0,4155	2,1883
PARK7	1,5890	1,6532	1,5681	1,6255	2,4591	1,4908	1,8255	0,3154	2,4169	0,6565	1,9345	0,9572
PARP1	0,4881	0,6428	1,2562	0,6196	0,7722	1,2287	0,8803	1,5073	0,8594	1,0497	0,8259	1,0329
PARP4	0,9406	0,8327	0,6742	0,8925	1,5751	0,6487	0,8726	1,3684	2,0371	0,4167	1,2360	1,3776
PARP9	0,5078	0,4974	0,9506	0,4857	0,7137	0,6825	1,1069	2,0832	0,5888	0,4802	0,5588	2,0738
PARVA	2,0007	1,5577	1,5867	1,6745	1,2838	0,8367	0,5302	1,2006	0,5031	0,6090	1,0563	0,6688
PAWR	1,2753	1,2674	0,9933	1,0129	1,8651	1,3937	1,2661	0,9055	1,0517	1,4363	1,2477	1,3275

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PAXI	0,7653	0,8887	1,4547	0,8448	1,2647	0,6031	0,9708	1,3213	1,1509	0,9041	0,7792	1,4167
PBDC1	1,4108	1,0687	0,5621	0,8162	2,2765	1,0211	2,5661	1,1041	1,3630	1,3069	2,0383	0,9886
PBIP1	0,6757	0,6875	1,3760	0,4450	0,9381	0,9158	0,8603	1,4041	0,9613	0,8059	0,9434	0,5051
PBLD	2,4803	1,8338	0,6723	2,0285	1,2690	0,3734	2,3465	0,6230	1,2643	1,0547	1,8636	0,8908
PCAT2	0,9696	0,9506	1,0015	0,9335	0,5298	1,2772	0,5154	1,3344	1,3649	1,9887	0,9882	0,9673
PCBP1	1,1049	1,0573	0,8148	1,0997	1,5681	1,3957	1,4900	0,6625	1,4292	1,2133	1,2248	1,1893
PCBP2	1,1708	1,0089	0,8606	1,0834	1,0517	2,1548	1,1765	0,6786	0,9275	1,6620	1,2429	1,1130
PCCA	1,5630	2,1911	1,2647	1,5878	1,0250	1,7219	1,7800	0,5679	1,0157	1,5640	2,2084	0,5447
PCCB	1,7624	2,2119	1,1044	1,8672	1,0676	1,7769	1,3675	0,6051	1,0880	1,9935	1,7624	0,5258
PCKGC	2,9085	6,0953	1,9453	3,4044	0,4620	0,7892	0,2809	0,4759	0,3005	0,6745	4,5813	1,1594
PCKGM	1,2348	2,1740	1,1368	1,3336	0,7658	3,5570	1,6214	0,4889	1,0586	12,0586	1,9578	0,8545
PCNA	1,0519	0,8536	0,4174	0,8795	1,1840	6,9252	1,0494	1,3468	0,9450	3,6464	0,8238	1,0891
PCNP	0,9566	0,5596	0,2192	0,7688	1,5240	1,8552	6,0953	0,5469	1,2496	3,4044	2,2722	0,8708
PCP	0,2343	0,9168	0,9256	0,5046	2,7329	0,7268	0,4770	1,0408	2,1772	2,6505	1,0604	3,1500
PCY1A	1,2550	1,0855	0,5390	0,8603	1,7314	1,0579	2,3683	0,8990	1,2557	1,5488	1,1860	0,5564
PCYOX	1,5650	1,5392	1,8807	1,6420	0,8678	0,7604	0,7866	0,8221	1,2647	0,5121	1,1765	0,6123
PDC10	1,2653	0,9066	0,4759	0,9147	1,4834	0,8708	1,4158	1,1602	1,7972	0,9687	1,4380	0,7616
PDC6I	1,2625	1,4779	0,9540	1,3227	1,3977	0,9604	1,0485	0,8213	1,7288	0,8309	1,3529	0,8426
PDCD4	2,6136	3,3634	2,0465	2,7660	0,5196	1,3261	1,1996	0,6342	0,6688	1,8422	0,7352	0,3005
PDCD5	1,0611	0,8975	0,9657	1,2557	3,0571	2,5533	2,2215	0,2633	3,0499	1,0126	1,5765	1,3635
PDCD6	0,7462	1,0069	1,0683	0,6433	0,9989	0,7263	1,0753	1,1893	1,2875	0,8580	1,3873	1,1426
PDCL3	0,6368	0,7369	0,4894	0,7373	2,0795	1,3929	1,3695	1,4900	1,5935	1,8614	0,5495	1,2959

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PDE12	1,0146	0,8056	1,4125	0,8990	1,0049	1,1513	1,0683	0,9837	0,8851	0,9030	0,7658	1,1783
PDIA1	1,1851	1,1235	0,7338	0,9235	1,0701	0,9066	1,0538	1,3004	1,1326	0,7859	0,7765	1,6205
PDIA3	1,3624	1,4908	0,9635	1,1746	1,3525	1,2447	1,2124	1,0318	1,0483	1,0523	0,8446	1,1115
PDIA4	0,9901	0,8723	1,1444	0,8918	1,1016	0,9335	1,0453	1,1275	1,6205	0,6835	0,6381	0,8321
PDIA5	0,9872	0,8015	1,2871	0,6934	1,0348	0,5819	0,9616	1,3889	0,7837	0,7802	0,6835	0,7992
PDIA6	1,0891	1,1509	0,7780	0,9640	1,2500	1,0547	1,1991	1,1679	1,3760	1,0230	0,8764	0,9086
PDIP2	0,8520	0,9640	0,2633	0,2809	1,2536	2,4452	1,5267	0,9778	0,8444	2,7010	1,6962	1,4779
PDIP3	0,6396	1,2477	0,9640	0,8144	1,2046	1,7439	1,6825	0,6373	0,8695	1,4482	1,0384	0,6868
PDK3	0,6177	0,7771	0,5531	0,7578	1,6773	3,1872	1,0049	0,9017	2,3683	0,7688	2,2021	0,4982
PDLI1	1,1900	1,3907	1,2661	1,3901	1,0225	1,0408	1,8049	1,0904	0,5873	0,9269	0,9561	0,6223
PDLI3	0,7584	0,7218	1,2046	0,8126	3,4933	0,5350	0,6676	0,7625	0,9459	1,1144	2,4357	0,9067
PDLI4	1,1988	1,0250	1,3966	0,7569	5,8625	0,7783	1,2568	1,4146	0,7479	0,4174	0,7260	0,4391
PDLI5	0,6659	0,5922	0,5980	0,5564	1,8636	0,7673	0,8601	1,2443	1,0723	0,7996	1,2777	1,0174
PDLI7	1,1605	0,9307	2,0898	1,3002	2,3921	0,5424	0,6780	1,0920	0,6218	0,4519	1,2268	0,4943
PDP1	0,1972	0,4486	0,6414	0,3168	1,6980	0,8758	1,0222	1,8338	2,4014	0,7347	3,5570	0,4500
PDPK1	1,4889	1,3189	1,4689	1,4914	1,2221	0,6484	1,3533	0,6487	2,3359	1,1872	1,1376	0,4256
PDS5A	0,7812	0,8952	1,0460	0,8726	0,5342	1,5224	0,6825	1,5714	0,8910	1,3538	1,0788	0,8493
PDS5B	0,4770	0,4546	0,9807	0,8302	1,0040	0,9401	0,7472	1,7607	1,3097	1,1632	1,2781	0,7539
PDXD1	1,4394	2,0704	1,1208	1,1562	0,8572	0,8226	0,7520	1,1372	1,3183	0,5484	0,6438	0,8637
PDXK	0,7604	0,9488	0,9381	0,8381	1,3580	0,8065	1,4029	0,9206	1,7266	0,7828	1,1940	1,0558
PDZ11	1,1288	1,3468	0,5087	1,0135	0,6139	1,2382	0,6868	1,2653	0,7330	0,5362	1,6099	2,3251
PEA15	1,1157	1,2695	2,0657	1,3722	3,0140	1,4091	2,0395	0,3816	0,6139	1,0079	2,0547	0,7907

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PEBP1	1,7826	1,8789	1,8422	1,9401	1,5904	1,1326	2,4591	0,3359	1,4187	0,5613	2,4014	1,0523
PEDF	0,9790	0,5588	2,2152	0,9202	1,7493	0,5078	0,7705	0,5484	2,0875	1,0468	3,6464	0,7008
PEF1	1,0126	1,3586	0,9989	1,2296	1,9235	0,8908	1,2580	0,9195	1,6736	1,1768	1,4187	0,5761
PEPD	1,0027	0,8300	1,3615	1,1028	0,9447	1,3594	1,0595	0,8426	1,3586	1,3476	1,3054	1,0456
PERE	1,8591	2,3921	1,7826	2,8697	0,2159	0,6520	1,0273	17,8729	0,0891	0,2943	0,4438	0,3885
PERI	3,0283	4,7071	6,0953	3,0140	1,1851	0,6283	1,2296	0,4486	0,6854	0,4533	0,6590	0,4650
PERM	0,6097	0,1753	0,2445	0,4046	2,7485	0,8875	13,4254	5,1705	0,2101	0,7705	0,1637	6,0953
PESC	0,3495	0,4533	1,0174	0,4359	0,7750	1,4394	1,0092	1,6759	0,5537	1,7493	0,7286	2,1641
PFD2	1,1011	0,9350	0,5447	0,9150	3,6464	2,8817	4,0174	0,2742	2,6050	1,2693	2,1976	2,0615
PFD3	0,6477	0,5994	0,6064	0,7365	3,0405	1,5259	2,5909	0,6025	1,8027	1,4335	1,6389	1,2162
PFD4	0,4974	0,5613	0,4421	0,5748	2,1207	1,5014	1,9953	0,9610	1,1057	2,9085	0,7180	1,1654
PFD6	0,7757	0,5630	1,0329	1,1627	6,6661	1,8348	6,4906	0,1210	4,9627	0,7846	2,8485	1,4215
PFKAL	1,1750	0,9749	1,0165	1,2001	0,6076	0,5418	0,6348	1,9203	1,0193	0,5832	0,7700	0,7157
PFKAM	1,2909	0,9708	1,7782	1,3675	0,8384	0,5613	0,6499	1,2967	1,1980	0,4820	0,8944	1,0887
PFKAP	0,7792	0,8048	1,0502	0,5962	1,0478	0,3495	0,5713	1,3670	1,7117	0,4770	0,6847	2,1579
PGAM1	1,2259	1,0698	1,1115	0,9759	0,9673	0,7554	1,4180	0,9050	1,0451	0,8302	1,1253	1,4639
PGAM5	0,9214	0,7222	1,1715	0,5350	1,3684	2,3183	1,1970	0,8302	1,2369	1,4380	1,9509	1,1729
PGBM	1,4062	1,2304	2,4653	1,5051	0,8903	0,4097	0,4958	2,1157	0,7726	0,6076	0,8845	1,1644
PGD	0,9527	0,6536	0,9712	0,7992	0,8433	0,5020	0,6662	2,1207	1,0211	0,6051	0,6164	1,2948
PGES2	1,4091	1,5259	0,8603	1,1500	1,4310	1,7757	1,5700	0,6015	1,5974	1,2591	2,9085	0,9447
PGK1	1,1108	1,1820	0,8330	0,9496	1,9726	0,7856	2,0704	0,6265	2,7329	0,9877	3,3148	1,8472
PGLS	1,2454	1,0876	1,2264	1,3281	2,0007	1,3408	1,4756	0,3535	2,7010	2,1528	1,2174	0,8317

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PGLT1	0,6961	0,6336	0,9948	0,6170	0,9857	1,0468	1,0591	1,2434	1,2789	0,9943	0,8178	0,5251
PGLYRP2	1,2138	0,3963	2,4717	1,7658	1,0207	0,9622	0,9516	0,7852	1,5216	1,1183	1,1484	1,4326
PGM1	2,3752	2,0510	1,0904	1,9288	0,8656	0,5295	0,7789	1,2001	0,5362	0,5713	0,9819	1,0304
PGM2	0,8652	1,0850	1,3303	0,8277	0,9439	0,9819	0,9253	0,9220	0,9868	0,9076	1,6908	0,6757
PGM5	4,3425	4,0174	3,6641	4,5324	5,7000	0,7560	0,3442	2,1065	0,1637	0,1210	0,1601	0,8072
PGRC1	1,5974	1,2174	0,6594	1,4834	1,8096	0,9699	1,5735	0,6575	2,0424	0,6662	1,7412	0,9561
PGRC2	2,2637	1,3227	0,9959	1,8135	1,0083	1,1778	0,8168	0,7824	1,1380	0,8915	0,9531	0,7389
PGS1	0,9752	0,4609	3,0946	1,7412	1,3675	0,2343	0,4796	1,0363	2,8961	0,7057	1,7213	0,8364
PGS2	4,2744	3,1872	8,4445	4,9627	1,3620	0,2873	0,7186	0,5370	1,7913	0,2979	0,9985	0,1210
PHB	1,4010	1,7213	0,7441	1,3952	1,8135	1,0278	1,7103	0,7016	2,0215	1,2508	1,9379	1,2133
PHB2	1,1405	1,3555	0,9845	1,0698	1,6179	0,8327	1,4062	0,6791	1,6992	0,9509	1,9935	0,9917
PHP14	1,2150	0,9586	1,6514	1,5700	0,7569	1,8855	1,1840	0,5209	1,4004	1,6420	1,3919	0,7584
PHS	0,7093	1,1504	0,5495	0,7716	2,2021	1,4071	4,1991	0,8531	1,4700	1,9680	1,2056	1,2562
PI42A	1,1293	0,7894	2,0079	1,2985	0,8738	0,3469	0,6736	2,0832	0,6146	0,5223	0,5503	1,2153
PI42C	0,9409	0,8821	0,8598	0,7616	1,5164	0,9228	0,8059	0,9007	1,7624	1,2113	0,6929	1,3642
PICAL	0,8552	0,9076	1,1203	1,0250	0,7338	0,7625	0,7959	1,0547	0,7526	0,8251	0,9377	0,9558
PIGR	1,8651	1,4292	1,0097	1,5786	0,0891	0,1753	6,6661	6,2006	0,0650	0,2236	0,6649	3,1690
PIMT	1,5059	1,7314	1,4440	1,4409	2,3799	1,0207	1,9203	0,4683	1,4868	0,9161	1,1282	0,8144
PIPNA	1,1456	1,0938	1,1332	0,8321	1,1065	0,6662	1,7738	1,0034	1,0649	0,8483	0,9496	0,7762
PIPNB	0,9258	0,9158	1,0384	0,6257	1,4646	0,9734	0,9478	1,1718	1,1076	0,9312	0,9509	0,9344
PITH1	1,2214	1,3670	1,8157	1,2390	0,9340	1,0234	0,8356	1,1690	0,9622	0,5557	1,0740	0,5754
PKHA6	0,9066	1,2703	1,0967	1,0723	1,2326	1,0743	1,4500	1,4500	1,3517	0,9683	0,9000	0,8807

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PKN1	0,8825	0,9630	1,6194	0,9582	0,9004	0,9540	1,1440	0,9586	0,8107	1,4132	0,9112	1,0473
PKP2	1,9532	2,2152	1,5765	2,0615	0,7747	0,3992	0,9172	1,2167	1,1181	0,4225	1,2557	1,1092
PKP3	1,0244	1,1825	0,2159	0,7057	1,0301	2,1911	1,6923	0,6751	1,3493	1,0904	1,1700	1,1410
PLAK	1,6791	1,6497	1,0911	1,4248	0,8829	1,1217	0,8490	1,0198	1,2013	1,2422	0,9691	1,1877
PLAP	1,0102	0,7479	0,9246	0,8875	0,7573	0,8993	0,6523	1,8220	0,9107	0,3558	0,8731	1,6590
PLBL1	0,4857	0,8466	0,6880	0,6553	0,6807	0,7405	1,0519	1,5224	0,5469	1,3882	0,5596	1,7004
PLCB3	1,2647	0,8900	0,8526	1,1240	0,6761	0,6348	0,9799	1,7004	0,8589	0,4710	0,9552	1,7314
PLCE	1,9366	1,9953	1,4108	2,3498	0,1753	1,2190	0,3207	5,6284	0,4320	1,1362	0,1311	1,9203
PLCG2	1,5550	1,0842	2,8007	1,8297	0,4192	0,4234	1,6286	1,0740	0,3154	0,5318	1,0242	0,6044
PLD3	1,8552	1,8753	1,7137	2,4122	0,5613	0,6182	1,0842	0,7443	0,3571	1,0473	0,7229	1,4743
PLEC	0,6342	0,4473	1,0519	0,8005	1,2643	0,7080	0,9995	1,6646	1,0599	0,5667	1,6214	0,4624
PLEK	1,1275	0,6798	2,3605	1,1100	0,3005	0,7633	1,0997	1,6164	0,3062	1,3929	0,3667	2,4495
PLIN3	1,3143	0,9100	0,6570	1,1004	2,9825	0,9488	1,3703	0,5154	2,6505	0,7554	1,1491	2,2294
PLMN	1,0416	0,3684	2,2797	1,7062	0,7409	0,2575	0,4556	0,8723	1,8807	0,7436	1,0092	3,0499
PLOD1	0,4656	0,2892	0,3734	0,0891	1,1940	0,9519	0,6150	4,4179	1,0301	1,0198	1,3751	0,9469
PLOD2	0,1753	0,1210	0,3223	0,3359	0,9640	0,9778	0,8811	1,8855	1,0054	2,3422	0,9897	2,7010
PLOD3	0,3062	0,3480	0,3867	0,2919	4,1099	0,8034	0,7382	0,9771	13,4254	0,7392	1,3710	1,0395
PLRG1	0,6123	0,8109	1,1810	0,7327	0,7580	1,2403	1,1275	0,9974	0,7881	1,2356	1,2896	0,7832
PLSI	1,8684	2,3799	0,8178	1,7515	0,9577	0,9613	0,9256	0,6851	1,3500	0,7322	1,2374	0,8580
PLSL	0,8959	1,3776	2,0816	1,6338	0,8174	0,5158	1,8948	1,1424	0,4493	0,8780	0,4473	1,4733
PLST	0,3981	0,4500	0,8559	0,4312	1,5335	0,4450	1,0436	1,6420	1,2939	0,6158	1,3261	1,4889
PLXB2	1,3303	1,6214	1,3249	1,5329	0,5087	0,8785	0,4829	1,4940	0,7468	0,6654	0,6479	1,0579

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PML	0,4241	0,3981	1,0259	0,6614	1,2144	0,4802	1,5224	1,9366	0,6825	0,6463	0,8138	1,2862
PMM2	1,0152	1,3901	0,3207	1,0473	1,8010	1,5302	1,2748	0,7534	1,7033	1,0656	1,3493	1,2240
PMVK	0,7080	0,8948	1,4371	1,2665	1,4326	1,1183	1,3468	0,9377	1,0672	1,2617	1,5582	1,5506
PNCB	2,1128	1,9509	1,1940	1,4118	0,8075	1,5059	0,7650	0,7564	1,1594	1,0433	1,0872	0,6021
PNPH	1,3493	1,0963	0,9904	0,4889	1,2304	1,6897	1,2976	0,9185	1,0801	4,2257	0,9013	1,1722
PNPT1	0,9138	0,9436	0,5312	0,4585	1,8114	1,7544	1,6032	0,7996	1,9186	1,3394	1,3249	0,9206
PO210	0,8120	0,8817	1,4500	1,8441	0,4967	2,6505	0,9922	0,8915	0,5643	1,2931	1,6144	0,6090
PODN	1,0222	0,7413	2,3561	1,1232	1,3791	0,8148	0,8952	0,5928	0,9058	1,9453	4,8356	0,5171
POF1B	1,3722	1,3624	0,4866	1,1909	1,7941	1,3281	2,4206	0,8834	1,4423	1,0607	1,7544	1,3147
POGZ	0,7276	0,9734	1,1632	0,5638	0,7369	1,1037	1,0416	1,2203	0,6666	1,5807	0,7924	0,8929
PON1	2,5294	0,6139	2,3422	1,8948	0,6916	0,5318	0,4820	0,8043	1,4743	0,5327	0,7462	1,6712
PON2	0,4110	0,8742	0,1537	0,6547	1,9701	3,3148	1,5878	0,8668	1,7692	3,3473	0,7941	1,1712
PON3	1,9866	0,4216	2,2405	2,2021	0,6479	0,5862	0,1050	1,3675	1,8010	0,8087	0,4508	2,9085
POSTN	0,2273	0,6025	0,3767	0,3426	2,8560	0,1972	0,5429	1,7213	2,2435	0,5377	3,8260	1,6897
PP1A	0,6717	0,9150	0,9384	0,6880	0,9202	1,2259	0,9161	1,2077	0,9738	1,1794	0,7685	1,1650
PP2AB	0,9155	0,9367	1,1893	0,8243	0,9543	0,9318	0,8221	1,2240	1,0366	0,7929	0,7465	1,0102
PP2BA	1,0827	1,4196	1,4099	1,1337	0,7315	0,9007	0,9318	1,1097	0,7320	0,5994	1,0468	0,5489
PP4C	0,7254	0,8695	0,9067	0,6499	0,8719	1,2536	0,8618	1,5086	0,9644	1,0049	1,0925	0,6636
PPA5	1,3945	0,8903	0,7501	1,6673	1,7677	0,5312	0,7673	0,6570	0,7599	1,0773	0,9037	1,4908
PPAC	0,8200	0,6793	0,4872	0,5557	1,5550	1,1405	0,9999	1,3945	1,6514	1,0244	0,8190	0,8330
PPCE	1,1259	1,2610	1,3032	0,9974	0,9644	1,1061	1,0623	0,7052	1,4158	1,5150	1,2819	0,6911
PPCS	1,0108	0,9933	1,1196	1,0563	0,6786	1,6246	0,6185	1,1004	1,0238	1,0959	1,1053	0,8990

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PPGB	1,7707	1,8807	0,7784	1,7103	1,4158	1,4998	2,7583	0,6528	0,8862	1,2069	1,8077	0,7662
PPIA	0,9469	1,0391	1,0340	1,1905	1,4210	1,2777	2,6136	0,5302	1,9659	1,7800	1,9532	0,7912
PPIB	1,5640	1,5141	1,0558	1,3062	1,8789	0,9872	2,3970	0,4710	1,0460	0,6409	1,0135	1,2104
PPID	0,7894	0,6761	0,7119	0,7881	1,1585	1,5373	1,8240	1,3812	0,8941	1,6908	0,9696	1,1304
PPIE	1,8472	0,9939	1,6557	0,7422	1,1300	2,7660	1,4167	0,6798	0,6051	2,0657	0,9782	0,4992
PPIF	1,0781	1,8457	1,1521	1,7266	1,9578	1,2718	2,7010	0,4462	2,7135	1,1679	1,8441	1,0586
PPM1G	0,5219	0,3620	0,2553	0,6191	1,4318	1,4779	0,9729	2,5714	1,3873	1,8910	0,9240	0,8356
PPME1	0,7234	0,8321	0,8279	0,8627	0,8955	1,0887	0,9591	1,2772	0,8925	1,1178	1,0273	1,3807
PPP5	0,9860	1,1602	1,1783	0,8079	0,7441	1,3574	0,8300	1,1960	0,7712	1,7477	0,7983	1,0838
PPP6	0,7841	0,7573	1,3546	0,9790	0,8933	0,8719	0,9630	1,3929	0,8005	0,7607	0,9977	1,1189
PPT1	1,1926	1,1111	1,1491	1,1405	0,9954	1,5524	1,3882	0,7642	0,6875	2,1207	1,2967	1,1146
PR1B	0,7778	1,2091	0,3718	1,1988	0,9790	1,3079	2,4169	0,7330	2,1009	0,8948	1,6825	0,7465
PR7	1,0092	1,3821	1,0083	1,0607	1,6072	0,9985	1,1960	0,9164	1,7174	1,3945	1,1740	1,0117
PRAF3	1,6255	1,3594	1,3722	1,6303	0,4759	0,4167	0,4967	1,4547	0,7218	0,5078	0,5576	1,1259
PRDX1	1,1804	1,0653	1,0623	1,1860	1,7439	2,1207	1,3945	0,6679	1,9509	1,3937	1,0591	1,0297
PRDX2	3,1500	1,5022	2,0916	1,2931	1,1332	1,3665	1,4108	0,6863	1,3303	0,8845	1,0860	1,1354
PRDX3	1,2830	1,5534	0,9519	1,2939	1,2196	2,1361	1,9623	0,6021	1,4529	2,3605	1,5974	0,6807
PRDX4	1,1076	1,1396	0,5643	0,6943	1,5855	14,7093	1,9761	0,8539	1,4889	1,0273	1,0687	1,0433
PRDX5	1,4985	1,9887	0,7762	1,6908	4,5044	1,8910	9,8260	0,2065	2,3752	1,0416	6,3126	0,9616
PRDX6	2,1548	1,9761	1,5150	1,7928	1,7738	1,1980	1,5690	0,3495	1,7898	1,1667	1,6482	1,0845
PREB	1,7506	0,8681	1,0108	1,1830	0,3235	1,1473	0,3168	1,8255	0,6590	1,5511	0,6499	1,4582
PRELP	3,9727	2,6050	7,4825	5,0748	3,5402	0,1865	0,6381	0,3062	6,4906	0,8800	13,4254	0,3953

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PREP	0,5652	0,5447	0,7019	0,4073	1,4125	0,8948	1,3957	1,2319	1,5855	1,0830	0,8221	0,8811
PREX1	0,8817	0,9058	0,8452	0,7762	0,8000	1,0748	0,8529	1,1105	0,8217	5,4416	1,4292	1,2617
PRKDC	0,7441	0,8944	0,8084	0,7595	0,5209	3,0659	0,6891	1,5032	0,6097	2,5841	0,8113	0,9217
PRKRA	0,6015	0,9866	1,1362	0,8221	1,3069	1,1115	1,1311	0,9566	1,8552	1,3267	1,1240	0,7871
PROF1	1,4962	1,6736	1,4985	1,5524	2,5981	1,2469	3,3878	0,2621	1,5329	0,6949	1,4210	1,2033
PROF2	1,6366	2,2637	1,5964	1,3913	0,6860	4,7673	0,9027	0,7692	0,3535	3,2732	1,5352	0,3513
PROS	1,3873	0,3458	1,8365	1,2703	0,4097	0,8637	0,4533	1,0883	0,8404	1,8077	0,7722	3,5696
PRP19	0,7452	1,0244	0,7677	0,7311	0,9586	1,7305	1,5582	1,0027	1,0736	2,0771	1,5086	0,8603
PRP31	0,7931	0,8959	1,1509	0,6641	1,2255	1,4180	1,3086	0,8986	1,1376	1,5342	1,4834	0,9657
PRP4	0,9307	0,1637	1,2006	0,8845	0,9027	1,3227	1,0034	1,4998	1,0304	1,3459	0,4519	1,3703
PRP6	0,5295	0,6966	0,8421	0,5158	0,8552	1,3913	1,1757	1,0340	0,9326	1,5171	1,5650	0,9490
PRP8	0,7457	0,9409	1,0563	0,9007	0,6342	1,2643	0,7080	1,4878	0,6594	1,3468	0,7780	1,2653
PRPF3	0,4120	0,5503	1,0458	0,6079	0,9635	0,9963	1,2896	1,5359	0,7240	1,7278	0,8760	1,4010
PRPS2	1,0117	1,0370	0,6244	0,9021	0,9794	0,7523	1,1065	1,4455	1,3104	0,7815	0,9591	0,9112
PRRC1	1,5164	1,4302	0,6223	1,1372	0,9253	0,7912	1,5918	1,0637	0,7315	1,2674	0,6398	1,5621
PRS10	1,1660	1,2144	0,8240	1,1419	1,3882	1,6636	1,5125	0,6641	1,4975	1,5178	1,1980	1,1235
PRS4	0,9248	1,2221	0,7688	1,0157	1,3715	1,4355	1,1620	0,6943	1,1462	1,0599	0,8643	1,0850
PRS6A	1,2153	1,3937	0,8390	1,0981	1,5964	2,0582	1,6411	0,6303	1,4380	1,2275	1,3018	1,1620
PRS6B	1,1639	1,1521	0,8207	1,1440	1,5878	1,6286	1,4878	0,7722	1,3468	1,3079	1,3807	1,1975
PRS7	0,9058	0,9622	0,7904	0,8598	1,3075	1,3143	1,3929	1,0816	1,3449	1,4639	1,0269	0,9683
PRS8	1,0972	1,3394	0,8005	1,0222	1,4601	1,6557	1,4574	0,7983	1,4138	1,3152	1,3728	1,0379
PRTN3	0,3832	0,1050	0,3343	0,3658	0,7771	0,7089	2,0158	4,2257	0,7137	0,5447	0,5679	5,1705

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PSA	1,0653	1,1620	1,3468	1,0499	0,8142	1,0649	0,6887	1,0049	0,9799	0,8153	0,7757	1,0020
PSA1	1,2113	1,3402	0,8395	1,0329	1,4172	1,3854	1,4842	0,7584	1,4277	1,5314	1,0710	1,2287
PSA2	1,3213	1,0925	0,9109	1,1332	1,3937	1,4570	1,5141	0,5171	1,6194	1,0579	1,3109	1,3992
PSA3	1,0656	1,0054	0,8539	1,0868	1,1975	1,2477	1,0743	1,1608	1,2772	1,4318	0,9989	1,1293
PSA4	1,0538	1,0519	0,8875	0,9813	1,1905	1,2948	1,2280	1,2038	1,3743	1,3984	1,0111	1,1088
PSA5	1,1243	1,0290	0,8378	1,0554	1,3132	1,1708	1,2871	1,4187	1,5098	1,3710	0,9275	1,0460
PSA6	1,0637	0,9877	0,9478	1,0010	1,2485	1,2439	1,2847	0,9147	1,3375	1,4539	0,9926	1,0255
PSA7	1,0238	1,1131	0,7580	0,9552	1,5352	1,3315	1,6272	0,8622	1,4347	1,4472	1,1413	1,0497
PSB1	0,8015	1,0149	0,9220	0,7523	1,1481	1,1620	1,1517	1,0805	1,3130	1,0955	0,9248	0,9279
PSB2	1,0225	1,0916	0,8142	1,0027	1,2330	1,1700	1,2065	1,2033	1,3018	1,2772	0,9359	0,8668
PSB3	1,1250	1,1562	0,8834	0,9478	1,5259	1,1900	1,2460	1,2416	1,3715	1,2647	1,1065	0,9872
PSB4	1,0701	1,0637	0,7612	1,0318	1,3859	1,3533	1,4788	1,2617	1,3289	1,4404	1,0121	1,0079
PSB5	0,9649	1,0259	0,8480	0,9677	1,0637	2,5374	0,7093	0,7738	1,2500	3,7233	1,0864	0,9037
PSB6	1,4529	1,5807	0,8742	1,0097	1,3116	2,0975	0,8923	0,5873	1,6814	2,4993	1,2406	0,6238
PSB7	1,3026	1,4733	0,9107	1,3440	1,8515	2,1613	1,4335	0,5515	1,9366	1,5714	1,3769	0,8959
PSB8	1,1221	1,2605	0,9649	0,9729	1,6045	0,9516	1,8552	0,6676	1,4570	0,8959	1,1020	1,0595
PSB9	0,7336	0,6693	0,9439	1,0146	1,4908	0,7012	2,0117	1,1462	1,1704	0,7362	0,6520	1,7800
PSD10	1,0497	1,2434	1,1722	1,1893	1,6497	1,0160	1,6861	0,7796	1,2632	1,0757	1,2065	0,9929
PSD11	0,8955	0,8426	0,7846	0,7462	1,0426	1,2170	0,8849	1,1440	1,1736	1,2434	1,0034	1,1500
PSD12	0,6815	0,7177	0,8695	0,6815	0,8268	0,9691	0,7978	1,4655	0,9604	0,9926	0,9517	1,2226
PSDE	0,7069	0,8569	0,7237	0,7912	1,2550	1,3684	1,0510	1,2948	1,4582	1,1119	1,1311	1,0363
PSM13	0,7837	0,7263	0,8404	0,8681	0,9214	1,1556	0,7218	1,2647	0,9577	1,1580	0,9080	1,2605

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PSMD1	0,7580	0,7591	0,9673	0,8671	0,8213	0,9886	0,6683	1,6061	0,9168	0,9917	0,7291	1,3227
PSMD2	0,8580	0,8800	0,8803	0,9121	0,8367	1,1794	0,7539	1,2805	0,9226	1,0426	0,8302	1,1605
PSMD3	0,7495	0,7253	0,9406	0,9080	0,6854	1,0494	0,6238	1,4062	0,8426	0,8983	0,8908	1,2542
PSMD4	0,7945	1,1996	0,7409	0,9010	1,4802	1,4985	1,5807	0,8750	1,3275	1,4262	0,7578	1,3449
PSMD5	0,8190	0,9295	1,1401	0,9321	0,8259	0,8197	0,6904	1,5216	0,8556	0,9649	0,8918	1,0710
PSMD6	0,7950	0,7401	0,9013	0,7526	0,8190	1,0006	0,7224	1,6719	0,8104	0,9439	0,8923	1,1011
PSMD7	1,0805	0,7465	0,4719	0,6984	1,2170	1,4440	0,9943	0,9564	0,9582	1,7117	1,0020	1,3387
PSMD8	0,7479	0,7443	0,8771	0,7645	0,9669	1,0904	0,8153	1,2280	1,0180	1,0554	0,9473	1,1044
PSMD9	1,5051	1,0218	1,6272	1,1825	1,1326	1,0773	1,4363	0,6182	0,9720	1,0304	1,0218	0,9866
PSME1	1,1491	1,0506	0,9000	1,1061	0,9000	1,1401	1,3394	0,6880	1,2056	2,0049	0,6815	1,0074
PSME2	1,0343	0,7650	0,7591	1,1065	0,6381	1,0896	0,9367	1,0967	1,0111	1,7033	0,5941	1,5098
PSME3	0,7884	0,6402	0,4326	0,5727	1,1208	1,9146	0,9303	1,3586	0,8052	1,9761	0,8207	1,9081
PSPC1	0,9640	1,3104	0,7921	0,9763	1,3743	2,6777	2,6050	0,7119	1,1504	2,1548	2,0615	0,6705
PTBP1	0,8292	1,1354	0,8302	0,8742	1,2477	1,7536	1,2889	0,7229	1,1860	1,1562	1,5196	1,1300
PTBP3	0,7508	0,7052	0,6503	0,6111	0,7892	1,4229	1,0294	0,9653	1,1491	2,6777	0,9261	1,3289
PTCD3	0,7677	0,7137	0,9397	1,0174	1,1509	0,9813	0,6055	1,3267	1,6791	1,0719	0,7841	1,0108
PTGDS	0,5277	1,4355	4,3425	0,5819	1,8672	1,1933	0,8452	0,5722	1,1556	1,1396	1,1905	1,7913
PTGIS	1,4931	0,6736	2,2294	1,5765	0,2513	0,4525	0,4167	0,6381	0,3642	1,6745	1,0801	1,7378
PTGR1	1,1424	1,3032	1,3147	1,3344	0,8100	0,7658	0,9086	0,9021	0,8200	1,1069	1,2542	1,2665
PTH2	0,6025	1,3807	0,7352	1,0842	1,0830	2,3147	0,8520	0,9720	1,0152	0,9752	0,8268	1,5587
PTK7	0,5182	1,2348	0,6679	0,9649	0,5139	1,5878	0,4598	2,5092	0,3923	1,2610	0,8652	0,5397
PTN1	0,5413	0,5761	0,9401	0,6073	1,1129	1,0250	1,2883	1,1509	0,8580	0,9600	1,0623	1,4445

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PTN11	0,7373	1,0143	1,0301	0,7133	1,2190	1,6389	0,9185	0,9245	0,8754	1,2597	1,1465	1,0701
PTN6	0,8229	0,9738	2,1009	1,1798	0,7856	0,4866	1,0627	1,0139	0,7856	0,5754	0,6723	1,1391
PTPRA	1,0845	1,0301	1,1513	0,7520	0,9799	0,8229	0,7180	1,6682	1,0353	0,7945	0,8200	0,8259
PTPRC	0,9591	1,5918	2,3970	2,0229	0,5520	0,4033	1,3002	1,1597	0,3123	0,6786	0,3832	1,3255
PTSS1	0,6547	0,4735	0,6025	0,7871	0,4061	8,4445	0,3282	2,9683	0,3767	3,8588	0,8512	1,3173
PUF60	0,7650	1,0092	0,7157	0,7299	1,0586	2,7926	1,4380	1,0810	1,0379	2,4947	1,2647	0,7311
PUM1	0,5962	0,6766	0,2467	0,4339	0,9703	1,6468	0,8812	1,9623	0,9164	1,4975	1,0997	0,7921
PUM3	0,7025	0,5439	1,2061	0,4082	0,8168	1,5832	0,7347	1,1368	0,8039	1,6532	1,0967	1,7782
PUR1	0,3807	0,6499	1,1440	0,7038	1,0370	0,9444	1,0043	1,3569	1,1667	0,7369	1,0040	0,8948
PUR2	0,7189	0,7155	0,5336	0,7859	0,7815	1,2038	0,9447	2,0117	0,9055	1,2857	0,6736	1,4210
PUR6	0,8321	0,7539	0,6314	0,6487	0,8594	1,7707	0,8113	1,9476	1,0710	1,1513	1,0431	0,8829
PUR8	0,9374	0,6191	1,1037	0,7500	0,6701	1,0698	0,6459	1,4201	1,1644	1,9623	0,6084	1,4262
PUR9	0,9401	1,0010	0,7004	0,7122	1,5150	1,2730	1,3109	0,9415	1,6415	2,0944	1,5735	1,0942
PURA	1,5115	1,8010	1,6883	1,6072	1,7658	0,7475	1,8855	0,4598	2,0848	0,8767	2,1854	0,5581
PURA2	0,8022	0,8168	0,5734	0,7436	1,7146	1,0728	1,1700	1,1396	1,6620	1,4500	1,2718	1,5419
PURB	1,0185	1,2515	0,9161	0,9980	0,9130	1,0363	1,9887	0,6002	2,0338	1,6286	3,0499	0,4142
PUS7	0,3343	0,5684	0,3845	0,5078	0,9248	2,3498	0,9948	1,5342	1,7769	2,0916	1,3289	1,2496
PWP2	0,2697	0,4438	0,6257	0,4866	0,6883	1,0318	0,8367	2,2152	0,9708	1,3261	0,9374	1,4500
PX11B	1,1695	0,9217	1,1933	1,8387	0,2553	0,8851	0,3074	4,1519	0,6409	0,2713	0,6987	3,7437
PX19	1,0994	0,8645	0,4735	0,8300	1,9552	1,6482	1,4292	0,9478	1,6825	1,0736	1,7219	0,7846
PXDN	0,8598	0,4399	1,2174	0,6583	0,8851	0,7472	0,5609	1,0353	1,3026	7,2730	3,6880	1,0604
PXL2A	1,6814	0,7418	1,1108	1,6468	0,9564	0,6445	0,7735	0,8829	2,1207	1,0938	1,1521	0,5956

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
PYC	1,2759	1,7233	0,9866	1,1259	0,4982	0,8104	0,7612	0,7100	0,8321	1,2319	1,1909	4,0174
PYGB	0,8601	0,9030	1,0201	0,5722	0,6959	0,5489	1,9910	0,5798	1,7506	1,3546	6,2006	1,0855
PYGL	1,3097	1,6908	1,3624	0,9359	0,6970	0,9161	0,8274	1,0359	0,9381	0,8415	0,5819	1,7928
PYM1	1,4673	1,2264	0,7452	1,3026	2,1009	1,6032	2,0079	0,5454	1,8275	0,8918	1,3219	1,1900
PYR1	0,5026	0,5258	0,7089	0,4727	0,8236	1,2967	0,7211	1,8910	0,9683	1,4613	0,7089	1,1513
PYRG1	0,5708	0,5434	0,7389	0,4829	1,2756	5,5139	0,7323	1,5998	1,0868	1,4285	0,5447	1,2259
PYRG2	0,4920	0,9429	0,6895	0,6742	1,3846	1,7898	1,2909	0,9749	1,4733	0,9866	1,5867	0,7573
QCR1	1,3394	2,2405	1,0872	1,6087	1,1722	1,3919	1,2875	0,8448	1,4796	1,6009	1,3303	0,7780
QCR2	1,5204	2,2358	0,9782	1,6144	1,2013	1,6123	1,3336	0,6185	1,6980	1,5594	1,5594	0,7249
QCR7	1,7393	2,0657	1,0255	1,5772	2,6777	2,6689	4,5813	0,2369	3,0140	0,8745	2,7660	0,4849
QCR8	1,6482	1,5231	1,7174	1,6411	0,8264	1,0714	0,9017	0,5962	1,3159	0,6031	1,4646	0,7382
QOR	1,1965	1,2248	1,2413	1,4363	1,6456	0,7306	0,8025	0,8100	1,3143	0,8236	1,2356	1,5681
QRIC1	0,8674	0,8918	0,8259	1,0234	0,9286	1,4788	1,1883	1,0092	1,0816	1,2158	1,1115	0,7485
QSOX1	1,2919	1,6303	1,6791	0,8691	1,0089	0,6929	0,4727	0,9232	1,0925	0,8148	0,6883	1,5665
QSPP	0,8421	1,5216	1,5511	0,3684	0,6450	1,1465	0,9669	1,1037	0,9076	2,2060	1,2574	0,3480
QTRT2	0,6477	0,8280	0,7253	0,8429	0,8096	1,3977	1,1011	1,1789	0,9112	1,1773	1,0139	0,7260
RAB10	2,2961	2,3683	1,8515	2,0158	0,2369	1,2838	0,0891	6,4906	0,3684	1,4900	0,3062	2,9985
RAB14	2,7403	2,0547	1,2665	2,5757	0,3386	1,6825	0,1824	4,1991	0,6414	1,2077	0,3658	3,0659
RAB15	1,9623	1,3375	1,8348	2,4803	0,5046	1,0872	0,3923	1,3654	0,8944	0,7881	0,4167	2,3498
RAB1A	2,3561	1,7412	1,5820	1,7959	0,1601	1,2883	0,8493	2,7806	0,4967	0,8226	0,1374	2,9825
RAB21	2,4285	2,2084	1,4520	2,4206	0,3783	2,2637	0,1865	1,8096	0,6348	1,6962	0,4421	2,5374
RAB25	1,7439	1,9659	1,1465	1,2889	0,5096	0,8289	0,2273	4,5813	0,6611	1,4445	0,4192	2,1785

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RAB2A	2,5092	2,0117	1,1690	2,0975	0,3097	7,4825	0,2101	2,5599	0,5941	4,5324	0,2943	1,3832
RAB35	2,5757	2,1065	1,5665	2,1641	0,2697	1,4817	0,1753	3,0140	0,7485	0,9963	0,3938	2,9581
RAB5B	3,7233	3,0571	1,3776	3,0571	0,4082	2,0510	0,2467	0,8858	0,7425	1,1690	0,3571	1,6107
RAB5C	2,6187	1,5690	0,9613	2,3683	0,3458	1,8077	0,2236	1,5772	0,5613	1,8027	0,3593	2,8560
RAB6A	2,4357	1,6319	0,6987	2,0795	0,5484	1,9314	0,4399	3,4933	0,6076	1,6272	0,2369	2,9683
RAB7A	3,0405	2,0007	0,8412	2,7135	0,5251	1,6214	0,5187	0,8279	0,7846	2,0285	0,2979	2,5909
RAB8A	1,5665	1,2319	1,3227	1,2236	0,6267	1,1834	0,3523	1,6456	1,1053	0,9561	0,4872	1,0876
RAB8B	1,6736	1,4834	1,6646	1,8472	0,3953	2,1301	0,2343	1,1940	1,0374	0,6368	0,5038	1,0938
RABL6	0,8900	0,2969	0,6493	0,6402	0,8193	0,5182	0,5853	2,6187	1,1183	0,3767	1,7192	1,4048
RAC2	1,4878	1,2342	1,4034	1,4071	0,9985	0,7828	0,7921	0,8376	0,9391	0,6084	0,8022	1,2196
RACK1	0,8812	0,8243	0,9286	0,8441	1,1240	1,1235	1,1866	1,0273	1,0185	1,1888	1,0097	1,1991
RAD21	0,3377	1,2046	0,9436	0,7045	1,1144	1,5690	1,1484	1,4020	1,0967	1,8572	0,9790	0,6611
RAD50	0,6889	0,4650	0,8072	0,6055	0,8378	1,2231	1,1576	1,2304	0,8339	1,4931	1,4725	0,6450
RADI	1,1217	0,5454	1,2632	1,2061	0,9030	0,9478	0,8065	1,2118	0,4640	1,8397	0,7373	0,5980
RAE1L	0,6818	1,0468	0,7069	0,6396	1,2734	2,0944	1,9843	0,8018	1,1549	1,6736	1,8503	0,6904
RAGP1	0,7306	0,8656	0,6105	0,6514	1,2153	1,4461	1,6590	1,5700	1,0259	1,7913	1,0255	1,3043
RALB	1,4951	1,4082	1,4335	1,2017	1,3449	1,0938	0,4462	1,2830	2,5334	0,3523	0,7677	1,6636
RALY	0,9989	1,2313	0,8052	0,9114	1,4556	2,5053	2,7329	0,5312	1,2374	1,3300	2,3752	0,7941
RAN	0,7685	0,7954	0,9543	0,6015	1,1536	1,5630	1,0925	0,8580	1,2170	1,1440	1,1391	1,3873
RANB3	0,9080	1,1440	0,7792	0,7080	1,6662	1,6272	1,6389	0,8812	1,1729	1,7412	1,4363	0,7340
RANG	0,9130	0,9291	0,6841	0,6329	1,4665	1,6353	1,9235	0,9284	1,1846	1,4940	1,0322	1,0584
RAP1B	1,9812	1,0931	1,1232	1,6719	1,1900	0,9630	0,9220	0,6998	1,5073	0,8120	0,7495	0,8771

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RASL3	0,9227	0,9061	1,7278	1,2585	0,4829	1,0518	0,9653	0,8520	0,4710	0,6514	1,2170	0,9374
RAVR1	0,7961	0,8265	0,4234	0,7677	1,4857	2,0738	1,8734	0,8771	1,3429	1,3147	1,5267	0,9948
RB	0,5922	0,3254	0,7475	0,3558	1,0395	0,3895	0,7662	4,3425	1,1337	0,6298	0,7214	1,5216
RB11B	2,9825	2,0898	0,7771	2,7250	0,5429	1,7004	0,2919	1,2464	0,7256	2,2259	0,4903	2,4947
RBBP4	0,8207	1,2740	1,0801	1,2500	1,0721	1,2158	1,0530	1,1057	0,9134	2,2961	1,0668	0,5819
RBBP5	0,5342	0,6540	0,6455	0,7085	0,7008	1,4482	0,9807	1,8323	0,9364	1,8297	1,0494	0,9519
RBBP7	0,2487	0,7422	0,2766	0,8851	1,5542	4,9627	2,3147	1,4779	0,9977	2,2215	1,2382	0,8744
RBGPR	0,5046	0,5862	0,7525	0,6361	0,8871	0,6701	0,6978	2,1488	1,2319	0,8104	0,7645	2,1233
RBM12	0,9104	1,0723	0,5557	0,7218	1,2348	2,0424	2,1361	0,8204	1,0255	2,6931	1,8836	0,8520
RBM14	1,0395	1,3743	0,7249	0,8407	1,3173	2,7135	2,2765	0,6396	1,1473	1,7439	1,5125	1,0827
RBM15	0,6883	0,5827	1,8529	0,5814	0,5880	1,1011	1,0426	1,5563	0,6283	1,9012	1,0483	0,6723
RBM25	1,8457	0,1865	1,2617	1,3569	0,9330	0,4796	0,9261	2,4014	0,9444	1,1235	0,5630	0,3971
RBM28	0,6314	0,4866	0,5258	0,2369	1,3289	1,2077	1,0329	1,2980	0,9669	1,8855	1,4908	0,5741
RBM3	1,4445	1,1073	1,1410	1,2374	1,9866	2,6331	14,7093	0,1865	0,7019	0,6669	3,9035	0,7495
RBM39	0,3359	0,2713	0,8817	0,5510	0,7677	0,5905	1,1405	6,6661	0,7490	1,4857	0,9595	0,7315
RBM4	0,8983	1,0769	0,7012	0,8306	1,0623	2,2679	1,6009	1,3310	0,8348	2,5714	1,2203	0,9340
RBM47	1,6440	1,7692	0,8138	1,6897	0,9164	1,1240	1,1380	0,7904	1,1212	0,8612	1,2403	0,7089
RBM8A	0,6257	1,0238	0,6666	0,5397	1,1564	1,3992	1,5594	1,2020	1,0395	1,6087	1,0637	0,9235
RBMX	0,6076	0,9763	1,3440	0,7681	1,0721	1,5511	1,7898	0,6929	1,0468	0,9436	1,5511	1,1825
RBP2	0,5933	0,6586	0,8243	0,5307	0,9282	1,1426	1,1740	1,1736	1,0040	0,9886	1,3546	1,0012
RBP56	1,2730	1,8365	0,8120	0,8923	0,8754	3,3000	2,2435	0,6934	0,4450	2,5236	0,9673	1,0234
RCC1	0,6303	0,8072	0,8193	0,6523	0,9582	1,2443	1,0234	1,2939	0,9309	1,2515	0,9010	1,0723

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RCC2	0,4473	0,6084	0,8791	0,4234	1,0604	1,6814	1,0972	1,5231	0,8545	1,6255	1,3604	0,6031
RCN1	1,1164	1,0083	0,6939	0,6570	1,3799	2,0049	4,5044	0,7616	1,1004	1,1594	1,2585	1,0797
RCN2	0,9496	1,0129	0,4727	0,6954	1,6272	1,6229	1,3670	1,2883	1,3123	1,5105	0,9058	0,4866
RCN3	0,3409	0,3909	1,3159	0,3513	2,0251	0,9303	1,4556	0,8652	1,0850	0,9734	0,6396	0,4683
RCOR1	0,6614	0,9616	0,5429	0,5652	0,9436	2,1233	1,2643	0,9516	1,1627	1,5935	1,1049	0,7673
RD23A	1,5189	1,2296	1,2416	1,1293	1,9623	1,4445	1,3635	0,6509	2,2215	1,1259	1,5690	0,6681
RD23B	1,3075	1,3760	0,8594	1,0126	1,2574	1,6394	1,6366	0,7177	1,3945	1,5224	1,4125	1,1151
RDH13	2,3183	0,9572	0,9318	1,8027	1,8877	0,7846	0,5377	0,7546	2,2405	0,9759	1,5918	0,5495
RECQ1	0,4889	0,5621	1,3529	0,6463	0,8764	0,6355	0,8754	1,2995	0,6196	0,7276	1,0265	1,2236
REEP5	1,7428	1,3275	1,5998	1,7159	0,3317	0,7726	0,4519	1,7192	0,5880	0,8516	0,4533	2,2637
RENBP	1,3500	1,5359	2,0615	1,5041	0,6688	0,4339	0,7397	0,9635	0,7941	0,6079	0,9017	1,2046
RENT1	0,6880	0,9183	0,8800	0,5484	0,9347	1,7378	0,9860	1,0797	0,9496	1,9203	1,0834	0,9282
RER1	1,6353	1,1960	0,9391	1,3769	0,4609	0,7503	0,2633	3,1500	0,5819	1,0506	0,5439	1,8193
RET1	0,9030	1,5820	0,8117	1,1448	0,8221	1,3493	2,0371	0,9980	0,4650	1,3832	1,8651	0,5968
RETST	2,2435	1,8135	1,3919	1,9659	0,3734	0,3620	0,3535	1,2485	0,6536	0,5307	1,9146	1,3208
REXO2	0,7291	0,7812	1,0343	0,5968	1,4335	1,2360	1,4151	1,1311	1,1342	3,5148	1,1851	0,8193
RFA1	0,8392	0,9929	1,3213	0,9172	0,9309	0,9261	1,1608	1,0985	0,8891	1,0981	1,0753	0,5873
RFA2	0,8345	0,9552	1,0487	0,9882	1,2568	0,9600	1,3610	0,9112	1,1041	1,3043	0,8351	0,6469
RFA3	0,5781	0,7747	1,0297	1,0797	1,5735	1,0214	1,5786	0,9138	1,1484	1,0391	0,9168	0,5888
RFC1	0,6854	0,5880	1,4004	0,9261	0,8132	1,6045	1,0444	2,1316	0,6503	1,1585	1,6205	0,5006
RFC2	0,8381	0,7996	0,9746	0,7199	0,4598	2,0182	0,8536	1,8515	0,7382	1,5873	0,7422	0,8117
RFC3	0,5531	0,6528	0,5503	0,3885	0,5767	1,1921	0,8265	2,1785	0,4982	1,5587	0,6130	2,3214

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RFC5	1,0586	0,6954	0,5377	0,6211	1,2236	0,7429	0,6793	2,2500	0,6643	1,0631	0,7789	0,8643
RFIP1	0,4742	0,4719	0,6978	0,6207	3,0761	1,2069	2,0916	0,6146	1,6848	1,1840	1,7769	0,9089
RHEB	0,4683	0,5489	0,5761	0,5434	1,0981	1,0426	0,6139	1,6099	2,3147	0,8665	0,6450	1,1332
RHG01	0,7983	1,0152	1,0919	0,8084	1,0810	0,7253	0,7468	1,6353	0,7859	0,6503	1,0102	0,7253
RHG04	0,3005	0,7237	1,8323	1,1491	0,5006	0,6923	0,6636	3,1872	0,1311	0,9696	0,9309	2,6581
RHG17	1,2186	1,2356	1,6736	1,2868	0,7281	0,8526	0,9164	1,1900	1,0797	0,7425	0,8603	0,5413
RHG18	0,6445	0,6076	1,1311	1,0087	1,4900	1,0834	0,7688	0,8536	1,3838	0,9860	0,9086	0,8079
RHOA	1,7245	1,1773	1,1240	1,4201	1,6246	0,6769	0,6949	0,6355	2,1128	0,7253	1,2838	1,2454
RIC8A	1,1028	0,7554	1,0054	1,0403	0,7812	0,9021	0,8011	1,6394	0,3885	1,1729	0,7256	1,3194
RIDA	1,1144	1,1083	0,4500	1,1940	0,7539	17,8729	3,3000	0,1824	1,5630	2,2797	2,2474	5,0748
RINI	1,1798	0,8834	1,7393	1,2348	0,8018	0,7152	0,8903	1,0160	0,8015	0,7824	0,8661	1,1380
RIOX1	0,6250	0,6396	0,8975	0,3981	0,7802	5,8625	0,9401	0,9214	0,8875	1,5621	0,7122	0,9466
RIR1	0,8313	0,8381	0,5571	0,5268	0,5510	3,2650	0,8407	2,4401	0,2445	2,3970	0,6185	2,0049
RIR2	0,3753	0,4184	0,4656	0,3343	1,0222	1,3715	0,8421	3,3473	0,8750	0,9143	0,4556	0,8764
RIR2B	1,4404	1,3832	0,4624	0,9058	0,5327	3,9727	0,8207	1,1778	0,4142	3,2530	1,1452	0,5484
RISC	2,0215	1,1181	1,2967	1,4717	0,7978	0,6863	0,8039	0,7712	0,6039	1,6673	1,1620	1,3208
RL10	1,2104	0,6560	1,3165	0,7812	0,7900	0,8884	1,3517	1,5059	0,5390	1,1921	0,6025	0,8302
RL10A	1,2597	0,6008	1,4733	1,1718	0,7534	0,8144	0,6298	1,6736	0,7904	0,8764	0,7137	1,3615
RL11	0,8079	0,8480	1,1227	0,7490	0,7607	0,9882	0,9434	1,3097	0,7253	1,0458	0,7418	1,0391
RL12	1,2568	1,1049	1,1650	1,3574	1,3517	1,2753	1,6682	0,5219	1,1426	1,1088	1,2158	1,3375
RL13	1,2610	0,7700	1,5690	0,9253	0,8652	0,8661	1,3159	1,6123	0,4567	1,1828	0,4525	0,8313
RL13A	1,3241	0,8401	1,6072	1,0985	0,8317	0,7422	1,1549	1,2870	0,6031	1,0977	0,5107	0,9275

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RL14	0,9531	0,7389	1,3394	0,9401	0,7846	0,9370	0,9877	1,2924	0,5342	1,2248	0,4567	1,0487
RL15	1,2133	0,8348	1,6962	1,0530	0,7246	0,9264	1,2985	1,5373	0,3282	1,1860	0,3631	0,9066
RL17	1,1131	0,6841	1,5125	0,9455	0,8548	0,8268	1,3165	1,3873	0,5073	1,1049	0,5880	0,7837
RL18	1,2056	0,7924	1,6164	0,9718	0,6991	0,9195	1,2231	1,3630	0,4174	1,2447	0,4241	0,8005
RL18A	0,8862	0,6580	1,2985	0,8959	0,7429	0,8476	1,0716	1,3620	0,5975	1,1444	0,5510	0,9261
RL19	1,3791	0,7750	1,6024	1,0201	0,8345	0,8348	1,4547	1,5419	0,4234	1,2530	0,4796	0,7996
RL1D1	0,3867	0,5550	0,8618	0,4810	0,8248	1,5587	1,2753	1,4709	0,7222	1,6814	0,7272	1,1448
RL21	0,9712	0,6185	1,4091	0,8903	0,8284	0,8990	1,0698	1,4491	0,5662	1,1614	0,6090	0,9429
RL22	0,9492	0,9134	1,2110	0,8364	0,8556	1,1041	1,1144	0,6883	0,9089	0,9318	1,0842	1,3907
RL22L	0,6959	0,4849	1,4431	0,6875	0,2101	0,9566	2,9363	1,0439	0,2025	1,5041	0,6676	3,5570
RL23	1,0931	0,9381	1,5855	1,1804	0,8723	1,0269	1,2010	0,6558	0,8178	0,5390	0,8109	1,6158
RL23A	1,1189	0,6064	1,4639	0,7970	0,9591	0,7642	1,3649	1,7062	0,6278	1,1376	0,6150	0,7490
RL24	1,2469	0,6601	1,5587	0,8572	0,8407	0,8364	1,3202	1,4118	0,4857	1,2221	0,5277	0,8618
RL26	1,0554	0,5933	1,4310	0,9073	0,9013	0,7716	1,1316	1,4743	0,6177	1,1092	0,6570	0,7523
RL27	1,2190	0,7107	1,5751	0,9370	0,9980	0,8594	1,4779	1,0453	0,5734	1,1419	0,6433	0,7207
RL27A	1,3555	0,6916	1,5563	0,8207	0,8761	0,7959	1,6573	1,5518	0,5429	1,2326	0,5268	0,8563
RL28	1,0723	0,7778	1,5392	1,0395	0,7757	1,0374	1,1227	1,0631	0,4500	1,2819	0,4742	1,0706
RL3	1,0599	0,9469	1,3733	0,9415	0,8056	0,9948	1,1916	1,3786	0,5010	1,1722	0,4216	0,9699
RL30	0,8356	0,4903	1,3743	0,9703	0,9134	0,8959	1,1435	0,7093	0,8500	0,9256	1,0663	1,4878
RL31	0,8778	0,6469	1,3751	0,8900	0,9326	0,9995	1,3267	0,9904	0,6570	1,2625	0,7409	0,8476
RL32	1,2240	0,5113	1,8049	1,2812	0,8251	0,6688	1,7314	1,3104	0,5461	1,0864	0,6211	0,8306
RL34	1,2304	0,6207	1,4255	0,9279	0,7783	0,8807	1,3913	1,6962	0,4910	1,1947	0,5542	0,6854

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RL35	1,0403	0,5679	1,6286	1,1970	0,9364	0,5941	1,5751	1,4125	0,4943	1,2033	0,6076	0,8800
RL35A	0,9161	0,6294	1,3821	0,9232	0,7828	0,9415	1,2077	0,9155	0,7595	1,0453	0,7224	0,8615
RL36	1,3854	0,4982	1,7233	1,2625	0,8240	0,6766	1,5714	1,3402	0,4889	1,1778	0,5652	0,8627
RL36A	1,6009	0,6002	1,3429	1,1069	0,9409	0,6601	1,7252	1,5383	0,5994	1,1994	0,6002	0,6827
RL37A	1,1100	0,7612	1,5572	0,8745	0,6780	0,9012	1,1419	1,4472	0,4300	1,1718	0,4683	0,7508
RL38	0,5713	0,6654	1,6366	0,7443	1,2591	0,8126	1,2110	0,7650	0,8448	0,7658	1,7252	1,2797
RL4	1,1718	0,8705	1,5216	1,0584	0,7546	0,9506	1,3018	1,3109	0,3426	1,2875	0,3523	0,9691
RL5	0,8612	0,8330	1,3350	0,9228	0,7172	0,9677	1,1115	1,1513	0,4992	1,0823	0,5046	0,9834
RL6	1,4034	0,8120	1,4889	0,9459	0,8321	0,8821	1,3147	1,4394	0,4359	1,0791	0,4710	0,8821
RL7	1,3449	0,7726	1,8397	1,2124	0,7052	0,8493	1,1203	1,3776	0,4727	1,1131	0,4097	0,7802
RL7A	1,1883	0,7144	1,4842	0,9155	0,8438	0,8671	1,2530	1,4665	0,5713	1,1253	0,5251	0,7900
RL7L	0,4142	0,4410	1,2838	0,4849	0,7320	1,1020	1,0309	1,3366	0,8000	2,0465	0,8665	2,0547
RL8	1,0595	0,9112	1,4482	1,0012	0,7875	1,0225	1,2061	1,3417	0,4751	1,2390	0,4432	0,7378
RL9	0,7369	0,7119	1,2896	0,8236	0,7931	0,7950	1,0359	0,9279	0,7508	1,0781	0,6860	1,6394
RLA0	1,2024	1,1304	0,7695	1,2748	1,1682	1,3109	1,1921	0,9845	1,2138	1,5066	1,0499	1,2682
RLA1	1,2562	0,4710	1,1678	1,7826	1,4570	1,0015	1,6229	0,8795	1,6712	1,2568	1,4034	1,5935
RLA2	1,9288	1,3330	0,5418	1,9812	1,3255	1,7826	1,6087	0,4849	1,2777	0,8645	1,9163	2,7806
RM01	1,0265	1,3109	1,1740	1,2313	1,6237	1,8027	1,8651	0,5603	1,6107	1,1644	1,7586	0,5557
RM02	1,0748	1,0753	1,1820	1,1105	1,3394	1,1250	1,5572	0,9582	0,9922	1,3649	0,7382	0,5716
RM03	0,8933	1,0121	1,0278	0,9635	1,1957	1,1380	1,0864	0,8559	1,2158	0,9488	1,4318	0,8162
RM04	0,8372	1,0426	0,9492	1,3296	1,5066	1,1253	1,5204	0,6818	0,9866	0,8627	1,3202	0,9415
RM09	0,8767	0,9235	0,8987	0,8812	1,2110	1,2336	1,5164	0,7762	1,3684	1,0169	1,4229	0,7152

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RM11	1,5426	1,3952	0,5832	1,3832	1,4975	1,6072	2,4285	0,3593	2,1854	0,6267	3,7777	0,7722
RM12	1,9057	1,2056	0,3953	1,8220	6,3126	2,3683	9,3761	0,0891	5,7000	0,4810	5,1705	1,1491
RM13	1,4834	1,5714	0,7824	1,3050	2,6331	2,2084	3,7233	0,4620	1,2422	0,9370	2,6136	0,7978
RM14	0,9397	1,1105	1,3233	1,0876	1,3402	1,0981	1,7361	0,5013	1,8338	0,9321	1,4302	0,8556
RM15	0,6683	0,8221	0,9058	1,0460	1,1652	0,9269	1,1189	0,9917	1,3402	0,9630	0,9279	0,8661
RM17	1,1232	1,1278	1,3769	0,8327	1,9186	1,2896	2,0547	0,5667	0,9778	0,6904	1,9786	1,2416
RM19	1,1644	1,1300	0,7330	1,1700	1,3957	1,4689	1,5964	0,8096	1,2781	1,0928	1,4889	0,7652
RM22	0,8764	0,6757	0,8916	0,9134	1,3147	0,8879	1,2214	0,9723	1,3538	1,0225	1,3037	0,9055
RM24	1,1860	1,2447	0,4987	0,9406	1,9424	1,4125	2,1976	0,5880	2,1448	0,8550	1,8753	0,8226
RM37	0,8162	0,8884	0,9566	1,0959	1,2909	1,1654	1,4509	0,9543	1,3135	1,0395	1,3189	0,6975
RM38	0,9303	0,9422	1,1288	1,0456	1,1991	1,1571	1,1105	0,9703	1,1888	0,8452	1,4709	0,9989
RM39	1,0904	1,2485	0,6409	1,1639	1,8572	1,5342	2,0049	0,7959	2,2474	1,6099	1,8948	0,7392
RM41	0,8726	0,7921	0,6499	1,1432	2,0079	1,0676	3,5570	0,5811	3,8588	1,3695	1,5066	0,9143
RM43	1,3402	1,2406	0,6818	1,0977	1,9012	1,4007	2,3640	0,4677	1,8135	0,8476	1,3517	0,8217
RM44	0,8461	0,9114	1,0066	1,0049	1,3695	1,0805	1,3425	0,8476	1,5164	1,0698	1,4423	0,6895
RM45	1,0314	1,1700	0,8731	0,8404	1,4277	1,4802	1,3546	0,7214	1,2033	1,0882	1,4520	0,9546
RM46	1,5302	1,3751	0,4927	1,1729	2,1837	1,4285	2,5294	0,3442	2,2843	1,1825	3,2732	0,6484
RM47	0,7692	0,6133	0,9189	0,5672	1,4020	0,7441	1,6179	0,9687	1,4725	1,0627	1,1820	0,7928
RM49	0,8029	0,7214	0,3930	1,1789	2,5147	3,4653	4,2257	0,3037	2,8560	1,7159	2,0338	0,5312
RM55	0,9703	1,7723	0,9150	1,4108	3,4446	1,3722	3,8029	0,2025	3,8029	0,5630	3,0140	0,8723
RMD1	0,9298	1,1866	0,7340	0,8204	0,9616	3,2849	1,6246	0,7599	1,0740	4,6583	1,0631	0,3268
RN213	0,5754	0,4142	0,6575	0,6008	0,6547	0,6428	0,7924	3,2281	0,4974	0,6123	0,4943	4,1519

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RNT2	1,3315	1,1757	1,7245	1,5935	2,0285	1,6662	3,0571	0,3377	2,0117	1,3642	1,7137	0,6847
RNZ2	0,8875	0,8791	0,8952	0,8631	0,5503	3,0283	0,6883	1,1074	0,7012	1,8193	0,8500	1,4041
RO52	1,1179	0,5913	1,4187	1,0506	0,7260	0,4727	0,9488	1,2740	1,7707	0,6002	0,7401	1,9786
RO60	0,4326	0,5046	1,3913	0,8052	1,0963	0,5928	0,9189	1,3703	0,9775	1,3957	0,8884	1,0273
ROA0	1,1083	1,5164	0,8938	0,8983	1,2024	2,4803	1,8323	0,4216	1,1044	1,4763	1,3791	1,2805
ROA1	0,9519	1,2065	0,7517	0,9860	1,3296	2,9825	1,9263	0,6827	0,9455	1,6440	1,6456	1,1757
ROA2	1,1227	1,4472	0,7983	1,0916	1,6557	2,3799	3,2181	0,5786	1,2852	1,6107	2,0582	0,8029
ROA3	0,9055	1,3261	0,9112	0,9209	1,4010	1,6440	1,5251	0,6196	1,1203	1,5665	1,5115	0,8100
ROAA	1,4500	1,2730	0,5888	1,2682	2,1378	2,0657	2,2358	0,4320	1,4673	0,7534	2,1613	1,7117
ROCK2	0,8925	0,6177	1,0043	0,7554	1,2162	0,6835	0,8313	1,0573	1,5302	1,0340	1,1092	0,6025
RPAB1	0,9359	1,2010	0,2929	0,6807	1,1576	1,3569	1,9866	0,8817	1,6376	1,7192	1,9401	0,8067
RPAC1	0,6039	0,6984	0,3631	0,3535	1,4380	2,1103	1,8515	0,9913	1,3189	3,1872	1,2413	0,6289
RPB1	0,7503	0,7291	0,7192	0,5588	0,8457	1,0710	0,9604	1,1773	0,8705	1,4010	1,2124	0,8480
RPB2	0,7856	0,6105	1,1011	0,9999	0,7413	1,0105	0,8226	1,3882	0,6815	1,1456	0,8793	0,9485
RPF2	0,4533	0,5722	0,8764	0,4097	1,1033	1,9843	1,3873	1,0891	0,5139	3,0659	0,7306	1,0359
RPIA	0,6786	0,9696	0,8761	0,8029	1,7004	1,1456	1,8338	0,6503	1,2637	3,3000	0,9384	0,5827
RPN1	1,1500	0,9164	1,0395	1,0483	0,7019	0,9430	0,7405	1,4908	0,8197	0,9922	0,6289	1,2214
RPN2	1,4277	1,1293	1,1384	1,2010	0,4849	1,1504	0,5145	2,1448	0,7207	1,2416	0,6051	1,5196
RPR1B	0,6355	1,0586	0,7263	0,6631	1,6682	4,1991	4,4179	0,5652	1,3476	3,7777	4,5044	0,5133
RRAGB	0,9168	0,7789	1,2819	0,8105	0,9100	0,8925	0,8104	1,1240	0,8251	0,7546	0,8767	0,8609
RRAS	3,3000	2,5053	1,3449	2,9284	0,5603	0,6880	0,1601	1,0668	0,9901	0,9172	0,9055	0,8107
RRBP1	0,8791	0,4073	0,4378	0,7921	1,3722	0,8204	1,4931	1,1677	1,0887	0,8500	2,3300	0,6039

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RRFM	1,2369	1,3219	0,5817	0,8022	1,3315	1,6061	2,8315	0,4473	1,8323	0,4838	1,5051	2,0424
RRP1	0,8807	0,4927	1,5329	0,6902	0,6528	1,0637	1,2585	1,7515	0,5814	1,4709	0,6710	1,0494
RRP12	0,5643	0,5873	0,8248	0,4267	0,4289	1,2330	0,7485	2,3862	0,4781	4,8356	0,5722	2,0465
RRP44	0,4033	0,4770	0,5806	0,3442	1,4132	1,1580	0,9422	1,5918	1,2695	1,7314	1,4482	1,4125
RRP5	0,4256	0,5006	0,7234	0,4349	0,6987	1,1440	1,1028	1,3429	0,9897	1,4310	1,4020	1,4020
RRP8	0,6775	0,5484	0,7658	0,6133	0,8041	1,3476	1,4431	1,3408	0,5026	0,9347	1,1580	1,5164
RRS1	0,3317	0,6701	0,6804	0,3469	0,9813	2,2060	1,4582	1,1203	0,7075	2,8961	0,7625	1,0201
RS10	0,9845	0,8117	1,3555	0,7591	1,1073	1,1362	1,3303	0,7921	0,9269	0,6294	1,0193	1,1820
RS11	0,7802	0,7199	1,2460	0,8503	0,8144	0,9037	0,9802	1,0180	0,7299	0,9999	0,6975	0,9337
RS12	0,8896	1,0043	0,9050	0,8825	1,1372	1,1682	1,4082	1,2477	1,1359	1,5216	0,9459	1,0160
RS13	0,8780	0,5603	1,2356	0,7573	0,9303	0,8084	1,2113	1,3261	0,8333	0,7924	0,8545	0,8109
RS14	0,9004	0,9391	1,2530	0,7750	1,0421	1,2150	1,3097	0,7871	0,9344	0,9147	0,8362	1,2909
RS15	0,9771	0,8000	1,4491	0,9409	0,9291	1,0332	1,0989	1,2777	0,7286	0,7856	0,8153	0,7789
RS15A	0,8435	0,6170	1,0985	0,7695	0,7472	0,9275	0,8483	1,1620	0,9047	1,0490	0,8117	1,0335
RS16	0,7924	0,7286	1,2210	0,8487	0,8668	1,0111	1,0198	0,7587	0,9330	0,8126	1,0049	1,0788
RS17	0,8545	0,8429	1,3143	0,8750	1,0994	1,1359	1,2118	0,7514	0,9771	0,7049	0,7904	1,1585
RS18	0,9150	0,6386	1,3417	0,8317	0,8708	0,9000	1,0740	1,1614	0,7128	1,0193	0,7633	0,8142
RS19	0,9235	0,6775	1,5189	1,1851	1,2805	0,9782	1,5066	0,7569	1,0687	0,4727	1,2017	1,6229
RS2	0,7904	0,8691	1,1926	0,8367	0,7554	1,0611	0,8289	1,0384	0,7234	0,9130	0,6701	1,1957
RS20	0,8011	0,9261	1,2010	0,8929	1,0439	1,0876	1,1271	0,9391	0,9253	1,0146	0,8506	1,0931
RS21	1,6908	1,3002	1,1016	1,3984	3,3878	3,0140	5,6284	0,2101	1,8591	0,3832	2,0465	0,9531
RS23	0,9572	0,6791	1,4592	0,8390	0,7688	1,0403	1,1580	1,0653	0,5986	0,9894	0,5862	0,9802

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RS24	1,2439	0,6307	1,4868	0,9374	0,9150	0,7996	1,2830	1,3086	0,5302	0,9455	0,5424	0,9534
RS25	1,4491	0,5713	1,5450	1,2221	1,0444	0,8944	0,9245	1,0157	0,8274	0,7612	1,3097	1,6009
RS26	1,4335	0,7743	1,4151	0,9886	0,9469	0,9527	1,6736	0,9066	0,7025	1,0069	0,5377	0,7052
RS28	1,6573	1,8529	1,6255	2,0251	2,8697	2,3359	5,0748	0,1311	1,8255	0,8217	2,4452	0,8438
RS29	0,8661	0,3309	1,4215	1,0117	0,8980	0,6939	1,0523	2,0510	0,8345	0,7019	1,1571	1,3838
RS3	0,8095	0,8601	0,9468	0,7537	0,9384	1,2065	1,0506	0,8348	0,9970	1,0285	0,9355	1,0627
RS3A	0,7705	0,8205	1,1900	0,8339	0,8109	1,0490	1,0201	0,9673	0,7162	1,0312	0,6966	0,9312
RS4X	0,7732	0,7234	1,0997	0,9295	0,8204	0,8761	0,9110	1,1632	0,7900	0,9450	0,7004	1,1549
RS5	0,9312	0,6445	1,1342	1,0149	0,6336	1,0668	0,7294	0,9995	0,7645	1,1232	0,7069	1,3586
RS6	0,9897	0,8529	1,1921	0,8433	0,8959	1,0499	1,3350	1,2342	0,5196	1,2763	0,4300	0,8433
RS7	0,8384	0,7941	1,2248	0,7989	0,8987	1,0473	1,0230	0,9459	0,7757	0,9444	0,7688	1,1965
RS8	1,1690	0,8598	1,4796	1,1011	0,7072	1,0416	1,2597	1,3533	0,4132	1,2020	0,4142	0,8265
RS9	0,9084	0,8084	1,2231	0,9913	0,7333	1,0121	0,8292	1,1108	0,6654	0,9364	0,5609	1,0769
RSMN	0,7919	0,9492	1,1020	0,7700	1,3267	1,5890	1,5051	0,7089	1,0329	1,4665	1,4539	1,2625
RSSA	1,1271	0,9720	0,8043	1,0340	1,3037	1,4529	1,4665	1,0259	1,1718	1,2939	1,0374	1,1376
RSU1	1,6897	1,5240	1,6099	1,4998	2,3498	0,8284	1,2017	0,5139	0,9279	0,7180	2,0975	0,6717
RT02	0,5073	0,7382	0,7401	0,8862	1,0335	1,2695	0,8162	1,2959	1,6319	0,9720	0,8292	1,0143
RT05	0,8854	0,9047	1,2153	0,9696	1,0740	0,8726	0,8584	1,1883	1,0959	0,9657	0,4829	1,2006
RT07	1,1736	0,6070	0,6769	0,5581	1,3468	0,9076	1,0645	0,9746	1,7515	0,8875	0,7012	1,5150
RT09	0,5949	0,5980	1,1462	1,0748	1,2104	1,0604	1,0157	1,0152	1,7536	0,8480	0,6954	1,0591
RT10	0,8025	0,6683	0,7180	1,0845	2,5294	1,2976	1,2980	0,9107	4,5044	1,0211	1,1332	0,5609
RT14	1,0433	0,6970	0,9228	0,9066	1,4914	0,7199	1,0687	1,0193	1,9935	1,0456	0,6891	0,6368

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RT17	0,6211	0,4421	1,4132	1,3508	1,5890	0,7881	1,7692	0,7812	2,5334	0,6780	0,9948	0,9582
RT22	1,0381	1,1473	0,6185	1,4455	1,6590	1,6941	1,4592	0,8506	2,5236	1,6456	1,0911	0,9543
RT23	0,8193	1,3425	0,4486	1,4423	2,4872	1,7233	1,7586	0,5046	4,2257	1,0301	1,0058	0,8548
RT27	0,6055	0,8771	0,4881	1,0805	1,1049	1,1590	0,7856	1,4048	1,6609	1,1033	0,6875	1,2319
RT28	0,6729	0,9344	0,8281	0,8412	1,8323	1,5550	1,2342	0,7757	2,5909	1,6759	0,7894	0,9076
RT29	0,7919	0,7523	0,8433	1,0458	1,2454	1,1660	0,7970	0,9922	1,7928	1,1227	0,6978	1,1597
RT31	1,0591	1,3249	0,3796	1,3032	2,9985	1,6319	1,1076	0,5643	3,2732	1,0676	0,8274	1,2326
RT34	0,6402	0,7148	1,1481	1,0193	1,0353	0,9807	0,7315	0,9109	1,4482	0,8993	0,6636	1,6440
RT35	0,8089	0,9819	0,8000	0,7517	1,7536	1,0963	0,7757	1,1846	1,3799	0,8761	0,9295	1,1746
RTCA	1,3760	1,4380	1,0621	1,1660	1,1227	0,9185	1,1372	0,7490	1,3525	1,3812	1,4010	1,0027
RTCB	1,2995	1,3340	0,9138	0,9355	1,4108	1,4733	1,3449	0,7578	1,2536	1,4229	1,2214	1,0676
RTF2	0,3631	0,4493	0,9337	0,2236	1,3952	1,3791	2,5981	1,0714	1,2104	1,0558	2,0285	0,8758
RTN3	1,7898	1,6353	0,9794	1,3670	0,3816	1,2248	0,4061	2,2843	0,4184	1,2896	0,3301	1,4632
RTN4	1,4665	1,4187	1,2812	1,3919	0,5171	0,7016	0,3718	2,2021	0,5846	0,6459	0,3268	1,6456
RTRAF	1,3062	0,9377	0,9047	1,0920	1,7851	1,0757	1,3026	0,7338	1,3075	1,1337	1,1695	0,8665
RU17	0,2575	0,2065	0,8029	0,4256	0,8493	0,4719	0,6250	8,4445	0,7122	1,4108	1,0010	0,5187
RU2A	1,1571	1,1905	0,8493	1,1057	1,6545	1,4347	1,8114	0,5006	1,0788	0,9282	1,7640	0,9459
RU2B	0,7569	0,7806	0,6669	0,6601	1,4769	1,6962	2,3105	0,6150	1,0938	1,0353	1,9057	1,2001
RUFY1	0,7012	0,6298	1,2181	0,8618	0,9661	0,6580	0,8645	1,4310	1,1820	0,7954	0,7452	0,8487
RUVB1	0,7531	0,9459	0,7546	0,8821	1,1432	1,9401	1,4743	0,9894	1,2883	2,4122	1,2091	0,9377
RUVB2	0,6540	0,8412	0,8849	0,6688	1,0174	1,5488	1,2632	1,3387	1,0810	2,0615	1,0611	0,9073
RUXE	0,8829	0,6705	0,9155	0,3317	0,8745	2,6931	1,0087	0,8132	1,2403	2,8315	2,1548	0,4533

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
RUXF	0,6322	0,9269	0,4525	0,8871	1,1203	1,7174	1,4255	1,4335	1,4132	2,3214	1,4146	1,5224
RUXG	0,8708	1,5189	1,0899	0,9807	3,3775	4,3425	8,4445	0,5196	1,4619	1,2496	2,5092	0,6883
S10A4	2,3359	1,3165	3,0405	1,8910	1,3546	0,4872	2,5053	0,4556	1,0584	0,6207	0,9209	0,7192
S10A6	1,5714	1,0403	0,9485	1,0683	4,6583	0,7539	2,0679	0,4910	4,7673	0,5503	3,2849	2,7250
S10A8	0,6649	0,2369	1,0656	0,7802	1,7826	0,6002	3,4933	4,1099	0,5020	0,4982	0,2633	4,5044
S10A9	0,4624	0,1311	0,3317	0,5318	3,3148	0,7677	7,4825	1,6698	0,4903	0,4667	0,3317	5,5139
S10AA	1,2724	1,5383	2,0848	1,6773	2,2435	0,5031	1,2819	0,7685	0,7806	0,2192	2,0158	1,7192
S10AB	0,3992	0,3845	0,4184	0,5031	3,1225	1,3733	1,2948	0,4742	6,3126	0,8229	3,5148	4,3425
S10AE	1,8836	1,3710	0,3571	1,9081	1,0868	1,2397	1,0126	0,7607	0,9209	0,8955	0,6008	2,4653
S12A2	1,1620	0,7085	0,7218	0,7765	0,2652	0,5520	0,7260	5,9950	0,3386	0,7929	0,7520	2,2679
S23IP	0,7263	0,8795	1,0366	0,7983	1,0066	0,8918	1,1980	1,0370	0,8990	0,8526	0,8539	1,0631
S26A3	2,3799	6,4906	1,9726	1,9146	1,6636	1,2124	0,8330	0,9948	0,4378	0,7315	1,1028	0,6348
S35A4	1,4756	1,5577	0,9298	2,4452	1,7305	1,6673	1,3183	0,3718	1,9623	0,6895	1,1076	0,9734
S61A1	1,2605	0,8778	1,0736	1,1571	0,5241	0,8466	0,4155	2,2474	0,6185	0,9253	0,4312	1,5867
SAC1	1,4310	1,3459	1,3610	1,4962	0,5390	0,9279	0,5209	1,5751	0,7812	0,8520	0,4656	1,0743
SAE1	0,5397	0,8643	0,9473	0,6445	1,2617	1,9366	1,3555	1,0842	1,2236	2,6581	1,6353	0,8190
SAE2	0,5038	0,8093	0,8631	0,5596	1,0468	1,8049	1,2330	0,8791	1,1783	2,4169	1,7989	0,8207
SAFB1	0,4640	0,2404	0,4598	0,5880	1,1602	0,9050	1,3213	2,2984	0,9485	2,1128	1,4756	0,6381
SAHH	0,5811	0,6605	0,7333	0,5051	1,2264	1,8472	1,8387	0,9374	1,3675	1,2703	1,6338	1,3310
SAHH2	1,1789	1,0431	1,3219	0,8955	0,8671	0,7607	0,8908	1,3799	0,8825	0,5846	1,0810	0,5321
SAHH3	2,6777	3,5402	2,1316	3,9727	0,5806	0,8265	0,8738	0,5692	1,0408	0,3845	0,6368	0,5933
SAM50	1,0460	1,2862	0,9531	1,2605	1,2508	1,0230	1,1362	0,9010	1,6636	0,8005	1,4962	0,8955

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SAMH1	1,1061	1,3538	1,9532	1,0989	0,8925	0,4974	1,5259	1,2098	0,5542	1,0002	0,4462	1,4509
SAMP	1,5964	0,8011	6,6661	1,5665	1,1700	0,3938	0,7591	0,7122	1,3594	0,7089	1,2643	0,9160
SAP	1,0431	1,2557	1,5314	1,7458	0,6929	0,9845	0,9095	0,6705	0,7892	1,0027	0,9886	2,0679
SAP18	1,3630	1,5951	1,0002	1,5867	2,2797	2,4285	3,2732	0,3207	1,3004	0,9109	2,1785	1,3152
SAP3	1,9186	1,7941	1,9031	1,5832	2,0510	0,4742	1,1225	0,7465	1,5964	1,4118	0,5469	1,4857
SARNP	1,2268	1,4409	0,8144	1,2369	2,3214	2,1883	3,2109	0,3992	1,5534	1,1065	2,0795	0,7520
SART3	0,6676	0,6455	1,0810	0,5862	0,8965	1,0541	1,0621	1,1321	1,0464	1,0882	1,9680	0,7306
SATB2	1,7018	2,7010	0,3168	1,2759	1,3026	2,7250	0,9917	0,3558	1,7757	3,2181	2,0704	0,2766
SBDS	0,9076	1,0453	0,9696	0,8039	1,1820	0,9531	0,9073	1,3002	1,7544	1,5442	0,8975	1,0834
SBP1	2,7806	3,6641	2,0738	3,0946	0,3023	0,6105	17,8729	0,8803	0,5862	0,2553	0,9195	0,3832
SC11A	1,6420	0,8851	1,5291	1,3649	0,5219	0,7820	0,3327	2,7250	0,5078	1,3289	0,3845	1,9146
SC11C	3,9035	2,0465	2,7250	3,2181	0,4556	0,9726	2,4803	0,6900	0,2273	0,3062	0,9970	0,6666
SC16A	0,5901	0,7503	0,8745	0,6031	0,9161	0,9073	1,2369	1,0911	0,9980	0,6791	0,9837	1,3889
SC22B	1,4138	1,2038	1,3275	1,3555	0,4120	0,6146	0,4020	2,6411	0,5424	0,7778	0,4958	1,3715
SC23A	0,8452	0,6289	0,8754	0,6422	0,9595	0,6791	0,8761	1,5534	0,8512	0,5827	0,8438	0,9913
SC23B	0,7616	1,0797	1,1083	0,7832	0,7523	0,7573	0,8983	1,4619	0,8429	0,7189	1,1866	1,5506
SC24C	0,9488	0,8661	1,0805	0,9381	0,7712	0,6123	0,8563	1,4529	0,9610	0,6991	0,8089	1,3859
SC24D	1,0487	0,7645	1,2883	0,7378	0,9552	0,6196	0,7578	1,8734	0,5853	0,5520	0,9134	0,8983
SC31A	0,9922	1,1225	0,9198	0,8778	1,1311	0,7970	1,0773	1,1905	0,8520	0,8075	1,1124	0,9565
SC61B	1,5918	0,7802	1,3026	1,5267	0,6044	0,9673	0,4640	1,0931	0,7085	0,7584	0,4910	2,1706
SCAM2	1,9761	2,4717	1,7428	1,9235	0,3753	1,2857	0,2159	2,3799	0,3195	0,9406	0,2809	1,0753
SCAM3	1,2500	1,0255	1,8877	1,0416	0,5026	1,2550	0,3005	3,8029	0,4202	0,9802	0,1824	2,0296

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SCD	0,9882	0,8240	0,8563	0,8262	0,9738	1,0198	0,9613	1,4440	0,8356	0,8987	0,9807	0,9147
SCFD1	0,9665	1,0645	1,1419	0,9347	0,7405	0,9543	0,9959	0,9168	0,9661	1,4985	0,8441	0,7765
SCLY	1,1016	1,4034	1,2781	1,2104	1,4355	1,0433	1,0468	0,6688	1,1282	1,6941	0,8668	1,8515
SCMC1	1,3486	1,5150	0,8100	1,1673	1,8240	0,7030	1,0366	0,8193	2,7660	1,0318	2,6224	0,5901
SCOT1	2,3024	3,2181	2,0158	1,5204	0,6008	1,1846	0,5581	0,6710	0,7448	0,4751	1,0381	0,2842
SCP2	1,9509	1,8614	0,4770	1,5178	2,0816	0,8390	1,0781	0,5429	2,1668	0,9492	1,7146	0,8292
SCPDL	0,6503	0,9741	1,2852	0,8652	1,3710	1,1893	0,6303	1,0309	1,3889	1,1988	0,6055	1,0616
SCRB2	1,9453	1,6992	1,2390	1,8614	0,4267	1,0460	0,2404	2,0795	0,3783	0,9158	0,6766	1,4196
SCRN1	0,7863	0,9478	1,5224	0,5956	1,5373	0,9824	1,1957	0,8687	1,4262	1,5681	2,0079	0,4432
SDCB2	1,1783	0,7475	0,4650	0,8034	10,6466	0,8506	0,4849	0,5282	4,8356	0,4903	0,9047	1,5251
SDF2L	1,2124	0,6021	1,7851	1,3097	1,0269	0,3783	2,1579	0,9708	0,8421	0,6710	0,6493	1,0384
SDHA	0,6469	1,4689	1,3882	1,2046	0,8645	0,7534	1,1562	0,7781	1,8672	0,9073	1,4077	0,9130
SDHB	0,5336	1,4310	1,3984	1,2326	0,9766	0,6959	1,0607	0,8313	1,8049	0,8281	1,4601	0,8679
SEC13	1,1627	0,8668	1,2718	0,9397	0,9939	0,9436	0,5986	0,9534	1,0497	0,8738	1,0714	1,3109
SEC63	1,0139	0,3282	0,9240	1,2718	0,8884	1,1057	0,4082	2,2637	0,7928	1,3733	0,5968	1,5951
SEH1	0,6294	0,7548	1,1432	0,5630	0,9095	1,2255	1,0860	1,1866	0,8089	1,1740	1,1513	0,8253
SEP10	1,1203	1,6099	1,6923	1,0938	1,3344	0,7700	0,9309	0,8603	1,9379	1,7245	1,5150	0,6283
SEP11	1,1509	1,1675	1,0845	0,9543	1,1359	1,1129	1,4834	1,2889	0,6368	1,0769	2,3422	0,3658
SEP15	1,1359	1,4842	1,0963	1,1115	1,1465	0,7653	1,5022	1,1562	1,2231	1,4733	0,8987	0,5621
SEPT2	0,8327	1,1722	1,3574	0,9534	1,0483	0,8059	1,2550	1,0728	0,9540	1,0092	1,4639	0,5162
SEPT6	1,0517	1,2416	1,9786	1,6825	0,8487	0,4192	2,1941	1,4034	0,2532	0,8674	1,2150	0,7859
SEPT7	0,8871	1,1590	1,3375	0,9531	1,0816	0,8681	1,3743	0,8854	0,9466	1,0439	1,6745	0,4519

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SEPT8	0,6002	0,8217	1,2133	0,5525	1,4756	0,8138	1,5059	1,6745	1,4931	0,9027	1,4509	0,5510
SEPT9	1,1957	1,1840	1,2138	1,2168	1,1521	0,7978	1,3952	0,8289	0,9943	0,8678	1,2862	0,9295
SERA	2,2259	1,8855	2,2722	1,6032	0,2842	0,4421	3,0405	0,5377	0,5630	3,9727	5,5139	0,6669
SERPH	0,2604	0,4391	0,3684	0,3005	1,5196	1,3760	1,0942	1,2104	0,8719	1,1677	1,1157	0,7863
SERV	0,4620	0,3718	0,5710	0,6123	0,4585	1,1888	1,7428	1,0473	0,5057	3,1225	3,3878	3,3473
SET	0,7418	0,8674	0,6445	0,6484	0,8452	2,2294	1,7677	1,2690	0,8812	2,0582	1,7393	0,7526
SETD3	1,0801	0,9279	1,1105	1,1682	0,9185	1,0763	0,7712	1,5041	0,5727	0,6322	0,7093	1,1401
SF3A1	1,0456	1,2167	0,7619	1,0040	1,5032	1,8010	1,7959	1,0265	1,3173	1,8734	1,8010	0,9665
SF3A2	0,8395	1,3476	1,5022	0,9577	1,0538	1,4931	0,9824	0,7472	0,8681	0,5941	1,9424	1,2174
SF3A3	0,7294	0,8915	0,8891	0,7692	1,0901	1,2781	1,3116	1,1921	1,1432	1,6164	1,4132	0,8933
SF3B1	0,7157	0,7133	0,9370	0,7941	0,6775	1,1484	0,7653	1,6609	0,7625	1,4048	1,0214	1,1065
SF3B2	0,6923	0,4462	0,5520	0,7214	1,4404	1,1970	1,4440	1,8614	1,0911	1,7851	1,4091	0,6558
SF3B3	0,6289	0,7599	0,8426	0,6218	0,7941	1,2304	0,9041	1,3604	0,8745	1,3004	1,2724	1,0066
SF3B4	0,8821	1,0788	0,6970	0,6250	1,3776	1,3630	1,7870	0,7681	1,0946	1,6590	1,3984	1,3529
SF3B6	0,9622	0,7945	2,3183	1,4004	1,1916	0,3037	4,3425	1,2086	1,7477	0,7443	3,2281	2,3862
SFPQ	0,7162	0,9226	1,0348	0,6966	0,9112	1,5267	1,2360	0,9401	0,7879	1,4700	1,1100	0,7989
SFXN1	1,1311	1,2190	0,5209	1,0558	1,2056	1,4158	1,0054	0,5708	1,5178	1,2868	1,8984	1,8441
SFXN3	0,6590	0,8523	1,0494	0,9206	1,1259	0,8025	1,0876	0,7735	1,5550	1,2024	1,7305	1,0269
SGPL1	0,8536	0,8745	0,9778	0,9047	0,6641	0,6015	0,8306	1,0880	0,9933	0,8407	0,4692	1,6353
SGT1	0,5774	0,7692	0,3963	0,6116	3,4653	1,5216	2,0848	1,0222	2,0975	1,5059	1,1632	1,2434
SH3G1	1,0453	1,0860	0,9134	1,1172	2,4452	1,1679	1,3665	0,5145	1,6237	0,7016	1,4700	0,8526
SH3K1	1,6456	1,9379	0,9723	1,4592	1,0710	4,8356	1,3807	0,5107	1,2759	0,5006	0,8793	0,8778

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SH3L1	2,0424	1,6545	2,3214	1,7192	2,3561	0,8213	5,4416	0,1437	1,2976	0,5672	2,7403	0,5418
SH3L3	1,3032	1,5640	1,1673	1,2186	2,8961	0,7299	2,0738	0,4872	2,6331	0,4999	1,4029	1,1316
SHFL	1,2682	1,2360	1,7219	1,5542	1,0736	0,5073	0,6218	1,1473	0,7884	0,3458	0,9635	0,9303
SHIP1	0,5350	0,5571	1,3517	0,6717	1,0433	0,8871	1,0485	0,8104	1,2718	1,0165	1,1673	1,5984
SHLB1	1,2763	1,6179	1,1639	1,0942	1,3500	0,7465	1,2210	1,0058	1,3152	0,8087	1,0599	0,9002
SHLB2	1,2542	1,7439	1,6107	1,3375	1,3654	1,0567	1,6420	1,0314	1,3574	0,6683	0,7856	0,7546
SHOT1	1,2086	0,7866	0,9330	0,7069	1,1172	1,1275	1,6130	0,7162	0,9178	2,2722	1,2313	0,5096
SIAE	1,6980	3,0659	1,5640	1,6376	0,6230	0,7757	1,0163	0,8925	0,6445	0,8572	0,9802	1,5735
SIAS	1,4570	2,7250	1,5630	1,4639	0,7448	0,7662	1,1321	0,8117	1,0963	0,9124	1,1660	0,7012
SIN3A	0,6428	1,0309	0,6329	0,8153	0,7330	1,1203	1,0163	1,2632	0,6329	1,5231	1,2605	1,1521
SKIV2	0,7700	0,8153	0,9558	0,6987	0,7061	1,1957	0,9195	1,3135	0,8908	1,0185	1,0736	1,2268
SKP1	1,2069	1,1484	0,8461	0,9344	1,1212	1,1597	1,4210	1,3037	1,0230	1,2520	1,0647	0,9080
SKT	0,5986	1,2812	0,8015	0,4640	1,8948	0,9759	2,1157	0,7479	2,1548	1,1278	1,6045	0,3062
SLIRP	1,2967	1,7738	0,6070	1,5059	3,2109	2,4591	2,5714	0,3953	3,4446	0,7472	2,0182	1,0092
SLK	1,0278	0,5121	0,8668	1,1536	1,1830	0,4519	1,2653	2,3498	1,1513	0,8113	0,9586	0,7186
SMAP	0,2553	0,3867	0,1932	0,4982	1,2268	1,9099	1,9314	1,6992	1,0845	3,3634	2,3465	1,0421
SMAP1	1,0523	1,3859	1,2296	1,4285	1,4187	1,1991	1,2020	0,8200	1,0701	0,5295	0,7783	0,8158
SMC1A	0,4710	0,3658	0,8107	0,5223	1,0111	0,9635	0,9778	2,0285	0,9291	1,3769	1,6636	0,4787
SMC3	0,8745	0,4508	0,9813	0,8829	1,1846	1,1265	1,1131	1,5141	1,0269	1,8503	1,5851	0,4810
SMC4	0,5145	0,2192	0,5251	0,4881	0,6827	1,4769	0,8259	3,1225	0,6991	1,8529	0,6943	0,6553
SMCA4	0,4184	0,2343	0,4820	0,4020	0,9058	0,8598	0,7253	2,6331	0,7828	1,7692	1,3449	0,4936
SMCA5	0,5370	0,6998	0,8429	0,4894	0,7199	1,4491	0,9248	1,8010	0,6621	1,5851	1,0855	0,8000

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SMCE1	1,7607	0,8556	0,4546	0,9644	1,4717	3,0405	2,1233	0,5767	1,2406	1,9532	1,6698	0,4438
SMD1	0,6487	1,0883	1,4717	1,0079	0,8327	1,4020	1,1181	0,5713	0,8490	1,0030	1,2515	0,8941
SMD2	0,7716	0,8896	1,4029	0,8138	1,1146	1,2020	1,5772	0,6614	1,0728	1,0269	1,0880	1,1452
SMD3	0,7560	0,6825	1,5073	0,9330	1,2210	1,0329	1,7544	0,7389	1,2086	0,9822	1,5224	1,3116
SMHD1	1,5563	1,5964	1,7506	1,3615	0,8392	0,8983	1,1794	0,8764	0,6786	1,1916	0,9089	0,7961
SMRD2	0,7468	1,0955	0,7578	0,6381	0,8612	1,5974	1,1410	0,8412	0,8700	1,4547	1,3722	0,8093
SMTN	2,2722	1,5251	2,6136	2,0007	3,8260	0,6514	0,5922	1,2605	0,2633	0,5187	0,9669	0,2713
SMU1	0,5434	0,6854	1,0193	0,6025	0,9298	1,1131	0,9929	1,3116	1,0108	1,2574	1,3152	1,0030
SNAA	1,1097	1,2429	1,1654	1,1265	1,2797	0,9172	1,0207	0,9552	1,1602	0,7907	1,1837	0,9195
SNAG	0,9480	1,1957	0,4450	0,8333	1,6144	0,8401	1,1124	0,7743	1,5488	1,4440	0,8367	1,3799
SND1	0,7057	0,6625	0,8821	0,5295	1,1620	1,0656	1,1108	1,5267	1,1144	0,9850	0,8238	1,1321
SNF8	1,2174	0,8923	1,2568	1,3130	1,0359	1,4940	0,8547	0,8529	1,1530	0,9970	1,1172	0,5107
SNG2	1,0965	1,1614	0,8986	0,9506	0,5968	1,5714	0,5564	1,9099	0,6723	1,2013	0,3409	2,0007
SNR40	0,7900	1,0911	0,6386	0,7100	1,2382	1,6338	1,8348	0,8253	0,8884	1,9163	1,3966	0,9138
SNRPA	0,6987	1,0074	1,0728	0,8067	1,0834	1,7692	1,5171	0,7580	0,9729	1,1368	1,3417	1,1108
SNTB2	1,8855	1,8484	2,4206	2,1883	1,0668	0,5748	0,4982	1,5051	0,4958	0,4698	0,7133	0,5336
SNUT1	0,6084	0,8364	1,0426	0,7747	0,9217	1,2610	1,0152	1,1181	0,7069	1,0499	1,1846	0,8268
SNUT2	0,4267	0,8390	0,6250	0,8168	0,6679	1,2496	0,7152	1,7245	1,0757	0,6911	1,5098	1,5974
SNW1	0,5302	0,9726	0,7323	0,5251	1,0805	2,1065	1,1722	1,1235	0,9150	1,4394	0,9469	0,8891
SNX1	1,4639	1,3665	1,2439	1,3104	0,8691	1,1028	0,9882	1,0149	0,7291	1,2126	0,9367	0,6880
SNX12	1,2485	1,2001	0,8471	1,0494	1,4491	0,8900	4,7071	0,5336	1,2221	0,5814	2,0916	0,5814
SNX2	1,1608	1,4632	1,4962	1,2610	0,7495	0,8351	1,1293	0,8109	0,8072	1,0058	1,0554	0,8754

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SNX3	1,8484	1,6272	1,7658	1,5681	2,2215	1,5807	2,5374	0,2487	1,2416	0,8213	1,0318	0,8744
SNX4	1,1376	1,4817	1,0631	1,0757	1,0931	1,0290	0,9661	0,9626	1,0453	0,9790	1,0586	0,4640
SNX5	1,2665	1,3569	1,3929	1,2422	0,7780	0,9312	1,2046	1,0834	0,8184	0,7144	1,2167	0,8336
SNX6	1,3569	1,4500	1,6179	1,4196	0,8281	0,8207	1,0297	0,9248	0,7688	1,3604	0,8678	0,7049
SNX9	0,8910	1,1888	0,9857	0,8089	1,8275	1,1585	1,1401	0,6742	1,5465	1,0097	1,5640	0,6298
SODC	1,5851	1,0384	1,6237	1,7233	1,3901	0,7061	2,0615	0,4838	2,1579	0,6570	1,3366	1,4574
SODE	3,3775	2,5661	5,1705	4,7673	2,1548	0,4992	0,9741	0,4006	0,3074	1,0842	2,5053	0,3168
SODM	0,6911	0,9455	0,8990	0,7875	4,7071	1,2761	1,7536	0,3426	1,8484	0,9763	1,2348	2,4122
SORCN	2,1488	2,4993	0,9726	2,4591	1,6573	1,8441	1,8297	0,4894	1,4632	1,5582	1,5832	0,4082
SP100	0,4508	0,6991	0,9824	0,5407	1,1181	0,5901	1,2763	1,3517	0,7199	0,9607	0,9202	1,4118
SP16H	0,3268	0,1972	0,3783	0,3235	0,6463	0,7866	1,0089	5,0748	0,7392	3,4933	1,5984	0,4838
SPB6	1,4440	1,1368	0,9691	1,1632	0,8289	0,6342	1,4318	1,4717	0,9377	0,3268	1,1304	1,2056
SPB9	0,5692	0,7564	1,7493	0,9488	1,3476	0,5258	1,4873	1,2010	1,0981	0,6105	0,7405	1,6179
SPCS2	2,0704	1,3966	1,6573	1,7851	0,4256	0,8281	0,7716	1,3375	0,3930	0,9000	0,4202	1,1768
SPCS3	2,2294	1,1491	1,8636	1,8365	0,5418	0,8668	0,8372	1,0304	0,4585	0,7172	0,6064	1,1860
SPD2B	0,2445	0,3074	0,4473	0,2943	1,2605	0,8429	0,7677	2,2599	1,5105	0,9591	0,6322	0,7612
SPEB	1,3429	1,0668	0,3971	1,3075	2,4947	1,6532	2,1301	0,6804	3,5148	2,0229	3,9442	0,8367
SPEE	0,5187	0,5026	1,0152	0,4820	1,2138	1,1004	1,0058	1,3715	0,8971	1,4302	0,6991	1,0653
SPHM	1,7989	2,0285	1,9163	1,7723	1,9786	0,6998	1,3722	0,5550	1,0563	2,6331	1,9659	0,2159
SPNS1	0,2192	0,5576	0,5006	0,2842	3,0659	1,5073	0,8197	0,9095	2,4285	1,2006	1,3281	0,4894
SPRE	1,3966	1,7103	0,4438	1,3977	2,6931	1,8338	0,9886	0,5078	5,8625	0,8656	1,7870	1,1695
SPS1	0,9485	1,2439	0,7172	0,9766	1,7586	1,4292	1,8695	0,8556	1,3620	4,3425	1,4431	0,8903

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SPS2L	0,6105	0,7918	0,3885	0,5413	0,9124	0,7580	0,9868	1,3807	0,8948	0,8971	1,0692	1,2557
SPSY	0,6307	1,0473	0,7666	0,7093	1,0238	6,4906	1,1860	1,0781	1,2313	0,8493	1,1804	1,0719
SPT6H	1,7361	0,5692	2,9363	0,7907	0,5038	0,6560	1,3050	1,3901	0,5113	1,1271	1,4779	1,0972
SPTA1	5,4416	1,0868	3,4933	1,1396	0,4640	0,6904	0,7812	0,7107	0,6273	0,7573	0,5006	1,2069
SPTB1	5,2878	1,2838	3,1225	1,2819	0,3442	0,6631	0,8048	0,7253	0,4802	0,8900	0,5888	1,2390
SPTB2	1,2477	1,1708	1,6636	1,4146	1,0977	0,9746	0,9857	0,8153	1,0842	0,8404	1,2653	0,8384
SPTC1	0,7152	0,8858	0,7950	0,9220	4,9627	0,9572	0,5531	1,3219	2,3214	0,9558	0,5196	0,8900
SPTC2	1,5281	1,1020	1,1556	1,4509	0,4692	1,4248	0,4656	1,5171	0,9004	1,0040	0,6191	2,1157
SPTN1	1,3859	1,6941	1,7337	1,5251	1,2665	1,1304	1,2196	0,7392	1,2162	0,9534	1,3635	0,8671
SPYA	0,8603	0,1374	0,7750	0,6654	1,4071	0,5013	0,7177	1,2124	1,5735	1,4041	2,4717	4,2744
SQOR	2,9581	3,4446	1,6468	2,5714	1,8457	0,4936	0,9904	0,4810	1,7213	0,5684	0,8452	1,0381
SRBS1	2,6224	2,8560	2,4169	2,5053	6,2006	1,3310	1,0797	0,6445	0,6164	0,6523	2,1233	0,3223
SRBS2	2,8007	2,5435	4,8356	4,1519	0,5832	1,1491	0,6693	0,4999	0,3700	0,6348	1,0309	0,4759
SRC	0,9017	1,1456	0,8401	0,9041	0,9850	1,5251	0,9209	1,0523	0,8067	2,2843	1,1789	0,5962
SRC8	1,0451	1,3580	0,4256	0,9429	2,3970	1,2904	1,3281	0,8526	1,5196	1,1746	1,0453	0,9588
SRP14	0,8300	0,8438	1,3715	0,9523	1,2413	1,0010	1,4673	0,5968	0,9649	0,8668	1,5904	1,0290
SRP54	0,8938	0,9850	0,8944	0,9430	1,0139	1,4682	1,1639	0,8390	1,1456	1,1288	1,1130	0,9027
SRP68	0,7578	0,7832	0,9377	0,6827	0,8441	0,9723	0,9897	0,9209	0,9061	0,9089	1,0426	1,3018
SRP72	0,7222	0,7429	1,1530	0,6643	0,8148	1,1023	1,0458	0,8281	0,7924	0,8598	1,0201	0,9995
SRPK1	0,5941	0,8052	0,6863	0,8941	0,8838	3,2281	0,6594	1,5426	0,5638	2,3024	0,6031	1,2580
SRPRA	0,8351	0,4742	0,8700	0,8523	0,7385	0,7294	0,7030	2,1301	0,8390	0,7681	0,5581	2,1837
SRPRB	1,3889	1,2280	0,8376	1,1736	0,4796	1,8484	0,5295	2,1668	0,5968	1,2280	0,3223	1,6123

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SRRT	0,3783	0,3700	0,5862	0,6051	1,3642	0,6402	0,9291	3,6641	1,2730	0,9330	1,3760	0,4174
SRS10	0,6751	0,9240	0,5913	0,5542	1,2077	1,3812	1,6107	1,4423	0,8536	2,2021	0,9980	0,8915
SRSF3	0,1537	0,0891	0,2652	0,1210	0,6111	0,6854	0,7373	14,7093	0,9073	2,7660	0,9610	3,6880
SRSF9	0,9558	1,3649	0,6303	0,8132	1,2515	2,6136	1,7213	0,8612	1,5189	1,8753	1,2748	0,7080
SSBP	0,9954	0,8637	0,5975	0,9286	6,9252	2,4122	2,7403	0,3023	9,3761	0,9644	2,1668	0,9943
SSDH	1,0259	1,5373	1,4914	0,9726	0,9720	1,5392	2,1706	0,4073	1,8515	13,4254	2,3605	0,4155
SSF1	0,9523	1,0656	0,9886	0,7475	1,8027	1,5141	0,8476	1,1053	0,6257	1,2585	0,8229	0,7875
SSH3	1,2403	1,7959	1,1359	1,4779	0,9572	0,9017	1,1718	1,1965	0,7700	0,6433	2,1883	0,4889
SSRA	1,3347	1,0381	0,7207	1,2336	1,4500	0,9901	1,7266	0,7291	1,7826	0,6605	1,0977	0,8503
SSRD	1,0855	0,9143	0,8601	0,8376	0,9422	0,8910	0,8758	1,1660	0,9374	0,8903	0,9114	1,1543
SSRP1	0,2652	0,8603	0,6523	0,5370	0,3930	1,0946	0,8980	2,0975	0,6422	8,0055	0,7595	1,1530
ST01	0,9232	1,2118	1,1136	0,9712	1,2763	2,3465	1,8365	0,6414	0,8903	1,9288	1,3116	1,0244
ST14	2,0079	2,3024	1,3728	1,5373	0,6278	2,1009	0,9089	0,8048	0,6463	1,4431	1,0083	0,7338
ST1A1	2,8485	2,5147	1,7033	3,1076	0,8339	0,0650	0,5139	0,6307	1,3984	0,3938	0,9370	3,9035
ST1A4	2,4071	2,1378	1,0069	3,1690	2,1883	0,4698	2,6581	0,5087	2,2895	0,4781	0,7830	2,6187
ST1B1	5,1705	7,2730	1,7972	5,2878	0,7207	0,9164	1,4187	0,4820	1,7219	0,2604	0,5986	0,3097
ST2B1	0,3469	0,3767	0,7085	0,1050	4,3425	1,7361	1,3104	2,0547	4,5324	0,8356	0,6580	0,7732
STA10	1,5392	1,6861	1,4138	1,0860	0,6558	1,7146	0,4202	1,4029	0,6373	1,5240	0,5662	0,5613
STAB1	2,2500	2,7806	3,2732	2,9985	0,3062	0,4683	0,8362	1,0773	0,4033	0,4567	0,7172	0,6479
STAM1	0,9061	1,1172	0,7866	0,9922	1,6303	0,8531	1,3538	1,6411	1,8157	0,9519	1,2190	0,6361
STAT1	0,4061	0,4910	0,7738	0,4796	0,6283	0,5537	1,2805	2,7403	0,3495	1,1994	0,4992	3,4293
STAT2	0,7820	0,7168	1,0241	0,7771	0,6954	0,4289	0,7144	1,8484	0,4525	0,6438	0,4609	1,9186

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
STAT3	1,1151	1,3791	1,2144	1,3529	0,5557	1,2167	0,4889	1,6590	0,3807	0,9673	0,4677	1,4292
STAT6	0,7429	1,2550	1,6620	1,0002	0,6262	0,7796	0,7778	1,1851	0,6900	0,9813	0,7762	1,7536
STAU1	0,8615	0,8552	0,4241	0,5667	1,7972	2,7761	2,3078	0,5307	1,2330	1,3665	1,6545	1,7245
STAU2	0,4493	1,2374	1,0089	0,7472	1,0872	6,2006	1,1543	0,6070	1,3219	2,3683	0,7186	0,5307
STIM1	1,2740	1,6338	1,5786	1,3493	0,7144	1,0139	0,8854	1,2221	0,5913	0,7260	0,7362	1,7159
STIP1	0,9834	1,2024	1,0431	1,0160	1,2919	1,7624	1,2574	1,0595	1,1424	1,3159	0,8760	1,3649
STK24	0,6605	1,1321	0,6775	1,1872	1,4743	0,9337	1,2443	0,9284	1,8397	0,8300	1,0868	1,4255
STK38	0,9367	0,8407	1,0797	0,9799	0,7991	1,2406	0,9466	0,6835	0,8168	1,4825	0,6139	0,3317
STK39	1,0541	0,8376	1,0692	1,2138	1,2406	0,7019	0,8825	0,8466	1,2113	1,1536	0,7881	1,2061
STML2	1,1704	1,3429	0,3062	1,0426	1,8422	2,0771	2,1259	0,5390	2,3640	1,6338	3,1225	1,1916
STMN1	1,0444	0,6273	1,1947	0,9845	2,0049	1,4151	1,5832	0,7418	1,7361	1,6061	1,1462	0,3523
STOM	2,6689	1,9910	1,6456	2,2215	0,3282	0,7778	0,4866	1,7757	0,2159	0,7738	0,2929	2,5841
STRAP	1,0692	1,1798	0,6433	0,9819	1,5630	1,5352	1,6072	1,2454	0,9813	1,3684	1,0989	1,3574
STRN	0,5806	0,9756	0,6008	0,8817	1,3832	1,1452	1,9031	1,1243	1,5204	0,7820	0,6111	0,7784
STT3A	1,2847	0,9450	1,0714	1,1517	0,5672	0,9616	0,5020	1,8529	0,5439	1,2904	0,6105	1,3882
STT3B	1,2020	0,7837	0,9164	0,9708	0,6294	0,8113	0,5233	2,4357	0,7653	0,7918	0,4802	1,4409
STX7	2,1579	1,5314	1,2033	2,0338	0,7732	1,3425	0,5621	0,7049	1,0519	1,0502	0,6267	1,5542
STXB1	1,4556	2,1157	1,9345	1,5115	0,9708	1,0366	0,6863	1,0676	0,8955	0,8306	1,2133	0,4751
STXB2	0,8197	0,9013	0,5638	0,8120	1,4655	0,8643	0,8834	0,9406	1,5125	1,1044	0,9444	1,5572
STXB3	1,1073	1,3340	1,5984	1,1384	0,7177	0,8648	0,7457	1,0040	0,9147	0,9104	1,2625	0,6815
SUCA	1,5032	2,3498	1,2597	1,6532	1,4029	1,0464	1,3684	0,4533	2,4872	0,7762	1,4472	0,6097
SUCB1	0,9564	1,2530	1,1023	1,0089	1,7081	1,2585	1,2605	0,7268	3,1332	1,3054	1,7898	0,6959

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SUCB2	2,3862	3,4044	0,9872	2,1854	1,2469	1,2653	1,3476	0,7688	2,1706	0,7625	1,4355	0,5684
SUMF2	1,3202	1,5051	0,8910	1,1203	1,4868	1,3429	5,2878	0,4903	1,6662	1,9057	1,8422	0,5073
SUMO2	0,9886	1,2460	1,0569	0,7508	1,6338	1,6861	1,1789	0,6433	1,2259	1,4455	1,4285	1,9578
SUN2	1,3649	1,6923	1,4201	1,2732	0,5894	0,8742	0,4410	1,4682	0,5133	1,2110	0,6196	1,0506
SURF4	1,5014	0,7863	1,1620	1,5406	0,4174	0,6745	0,3377	3,9442	0,4097	0,8168	0,4546	2,5236
SUSD2	0,7645	0,2273	2,0510	1,4689	0,2445	0,1537	0,4349	4,5324	0,2979	0,7789	0,9534	0,7093
SUV3	0,6170	0,6433	0,9415	0,6611	0,9824	1,1828	1,5352	0,8678	1,0458	1,3569	1,1960	0,9269
SVIL	0,5454	0,8251	0,5941	0,7260	2,0026	0,8569	0,8302	1,2904	1,0916	0,8854	0,8162	0,4486
SYAC	0,9344	0,7340	0,7837	0,8056	0,9778	0,9406	1,0265	1,2181	0,9552	1,1597	1,3610	1,0265
SYAP1	1,4020	1,0180	0,3154	1,2268	2,5841	1,3075	1,0994	1,0135	1,8948	0,4097	0,8742	1,5807
SYCC	0,8523	0,7294	1,3004	0,8174	0,8364	0,6044	0,8471	1,0269	0,7100	0,9340	1,2342	1,5918
SYCM	0,7049	0,4525	0,7272	0,5489	2,7806	0,9367	1,0649	0,9058	2,5661	0,9712	1,4842	1,2530
SYDC	0,5798	0,6097	0,8333	0,5006	1,0627	0,9429	0,9977	1,2326	1,2550	1,3324	1,2520	1,1846
SYDM	0,6929	1,1088	1,0335	0,9326	1,0972	1,4146	2,0975	0,8367	1,1049	2,0679	1,6468	0,8980
SYEP	0,6736	0,6398	0,8446	0,6146	1,0985	0,7457	0,9430	1,4639	1,1232	1,0207	1,1970	1,6045
SYFA	0,8971	1,0269	0,7347	0,7152	1,7137	1,4262	1,2931	0,7457	1,6908	1,3907	1,3670	1,1271
SYFB	0,8569	0,9782	1,0304	0,7409	1,2098	1,1704	0,9134	1,0102	1,5714	1,1129	1,1562	1,1667
SYHM	0,8668	0,9312	0,9801	0,6818	1,1232	1,1033	1,1278	0,8401	2,0657	1,3123	1,2098	0,9985
SYIC	0,6679	0,6631	0,5838	0,6182	1,1639	0,9740	0,7162	1,7458	1,3296	1,2734	0,9661	1,4077
SYIM	0,7912	0,9209	1,0834	0,7004	1,4222	1,2214	0,8944	0,8025	1,8753	1,1798	1,4167	0,9214
SYJ2B	2,3605	1,4582	1,1605	1,8010	1,1926	1,3394	1,1253	0,4391	1,6087	0,8563	0,7539	0,8378
SYK	0,6625	0,7128	0,9246	0,5537	1,0285	1,1926	0,8279	1,2162	1,2360	1,1571	0,9963	1,1178

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
SYLC	0,6298	0,6553	0,7673	0,5424	0,9561	0,8452	0,9350	1,2931	1,4285	0,8648	1,1871	1,3408
SYLM	1,0010	1,1564	0,8948	0,9600	1,4146	1,4556	1,1521	0,6244	1,7305	0,8910	1,0938	0,4216
SYMC	0,9381	0,6688	0,8392	0,7743	1,0160	1,1869	0,6688	1,0416	1,3529	1,0972	0,9974	1,2759
SYNC	1,2643	1,1965	1,3486	1,3043	0,5542	0,9469	0,8178	1,3838	0,4339	0,5819	0,9613	1,3459
SYNE2	1,0773	2,0395	1,5204	1,5621	0,5630	1,1825	1,1909	0,7069	0,7093	0,8043	2,0679	0,3700
SYNEM	1,4151	1,7607	2,1837	1,7219	1,6440	0,7401	0,6929	1,2153	0,4349	0,6641	0,9226	0,2780
SYNP2	2,7250	2,6331	2,9158	3,0283	4,1991	0,7418	1,1243	0,5241	0,2873	0,4829	1,3937	0,1865
SYQ	0,8678	0,9185	0,8457	0,8731	0,9256	0,9455	0,8516	1,3760	1,0359	0,9055	0,9138	0,7918
SYRC	0,9610	0,9712	0,9309	0,9107	0,7457	0,9480	0,6442	1,5765	1,0318	1,0444	0,8548	1,5352
SYSC	0,9473	1,0942	1,3425	1,1947	0,6887	0,6361	0,7837	1,2550	0,7180	0,8457	1,1456	1,0083
SYSM	0,8845	1,1650	1,4646	1,2732	1,3159	1,0838	1,2356	1,1452	1,0294	1,5918	1,5563	0,5520
SYTC	0,8248	0,6934	0,8265	0,7294	0,6422	0,7863	0,8018	1,2574	0,8043	1,0510	0,8695	2,1740
SYTM	0,5638	0,6329	0,6641	0,7075	1,3889	1,0977	1,5392	0,8589	2,4993	1,6229	1,2186	1,0567
SYVC	0,7405	0,6911	0,8444	0,7726	0,8834	0,9922	0,7425	1,4071	1,0763	1,3952	0,8503	0,9436
SYWC	1,0174	1,2226	1,7192	1,5650	0,7599	1,0653	1,8910	0,8572	0,6170	0,9746	0,4650	1,2181
SYYC	1,0234	0,8356	0,9503	0,9877	1,4302	0,7382	1,0069	1,0584	1,2763	0,9516	1,2682	1,4717
SYYM	0,9282	0,9245	1,0698	0,8512	1,0416	1,3116	1,0541	0,7517	1,5314	0,9150	1,2924	1,1053
T2FB	0,6701	1,0135	0,4787	0,4872	2,6187	1,9623	2,4071	0,5941	1,2847	1,0519	1,6072	1,4138
TADBP	0,9198	1,1023	0,7852	0,7237	1,3054	1,8529	1,6482	1,2024	1,1288	2,0975	1,3952	0,7757
TAGL	1,7544	1,1212	2,6224	1,3143	9,3761	0,9374	0,8987	0,4857	0,8871	0,5962	1,9012	0,3895
TAGL2	1,0714	0,7760	1,0955	1,0370	2,6411	1,5665	2,3024	0,4174	1,8614	0,6987	2,3561	1,6255
TALDO	0,9913	1,1921	0,8309	1,1097	1,0942	1,1614	1,1354	1,0165	1,1265	1,0714	1,2591	1,0959

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
TAP1	0,8539	0,6414	0,9572	1,1108	0,4493	0,5503	0,6641	4,2744	0,3513	0,9480	0,1050	2,9158
TAP2	0,8056	0,8955	1,0049	1,0701	0,4155	0,6076	0,5819	3,0571	0,4278	0,8025	0,1865	3,0140
TARA	1,1746	1,3604	1,4556	1,2789	1,1405	0,8240	1,0676	1,0649	0,8648	0,8849	0,9206	0,5774
TATD1	0,8594	2,6224	1,4673	1,0591	0,9527	3,9442	0,7832	0,5073	1,1660	5,6284	1,7658	0,7263
TB182	1,3913	1,4326	0,8251	1,1794	1,3635	1,3525	1,5196	0,6669	0,8548	1,0911	1,5630	0,7172
TBA1C	0,6146	0,3235	0,7806	1,0728	0,9355	0,7935	1,4985	0,8903	1,2017	1,9578	1,2319	1,7870
TBA4A	0,5814	0,7666	0,6336	0,5679	1,0135	0,9657	0,9782	1,0896	1,5765	0,9189	2,0510	1,1677
TBB2A	1,7477	2,9985	2,4591	1,6194	0,9977	0,8933	1,1342	0,8274	0,7422	0,7240	0,8575	0,9050
TBB5	0,9718	0,9434	1,1069	0,7281	1,1491	1,8193	1,1151	1,3493	1,0876	2,4653	0,8645	0,6211
TBB6	1,0304	0,9845	1,3267	0,7359	1,5216	0,7526	0,9067	1,0207	0,7966	0,9566	1,3555	0,6055
TBC8B	1,1632	1,0322	0,8500	1,1667	1,6255	1,1271	2,6331	0,6202	1,2024	0,5051	1,4118	1,8220
TBCA	0,9436	0,8236	1,1426	0,8738	2,1528	1,1221	1,5904	0,5233	2,4591	0,5894	1,0616	1,2508
TBCB	1,0468	1,2275	0,9917	0,7796	1,6532	1,2959	0,8381	0,9439	1,2110	1,8672	0,7712	1,0663
TBCD	0,8144	0,7852	1,0079	0,9699	0,5962	1,6179	0,5469	1,9578	0,5716	1,5475	0,5407	1,6745
TBCD4	0,9509	0,5171	0,8871	0,4278	0,9295	1,1632	0,7700	1,5314	1,0478	1,1500	0,8483	1,2550
TBCE	0,5880	0,8446	0,2919	0,8952	1,9146	1,3859	0,8637	2,0679	0,7362	1,4592	0,6218	2,2599
TBG2	0,9799	1,0773	0,7128	1,0363	1,5178	1,4108	1,1893	1,2838	0,9807	1,4196	0,7128	0,7373
TBL1R	0,8754	0,9904	0,8113	0,8309	1,2557	1,6366	1,8135	1,2580	0,9335	1,6992	0,9073	0,5145
TBL2	0,8113	0,8575	1,0087	0,8705	1,0408	0,8048	0,8327	1,0672	1,2326	0,7653	0,8279	0,9868
TBL3	0,7658	0,6409	0,7016	0,3327	0,9734	1,0753	0,9506	1,4673	1,1789	1,2210	1,1926	1,1830
TCEA1	0,7413	1,2777	1,0777	0,8758	0,8990	6,6661	1,2508	0,9340	0,7931	4,0174	0,9183	0,6422
TCEA3	1,3654	1,2919	1,4908	1,7288	1,1097	0,6055	1,0563	0,8661	0,6475	0,6414	0,7207	1,1947

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
TCF25	0,7881	0,6745	0,6975	0,5798	0,9749	0,8253	1,0301	1,1049	1,6673	0,5913	0,8412	0,8327
TCP4	0,8262	0,7892	0,5196	1,1146	1,1020	1,2348	1,4196	0,8648	1,5681	1,1151	1,3079	1,4570
TCPA	1,0014	1,0285	0,8584	0,9778	1,1695	1,1124	0,9828	1,0185	1,4788	1,2557	0,8900	1,3075
TCPB	1,0157	1,1183	0,7815	0,9558	1,2954	1,3610	1,2138	1,0436	1,6123	1,3275	0,9415	1,1789
TCPD	1,0408	1,0230	0,7735	0,9661	1,1023	1,1789	0,8671	1,0981	1,4335	1,1602	0,8390	1,4355
TCPE	1,0494	1,1718	0,7485	1,0453	1,4196	1,3324	1,1988	1,0604	1,5890	1,3635	0,9543	1,2904
TCPG	0,9279	0,9503	0,7941	0,9850	1,1282	1,0850	0,9347	1,0214	1,4665	1,1980	0,9523	1,3508
TCPH	1,0180	0,9980	0,7382	0,8803	1,2203	1,1851	1,0584	1,0567	1,5150	1,3135	1,0353	1,2919
TCPQ	1,0087	1,0214	0,7514	0,9100	1,1061	1,1396	0,9469	0,9665	1,4108	1,1654	0,8990	1,2585
TCPZ	0,8700	0,9415	0,8933	0,9561	1,2174	1,1481	1,0395	1,1407	1,5231	1,0994	0,9746	1,2443
TCRG1	0,6139	0,4967	0,7472	0,6863	1,7412	1,3786	1,4868	1,5974	0,5476	3,2281	1,5073	0,7405
TCTP	0,9067	0,7089	0,5158	0,7251	5,1705	1,9263	1,4709	1,1391	2,3921	1,4077	1,0963	2,0704
TEBP	0,8252	0,7485	0,8867	0,9337	1,0661	1,9288	1,1146	1,0994	1,0244	1,6158	1,1432	1,2158
TECR	1,7972	1,1597	1,2485	1,7174	0,4391	0,7765	0,4300	1,6673	0,7413	1,1057	0,5454	1,7941
TENA	0,1601	0,1680	0,2780	0,1374	14,7093	0,7004	0,4278	3,2650	1,2196	0,9447	2,6931	7,2730
TENS1	1,8010	1,4371	2,1448	1,7081	2,7926	0,5196	0,6818	0,7422	0,5145	0,6097	2,0657	0,4508
TENS3	0,5268	0,5327	0,3992	0,2604	1,3408	1,0810	1,5867	1,0502	1,2126	1,7658	1,7428	0,7347
TENX	3,2181	3,4933	6,2006	4,4179	0,9904	0,5377	0,7168	0,5113	0,8204	0,6558	1,1136	0,2553
TERA	1,1549	1,2772	1,1129	1,0668	1,2995	1,1650	1,3832	0,8705	1,6353	1,4802	1,3324	0,8648
TERF2	0,7389	0,8825	1,1157	0,6262	0,9741	1,1243	0,2929	2,8560	0,7030	0,9496	0,7705	1,9235
TES	0,9347	1,0006	1,6420	0,8715	1,6482	0,7035	0,8500	1,0579	1,5751	0,7666	0,5397	0,5139
TETN	1,3194	1,2130	2,9985	2,0465	1,7378	0,5121	0,7599	0,3963	1,4951	1,3357	3,4933	0,8243

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
TF65	0,6835	0,8754	1,0920	0,8190	1,1909	1,0972	1,2259	1,1316	0,7992	1,2995	0,9466	1,0649
TFAM	0,8811	1,0030	1,4082	0,8313	1,0218	0,9552	1,7607	0,7612	1,4062	1,6468	1,4158	0,4999
TFG	0,8705	1,0510	0,6558	0,6348	1,5690	0,9970	1,5542	1,4355	1,1332	1,4725	1,0129	0,8168
TFR1	2,1706	0,5342	0,2487	0,8259	0,5550	2,1128	0,3235	7,7909	0,6386	1,8275	0,2842	1,6272
TGFI1	1,4689	1,2255	2,0026	1,2150	2,1613	0,5219	0,7828	1,0348	0,4810	0,5581	1,3594	0,3593
TGM2	1,6759	1,7913	2,1037	1,8807	0,9683	0,6130	1,1695	0,6536	0,8615	0,6975	0,4234	4,4179
TGO1	0,6998	0,6514	0,5894	0,8622	1,1556	0,6150	0,9326	1,6376	0,6580	0,7837	0,7320	2,0229
TGON2	0,3074	0,4751	0,2101	1,5314	0,9613	0,7599	1,3440	0,9954	2,6581	0,7645	1,7928	1,8323
THAS	1,4717	0,9802	1,5251	1,1217	0,9178	0,2713	0,3953	2,4717	1,6303	0,7207	0,1537	2,1037
THBG	2,5435	0,7457	3,8029	2,1361	0,7038	0,4320	0,8884	0,6939	1,0343	0,8594	1,0043	1,4440
THIC	1,8529	1,8734	0,7369	1,4277	2,5757	1,8173	0,9677	0,8015	1,4717	2,7250	0,6887	0,9359
THIK	1,4682	1,9012	0,3074	1,5550	1,4689	1,0135	1,5984	0,5862	2,2984	0,7580	0,9318	1,1704
THIL	2,0875	3,0761	1,2862	2,2599	1,1157	2,9985	1,5373	0,5020	0,8362	2,3640	0,9067	1,9509
THIM	2,6331	2,0679	0,7122	2,2152	2,3605	1,3387	2,0795	0,3930	1,9786	2,0886	1,5014	1,4769
THIO	0,8252	1,5511	0,5350	1,1243	1,0230	1,4914	1,4539	1,0753	1,6745	1,3901	1,2397	1,9345
THMS2	1,0121	0,6250	1,8077	1,2356	1,1580	0,4267	1,2221	1,0827	0,3207	0,4241	0,4719	2,0338
THOC2	0,7961	0,3442	0,6766	0,7392	0,6273	0,7409	0,6503	2,6224	0,7260	1,6636	1,5041	0,9330
THOC4	0,7907	1,0318	1,2382	0,6583	1,5488	1,8734	2,5841	0,5495	1,1590	0,6422	1,4914	1,1181
THOC6	0,5282	1,0920	1,1597	0,7340	1,0456	1,8240	1,5115	0,8712	0,9013	2,7761	1,6376	0,8506
THOP1	0,7207	0,7012	1,1057	0,4683	1,4931	1,2280	1,6545	0,8887	1,1391	1,0214	1,9031	1,2740
THRB	1,1768	0,7732	2,5757	1,8457	1,0092	0,5288	0,6710	0,9409	1,5032	1,0436	1,0931	1,6698
THTM	1,5251	1,6286	0,5233	1,4318	2,6581	1,6376	1,2162	0,6701	1,7245	2,0338	1,5204	1,2690

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
THTR	1,7569	1,9987	0,7653	1,8397	1,1888	0,8274	1,5314	0,7030	1,5572	1,0259	1,5998	1,0089
THUM1	0,6780	1,1316	1,2304	0,7479	0,7365	1,2542	1,0920	0,9436	0,9355	1,2871	1,6107	0,6459
THYN1	1,2017	1,4440	1,4118	1,3011	1,0464	1,1053	1,8591	0,5537	0,8207	1,6923	1,4788	0,8719
TIF1B	0,4927	0,7828	0,8556	0,5209	1,0801	1,9701	1,4455	0,8952	1,1794	3,1332	1,5878	0,7222
TIM44	0,9586	1,1337	0,9007	0,7894	1,0453	1,2661	1,2287	0,8178	1,2896	1,3977	2,3251	0,8025
TIM50	0,9220	1,4118	0,7418	1,0020	1,6814	2,7485	1,4146	0,7085	2,0738	2,5147	1,8096	0,9381
TIMP1	1,9012	0,2919	1,1144	0,9391	1,2061	0,7921	0,6294	0,9480	1,1521	0,9977	1,6087	2,4803
TINAL1	1,8297	1,6573	3,0761	2,2500	1,3610	0,3513	0,6998	0,4692	2,6411	0,9473	5,7000	0,9857
TIPRL	0,9013	1,2382	1,1278	0,7929	0,9886	1,0054	0,8552	1,2819	0,6428	0,9217	0,7479	1,6557
TITIN	1,3751	1,2617	0,8503	1,0972	0,7975	1,4431	1,1677	0,6793	0,6676	3,2849	1,6024	1,5342
TKFC	1,4285	1,2871	0,6402	1,2871	0,6079	1,2909	1,5640	0,8317	0,9037	0,8758	2,1103	1,8338
TKT	0,6970	0,6891	0,9894	0,5698	1,1151	0,8738	1,1265	1,2542	1,1172	0,7832	1,0661	0,9430
TLN1	1,3011	1,1783	1,6389	1,2875	1,4673	0,6868	0,8719	0,9037	0,7001	0,6880	0,9939	0,7468
TLN2	1,4975	1,6848	1,5442	1,6099	0,9657	0,5268	0,6742	0,9084	0,7935	0,5288	1,0015	0,8896
TM10C	0,8671	0,7907	0,6900	0,7548	1,2931	1,3165	2,7135	0,6961	1,4355	1,9476	1,7439	0,9321
TM214	1,0218	0,8372	1,0034	1,1282	0,3535	1,0343	0,3135	3,3634	0,5684	0,9857	0,2742	2,1548
TM230	1,2360	0,7462	0,9480	0,5888	0,9084	1,3642	0,7841	2,4206	0,6479	1,0946	0,5838	1,6214
TM9S2	1,2231	1,4868	1,3670	1,1023	0,6693	0,9391	0,5638	1,8984	0,6742	1,0083	0,2404	1,8096
TM9S3	1,5524	1,3957	1,1715	1,3202	0,3327	0,8887	0,4719	2,3359	0,6493	1,2889	0,2513	1,7252
TM9S4	0,9107	0,9683	1,0451	0,9067	0,8705	1,3966	0,6798	1,3143	1,0569	1,2174	0,6625	1,1160
TMCO1	0,7866	0,6262	0,4110	0,7157	0,6031	1,4743	0,5046	2,5236	1,2287	1,6205	0,8627	3,2650
TMED2	1,0911	0,9794	1,1160	0,9318	0,6793	0,9665	0,7475	1,5587	0,8240	0,9699	0,5672	1,3733

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
TMED4	1,0757	0,9989	0,8056	1,2740	1,1970	1,0478	1,5951	0,7263	1,8193	1,3620	1,2138	0,6835
TMED7	0,9974	0,7155	1,1678	0,9794	0,7286	0,6818	0,9264	1,3123	0,7792	0,8448	0,9665	1,3654
TMED9	1,7493	1,3838	0,5786	1,6237	0,8065	1,3615	0,8268	0,7385	1,1119	0,7526	0,6900	1,9401
TMEDA	0,8986	1,0494	1,2369	0,9607	0,7347	0,9198	0,8158	0,9558	0,9840	0,6807	0,7413	1,0318
TMLH	0,8221	1,1119	1,1602	0,8849	1,7477	1,3952	2,2060	0,5853	1,5587	1,9379	3,5696	0,2697
TMM33	1,5572	0,9746	1,0823	1,4077	0,3195	1,0058	0,4073	3,3000	0,8292	1,1905	0,4500	2,8315
TMM43	1,2406	1,4482	1,1965	1,2013	0,5531	1,3267	0,3783	1,9532	0,5933	1,2985	0,3235	0,9084
TMM70	0,7385	0,8345	0,6960	0,5838	0,5268	4,7071	1,0736	1,2661	1,0769	1,4779	0,7802	0,5975
TMOD3	1,6214	1,8651	1,1778	1,7898	1,7393	1,0880	1,5073	0,4378	1,6497	0,7263	1,5550	0,8457
TMX1	1,7159	1,7569	1,4196	1,4302	0,2575	2,0916	0,3254	2,3970	0,4061	1,4817	0,2604	1,6024
TMX3	1,4326	1,3533	1,5373	1,3791	0,3037	0,9124	0,5026	2,9363	0,3397	0,7422	0,2553	1,7898
TNPO1	0,8795	0,9027	0,9708	0,9084	0,6676	1,0740	0,6314	1,9424	0,6818	1,1410	0,6257	1,6980
TNPO3	0,9691	0,6923	0,8811	1,0656	0,7879	0,9282	0,5542	2,5374	0,9561	0,8726	0,5051	1,7769
TOIP1	0,7681	0,9253	1,0421	0,9691	2,0916	1,1444	1,6773	0,7128	1,7782	1,3173	1,3665	1,1639
TOLIP	1,4655	1,7898	1,3859	1,6024	1,8077	0,9794	1,3812	0,4992	1,2904	0,5342	1,7233	1,1473
TOM1	0,7330	1,0335	0,5013	1,0464	1,9987	0,6307	1,4520	1,1869	1,5563	1,0370	0,6761	0,9202
TOM22	0,7828	1,0490	0,5461	0,7780	1,0487	1,8365	1,2422	0,7978	1,6394	1,7782	1,9623	0,7983
TOM34	0,3223	0,9860	0,1972	0,2979	1,6468	4,5044	1,8877	1,0769	1,2954	3,6641	1,3267	1,4062
TOM40	0,8965	1,2896	0,4339	0,9130	1,7266	2,4495	1,5650	0,7789	1,9081	2,4803	1,8695	0,9939
TOM70	0,8785	1,3255	0,7168	0,9195	1,6353	1,8397	1,5450	0,8000	1,6682	1,7506	1,4574	0,7291
TOP1	0,3971	0,2487	0,6791	0,3700	0,9872	1,0530	0,8309	5,4416	0,9429	2,0079	1,2264	0,4742
TOP2A	0,6841	0,9010	0,4667	0,4184	0,4857	1,4215	0,7025	5,8625	0,4683	1,8948	1,1265	0,6923

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
TOP2B	0,5734	0,3930	0,9355	0,6475	0,8539	1,0510	0,9794	1,9659	0,5962	0,9822	2,1065	0,4493
TP53B	0,7272	0,5350	0,7554	0,5429	1,0883	0,8862	1,2515	1,5475	0,7168	3,2650	0,7211	0,4450
TPD52	2,1837	1,6557	0,7189	2,5374	2,9284	3,1225	2,6689	0,4132	2,5714	0,6742	1,1410	0,7607
TPD54	0,9183	1,0015	0,9347	1,0030	4,2257	2,8560	6,9252	0,2672	3,1500	0,8158	2,6777	1,2190
TPIS	1,3703	1,3037	1,0850	1,3821	2,1740	1,0126	2,0944	0,4650	2,3251	0,8412	2,9363	1,4082
TPM1	1,3069	0,4359	1,2690	1,6440	2,6224	0,4020	0,7548	2,5661	0,7520	0,5949	1,5189	0,1537
TPM2	1,5196	1,1530	2,1911	0,6847	1,4248	0,2236	0,5390	3,0405	0,4759	0,4202	1,2006	0,3620
TPM3	0,8426	0,5087	0,4974	1,1424	1,5302	0,6851	1,4125	2,8817	1,1419	1,1883	0,8421	0,8011
TPM4	0,3327	0,2101	0,3458	0,5312	1,6099	0,5980	1,1491	3,9727	0,8738	1,1909	2,7761	0,3023
TPMT	1,3387	1,7252	0,4167	1,4482	1,7252	0,7500	0,9007	0,9067	1,9887	1,2605	0,6643	1,4985
TPP1	2,0848	1,8877	1,2550	2,0307	1,4091	0,8000	1,6673	0,5321	0,7692	0,7784	1,3350	1,9659
TPP2	0,8687	0,9496	0,9665	0,7457	2,1259	0,8317	0,9138	1,2138	1,9701	0,7284	0,8000	0,7935
TPPP3	1,5820	2,4653	1,3812	1,4125	0,9066	3,4446	3,1500	0,6158	0,9206	2,7806	1,8572	0,3992
TPR	0,5862	0,3426	0,4020	0,7128	1,6158	1,1160	1,5855	2,3921	1,3751	2,2599	2,0738	0,4820
TPSN	0,8980	0,4759	1,1172	1,1326	0,7479	0,6238	1,0010	1,8441	0,7080	1,1265	0,2532	2,7660
TR112	0,6191	0,6322	0,6238	0,5571	1,4482	1,8135	1,4975	0,9933	1,1957	1,6712	0,7935	0,9450
TRAM1	1,5855	0,8631	1,5974	1,3642	0,2742	1,5542	0,3796	1,8365	0,3658	1,0586	0,6751	1,7738
TRAP1	0,6398	0,7075	0,3282	0,5241	1,2429	1,7493	1,2190	1,0431	1,7428	2,0182	1,2181	1,4914
TRFE	2,3465	0,7392	3,3473	2,0704	0,6177	0,4781	0,6536	0,6540	0,9718	0,6887	0,7695	1,2464
TRFL	0,3558	0,1824	0,3816	0,4225	1,6420	0,7137	7,2730	5,5139	0,1865	0,4872	0,1437	5,9950
TRI16	0,2404	0,3037	0,7685	0,2652	2,2060	0,3426	0,9926	2,2215	1,5867	0,4312	0,9430	1,3440
TRI25	1,1828	0,9999	1,4167	1,0006	0,5652	1,0143	0,7950	1,1712	0,7548	0,7662	0,7177	1,2477

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
TRIM2	1,0478	1,3366	0,8126	0,8767	1,5022	3,7233	1,9935	0,4735	1,8572	1,8338	2,9683	0,2404
TRIPC	0,3426	0,4829	0,6459	0,6307	0,8138	1,0285	0,8506	1,4285	0,9359	1,1023	1,0451	1,3303
TRMT1	0,9217	0,5418	0,5182	0,9367	0,8158	2,0215	0,9110	1,0006	1,0931	2,4591	1,6130	1,2931
TRMT6	0,7085	0,5798	1,7314	0,8933	2,2405	4,1519	0,9607	0,6547	0,7578	3,4653	1,2714	2,6931
TRNT1	0,6182	0,8980	1,0723	0,7658	1,1041	1,3546	1,6814	0,9622	1,0714	1,1136	1,5022	0,9901
TRPM4	2,3251	1,8672	1,5735	3,3878	0,2236	0,8745	0,5241	2,6050	0,3327	0,4598	1,0297	0,7128
TRUA	0,4598	0,6090	0,7162	0,6158	0,9010	1,2557	1,2562	1,0901	1,3109	1,3213	1,1405	1,3919
TRXR1	0,7539	0,7352	0,8648	0,9109	1,0946	0,9109	0,7508	1,0483	1,2190	1,1700	0,7392	2,1065
TRYB2	10,6466	12,0586	28,9184	7,7909	8,0055	0,3480	10,6466	0,5026	0,7008	0,1437	0,2487	0,0650
TS101	1,2819	1,5442	0,7726	1,4404	1,4048	1,1877	1,0887	0,8321	1,4802	1,0928	1,3624	0,9307
TSN	0,9802	0,8132	1,1337	0,9245	0,6185	0,9775	0,5754	1,8636	0,9741	1,3130	0,7879	1,1798
TSN8	1,8077	1,7192	1,1092	2,3605	0,5754	2,3970	0,2780	1,1825	0,7263	1,2454	0,8039	2,5981
TSNAX	0,6761	0,9335	0,7144	0,8401	1,4889	1,1432	1,3751	0,9172	1,3919	2,2474	1,5231	0,9010
TSP1	0,2766	0,2297	0,3327	0,1932	1,3838	0,7340	0,5722	1,3538	4,3425	0,8871	7,4825	3,2732
TSP2	0,9759	0,6943	0,1311	0,0650	0,9434	0,2369	0,5113	2,3105	2,7250	0,7950	9,8260	1,0967
TSR1	0,3207	0,5652	0,6751	0,4405	0,8197	1,1372	1,3569	1,2515	0,6934	1,9910	1,5751	1,1940
TSTD1	1,6883	1,2797	0,6943	1,9012	5,5139	0,9485	2,8560	0,2553	4,4179	0,3397	1,1530	0,7441
TTC37	1,0965	0,9466	1,3002	0,8584	0,5461	1,0672	0,5603	1,0002	1,1136	0,6863	2,9158	1,3233
TTC38	2,1854	0,7983	1,5465	1,3241	2,9363	0,5754	1,1975	0,6484	2,7583	0,6701	1,6497	1,0097
TTHY	3,2849	0,9178	3,6880	2,3465	1,5851	1,0736	1,7757	0,1537	2,0704	0,5698	2,3183	1,7569
TTL12	0,8039	0,8452	0,7975	0,8281	1,0069	1,4825	0,9552	1,1129	0,9802	1,0478	0,9718	1,7266
TUBB3	0,3135	0,9970	1,2221	0,2467	1,4262	0,6900	0,8487	1,1888	1,3062	7,7909	0,6250	1,7393

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
TUBB4A	1,4539	1,7219	1,2857	1,0791	1,0611	1,4167	1,2170	0,9657	1,2714	0,7306	1,9552	0,7189
TWF1	0,6558	0,7546	0,8671	0,6409	1,2003	0,8356	0,9335	1,0955	1,4215	0,6355	0,8993	1,1909
TWF2	0,6381	0,8700	1,2695	0,9086	1,1092	0,7157	0,9872	1,3791	1,0860	0,7796	0,8364	0,9228
TX264	1,9910	1,6107	0,4849	1,3219	0,3480	1,3123	0,4033	3,2849	0,3938	1,1004	0,3495	2,4169
TXD12	0,9240	1,0872	0,8345	1,3189	2,4993	1,1860	1,1456	0,8079	2,5435	1,0483	1,5383	0,9778
TXD17	1,2931	1,4601	0,5956	0,9604	1,8472	1,6573	2,1065	0,6895	0,9959	1,7607	1,1667	0,9819
TXND5	1,6194	1,3315	1,9099	1,9203	0,7263	0,7085	2,0582	0,7222	0,8084	0,7272	0,5233	0,4927
TXNL1	1,2976	1,3449	0,9860	1,2397	1,2374	1,1342	1,4482	1,2429	0,7560	0,5424	1,0506	1,0225
TXTP	1,6061	0,8671	1,3642	1,2485	0,7186	1,1196	0,7057	1,0876	1,1384	0,6553	1,1576	1,1203
TYMH	0,8483	0,4936	1,1396	1,1704	1,7337	0,3867	1,1632	0,9977	0,8986	1,0591	0,5489	3,8260
TTY1	0,6336	1,0207	1,2789	0,8910	0,8025	1,8457	0,8351	1,0108	0,6959	1,2046	0,6503	0,8381
U2AF2	0,8908	0,4872	0,8093	0,5894	1,1131	1,2236	1,1825	1,1342	0,8289	1,6353	1,4201	0,9401
U2AF5	0,5288	0,8205	0,9037	0,4927	0,8821	1,3213	1,0139	1,3066	0,7738	2,0547	1,1500	0,8404
U520	0,6373	0,7320	0,8829	0,6520	0,7945	1,0994	0,9459	1,3296	0,8618	1,2789	1,2443	1,1632
U5S1	0,6361	0,8274	0,8313	0,6097	0,8986	1,3366	1,0255	1,1196	0,9566	1,4556	1,2536	1,0530
UB2L3	1,5352	1,5501	1,0860	0,9061	2,4169	1,3586	2,3422	0,5182	0,8059	0,9771	1,1957	0,8838
UB2V1	1,2077	0,9868	0,9374	1,0627	2,7135	2,3862	2,7485	0,3981	2,0026	0,9415	2,6187	1,0801
UBA1	0,9683	0,8018	0,8158	0,7962	1,2653	0,7578	1,0012	1,0126	1,1851	0,8065	1,1288	1,2852
UBA3	1,3546	1,1500	0,9269	0,9723	0,9653	1,1798	0,8708	1,2682	1,3002	1,2296	1,2868	0,6745
UBA6	0,7315	0,7978	0,9999	0,7315	0,8306	0,8923	0,8575	1,1293	0,9523	1,0845	0,9959	1,3143
UBA7	0,6031	1,3500	1,5383	1,7506	0,6116	0,4155	0,5282	1,6545	0,4241	0,5013	0,5302	0,8700
UBC	0,9264	1,2690	1,3665	1,2647	0,9337	1,0989	0,9406	0,7294	0,9415	1,0108	0,8719	1,2819

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
UBC12	1,1576	1,4717	0,9882	1,2429	1,6123	1,7477	1,4796	0,4640	1,6719	1,3300	1,8457	0,9933
UBC9	0,7172	0,7240	1,1061	0,7959	2,0738	1,4868	2,0875	0,5672	1,5611	0,9138	1,5621	0,8731
UBE2K	1,2280	1,1644	0,6342	1,0827	1,1380	1,4842	1,2724	1,3336	1,1690	1,3992	0,8812	0,9409
UBE2N	1,4048	1,0967	1,1271	0,8395	2,3422	2,0395	2,0007	0,5542	1,1088	1,1208	1,6941	0,9910
UBE3A	0,9746	1,1376	1,1452	1,0366	0,9519	1,1049	0,8412	1,1840	0,9434	0,9409	0,9330	0,6643
UBP2L	0,7186	0,8259	0,5846	0,8226	1,9659	2,5757	2,6777	0,6780	1,2690	1,0637	1,3165	1,2382
UBQL1	1,2181	1,3043	0,8552	1,4520	3,3000	2,1706	2,8485	0,2979	1,9476	0,6793	2,1488	2,1528
UBQL2	1,3357	1,1359	1,1456	1,5231	1,9509	1,5640	2,7250	0,3123	1,6099	0,4866	1,8387	1,2138
UBQL4	1,2326	1,0502	0,6736	1,1608	2,1128	3,5696	2,9825	1,7536	1,6072	0,8079	1,5105	1,2515
UBR4	1,0916	0,6051	0,6601	1,0054	0,7229	0,7485	0,5370	1,9314	1,0692	0,9775	0,6463	1,2976
UBXN1	1,0810	1,1580	1,0314	1,0214	1,1136	1,1144	1,2967	0,7025	0,9189	1,4071	1,2939	0,6970
UBXN7	0,6621	0,8738	0,8719	1,0963	0,9763	1,5450	1,3731	0,8512	1,2610	2,4717	1,4404	0,7323
UHL1	1,5751	2,7135	2,3752	1,7137	0,8627	0,6459	0,7389	0,9086	0,7580	0,5975	1,0335	0,6170
UHL3	0,8761	0,8067	0,3909	0,5761	3,2650	1,4717	1,8789	1,2170	2,7485	1,8323	1,3394	1,2718
UHL5	0,9121	1,0165	0,5020	0,7854	1,5041	1,1413	1,4048	1,2597	1,3791	1,5735	0,8871	1,8614
UCRI	1,0925	2,3561	1,0649	1,4985	1,0558	1,2046	1,3486	0,7716	1,4539	1,2348	1,3580	0,6463
UFC1	0,8213	0,8993	0,9202	0,7413	1,2967	0,9649	1,4423	1,0043	1,1069	0,8471	1,1372	1,3846
UFL1	0,9600	0,9813	1,2186	0,9183	1,0012	0,9644	0,8858	0,9124	0,9480	0,9309	0,9850	0,7548
UGDH	2,0547	2,8817	1,0436	3,3148	0,5258	0,8952	0,5698	1,4756	0,6002	0,8559	0,8093	1,6164
UGGG1	1,0211	1,0108	1,1041	0,9161	0,9933	0,6847	0,8559	1,3165	1,2203	0,8039	0,7485	0,9496
UGPA	2,5909	2,8315	1,0234	2,0510	1,0318	0,5956	0,7904	0,7061	1,4371	0,7115	0,9653	1,4151
UHRF1	0,3535	0,5162	0,4829	0,3207	0,6015	3,8029	0,8580	3,4653	0,6111	1,2464	0,3327	1,5550

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ULA1	0,7815	0,6565	0,8643	0,7035	1,1605	0,9910	1,0040	1,3255	1,3011	1,3366	1,1181	0,6966
UMPS	0,9258	1,2714	0,6605	0,9143	0,9226	1,8651	1,1221	1,0421	1,1650	1,4632	1,2883	0,9326
UN45A	0,9337	1,0743	1,2682	1,2496	0,9279	1,1105	0,7214	1,0379	1,0165	0,7514	0,8226	1,1348
URP2	1,1909	1,0972	1,9366	1,2020	0,4525	0,3254	0,9183	1,2110	0,5621	0,6044	0,8029	1,7723
USH1C	1,1504	1,3889	0,3832	1,2110	1,0672	0,8448	0,7115	1,5735	0,9185	0,4683	0,7192	1,1225
USO1	1,0816	1,1970	1,0530	0,9756	0,7666	1,0012	0,7012	1,3919	0,7214	0,8011	0,7619	1,2597
USP10	0,6966	0,9050	0,3254	0,8791	0,9401	1,8753	1,0214	1,2753	0,9527	1,3670	0,8622	1,0285
USP14	0,8918	0,9591	1,1212	0,7008	1,1083	1,0502	1,1212	0,9850	1,1614	2,1579	1,0089	1,0453
USP5	1,0353	1,0444	1,3054	0,9189	1,0728	0,8190	1,1654	1,3018	1,0972	0,9868	0,8487	0,8452
USP7	0,7214	0,8862	0,9264	0,6939	0,8812	1,3846	0,9546	1,1627	0,9626	1,4717	1,3173	0,8594
USP9X	0,9326	0,7975	1,0117	1,1164	0,7738	0,6386	0,6880	1,6980	0,7619	0,6499	0,6560	1,4646
UTP18	0,2025	0,3753	1,1708	0,2575	0,6636	2,1976	1,3004	1,5450	1,0591	1,7569	0,7921	1,9314
UTP20	0,6742	0,4787	0,8292	0,2742	0,4473	2,4401	0,3469	2,6777	0,6055	5,8625	0,4857	3,3775
UTRO	1,8157	1,5563	2,3862	2,1233	1,2748	0,5814	0,7333	1,1088	0,8048	0,4073	1,3468	0,3734
VA0D1	0,8065	0,8339	0,8908	0,6676	0,9086	0,8612	0,6262	1,6941	1,0805	0,7378	0,7907	1,4347
VAMP2	3,0571	1,1869	0,7246	2,9825	1,1513	1,0185	0,4781	0,4936	1,5665	0,2919	0,6558	1,7219
VAPA	1,8515	2,1613	1,4326	1,7477	0,6798	1,0105	0,5454	0,7500	0,8138	1,2485	0,5741	1,3952
VAPB	1,3336	1,4004	0,5133	1,4825	1,1440	2,5714	1,1384	0,6601	1,4574	1,3011	1,2013	1,2777
VASP	1,5700	1,4769	0,9741	1,5501	2,5092	1,0719	2,0424	0,3097	1,7723	0,7214	1,6646	1,6032
VAT1	1,3929	1,3079	1,8503	1,7305	0,8421	0,5761	0,8767	0,7792	1,0595	1,2186	0,7750	0,6319
VATA	1,0530	1,1883	1,0265	1,0285	1,0920	0,5672	1,0225	1,4248	0,9282	0,8589	0,6807	1,2500
VATB2	1,0318	1,2734	1,1376	1,0198	0,9974	0,5827	1,0335	1,2397	0,9746	0,7025	0,7573	1,0955

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
VATC1	1,1265	0,6949	1,2919	1,0230	0,6070	1,0661	0,6854	1,2248	0,8367	1,1342	0,5684	1,2830
VATE1	1,3670	1,3303	1,0538	1,4010	1,5251	0,8333	1,5587	0,5515	1,3733	0,5434	0,8925	1,3281
VATH	1,1564	1,1240	1,3992	1,2126	0,6565	0,6070	0,5434	1,5851	0,7333	0,7500	0,4810	1,2348
VCIP1	0,6669	0,9665	1,1614	0,7401	0,8117	3,2181	0,8364	0,8471	0,9687	2,0007	1,1275	0,8059
VDAC1	0,9778	0,9326	0,4751	0,8284	2,1233	1,7941	2,3183	0,7673	4,2744	1,3630	2,6505	1,3675
VDAC2	1,0661	1,3324	0,7959	0,9298	1,2924	0,8503	1,3500	0,8452	2,0582	1,2403	1,5855	1,4004
VDAC3	1,2419	1,4431	1,0595	1,0297	1,4529	1,0456	1,1500	0,7945	1,6144	0,6966	1,0490	0,5550
VIGLN	0,9813	1,0728	0,8364	0,8993	1,0502	0,9344	1,2496	1,1746	0,8259	0,9749	0,8158	1,1221
VILI	1,3733	1,3695	0,5031	1,1401	0,9868	1,2296	1,4613	1,8552	0,7045	0,7747	1,5786	1,4491
VILL	1,6087	2,1361	1,2190	1,2077	0,8900	0,9490	1,4285	0,8575	0,8803	0,2969	1,3703	0,9595
VIME	1,9163	1,5352	2,3105	1,8651	1,0876	0,6575	1,3032	0,6891	0,7907	0,8265	1,3832	0,6929
VINC	1,8255	1,8552	1,7536	1,6791	2,2084	0,7192	0,8807	0,7928	0,6851	0,5853	1,3130	0,5223
VP13C	1,4118	1,1069	1,6032	1,5259	0,7122	0,4399	0,6729	1,4817	0,8302	0,6484	0,6223	0,9209
VP26A	1,1679	1,0946	0,9677	1,0259	0,7642	0,8615	0,8138	1,2413	0,7472	1,2056	0,6230	1,0468
VPP3	2,2152	1,5406	0,6202	1,0687	0,4421	0,7750	0,1932	1,6923	0,4624	0,4033	0,8903	3,4653
VPS18	0,9050	0,8192	1,4975	1,1543	0,8750	0,6008	0,7900	1,2403	0,8640	0,7479	0,7716	0,9473
VPS25	0,7743	0,8005	0,8575	1,0058	1,3665	1,2703	1,1750	1,3977	1,0523	1,2429	1,2562	0,5986
VPS29	0,8390	1,0340	1,3344	0,9840	0,7272	0,8723	0,9364	1,1265	0,7789	0,8333	0,7523	0,9669
VPS35	1,1602	1,0273	1,2406	1,2360	0,6469	0,8142	0,6230	1,4318	0,8034	0,9206	0,6683	1,1673
VPS45	0,6044	1,0374	1,3873	0,8392	0,9828	0,6479	1,0242	1,4931	0,3301	0,9374	0,9214	1,2724
VPS4B	1,6712	2,0215	1,1704	1,6272	1,1069	1,2830	1,2181	0,7260	1,1712	0,5922	0,9478	0,9309
VTA1	0,9970	1,2875	1,1991	0,7187	1,5204	1,1667	0,9523	0,8138	1,1988	1,0805	1,0359	0,7595

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
VTDB	1,5359	0,7049	2,9581	2,3147	0,5454	0,4241	0,6223	0,8545	0,8959	0,8884	0,8849	1,7677
VTNC	1,2118	0,4155	2,6581	1,3109	2,0944	0,3135	0,5838	0,6361	10,6466	0,5571	2,8007	2,7403
VWA1	1,3468	1,9935	0,9017	1,5189	1,9532	0,8656	0,6336	0,7539	1,1695	1,0329	2,1772	0,6499
VWA5A	2,1207	1,9203	2,0007	2,1207	1,1426	0,6553	0,8871	1,0464	1,0838	0,0650	0,9657	0,8971
VWA8	0,7192	0,6883	0,5609	1,0719	1,8193	0,8838	0,9718	1,0444	2,0285	0,7812	1,0769	1,1888
VWF	2,1157	1,3675	3,3878	2,8315	0,6683	0,7695	0,8404	0,9492	0,8539	0,3135	0,8025	0,3037
WASC4	1,7941	1,0198	1,6609	2,7329	0,5107	1,3776	0,5956	1,1834	0,3909	0,6860	2,8697	0,6076
WASC5	1,0887	1,2763	1,5359	1,6609	0,3667	1,0169	0,3963	1,7117	0,6244	1,0201	0,5288	1,6673
WASF2	1,0006	1,4873	1,3050	1,2550	1,0887	0,7792	1,0579	1,0868	1,0698	0,7900	0,8687	0,7448
WASL	0,9644	1,1033	0,7900	0,6923	1,2186	1,2489	0,9913	0,9295	1,2562	2,0704	1,2038	0,9635
WDFY1	0,8108	0,8144	0,9644	0,7224	1,1275	0,6438	1,0363	1,0343	1,1129	0,5786	1,4347	0,6540
WDR1	1,1396	1,1157	1,3654	1,0444	1,1424	0,8354	1,0108	0,8681	1,0627	0,6133	1,0827	0,7069
WDR18	0,4421	0,5781	0,9422	0,4624	0,8072	1,3233	1,2439	1,1530	0,8811	1,9987	1,3695	0,9897
WDR3	0,6230	0,8107	0,8384	0,4692	0,5282	1,2995	0,6565	1,8695	0,8687	1,1028	0,9901	1,7989
WDR36	0,5888	0,4289	0,5905	0,4907	0,5679	1,2574	0,5913	2,5909	0,7148	1,5267	0,7441	1,8275
WDR37	0,8803	0,9910	1,5501	0,9734	0,9220	0,5277	0,8339	1,7913	0,7523	0,9107	0,9649	0,8448
WDR5	0,5581	0,8803	1,8240	0,5327	0,9649	1,3901	1,3459	0,9076	1,0997	1,4187	1,2857	0,7954
WDR61	0,9749	1,2661	0,7716	1,0015	1,5098	1,2562	1,5501	1,3202	1,5373	1,7004	0,8184	0,7413
WDR82	0,9850	1,1196	1,0554	0,7904	0,9195	1,6456	1,4914	1,0942	0,8771	1,7174	1,2275	0,7177
WNK1	0,6523	0,6887	0,2697	0,6298	1,3032	0,8093	1,0391	1,6861	0,8691	0,8392	0,7508	1,2110
XPO1	0,9109	0,9017	0,9089	0,9447	0,5439	1,2637	0,5162	1,7692	0,7465	1,1401	0,7234	1,7174
XPO2	0,6654	0,6868	0,5288	0,6342	0,6863	1,9163	0,6860	2,2119	0,7119	1,7898	0,8384	1,6941

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepoolt 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
XPO5	0,4132	0,7595	0,5362	0,5949	0,8825	3,1332	0,7495	1,7941	0,7052	4,1991	0,6428	1,2170
XPO7	1,3002	1,2980	1,5951	1,3459	0,4326	0,8174	0,6041	1,6848	0,5667	1,0816	0,5390	1,1100
XPOT	0,2713	0,4082	0,6319	0,9566	0,7692	1,2740	0,9749	2,9085	0,5434	2,6187	0,7429	2,3078
XPP1	0,9466	1,1830	1,2017	0,9364	0,8415	0,2929	0,8240	1,5352	1,0487	0,4992	0,8461	1,4756
XRCC4	0,5571	0,9857	0,2979	0,3631	1,5640	1,2098	1,7941	1,3500	1,3086	1,1380	1,0209	1,3722
XRCC5	0,6090	0,8226	1,1789	0,7722	0,9080	1,1947	1,1530	1,1232	0,9256	1,3255	1,4394	0,9565
XRCC6	0,6008	0,8539	1,1594	0,6590	0,8849	1,1225	1,1332	1,0830	0,9350	1,1682	1,5373	0,8575
XRN2	0,3301	0,5407	0,4742	0,3753	0,8362	1,8275	1,6194	1,2730	0,8523	1,8472	2,5909	1,0763
XRP2	1,6745	1,1846	0,9910	1,4796	1,1124	0,8674	0,8817	1,6773	0,9240	0,6611	1,0723	1,3957
YBOX1	0,7587	1,0607	0,4046	0,7222	1,1757	2,2435	1,2919	1,0607	0,7666	1,2919	0,9130	1,0563
YBOX3	0,6283	0,9480	0,5057	0,6766	1,4445	1,0193	2,9683	0,9321	0,7369	1,0152	1,1097	0,9794
YKT6	1,3620	0,7520	0,7832	1,0569	0,5838	1,1282	0,4710	2,7761	0,7246	1,9786	0,3684	2,3605
ZA2G	1,9701	0,9897	3,6464	2,4401	2,9158	0,5413	1,2485	0,3386	5,5139	0,4462	1,3387	1,2485
ZC3HE	0,9095	0,8421	0,7996	0,8643	1,1160	1,7913	1,2625	1,1384	1,1304	1,2196	0,9450	1,1384
ZC3HF	0,5020	0,6463	0,4508	0,4742	1,3366	1,4404	1,0517	1,1872	1,2210	1,8240	0,9917	1,2857
ZCCHL	0,4155	0,4781	0,6278	0,3397	1,4574	1,2326	0,7503	1,5501	1,1160	1,0997	0,9066	0,6064
ZCCHV	0,7662	0,8333	0,6966	0,6414	1,0121	0,8975	0,8503	1,6130	0,9050	0,7365	0,6641	1,2610
ZFR	0,6528	0,8461	0,8306	0,4326	0,6847	1,6255	1,0916	1,2069	0,8109	1,3859	0,9834	0,8407
ZG16	6,4906	14,7093	2,7403	8,0055	1,0567	0,6614	0,2445	0,4770	0,6880	1,0672	0,9558	0,6851
ZN207	0,6438	0,9107	1,2931	0,7966	0,8348	1,1909	1,1097	1,3846	0,6547	1,4619	0,9409	0,9041
ZN326	1,0002	0,9790	0,5073	0,8345	1,0510	2,2259	1,6440	0,9607	0,7802	1,6194	1,3786	0,6493
ZN512	0,6484	1,2210	1,7677	0,8500	1,1419	0,6368	1,5189	1,2017	0,4546	0,5241	0,4399	1,0478

Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor (gepooit 1-8) Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4
ZO1	0,7409	0,4838	0,9344	1,0801	1,6923	0,6679	1,0661	1,6814	1,1682	0,9622	1,6897	1,1960
ZO2	0,5377	0,3062	0,3005	0,5013	1,2682	0,5853	0,8715	2,2358	1,3255	1,3838	1,1921	1,6514
ZPR1	0,3895	0,6818	0,4698	0,6998	1,2789	1,2924	1,0149	1,4725	1,1564	1,5855	0,8096	1,0997
ZYX	0,4796	0,4349	1,0827	0,5495	1,5291	0,6669	0,8764	1,3159	1,0074	0,7224	1,0198	1,1432
ZZEF1	1,7640	1,7624	1,3116	2,0916	0,4500	0,9095	0,1680	1,7252	0,6123	0,3953	0,3895	1,3533

Tabelle 13: Identifizierte Proteine der 2-D DIGE.

Gelistet sind die 70 Proteine, die aus den 2-DE-Gelen gepickt und mittels MALDI-TOF/TOF identifiziert wurden. Angegeben ist die Spot-Nummer (#), die Bezeichnung des Proteins entsprechend der Datenbank UniProt (Uniprot-ID, ohne den Zusatz „_HUMAN“), die normalisierten Volumina sowie die relative Änderung als \log_2FC in den Zweigruppenvergleichen Tumorgewebe (T) gegen Normalgewebe (N) und Metastasengewebe (M) gegen Tumorgewebe (T).

#	Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor 1 Patientin 4	Tumor 2 Patientin 4	Tumor 3 Patientin 4	Tumor 4 Patientin 4	Tumor 5 Patientin 4	Tumor 6 Patientin 4	Tumor 7 Patientin 4	Tumor 8 Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4	\log_2FC_{TN}	\log_2FC_{MT}
245	CO6A1	1,8134	1,2053	4,9852	2,1585	0,6832	0,7217	0,4934	1,5422	0,4662	0,4527	0,8145	0,7070	0,1370	0,3613	0,8295	0,8587	0,9403	0,8506	0,5266	-1,65	0,43
351	K2C1	1,0434	1,4962	1,5822	1,7121	1,0111	0,6115	0,9922	0,9358	1,0171	0,7051	1,1636	1,9184	2,5515	1,6632	1,2599	1,0899	1,0468	1,2343	1,5525	-0,62	0,21
352	K1C10	1,8301	1,9158	2,4515	2,1363	1,1115	0,5768	1,2146	1,1915	0,5565	0,6689	1,2905	3,7161	1,2579	1,0852	1,1514	1,0992	1,2852	1,5299	1,5390	-0,80	0,28
420	HSP74	0,8861	1,1026	0,6114	0,8062	1,4218	1,8786	1,2786	1,0652	0,9831	0,7799	1,3554	0,8222	0,3895	1,9500	0,7873	1,6563	1,5461	1,1274	1,3559	0,67	0,10
606	HS90B	0,4930	0,9378	0,2903	0,8203	1,7414	2,1952	1,2646	1,4060	0,1535	0,1986	1,3100	0,5459	0,1564	2,2974	0,4140	1,4154	2,1733	0,7909	0,9529	1,19	-0,34
595	HS90B	0,7222	0,8114	0,6681	0,9826	1,5092	2,0087	1,2225	1,1919	0,3635	0,2818	1,3020	1,0386	0,3255	1,9392	0,4426	1,3548	1,7754	0,7494	1,0110	0,83	-0,21
597	HS90B	0,6525	0,7712	0,4709	0,9753	1,5959	2,1408	1,2670	1,3101	0,3000	0,1944	1,3552	0,8648	0,3091	2,3037	0,3628	1,4925	1,8790	0,7717	0,8366	1,01	-0,30
624	GELS	1,5198	1,6957	1,8244	1,3869	1,3019	1,1087	1,1427	1,9255	0,4943	0,5942	1,2994	1,4387	0,2482	1,1093	2,1801	1,0049	0,6370	1,6175	1,0438	-0,51	-0,14
809	ALBU	2,3632	1,3739	4,6305	1,3733	0,9835	0,6449	0,8384	1,3652	0,0741	0,0944	0,7805	0,4766	0,0425	0,9098	0,2647	1,1520	0,9042	0,9212	0,6005	-1,33	0,30
767	HSP7C	0,8870	1,2577	0,8766	0,9900	1,1774	1,8361	1,2466	1,0394	1,4714	1,4850	1,5066	1,0840	0,9096	1,7738	1,1638	0,9667	1,4311	1,0341	1,5321	0,43	-0,03
781	ALBU, HSP7C	2,0347	0,9579	4,7805	1,5487	0,6854	0,6876	1,1130	1,1393	0,2383	0,3351	0,9776	0,8483	0,3951	0,7255	0,9795	0,8533	0,8281	1,1694	0,6951	-1,38	0,29
803	ALBU	2,5166	1,1653	5,0303	1,5830	0,6103	0,6811	1,1033	1,1201	0,1030	0,1367	0,8889	0,5798	0,0495	0,7077	0,5223	0,8829	0,7031	0,8264	0,6076	-1,67	0,24
799	ALBU	2,4111	1,0400	5,1680	1,6044	0,5778	0,6674	1,0878	1,1339	0,1268	0,1939	0,8752	0,8021	0,0824	0,6853	0,6679	0,8504	0,7501	1,1446	0,6417	-1,69	0,36
800	ALBU	2,3590	1,0252	4,8910	1,7599	0,5361	0,6383	1,0220	1,1059	0,1048	0,1724	0,8443	0,5802	0,0666	0,6724	0,5306	0,8132	0,8048	0,8656	0,6638	-1,81	0,46
789	ALBU	2,2205	1,0662	4,7093	1,6206	0,6795	0,6387	0,9618	1,2065	0,1551	0,2828	0,8955	0,7502	0,1677	0,8466	0,7976	0,9765	0,7164	0,9562	0,6639	-1,54	0,34
757	LMNB1	1,6695	1,1584	2,0529	1,5026	0,8644	1,0729	1,1213	0,7872	0,7033	0,6615	1,4440	2,7243	0,3183	1,4595	1,3967	0,9090	1,2813	0,7906	1,0307	-0,71	0,00
771	ALBU, GRP75	1,9553	1,1341	3,5512	1,5096	0,8406	0,8228	1,0325	1,2261	0,4999	0,5705	0,9199	0,7021	1,1740	0,8182	0,9422	1,0964	1,1427	1,4274	0,7081	-1,06	0,43
863	HNRPK	0,4861	0,7825	0,6229	0,4200	0,7350	1,5030	1,0952	0,6998	1,9910	1,5316	1,4962	0,8050	4,7636	1,4254	1,2080	0,7024	1,4515	0,8795	1,1879	1,23	-0,33

#	Uniprof-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Tumor Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4	log ₂ FC Tm	log ₂ FC ^{WT}
873	K2C1	0,6719	0,7940	0,6168	0,5871	0,7467	1,5135	1,0856	0,8211	1,9940	2,2050	1,2300	1,0002	4,3531	1,7680	1,0115	0,6394	1,1820	1,3336	0,7393	1,01	-0,44		
869	HNRPK	0,7116	1,1454	1,0034	1,0860	1,5326	2,0784	1,4149	1,5092	2,0368	2,0869	1,4974	1,4233	3,1219	1,2194	1,7655	1,1054	2,0365	1,5045	2,0322	0,66	0,10		
870	HNRPK	0,6271	0,9585	0,6175	0,4820	1,0417	1,9574	1,1726	0,7134	2,4256	1,9361	1,1133	0,5917	4,1983	1,4683	1,1023	0,8984	1,4865	1,2211	1,2747	1,12	-0,11		
1048	FIBG	1,5244	1,5565	1,6736	2,0430	0,7124	0,8213	1,0058	0,9944	0,8809	0,9248	1,1831	2,9790	0,7190	0,8946	1,6509	1,1666	0,8758	1,2410	1,5441	-0,86	0,43		
1084	VIME	1,3910	1,6166	1,8152	1,5083	1,0298	0,9993	1,2489	2,0189	1,8754	1,3136	0,8493	2,5209	0,7265	0,5878	2,4523	0,5350	0,6279	1,1437	0,8027	-0,46	-0,67		
1093	ENOA	0,5414	0,8494	0,5078	0,5919	1,0091	0,9962	0,9719	0,8747	1,8590	2,1070	1,1067	1,4780	2,5035	1,3610	1,2823	1,1422	1,0680	1,0512	1,4561	0,82	0,14		
1160	ACTB	0,9876	1,1755	1,0205	1,1432	1,8925	1,5039	1,1024	2,3570	0,5527	0,5780	1,1788	0,9118	0,4038	1,2312	1,1419	0,9187	0,9313	1,0392	0,9407	0,27	-0,48		
1140	ACTB	0,5840	0,4602	0,4440	0,5936	1,1498	0,7624	0,8260	1,1386	2,3580	2,3459	0,9387	1,1382	4,0227	0,4512	1,3239	1,4309	0,7524	0,6188	0,5320	0,92	-0,53		
1132	ACTB	0,6647	1,0261	0,5235	0,9093	0,9354	1,3016	1,4487	0,8480	1,3154	1,3888	0,9248	0,5727	1,7234	1,2741	1,3034	1,2401	1,6647	1,3781	1,1727	0,62	0,11		
1181	KCRB	2,4817	6,3946	2,3556	1,5668	0,7457	0,2499	1,8213	2,1054	0,4018	0,3798	0,5124	0,6598	1,2044	1,5390	1,1907	1,1411	0,6021	2,5410	0,7612	-1,86	0,51		
1350	IPYR	0,6862	0,8439	0,5127	0,5554	1,4415	1,7635	2,5243	0,9192	1,0489	0,4808	1,2666	0,6827	0,2855	1,9812	0,9059	1,6500	1,6620	1,8157	1,5576	1,37	0,05		
1346	ANXA3	0,8375	0,8284	0,5608	0,8031	1,7167	0,8576	1,7300	1,1344	1,1730	1,2403	1,0538	1,9173	1,0698	1,8462	1,3467	1,6312	0,7777	1,9820	1,7973	0,81	0,26		
1340	EF1D	0,3508	0,5919	0,4761	0,7170	1,0215	2,1512	1,2574	0,8168	1,0313	1,1093	1,3092	0,7814	2,2734	0,8524	0,6198	0,5298	0,9872	0,4033	1,3342	1,12	-0,62		
1374	PCNA	0,4578	0,4555	0,2910	0,5485	0,6180	2,2026	0,6926	0,7103	1,3442	1,6713	1,0772	0,4770	1,7987	1,5285	0,6132	0,4822	1,5016	0,5907	1,0342	1,06	-0,23		
1373	EF1D	0,8766	0,9125	0,6634	0,8364	0,9873	1,5556	1,2749	0,9385	1,6690	1,9683	1,1528	1,5369	2,0276	0,7112	1,3138	0,7170	1,2372	1,1496	1,2605	0,72	-0,25		
1380	ANXA4	0,9130	1,0674	0,5297	1,0305	1,7521	1,3607	1,4163	1,3272	0,8286	0,8861	1,4304	0,6916	0,5854	2,0816	0,9574	1,9025	1,1454	0,9422	2,0951	0,51	0,13		
1428	MARE1	0,6057	0,8964	0,4274	0,6470	1,3656	1,7537	1,6320	1,1231	1,1596	1,7436	1,2437	1,1474	1,8136	1,6381	0,9539	1,1378	1,4924	1,3023	1,4827	1,26	-0,11		
1429	TBCB	0,7128	0,9563	0,5604	0,7342	1,2126	1,4241	1,3958	1,2604	1,1197	1,6145	1,1682	1,2440	1,3056	1,2046	1,3594	1,1946	1,7005	1,1859	1,5339	0,87	0,04		
1525	PGAM1	1,3081	2,6660	1,5334	1,6897	0,6819	0,7782	0,9769	0,6241	1,8017	1,6397	0,8472	2,7156	2,4861	0,9231	1,4393	0,8031	0,8922	0,8210	0,9693	-0,88	-0,03		
1515	1433B	0,8446	1,0727	0,6390	0,9048	1,4796	1,7423	1,4493	1,1230	0,4017	0,7391	1,3368	1,0242	1,0447	1,3352	0,8172	1,3531	1,4717	1,5108	1,1158	0,74	-0,05		
1499	1433T	0,8180	1,0319	0,5662	0,9027	1,1030	1,7393	1,0714	1,3553	0,4712	0,8181	1,6335	0,7955	1,1729	1,7988	0,8635	1,2027	1,2577	0,8021	1,0654	0,34	0,06		
1510	1433B	0,8908	1,1704	0,5810	1,0535	1,7771	1,9217	1,5565	1,2076	0,7927	0,9093	1,3515	1,4879	1,2424	1,4973	0,9580	1,6187	1,8218	1,5872	1,5549	0,78	-0,06		

#	Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor 1 Patientin 4	Tumor 2 Patientin 4	Tumor 3 Patientin 4	Tumor 4 Patientin 4	Tumor 5 Patientin 4	Tumor 6 Patientin 4	Tumor 7 Patientin 4	Tumor 8 Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4	log ₂ FC Tm	log ₂ FC ^{WT}
1551	PSA5	0,7258	1,0037	0,7245	0,8905	1,2467	1,5070	1,2287	1,2160	0,6471	0,8248	1,4386	1,2155	0,4690	1,6764	1,0270	1,2739	1,3755	1,1637	1,3874	0,61	0,10
1587	GSTP1	0,8678	0,9865	0,6755	0,8422	1,4265	1,9112	1,3904	0,8553	1,0081	1,0221	1,1428	0,7955	1,0276	1,4236	1,0775	1,3668	1,2060	1,4847	1,0198	0,72	-0,13
1580	GSTP1	0,7543	0,8493	0,7841	0,9459	0,9829	1,1110	1,0904	0,9574	1,6413	1,3215	1,0627	1,2384	1,8494	1,1832	1,7742	1,1123	1,1472	1,2249	0,8983	0,43	0,04
1589	CHP1	1,3683	1,3349	1,5910	1,3537	1,3194	1,0179	1,1706	1,0574	2,1405	1,3247	1,1457	1,9830	2,0348	1,3677	2,2525	1,0567	0,9957	0,8405	1,3474	-0,13	-0,28
1750	NDKA	0,6047	0,5878	0,3317	0,7170	0,8563	1,3609	0,8520	0,6866	2,6129	2,6635	1,1647	1,1107	3,4300	1,0165	1,0867	1,0085	1,0656	0,6781	1,2545	0,89	-0,10
1797	TTHY	1,8250	0,8017	2,6506	1,8840	0,6023	0,5960	0,6215	0,7652	1,9158	1,8300	0,7746	2,2020	3,0641	0,5022	1,8410	0,7845	0,5586	1,0479	0,7831	-1,60	0,36
1981	CH60	0,5077	0,6458	0,3290	0,5293	1,1173	1,8110	1,4017	0,5929	1,8596	1,9205	0,9937	0,4587	2,7743	1,1979	0,8320	1,5302	1,5300	2,4883	1,2915	1,45	0,11
1995	CH60	0,5703	0,7343	0,4590	0,6540	0,8596	1,5686	1,4247	0,6791	1,6021	1,6596	1,0158	0,6941	1,8073	0,9364	1,0786	1,3519	1,1633	2,1141	1,2534	1,16	-0,07
2002	CLIC1	0,6690	0,7990	0,3888	0,7567	1,1293	1,3082	1,3348	0,8594	2,0029	2,0600	1,0153	1,1458	3,7629	1,1796	1,1730	1,1223	1,1621	1,0010	1,1613	0,89	-0,21
2003	CLIC1	0,6533	0,9894	0,4081	0,6752	1,2424	1,3500	0,9683	0,8427	1,9259	1,9523	0,9170	0,9210	2,6337	1,2996	1,0879	1,1896	1,2582	1,0388	1,1713	0,96	-0,13
2010	PRDX4	0,8208	0,9592	0,7729	0,6612	1,1687	2,7058	1,2800	0,9594	1,3667	1,1976	1,0686	1,3573	1,4658	0,9162	1,1693	1,2268	0,8889	1,2332	1,1455	0,68	-0,11
2016	TPM4	0,5265	0,8316	0,4195	0,7246	1,2368	0,9588	1,0107	1,6748	1,2599	0,7136	1,9024	1,0420	0,5447	1,4929	2,9470	0,9593	1,3472	2,4252	0,8985	0,79	0,09
2022	HS90B	0,5267	0,7258	0,2804	0,8055	1,4332	1,7751	0,9560	1,3117	0,2041	0,1948	1,2689	0,5111	0,2613	1,8579	0,4238	1,4323	1,9324	0,7340	0,9244	0,93	-0,02
2025	ACTB	0,7717	0,4730	0,3728	0,5452	1,1425	0,5918	1,9066	0,9919	1,0933	1,6176	0,7479	2,2285	0,5588	0,6615	0,9455	0,4623	0,7066	0,5064	2,3672	1,10	-0,85
2039	PRS7	0,6694	1,1503	0,7710	0,9147	1,0883	1,3584	1,1519	1,0042	1,2847	1,5140	1,1694	1,4997	1,1925	1,2856	1,2744	0,9215	1,1747	0,8914	1,2436	0,50	-0,19
2040	LUM	1,8085	1,5812	3,9855	1,5063	1,2113	0,5661	0,7499	1,0320	1,2309	1,6315	1,0871	0,8738	1,1077	0,9502	1,6209	1,3225	0,5504	0,7529	3,6007	-0,88	0,17
2041	LUM	2,1455	1,5495	4,4356	1,7073	1,1501	0,5864	0,8999	1,3261	0,6127	1,6585	0,9041	0,9985	1,0518	0,5152	1,3439	1,6962	0,4161	1,1531	0,9852	-1,00	0,15
2048	GELS	1,2901	1,7067	1,5939	1,3212	1,1920	0,9779	1,1082	1,7250	0,6239	0,6920	1,3217	1,9119	0,2820	1,5902	1,0558	1,0269	0,8336	1,2687	1,2346	-0,46	0,10
2061	ACTB	0,5158	0,2643	0,3909	0,4657	0,7813	0,6195	2,4875	0,7362	1,8595	2,7041	0,6177	3,8693	0,8343	0,6703	0,9844	0,4025	0,7659	0,4263	2,4919	1,31	-0,84
2065	EIF3I	0,8962	1,2965	0,4771	0,8630	1,2910	1,5692	1,6844	1,1891	1,0124	1,0610	1,6639	2,6671	0,8106	1,3226	0,8202	0,7443	1,4787	0,8942	1,8298	0,70	-0,27
2120	GRP78	0,8684	1,0471	0,6107	0,8454	1,0481	1,1260	1,2748	1,1310	1,6923	1,9845	1,4989	1,9468	2,0285	1,7129	1,6963	0,9177	0,9349	0,9475	1,7029	0,49	-0,35
2197	ACTA, ACTB	1,1645	1,4217	1,3672	1,1801	1,1706	1,0030	1,0078	1,5704	0,7185	0,7591	1,3349	1,1198	0,5208	0,6899	1,3557	0,8405	0,6786	1,2620	0,8235	-0,34	-0,27

#	Uniprot-ID	Normalgewebe Patientin 1	Normalgewebe Patient 2	Normalgewebe Patient 3	Normalgewebe Patientin 4	Tumor Patientin 1	Tumor Patient 2	Tumor Patient 3	Tumor 1 Patientin 4	Tumor 2 Patientin 4	Tumor 3 Patientin 4	Tumor 4 Patientin 4	Tumor 5 Patientin 4	Tumor 6 Patientin 4	Tumor 7 Patientin 4	Tumor 8 Patientin 4	Metastase Patientin 1	Metastase Patient 2	Metastase Patient 3	Metastase Patientin 4	log ₂ FC ^{TN}	log ₂ FC ^{MT}
2216	ACTB, ACTH	0,8897	0,9911	0,6544	0,8947	1,5792	1,2204	1,3388	1,5151	0,9969	0,9455	1,2869	1,2322	0,5851	1,2645	1,3505	1,4855	1,1116	1,3038	1,0748	0,52	-0,08
2217	CH60	0,7403	0,8052	0,3803	0,7365	1,0884	1,7966	1,3492	0,6970	1,7268	1,6384	1,0458	0,6481	2,1313	1,2934	0,9979	1,5168	1,5540	2,5627	1,4045	0,87	0,19
2218	CH60	0,6783	0,7924	0,3706	0,6578	1,3627	1,7903	1,4411	0,6877	1,5240	1,5683	1,2505	0,7532	1,8899	1,2732	1,1793	1,4541	1,5371	2,2864	1,3726	1,08	0,08
2225	ALBU	2,4362	1,1468	4,4977	1,6996	0,6582	0,6723	0,9690	1,1444	0,0865	0,1161	0,8135	0,5141	0,0440	0,7472	0,4016	0,9581	0,7395	0,7313	0,6140	-1,64	0,14
2228	ALBU	1,9332	0,9899	4,1549	1,5842	0,7277	0,6926	0,9210	1,1823	0,4905	0,5809	1,0775	0,9975	0,4303	0,8255	0,9618	0,9302	0,9898	1,2315	0,7852	-1,21	0,34
2229	ALBU	1,8960	1,1837	2,9622	1,0127	1,0833	0,4739	0,5882	1,0590	0,0673	0,0828	0,6174	0,4157	0,0354	0,9022	0,2571	0,9677	0,7067	0,7052	0,6059	-1,54	0,41
2233	FIBG	1,2857	1,1766	1,7809	1,6013	0,6304	0,6718	0,6621	1,2711	0,8661	0,9048	1,3399	2,7683	0,4002	0,9634	1,3229	1,3060	1,0346	0,8660	1,8904	-1,11	0,81
2244	ALBU	2,0627	1,2463	1,7687	1,3258	0,9124	0,6762	0,6020	1,0361	0,9744	1,1676	0,9475	2,0637	0,6692	0,5839	1,4777	0,7724	1,0301	1,0355	1,4738	-0,96	0,38

8.2 Kasuistiken der einzelnen Patienten

8.2.1 Patientin 1

Patientin mit einem niedrig differenzierten (G3), tubulären, kribriform proliferierenden Adenokarzinom im Colon ascendens. Bei Erstdiagnose 2007 im Alter von 53 Jahren wurde der Tumor pT4 pN1 M1 klassifiziert, wobei sich multiple Lebermetastasen sowie eine lokalisierte Peritonealkarzinose fanden. Es folgten dreizeitig und komplikationslos eine Hemikolektomie rechts, eine erweiterte Hemihepatektomie rechts mit Quadrantenperitonectomie des rechten Oberbauches sowie eine HIPEC. 02/08 wurde eine adjuvante Chemotherapie mit 8 Zyklen FOLFOX⁸ plus Bevacizumab durchgeführt. 2009 folgte wegen eines Rezidivs erneut eine Chemotherapie nach FOLFIRI⁹ plus Bevacizumab. Eine neu aufgetretene ovarielle Metastase wurde 10/09 operativ entfernt. Anfang 2010 zeigte sich radiologisch ein Progress des Tumorleidens mit progredienter Peritonealkarzinose, malignem Aszites, intrahepatischer Cholestase und neu aufgetretenen pulmonalen Metastasen. Die Patientin zeigte eine zunehmende klinische Verschlechterung und wurde schließlich in die häusliche Umgebung entlassen, wo sie einige Tage später (28 Monate nach Erstdiagnose) verstarb.

8.2.2 Patient 2

Männlicher Patient mit einem mittelgradig differenzierten (G2), invasiven Adenokarzinom des Colon descendens. Bei Erstdiagnose 2010 im Alter von 45 Jahren wurde der Tumor pT1 pN0 cM1 klassifiziert, wobei sich multiple Lebermetastasen fanden. Es folgte eine komplikationslose laparoskopisch-assistierte anteriore Resektion (und Ileozökalresektion bei Adenom). Die Lebermetastasen zeigten unter der adjuvanten Chemotherapie 11/10–04/11 nach FOLFOX plus Bevacizumab eine partielle Remission. Später nach Deeskalation auf

⁸ Chemotherapieprotokoll mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin

⁹ Chemotherapieprotokoll mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan

Bevacizumab/Capecitabin jedoch 12/11 eine Progredienz, sodass die Therapie nach XELIRI¹⁰ plus Bevacizumab intensiviert wurde. 12/12 wurde nach einem progressiven Re-Staging eine erfolglose SIRT durchgeführt. Nach Umstellung 01/13 auf Oxaliplatin und Cetuximab waren die Metastasen wieder regredient. Im Anschluss an eine Pfortaderembolisation konnten 10/13 die Lebermetastasen mittels Hemihepatektomie rechts und atypischer Resektion der Segmente II und III reseziert werden. Leider trat sehr kurz nach der Operation eine neue Lebermetastase auf. Unter Chemotherapie nach FOLFOX plus Panitumumab war diese regredient, nach Deeskalation auf Panitumumab und 5-Fluorouracil traten aber pulmonale Metastasen auf. Es folgte eine Kombinationstherapie aus Cetuximab und Panitumumab sowie Irinotecan. 2017 erlag der Patient schließlich seiner progredienten Erkrankung 79 Monate nach Erstdiagnose.

8.2.3 Patient 3

Männlicher Patient mit einem mittelgradig differenzierten (G2), ulzerierten, transmural wachsenden Adenokarzinom des Sigmas. Bei Erstdiagnose 2012 im Alter von 74 Jahren wurde der Tumor pT3 pN1b M1 klassifiziert, wobei sich multiple Lebermetastasen fanden. Es folgten zweizeitig und trotz kardialer Multimorbidität (thrombosiertes Vorderwandaneurysma, operativ versorgte koronare Dreifäßerkrankung, paroxysmales Vorhofflimmern) komplikationslos eine laparoskopisch-assistierte anteriore Rektumresektion und eine offene Leberresektion von Segment II/III und V/VI. Es folgten 12 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie. Nach letztem Stand (07/2021) ist der Patient weiterhin in ambulanter onkologischer Betreuung.

8.2.4 Patientin 4

Patientin mit einem mittelgradig differenzierten (G2), ulzerierten, transmural wachsenden Adenokarzinom des Zökums. Bei Erstdiagnose 2012 im Alter von 61

¹⁰ Chemotherapieprotokoll mit Capecitabin und Irinotecan

Jahren wurde der Tumor pT4a pN2a pM1b klassifiziert, wobei sich multiple Leber- und Lungenmetastasen sowie eine Peritonealkarzinose fanden. Es folgte einzeitig und komplikationslos eine laparoskopische rechtsseitige Hemikolektomie mit Ovarrektomie rechts (R0) und – zur Histologiegewinnung – eine atypische Leberresektion von Segment III. Die molekularpathologische Untersuchung des Primarius zeigte eine *KRAS*-Punktmutation. Aufgrund verbliebener hepatischer sowie pulmonaler Metastasen wurde 06/12 eine palliative Polychemotherapie eingeleitet (bis 02/13 FOLFOX plus Bevacizumab, dann aufgrund radiologischen Progresses FOLFIRI plus Bevacizumab, ab 06/13 bei erneutem Progress FOLFIRI plus Aflibercept). Die Patientin zeigte eine zunehmende Verschlechterung u.a. in Form einer Gewichtsabnahme, eines Pleuraergusses, eines Aszites und einer Größenzunahme der bekannten Metastasen. Schließlich erlag die Patientin 09/13 ihrem fortgeschrittenen Tumorleiden 16 Monate nach Erstdiagnose.

8.3 Protokolle

8.3.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

1. Rehydrierung: absteigende Alkoholreihe Ethanol 100 %, 100 %, 96 %, 96 %, 70 % jeweils für 3 Minuten
2. Spülen: kurz spülen in Milli-Q® Wasser
3. Färbung: Hämatoxylin nach Mayer für 3 Minuten
4. Spülen: für 10 Minuten unter fließendem Leitungswasser spülen
5. Gegenfärbung: 20 Sekunden in Eosin 0,5 %, wässrig eintauchen
6. Spülen: kurz spülen in Leitungswasser
7. Dehydratation: aufsteigende Alkoholreihe Ethanol 70 % für 1 Minute, jeweils für 3 Minuten Ethanol 96 %, 96 %, 100 %, 100 %
8. Klärung: dreimal kurz in Xylol spülen, in der letzten Küvette verbleiben
9. Eindecken: Eindecken mit Eukitt®

8.3.2 DNA/RNA/Protein-Extraktion

1. Probe in ein gentleMACS™ M-Tube (Miltenyi Biotec, #130-093-236) überführen und im gentleMACS™ Dissociator (Miltenyi Biotec, #130-093-235) homogenisieren (Programm: RNA 02.01)
2. Schaum herunterklopfen und 2 Minuten herunterzentrifugieren (226 rcf), Wiederholung bei stark schäumenden Proben
3. Lysat auf 2 DNA-Säulen pipettieren (je 350 µl) und 30 Sekunden zentrifugieren (13.000 rpm)
4. DNA-Säulen auf neue Sammelgefäße stecken und bei Raumtemperatur aufbewahren
5. 1 Volumen (= 350 µl) Ethanol 70 % zu dem Durchlauf aus Punkt 6 geben, mit der Pipette mischen und sofort auf eine RNA-Säule (Säule vorher auf 2 ml-Sammelgefäß stecken) geben, 15 Sekunden zentrifugieren (13.000 rpm)
6. Eluate für die Proteinaufreinigung auf Eis aufbewahren, RNA-Säulen auf neue Sammelgefäße stecken


7. Auf die RNA-Säulen je 350 µl RW1-Puffer pipettieren und 15 Sekunden zentrifugieren (13.000 rpm)
8. Eluat verwerfen. Je Probe Mischung aus 10 µl DNase I stock + 8 µl 10xDNase I ReacBuffer + 62 µl RNase free water (PureLink™ DNase Set, Invitrogen) herstellen. Durch leichtes Schütteln (nicht vortexen) mischen und kurz anzentrifugieren, Mischung auf die RNA-Säulen geben, 15 Minuten bei 20–30°C inkubieren
9. Auf die RNA-Säulen je 350 µl RW1-Puffer pipettieren und 15 Sekunden zentrifugieren (13.000 rpm)
10. Eluat verwerfen. Auf die Säulen je 500 µl RPE-Puffer pipettieren und 15 Sekunden zentrifugieren (13.000 rpm)
11. Eluat verwerfen. Auf die Säulen je 500 µl Ethanol 80 % pipettieren und 2 Minuten zentrifugieren (13.000 rpm)
12. Säulen auf neue Sammelgefäße stecken. Mit geöffnetem Deckel 5 Minuten trocken zentrifugieren (13.000 rpm)
13. Säulen in beschriftete Reagiergefäße (1,5 ml, DNA Low Binding) stecken und die RNA mit 30 µl RNase-Free Water eluieren, (1 Minute bei 13.000 rpm)
14. Säulen in beschriftete Reagiergefäße (1,5 ml, DNA Low Binding) stecken und mit weiteren 30 µl RNase-Free Water eluieren
15. Proben auf Eis kurzzeitig lagern
16. Eluate 1 und 2 getrennt am Photometer messen
17. Proben bei –80°C lagern
18. Auf die DNA-Säulen aus Punkt 4 je 500 µl AW1-Puffer pipettieren und 15 Sekunden zentrifugieren (10.000 rpm)
19. Durchlauf verwerfen, Auf die Säulen je 500 µl AW2-Puffer geben und 2 Minuten zentrifugieren (13.000 rpm)
20. Säulen auf neue Sammelgefäße stecken und 1 Minute trocken zentrifugieren (13.000 rpm)
21. Säulen in neue, beschriftete Reagiergefäße (1,5 ml, DNA Low Binding) stecken und vorgewärmtes (70°C) RNase-Free Water zum Eluieren nehmen: je 50 µl RNase-Free Water auf die Säulen geben und 10 Minuten inkubieren, dann 1 Minute zentrifugieren (10.000 rpm)
22. Punkt 21 ohne Inkubation wiederholen

23. Proben auf Eis kurzzeitig lagern
24. Eluate 1 und 2 getrennt am Photometer messen
25. Proben bei -20°C lagern
26. Die 1. Eluate der RNA-Säulen aus Punkt 6 mit 1 Volumen (= 700 μl) APP-Puffer (AllPrep[®] DNA/RNA/Protein Mini Kit) mischen und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren
27. 10 Minuten zentrifugieren (16.000 rcf)
28. Überstände in einem neuen Zentrifugenröhrchen (15 ml) für die miRNA zusammenführen und auf Eis aufbewahren
29. Proteinpellets in je 1.000 μl Ethanol 100 % aufnehmen und
30. in neue Reagiergefäße (1,5 ml, Protein Low Binding) überführen und 2 Minuten zu Pellets herunter zentrifugieren (16,000 rcf)
31. Überstand abnehmen, dabei Pellets zusammenführen, nochmal kurz anzentrifugieren, restlichen Überstand abnehmen und Pellet etwas trocknen lassen
32. 200 μl GE-Puffer zum Pellet geben und auf dem Vortexmischer durchmischen bis alles gelöst ist
33. Probe bei -80°C einfrieren
34. Zu dem Überstand aus Punkt 28 1 Volumen (= 2,8 ml) Ethanol 100 % geben
35. Auf 2 RNA-Säulen je 700 μl der Probe geben, 30 Sekunden zentrifugieren (12.000 rcf) und Durchläufe verwerfen
36. Punkt 35 wiederholen, bis die Probe aufgebraucht ist
37. Säulen auf neue Sammelgefäße stecken
38. Auf die Säulen je 500 μl RPE-Puffer geben, 30 Sekunden zentrifugieren (12.000 rcf) und die Durchläufe verwerfen
39. Auf die Säulen je 500 μl Ethanol 80 % geben, 2 Minuten zentrifugieren (12.000 rcf) und die Durchläufe verwerfen
40. Säulen auf neue Sammelgefäße stecken
41. Mit geöffnetem Deckel 5 Minuten trocken zentrifugieren (16.000 rcf)
42. Eine Säule auf ein beschriftetes Reagiergefäß (1,5 ml, DNA Low Binding) stecken
43. 10 μl RNase-freies Wasser auf die Säule geben, 1 Minute inkubieren und 1 Minute zentrifugieren (12.000 rcf)
44. Säule verwerfen

45. Zweite Säule auf dasselbe Reagiergefäß stecken und Punkte 43 und 44 wiederholen
46. Probe auf Eis kurzzeitig lagern
47. Probe am Photometer messen
48. Probe bei -80°C lagern

8.4 Ethikvoten

8.4.1 Ethikvotum Nr. 07-124



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

<p>Herren Dr. med. Habermann und Dr. med. Roblick Klinik für Chirurgie im Hause</p> <p>nachrichtlich: Herrn Prof. Bruch Direktor der Klinik für Chirurgie</p>	<p>Bearbeiter: Frau Erdmann Telefon: (0451) 500- 4639 Fax: (0451) 500- 3026 email: janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de Datum: 12.03.2008 AktENZEICHEN: (immer angeben!) 07-124</p>
--	--

Sitzung der Ethik-Kommission am 11. September 2007 – Ihr Schreiben vom 02. März 2008
Antragsteller: Herr Dr. Roblick / Herr Prof. Bruch
Titel: Norddeutsche Tumorbank zur Erforschung von Darmkrebs für verbesserte (Früh-)Diagnose, Therapie, Nachsorge und Prognose

Sehr geehrter Herr Dr. Habermann,
sehr geehrter Herr Dr. Roblick,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Die Kommission hat keine Bedenken mehr.


Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres AktENZEICHENS), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr



Prof. Dr. med. Lucas Wessel
Stellv. Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

<input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe (Sozialmedizin, Vorsitzender der EK) <input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. Schweiger (Psychiatrie) <input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. Dendorfer (Pharmakologie) <input checked="" type="checkbox"/> Frau Prof. Stubbe (Theologie)	<input checked="" type="checkbox"/> Frau H. Müller (Pflege) <input checked="" type="checkbox"/> Prof. Wessel (Kärschirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK) <input checked="" type="checkbox"/> Herr Dr. Fieber (Richter am Amtsgericht Ahrensburg) <input checked="" type="checkbox"/> Prof. Schwinger (Humangenetik)	<input checked="" type="checkbox"/> Herr Prof. Dr. Klein (Medizinische Klinik I) <input checked="" type="checkbox"/> Frau Prof. Dr. M. Schrader (Plastische Chirurgie) <input checked="" type="checkbox"/> Herr Dr. Schultz (Pädiatrie) <input checked="" type="checkbox"/> Herr D. Stojan (Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)
---	---	--

8.4.2 Ethikvotum Nr. 16-282



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Jens Habermann
Klinik für Chirurgie
Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und
Biomaterialbanken
im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 16-282
Datum: 25. Oktober 2016

Antragsteller: Herr Prof. Habermann

Titel: Erforschung von Darmkrebs für verbesserte (Früh-) Diagnose, Therapie, Nachsorge und Prognose

Sehr geehrter Herr Prof. Habermann,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten im verkürzten Verfahren geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Marianne Schrader
Mitglied der Ethik-Kommission

8.4.3 Amendment zu Ethikvotum Nr. 16-282



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
 Prof. Dr. Timo Gemoll
 Klinik für Chirurgie
 Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und
 Biomaterialbanken
 im Hause

Timo.Gemoll@uni-luebeck.de

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
 Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
 Universität zu Lübeck
 Stellv. Vorsitzender:
 Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
 Tel.: +49 451 3101 1008
 Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 16-282

Datum: 23. September 2020

**Erforschung von Darmkrebs für verbesserte (Früh-) Diagnose, Therapie, Nachsorge und Prognose
 Hier: Amendment – Ihr Schreiben vom 02. September 2020**

Sehr geehrter Herr Prof. Gemoll,

die Ethik-Kommission bewertet das Amendment zustimmend.
 Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihr Anschreiben vom 02. September 2020 bezüglich der Verlängerung der Studiendauer
- Studienprotokoll (Version 02 /August 2020)
- Basisformular Ethikantrag (Version 05/August 2020).

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
 Vorsitzender

9 Danksagungen

Mein Dank gilt vor allem meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Timo Gemoll sowie Prof. Dr. Dr. Jens Habermann für die Idee zum Thema und die Bereitstellung aller notwendigen technischen und finanziellen Ressourcen.

Dank ebenfalls an die technischen und wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen der Sektion und der Biobank, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht realisiert worden wäre.

Auch der Universität zu Lübeck und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein möchte ich für die erstklassige medizinische Ausbildung und eine unvergessliche Studienzeit danken.

Auch dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie des Deutschen Diabetes-Zentrums in Düsseldorf sowie dem Karolinska-Institut in Stockholm danke ich für die Kooperation in dieser Arbeit. Ebenso danke ich Prof. Dr. Hauke Busch und Dr. Axel Künstler vom Institut für Experimentelle Dermatologie der Universität zu Lübeck für die herausragende Unterstützung bei den statistischen Analysen.

Meinen Eltern Anja und Christian gilt besonderer Dank, die mich stets bei all meinen Vorhaben und Ideen, so verrückt sie auch sein mögen, bedingungslos unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich auch meinem Ehemann Torben danken, der mich immer wieder zum Weiterarbeiten ermutigt, zeitweise sogar gedrängt, hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

10 Wissenschaftliche Arbeiten

10.1 Publikationsleistungen und Kongressbeiträge im Rahmen der Promotion

Praus F, Gemoll T und Habermann JK (2016). Optimized workflow for protein and nucleic acid isolation from solid tumors considering tumor heterogeneity and sample quality in clinical research. Präsentiert: 20. Chirurgische Forschungstage, 08.09.2016, Magdeburg. Erschienen in: Eur Surg Res **57**: 263–335.

Praus F et al. (2023). Panomics reveals patient individuality as the major driver of colorectal cancer progression. J Transl Med **21**: 41.

10.2 Sonstige Publikationsleistungen und Kongressbeiträge

Praus F und Miernik A (2019). [LUTS in BPH patients: Comparison of silodosin versus tamsulosin, naftopidil, alfuzosin and placebo for the treatment of lower urinary tract symptoms]. Urologe A **58**: 795-98.

Praus F und Schönthaler M (2019). [Modifiable and non-modifiable risk factors for urolithiasis]. Urologe A **58**: 1281-88.

Schönthaler M und **Praus F** (2019). [Urolithiasis research-big data and artificial intelligence: How we can use the new structures of the medical informatics initiative of the Federal Ministry of Education and Research]. Urologe A **58**: 1298-303.

Praus F et al. (2019). CHASER – Multidisciplinary development of a smartphone application guiding patients and physicians through perioperative management of antithrombotic therapy. Präsentiert: 31th Conference of the International Society for Medical Innovation and Technology (iSMIT), 10.10.2019, Heilbronn.

Praus F et al. (2020). [One-year randomized controlled trial outcomes after aquablation and transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms]. Urologe A **59**: 189-91.

Praus F et al. (2020). Blaupause für die Entwicklung medizinischer Apps am Beispiel von CHASER, einer digitalen Entscheidungshilfe für das perioperative Management urologischer Patienten unter anti-thrombotischer Medikation. Präsentiert: 72. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 24.-26.09.2020, Leipzig/virtuell.

Praus F et al. (2020). Aufbau des Nationalen Registers für rezidivierende Urolithiasis des oberen Harntraktes – Ergebnisse seit Beginn der Realisierungsphase. Präsentiert: 72. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 24.-26.09.2020, Leipzig/virtuell.

Kriegmair MC, Hein S, Schöb DS, Zappe H, Suarez-Ibarrola R, Waldbillig F, Grüne B, Pohlmann PF, **Praus F** et al. (2021), [Enhanced imaging in urological endoscopy]. Urologe A **60**: 8-18. Erratum: DOI 10.1007/s00120-021-01521-9.

Huber J, Karschuck P, Groeben C, Thomas C, **Praus F**, Miernik A et al. (2021), [Empowerment for our patients: Innovation in everyday urology]. Urologe A **60**: 45-51. Erratum: DOI 10.1007/s00120-021-01449-0.

Schönthaler M, Hein S, Wilhelm K, Pohlmann PF, **Praus F**, Walther T et al. (2021) Feasibility of an Updated Randomised Controlled Trial on Surgical Urolithiasis Treatments: The Pilot Trial for the German Endoscopic versus Shock Wave Therapy Study (GESS). Eur Urol Focus **8**: 271-75.

Schönthaler M und **Praus F** (2021). Pathogenese und Risikofaktoren. In: Urolithiasis: Diagnostik, Therapie, Prävention. Knoll T und Miernik A (Hrsg). Berlin Heidelberg, Springer. 1. Auflage.

Walther T, Farin E, Boeker M, Prokosch HU, Binder H, **Praus F** et al. (2021). [RECUR – Establishment of An Automated Digital Registry for Patients with Recurrent Stones in the Upper Urinary Tract]. *Gesundheitswesen* **83**: S27-S32.

Praus F et al. (2022). Smartphone Apps for Managing Antithrombotic Therapy: Scoping Literature Review. *JMIR Cardio* **6**: e29481.

Praus F et al. (2022). Multidisziplinärer Ansatz zur Entwicklung einer digitalen Entscheidungshilfe für das peri-operative Management urologischer Patienten unter antithrombotischer Medikation – die Zukunft der Entwicklung medizinischer Apps? Präsentiert: 74. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 22.09.2022, Hamburg.