

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNVAZİV DUKTAL MEME KARSİNOMASI İLE İLİŞKİLİ YANLIŞ ANLAMLI
MUTASYONLARIN OLASI YAPISAL VE FONKSİYONEL ETKİLERİNİN *İN*
SİLİCO TAHMİNİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Melda ARSLANTAŞ GÜZEL

Biyoinformatik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2018

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNVAZİV DUKTAL MEME KARSİNOMASI İLE İLİŞKİLİ YANLIŞ ANLAMLI
MUTASYONLARIN OLASI YAPISAL VE FONKSİYONEL ETKİLERİNİN *İN*
SILICO TAHMİNİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Melda ARSLANTAŞ GÜZEL

Biyoinformatik Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ceren SUCULARLI

ANKARA

2018

**İnvasiv Duktal Meme Karsinoması ile İlişkili Yanlış Anlamalı Mutasyonların Olası
Yapısal ve Fonksiyonel Etkilerinin *In Silico* Tahmini ve Değerlendirilmesi
Melda ARSLANTAŞ GÜZEL**

Bu tez çalışması 18.04.2018 tarihinde jürimiz tarafından "Biyoinformatik Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Ayşe Nurten AKARUSU
(Hacettepe Üniversitesi)



Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Ceren SUCULARLI
(Hacettepe Üniversitesi)



Üye:

Prof. Dr. Erdem KARABULUT
(Hacettepe Üniversitesi)



Üye:

Doç. Dr. Yeşim AYDIN SON
(Orta Doğu Teknik Üniversitesi)



Üye:

Doç. Dr. Özlen KONU
(Bilkent Üniversitesi)



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

24 Nisan 2018


Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Diclehan Orhan

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin/Raporumun 18.04.2021 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum. (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

Melda ARSLANTAŞ GÜZEL

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanının Dr. Öğr. Üyesi Ceren SUCULARLI danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Melda ARSLANTAş GÜZEL



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi paylaşımlarıyla bana ışık tutan ve üzerimde emeği olan, özellikle bu süreçte her konuda bana destek veren, değerli fikirleri ile beni yönlendiren danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ceren SUCULARLI'ya, sayın jüri üyesi hocalarım, Prof. Dr. Ayşe Nurten AKARSU, Prof. Dr. Erdem KARABULUT, Doç. Dr. Özlen KONU, Doç. Dr. Yeşim AYDIN SON'a,

Umutsuzluğa düştüğüm her anda beni yeniden cesaretlendiren, sadece çalışma dönemime değil hayatımın büyük bir parçasına şahit ve destek olan eşim Ramazan GÜZEL'e,

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan, maddi manevi desteklerini ve ilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana her konuda güvenen, hayatımın her anında yanımda olan çok sevgili anneme, babama ve kardeşlerime hayatımdaki mutluluk kaynakları oldukları için bütün kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Guzel Arslantas M., İnvaziv Duktal Meme Karsinoması ile İlişkili Yanlış Anlamli Mutasyonların Olası Yapısal ve Fonksiyonel Etkilerinin *İn Silico* Tahmini Ve Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik Programı Yüksek Lisans Tezi, ANKARA, 2018. İnvaziv Duktal Meme Karsinoması tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. İn situ meme kanseri hastaları için beş yıllık sağ kalım % 52 olmasına karşılık, metastatik meme kanseri hastaları için bu oran % 16'ya düşmektedir. Yüksek ölüm oranı ve etkili tedavilerin olmaması nedeniyle, metastasın önlenmesi ve tedavisi kanser araştırmalarının odak noktasıdır. Bu çalışmada, somatik mutasyon kataloğu COSMIC veri tabanından elde edilen İnvaziv Duktal Meme Karsinoması ve invaziv olmayan meme karsinoması türü olan İn Sitü Duktal Karsinoma örneklerine ait yanlış anlamli mutasyonlardan sadece İnvaziv Duktal Meme Karsinomaya ait olanların seçilerek bu mutasyonların etkilerinin *in silico* olarak araştırılması, protein yapısı ve fonksiyonu üzerinde zararlı etkiye sahip mutasyonların saptanması amaçlandı. Yanlış anlamli mutasyonların patojenite tahminleri PredictSNP v1 kullanılarak gerçekleştirildi ve 69 adet zararlı mutasyona sahip gen elde edildi. Elde edilen genlerin hangi yollara ait oldukları saptanarak İnvaziv Duktal Meme Karsinoması'nın invazyon ve metastasa sebep olabileceği düşünülen 'aderens bağlantı yolağı' ileri araştırmalar için seçildi. Bu yolağa ait genlerin (*RHOA*, *Ep300*, *TCF7L2*, *CTNNB1*, *CREBBP* ve *EGFR*) üç boyutlu protein yapıları oluşturuldu ve genlerde saptanan mutasyonların üç boyutlu protein yapıları üzerinde gösterilmeleri ve protein yapı/fonksiyonuna etkileri araştırıldı. Saptanan mutasyonlar ile ilgili literatür taraması yapıldığında farklı kanserlerde de bu mutasyonların meydana geldiği gözlemlendi ve bu mutasyonların İnvaziv Duktal Meme Karsinoması için de önemli olabileceği gösterildi. Bu nedenlerle, bulgularımız İnvaziv Duktal Meme Karsinomasının invazyon ve metastası için anlamli sonuçlar sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: invaziv duktal meme kanseri, yanlış anlamli mutasyon, protein yapı ve fonksiyonu, *in silico* analiz

ABSTRACT

Guzel Arslantas M., *In Silico* Prediction And Identification of Possible Structural and Functional Effects of Invasive Ductal Breast Carcinoma Related Missense Mutations, Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Bioinformatics Program Master Degree Thesis, ANKARA, 2018. Invasive Ductal Breast Carcinoma is an important problem in our country as it is in all over the world. For in situ breast cancer patients, the five-year survival rate is 52%, while for metastatic breast cancer patients this rate falls to 16%. Prevention and treatment of metastasis is the main focus of cancer research because of the high mortality rate and lack of an effective treatment. In this study, missense mutations, which were detected in Invasive Ductal Breast Carcinoma and non-invasive breast carcinoma *in situ* Ductal Carcinoma, were obtained from the COSMIC database. Among these mutations, only those belonging to Invasive Ductal Breast Carcinoma were selected. *In silico* investigation of the effect of these mutations and finding mutations that have might have a deleterious effect on protein structure/ function were aimed. The pathogenicity predictions of missense mutations were performed by using PredictSNP v1 and 69 genes with deleterious mutations were obtained. The pathways of the obtained genes were determined and 'adherens junction', which was thought to be one of the causes of Invasive Ductal Carcinoma invasion and metastasis, was selected. The mutations that were detected in genes (*RHOA*, *Ep300*, *TCF7L2*, *CTNNB1*, *CREBBP*, and *EGFR*), which belong to this pathway, were shown on three dimensional protein structures and the effect on protein structure/function was investigated. When literature search for mutations was made, it was observed that these mutations were also found in different cancers and it was shown that these mutations might also be important for invasive ductal breast carcinoma. For these reasons, our findings may provide meaningful results for the invasion and metastasis of Invasive Ductal Breast Carcinoma.

Key words: invasive ductal breast carcinoma, missense mutation, protein structure and function, *in silico* analysis.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kanser	3
2.2. Kanser Metastası Süreçleri	4
2.3. Hücre-Hücre Adezyonu	5
2.4. Hücre İçi Sinyal Mekanizmaları	5
2.5. İnvaziv Duktal Meme Karsinoması	7
2.5.1. RHOA	8
2.5.2. CREBBP	9
2.5.3. TCF7L2	9
2.5.4. Ep300	10
2.5.5. CTNNB1	10
2.5.6. EGFR	10
2.6. Yanlış anlamlı mutasyon	11
2.7. COSMIC (the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) Veri Tabanı	12
2.8. PredictSNP1.0 Tahmin Aracı	14
2.9. Rotamer Kütüphaneleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. İlgili Genlerin Elde Edilmesi	16
3.2. Genlere Ait Amino Asit Dizilerinin Elde Edilmesi	17
3.3. Mutasyonların Değerlendirilmesi	17
3.4. Metastas ve İnvazyon İle İlişkili Olabilecek Mutasyona Sahip Genler	17

3.5. Zararlı Mutasyonların Proteinlerin 3 Boyutlu Yapıları Üzerinde Görüntülenmesi	18
4. BULGULAR	21
4.1. İlgili Genler	21
4.2. Zararlı Mutasyonlara Sahip Genler	21
4.3. David-Kegg	23
4.4. Seçilen Genlere Ait Protein Modellerinin ve Mutasyonların Proteinlerin 3 Boyutlu Yapıları Üzerinde Görüntülenmesi	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
6.1. Sonuç	41
6.2. Öneriler	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	
EK-1: PredictSNP1.0'a yüklenen ve 'zararlı' olarak tahmin edilen mutasyona sahip genler ve genlere ait mutasyonlar.	
EK-2: PredictSNP'e yüklenen 311 adet gene ait mutasyonlar ve tahmin sonuçları.	
EK-3: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri.	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKT	Protein Kinaz B
ALL	Akut Lenfoblastik Lökeemia
AP1	Activatör Protein 1
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
COSMIC	The Catalogue of Somatic Mutations In Cancer
CREBBP	Creb-Binding Protein
CTNNB1	Katenin Beta 1
DAVID	The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery
DCIS	İn Sitü Duktal Karsinoma (Ductal Carcinoma In Situ)
DGK	Diffüz Gastrik Karsinom
EGFR	Epidermal Büyüme Faktör Resöptör
EMT	Epitelyal-Mezenkimal Hücre Geçişi
Ep300	E1a Binding Protein P300
ERK	Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz
Ets2	Ets Proto-Onkogen 2
GDP	Guanozin-Difosfat
GTP	Guanosine-5'-Triphosphate
HACE1	Hect Domain ve Ankyrin Repeat Containing E3 Ubiquitin Protein Ligaz 1
HIF-1a	Hypoxia-İnducible Faktör 1-Alpha
HMM	Hidden Markov Modeli
ICGC	International Cancer Genome Consortium
IDC	İnfiltratif veya İnvaziv Duktal Karsinom" (Invasive Ductal Carcinoma)
KEGG	Kyoto Encyclopedia Of Genes And Genomes
MAD2L2	Mitotic Arrest Deficient 2 Like 2
NCBI	The National Center for Biotechnology Information
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa B
PHYRE2	Protein Homology/Analog Recognition Engine V 2.0
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase
RHOA	Ras Homolog Gene Family, Member A
RINT1	Rad50 Interactor 1
SNV	Tek Nükleotit Varyantları (Single Nucleotid Variant)
STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
TCF7L2	Transkripsiyon Faktör 7 Like 2
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TGFβ1	Transforming Growth Factor Beta 1
TNF	Tumor Necrosis Factor
Twist1	Twist-Related Protein 1
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Zeb1/2	Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1/2

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Ölüm nedenlerinin dağılımı.	3
2.2. Proteinin yanlış fonksiyona sahip olmasına sebep olabilecek yanlış anlamlı mutasyonlara bir örnek.	11
3.1. Algoritmik aşamaları gösteren Phyre2 akış şeması.	19
4.1. IDC ve DCIS'e ait ortak ve her birine ait gen sayılarının venn şemasında gösterimi.	21
4.2. CREBBP'ye ait PredictSNP sonucu.	25
4.3. RHOA'ya ait PredictSNP sonucu.	25
4.4. CTNNB1'e ait PredictSNP sonucu.	25
4.5. EGFR'ye ait PredictSNP sonucu.	26
4.6. Ep300'e ait PredictSNP sonucu.	26
4.7. TCF7L2'ye ait PredictSNP sonucu.	26
4.8. Seçilen genlerin DAVID 'adherens junction' yolağında gösterimi.	27
4.9. A) RHOA'ya ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) 12-19. amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve GDP bağlanma bölgesidir. C) G17E amino asidinin konumu kırmızı gösterilmiştir. D) G17E mutasyonun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.	30
4.10. A) CREBBP'ye ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) R1446 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. 1446 ve 1447. amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve Asetil-CoA bağlanma bölgesidir. C) R1446C mutasyonun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.	31
4.11. A) Ep300'e ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) 1410 ve 1411. amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve Asetil-CoA bağlanma bölgesidir. R1410 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. C) R1410W mutasyonun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.	32
4.12. A) CTNNB1'e ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) R661 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. C) R661P mutasyonunun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.	33

- 4.13.** A) TCF7L2'ye ait 3D model, H387 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) 350-418 arası amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve DNA bağlanma bölgesidir. C) 201-395 arası amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve MAD2L2 ile etkileşime aracılık eden bölgedir. D) H387 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. E) H387P mutasyonunun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir. 34
- 4.14.** A) EGFR'ye ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) G857 ve L858 amino asitlerinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. C-D) G857E ve L858R mutasyonlarının rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir. 35

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı.	7
2.2. COSMIC veri tabanınının 78. sürümündeki toplam içerik.	13
2.3. PredictSNP içerisinde değerlendirilen sekiz aracın çalışma prensibi ve öğrenme veri setleri.	14
4.1. PredictSNP'e yüklenen ve 'zararlı' olarak tahmin edilen mutasyona sahip genler	22
4.2. PredictSNP'den elde edilen 69 genin annotate oldukları KEGG yolları.	23
4.3. Seçilen genlerdeki mutasyonların daha önce çalışıldığı kanser türleri.	29

1. GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde en yaygın kanserler arasında ikinci, ölüme sebep olan kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır (GLOBOCAN 2012 v1.0) (1). Türkiye’de ise kadınlarda görülen kanserler arasında birinci sıradadır (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014).

Meme, süt üreten lobüllere ev sahipliği yapan grandular ve yağ ve lifleri içeren stromal olmak üzere iki ana dokudan oluşmaktadır. Aynı zamanda hücresel sıvı ve atıkları uzaklaştıran lenfatik ve immün sistem dokularını da içermektedir (American Cancer Society, 2014). Meme kanseri en yaygın olarak kanalları sütle besleyen lobüllerden veya süt kanallarının iç astarından kökenlenmektedir.

Meme kanserinin çeşitli tipleri vardır fakat ülkemizde bunlardan en sık rastlanana %84.8’lik orana sahip olan “İnfiltratif veya İnvaziv Duktal Karsinom” (Invasive Ductal Carcinoma, IDC)’dur (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014). İnvaziv Duktal Meme Kanseri, süt bezleri veya süt kanallarına yayılmış ve vücudun diğer bölümlerine yayılma potansiyeli olan, en yaygın görülen meme kanseri tipidir (2). Diğer bir meme kanseri çeşidi olan *In Situ* Duktal Karsinoma (Ductal Carcinoma *In Situ*, DCIS) yayılmacı özelliğe sahip olmayan yaygın bir alt tipidir ve daha sonrasında IDC’ye ilerleyebilen durumları söz konusudur (3-5). DCIS ve invaziv bileşenler arasındaki farklı olarak eksprese edilen genlerin yaygın olarak anjiyogenez, hücre-hücre adezyonu, epitelial-mezenkimal geçiş ve hücre dışı matriks gibi yollarda yer aldığını bulunmuştur (6-10). Yapılan bir çalışmada, tümörle ilişkili miyoepitelial hücrelerin, DCIS’in IDC’ye ilerlemesi üzerinde tümör destekleyici bir etkiye sahip olduğu, tümörle ilişkili miyoepitelial hücrelerde TGFβ1’in anormal şekilde artmış sekresyonunun bu onkogenik etkiye önemli ölçüde katkıda bulunduğunu ortaya konulmuştur (3).

Yanlış anlamlı mutasyonlar, proteinlerin yapıtaşları olan amino asitlerde değişikliklere neden olan tek bir nükleotidin değişmesi sonucu oluşan nokta mutasyonlarıdır. Amino asitlerde meydana gelen bu değişimler hücresel fonksiyonların düzgün bir şekilde işleyebilmesi için gerekli olan proteinlerin 3 boyutlu yapısında, fonksiyon ve protein-protein etkileşimlerinde farklılaşmaya sebep olabilirler (11). Bu sebeple bu tip mutasyonlar kanser gelişiminde kritik bir öneme sahiptir (12). Daha

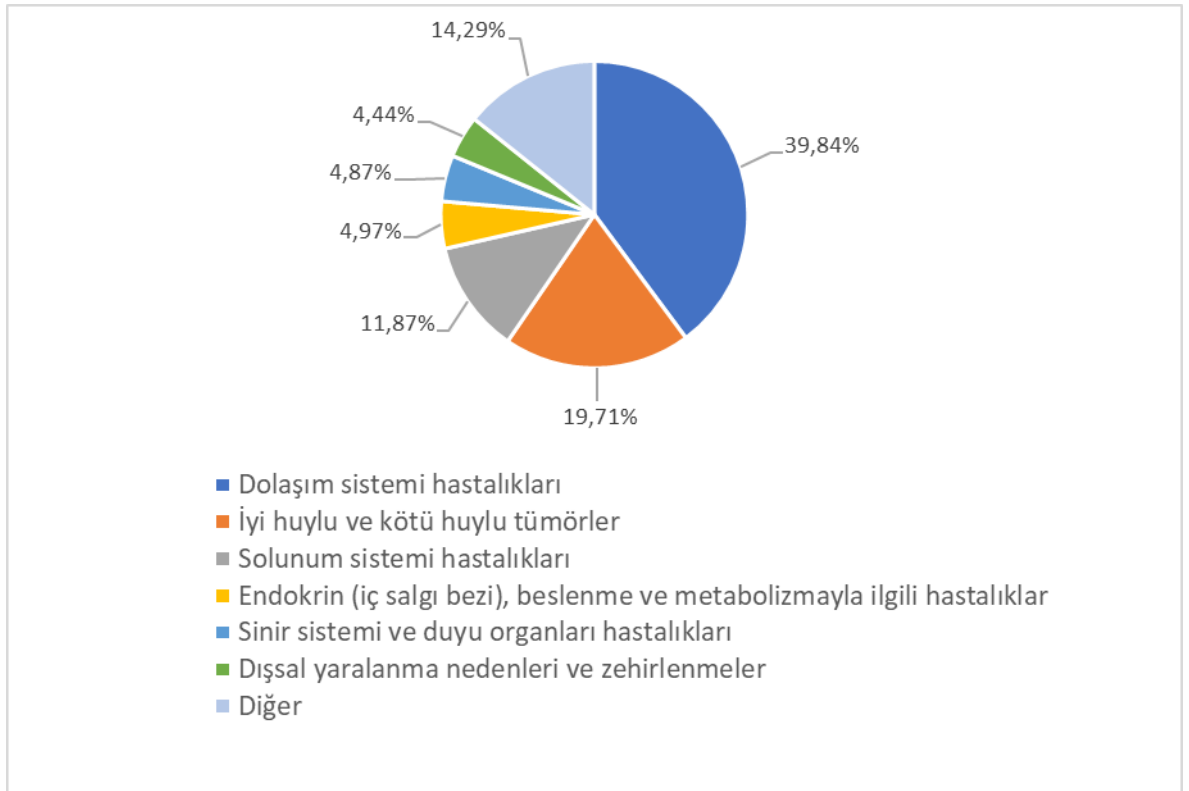
önceki çalışmalar yanlış anlamlı mutasyonların protein yapısı, protein fonksiyonu veya proteinlerin birbirleri ile etkileşimlerini etkileyerek kanser oluşumunda ya da gelişiminde etkili olduklarını göstermiştir (13-15). Zheng ve Wang (16)'ın yaptıkları çalışmada Notch1 üzerindeki "C1133Y" mutasyonunun Oral Squamous Cell Carcinoma hücre hattında proliferatif ve invaziv yetenekleri arttırdığı gözlenmiştir. Bu yeni Notch1 mutasyonunun, Notch1 proteininin işlenmesini bozduğu ve EGFR-PI3K/AKT sinyalini aktive ettiği ortaya konulmuştur.

Yaptığımız bu çalışmada IDC'nin yayılcı bir hareket sergilemesinin sebeplerinin hangi genlerdeki yanlış anlamlı mutasyonlardan kaynaklanabileceğinin, bu durumla ilişki olan mutasyonların proteinin yapı veya fonksiyonunda nasıl değişikliklere sebep olabileceğinin biyoinformatik yöntemler kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Bundan yola çıkarak çalışmamızda IDC örneklerinde saptanmış yanlış anlamlı mutasyonların etkilerini *in silico* olarak araştırarak, seçilen proteinlerin 3 boyutlu yapısı ve fonksiyonu üzerinde zararlı etkiye sahip olabilecek mutasyonlar saptanmıştır. Seçilen genlerin kodladığı proteinler için proteinlerin üç boyutlu model yapıları oluşturulmuş ve protein yapısı ve fonksiyonu üzerinde zararlı etkiye sahip olabileceği tahmin edilen mutasyonların olası rotamer yapıları protein modelleri üzerinde gösterilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kanser

Kanser ölüme neden olan hastalıklar arasında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık rastlanan hastalıklar arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (17)'nün 2011 verilerine göre dünya genelinde kanser, koroner kalp hastalığından daha fazla ölümlere neden olmaktadır (1). Türkiye İstatistik Kurumu (18) 2016 ölüm sebepleri verilerine göre ise ülkemizde kanser, dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Ölüm nedenlerinin dağılımı.

Kanser hücreleri, genomik instabilite ya da mutasyonlar gibi genomda meydana gelen bir dizi değişim ile buldukları doku içinde bölünme ve çoğalma avantajı kazanırlar. Normal hücrelerde her hücre bölünmesi sırasında DNA üzerinde meydana gelecek mutasyonlar, hücrenin genom kontrol mekanizması tarafından yüksek verim ile saptanarak giderilir ve bu nedenle normal hücrelerde mutasyon oranı düşüktür. Fakat kanser hücrelerinde mutasyon oranı genom kontrol mekanizmasındaki

bir ya da birden fazla bileşenin düzgün çalışmaması ya da mutajenik ajanlara karşı artan hassasiyet nedeni ile yükselir (19). Mutasyonlar sonucu hasar görmüş olan normal bir hücre onarıma gider, eğer onarım gerçekleştirilemezse programlı hücre ölümü (apoptosis) gerçekleşir. Fakat kanserli hücreler normal hücrelerden farklı mutasyonlu DNA'ları ile bölünmeye devam ederler, sayılarını artırarak tümör dokusu oluşumuna neden olurlar (20).

Bazı kanserler sadece kökenlendikleri dokuda kalırken, bazı kanserler lenf veya kan dolaşımına geçerek başka dokulara yerleşebilirler. Kanser hücrelerinin kökenlendikleri dokudan başka dokulara yayılma olayına metastas adı verilir. Kanser hastalarının prognozunda birincil öneme sahip olan, tümör hücresi invazyonu ve metastas gelişimine yol açan olay dizisidir. Tümör metastası, uzak organlarda ikincil tümörlerin oluşumuna yol açan bir dizi aşamayı gerektirir ve kanserin mortalitesi ve morbiditesinden büyük ölçüde sorumludur.

Tümör hücreleri çevresindeki dokulara nüfuz etme yeteneğini kazandıktan sonra, bu hareketli hücreler bazal membran ve hücre dışı matrisi geçerek invazyon sürecini başlatırlar ve lenfatik veya vasküler dolaşıma geçerek damar içine geçmeye başlarlar. Metastatik hücreler daha sonra ekstravazasyon sürecinde vasküler bazal membranı ve ekstrasellüler matriksi işgal ederek dolaşım sistemi içinde ilerlerler. Sonrasında bu hücreler yeni bir lokasyona bağlanır ve çoğalarak ikincil tümörü üretirler. Tümör hücresi metastasında yer alan mekanizmaları tanımlama ve anlama konusundaki araştırma çalışmalarına yoğunlaşmak, tümör ilerlemesinin sınırlandırılmasına ve sonuç olarak birçok kanser hastasında mortalitenin azalmasına yol açabilir (21).

2.2. Kanser Metastası Süreçleri

Yukarıda (Kısım 2.1) bahsedilen kanser metastası süreci, tümör hücresinin başarıyla metastas yapabilmesi için tamamlanması gereken bir dizi ardışık metastatik basamaktan oluşur. Metastas için ilk basamak, primer tümörden ayrılmaya neden olan hücreler arasındaki hücre adezyonunun kaybolmasına bağlıdır (22).

2.3. Hücre-Hücre Adezyonu

Hücre içi yapılar ve hücre-hücre adezyonu, birincil tümör kitlesinin korunmasında anahtar faktörler arasındadır (22). Bu yapılardaki mutasyonlar veya gen regülasyonunun bozulması gibi anormallikler, birincil tümörün ayrılmasına ve kanser hücrelerinin ikincil bölgelere yayılımına neden olabilir (23). Hücreler arasındaki adezyonun korunmasında rol oynayan anahtar yapılar, aderens bağlantılar, sıkı bağlantılar ve gap bağlantıları içerir. Gap bağlantıları zayıf, sıkı bağlantılar daha güçlü bir adezyon sağlarken, aderens bağlantılar en güçlü adezyonu sağlar. Aderens bağlantılar normal hücre-hücre yapışmasında önemli bir rol oynadığından, kanserin ilerleyişi ve metastas biyolojisini anlamak için önemlidir (24). Bu çalışmada adezyon molekülleri ve bu moleküllerin transkripsiyon faktörleri çalışmadaki aday genleri oluşturmaktadır.

2.4. Hücre İçi Sinyal Mekanizmaları

Tümörler maligniteye doğru ilerledikçe, sıklıkla kanser hücreleri daha fazla göç etmeye başlar ve çevreleyen dokuya invazyon kapasitelerini geliştirirler. Buna genellikle adezyon, hücre polaritesi, hücre iskeleti dinamiği ve morfolojisindeki değişiklikler eşlik eder. Göç, çoğu kanserde düzensiz sinyallerin hedefi olan büyüme faktörleri, kemokinler, adezyon reseptörleri ve diğer uyarıcılarla düzenlenir (25, 26). PI3K-Akt ve Ras-ERK yolları, sinyal yolağındaki yolağının alt basamaklarındaki (downstream) efektör proteinleri ile invazyonu ve hücre göçünü düzenler (27). Bu alt basamaklar;

Sitoskeletal düzenleyicileri kontrol eden Rho ailesi GTPazları, (28)

İntegrinler ve ilişkili matriks adezyon proteinleri (26),

Hücre dışı matriks proteinlerini bozan hücre dışı proteazlar,

Hücre-hücre adezyon kompleksleri,

Matriks metalloproteinazlar, plazminojen aktivatörü, kaderinler ve aktin düzenleyiciler de dahil olmak üzere göç/polariteyi kontrol eden birçok proteinin eksp-

resyonunu düzenleyen AP1 ve Ets2 gibi transkripsiyon faktörleri tarafından bu süreç düzenlenmektedir (29).

Tümörlerde epitelyal hücrelerin bazı alt popülasyonları, özellikle de tümör sınırlarında olanlar, en azından bir kısmı, epitelyal-mezenkimal hücre geçişi (EMT) gerçekleştirebilirler. EMT, yara iyileşmesi, gastrulasyon ve dallanma morfojenezi gibi çeşitli normal fizyolojik süreçlerle ilişkilidir. Bu gelişimsel süreç, farklı faktörlerin, TGF β , TNF, Wnt, Notch ve bazı büyüme faktörlerinin kombinasyonları tarafından başlatılan çoklu koordineli yollarla düzenlenir. EMT, apikal bazal polarite kaybı, E-kaderin gibi hücre-hücre adezyon moleküllerinin ifadesinin azalması (down-regulation), fibroblast benzeri bir görünümün oluşumu, hücrenin diğer dokuları istila etme ve uzak bölgelerdeki tümör oluşturma yeteneğinin artması gibi özellikler ile karakterize edilebilir (29).

Ras-ERK ve PI3K-Akt yolları, diğer önemli sinyal yolları olan TGF β , Wnt, ve Notch sinyal yollarının aşırı aktif olduğu koşullarda EMT'yi yönlendirirler (30). Bunların yanı sıra ERK ve Akt tarafından regüle edilen Snail, Slug, Twist ve ZEB gibi transkripsiyon faktörleri, EMT'yi yönlendirmede kritik rol oynarlar. Örneğin; Akt, Snail'i indükleyen bir transkripsiyon faktörü olan NF-kB'yi düzenleyen I κ B kinazlarını fosforile edebilir. Akt ayrıca normalde Snail'in yıkımını destekleyen GSK3B'yı fosforile ederek pasifleştirebilir (31). Bu nedenle, Akt aktivasyonu EMT'yi teşvik ederek Snail'in stabilitesini artıracaktır. Ras-ERK yolu tarafından düzenlenen AP1 proteini, EMT'yi ve EMT ile ilişkili fenotipik değişiklikleri kontrol eden transkripsiyon faktörlerini de indükleyebilir. Bunlar, integrin heterodimerleri, vimentin ve fibronektinin ifadesinin artması (up-regulation) ve hücre hareketliliğini destekleyen spesifik sitokeratin ve E-kaderinin ifadesinin azalmasını (down-regulation) içerir. Hem Ras-ERK hem de PI3K-Akt sinyal yollarının regülasyonun bozulması, invazif fenotipin oluşumunu teşvik ederek kanser progresyonunda önemli bir rol oynama potansiyeline sahiptir (29).

2.5. İnvaziv Duktal Meme Karsinoması

İnvaziv Duktal Meme Karsinoması Türkiye’de en çok görülen meme kanseri alt tipidir (Tablo 2.1). DCIS'nin IDC'ya ilerlemesinin ayırt edici özellikleri bazal membran ve miyoepitelyal tabakanın kaybının yanı sıra tümör hücrelerinin stromal ve yağ dokularına invazyonudur. DCIS'nin IDC'ye dönüşümünde, genomik ve transkriptomik değişikliklerin belirlenmesi, bu tür arasında yüksek benzerlik olduğunu ortaya çıkarırken, bu geçişi tetikleyen anahtar mekanizmalar henüz tanımlanamamıştır (32).

Tablo 2.1. Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Histolojik Tip (n:7697)	%
Duktal ve Lobüler	91,1
İnvaziv Duktal Karsinoma	84,4
Lobüler Karsinom	6,1
İntraduktal Karsinom ve İn Sitü Lobüler	2,8
İnfiltratif Duktal Mikst/Karışık Diğer Tür	2,5
Medüller Karsinom	0,9
İnfiltratif Duktuler Karsinom	0,3
İnfiltratif Lobuler Mikst/ Karışık Diğer Tür	0,3
Diğer*	2,3
Musinöz	1,7
Adenokarsinom	4,5
Komplkeks epitelyal	0,8
Yassı Hücreli	1,1
Fibroepitelyal	0,3
Deri ekleri	0,2
Diğer**	0,4
Toplam	100

*Intraduktal Papillom, Komedokarsinom, İnflamatuvar Karsinom, Paget Hastalığı, İntrakistik Karsinom Atipik Medüller Karsinom, İntraduktal Mikropapiller Karsinom, Memenin Sekretuar Karsinom** Kan damarı, Fibromatöz, Bazoloid, Asiner hücreli karsinom

Meme kanseri metastası da diğer kanserlerde olduğu gibi birçok basamaktan oluşmaktadır. Bunun ilk basamağı ise kanser hücrelerinin birincil tümör bölgesinden ayrılmasıdır (33). Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanseri kök hücreleri epitelyal-mezenkimal geçişe uğrayarak primer tümör dokusundan kurtulur. Ayrılmış epitel ve endotel hücreleri yanlış hücre dışı matriks/hücre bağlanması nedeniyle anoikise uğrar yani matriksi terk eden hücreler apoptoz geçirir fakat ayrılmış kanser hücreleri

anoikise karşı direnç gösterir (34). Apoptozdan kaçınmak için tümör hücreleri, hücre polaritesi kaybı, hücre-hücre ve hücre-matris adezyonundaki değişiklikler ve göç potansiyelinde artış için fenotip ve fonksiyonunu değiştirir (35). Bu fonksiyonel ve yapısal değişiklikler, kanser hücrelerinde epitelyal-mezenkimal hücre geçişinin indüklenmesi yoluyla başarılıdır (36, 37). EMT'nin indüklenmesi bu geçişle ilişkili transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna sebep olur. EMT, TGF- β ve Wnt'yi içeren otokrin ve parakrin sinyalleri ile veya epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin bağlanması ve trans-sinyalizasyonu yoluyla reseptör tirozin kinazların aktivasyonu ile başlatılabilir (38). Genel olarak, EMT indüksiyonu, örneğin E-kaderinin down-regülasyonunu teşvik eden Twist1, Slug, Zeb1/2 ve Snail1/2 dahil EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Bunların sonucunda tümör hücreleri hücre-hücre adezyonunu kaybeder (39). Bu sinyal yollarındaki genlerde veya transkripsiyon faktörlerinde meydana gelen değişiklikler özellikle yanlış anlamalı mutasyonlar sistemin değişmesine neden olarak kansere yol açabilir (40).

2.5.1. RHOA

RHOA, hücre yüzeyi reseptörleri ve farklı hücre içi sinyal proteinleri arasında bir aracı görevi gören küçük GTPaz-Ras benzeri proteinlerin Rho ailesinin bir üyesidir (41). Moleküler anahtar olarak işlev görür; GTP'ye bağlı durumda açık, GDP'ye bağlı durumda ise kapalıdır. Şimdiye kadar çalışılan temel Rho aile üyelerinin ana komplekslerinin aderens bağlantılar ve sıkı bağlantılar dahil olmak üzere farklı bağlantı yapılarının oluşturulmasında yer aldığı gösterilmiştir (42). Bu ortak özellik, özel adezyon komplekslerinin oluşumunun Rho-benzeri GTPazlar tarafından yönetilen çeşitli morfolojik ve motilite fonksiyonlarının birçoğu için moleküler bir temel sağlayabileceğini göstermektedir.

RHOA'nın bilinen biyolojik fonksiyonları aktin organizasyonu (43), hücre göçü (44), hücre sitokinezi ve hücre döngüsü (45) ile ilgilidir. Malign tümörlerde RHOA üzerinde somatik mutasyonların sıklıkla görülmemesine rağmen, çeşitli kanserlerde RHOA'nın aşırı ifadesi saptanmıştır ve ayrıca RHOA'nın kötü huylu tümör oluşumun-

da ve tümör hücresi invazyonunda anahtar bir role sahip olduğu bilinmektedir (46, 47). RHOA mutasyonları, 2014 yılında, mide adenokarsinomunda, sürücü (driver) mutasyon rolünün yanı sıra, genel bir pan-kanser sürücü mutasyon rolü olduğunu gösteren bir IntOGen araştırması ile birkaç grup tarafından tanımlanmıştır (48).

2.5.2. CREBBP

CREBBP ya da CBP birçok farklı transkripsiyon faktörünün transkripsiyonal ko-aktivasyonunda rol oynar. İlk olarak, cAMP-yanıt elementi bağlayıcı proteine (CREB) bağlanan bir nükleer protein olarak izole edilen bu genin kodladığı proteinin, embryonik gelişim, büyüme kontrolü ve homeostazda kritik roller oynadığı bilinmektedir. Bu gen tarafından kodlanan protein intrinsik histon asetiltransferaz aktivitesine sahiptir ve ayrıca transkripsiyon kompleksi ile ek protein etkileşimlerini stabilize etmek için bir iskele görevi de görür. Bu protein hem histon hem de histon olmayan proteinleri asetile eder.

2.5.3. TCF7L2

TCF ailesi proteinleri içinde, TCF7L2 geni tarafından kodlanan TCF4, doğrudan DNA'ya bağlanır ve β -katenin ile birleşerek hedef genleri transaktive eder. EMT, epitelyal kaynaklı tümör hücrelerinin onkojenik ve invaziv özellikleri için kritiktir. TCF/ β -katenin transkripsiyon faktörü mezenkimal genleri upregüle ederek EMT'ye katılır (49, 50). Epitel hücre şeklinin korunmasından sorumlu olması ile karakterize edilmiş (51) bir hücre-hücre adezyon molekülü olan E-kaderinin ifadesi, WNT sinyali ile azaltılır (52-54). TCF- β katenin kompleksi, doğrudan E-kaderin promoter bölgesine bağlanır ve E-kaderin ekspresyonunu Smad sinyal yolağı ile birlikte azaltır (53). WNT sinyal yolağı, Snail ailesi proteinleri Snail ve Slug gibi E-kaderin transkripsiyonel baskılayıcılarının ifadesini artırır (51). E-kaderin ifadesinin kaybı EMT'nin başlangıcı ile ilişkilidir. EMT, kaderin aracılı hücre-hücre adezyonunun kaybı, fibroblast fenotiplerinin alınması ve artan invazivite gibi kanser metastası süreçlerine aracılık eder (55). EMT tarafından indüklenen E-kaderin aracılı hücre-hücre adezyonunun bozulması, metastas ilerlemesi için önemli adımlar olarak kabul edilir (56, 57).

2.5.4. Ep300

Ep300 veya p300, bir asetil grubunun histonların lizin amino asitlerine ve p53 gibi diğer hücrel proteinlere bağlanmasını katalize eden bir lizin asetiltransferazdır (58). Histonların ve diğer proteinlerin Ep300 tarafından katalize edilen asetilasyonu, gen aktivasyonu için çok önemlidir (59). Prostat ve karaciğer gibi tümörlerde Ep300 ifadesinin arttığı gözlenmiştir (59-62). Ep300, STAT3, NF- κ B ve HIF-1a gibi çeşitli onkogenik transkripsiyon faktörlerinin kritik bir koaktivatörüdür. Ayrıca p300, metabolizmayı (63), otofajiyi (64) ve motiliteyi (65) etkileyen proteinleri asetile eder. Örneğin, p300, şaperon proteini Hsp90'ın asetilasyonu yoluyla metastaza katkıda bulunabilir (65).

2.5.5. CTNNB1

β -katenin (CTNNB1), transkripsiyonel aktivasyon ve hücre-hücre adezyon olmak üzere iki bağımsız işlemden yer alan çok fonksiyonlu bir proteindir (66, 67). Sitoplazmik β -katenin, Wnt yolağındaki sinyal iletiminde yer alır ve çekirdeğe translokasyon yaparak MYC, CCND1 ve diğer genlerin ifadesini artırır (66, 68, 69).

APC veya CTNNB1'in mutasyonuna sahip taşıyan hücreler, sürekli Wnt sinyali altındaymış gibi davranarak hücre çoğalması geçirirler (66, 70).

β -katenin'in bir diğer rolü, hücre dışı molekülleri hücre iskeleti ile bağlayan bir molekül olan kaderin ile hücre-hücre etkileşimlerine katılmaktır (67). Kaderin ve kateninlerin aracılık ettiği hücre-hücre etkileşimleri, hücre çoğalmasının engellenmesi ile sonuçlanır. E-kaderin/ β -katenin eksenindeki mutasyonlara bağlı kontakt inhibisyonunun kaybı, bazı karsinomların özelliğidir (67).

2.5.6. EGFR

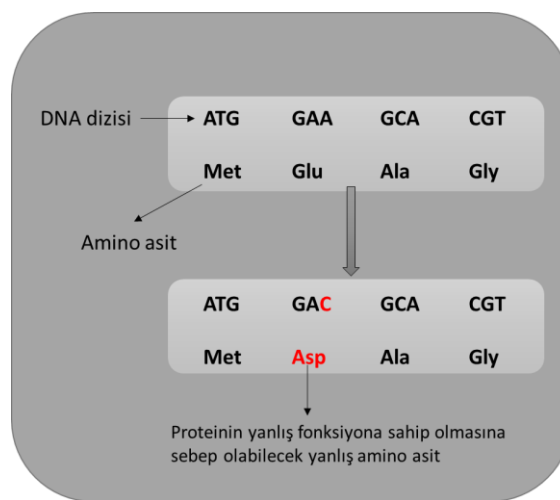
EGFR hücre dışı sinyalleri hücre yüzeyinden hücre iç kısmına dönüştürmede önemli olan, hücre çoğalması, farklılaşma, hücre göçü ve hücre ölümü gibi kritik süreçlere aracılık eden bir reseptör tirozin kinazdır. Bu reseptörün düzensiz ifadesi veya mutasyonel aktivasyonu, homeostatik hücrel süreçlerin sapmasına yol açarak, hücrelerin malign transformasyonuna neden olabilir. EGFR mutasyonlarının aktivitesi,

küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, baş ve boyun kanserleri gibi kanserlerde bildirilmiştir (71-73).

2.6. Yanlış Anlamalı Mutasyon

Mutasyonlarının, buldukları yere ve proteinlerin işlevini değiştirip değiştirmedigine bağlı olarak, sağlık üzerinde çeşitli etkileri vardır. Genlerin yapısındaki mutasyonlar, küçük ölçekli mutasyonlar ve büyük ölçekli mutasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Küçük ölçekli mutasyonlar, bir veya birkaç nükleotitte meydana gelirler. Bu mutasyon çeşitlerinden birisi olan yanlış anlamalı mutasyonlar, üçlü nükleotidler tarafından kodlanan amino asidin değişimine neden olur, Şekil 2.1.'de yanlış anlamalı mutasyon örneği gösterilmiştir. Bu tip mutasyonlar, genlerin proteinlere kodlanması sırasında üretilen proteinin fonksiyonunun değişmesine neden olabilir.

Yanlış anlamalı mutasyonların da içine dahil olduğu tek nükleotit varyantları (Single nucleotid variant, SNV), insanlarda farklılıklarının neredeyse %90'ından sorumlu olan ve en sık görülen genetik varyasyon türüdür (74, 75). Bu değişikliklerin çoğu nötr yani genomda herhangi bir etkiye sahip olmamasına rağmen, bazı varyasyonlar gen ekspresyonunu veya translasyona uğramış proteinlerin fonksiyonunu etkilemektedir (76, 77). Bu gibi tek nükleotit varyantları genellikle çeşitli hastalıkların gelişimine yol açan dramatik fenotipik sonuçlara sahiptir (78).



Şekil 2.2. Proteinin yanlış fonksiyona sahip olmasına sebep olabilecek yanlış anlamalı mutasyonlara bir örnek.

Bilinen hastalıklarla ilişkili mutasyonların yaklaşık yarısı, amino asit mutasyonları olarak ortaya çıkan eş anlamlı olmayan, yani kodladığı amino asitte değişiklik meydana getiren, SNV'lerden kaynaklanmaktadır (79, 80). Daha önce yapılan bir çalışmada, hücrel homeostasinin sağlanmasında etkili olan RINT1 geninde meydana gelen mutasyonların, protein-protein etkileşimlerinde değişimlere sebep olarak, bağırsak kanser gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Yapılan diğer bir çalışmada ise kanser örneklerindeki HACE1 geninde bulunan yanlış anlamlı mutasyonların hücre çoğalma kapasitelerini değiştirdiği ortaya konulmuştur (40).

SNV'lerin ve mutasyonların ve ilişkili hastalıklar arasındaki bağlantıların ortaya çıkarılması son derece önemli olmakla birlikte, bilinen SNV ve mutasyonların sayısının hızlı büyümesi nedeniyle patojenik olanları herhangi bir deneysel yol ile fonksiyonel olarak nötr olanlardan ayırmak veri büyüklüğü nedeni ile zordur (82, 83). Bu nedenle, hesaplama tahmin araçları, SNV'lerin ve yanlış anlamlı mutasyonların ilk analizi ve deneysel karakterizasyon için önceliklendirilmesinde değerli hale gelmiştir.

2.7. COSMIC (the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) Veri Tabanı

COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk>), dünyadaki insan kanserindeki somatik mutasyonlar hakkındaki bilgileri tek bir sistemde bir araya getirmek ve kolayca ulaşılmasını sağlamak için tasarlanmış bir veri tabanı sistemidir. Hasta kohortlarının geniş çaplı dizilimi, insan genomundaki milyonlarca somatik mutasyonun tanımlanmasını sağlamıştır. COSMIC, bu somatik mutasyon verilerini çeşitli kamusal kaynaklardan bir standart depoya toplar ve çeşitli grafiksel, tablolandırılmış ve indirilebilir biçimlerde kolayca elde edilmesini sağlar (84).

Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırmada genetik varyantlar ile kanser hastalıkları arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen bilgiler genellikle literatürde ya da internetteki çeşitli veri havuzlarında bulunmakta, her biri kendi tanımlayıcı stilini ve formatını kullanmaktadır.

COSMIC içerisinde, somatik mutasyon verileri, farklı kanser örneklerinden toplanmıştır. Manuel olarak literatürden nokta mutasyonları (tek nükleotit mutasyonları, küçük insersiyon ve delesyonlar) ve gen füzyonları alınır. Bununla birlikte, genom çapında tümör profili çok daha geniş olabilir. Genomik literatür genellikle nokta mutasyonları üzerinde dururken, The Cancer Genome Atlas (85) (TCGA; <http://cancergenome.nih.gov>) ve International Cancer genome Consortium (86) (ICGC; <https://dcc.icgc.org>) gibi daha büyük konsorsiyum odaklı veri portalları, nokta mutasyonları, kopya sayısı farklılıkları, gen ekspresyon varyantları, DNA metilasyon varyantları gibi çok daha geniş alanları kapsar ve tüm bunlar COSMIC'te birleştirilmiştir (84). COSMIC v78 sürümündeki (Eylül 2016) toplam içerikler Tablo 2.2'de açıklanmıştır.

Tablo 2.2. COSMIC veri tabanının 78. sürümündeki toplam içerik (Eylül 2016) (84)

Tümör Örnekleri	1 235 846
Gözlenmiş Kodlama Bölgesindeki Mutasyonlar	4 067 689
Gözlenmiş Gen Füzyonları	18 029
Kopya Sayısı Varyantları	1 271 436
Gen İfadesi Varyantları	9 175 462
Farklı Metillenen CpGler	7 879 142
Kodlama Bölgesinde Olmayan Varyantlar	13 347 517
Yapısal Mutasyonlar	187 429
Makaleler (manuel)	23 096
Genomik Yayınlar	393
TCGA/ICGC/Hücre Hattı Çalışmaları	277
Tüm Genom	28 366

2.8. PredictSNP1.0 Tahmin Aracı

Mutasyonların protein fonksiyon ve yapısı üzerindeki etkilerini tahmin eden çeşitli bilgisayar tabanlı araçlar ve programlar bulunmaktadır. Mutasyonların değerlendirilmesi için bu çalışmada kullanılmak üzere seçilen PredictSNP v1, sekiz farklı tahmin programını, MAPP, nsSNPAnalyzer, PANTHER, Phd-SNP, PolyPhen-1, PolyPhen-2, SIFT ve SNAP, içinde birleştiren bir sınıflayıcıdır (87). PredictSNP içine entegre edilmiş programlardan nsSNPAnalyzer ağaç tabanlı veri madenciliği yöntemi olan random forest yöntemini, Phd-SNP destek vektör makinelerini, PolyPhen-2 Naive Bayes yöntemini ve SNAP sinir ağı yöntemlerini kullanırken geriye kalan dört araç ise makine öğrenmesi yöntemini kullanmaktadır (87). Araçların kullandıkları yöntemler, öğrenme veri setleri Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

PredictSNP v1 mutasyonları “zararlı” ya da “nötr” olarak sınıflandırarak, her bir araçta belirlenmiş olan güven skorlarını ve karşılaştırmayı kolaylaştırmak için gözlenen doğruluk değerlerini kullanarak saptanan tahmini ortak bir yüzdellik değeri verir. PredictSNP tarafından nötr olarak tahmin edilen mutasyonlar, çoğunlukla negatif etkisi olmayan varyantlara karşılık gelirken, zararlı mutasyonlar klinik etkilere neden olabileceği tahmin edilen varyantlara karşılık gelir.

Tablo 2.3. PredictSNP içerisinde değerlendirilen sekiz aracın çalışma prensibi ve öğrenme veri setleri (Tablo (87)’den esinlenilerek oluşturulmuştur).

Araç Adı	Çalışma Prensibi	Öğrenme Veri Seti	Referans
MAPP	Fizikokimyasal özellikler ve hizalama skoru	Öğrenme veri seti yok	(88)
nsSNPAnalyzer	Random forest	SwissProt 3,511 nötr/502 zararlı	(89)
PANTHER	Gizli Markov model ve hizalama skoru	Öğrenme veri seti yok	(90)
Phd-SNP	Destek vektör makineleri	SwissProt 17,983 nötr/16,330 zararlı	(91)
PolyPhen-1	Ampirik kurallar seti	Öğrenme veri seti yok	(92)
PolyPhen-2	Naive Bayes	SwissProt, dbSNP 7,070 nötr/5,322 zararlı	(93)
SIFT	Hizalama skoru	Öğrenme veri seti yok	(94)
SNAP	Sinir ağlar	SwissProt, Protein Mutant Database 40,830 nötr/39,987 zararlı	(95)

2.9. Rotamer Kütüphaneleri

Rotamer kütüphanesi, her bir amino asit için bir rotamerler topluluğudur. Rotamer kütüphaneleri genellikle hem konformasyon hem de belirli bir konformasyonun sıklığı hakkında bilgi içerir. Dunbrack rotamer kütüphanesi de bunlardan birisidir, protein yapısı tahmini, protein tasarımı ve yapı iyileştirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (96). Rotamer yapıları dönüştükleri amino asitlerin ne şekilde yapıya katılabileceği ve çevre amino asitlerle ne gibi etkileşimlerde bulunabileceği ile ilgili bize bilgi verir bu da mutasyonların olası etkileri hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. İlgili Genlerin Elde Edilmesi

COSMIC veri tabanından Cancer Browser kullanılarak 'meme' dokusu, alt do-ku tipi filtrelemesi için 'hepsi dahil', histoloji olarak 'karsinoma' ve alt histoloji ola-raksa Duktal Karsinoma ve İn sitü Duktal Karsinoma ayrı ayrı seçilerek her iki kanser türü ile ilişkili yanlış anlamlı mutasyonlar aşağıdaki kriterler kullanılarak COSMIC v80 veri tabanından belirlenerek elde edildi;

3.1.1. İnvaziv Duktal Karsinomaya Ait Genlerin Elde Edilmesi

COSMIC v80 veri tabanı kullanılarak İnvaziv Duktal Karsinomaya ait

i) 1319 mutasyonlu örneğin kullanıldığı çalışmalardan elde edilen mutasyon-ların içerisinde 27036 tanesinin "yanlış anlamlı" yani amino asitte değişikliğe neden olan mutasyonlar oldukları belirlendi.

ii) Bu mutasyonlardan genlerle ilişkili olduğu (census=yes) belirlenen 2024 mutasyon elde edildi.

iii) Elde edilen mutasyonların hangi genlere denk geldiği belirlendi ve sonuç olarak 355 gene ait 2024 yanlış anlamlı mutasyon bulundu.

3.1.2. İn Situ Duktal Karsinomaya Ait Genlerin Elde Edilmesi

COSMIC v80 veri tabanı kullanılarak İn situ Duktal Karsinomaya ait

i) 236 mutasyonlu örneğin kullanıldığı çalışmalardan elde edilen mutasyonla-rın içerisinde 316 tanesinin "yanlış anlamlı" yani amino asitte değişikliğe neden olan mutasyonlar oldukları belirlendi.

ii) Bu mutasyonlardan genlerle ilişkili olduğu (census=yes) belirlenen 253 mutasyon elde edildi.

iii) Elde edilen mutasyonların hangi genlere denk geldikleri belirlendi ve sonuç olarak 14 gene ait 253 yanlış anlamlı mutasyon bulundu.

3.1.3. İnvaziv Duktal Karsinomaya Özgü Mutasyon Taşıyan Genlerin Saptanması

Agresif fenotipe sebep olan genlerin bulunması amacıyla İnvaziv Duktal Meme Karsinoması ve İn Sitü Duktal Meme Karsinoması arasında ortak olarak saptanan genler venn şeması kullanılarak bulundu ve çalışmadan çıkarıldı. Saptanan ortak mutasyonlu genler elimine edilerek toplamda IDC' ye ait 344 mutasyonlu gen ile çalışmaya devam edildi.

3.2. Genlere Ait Amino Asit Dizilerinin Elde Edilmesi

The National Center for Biotechnology Information (NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) veri tabanı kullanılarak 344 gene ait amino asit dizileri FASTA formatında elde edilerek araştırmanın devamında kullanıldı. Birden fazla transkripte sahip olan genlerin seçimi ise COSMIC veri tabanından elde edilen her bir transkripte ait olan transkript numaralarına göre yapıldı.

3.3. Mutasyonların Değerlendirilmesi

PredictSNP1.0 tahmin aracına her bir genin ürünü olan proteinlerin amino asit dizileri NCBI veri tabanından FASTA formatında elde edildikten sonra COSMIC veri tabanından elde edilen mutasyonlarla birlikte her bir gen için ayrı ayrı yüklendi, tüm entegre programlar seçildi ve PredictSNP1.0'den çıkan sonuçlara göre tüm seçilen programlarda (MAPP, nsSNPAnalyzer, PANTHER, PhD-SNP, PolyPhen-1, PolyPhen-2, SIFT ve SNAP) etkisi zararlı olarak tahmin edilen mutasyonlar seçilerek sonraki çalışma aşamalarında kullanıldı.

3.4. Metastas ve İnvazyon İle İlişkili Olabilecek Mutasyona Sahip Genler

The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) v6.7 (<https://david.ncifcrf.gov/>) (97) geniş kullanım alanlarına sahip olan ve gen listelerinin biyolojik anlamlarını bulmaya imkan tanıyan, belirli bir gen listesi ile ilişkili

en alakalı (aşırı temsil edilen) biyolojik terimlerin tespit edilmesini sağlayan DAVID v6.7 veri tabanına PredictSNP v1 tarafından zararlı olduğu tahmin edilen 69 mutasyonu taşıyan genlerin resmi gen sembolleri (official gene symbol), proteinlerin fonksiyonel olarak annotate oldukları yolların bulunabilmesi için yüklendi. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) yolak haritaları seçildi. Sonuçların filtrelenmesi için EASE skoru (modifiye Fisher Kesin P-değeri) 0.05 olarak seçildi. Birçok genin birden fazla yolağa annotate olduğu görüldü. İnvazyon ve metastasdan sorumlu olabileceği düşünülen ve metastasın ilk basamağı olan hücre-hücre adezyonunun kaybolmasından sorumlu olabileceği düşünülen “Adherens junction” sinyal yolağındaki genler seçildi.

3.5. Zararlı Mutasyonların Proteinlerin 3 Boyutlu Yapıları Üzerinde Görüntülenmesi

Proteinlerin üç boyutlu yapıları, homoloji modeline göre proteinlerin üç boyutlu yapılarının tahmin edilerek modellenmesini sağlayan Protein Homology/Analog Recognition Engine V 2.0 (PHYRE2, <http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre>, (98)) online aracı kullanılarak elde edildi. PHYRE2 programına NCBI veri tabanından elde edilen amino asit dizileri girildi ve PHYRE2, dört basamakta proteinlerin 3 boyutlu yapısının modellenmesini sağladı (Şekil 3.1). Bu basamaklar;

3.5.1. Homolog Protein Dizilerinin Elde Edilmesi

Amino asit dizilerinin hizalanmasında, diğer hizalama araçlarına göre daha hızlı ve hassas olan Hhblits (99) kullanılır. Sonrasında hizalanan diziye karşılık gelen proteinlerin ikincil yapıları PSIPRED ile hesaplanır. PSIPRED (100), proteinlerin ikincil yapıları olan α -heliks, β -düzlemsel tabaka ve sarmal yapılarını tahmin eder.

3.5.2. Proteinlerin İkincil Yapılarının Hidden Markov Modeline (HMM) Dönüştürülmesi

İlk aşamada homolog dizilerin toplanması ile hesaplanan profil, tahmin edilen ikincil yapı ile birlikte Hidden Markov modeli (HMM) haline dönüştürülür. Bu

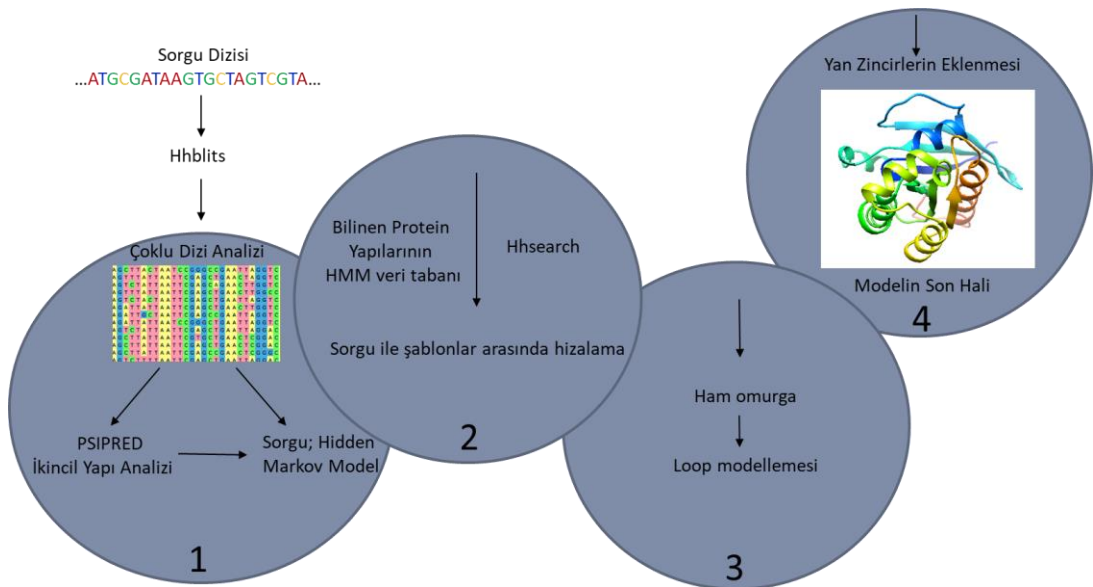
dönüştürülmüş HMM, bilinen protein yapılarından oluşan HMM katlanma kütüphanesinde taranır. Katlanma kütüphanesi, deneysel olarak belirlenmiş protein yapılarının temsili bir kümesinden oluşur. Birinci aşama ile aynı yaklaşıma sahip olan bu aşamada ise hizalama için HHsearch(101) kullanılır. HHsearch, önde gelen homoloji belirleme yöntemlerinden biridir (102). Katlama kütüphanesi taramasının nihai sonucu, HHsearch tarafından üretilen, sorgu-şablon hizalamalarının bir listesidir. Bu hizalamalar genellikle ekleme (insersiyon) ve silme (delesyon) içeren (indel) ve yan zincir içermeyen kabaca omurga modelleri üretmek için kullanılır.

3.5.3. Modelin Düzeltilmesi ve Tamamlanması

Üçüncü aşamada, modellerdeki indeller, loop modellemesi ile düzeltilir ve eksikler tamamlanır.

3.5.4. Modelin Son Haline Getirilmesi

Phyre2 modelinin son halini oluşturmak için amino asit yan zincirleri eklenir.



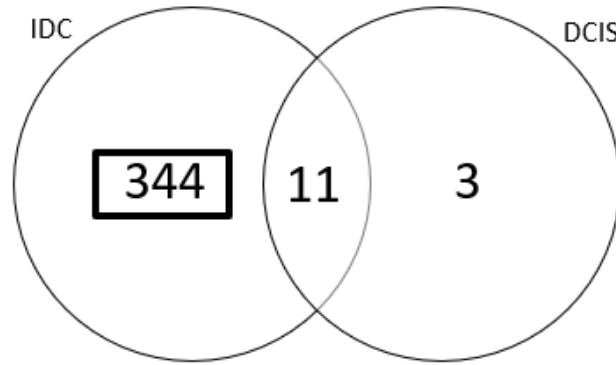
Şekil 3.1. Algoritmik aşamaları gösteren Phyre2 akış şeması ((98)'den esinlenilerek oluşturulmuştur).

PredictSNP tarafından zararlı olduğu tahmin edilen mutasyonları taşıyan ve KEGG sinyal yolağı analizi ile seçilen sinyal yolağı içinde yer alan proteinlere ait genlerin NCBI veri tabanından elde edilen amino asit dizileri, protein modellerinin oluşturulması amacı ile Phyre2 veri tabanına yüklendi. Sonuçta elde edilen protein modellerinin görüntülenmesi için ise geniş bir moleküler modelleme sistemi olan UCSF Chimera (<http://www.rbvi.ucsf.edu/chimera>) uygulaması kullanıldı (103).

4. BULGULAR

4.1. İlgili Genler

COSMIC veri tabanı kullanılarak IDC'da 355 gene ait 2024, DCIS'de 14 gene ait 253 yanlış anlamlı mutasyon bulundu. Bulunan genlerden her iki karsinomaya ait olan genler metastatik aktiviteye sebep olabilecek genlerin belirlenebilmesi amacıyla elendi. Sonuç olarak IDC'ye ait 344 adet gen elde edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. IDC ve DCIS'e ait ortak ve her birine ait gen sayılarının venn şemasında gösterimi.

4.2. Zararlı Mutasyonlara Sahip Genler

Cosmic veri tabanından IDC'ye ait elde edilen genlerin amino asit dizileri NCBI/Gene veri tabanından elde edilerek PredictSNP1.0 aracına her genin kendisine ait mutasyonlarıyla birlikte sırasıyla yüklendi ve tüm araçlar analiz için seçildi. Bazı genlere ait mutasyonların hatalı olması ve NCBI transkript güncellemesinden dolayı 33 gen elendi. Her bir gendeki mutasyonlar için PredictSNP1.0 kullanılarak toplamda 311 gene ait, her entegre araç ve PredictSNP1 konsensus sonucu için, yüzde olarak tahmin ve mutasyonun protein fonksiyonu üzerindeki etkisi için "nötr" ve "zararlı" olarak elde edildi. Tüm genler için PredictSNP1.0 sonuçları EK-2'de gösterilmiştir.

Bazı araçlar bazı mutasyonlar için sonuç vermedi fakat geri kalanlarında ortak olarak 'zararlı' sonuç veren mutasyonlar 0.87 doğruluk oranı ile 69 adet gen (Tablo 4.1) ve genlere ait 'zararlı' mutasyonlar sonraki analizler için seçildi (EK-1).

Tablo 4.1. PredictSNP'e yüklenen ve 'zararlı' olarak tahmin edilen mutasyona sahip genler.

XPO1	EVT1	WHSC1L1
ARNT	EXT1	PTEN
LRP1B	FANCA	MPL
NOTCH2	GRIN2A	EPS15
PDE4DIP	HOXA9	FGFR2
BCORL4	IDH1	CHD4
BCORL5	MAP2K4	EVT6
MEN1	MSH2	RB1
MDM2	NF2	CACNA1D
DICER1	ACVR1	BCL11B
BRCA1	AMER	FANCD
CREBBP	PALB2	FBXO11
EGFR	PDGFRA	FBXW7
DDX3X	PMS2	FOXO3
TCF7L2	PTPRK	BRIP1
ERBB4	RANBP2	NF1
CHEK2	RHOA	NOTCH1
CNOT3	RUNX1	NSD1
CTNNB1	SF3B1	UBR5
CLYD	SMARCA4	FOXA1
ELL	TET2	CDK12
EP300	TSC1	KIT
ERCC3	WHSC1	SLC45A3

4.3. David-Kegg

DAVID veri tabanındaki KEGG yolak analizi, genlerle ilişkili anlamlı yolların saptanması için uygulandı. Sonuçta 69 genin, 17 farklı yolak içerisinde annotate oldukları bulundu (EASE, $p < 0.05$, Tablo 4.2). KEGG yolları içerisinde bir genin farklı birçok yolda da annotate olduğu görüldü. Elde edilen yollardan 'Adherens junction' yolağında bulunan genler, invazyon ve metastaza sebep olabilecek hücre içi sinyallerde etkili oldukları için buldukları bu yolak seçildi.

Tablo 4.2. PredictSNP'den elde edilen 69 genin annotate oldukları KEGG yolları.

KEGG Yolak Terimleri	P değeri	Sayı	Genler
Pathways in cancer	2,94E-08	16	EGFR, FGFR2, RET, MSH2, CREBBP, RB1, KIT, PTEN, TCF7L2, ARNT, CTNNB1, EP300, RHOA, PDGFRA, MDM2, RUNX1
Prostate cancer	3,54E-08	10	EGFR, FGFR2, EP300, CREBBP, PDGFRA, MDM2, RB1, TCF7L2, PTEN, CTNNB1
Adherens junction	4,29E-04	6	EGFR, EP300, CREBBP, RHOA, TCF7L2, CTNNB1
Endometrial cancer	8,94E-04	5	EGFR, FOXO3, TCF7L2, PTEN, CTNNB1
Dorso-ventral axis formation	1,14E-03	4	EGFR, NOTCH2, NOTCH1, ETV6
Glioma	1,84E-03	5	EGFR, PDGFRA, MDM2, RB1, PTEN
Melanoma	2,86E-03	5	EGFR, PDGFRA, MDM2, RB1, PTEN

Endocytosis	4,13E-03	7	EGFR, FGFR2, RET, ERBB4, PDGFRA, MDM2, KIT
Colorectal cancer	5,24E-03	5	EGFR, MSH2, PDGFRA, TCF7L2, CTNNB1
Notch signaling pathway	7,05E-03	4	NOTCH2, NOTCH1, EP300, CREBBP
Melanogenesis	9,33E-03	5	EP300, CREBBP, KIT, TCF7L2, CTNNB1
p53 signaling pathway	1,93E-02	4	MDM2, CHEK2, MDM4, PTEN
Cell cycle	2,05E-02	5	EP300, CREBBP, MDM2, RB1, CHEK2
Thyroid cancer	2,45E-02	3	RET, TCF7L2, CTNNB1
TGF-beta signaling pathway	3,65E-02	4	EP300, CREBBP, RHOA, ACVR1
Wnt signaling pathway	3,76E-02	5	EP300, CREBBP, RHOA, TCF7L2, CTNNB1
Bladder cancer	4,86E-02	3	EGFR, MDM2, RB1

4.3.1. Seçilen Yolağa Ait Genler

DAVID veri tabanına PredictSNP v1'den çıkan 69 zararlı mutasyona sahip gen yüklendiğinde bulunan hücre adezyonundan sorumlu KEGG yolağında altı adet gene; *EGFR*, *EP300*, *CREBBP*, *RHOA*, *TCF7L2* ve *CTNNB1* ait PredictSNP mutasyon değerlendirme sonuçlarının görselleri ve genlerin bulunduğu aderens bağlantı yolağı aşağıdaki şekillerde (Şekil 4.2-4.8) gösterilmiştir.

CREBBP'ye ait M747V, T1426M ve R1446C mutasyonlarından R1446C mutasyonu (Şekil 4.2), RHOA'ya ait G17E mutasyonu (Şekil 4.3), CTNNB1'e ait R661P mutasyon (Şekil 4.4), EGFR'ye ait P596A, I664F, G724S, G857E, L858R, R1031Q mutasyonlarından G857E ve L858R (Şekil 4.5), Ep300'e ait Q986L, R1410W, V2140I mutasyonlarından R1410W (Şekil 4.6), TCF7L2'ye ait H387N (Şekil 4.7) mutasyonu her entegre araçta 'zararlı' olarak sonucu tahmin edilmiştir.

Mutation	neutral		deleterious		XX % expected accuracy				Expand all annotations	
	PredictSNP	MAPP	PhD-SNP	PolyPhen-1	PolyPhen-2	SIFT	SNAP	nsSNPAnalyzer	PANTHER	
M747V	83 %	-	72 %	67 %	69 %	61 %	67 %	-	65 %	
T1426M	55 %	73 %	58 %	74 %	68 %	46 %	56 %	-	70 %	
R1446C	87 %	76 %	88 %	74 %	81 %	79 %	89 %	-	87 %	

Şekil 4.2. CREBBP'ye ait PredictSNP sonucu.

Mutation	neutral		deleterious		XX % expected accuracy				Expand all annotations	
	PredictSNP	MAPP	PhD-SNP	PolyPhen-1	PolyPhen-2	SIFT	SNAP	nsSNPAnalyzer	PANTHER	
G17E	87 %	88 %	88 %	74 %	56 %	79 %	85 %	63 %	87 %	

Şekil 4.3. RHOA'ya ait PredictSNP sonucu.

Mutation	neutral		deleterious		XX % expected accuracy				Expand all annotations	
	PredictSNP	MAPP	PhD-SNP	PolyPhen-1	PolyPhen-2	SIFT	SNAP	nsSNPAnalyzer	PANTHER	
R661P	87 %	62 %	82 %	74 %	68 %	79 %	89 %	63 %	-	

Şekil 4.4. CTNNB1'e ait PredictSNP sonucu.

Mutation	neutral		deleterious					XX % expected accuracy		Expand all annotations	
	PredictSNP	MAPP	PhD-SNP	PolyPhen-1	PolyPhen-2	SIFT	SNAP	nsSNPAnalyzer	PANTHER		
P596A	72 %	-	77 %	59 %	60 %	79 %	55 %	65 %	-		
I664F	75 %	-	59 %	67 %	87 %	76 %	67 %	65 %	62 %		
G724S	72 %	77 %	89 %	74 %	81 %	79 %	81 %	63 %	-		
G857E	87 %	88 %	88 %	74 %	81 %	79 %	89 %	63 %	-		
L858R	87 %	84 %	88 %	74 %	81 %	79 %	81 %	63 %	-		
R1031Q	83 %	-	55 %	67 %	63 %	53 %	71 %	65 %	-		

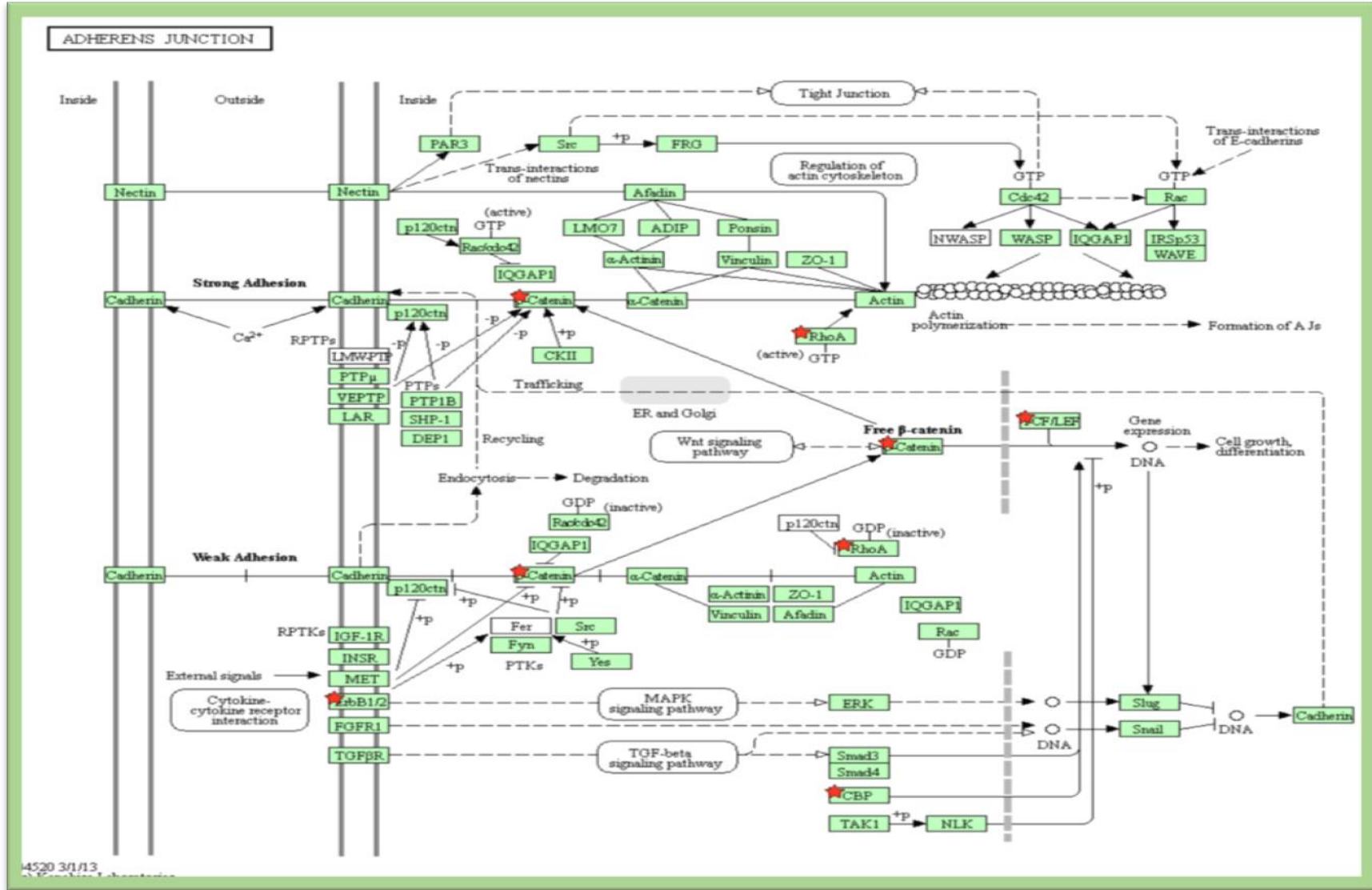
Şekil 4.5. EGFR'ye ait PredictSNP sonucu.

Mutation	neutral		deleterious					XX % expected accuracy		Expand all annotations	
	PredictSNP	MAPP	PhD-SNP	PolyPhen-1	PolyPhen-2	SIFT	SNAP	nsSNPAnalyzer	PANTHER		
Q986L	65 %	-	83 %	67 %	43 %	43 %	61 %	-	62 %		
R1410W	87 %	63 %	89 %	74 %	81 %	79 %	87 %	-	87 %		
V2140I	83 %	-	78 %	67 %	64 %	68 %	50 %	-	57 %		

Şekil 4.6. Ep300'e ait PredictSNP sonucu.

Mutation	neutral		deleterious					XX % expected accuracy		Expand all annotations	
	PredictSNP	MAPP	PhD-SNP	PolyPhen-1	PolyPhen-2	SIFT	SNAP	nsSNPAnalyzer	PANTHER		
H387N	87 %	86 %	88 %	74 %	81 %	79 %	72 %	63 %	-		

Şekil 4.7. TCF7L2'ye ait PredictSNP sonucu.



Şekil 4.8. Seçilen genlerin DAVID 'adherens junction' yolağında gösterimi.

4.4. Seçilen Genlere Ait Protein Modellerinin ve Mutasyonların Proteinlerin 3 Boyutlu Yapıları Üzerinde Görüntülenmesi

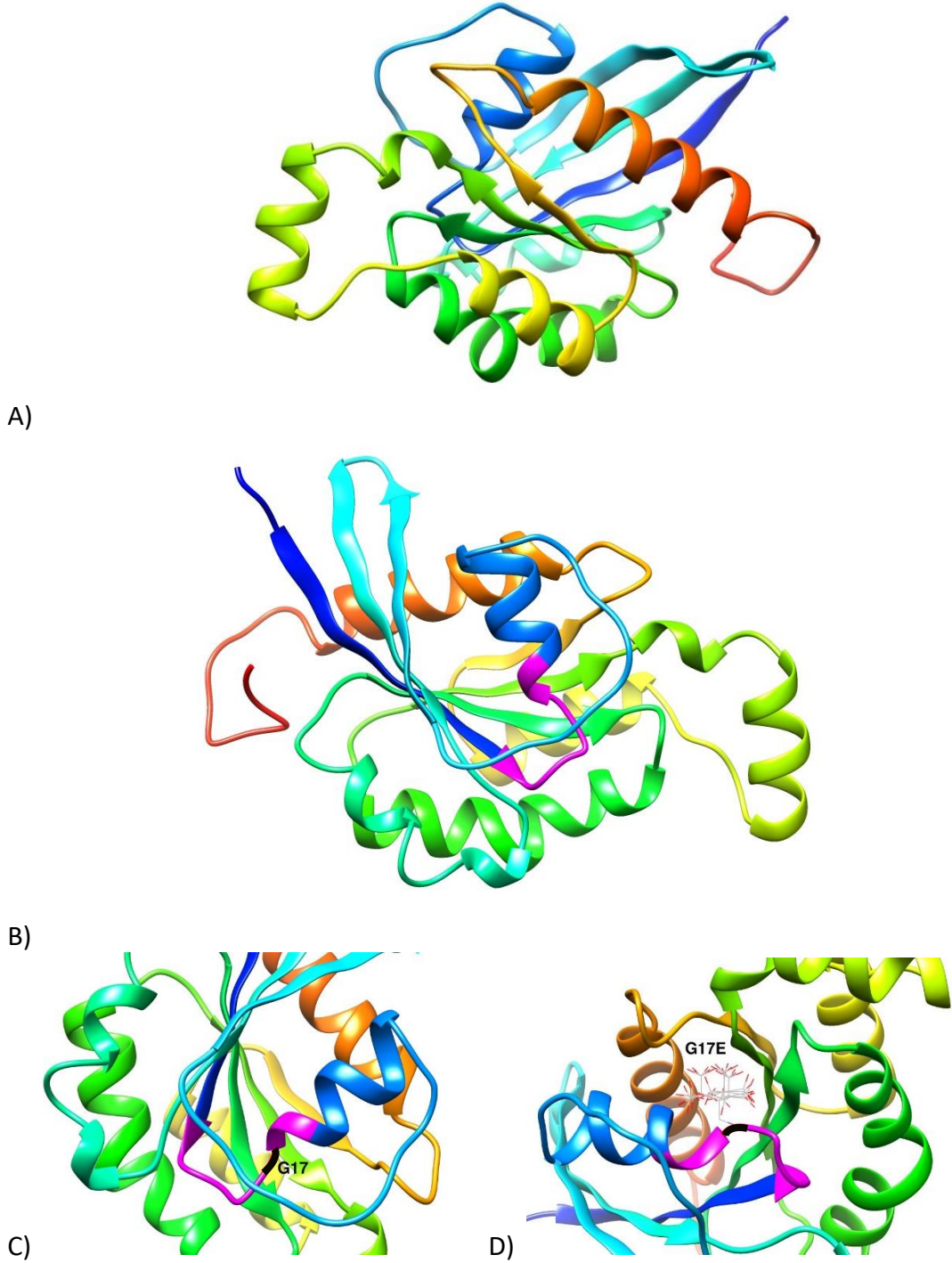
EGFR, *EP300*, *CREBBP*, *RHOA*, *TCF7L2* ve *CTNNB1* genlerinin kodladığı proteinlere ait üç boyutlu protein yapıları oluşturularak, bu proteinler üzerindeki amino asitlerde saptanan ve protein için zararlı (patojenik) etkiye sahip olabileceği tahmin edilen yanlış anlamı mutasyonlar protein yapıları üzerinde göstermek için PHYRE2'ye yüklendi. Yanlış anlamı mutasyon sonucunda oluşan amino asit farklı rotamer yapılarında bulunabileceğinden bütün rotamer yapıları mutasyon ile oluşan amino asitler için gösterildi (Şekil 4.9-4.14).

RHOA'ya ait G17E mutasyonu nükleotit bağlanma bölgesinde (Şekil4.9B) yer aldığı, *CREBBP*'ye ait R1446H (Şekil 4.10B) ve *Ep300*' e ait 1410W (Şekil 4.11B) mutasyonlarının birbirlerine eşdeğer olduğu ve her iki mutasyonun da proteinlerin asetil transferaz bölgelerinde yer aldığı tespit edilmiştir. *CTNNB1*'e üzerinde Arjinin661Prolin dönüşümü (Şekil 4.12C) tespit edilmiş olup, *TCF7L2*'de ise H387N mutasyonu saptanmış ve bu mutasyonun hem DNA bağlanma bölgesi üzerinde (Şekil 4.13B) yer aldığı, hem de Slug'in ve E-kaderinin ifadesini modüle eden *MAD2L2* proteini ile *TCF4*'un etkileşimine aracılık eden bölgede (Şekil 4.13C) yer aldığı belirlenmiştir. *EGFR*'de ise G857E ve L858R (Şekil 4.14B) mutasyonlarından L858R mutasyonunun *EGFR* kinazının aktivasyon döngüsünde yer aldığı saptanmıştır.

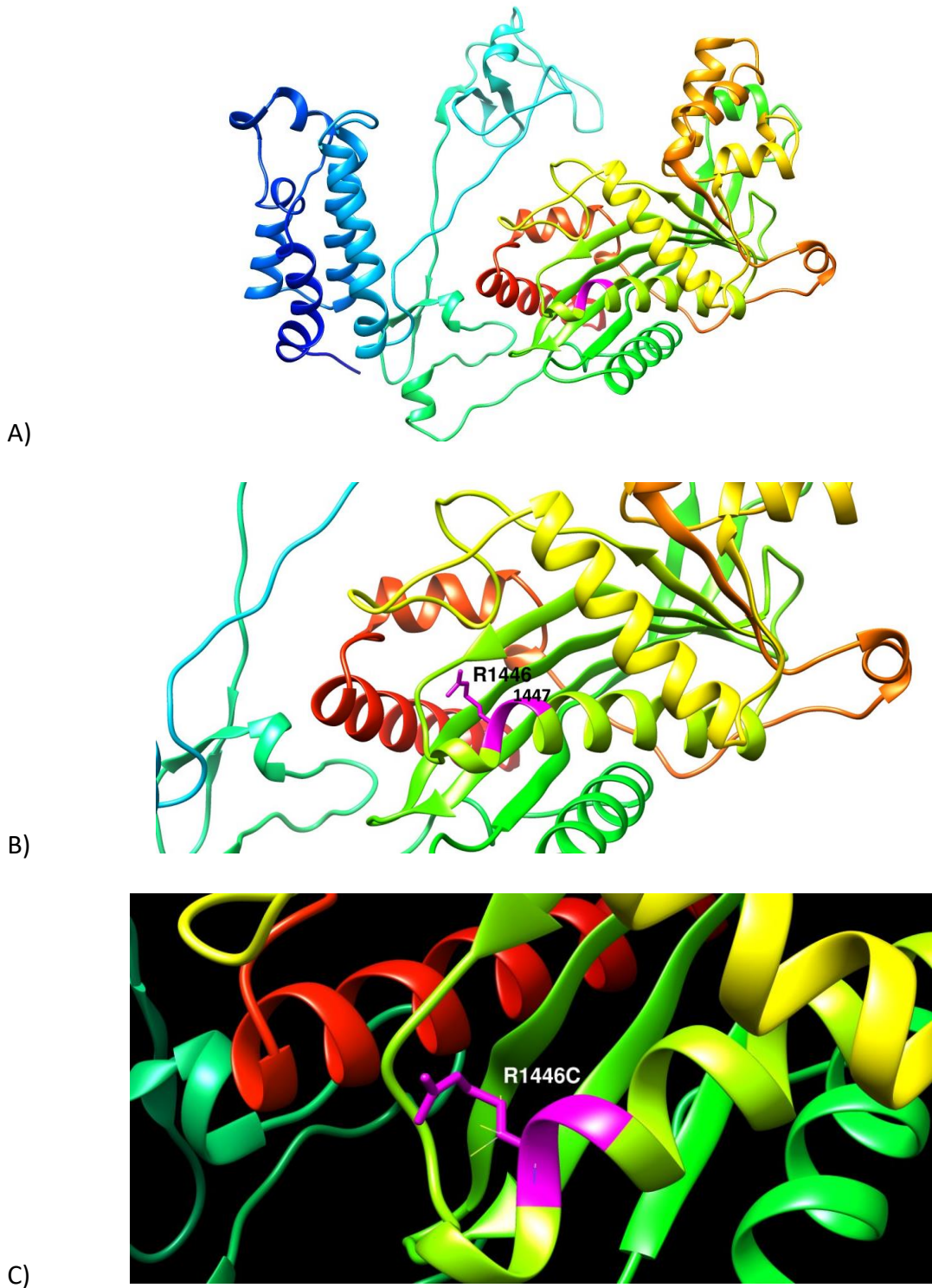
Daha önce bu genler üzerinde yapılmış olan mutasyon çalışmaları Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Seçilen genlerdeki mutasyonların daha önce çalışıldığı kanser türleri.

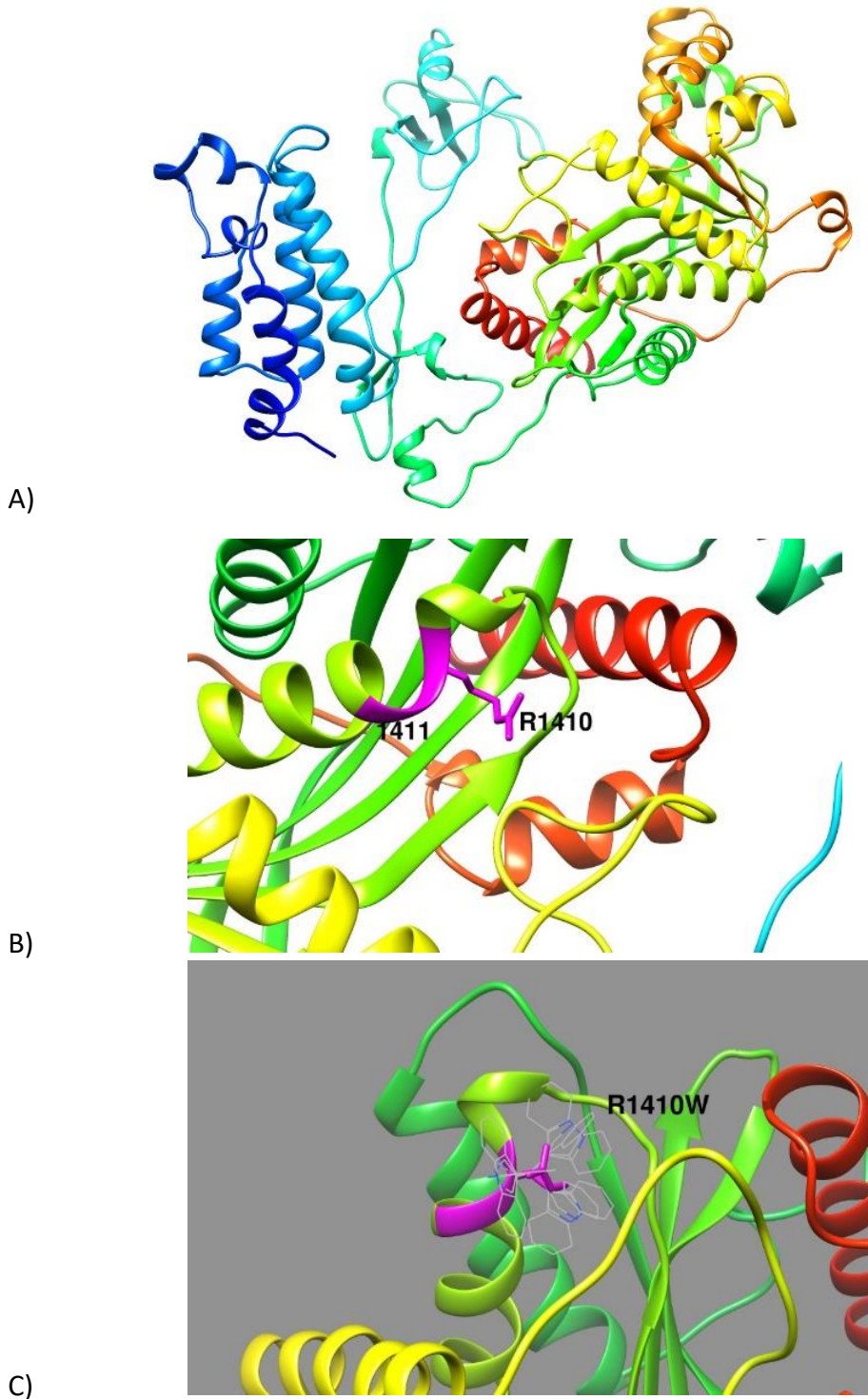
Gen Adı	Mutasyon	Çalışılan Kanser Türü ve Referans
EGFR	G857E	Herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.
	L858R	Akciğer Kanseri (104)
RHOA	G17E	Diffüz Gastrik Karsinoma (47)
CREBBP	R1446	Akut Lenfoblastik Lösemi (105, 106)
TCF7L2	H387N	Herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.
CTNNB1	R661P	Herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.
EP300	R1410W	Herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.



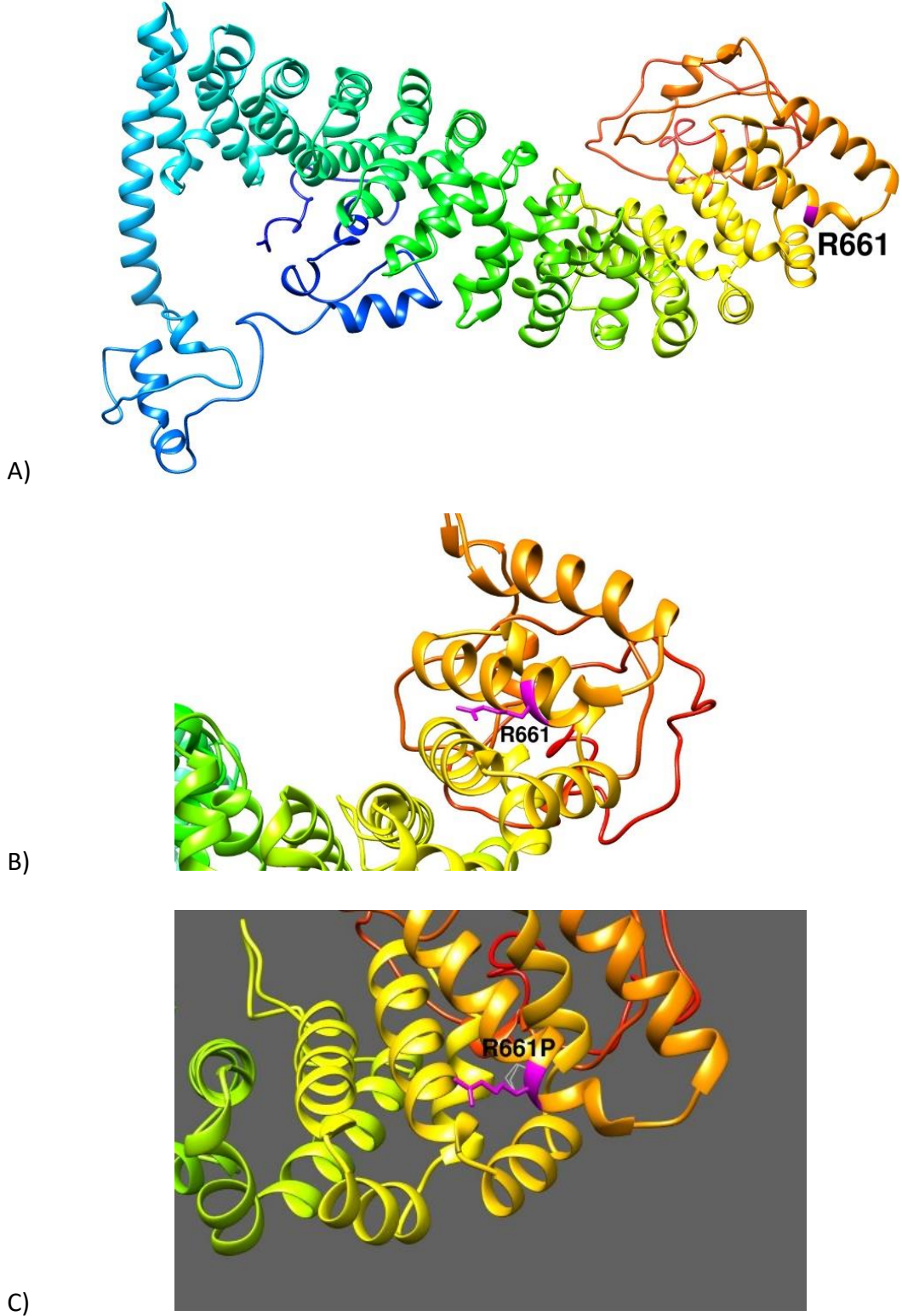
Şekil 4.9. A) RHOA'ya ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) 12-19. amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve GTP bağlanma bölgesidir. C) G17E amino asidinin konumu siyah renkte gösterilmiştir. D) G17E mutasyonun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack (96) rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.



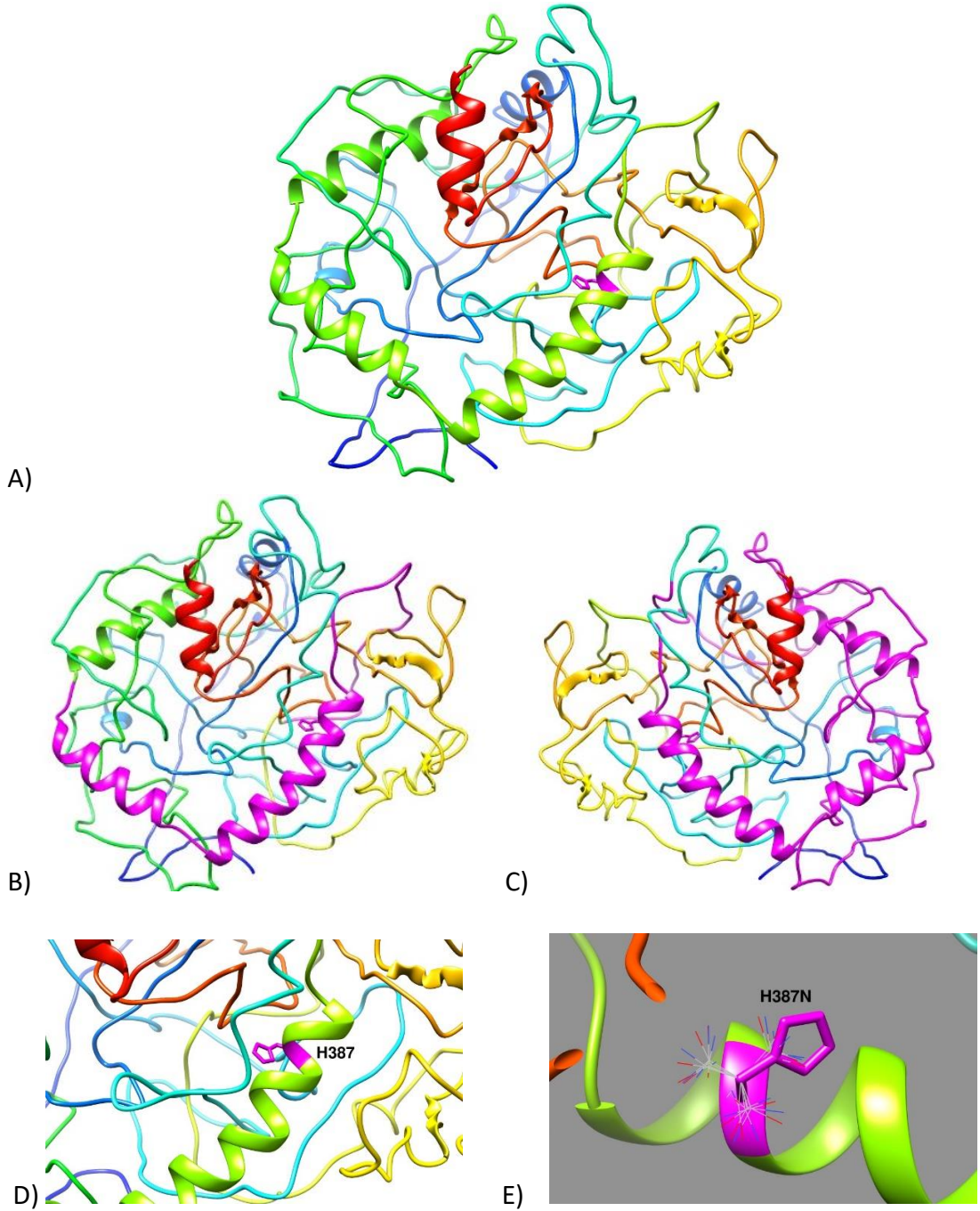
Şekil 4.10. A) CREBBP'ye ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) R1446 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. 1446 ve 1447. amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve Asetil-CoA bağlanma bölgesidir. C) R1446C mutasyonun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.



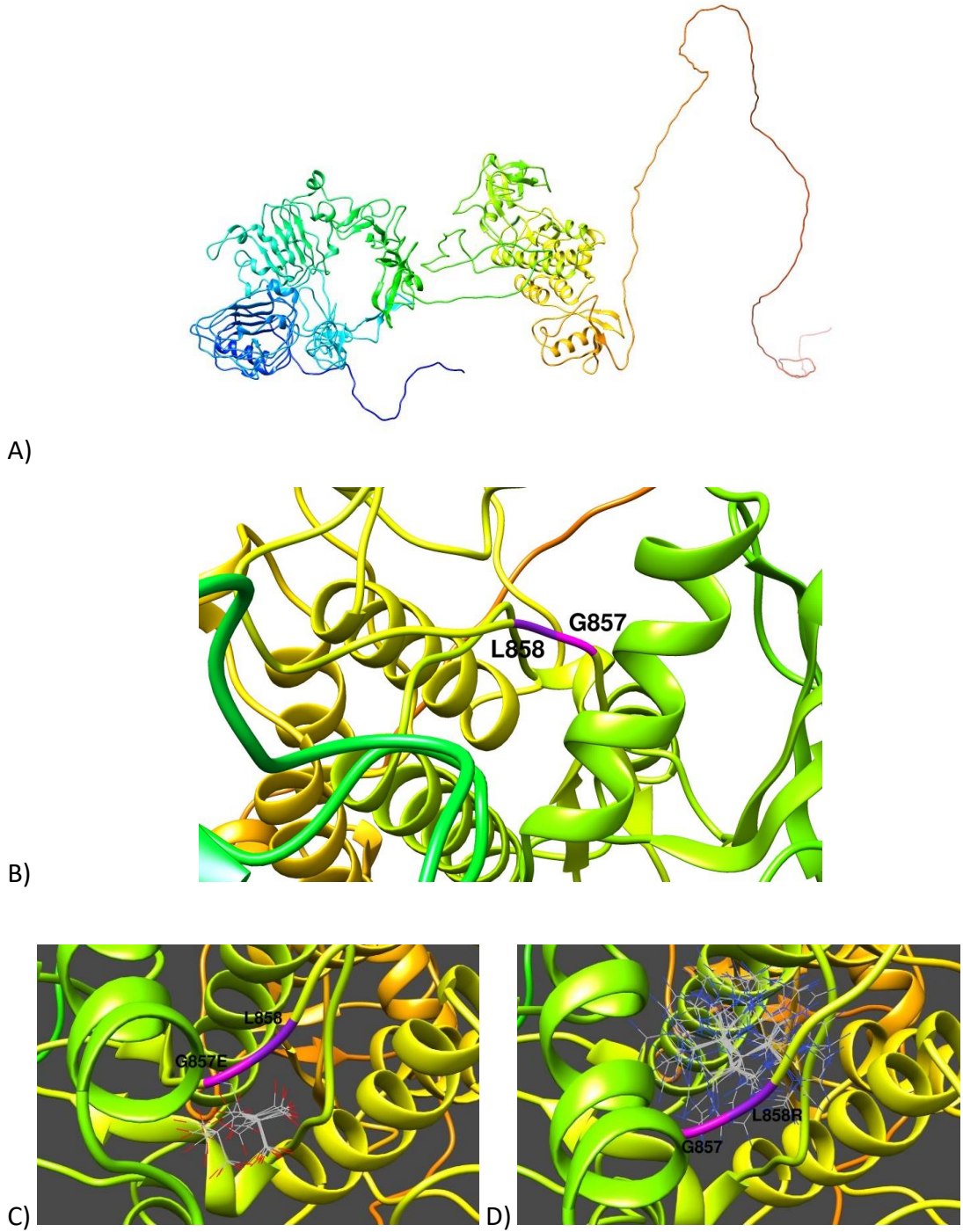
Şekil 4.11. A) Ep300'e ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) 1410 ve 1411. amino asitler magenta renginde gösterilmiştir ve Asetil-CoA bağlanma bölgesidir. R1410 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. C) R1410W mutasyonun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.



Şekil 4.12. A) CTNNB1'e ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) R661 amino asidinin konumu magenta renginde çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. C) R661P mutasyonunun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.



Şekil 4.13. A) TCF7L2'ye ait 3D model, H387 amino asidinin konumu magenta renge çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) 350-418 arası amino asitler magenta renge gösterilmiştir ve DNA bağlanma bölgesidir. C) 201-395 arası amino asitler magenta renge gösterilmiştir ve MAD2L2 ile etkileşime aracılık eden bölgedir. D) H387 amino asidinin konumu magenta renge çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. E) H387P mutasyonunun rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.



Şekil 4.14. A) EGFR'ye ait 3D model. Homoloji modelleri Phyre2'de oluşturulmuştur. B) G857 ve L858 amino asitlerinin konumu magenta renkte çubuk gösterimi ile gösterilmiştir. C-D) G857E ve L858R mutasyonlarının rotamerleri gösterilmiştir. Dunbrack rotamer kütüphanesi UCSF Chimera'da amino asitler için rotamerleri sunmak üzere seçilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda İnvaziv Duktal Meme Karsinoması fenotipi ile ilişki olan yanlış anlamlı mutasyonlar *in silico* olarak araştırılmıştır. Protein yapısı/fonksiyonu açısından zararlı (patojenik) olabilecek mutasyonlar bilgisayar tabanlı olarak tahmin edilmiş ve bu mutasyonları taşıyan genlerin kodladığı proteinlerin hücre içinde yer aldıkları sinyal yolları saptanmıştır. Sonuçlarımızda, bir genin farklı birçok KEGG yolağına annote olduğu görüldü. Elde edilen yollardan 'Adherens junction' yolağında bulunan genler, invazyon ve metastasa sebep olabilecek hücre içi sinyallerde etkili oldukları için seçilmiştir. Mutasyonların adezyon yolağı içerisinde yer alan EGFR, EP300, TCF7L2, CTNNB1, CREBBP, RHOA genlerinin ürünleri olan proteinler üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Daha önce yapılan bir çalışmada, Opioid büyüme faktör Resöptörü (OGFr)'nde COSMIC veritabanından 13 yanlış mutasyon tespit edilerek OGFr'de tanımlanan mutasyonlar veya mutasyona uğramış OGFr'nin, Opioid büyüme faktör (OGF)'ün inhibitör aktivitesini nasıl değiştireceği araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada S378I ve R444H kanser örneklerinde tespit edilen iki mutasyon, OGFr'nin DNA sentezinin fonksiyonel özelliklerini değiştirmesi ile karakterize edilmiştir. Sonuçta ise OGF ile biyoterapiye tam bir yanıt sağlamak için mutasyona uğramamış bir OGFr'nin gerekli olduğu ve potansiyel mutasyonları karakterize etmenin terapötik yanıtı etkileyebilecek önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (107).

Bizim çalışmamızda da mutasyonların protein yapıları üzerinde neden olabilecekleri yapısal ve fonksiyonel etkiler seçilen genler üzerinde biyoinformatik yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

RHOA mutasyonları, şimdiye kadar çalışılan diffüz gastrik karsinom (DGK) vakalarının %25'inde tespit edilmiştir (47). Kakiuchi ve arkadaşları (47)'nin yaptığı çalışmada DGK tümörlerinde bulunan RHOA mutasyonlarının sonuçlarını araştırmak için, Y42 mutasyonunu içeren mide adenokarsinomundan elde edilen OE19 hücre hattı, GTPaz aktivitesi için önemli olan proteinin bir bölgesinin yakınında bulunan

korunmuş bir pozisyonunu etkileyen G17 mutasyonunu içeren SW948 kolon kanseri hücre hattı, BT474 göğüs kanseri hücre hattı üç boyutlu büyüme kültürlerine alınmış, üç hücre hattından gelen hücreler için de RHOA ifadesi siRNA kullanılarak durdurulmuş ve büyüme oranlarının baskılandığı gözlenmiştir. Buna karşılık mutasyon taşımayan RHOA genleri olan AGS ve MKN74 mide kanseri hücre hatlarında belirgin bir büyüme baskısı gözlenmemiştir, bu da G17 ve Y42 mutasyonlarının DGK ilerleyişi için çok güçlü büyüme avantajları sağladığı anlamına gelmektedir.

RHOA mutasyonlarının, kanserin ilerlemesinin ilk aşamalarında başlayan önemli bir role sahip olabileceği daha önce yapılan çalışmada ön görülmüştür (47).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RHOA'nın nükleotit bağlanma bölgesinde yer alan G17E mutasyonu (Şekil 4.9B-C) COSMIC veri tabanından elde edilen IDC örneklerinde saptanmış ve PredictSNP tarafından zararlı olarak tahmin edilmiştir. Mutasyon proteinin üç boyutlu yapısı üzerinde Şekil 4.9C'de gösterilmiştir. Kakiuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan yola çıkarak, çalışmamızda IDC'de elde edilen G17E mutasyonunun protein üzerinde önemli bir etkiye sahip olacağı düşünülmektedir. Yanlış anlamlı mutasyonlarının yeri kanser araştırmalarında özellikle önemlidir, çünkü bu tür mutasyonlar protein etkileşimlerini ve/veya protein fonksiyonlarını değiştirebilir (108).

RHOA, saptadığımız mutasyonun bulunduğu yer olan GTP (109) için bağlanma cepleri ve efektörlerle protein-protein etkileşiminin yapısal bölgeleri gibi çeşitli hedeflenebilir alanlara sahip olduğundan, ilaç geliştirilebilir bir onkojenik protein olabilir. Özellikle mutant RHOA ve onkojenik yollarına müdahale ederek, invazyon ve metastas geçiren IDC'lere karşı yeni terapötik stratejiler geliştirmek mümkün olabilir.

Mullighan (105) tarafından yapılan bir çalışmada CREBBP'deki mutasyonlar, histon asetiltransferaz alanındaki bir hotspot bölgede, akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularının %21'inde keşfedilmiştir. R1446C mutasyonunun, kritik histon asetiltrans-

feraz bölgesinde yer aldığı gösterilmiş ve ALL' de bir mutasyon hedefi olarak tanımlanmıştır (105, 106).

Aynı zamanda CREBBP, protein Ep300 ile bromodomain, sistein-histidin bakımından zengin bölgeler ve histon asetiltransferaz domeininde çok yüksek dizi benzerliğine sahip bölgeleri paylaşır.

Yapılan bir çalışmada CREBBP üzerindeki R1446 ve onun paraloğu olan EP300'deki R1410 mutasyonlarının eşdeğer olduğu ve R1446H mutasyonunun substrat bağlanmasını bozacağı tahmin edilmiştir (105).

Bizim çalışmamızda ilginç olarak IDC örneklerinde R1446H ve R1410W mutasyonlarının her ikisini de saptadık (Şekil 4.10 ve Şekil 4.11). Daha önce farklı kanser türlerinde etkileri araştırılmış olan genlerin IDC'de de benzer şekilde etkileri olabilir ve saptadığımız mutasyonların proteinlerin önemli fonksiyona sahip olan histon asetiltransferaz domainlerinde yer almalarından ve her iki proteinin de hücre içi sinyal yollarında önemli görevlere sahip olmasından dolayı bu mutasyonların IDC 'nin invazyon ve metastas süreçlerinde birer sebep olabileceği düşünülebilir.

β -katenin, hücre adezyonu ve gen transkripsiyonunu düzenleyici bir proteindir (110). β -katenin sinyalinin düzensizliğinin kolon kanseri, hepatosellüler karsinom ve endometrial kanser gibi maligniteler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (111, 112). Bunlara ek olarak β -katenin genindeki mutasyonun yumurtalık kanserinin bir alt türüyle ilişkili olduğunu gösteren farklı çalışmalar da bulunmaktadır (111, 113). Adrenokortikal tümörlerde β -katenin mutasyonlarını tanımlanmış ve β -katenin mutasyonlarının adenomların gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (114).

Bizim çalışmamızda IDC örneklerinde R661P (Arjinin661Prolin) mutasyonu saptanmıştır (Şekil 4.12B). Bu mutasyon, bilgimiz dahilinde, daha önce hiçbir kanser örneğinde çalışılmadığı gibi IDC hastalarında da çalışılmamıştır. Arjinin amino asidinin Prolin amino asidine dönüşümü protein açısından önemli bir etkiye sahip olabilir ve proteinin fonksiyonunda veya protein-protein etkileşiminde önemli bir role sahip olabilir. Önemli bir amino asit olan arginin, pozitif yüklüdür. Arginin amino asiti ço-

ğunlukla fosforile substratları bağlayan proteinlerin aktif merkezlerinde bulunur. Bir kation olarak, Arginin bir proteinin genel yük dengesinin korunmasında rol oynar. Prolin ise, sekonder amino grubuna sahip tek amino asit olması bakımından benzersizdir. Bu fark, Prolinin diğer tüm amino asitler tarafından kolaylıkla yer edinilebilen ana zincir konformasyonlarının çoğunda yer alamadığı anlamına geldiği için çok önemlidir. Bu nedenle, Prolin sıklıkla protein yapılarında çok sıkı dönüşlerde (yani polipeptit zincirinin yön değiştirmesi gereken yerlerde) bulunabilir. Ayrıca, normal sarmal bir konformasyona sahip olamadığından, kıvrımlar ile alfa helikslerin birleştiği yerler için de işlev görebilir (115).

Bu iki amino asidin çok farklı yapıda ve göreve sahip olmasından dolayı ve arginin amino asidinin bulunduğu konumun alfa heliks yapısı içerisinde yer almasından dolayı R661P dönüşümünün proteinin yapısında önemli bir değişikliğe sebep olabileceği ve bu değişikliğin protein fonksiyonunu etkileyerek karsinogenez de önemli bir mutasyon olabileceği düşünülebilir (Şekil 4.12C).

Çalışmamızda, PredictSNP sonuçlarına göre TCF7L2 geni üzerinde bulunan ve amino asitte değişime neden olan mutasyonlardan bir tanesinin; H378N, zararlı (patojenik) olabileceği tahmin edilmiştir (Şekil 4.13D). TCF4 üzerinde saptadığımız H387N mutasyonunun da bulunduğu yer olan 350-418 amino asitleri arasında kalan bölge DNA bağlanma bölgesidir (Şekil 4.13B) Bununla beraber TCF4 üzerindeki 201-395 amino asitleri arası, Slug'in ve E-kaderinin ifadesini modüle eden MAD2L2 proteini ile TCF4'un etkileşimine aracılık eden bölgedir (116) (Şekil 4.13C). WNT, TGFβ ve Smad sinyal yolağı, Slug'ı düzenler ve daha sonra EMT'yi ortaya çıkarır. Böylelikle, WNT'nin aracılık ettiği EMT'nin düzenlemesinin ince ayarlanması için MAD2L2 ve diğer sinyal yolları arasındaki iş birliğinin gerekli olabileceği öne sürülmüştür (116).

Saptadığımız mutasyon MAD2L2 ile etkileşime aracılık eden bölgede bulunduğu için TCF4-MAD2L2 etkileşimi bu mutasyondan etkilenebilir ve EMT'yi tetikleyerek agresif fenotipe sahip olmasına sebep olabilir.

Bizim çalışmamızda, G857R ve L858R olmak üzere EGFR üzerinde IDC örneklerinde daha önce çalışılmamış iki farklı zararlı olabilecek mutasyon saptadık (Şekil 4.14B). PredictSNP sonuçlarına göre bu mutasyonlar protein yapı ve fonksiyonunda bozulmaya neden olabilir.

Saptadığımız mutasyonlardan, L858R değişimi akciğer kanserinde en yaygın mutasyondur (tüm mutasyonların yaklaşık %40'ı) ve EGFR kinazının aktivasyon döngüsünde yer alır (104). Yun ve arkadaşları (104)'nın yaptığı çalışmada L858R mutasyonuna sahip EGFR proteini hedeflendiğinde, EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan gefinitib tipi ilaçların, L858R mutasyonuna sahip olan EGFR'a daha sıkı bağlandıkları gösterilmiştir.

Saptadığımız bu mutasyonlar için ayrı ayrı ilaç ya da ilaç türevi denemeleri yapılabilir ya da Yun ve arkadaşlarının (104) çalışmasında olduğu gibi her iki mutasyonu aynı anda taşıyan hastalarda iki mutasyon aynı anda hedeflenerek ilaçların geliştirilmesi ile tedavideki olası etkileri araştırılabilir.

Çeşitli hastalıklara özgü ve popülasyon genetik çalışmalarının bir parçası olarak genomları dizilenmiş 60.706 birbirinden bağımsız kişiyi kapsayan, genetik çeşitliliği popülasyon çapında görüntülemek için kullanılan Exome Exome Aggregation Consortium (ExAc, <http://exac.broadinstitute.org>, (117)) veri tabanında genlere ait mutasyonlar araştırıldığı zaman bu mutasyonların herhangi bir popülasyonda varlığına rastlanmamıştır bu bilgi de bu mutasyonların bazı popülasyonlara özgü olan varyantlardan olmadığını, zararlı olabilecek mutasyonlar olabileceklerini doğrular niteliktedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Genel olarak, çalışmamız IDC’de protein yapısını ve/veya işlevini değiştirebilecek, kanserle ilişkili yanlış anlamli mutasyonların ayrıntılı hesaplama analizini sunarak kanser araştırmalarına katkıda bulunmaktadır. Onkojenler, tümör baskılayıcı genler, hücre bölünmesi ve mitozda işlev gören proteinler veya onların transkripsiyon faktörleri olan proteinlerini kodlayan genlerdeki zararlı (patojenik) yanlış anlamli mutasyonları tanımlamak, kanser araştırmalarında gereklidir çünkü yanlış anlamli mutasyonlar protein yapısını değiştirebilir, protein fonksiyonunu ve moleküler etkileşimleri bozabilir. Bu çalışmanın sonucunda altı gene ait yanlış anlamli olan ve zararlı etkiye sahip olabileceği *in silico* olarak tahmin edilen mutasyonların, proteinlerde meydana getirebilecekleri değişiklikler araştırılarak bu mutasyonların IDC’nin invazyon ve metastas süreçleri için önemli olabilecekleri gösterilmiştir.

6.2. Öneriler

1. Çalışmada seçilen ‘adherens bağlatı’ KEGG yolağına ait genler haricinde invazyon ve metastasa sebep olabilecek başka yolağa ait genler seçilerek analizler gerçekleştirilebilir.
2. Elde ettiğimiz mutasyonlarla IDC örneklerinde doğrulama deneyleri yapılabilir.
3. Elde edilen mutasyonlara veya buldukları bölgelere yönelik ilaçlar geliştirilerek tedavi sürecindeki etkileri araştırılabilir.
4. Mutasyonlara sahip olan ve olmayan genlerin kullanıldığı hücre hatları kullanılarak bu mutasyonların varlık ve yokluk durumunda hücrelerde meydana gelebilecek değişiklikler karşılaştırılabilir.
5. IDC ve DCIS’de ortak olarak saptanan 11 gendeki (*ARID1B*, *AKT1*, *BRAF*, *CDH1*, *DNMT3A*, *ERBB2*, *KMT2C*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA* ve *TP53*) mutasyonlar, DCIS-IDC geçişini tetikleyecek mekanizmalarda etkili olabilecekleri için genlerdeki bu mutasyonlar araştırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(2):109-26.
3. Lo PK, Zhang Y, Yao Y, Wolfson B, Yu J, Han SY, et al. Tumor-associated myoepithelial cells promote the invasive progression of ductal carcinoma in situ through activation of TGFbeta signaling. *J Biol Chem*. 2017;292(27):11466-84.
4. Gorringer KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol*. 2017;7:248.
5. Kurbel S, Marjanovic K, Dmitrovic B. A model of immunohistochemical differences between invasive breast cancers and DCIS lesions tested on a consecutive case series of 1248 patients. *Theor Biol Med Model*. 2014;11:29.
6. Abba MC, Gong T, Lu Y, Lee J, Zhong Y, Lacunza E, et al. A Molecular Portrait of High-Grade Ductal Carcinoma In Situ. *Cancer Res*. 2015;75(18):3980-90.
7. Lesurf R, Aure MR, Mork HH, Vitelli V, Oslo Breast Cancer Research C, Lundgren S, et al. Molecular Features of Subtype-Specific Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Cancer. *Cell Rep*. 2016;16(4):1166-79.
8. Williams KE, Barnes NL, Cramer A, Johnson R, Cheema K, Morris J, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol*. 2015;26(5):1019-25.
9. Volinia S, Galasso M, Sana ME, Wise TF, Palatini J, Huebner K, et al. Breast cancer signatures for invasiveness and prognosis defined by deep sequencing of microRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(8):3024-9.
10. Lee S, Stewart S, Nagtegaal I, Luo J, Wu Y, Colditz G, et al. Differentially expressed genes regulating the progression of ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72(17):4574-86.
11. Fujimoto A, Okada Y, Boroevich KA, Tsunoda T, Taniguchi H, Nakagawa H. Systematic analysis of mutation distribution in three dimensional protein structures identifies cancer driver genes. *Sci Rep*. 2016;6:26483.
12. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007;446(7132):153-8.
13. Nishi H, Tyagi M, Teng S, Shoemaker BA, Hashimoto K, Alexov E, et al. Cancer missense mutations alter binding properties of proteins and their interaction networks. *PLoS One*. 2013;8(6):e66273.
14. Schuster-Bockler B, Bateman A. Protein interactions in human genetic diseases. *Genome Biol*. 2008;9(1):R9.

15. Teng S, Madej T, Panchenko A, Alexov E. Modeling effects of human single nucleotide polymorphisms on protein-protein interactions. *Biophys J*. 2009;96(6):2178-88.
16. Zheng Y, Wang Z, Ding X, Zhang W, Li G, Liu L, et al. A novel Notch1 missense mutation (C1133Y) in the Abruptex domain exhibits enhanced proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Cell Int*. 2018;18:6.
17. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) <http://www.who.int> [İnternet] Erişim Tarihi 11 Mart 2018
18. Türkiye İstatistik Kurumu <http://www.tuik.gov.tr>, TÜİK, [İnternet] Erişim Tarihi 11 Mart 2018
19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
20. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb)*. 2011;3(4):279-96.
21. Martin TA YL, Sanders AJ, et al. Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective. . In: Madame Curie Bioscience Database [İnternet] Austin (TX): Landes Bioscience. 2000-2013.
22. Cavallaro U, Christofori G. Multitasking in tumor progression: signaling functions of cell adhesion molecules. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:58-66.
23. Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003;22(42):6524-36.
24. Jiang WG, Sanders AJ, Katoh M, Ungefroren H, Gieseler F, Prince M, et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Semin Cancer Biol*. 2015;35 Suppl:S244-S75.
25. Vicente-Manzanares M, Horwitz AR. Cell migration: an overview. *Methods Mol Biol*. 2011;769:1-24.
26. Devreotes P, Horwitz AR. Signaling networks that regulate cell migration. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(8):a005959.
27. Cain RJ, Ridley AJ. Phosphoinositide 3-kinases in cell migration. *Biol Cell*. 2009;101(1):13-29.
28. Raftopoulou M, Hall A. Cell migration: Rho GTPases lead the way. *Dev Biol*. 2004;265(1):23-32.
29. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(4).
30. Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. *Oncogene*. 2005;24(50):7443-54.
31. Doble BW, Woodgett JR. Role of glycogen synthase kinase-3 in cell fate and epithelial-mesenchymal transitions. *Cells Tissues Organs*. 2007;185(1-3):73-84.

32. Chin K, de Solorzano CO, Knowles D, Jones A, Chou W, Rodriguez EG, et al. In situ analyses of genome instability in breast cancer. *Nat Genet.* 2004;36(9):984-8.
33. Joosse SA, Gorges TM, Pantel K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells. *EMBO Mol Med.* 2015;7(1):1-11.
34. Douma S, Van Laar T, Zevenhoven J, Meuwissen R, Van Garderen E, Peeper DS. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature.* 2004;430(7003):1034-9.
35. Melzer C, von der Ohe J, Hass R. Breast Carcinoma: From Initial Tumor Cell Detachment to Settlement at Secondary Sites. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8534371.
36. Liu S, Ye D, Guo W, Yu W, He Y, Hu J, et al. G9a is essential for EMT-mediated metastasis and maintenance of cancer stem cell-like characters in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2015;6(9):6887-901.
37. Shang Z, Cai Q, Zhang M, Zhu S, Ma Y, Sun L, et al. A switch from CD44(+) cell to EMT cell drives the metastasis of prostate cancer. *Oncotarget.* 2015;6(2):1202-16.
38. Scheel C, Eaton EN, Li SH, Chaffer CL, Reinhardt F, Kah KJ, et al. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast. *Cell.* 2011;145(6):926-40.
39. Taube JH, Herschkowitz JI, Komurov K, Zhou AY, Gupta S, Yang J, et al. Core epithelial-to-mesenchymal transition interactome gene-expression signature is associated with claudin-low and metaplastic breast cancer subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(35):15449-54.
40. Andrio E, Lotte R, Hamaoui D, Cherfils J, Doye A, Daugaard M, et al. Identification of cancer-associated missense mutations in *hace1* that impair cell growth control and Rac1 ubiquitylation. *Sci Rep.* 2017;7:44779.
41. Hall A. Small GTP-binding proteins and the regulation of the actin cytoskeleton. *Annu Rev Cell Biol.* 1994;10:31-54.
42. Symons M. Rho family GTPases: the cytoskeleton and beyond. *Trends Biochem Sci.* 1996;21(5):178-81.
43. Mitchison TJ, Cramer LP. Actin-based cell motility and cell locomotion. *Cell.* 1996;84(3):371-9.
44. Lauffenburger DA, Horwitz AF. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell.* 1996;84(3):359-69.
45. Olson MF, Paterson HF, Marshall CJ. Signals from Ras and Rho GTPases interact to regulate expression of p21Waf1/Cip1. *Nature.* 1998;394(6690):295-9.
46. Karlsson R, Pedersen ED, Wang Z, Brakebusch C. Rho GTPase function in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1796(2):91-8.
47. Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46(6):583-7.

48. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
49. Gilles C, Polette M, Mestdagt M, Nawrocki-Raby B, Ruggeri P, Birembaut P, et al. Transactivation of vimentin by beta-catenin in human breast cancer cells. *Cancer Res*. 2003;63(10):2658-64.
50. Yang L, Lin C, Liu ZR. P68 RNA helicase mediates PDGF-induced epithelial mesenchymal transition by displacing Axin from beta-catenin. *Cell*. 2006;127(1):139-55.
51. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Opin Cell Biol*. 1995;7(5):619-27.
52. Medici D, Hay ED, Olsen BR. Snail and Slug promote epithelial-mesenchymal transition through beta-catenin-T-cell factor-4-dependent expression of transforming growth factor-beta3. *Mol Biol Cell*. 2008;19(11):4875-87.
53. Jamora C, DasGupta R, Kocieniewski P, Fuchs E. Links between signal transduction, transcription and adhesion in epithelial bud development. *Nature*. 2003;422(6929):317-22.
54. Vincan E, Barker N. The upstream components of the Wnt signalling pathway in the dynamic EMT and MET associated with colorectal cancer progression. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25(6):657-63.
55. Savagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *Bioessays*. 2001;23(10):912-23.
56. Katoh M. Epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer (Review). *Int J Oncol*. 2005;27(6):1677-83.
57. Bates RC, Mercurio AM. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) and colorectal cancer progression. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(4):365-70.
58. Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell*. 1997;90(4):595-606.
59. Goodman RH, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. *Genes Dev*. 2000;14(13):1553-77.
60. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
61. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2009;360(5):470-80.
62. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;144(2):147-56.
63. Iyer NG, Ozdag H, Caldas C. p300/CBP and cancer. *Oncogene*. 2004;23(24):4225-31.
64. Kishimoto M, Kohno T, Okudela K, Otsuka A, Sasaki H, Tanabe C, et al. Mutations and deletions of the CBP gene in human lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 Pt 1):512-9.

65. Shigeno K, Yoshida H, Pan L, Luo JM, Fujisawa S, Naito K, et al. Disease-related potential of mutations in transcriptional cofactors CREB-binding protein and p300 in leukemias. *Cancer Lett.* 2004;213(1):11-20.
66. Chen Q, Lu W, Lv W. Overlap of microcystic stromal tumor and primary solid pseudopapillary neoplasm of the ovary. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11792-7.
67. Buda A, Pignatelli M. E-cadherin and the cytoskeletal network in colorectal cancer development and metastasis. *Cell Commun Adhes.* 2011;18(6):133-43.
68. Mulligan WA, Wegner KA, Keil KP, Mehta V, Taketo MM, Vezina CM. Beta-catenin and estrogen signaling collaborate to drive cyclin D1 expression in developing mouse prostate. *Differentiation.* 2017;93:66-71.
69. Shi L, Wu YX, Yu JH, Chen X, Luo XJ, Yin YR. Research of the relationship between beta-catenin and c-myc-mediated Wnt pathway and laterally spreading tumors occurrence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2):252-7.
70. Bahrami A, Amerizadeh F, ShahidSales S, Khazaei M, Ghayour-Mobarhan M, Sadeghnia HR, et al. Therapeutic Potential of Targeting Wnt/beta-Catenin Pathway in Treatment of Colorectal Cancer: Rational and Progress. *J Cell Biochem.* 2017;118(8):1979-83.
71. Teng YH, Tan WJ, Thike AA, Cheok PY, Tse GM, Wong NS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in triple negative breast cancer: possible implications for targeted therapy. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R35.
72. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-39.
73. Lee JW, Soung YH, Kim SY, Nam HK, Park WS, Nam SW, et al. Somatic mutations of EGFR gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2005;11(8):2879-82.
74. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res.* 1998;8(12):1229-31.
75. Genomes Project C, Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature.* 2010;467(7319):1061-73.
76. Collins FS, Guyer MS, Charkravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science.* 1997;278(5343):1580-1.
77. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996;273(5281):1516-7.
78. Studer RA, Dessailly BH, Orengo CA. Residue mutations and their impact on protein structure and function: detecting beneficial and pathogenic changes. *Biochem J.* 2013;449(3):581-94.

79. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet.* 1999;22(3):231-8.
80. Halushka MK, Fan JB, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, et al. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat Genet.* 1999;22(3):239-47.
81. Otterpohl KL, Gould KA. Evaluation of Rint1 as a modifier of intestinal tumorigenesis and cancer risk. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172247.
82. Tranchevent LC, Capdevila FB, Nitsch D, De Moor B, De Causmaecker P, Moreau Y. A guide to web tools to prioritize candidate genes. *Brief Bioinform.* 2011;12(1):22-32.
83. Capriotti E, Nehrt NL, Kann MG, Bromberg Y. Bioinformatics for personal genome interpretation. *Brief Bioinform.* 2012;13(4):495-512.
84. Forbes SA, Beare D, Bindal N, Bamford S, Ward S, Cole CG, et al. COSMIC: High-Resolution Cancer Genetics Using the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Curr Protoc Hum Genet.* 2016;91:10 1 1- 1 37.
85. Collins FS, Barker AD. Mapping the cancer genome. Pinpointing the genes involved in cancer will help chart a new course across the complex landscape of human malignancies. *Sci Am.* 2007;296(3):50-7.
86. International Cancer Genome C, Hudson TJ, Anderson W, Artez A, Barker AD, Bell C, et al. International network of cancer genome projects. *Nature.* 2010;464(7291):993-8.
87. Bendl J, Stourac J, Salanda O, Pavelka A, Wieben ED, Zendulka J, et al. PredictSNP: robust and accurate consensus classifier for prediction of disease-related mutations. *PLoS Comput Biol.* 2014;10(1):e1003440.
88. Stone EA, Sidow A. Physicochemical constraint violation by missense substitutions mediates impairment of protein function and disease severity. *Genome Res.* 2005;15(7):978-86.
89. Bao L, Zhou M, Cui Y. nsSNPAnalyzer: identifying disease-associated nonsynonymous single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(Web Server issue):W480-2.
90. Thomas PD, Kejariwal A. Coding single-nucleotide polymorphisms associated with complex vs. Mendelian disease: evolutionary evidence for differences in molecular effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(43):15398-403.
91. Capriotti E, Calabrese R, Casadio R. Predicting the insurgence of human genetic diseases associated to single point protein mutations with support vector machines and evolutionary information. *Bioinformatics.* 2006;22(22):2729-34.
92. Ramensky V, Bork P, Sunyaev S. Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(17):3894-900.

93. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods*. 2010;7(4):248-9.
94. Sim NL, Kumar P, Hu J, Henikoff S, Schneider G, Ng PC. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Web Server issue):W452-7.
95. Bromberg Y, Yachdav G, Rost B. SNAP predicts effect of mutations on protein function. *Bioinformatics*. 2008;24(20):2397-8.
96. Dunbrack RL, Jr. Rotamer libraries in the 21st century. *Curr Opin Struct Biol*. 2002;12(4):431-40.
97. Huang DW, Sherman BT, Tan Q, Kir J, Liu D, Bryant D, et al. DAVID Bioinformatics Resources: expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(Web Server issue):W169-75.
98. Kelley LA, Mezulis S, Yates CM, Wass MN, Sternberg MJ. The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis. *Nat Protoc*. 2015;10(6):845-58.
99. Remmert M, Biegert A, Hauser A, Soding J. HHblits: lightning-fast iterative protein sequence searching by HMM-HMM alignment. *Nat Methods*. 2011;9(2):173-5.
100. Jones DT. Protein secondary structure prediction based on position-specific scoring matrices. *J Mol Biol*. 1999;292(2):195-202.
101. Soding J. Protein homology detection by HMM-HMM comparison. *Bioinformatics*. 2005;21(7):951-60.
102. Moulton J, Fidelis K, Kryshtafovych A, Schwede T, Tramontano A. Critical assessment of methods of protein structure prediction (CASP)--round x. *Proteins*. 2014;82 Suppl 2:1-6.
103. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem*. 2004;25(13):1605-12.
104. Yun CH, Boggon TJ, Li Y, Woo MS, Greulich H, Meyerson M, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell*. 2007;11(3):217-27.
105. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, Lerach S, Payne-Turner D, Phillips LA, et al. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2011;471(7337):235-9.
106. Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, Fabbri G, Grunn A, Trifonov V, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*. 2011;471(7337):189-95.
107. Kren NP, Zagon IS, McLaughlin PJ. Mutations in the opioid growth factor receptor in human cancers alter receptor function. *Int J Mol Med*. 2015;36(1):289-93.

108. Carter H, Chen S, Isik L, Tyekucheva S, Velculescu VE, Kinzler KW, et al. Cancer-specific high-throughput annotation of somatic mutations: computational prediction of driver missense mutations. *Cancer Res.* 2009;69(16):6660-7.
109. Shang X, Marchioni F, Sipes N, Evelyn CR, Jerabek-Willemsen M, Duhr S, et al. Rational design of small molecule inhibitors targeting RhoA subfamily Rho GTPases. *Chem Biol.* 2012;19(6):699-710.
110. Morin PJ. beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays.* 1999;21(12):1021-30.
111. Yang M, Bhattacharjee MB. Ovarian microcystic stromal tumor: report of a new entity with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Ultrastruct Pathol.* 2014;38(4):261-7.
112. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell.* 2009;17(1):9-26.
113. Bi R, Bai QM, Yang F, Wu LJ, Cheng YF, Shen XX, et al. Microcystic stromal tumour of the ovary: frequent mutations of beta-catenin (CTNNB1) in six cases. *Histopathology.* 2015;67(6):872-9.
114. Tadjine M, Lampron A, Ouadi L, Bourdeau I. Frequent mutations of beta-catenin gene in sporadic secreting adrenocortical adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):264-70.
115. M.J. Betts RBR. Amino acid properties and consequences of substitutions. 2003.
116. Hong CF, Chou YT, Lin YS, Wu CW. MAD2B, a novel TCF4-binding protein, modulates TCF4-mediated epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *J Biol Chem.* 2009;284(29):19613-22.
117. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285-91.

8. EKLER

EK-1: PredictSNP1.0'a yüklenen ve 'zararlı' olarak tahmin edilen mutasyona sahip genler ve genlere ait mutasyonlar.

Gen Adı	Amino Asit Mutasyon	MAPP		PhD		Poly		Poly		SIFT		SNAP		nsSNP Analyzer		PANTHER	
		MAPP	BDD	PhD SNP	BDD	Poly Phen-1	BDD	Poly Phen-2	BDD	SIFT BDD	SNAP BDD	nsSNP Analyzer	BDD	PANTHER	BDD		
XPO1	I102K	Z	0,84	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
ARNT	G420R	Z	0,41	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
LRP1B	C2665S	B	0,00	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	W3103C	Z	0,56	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	H3286R	Z	0,46	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,46	Z	0,72	N	0,65	B	0,00
	C3456Y	B	0,00	Z	0,88	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
NOTCH2	W2253C	B	0,00	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
PDE4DIP	R25C	Z	0,51	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	L499P	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
BCORL1	L449R	B	0,00	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	C797F	Z	0,43	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
MEN1	L267R	Z	0,88	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
MDM2	R332G	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,57
DICER1	D1713V	Z	0,81	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,77
BRCA1	D1739V	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,78

CREBBP	R1446C	Z	0,76	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	B	0,00	Z	0,87
EGFR	G857E	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
	L858R	Z	0,84	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
DDX3X	D455Y	Z	0,56	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,74
TCF7L2	H387N	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
ERBB4	L661R	B	0,00	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	Z	0,66
CHEK2	R145W	B	0,00	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	Z	0,74
	F310C	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,77
CNOT3	E20K	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,74
CTNNB1	R661P	Z	0,62	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
CLYD	V645A	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
ELL	S502C	Z	0,57	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,74
EP300	R1410W	Z	0,63	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,87	B	0,00	Z	0,87
ERCC3	H444R	Z	0,82	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,72
EVT1	G407E	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
EXT1	F368I	Z	0,48	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
FANCA	W932L	Z	0,86	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,69

	W932L	Z	0,86	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,69
GRIN2A	H405D	Z	0,41	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,50	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
	C745W	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
HOXA9	M1L	Z	0,46	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
IDH1	E17K	Z	0,66	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,89	N	0,65	Z	0,74
	R132H	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,53	Z	0,85	Z	0,63	Z	0,74
MAP2K4	R110P	Z	0,66	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,61
	S184L	Z	0,77	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	K231I	Z	0,84	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	N	0,47
	P272T	Z	0,86	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	E299D	Z	0,75	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,85	N	0,65	B	0,00
	R355T	Z	0,84	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
MSH2	D603N	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
NF2	I273F	Z	0,57	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	Z	0,77
ACVR1	N100D	Z	0,84	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
AMER	G478V	Z	0,91	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,77
PALB2	G998R	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	B	0,00	Z	0,74
PDGFRA	R822C	Z	0,81	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	Z	0,71
PMS2	E41K	Z	0,77	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
PTPRK	L1434F	Z	0,61	Z	0,59	Z	0,47	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00	B	0,00

RANBP2	P162T	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00	B	0,00
	M2019K	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,57	B	0,00
RHOA	G17E	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	Z	0,87
RUNX1	V118E	Z	0,88	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
SF3B1	Q534P	Z	0,75	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,47
	R625C	Z	0,86	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,78
SMARCA4	T814K	Z	0,84	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
TET2	G1370R	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,84
TSC1	R160C	Z	0,72	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,74
WHSC1	G924V	Z	0,46	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
WHSC1L1	P285H	Z	0,84	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
PTEN	I32S	Z	0,78	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	Y68N	Z	0,76	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,46	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	R130Q	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	N	0,57
	R130P	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,87	Z	0,63	Z	0,66
	G132D	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
	S170I	Z	0,77	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	Z	0,66
MPL	S630R	Z	0,91	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,47	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
EPS15	I265M	Z	0,75	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	N	0,65	Z	0,72

FGFR2	R664W	Z	0,43	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
	C808W	Z	0,41	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
CHD4	M753V	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
	R1489H	B	0,00	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
EVT6	H400N	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,43	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
RB1	R661W	Z	0,77	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
	R698W	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
CACNA1D	L599R	Z	0,84	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,40	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	L1570Q	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
BCL11B	K475E	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	Z	0,66
FANCD	G56V	Z	0,78	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	N	0,47
	D221Y	Z	0,57	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,71
FBXO11	P682R	Z	0,92	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
FBXW7	I85S	B	0,00	Z	0,68	Z	0,59	Z	0,43	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
FOXO3	R211Q	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,87	Z	0,63	Z	0,87
BRIP1	L33R	Z	0,51	Z	0,61	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,76
NF1	D2375H	Z	0,62	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
NOTCH1	G1215D	B	0,00	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,87	B	0,00	B	0,00
NSD1	F1292C	Z	0,58	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,66	B	0,00

UBR5	W1183C	Z	0,82	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
	E2422K	Z	0,41	Z	0,58	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	N	0,67
FOXA1	I176M	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	Z	0,84
	D226N	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	Z	0,78
	S250F	Z	0,77	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,84
	M253I	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,81	N	0,65	Z	0,84
	Y259D	Z	0,82	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,87
CDK12	C952Y	Z	0,66	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
KIT	S639P	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	R796G	Z	0,81	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
	R796A	Z	0,66	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	R796P	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
	W907C	Z	0,91	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
SLC45A3	R272C	Z	0,62	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,69

(B: Bilinmiyor, N: Nötr mutasyon, Z: Zararlı mutasyon, BTD: Beklenen doğruluk değeri, PredictSNP için beklenen doğruluk değeri tüm mutasyonlar için; 0,87)

EK-2: PredictSNP'e yüklenen 311 adet gene ait mutasyonlar ve tahmin sonuçları.

Gen Adı	AA mutasyon	PredictSNP	PredictSNP BDD	MAPP	MAPP BDD	PhD-SNP	PhD-SNP BDD	PolyPhen-1	PolyPhen-1 BDD	PolyPhen-2	PolyPhen-2 BDD	SIFT	SIFT BDD	SNAP	SNAP BDD	nsSNP Analyzer	nsSNP Analyzer BDD	PANTHER	PANTHER BDD
SPEN	D990H	Z	0,64	B	0,00	N	0,78	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	E1334K	N	0,60	N	0,71	N	0,68	Z	0,59	Z	0,65	N	0,71	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	D1479H	Z	0,61	N	0,72	N	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	R1488I	Z	0,61	N	0,71	N	0,83	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	P3155L	N	0,75	N	0,73	N	0,68	N	0,67	N	0,69	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	B	0,00
LCK	E10V	N	0,63	N	0,64	N	0,51	N	0,67	N	0,64	Z	0,53	Z	0,62	N	0,65	N	0,47
	L365V	Z	0,61	Z	0,72	Z	0,82	N	0,67	Z	0,45	Z	0,79	N	0,71	Z	0,63	B	0,00
XPO1	I102K	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
LRP1B	R816Q	Z	0,52	B	0,00	N	0,72	B	0,00	B	0,00	Z	0,53	Z	0,56	N	0,65	B	0,00
	T1673M	Z	0,52	B	0,00	N	0,68	B	0,00	B	0,00	Z	0,46	Z	0,56	N	0,65	B	0,00
	A1912T	N	0,63	B	0,00	Z	0,68	B	0,00	B	0,00	N	0,61	N	0,71	N	0,65	B	0,00
	T2119M	N	0,83	B	0,00	N	0,72	B	0,00	B	0,00	N	0,75	N	0,50	N	0,65	B	0,00
	S2343T	N	0,68	B	0,00	N	0,68	B	0,00	B	0,00	Z	0,46	N	0,67	N	0,65	B	0,00
	A2354V	N	0,65	B	0,00	Z	0,61	B	0,00	B	0,00	N	0,90	N	0,67	N	0,65	B	0,00
	C2665S	Z	0,87	B	0,00	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	W3103C	Z	0,87	Z	0,56	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	H3286R	Z	0,87	Z	0,46	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,46	Z	0,72	N	0,65	B	0,00
	C3456Y	Z	0,87	B	0,00	Z	0,88	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
G4136R	N	0,60	Z	0,41	Z	0,77	B	0,00	B	0,00	N	0,76	N	0,71	N	0,65	B	0,00	
BCORL1	D219N	N	0,63	B	0,00	N	0,83	Z	0,59	Z	0,59	N	0,70	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	A261V	N	0,83	B	0,00	N	0,89	B	0,00	B	0,00	N	0,76	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	G440E	Z	0,65	B	0,00	N	0,78	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	L449R	Z	0,87	B	0,00	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	C797F	Z	0,87	Z	0,43	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	G832D	Z	0,72	Z	0,76	Z	0,59	N	0,67	Z	0,50	Z	0,53	Z	0,72	B	0,00	B	0,00

FCRL4	V312M	N	0,60	Z	0,57	N	0,55	Z	0,59	Z	0,40	N	0,65	N	0,50	B	0,00	B	0,00
DDR2	M358K	Z	0,61	N	0,70	Z	0,73	Z	0,59	N	0,68	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
TPR	M338R	N	0,83	N	0,75	N	0,72	N	0,67	N	0,61	N	0,77	N	0,50	B	0,00	N	0,69
	S652F	Z	0,64	B	0,00	N	0,72	Z	0,74	Z	0,54	Z	0,46	Z	0,62	B	0,00	Z	0,66
	L742V	Z	0,76	Z	0,76	N	0,55	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,65
	L886F	Z	0,52	N	0,70	N	0,83	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,43	Z	0,56	B	0,00	N	0,48
	Q1520H	Z	0,52	N	0,71	N	0,78	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,46	Z	0,56	B	0,00	N	0,55
	V1798I	N	0,83	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,71	N	0,71	N	0,83	B	0,00	N	0,64
	Q1888E	N	0,83	N	0,74	N	0,78	N	0,67	N	0,61	N	0,76	N	0,77	B	0,00	N	0,62
CDC73	P72L	Z	0,76	Z	0,78	N	0,51	Z	0,59	Z	0,43	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	N	0,56
	A366S	N	0,83	N	0,70	N	0,89	N	0,67	N	0,70	N	0,81	N	0,77	B	0,00	N	0,67
	A471V	N	0,83	N	0,63	N	0,72	N	0,67	N	0,69	N	0,68	N	0,67	B	0,00	N	0,49
MDM4	T234I	Z	0,72	Z	0,75	Z	0,59	Z	0,74	N	0,64	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
SLC45A3	E230K	N	0,83	N	0,74	N	0,83	N	0,67	N	0,61	N	0,81	N	0,67	B	0,00	N	0,70
	R272C	Z	0,87	Z	0,62	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,69
H3F3A	A26S	N	0,63	N	0,76	Z	0,82	N	0,67	N	0,87	Z	0,46	N	0,77	N	0,65	N	0,68
FH	A226V	N	0,65	N	0,64	Z	0,59	N	0,67	N	0,71	Z	0,46	N	0,67	N	0,65	N	0,52
GATA3	P95S	N	0,83	N	0,68	N	0,83	N	0,67	N	0,69	N	0,68	N	0,77	B	0,00	N	0,67
	M294K	Z	0,61	Z	0,82	Z	0,89	N	0,67	N	0,69	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	B	0,00
	L344R	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	N	0,65	B	0,00
	L348V	Z	0,76	Z	0,84	Z	0,77	N	0,67	Z	0,50	Z	0,79	Z	0,81	N	0,65	B	0,00
	P354R	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	N	0,65	B	0,00
KIF5B	T273I	N	0,63	N	0,63	N	0,68	Z	0,74	N	0,68	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	N	0,57
	E836Q	Z	0,61	N	0,85	Z	0,61	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	B	0,00
ABI1	I300L	N	0,83	N	0,89	N	0,67	N	0,79	N	0,82	N	0,67	B	0,00	B	0,00	B	0,00
KAT6B	T483A	N	0,83	N	0,83	N	0,67	N	0,72	N	0,76	N	0,71	Z	0,63	B	0,00	B	0,00

	E1073D	N	0,83	N	0,72	N	0,67	N	0,72	N	0,65	N	0,50	Z	0,63	N	0,71	B	0,00
SUFU	W464C	Z	0,76	N	0,65	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	B	0,00	Z	0,74
FGFR2	D101Y	Z	0,76	N	0,72	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
	R203C	Z	0,72	N	0,75	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
	N549K	Z	0,72	N	0,76	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	N	0,65	B	0,00
	R664W	Z	0,87	Z	0,43	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
	D795Y	Z	0,76	N	0,65	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
	C808W	Z	0,87	Z	0,41	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
KIAA1598	L262V	N	0,83	N	0,65	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,76	N	0,67	B	0,00	B	0,00
TCF7L2	H387N	Z	0,87	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
CARS	V159A	N	0,83	N	0,66	N	0,67	N	0,70	N	0,74	N	0,77	B	0,00	N	0,56	B	0,00
NUP98	V1167A	N	0,83	N	0,70	N	0,83	N	0,67	N	0,72	N	0,76	N	0,58	B	0,00	N	0,48
	D1234N	N	0,74	N	0,85	Z	0,58	N	0,67	N	0,79	N	0,75	N	0,55	B	0,00	N	0,64
	G1652V	N	0,60	Z	0,57	N	0,58	N	0,67	Z	0,40	Z	0,45	N	0,50	B	0,00	N	0,55
	D1698A	N	0,65	N	0,72	N	0,83	N	0,67	N	0,72	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	N	0,67
	R1793G	N	0,60	N	0,73	N	0,55	N	0,67	Z	0,43	Z	0,43	Z	0,72	B	0,00	N	0,65
MYOD1	E262K	N	0,65	N	0,68	N	0,67	N	0,63	N	0,67	Z	0,56	B	0,00	N	0,63	B	0,00
	A309V	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,71	N	0,68	N	0,67	B	0,00	N	0,67	B	0,00
FANCF	P213R	N	0,65	N	0,65	N	0,78	Z	0,59	N	0,63	N	0,76	Z	0,56	B	0,00	N	0,57
EXT2	R506Q	N	0,83	N	0,76	N	0,68	N	0,67	N	0,69	N	0,79	N	0,50	B	0,00	N	0,67
MEN1	L267R	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
NUMA1	A262S	N	0,83	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,78	N	0,67	B	0,00	N	0,63	B	0,00
	L1406V	N	0,74	N	0,83	N	0,67	Z	0,40	N	0,70	N	0,71	B	0,00	N	0,67	B	0,00
	E1449K	N	0,74	N	0,45	N	0,67	Z	0,40	N	0,65	N	0,67	B	0,00	N	0,71	B	0,00
	A1577V	N	0,75	N	0,89	N	0,67	Z	0,50	N	0,53	N	0,77	B	0,00	B	0,00	B	0,00
PICALM	E249K	Z	0,51	N	0,68	Z	0,77	N	0,67	Z	0,40	Z	0,79	N	0,61	N	0,65	Z	0,57

MAML2	E264G	Z	0,51	B	0,00	N	0,66	N	0,67	Z	0,50	Z	0,45	Z	0,72	B	0,00	N	0,49
	A978T	N	0,74	Z	0,59	N	0,83	N	0,67	N	0,61	N	0,68	N	0,61	B	0,00	B	0,00
BICR3	E478Q	N	0,63	N	0,72	N	0,67	Z	0,54	Z	0,53	N	0,61	B	0,00	B	0,00	B	0,00
DDX10	L566V	N	0,83	N	0,78	N	0,67	N	0,74	N	0,76	N	0,61	B	0,00	B	0,00	B	0,00
PCSK7	Y682F	N	0,74	N	0,79	Z	0,59	N	0,67	N	0,61	N	0,71	N	0,67	B	0,00	B	0,00
CHD4	M753V	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
	R975L	N	0,60	N	0,74	N	0,68	N	0,67	Z	0,47	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	N1113S	N	0,60	N	0,65	Z	0,61	N	0,67	Z	0,45	Z	0,79	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	E1266K	N	0,83	N	0,78	N	0,58	N	0,67	N	0,61	N	0,71	N	0,61	B	0,00	B	0,00
	F1280L	Z	0,61	N	0,75	Z	0,88	N	0,67	Z	0,59	Z	0,46	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	R1489H	Z	0,87	B	0,00	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
EVT6	H400N	Z	0,87	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,43	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
CDKN1B	P26L	Z	0,51	Z	0,86	N	0,83	N	0,67	Z	0,43	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	Q163E	N	0,63	Z	0,84	N	0,83	N	0,67	Z	0,54	N	0,67	N	0,67	B	0,00	N	0,65
PPFIBP1	N648S	N	0,83	N	0,77	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,82	N	0,77	B	0,00	N	0,68
ARID2	T52I	N	0,83	N	0,70	N	0,68	N	0,67	N	0,63	N	0,75	N	0,61	B	0,00	N	0,69
	L89I	N	0,60	N	0,74	Z	0,59	N	0,67	Z	0,41	N	0,68	Z	0,56	N	0,65	B	0,00
	D196Y	N	0,75	N	0,72	N	0,83	N	0,67	N	0,70	N	0,84	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	M372T	Z	0,55	Z	0,62	N	0,66	N	0,67	Z	0,45	Z	0,53	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	P974L	Z	0,52	N	0,75	N	0,83	Z	0,59	Z	0,45	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,56
	T1167I	Z	0,61	N	0,70	N	0,68	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	S1302L	Z	0,51	B	0,00	N	0,66	N	0,67	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
ERBB3	V104L	N	0,75	N	0,76	Z	0,61	N	0,67	N	0,70	N	0,71	N	0,61	N	0,65	B	0,00
	G284R	Z	0,64	B	0,00	Z	0,59	N	0,67	Z	0,43	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	N	0,47
	K434E	N	0,63	N	0,63	N	0,68	N	0,67	Z	0,40	Z	0,79	N	0,58	N	0,65	N	0,56
	E479K	N	0,63	B	0,00	Z	0,68	N	0,67	N	0,75	N	0,82	Z	0,62	N	0,65	N	0,69
NACA	L38P	Z	0,55	Z	0,51	N	0,51	Z	0,59	Z	0,41	Z	0,53	N	0,71	B	0,00	N	0,52

STAT6	I646M	Z	0,61	Z	0,59	N	0,55	Z	0,59	Z	0,50	Z	0,43	N	0,50	B	0,00	N	0,52
LRIG3	N688S	N	0,74	N	0,77	N	0,68	N	0,67	Z	0,40	N	0,71	N	0,61	B	0,00	B	0,00
WIF1	A2S	N	0,65	N	0,74	N	0,83	N	0,67	Z	0,54	Z	0,46	N	0,55	B	0,00	B	0,00
MDM2	D245Y	Z	0,72	Z	0,72	N	0,68	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,65
	R332G	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,57
	E442G	N	0,60	Z	0,72	Z	0,59	N	0,67	Z	0,47	N	0,68	N	0,50	B	0,00	N	0,65
PTPN11	R498W	Z	0,87	Z	0,78	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	N	0,49
TBX3	D295G	Z	0,65	Z	0,41	Z	0,77	N	0,67	Z	0,45	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	N296D	N	0,60	Z	0,56	N	0,55	N	0,67	N	0,61	Z	0,53	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	A300S	Z	0,87	Z	0,78	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,62	N	0,65	B	0,00
	S425G	N	0,83	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,76	N	0,67	N	0,65	N	0,71
	D687G	N	0,74	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,75	Z	0,46	N	0,58	N	0,65	B	0,00
CLIP1	E426K	N	0,60	N	0,73	N	0,58	N	0,67	Z	0,41	Z	0,45	Z	0,56	B	0,00	N	0,49
	I620V	N	0,83	N	0,73	N	0,83	N	0,67	N	0,72	N	0,76	N	0,83	B	0,00	N	0,71
	A626T	Z	0,51	N	0,72	N	0,68	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	T642M	N	0,74	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,64	Z	0,46	N	0,77	B	0,00	N	0,56
	S753L	N	0,83	N	0,80	N	0,78	N	0,67	N	0,64	N	0,67	N	0,67	B	0,00	N	0,67
	M1202I	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,64	N	0,76	N	0,55	B	0,00	N	0,71
POLE	D787N	N	0,74	N	0,80	N	0,68	N	0,67	Z	0,45	N	0,76	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	R1106K	N	0,83	N	0,85	N	0,89	N	0,67	N	0,71	N	0,90	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	D1939Y	Z	0,51	B	0,00	N	0,78	Z	0,74	Z	0,40	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	V2108L	N	0,83	N	0,68	N	0,83	N	0,67	N	0,68	N	0,73	N	0,77	B	0,00	B	0,00
CDX2	P265Q	N	0,75	N	0,77	N	0,55	B	0,00	B	0,00	Z	0,43	N	0,55	B	0,00	N	0,67
FLT3	R68G	N	0,65	N	0,72	N	0,68	N	0,67	N	0,70	Z	0,43	Z	0,56	N	0,65	B	0,00
	L221R	Z	0,72	Z	0,41	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,56	N	0,71	Z	0,85	Z	0,63	N	0,64
	R311P	Z	0,87	B	0,00	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,53	Z	0,62	N	0,65	B	0,00
	L788I	Z	0,72	Z	0,57	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,56	Z	0,43	N	0,58	Z	0,63	B	0,00
	L860M	Z	0,61	Z	0,51	N	0,45	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,53	N	0,58	Z	0,63	N	0,56

BRCA2	A262V	N	0,83	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,75	N	0,76	N	0,55	N	0,65	N	0,69
	N765H	Z	0,51	N	0,76	N	0,72	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,55	N	0,65	Z	0,57
	I770N	N	0,83	N	0,79	N	0,55	N	0,67	N	0,70	N	0,71	N	0,55	N	0,65	N	0,64
	K1094M	Z	0,52	N	0,75	N	0,66	Z	0,59	Z	0,45	Z	0,53	Z	0,56	Z	0,63	Z	0,65
	D3095E	Z	0,72	B	0,00	Z	0,82	N	0,67	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	N	0,48
FOXO1	M238T	N	0,63	Z	0,59	N	0,83	N	0,67	N	0,64	Z	0,79	N	0,58	Z	0,63	Z	0,72
RB1	R661W	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
	R698W	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
	S838L	Z	0,76	Z	0,59	N	0,45	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	N	0,57
ERICCS	L345I	N	0,71	N	0,79	N	0,83	N	0,67	Z	0,47	Z	0,43	N	0,67	B	0,00	Z	0,61
NKX2-1	P157L	N	0,75	Z	0,56	N	0,58	N	0,67	N	0,68	N	0,76	N	0,50	B	0,00	N	0,52
FOXA1	P145T	N	0,74	B	0,00	N	0,51	N	0,67	Z	0,43	N	0,73	N	0,67	B	0,00	Z	0,74
	I176M	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	Z	0,84
	D226N	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	Z	0,78
	S250F	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,84
	M253I	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,81	N	0,65	Z	0,84
	Y259D	Z	0,87	Z	0,82	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,87
	F266L	Z	0,61	N	0,73	Z	0,77	N	0,67	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,76
NIN	D389H	Z	0,76	Z	0,76	N	0,55	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	G1056E	Z	0,55	B	0,00	N	0,72	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	N	0,67
	L1283I	Z	0,52	B	0,00	N	0,68	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	P1826S	N	0,83	B	0,00	N	0,89	N	0,67	N	0,75	N	0,90	N	0,83	B	0,00	N	0,67
TSHR	P168H	Z	0,51	N	0,65	N	0,55	N	0,67	Z	0,54	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,69
	A553T	Z	0,87	Z	0,75	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,52
TRIP11	K669T	N	0,83	N	0,70	N	0,83	N	0,67	N	0,68	N	0,73	N	0,71	B	0,00	N	0,67
	K1213N	N	0,60	N	0,80	N	0,83	Z	0,59	Z	0,50	N	0,66	Z	0,56	B	0,00	Z	0,67
DICER1	L1047V	N	0,65	Z	0,56	N	0,72	N	0,67	Z	0,50	N	0,67	N	0,67	B	0,00	Z	0,65
	D1713V	Z	0,87	Z	0,81	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,77
	S1747L	N	0,60	N	0,73	Z	0,61	N	0,67	Z	0,56	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	N	0,64

TCL1A	D113H	Z	0,55	N	0,71	N	0,83	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,46	Z	0,56	N	0,65	Z	0,61
BCL11B	K475E	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	Z	0,66
HSP90AA	I765T	Z	0,72	Z	0,62	Z	0,77	N	0,67	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,71
CASC5	V797G	Z	0,55	B	0,00	N	0,51	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,79	N	0,61	B	0,00	Z	0,70
	S1336Y	Z	0,72	B	0,00	N	0,58	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,66
	I1636M	N	0,60	B	0,00	N	0,78	Z	0,74	Z	0,60	N	0,65	N	0,50	B	0,00	N	0,64
	N1654D	N	0,74	N	0,64	N	0,89	N	0,67	N	0,70	N	0,71	Z	0,56	B	0,00	N	0,56
MAP2K1	A14S	N	0,83	N	0,73	N	0,78	N	0,67	N	0,87	N	0,81	N	0,67	B	0,00	N	0,71
	R47Q	N	0,74	N	0,76	N	0,83	N	0,67	N	0,72	Z	0,46	N	0,58	B	0,00	N	0,65
	V127M	Z	0,87	Z	0,66	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	N	0,65	B	0,00
AFF3	E673K	Z	0,61	Z	0,59	N	0,66	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	N	0,61	B	0,00	N	0,63
	M1019V	N	0,65	Z	0,57	N	0,83	N	0,67	Z	0,40	N	0,71	N	0,50	B	0,00	B	0,00
ACVR2A	P191S	N	0,83	N	0,68	N	0,66	N	0,67	N	0,69	N	0,68	N	0,77	N	0,65	Z	0,66
	L371S	Z	0,76	Z	0,82	N	0,58	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
AFF4	T646S	N	0,74	N	0,78	N	0,72	N	0,67	Z	0,43	N	0,61	N	0,83	B	0,00	N	0,68
	L723F	Z	0,61	Z	0,62	N	0,72	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	B	0,00
APT2B3	A337V	N	0,75	B	0,00	N	0,51	N	0,67	Z	0,43	N	0,68	N	0,55	N	0,65	B	0,00
	V427L	Z	0,72	N	0,64	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	A1130P	N	0,75	B	0,00	Z	0,59	N	0,67	N	0,76	N	0,76	N	0,77	N	0,65	B	0,00
BCL11A	E91Q	N	0,74	N	0,75	N	0,78	N	0,67	N	0,61	Z	0,43	N	0,58	B	0,00	N	0,55
	D109Y	Z	0,76	Z	0,41	N	0,58	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,66
	T115M	Z	0,65	Z	0,48	N	0,72	Z	0,74	Z	0,54	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	N	0,48
	S142F	N	0,74	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,87	Z	0,46	N	0,58	B	0,00	N	0,64
BCOR	V253I	N	0,65	N	0,77	N	0,72	N	0,67	Z	0,65	Z	0,43	N	0,55	B	0,00	N	0,56
	P601T	Z	0,52	N	0,70	N	0,68	Z	0,59	Z	0,40	Z	0,53	Z	0,72	B	0,00	N	0,48
	M1124L	N	0,83	N	0,76	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,73	N	0,77	B	0,00	N	0,69
	D1355N	N	0,68	N	0,77	Z	0,58	N	0,67	N	0,68	Z	0,43	N	0,77	B	0,00	N	0,65

BRCA1	L30F	Z	0,72	B	0,00	N	0,58	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,61
	K38N	Z	0,61	B	0,00	N	0,51	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,55	N	0,65	N	0,48
	K309Q	N	0,60	N	0,76	Z	0,86	N	0,67	Z	0,59	Z	0,53	N	0,71	N	0,65	N	0,62
	G778C	Z	0,55	N	0,72	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,53	N	0,67	Z	0,63	Z	0,69
	S1301N	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,64	N	0,77	N	0,58	N	0,65	N	0,67
	E1304V	Z	0,51	B	0,00	N	0,66	N	0,67	Z	0,41	Z	0,45	Z	0,56	N	0,65	Z	0,57
	Q1721R	N	0,65	Z	0,46	Z	0,59	N	0,67	N	0,63	N	0,71	N	0,55	N	0,65	N	0,56
	D1739V	Z	0,87	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,78
CACNA1D	E455G	N	0,83	N	0,77	N	0,51	N	0,67	N	0,72	N	0,67	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	P467S	N	0,83	N	0,76	N	0,72	N	0,67	N	0,73	N	0,68	N	0,67	B	0,00	N	0,71
	L599R	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,40	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	N910D	Z	0,61	Z	0,48	N	0,58	Z	0,59	N	0,63	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	L1570Q	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	R1676L	N	0,60	B	0,00	Z	0,88	N	0,67	N	0,68	Z	0,43	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	D1897N	N	0,74	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,63	Z	0,45	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	I2051M	N	0,83	B	0,00	N	0,58	N	0,67	N	0,68	N	0,75	N	0,55	B	0,00	B	0,00
CARD11	R157W	Z	0,51	N	0,65	N	0,78	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	Z	0,72
	R170C	N	0,60	N	0,64	N	0,78	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,43	N	0,55	B	0,00	Z	0,68
	D674V	Z	0,72	B	0,00	N	0,55	Z	0,74	Z	0,45	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,56
	T1020M	N	0,83	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,76	N	0,67	N	0,77	B	0,00	N	0,67
CREBBP	M747V	N	0,83	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,69	N	0,61	N	0,67	B	0,00	N	0,65
	T1426M	Z	0,55	N	0,73	N	0,58	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,46	Z	0,56	B	0,00	Z	0,70
	R1446C	Z	0,87	Z	0,76	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	B	0,00	Z	0,87
CTCF	Y226C	N	0,60	N	0,70	N	0,66	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,43	N	0,61	B	0,00	N	0,48
	H284Q	Z	0,61	Z	0,56	N	0,58	N	0,67	Z	0,40	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
	H284Y	Z	0,51	Z	0,63	N	0,58	N	0,67	N	0,61	Z	0,79	Z	0,89	B	0,00	B	0,00
	F351L	N	0,60	Z	0,66	N	0,72	N	0,67	N	0,87	Z	0,46	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
	S354F	N	0,75	N	0,64	N	0,68	N	0,67	N	0,75	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	Z	0,68
	Y386C	Z	0,72	Z	0,76	N	0,72	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,72
	A387V	N	0,60	Z	0,51	N	0,68	N	0,67	N	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
DCTN1	K127N	N	0,83	N	0,72	N	0,78	N	0,67	N	0,74	N	0,77	N	0,55	B	0,00	N	0,64
	P1128S	N	0,60	N	0,72	N	0,72	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	N	0,65
DDX3X	R294T	N	0,83	N	0,74	N	0,72	N	0,67	N	0,73	N	0,77	N	0,61	B	0,00	N	0,57

	G453S	N	0,74	N	0,85	Z	0,59	N	0,67	N	0,72	N	0,76	N	0,83	B	0,00	N	0,57
	D455Y	Z	0,87	Z	0,56	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,74
EGFR	P596A	Z	0,72	B	0,00	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,60	Z	0,79	N	0,55	N	0,65	B	0,00
	I664F	N	0,75	B	0,00	Z	0,59	N	0,67	N	0,87	N	0,76	N	0,67	N	0,65	N	0,62
	G724S	Z	0,72	N	0,77	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
	G857E	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
	L858R	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
	R1031Q	N	0,83	B	0,00	N	0,55	N	0,67	N	0,63	N	0,53	N	0,71	N	0,65	B	0,00
ESR1	A283V	N	0,83	N	0,74	N	0,83	N	0,67	N	0,71	N	0,76	N	0,71	N	0,65	N	0,67
	K303R	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,68	N	0,67	N	0,77	N	0,65	B	0,00
	E380Q	N	0,75	N	0,85	N	0,83	N	0,67	N	0,64	Z	0,79	N	0,71	N	0,65	B	0,00
	Y537S	Z	0,72	N	0,75	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	Y537C	Z	0,72	Z	0,59	Z	0,61	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,79	N	0,61	Z	0,63	B	0,00
	D538G	N	0,63	N	0,72	Z	0,59	N	0,67	N	0,68	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	B	0,00
ERBB4	Y123N	N	0,60	N	0,80	Z	0,88	N	0,67	Z	0,43	Z	0,45	N	0,50	Z	0,63	B	0,00
	H295Q	Z	0,51	N	0,80	N	0,72	Z	0,59	Z	0,56	Z	0,45	Z	0,56	N	0,65	B	0,00
	I404V	N	0,68	N	0,75	N	0,58	N	0,67	Z	0,40	Z	0,46	N	0,50	Z	0,63	N	0,69
	L661R	Z	0,87	B	0,00	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	Z	0,66
	P1153H	Z	0,52	B	0,00	N	0,51	Z	0,59	Z	0,43	Z	0,79	N	0,67	Z	0,63	B	0,00
FANCD2	G56V	Z	0,87	Z	0,78	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	N	0,47
	D221Y	Z	0,87	Z	0,57	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,71
	S590R	N	0,60	N	0,64	N	0,83	Z	0,59	Z	0,40	N	0,71	Z	0,56	B	0,00	N	0,67
	S619F	N	0,83	N	0,66	N	0,58	N	0,67	N	0,68	N	0,67	N	0,55	B	0,00	N	0,63
FAT1	E575K	N	0,83	B	0,00	N	0,55	N	0,67	N	0,61	N	0,76	N	0,58	B	0,00	N	0,67
	Q1943H	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,87	N	0,79	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	Y2150C	Z	0,72	N	0,70	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,78
	R4208W	Z	0,72	B	0,00	N	0,51	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
FBXO11	G302S	N	0,63	B	0,00	Z	0,58	N	0,67	Z	0,55	N	0,61	N	0,67	B	0,00	B	0,00
	G627A	Z	0,76	Z	0,66	Z	0,82	N	0,67	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	N	0,64
	P682R	Z	0,87	Z	0,92	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
FBXW7	N82Y	Z	0,72	B	0,00	N	0,58	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00

	I85S	Z	0,87	B	0,00	Z	0,68	Z	0,59	Z	0,43	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
	Q277P	Z	0,55	Z	0,62	Z	0,88	N	0,67	Z	0,41	Z	0,46	N	0,71	B	0,00	N	0,56
	R505C	Z	0,61	N	0,72	Z	0,82	N	0,67	Z	0,55	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,67
FES	S270C	Z	0,65	B	0,00	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,79	N	0,61	Z	0,63	B	0,00
	S477F	N	0,74	N	0,64	N	0,68	N	0,67	N	0,75	Z	0,46	N	0,55	N	0,65	Z	0,57
	R514G	Z	0,72	N	0,65	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,50	Z	0,53	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
FGFR1	S125L	N	0,74	N	0,79	N	0,72	N	0,67	N	0,63	Z	0,45	N	0,50	N	0,65	N	0,56
	E338D	N	0,60	N	0,72	N	0,72	Z	0,59	Z	0,60	Z	0,53	N	0,58	N	0,65	N	0,65
	S588T	N	0,83	B	0,00	N	0,51	N	0,67	N	0,87	N	0,87	N	0,83	N	0,65	N	0,71
	E707Q	N	0,63	N	0,85	N	0,78	N	0,67	Z	0,59	Z	0,79	N	0,71	Z	0,63	B	0,00
FOXL2	A133S	N	0,83	N	0,72	N	0,58	N	0,67	N	0,70	N	0,73	N	0,77	N	0,65	Z	0,71
	Q219E	Z	0,52	B	0,00	N	0,55	N	0,67	Z	0,55	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,69
FOXO3	R211Q	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,87	Z	0,63	Z	0,87
	A317T	Z	0,55	Z	0,43	Z	0,73	N	0,67	Z	0,55	Z	0,45	N	0,55	Z	0,63	Z	0,78
FUS	D5Y	Z	0,61	B	0,00	N	0,55	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	K312Q	Z	0,51	Z	0,57	Z	0,77	N	0,67	N	0,64	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	N	0,62
GATA1	A53T	N	0,83	N	0,73	N	0,68	N	0,67	N	0,70	N	0,77	N	0,71	B	0,00	N	0,65
	S155L	N	0,74	N	0,72	N	0,72	N	0,67	N	0,70	N	0,76	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	G165S	N	0,83	N	0,80	N	0,89	N	0,67	N	0,75	N	0,77	N	0,77	B	0,00	N	0,62
	G325R	N	0,60	N	0,68	N	0,78	Z	0,74	Z	0,47	N	0,75	Z	0,62	B	0,00	N	0,49
GNAS	G5V	Z	0,51	N	0,65	Z	0,58	N	0,67	N	0,68	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	E16D	N	0,83	N	0,77	N	0,68	N	0,67	N	0,75	N	0,73	N	0,83	N	0,65	N	0,67
	K25N	N	0,83	N	0,76	N	0,68	N	0,67	N	0,79	N	0,68	N	0,61	N	0,65	N	0,64
	R201C	Z	0,87	Z	0,75	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,45	Z	0,72	N	0,65	B	0,00
AR	Q35E	Z	0,55	Z	0,61	N	0,67	Z	0,59	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	N	0,68	B	0,00
ASXL1	G652S	N	0,83	N	0,73	N	0,78	N	0,67	N	0,71	N	0,81	N	0,77	B	0,00	N	0,64
ATRX	L653F	N	0,60	N	0,74	N	0,83	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,53	N	0,61	B	0,00	B	0,00
	K1175E	N	0,61	B	0,00	N	0,51	N	0,67	N	0,68	Z	0,45	Z	0,72	B	0,00	B	0,00

AXIN1	R146Q	N	0,60	Z	0,72	N	0,58	N	0,67	N	0,63	Z	0,53	Z	0,56	Z	0,63	N	0,56
	Q269E	N	0,83	N	0,65	N	0,78	N	0,67	N	0,68	N	0,68	N	0,55	N	0,65	B	0,00
BAP1	R252H	Z	0,55	N	0,79	N	0,55	Z	0,59	Z	0,47	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	N	0,48
	R252P	Z	0,72	Z	0,46	Z	0,82	N	0,67	Z	0,40	Z	0,53	Z	0,85	B	0,00	Z	0,57
BCL3	N170K	N	0,65	N	0,64	Z	0,59	N	0,67	N	0,75	Z	0,43	N	0,58	N	0,65	B	0,00
	A304V	N	0,68	Z	0,48	N	0,68	N	0,67	Z	0,43	N	0,68	N	0,67	N	0,65	B	0,00
BRD4	A150V	Z	0,72	Z	0,46	Z	0,86	N	0,67	Z	0,45	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	B	0,00
BRIP1	L33R	Z	0,87	Z	0,51	Z	0,61	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,76
	Q582H	N	0,74	N	0,77	N	0,72	N	0,67	N	0,68	N	0,71	Z	0,56	B	0,00	N	0,64
	I983N	N	0,83	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,77	N	0,77	B	0,00	B	0,00
BTK	K17T	Z	0,72	N	0,77	Z	0,61	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
	S55A	N	0,63	N	0,66	N	0,68	Z	0,74	N	0,79	N	0,70	Z	0,56	N	0,65	N	0,67
BUB1B	A559G	N	0,74	N	0,74	N	0,89	Z	0,59	N	0,63	N	0,67	N	0,71	B	0,00	N	0,57
C2ORF44	P454S	N	0,83	N	0,79	N	0,89	N	0,67	N	0,79	N	0,84	N	0,77	B	0,00	N	0,71
CANT1	R42G	Z	0,61	N	0,73	Z	0,73	Z	0,59	Z	0,45	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	N	0,48
CASP8	R250Q	Z	0,65	N	0,72	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,53	Z	0,62	Z	0,63	N	0,48
CBFB	P100A	N	0,74	Z	0,46	N	0,66	N	0,67	N	0,74	N	0,76	N	0,50	Z	0,63	N	0,67
CBLB	R291Q	Z	0,72	Z	0,56	Z	0,86	N	0,67	Z	0,59	Z	0,46	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
CCND3	R33P	Z	0,87	Z	0,57	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,45	Z	0,62	B	0,00	N	0,56
CCNE1	I191L	N	0,68	Z	0,57	N	0,78	N	0,67	N	0,87	Z	0,46	N	0,67	N	0,65	N	0,65
CDKN2A	H83Y	Z	0,61	Z	0,84	Z	0,88	N	0,67	Z	0,56	Z	0,79	N	0,77	Z	0,63	B	0,00
	D108N	Z	0,52	Z	0,57	Z	0,82	N	0,67	Z	0,43	Z	0,43	N	0,83	N	0,65	B	0,00
CEBPA	A37T	N	0,83	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,67	N	0,71	B	0,00	N	0,68	B	0,00

CHEK2	R145W	Z	0,87	B	0,00	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	Z	0,74
	F310C	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,77
CHIC2	R112Q	N	0,65	N	0,75	N	0,78	Z	0,74	Z	0,40	N	0,77	N	0,55	B	0,00	N	0,67
CNBP	C119S	Z	0,76	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	N	0,56
CNOT3	E20K	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,74
COL1A1	H1418N	N	0,60	N	0,77	Z	0,68	N	0,67	Z	0,40	Z	0,53	N	0,58	B	0,00	B	0,00
CRTC3	H532R	N	0,63	Z	0,62	N	0,58	Z	0,59	N	0,61	N	0,73	N	0,50	B	0,00	N	0,63
CTNNB1	R661P	Z	0,87	Z	0,62	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
CUX1	E343K	N	0,74	N	0,75	N	0,83	N	0,67	N	0,76	Z	0,45	N	0,83	B	0,00	B	0,00
	R1147H	Z	0,72	Z	0,72	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,77	B	0,00	B	0,00
CYLD	V645A	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
DAXX	T684M	Z	0,65	Z	0,41	N	0,78	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
DDX5	D49Y	N	0,65	N	0,77	Z	0,58	N	0,67	N	0,68	Z	0,53	N	0,61	B	0,00	Z	0,70
	R516S	N	0,60	N	0,79	Z	0,58	N	0,67	Z	0,41	Z	0,53	N	0,61	B	0,00	N	0,71
DNM2	A216S	Z	0,76	Z	0,43	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	N	0,55	N	0,65	N	0,62
DROSHA	P465L	N	0,83	N	0,64	N	0,83	N	0,67	N	0,68	N	0,61	N	0,50	B	0,00	N	0,75
ECT2L	A398T	Z	0,72	N	0,51	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	Z	0,61	B	0,00
	K580T	N	0,83	N	0,83	N	0,67	N	0,75	N	0,78	N	0,55	B	0,00	N	0,48	B	0,00
EIF4A2	V181L	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,55
ELL	S502C	Z	0,87	Z	0,57	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,74
ELN	A304G	N	0,60	Z	0,77	Z	0,58	B	0,00	B	0,00	N	0,76	N	0,83	B	0,00	N	0,48
	V503E	Z	0,51	Z	0,88	N	0,78	B	0,00	B	0,00	N	0,68	Z	0,72	B	0,00	N	0,63

EP300	Q986L	N	0,65	B	0,00	N	0,83	N	0,67	Z	0,43	Z	0,43	N	0,61	B	0,00	N	0,62
	R1410W	Z	0,87	Z	0,63	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,87	B	0,00	Z	0,87
	V2140I	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,64	N	0,68	N	0,50	B	0,00	Z	0,57
ERCC3	H444R	Z	0,87	Z	0,82	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,72
EVT1	N136K	N	0,83	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,75	N	0,77	N	0,55	B	0,00	N	0,63
	G407E	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
EVT5	S96F	Z	0,52	N	0,77	N	0,72	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,43	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	F191L	N	0,83	N	0,78	N	0,78	N	0,67	N	0,79	N	0,66	N	0,50	B	0,00	N	0,67
	D452H	Z	0,51	N	0,65	Z	0,68	N	0,67	Z	0,41	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	Z	0,57
EWSR1	G338A	Z	0,72	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	B	0,00
EXT1	L19V	N	0,83	N	0,71	N	0,72	N	0,67	N	0,70	N	0,74	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	F368I	Z	0,87	Z	0,48	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
FANCA	W932L	Z	0,87	Z	0,86	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,69
FANCG	P65R	N	0,83	N	0,64	N	0,68	N	0,67	N	0,71	N	0,75	N	0,67	B	0,00	N	0,67
	E436V	Z	0,55	Z	0,66	N	0,72	Z	0,59	N	0,61	Z	0,46	Z	0,56	B	0,00	N	0,48
FLCN	E211Q	Z	0,76	Z	0,77	N	0,51	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,53	Z	0,72	B	0,00	N	0,49
FLT4	E825K	N	0,60	N	0,73	N	0,78	N	0,67	Z	0,43	Z	0,53	Z	0,72	B	0,00	N	0,52
FOXO4	A77V	N	0,74	N	0,70	N	0,68	N	0,67	N	0,87	N	0,75	Z	0,56	B	0,00	Z	0,77
GNA11	I56F	N	0,63	N	0,71	Z	0,88	N	0,67	N	0,63	Z	0,79	N	0,77	B	0,00	B	0,00
GNAQ	R306L	N	0,63	N	0,77	Z	0,68	N	0,67	N	0,61	Z	0,43	N	0,61	B	0,00	B	0,00
GOPC	Q122R	Z	0,52	Z	0,82	N	0,78	Z	0,59	Z	0,40	N	0,77	Z	0,62	B	0,00	N	0,63
GRIN2A	E50K	N	0,74	N	0,72	N	0,68	N	0,67	N	0,63	N	0,77	Z	0,56	Z	0,63	N	0,71
	H405D	Z	0,87	Z	0,41	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,50	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
	C745W	Z	0,87	Z	0,86	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00

	T888M	Z	0,52	B	0,00	N	0,83	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,53	N	0,50	Z	0,63	N	0,55
	R1241W	Z	0,52	B	0,00	N	0,83	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,53	N	0,50	Z	0,63	B	0,00
	L1279F	N	0,83	B	0,00	N	0,89	N	0,67	N	0,71	N	0,82	N	0,77	N	0,65	B	0,00
HIF1A	T290A	N	0,74	Z	0,46	N	0,89	N	0,67	N	0,74	N	0,71	N	0,55	B	0,00	N	0,65
HIP1	R754S	N	0,74	N	0,64	N	0,68	N	0,67	N	0,71	Z	0,45	N	0,71	B	0,00	N	0,62
HOOK3	Q221R	N	0,83	N	0,72	N	0,89	N	0,67	N	0,72	N	0,78	N	0,77	B	0,00	N	0,67
	Q433E	N	0,74	N	0,71	N	0,68	N	0,67	N	0,70	Z	0,43	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	R705S	N	0,65	N	0,74	Z	0,58	N	0,67	N	0,63	Z	0,43	N	0,50	B	0,00	B	0,00
HOXA9	M1L	Z	0,87	Z	0,46	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
IDH1	E17K	Z	0,87	Z	0,66	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,89	N	0,65	Z	0,74
	R132H	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,53	Z	0,85	Z	0,63	Z	0,74
	L201V	Z	0,51	Z	0,57	Z	0,77	N	0,67	N	0,73	Z	0,79	N	0,71	B	0,00	N	0,48
IDH2	V46M	Z	0,76	Z	0,57	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,67	N	0,65	Z	0,72
	K442R	N	0,75	N	0,64	N	0,83	Z	0,74	N	0,76	N	0,75	N	0,83	N	0,65	N	0,62
IKBKB	A360S	N	0,83	N	0,77	N	0,89	N	0,67	N	0,79	N	0,87	N	0,83	B	0,00	N	0,63
IL21R	P187L	N	0,75	Z	0,86	N	0,68	N	0,67	N	0,64	N	0,68	N	0,67	B	0,00	Z	0,66
IL6ST	N63S	N	0,83	N	0,77	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,90	N	0,67	N	0,65	N	0,71
	S209L	Z	0,76	Z	0,51	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,55	Z	0,63	B	0,00
	T689N	Z	0,55	Z	0,59	N	0,72	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,46	N	0,58	Z	0,63	N	0,49
IL7R	A379T	N	0,83	N	0,64	N	0,83	N	0,67	N	0,70	N	0,76	N	0,77	B	0,00	N	0,71
JAK1	S228F	N	0,65	N	0,77	N	0,78	Z	0,74	N	0,70	Z	0,46	N	0,67	N	0,65	B	0,00
	H647Y	Z	0,51	B	0,00	Z	0,88	N	0,67	Z	0,43	N	0,73	Z	0,72	N	0,65	B	0,00
	S1082C	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,87	N	0,73	N	0,67	N	0,65	B	0,00
JAK2	E66Q	N	0,60	N	0,55	Z	0,59	Z	0,81	N	0,61	N	0,61	B	0,00	B	0,00	B	0,00
JAK3	R103C	Z	0,72	N	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00

	R223H	N	0,74	N	0,74	N	0,89	N	0,67	N	0,63	Z	0,46	N	0,67	B	0,00	N	0,56
	V715I	N	0,63	N	0,74	N	0,72	N	0,67	N	0,64	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
KDM5C	N524H	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,87	B	0,00	B	0,00
	S717L	Z	0,87	Z	0,48	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	L921V	N	0,65	N	0,64	N	0,72	N	0,67	Z	0,59	Z	0,43	N	0,55	B	0,00	N	0,65
KDR	L24M	Z	0,51	B	0,00	N	0,78	Z	0,74	Z	0,43	Z	0,53	N	0,67	N	0,65	N	0,56
	D60H	N	0,83	N	0,77	N	0,66	N	0,67	N	0,79	N	0,71	N	0,71	N	0,65	N	0,49
	S237C	N	0,60	N	0,76	N	0,78	Z	0,74	Z	0,43	N	0,66	Z	0,56	Z	0,63	N	0,47
	G718A	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,68	N	0,68	N	0,55	Z	0,63	N	0,64
KDSR	I211V	N	0,83	N	0,85	N	0,89	N	0,67	N	0,87	N	0,90	N	0,71	N	0,65	N	0,68
KEAP1	C23Y	N	0,61	B	0,00	N	0,83	Z	0,74	N	0,63	N	0,61	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	S53I	N	0,74	N	0,77	Z	0,59	N	0,67	N	0,70	N	0,68	N	0,55	B	0,00	N	0,57
	H59Y	N	0,63	N	0,70	Z	0,86	N	0,67	Z	0,47	N	0,76	N	0,61	B	0,00	N	0,71
	A522V	N	0,83	N	0,76	N	0,68	N	0,67	N	0,87	N	0,90	N	0,67	B	0,00	N	0,67
KLF4	E378Q	N	0,74	N	0,79	N	0,66	N	0,67	N	0,64	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	N	0,64
LASP1	K112E	N	0,60	Z	0,43	N	0,51	N	0,67	Z	0,41	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	N	0,64
LIFR	A727S	N	0,83	N	0,78	N	0,51	N	0,67	N	0,61	N	0,76	N	0,77	B	0,00	N	0,56
LYL1	R158W	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,82	B	0,00	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	Z	0,74
LZTR1	I140V	N	0,65	N	0,74	N	0,83	N	0,67	N	0,69	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
MAP2K4	R110P	Z	0,87	Z	0,66	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,61
	E171D	N	0,74	N	0,74	N	0,68	N	0,67	N	0,74	Z	0,46	N	0,50	B	0,00	N	0,67
	S184L	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	K231I	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	N	0,47
	P272T	Z	0,87	Z	0,86	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	E299D	Z	0,87	Z	0,75	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,85	N	0,65	B	0,00
	R355T	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
MAP3K13	T776M	N	0,83	N	0,83	N	0,67	N	0,79	N	0,73	N	0,71	B	0,00	B	0,00	B	0,00

MED12	D683N	N	0,74	N	0,77	N	0,68	N	0,67	Z	0,40	N	0,76	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	E899V	Z	0,61	N	0,64	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	N	0,58	B	0,00	Z	0,61
	D1204E	Z	0,72	N	0,64	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,69
	K1225T	Z	0,76	Z	0,43	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	Z	0,57
	P2129A	N	0,83	B	0,00	N	0,72	B	0,00	B	0,00	B	0,00	N	0,67	B	0,00	N	0,64
	R2139C	Z	0,51	B	0,00	N	0,68	B	0,00	B	0,00	B	0,00	Z	0,72	B	0,00	Z	0,74
MET	E28V	Z	0,64	B	0,00	N	0,68	Z	0,59	Z	0,45	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	N375S	N	0,83	N	0,79	N	0,83	N	0,67	N	0,75	N	0,71	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	R412C	N	0,75	N	0,74	N	0,66	N	0,67	N	0,63	Z	0,79	N	0,58	B	0,00	B	0,00
MKL1	P157S	N	0,83	B	0,00	N	0,55	N	0,67	N	0,75	N	0,68	N	0,77	B	0,00	N	0,49
	V422L	N	0,83	N	0,72	N	0,68	N	0,67	N	0,71	N	0,73	N	0,83	B	0,00	N	0,67
MLH1	V110L	Z	0,87	Z	0,51	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,53	Z	0,72	N	0,65	Z	0,69
MN1	F314S	N	0,74	N	0,65	N	0,66	N	0,67	Z	0,45	N	0,71	N	0,58	B	0,00	Z	0,67
	N479S	N	0,83	N	0,72	N	0,68	N	0,67	N	0,64	N	0,68	N	0,67	B	0,00	N	0,70
MSH2	E467K	N	0,63	N	0,64	N	0,66	N	0,67	Z	0,59	Z	0,46	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	D502H	Z	0,61	N	0,73	N	0,55	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	N	0,56
	D603N	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
MSN	E15G	Z	0,76	Z	0,57	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,63	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	Z	0,73
	E547D	N	0,74	N	0,75	N	0,55	N	0,67	N	0,68	Z	0,45	N	0,58	N	0,65	N	0,56
MYH9	A224T	Z	0,76	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	N	0,58	Z	0,63	Z	0,67
	K810N	N	0,60	N	0,77	N	0,66	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	N	0,71	N	0,65	Z	0,61
NBN	C119S	N	0,75	N	0,74	N	0,55	N	0,67	N	0,68	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	N	0,52
NCKIPSD	E88Q	N	0,83	N	0,77	N	0,68	N	0,67	N	0,72	N	0,68	N	0,55	B	0,00	N	0,68
	D123N	Z	0,51	N	0,79	N	0,78	Z	0,59	Z	0,56	Z	0,43	Z	0,62	B	0,00	N	0,63
	A140V	N	0,83	N	0,70	N	0,78	N	0,67	N	0,70	N	0,65	N	0,50	B	0,00	N	0,63
	G215S	N	0,83	N	0,85	N	0,83	N	0,67	N	0,73	N	0,78	N	0,67	B	0,00	N	0,67
NCOA1	N1357H	Z	0,65	N	0,72	Z	0,74	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00	B	0,00

PTEN	G20A	Z	0,51	N	0,66	Z	0,77	N	0,67	N	0,63	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	N	0,63
	I32S	Z	0,87	Z	0,78	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	M35L	Z	0,72	Z	0,59	Z	0,86	N	0,67	Z	0,50	Z	0,53	Z	0,62	N	0,65	B	0,00
	S59P	Z	0,65	Z	0,57	Z	0,86	N	0,67	Z	0,54	Z	0,43	Z	0,56	N	0,65	N	0,56
	Y68N	Z	0,87	Z	0,76	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,46	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	Y88C	N	0,60	Z	0,41	Z	0,68	N	0,67	N	0,68	Z	0,79	N	0,58	Z	0,63	B	0,00
	D109H	N	0,83	N	0,77	N	0,58	N	0,67	N	0,63	N	0,76	N	0,77	N	0,65	Z	0,57
	R130Q	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	N	0,57
	R130P	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,87	Z	0,63	Z	0,66
	G132D	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
	S170I	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	Z	0,66
	F215S	Z	0,61	Z	0,57	Z	0,59	N	0,67	Z	0,40	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	N	0,55
	S226A	N	0,65	Z	0,51	N	0,68	N	0,67	N	0,70	Z	0,43	N	0,55	N	0,65	N	0,67
	E256K	N	0,74	N	0,79	N	0,83	N	0,67	N	0,68	Z	0,46	N	0,55	N	0,65	N	0,56
	E307K	N	0,75	B	0,00	N	0,68	N	0,67	N	0,76	N	0,84	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
TAL1	Q252E	N	0,74	N	0,64	N	0,78	N	0,67	N	0,72	Z	0,43	N	0,58	B	0,00	N	0,64
PRDM16	R986C	Z	0,62	Z	0,78	N	0,72	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
CAMTA1	A1441T	N	0,74	Z	0,43	N	0,66	N	0,67	N	0,63	N	0,65	N	0,58	B	0,00	N	0,56
MTOR	T408I	N	0,83	N	0,76	N	0,58	N	0,67	N	0,69	N	0,71	N	0,71	B	0,00	N	0,56
ARID1A	A348D	N	0,60	B	0,00	N	0,51	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	N	0,65
	G624R	Z	0,52	B	0,00	N	0,83	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	N	0,56
	R1020S	Z	0,76	Z	0,78	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	B	0,00
	G1045S	N	0,65	N	0,85	Z	0,58	N	0,67	Z	0,55	N	0,67	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	N1299Y	Z	0,61	N	0,65	N	0,58	Z	0,74	Z	0,54	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	N	0,48
	G1375A	Z	0,55	B	0,00	N	0,66	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	N	0,58	B	0,00	N	0,55
	L2089I	Z	0,51	Z	0,51	N	0,58	N	0,67	Z	0,63	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	B	0,00
SFPQ	P241S	N	0,63	B	0,00	N	0,78	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	N	0,71	B	0,00	N	0,52
	P323T	N	0,83	N	0,63	N	0,78	N	0,67	N	0,73	N	0,76	N	0,67	B	0,00	Z	0,57
	R593K	N	0,74	N	0,76	N	0,83	N	0,67	Z	0,40	B	0,00	N	0,58	B	0,00	N	0,56

THRAP3	S24P	Z	0,61	Z	0,88	N	0,83	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	R906W	Z	0,72	Z	0,41	N	0,66	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
MPL	T180S	N	0,83	N	0,79	N	0,89	N	0,67	N	0,72	N	0,74	N	0,77	B	0,00	N	0,71
	S630R	Z	0,87	Z	0,91	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,47	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
NOTCH2	R259S	N	0,83	N	0,77	N	0,51	B	0,00	B	0,00	N	0,82	N	0,61	B	0,00	B	0,00
	Q270H	N	0,65	N	0,78	Z	0,73	B	0,00	B	0,00	N	0,68	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	I988M	N	0,75	Z	0,51	N	0,68	B	0,00	B	0,00	N	0,68	N	0,61	B	0,00	B	0,00
	G1545D	Z	0,61	N	0,70	Z	0,77	B	0,00	B	0,00	Z	0,45	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
	E2143Q	N	0,75	N	0,79	N	0,83	B	0,00	B	0,00	Z	0,43	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	W2253C	Z	0,87	B	0,00	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
PDE4DIP	R25C	Z	0,87	Z	0,51	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	L499P	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
	N591S	N	0,83	N	0,74	N	0,83	N	0,67	N	0,69	N	0,75	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	P1210S	N	0,83	N	0,70	N	0,83	N	0,67	N	0,70	N	0,61	N	0,83	B	0,00	B	0,00
	K1233E	N	0,63	N	0,65	N	0,78	Z	0,59	Z	0,59	N	0,61	N	0,77	B	0,00	B	0,00
	R1380Q	N	0,74	N	0,75	N	0,66	N	0,67	Z	0,59	N	0,65	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	R1493Q	N	0,74	N	0,72	N	0,72	N	0,67	Z	0,45	N	0,67	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	E2223Q	N	0,74	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,63	Z	0,43	N	0,83	B	0,00	B	0,00
CSF3R	E679K	N	0,83	N	0,77	N	0,68	N	0,67	N	0,70	N	0,76	N	0,58	B	0,00	N	0,65
MUTYH	R113W	N	0,63	Z	0,61	Z	0,59	N	0,68	N	0,73	N	0,55	B	0,00	Z	0,68	B	0,00
STIL	Q944R	Z	0,76	Z	0,57	N	0,55	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,57
	D1191G	N	0,74	Z	0,48	N	0,58	N	0,67	N	0,71	N	0,68	N	0,55	B	0,00	N	0,64
EPS15	I265M	Z	0,87	Z	0,75	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	N	0,65	Z	0,72
ATP1A1	E544D	N	0,74	N	0,71	Z	0,59	N	0,67	N	0,87	N	0,61	N	0,83	N	0,65	N	0,48
FAM46C	R256S	N	0,60	Z	0,59	Z	0,68	N	0,67	N	0,69	Z	0,43	N	0,55	B	0,00	N	0,71
ARNT	G420R	Z	0,87	Z	0,41	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	S574C	Z	0,55	N	0,77	N	0,68	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	N	0,47

LMNA	D272Y	Z	0,76	Z	0,57	Z	0,61	Z	0,74	Z	0,55	Z	0,79	N	0,58	B	0,00	Z	0,72
NTRK1	V198D	Z	0,72	N	0,74	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	Z	0,68
	A612T	N	0,83	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,73	N	0,67	N	0,65	B	0,00
	A636V	Z	0,72	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,53	N	0,55	N	0,65	B	0,00
	L641M	Z	0,61	Z	0,72	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,56	N	0,61	N	0,71	N	0,65	B	0,00
	R761W	Z	0,61	N	0,66	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,53	N	0,58	Z	0,63	B	0,00
NCOA2	A743T	Z	0,61	Z	0,76	N	0,72	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	P827A	N	0,83	B	0,00	N	0,89	N	0,67	N	0,72	N	0,66	N	0,67	B	0,00	N	0,55
NCOR1	P132R	N	0,65	Z	0,56	N	0,68	N	0,67	N	0,68	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	B	0,00
	R1854T	N	0,83	N	0,74	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,78	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	N2099H	Z	0,52	N	0,75	N	0,68	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,45	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
	R2418K	N	0,63	B	0,00	N	0,68	N	0,67	Z	0,60	Z	0,46	N	0,50	B	0,00	B	0,00
NF1	P698R	Z	0,76	Z	0,63	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,43	N	0,50	B	0,00	N	0,56
	D1672N	N	0,83	N	0,80	N	0,55	N	0,67	N	0,71	N	0,65	N	0,58	B	0,00	N	0,67
	E1929Q	Z	0,72	N	0,74	Z	0,58	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	D2375H	Z	0,87	Z	0,62	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	G2745R	Z	0,72	B	0,00	N	0,58	Z	0,74	Z	0,47	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	N	0,48
NF2	D201N	N	0,60	N	0,77	Z	0,59	N	0,67	Z	0,45	Z	0,79	N	0,67	Z	0,63	Z	0,61
	I273F	Z	0,87	Z	0,57	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,60	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	Z	0,77
	E463K	N	0,83	N	0,76	N	0,68	N	0,67	N	0,70	N	0,71	N	0,58	N	0,65	N	0,52
NFATC2	F916L	N	0,83	N	0,78	N	0,89	N	0,67	N	0,87	N	0,90	N	0,55	B	0,00	N	0,75
NFE2L2	D224H	N	0,83	N	0,77	N	0,78	N	0,67	N	0,75	N	0,71	N	0,61	B	0,00	N	0,64
NFKBIE	G62E	N	0,75	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,87	N	0,77	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	D462E	N	0,83	N	0,70	N	0,51	N	0,67	N	0,68	N	0,68	N	0,61	B	0,00	B	0,00
NOTCH1	D620Y	Z	0,62	B	0,00	N	0,55	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,89	B	0,00	B	0,00
	N753T	N	0,65	B	0,00	N	0,55	B	0,00	B	0,00	Z	0,43	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	T970I	N	0,60	N	0,78	Z	0,58	B	0,00	B	0,00	N	0,66	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	G1215D	Z	0,87	B	0,00	Z	0,86	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,87	B	0,00	B	0,00
	L1559M	Z	0,61	B	0,00	N	0,68	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00

	M1615I	Z	0,51	N	0,76	Z	0,77	B	0,00	B	0,00	N	0,68	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	T1897M	N	0,83	B	0,00	N	0,78	B	0,00	B	0,00	N	0,74	N	0,67	B	0,00	B	0,00
NSD1	D212H	Z	0,51	N	0,78	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,53	N	0,55	B	0,00	B	0,00	B	0,00
	R788G	Z	0,51	N	0,83	Z	0,59	Z	0,41	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	B	0,00	B	0,00
	F1292C	Z	0,87	Z	0,58	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,66	B	0,00
NT5C2	S4F	Z	0,55	N	0,74	N	0,66	Z	0,74	Z	0,54	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	N	0,48
NTRK3	G235R	Z	0,76	N	0,65	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
NUP214	G424A	Z	0,64	B	0,00	N	0,68	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	P1378L	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,63	N	0,76	N	0,50	B	0,00	N	0,55
	V1424I	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,68	N	0,79	N	0,77	B	0,00	N	0,69
	P1486T	Z	0,52	N	0,73	N	0,72	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
	G2008A	N	0,63	N	0,65	N	0,68	Z	0,59	Z	0,81	N	0,70	N	0,55	B	0,00	N	0,57
AFF1	Q1204K	N	0,83	N	0,72	N	0,78	N	0,67	N	0,75	N	0,82	N	0,77	B	0,00	N	0,64
ACVR1	N100D	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
AKT2	E17K	Z	0,72	N	0,75	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	N	0,65	B	0,00
ALK	K1491R	N	0,83	N	0,64	N	0,89	N	0,67	N	0,68	N	0,82	N	0,61	B	0,00	B	0,00
AMER	H205Y	N	0,74	N	0,70	N	0,68	N	0,67	N	0,76	N	0,68	Z	0,56	B	0,00	Z	0,69
	G478V	Z	0,87	Z	0,91	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,77
APC	Q341L	N	0,74	N	0,74	N	0,72	N	0,67	N	0,71	N	0,76	Z	0,62	B	0,00	N	0,56
	I404M	N	0,83	N	0,77	N	0,83	N	0,67	N	0,71	N	0,87	N	0,58	B	0,00	N	0,48
	T1292M	N	0,63	B	0,00	N	0,89	Z	0,74	N	0,61	Z	0,45	N	0,50	B	0,00	N	0,55
	R2305T	Z	0,62	B	0,00	N	0,89	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,48
	R2333T	Z	0,62	B	0,00	N	0,72	Z	0,59	Z	0,43	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	G2502S	N	0,83	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,68	N	0,76	N	0,83	B	0,00	N	0,67
BCL9L	Q956H	Z	0,65	Z	0,76	N	0,83	Z	0,74	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,57
OMD	H56Q	N	0,83	N	0,77	N	0,83	N	0,67	N	0,73	N	0,76	N	0,50	B	0,00	N	0,47

	Q57E	N	0,75	Z	0,76	N	0,72	N	0,67	N	0,71	N	0,90	N	0,71	B	0,00	N	0,67
PALB2	R37H	Z	0,76	Z	0,57	N	0,51	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	Z	0,66
	S869C	Z	0,65	Z	0,46	N	0,72	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,46	Z	0,72	B	0,00	Z	0,68
	G998R	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	B	0,00	Z	0,74
PAX3	H329D	Z	0,76	Z	0,56	N	0,55	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	N	0,64
PAX8	S193N	N	0,83	N	0,68	N	0,67	N	0,79	N	0,67	N	0,58	B	0,00	B	0,00	B	0,00
PCM1	A589T	N	0,63	Z	0,59	N	0,55	N	0,67	Z	0,65	N	0,68	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	D602V	Z	0,72	B	0,00	N	0,55	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,48
	I1698L	N	0,83	N	0,77	N	0,78	N	0,67	N	0,76	N	0,78	N	0,83	B	0,00	N	0,67
PDGFRA	D714E	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,64	N	0,76	N	0,67	N	0,65	B	0,00
	R822C	Z	0,87	Z	0,81	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	Z	0,71
	R1011I	Z	0,51	N	0,72	N	0,72	Z	0,59	Z	0,41	Z	0,45	Z	0,56	N	0,65	B	0,00
PDGFRB	T882I	N	0,83	N	0,66	N	0,72	N	0,67	N	0,63	N	0,76	N	0,67	N	0,65	N	0,55
	G1093R	Z	0,61	B	0,00	N	0,89	Z	0,74	Z	0,47	Z	0,53	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
PER1	H522Q	N	0,83	N	0,89	N	0,67	N	0,87	N	0,76	N	0,61	B	0,00	N	0,71	B	0,00
	E696Q	N	0,74	N	0,78	N	0,67	N	0,69	Z	0,45	N	0,61	B	0,00	N	0,65	B	0,00
	N985S	N	0,68	N	0,55	N	0,67	N	0,61	Z	0,79	N	0,67	B	0,00	B	0,00	B	0,00
PHF6	Y105H	Z	0,72	Z	0,81	Z	0,61	N	0,67	Z	0,41	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
PHOX2B	E112Q	Z	0,61	Z	0,57	N	0,45	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	N	0,58	N	0,65	B	0,00
PIK3R1	D13V	N	0,61	N	0,66	Z	0,59	N	0,64	N	0,66	Z	0,72	N	0,65	N	0,48	B	0,00
	V197I	N	0,83	N	0,68	N	0,67	N	0,79	N	0,70	N	0,71	N	0,65	N	0,71	B	0,00
PLCG1	R100Q	Z	0,51	B	0,00	N	0,68	Z	0,59	Z	0,45	Z	0,53	N	0,71	N	0,65	N	0,64
	S279G	N	0,83	N	0,64	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,70	N	0,67	N	0,65	N	0,70
	S582C	Z	0,65	B	0,00	N	0,66	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	A798V	Z	0,72	B	0,00	Z	0,73	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	N	0,63
	A995P	N	0,83	B	0,00	N	0,45	N	0,67	N	0,79	N	0,75	N	0,50	N	0,65	B	0,00
	F1212L	N	0,83	N	0,75	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,81	N	0,61	N	0,65	N	0,71

PMS1	L928V	N	0,74	Z	0,43	N	0,78	N	0,67	N	0,68	N	0,73	N	0,58	B	0,00	N	0,67
PMS2	E41K	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
POT1	N24S	Z	0,65	Z	0,63	Z	0,59	N	0,67	Z	0,41	Z	0,43	Z	0,72	B	0,00	N	0,56
POU5F1	K128N	N	0,60	N	0,85	N	0,72	Z	0,59	Z	0,43	Z	0,53	N	0,55	B	0,00	N	0,64
PPARG	L97R	N	0,60	N	0,70	N	0,51	Z	0,74	Z	0,45	Z	0,46	N	0,61	B	0,00	B	0,00
PPM1D	R93L	N	0,83	B	0,00	N	0,58	N	0,67	N	0,72	N	0,70	N	0,50	B	0,00	B	0,00
	S398N	N	0,83	N	0,85	N	0,89	N	0,67	N	0,76	N	0,76	N	0,67	B	0,00	N	0,68
PREX2	R155Q	N	0,74	N	0,78	N	0,72	N	0,67	Z	0,40	N	0,79	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	D193Y	Z	0,76	N	0,66	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	S285N	N	0,75	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,79	N	0,76	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	Q392E	N	0,83	N	0,73	N	0,78	N	0,67	N	0,79	N	0,71	N	0,71	B	0,00	N	0,67
	M579T	N	0,63	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,74	Z	0,45	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
	G633W	Z	0,72	B	0,00	N	0,66	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	L660S	Z	0,51	B	0,00	N	0,58	Z	0,59	Z	0,41	Z	0,45	N	0,50	B	0,00	Z	0,57
	P674L	N	0,63	B	0,00	N	0,72	N	0,67	Z	0,43	Z	0,53	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	S886R	N	0,83	N	0,71	N	0,89	N	0,67	N	0,87	N	0,90	N	0,61	B	0,00	N	0,67
	T952N	N	0,60	N	0,85	N	0,68	Z	0,74	Z	0,40	N	0,68	Z	0,62	B	0,00	N	0,56
	R1084W	Z	0,61	N	0,72	N	0,55	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,69
	V1229I	N	0,83	N	0,80	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,90	N	0,77	B	0,00	N	0,71
	S1322A	N	0,60	Z	0,41	N	0,55	N	0,67	Z	0,40	N	0,66	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	S1322L	Z	0,61	N	0,65	Z	0,59	N	0,67	Z	0,43	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
PTPN13	S851N	N	0,83	N	0,66	N	0,67	N	0,71	N	0,76	N	0,55	B	0,00	N	0,71	B	0,00
	G1238D	Z	0,61	N	0,58	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	B	0,00	B	0,00
	Y2047N	N	0,83	N	0,72	N	0,67	N	0,87	N	0,76	N	0,71	B	0,00	N	0,71	B	0,00
PTPRK	L1434F	Z	0,87	Z	0,61	Z	0,59	Z	0,47	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00	B	0,00
RAC1	D63E	N	0,83	N	0,79	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,53	N	0,67	N	0,65	Z	0,69
RAD21	E112A	Z	0,61	Z	0,62	Z	0,82	N	0,67	Z	0,43	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	Z	0,74
	R450H	N	0,75	B	0,00	N	0,83	Z	0,74	N	0,87	N	0,75	N	0,71	B	0,00	N	0,49

	I609V	N	0,74	Z	0,41	N	0,83	N	0,67	N	0,72	N	0,76	N	0,61	B	0,00	N	0,48
RAF1	T31P	Z	0,61	N	0,64	N	0,45	Z	0,59	Z	0,55	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	P320S	N	0,83	N	0,74	N	0,51	N	0,67	N	0,87	N	0,87	N	0,77	B	0,00	N	0,69
RALGDS	R830H	Z	0,61	N	0,66	N	0,66	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	N	0,65	B	0,00
RANBP17	T56I	N	0,65	Z	0,41	N	0,66	N	0,67	N	0,73	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	N	0,56
	A359P	Z	0,76	Z	0,51	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,47	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	Z	0,74
	S1017R	N	0,83	N	0,70	N	0,58	N	0,67	N	0,70	N	0,76	N	0,67	B	0,00	N	0,52
RANBP2	E9G	Z	0,51	N	0,78	N	0,67	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00	B	0,00
	P162T	Z	0,87	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00	B	0,00
	M2019K	Z	0,87	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	Z	0,57	B	0,00
	K3060R	N	0,83	N	0,68	N	0,67	N	0,75	N	0,76	N	0,55	B	0,00	B	0,00	B	0,00
RARA	R83H	Z	0,51	N	0,74	N	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,58	N	0,65	B	0,00
	V363M	Z	0,55	Z	0,43	Z	0,68	N	0,67	Z	0,55	Z	0,53	N	0,58	N	0,65	B	0,00
ABL1	Y253H	Z	0,87	Z	0,78	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
ATM	K224N	Z	0,51	N	0,80	N	0,72	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	L243S	N	0,83	N	0,78	N	0,66	N	0,67	N	0,72	N	0,61	N	0,67	B	0,00	N	0,47
	K2530N	N	0,74	N	0,85	N	0,45	N	0,67	N	0,68	Z	0,46	N	0,77	B	0,00	N	0,48
	R2832C	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	Z	0,78
	E2895K	Z	0,76	Z	0,46	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	Z	0,69
	D2916Y	Z	0,61	N	0,66	Z	0,77	N	0,67	Z	0,50	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	Z	0,74
	I2948F	Z	0,61	N	0,64	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	N	0,58	B	0,00	Z	0,73
RBM10	P97L	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,76	N	0,90	N	0,67	B	0,00	N	0,64
	Q192E	Z	0,51	Z	0,59	N	0,51	N	0,67	N	0,64	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
RECQL4	G170R	Z	0,51	B	0,00	N	0,78	Z	0,74	Z	0,68	N	0,70	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	V428F	N	0,75	B	0,00	N	0,72	Z	0,59	N	0,63	N	0,65	N	0,77	B	0,00	N	0,56
	L622M	N	0,63	N	0,78	N	0,72	N	0,67	Z	0,45	Z	0,79	N	0,67	B	0,00	N	0,52
	L1055F	Z	0,51	N	0,70	N	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,50	B	0,00	Z	0,67
RET	R189H	N	0,74	N	0,80	N	0,78	Z	0,59	N	0,61	N	0,76	N	0,55	B	0,00	B	0,00

	C634W	Z	0,87	B	0,00	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	D1110Y	Z	0,65	B	0,00	N	0,78	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
RHOA	G17E	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	Z	0,87
RNF43	I47V	N	0,83	N	0,65	N	0,89	N	0,67	N	0,74	N	0,76	N	0,71	B	0,00	N	0,69
	G263E	N	0,60	Z	0,92	N	0,83	N	0,67	N	0,71	Z	0,45	Z	0,56	B	0,00	N	0,48
ROS1	S1148L	Z	0,51	B	0,00	N	0,68	Z	0,59	Z	0,50	Z	0,43	N	0,55	Z	0,63	B	0,00
	G1296S	Z	0,51	B	0,00	Z	0,77	N	0,67	Z	0,65	Z	0,53	N	0,77	Z	0,63	B	0,00
	Y1408C	N	0,83	B	0,00	N	0,68	N	0,67	N	0,79	N	0,71	N	0,55	Z	0,63	B	0,00
	P1662L	N	0,68	N	0,72	N	0,78	N	0,67	Z	0,43	N	0,81	Z	0,56	Z	0,63	N	0,56
	K1818N	N	0,75	N	0,79	N	0,72	N	0,67	N	0,79	N	0,75	Z	0,72	Z	0,63	N	0,56
	L1928V	N	0,83	B	0,00	N	0,66	N	0,67	N	0,87	N	0,70	N	0,71	N	0,65	N	0,67
	K2111R	N	0,83	N	0,73	N	0,66	N	0,67	N	0,68	N	0,68	N	0,50	Z	0,63	N	0,67
	K2117E	Z	0,72	N	0,64	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,50	Z	0,79	Z	0,72	Z	0,63	B	0,00
RPN1	Y387C	Z	0,61	N	0,65	N	0,58	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,72
RSPO2	D49N	N	0,83	N	0,74	N	0,78	N	0,67	N	0,72	N	0,70	N	0,71	B	0,00	B	0,00
RUNX1	V118E	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,89	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
RUNX1T1	S12F	Z	0,72	Z	0,81	N	0,66	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,46	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	P381H	N	0,60	N	0,64	N	0,68	Z	0,74	Z	0,47	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	Z	0,57
SEPT9	I107N	N	0,75	N	0,51	N	0,67	N	0,68	Z	0,53	N	0,50	B	0,00	B	0,00	B	0,00
SET	E234D	N	0,83	N	0,79	N	0,78	B	0,00	B	0,00	N	0,81	N	0,77	B	0,00	N	0,71
SF3B1	D272H	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,68	N	0,67	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	Q534P	Z	0,87	Z	0,75	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,56	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,47
	R625C	Z	0,87	Z	0,86	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	Z	0,78
	K700E	Z	0,55	N	0,65	Z	0,73	Z	0,59	Z	0,60	Z	0,46	N	0,67	B	0,00	N	0,56
SF3GL1	D150E	N	0,83	N	0,71	N	0,55	N	0,67	N	0,68	N	0,76	N	0,61	B	0,00	N	0,67
SMAD2	N154K	N	0,83	N	0,68	N	0,66	N	0,67	N	0,76	N	0,70	N	0,55	B	0,00	N	0,63

	R337H	N	0,83	N	0,76	N	0,66	N	0,67	N	0,76	N	0,87	N	0,58	N	0,65	N	0,56
SMAD4	S5C	Z	0,51	N	0,77	N	0,68	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	N	0,49
	R380K	Z	0,72	N	0,66	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,56	Z	0,53	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
SMARCA4	T814K	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	H1097Q	Z	0,51	N	0,72	N	0,55	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,79	N	0,61	B	0,00	B	0,00
SMO	I408V	N	0,74	Z	0,56	N	0,66	N	0,67	N	0,70	N	0,87	N	0,77	B	0,00	N	0,71
SPOP	A61P	N	0,63	Z	0,56	Z	0,73	N	0,67	N	0,68	N	0,77	N	0,58	B	0,00	N	0,57
SRGAP3	L623I	N	0,60	N	0,72	Z	0,86	N	0,67	Z	0,43	Z	0,46	N	0,61	B	0,00	B	0,00
	D1094H	Z	0,62	B	0,00	N	0,83	Z	0,74	Z	0,41	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
SRSF2	P96L	Z	0,61	Z	0,57	N	0,72	Z	0,74	Z	0,63	Z	0,79	N	0,61	B	0,00	N	0,49
	R150W	Z	0,61	B	0,00	N	0,72	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,84
	E216D	N	0,63	B	0,00	N	0,89	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	N	0,61	B	0,00	N	0,67
SSX1	R106S	N	0,83	N	0,79	N	0,78	N	0,67	N	0,71	N	0,84	N	0,55	B	0,00	N	0,49
STAG2	T406N	N	0,63	N	0,79	N	0,72	Z	0,74	N	0,63	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	N	0,48
STAT3	M28V	N	0,60	N	0,64	Z	0,68	N	0,67	Z	0,54	N	0,67	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	N400S	N	0,83	B	0,00	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,82	N	0,77	N	0,65	B	0,00
	I653F	Z	0,76	N	0,70	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	N	0,65	B	0,00
STAT5B	A695S	N	0,83	N	0,78	N	0,72	N	0,67	N	0,75	N	0,77	N	0,71	N	0,65	N	0,67
STK11	L245F	Z	0,76	Z	0,63	Z	0,73	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	B	0,00
	P294L	Z	0,87	Z	0,62	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,43	Z	0,62	N	0,65	N	0,70
STRN	K341R	N	0,83	N	0,70	N	0,83	N	0,67	N	0,63	N	0,71	N	0,67	B	0,00	N	0,67
SYK	E600G	N	0,75	N	0,63	N	0,51	N	0,67	Z	0,55	N	0,71	N	0,50	B	0,00	N	0,49
TBL1XR1	I34V	N	0,83	N	0,75	N	0,83	N	0,67	N	0,70	N	0,76	N	0,67	B	0,00	N	0,69
	S186L	Z	0,87	Z	0,57	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	N	0,56

TERT	R381H	N	0,63	N	0,71	N	0,72	N	0,67	Z	0,54	N	0,66	Z	0,72	B	0,00	Z	0,70
	P703L	N	0,74	N	0,74	N	0,83	N	0,67	Z	0,41	N	0,71	N	0,61	B	0,00	N	0,62
TET2	D551V	N	0,65	N	0,65	N	0,72	Z	0,59	N	0,63	Z	0,46	N	0,55	B	0,00	N	0,65
	E1250D	N	0,83	N	0,76	N	0,72	N	0,67	N	0,79	N	0,76	N	0,83	B	0,00	N	0,56
	R1366H	Z	0,61	Z	0,59	Z	0,86	N	0,67	Z	0,81	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	Z	0,74
	G1370R	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	Z	0,84
TFE3	V50L	N	0,60	B	0,00	N	0,58	N	0,67	Z	0,47	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	E572K	N	0,60	N	0,65	N	0,72	N	0,67	Z	0,50	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
TFRC	N483K	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,53	Z	0,85	Z	0,63	N	0,47
TMEM127	I227V	N	0,83	N	0,72	N	0,78	N	0,67	N	0,87	N	0,76	N	0,55	B	0,00	N	0,71
TNFAIP3	A369G	N	0,83	N	0,85	N	0,83	N	0,67	N	0,79	N	0,71	N	0,77	B	0,00	N	0,67
TOP1	K326R	N	0,83	N	0,73	N	0,83	N	0,67	N	0,71	N	0,73	N	0,71	N	0,65	N	0,56
TP63	S551G	N	0,75	N	0,68	N	0,67	N	0,70	N	0,61	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00	B	0,00
TPM4	E204Q	Z	0,51	N	0,73	Z	0,77	N	0,67	Z	0,60	Z	0,79	N	0,71	B	0,00	B	0,00
TRIM24	E34D	N	0,65	N	0,72	N	0,83	N	0,67	Z	0,63	Z	0,46	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	S153C	Z	0,61	N	0,63	N	0,58	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
TRIM27	E109K	N	0,74	N	0,70	Z	0,59	N	0,67	N	0,73	N	0,76	N	0,55	B	0,00	N	0,67
TRRAP	Q57R	N	0,74	N	0,70	N	0,78	N	0,67	Z	0,40	N	0,73	N	0,50	B	0,00	N	0,68
	R960W	Z	0,51	Z	0,59	Z	0,86	N	0,67	Z	0,43	N	0,65	N	0,55	B	0,00	N	0,48
TSC1	R160C	Z	0,87	Z	0,72	Z	0,59	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	Z	0,74
	S237A	Z	0,55	Z	0,81	N	0,78	N	0,67	Z	0,50	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	N	0,57
	E493Q	Z	0,51	B	0,00	N	0,83	Z	0,59	N	0,64	Z	0,45	Z	0,56	B	0,00	N	0,65
	S673F	N	0,68	N	0,77	N	0,68	N	0,67	Z	0,43	Z	0,45	N	0,50	B	0,00	Z	0,70
TSC2	T246S	N	0,68	N	0,77	N	0,66	N	0,67	Z	0,43	N	0,75	Z	0,56	B	0,00	Z	0,61
	A289V	N	0,65	N	0,79	N	0,58	N	0,67	Z	0,40	N	0,78	Z	0,62	B	0,00	N	0,67
	Q595E	N	0,75	B	0,00	N	0,51	N	0,67	N	0,76	N	0,89	Z	0,56	B	0,00	N	0,67

	M1029V	Z	0,61	Z	0,57	N	0,58	N	0,67	Z	0,45	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	N	0,52
	S1764N	N	0,83	B	0,00	N	0,89	N	0,67	N	0,70	N	0,67	N	0,77	B	0,00	N	0,71
U2AF1	S231L	N	0,75	N	0,65	N	0,72	B	0,00	B	0,00	N	0,77	Z	0,56	B	0,00	Z	0,57
UBR5	T685N	N	0,63	B	0,00	N	0,78	N	0,67	Z	0,40	N	0,76	Z	0,56	Z	0,63	N	0,67
	R946H	N	0,61	B	0,00	N	0,66	Z	0,59	N	0,63	N	0,73	Z	0,72	Z	0,63	N	0,48
	W1183C	Z	0,87	Z	0,82	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,89	Z	0,63	B	0,00
	Y1746F	N	0,75	B	0,00	N	0,89	Z	0,74	N	0,69	N	0,90	N	0,58	N	0,65	N	0,71
	A2411G	N	0,74	N	0,76	N	0,72	N	0,67	Z	0,45	N	0,77	N	0,67	N	0,65	N	0,56
	M2419V	Z	0,51	Z	0,56	N	0,51	N	0,67	Z	0,63	Z	0,79	N	0,55	Z	0,63	N	0,63
	E2422K	Z	0,87	Z	0,41	Z	0,58	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	N	0,67
	Q2427E	N	0,74	Z	0,41	N	0,89	N	0,67	N	0,63	N	0,75	N	0,58	N	0,65	N	0,70
	A2433E	Z	0,62	Z	0,51	N	0,89	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,43	Z	0,62	N	0,65	B	0,00
VHL	P95L	N	0,68	Z	0,41	N	0,55	N	0,67	Z	0,41	N	0,76	N	0,58	Z	0,63	N	0,56
WHSC1	G924V	Z	0,87	Z	0,46	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	B	0,00	B	0,00
	A978G	N	0,74	N	0,70	N	0,72	N	0,67	Z	0,40	N	0,67	N	0,50	B	0,00	B	0,00
WHSC1L1	S6Y	Z	0,76	Z	0,57	N	0,66	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
	L66V	N	0,63	Z	0,84	N	0,78	N	0,67	Z	0,43	N	0,71	N	0,67	B	0,00	B	0,00
	P285H	Z	0,87	Z	0,84	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	B	0,00	B	0,00
	C286G	Z	0,72	Z	0,78	Z	0,82	N	0,67	Z	0,47	Z	0,46	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
WRN	S1418I	Z	0,62	N	0,78	Z	0,74	Z	0,47	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	B	0,00	B	0,00
XPA	G72E	N	0,63	Z	0,63	N	0,58	N	0,67	N	0,61	Z	0,43	N	0,50	B	0,00	N	0,48
ZNF278	L144V	Z	0,65	N	0,72	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00	B	0,00
ZRSR2	M211V	N	0,60	Z	0,48	N	0,72	N	0,67	N	0,72	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	N	0,48
CDH11	F60L	N	0,74	N	0,77	N	0,51	N	0,67	Z	0,41	N	0,61	N	0,67	N	0,65	B	0,00
	A122D	N	0,83	N	0,70	N	0,66	N	0,67	N	0,61	N	0,61	N	0,61	N	0,65	B	0,00
	L302S	N	0,63	N	0,74	Z	0,73	N	0,67	N	0,71	Z	0,53	N	0,67	N	0,65	N	0,52
AKAP9	L409V	Z	0,52	B	0,00	N	0,78	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	N	0,64

	K422E	Z	0,51	B	0,00	N	0,78	N	0,67	Z	0,47	Z	0,79	Z	0,56	B	0,00	N	0,67
	L1271F	N	0,83	B	0,00	N	0,72	N	0,67	N	0,68	N	0,76	N	0,50	B	0,00	Z	0,66
	S1388T	N	0,83	B	0,00	N	0,78	N	0,67	N	0,68	N	0,70	N	0,61	B	0,00	B	0,00
	S1679C	Z	0,55	Z	0,59	N	0,89	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,53	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	I1746M	Z	0,55	Z	0,57	N	0,78	Z	0,74	Z	0,63	Z	0,53	N	0,61	B	0,00	Z	0,67
	A1865T	N	0,60	Z	0,59	N	0,68	N	0,67	Z	0,63	Z	0,43	N	0,83	B	0,00	N	0,47
	D2325H	Z	0,61	Z	0,48	N	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	Z	0,65
	N2491K	N	0,83	N	0,85	N	0,83	N	0,67	N	0,64	N	0,77	N	0,83	B	0,00	N	0,69
	F2903L	N	0,83	N	0,75	N	0,78	N	0,67	N	0,75	N	0,76	N	0,67	B	0,00	N	0,69
	E3301Q	N	0,60	N	0,65	N	0,78	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,46	N	0,61	B	0,00	N	0,56
ATR	M320T	Z	0,51	B	0,00	Z	0,61	N	0,67	N	0,72	Z	0,43	Z	0,62	B	0,00	N	0,69
	E330Q	N	0,63	B	0,00	N	0,72	Z	0,59	Z	0,40	N	0,73	N	0,50	B	0,00	N	0,67
	P932A	N	0,65	N	0,73	N	0,83	N	0,67	Z	0,54	Z	0,53	N	0,67	B	0,00	B	0,00
	Q1877E	N	0,83	N	0,77	N	0,89	N	0,67	N	0,70	N	0,90	N	0,58	B	0,00	N	0,75
	G2288E	N	0,73	B	0,00	Z	0,77	N	0,67	N	0,72	N	0,90	N	0,55	B	0,00	N	0,67
	R2407H	N	0,63	N	0,75	N	0,45	N	0,67	Z	0,50	Z	0,53	N	0,58	B	0,00	N	0,56
	E2537Q	Z	0,51	N	0,71	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,65	N	0,65	N	0,55	B	0,00	B	0,00
CDK12	P304T	N	0,61	B	0,00	N	0,55	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	N	0,71	B	0,00	B	0,00
	S338G	N	0,63	B	0,00	N	0,83	B	0,00	B	0,00	Z	0,79	N	0,55	B	0,00	B	0,00
	P707A	N	0,63	B	0,00	N	0,51	N	0,67	Z	0,40	Z	0,46	N	0,58	B	0,00	B	0,00
	C952Y	Z	0,87	Z	0,66	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,59	Z	0,79	Z	0,72	B	0,00	B	0,00
AXIN2	P588I	N	0,74	Z	0,56	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,76	N	0,58	B	0,00	B	0,00
BIRC3	E478Q	N	0,63	N	0,72	N	0,67	Z	0,54	Z	0,53	N	0,61	B	0,00	B	0,00	B	0,00
KIT	D52N	N	0,83	N	0,78	N	0,67	N	0,71	N	0,68	N	0,61	N	0,65	B	0,00	B	0,00
	T417D	N	0,65	N	0,64	Z	0,59	N	0,67	N	0,70	Z	0,53	N	0,71	N	0,65	N	0,49
	D496V	N	0,74	N	0,65	N	0,66	N	0,67	N	0,87	Z	0,43	N	0,67	N	0,65	N	0,56
	K499Q	N	0,83	N	0,76	N	0,83	N	0,67	N	0,87	N	0,77	N	0,83	N	0,65	N	0,65
	P551L	Z	0,61	N	0,70	Z	0,82	Z	0,59	Z	0,59	Z	0,79	N	0,58	Z	0,63	B	0,00
	V559P	Z	0,61	N	0,76	Z	0,88	Z	0,59	Z	0,65	Z	0,79	N	0,61	Z	0,63	B	0,00
	V560D	Z	0,76	Z	0,43	Z	0,77	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	N	0,50	Z	0,63	Z	0,72
	E562V	N	0,75	N	0,70	Z	0,59	N	0,67	N	0,73	N	0,71	N	0,55	N	0,65	Z	0,61
	L576F	Z	0,64	Z	0,77	Z	0,59	Z	0,43	Z	0,79	N	0,71	Z	0,63	B	0,00	B	0,00
	L576P	Z	0,65	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,41	Z	0,79	N	0,71	Z	0,63	B	0,00	B	0,00

	H580Y	N	0,74	N	0,68	N	0,78	N	0,67	N	0,76	Z	0,53	N	0,61	N	0,65	N	0,47
	F584L	Z	0,61	N	0,64	Z	0,73	N	0,67	Z	0,54	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	S639P	Z	0,87	Z	0,59	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,56	Z	0,63	B	0,00
	G664A	Z	0,65	N	0,70	Z	0,58	Z	0,59	Z	0,63	Z	0,53	Z	0,56	Z	0,63	N	0,49
	G664R	Z	0,72	N	0,66	Z	0,86	Z	0,59	Z	0,68	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	Z	0,61
	D723A	Z	0,51	Z	0,77	N	0,67	Z	0,50	Z	0,43	N	0,55	Z	0,63	B	0,00	B	0,00
	D723K	Z	0,72	Z	0,73	Z	0,74	Z	0,68	Z	0,46	N	0,55	Z	0,63	B	0,00	B	0,00
	R796G	Z	0,87	Z	0,81	Z	0,82	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
	R796A	Z	0,87	Z	0,66	Z	0,68	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	Z	0,63	B	0,00
	R796P	Z	0,87	Z	0,88	Z	0,88	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,81	Z	0,63	B	0,00
	N822S	N	0,74	N	0,77	N	0,66	N	0,67	Z	0,43	N	0,65	N	0,67	N	0,65	B	0,00
	W907C	Z	0,87	Z	0,91	Z	0,86	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,85	Z	0,63	B	0,00
SH3GL1	D150E	N	0,83	N	0,71	N	0,55	N	0,67	N	0,68	N	0,76	N	0,61	B	0,00	N	0,67
PTPRT	R183W	Z	0,61	Z	0,55	Z	0,74	Z	0,65	Z	0,53	Z	0,81	B	0,00	Z	0,57	B	0,00
NCOR2	E1126K	Z	0,65	B	0,00	Z	0,66	Z	0,59	Z	0,81	Z	0,53	Z	0,56	B	0,00	B	0,00
	P1367T	Z	0,61	Z	0,68	Z	0,51	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	P1566S	Z	0,61	Z	0,73	Z	0,58	Z	0,74	Z	0,81	Z	0,79	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	R1973G	Z	0,83	Z	0,74	Z	0,89	Z	0,67	Z	0,71	Z	0,77	Z	0,50	B	0,00	Z	0,67
	M2264L	Z	0,65	Z	0,70	Z	0,89	Z	0,67	Z	0,68	Z	0,45	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
USP6	D8H	Z	0,52	Z	0,71	Z	0,83	Z	0,74	Z	0,60	Z	0,53	Z	0,62	B	0,00	B	0,00
	R475Q	Z	0,83	B	0,00	Z	0,83	Z	0,67	Z	0,87	Z	0,90	Z	0,67	B	0,00	B	0,00
SMARCD1	T244S	Z	0,63	Z	0,76	Z	0,77	Z	0,67	Z	0,63	Z	0,43	Z	0,58	B	0,00	Z	0,49

(B: Bilinmiyor, N: Nötr mutasyon, Z: Zararlı mutasyon, BTD: Beklenen doğruluk değeri)

EK-3: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557

Konu :

12.07.2017

Yrd. Doç. Dr. Ceren SUCULARLI
Tıp Fakültesi
Biyoinformatik Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Sayın Yrd. Doç. Dr. SUCULARLI,

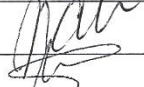




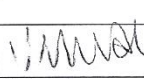
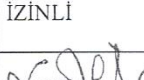

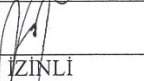

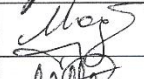
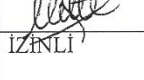
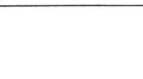
Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunduğunuz GO 17/635 kayıt numaralı ve *“İnvasive Duktal Meme Karsinomu ile İlişkili Yanlış Anlamli Mutasyonların Olası Yapısal ve Fonksiyonel Etkilerinin İn Silico Tahmini ve Değerlendirilmesi”* başlıklı proje Kurulumuzun 12.07.2017 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, çalışma materyalinin açık erişimli veri bankalarından veri eldesine dayalı olarak yapılacağı görülmüştür Klinik Araştırmalar Yönetmeliği gereği gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilecek nitelikte olmayan bu tip çalışmalar Etik Kurulların kapsamı dışında kalmaktadır.

Bu yazı Etik Kurul kararı yerine geçmek üzere hazırlanmıştır.

Prof. Dr. Nurten AKARSU
Başkan

EK _____
Toplantı Katılım Tutanağı.

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
12/07/2017 tarih ve 2017/17 no'lu toplantı
KATILIM LİSTESİ

Prof. Dr. A. Nurten AKARSU(Başkan)	
Prof. Dr. Sevda MÜFTÜOĞLU	
Prof. Dr. Yıldırım SARA	
Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ	
Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU	
Prof. Dr. R.Köksal ÖZGÜL	İZİNLİ
Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	
Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	İZİNLİ
Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	
Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN	İZİNLİ
Prof. Dr. Necdet SAĞLAM	
Doç. Dr. Gözde GİRGIN	
Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	
Doç. Dr. Can Ebru KURT	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	
Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR	
Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	
Av. Meltem ONURLU	İZİNLİ

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Melda ARSLANTAŞ GÜZEL

Doğum yeri ve tarihi: KADIRLI/15.02.1992

Uyruğu: T.C

İletişim adresi ve telefonu: Durali Alıç Mah. Doğukent Cad. 994.Sokak 8/1

Mamak/ANKARA

0545-210-95-56

II- Eğitimi

Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi Biyoinformatik Programı, Biyoinformatik Tezli
Yüksek Lisans (2016-)

Lisans : İstanbul Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2011-
2015)

Lise : Gülten Ali Ziyen Anadolu Lisesi (2006-2010)

III- Mesleki Deneyimi

İNTERGEN Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi (Kasım 2017- Şubat 2018)

Aldığı burslar/ödüller

Türk Eğitim Vakfı, Eğitim Bursu (2012-2015)

Katıldığı Kongreler, Sempozyum ve Kurslar

Python Programlama Dili Kursu

AB ülkelerinde çeşitli mesleki eğitim alanlarında çalışma ve iş kalitesinin incelenmesi projesi (Leonardo da Vinci projesi Berlin/ALMANYA 2010)

İstanbul Üniversitesi IX. IUGEN Molecular Biology and Genetics Student's Winter School (Organizasyon görevlisi 2012)

Hacettepe Üniversitesi 2. Evrimsel Biyoloji ve Öğrenci Kongresi 'İnsan Evrimi' (2012)

Yeditepe Üniversitesi 1. Genetik ve Biyomühendislik Günleri (2013)

İstanbul Üniversitesi XI. IUGEN Molecular Biology and Genetics Student's Winter School (Organizasyon görevlisi 2014)

18. Kariyer Eğitim Günleri (2014)

Hacettepe Üniversitesi Genom Düzenleme: Teknoloji ve Somatik Hücre Tedavisi Uygulamaları (2016)

Ortadoğu Teknik Üniversitesi 11. Aykut Kence Evrim Konferansı (2017)