



HAL
open science

Caractérisation du rôle des vésicules extracellulaires sur le microenvironnement du lymphome folliculaire

Erwan Dumontet

► **To cite this version:**

Erwan Dumontet. Caractérisation du rôle des vésicules extracellulaires sur le microenvironnement du lymphome folliculaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2020. Français. NNT : 2020REN1B015 . tel-03334547

HAL Id: tel-03334547

<https://theses.hal.science/tel-03334547v1>

Submitted on 4 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie Santé
Spécialité : Immunologie

Par

Erwan Dumontet

Caractérisation du rôle des vésicules extracellulaires sur le microenvironnement du lymphome folliculaire

Thèse présentée et soutenue à Rennes le 3 Septembre 2020

Unité de recherche : UMR U1236 : **Microenvironnement, Cell differentiation, iMmunology And Cancer (MICMAC)**

Rapporteurs avant soutenance :

Florence Sabatier PU-PH, Université Aix-Marseille
Loïc Ysebaert PU-PH, Université Toulouse III

Composition du Jury :

Président : Olivier Decaux PU-PH, Université de Rennes 1

Examineurs : Florence Sabatier PU-PH, Université Aix-Marseille
 Sophie Brouard DR CNRS, CHU de Nantes
 Loïc Ysebaert PU-PH, Université Toulouse III
 Stéphane Mancini CRCN Inserm, CRCM Marseille

Directrice de thèse : Karin Tarte PU-PH, Université de Rennes 1

*A la mémoire de mon père,
Au futur de mes enfants.*

Avant-propos

Versions du manuscrit

Le présent document a été mis à jour le 4 Juillet 2020.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres du jury pour leur implication dans la clôture de ce travail de thèse. A ce titre, je remercie les professeurs Florence Sabatier et Loïc Ysebart pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail et je leur exprime ma plus grande reconnaissance pour leur lecture critique de ce manuscrit.

Je remercie le professeur Olivier Decaux d'avoir accepté de présider à ce jury de thèse. J'espère que mon manuscrit et ma présentation te donneront l'envie de commencer ensemble un travail sur la place certaine des vésicules extracellulaires dans le diagnostic différentiel entre MGUS, myélome indolent et myélome.

Je remercie chaleureusement le docteur Steffi Bosch pour sa participation à ce jury. Ton regard expert sur le monde des EVs mais relativement extérieur à la pathologie humaine nous promet des discussions passionnantes.

Mes remerciements vont également au docteur Stéphane Mancini pour sa participation à ce jury et pour les discussions de niche qu'il ne manquera pas d'aborder.

Enfin, je remercie amicalement le docteur Sophie Brouard. Tu as dirigé ma première thèse, tu es désormais l'invitée perpétuelle de mes travaux scientifiques.

Un remerciement spécial s'impose pour le professeur Karin Tarte. Sans toi, rien de cette aventure n'aurait été possible. La qualité de ton éclairage scientifique est inégalable. Et je sais l'ampleur de ton implication pour que fonctionne notre unité de recherche tout en veillant, à ta façon, à ce que les personnes s'y sentent au mieux. Par ailleurs, je sais être un étudiant/col-lègue parfois tempétueux mais j'apprécie énormément la sincérité de notre relation sur laquelle se base une confiance que je crois mutuelle.

Je remercie l'ensemble des personnes de l'unité MICMAC :

- Gersende, Céline D , David et Fred toujours prompts à interrompre leurs propres travaux pour une discussion de fond ou de technique. On grandit scientifiquement à votre contact.

-
- A Céline Pangault, qui a toujours été disponible pour discuter bio-éthique, rechercher un échantillon dans notre énorme base de cellules ou fouiller au fin fond des vieux dossiers pour retrouver une information indispensable aujourd’hui pour la compréhension des résultats d’hier.
 - A Céline M, sans qui mes journées de biomol auraient été bien plus compliquées.
 - Aux biostatisticiens, Vonick, Delphine et Simon. Vous avez toujours trouvé le temps de répondre à mes demandes parfois farfelues et vous avez su m’aider sur les chemins tortueux de R.
 - Aux personnels techniques, Rachel pour ta bonne humeur contagieuse et Yoni qui a stérilisé des tubes à la chaine pour permettre la réalisation de ce travail.
 - Aux Céline du secrétariat. votre support facilite notre quotidien bien plus que vous ne pouvez l’imaginer.
 - A tous les co-thésards d’hier et d’aujourd’hui. Le temps n’allant que dans un sens, nous sommes inévitablement plus proches de la fin que du début.

Je remercie l’équipe du SITI :

- A Nadège, qui est capable de ranger votre chambre sans vous réveiller !
- A Maëlle et Clotilde qui ont eu le courage de faire des manips avec moi, et mon organisation toute relative.
- A Isabelle, pour ton relativisme apaisant.
- A Mioumiou et Simon, parce que la vie est plus drôle avec humour.
- A ma regrettée Mathilde. Les élèves auront bien de la chance de t’avoir comme professeur.

Il faut ajouter au SITI un remerciement tout spécial pour Joëlle : collègue, co-thésarde, amie. Toujours présente pour parler science et pour parler des choses de la vie. Mais jamais à l’heure pour le déjeuner !

Je remercie l’équipe du laboratoire d’immunologie du CHU de Rennes :

- Aux techniciennes et à notre cadre qui ont su s’adapter à un biologiste parfois trop peu présent.
- A Cédric, dont les réponses me font toujours perdre le sens de ma question.
- A Patricia, toujours souriante, toujours soutenante.
- A Delphine et Mylène. Merci d’avoir assuré mes arrières et d’avoir déchargé mes journées pour me permette de réaliser ce travail. A charge de revanche les filles !

Aux amis et à la famille :

- Aux amis du lycée et d’avant. Promis maintenant que je suis « Docteur-Docteur », j’arrête les études.

-
- Aux amis de la fac. On disait « force et honneur », bah pour certains faut rajouter « longueur ».
 - A Antoine. Oui, j’ai rédigé l’ensemble de ce document en \LaTeX uniquement parce que tu m’y as mis au défi. Alors que j’écris ces dernières lignes, je ne sais toujours pas si je te remercie pour cela ou te maudis.
 - A ma sœur Mathilde. C’est vrai que c’est long une thèse...
 - A ma mère Bernadette. Papa et toi m’avez toujours poussé à aller au bout des choses et de n’avoir pour objectif que l’horizon de mes envies. Merci pour tout.

Pour finir, je veux évidemment remercier ma femme Cécile et nos deux adorables enfants Juliette et Maxence. Vous avez dû composer avec un mari/papa peu disponible, souvent soucieux. Mais vous avez toujours été là, présents, réconfortants. Je vous aime si fort...

Sommaire

Sommaire	iv
Liste des figures	vi
Liste des tableaux	viii
Introduction et contexte de l'étude	1
Étude Bibliographique	6
1 Les vésicules extracellulaires	6
1.1 Introduction	8
1.2 Définitions	8
1.3 Biogenèses et libération des ectosomes	10
1.4 Biogenèse des exosomes	16
1.5 Libération des exosomes	26
1.6 Intégration de protéines, lipides et acides nucléiques dans les vésicules extracellulaires.	31
1.7 Intégration et devenir des vésicules extracellulaires dans une cellule cible	38
1.8 Implications des EVs dans le développement tumoral	42
1.9 Conclusion du chapitre	50
1.10 Références	51
2 Lymphopoïèse B normale et pathologique : rôle de la niche stromale	68
2.1 Introduction	69
2.2 De la lymphopoïèse B physiologique à la tumorigenèse lymphoïde B	69
2.3 Cellules de soutien de la niche hématopoïétique médullaire et du ganglion lymphatique	73
2.4 Conclusion du chapitre	88
2.5 Références	89
3 Implication des vésicules extracellulaire dans les hémopathies lymphoïdes	101
3.1 Introduction	103

3.2	La leucémie aiguë lymphoblastique	103
3.3	La leucémie lymphoïde chronique	109
3.4	Le myélome multiple	116
3.5	Le lymphome de Hodgkin	124
3.6	Les lymphomes B non-hodgkiniens agressifs	127
3.7	Le Lymphome Folliculaire	130
3.8	Conclusion du chapitre	139
3.9	Références	141
Travail de recherche		160
Extracellular vesicles released by follicular lymphoma B cells contribute to the polarization of bone marrow malignant stromal cell niche		161
	Abstract	162
	Introduction	162
	Results	163
	Discussion	175
	Patients, materials and methods	177
	Authorship Contributions	182
	Bibliography	184
Perspectives et conclusions		190
Annexes		II
A Figures et tableaux annexes		II
	A.1 Figures annexes	II
	A.2 Tableaux annexes	VII
B Liste des acronymes		CXCIX
C Glossaire		CCIV

Liste des figures

1.1	Modèle expliquant la formation de domaines lipidiques surélevés sous l'action de la SMase	13
1.2	Schéma de la biogenèse et libération des ectosomes	14
1.3	Régulation de la synthèse d'ectosome : ARF6-RhoA-ERK	15
1.4	Premières descriptions de MVBs en TEM	16
1.5	Modèle du bourgeonnement des vésicules induit par les complexes ESCRT	20
1.6	Structure schématique générale des tétraspanines	25
1.7	Circuit fonctionnel des protéines Rab	27
1.8	Interdépendance des voies de trafic intracellulaire dans la génération de vésicules extracellulaires	30
1.9	Cascade enzymatique conduisant à l'ubiquitination d'un substrat	32
1.10	Biogenèse et tri des miARN dans les vésicules extracellulaires	38
1.11	Intégration et devenir des vésicules extracellulaires dans les cellules receveuses	41
1.12	Les EVs dérivées de tumeurs influencent de nombreux aspects de la cancérogenèse	42
1.13	Echappement aux thérapeutiques induit par les EVs	47
2.1	Origines cellulaires des lymphomes B humains	70
2.2	Composition du microenvironnement des lymphomes B	71
2.3	Anatomie générale de la moelle osseuse	74
2.4	Taxonomie moléculaire des cellules stromales médullaires	80
2.5	Schéma de la compartimentalisation d'un ganglion lymphatique	83
3.1	Effets pro-tumoraux des EVs dans la LAL	108
3.2	Effets pro-tumoraux des EVs dans la LLC	115
3.3	Effets pro-tumoraux des EVs dans le MM	123
3.4	Vésicules extracellulaires dans un cas de lymphome de Hodgkin	125
3.5	Premières descriptions des EVs dans le FL	137
4.1	FL B cells produced EVs that are uptake by BM-MSc and trigger their differentiation toward a FL-supportive stroma	165
4.2	Comparison of the gene expression profile of BM-MSc primed by FL-derived EVs or TNF/LT	166
4.3	Hematopoietic stem cell niche signature is enriched in EV-primed BM-MSc	169

4.4	Characterization of the phenotype of BM-MSC treated by EVs purified from FL BM plasma	171
4.5	Characterization of BM FL B cell phenotype	173
4.6	Characterization of BM FL B cell interaction with stromal cells	174
A.1	Uptake of FL-derived EVs by BM-MSC	II
A.2	Priming of BM-MSC by FL-derived EVs did not trigger NF- κ B activation	III
A.3	TNF/LT signature was related to direct contact of BM-MSC	IV
A.4	WGCNA of FL B cells purified from LN and BM	V
A.5	Induction of CD40 and IL-4 pathways in BM-MSC by FL-derived EVs	VI

Liste des tableaux

1.1	Principales différences et communautés entre exosomes et ectosomes	9
1.3	Complexes ESCRTs et sous-unités associées	21
1.4	Motifs putatifs de tri partagés par les tétraspanines	25
2.1	Principales cellules stromales lymphoïdes matures	88
3.1	Classification d'Ann Arbor pour les stades cliniques du lymphome folliculaire . .	132
3.3	Altérations géniques principales au moment du diagnostic d'un lymphome folli- culaire.	134
A.1	Gene Expression Omnibus deposits	VII
A.2	Signature of EVs-primed BM-MSC	VIII
A.3	Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC	XXXVII
A.4	Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC	LXVI
A.5	Genes differentially expressed in FL BM-MSC <i>versus</i> FL LSC	LXXXI
A.8	Genes differentially expressed in BM FL B cells <i>versus</i> LN FL B cells	CIV
A.9	Genes differentially expressed in BM FL B cell <i>versus</i> HD CC	CXII
A.10	Genes differentially expressed in LN FL B cell <i>versus</i> HD CC	CXLVIII
A.6	GSEA of the MSigDB Hallmark pathways on EVs-primed BM-MSC	CXCVII
A.7	GSEA of the MSigDB Hallmark pathways on TNF/LT-primed BM-MSC	CXCVIII

Introduction et contexte de l'étude

« La sagesse commence dans
l'émerveillement. »

Socrate

Les vésicules extracellulaires, découverte d'un monde nouveau

Depuis le début des années 2000, le nombre d'articles scientifiques faisant référence aux vésicules extracellulaires (EVs) augmente de façon vertigineuse (Figure 1), propulsant ce qui avait toujours été considéré comme des déchets de l'activité cellulaire sur le devant de la scène. Ces vésicules sont les vecteurs de l'information d'une cellule émettrice à une cellule réceptrice par le transport d'une grande diversité de protéines, lipides et acides nucléiques. Ce nouveau champ de recherche passionnant n'a réellement commencé à se structurer que dans les années 2010, notamment par la publication en 2014 (mise à jour en 2018), émanant de la Société Internationale des Vésicules Extracellulaires (ISEV), des premières recommandations concernant les exigences expérimentales minimales pour la définition des EVs et de leurs fonctions [1, 2]. Les différents systèmes expérimentaux, les sources d'échantillons biologiques, l'expérience du chercheur et les limites instrumentales ont contribué à la génération d'une grande hétérogénéité des protocoles publiés et à de fortes variabilités dans l'interprétation des résultats générés.

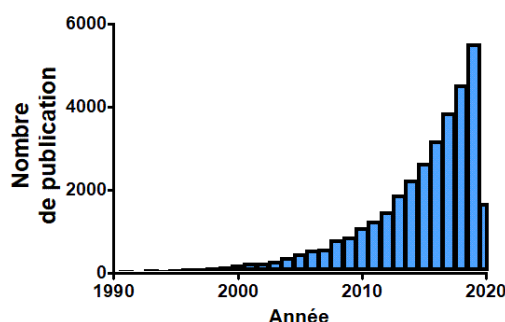


FIGURE 1 – Évolution du nombre de publications portant sur les EVs de 1990 à mars 2020. Données Pubmed selon la recherche “Extracellular vesicles” OR “exosomes” OR “microparticles” OR “microvesicles”.

Pour mieux appréhender les différentes publications descriptives ou fonctionnelles ayant

trait aux EVs, il est nécessaire d'en comprendre les caractéristiques physico-chimiques et biologiques qui sont directement en lien avec les mécanismes de leur biogénèse. Ainsi, dans la première partie du premier chapitre de ce travail, nous reviendrons en détail sur l'état actuel de nos connaissances des mécanismes de formation des EVs. Puis, dans sa seconde partie, nous ferons le point sur les différents effets que peuvent avoir les EVs dans le développement des tumeurs solides. Tenter de rationaliser la complexité de la maladie néoplasique humaine revient à segmenter son développement en dix grandes fonctionnalités biologiques [3, 4]. Parmi ces fonctionnalités, les EVs affectent le maintien de la signalisation proliférative, la suppression des inhibiteurs de croissance, la résistance à la mort cellulaire, l'activation de l'immortalité répllicative, l'induction de l'angiogenèse, les modifications métaboliques, et l'échappement au système immunitaire. Par ailleurs, nous devons ajouter à ces notions le fait que la tumeur n'évolue pas seule dans un environnement inerte. En effet, le microenvironnement tumoral cellulaire et matriciel joue un rôle fort, notamment dans les processus de développement, d'invasion tissulaire et de métastase tumorale. Les EVs assurent un rôle pivot dans les modifications induites par les cellules tumorales sur leur microenvironnement en permettant le recrutement cellulaire *in situ* ou en modifiant la polarisations des cellules stromales (cellules stromales mesenchymateuses et fibroblastes), des cellules endothéliales et des cellules immunitaires.

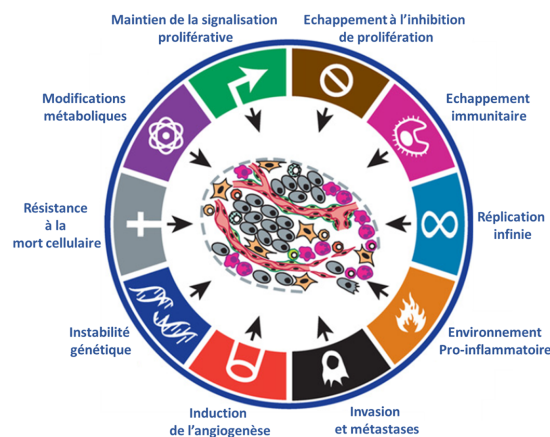


FIGURE 2 – Caractéristiques nécessaires à l'évolution tumorale.
Adapté de HANAHAN et WEINBERG [4]

Le rôle des EVs dans les hémopathies lymphoïdes B

Bien que les lymphocytes B circulent dans l'ensemble de l'organisme, les hémopathie lymphoïdes se développent toujours au sein des niches spécialisées qui soutiennent l'ontogenèse B physiologique. Ainsi, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques renferment des niches spécialisées riches en cellules stromales hyper-spécialisées au dépend desquels pourront se développer les hémopathies lymphoïdes. Pour bien appréhender les modifications induites par le dialogue entre les cellules tumorales et sa niche microenvironnementale, nous présenterons les différentes cellules stromales lymphoïdes de ces niches dans le second chapitre de ce document. En effet, les EVs produites par les cellules tumorales B polarisent le microenvironnement

lymphoïde au profit du développement et de la dispersion des cellules tumorales. Nous détaillons ceci dans le troisième chapitre par la présentation de l'ensemble des travaux scientifiques actuels portant sur les rôles des EVs dans le développement des hémopathies B et leur possible utilisation comme biomarqueurs.

Problématique

A ce jour et à notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude qui rapporte un possible rôle de EVs dans l'effet paracrine de l'IL-31 impliqué dans le développement *in situ* du lymphome folliculaire. Or, ce lymphome indolent qui se développe au sein des ganglions finit par s'implanter dans des niches médullaires. Comme les B tumoraux de cette pathologie sont totalement dépendants du microenvironnement lymphoïde pour leur survie, il semble raisonnable de penser qu'avant d'envahir la moelle osseuse, la tumeur devra préparer la niche médullaire conformément à la théorie « *seed and soil* » proposée par le docteur Stephen Paget en 1889. Au vu des nombreuses implications des EVs dans le développement tumoral des tumeurs solides et des hémopathies lymphoïdes B, ces vésicules sont des candidates idéales à la préparation de la niche médullaire. C'est l'hypothèse que nous avons évalué dans le travail de recherche que nous présentons dans la seconde partie de ce document. En effet, les lymphocytes B tumoraux libèrent des EVs qui sont internalisées par les cellules stromales médullaires. Ceci engendre des modifications phénotypiques notables de ces cellules telles qu'une forte augmentation de synthèse de cytokines comparables à celles de la niche hématopoïétique. Cette polarisation des cellules stromales engendre une augmentation du soutien des B tumoraux, une diminution de leur activation et de leur prolifération. Ceci en accord avec les observations cliniques qui rapportent que le grade du lymphome folliculaire et le taux de prolifération des lymphocytes B tumoraux sont systématiquement inférieurs dans la moelle osseuse que dans les ganglions lymphatiques du même patient [5].

Références

- [1] Jan LÖTVALL et al. « Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions : a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles ». In : *J Extracell Vesicles* 3 (2014), p. 26913 (cf. p. 1).
- [2] Clotilde Théry et al. “Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines”. In: *Journal of Extracellular Vesicles* 7.1 (2018), p. 1535750 (cit. on p. 1).
- [3] Douglas Hanahan and Robert A Weinberg. “The Hallmarks of Cancer”. In: *Cell* 100.1 (2000), pp. 57–70 (cit. on p. 2).
- [4] Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. “Hallmarks of Cancer: The Next Generation”. In: *Cell* 144.5 (2011), pp. 646–674 (cit. on p. 2).
- [5] Francisco Vega et al. “The stromal composition of malignant lymphoid aggregates in bone marrow: variations in architecture and phenotype in different B-cell tumours”. In: *British Journal of Haematology* 117.3 (2002), pp. 569–576 (cit. on p. 3).

Étude Bibliographique

1 Les vésicules extracellulaires

« Son âme : une bulle d'air dans
une boule de chair. »

Jules Renard

Table des matières

1.1 Introduction	8
1.2 Définitions	8
1.3 Biogenèses et libération des ectosomes	10
1.3.1 Modifications enzymatiques des lipides membranaires	10
1.3.2 La voie classique de libération des ectosomes	12
1.3.3 La voie ARRDC1	15
1.4 Biogenèse des exosomes	16
1.4.1 Biogenèse des exosomes dépendante des protéines escortes	16
1.4.2 La voie rapide du complexe ALIX/Synténin/Syndécan	23
1.4.3 Biogenèse des exosomes dépendante des tétraspanines	24
1.4.4 Biogenèse des exosomes dépendante des céramides	25
1.5 Libération des exosomes	26
1.5.1 Généralités sur le transport vésiculaire intra-cellulaire	26
1.5.2 Transport intracellulaire des MVBs	27
1.5.3 Fusion des MVBs avec la membrane plasmique	28
1.6 Intégration de protéines, lipides et acides nucléiques dans les vésicules extracellulaires.	31
1.6.1 Intégration des protéines aux vésicules extracellulaires	31
1.6.2 Intégration des lipides aux vésicules extracellulaires	33
1.6.3 Intégration des acides nucléiques aux vésicules extracellulaires	34
1.7 Intégration et devenir des vésicules extracellulaires dans une cellule cible 38	
1.7.1 Liaison des vésicules extracellulaires à leurs cellules cibles	39
1.7.2 Entrée des vésicules extracellulaires dans leurs cellules cibles	39
1.7.3 Devenir intracellulaire des vésicules extracellulaires	40
1.8 Implications des EVs dans le développement tumoral	42
1.8.1 Amplification ou transfert horizontal d'un phénotype agressif	42
1.8.2 Modulation de l'angiogenèse et de la perméabilité vasculaire	43

1.8.3 Rôle des EVs dans les thromboembolies tumorales	44
1.8.4 Résistance aux thérapeutiques anti-tumorales	45
1.8.5 Échappement au système immunitaire	46
1.8.6 Modulation du microenvironnement tumoral de soutien	49
1.9 Conclusion du chapitre	50
1.10 Références	51

1.1 Introduction

Toutes les cellules sont capables de sécréter un nombre varié de vésicules membranaires de contenus et de natures diverses communément désignées sous le terme de EVs. Il s'agit d'un processus extrêmement conservé à travers l'évolution de la bactérie à l'humain, en passant par les plantes [1-3]. Ces différents types d'EVs peuvent être isolés dans tous les fluides corporels : plasma sanguin, sérum, urine, salive, lait maternel, liquide de lavage bronchique, liquide amniotique, liquide céphalo-rachidien et ascite. Dans un premier temps, la sécrétion de vésicules extracellulaires a été mésestimée et considérée, à tort, comme un simple moyen pour la cellule d'éliminer le matériel non nécessaire. Or, il apparaît aujourd'hui qu'il s'agit en fait d'un fabuleux moyen de communication inter-cellulaire permettant l'échange « longue distance » de matériels variés. Les EVs présentent une composition spécifique de lipides, d'acides ribonucléiques et des protéines fonctionnellement actives. Le transfert de ce matériel peut réguler l'expression des gènes et modifier le comportement des cellules cibles, qui peuvent s'en trouver activées, différenciées ou dédifférenciées en fonction des informations reçues. En conséquence, les EVs jouent un rôle clé dans la régulation des processus physiologiques et pathologiques. Les EVs peuvent induire l'activation des cellules endothéliales, transférer la capacité métastatique, préparer une niche tumorale ectopique, ou induire la propagation locale des maladies neurodégénératives. Elles peuvent aussi favoriser la réparation et la régénération des tissus et moduler les fonctions immunitaires, de sorte qu'elles ont été proposées comme candidates idéales pour des applications thérapeutiques.

1.2 Définitions

Le terme générique de vésicules extracellulaires est couramment utilisé pour désigner tous types de vésicules membranaires sécrétées par une cellule. Il masque cependant une bien plus grande hétérogénéité de vésicules qui peut se résumer en trois grandes catégories : les corps apoptotiques, les ectosomes et les exosomes (Tableau 1.1). Bien que définis ci-dessous, nous ne traiterons pas dans ce travail des corps apoptotiques dont la biogenèse et le contenu diffèrent sensiblement des deux autres EVs.

Corps apoptotiques

Les corps apoptotiques ou apoptosomes sont relargués au cours de la fragmentation cellulaire dans la phase tardive de l'apoptose et sont, de fait, riches en ADN double brin. Leur diamètre varie de 50 à 5000 nm.

Ectosomes

Les ectosomes désignés aussi communément sous les termes : microvésicules, microparticules ou oncosomes, sont des particules de 50 à 1000 nm provenant directement de la membrane plasmique par bourgeonnement externe et scission membranaire.

Exosomes

Ce terme a été utilisé initialement pour désigner des vésicules extracellulaires d'origine indéterminée libérées dans les milieu de cultures de nombreuses cellules et possédant une activité 5'-nucléotidase. Puis, ce terme a été employé pour désigner de petites vésicules de 50 à 100 nm de diamètre libérées durant la maturation du stade **réticulocyte** au stade **hématie** [4]. En substance, les exosomes sont des vésicules membranaires de petite taille qui proviennent des Vésicules intraluminales ou *intraluminal vesicles* (ILVs) formées lors de la maturation du *Multivesicular bodie* ou *Multivesicular endosome* (MVB) qui est une organelle intermédiaire entre l'endosome précoce et le lysosome. Ces ILVs deviennent pleinement exosomes lors de la fusion du MVB avec la membrane plasmique et de leur libération dans l'espace extracellulaire.

Bien que provenant de biogenèses très différentes, la communauté de taille et de structure entre ces différentes vésicules extracellulaires rend difficile une ségrégation nette entre ectosomes et exosomes. De plus, les méthodes actuelles communément développées pour l'isolement et l'étude de ces vésicules reposent en grande majorité sur un enrichissement en une sous-fraction de vésicules de taille commune sans distinction évidente sur leur origine membranaire. Ceci rend parfois hasardeuse l'interprétation de résultats obtenus sur des populations de vésicules très hétérogènes du fait des méthodes d'isolement utilisées.

TABLEAU 1.1 – Principales différences et communautés entre exosomes et ectosomes

Formation et sécrétion		
Caractéristiques	Exosomes	Ectosomes
Origine membranaire	Corps Multivésiculaires	Membrane plasmique
Diamètre	50-100 nm	100-500 nm (jusqu'à 1 µm)
Concentration en Céramide	Elevée	Présence
Implication des ESCRTs ¹	+	+
Concentration en protéines de surface	Faible	Elevée
Concentration en protéines et RNAs luminaux	Faible	Elevée
Bourgeon <i>via</i> ESCRT-III/SKD1 ²	+	+
Délai de sécrétion	Différée	Immédiate
Marqueurs principaux	Tétraspandin, TSG101 ³ , flotilin	Phosphatidyl-Sérine

¹ Endosomal Sorting Complex Required for Transport

² Suppressor of K⁺ transport growth Defect1

³ Tumor Suceptibility gene 101

Implication pratique

La Société Internationale des Vésicules Extracellulaires (ISEV) a proposé des lignes directrices sur les informations minimales nécessaires à l'étude des EVs (mise à jour 2018). Ces lignes directrices comprennent des protocoles et étapes à suivre pour documenter les activités fonctionnelles spécifiquement associées aux EVs [5].

1.3 Biogènes et libération des ectosomes

La génération des vésicules extracellulaires sous forme de corps apoptotiques durant les mécanismes de mort cellulaire programmée (apoptose) est bien décrite depuis plusieurs années. A l'inverse, l'articulation des machineries protéiques et lipoprotéiques lors de la formation et du relargage des ectosomes par les cellules en état d'homéostasie ou de stress cellulaire n'est à ce jour que pauvrement décrite. Pourtant la première description des ectosomes remonte aux travaux de Chargaff *et al.* de 1946, dans lesquels on rapporte que le Plasma Pauvre en Plaquettes ou *Platelet-Free Plasma* (PFP) contient un facteur précipitable capable d'accélérer la formation de la thrombine [6]. Puis en 1967, la publication de Wolf *et al.* décrit la présence de matériaux dérivés de la membrane cellulaire riche en lipides sudanophiles, obtenus par ultracentrifugation du PFP, et responsables de l'accélération de la formation de la thrombine précédemment décrite [7]. Wolf démontre une corrélation linéaire entre les niveaux de ce qu'il nomme *platelet-dust* et la numération plaquettaire initiale des échantillons sanguins. Par ailleurs, ces travaux ont confirmé que ces ectosomes provenaient de plaquettes activées : de nombreuses vrilles ont été observées à partir des plaquettes activées avec bourgeonnement aux extrémités distales.

Aujourd'hui encore la plupart de nos connaissances sur la biogénèse des ectosomes repose sur l'étude des mécanismes d'activation plaquettaire. Cependant bon nombre de ces mécanismes semblent exister dans d'autres types cellulaires : polynucléaires, lymphocytes, cellules endothéliales, *etc.*

1.3.1 Modifications enzymatiques des lipides membranaires

A ce jour la cytométrie en flux est communément utilisées pour la caractériser les populations d'ectosomes circulants chez les individus dans diverses états pathologiques. La première étape de ciblage des ectosomes repose dans la plus grand majorité des cas par la reconnaissance des évènements nanométriques capables de lier l'Annexin V par leurs phosphatidylsérines (PSs) de surface. En effet, les modifications des équilibres de compositions entre les feuillet internes et externes des membranes lipides sont le préambule à la formation des ectosomes.

1.3.1.1 Action des enzymes flippase, floppase et scramblase

Dans les conditions de repos, les phospholipides sont agencés asymétriquement dans la membrane des cellules eucaryotes. Le feuillet externe est riche en phospholipides (sphingomyéline (SM), phosphatidylcholine (PC)), alors que le feuillet interne contient les aminophospholipides (PS, phosphatidyléthanolamine (PE)) [8, 9]. Trois enzymes sont impliqués dans la régulation de l'asymétrie des phospholipides membranaires et, indirectement, dans la formation des ectosomes : la flippase, la floppase et la scramblase. Ces enzymes maintiennent l'asymétrie dynamique de la membrane plasmique cellulaire. A l'état de repos, les phospholipides sont déplacés sur le feuillet externe tandis que les aminophospholipides sont maintenus sur le feuillet interne. Lorsque la concentration de calcium augmente dans le cytosol, par exemple lors de l'activation plaquettaire, cet état d'équilibre est modifié et entraîne l'expression de PS sur le feuillet externe de la membrane plasmique.

Flippase

La flippase (ou *Aminophospholipid translocase*) est un enzyme ATPase Mg^{++} dépendant qui permet la relocalisation des aminophospholipides du feuillet externe vers le feuillet interne de la membrane plasmique. Une molécule d'ATP est nécessaire par molécule de PS transportée. L'action de cet enzyme est inhibée par l'augmentation du Ca^{++} intracellulaire [10].

Floppase

La floppase est un enzyme ATP-dépendant qui transporte les phospholipides de toute nature du feuillet interne vers le feuillet externe de la membrane cellulaire. La fonction de cette protéine n'est pas entièrement comprise, bien qu'elle fonctionne probablement en conjonction avec la flippase [11]. L'action de cet enzyme est induite par l'augmentation du Ca^{++} intracellulaire.

Scramblase

La scramblase permet aux phospholipides de se déplacer à travers la membrane cellulaire [12]. L'augmentation de la concentration de calcium intra-cytoplasmique, qui inhibe la flippase, active en même temps la scramblase et la floppase. L'action de la scramblase, calcium dépendante mais ATP-indépendante, provoque la perte de l'asymétrie des phospholipides et l'expression stable de PS sur le feuillet externe de la membrane cellulaire.

L'étude du syndrome de Scott, pathologie héréditaire de la coagulation, a permis de mieux appréhender l'action de la scramblase [13]. Il s'agit d'un trouble autosomique récessif rare de l'activité coagulante plaquettaire qui illustre les processus physiologiques de la production des ectosomes [14]. Le défaut sous-jacent est une incapacité à générer une activité normale de la scramblase du fait d'un déficit en TMEM16F [15, 16]. TMEM16F forme un canal cationique non sélectif à faible conductance, activé par le Ca^{++} . Ce canal TMEM16F permet le passage des cations monovalents et divalents, dont le Ca^{++} . TMEM16F est nécessaire à l'action de la scramblase lors de l'activation des plaquettes. Son absence conduit à une expression réduite de PS sur le feuillet externe de la membrane plasmique et à une production réduite d'ectosomes. En conséquence, la capacité à activer le facteur X et la prothrombine est altérée ce qui induit un risque de saignement sévère en cas de traumatisme. Le diagnostic biologique peut être suspecté par l'association de tests d'agrégation plaquettaire à l'adrénaline, l'ADP, le collagène, la ristocétine et l'acide arachidonique normaux, et d'un test de consommation de prothrombine anormal [17, 18]. Ceci pourra être confirmé en cytométrie en flux par une très forte diminution de la production d'ectosomes plaquettaires après activation [19].

1.3.1.2 Action de la sphingomyélinase

La compartimentation membranaire à l'intérieur de radeaux lipidiques ou *rafts* riches en sphingolipides ou cholestérol est impliquée dans une grande diversité de processus biologiques incluant la transduction d'un signal membranaire, le trafic des lipides, l'internalisation de pathogènes, etc.

La SM est le sphingolipide le plus abondant dans la membrane plasmique et ses dérivés métabolites de la famille des céramides ont récemment été étudiés pour leur capacité à moduler

la composition des radeau lipidiques et leurs fonctions. Les céramides sont des sphingolipides résultant de la combinaison d'un acide gras avec la sphingosine *via* une liaison amide. Les acides gras qui les constituent possèdent généralement un nombre pair d'atomes de carbone, situé entre seize et vingt-quatre, sont saturés ou monoinsaturés, et sont le plus souvent α -hydroxylés. Les céramides comptent parmi les lipides les moins polaires et les plus hydrophobes de la membrane plasmique. Ils présentent une petite tête polaire qui induit un courbure négative de la membrane et possèdent de nombreuses liaisons hydrogènes car cette tête polaire peut jouer simultanément les rôles de donneur ou d'accepteur [20].

In vivo, les céramides des membranes plasmiques sont formés par l'hydrolyse d'un motif phosphocholine d'une SM par les enzymes sphingomyélinases (SMases) [21]. Cette hydrolyse des SMs contenues dans les radeaux lipidiques permet la fusion de ces derniers en de larges plateformes membranaires, souvent supérieures à un micromètre de diamètre. Ceci favorise par la même occasion une oligomérisation localisée de différents récepteurs et/ou protéines membranaires [22]. Cette activité de la SMase produit des domaines de membrane hétérogènes présentant des sous-domaines surélevés d'environ deux nanomètres. La hauteur accrue de ces domaines riches en céramides a été attribuée à un mouvement de bascule des céramides vers le feuillet inférieur de la membrane plasmique (*flip-flop membranaire*) avec formation d'un sous-domaine soulevé en raison d'une courbure mono-couche négative (Figure 1.1) [23]. Enfin, la présence de céramides concentrés dans un sous-domaine membranaire va engendrer le déplacement des molécules de cholestérol vers l'extérieur de ce domaine ordonné [24, 25]. En effet, les céramides et le cholestérol sont en compétition pour s'associer aux radeaux lipidiques du fait de la faible capacité de ces derniers à accommoder un groupe de lipides à petites têtes polaires d'une manière qui empêche un contact thermodynamiquement défavorable entre leurs groupes hydrocarbonés et l'environnement aqueux. Minimiser l'exposition du cholestérol et des céramides à l'eau peut ainsi être un puissant moteur pour l'association d'autres molécules avec les radeaux lipidiques. De plus les travaux de Meagha et Erwin London ont montré que les céramides déplacent plus efficacement le cholestérol que le cholestérol ne déplace les céramides. Ce qui confirme une plus grande affinité des céramides pour les domaines ordonnés de membrane que le cholestérol. En particulier, cela remet en perspective les précédentes observations cellulaires d'un déplacement du cholestérol induit par la SMase [21].

Implication en cancérologie

Les lipides des ectosomes ont un impact sur la migration des cellules endothéliales et l'angiogenèse. La SM, présente sur les ectosomes de lignée de fibrosarcome HT1080, confère aux cellules endothéliales des propriétés migratoires et augmente l'angiogenèse. En effet, le pré-traitement de ces ectosomes par la sphingomyélinase abolie totalement leurs effets biologiques [26].

1.3.2 La voie classique de libération des ectosomes

1.3.2.1 Régulation du cytosquelette

Pour la formation et la libération des ectosomes, le cytosquelette doit subir plusieurs changements importants. En particulier, les filaments d'actine dans les plaquettes, ou les ancrages

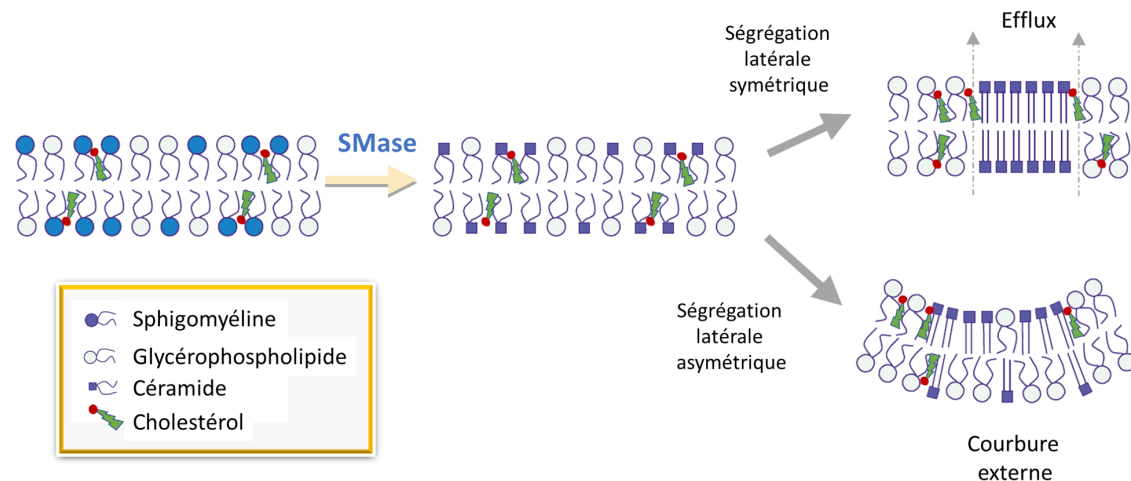


FIGURE 1.1 – Modèle expliquant la formation de domaines lipidiques surélevés sous l'action de la SMase. La bicouche lipidique initiale présente un domaine ordonné riche en SM et Cholestérol dans un environnement désordonné de PC. Les céramides générés par hydrolyse enzymatique de SM dans le feuillet supérieur crée une asymétrie de la bicouche lipidique. Ceci conduit à l'échange de lipides entre les feuillets et au déplacement du cholestérol vers l'extérieur des domaines ordonnés. L'enrichissement en céramides dans le feuillet inférieur conduit à une courbure négative de la membrane induisant la formation de sous-domaines plus élevés. Un enrichissement bilatérale entraînera un efflux à l'interface solide/liquide.

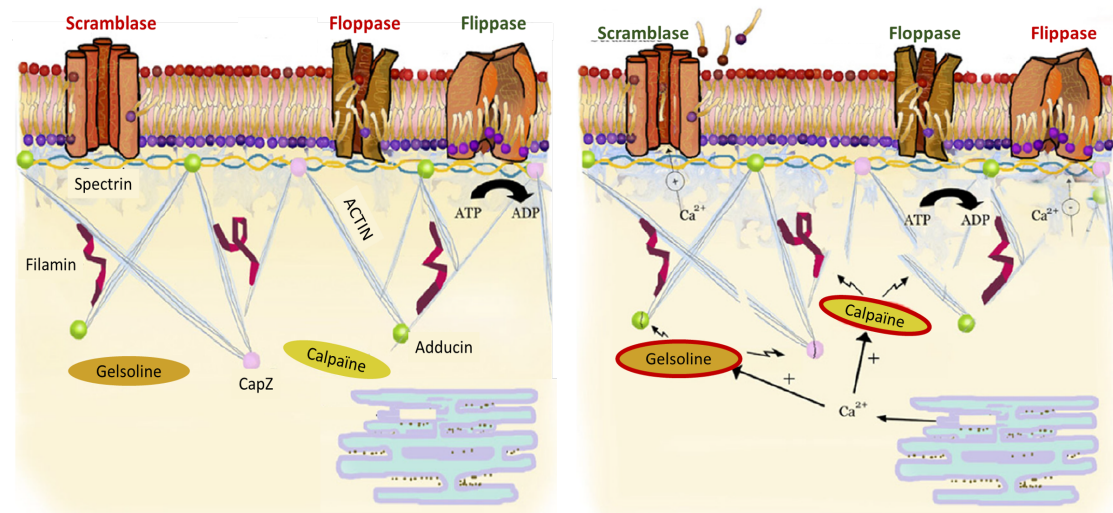
Adapté de GOÑI et ALONSO[21]

actine-spectrine dans d'autres types cellulaires, doivent être clivés.

Dans les plaquettes au repos, les micro-filaments d'actine sont coiffés par les protéines Ad-ducin et Capz. Ces protéines bloquent les interactions actine et aident à maintenir la structure cellulaire. Ils sont éliminés par l'enzyme cytosolique gelsoline, qui est activé par l'augmentation du Ca^{++} intracellulaire au cours de l'activation plaquettaire, de l'apoptose et de la nécrose. La gelsoline, qui est spécifiquement exprimée dans les plaquettes, entraîne un réarrangement du cytosquelette.

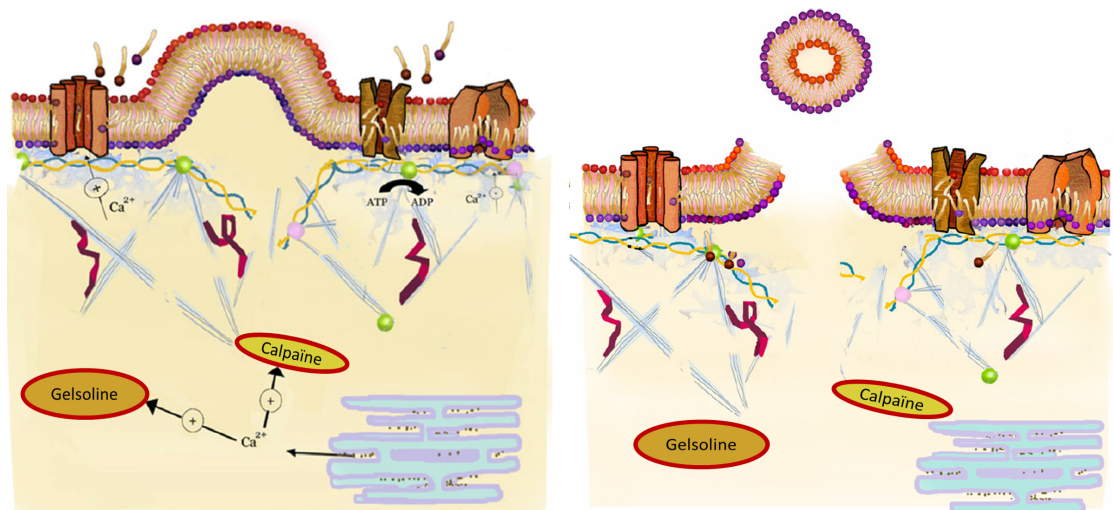
Pour les autres types cellulaires et les plaquettes les modifications du cytosquelette en lien avec la formation des ectosomes passent par l'activation d'une thiol-protéase de la famille des papaines : la calpaïne. En réponse à l'afflux de calcium extracellulaire, la calpaïne cytosolique se déplace vers la membrane plasmique, où elle s'associe aux phospholipides et subit un changement conformationnel [27]. La calpaïne activée clive les micro-filaments α -actine et taline, ce qui découple les protéines du cytosquelette de la membrane plasmique et permet la libération des ectosomes [28] (Figure 1.2). Par ailleurs, il existe dans le purpura thrombotique thrombocytopénique, une activité de calpaïne plasmatique fortement associée aux ectosomes d'origine plaquettaires [29-31].

La libération des ectosomes nécessite un équilibre finement régulé de la machinerie du cytosquelette qui favorise ou supprime le bourgeonnement, et le pincement de la membrane plasmique. Les GTPases de la famille Rho sont apparues comme des médiateurs critiques de la formation des ectosomes, en lien avec les fonctions de régulation de la dynamique de l'actine et de la contractilité cellulaire. La voie de signalisation de la GTPase RhoA active les kinases :



(a) Représentation schématique du cytosquelette au repos. Le calcium est stocké dans le réticulum endoplasmique. La scramblase et la floppase sont inactives, tandis que la flippase est active. Elle transporte les Phosphatidyl-Sérine et Phosphatidyl-Ethanolamine de la couche extérieure de la membrane cellulaire vers l'intérieur. Une molécule d'ATP est nécessaire pour chaque molécule PS transportée. Par souci de clarté, les protéines exprimées sur les surfaces de la cellule et de l'ectosome n'ont pas été incluses dans la figure.

(b) En cas d'activation cellulaire, le calcium est libéré du réticulum endoplasmique, ce qui entraîne l'activation de la calpaïne et de la gelsoline. La calpaïne coupe les longs filaments d'actine. Tandis que la gelsoline clive les protéines de coiffage de l'actine comme CapZ. Une concentration élevée de Ca^{++} dans le cytoplasme active les scramblase et floppase et inactive la flippase. Ce qui compromet l'asymétrie des phospholipides membranaire.



(c) Les protéines d'ancrage au cytosquelette : spectrine et actine sont clivées ce qui induit le bourgeonnement de la membrane plasmique.

(d) L'ectosome généré expose une concentration augmentée de PS sur la surface externe.

FIGURE 1.2 – Schéma de la biogènes et libération des ectosomes adaptée de PICCIN, MURPHY ET SMITH [32]

Rho-kinase (ROCK) et Lim-kinase (LIMK), aboutissant à la phosphorylation de la cofiline. Par ailleurs, l'activation de la voie RhoA-cofiline est bien connue pour réguler les réarrangements du cytosquelette d'actine. Cela est cohérent avec l'idée que les changements morphologiques dynamiques qui accompagnent la synthèse d'ectosome puissent impliquer ce signal d'entrée [33]. Par ailleurs, l'activation de la chaîne légère de myosine (MLC) au « pied » du bourgeonne-

ment ectosomal est nécessaire à la scission de l'ectosome vers l'espace extracellulaire. MLC est régulée par l'activité accrue de la MLC-kinase (MLCK) et la suppression d'activité de la MLC-phosphatase (MLCP) induites par l'activité de la voie ARFR6-RhoA qui promeut une meilleure contractilité de la myosine [34, 35].

Succinctement, ARF6-GTP stimule la Phospholipase D (PLD) qui va cliver les PCs membranaire en Acides Phosphatidiques (PAs) et choline. Les PAs ainsi générés augmentent le recrutement membranaire de la kinase ERK (ou MAPK) et son activation par phosphorylation. ERK phosphoryle ensuite MLCK, une kinase calmoduline/Ca⁺⁺ dépendante, qui a son tour phosphoryle la MLC. MLC permet de générer la force requise pour la contraction du « pied » du bourgeonnement ectosomal et sa scission vers l'espace extracellulaire. On notera à l'inverse que la forme ARF6-GDP induit une phosphorylation inhibitrice de MLC via la Protéine Kinase C (PKC), signifiant une très fine régulation de la biogenèse des ectosomes (Figure 1.3).

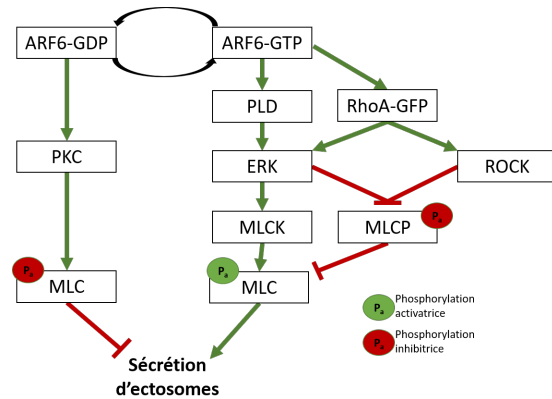


FIGURE 1.3 – Régulation de la synthèse d'ectosome : ARF6-RhoA-ERK

Implication en cancérologie

La stimulation par le facteur de croissance épidermique (EGF) des cellules cancéreuses de la prostate, du col utérin et du sein augmente considérablement leur synthèse d'ectosomes [36-38]. De la même manière, l'expression d'une forme activée du récepteur EGF (EGFR) dans les cellules de gliome augmente production d'ectosomes [39, 40]. Or, l'EGFR induit cette réponse en activant les petites GTPases RhoA et ARF6 [34, 41]. Comme nous venons de le voir ces protéines influencent les événements de signalisation qui induisent des réarrangements d'actine, de telle sorte qu'ils aident à coordonner le bourgeonnement extérieur des ectosomes à la surface d'une cellule, leur fission et leur libération.

1.3.3 La voie ARRDC1

Un autre mécanisme de formation des ectosomes est médié par la protéine *Arrestin Domain Containing 1* (ARRDC1). La sous-unité ESCRT-I TSG101 est recrutée à la membrane plasmique par une interaction avec ARRDC1, grâce un motif PSAP. Le bourgeonnement de ces microvésicules ARRDC1-médiées a besoin de l'association de TSG101 et de l'ATPase VSP4. Notons, que ces ectosomes diffèrent de ceux de la voie conventionnelle par leur diamètre d'environ 100 nm, qui est similaire à la taille des exosomes [42].

Implication en cancérologie

Un travail relativement récent de Wang *et al.* décrit le recrutement de récepteurs NOTCH2 fonctionnels dans les ectosomes de la voie ARRDC1. Ces ectosomes NOTCH2⁺ sont transférés aux cellules réceptrices, et l'expression des gènes cibles de NOTCH2 : HES1 et HES5 est induite [43]. Or, la dérégulation de la signalisation Notch est un facteur clé facilitant la prolifération de cellules cancéreuses.

1.4 Biogenèse des exosomes

La biogenèse des exosomes est complexe. Elle varie en fonction du type cellulaire émetteur, de la cargaison et se trouve très certainement influencée par les *stimuli* externes physiologiques ou pathologiques reçus par la cellule.

1.4.1 Biogenèse des exosomes dépendante des protéines escortes

1.4.1.1 Vue d'ensemble et historique de découverte

La voie des *Endosomal Sorting Complex Required for Transports* (ESCRTs) peut être vue comme un ensemble de protéines associées en complexes qui travaillent à la reconnaissance d'une cargaison et à la déformation de la membrane pour la formation d'ILVs intégrant cette cargaison. La voie des ESCRTs permet la formation des MVBs, étape clé de livraison d'une protéine au lysosome des cellules eucaryotes pour dégradation. Les MVBs ont été découverts dans les années 1950 par George Palade (Figure 1.4a) et Keith Porter (Figure 1.4b) lorsqu'ils rapportent l'observation de « grandes vésicules avec de plus petites vésicules à l'intérieur » en microscopie électronique [44, 45].

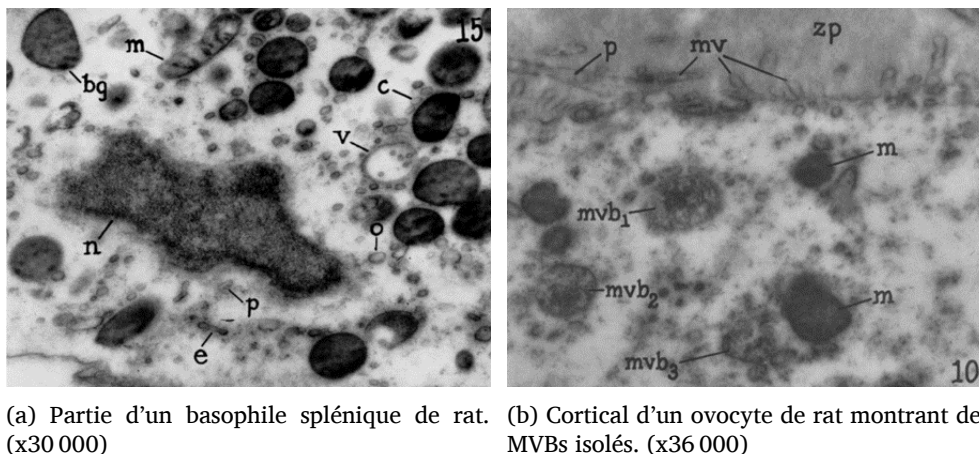


FIGURE 1.4 – Premières descriptions de MVBs en TEM par PALADE et SOTELO et PORTER
Sur ces images les MVBs sont nommés *v* ou *mvb*, les mitochondries sont notées *m*

À la fin des années 1970, Stanley Cohen et ses collègues observent des phénomènes de tri du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans les ILVs intra-endosomales, avec une structure pour le moins similaire aux observations de Porter et Palade [46]. Malgré ces premières descriptions, la machinerie responsable de la biogenèse des MVBs n'a été identifiée que récemment grâce à une série de travaux menés chez la levure sur des souches mutées sur les protéines VPS de classe E (*Vacuolar Protein Sorting*). Les quatre complexes protéiques cytoplasmiques ESCRT-0, ESCRT-I, ESCRT-II et ESCRT-III sont constitués d'au moins treize protéines VPS de classe E très conservées durant l'évolution de la levure à l'homme. Le complexe ESCRT-I est caractérisé en 2001, et semble permettre le routage d'une protéine ubiquitinée vers l'endosome pour engager un tri vers le MVB [47]. Un an plus tard, deux études publiées en *back-to-back* dans *Developmental Cell* identifient les complexes ESCRT-II et ESCRT-III comme acteurs

critiques de la livraison d'une protéine ubiquitinée à la vacuole de levure (organelle unique fonctionnellement équivalente au lysosome eucaryote) [48, 49]. Ces études ont été précédées en 1997 et 1998 par l'identification, par la même équipe, de l'*ATPases associated with various cellular activities* (AAA ATPase) Vps4. Vps4 est nécessaire pour la livraison de la protéine cible à la vacuole de la levure [50, 51].

Cet ensemble d'études a permis de définir les protéines de la famille ESCRT comme la machinerie minimale permettant la séquestration de protéines et la déformation de la membrane limitant les endosomes vers l'intérieur pour générer des ILVs ou futurs exosomes. La description de cette voie nous amène à détailler les protéines membres de la voie ESCRT (Tableau 1.3), les protéines prises en charges et les lipides membranaires ciblés lors de la déformation de cette dernière.

1.4.1.2 Structures et fonctions des sous-unités composants les complexes ESCRT

Selon le modèle consensuel simplifié, le complexe ESCRT-0 reconnaît et séquestre les protéines transmembranaires ubiquitinées dans la membrane endosomale, tandis que les complexes ESCRT-I et ESCRT-II semblent être responsables de la déformation membranaire et du bourgeonnement des ILVs. Enfin les composants ESCRT-III entraînent ensuite la scission des vésicules.

ESCRT-0

Le complexe ESCRT-0, hétérodimère HRS/STAM, est nécessaire à la sélection des protéines de la membrane plasmique dans le MVB. ESCRT-0 lie et regroupe les protéines ubiquitinées à charger dans les MVBs. Il y a ensuite recrutement de clathrin, d'ubiquitine ligases et d'enzymes de type dé-ubiquitinase. HRS possède un domaine double-face de liaison à l'ubiquitine ou chaque motif peut capturer jusqu'à cinq motifs ubiquitines, permettant la liaison de forte affinité aux motifs de poly-ubiquitination et/ou l'agrégation spatiale de protéines à orienter vers le MVB. Enfin, la forte affinité de HRS pour les Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3) permet l'adressage à l'endosome précoce. Le complexe ESCRT-0 peut, *a priori*, se lier au complexe ESCRT-I/ESCRT-II par une interaction entre HRS et TSG101.

ESCRT-I

Le complexe ESCRT-I est un hétérotétramère comprenant TSG101 (VPS23), VPS28, VPS37, hMVB12. Il se lie au complexe ESCRT-II dans la formation d'un supercomplexe de *ratio* 1 :1 à la surface membranaire. La sous-unité TSG101 inclut le domaine *Ubiquitin E2 variant* (UEV) qui permet la liaison au complexe ESCRT-0, à la protéine Gag de certains virus et aux protéines ubiquitinées. La hMVB12 possède aussi un site de liaison aux protéines ubiquitinées en C-terminale. Enfin, la sous-unité VPS28 possède un domaine de liaison au complexe ESCRT-II.

ESCRT-II

Le complexe ESCRT-II est un hétérotétramère en Y au *ratio* 1 :2 :1 des sous-unités EAP30, EAP20 et EAP45. Il s'agit d'un partenaire essentiel du complexe ESCRT-I dans la biogenèse

du MVB et la formation des ILVs par bourgeonnement interne. De plus, le complexe ESCRT-II est probablement le plus important des deux partenaires car sa surexpression en cas de défaut du complexe ESCRT-I permet de conserver la fonctionnalité globale sans que la réciproque ne soit vraie [49]. Les protéines EAP30 et EAP45 possèdent une importante surface d'interaction réciproque probablement nécessaire à leur repliement et leur stabilité. EAP45 possède un domaine *GRAM-Like Uiquitin-binding in EAP45* (GLUE) qui lie préférentiellement les PIP3 mais peut aussi interagir avec d'autres phosphoinositides et avec les motifs ubiquitines. Enfin, EAP45 semble être le pont d'interaction avec le complexe ESCRT-I, sans que cela ne soit encore parfaitement établi.

ESCRT-III

Le complexe ESCRT-III est un hétérotétramère s'assemblant dans l'ordre CHMP6, CHMP4, CHMP3, CHMP2. Les sous-unité CHMP1 et CHMP5 semblent n'être qu'accessoires et s'assemblent au tétramère aux stades tardifs. Cependant la sous-unité CHMP1 possède un domaine spécialisé *MIT-Interacting Motif* (MIM) nécessaire pour l'association à SKD1, dont l'action dans la machinerie de recyclage sera décrite ci-dessous. Ce domaine MIM permet aussi la liaison aux domaines *Microtubule Interacting and Transport domain* (MIT) des enzymes spastin des microtubules. Enfin, CHMP4 est responsable de la liaison au domaine Bro1 de ALIX facilitant le bourgeonnement membranaire [52].

SKD1-LIP5

Le complexe SKD1/LIP5 joue un rôle clé dans le désassemblage du complexe ESCRT-III lié à la membrane permettant son recyclage vers le pool cytosolique. La fonction AAA ATPase permet la solubilisation des sous-unités de ESCRT-III en hydolysant l'ATP.

SKD1 semble exister majoritairement sous forme dodécamérique et plus rarement sous forme tétradécamérique. La forme dodécamérique consiste en deux anneaux hexamériques distincts. L'anneau inférieur semble présenter un pore de taille plus restreinte que l'anneau supérieur conférant à la structure une forme d'entonnoir grossier. Les sous-unité protéiques du complexe ESCRT-III sont physiquement en contact avec ce pore durant le désassemblage du complexe ESCRT sans que l'on sache de manière certaine si ces protéines le traversent.

LIP5 est un dimère s'associant à SKD1 *via* le domaine *VPS4-SBP1-LIP5* (VSL) de ce dernier. Cette liaison favorise l'oligomérisation de SKD1, son activité ATPasique et la liaison au complexe ESCRT-III. De plus, LIP5 possède deux domaines MIT connectés à la région VSL permettant l'interaction avec les sous-unités du complexe ESCRT-III, notamment CHMP5. Cette interaction forte LIP5/CHMP5 présuppose un rôle d'adaptateur de LIP5 entre SKD1 et le complexe ESCRT-III [53].

ALIX/Bro1

ALIX possède une structure tripartite avec un domaine N-terminal (Bro1), un domaine central en V et un domaine C-terminal *Prolin Rich Domain* (PRD). Le domaine Bro1 permet la liaison à la région C-terminale de CHMP4 du complexe ESCRT-III. Le domaine en V est responsable de la possible dimérisation de ALIX. Enfin, la région PRD permet l'interaction avec de

nombreux partenaires protéiques : CEP55 qui est une protéine du *midbody*, ALG-2 qui est une protéine de l'apoptose, et aux protéines du complexe ESCRT-I. Ce grand nombre d'interactions possibles laisse supposer un rôle de pont de ALIX entre les voies du MVB, de l'endocytose, du cytosquelette, et de l'apoptose.

D'un point de vue fonctionnel, le complexe ESCRT-0 (HRS-STAM) lie l'ubiquitine, puis se lie directement aux membranes des endosomes par l'interaction du domaine FYVE de HRS avec le PIP3 spécifique de l'endosome. Par la suite, le complexe ESCRT-I est recruté par interaction entre le motif PSAP de HRS et le domaine UEV de la sous-unité TSG101. ESCRT-I recrute à son tour ESCRT-II et finalement ESCRT-II recrute les sous-unités ESCRT-III, qui peuvent former des filaments polymériques à la surface des endosomes. L'AAA ATPase VPS4 est recrutée pour dissocier les ESCRTs de la membrane endosomale, permettant ainsi à ces protéines d'être recyclées. La cargaison ubiquitinée passe successivement d'un complexe ESCRT à l'autre, se liant d'abord aux domaines UIM (*ubiquitin-interacting*) de HRS et STAM (ESCRT-0), puis au domaine UEV de TSG101 (ESCRT-I) et enfin au domaine de l'EAP45 (ESCRT-II), où la cargaison ubiquitinée semble être dé-ubiquitinée avant d'être triée dans l'ILV en formation, probablement avec l'aide du complexe ESCRT-III et des protéines qui y sont associées.

Cette machinerie que nous venons de décrire, permet la mise en place d'un remodelage des membranes inhabituel dans les processus de biologie cellulaire. Les complexes ESCRT-I et ESCRT-II dirigent un bourgeonnement interne, c'est-à-dire de direction opposé au cytosol, en stabilisant le pied du bourgeon sans le revêtir ni y être inclus. Le complexe ESCRT-III clive le pied du bourgeon sur la face cytosolique. Ce clivage par le ESCRT-III est crucial dans la mise en place des MVBs mais aussi dans le bourgeonnement viral, la [cytokinèses](#) et probablement dans les phénomène d'[autophagies](#).

Même si cette machinerie des ESCRTs est suffisante à la formation des MVBs elle semble ne pas être nécessaire. Les travaux de Stuffers *et al.*, publiés en 2009, indiquent que la déplétion simultanée par siRNA des protéines ESCRTs HRS, TSG101, EAP30 et CHMP3 ne supprime pas totalement la formation des ILVs. La morphologie des endosomes et des voies d'endocytose est altérée mais les MVBs restent parfaitement différenciés et fonctionnels. Il existe donc nécessairement des voies de formation des MVBs et de leurs ILVs indépendantes des protéines escortes. Par conséquent, plusieurs mécanismes pourraient agir de façon concomitante ou séquentielle lors de la formation des MVB, permettant ainsi le tri de diverses cargaisons aux différentes étapes de maturation du MVB; alternativement ou de manière concomitante, des sous-populations distinctes de MVB peuvent exister et peuvent être ciblées par différents mécanismes.

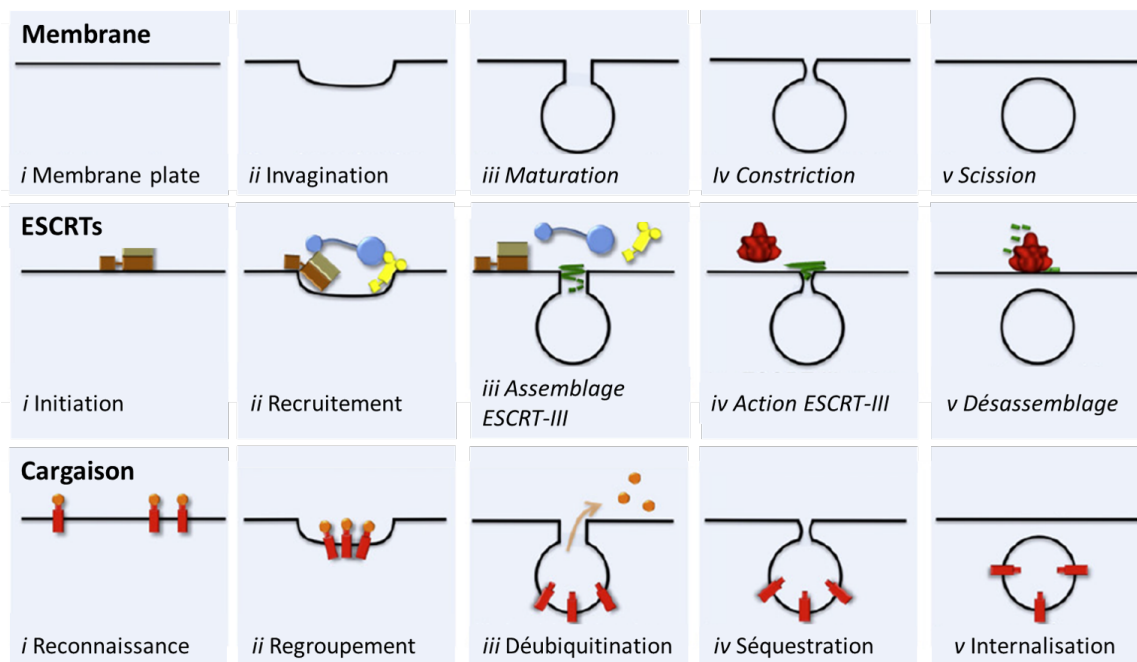


FIGURE 1.5 – Modèle du bourgeonnement des vésicules induit par les complexes ESCRT

Partie supérieure : point de vue de la membrane. Il existe cinq stades distincts de bourgeonnement des vésicules intraluminales. Une membrane plate (i) est invaginée (ii) et mûrit en une vésicule qui est encore attachée à la membrane limitante par une région « pied » (iii). Le pied peut subir une constriction (iv) et un événement de scission (v) pour libérer la vésicule bourgeonnante.

Partie du milieu : point de vue des protéines ESCRTs. ESCRT-0 initie la formation de la vésicule en engageant la cargaison ubiquitinée (i), jusqu'à ce qu'elle soit séquestrée et prise en charge par ESCRT-III (iv et v). Les complexes ESCRT-I et ESCRT-II se lient entre eux et lient les cargaisons créant des zones d'enrichissement (ii). ESCRT-II recrute le complexe ESCRT-III (iii), qui entraîne le bourgeonnement des vésicules (iv) et est désassemblé par le complexe Vps4-Vta1 (v).

Partie inférieure : point de vue de la cargaison. Les protéines ubiquitinées sont d'abord reconnues par ESCRT-0 (i) et regroupées par les complexes ESCRT-0, -I et -II (ii). L'assemblage du complexe ESCRT-III recrute la machinerie de dé-ubiquitination (iii) et séquestre la cargaison dans la vésicule naissante (iv). Cette cargaison sera finalement sur la face interne de la vésicule bourgeonnante (v).

Adapté de HENNE, BUCHKOVICH et EMR[54]

TABLEAU 1.3 – Complexes ESCRTs et sous-unités associées

Complexe	Métazoaires	Levure	Domaines fonctionnels	Activité dans le complexe	Rôle propre
ESCRT-0	HRS	Vps27	VHS, FYVE, UIM, DUIM,PTAP,GAT, clathrin binding	Regroupe les protéines ubiquitinées	Lie : PIP3s membranaires, ESCRT-1, Ub, clathrin
	STAM1,2	Hse1	VHS,UIM,SH3,GAT	Regroupe les protéines ubiquitinées	Lie Ub et Déubiquitinases
ESCRT-I	TSG101	Vsp23	UEV, domaine riche en proline	Bourgeoisement de la membrane	Lie Ub et ESCRT-0
	VPS28	Vps28	Motif C-terminal	Bourgeoisement de la membrane	Lie ESCRT-II
	VPS37A,B,C,D	Vps37		Bourgeoisement de la membrane	Lie ESCRT-III et IST1
	MVB12A,B	Mvb12	Liaison Ub en C-terminal	Bourgeoisement de la membrane	Stabilise les oligomère ESCRT-I, lie Ub et ponte les autres sous-unités
ESCRT-II	EAP30 (VPS22)	Vps22		Bourgeoisement de la membrane	Liaison membranaire
	EAP20 (VPS25)	Vps25		Bourgeoisement de la membrane	Recrute CHMP6
	EAP45 (VPS36)	Vps36	GLUE	Bourgeoisement de la membrane	Lie PIP3 membranaires, Ub et ESCRT-I
ESCRT-III	CHMP6 (VPS20)	Vps20	MIM2	Scission membranaire	Initie assemblage ESCRT-III, Initie la scission membranaire, recrute VPS4
	CHMP4A,B,C (SNF7A,B,C)	Vsp20	MIM2		Guide principal de la scission mem- branaire, Lie le domaine Bro1
	CHMP3 (VPS24)	Vps24	MIM1		Achève la scission membranaire, re- crute AMSH
	CHMP2A,B (VPS2A,B)	Vps2	MIM1		Recrute SKD1 et initie le désassem- blage

TABLEAU 1.3 – (Suite)

Complexe	Métazoaires	Levure	Domaines fonctionnels	Activité dans le complexe	Rôle propre
Partenaires ESCRT-III	CHMP1A,B (DID2A,B)	Vps (Did2)	MIM1	Régule la scission membranaire et le désassemblage	
	CHMP5	Vps60		Régule la scission membranaire et le désassemblage	Lie LIP5
	IST1	Ist1	MIM1 et MIM2	Régule la scission membranaire et le désassemblage	Lie SKD1, LIP5, CHMP1, ESCRT-I
	CHMP7		MIM1 et MIM2	Régule la scission membranaire et le désassemblage	Ponte 2 ESCRT-III, lie CHMP4B et la désubiquitineuse UBPY
Vps4-Vta1	SKD1 (VPS4A,B)	Vps4	MIT, AAA	Désassemblage ESCRT-III et fonction AAA + ATPase	
	LIP5 (VTA1)	Vta1	MIT,DSL		Lie SKD1 et les motifs MIM, désassemblage ESCRT-III
Bro1/ALIX	ALIX (AIP1)	Vps31 (Bro1)	Bro1, V, PRD	Modulation des complexes ESCRT	Recrute CHMP4 et désubiquitineuses, Adaptateur de CEP55 (<i>Midbody</i>)

1.4.2 La voie rapide du complexe ALIX/Synténin/Syndécan

La voie canonique des ESCRTs peut être rejointe par la voie Synténin/Syndécan lors de l'interaction avec la protéine ALIX, dont nous avons décrit ci-dessus le lien possible avec la protéine CHMP4 du complexe ESCRT-III. La **synténin** possède deux domaines PDZ entourés d'un domaine de cent acides aminés en N-terminal et d'un court domaine C-terminal. Ces domaines PDZ sont nécessaires pour l'interaction de **synténin** avec les protéines **syndécans** (SDC1-4) et pour son recrutement à la membrane. Le domaine N-terminal de **synténin** est capable d'une interaction directe avec ALIX grâce à la présence de trois domaines LYPX_nL, homologues des domaines LYPLTSL et LYPDL identifiés comme permettant la liaison respective des virus HIV et *Equine Infectious Anemia* (EIA) à ALIX [55]. Cette interaction **synténin**/ALIX se fait sur la phénylalanine 676 du domaine en V de ALIX. Cette liaison **synténin**/ALIX permet la formation d'un complexe tripartite **syndécans/synténin**/ALIX. Ce complexe permet l'intégration de protéines liées par les **syndécans** aux ILVs par leur regroupement. De plus, ce complexe joue un rôle de support du processus de bourgeonnement interne qui mène à la formation des ILVs. Au final, ALIX liant plusieurs protéines ESCRTs, l'interaction synténine-ALIX permet la redirection des syndécans et de leurs ligands vers la machinerie de formation des ILVs des complexes ESCRTs.

Par ailleurs, d'autres travaux ont démontré un rôle de l'héparanase comme un modulateur de la voie syndécan-synténin-ALIX en favorisant le bourgeonnement de la membrane endosomale, et la biogénèse des exosomes en coupant les chaînes héparan-sulfates des syndécans. L'héparanase est le seul enzyme capable de cliver les résidus héparane-sulfates intracellulaires en fragments courts de dix à vingt résidus [56]. Il s'agit d'une endoglucosidase sécrétée comme précurseur inactif, la prohéparanase. Celle-ci est endocytée après liaison à la protéine *Low density lipoprotein Receptor-related Protein 1* (LPR1), ou au récepteur *Mannose-6-Phosphate Recepteur* (MPR). Dans les endosomes tardifs et les lysosomes, la prohéparinase perd un fragment de 6 kDa et devient un enzyme actif hétérodimérique composé d'un fragment de 8 kDa et d'un fragment de 50 kDa. Indépendamment de son activité enzymatique de clivage des chaînes héparan-sulfates, l'héparanase est capable d'activer plusieurs voies de transduction de signal, entraînant une modulation de l'expression génique, et une amélioration de la survie et de la migration cellulaire. Pour ce qui est de la synthèse des exosomes, l'héparanase stimule spécifiquement, *via* son activité enzymatique, la synthèse d'exosomes contenant des syndécans, la tétraspanine CD63 ou synténine-1 sans affecter la formation des exosomes exprimant la flotillin-1 ou les tétraspanines CD9 et CD81. Lors d'un apport d'héparanase exogène en excès, on observe une augmentation d'environ un tiers de la synthèse habituelle d'exosome par la cellule ciblée [56].

Implication en cancérologie

Ces données viennent parfaitement confirmer les premières preuves apportées par Thompson *et al.* d'une augmentation de la synthèse d'exosomes par les cellules tumorales de myélome multiple, de mélanome et de cancer du sein lorsqu'elles sur-expriment l'héparanase [57].

1.4.3 Biogenèse des exosomes dépendante des tétraspanines

Les tétraspanines forment une superfamille de protéines à quatre domaines transmembranaires. Chez l'Homme on en dénombre actuellement trente-trois, dont CD9, CD63, CD81, CD82 et CD151 qui ont la plus large distribution tissulaire. Ces protéines participent à de nombreux processus cellulaires : activation cellulaire, adhésion, différenciation, invasion tumorale, *etc.* A la surface cellulaire, les tétraspanines s'organisent en micro-domaines fonctionnels appelés *Tetraspanin-Enriched Microdomains* (TEMs). Ce sont des protéines de 200 à 300 acides aminés contenant quatre à huit cystéines extracellulaires, dont deux sont incluses dans des motifs CCG situés 28 à 47 résidus après le troisième domaine transmembranaire (Figure 1.6). Ces molécules présentent de courtes queues amino- et carboxy-terminales, une courte boucle (ECL1) entre les régions transmembranaires TM1 et TM2, une courte boucle intra-cytoplasmique (ICL) entre TM2 et TM3 et une longue boucle extracellulaire (ECL2) entre TM3 et TM4. La région constante de la boucle ECL2 est responsable de l'homodimérisation des tétraspanines, tandis que la région variable permet l'association aux protéines partenaires. Les domaines transmembranaires TM1, TM3 et TM4 possèdent trois acides aminés polaires. Quelques-unes des tétraspanines subissent des modifications post-traductionnelles comme la N-glycosylation et/ou la palmytylation des résidus cystéines proches de la membrane. Cette palmytylation a lieu dans le Golgi et permet l'organisation et la formation des TEMs. En lien probable avec la fonction d'organisation des domaines TEMs dans la membrane plasmique cellulaire les tétraspanines sont retrouvées fortement enrichies dans les ILVs. Ainsi de nombreux exosomes portent des tétraspanines à leur surface : CD63, CD9, CD81, CD82, *etc.* [58]. En effet, plusieurs tétraspanines possèdent des motifs tyrosine impliqués dans le tri vers l'endosome précoce ou dans l'internalisation de complexes protéiques membranaires vers les ILVs.

Le trafic intracellulaire de CD63 a été le mieux étudié. Cette tétraspanine possède un motif GYEVN en C-terminal pouvant interagir avec les sous-unités $\mu 4$, $\mu 2$, $\mu 3a$ et $\mu 3b$ du complexe *Adaptor Protein* (AP). Cette interaction relie les tétraspanines aux voies d'endocytoses médiées par les puits de clathrine. De plus, ce motif GYEVN permet à CD63 de passer directement du compartiment golgien à l'endosome. Le CD63 présente un second motif tyrosine : Yxx ϕ (avec ϕ un acide aminé hydrophobe et x un acide aminé quelconque) partagé avec douze autres tétraspanines (Tableau : 1.4). Ce motif permet aussi le lien avec les complexes APs. Cependant, pour près de la moitié d'entre elles, comme par exemple la TSPAN8, ce motif Yxx ϕ est situé trop proche du TM4 et de la membrane plasmique pour permettre une interaction correcte avec la voie des clathrines. Ces motifs tyrosines permettent l'internalisation des tétraspanines, et de leurs partenaires au sein des TEMs, vers les ILVs contenues dans les MVBs [59]. Il existe un dernier motif, dit dileucine, qui permet de rejoindre la voie des clathrines par une interaction avec la protéine AP-3.

Enfin, il a été démontré l'existence d'une interaction directe entre CD63 et synténine-1 à la membrane plasmique ou dans les vésicules intracellulaires. Le fait que ce site d'interaction soit très proche de celui nécessaire à la liaison avec le complexe AP laisse à penser que ces phénomènes sont probablement mutuellement exclusifs [60].

TABLEAU 1.4 – Motifs putatifs de tri partagés par les tétraspanines
Les résidus acides aminés essentiels à la définition du signal de tri sont mis en gras.

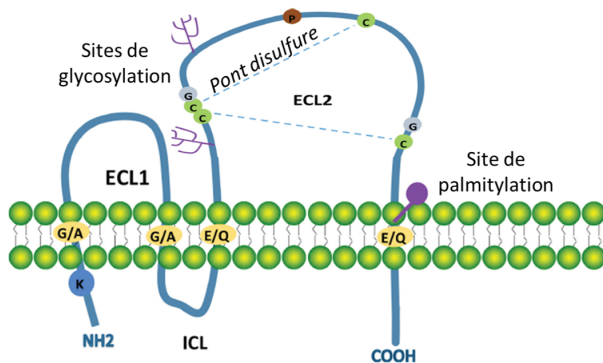


FIGURE 1.6 – Structure schématique générales des tétraspanines

Motif de type Yxx ϕ	
CD151	TM4-CCYRSLKLEHY
CD63	TM4-KSIRSGYEVM
CD231	TM4-CCLSRFITANQYEMV
TSPAN-8	TM4-YCQIGNK
CD37	TM4-LCRNLDHVYNRLARYR
CD82	TM4-LCRHVHSEDYSKVPKY
TSPAN-1	TM4-YCNLQ
TSPAN-3	TM4-CRRSRDPAYELLITGGTYA
TSPAN-4	TM4-TMYCQVVKADTYCA
TSPAN-6	TM4-YCLSRITNNQYEIV
UP1a	TM4-(Y)-TML
NET-7	MPRGDSEQVRYCARFSYLWLKF-TM1
TM4-B	MAEIHTPYSSLKK-TM1
Motif de type dileucine	
TSSC6	TM4-22-QPQEPSLLRC-22
CD231	MASRRMETKPVITCLKT-TM1
OCUL	MEEGERSPLLSQ-66-TM1

Implication pratique

Les tétraspanines, notamment CD63, CD9 et CD81 sont des marqueurs trop communément utilisés pour caractériser spécifiquement les exosomes [61, 62]. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que dans certains types cellulaires, comme le lymphocyte B, les tétraspanines CD9 et CD81 sont aussi fortement exprimées à la membrane plasmique et se retrouvent, dès lors, aussi à la surface des ectosomes.

1.4.4 Biogenèse des exosomes dépendante des céramides

Les élégants travaux de Trajkovic *et al.* de 2008 ont montré que la diminution d'expression des protéines HRS, TSG101 ou ALIX, pivots des complexes ESCRT, n'a aucune incidence sur le bourgeonnement interne des phospholipoprotéines et leur colocalisation avec la protéine *Lysosomal-Associated Membrane Protein 1* (LAMP1). Ce transport intra-endosomal des phospholipoprotéines est ESCRT-indépendant. De plus, la diminution d'expression de TSG101 et de ALIX ou la transfection d'un allèle SKD1 dominant-négatif n'a aucun impact sur la présence de ces phospholipoprotéines dans les exosomes. Il existe donc un mécanisme de formation des exosomes indépendant de la machinerie ESCRT, permettant la synthèse d'exosomes qui sont, par rapport à la membrane plasmique cellulaire, enrichis en cholestérol et en sphingolipides (SM et céramides) mais appauvris en PC [63]. Ces travaux fournissent les preuves d'une voie alternative de tri des protéines dans les MVBs, qui est indépendante de la machinerie escorte mais semble dépendre de micro-domaines membranaires pour la ségrégation de protéines cibles dans la membrane endosomale. Ces micro-domaines peuvent contenir des concentrations élevées de sphingolipides à partir desquelles des céramides sont formées. La céramide peut induire la coalescence de micro-domaines en domaines plus larges, ce qui en favorise le bourgeonne-

ment. En effet, la structure en forme de cône des céramides pourrait induire une courbure négative spontanée en créant une différence de surface entre les feuilletts de la membrane. Par ailleurs, un autre lipide en forme de cône, le Bis(Monoacylglycero)Phosphate/LysoBisPhosphatidic Acid (BMP/LBPA), induit la formation de vésicules internes dans les liposomes. Ce lipide, absent des exosomes, peut réguler la biogenèse et la dynamique des ILVs le long de la voie de dégradation lysosomiale [64]. A l’opposé, les céramides semblent être utilisées pour la génération d’une autre population d’ILVs qui n’est pas destinée au transport vers les lysosomes mais qui est sécrétée en tant qu’exosomes.

Enfin, il a été montré que le traitement de vésicules géantes constituées d’une mixture de PC/SM par la SMase induit la formation de domaines de céramides. Ces domaines présentent une tendance naturelle à confluer pour former des macro-domaines riches en céramides qui s’invagineront pour former des vésicules [65, 66].

1.5 Libération des exosomes

Les MVBs sont majoritairement destinés à fusionner avec le lysosome, ou dans une certaine mesure avec l’autophagosome, pour la dégradation du contenu de leur lumière. Cependant, puisqu’un certain nombre des ILVs est excrété dans l’espace extracellulaire sous forme d’exosomes, il existe des mécanismes permettant la fusion des MVBs avec la membrane plasmique. La régulation de la balance dégradation/sécrétion des MVBs reste à ce jour peu étudiée. Un premier niveau de régulation de cet équilibre est probablement imposé par les machineries de tri des MVBs. Les différents partenaires de la machinerie ESCRT ont divers effets sur la sécrétion des exosomes; par exemple, l’axe syndécan-synténin-ALIX semble être strictement limité à la sécrétion d’exosomes [55].

1.5.1 Généralités sur le transport vésiculaire intra-cellulaire

En général, le transport intracellulaire implique l’association des organelles avec le cytosquelette (actine et microtubules), les moteurs moléculaires (dynéine, kinésine et myosine) et des commutateurs moléculaires (les petites GTPases). Ainsi, les GTPases de la famille Rab régulent finement les transports des vésicules intra-cellulaires le long des voies d’endocytose et de sécrétion dépendantes de l’actine et des microtubules [67]. Ces Rab GTPases sont associées de manière réversible aux membranes par des groupes hydrophobes géranylgeranyle qui sont attachés à un ou, dans la plupart des cas, deux résidus cystéines carboxy-terminal. Grâce à leurs interactions indirectes avec les composants d’enveloppe, les moteurs moléculaires et les *Soluble NSF-Attachment protein Receptors* (SNAREs), les Rab GTPases servent d’organisateur à presque tous les processus de trafic membranaire dans les cellules eucaryotes.

La conversion entre les formes liées au GDP et au GTP des Rab implique des modifications conformationnelles majeures dans deux régions variables, appelées *switch I* et *switch II*. L’échange du GDP avec du GTP est catalysé par les *Guanine Nucleotide Exchanges Factors* (GEFs), qui reconnaissent des résidus spécifiques dans les régions *switch* et facilitent la libération du GDP. La forte concentration intra-cytoplasmique en GTP assure une liaison immédiate aux Rab

dès que le GDP est relâché. La conversion du GTP lié aux Rab en GDP se produit par hydrolyse, qui est non seulement médiée par l'activité GTPase intrinsèque de la protéine Rab mais est également catalysée par les *GTPase-activating proteins* (GAPs). D'un point de vue fonctionnel (Figure : 1.7), la Rab GTP liée, forme active, est reconnue par plusieurs protéines effectrices et est reconvertie en forme inactive, liée au GDP. Cette Rab liée au GDP, est reconnue par une protéine d'escorte Rab (REP). La REP présente la Rab à une géranylgeranyltransferase (GGT), qui catalyse la géranylgeranylation de la Rab sur un ou deux résidus cystéine carboxy-terminaux. Les Rab-GDP géranylgeranylés, sont reconnus par les protéines *Rab GDP Dissociation Inhibitor* (GDI), qui régulent le cycle membranaire des protéines Rab. Au finale, le ciblage du complexe Rab-GDI à des membranes spécifiques est médiée par l'interaction avec un facteur de déplacement GDI (GDF) lié à la membrane.

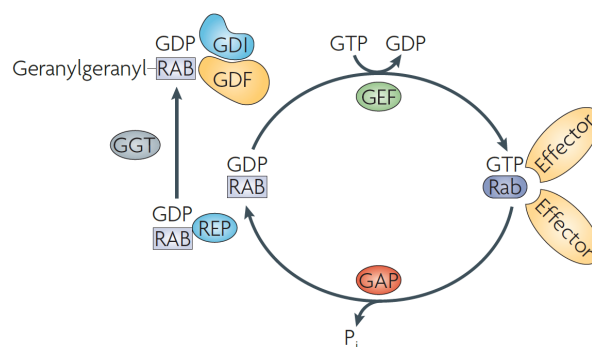


FIGURE 1.7 – Circuit fonctionnel des protéines Rab
Illustration issue de STENMARK [67].

La polarisation des microtubules est organisée par le centrosome, ainsi la circulation des vésicules vers la membranaire plasmique nécessite généralement des moteurs moléculaires à mobilité positive de la superfamille des kinésines. Inversement, les moteurs moléculaires à mobilité négative, tels que la dynéine cytoplasmique, permettent le trafic de vésicules vers la région péricentriolaire. Ces deux types de moteurs dépendants des microtubules sont régulés par des GTPases de la famille Rab. Les kinésines peuvent être des effecteurs directs ou indirects des Rab. Par exemple, la protéine régulatrice de la cytokinèse Rabkinesin 6 est un effecteur direct de la protéine RAB6 localisée au Golgi. Bien que la dynéine n'a pas encore été identifiée comme effecteur direct de Rab, ce moteur moléculaire à mobilité négative est un effecteur indirect de RAB7, qui est localisé sur les endosomes tardifs. La protéine *Rab Interacting Lysosomal Protein* (RILP), qui est l'effectrice de RAB7, permet le trafic des endosomes tardifs par le recrutement d'une sous-unité du complexe Dynactin, qui est associé à la dynéine. Les multiples façons par lesquelles les Rab GTPases s'associent aux protéines motrices reflètent très certainement le rôle important de ces protéines dans la fixation de la bonne vésicule au bon moteur.

1.5.2 Transport intracellulaire des MVBs

Différentes stratégies de dépistage ont mis à jour le rôle de plusieurs protéines Rab dans la sécrétion des exosomes. Les protéines RAB11 et RAB35 ont été décrites comme étant associées au tri précoce et au recyclage des endosomes, tandis que RAB27A et RAB27B semblent associées

aux endosomes tardifs et au compartiment sécrétoire [67]. Cependant, dans la lignée cellulaire humaine RPE1, les protéines RAB11 ou RAB35 sont nécessaires pour la sécrétion d'exosomes chargés de toxine anthrax [68]. Par ailleurs, dans un criblage par *shRNA* de différentes protéines RAB dans les cellules HeLa-CIITA effectué par Théry *et al.*, les déplétions de RAB5A, RAB9A, RAB2B, et de RAB27A et RAB27B, ont efficacement diminué la sécrétion des exosomes, alors que la déplétion de RAB11A ou RAB7 n'a pas induit de modification de leur sécrétion [69]. Cette absence d'implication de RAB7 a été au moins partiellement remise en cause en ce qui concerne la sécrétion des exosomes contenant le complexe Synténine-ALIX par des cellules MCF-7 [55]. *A contrario*, l'implication de RAB27A dans la sécrétion de vésicules a ensuite été confirmée dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales : mélanome murin [70], carcinome mammaire [71], et cellules de carcinome épidermoïde humain [72]. Ces protéines Rab fonctionneraient dans l'amarrage des MVBs à la membrane plasmique, ce qui est nécessaire pour la fusion éventuelle des deux membranes qui permettra la sécrétion des vésicules présentes dans ce compartiment.

1.5.3 Fusion des MVBs avec la membrane plasmique

La dernière étape de la sécrétion des exosomes nécessite la fusion des MVBs avec la membrane plasmique pour libérer les ILVs sous forme d'exosomes. Or, la première preuve d'une fonction des Rab-GTPases dans le trafic membranaire était l'observation que la mutation de la Rab-GTPase de levure Sec4 provoque l'accumulation de vésicules dérivées du trans-Golgi qui sont normalement destinées à la membrane plasmique. Cela a mis en exergue la possibilité que les Rab GTPases puissent intervenir dans l'amarrage et la fusion des vésicules. L'étude des mécanismes d'action de Sec4 est un bon exemple de la façon dont les Rab-GTPases contrôlent la fusion membranaire en recrutant des complexes d'attachement qui forment des contacts à longue distance entre la vésicule transportée et la membrane acceptrice. Dans sa forme liée au GTP, Sec4 interagit avec Sec15, une sous-unité du complexe octamérique d'exocytose. Une partie de ces sous-unités se lie aux Rho-GTPases de la membrane plasmique, permettant ainsi de lier les vésicules Sec4-positives à la membrane acceptrice.

RAB5 est essentielle pour les fusions homotypiques de l'endosome précoce et les fusions hétérotypiques des vésicules d'endocytose à l'endosome précoce. RAB5 s'est avéré être un excellent modèle pour comprendre comment les Rab-GTPases coopèrent avec les autres composants responsables de l'amarrage et de la fusion des vésicules dont les protéines SNAREs. Un premier indice était la découverte par Stenmark *et al.* qu'une mutation perte de fonction sur de RAB5 stimule la fusion homotypique des endosomes précoces et provoque la formation d'endosomes géants, indiquant que la forme de RAB5 liée au GTP est celle impliquée dans la fusion des endosomes [73]. Dans la suite de ces travaux, il a été montré qu'un large panel de protéines effectrices interagissent avec la forme active de RAB5 et coopèrent pour la fusion des membranes de l'endosome. C'est notamment le cas pour les deux facteurs d'attache *Early Endosome Antigen 1* (EEA1) et Rabenosyn 5 [74, 75]. EEA1 forme un dimère à enroulement parallèle et possède à la fois des sites de liaison à RAB5 amino- et carboxy-terminaux. Ce constat en fait un candidat plausible pour un lien homotypique entre les vésicules RAB5-positives. L'action de RAB5 dans l'amarrage et la fusion se produit à deux niveaux : une interaction directe entre

rabenosyn 5 et la protéine VPS45, membre de la famille des régulateurs SNAREs, et l'autre par des interactions directes de EEA1 et rabenosyn 5 avec les protéines SNAREs endosomales (syntaxine 6, syntaxine 7 et syntaxine 13). La manière dont ces interactions régulent l'amarrage et la fusion reste une question ouverte. Cependant, la reconstitution protéo-liposomiale induite par des SNAREs spécifiques et des effecteurs RAB5, a récemment été décrite et démontre une coordination de la fusion médiée par SNARE par un Rab et ses effecteurs [76]. Ce système devrait permettre une dissection précise des relations spatiotemporelles entre les Rab-GTPases, Sec1 et les protéines SNAREs dans la fusion membranaire.

De nombreuses protéines membres des complexes SNAREs jouent des rôles divers dans la fusion des bicouches lipidiques. Les protéines SNAREs : SNAP-23, VAMP-7 et VAMP-8 sont impliquées dans la fusion des lysosomes sécrétoires avec les membranes plasmiques dans de nombreux types de cellules [77-79]. Cependant, les SNAREs n'interviennent pas nécessairement dans la fusion des MVBs avec les membranes plasmiques pendant la sécrétion d'exosomes. De même, alors que VAMP7 est essentiel pour la libération de vésicules extracellulaires contenant de l'acétylcholinestérase dans les cellules érythroleucémiques K562 [80], l'inhibition de VAMP7 dans les cellules MDCK altère la sécrétion lysosomale mais pas la libération d'exosomes [81]. Enfin, plus récemment, la protéine R-SNARE YKT6 s'est révélée nécessaire pour la sécrétion d'exosomes portant le morphogène WNT3A dans les cellules HEK293 [82].

Cette hétérogénéité des exigences pour les machines d'amarrage et de fusion suggère une coexistence de différents compartiments multi-vésiculaires dans la cellule.

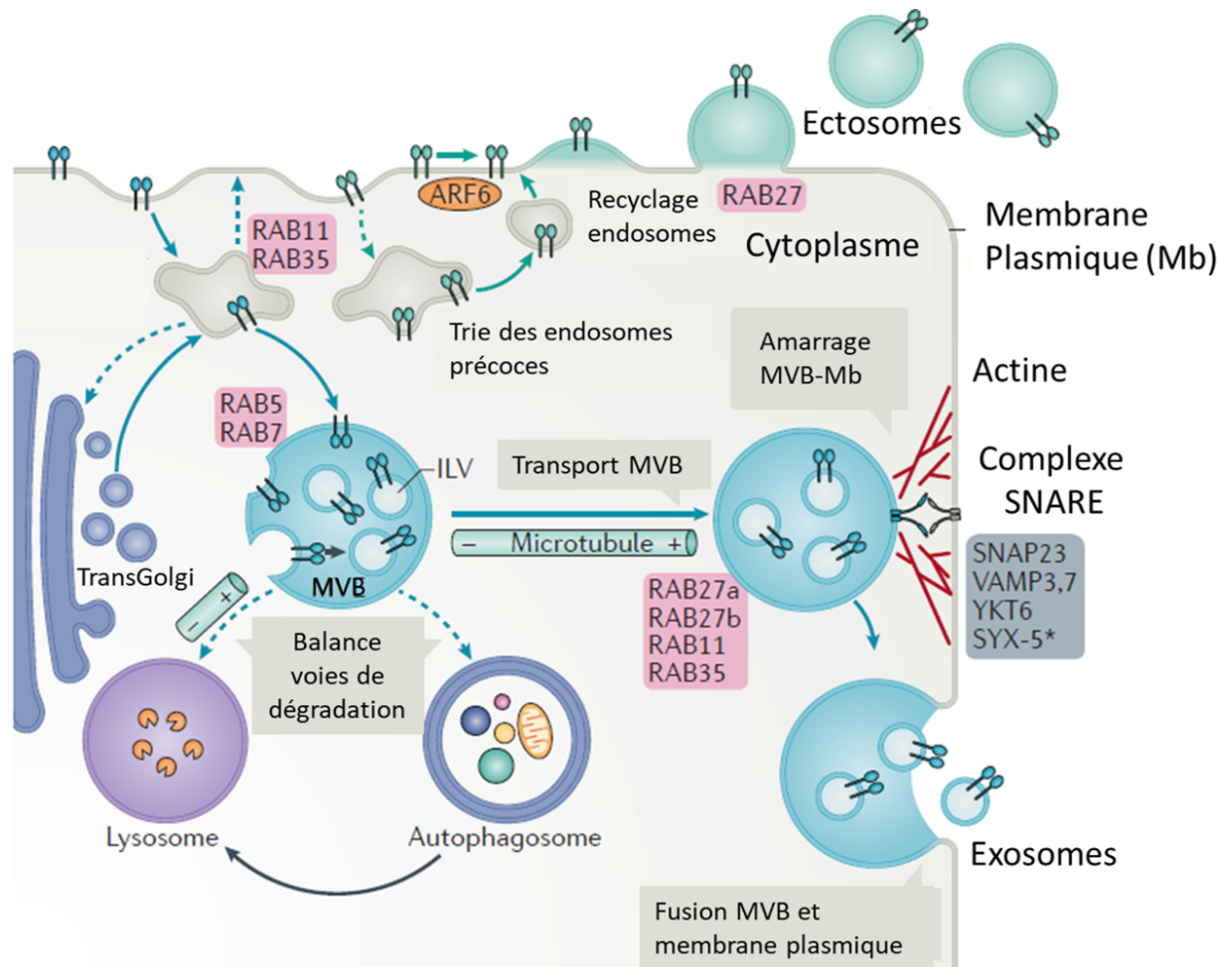


FIGURE 1.8 – Interdépendance des voies de trafic intracellulaire dans la génération de vésicules extracellulaires

La génération de vésicules extracellulaires nécessite la régulation de multiples étapes du trafic intracellulaire qui influencent le ciblage des cargaisons vers le site de biogenèse des vésicules extracellulaires et, pour les exosomes, les MVBs d'où proviennent ces vésicules. Les cargaisons ciblées vers les MVBs proviennent de l'endocytose au niveau de la membrane plasmique ou sont directement ciblées sur les MVBs ou sur le tri précoce des endosomes *via* la voie du réseau trans-Golgi. Le transport rétrograde vers le trans-Golgi ou le recyclage vers la membrane plasmique détournera les cargaisons de leur ciblage vers le MVB (flèches pointillées) et donc leur incorporation dans les ILVs. Ces processus de tri sont régulés par diverses GTPases apparentées à RAS (RAB). Une fois arrivés à maturité, les MVBs qui ne sont pas orientés pour dégradation vers les lysosomes ou les autophagosomes sont transportés le long des microtubules jusqu'à la membrane plasmique. À cette étape, l'amarrage et la fusion sont les deux derniers processus requis pour la libération des exosomes. Les RAB, l'actine et les protéines SNAREs sont impliqués dans ces étapes de libération.

Dans le cas de la biogenèse des ectosomes, l'absorption endocyttaire (flèche en pointillés) et le recyclage, diminueront et augmenteront respectivement le ciblage des cargaisons membranaires ou liées à la membrane vers les ectosomes.

ARF6 : Facteur de Ribosylation ADP 6; SNAP23 : Protéine 23 Associée aux SyNaptosomes; VAMP3 : Protéine Membranaire Associée aux Vésicules 3.

Illustration adaptée de NIEL, D'ANGELO et RAPOSO [83].

1.6 Intégration de protéines, lipides et acides nucléiques dans les vésicules extracellulaires.

1.6.1 Intégration des protéines aux vésicules extracellulaires

1.6.1.1 La voie de l'ubiquitination

L'ubiquitination correspond à la conjugaison covalente d'une ou plusieurs molécules d'ubiquitine sur une protéine cible par l'action séquentielle de 3 enzymes spécifiques : une enzyme d'activation de l'ubiquitine (*ubiquitin-activating*) ou E1, une enzyme de conjugaison de l'ubiquitine (*ubiquitin-conjugating*) ou E2, et une enzyme de liaison de l'ubiquitine (*ubiquitin ligase*) ou E3 (Figure 1.9). Cette réaction d'ubiquitination s'effectue par la formation d'une **liaison isopeptidique** entre le groupement carboxyle du résidu glycine en position 76 (G76) de l'ubiquitine et le groupement aminé Epsilon d'une lysine au sein du substrat à ubiquitiner. Il existe d'autres formes d'ubiquitination des protéines sur d'autres résidus aminés tels que les cystéines, les thréonines et les sérines. L'achèvement d'un cycle d'ubiquitination conduit à un substrat mono-ubiquitiné. Ce cycle peut être répété pour former des substrats poly-ubiquitinés. La formation des chaînes d'ubiquitine s'effectue par une **liaison isopeptidique** entre le groupement carboxyle de la G76 d'une molécule d'ubiquitine et le groupement aminé Epsilon d'une lysine de la molécule d'ubiquitine suivante.

L'ubiquitine est une protéine de soixante-seize acides aminés comprenant sept résidus lysine (Lys6, Lys11, Lys27, Lys29, Lys33, Lys48 et Lys63), permettant théoriquement sept types de liaisons homotypiques et une multitude de types de liaisons hétérotypiques. Les protéines cellulaires sont susceptibles d'être ciblées par une grande diversité de signaux d'ubiquitine : mono-ubiquitination, multiples mono-ubiquitinations, ou poly-ubiquitination avec des chaînes d'ubiquitine de longueur variable et constituées de différents types de liaisons. Les modifications par mono-, multi- ou poly-ubiquitination de même que la nature des liaisons définissent le devenir et l'activité des protéines cibles. La mono-ubiquitination, est dans le cas présent le signal qui nous intéresse puisqu'il est impliqué dans la régulation du trafic intracellulaire des protéines vers le MVB. La poly-ubiquitination régule les processus comme l'adressage vers les voies de dégradation par le protéasome, la signalisation cellulaire, ou encore la réparation de l'ADN.

1.6.1.2 Interactions entre protéines ubiquitinées et la voie ESCRT

Le devenir par défaut d'une protéine membranaire, d'un lipide ou d'un fluide internalisé est d'être recyclé au niveau de la surface cellulaire. *A contrario*, le transport d'une protéine en direction du MVB nécessite un signal positif. L'ubiquitination d'une protéine permet sa relocalisation vers les lysosomes depuis de nombreux compartiments cellulaires. Depuis la membrane plasmique, les protéines ubiquitinées seront internalisées. En sortie du Golgi, les protéines ubiquitinées seront orientées vers les endosomes. Enfin, dans les MVBs l'ubiquitination d'une protéine cible permettra son incorporation aux ILVs, qui seront les futurs exosomes. L'ubiquitine

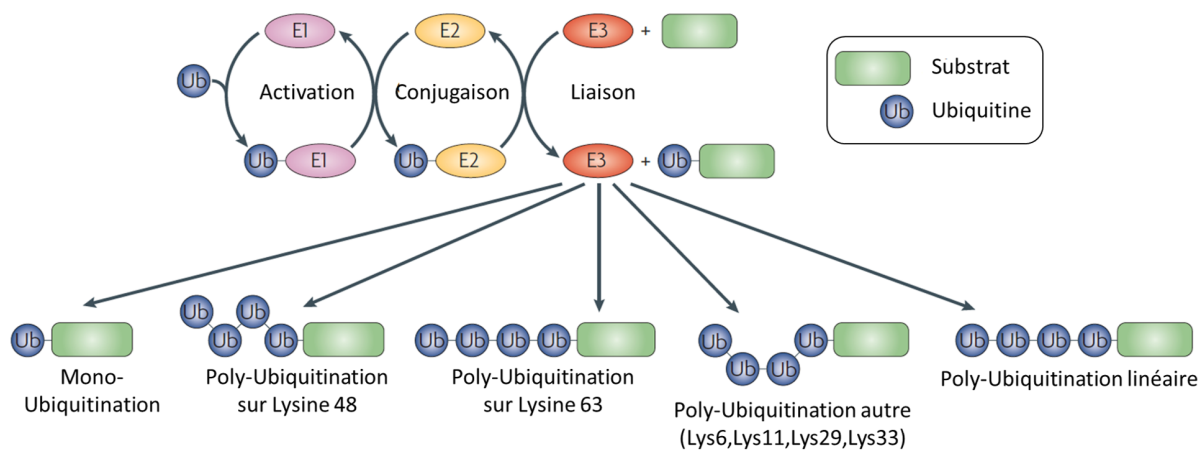


FIGURE 1.9 – Cascade enzymatique conduisant à l'ubiquitination d'un substrat
L'activité de trois enzymes est nécessaire à l'ubiquitination : E1, E2 et E3 qui reconnaissent le substrat. L'achèvement d'un cycle d'ubiquitination conduit à un substrat mono-ubiquitiné. Cependant, ce cycle peut être répété pour former des substrats poly-ubiquitinés.
Illustration adaptée de DIKIC, WAKATSUKI et WALTERS [84].

est un signal de tri possédant une surface capable d'interagir avec les nombreuses machineries de tri de la cellule.

L'ubiquitine possède cinq feuillets β -plissés principalement en avant de la protéine et une hélice- α en arrière. Toutes les protéines contenant un motif de liaison à l'ubiquitine ou *Ubiquitin Binding Domain* (UBD) reconnaissent la face plane de la protéine, particulièrement une poche hydrophobe constituée des résidus leucine 8, isoleucine 44 et valine 70 suggérant que ces résidus peuvent entrer en compétition dans une réaction de transfert séquentielle pendant le processus de tri protéique.

Il existe environ une vingtaine de UBDs dans le protéome eucaryote. La machinerie ESCRT humaine utilise cinq types de ces UBDs : le domaine VHS, le domaine UIM et son variant DUIM, le domaine UEV et son variant hMVB12, et le domaine GLUE.

Le domaine VHS (VPS27, HRS, et STAM)

Domaine composé de huit hélices- α formant un site de liaison à l'ubiquitine grâce à des résidus hydrophobes présents sur les hélices 2 et 4 [85].

Le domaine (D)UIM (*Double Ubiquitin-Interacting Motif*)

Motif le plus simple des UBDs, il s'agit d'une hélice- α possédant un résidu leucine unique associé à un domaine riche en alanine.

Le domaine UEV (*Ubiquitin E2 variant*)

Il s'agit d'un domaine de liaison à l'ubiquitine d'environ 145 acides aminés. Sa structure tridimensionnelle comporte un pli caractéristique α/β similaire à celui de l'enzyme E2 canonique, avec une hélice N-terminale supplémentaire et sans les deux hélices C-terminales.

Le domaine Carboxy-terminal de la protéine hMVB12

Le domaine C-terminal de la protéine hMVB12 présente une structure tridimensionnelle proche de celle du domaine UEV. Ceci suggère que ces régions pourraient coopérer pour la liaison à un motif ubiquitine unique ou à un motif polyubiquitine.

Le domaine GLUE (*GRAM-Like Ubiquitin-binding in EAP45*)

Ce domaine possède une architecture en tonneau avec un feuillet β -plissé placé entre deux hélices- α , capable de lier à la fois les motifs ubiquitine et le résidu lipidiques de type PIP3.

Tous ces domaines interagissent avec une faible affinité sur un résidu mono-ubiquitin via l'isoleucine 44 de la poche hydrophobique à la surface de l'ubiquitine. Ceci implique que si un des UBDs des ESCRTs se lie à un résidu ubiquitine, ce résidu ne pourra pas se lier à un autre UBD des complexes ESCRTs. Cela suppose enfin, que les UBDs doivent coopérer les uns avec les autres ou avec des domaines de liaison d'autre nature pour augmenter leur affinité envers les protéines cibles. En effet, les protéines ubiquitinées sont présentes en très faible concentration dans la cellule.

1.6.1.3 La voie des tétraspanines

Les microdomaines enrichis en tétraspanines sont des plates-formes membranaires spécialisées omniprésentes formées par l'engagement des tétraspanines dans des associations moléculaires avec des lipides et certaines protéines trans-membranaires, principalement des intégrines, des récepteurs de la superfamille des immunoglobulines et des métalloprotéinases [86-88]. En plus de la régulation du trafic intracellulaire, l'insertion de récepteurs en TEM augmente leur concentration locale au niveau de la membrane, ce qui est crucial pour de nombreux processus cellulaires mais favorise aussi leur intégration aux ectosomes. Par ailleurs, en parallèle de la voie de chargement des protéines liée à l'ubiquitination et aux complexes ESCRTs, les tétraspanines semblent pouvoir aussi servir de pont entre les protéines membranaires et les futurs exosomes. Ainsi, la tétraspanine CD81 participerait à l'intégration ESCRT indépendante de protéines dans les exosomes par des mécanismes qui restent à élucider [89].

1.6.2 Intégration des lipides aux vésicules extracellulaires

PIP3

Le PIP3 est enrichi sur la face cytosolique de l'endosome précoce où il permet le recrutement de nombreuses protéines organisant les différents domaines spécialisés de l'endosome. La présence des PIP3 et des protéines recrutées est essentielle dans la formation des MVBs [90-93]. La densité des ILVs riches en PIP3 est plus importante dans l'endosome précoce que dans l'endosome tardif, ce qui laisse supposer une dégradation rapide de ces compartiments et de leur contenu.

Cholestérol

Le cholestérol est un lipide significativement enrichi dans les MVBs [94]. La forte concentration en cholestérol pourrait faciliter le processus de bourgeonnement interne en provoquant

directement l'incurvation négative de la membrane [95]. L'accumulation de cholestérol induite dans par le composé U18666A engendre une forte augmentation du bourgeonnement interne aux endosomes et une formation plus nombreuse de MVBs chez *Dictyostelium* [96]. De plus, la forte concentration en cholestérol dans la membrane plasmique permet l'organisation des sous-domaines fortement enrichis en **tétraspanines** incorporées dans les ILVs [58, 97, 98].

BMP/LBPA

Le BMP/LBPA est enrichi dans les endosomes tardifs et le lysosome et n'est pas détecté dans les endosomes précoces où la formation des ILVs est la plus active. De plus, les ILVs enrichies en BMP/LBPA sont clairement distinctes des ILVs enrichies en PIP3. Enfin les ILVs-BMP/LBPA peuvent se former en l'absence de génération d'ILVs-PIP3, ce qui suppose, *a priori*, deux voies de synthèse au moins partiellement indépendantes [99, 100].

In vitro, les liposomes synthétiques riches en BMP/LBPA possèdent une tendance naturelle au bourgeonnement interne [99]. *In vivo*, ALIX semble être une protéine responsable de la formation des ILVs-BMP/LBPA. En effet, ALIX peut lier BMP/LBPA, et la déplétion de cette protéine réduit considérablement l'accumulation de BMP/LBPA dans les endosomes tardifs [99, 101]. Enfin, la concentration de BMP/LBPA dans les endosomes tardifs, sous le contrôle d'ALIX, régule l'intégration et la rétention du cholestérol dans les ILVs.

1.6.3 Intégration des acides nucléiques aux vésicules extracellulaires

Le génome humain code pour une grande diversité de transcrits d'ARNs non-codants pour des protéines qui peuvent être divisés en deux groupes principaux selon leur taille : les ARNs longs non codants, qui ont plus de 200 nucléotides et les petits ARNs non codants de taille inférieure à 200 nucléotides.

Parmi les longs ARNs non codant on trouve les *long intergenic ncRNAs*, les pseudogènes, les *enhancer RNAs*, les régions ultra-conservées transcrites, les *repeated-associated ncRNAs* et les séquences anti-sens. Parmi les petit RNAs, il existe une multitude de classes dont les très abondants ARNs de transfert (tRNA), les ARNs ribosomiaux (rRNA), les petits ARNs nucléolaires (snoRNA), les microARNs (miRNA), les petits ARNs interférents (siRNA), les petits ARNs nucléaires et les ARNs interférents piwi (piRNAs).

Les miRNAs (longs de 17 à 24 nucléotides) ont suscité le plus d'attention du fait de leur action comme puissants répresseurs traductionnels. Ces miRNAs se lient à leurs RNAs messagers cibles (mRNA) par une séquence complémentaire et, interagissent avec les complexes *RNA-induced silencing complexes* (RISC). Des altérations subtiles dans les niveaux de miRNA peuvent influencer les processus cellulaires, tandis que de fortes perturbations peuvent être directement pathogènes. Depuis la première description de la présence de mRNA et miRNAs dans les exosomes par Valadi *et al.* en 2007, nous savons aujourd'hui que l'ensemble de ces populations de longs et courts RNAs non codants est présent dans les vésicules extracellulaires [102-105].

Le ou les mécanismes de libération des miRNAs dans les vésicules extracellulaires n'est pas encore clairement élucidé. Certaines études suggèrent que la libération des miRNAs peut se produire à travers une machinerie sécrétoire dépendant des céramides [106]. Par ailleurs, des

miRNAs matures ont été rapportés comme sécrétés dans les exosomes en raison du rôle du MVB dans le chargement de ces miRNAs avec leur mRNA cibles dans le complexe RISC [107]. Enfin, la présence de miRNAs immatures également libérés dans les exosomes suggère l'existence de voies indépendantes de l'interaction entre les MVBs et le complexe RISC [108]. Au-delà de cette intégration non sélective des RNAs dans les vésicules extracellulaires, certains travaux plus récents soutiennent l'idée d'une intégration des miRNAs au sein des vésicules extracellulaires survenant sur un mode non-aléatoire [103, 109, 110]. L'étude des cellules mammaires de Pigati *et al.* montre que près de 30 % des miRNAs libérés dans les exosomes *in vitro* et *in vivo* ne reflètent pas le profil cellulaire, ceci suggère que certains miRNAs sont retenus ou libérés sélectivement [109]. De nombreux miRNAs sont représentés à des proportions comparables dans la population cellulaire et vésiculaire (par exemple miR-638), alors que plusieurs autres miRNAs sont sur-représentés (miR-451, miR-107, *etc...*). Ces données suggèrent que les cellules possèdent une machinerie de sélection des miRNAs pour la libération ou la rétention cellulaire. Ceci a été confirmé par une étude *in vitro* des exosomes libérés par des cellules dendritiques matures ou immatures [111]. Cependant, l'étude de Pigati *et al.* montre aussi que la libération de miR-16 est corrélée à la quantité de la protéine CD81, marqueur micro-vésiculaire, libérée par les cellules. Cette observation suggère que miR-16 n'est pas soumis à un mécanisme de sélection au-delà du conditionnement en exosomes. Ceci réaffirme la co-existence de deux systèmes parallèles d'encapsulation sélective ou non des miRNAs au sein des vésicules extracellulaires.

Une étude de 2012 de Bellingham *et al.* identifie des profils de miRNAs dans les exosomes de cellules neuronales infectées par les prions remarquablement différents de ceux des cellules, avec seulement let-7i, miR-21 et miR-146 significativement dérégulés à la fois dans la cellule et les exosomes. En revanche, let-7b, miR-128a, miR-222, miR-29b, miR-342-3p et miR-424 sont sur-exprimés dans les exosomes, tandis que miR-23b est sur-exprimé dans les cellules. Ceci est en accord avec un mécanisme sélectif d'incorporation et de libération des miRNAs au sein des exosomes [110]. La même année, les travaux de Nolte-'t Hoen *et al.* sur les cellules dendritiques montrent que certains miRNAs, tels que miR-29a et miR-31, sont abondants parmi les RNAs cellulaires et les RNAs vésiculaires. Cependant, plusieurs miRNAs cellulaires très abondants, tels que miR-92a-1 et let-7b, ne sont retrouvés qu'en très faible quantité dans le matériel nucléotidique vésiculaire. Inversement, les miRNAs miR-223, miR-142 et miR-93 sont très abondants dans les vésicules, mais moins présents parmi les RNAs cellulaires [103]. Ces données indiquent là aussi que la dissémination des miRNAs dans l'espace extracellulaire n'est pas qu'un processus aléatoire, mais que les cellules trient activement les miRNAs à destination extracellulaire. Enfin, les exosomes contiennent peu ou pas d'espèces ribosomales cellulaires 18S et 28S, et tous les mRNA et miRNAs contenus dans les cellules ne peuvent pas être détectés dans les exosomes, et inversement certains mRNA et miRNA peuvent être directement ciblés et emballés dans des exosomes [102, 109, 111-113]. Ces observations suggèrent que le miRNA est sélectivement incorporé dans les ILVs et n'est pas uniquement un événement aléatoire et encore moins une contamination au cours du processus d'isolement des exosomes.

Au final, la distribution inégale des différents ARNs détectés entre ARN cellulaire et ARN des vésicules extracellulaires, associée à des preuves de plus en plus nombreuses de leur rôle dans la régulation des gènes, suggèrent fortement que les cellules libèrent spécifiquement ces

RNAs pour modifier la fonction des cellules cibles et ce dans des contextes physiologiques et ou pathologiques. A l'heure actuelle, il a été décrit cinq modalités potentielles pour le tri des miRNAs vers les EVs (Figure 1.10).

La voie dépendante de la *Neutral Sphingomyelinase-2* (nSMase2)

La *Neutral Sphingomyelinase-2* est la première molécule identifiée comme jouant un rôle dans l'intégration des miRNAs dans les exosomes. Ainsi, la sur-expression de nSMase2 augmente la quantité de miRNAs exosomal, et inversement son inhibition réduit la quantité de miRNA exosomal [114]. Cependant, le rôle moléculaire du céramide dans le tri des miARN dans les exosomes reste inconnu, bien que les effets potentiels sur l'homéostasie lipidique pourraient jouer un rôle dans ce phénomène.

La voie dépendante des Ribonucléoprotéines hétérogènes nucléaires sumoylées

La protéine hnRNPA2B1 sumoylée peut reconnaître le motif GGAG dans la portion 3'-terminale des séquences de miRNAs et causer leur orientation spécifique vers la voie des exosomes [115]. De même, deux autres protéines de la famille hnRNP, hnRNPA1 et hnRNPC, peuvent également se lier aux miRNAs exosomaux, suggérant qu'elles pourraient être des protéines candidates pour le tri des miRNAs sans qu'à ce jour aucun motif de liaison n'ait encore été identifié.

La voie dépendante d'un ajout de nucléotide en 3'-terminal de la séquence des miRNAs

L'adénylation sur l'extrémité 3' de certains miRNAs est corrélée avec l'enrichissement relatif dans les cellules par rapport aux exosomes. Ceci est cohérent avec un type de modification entravant l'incorporation et la sécrétion de ces isoformes de miRNAs. *A contrario*, les miRNAs présentant des extrémité 3'-uridylées, semblent enrichis dans les exosomes comparativement au contenu cellulaire d'origine [105].

La voie dépendante de l'interaction entre le complexe RISC et la voie des MVBs

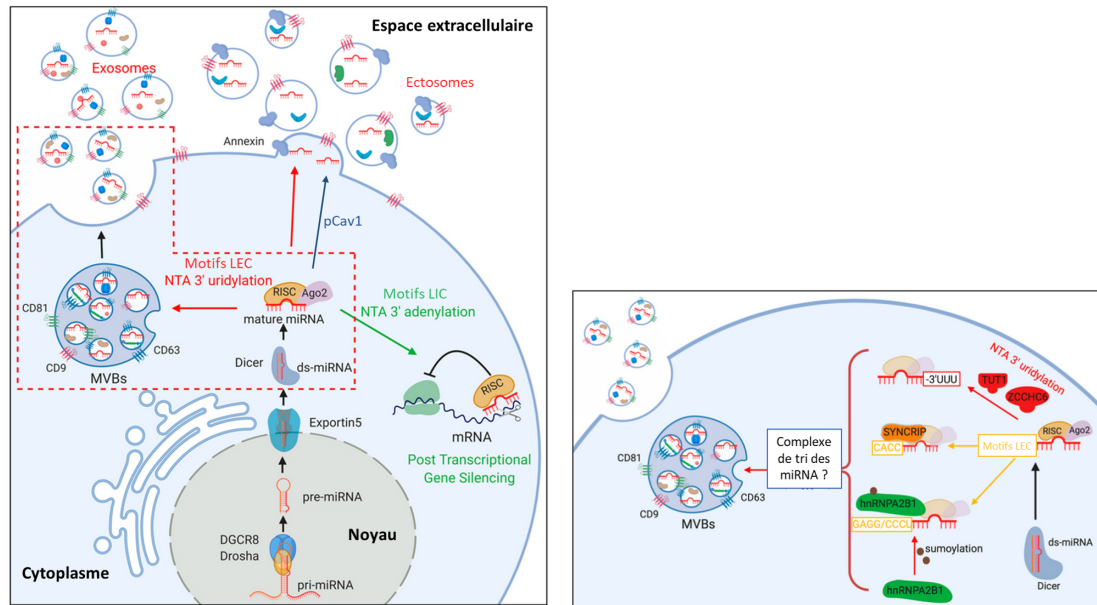
Les miRNAs matures peuvent interagir avec des protéines d'assemblage pour former un complexe RISC comprenant le miRNA, son mRNA cible, et les protéines GW182 et Argonaute2 (AGO2). Chez l'Homme, AGO2 se lie préférentiellement aux bases U ou A à l'extrémité 5'-terminale des miRNAs, et joue de fait un rôle important dans la formation du dimère mRNA/miRNA et la répression traductionnelle ou la dégradation de la molécule d'ARN messager cible [116]. Le *knock-out* de AGO2 peut diminuer l'abondance de certains miRNAs, tels que miR-451, miR-150, et miR-142-3p, dans les exosomes des cellules HEK293T [117]. D'autres arguments sous-tendent une relation entre le complexe RISC et le tri des miRNAs exosomaux. Tout d'abord, les principaux composants de RISC ont été trouvés co-localisés avec les MVBs [118]. Deuxièmement, le blocage du renouvellement des MVBs vers les lysosomes conduit à l'accumulation de complexes RISCs, alors que le blocage de la formation des MVBs entraîne la perte des complexes RISCs [107]. Troisièmement, la disponibilité de miRNA pour la sécrétion exosomale est contrôlée, au moins en partie, par les niveaux cellulaires de leurs transcrits ciblés. La sécrétion de miRNA exosomal pourrait être un mécanisme par lequel les cellules ajustent

l'homéostasie du *ratio* mRNA/miRNA en engageant différemment les miRNAs sur leurs sites d'activité ou vers la voie de synthèse des MVBs [119].

En résumé, les séquences spécifiques présentes dans certains miRNAs peuvent guider leur incorporation dans les exosomes, alors que des enzymes ou d'autres protéines peuvent contrôler ce tri vers les exosomes de manière indépendante de la séquence du miRNA.

Orientation des miRNAs vers les ectosomes par la voie des cavéolines

Caveolin-1, une protéine des *rafts* lipidiques, est capable de réguler le tri des miRNAs vers les ectosomes. En réponse au stress oxydatif, la protéine caveolin 1 phosphorylée (pCav1) interagit avec hnRNPA2B1. Suite à cette interaction, la O-GlcNacylation de hnRNPA2B1 favorise la liaison sélective des miARN. Lors de la formation du complexe, pCav1 le dirige vers les ectosomes [120].



(a) Lors de leur maturation les miRNAs sont soit conservés dans le cytoplasme de la cellule productrice pour opérer les mécanismes de régulation génique post-transcriptionnelle, soit triés en tant que cargaison dans les EVs. Les acteurs moléculaires de ce processus de tri ne sont toujours pas complètement identifiés. Il peut s'agir d'ajouts de séquences de localisation extracellulaire (LEC) ou de séquence de localisation intracellulaire (LIC) dans la séquence miARN. De même l'ajout de nucléotides terminaux *non template* en 3' (NTA 3') augmenterait le trié vers les MVBs tandis que l'adénylation en 3' orienterait vers le cytoplasme. Certains miRNAs sont orientés vers les ectosomes par la voie pCav1-hnRNPA2B1. Une description plus détaillée du processus de tri des miARNs vers les MVBs et présentée à droite.

(b) L'uridylation en 3' terminale des miRNAs est médiée par TUT1 ou ZCCHC6. Les motifs de LEC permettent la reconnaissance des protéines et le tri des exosomes. La séquence **CACC** est requise pour le tri dû à SYNCRIP, tandis que **GAGG/CCCU** est requise pour le tri dû à hnRNPA2B1 sumoylé. Cette figure rapporte également l'hypothèse d'un « complexe de tri des miRNAs » responsable de l'association finale des miRNAs avec les MVBs.

FIGURE 1.10 – Biogenèse et tri des miARN dans les vésicules extracellulaires

LEC : Localisation Extra-Cellulaire; LIC : Localisation Intra-Cellulaire; pCav1 : Caveolin1 phosphorylée; NTA : Non template Terminal Nucleotide; MVB : Multi-Vesicular Body; TUT1 : Terminal Uridyl Transferase 1; ZCCHC6 : Zinc finger, CCHC domain containing 6 (ou TUT6); SYNCRIP : Synaptotagmin Binding Cytoplasmic RNA Interacting Protein
Adapté de MILLS et al. [121]

1.7 Intégration et devenir des vésicules extracellulaires dans une cellule cible

Les cellules cibles internalisent les EVs par diverses voies endocytaires, dont l'endocytose dépendante de la clathrine et les voies indépendantes de la clathrine telles que l'absorption induite par la cavéoline, la macropinocytose, la phagocytose et l'internalisation liée aux lipides. En effet, qu'une population hétérogène d'EVs puisse pénétrer dans une cellule par plusieurs voies ne semble pas improbable. Le mécanisme d'absorption utilisé par une population donnée d'EVs dépend des protéines et des glycoprotéines présentes à la surface de la vésicule et de la

cellule cible.

1.7.1 Liaison des vésicules extracellulaires à leurs cellules cibles

Avant toute internalisation, les EVs doivent s'immobiliser à la surface de leur cellule cible. Les mécanismes d'absorption des EVs impliquent des interactions protéiques qui facilitent une endocytose ultérieure. Le traitement à la protéinase K ou à la trypsine des EVs peut diminuer significativement leur absorption par les cellules cibles [122]. De la même manière, le traitement des cellules receveuses avec des anticorps dirigés contre les tétraspanines CD81 ou CD9 peut réduire l'absorption des EVs par les cellules dendritiques [123]. Les intégrines, qui sont déjà connues pour jouer de nombreux rôles dans le système immunitaire comme les interactions cellules-cellules, la signalisation cellulaire, la migration transendothéliale, *etc...*, semblent aussi avoir un rôle à jouer dans l'internalisation des EVs. En effet, le masquage par un anticorps du récepteur CD11a/CD18 à la surface des cellules dendritique ou de son ligand ICAM-1 à la surface des EVs diminue l'absorption des EVs par les cellules dendritiques. Des résultats similaires sont obtenus par le blocage des intégrines CD5 ou CD6 à la surface de la cellule dendritique [123]. Dans le myélome, le masquage des chaînes légères présentes à la surface des ectosomes bloque leur internalisation par les cellules endothéliales et myocardiques [124, 125]. Ceci soutient fortement le rôle des protéines dans les premières étapes d'interaction EVs/cellules.

Les protéoglycanes sont des protéines comportant de très nombreux motifs sucrés. Par exemple, les Protéoglycanes à Héparane Sulfate ou *Heparan Sulfate Proteoglycans* (HSPGs) sont des protéines avec des glycosaminoglycanes polysaccharides sulfatés liés. Divers complexes, dont les particules virales et des lipoprotéines, utilisent les HSPG pour pénétrer dans les cellules [126]. Le traitement de cellules cibles avec de l'héparine réduit de manière dose dépendante l'absorption des EVs [124, 125, 127]. De même, les cellules dont la capacité à produire des niveaux et des structures normaux de HSPG est réduite, en raison de défauts génétiques ou d'une inhibition chimique, possèdent une capacité réduite à internaliser les EVs. *A priori*, le traitement des EVs avec l'héparanase pour éliminer les protéoglycanes de surface n'a aucun effet sur l'absorption, ce qui suggère que seul la présence des HSPGs à la surface cellulaire est importante pour l'entrée des vésicules. Le fait que les exosomes régulent à la baisse la présence des HSPGs à la surface cellulaire et que les exosomes internalisés résident dans des structures vésiculaires communes avec le syndécan et le glypican, indique que les des HSPGs agissent comme de véritables récepteurs internalisants les exosomes plutôt que comme un simple site d'attachement de la surface cellulaire [127].

D'autres molécules comme les lectines peuvent jouer un rôle dans l'attache des EVs à leur cellules cibles, notamment pour les cellules dendritiques et les macrophages [128, 129]. Enfin, certains composants de la matrice extracellulaire pourraient aussi jouer un rôle d'adaptateurs entre les EV et leurs cibles [130].

1.7.2 Entrée des vésicules extracellulaires dans leurs cellules cibles

Une fois attachées aux cellules réceptrices, les EVs peuvent avoir une action au niveau de la membrane plasmique notamment par des liaisons de types ligand/récepteur. Elles peuvent

aussi être internalisées selon de nombreuses modalités :

- Endocytose clathrine dépendante ;
- Macropinocytose ;
- Phagocytose ;
- Endocytose cavéoles dépendante ;
- Endocytose *via* les *rafts* lipides.

La plupart des études montrent une internalisation rapide des EVs et suggèrent une internalisation par endocytose. Cette internalisation est communément bloquée par une incubation à 4 °C et par les drogues dépolymérisantes du cytosquelette d'actine. Plusieurs études ont utilisé la Chlorpromazine pour bloquer les voies d'endocytose clathrine dépendante et ainsi bloquer l'internalisation des EVs. De même, d'autres études utilisent dynasore, un inhibiteur de la dynamin2, pour bloquer l'internalisation des EVs. Cependant dynamin2 est nécessaire à l'endocytose médiée par les cavéoles mais aussi par les puits de clathrine. Le rôle des cavéoles reste probable car le *knockdown* de CAV1 et la réduction de l'expression de caveolin-1 engendrent une baisse significative de l'internalisation des EVs [131]. Les drogues alcalinisantes comme la bafilomycine A, la monensin et la chloroquine bloquent la macropinocytose microgliale et bloquent l'internalisation des EVs par ces cellules [132]. Les inhibiteurs de PI3K comme la wortmannin et le LY294002 ont été utilisés pour démontrer qu'une endocytose des EVs par phagocytose est possible [133]. Enfin, la perturbation des radeaux lipidiques à la surface des cellules receveuses par le M β CD, la filipin ou la simvastatin peut bloquer l'internalisation des EVs [122, 134].

Une dernière possibilité d'entrée pour les EVs est la fusion des membranes entre les EVs et la cellule receveuse. De tels phénomènes ont pu être observés par des techniques de *fluorescent lipid dequenching* [111, 135].

Implication en cancérologie

L'endocytose a été identifiée comme la principale voie d'absorption des exosomes dérivés des plasmocytes myélomateux par les cellules stromales mésenchymateuses de moelle osseuse, bien que la macropinocytose et la fusion membranaire soient également partiellement impliquées dans cette internalisation [136]. Mieux comprendre le mode d'internalisation des EVs pourrait permettre d'en envisager le blocage pour limiter les nombreux effets pro-tumoraux de ce mode de communication inter-cellules.

1.7.3 Devenir intracellulaire des vésicules extracellulaires

Après interaction avec la membrane plasmique des cellules receveuses et absorption selon les différents mécanismes sus-cités, les EVs suivent la voie endocyttaire et atteignent les MVBs, qui, dans la plupart des cas, ciblent le lysosome. Dans certains cas, les vésicules internalisées peuvent échapper à la digestion par fusion rétrograde avec la membrane limitante du MVB, libérant ainsi leur contenu dans le cytoplasme de la cellule receveuse [137]. Ce processus est encore mal compris mais semble de première importance pour libérer les cargaisons intraluminales comme les acides nucléiques. La co-localisation restreinte des exosomes issus de trophoblastes avec des structures endosomales précoces mais pas tardives suggère également

1.7. INTÉGRATION ET DEVENIR DES VÉSICULES EXTRACELLULAIRES DANS UNE CELLULE CIBLE

que certaines EVs internalisées peuvent échapper à la dégradation lysosomale en passant soit par la voie de recyclage endocytaire précoce, soit par fusion des MVBs [138] (Figure 1.11). Les progrès des méthodes d'imagerie direct et des techniques de super-résolution aideront certainement, dans un futur proche, à mieux comprendre les processus d'absorption des EVs et leur devenir intracellulaire.

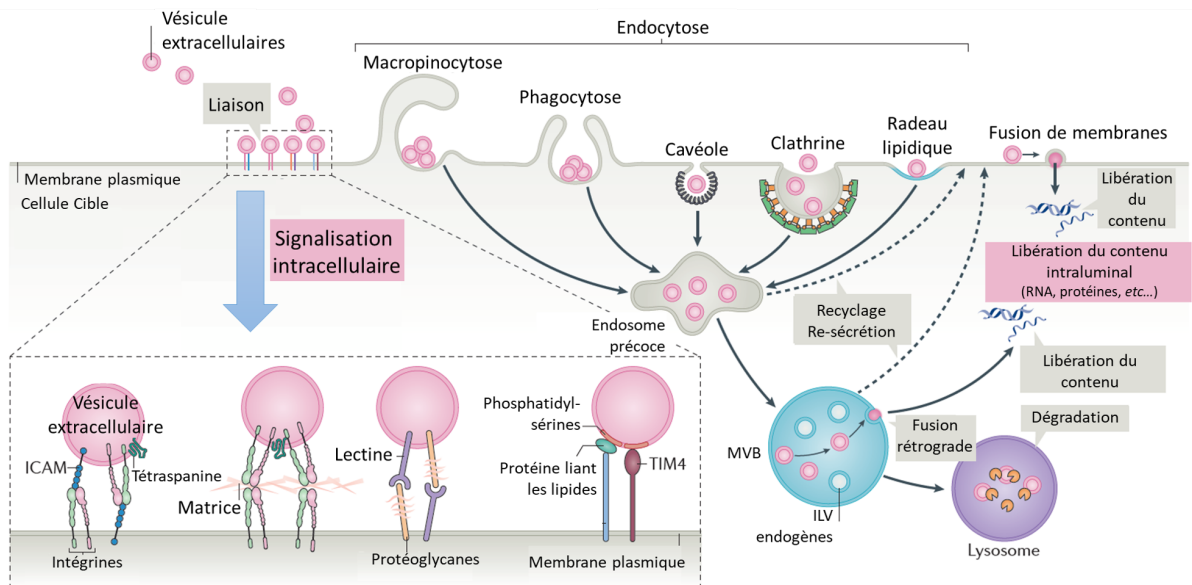


FIGURE 1.11 – Intégration et devenir des vésicules extracellulaires dans les cellules receveuses
Dans la cellule réceptrice, qui peut être la cellule productrice elle-même, les EVs exogènes se lient à la surface de la cellule. Selon le type de cellule, elles peuvent rester liées à la surface et peuvent déclencher des voies de signalisation intracellulaires. Les EVs peuvent également être internalisées par de multiples voies. L'internalisation cible les EVs exogènes dans la voie endosomale canonique, où elles atteindront les MVBs, dans lesquels les vésicules internalisées peuvent se mélanger aux ILVs endogènes. La fusion des MVBs avec le lysosome conduira à la dégradation des EVs. Les EVs ancrées soit à la membrane plasmique, soit à la membrane limitante des MVBs, peuvent libérer leur contenu intraluminal dans le cytoplasme de la cellule réceptrice par fusion rétrograde, un processus actuellement mal compris mais d'une importance majeure pour la délivrance de cargaisons intraluminales telles que les miRNAs. A ce jour, aucune preuve n'a permis d'exclure le recyclage potentiel à la membrane plasmique des vésicules endocytosées.

Illustration traduite et adaptée de NIEL, D'ANGELO et RAPOSO [83].

Maintenant que nous avons décrit en détails les mécanismes cellulaires qui régissent la génération des EVs, nous allons aborder leurs rôles biologiques dans le développement tumoral. Ces multiples capacités fonctionnelles des EVs découlent directement de leurs modalités de synthèses mais aussi de leur origine cellulaire, et l'environnement des cellules réceptrices.

1.8 Implications des EVs dans le développement tumoral

Les EVs représentent l'outil parfait utilisé par les cellules cancéreuses des lésions néoplasiques primaires pour modifier le microenvironnement tumoral ou *Tumor MicroEnvironment* (TME), favorisant des conditions optimales pour la croissance tumorale et l'invasion locale. Ce processus conduit finalement au recrutement et à la différenciation de composants cellulaires comme par exemple, les Fibroblastes Associés au Cancer ou *Cancer Associated Fibroblasts* (CAFs) et les cellules stromales mésenchymateuses (CSMs) qui participent au remodelage du TME et soutiennent la progression tumorale. La reprogrammation du TME induit par les cellules cancéreuses entraîne fréquemment un changement du phénotype sécrétoire des cellules environnantes. Au-delà de cet effet paracrine, les EVs peuvent assurer la médiation d'une communication intercellulaire à distance, par le biais de la circulation systémique à la manière des hormones [139]. Ceci permettant de préparer la niche d'un organe distant pour sa colonisation métastatique. En 1889, Paget a postulé l'idée que la formation de métastases résulte d'un processus dans lequel les cellules cancéreuses modifient activement le microenvironnement d'un organe sain spécifique pour le rendre approprié à la croissance de la métastase [140]. Dans ce processus multi-étapes, les cellules cancéreuses doivent faire face à de nombreux défis fondamentaux avant de disséminer : migration, extravasation, invasion, et échappement au système immunitaire. A toutes les étapes de ce processus, les EVs jouent un rôle majeur (Figure 1.12).

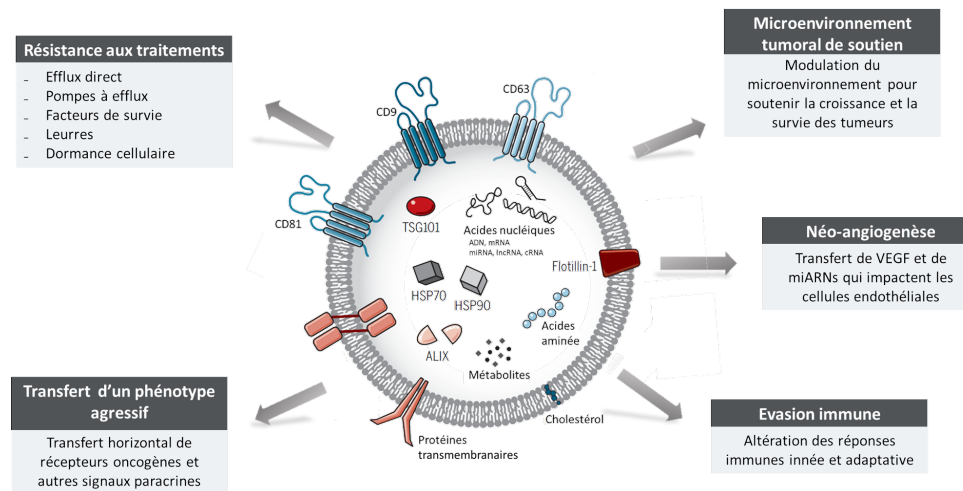


FIGURE 1.12 – Les EVs dérivées de tumeurs influencent de nombreux aspects de la cancérogénèse. Par leur capacité à transférer certaines molécules bioactives et à propager le transfert horizontal de protéines et d'acides nucléiques de multiples natures, les vésicules extracellulaires dérivées de tumeurs peuvent affecter une variété d'événements cellulaires et avoir un impact sur la progression tumorale. Illustration librement adaptée de KALLURI et LEBLEU [141].

1.8.1 Amplification ou transfert horizontal d'un phénotype agressif

Les EVs provenant de cellules tumorales possèdent un effet facilitatif sur les cellules pré-cancéreuses ou sur les cellules saines adjacentes au sein d'un même tissu. Ainsi, les exosomes provenant de cancers du sein transfèrent d'importantes altérations du transcriptome aux cel-

lules saines adjacentes par la transmission de miRNAs matures associés au complexe *RNA-induced silencing complex* (RISC) [142]. De même, le récepteur oncogène Récepteur de l'EGF ou *EGF Receptor* (EGFR)vIII, qui se trouve exclusivement dans un sous-ensemble de tumeurs gliomateuses agressives, peut être transféré à une population cellulaire tumorale non invasive par le biais d'ectosomes [39]. Par ce transfert, les cellules réceptrices présentent une augmentation significative de l'activation des voies de signalisation MAPK et AKT, et des changements dans l'expression des gènes régulés par l'EGFRvIII dont BCL-XL et p27. Ceci conduit à une transformation morphologique et à une augmentation de la croissance indépendante de l'ancrage. Ce transfert horizontal est bloqué par le pré-traitement des ectosomes par un inhibiteur de la kinase EGFRvIII ou par masquage de leurs résidus PS qui bloque l'acquisition des ectosomes par les cellules cibles. De plus, dans les tumeurs établies de glioblastome, le transfert exosomal de mRNA et miRNA stimule la croissance tumorale [40]. De la même manière, le transfert exosomal du lncRNA ZFAS1 entre cellules cancéreuses gastriques accélère la progression tumorale [143]. *In vitro*, le partage d'exosomes du cancer gastrique favorise la prolifération des cellules tumorales par l'activation des voies PI3K/AKT et MAPK/ERK [144].

Enfin, la lignée cellulaire de cancer gastrique métastatique AZ-P7a rejette sélectivement les miARNs de la famille let-7 dans l'environnement extracellulaire *via* des exosomes et ceci contribue à ses propensions tumorigène et métastatique [145]. En effet, les miRNAs de cette famille sont considérés principalement comme des gènes suppresseurs de tumeurs qui ciblent les oncogènes tels que RAS et HMGA2 (*High Mobility Group 2*).

1.8.2 Modulation de l'angiogenèse et de la perméabilité vasculaire

Les EVs jouent un rôle fort dans la néo-angiogenèse associée aux tumeurs. L'hypoxie, qui survient fréquemment dans le contexte de tumeurs proliférantes, est une des forces motrices du remodelage local du TME [146] et un signal positif pour la production des EVs [147]. La sécrétion exosomale du miR-135b par les plasmocytes de myélome stimule l'angiogenèse selon la voie de signalisation du facteur HIF-1 α dans les cellules endothéliales [148]. Par ailleurs, les conditions hypoxiques augmentent la sécrétion exosomale du miR-210 par la lignée cellulaire de leucémie humaine K562. Ce miR-210 stimule la formation, *in vitro*, d'un tube endothéliale par les *Human Umbilical Vein Endothelial Cells* (HUVEC) dans un système de co-culture [149]. De même, les cellules de carcinome hépato-cellulaire améliorent la migration des cellules endothéliales et la formation de capillaires grâce au transfert exosomal du miR-210 [150]. Par ailleurs, le miR-9 régule l'angiogenèse tumorale en modulant la voie JAK/STAT (*Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription*) dans les cellules endothéliales. En effet, l'activation de STAT dans les cellules endothéliales augmente l'angiogenèse tumorale [151-153]. Ainsi, le miR-9 provenant des EVs de différentes lignées cellulaires tumorales humaines réduit efficacement les niveaux de SOCS5 (*Suppressor Of Cytokine Signaling protein*), conduisant à l'activation la voie JAK/STAT, qui favorise la migration des cellules endothéliales et la néo-vascularisation tumorale [154]. Dans le carcinome hépato-cellulaire, les cellules souches CD90⁺ sur-expriment le lncRNA H19 dans des exosomes qui ciblent les cellules endothéliales et promeuvent l'angiogenèse [155]. En outre, *in vivo*, le traitement par chimiothérapie de souris atteintes de cancer du

sein induit la production d'exosomes présentant de l'annexine VI. Ces exosomes s'accumulent dans les poumons de l'animal où ils sont pris en charge par les cellules endothéliales et les monocytes, engendrant la croissance et formation de vaisseaux sanguins. La mise en place de cette niche vasculaire pré-métastatique favorise l'augmentation du taux de métastases pulmonaires [156]. De même, les CAFs d'adénocarcinomes pancréatiques libèrent aussi des exosomes annexine VI⁺ capables d'augmenter le potentiel métastatique tumoral. La recherche de ces exosomes annexine VI⁺ dans le sérum des patients pourrait constituer un biomarqueur peu invasif du grade tumoral dans ces adénocarcinomes pancréatiques [157].

Pour que les cellules cancéreuses quittent leur site principal, elles doivent tirer parti des systèmes circulatoires sanguins ou lymphatiques. Les miARNs associés aux EVs favorisent la perméabilité vasculaire, la néo-angiogenèse, ainsi que les processus métastatiques en détruisant les barrières endothéliales vasculaires. Par exemple, le carcinome hépato-cellulaire sécrète des exosomes contenant le miR-103 qui seront délivrés aux cellules endothéliales. Le miR-103 inhibe l'expression de la cadhérine vasculaire endothéliale (VE-Cad), de la caténine p120 et de *Zona Occludens 1* (ZO-1), et de fait abroge l'intégrité de la jonction endothéliale [158]. ZO-1 est également régulée à la baisse par le miR-105, sécrété dans les EVs des métastases méningées du cancer du sein qui sont délivrées aux cellules endothéliales, contribuant à la destruction des jonctions serrées [159]. Ces EVs transportent aussi le miR-181c qui cible la Protéine Kinase-1 Dépendante du 3-Phosphoinositide (PDK1) des cellules endothéliales et provoque une rupture de l'endothélium vasculaire [160].

Pour finir, la réorganisation de la matrice extracellulaire par les cellules endothéliales est nécessaire au processus de vascularisation en condition physiologique et également dans le cancer. Ce processus est majoritairement sous la dépendance de la famille protéique des Métalloprotéines Matricielles ou *Matrix Metalloproteases* (MMPs). Or, les ectosomes libérés par les cellules endothéliales contiennent des MMPs, telles que MMP2, MMP9 et MT1-MMP, qui facilitent *in vitro* l'invasion d'une matrice de matrigel par les cellules endothéliales et augmentent la formation de cordons vasculaires [161]. De même, les EVs isolées de lignées tumorales ovariennes transportent du Facteur de Croissance Endothélial ou *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et des MMPs qui stimulent la motilité et le caractère invasif des cellules endothéliales *in vitro* [162, 163].

1.8.3 Rôle des EVs dans les thromboembolies tumorales

La coagulation et l'accumulation de plaquettes sur les sites tumoraux empêchent la reconnaissance des cellules cancéreuses par le système immunitaire et favorisent la migration et la dissémination de ces cellules [164]. Le facteur tissulaire (FT) est un responsable bien identifié de l'état d'hypercoagulabilité observé chez les patients atteints de cancer. Il forme des complexes avec les facteurs de coagulation VII et/ou VIIIa pour activer la thrombine et entraîner un dépôt de fibrine [165]. La présence de FT à la surface des ectosomes est reconnue, mais les avis sur les sources cellulaires de ces ectosomes divergent [166, 167]. Ces ectosomes pourraient provenir en plus des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des monocytes et des plaquettes [168-170]. *In vivo*, les ectosomes contenant du FT libérés par les monocytes se

lient aux plaquettes activées et favorisent la génération de thrombus artériels [171]. On notera que le statut mutationnel KRAS et p53 est en corrélation avec des niveaux accrus de FT dans les ectosomes sécrétés par les cellules de carcinome colorectal humain [172]. Par ailleurs, les ectosomes FT⁺ qui dérivent de tumeurs sont capables de favoriser la croissance des cellules tumorales en dormance en plus d'activer la coagulation [173, 174].

1.8.4 Résistance aux thérapeutiques anti-tumorales

La résistance aux médicaments représente un défi sérieux pour le traitement du cancer. Bien que de nombreux types de cancers soient initialement sensibles aux médicaments anti-cancéreux, les cellules tumorales peuvent développer une résistance au fil du temps grâce à différents mécanismes qui nuisent à l'efficacité du traitement. Les mécanismes les plus courants de résistance comprennent la régulation génétique ou épigénétique de la signalisation pro-survie et l'inhibition des voies apoptotiques, l'inactivation ou l'altération des molécules cibles du médicament, la sur-expression des protéines de multi-résistances et l'augmentation d'expression des pompes à efflux. Récemment, l'émergence des EVs en tant que nouveaux modulateurs de la résistance aux médicaments a ajouté à la complexité des mécanismes de résistance (Figure 1.13).

Les EVs peuvent être utilisées par les cellules cancéreuses comme véhicules d'export des médicaments. Il existe une corrélation positive entre l'expression des gènes associés à l'excrétion des EVs et la résistance aux médicaments dans un large panel de lignées cellulaires tumorales. Par exemple, *in vitro*, les cellules de lignée tumorale de cancer du sein sont capables d'empaqueter l'agent chimiothérapeutique dans des EVs et de l'expulser dans le milieu extracellulaire [175]. De la même manière, les cellules de mélanome résistent au cisplatine par une augmentation de la sécrétion d'EV induite par l'acidification extracellulaire, et l'export du cisplatine dans ces vésicules [176]. Enfin, dans le carcinome ovarien, des mutations sur les voies lysosomales permettent l'efflux des thérapeutiques *via* les exosomes tumoraux [177].

En plus de l'export direct des médicaments, les cellules tumorales peuvent transmettre une résistance par transfert horizontal d'EVs transportant des pompes d'efflux de médicaments. Ce phénomène bien décrit dans les hémopathies lymphoïdes sera détaillé au chapitre suivant.

Les EVs peuvent aussi véhiculer des facteurs de survie, qui améliorent la viabilité cellulaire, diminuent la sensibilité à l'apoptose ou ralentissent le cycle cellulaire, conduisant à une résistance aux médicaments anti-cancéreux. Ainsi, le miR-221/222 sécrété dans les exosomes de tumeur du sein permet la propagation d'un phénotype de résistance au tamoxifène. En effet, le miR-221/222 passant d'une cellule tumorale résistante à une cellule sensible au tamoxifène va engendrer une diminution d'expression de P27 (une cycline kinase dépendante) et de la GTPase ERa, améliorant la résistance au tamoxifène [178]. Les cellules de neuroblastome sécrètent le miR-21 dans des exosomes qui ciblent les monocytes et induisent une production d'exosomes monocytaires enrichis en miR-155 après une activation TLR8/NF κ B dépendante. Ces exosomes miR-155⁺ vont à leur tour cibler les cellules de neuroblastome. Le miR-155 diminue l'activité de TERF1 (*TElomeric Repeat-binding Factor 1*), va affecter l'activité de la télomérase et augmenter la chimiorésistance au cisplatine [179]. Dans le carcinome hépato-cellulaire, le transfert

inter-cellule du long RNA non-codant lncROR associé aux EVs engendre une augmentation du *Transforming Growth Factor β* (TGF β) dans les cellules receveuses, ce qui contribue à la perte de l'effet thérapeutique du Sorafénib et de la doxorubicine [180]. De même, le lncARSR est impliqué dans la résistance au Sunitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, dans le cancer du rein. Le lncARSR exosomal transféré aux cellules réceptrices favorise la résistance au Sunitinib *via* une inhibition du miR-34/449. En effet, l'entrave du miR-34 augmente l'expression du récepteur tyrosine kinase AXL et de c-MET dans les cellules tumorales rénales et limite l'effet thérapeutique du Sunitinib [181].

Les EVs portent à leur surface, une pléthore d'antigènes cellulaires dépendant de leur cellule d'origine. La présence à la surface des EVs d'antigènes cellulaires ciblés par l'immunothérapie agit comme un leurre. Par exemple, les EVs HER2⁺ (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) du cancer du sein modulent la résistance au Trastuzumab (anticorps monoclonal ciblant HER2) [182].

Enfin, lorsqu'une cellule tumorale métastatique a atteint la niche dite pré-métastatique, elle peut entrer dans une phase de dormance temporaire. Ce faisant, les cellules cancéreuses au repos présentent une forte résistance à la chimiothérapie, rendant possible la récurrence du cancer de nombreuses années après une rémission complète de la lésion initiale [183]. Dans les niches métastatiques médullaires, les CSMs, reprogrammées par des cellules tumorales du sein, libèrent des exosomes contenant les miRNAs : miR-23b, miR-127, miR-197, miR-222 et miR-223, qui poussent les cellules malignes du sein à entrer en phase G₀ du cycle cellulaire, diminuant ainsi leur sensibilité au traitement médicamenteux [184, 185]. De même, dans la leucémie myéloïde chronique, les cellules endothéliales de la niche médullaire expriment un niveau élevé de miR-126 exosomal et le transfèrent aux cellules tumorales provoquant une diminution du cycle cellulaire et de l'apoptose, et une augmentation de la fréquence de dormance des cellules leucémiques [186].

1.8.5 Échappement au système immunitaire

Dans leur développement et durant le processus métastatique, les cellules tumorales sont continuellement exposées au système immunitaire de l'hôte qui sélectionne des mutants résistants (immuno-édition). Au fur et à mesure que le développement de la tumeur progresse, les cellules cancéreuses peuvent non seulement échapper au système immunitaire, mais aussi éduquer les cellules immunitaires pour soutenir la croissance tumorale et la formation des métastases grâce à la mise en place d'un milieu pro-inflammatoire [183, 187]. Les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes T font partie des cellules immunitaires ciblées par les EVs tumorales. Dans le cancer pulmonaires non à petites cellules, les cellules tumorales sécrètent des exosomes enrichis en miR-21 et miR-29a, qui agissent comme des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes ou *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) pour les macrophages infiltrant les tumeurs. Ces miARNs se lient et activent les TLR-7 et TLR-8, qui, à leur tour, induisent une réaction inflammatoire pro-tumorale par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6 et le TNF- α [188]. De même, les EVs sécrétées par les cellules de glioblastome sont chargées de miR-21 et capturées par la microglie résidente.

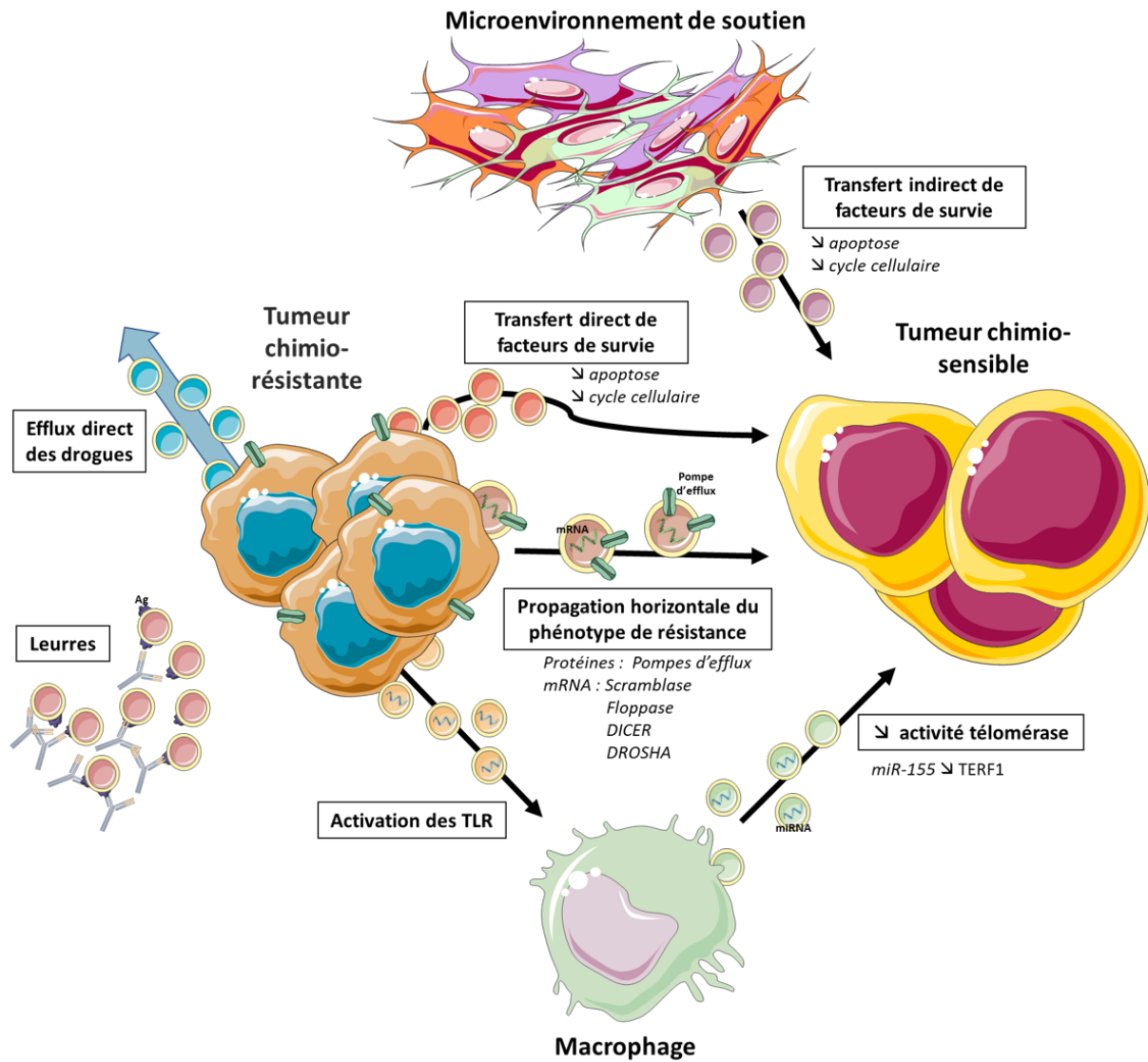


FIGURE 1.13 – Echappement aux thérapeutiques induit par les EVs

Les tumeurs chimio-résistantes exportent les drogues anti-tumorales *via* leurs EVs. Ces cellules peuvent transférer aux cellules chimio-sensibles des pompes d'efflux multi-drogues, ainsi que tout le matériel enzymatique permettant la vésiculation, ceci amplifiant le transfert horizontal du phénotype de résistance. Les cellules tumorales et le micro-environnement de soutien sécrètent des EVs riches en facteurs anti-apoptotiques et des EVs induisant une baisse du cycle cellulaire. Les EVs présentant des antigènes tumoraux à leur surface leurrent les thérapie ciblées.

Ceci induit une prolifération microgliale dont résulte une neuro-inflammation qui soutient la croissance des cellules de gliome [189].

Par ailleurs, les cellules cancéreuses sont capables de manipuler l'immunité de l'hôte afin de parvenir à la suppression, ou tout du moins à la diminution, de la réponse immunitaire anti-tumeur [190]. Tout d'abord, les exosomes tumoraux peuvent moduler la réponse immunitaire innée. Par exemple, les exosomes des cellules cancéreuses du pancréas limitent la lyse médiée par le complément en agissant comme des leurres, diminuant ainsi la cytotoxicité contre les cellules tumorales [191]. Par ailleurs, les exosomes tumoraux présentant la protéine de choc thermique 70 kDa protéine 1 (HSP72) peuvent déclencher l'activation des cellules myéloïdes suppressives ou *Myeloide-Derived Suppressor Cells* (MDSCs) par l'activation de STAT3 par la voie HSP72/TLR2/MyD88 [192]. Enfin, de nombreuses études rapportent la capacité des EVs tumorales à favoriser une polarisation anti-inflammatoire de type M2 des macrophages infiltrant la tumeur. Les exosomes de neuroblastome induisent une polarisation anti-inflammatoire M2 de monocytes humains non polarisés [179]. De même, les cellules cancéreuses du poumon sont capables de changer le phénotype des macrophages infiltrant les tumeurs en macrophages M2 via la synthèse d'exosomes contenant le miR-103a [193]. Enfin, les exosomes contenant le miR-203 produit par les cellules tumorales colorectales pourraient induire la différenciation *in vivo* des monocytes en macrophages M2 [194]. Le dialogue inverse est aussi possible puisque les macrophages de type M2 infiltrant les tumeurs du sein sont capables de leur délivrer le miR-223 via des EVs et d'augmenter ainsi leur potentiel invasif [195]. Le miR-222-3p exosomal dérivé des tumeurs épithéliales de l'ovaire diminue l'expression de SOCS3 dans les monocytes, ce qui provoque une augmentation de STAT3 et engendre une polarisation M2 des macrophages générant un TME immunosuppresseur [196].

Enfin, les EVs tumorales affectent aussi la réponse immunitaire adaptative. Le recrutement de lymphocytes T régulateurs (Tregs) par les EVs d'origine tumorale est un des mécanismes avancé. Ainsi, les exosomes provenant de carcinome nasopharyngé induisent une diminution de prolifération des lymphocytes T et de leur capacité à se différencier en Th1 ou Th17, tout en promouvant la différenciation en Treg. Ces effets sont associés à une diminution de la phosphorylation de ERK, STAT1, et STAT3 et une augmentation de phosphorylation de STAT5 qui pourrait passer par la dérégulation du *Fibroblast Growth Factor 11* (FGF11) induite par le miR-24-3p [197, 198]. De même, les cellules de carcinome pulmonaire de Lewis transfèrent le miR-214 aux lymphocytes T par des EVs. Ce miR-214 régule à la baisse la protéine *Phosphatase and TENsin homolog* (PTEN) et favorise ainsi l'expansion des Tregs [199].

Un autre mécanisme permettant d'affaiblir la réponse immunitaire anti-tumorale consiste à altérer la fonctionnalité des cellules dendritiques. Les exosomes dérivés du cancer du pancréas modulent l'expression de TLR4 dans les cellules dendritiques via le miR-203, compromettant la réponse suppressive tumorale [200]. De même, les exosomes issus de cancer pancréatique transfèrent le miR-212-3p qui cible la protéine régulatrice associée au facteur X (RFXAP), un facteur de transcription important pour l'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II (CMH-II), induisant une tolérance immune par défaut de réponse [201]. Pour finir, différentes tumeurs agressives : mélanome, prostate et glioblastome, produisent des exosomes sur-exprimant *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1). Ces exosomes PD-L1⁺ sont capables de sup-

primer la réponse immunitaire en formant une barrière protectrice entourant la tumeur et capable d'inactiver la réponse lymphocytaire T [202-204]. De façon comparable, l'expression de FasL sur les exosomes dérivant de mélanome ou de cancer de la prostate induit une apoptose Fas-dépendante des lymphocytes T [205, 206]. Par ailleurs, plusieurs tumeurs humaines délivrent des exosomes qui possèdent une activité enzymatique du fait de la présence de CD39 (Ectonucléoside Triphosphate Diphosphohydrolase 1) et de CD73 (5'-nucleotidase). Ces enzymes entraînent la conversion du 5'AMP en adénosine [207]. Or, l'adénosine est connue pour limiter efficacement l'activation lymphocytaire T *in vitro*.

1.8.6 Modulation du microenvironnement tumoral de soutien

La tumorigenèse est désormais pensée comme une interaction bidirectionnelle entre les cellules cancéreuses et le microenvironnement et non pas uniquement comme un mécanisme autonome des cellules tumorales déclenché par l'accumulation d'aberrations somatiques [208]. En ce sens nous exposerons ci-après quelques-uns des mécanismes d'actions des EVs sur le microenvironnement de soutien.

Plusieurs types de cancers détournent ou favorisent la re-localisation des cellules résidant dans les tissus, telles que les fibroblastes, les macrophages, et les CSMs. Ces processus entraînent le remodelage du microenvironnement local et distant, et augmentent ainsi la probabilité que les cellules cancéreuses trouvent des conditions optimales pour la formation de métastases [183]. Les cellules cancéreuses pancréatiques sécrètent des exosomes contenant le miR-155, qui, une fois intégré par les fibroblastes normaux, les convertit en CAFs par l'inhibition de la protéine tumorale p53-protéine nucléaire inductible 1 (TP53INP1) [209]. De même, le miR-9 sécrété dans les exosomes du cancer du sein triple négatif peut être transféré aux fibroblastes normaux engendrant une transformation en CAFs et une augmentation de la motilité cellulaire [208]. *In vivo*, dans un modèle d'adénocarcinome pancréatique du rat qui métastase spontanément dans les ganglions lymphatiques et les poumons, les EVs sécrétées par la tumeur sont enrichies en miR-494 et miR-542-3p. Ces EVs sont filtrées dans les ganglions lymphatiques et ciblent préférentiellement les cellules stromales ganglionnaires et les fibroblastes pulmonaires. Les miRNAs associés à ces EVs régulent dans ces cellules cibles l'expression des gènes de la cadhérine-17, de la *Myelin And Lymphocyte protein* (MAL) et de *TNR Receptor-Associated Factor 4* (TRAF4), ce qui conduit à une sur-expression des métallo-protéases matricielles, qui, *in fine*, facilitent la migration des cellules cancéreuses [210].

En réponse, les CAFs sécrètent des miARNs exosomaux spécifiques qui facilitent la migration des cellules cancéreuses et leur potentiel invasif. Ainsi, l'expression exosomale du miR-21 par les CAFs dans le contexte de tumeur œsophagienne favorise la migration et l'invasion tumorale [211]. De même, dans le cancer du sein, l'encapsulation des miR-21, miR-378e et miR-143 dans les exosomes par les CAFs favorise la transition épithéliale-mésenchymateuse et l'adoption d'un phénotype plus agressif par les cellules tumorales [212]. Le miR-21 est également sécrété dans les exosomes des adipocytes associés aux tumeurs et il est capable de promouvoir la motilité, et l'agressivité des cellules cancéreuses ovariennes [213]. Enfin, provenant des exosomes de CSMs, le miR-21 améliore la prolifération et la motilité des cellules cancéreuses gastriques [214]. Par

ailleurs, les CSMs sont également capables de maintenir la viabilité et la migration des cellules du Myélome Multiple (MM) : les plasmocytes tumoraux transfèrent les EVs contenant le miR-146a aux CSMs, conduisant à une libération accrue des cytokines : CXCL1, CXCL10, CCL5 IL-6, IL-8, et MCP-1 [215].

Enfin, les cellules tumorales influencent le métabolisme du stroma péri-tumoral *via* la synthèse d'EVs. Même en condition aérobie, les cellules cancéreuses ont tendance à favoriser les voies métaboliques de la glycolyse plutôt que la voie de la phosphorylation oxydative : processus désigné sous le terme d'effet Warburg [216, 217]. Afin d'augmenter leur absorption de glucose, les cellules tumorales peuvent sécréter et transférer des exosomes contenant le miR-122 aux cellules stromales. Ce dernier diminue l'expression de la Pyruvate Kinase M2 (PKM2) et du Transporteur de Glucose 1 (GLUT1) dans ces cellules, et augmente par conséquent la disponibilité du glucose pour les cellules malignes [218]. Les exosomes de mélanome contiennent les miRNAs miR-155 et miR-210 et ciblent les CSMs. Cela induit un passage de la voie de la phosphorylation oxydative à la glycolyse et augmente l'acidification extracellulaire [219], qui est considérée comme l'un des paramètres favorisant la tumorigenèse [220].

1.9 Conclusion du chapitre

A travers ce chapitre nous avons vu les modalités de formation et d'intégration des EVs. Nous avons pu appréhender la diversité de leur contenu biologique en protéines, lipides, acides nucléiques, *etc.* Les EVs sont des éléments majeurs de la communication intercellulaire trop longtemps relégués au simple rôle de "déchet cellulaire". Ainsi, nous venons de voir que les EVs d'origine tumorales ou micro-environnementales jouent un rôle fort dans la tumorigenèse en favorisant la formation d'un microenvironnement propice au développement tumoral à l'abri du système immunitaire et des thérapeutiques, et augmentant les capacités de dissémination tumorales. Avant de récapituler les différents effets des EVs décrits à ce jour dans le développement tumoral des hémopathies lymphoïdes B, nous allons poursuivre par la présentation des niches médullaires et ganglionnaires physiologiques qui sont les points de départ de ces pathologies.

1.10 Références

- [1] Brooke L. Deatherage and Brad T. Cookson. “Membrane Vesicle Release in Bacteria, Eukaryotes, and Archaea: a Conserved yet Underappreciated Aspect of Microbial Life”. In: *Infect. Immun.* 80.6 (2012), pp. 1948–1957 (cit. on p. 8).
- [2] David G. Robinson, Yu Ding, and Liwen Jiang. “Unconventional protein secretion in plants: a critical assessment”. In: *Protoplasma* 253.1 (2016), pp. 31–43 (cit. on p. 8).
- [3] Jeffrey S. Schorey et al. “Exosomes and other extracellular vesicles in host–pathogen interactions”. In: *EMBO reports* 16.1 (2015), pp. 24–43 (cit. on p. 8).
- [4] R. M. Johnstone et al. “Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes).” In: *J. Biol. Chem.* 262.19 (1987), pp. 9412–9420 (cit. on p. 9).
- [5] Clotilde Théry et al. “Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines”. In: *Journal of Extracellular Vesicles* 7.1 (2018), p. 1535750 (cit. on p. 9).
- [6] Erwin Chargaff and Randolph West. “The Biological Significance of the Thromboplastic Protein of Blood”. In: *J. Biol. Chem.* 166.1 (1946), pp. 189–197 (cit. on p. 10).
- [7] Peter Wolf. “The Nature and Significance of Platelet Products in Human Plasma”. In: *British Journal of Haematology* 13.3 (1967), pp. 269–288 (cit. on p. 10).
- [8] Michel Seigneuret et al. “Asymmetric lipid fluidity in human erythrocyte membrane: new spin-label evidence”. In: *Biochemistry* 23.19 (1984), pp. 4271–4275 (cit. on p. 10).
- [9] Sumie Manno, Yuichi Takakuwa, and Narla Mohandas. “Identification of a functional role for lipid asymmetry in biological membranes: Phosphatidylserine-skeletal protein interactions modulate membrane stability”. In: *PNAS* 99.4 (2002), pp. 1943–1948 (cit. on p. 10).
- [10] Zsuzsa Beleznyay et al. “ATP-dependent aminophospholipid translocation in erythrocyte vesicles: Stoichiometry of transport”. In: *Biochemistry* 32.12 (1993), pp. 3146–3152 (cit. on p. 11).
- [11] J. Connor et al. “Bidirectional transbilayer movement of phospholipid analogs in human red blood cells. Evidence for an ATP-dependent and protein-mediated process.” In: *J. Biol. Chem.* 267.27 (1992), pp. 19412–19417 (cit. on p. 11).
- [12] Robert F. A. Zwaal, Paul Comfurius, and Edouard M. Bevers. “Mechanism and function of changes in membrane-phospholipid asymmetry in platelets and erythrocytes”. In: *Biochemical Society Transactions* 21.2 (1993), pp. 248–253 (cit. on p. 11).
- [13] Harvey J. Weiss et al. “Isolated deficiency of platelet procoagulant activity”. In: *The American Journal of Medicine* 67.2 (1979), pp. 206–213 (cit. on p. 11).

- [14] Robert F. A Zwaal, Paul Comfurius, and Edouard M Bevers. “Scott syndrome, a bleeding disorder caused by defective scrambling of membrane phospholipids”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. Special Issue Dedicated to Henk van den Bosch 1636.2 (2004), pp. 119–128 (cit. on p. 11).
- [15] Huanghe Yang et al. “TMEM16F Forms a Ca²⁺-Activated Cation Channel Required for Lipid Scrambling in Platelets during Blood Coagulation”. In: *Cell* 151.1 (2012), pp. 111–122 (cit. on p. 11).
- [16] Toshihiro Fujii et al. “TMEM16F is required for phosphatidylserine exposure and microparticle release in activated mouse platelets”. In: *PNAS* 112.41 (2015), pp. 12800–12805 (cit. on p. 11).
- [17] F. Toti et al. “Scott syndrome, characterized by impaired transmembrane migration of procoagulant phosphatidylserine and hemorrhagic complications, is an inherited disorder”. In: *Blood* 87.4 (1996), pp. 1409–1415 (cit. on p. 11).
- [18] Jeanne Dachary-Prigent et al. “Aminophospholipid exposure, microvesiculation and abnormal protein tyrosine phosphorylation in the platelets of a patient with Scott syndrome: a study using physiologic agonists and local anaesthetics”. In: *British Journal of Haematology* 99.4 (1997), pp. 959–967 (cit. on p. 11).
- [19] Maxime Halliez et al. “Detection of phosphatidyl serine on activated platelets’ surface by flow cytometry in whole blood: a simpler test for the diagnosis of Scott syndrome”. In: *Br J Haematol* 171.2 (2015), pp. 290–292 (cit. on p. 11).
- [20] Félix M. Goñi and Alicia Alonso. “Effects of ceramide and other simple sphingolipids on membrane lateral structure”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. Lipid Interactions, Domain Formation, and Lateral Structure of Membranes 1788.1 (2009), pp. 169–177 (cit. on p. 12).
- [21] Félix M Goñi and Alicia Alonso. “Sphingomyelinases: enzymology and membrane activity”. In: *FEBS Letters* 531.1 (2002), pp. 38–46 (cit. on pp. 12–13).
- [22] Claudia R. Bollinger, Volker Teichgräber, and Erich Gulbins. “Ceramide-enriched membrane domains”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. Lipid Rafts: From Model Membranes to Cells 1746.3 (2005), pp. 284–294 (cit. on p. 12).
- [23] Ira and Linda J. Johnston. “Sphingomyelinase generation of ceramide promotes clustering of nanoscale domains in supported bilayer membranes”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1778.1 (2008), pp. 185–197 (cit. on p. 12).
- [24] Megha and Erwin London. “Ceramide Selectively Displaces Cholesterol from Ordered Lipid Domains (Rafts) Implications for lipid raft structure and function”. In: *J. Biol. Chem.* 279.11 (2004), pp. 9997–10004 (cit. on p. 12).
- [25] Yukinori Taniguchi et al. “Rapid phase change of lipid microdomains in giant vesicles induced by conversion of sphingomyelin to ceramide”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1758.2 (2006), pp. 145–153 (cit. on p. 12).

- [26] Chan Woo Kim et al. “Extracellular Membrane Vesicles from Tumor Cells Promote Angiogenesis via Sphingomyelin”. In: *Cancer Res* 62.21 (2002), pp. 6312–6317 (cit. on p. 12).
- [27] Alicja Bukowska et al. “Physiologic and Pathophysiologic Role of Calpain: Implications for the Occurrence of Atrial Fibrillation”. In: *Cardiovascular Therapeutics* 30.3 (2012), e115–e127 (cit. on p. 13).
- [28] Jean-Max Pasquet, Jeanne Dachary-Prigent, and Alan T. Nurden. “Calcium Influx is a Determining Factor of Calpain Activation and Microparticle Formation in Platelets”. In: *European Journal of Biochemistry* 239.3 (1996), pp. 647–654 (cit. on p. 13).
- [29] W. G. Murphy, J. C. Moore, and J. G. Kelton. “Calcium-dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura”. In: *Blood* 70.5 (1987), pp. 1683–1687 (cit. on p. 13).
- [30] J. G. Kelton et al. “Calpain activity in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with platelet microparticles”. In: *Blood* 80.9 (1992), pp. 2246–2251 (cit. on p. 13).
- [31] M. Galli, A. Grassi, and T. Barbui. “Platelet-derived microvesicles in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome”. In: *Thromb. Haemost.* 75.3 (1996), pp. 427–431 (cit. on p. 13).
- [32] Andrea Piccin, William G. Murphy, and Owen P. Smith. “Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications”. In: *Blood Reviews* 21.3 (2007), pp. 157–171 (cit. on p. 14).
- [33] Rajamani Rathinam, Allison Berrier, and Suresh K. Alahari. “Role of Rho GTPases and their regulators in cancer progression”. In: *Front Biosci (Landmark Ed)* 16 (2011), pp. 2561–2571 (cit. on p. 14).
- [34] Vandhana Muralidharan-Chari et al. “ARF6-regulated shedding of tumor-cell derived plasma membrane microvesicles”. In: *Curr Biol* 19.22 (2009), pp. 1875–1885 (cit. on p. 15).
- [35] Alanna E. Sedgwick et al. “Extracellular microvesicles and invadopodia mediate non-overlapping modes of tumor cell invasion”. In: *Scientific Reports* 5 (2015), p. 14748 (cit. on p. 15).
- [36] Dolores Di Vizio et al. “Oncosome Formation in Prostate Cancer: Association with a Region of Frequent Chromosomal Deletion in Metastatic Disease”. In: *Cancer Res* 69.13 (2009), pp. 5601–5609 (cit. on p. 15).
- [37] Marc A. Antonyak et al. “Cancer cell-derived microvesicles induce transformation by transferring tissue transglutaminase and fibronectin to recipient cells”. In: *PNAS* 108.12 (2011), pp. 4852–4857 (cit. on p. 15).
- [38] Sabrina Schlienger, Shirley Campbell, and Audrey Claing. “ARF1 regulates the Rho/MLC pathway to control EGF-dependent breast cancer cell invasion”. In: *MBoC* 25.1 (2013), pp. 17–29 (cit. on p. 15).

- [39] Khalid Al-Nedawi et al. “Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells”. In: *Nat Cell Biol* 10.5 (2008), pp. 619–624 (cit. on pp. 15, 43).
- [40] Johan Skog et al. “Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers”. In: *Nat Cell Biol* 10.12 (2008), pp. 1470–1476 (cit. on pp. 15, 43).
- [41] B. Li et al. “RhoA triggers a specific signaling pathway that generates transforming microvesicles in cancer cells”. In: *Oncogene* 31.45 (2012), pp. 4740–4749 (cit. on p. 15).
- [42] Joseph F. Nabhan et al. “Formation and release of arrestin domain-containing protein 1-mediated microvesicles (ARMMs) at plasma membrane by recruitment of TSG101 protein”. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 109.11 (2012), pp. 4146–4151 (cit. on p. 15).
- [43] Qiyu Wang and Quan Lu. “Plasma membrane-derived extracellular microvesicles mediate non-canonical intercellular NOTCH signaling”. In: *Nat Commun* 8 (2017) (cit. on p. 15).
- [44] George E. Palade. “Studies on the Endoplasmic Reticulum: Ii. Simple Dispositions in Cells in Situ”. In: *The Journal of Cell Biology* 1.6 (1955), pp. 567–582 (cit. on p. 16).
- [45] J. Roberto Sotelo and Keith R. Porter. “An Electron Microscope Study of the Rat Ovum”. In: *The Journal of Cell Biology* 5.2 (1959), pp. 327–342 (cit. on p. 16).
- [46] H. T. Haigler, J. A. McKanna, and S. Cohen. “Direct visualization of the binding and internalization of a ferritin conjugate of epidermal growth factor in human carcinoma cells A-431.” In: *The Journal of Cell Biology* 81.2 (1979), pp. 382–395 (cit. on p. 16).
- [47] David J. Katzmann, Markus Babst, and Scott D. Emr. “Ubiquitin-Dependent Sorting into the Multivesicular Body Pathway Requires the Function of a Conserved Endosomal Protein Sorting Complex, ESCRT-I”. In: *Cell* 106.2 (2001), pp. 145–155 (cit. on p. 16).
- [48] Markus Babst et al. “Escrt-III: An endosome-associated heterooligomeric protein complex required for mvb sorting”. In: *Developmental Cell* 3.2 (2002), pp. 271–282 (cit. on p. 17).
- [49] Markus Babst et al. “Endosome-Associated Complex, ESCRT-II, Recruits Transport Machinery for Protein Sorting at the Multivesicular Body”. In: *Developmental Cell* 3.2 (2002), pp. 283–289 (cit. on pp. 17–18).
- [50] Markus Babst et al. “Endosomal transport function in yeast requires a novel AAA-type ATPase, Vps4p”. In: *The EMBO Journal* 16.8 (1997), pp. 1820–1831 (cit. on p. 17).
- [51] Markus Babst et al. “The Vps4p AAA ATPase regulates membrane association of a Vps protein complex required for normal endosome function”. In: *The EMBO Journal* 17.11 (1998), pp. 2982–2993 (cit. on p. 17).
- [52] John McCullough et al. “ALIX-CHMP4 interactions in the human ESCRT pathway”. In: *PNAS* 105.22 (2008), pp. 7687–7691 (cit. on p. 18).

- [53] Daniel P. Nickerson et al. “Regulators of Vps4 ATPase Activity at Endosomes Differentially Influence the Size and Rate of Formation of Intraluminal Vesicles”. In: *Mol. Biol. Cell* 21.6 (2010), pp. 1023–1032 (cit. on p. 18).
- [54] William M. Henne, Nicholas J. Buchkovich, and Scott D. Emr. “The ESCRT Pathway”. In: *Developmental Cell* 21.1 (2011), pp. 77–91 (cit. on p. 20).
- [55] Maria Francesca Baietti et al. “Syndecan–syntenin–ALIX regulates the biogenesis of exosomes”. In: *Nature Cell Biology* 14.7 (2012), pp. 677–685 (cit. on pp. 23, 26, 28).
- [56] Bart Roucourt et al. “Heparanase activates the syndecan-syntenin-ALIX exosome pathway”. In: *Cell Research* 25.4 (2015), pp. 412–428 (cit. on p. 23).
- [57] Camilla A. Thompson et al. “Heparanase Regulates Secretion, Composition, and Function of Tumor Cell-derived Exosomes”. In: *J. Biol. Chem.* 288.14 (2013), pp. 10093–10099 (cit. on p. 23).
- [58] Jean-Michel Escola et al. “Selective Enrichment of Tetraspan Proteins on the Internal Vesicles of Multivesicular Endosomes and on Exosomes Secreted by Human B-lymphocytes”. In: *J. Biol. Chem.* 273.32 (1998), pp. 20121–20127 (cit. on pp. 24, 34).
- [59] Michael S. Marks et al. “Protein sorting by tyrosine-based signals: adapting to the Ys and wherefores”. In: *Trends in Cell Biology* 7.3 (1997), pp. 124–128 (cit. on p. 24).
- [60] Nadya Latysheva et al. “Syntenin-1 Is a New Component of Tetraspanin-Enriched Microdomains: Mechanisms and Consequences of the Interaction of Syntenin-1 with CD63”. In: *Mol. Cell. Biol.* 26.20 (2006), pp. 7707–7718 (cit. on p. 24).
- [61] Kenneth W. Witwer et al. “Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research”. In: *J Extracell Vesicles* 2 (2013) (cit. on p. 25).
- [62] Ankit Sinha et al. “In-depth proteomic analyses of ovarian cancer cell line exosomes reveals differential enrichment of functional categories compared to the NCI 60 proteome”. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Advances in OMICS-based disciplines 445.4 (2014), pp. 694–701 (cit. on p. 25).
- [63] Katarina Trajkovic et al. “Ceramide Triggers Budding of Exosome Vesicles into Multivesicular Endosomes”. In: *Science* 319.5867 (2008), pp. 1244–1247 (cit. on p. 25).
- [64] F. Gisou van der Goot and Jean Gruenberg. “Intra-endosomal membrane traffic”. In: *Trends in Cell Biology*. Membrane Dynamics 16.10 (2006), pp. 514–521 (cit. on p. 26).
- [65] J M Holopainen, M I Angelova, and P K Kinnunen. “Vectorial budding of vesicles by asymmetrical enzymatic formation of ceramide in giant liposomes.” In: *Biophys J* 78.2 (2000), pp. 830–838 (cit. on p. 26).
- [66] Tuula A. Nurminen et al. “Observation of Topical Catalysis by Sphingomyelinase Coupled To Microspheres”. In: *J. Am. Chem. Soc.* 124.41 (2002), pp. 12129–12134 (cit. on p. 26).

- [67] Harald Stenmark. “Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic”. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10.8 (2009), pp. 513–525 (cit. on pp. 26–28).
- [68] Chieh Hsu et al. “Regulation of exosome secretion by Rab35 and its GTPase-activating proteins TBC1D10A–C”. In: *The Journal of Cell Biology* 189.2 (2010), pp. 223–232 (cit. on p. 28).
- [69] Matias Ostrowski et al. “Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway”. In: *Nature Cell Biology* 12.1 (2010), pp. 19–30 (cit. on p. 28).
- [70] Héctor Peinado et al. “Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET”. In: *Nature Medicine* 18.6 (2012), pp. 883–891 (cit. on p. 28).
- [71] Angélique Bobrie et al. “Rab27a Supports Exosome-Dependent and -Independent Mechanisms That Modify the Tumor Microenvironment and Can Promote Tumor Progression”. In: *Cancer Res* 72.19 (2012), pp. 4920–4930 (cit. on p. 28).
- [72] Daisuke Hoshino et al. “Exosome Secretion Is Enhanced by Invadopodia and Drives Invasive Behavior”. In: *Cell Reports* 5.5 (2013), pp. 1159–1168 (cit. on p. 28).
- [73] H Stenmark et al. “Inhibition of rab5 GTPase activity stimulates membrane fusion in endocytosis.” In: *EMBO J* 13.6 (1994), pp. 1287–1296 (cit. on p. 28).
- [74] Anne Simonsen et al. “EEA1 links PI(3)K function to Rab5 regulation of endosome fusion”. In: *Nature* 394.6692 (1998), pp. 494–498 (cit. on p. 28).
- [75] Erik Nielsen et al. “Rabenosyn-5, a Novel Rab5 Effector, Is Complexed with Hvps45 and Recruited to Endosomes through a Fyve Finger Domain”. In: *J Cell Biol* 151.3 (2000), pp. 601–612 (cit. on p. 28).
- [76] Takeshi Ohya et al. “Reconstitution of Rab- and SNARE-dependent membrane fusion by synthetic endosomes”. In: *Nature* 459.7250 (2009), pp. 1091–1097 (cit. on p. 29).
- [77] Swathi K. Rao et al. “Identification of SNAREs Involved in Synaptotagmin VII-regulated Lysosomal Exocytosis”. In: *J. Biol. Chem.* 279.19 (2004), pp. 20471–20479 (cit. on p. 29).
- [78] Neeraj Tiwari et al. “VAMP-8 segregates mast cell–preformed mediator exocytosis from cytokine trafficking pathways”. In: *Blood* 111.7 (2008), pp. 3665–3674 (cit. on p. 29).
- [79] Niti Puri and Paul A. Roche. “Mast cells possess distinct secretory granule subsets whose exocytosis is regulated by different SNARE isoforms”. In: *PNAS* 105.7 (2008), pp. 2580–2585 (cit. on p. 29).
- [80] Claudio Marcelo Fader et al. “TI-VAMP/VAMP7 and VAMP3/cellubrevin: two v-SNARE proteins involved in specific steps of the autophagy/multivesicular body pathways”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1793.12 (2009), pp. 1901–1916 (cit. on p. 29).
- [81] Véronique Proux-Gillardeaux et al. “Expression of the Longin domain of TI-VAMP impairs lysosomal secretion and epithelial cell migration”. In: *Biology of the Cell* 99.5 (2007), pp. 261–271 (cit. on p. 29).

- [82] Julia Christina Gross et al. “Active Wnt proteins are secreted on exosomes”. In: *Nature Cell Biology* 14.10 (2012), pp. 1036–1045 (cit. on p. 29).
- [83] Guillaume van Niel, Gisela D’Angelo, and Graça Raposo. “Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles”. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2018) (cit. on pp. 30, 41).
- [84] Ivan Dikic, Soichi Wakatsuki, and Kylie J. Walters. “Ubiquitin-binding domains — from structures to functions”. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10.10 (2009), pp. 659–671 (cit. on p. 32).
- [85] Yoon-Hun Hong et al. “Identification of a novel ubiquitin binding site of STAM1 VHS domain by NMR spectroscopy”. In: *FEBS Letters* 583.2 (2009), pp. 287–292 (cit. on p. 32).
- [86] Stéphanie Charrin et al. “Lateral organization of membrane proteins: tetraspanins spin their web”. In: *Biochem J* 420.2 (2009), pp. 133–154 (cit. on p. 33).
- [87] María Yáñez-Mó et al. “Tetraspanin-enriched microdomains: a functional unit in cell plasma membranes”. In: *Trends in Cell Biology* 19.9 (2009), pp. 434–446 (cit. on p. 33).
- [88] María Yáñez-Mó, Maria Dolores Gutiérrez-López, and Carlos Cabañas. “Functional interplay between tetraspanins and proteases”. In: *Cell. Mol. Life Sci.* 68.20 (2011), pp. 3323–3335 (cit. on p. 33).
- [89] Daniel Perez-Hernandez et al. “The Intracellular Interactome of Tetraspanin-enriched Microdomains Reveals Their Function as Sorting Machineries toward Exosomes”. In: *J. Biol. Chem.* 288.17 (2013), pp. 11649–11661 (cit. on p. 33).
- [90] C. E. Futter et al. “Human VPS34 is required for internal vesicle formation within multivesicular endosomes”. In: *J Cell Biol* 155.7 (2001), pp. 1251–1264 (cit. on p. 33).
- [91] Greg Odorizzi, Markus Babst, and Scott D Emr. “Fab1p PtdIns(3)P 5-Kinase Function Essential for Protein Sorting in the Multivesicular Body”. In: *Cell* 95.6 (1998), pp. 847–858 (cit. on p. 33).
- [92] R. C. Piper et al. “VPS27 controls vacuolar and endocytic traffic through a prevacuolar compartment in *Saccharomyces cerevisiae*.” In: *The Journal of Cell Biology* 131.3 (1995), pp. 603–617 (cit. on p. 33).
- [93] Hsiangling Teo et al. “ESCRT-I Core and ESCRT-II GLUE Domain Structures Reveal Role for GLUE in Linking to ESCRT-I and Membranes”. In: *Cell* 125.1 (2006), pp. 99–111 (cit. on p. 33).
- [94] C. A. Hornick et al. “Isolation and characterization of multivesicular bodies from rat hepatocytes: an organelle distinct from secretory vesicles of the Golgi apparatus.” In: *The Journal of Cell Biology* 100.5 (1985), pp. 1558–1569 (cit. on p. 33).
- [95] Penghua Wang et al. “AAA ATPases regulate membrane association of yeast oxysterol binding proteins and sterol metabolism”. In: *The EMBO Journal* 24.17 (2005), pp. 2989–2999 (cit. on p. 34).

- [96] Anna Marchetti et al. “Formation of multivesicular endosomes in Dictyostelium”. In: *Journal of Cell Science* 117.25 (2004), pp. 6053–6059 (cit. on p. 34).
- [97] Stéphanie Charrin et al. “A physical and functional link between cholesterol and tetraspanins”. In: *Eur. J. Immunol.* 33.9 (2003), pp. 2479–2489 (cit. on p. 34).
- [98] Olivier Silvie et al. “Cholesterol contributes to the organization of tetraspanin-enriched microdomains and to CD81-dependent infection by malaria sporozoites”. In: *Journal of Cell Science* 119.10 (2006), pp. 1992–2002 (cit. on p. 34).
- [99] Hirotami Matsuo et al. “Role of LBPA and Alix in Multivesicular Liposome Formation and Endosome Organization”. In: *Science* 303.5657 (2004), pp. 531–534 (cit. on p. 34).
- [100] Ian J. White et al. “EGF stimulates annexin 1-dependent inward vesiculation in a multivesicular endosome subpopulation”. In: *The EMBO Journal* 25.1 (2006), pp. 1–12 (cit. on p. 34).
- [101] Julien Chevallier et al. “Lysobisphosphatidic Acid Controls Endosomal Cholesterol Levels”. In: *J. Biol. Chem.* 283.41 (2008), pp. 27871–27880 (cit. on p. 34).
- [102] Hadi Valadi et al. “Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells”. In: *Nature Cell Biology* 9.6 (2007), pp. 654–659 (cit. on pp. 34–35).
- [103] Nolte-t Hoen et al. “Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions”. In: *Nucleic Acids Res* 40.18 (2012), pp. 9272–9285 (cit. on pp. 34–35).
- [104] Rossella Crescitelli et al. “Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes”. In: *Journal of Extracellular Vesicles* 2.1 (2013), p. 20677 (cit. on p. 34).
- [105] Danijela Koppers-Lalic et al. “Nontemplated Nucleotide Additions Distinguish the Small RNA Composition in Cells from Exosomes”. In: *Cell Reports* 8.6 (2014), pp. 1649–1658 (cit. on pp. 34, 36).
- [106] Nobuyoshi Kosaka et al. “Secretory Mechanisms and Intercellular Transfer of MicroRNAs in Living Cells”. In: *J. Biol. Chem.* 285.23 (2010), pp. 17442–17452 (cit. on p. 34).
- [107] Young Sik Lee et al. “Silencing by small RNAs is linked to endosomal trafficking”. In: *Nature Cell Biology* 11.9 (2009), pp. 1150–1156 (cit. on pp. 35–36).
- [108] Tian Sheng Chen et al. “Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs”. In: *Nucleic Acids Res* 38.1 (2010), pp. 215–224 (cit. on p. 35).
- [109] Lucy Pigati et al. “Selective Release of MicroRNA Species from Normal and Malignant Mammary Epithelial Cells”. In: *PLOS ONE* 5.10 (2010), e13515 (cit. on p. 35).
- [110] Shayne A. Bellingham, Bradley M. Coleman, and Andrew F. Hill. “Small RNA deep sequencing reveals a distinct miRNA signature released in exosomes from prion-infected neuronal cells”. In: *Nucleic Acids Res* 40.21 (2012), pp. 10937–10949 (cit. on p. 35).

- [111] Angela Montecalvo et al. “Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes”. In: *Blood* 119.3 (2012), pp. 756–766 (cit. on pp. 35, 40).
- [112] Melissa Piper Hunter et al. “Detection of microRNA Expression in Human Peripheral Blood Microvesicles”. In: *PLOS ONE* 3.11 (2008), e3694 (cit. on p. 35).
- [113] Douglas D. Taylor and Cicek Gercel-Taylor. “MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer”. In: *Gynecologic Oncology* 110.1 (2008), pp. 13–21 (cit. on p. 35).
- [114] Nobuyoshi Kosaka et al. “Neutral Sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent Exosomal Transfer of Angiogenic MicroRNAs Regulate Cancer Cell Metastasis”. In: *J Biol Chem* 288.15 (2013), pp. 10849–10859 (cit. on p. 36).
- [115] Carolina Villarroya-Beltri et al. “Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs”. In: *Nature Communications* 4 (2013), p. 2980 (cit. on p. 36).
- [116] Philipp Frank, Nahum Sonenberg, and Bhushan Nagar. “Structural basis for 5'-nucleotide base-specific recognition of guide RNA by human AGO2”. In: *Nature* 465.7299 (2010), pp. 818–822 (cit. on p. 36).
- [117] Jasenka GUDURIC-FUCHS et al. « Selective extracellular vesicle-mediated export of an overlapping set of microRNAs from multiple cell types ». In : *BMC Genomics* 13.1 (2012), p. 357 (cf. p. 36).
- [118] Derrick J. Gibbins et al. “Multivesicular bodies associate with components of miRNA effector complexes and modulate miRNA activity”. In: *Nature Cell Biology* 11.9 (2009), pp. 1143–1149 (cit. on p. 36).
- [119] Mario Leonardo Squadrito et al. “Endogenous RNAs Modulate MicroRNA Sorting to Exosomes and Transfer to Acceptor Cells”. In: *Cell Reports* 8.5 (2014), pp. 1432–1446 (cit. on p. 37).
- [120] Heedoo Lee et al. “Caveolin-1 selectively regulates microRNA sorting into microvesicles after noxious stimuli”. In: *J Exp Med* 216.9 (2019), pp. 2202–2220 (cit. on p. 37).
- [121] Joseph Mills et al. “Cancer-Derived Extracellular Vesicle-Associated MicroRNAs in Intercellular Communication: One Cell’s Trash Is Another Cell’s Treasure”. In: *International Journal of Molecular Sciences* 20.24 (2019), p. 6109 (cit. on p. 38).
- [122] Cristina Escrevente et al. “Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells”. In: *BMC Cancer* 11.1 (2011), p. 108 (cit. on pp. 39–40).
- [123] Adrian E. Morelli et al. “Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells”. In: *Blood* 104.10 (2004), pp. 3257–3266 (cit. on p. 39).
- [124] Giuseppe Di Noto et al. “C-src Enriched Serum Microvesicles Are Generated in Malignant Plasma Cell Dyscrasia”. In: *PLOS ONE* 8.8 (2013), e70811 (cit. on p. 39).

- [125] Giuseppe Di Noto et al. “Immunoglobulin free light chains and GAGs mediate Multiple Myeloma Extracellular Vesicles uptake and secondary NfκB nuclear translocation”. In: *Front. Immunol.* 5 (2014) (cit. on p. 39).
- [126] Deepak Shukla et al. “A Novel Role for 3-O-Sulfated Heparan Sulfate in Herpes Simplex Virus 1 Entry”. In: *Cell* 99.1 (1999), pp. 13–22 (cit. on p. 39).
- [127] Helena C. Christianson et al. “Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity”. In: *PNAS* 110.43 (2013), pp. 17380–17385 (cit. on p. 39).
- [128] Siguo Hao et al. “Mature dendritic cells pulsed with exosomes stimulate efficient cytotoxic T-lymphocyte responses and antitumour immunity”. In: *Immunology* 120.1 (2007), pp. 90–102 (cit. on p. 39).
- [129] Céline Barrès et al. “Galectin-5 is bound onto the surface of rat reticulocyte exosomes and modulates vesicle uptake by macrophages”. In: *Blood* 115.3 (2010), pp. 696–705 (cit. on p. 39).
- [130] Ayuko Hoshino et al. “Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis”. In: *Nature* 527.7578 (2015), pp. 329–335 (cit. on p. 39).
- [131] Asuka Nanbo et al. “Exosomes Derived from Epstein-Barr Virus-Infected Cells Are Internalized via Caveola-Dependent Endocytosis and Promote Phenotypic Modulation in Target Cells”. In: *Journal of Virology* 87.18 (2013), pp. 10334–10347 (cit. on p. 40).
- [132] Dirk Fitzner et al. “Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis”. In: *J Cell Sci* 124.3 (2011), pp. 447–458 (cit. on p. 40).
- [133] Du Feng et al. “Cellular Internalization of Exosomes Occurs Through Phagocytosis”. In: *Traffic* 11.5 (2010), pp. 675–687 (cit. on p. 40).
- [134] Katrin J. Svensson et al. “Exosome Uptake Depends on ERK1/2-Heat Shock Protein 27 Signaling and Lipid Raft-mediated Endocytosis Negatively Regulated by Caveolin-1”. In: *J. Biol. Chem.* 288.24 (2013), pp. 17713–17724 (cit. on p. 40).
- [135] Isabella Parolini et al. “Microenvironmental pH Is a Key Factor for Exosome Traffic in Tumor Cells”. In: *J. Biol. Chem.* 284.49 (2009), pp. 34211–34222 (cit. on p. 40).
- [136] Yongjiang Zheng et al. “Inhibition of multiple myeloma-derived exosomes uptake suppresses the functional response in bone marrow stromal cell”. In: *International Journal of Oncology* 54.3 (2019), pp. 1061–1070 (cit. on p. 40).
- [137] Christin Bissig and Jean Gruenberg. “ALIX and the multivesicular endosome: ALIX in Wonderland”. In: *Trends in Cell Biology*. Special Issue: Membrane Trafficking 24.1 (2014), pp. 19–25 (cit. on p. 40).
- [138] Wolf Heusermann et al. “Exosomes surf on filopodia to enter cells at endocytic hot spots, traffic within endosomes, and are targeted to the ER”. In: *J Cell Biol* 213.2 (2016), pp. 173–184 (cit. on p. 41).

- [139] Recep Bayraktar, Katrien Van Roosbroeck, and George A. Calin. “Cell-to-cell communication: microRNAs as hormones”. In: *Molecular Oncology* 11.12 (2017), pp. 1673–1686 (cit. on p. 42).
- [140] Stephen Paget. “The distribution of secondary growths in cancer of the breast.” In: *The Lancet*. Originally published as Volume 1, Issue 3421 133.3421 (1889), pp. 571–573 (cit. on p. 42).
- [141] Raghu Kalluri and Valerie S. LeBleu. “The biology, function, and biomedical applications of exosomes”. In: *Science* 367.6478 (2020) (cit. on p. 42).
- [142] Sonia A. Melo et al. “Cancer Exosomes Perform Cell-Independent MicroRNA Biogenesis and Promote Tumorigenesis”. In: *Cancer Cell* 26.5 (2014), pp. 707–721 (cit. on p. 43).
- [143] Lei Pan et al. “Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression”. In: *J Cancer Res Clin Oncol* 143.6 (2017), pp. 991–1004 (cit. on p. 43).
- [144] J. -L. Qu et al. “Gastric cancer exosomes promote tumour cell proliferation through PI3K/Akt and MAPK/ERK activation”. In: *Digestive and Liver Disease* 41.12 (2009), pp. 875–880 (cit. on p. 43).
- [145] Keiichi Ohshima et al. “Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line”. In: *PLoS ONE* 5.10 (2010), e13247 (cit. on p. 43).
- [146] Barbara Muz et al. “The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy”. In: *Hypoxia (Auckl)* 3 (2015), pp. 83–92 (cit. on p. 43).
- [147] Hamish W. King, Michael Z. Michael, and Jonathan M. Gleadle. “Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells”. In: *BMC Cancer* 12 (2012), p. 421 (cit. on p. 43).
- [148] Tomohiro Umezumi et al. “Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1”. In: *Blood* 124.25 (2014), pp. 3748–3757 (cit. on p. 43).
- [149] Hiroko Tadokoro et al. “Exosomes Derived from Hypoxic Leukemia Cells Enhance Tube Formation in Endothelial Cells”. In: *J. Biol. Chem.* 288.48 (2013), pp. 34343–34351 (cit. on p. 43).
- [150] Xue-Jia Lin et al. “Hepatocellular Carcinoma Cell-Secreted Exosomal MicroRNA-210 Promotes Angiogenesis In Vitro and In Vivo”. In: *Molecular Therapy - Nucleic Acids* 11 (2018), pp. 243–252 (cit. on p. 43).
- [151] Manuela Bartoli et al. “VEGF differentially activates STAT3 in microvascular endothelial cells”. In: *The FASEB Journal* 17.11 (2003), pp. 1–18 (cit. on p. 43).
- [152] Hoyee Leong, Priya S. Mathur, and Geoffrey L. Greene. “Green tea catechins inhibit angiogenesis through suppression of STAT3 activation”. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 117.3 (2009), pp. 505–515 (cit. on p. 43).

- [153] Yanmin Dong et al. “Cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes compound from Chinese medicine, inhibits tumor angiogenesis through VEGFR2-mediated Jak2–STAT3 signaling pathway”. In: *Carcinogenesis* 31.12 (2010), pp. 2097–2104 (cit. on p. 43).
- [154] Guanglei Zhuang et al. “Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway”. In: *EMBO J.* 31.17 (2012), pp. 3513–3523 (cit. on p. 43).
- [155] Alice Conigliaro et al. “CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA”. In: *Mol. Cancer* 14 (2015), p. 155 (cit. on p. 43).
- [156] Ioanna Keklikoglou et al. “Chemotherapy elicits pro-metastatic extracellular vesicles in breast cancer models”. In: *Nat Cell Biol* 21.2 (2019), pp. 190–202 (cit. on p. 44).
- [157] Julie Leca et al. “Cancer-associated fibroblast-derived annexin A6+ extracellular vesicles support pancreatic cancer aggressiveness”. In: *J. Clin. Invest.* 126.11 (2016), pp. 4140–4156 (cit. on p. 44).
- [158] Jian-Hong Fang et al. “Hepatoma cell-secreted exosomal microRNA-103 increases vascular permeability and promotes metastasis by targeting junction proteins”. In: *Hepatology* 68.4 (2018), pp. 1459–1475 (cit. on p. 44).
- [159] Weiying Zhou et al. “Cancer-Secreted miR-105 Destroys Vascular Endothelial Barriers to Promote Metastasis”. In: *Cancer Cell* 25.4 (2014), pp. 501–515 (cit. on p. 44).
- [160] Naoomi Tominaga et al. “Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood–brain barrier”. In: *Nat Commun* 6.1 (2015), pp. 1–12 (cit. on p. 44).
- [161] Giulia Taraboletti et al. “Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells”. In: *Am. J. Pathol.* 160.2 (2002), pp. 673–680 (cit. on p. 44).
- [162] V. Dolo et al. “Matrix-degrading proteinases are shed in membrane vesicles by ovarian cancer cells in vivo and in vitro”. In: *Clin. Exp. Metastasis* 17.2 (1999), pp. 131–140 (cit. on p. 44).
- [163] Giulia Taraboletti et al. “Bioavailability of VEGF in tumor-shed vesicles depends on vesicle burst induced by acidic pH”. In: *Neoplasia* 8.2 (2006), pp. 96–103 (cit. on p. 44).
- [164] Ewa Sierko and Marek Z. Wojtukiewicz. “Inhibition of Platelet Function: Does It Offer a Chance of Better Cancer Progression Control?” In: *Semin Thromb Hemost* 33.7 (2007), pp. 712–721 (cit. on p. 44).
- [165] P. L. Giesen et al. “Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis”. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96.5 (1999), pp. 2311–2315 (cit. on p. 44).
- [166] Rachel E. Tilley et al. “Tissue factor activity is increased in a combined platelet and microparticle sample from cancer patients”. In: *Thrombosis Research* 122.5 (2008), pp. 604–609 (cit. on p. 44).

- [167] Janusz Rak. “Microparticles in cancer”. In: *Semin Thromb Hemost* 36.8 (2010), pp. 888–906 (cit. on p. 44).
- [168] R. L. Edwards, F. R. Rickles, and A. M. Bobrove. “Mononuclear cell tissue factor: cell of origin and requirements for activation”. In: *Blood* 54.2 (1979), pp. 359–370 (cit. on p. 44).
- [169] Harold F. Dvorak et al. “Procoagulant Activity Associated with Plasma Membrane Vesicles Shed by Cultured Tumor Cells”. In: *Cancer Res* 43.9 (1983), pp. 4434–4442 (cit. on p. 44).
- [170] Diego Mezzano et al. “Tissue factor storage, synthesis and function in normal and activated human platelets”. In: *Thrombosis Research*. Papers of the 4th Symposium on Hemostasis with Special Focus on Factor VIIa and Tissue Factor-Understanding the Molecular Mechanism 122 (2008), S31–S36 (cit. on p. 44).
- [171] Shahrokh Falati et al. “Accumulation of Tissue Factor into Developing Thrombi In Vivo Is Dependent upon Microparticle P-Selectin Glycoprotein Ligand 1 and Platelet P-Selectin”. In: *J Exp Med* 197.11 (2003), pp. 1585–1598 (cit. on p. 45).
- [172] Joanne L. Yu et al. “Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis”. In: *Blood* 105.4 (2005), pp. 1734–1741 (cit. on p. 45).
- [173] Chloe Milsom et al. “The role of tumor-and host-related tissue factor pools in oncogene-driven tumor progression”. In: *Thrombosis Research*. Extended Abstracts and Abstracts of the 4th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer 120 (2007), S82–S91 (cit. on p. 45).
- [174] Jeffrey I. Zwicker et al. “Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy”. In: *Clin. Cancer Res.* 15.22 (2009), pp. 6830–6840 (cit. on p. 45).
- [175] Kerby Shedden et al. “Expulsion of Small Molecules in Vesicles Shed by Cancer Cells: Association with Gene Expression and Chemosensitivity Profiles”. In: *Cancer Res* 63.15 (2003), pp. 4331–4337 (cit. on p. 45).
- [176] Cristina Federici et al. “Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin”. In: *PLoS ONE* 9.2 (2014), e88193 (cit. on p. 45).
- [177] Roohangiz Safaei et al. “Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells”. In: *Mol Cancer Ther* 4.10 (2005), pp. 1595–1604 (cit. on p. 45).
- [178] Yifang Wei et al. “Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient ER-positive breast cancer cells”. In: *Breast Cancer Res Treat* 147.2 (2014), pp. 423–431 (cit. on p. 45).

- [179] Kishore B. Challagundla et al. “Exosome-Mediated Transfer of microRNAs Within the Tumor Microenvironment and Neuroblastoma Resistance to Chemotherapy”. In: *J Natl Cancer Inst* 107.7 (2015) (cit. on pp. 45, 48).
- [180] Kenji Takahashi et al. “Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer”. In: *FEBS Open Bio* 4 (2014), pp. 458–467 (cit. on p. 46).
- [181] Le Qu et al. “Exosome-Transmitted lncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA”. In: *Cancer Cell* 29.5 (2016), pp. 653–668 (cit. on p. 46).
- [182] Valentina Ciravolo et al. “Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy”. In: *Journal of Cellular Physiology* 227.2 (2012), pp. 658–667 (cit. on p. 46).
- [183] Héctor Peinado et al. “Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases”. In: *Nat Rev Cancer* 17.5 (2017), pp. 302–317 (cit. on pp. 46, 49).
- [184] Philip K. Lim et al. “Gap Junction-Mediated Import of MicroRNA from Bone Marrow Stromal Cells Can Elicit Cell Cycle Quiescence in Breast Cancer Cells”. In: *Cancer Res* 71.5 (2011), pp. 1550–1560 (cit. on p. 46).
- [185] Sarah A. Bliss et al. “Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Stimulate Cycling Quiescence and Early Breast Cancer Dormancy in Bone Marrow”. In: *Cancer Res.* 76.19 (2016), pp. 5832–5844 (cit. on p. 46).
- [186] Bin Zhang et al. “Bone marrow niche trafficking of miR-126 controls the self-renewal of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia”. In: *Nat Med* 24.4 (2018), pp. 450–462 (cit. on p. 46).
- [187] Lance L. Munn. “Cancer and inflammation”. In: *WIREs Systems Biology and Medicine* 9.2 (2017), e1370 (cit. on p. 46).
- [188] Muller Fabbri et al. “MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response”. In: *PNAS* 109.31 (2012), E2110–E2116 (cit. on p. 46).
- [189] Erik R. Abels et al. “Glioblastoma-Associated Microglia Reprogramming Is Mediated by Functional Transfer of Extracellular miR-21”. In: *Cell Reports* 28.12 (2019), 3105–3119.e7 (cit. on p. 48).
- [190] David G. DeNardo, Magnus Johansson, and Lisa M. Coussens. “Immune cells as mediators of solid tumor metastasis”. In: *Cancer Metastasis Rev* 27.1 (2008), pp. 11–18 (cit. on p. 48).
- [191] Michela Capello et al. “Exosomes harbor B cell targets in pancreatic adenocarcinoma and exert decoy function against complement-mediated cytotoxicity”. In: *Nat Commun* 10.1 (2019), pp. 1–13 (cit. on p. 48).
- [192] Fanny Chalmin et al. “Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells”. In: *J Clin Invest* 120.2 (2010), pp. 457–471 (cit. on p. 48).

- [193] Ya-Ling Hsu et al. “Hypoxic Lung-Cancer-Derived Extracellular Vesicle MicroRNA-103a Increases the Oncogenic Effects of Macrophages by Targeting PTEN”. In: *Molecular Therapy* 26.2 (2018), pp. 568–581 (cit. on p. 48).
- [194] Yuki Takano et al. “Circulating exosomal microRNA-203 is associated with metastasis possibly via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer”. In: *Oncotarget* 8.45 (2017), pp. 78598–78613 (cit. on p. 48).
- [195] Mei Yang et al. “Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells”. In: *Molecular Cancer* 10.1 (2011), p. 117 (cit. on p. 48).
- [196] Xiang Ying et al. “Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages”. In: *Oncotarget* 7.28 (2016), pp. 43076–43087 (cit. on p. 48).
- [197] Shu-biao Ye et al. “Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma”. In: *Oncotarget* 5.14 (2014), pp. 5439–5452 (cit. on p. 48).
- [198] Shu-Biao Ye et al. “Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma”. In: *The Journal of Pathology* 240.3 (2016), pp. 329–340 (cit. on p. 48).
- [199] Yuan Yin et al. “Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: a major link between immune evasion and tumor growth”. In: *Cell Res* 24.10 (2014), pp. 1164–1180 (cit. on p. 48).
- [200] Min Zhou et al. “Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203”. In: *Cellular Immunology* 292.1 (2014), pp. 65–69 (cit. on p. 48).
- [201] Guoping Ding et al. “Pancreatic cancer-derived exosomes transfer miRNAs to dendritic cells and inhibit RFXAP expression via miR-212-3p”. In: *Oncotarget* 6.30 (2015), pp. 29877–29888 (cit. on p. 48).
- [202] Gang Chen et al. “Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response”. In: *Nature* 560.7718 (2018), pp. 382–386 (cit. on p. 49).
- [203] Franz L. Ricklefs et al. “Immune evasion mediated by PD-L1 on glioblastoma-derived extracellular vesicles”. In: *Science Advances* 4.3 (2018), eaar2766 (cit. on p. 49).
- [204] Mauro Poggio et al. “Suppression of Exosomal PD-L1 Induces Systemic Anti-tumor Immunity and Memory”. In: *Cell* 177.2 (2019), 414–427.e13 (cit. on p. 49).
- [205] Giovanna Andreola et al. “Induction of lymphocyte apoptosis by tumor cell secretion of FasL-bearing microvesicles”. In: *J. Exp. Med.* 195.10 (2002), pp. 1303–1316 (cit. on p. 49).
- [206] Ashraf J. Abusamra et al. “Tumor exosomes expressing Fas ligand mediate CD8 + T-cell apoptosis”. In: *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. Including Workshop on Exosomes: Part III 35.2 (2005), pp. 169–173 (cit. on p. 49).

- [207] Aled Clayton et al. “Cancer Exosomes Express CD39 and CD73, Which Suppress T Cells through Adenosine Production”. In: *The Journal of Immunology* 187.2 (2011), pp. 676–683 (cit. on p. 49).
- [208] S. Baroni et al. “Exosome-mediated delivery of miR-9 induces cancer-associated fibroblast-like properties in human breast fibroblasts”. In: *Cell Death Dis* 7.7 (2016), e2312 (cit. on p. 49).
- [209] Wenjing Pang et al. “Pancreatic cancer-secreted miR-155 implicates in the conversion from normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts”. In: *Cancer Science* 106.10 (2015), pp. 1362–1369 (cit. on p. 49).
- [210] Sanyukta Rana, Kamilla Malinowska, and Margot Zöller. “Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells”. In: *Neoplasia* 15.3 (2013), pp. 281–295 (cit. on p. 49).
- [211] Nazila Nouraei et al. “Expression, Tissue Distribution and Function of miR-21 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma”. In: *PLOS ONE* 8.9 (2013), e73009 (cit. on p. 49).
- [212] Elvira DONNARUMMA et al. « Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer ». In : *Oncotarget* 8.12 (2017), p. 19592-19608 (cf. p. 49).
- [213] Chi Lam Au Yeung et al. “Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1”. In: *Nat Commun* 7.1 (2016), pp. 1–14 (cit. on p. 49).
- [214] M. Wang et al. “Deregulated microRNAs in gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells: novel biomarkers and a mechanism for gastric cancer”. In: *Br J Cancer* 110.5 (2014), pp. 1199–1210 (cit. on p. 49).
- [215] Kim De Veirman et al. “Induction of miR-146a by multiple myeloma cells in mesenchymal stromal cells stimulates their pro-tumoral activity”. In: *Cancer Lett.* 377.1 (2016), pp. 17–24 (cit. on p. 50).
- [216] Otto Warburg. “On the Origin of Cancer Cells”. In: *Science* 123.3191 (1956), pp. 309–314 (cit. on p. 50).
- [217] Khalid O. Alfarouk et al. “Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question”. In: *Oncoscience* 1.12 (2014), pp. 777–802 (cit. on p. 50).
- [218] Miranda Y. Fong et al. “Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis”. In: *Nat Cell Biol* 17.2 (2015), pp. 183–194 (cit. on p. 50).
- [219] Shin La Shu et al. “Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts by melanoma exosome microRNA favours a pre-metastatic microenvironment”. In: *Sci Rep* 8.1 (2018), pp. 1–14 (cit. on p. 50).

- [220] Yaojie Fu et al. “The reverse Warburg effect is likely to be an Achilles’ heel of cancer that can be exploited for cancer therapy”. In: *Oncotarget* 8.34 (2017), pp. 57813–57825 (cit. on p. 50).

2 Lymphopoïèse B normale et pathologique : rôle de la niche stromale

*« L'essence même de la réflexion
c'est de comprendre qu'on avait
pas compris. »*

Gaston Bachelard

Table des matières

2.1 Introduction	69
2.2 De la lymphopoïèse B physiologique à la tumorigenèse lymphoïde B . .	69
2.2.1 Origine cellulaire et classification des lymphomes B	69
2.2.2 Structures schématiques des microenvironnements lymphomateux	70
2.2.3 Hémopathies B et dépendance au microenvironnement	71
2.3 Cellules de soutien de la niche hématopoïétique médullaire et du gan- glion lymphatique	73
2.3.1 La niche hématopoïétique médullaire	73
2.3.2 Le ganglion lymphatique	81
2.4 Conclusion du chapitre	88
2.5 Références	89

2.1 Introduction

Les hémopathies lymphoïdes ont un développement très lié à un microenvironnement hyper-spécialisé, organisé en deux niches principales que sont la moelle osseuse et le ganglion lymphatique. La description des cellules composant ces niches physiologiques nous permettra ensuite d'aborder les effets des EVs sur ces cellules dans le cadre des hémopathies lymphoïdes B.

2.2 De la lymphopoïèse B physiologique à la tumorigenèse lymphoïde B

Pour appréhender correctement le rôle des EVs dans les hémopathies lymphoïdes B, il est important de revoir les grandes lignes de la lymphopoïèse B physiologique. Cependant, plus que les détails moléculaires de l'ontogenèse B, nous concentrerons notre propos sur la description des cellules de soutien présentes dans les niches médullaires et ganglionnaires. En effet, comme nous le reverrons par la suite, les hémopathies lymphoïdes se développent à partir de clones B qui évoluent au sein d'un microenvironnement hyper-spécialisé. Chaque hémopathie lymphoïde B peut être rapprochée d'un stade de la lymphopoïèse B, et de l'environnement cellulaire dans lequel il évolue au cours de sa maturation. Il est aujourd'hui communément admis que l'évolution de ces hémopathies passe par une co-évolution des clones tumoraux et des cellules qui composent leur niche. Cette co-évolution est rendue possible par un dialogue intercellulaire permanent dans lequel les EVs jouent un rôle central qui est en cours de caractérisation.

Dans le monde occidental, près de 20 nouveaux cas de lymphome sont diagnostiqués pour 100 000 personnes par an. Environ 95 % des lymphomes sont d'origine lymphocytaire B, les autres sont des tumeurs malignes à lymphocytes T. Cela pourrait être surprenant à première vue, du fait de la fréquence similaire des cellules B et T dans l'organisme, mais est compréhensible compte tenu des risques d'erreur génétique majeur encouru par le lymphocyte B tout au long de son développement et de sa maturation alors que le TCR est figé à la sortie du thymus.

2.2.1 Origine cellulaire et classification des lymphomes B

Les différents stades de l'activation et de la différenciation des lymphocytes B matures se caractérisent par une structure particulière du Récepteur des Cellules B ou *B Cell Receptor* (BCR), différents niveaux d'expression des marqueurs de différenciation et des facteurs de transcription. En particulier, bien qu'il existe une voie de différenciation rapide en plasmocytes de faible affinité, la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et B mémoires de forte affinité pour l'antigène se déroule dans des structures histologiques spécifiques que sont les Centres Germinatifs (GCs) [1]. La fonction immunologique fondamentale du GC présente un inconvénient dangereux : les mêmes mécanismes génétiques qui permettent la production de récepteurs d'immunoglobulines de haute affinité et de différents isotypes sont impliqués dans la

transformation maligne des cellules B [2, 3]. En effet, les lymphocytes B du GC représentent la contrepartie normale de la majorité des lymphomes à cellules B matures (Figure 2.1).

Le lymphome de Burkitt, le **Lymphome folliculaire** ou *Follicular Lymphoma* (FL) et le Lymphome diffus à grandes cellules B *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL), qui représentent ensemble environ 80 % des lymphome B non-Hodgkiniens, sont dérivés de lymphocytes B du GCs [4, 5]. Sur la base de leurs profils d'expression génique, le lymphome de Burkitt semble dériver des cellules B de la zone sombre du GC, tandis que le FL et les DLBCL correspondent à des lymphocytes B arrêtés à différents stades de la maturation survenant dans le GC. En particulier, le FL et le sous-type de DLBCL ressemblant aux cellules B du GC B (GCB) se rapprochent des lymphocytes B de la zone claire, tandis que les DLBCL similaires aux cellules B activées (ABC) semblent provenir de cellules du GC arrêtées pendant les premiers stades de la différenciation cellulaire en plasmablastes [6, 7].

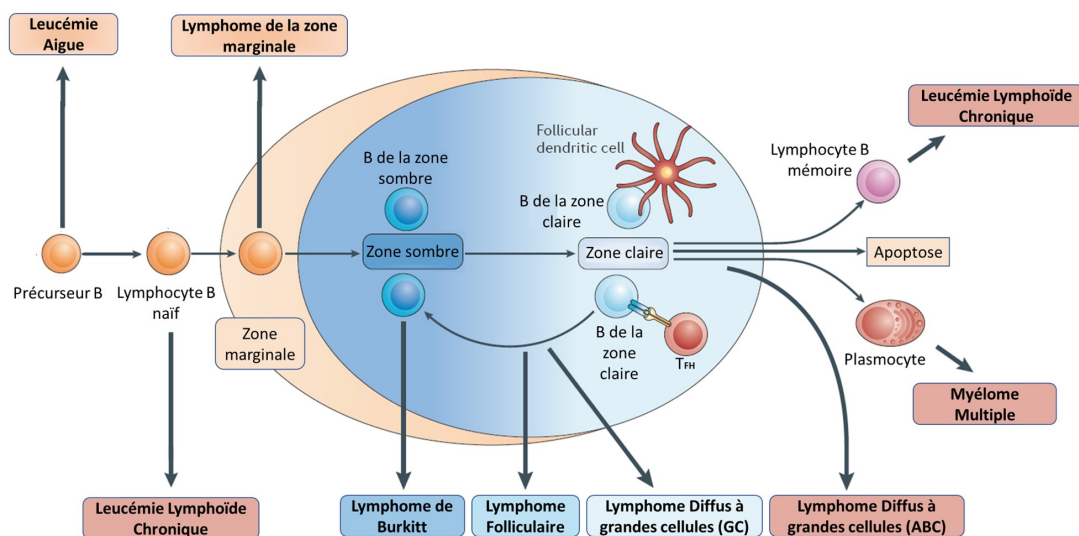


FIGURE 2.1 – Origines cellulaires des lymphomes B humains

Les lymphomes B humains sont mis en relation avec leur origine physiologique supposée. La plupart des lymphomes B dérivent des cellules B du GC ou de cellules B ayant traversé le GC.

Adapté de BASSO et DALLA-FAVERA [8]

2.2.2 Structures schématiques des microenvironnements lymphomateux

Le microenvironnement tumoral des lymphomes B est très variable en terme de qualité et de quantité de cellules immunitaires, de cellules stromales, de vascularisation et de matrice extracellulaire. Les déterminants de cette composition comprennent les aberrations génétiques propres aux cellules tumorales, le degré de dépendance des cellules malignes aux stimuli externes de survie, la prolifération, les capacités d'évasion immunitaire, et la réponse inflammatoire de l'hôte. L'interaction entre ces éléments produit des archétypes de microenvironnements tumoraux avec trois schémas principaux. Le premier modèle dit « ré-éducatif », est illustré par le FL. Dans cette pathologie, les cellules malignes conservent un degré substantiel de dépendance à l'égard des signaux de survie provenant des cellules du microenvironnement. En règle générale, la composition et l'agencement spatial des cellules à l'intérieur de la tumeur ressemblent

à ceux du tissu lymphoïde physiologique, les nodules néoplasiques rappelant les GCs réactifs avec des Cellules Folliculaires Dendritiques ou *Follicular Dendritic Cells* (FDCs) et des **lymphocytes T helper folliculaires (TFHs)**. Le deuxième schéma dit de « recrutement » est observé dans le lymphome de Hodgkin classique. Ici, la tumeur comprend un vaste milieu de soutien de cellules non malignes distinctes de la composition du tissu lymphoïde normal, qui entoure les rares cellules malignes de Hodgkin et Reed-Sternberg. Enfin, le troisième schéma dit d'« effacement » est illustré par le lymphome de Burkitt. Dans cette pathologie, les cellules tumorales abritent des aberrations génétiques qui transmettent de forts signaux de survie et de prolifération cellulaires autonomes, supprimant totalement la dépendance au microenvironnement pour ces stimuli. Dans ces lymphomes, le microenvironnement est clairsemé et les cellules malignes effacent les tissus normaux [9] (Figure 2.2).

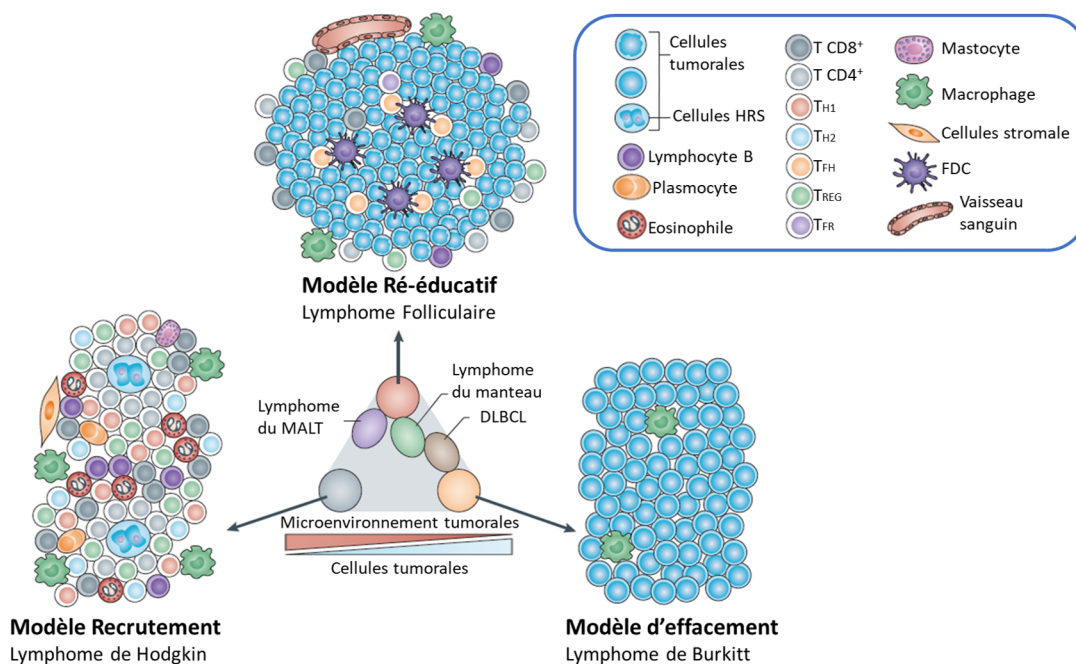


FIGURE 2.2 – Composition du microenvironnement des lymphomes B
 Illustration du microenvironnement typique des trois sous-types de lymphome B qui représentent les extrêmes du spectre du microenvironnement tumoral : “recrutement”, “ré-éducation” et “effacement”. Ces sous-types de lymphomes représentent la gamme de contenu en cellules tumorales, allant de environ 1 % dans le lymphome de Hodgkin à plus de 90 % dans le lymphome de Burkitt.
 HRS : Cellules de Reed-Sternberg; FDC : Cellule Folliculaire Dendritique; MALT : *Mucosa-Associated Lymphoid Tissu*
 Adapté de SCOTT et GASCOYNE [9]

2.2.3 Hémopathies B et dépendance au microenvironnement

Les hémopathies B surviennent généralement dans les tissus lymphoïdes, une minorité de cas ayant une présentation purement extra-nodale. Dans une certaine mesure, la composition du microenvironnement représente les restes du tissu lymphoïde normal, effacés ou infiltrés par des cellules malignes et la réponse inflammatoire de l'hôte.

Ainsi, les cellules malignes du FL colonisent les GCs réactifs des tissus lymphoïdes, dont le

microenvironnement contient les éléments nécessaires à leur survie et à leur prolifération [10]. L'analyse de la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines utilisée pour identifier les différents clones malins dans les follicules malins indique que la colonisation n'est pas initiée par l'ensemencement d'une seule cellule, mais plutôt par un flux dynamique d'échanges de cellules malignes entre les follicules [11]. Ceci est en accord avec l'idée que les GCs établis sont des structures ouvertes, qui peuvent être réutilisés par des cellules B nouvellement activées [12]. De la même façon que dans les tumeurs solides, la présence du FL modifie la composition du tissu lymphoïde par rapport aux GCs réactifs en recrutant des cellules, ou en modifiant le phénotype *in situ*. Par ailleurs, le FL montre une prédilection pour l'infiltration de la moelle osseuse ou *Bone Marrow* (BM), avec 40 à 60 % des patients qui présentent une BM envahie au moment du diagnostic [13]. Dans le FL, ces infiltrats paratrabéculaires partagent bon nombre des composants cellulaires observés dans les follicules malins, y compris des cellules stromales de phénotype lymphoïde incluant des Cellules Réticulaires Fibroblastiques ou *Fibroblastic Reticular Cells* (FRCs) et des FDCs [14, 15]. Ces éléments stromaux spécifiques ne sont pas détectés dans la BM en condition physiologique et dérivent très probablement des précurseurs mésenchymateux résidant dans la BM [16]. En outre, le grade du FL et le taux de prolifération des cellules de FL sont systématiquement inférieurs dans la BM que dans les ganglions lymphatiques du même patient et présentent une évolution intra-clonale différente [15, 17]. Finalement, il semble que les cellules du FL conservent les principales caractéristiques des cellules B normales, notamment la dépendance à l'expression et à l'activation du BCR, ainsi que l'interaction avec les cellules T et les cellules stromales d'un microenvironnement de type folliculaire.

Dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), les cellules leucémiques du sang périphérique présentent une activité proliférative très faible, ce qui indique que l'expansion du clone tumoral a lieu dans d'autres tissus affectés par la tumeur [18]. En effet, la prolifération des cellules de LLC se produit dans des sites micro-anatomiques appelés centres prolifératifs, ou pseudo-follicules, une caractéristique histo-pathologique propre à la LLC [19, 20]. Dans ces structures, les cellules malignes sont en contact étroit avec des lymphocytes T, des cellules stromales et des cellules myéloïdes de soutien. Ces interactions cellulaires permettent les signaux de survie et de prolifération nécessaires au développement du clone malin [21].

Enfin, dans le lymphome de Hodgkin, les cellules Hodgkin et Reed-Sternberg (HRS) représentent généralement moins de 1 % des cellules du tissu tumoral et la majeure partie de l'infiltrat cellulaire est composée de lymphocytes T, d'éosinophiles, de macrophages, de lymphocytes B, de plasmocytes et d'autres cellules. Comme nous le détaillerons ci-après, une grande partie des cellules non tumorales est activement attirée par les cellules HRS. La dépendance des cellules HRS au microenvironnement qu'elles réarrangent est en outre étayée par la difficulté de maintenir ces cellules en culture, par l'incapacité des cellules HRS primaires à survivre chez les souris immunodéficientes, et par l'observation que les cellules HRS disséminent rarement dans le sang périphérique [22].

Les hémopathies tumorales B conservent une dépendance étroite avec le microenvironnement qu'elles orientent à leur avantage pour leur survie, leur prolifération et leur protection face aux

chimiothérapies et au système immunitaire de l'hôte. Nous allons détailler ci-après l'histologie et la composition des principales niches sièges des hémopathies lymphoïdes que sont la BM et les ganglions lymphatiques. Ces niches sont des carrefours riches en de nombreux types cellulaires : cellules lymphoïdes, cellules myéloïdes, cellules endothéliales, cellules stromales, *etc.* Nous traiterons principalement de la diversité des cellules stromales dont le rôle comme cellules productrices et réceptrices d'EVs a été, comme nous le verrons par la suite, démontré dans de nombreuses hémopathies lymphoïdes.

2.3 Cellules de soutien de la niche hématopoïétique médullaire et du ganglion lymphatique

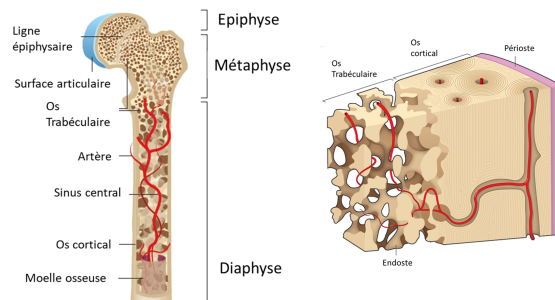
2.3.1 La niche hématopoïétique médullaire

2.3.1.1 Rappels de l'histologie normale

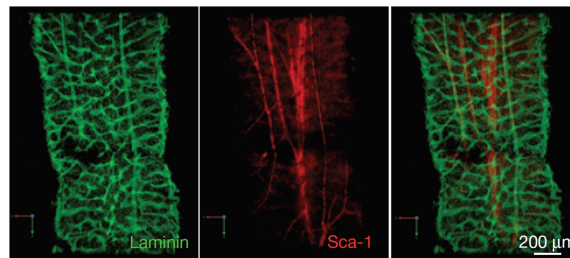
La moelle osseuse hématopoïétique fonctionne dans l'espace contraint d'un cadre osseux, non extensible et très richement vascularisé. L'examen au microscope d'une biopsie ostéo-médullaire met en évidence les travées osseuses, des espaces adipeux et des amas de cellules hématopoïétiques entourant des sinus vasculaires et l'endoste. Les cellules hématopoïétiques établissent des relations étroites avec le microenvironnement médullaire, particulièrement avec la matrice protéique extracellulaire (fibronectine, laminine, collagènes, *etc.*) et avec les cellules stromales qui expriment de nombreuses molécules d'adhérence et cytokines de soutien. Les cellules hématopoïétiques les plus immatures sont fixées aux cellules stromales au sein de niches spécialisées. Puis, leur maturation/différenciation favorise leur libération dans le flux sanguin *via* la modification de l'expression des facteurs d'ancrage au microenvironnement.

Les progrès des technologies d'imagerie ont considérablement amélioré notre compréhension de la structure et de l'organisation de la moelle osseuse. Il est clair que la BM, qu'elle soit située dans les os longs ou les os plats, est hautement vascularisée [23, 24]. Dans les os longs, les artères centrales longitudinales donnent naissance à des artères radiales qui se ramifient à leur tour dans les artérioles proches de l'endoste (Figure 2.3). La transition des artérioles Sca-1⁺ à l'endothélium veineux Sca-1⁻ se produit à proximité immédiate de l'endoste. Les sinusoides veineux remontent vers la cavité centrale où elles se fondent en un grand sinus central. Ces sinusoides, qui contiennent de nombreux pores, seraient les principaux sites de sortie des leucocytes de la moelle osseuse vers la circulation générale.

Les connaissances actuelles sur la niche hématopoïétique proviennent d'études sur les os longs de la souris et la calvaria. Chez la souris tous les os supportent l'hématopoïèse. Chez l'Homme, seul le squelette axial héberge l'hématopoïétique : crâne, sternum, côtes, vertèbres et crêtes iliaques. La moelle hématopoïétique des os longs humains est progressivement remplacée à l'adolescence par de la moelle jaune lipidique qui a une activité hématopoïétique négligeable, sauf dans les régions proximales des os longs [26]. La localisation anatomique des cellules souches hématopoïétiques (CSHs) et leur proximité avec des cellules des niches candidates endostéales/péri-artériolaires ou péri-sinusoidales sont des sujets de débat majeurs.



(a) Anatomie générale de la moelle osseuse
Issue de MORRISON et SCADDEN [25]



(b) Étude 3D de l'hétérogénéité de la microvascularisation de la moelle osseuse.
Issue de NOMBELA-ARRIETA et al. [24]

FIGURE 2.3 – Anatomie générale de la moelle osseuse

La niche endostéale/péri-artériolaire

Les modèles de re-colonisation de la BM de souris transplantées par des CSHs, ou des cellules progénitrices, marquées de manière exogène ou selon une expression de *Green Fluorescent Protein (GFP)* associée à une expression génique cible, montrent, par des approches classiques d'imagerie microscopique, histologique ou intravitale que les CSHs sont en relation étroite avec l'endoste [27-29]. Cependant, l'irradiation perturbe fortement l'architecture des sinusoides de la moelle osseuse. Après irradiation seuls les vaisseaux sanguins artériolaires situés près de l'endoste sont conservés *ad integrum*, par conséquent, cette localisation péri-endostéale des CSHs n'est peut être pour partie que le reflet indirect de la destruction de niches sinusoidales. D'autres approches plus physiologiques, chez les souris exprimant la GFP à partir du promoteur hématopoïétique Gata2 montrent que les CSHs GFP⁺Sca1⁺ se localisent à proximité immédiate de l'endoste [30]. Ces travaux semblent indiquer un possible rôle de la région endostéale dans le soutien aux CSHs.

D'une part, les régions endostéales sont riches en ostéoblastes. Or, le nombre de CSHs peut être considérablement augmenté en augmentant le nombre d'ostéoblastes par l'injection d'hormone parathyroïdienne ou par la sur-expression de son récepteur par les ostéoblastes [31]. De même, l'augmentation du nombre d'ostéoblaste par suppression conditionnelle du gène Bmpr1a chez les souris Mx-Cre/Bmpr1a^{lox/lox} induit une augmentation concomitante des CSHs [32]. Tout ceci est en accord avec la synthèse de nombreux facteurs de croissances pro-CSH par les ostéoblastes : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)*, *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)*, IL-1, IL-6 et TGF β [33, 34]. Par ailleurs, en raison de l'activité de

remodelage osseux, la concentration locale de calcium à la surface endostéale est élevée. Or, les CSHs murines $\text{lin}^- \text{Sca1}^+ \text{c-Kit}^+$ expriment le Récepteur Sensible au Calciums (CaSRs). Dans les modèles $\text{CaSR}^{-/-}$ ces CSHs sont fortement diminuées et les CSHs $\text{CaSR}^{-/-}$ transplantées échouent à s'établir près de l'endoste [35]. A l'inverse, le traitement par un agoniste du CaSR améliore la prise de greffe [36].

D'autre part, la fréquence des CSHs au repos est plus élevée près de la surface osseuse dans les régions endostéales et trabéculaires, indiquant que ces régions pourraient en effet jouer un rôle fort dans le maintien des CSHs [37]. Ces régions sont riches en vaisseaux artériels, tandis que les veines sinusoidales sont plus centrales [38, 39]. Dans la BM, la prise en compte de la faible étendue du réseau artériolaire en regard de la grande étendue du réseau sinusoidal rend l'association des CSHs au contact des artérioles relativement significative [38]. De plus, les CSHs quiescentes, identifiées par leur capacité à conserver le marquage 5-Ethynyl-20-désoxyUridine (EdU) à long terme, par leurs faibles contenu en espèces réactives de l'oxygène ou par leur forte expression de HIF-1 α [40-42], sont situées à proximité immédiates des cellules artériolaires [24, 38, 43]. Par ailleurs, la faible perméabilité des vaisseaux artérielles comparativement aux vaisseaux veineux assure la quiescence et la rétention de CSHs dans la BM [43].

Enfin, les péricytes $\text{NG2}^+ \text{Nestin}^+$ associés aux artérioles expriment des gènes de niche hématopoïétique dont **CXCL12** [38, 44]. Ces cellules sont principalement localisées dans la métaphyse et adjacentes à l'os cortical dans la diaphyse [43]. La suppression de ces péricytes dans un modèle de souris $\text{NG2-CreERT/ROSA26iDTR}$ engendre une diminution du nombre de CSHs et de leur quiescence, ainsi qu'une re-localisation à distance des artères [38]. Un effet similaire est observé lors de la suppression de l'expression du **CXCL12** par ces péricytes [44].

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent l'importance d'une niche ostéoblastique/péri-artériolaire dans le maintien des CSHs. Cependant lors de leur activation et de leur prolifération, ces CSHs semble s'écarter des artérioles, au profit de la zone centrale de la BM plus riche en veines sinusoidales.

La niche péri-sinusoidale

Si la niche endostéale que nous venons de décrire semble jouer un rôle dans le maintien et la quiescence des CSHs, ces dernières peuvent aussi se localiser dans des niches péri-sinusoidale riches notamment en **CXCL12** [24, 45, 46]. En effet, le **CXCL12** joue un rôle crucial dans le maintien des CSHs comme l'indique la forte diminution des CSHs induit par leur perte d'expression du CXCR4 dans un modèle murin $\text{Mx-Cre/Cxcr4}^{\text{lox/-}}$ [47]. **CXCL12** permet la migration et la rétention des CSHs humaines et murines dans la BM [48-50]. La localisation *in vivo*, des cellules **CXCL12-GFP** ou **CXCL12-dsRed** montre une forte expression de **CXCL12** par des cellule stromales désignées *CXCL12-abundant reticular cell* (CAR cells) et dispersées dans la BM en proche contact avec le système vasculaire. De plus, l'expression de **CXCL12** par les cellules endothéliales de la BMs ou les ostéoblaste est 100 à 1000 fois inférieur à celle retrouvée dans ces CARs [47] [47, 51, 52]. En accord avec ces résultats, l'utilisation des molécules de la famille des *Signaling lymphocytic activation molecules* (SLAMs) (CD150, CD48 et CD244) comme marqueurs des CSHs montre que les CSHs $\text{CD150}^+ \text{CD48}^- \text{CD41}^- \text{Lignée}^-$ sont distribuées très largement à

proximité des cellules péri-sinusoïdales Nes⁻GFP⁺ [53-55]. Enfin, les CSHs injectées par voie intraveineuse migrent préférentiellement dans le *calvarium* au niveau de micro-domaines de la niche péri-vasculaire riche en CXCL12 et en E-sélectine [23, 56]. De plus, la suppression de CXCL12 dans les cellules stromales sinusoïdales, mais pas dans les ostéoblastes, engendre une augmentation des CSH circulantes [52]

Par ailleurs, les modèles murins Tie2-Cre ou VE-Cadherin-Cre qui permettent la suppression de facteurs spécifiquement dans les cellules endothéliales confirment une contribution des cellules endothéliales dans le maintien des CSHs par les facteurs : *Stem Cell Factor* ou *Kit-ligand* (SCF), CXCL12, et Jagged-1 [52, 57-59]. De plus la suppression de CXCL12 dans les cellules endothéliales induit une diminution de fréquence des CSHs mais pas de perte de rétention [44, 52, 58]. Ces données indiquent que CXCL12 joue un rôle différentiel dans les cellules endothéliales et les cellules stromales en permettant respectivement le soutien et la rétention des CSH. Enfin, L'utilisation de souris SCF-GFP ou SCF-GFP/CXCL12-dsRed montre que le SCF est exprimé par les cellules endothéliales, et co-exprimé avec CXCL12 par les cellules stromales péri-sinusoïdales [52, 57].

Enfin, la fréquence et la fonction des CSHs ne sont pas affectées lors d'une délétion conditionnelle du SCF des ostéoblastes ou des cellules nestine⁺. A l'inverse, la plupart des CSHs sont perdues lorsque le SCF est supprimé des cellules endothéliales péri-sinusoïdales et des cellules stromales périvasculaires Lepr⁺.

Globalement, ces résultats démontrent l'importance des niches péri-sinusoïdales, et plus particulièrement de leurs cellules stromales, dans le maintien et la rétention des CSHs.

Finalement, ces différents résultats suggèrent que les cellules de la région endostéale/péri-artériolaire contrôlent le maintien et la quiescence des CSHs, tandis que les cellules présentes dans la région péri-sinusoïdale contrôlent le maintien et la rétention des CSHs. Quoi qu'il en soit, qu'elle soit endostéale ou vasculaire la niche médullaire est composée d'un réseau de cellules spécialisées actuellement encore en cours d'individualisation et de classification.

2.3.1.2 Les cellules de la niche hématopoïétique médullaire physiologique

Les cellules stromales mésenchymateuses périvasculaires

Les CSMs sont des cellules qui se localisent à proximité des vaisseaux sanguins dans la moelle osseuse et sont considérées comme des cellules progénitrices capables de se différencier en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes. Différents marqueurs ont été utilisés pour tenter de caractériser les CSMs humaines notamment le CD146 [60] et le CD271 [61]. Chez la souris, les approches génétiques suivantes : CXCL12-GFP [47], Nestin-GFP [55], LEPR [57], Prx-1-Cre [58] et Mx-1-Cre [62] ont montré que ces cellules sont capables de se différencier en ostéoblastes et d'exprimer des facteurs qui favorisent le maintien des CSHs.

Par ailleurs, l'étude immuno-histochimique de la moelle osseuse de souris CXCL12-GFP a mis en exergue une grande proximité entre les CARs, les sinusoïdes vasculaires et les CSHs [47]. La déplétion de ces cellules CARs entraîne une grave altération de la capacité adipogénique et ostéogénique des cellules de la moelle osseuse, une forte réduction de la synthèse médullaire

des cytokines SCF et [CXCL12](#), ainsi qu'une diminution du nombre des CSHs et des progéniteurs lymphoïdes et érythroïdes [63]. Par ailleurs, l'utilisation d'un transgène Nestin-GFP a permis à Frenette *et al.* de confirmer l'existence de CSMs périvasculaires, indispensables au maintien des CSHs, et exprimant des taux élevés de SCF et de [CXCL12](#) [55]. Enfin, d'autres études montrent que la déplétion des cellules qui expriment la Protéine d'Activation des Fibroblastes (FAP) entraîne aussi une diminution du nombre d'ostéoblastes, ainsi qu'une altération de l'érythropoïèse et de la lymphopoïèse B. En effet, les cellules FAP⁺ présentent de nombreuses caractéristiques partagées par les CARs, notamment l'expression de SCF, [CXCL12](#), PDGFR α , Nestin, Sca-1 et CD51 [64, 65].

Malgré une caractérisation incomplète de l'hétérogénéité des différents sous-types de CSMs, de leurs relations et des marqueurs respectifs permettant d'identifier ces cellules, ces études fournissent des preuves solides que les CSMs sont des composants essentiels qui maintiennent les CSHs au sein de la niche médullaire.

Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales synthétisent de nombreux facteurs de croissance et cytokines à effet paracrine sur les CSHs [66]. La délétion ciblée de SCF dans les cellules endothéliales Tie2⁺ et les CSMs Lepr⁺ entraîne la déplétion des CSHs [57]. De même, la perte d'expression de [CXCL12](#) par les cellules endothéliales Tie2⁺ réduit significativement le nombre de CSHs sans induire leur mobilisation [58]. Les cellules endothéliales expriment aussi un grand nombre de molécules d'adhésion dont les sélectines E et P, et les protéines *Vascular Cell Adhesion 1* (VCAM1 ou CD54) et *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM1 ou CD106) [67, 68]. Chez la souris, le blocage de la sélectine-E, qui n'est, semble-t-il, exprimée que par les cellules endothéliales médullaire, augmente la résistance des CSHs à la chimiothérapie et aux irradiations [69]. De plus, les cellules des sinusoides médullaires expriment des ligands de Notch qui influencent positivement la croissance des CSHs *ex vivo* [70]. Par ailleurs, l'activation des voies mTOR et AKT des cellules endothéliales murines augmente le nombre de colonies spléniques de CSHs CD34⁺Flt3⁺, la lymphopoïèse T médullaire et accélère la sortie d'aplasie [66]. Des études plus récentes ont confirmé que les cellules endothéliales de la BM jouent un rôle de soutien de l'hématopoïèse notamment par la sur-expression de facteurs de croissance tels que : FGF2, DLL1, IGF-BP2, ANGPT1, *etc.* [71-73].

Les cellules endothéliales sont une importante composante régulatrice de la niche hématopoïétique médullaire aux effets pléiotropiques sur les CSHs, sans qu'aucune étude n'ait à ce jour permis de déterminer si cet effet *in vivo* est direct ou indirect.

Le lignage ostéoblastique

Les premières démonstrations de ce rôle *in vivo* ont été publiées chez la souris par deux groupes simultanément. La première approche a consisté à faire un KO conditionnel du gène BMPRIA dans les CSHs à l'aide du promoteur Mx1-Cre [32]. Le second groupe a utilisé le promoteur du collagène I α (Col(I)a2.3) pour cibler l'expression de la parathormone ou de son récepteur dans les ostéoblastes [31]. Si ces études princeps ont permis d'illustrer que des atteintes des lignées ostéoblastiques altèrent la quantité et la qualité de l'hématopoïèse, certaines études

plus récentes suggèrent que certains sous-types de cellules ostéoblastiques, dont les cellules exprimant Osterix (Osx^+) ou exprimant l'ostéocalcine (Ocn^+), seraient non-essentiels au maintien physiologique des précurseurs lymphoïdes T [74]. Néanmoins, les différentes cellules de la lignée ostéoblastique jouent d'importants rôles dans plusieurs processus hématopoïétiques. En premier lieu, les ostéoblastes matures semblent intervenir dans la mobilisation induite par les facteurs solubles comme le G-CSF sur les CSHs et les progéniteurs hématopoïétiques. Ainsi en cas de délétion des cellules Ocn^+ la mobilisation induite par le G-CSF est nettement compromise [75]. En outre, les différents sous-types cellulaires d'origine ostéoblastique créent des niches lymphopoïétiques distinctes. La déplétion des ostéoblastes immatures, comprenant les populations cellulaires Osx^+ ou $Col1\alpha^+$, ou le blocage de leur synthèse de la chimiokine **CXCL12** impacte fortement la maturation des progéniteurs lymphoïdes B [58, 76, 77] et réduit *in fine* la production de lymphocytes B et T matures [52]. La délétion ciblée des ostéoblastes Ocn^+ entraîne, quant à elle, une forte diminution des lymphocytes T. En effet, les modèles murins de ce type, présentent une nette baisse du nombre de progéniteurs lymphoïdes communs T sans altération des progéniteurs lymphoïdes communs B [74]. Le même effet est obtenu par la délétion sélective, dans les ostéoblastes Ocn^+ , de la protéine Delta-Like 4, ou par la délétion de son récepteur Notch ou des voies de signalisation d'aval dans les CSHs primitives. Une autre étude murine de délétion des ostéocytes matures a démontré une perte similaire des lymphocytes T [78].

En résumé, ces études montrent que les ostéoblastes au stade précoce et au stade avancé jouent des rôles très différents dans le soutien de la lymphopoïèse B et T. Alors que les ostéoblastes Osx^+ jouent un rôle plus prononcé dans la maturation des progéniteurs lymphoïdes B, les ostéoblastes Ocn^+ modifient modestement la production de cellules B tout en affectant spécifiquement la lymphogenèse T. Ces impacts sélectifs démontrent que ces signaux n'affectent pas le pool de CSHs mais des pools de progéniteurs hématopoïétiques.

Les macrophages

L'étude de la mobilisation des CSHs dans le sang en réponse au G-CSF, montre une diminution concomitante des macrophages *in situ* et une réduction de la formation osseuse [79]. La diminution du nombre de macrophages médullaires, dans des modèles murins d'apoptose macrophagique induite par FAS ou d'atteinte chimique par administration de liposomes chargés en clodronate conduit à une réduction marquée des ostéoblastes endostéaux et à la mobilisation des CSHs dans le sang, imitant le phénotype observé par l'administration du G-CSF. Plus précisément, ce sont les macrophages $CD169^+$, mais pas les monocytes $Gr-1^{hi}$, qui favorisent la rétention des CSHs dans la niche endostéale. En effet, les macrophages $CD169^+$ sécrète de l'Oncostatine M (OSM), ce qui induit l'expression du **CXCL12** par les CSMs $Nestin^+$, *via* une stimulation de la voie p38 des MAPKineses [80, 81]. L'interaction de **CXCL12** avec le récepteur CXCR4 à la surface des CSH est cruciale pour la rétention de ces dernières dans la niche ostéo-médullaire. Chez les souris et les patients diabétiques, il existe une augmentation du nombre de macrophages $CD169^+$ et une augmentation proportionnelle de l'OSM dans le plasma médullaire, ce qui coïncide avec une réduction de la mobilisation des CSH. La neutralisation de l'OSM [81] ou l'antagonisme de CXCR4 [80] chez la souris diabétique permet une amélioration de la

mobilisation des CSHs induites par le G-CSF. Par ailleurs, les macrophages CD169⁺ semblent également participer au moins partiellement au soutien de la lignée érythroïde.

Globalement, ces études montrent que le macrophage est un acteur cellulaire indirect indispensable à la rétention des CSHs dans la BM. Les macrophages sont d'excellents exemples qui illustrent le concept d'un type cellulaire jouant plusieurs rôles dans la prise en charge des différents processus de l'hématopoïèse médullaire, par le biais de mécanismes très différents.

Les adipocytes

Chez l'Homme et la souris, le pourcentage de cellules adipocytaires médullaires augmente progressivement avec le vieillissement de l'organisme, et la fonction hématopoéïtque de la moelle diminue en proportion inverse. Dans des modèles murins de lipo-atrophie génétique ou d'inhibition chimique de l'adipogenèse *via* le blocage du récepteur *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma* (PPAR γ) par le bisphenol-A-diglycidyl-ether, la greffe de moelle osseuse par les CSHs est significativement accélérée comparativement aux souris non traitées [82]. Les adipocytes joueraient ainsi un rôle de régulateurs négatifs de l'hématopoïèse, bien que l'altération résultante de l'espace médullaire ou du nombre et de la nature des autres cellules stromales dans ces modèles murins aient pu indirectement contribuer à ce résultat.

Approche moléculaire de taxonomie des cellules stromales médullaires

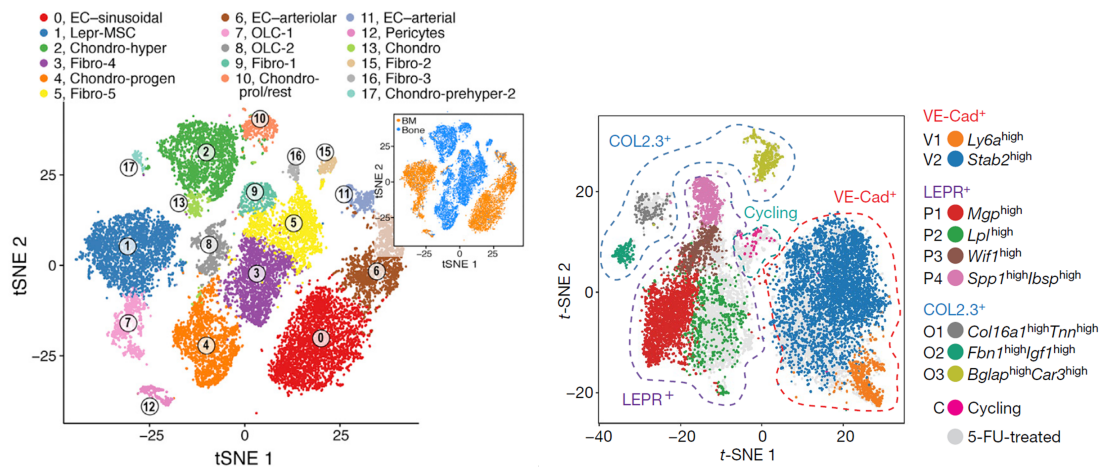
Très récemment, deux travaux tirant profit des nouvelles technologies de séquençage haut débit ont permis d'approfondir considérablement nos connaissances moléculaires de ces différentes sous-populations stromales médullaires et d'en préciser la taxonomie sans bouleverser profondément l'état de nos connaissances [83, 84].

Pour explorer la diversité cellulaire stromale médullaire l'équipe de Scadden *et al.* analyse le transcriptome des cellules non hématopoéïtiques de la BM de quatorze souris C57BL/6 par *Single cell RNA sequencing* (scRNAseq). L'analyse non supervisée par regroupement des cellules stromales permet une classification en six types cellulaires majeurs [83] :

- les CSMs Lepr⁺ et CXCL12⁺ ;
- les cellules ostéoblastiques (OLC) ostéocalcine⁺ ;
- les chondrocytes aggrécane⁺ et Col2a1⁺ ;
- les fibroblastes S100a4⁺ ;
- les cellules endothéliales VE-cadherine⁺ ;
- les péricytes α -smooth muscle actine (SMA)⁺.

Pour sa part, le travail de l'équipe d'Aifantis *et al.* porte sur des croisements de modèles murins Cre/LoxP permettant d'obtenir une fluorescence rouge (tdTomato) dans les CSMs Lepr⁺, les cellules endothéliales VE-cadherine⁺ et les cellules ostéoblastiques Col1 α ⁺ de la BM. Un scRNAseq a ensuite été réalisé sur ces cellules. L'analyse rapporte quatre sous-populations de CSMs, deux sous-populations de cellules endothéliales et trois sous-populations d'ostéoblastes [84] (Figure 2.4).

2.3. CELLULES DE SOUTIEN DE LA NICHE HÉMATOPOÏÉTIQUE MÉDULLAIRE ET DU GANGLION LYMPHATIQUE



(a) Visualisation t-SNE des cellules non hématopoïétiques de la BM issues de l'os ou de la moelle (n = S120896 cellules). Regroupement non supervisé et annotations *post-hoc*.

Localisation osseuse (bleu) ou médullaire (orange) spécifiée dans l'encart.

Issue de BARYAWNO et al. [83]

(b) Visualisation t-SNE de la classification des cellules stromales de la niche médullaire (n = S117374 cellules).

Les lignes pointillées délimites les populations : CSM Lepr⁺, endothéliales VE-Cad⁺, et ostéoblastiques Col1 α ⁺.

Issue de TIKHONOVA et al. [84]

FIGURE 2.4 – Taxonomie moléculaire des cellules stromales médullaires

Dans le travail de Scadden *et al.*, le groupe des CSMs est constitué de cellules exprimant les marqueurs usuels murins des CSMs : CD73, CD106, CD105 et Grem1 [85]. Par ailleurs, elles expriment fortement le récepteur à la leptine (Lepr) et l'adiponectine, un gène hautement exprimé dans les pré-adipocytes [86]. Ceci coïncide parfaitement avec l'approche Lepr⁺ choisie par Aifantis *et al.* qui rapporte une forte expression des marqueurs associés avec l'adipogenèse dans deux sous-groupes de CSMs Mgp⁺ ou Lpl⁺. Dans ces deux études, les populations stromales de CSMs médullaires expriment de nombreux facteurs solubles clés de la niche hématopoïétique : CXCL12, SCF, ANGPT1, IL-7, IL-15, IL-34, M-CSF, CCL19 et CCL2. Ceci souligne un rôle probablement majeur des CSMs médullaires engagées dans les voies adipocytaires pour la niche hématopoïétique. Par ailleurs, Scadden *et al.* distinguent un sous-groupe de CSMs Lepr⁺ présentant une expression plus élevée des gènes *Osx* et *Alpl* sans sur-expression du facteur de transcription RUNX2. Cela suggère une différenciation possible de ce sous type de CSM vers la lignée ostéoblastique. Ce qui est tout à fait cohérent avec ce que nous savons de la différenciation possible des CSMs en ostéoprogéniteurs et ostéoblastes matures [62, 85]. Ceci est confirmé dans l'étude de Aifantis *et al.*, par la présence de deux sous-populations de CSMs Lepr⁺Wif1^{hi} ou Lepr⁺Spp1^{hi}Ibsp^{hi} engagées dans une différenciation ostéoblastique et retrouvée dans les zones trabéculaires de l'os.

Dans l'étude de Scadden *et al.*, les cellules de la lignée ostéoblastique expriment le marqueur de maturation des ostéoblaste *Bglap* et forment un *continuum* avec les CSMs Lepr⁺Osx⁺Alpl⁺. Mais, contrairement aux CSMs, les OLCs expriment le facteur de transcription *Runx2* qui est nécessaire pour la différenciation précoce et tardive des cellules osseuses. Mis à part le sous-groupe des ostéoblastes matures, les deux études rapportent une dichotomie forte entre des OLCs exprimant des facteurs solubles de soutien à la niche hématopoïétique : CXCL12, SCF,

angiopoïétin-2 (ANGPT2) et DEL-1, et des OLC exprimant des marqueurs en lien avec la formation osseuse : Runx2, Osx, Spp1, Bglap et Pth1r. En conséquence, il existe sans doute dans la BM deux sous-ensembles d'OLC aux fonctionnalités distinctes.

Enfin l'étude de Scadden *et al.*, désigne sous la dénomination de péricyte un type cellulaire exprimant des marqueurs péricytaire : SMA, Myh11 et Mcam en association avec des marqueurs classiques de CSM : Nes et NG2, mais pas Lepr. Ces péricytes sur-expriment Jag1 qui est un ligand des voies Notch et IL-6, toutes deux impliquées dans le maintien des CSHs [31, 87].

2.3.2 Le ganglion lymphatique

2.3.2.1 Rappels de l'histologie normale

Les ganglions lymphatiques ont trois fonctions étroitement liées. Ils permettent la filtration non spécifique des substances de taille inférieure à 70 kDa ou d'un diamètre hydrodynamique inférieur à 4 nm, *via* un système de conduits spécifiques entourés de FRCs, des particules plus grosses captées par les macrophages du sinus sous-capsulaire, et des antigènes présentés par les cellules dendritiques immatures. Ils sont le lieu d'interaction des lymphocytes circulants, arrivant par voie sanguine, avec la lymphe qui contient les antigènes et des cellules présentatrices d'antigènes. Et leur position de carrefour de l'immunité, permet l'agrégation des cellules immunitaires nécessaire à l'activation et la prolifération lymphocytaire indissociable de la mise en place de la réponse immune adaptative. En effet, les ganglions lymphatiques sont le point de rencontre incontournable entre les antigènes et les lymphocytes B et T qui en sont spécifiques.

D'un point de vue anatomique, les ganglions lymphatiques sont des organes réniformes de 5 à 20 mm de diamètre, et dont la taille dépend directement du degré d'activation de la réponse immune qu'ils hébergent. Cinq cent à mille ganglions lymphatiques sont disposés sur la circulation lymphatique en amas, ou en chaînes aux sites de convergence des vaisseaux lymphatiques. Ainsi, les ganglions lymphatiques siègent sur le trajet des gros vaisseaux régionaux du système lymphatique, particulièrement dans les zones où les lymphatiques convergent pour former des troncs plus larges, comme dans le cou, les aisselles, les régions inguinales, les hiles pulmonaires et les régions para-aortiques.

D'un point de vue histologique, le ganglion lymphatique est entouré d'une capsule formée de tissu conjonctif dense qui envoie des cloisons incomplètes délimitant des lobules. Cette charpente de collagène donne naissance à un fin réseau de fibres de réticuline disposé dans tout le ganglion, et qui procure une fine trame aux lymphocytes. Le réseau de fibres de réticuline est particulièrement dense dans le cortex, excepté dans les zones folliculaires. La charpente réticulique ainsi que le collagène de la capsule et des travées sont élaborés par les FRCs. Plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents perforent la capsule sur sa face convexe et convergent vers un sinus sous-capsulaire. Ces vaisseaux sont pourvus de valvules qui assurent une circulation à sens unique. Le sinus sous-capsulaire se prolonge en plusieurs sinus corticaux qui cheminent dans des cloisons conjonctives vers les sinus médullaires. Ces derniers convergent en un ou plusieurs vaisseaux efférents situés au niveau du hile ganglionnaire. Les sinus des ganglions lymphatiques sont traversés par de fines bandes de réticuline, qui sont recouvertes par des cellules endothéliales, et fournissent un support pour les macrophages. Ces macrophages non

dégradatifs captent les complexes immuns provenant de la lymphe afférente *via* leurs Récepteurs au Fragment constant (RfC) et les présentent aux lymphocytes B.

La vascularisation est assurée par une ou plusieurs petites artères qui pénètrent dans le hile et se divisent dans la médulla, donnant naissance à un riche réseau capillaire correspondant aux follicules corticaux, à la zone para-corticale et aux cordons médullaires. Les lymphocytes pénètrent dans le ganglion lymphatique principalement par le système artériel, et y accèdent en traversant les parois de veinules post-capillaires spécialisées dénommées veinules à endothélium épais ou *High Endothelial Venules* (HEVs). Ces dernières se drainent dans de petites veines qui quittent le ganglion au niveau du hile.

Sous le sinus sous-capsulaire, le parenchyme ganglionnaire comprend successivement, du centre vers l'extérieur :

La corticale externe

La corticale externe comporte les follicules lymphoïdes, principaux sites de localisation et de prolifération des lymphocytes B. Traditionnellement, les follicules lymphoïdes sont classées en follicules primaires, s'ils ne comportent pas de GC, et en follicules secondaires, s'ils en comportent un. De la périphérie vers le centre, le GC comprend trois zones. Le manteau, où se regroupent les cellules non spécifiques de l'antigène présentes dès le stade follicule primaire. La zone sombre centroblastique, qui regroupe de grands lymphocytes B à noyau non clivé. Ceux sont ces lymphocytes B qui subissent une prolifération intense, la commutation isotypique et l'hypermutation somatique. Enfin, la zone centrocytique, qui regroupe de petits lymphocytes B à noyau clivé. Ces lymphocytes B sont sélectionnés par une compétition d'affinité vis-à-vis des antigènes présentés par les FDCs. Les lymphocytes B les plus affins vont se différencier en plasmocytes ou en lymphocytes mémoires.

Le para-cortex

La zone para-corticale est composée d'un tissu lymphoïde diffus incluant des lymphocytes T et des cellules dendritiques. C'est ici que s'abouchent les veinules post-capillaires à endothélium épais qui sont la porte d'entrée sanguine des lymphocytes circulants. En effet, les HEVs expriment une large gamme de molécules d'adhésion cellulaire qui facilitent le processus d'extravasation (L-sélectine, LFA-1, LPAM-1) [88]. Le para-cortex est le site de rencontre et d'activation des lymphocytes T par les cellules dendritiques matures, et de la mise en place des synapses immunologiques entre les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes B.

La médulla

La zone médullaire est formée d'une charpente réticulée assez lâche et comporte des cordons cellulaires majoritairement constitués de lymphocytes et de plasmocytes impliqués dans la synthèse des immunoglobulines, ainsi que de nombreux macrophages.

Cette architecture spécialisée est permise grâce aux cellules stromales qui agissent comme squelette structurel, et organisent des microenvironnements spécifiques qui influencent fonc-

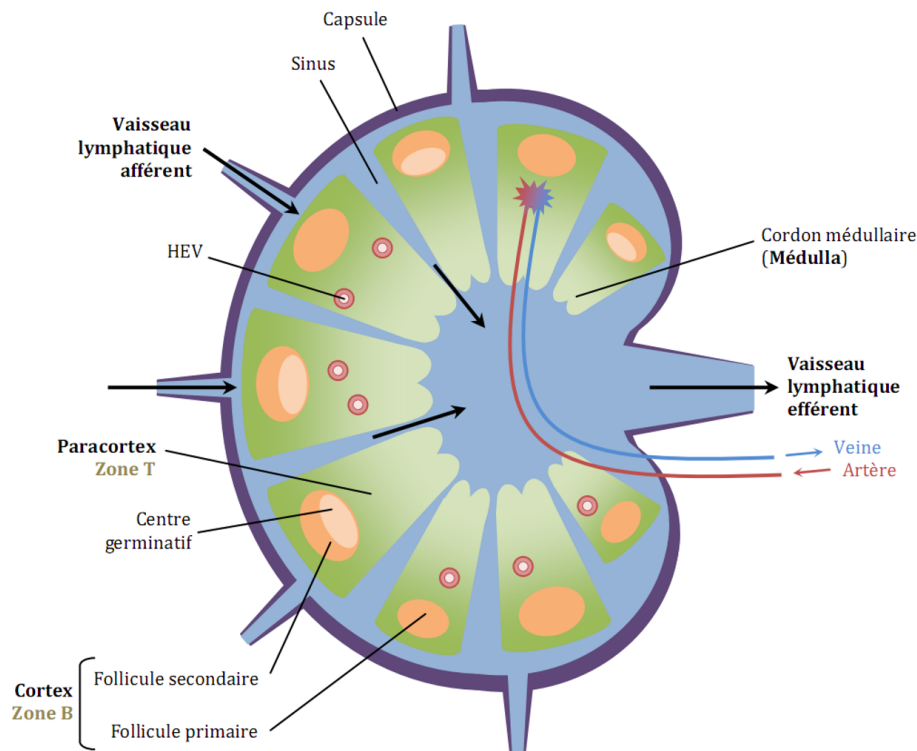


FIGURE 2.5 – Schéma de la compartimentalisation d'un ganglion lymphatique
Issue de SIMON [89].

tionnellement la réponse immune globale. Les différents types de cellules stromales présentes dans le ganglion lymphatique sont décrits en détail ci-dessous.

2.3.2.2 Les cellules stromales ganglionnaires physiologiques

Les Cellules Fibroblastiques Réticulaires

Les FRCs sont présentes dans la zone T. Elles forment le réseau et la structure tridimensionnelle du ganglion par leur production forte de protéines de la matrice extracellulaire et leur grande inter-connectivité. Ce réseau de FRCs connecte le sinus sous-capsulaire aux HEVs de la zone T et participe pour beaucoup au transfert des particules de faible poids moléculaire ($< 70\text{kDa}$). Ces petites molécules entrent dans le paracortex tandis que les molécules de plus haut poids moléculaire sont exclues et se retrouvent dans les sinus sous-capsulaires et médullaires [90-92]. Il est intéressant de noter que les cellules dendritiques ganglionnaires sont capables d'envoyer des protrusions à l'intérieur de ce réseau pour échantillonner les antigènes lymphatiques [91].

D'un point de vue phénotypique, les FRCs expriment fortement les protéines Podoplanine (ou Gp38) (PDPN), *InterCellular Adhesion Molecule 1* (ou CD54) (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (ou CD106) (VCAM-1), Récepteur à la lymphotoxine β (*Lymphotoxin β Receptor*) (LT β R), et le *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha* (PDGFR α). Elles synthétisent de nombreux composants de la matrice extracellulaire comme la fibrilline, la ténascine, la laminine,

la fibronectine et le collagène IV. Enfin, les FRCs expriment des marqueurs intracellulaires partagés avec les myofibroblastes comme la desmine et SMA, qui leur donne la capacité de contracter les fibres de collagène de type I [93-96].

Bien qu'initialement décrites pour leur rôle dans l'activation T, les FRCs jouent également de multiples rôles dans l'activation lymphocytaire B.

Premièrement, les FRCs attirent et soutiennent la survie des lymphocytes T. Les FRCs sont la source principale des chimiokines CCL19 et CCL21 qui attirent les lymphocytes T naïfs CCR7⁺IL-7R⁺, les cellules dendritiques matures, qui expriment le CCR7⁺ au cours de leur maturation, dans la zone T ganglionnaire, ainsi que les lymphocytes B naïfs [95, 97-100]. Les FRCs sécrètent aussi de l'IL-7 responsable d'un signal de survie pour les lymphocytes T [93, 101]. De plus, Ces cellules contrôlent en partie le devenir de la réponse T en influant sur la prolifération lymphocytaire T CD4⁺ et CD8⁺ dans un contexte de tolérance immune. *In vitro*, la co-culture de T activés avec des FRCs diminuent leur capacité de prolifération. Les lymphocytes T activés sécrètent du TNF α et de l'IFN γ qui augmentent l'activité de l'Oxyde Nitric Synthase inductible ou *Induced Nitric Oxide Synthase* (iNOS) des FRCs [102-104]. En outre, les FRCs peuvent acquérir des complexes peptide-CMH-II auprès des cellules dendritiques et ainsi modifier la prolifération et la survie des lymphocytes T CD4⁺ [101, 105]. Ainsi, l'induction du complexe CMH-II-peptide sur les FRCs par les signaux inflammatoires peut être à l'origine d'un phénomène de tolérance périphérique sur les lymphocytes T CD4⁺ [101]. Les FRCs qui expriment le complexe peptide-CMH-II aident notamment à la prolifération et à la survie des lymphocytes T régulateurs exprimant FOXP3 [106]. En effet, les cellules dendritiques, en coopération avec les cellules stromales ganglionnaires, induisent la différenciation en lymphocytes T régulateurs FOXP3⁺ [107]. Enfin, les FRCs peuvent acquérir des complexes CMH-II-peptides à partir d'exosomes provenant de cellules dendritiques et ce faisant altérer la prolifération et la survie des lymphocytes T CD4⁺ [105]. Par ailleurs, les FRCs ganglionnaires sont naturellement capables de présenter des auto-antigènes dans le complexe Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I (CMH-I). Les lymphocytes T ayant une affinité élevée pour ces complexes MHC-peptide sont alors hyper-activés et éliminés du pool de lymphocytes T périphériques [108-111]. Dans un modèle de souris transgéniques dans lequel l'ovalbumine tronquée (tOVA) est utilisée comme auto-antigène et exprimé sous le contrôle du promoteur de la protéine de liaison aux acides gras de l'intestin (iFABP), l'ajout de lymphocytes T CD8⁺ spécifiques de l'OVA entraîne leur activation dans le ganglion lymphatique. Après la phase de prolifération initiale, ces lymphocytes T auto-réactifs disparaissent progressivement du pool de lymphocytes T circulant, ce qui suggère la capacité tolérogène des FRCs ganglionnaires [112, 113]. Les FRCs ganglionnaires qui expriment la tOVA pourraient aussi être impliquées dans ce processus de tolérance périphérique [114].

Deuxièmement, différents sous-types, de FRCs jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie lymphocytaire B. En effet, les *T-zone Reticular Cells* (TRCs) recrutent des lymphocytes B *via* la libération de CXCL12 et CCL19/CCL21 et assurent leur mobilité du paracortex vers les follicules [115]. Par ailleurs, notre équipe a montré que la stimulation de CSMs de BM et d'amygdale par TNF α /LT $\alpha_1\beta_2$ leur confère des propriétés de type FRC qui augmentent leur capacité à favoriser la survie des lymphocytes B normaux alors que l'ajout d'IFN γ , en induisant

la production d'Indoleamine-2,3-DiOxygénase (IDO) par ces *FRCs-like* inhibe la prolifération B [116]. Chez la souris le soutien de la survie des lymphocytes B par les FRCs passe par la synthèse de *B-cell Activating Factor* ou TNFSF13B (BAFF) par des FRCs localisées en péri-folliculaires, que certains ont décrites comme des *Versatile Stromal Cells* (VSCs). De plus, la délétion ciblée des FRCs affecte fortement la réponse immunitaire humorale et l'organisation folliculaire [117]. Ceci suggère que les FRCs sont essentielles au maintien de l'homéostasie lymphocytaire B. Enfin, les TFHS et les Cellules fibroblastiques Réticulaires Médullaires ou *Medullary fibroblastic Reticular Cells* (MedRCs) sont impliquées dans la différenciation des plasmablastes à l'interface de la zone T, avant leur maturation terminale en plasmocytes [118]. Ces MedRCs génèrent une structure de matrice extracellulaire spécifique et produisent de grandes quantités de CXCL12, BAFF, APRIL et IL-6. Les MedRCs guident ainsi la migration des plasmocytes CXCR4⁺ vers la médulla et contribuent, en partenariat avec les macrophages médullaires, à la survie *in vitro* des plasmocytes [119].

Troisièmement, les FRCs maintiennent les cellules dendritiques et contrôlent la perméabilité des HEVs. L'axe PDPN-CLEC2, respectivement présents sur les FRCs et sur les cellules dendritiques, est impliqué dans la motilité des cellules dendritiques : sa perturbation altère le mouvement des cellules dendritiques et la réponse des lymphocytes T [120]. Par ailleurs, la lymphotoxine synthétisée par les cellules dendritiques augmente l'expression de la PDPN par les FRCs ganglionnaires et est nécessaire à leur maintien. En effet, la PDPN induite augmente l'adhérence cellulaire aux intégrines et favorise la survie des cellules réticulaires. L'interaction entre les cellules dendritiques et les FRCs augmente la synthèse des facteurs de survie lymphocytaires tels que BAFF, IL-6 et IL-7. La délétion des cellules dendritiques engendre une diminution de la synthèse de ces cytokines et induit baisse du nombre de cellules réticulaires [121].

Enfin, au sein du ganglion lymphatique, les FRCs sont la principale source de VEGF qui stimule la prolifération des cellules endothéliales. La stimulation du LT β R améliore la production de VEGF par les FRCs et suggère un rôle de ces dernières dans le contrôle local du système vasculaire en conditions homéostatiques et/ou inflammatoires [122].

Les Cellules Folliculaires Dendritiques

Les FDCs sont une population identifiée en 1965, essentielle à la formation des GCs et aux processus de sélection des lymphocytes B de forte affinité. Ces cellules se localisent dans la zone B des organes lymphoïdes secondaires. La différenciation de précurseurs mésenchymateux LT β R⁺ en FDCs sous l'impulsion des lymphocytes B dépend des signaux conjoints du *Tumor Necrosis Factor* (TNF) α , de la LT α et de la LT β [123-128].

D'un point de vue phénotypique les FDCs expriment des quantités élevées de récepteurs au complément CR-1 (CD35), CR-2 (CD21) et aux IgG Fc γ R-II (CD32) et le récepteur de haute affinité aux IgA et IgM (FCAMR ou CD351) indispensables à la rétention des antigènes qui seront le substrat de la sélection des lymphocytes B de haute affinité. De plus, elles expriment fortement CXCL13 [129], qui est un chemo-attractant des lymphocytes B et des TFHS exprimant le CXCR5, ainsi que de nombreuses molécules d'adhérence telles que ICAM-1 et VCAM-1, qui aident à stabiliser l'interaction entre ces FDCs et les lymphocytes B du GC. Lors d'infection, les

FDCs sur-expriment ces molécules d'adhésion [130, 131].

D'un point de vue fonctionnel, les FDCs facilitent le développement du GC *via* une interaction croisée avec les lymphocytes B et les lymphocytes TFHS et jouent un rôle central dans son organisation. Elles sont la principale source de CXCL13. Cette chimiokine est impliquée dans le recrutement des lymphocytes B et des TFHS. Le CXCL13 est exprimé par les FDCs présentes dans la zone claire du GC alors que les CRC de la zone sombre expriment un niveau élevé de CXCL12 (*cf.* 2.3.2.2). La balance entre ces deux chimiokines est essentielle à la réponse humorale normale en influant directement sur la ségrégation des lymphocytes B entre zone claire et zone sombre *via* leurs récepteurs respectifs CXCR5 et CXCR4 [132, 133]. L'expression de récepteurs au complément par les FDCs leur permet de capturer les complexes immuns et de présenter des antigènes sous forme native à leur surface. Pour initier leur activation antigène dépendante les lymphocytes B naïfs peuvent capturer l'antigène présenté par les macrophages du sinus sous-capsulaire soit par l'intermédiaire de leur BCR, soit par l'intermédiaire du récepteur CR2. Dans ce cas, lors du transit passif de cellules B naïves dans les follicules, l'antigène pourrait être transféré vers les FDCs qui expriment un niveau plus élevé de récepteurs du complément [134, 135]. Par ailleurs, les travaux de Heesters *et al.* suggèrent que les FDCs recyclent les complexes immuns revêtus de C3d liés au CR2 *via* des compartiments endosomaux non dégradants leur permettant de conserver leur forme native [136]. Les complexes immuns présentés par les FDCs dans les GCs constituent une source à long terme d'antigènes et jouent un rôle important dans la maturation par affinité des lymphocytes B [136]. Cependant, bien que les FDCs sont capables de produire de nombreux facteurs de survie des lymphocytes B (IL-15, BAFF ou Facteur de Croissance Hépatocytaire ou *Hepatocyte Growth Factor* (HGF)) leur interaction avec les lymphocytes B est de trop courte durée pour un soutien efficace *in vivo* [137-140]. C'est la capacité d'interaction avec un TFH qui serait le facteur limitant dans la sélection des lymphocytes B. Seuls les lymphocytes B qui possèdent la meilleure affinité pour l'antigène pourront recevoir une signalisation BCR-dépendante et capter suffisamment d'antigène pour initier une synapse efficace avec un TFH [141-144]. Par ailleurs, les FDCs matures expriment le TLR4, qui stimulé par les phospholipides oxydés endogènes libérés par les cellules B apoptotiques, augmente la capacité des FDCs à favoriser les hypermutations somatiques et la commutation isotypique par la synthèse de TGF β [145, 146].

Les Cellules Réticulaires exprimant le CXCL12

Les FDCs ne sont pas les seules cellules stromales présentes dans le GC. Les Cellules Réticulaires exprimant le CXCL12 ou *CXCL12-expressing Reticular Cells* (CRCs) ont récemment été identifiées dans la zone sombre du GC comme un réseau de cellules spécifiques. Elles se distinguent des FDCs par l'absence d'expression des récepteurs au complément CD21/CD35 et par la formation d'un réseau de structure différente mais elles leur partagent une expression élevée du facteur de transcription SOX9 [147, 148]. Les CRCs sont impliquées dans le recrutement de lymphocytes B centroblastiques CXCR4^{hi} dans la zone sombre, à proximité immédiate de la zone T [149]. Les centroblastes de la zone sombre prolifèrent et subissent des hypermutations somatiques aléatoires dans les régions variables des gènes d'immunoglobuline, en raison de leur forte expression de la *cytidine désaminase induite par l'activation* ou *Activation-Induced*

cytidine Deaminase (AID) et de l'ADN polymérase [150]. Les centroblastes de la zone sombre, qui subissent le phénomène d'hypermutations somatiques, diminuent progressivement leur expression de CXCR4 pour finalement migrer vers les FDCs de la zone claire selon un gradient de CXCL13. Les FDCs seront ensuite le support du processus de sélection des cellules B basé sur l'affinité de l'anticorps pour l'antigène. Il est important de noter que les lymphocytes B de haute affinité sélectionnés dans la zone claire par contact avec TFHS sont amenés à rentrer à nouveau dans la zone sombre pour de nouveaux cycles d'amplification et d'hypermutation somatique. Au final, les lymphocytes B du GC vont se différencier en plasmocytes ou en lymphocytes B mémoire, selon un mécanisme dépendant au moins pour partie de la force de la signalisation BCR et de l'induction par les TFHS de voies moléculaires de différenciation spécifiques [151].

Les Cellules Marginales Réticulaires

Les Cellules Marginales Réticulaires ou *Marginal Reticular Cells* (MRCs) situées sous le sinus sous-capsulaire ganglionnaire ont été identifiées en 2008 par Katakai *et al.* [152]. Ces cellules peuvent être individualisées sur la base de l'expression de MAdCAM, ICAM-1, VCAM-1, LT β R, CXCL13 et *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand* (RANKL). La maturation des MRCs ne semble pas dépendre des lymphocytes T et B, car les souris Rag^{-/-} présentent une population de MRC intacte [152, 153]. Cependant, le blocage du LT β R affecte l'expression de CXCL13 et MAdCAM par les MRC suggérant un dialogue nécessaire avec les populations lymphocytaires pour leur complète maturation.

D'un point de vue fonctionnel, le réseau de MRC semble assurer la médiation du transfert des petits antigènes vers les lymphocytes B et les FDCs [92, 154, 155]. Par ailleurs, les MRCs jouent un rôle de soutien des populations ILC3 Ror γ t⁺ [156]. Très récemment, il a été proposé que les MRCs de la rate agissent comme des phagocytes non professionnels des lymphocytes B du GC apoptotiques [157]. Enfin, une étude de Bajenoff *et al.* propose que les MRCs soient des précurseurs des FDCs [158].

2.4. CONCLUSION DU CHAPITRE

TABLEAU 2.1 – Principales cellules stromales lymphoïdes matures

Type cellulaire	Localisation	Phenotype	Fonction
<i>Follicular Dendritique Cells</i> (FDC)	Zone claire du GC	Gp38 ⁺ CD21/CD35 ⁺	Organisation du GC : différenciation B et sélection clonale
<i>CXCL12-expressing reticular cells</i> (CRC)	Zone sombre du GC	Gp38 ⁺ CD21/CD35 ⁻	Organisation de la zone sombre
<i>Marginal Reticular Cells</i> (MRC)	Sinus sous-capsulaire	Gp38 ⁺ CD21/CD35 ⁻ RANKL ⁺ MadCAM ⁺	Précurseur des cellules stromales? Transfert d'antigènes
<i>Versatile Stromal Cells</i> (VSC)	Zone T, au contact des follicules	Gp38 ⁺ CD21 ^{+/-} CD35 ⁻	Conversion en cellules CXCL13 ⁺ sous l'effet de la LT des lymphocytes B
<i>T-zone Reticular Cells</i> (TRC)	Zone T	Gp38 ⁺ CD21/CD35 ⁻	Recrutement des lymphocytes B et T et de cellules dendritiques. Survie des B
<i>Medullary fibroblastic Reticular Cells</i> (MedRC)	Médulla ganglionnaire	Gp38 ⁺ CD21/CD35 ⁻	Migration et survie des plasmablastes

2.4 Conclusion du chapitre

A travers ce chapitre, nous avons vu l'extrême plasticité et spécialisation fonctionnelle des cellules stromales des microenvironnements lymphoïdes médullaires et ganglionnaires soutenant le développement B physiologique mais aussi celui des hémopathies lymphoïdes. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant les EVs jouent un grand rôle dans le remodelage des microenvironnements lymphoïdes tumoraux notamment *via* un remodelage fort des cellules stromales et endothéliales.

A travers le dernier chapitre, nous allons tâcher de dresser la panorama de l'état des connaissances actuelles concernant les implications des EVs dans les hémopathies lymphoïdes B.

2.5 Références

- [1] Ulf Klein and Riccardo Dalla-Favera. “Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy”. In: *Nat Rev Immunol* 8.1 (2008), pp. 22–33 (cit. on p. 69).
- [2] Ralf Küppers and Riccardo Dalla-Favera. “Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas”. In: *Oncogene* 20.40 (2001), pp. 5580–5594 (cit. on p. 70).
- [3] Ralf Küppers. “Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis”. In: *Nature Reviews Cancer* 5.4 (2005), pp. 251–262 (cit. on p. 70).
- [4] Ralf Küppers et al. “Cellular Origin of Human B-Cell Lymphomas”. In: *New England Journal of Medicine* 341.20 (1999), pp. 1520–1529 (cit. on p. 70).
- [5] Freda K. Stevenson et al. “The occurrence and significance of V gene mutations in B cell—Derived human malignancy”. In: *Advances in Cancer Research*. Vol. 83. Academic Press, 2001, pp. 81–116 (cit. on p. 70).
- [6] Ash A. Alizadeh et al. “Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling”. In: *Nature* 403.6769 (2000), pp. 503–511 (cit. on p. 70).
- [7] Gabriel D. Victora et al. “Identification of human germinal center light and dark zone cells and their relationship to human B-cell lymphomas”. In: *Blood* 120.11 (2012), pp. 2240–2248 (cit. on p. 70).
- [8] Katia Basso and Riccardo Dalla-Favera. “Germinal centres and B cell lymphomagenesis”. In: *Nat Rev Immunol* 15.3 (2015), pp. 172–184 (cit. on p. 70).
- [9] David W. Scott and Randy D. Gascoyne. “The tumour microenvironment in B cell lymphomas”. In: *Nat Rev Cancer* 14.8 (2014), pp. 517–534 (cit. on p. 71).
- [10] M. N. Koss. “Pulmonary lymphoid disorders”. In: *Semin Diagn Pathol* 12.2 (1995), pp. 158–171 (cit. on p. 72).
- [11] Sabine Oeschger et al. “Tumor cell dissemination in follicular lymphoma”. In: *Blood* 99.6 (2002), pp. 2192–2198 (cit. on p. 72).
- [12] Tanja A. Schwickert et al. “Germinal center reutilization by newly activated B cells”. In: *J. Exp. Med.* 206.13 (2009), pp. 2907–2914 (cit. on p. 72).
- [13] The Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project. “A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin’s Lymphoma”. In: *Blood* 89.11 (1997), pp. 3909–3918 (cit. on p. 72).
- [14] Francisco Vega et al. “The stromal composition of malignant lymphoid aggregates in bone marrow: variations in architecture and phenotype in different B-cell tumours”. In: *British Journal of Haematology* 117.3 (2002), pp. 569–576 (cit. on p. 72).
- [15] Hajnalka Rajnai et al. “Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma”. In: *Histopathology* 60.6 (2012), E66–E75 (cit. on p. 72).

- [16] Fabien Guilloton et al. “Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes”. In: *Blood* 119.11 (2012), pp. 2556–2567 (cit. on p. 72).
- [17] Shamzah Araf et al. “Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma”. In: *Leukemia* 32.5 (2018), pp. 1261–1265 (cit. on p. 72).
- [18] Bradley T. Messmer et al. “In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells”. In: *J. Clin. Invest.* 115.3 (2005), pp. 755–764 (cit. on p. 72).
- [19] H Stein et al. “Immunohistologic analysis of the organization of normal lymphoid tissue and non-Hodgkin’s lymphomas.” In: *J Histochem Cytochem.* 28.8 (1980), pp. 746–760 (cit. on p. 72).
- [20] Jan A. Burger et al. “The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies”. In: *Blood* 114.16 (2009), pp. 3367–3375 (cit. on p. 72).
- [21] Jan A. Burger. “The CLL Cell Microenvironment”. In: *Advances in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Ed. by Sami Malek. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York, NY: Springer, 2013, pp. 25–45 (cit. on p. 72).
- [22] Ralf Küppers. “Molecular biology of Hodgkin’s lymphoma”. In: *Adv. Cancer Res.* 84 (2002), pp. 277–312 (cit. on p. 72).
- [23] Dorothy A. Sipkins et al. “In vivo imaging of specialized bone marrow endothelial microdomains for tumour engraftment”. In: *Nature* 435.7044 (2005), pp. 969–973 (cit. on pp. 73, 76).
- [24] César Nombela-Arrieta et al. “Quantitative imaging of haematopoietic stem and progenitor cell localization and hypoxic status in the bone marrow microenvironment”. In: *Nat. Cell Biol.* 15.5 (2013), pp. 533–543 (cit. on pp. 73–75).
- [25] Sean J. Morrison and David T. Scadden. “The bone marrow niche for haematopoietic stem cells”. In: *Nature* 505.7483 (2014), pp. 327–334 (cit. on p. 74).
- [26] M. E. Kricun. “Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions”. In: *Skeletal Radiol.* 14.1 (1985), pp. 10–19 (cit. on p. 73).
- [27] Susan K. Nilsson, Hayley M. Johnston, and Judi A. Coverdale. “Spatial localization of transplanted hemopoietic stem cells: inferences for the localization of stem cell niches”. In: *Blood* 97.8 (2001), pp. 2293–2299 (cit. on p. 74).
- [28] Yucai Xie et al. “Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging”. In: *Nature* 457.7225 (2009), pp. 97–101 (cit. on p. 74).
- [29] Cristina Lo Celso et al. “Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche”. In: *Nature* 457.7225 (2009), pp. 92–96 (cit. on p. 74).
- [30] Norio Suzuki et al. “Combinatorial Gata2 and Sca1 expression defines hematopoietic stem cells in the bone marrow niche”. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103.7 (2006), pp. 2202–2207 (cit. on p. 74).

- [31] L. M. Calvi et al. “Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche”. In: *Nature* 425.6960 (2003), pp. 841–846 (cit. on pp. 74, 77, 81).
- [32] Jiawang Zhang et al. “Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size”. In: *Nature* 425.6960 (2003), pp. 836–841 (cit. on pp. 74, 77).
- [33] R. S. Taichman and S. G. Emerson. “Human osteoblasts support hematopoiesis through the production of granulocyte colony-stimulating factor”. In: *J. Exp. Med.* 179.5 (1994), pp. 1677–1682 (cit. on p. 74).
- [34] R. S. Taichman, M. J. Reilly, and S. G. Emerson. “Human osteoblasts support human hematopoietic progenitor cells in vitro bone marrow cultures”. In: *Blood* 87.2 (1996), pp. 518–524 (cit. on p. 74).
- [35] Gregor B. Adams et al. “Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor”. In: *Nature* 439.7076 (2006), pp. 599–603 (cit. on p. 75).
- [36] Ben S. Lam, Cynthia Cunningham, and Gregor B. Adams. “Pharmacologic modulation of the calcium-sensing receptor enhances hematopoietic stem cell lodgment in the adult bone marrow”. In: *Blood* 117.4 (2011), pp. 1167–1175 (cit. on p. 75).
- [37] Ryohichi Sugimura et al. “Noncanonical Wnt signaling maintains hematopoietic stem cells in the niche”. In: *Cell* 150.2 (2012), pp. 351–365 (cit. on p. 75).
- [38] Yuya Kunisaki et al. “Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence”. In: *Nature* 502.7473 (2013), pp. 637–643 (cit. on p. 75).
- [39] Anjali P. Kusumbe, Saravana K. Ramasamy, and Ralf H. Adams. “Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone”. In: *Nature* 507.7492 (2014), pp. 323–328 (cit. on p. 75).
- [40] Keisuke Ito et al. “Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells”. In: *Nat Med* 12.4 (2006), pp. 446–451 (cit. on p. 75).
- [41] Anne Wilson et al. “Hematopoietic Stem Cells Reversibly Switch from Dormancy to Self-Renewal during Homeostasis and Repair”. In: *Cell* 135.6 (2008), pp. 1118–1129 (cit. on p. 75).
- [42] Keiyo Takubo et al. “Regulation of the HIF-1 α Level Is Essential for Hematopoietic Stem Cells”. In: *Cell Stem Cell* 7.3 (2010), pp. 391–402 (cit. on p. 75).
- [43] Tomer Itkin et al. “Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis”. In: *Nature* 532.7599 (2016), pp. 323–328 (cit. on p. 75).
- [44] Noboru Asada et al. “Differential cytokine contributions of perivascular haematopoietic stem cell niches”. In: *Nat. Cell Biol.* 19.3 (2017), pp. 214–223 (cit. on pp. 75–76).
- [45] Yoshiaki Kubota, Keiyo Takubo, and Toshio Suda. “Bone marrow long label-retaining cells reside in the sinusoidal hypoxic niche”. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 366.2 (2008), pp. 335–339 (cit. on p. 75).

- [46] Tomoiku Takaku et al. “Hematopoiesis in 3 dimensions: human and murine bone marrow architecture visualized by confocal microscopy”. In: *Blood* 116.15 (2010), e41–55 (cit. on p. 75).
- [47] Tatsuki Sugiyama et al. “Maintenance of the Hematopoietic Stem Cell Pool by CXCL12-CXCR4 Chemokine Signaling in Bone Marrow Stromal Cell Niches”. In: *Immunity* 25.6 (2006), pp. 977–988 (cit. on pp. 75–76).
- [48] A. Aiuti et al. “The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34 + hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34 + progenitors to peripheral blood”. In: *J. Exp. Med.* 185.1 (1997), pp. 111–120 (cit. on p. 75).
- [49] Qing Ma, Dan Jones, and Timothy A Springer. “The Chemokine Receptor CXCR4 Is Required for the Retention of B Lineage and Granulocytic Precursors within the Bone Marrow Microenvironment”. In: *Immunity* 10.4 (1999), pp. 463–471 (cit. on p. 75).
- [50] Hal E. Broxmeyer et al. “Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist”. In: *J. Exp. Med.* 201.8 (2005), pp. 1307–1318 (cit. on p. 75).
- [51] Koji Tokoyoda et al. “Cellular Niches Controlling B Lymphocyte Behavior within Bone Marrow during Development”. In: *Immunity* 20.6 (2004), pp. 707–718 (cit. on p. 75).
- [52] Lei Ding and Sean J. Morrison. “Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches”. In: *Nature* 495.7440 (2013), pp. 231–235 (cit. on pp. 75–76, 78).
- [53] Mark J. Kiel et al. “SLAM Family Receptors Distinguish Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Reveal Endothelial Niches for Stem Cells”. In: *Cell* 121.7 (2005), pp. 1109–1121 (cit. on p. 76).
- [54] Mark J. Kiel, Glenn L. Radice, and Sean J. Morrison. “Lack of Evidence that Hematopoietic Stem Cells Depend on N-Cadherin-Mediated Adhesion to Osteoblasts for Their Maintenance”. In: *Cell Stem Cell* 1.2 (2007), pp. 204–217 (cit. on p. 76).
- [55] Simón Méndez-Ferrer et al. “Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche”. In: *Nature* 466.7308 (2010), pp. 829–834 (cit. on pp. 76–77).
- [56] Cristina Lo Celso et al. “Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche”. In: *Nature* 457.7225 (2009), pp. 92–96 (cit. on p. 76).
- [57] Lei Ding et al. “Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells”. In: *Nature* 481.7382 (2012), pp. 457–462 (cit. on pp. 76–77).
- [58] Adam Greenbaum et al. “CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance”. In: *Nature* 495.7440 (2013), pp. 227–230 (cit. on pp. 76–78).
- [59] Michael G. Poulos et al. “Endothelial Jagged-1 Is Necessary for Homeostatic and Regenerative Hematopoiesis”. In: *Cell Reports* 4.5 (2013), pp. 1022–1034 (cit. on p. 76).

- [60] Benedetto SACCHETTI et al. « Self-Renewing Osteoprogenitors in Bone Marrow Sinusoids Can Organize a Hematopoietic Microenvironment ». In : *Cell* 131.2 (2007), p. 324-336 (cf. p. 76).
- [61] Yoshikazu Matsuoka et al. “Prospectively Isolated Human Bone Marrow Cell-Derived MSCs Support Primitive Human CD34-Negative Hematopoietic Stem Cells”. In: *STEM CELLS* 33.5 (2015), pp. 1554–1565 (cit. on p. 76).
- [62] Dongsu PARK et al. « Endogenous Bone Marrow MSCs Are Dynamic, Fate-Restricted Participants in Bone Maintenance and Regeneration ». In : *Cell Stem Cell* 10.3 (2012), p. 259-272 (cf. p. 76, 80).
- [63] Yoshiki Omatsu et al. “The Essential Functions of Adipo-osteogenic Progenitors as the Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Niche”. In: *Immunity* 33.3 (2010), pp. 387–399 (cit. on p. 77).
- [64] Satoru Morikawa et al. “Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow”. In: *Journal of Experimental Medicine* 206.11 (2009), pp. 2483–2496 (cit. on p. 77).
- [65] Sandra Pinho et al. “PDGFR α and CD51 mark human Nestin+ sphere-forming mesenchymal stem cells capable of hematopoietic progenitor cell expansion”. In: *Journal of Experimental Medicine* 210.7 (2013), pp. 1351–1367 (cit. on p. 77).
- [66] Hideki Kobayashi et al. “Angiocrine factors from Akt-activated endothelial cells balance self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells”. In: *Nat Cell Biol* 12.11 (2010), pp. 1046–1056 (cit. on p. 77).
- [67] Shahin RAFII et al. « Regulation of Hematopoiesis by Microvascular Endothelium ». In : *Leukemia & Lymphoma* 27.5 (1997), p. 375-386 (cf. p. 77).
- [68] Irina B. Mazo et al. “Hematopoietic Progenitor Cell Rolling in Bone Marrow Microvessels: Parallel Contributions by Endothelial Selectins and Vascular Cell Adhesion Molecule 1”. In: *Journal of Experimental Medicine* 188.3 (1998), pp. 465–474 (cit. on p. 77).
- [69] Ingrid G. Winkler et al. “Vascular niche E-selectin regulates hematopoietic stem cell dormancy, self renewal and chemoresistance”. In: *Nature Medicine* 18.11 (2012), pp. 1651–1657 (cit. on p. 77).
- [70] Jason M. BUTLER et al. « Endothelial Cells Are Essential for the Self-Renewal and Repopulation of Notch-Dependent Hematopoietic Stem Cells ». In : *Cell Stem Cell* 6.3 (2010), p. 251-264 (cf. p. 77).
- [71] Andrea T. HOOPER et al. « Engraftment and Reconstitution of Hematopoiesis Is Dependent on VEGFR2-Mediated Regeneration of Sinusoidal Endothelial Cells ». In : *Cell Stem Cell* 4.3 (2009), p. 263-274 (cf. p. 77).
- [72] Heather A. HIMBURG et al. « Pleiotrophin Regulates the Retention and Self-Renewal of Hematopoietic Stem Cells in the Bone Marrow Vascular Niche ». In : *Cell Reports* 2.4 (2012), p. 964-975 (cf. p. 77).

- [73] Phuong L. Doan et al. “Epidermal growth factor regulates hematopoietic regeneration after radiation injury”. In: *Nature Medicine* 19.3 (2013), pp. 295–304 (cit. on p. 77).
- [74] Vionnie W. C. Yu et al. “Specific bone cells produce DLL4 to generate thymus-seeding progenitors from bone marrow”. In: *Journal of Experimental Medicine* 212.5 (2015), pp. 759–774 (cit. on p. 78).
- [75] Francesca Ferraro et al. “Diabetes Impairs Hematopoietic Stem Cell Mobilization by Altering Niche Function”. In: *Science Translational Medicine* 3.104 (2011), 104ra101–104ra101 (cit. on p. 78).
- [76] Dora Visnjic et al. “Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency”. In: *Blood* 103.9 (2004), pp. 3258–3264 (cit. on p. 78).
- [77] Jiang Zhu et al. “Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells”. In: *Blood* 109.9 (2007), pp. 3706–3712 (cit. on p. 78).
- [78] Mari SATO et al. « Osteocytes Regulate Primary Lymphoid Organs and Fat Metabolism ». In : *Cell Metabolism* 18.5 (2013), p. 749-758 (cf. p. 78).
- [79] Ingrid G. Winkler et al. “Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs”. In: *Blood* 116.23 (2010), pp. 4815–4828 (cit. on p. 78).
- [80] Andrew Chow et al. “Bone marrow CD169+ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche”. In: *Journal of Experimental Medicine* 208.2 (2011), pp. 261–271 (cit. on p. 78).
- [81] Mattia Albiero et al. “Bone Marrow Macrophages Contribute to Diabetic Stem Cell Mobilopathy by Producing Oncostatin M”. In: *Diabetes* 64.8 (2015), pp. 2957–2968 (cit. on p. 78).
- [82] Olaia Naveiras et al. “Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment”. In: *Nature* 460.7252 (2009), pp. 259–263 (cit. on p. 79).
- [83] Ninib BARYAWNO et al. « A Cellular Taxonomy of the Bone Marrow Stroma in Homeostasis and Leukemia ». In : *Cell* 177.7 (2019), 1915-1932.e16 (cf. p. 79-80).
- [84] Anastasia N. Tikhonova et al. “The bone marrow microenvironment at single-cell resolution”. In: *Nature* 569.7755 (2019), pp. 222–228 (cit. on pp. 79–80).
- [85] Daniel L. WORTHLEY et al. « Gremlin 1 Identifies a Skeletal Stem Cell with Bone, Cartilage, and Reticular Stromal Potential ». In : *Cell* 160.1 (2015), p. 269-284 (cf. p. 80).
- [86] Cristina LARA-CASTRO et al. « Adiponectin and the metabolic syndrome : mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease ». In : *Current Opinion in Lipidology* 18.3 (2007), p. 263-270 (cf. p. 80).
- [87] Antonio BERNAD et al. « Interleukin-6 is required in vivo for the regulation of stem cells and committed progenitors of the hematopoietic system ». In : *Immunity* 1.9 (1994), p. 725-731 (cf. p. 81).

- [88] Christelle Faveeuw et al. “Roles of $\alpha 4$ integrins/VCAM-1 and LFA-1/ICAM-1 in the binding and transendothelial migration of T lymphocytes and T lymphoblasts across high endothelial venules”. In: *Int Immunol* 12.3 (2000), pp. 241–251 (cit. on p. 82).
- [89] Matthieu Simon. *Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes*. Cours Pharmacie. 2009. URL: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html> (visited on 10/13/2019) (cit. on p. 83).
- [90] J. Elizabeth Gretz et al. “Lymph-Borne Chemokines and Other Low Molecular Weight Molecules Reach High Endothelial Venules via Specialized Conduits While a Functional Barrier Limits Access to the Lymphocyte Microenvironments in Lymph Node Cortex”. In: *Journal of Experimental Medicine* 192.10 (2000), pp. 1425–1440 (cit. on p. 83).
- [91] Michael SIXT et al. « The Conduit System Transports Soluble Antigens from the Afferent Lymph to Resident Dendritic Cells in the T Cell Area of the Lymph Node ». In : *Immunity* 22.1 (2005), p. 19-29 (cf. p. 83).
- [92] Ramon Roozendaal, Reina E. Mebius, and Georg Kraal. “The conduit system of the lymph node”. In: *Int Immunol* 20.12 (2008), pp. 1483–1487 (cit. on pp. 83, 87).
- [93] Alexander Link et al. “Fibroblastic reticular cells in lymph nodes regulate the homeostasis of naive T cells”. In: *Nat Immunol* 8.11 (2007), pp. 1255–1265 (cit. on p. 84).
- [94] Tobias Junt, Elke Scandella, and Burkhard Ludewig. “Form follows function: lymphoid tissue microarchitecture in antimicrobial immune defence”. In: *Nat Rev Immunol* 8.10 (2008), pp. 764–775 (cit. on p. 84).
- [95] Scott N. Mueller and Ronald N. Germain. “Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system”. In: *Nat Rev Immunol* 9.9 (2009), pp. 618–629 (cit. on p. 84).
- [96] Alice A. Tomei et al. “Fluid Flow Regulates Stromal Cell Organization and CCL21 Expression in a Tissue-Engineered Lymph Node Microenvironment”. In: *The Journal of Immunology* 183.7 (2009), pp. 4273–4283 (cit. on p. 84).
- [97] Sanjiv A. Luther et al. “Coexpression of the chemokines ELC and SLC by T zone stromal cells and deletion of the ELC gene in the plt/plt mouse”. In: *PNAS* 97.23 (2000), pp. 12694–12699 (cit. on p. 84).
- [98] Jason G. CYSTER. « Chemokines, Sphingosine-1-Phosphate, and Cell Migration in Secondary Lymphoid Organs ». In : *Annual Review of Immunology* 23.1 (2005), p. 127-159 (cf. p. 84).
- [99] Trung H. M. PHAM et al. « S1P1 Receptor Signaling Overrides Retention Mediated by Gai-Coupled Receptors to Promote T Cell Egress ». In : *Immunity* 28.1 (2008), p. 122-133 (cf. p. 84).
- [100] Tim Worbs, Günter Bernhardt, and Reinhold Förster. “Factors governing the intranodal migration behavior of T lymphocytes”. In: *Immunological Reviews* 221.1 (2008), pp. 44–63 (cit. on p. 84).

- [101] Deepali Malhotra et al. “Transcriptional profiling of stroma from inflamed and resting lymph nodes defines immunological hallmarks”. In: *Nat Immunol* 13.5 (2012), pp. 499–510 (cit. on p. 84).
- [102] Omar Khan et al. “Regulation of T Cell Priming by Lymphoid Stroma”. In: *PLOS ONE* 6.11 (2011), e26138 (cit. on p. 84).
- [103] Veronika Lukacs-Kornek et al. “Regulated release of nitric oxide by nonhematopoietic stroma controls expansion of the activated T cell pool in lymph nodes”. In: *Nat Immunol* 12.11 (2011), pp. 1096–1104 (cit. on p. 84).
- [104] Stefanie Siegert et al. “Fibroblastic Reticular Cells From Lymph Nodes Attenuate T Cell Expansion by Producing Nitric Oxide”. In: *PLOS ONE* 6.11 (2011), e27618 (cit. on p. 84).
- [105] Juan Dubrot et al. “Lymph node stromal cells acquire peptide–MHCII complexes from dendritic cells and induce antigen-specific CD4+ T cell tolerance”. In: *Journal of Experimental Medicine* 211.6 (2014), pp. 1153–1166 (cit. on p. 84).
- [106] Antonio P BAPTISTA et al. « Lymph node stromal cells constrain immunity via MHC class II self-antigen presentation ». In : *eLife* 3 (2014) (cf. p. 84).
- [107] S. Cording et al. “The intestinal micro-environment imprints stromal cells to promote efficient Treg induction in gut-draining lymph nodes”. In: *Mucosal Immunol* 7.2 (2014), pp. 359–368 (cit. on p. 84).
- [108] Lisa A. Nichols et al. “Deletional Self-Tolerance to a Melanocyte/Melanoma Antigen Derived from Tyrosinase Is Mediated by a Radio-Resistant Cell in Peripheral and Mesenteric Lymph Nodes”. In: *The Journal of Immunology* 179.2 (2007), pp. 993–1003 (cit. on p. 84).
- [109] Fay C. MAGNUSSON et al. « Direct Presentation of Antigen by Lymph Node Stromal Cells Protects Against CD8 T-Cell-Mediated Intestinal Autoimmunity ». In : *Gastroenterology* 134.4 (2008), p. 1028-1037 (cf. p. 84).
- [110] Anne L. FLETCHER, Deepali MALHOTRA et Shannon J. TURLEY. « Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm ». In : *Trends in Immunology* 32.1 (2011), p. 12-18 (cf. p. 84).
- [111] Anne L. Fletcher, Sophie E. Acton, and Konstantin Knoblich. “Lymph node fibroblastic reticular cells in health and disease”. In: *Nature Reviews Immunology* 15.6 (2015), pp. 350–361 (cit. on p. 84).
- [112] Vaiva VEZYS, Sara OLSON et Leo LEFRANÇOIS. « Expression of Intestine-Specific Antigen Reveals Novel Pathways of CD8 T Cell Tolerance Induction ». In : *Immunity* 12.5 (2000), p. 505-514 (cf. p. 84).
- [113] Je-Wook Lee et al. “Peripheral antigen display by lymph node stroma promotes T cell tolerance to intestinal self”. In: *Nat Immunol* 8.2 (2007), pp. 181–190 (cit. on p. 84).

- [114] Anne L. FLETCHER et al. « Lymph node fibroblastic reticular cells directly present peripheral tissue antigen under steady-state and inflammatory conditions ». In : *J Exp Med* 207.4 (2010), p. 689-697 (cf. p. 84).
- [115] Marc BAJÉNOFF et al. « Stromal Cell Networks Regulate Lymphocyte Entry, Migration, and Territoriality in Lymph Nodes ». In : *Immunity* 25.6 (2006), p. 989-1001 (cf. p. 84).
- [116] Hélène MABY-EL HAJJAMI et al. « Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context : role of indoleamine-2,3 dioxygenase ». In : *Cancer Res.* 69.7 (2009), p. 3228-3237 (cf. p. 85).
- [117] Viviana Cremasco et al. “B cell homeostasis and follicle confines are governed by fibroblastic reticular cells”. In: *Nature Immunology* 15.10 (2014), pp. 973–981 (cit. on p. 85).
- [118] Yang Zhang et al. “Plasma cell output from germinal centers is regulated by signals from Tfh and stromal cells”. In: *Journal of Experimental Medicine* 215.4 (2018), pp. 1227–1243 (cit. on p. 85).
- [119] Hsin-Ying Huang et al. “Identification of a new subset of lymph node stromal cells involved in regulating plasma cell homeostasis”. In: *PNAS* 115.29 (2018), E6826–E6835 (cit. on p. 85).
- [120] Sophie E. ACTON et al. « Podoplanin-Rich Stromal Networks Induce Dendritic Cell Motility via Activation of the C-type Lectin Receptor CLEC-2 ». In : *Immunity* 37.2 (2012), p. 276-289 (cf. p. 85).
- [121] Varsha KUMAR et al. « A Dendritic-Cell-Stromal Axis Maintains Immune Responses in Lymph Nodes ». In : *Immunity* 42.4 (2015), p. 719-730 (cf. p. 85).
- [122] Susan Chyou et al. “Fibroblast-Type Reticular Stromal Cells Regulate the Lymph Node Vasculature”. In: *The Journal of Immunology* 181.6 (2008), pp. 3887–3896 (cit. on p. 85).
- [123] P. De Togni et al. “Abnormal development of peripheral lymphoid organs in mice deficient in lymphotoxin”. In: *Science* 264.5159 (1994), pp. 703–707 (cit. on p. 85).
- [124] T. A. Banks et al. “Lymphotoxin-alpha-deficient mice. Effects on secondary lymphoid organ development and humoral immune responsiveness.” In: *The Journal of Immunology* 155.4 (1995), pp. 1685–1693 (cit. on p. 85).
- [125] M. Pasparakis et al. “Immune and inflammatory responses in TNF alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response.” In: *Journal of Experimental Medicine* 184.4 (1996), pp. 1397–1411 (cit. on p. 85).
- [126] Pandelakis A KONI et al. « Distinct Roles in Lymphoid Organogenesis for Lymphotoxins α and β Revealed in Lymphotoxin β -Deficient Mice ». In : *Immunity* 6.4 (1997), p. 491-500 (cf. p. 85).

- [127] Agnes FÜTTERER et al. « The Lymphotoxin β Receptor Controls Organogenesis and Affinity Maturation in Peripheral Lymphoid Tissues ». In : *Immunity* 9.1 (1998), p. 59-70 (cf. p. 85).
- [128] Christoph Huber et al. “Lymphotoxin- β Receptor-Dependent Genes in Lymph Node and Follicular Dendritic Cell Transcriptomes”. In: *The Journal of Immunology* 174.9 (2005), pp. 5526–5536 (cit. on p. 85).
- [129] Xiaoming WANG et al. « Follicular dendritic cells help establish follicle identity and promote B cell retention in germinal centers ». In : *J Exp Med* 208.12 (2011), p. 2497-2510 (cf. p. 85).
- [130] Christopher D. C. ALLEN, Takaharu OKADA et Jason G. CYSTER. « Germinal-Center Organization and Cellular Dynamics ». In : *Immunity* 27.2 (2007), p. 190-202 (cf. p. 86).
- [131] Christopher D. C. ALLEN et Jason G. CYSTER. « Follicular dendritic cell networks of primary follicles and germinal centers : Phenotype and function ». In : *Seminars in Immunology. B Cell Subpopulations and Secondary Lymphoid Organ Architecture* 20.1 (2008), p. 14-25 (cf. p. 86).
- [132] Gabriel D VICTORA et Luka MESIN. « Clonal and cellular dynamics in germinal centers ». In : *Current Opinion in Immunology. Lymphocyte activation and effector functions * Vaccines* 28 (2014), p. 90-96 (cf. p. 86).
- [133] Nilushi S. De Silva and Ulf Klein. “Dynamics of B cells in germinal centres”. In: *Nature Reviews Immunology* 15.3 (2015), pp. 137–148 (cit. on p. 86).
- [134] Tri Giang Phan et al. “Subcapsular encounter and complement-dependent transport of immune complexes by lymph node B cells”. In: *Nat Immunol* 8.9 (2007), pp. 992–1000 (cit. on p. 86).
- [135] Tri Giang Phan et al. “Immune complex relay by subcapsular sinus macrophages and noncognate B cells drives antibody affinity maturation”. In: *Nat Immunol* 10.7 (2009), pp. 786–793 (cit. on p. 86).
- [136] Balthasar A. HEESTERS et al. « Endocytosis and Recycling of Immune Complexes by Follicular Dendritic Cells Enhances B Cell Antigen Binding and Activation ». In : *Immunity* 38.6 (2013), p. 1164-1175 (cf. p. 86).
- [137] Leonid Gorelik et al. “Normal B Cell Homeostasis Requires B Cell Activation Factor Production by Radiation-resistant Cells”. In: *Journal of Experimental Medicine* 198.6 (2003), pp. 937–945 (cit. on p. 86).
- [138] Hidenori Hase et al. “BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell coreceptor complex”. In: *Blood* 103.6 (2004), pp. 2257–2265 (cit. on p. 86).
- [139] Chan-Sik PARK et al. « Follicular dendritic cells produce IL-15 that enhances germinal center B cell proliferation in membrane-bound form ». In : *J. Immunol.* 173.11 (2004), p. 6676-6683 (cf. p. 86).

- [140] Esther P. M. Tjin et al. “Follicular Dendritic Cells Catalyze Hepatocyte Growth Factor (HGF) Activation in the Germinal Center Microenvironment by Secreting the Serine Protease HGF Activator”. In: *The Journal of Immunology* 175.5 (2005), pp. 2807–2813 (cit. on p. 86).
- [141] John G. TEW et al. « Follicular dendritic cells : beyond the necessity of T-cell help ». In : *Trends in Immunology* 22.7 (2001), p. 361-367 (cf. p. 86).
- [142] Facundo D. Batista and Naomi E. Harwood. “The who, how and where of antigen presentation to B cells”. In: *Nat Rev Immunol* 9.1 (2009), pp. 15–27 (cit. on p. 86).
- [143] Carola G. Vinuesa et al. “T cells and follicular dendritic cells in germinal center B-cell formation and selection”. In: *Immunological Reviews* 237.1 (2010), pp. 72–89 (cit. on p. 86).
- [144] Balthasar A. Heesters, Riley C. Myers, and Michael C. Carroll. “Follicular dendritic cells: dynamic antigen libraries”. In: *Nature Reviews Immunology* 14.7 (2014), pp. 495–504 (cit. on p. 86).
- [145] Alexandre GARIN et al. « Toll-like Receptor 4 Signaling by Follicular Dendritic Cells Is Pivotal for Germinal Center Onset and Affinity Maturation ». In : *Immunity* 33.1 (2010), p. 84-95 (cf. p. 86).
- [146] Keiichiro SUZUKI et al. « The Sensing of Environmental Stimuli by Follicular Dendritic Cells Promotes Immunoglobulin A Generation in the Gut ». In : *Immunity* 33.1 (2010), p. 71-83 (cf. p. 86).
- [147] Lauren B. Rodda et al. “Phenotypic and Morphological Properties of Germinal Center Dark Zone Cxcl12-Expressing Reticular Cells”. In: *The Journal of Immunology* 195.10 (2015), pp. 4781–4791 (cit. on p. 86).
- [148] Lauren B. RODDA et al. « Single-Cell RNA Sequencing of Lymph Node Stromal Cells Reveals Niche-Associated Heterogeneity ». In : *Immunity* 48.5 (2018), 1014-1028.e6 (cf. p. 86).
- [149] Oliver BANNARD et al. « Germinal Center Centroblasts Transition to a Centrocyte Phenotype According to a Timed Program and Depend on the Dark Zone for Effective Selection ». In : *Immunity* 39.5 (2013), p. 912-924 (cf. p. 86).
- [150] Luka MESIN, Jonatan ERSCHING et Gabriel D. VICTORA. « Germinal Center B Cell Dynamics ». In : *Immunity* 45.3 (2016), p. 471-482 (cf. p. 87).
- [151] Dan SUAN, Christopher SUNDLING et Robert BRINK. « Plasma cell and memory B cell differentiation from the germinal center ». In : *Current Opinion in Immunology. Lymphocyte development and activation * Tumour immunology* 45 (2017), p. 97-102 (cf. p. 87).
- [152] Tomoya Katakai et al. “Organizer-Like Reticular Stromal Cell Layer Common to Adult Secondary Lymphoid Organs”. In: *The Journal of Immunology* 181.9 (2008), pp. 6189–6200 (cit. on p. 87).

- [153] Ramon ROOZENDAAL et Reina E. MEBIUS. « Stromal Cell–Immune Cell Interactions ». In : *Annual Review of Immunology* 29.1 (2011), p. 23-43 (cf. p. 87).
- [154] Marc Bajénoff and Ronald N. Germain. “B-cell follicle development remodels the conduit system and allows soluble antigen delivery to follicular dendritic cells”. In: *Blood* 114.24 (2009), pp. 4989–4997 (cit. on p. 87).
- [155] Tomoya KATAKAI. « Marginal reticular cells : a stromal subset directly descended from the lymphoid tissue organizer ». In : *Front. Immunol.* 3 (2012) (cf. p. 87).
- [156] Kerim Hoorweg et al. “A Stromal Cell Niche for Human and Mouse Type 3 Innate Lymphoid Cells”. In: *The Journal of Immunology* 195.9 (2015), pp. 4257–4263 (cit. on p. 87).
- [157] Kazuki Sato et al. “Cutting Edge: Identification of Marginal Reticular Cells as Phagocytes of Apoptotic B Cells in Germinal Centers”. In: *The Journal of Immunology* 200.11 (2018), pp. 3691–3696 (cit. on p. 87).
- [158] Meryem JARJOUR et al. « Fate mapping reveals origin and dynamics of lymph node follicular dendritic cells ». In : *J. Exp. Med.* 211.6 (2014), p. 1109-1122 (cf. p. 87).

3 Implication des vésicules extracellulaire dans les hémopathies lymphoïdes

*« Ce sont des pathologies du sang
quelque part dans les
lymphonœuds. »*

Un étudiant

Table des matières

3.1 Introduction	103
3.2 La leucémie aiguë lymphoblastique	103
3.2.1 Description et généralités sur la pathologie	103
3.2.2 Rôles des vésicules extracellulaires dans la physiopathologie de la LAL	104
3.2.3 Chimiorésistance induite par les vésicules extracellulaires	105
3.2.4 Effets des vésicules extracellulaires sur la niche tumorale	106
3.3 La leucémie lymphoïde chronique	109
3.3.1 Description et généralités sur la pathologie	109
3.3.2 Rôles des vésicules extracellulaires sur les cellules tumorales et leur microenvironnement stromal	111
3.3.3 Rôle des vésicules extracellulaires dans l'échappement immunitaire	112
3.3.4 Caractérisation des vésicules extracellulaires circulantes dans la LLC et utilisation comme biomarqueurs	113
3.3.5 Utilisation des vésicules extracellulaires modifiées en thérapeutique adjuvante	114
3.4 Le myélome multiple	116
3.4.1 Description et généralités sur la pathologie	116
3.4.2 Mécanismes de synthèse des vésicules extracellulaire dans le myélome multiple	116
3.4.3 Rôle des vésicules extracellulaires sur le micro-environnement tumoral	116
3.4.4 Utilisation des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs	120
3.4.5 Rôle des vésicules extracellulaires dans l'échappement immunitaire et la résistance aux drogues	121
3.4.6 Effets des thérapeutiques actuelles sur la synthèses des vésicules extracellulaires dans le myélome multiple	122

3.5 Le lymphome de Hodgkin	124
3.5.1 Description et généralités sur la pathologie	124
3.5.2 Rôles des vésicules extracellulaires sur le microenvironnement tumoral	125
3.5.3 Utilisation des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs	126
3.6 Les lymphomes B non-hodgkiniens agressifs	127
3.6.1 Description et généralités sur les pathologies	127
3.6.2 Rôle direct des vésicules extracellulaires sur la croissance tumorale	128
3.6.3 Rôle des vésicules extracellulaires dans la pharmacorésistance	128
3.6.4 Rôle des vésicules extracellulaires dans l'échappement immunitaire	129
3.6.5 Utilisation des vésicules extracellulaires à des fins de biomarqueurs	129
3.7 Le Lymphome Folliculaire	130
3.7.1 Introduction clinico-biologique	130
3.7.2 Altérations génétiques dans le lymphome folliculaire	132
3.7.3 Description du microenvironnement tumoral dans le FL	134
3.7.4 Le lymphome folliculaire produit des vésicules extracellulaires	136
3.7.5 Rôles des vésicules extracellulaires dans la physiopathologie du lymphome folliculaire	138
3.7.6 Utilisation des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs	139
3.8 Conclusion du chapitre	139
3.9 Références	141

3.1 Introduction

Dans ce chapitre nous allons reprendre de façon exhaustive l'ensemble des publications scientifiques décrivant la production, la fonction ou l'usage possible des EVs dans le cadre des hémopathies lymphoïdes B. Les requêtes Pubmed utilisées sont construite selon le modèle : “*Pathology name*” AND “*extracellular vesicles*” OR “*exosome*” OR “*microparticles*” OR “*microvesicles*”). Pour une meilleurs compréhension, un rappel introductif de physiopathologie sera présent pour chacune des pathologies présentée. Enfin, nous détaillerons un peu plus la physiopathologie du lymphome folliculaire qui est notre modèle d'étude.

3.2 La leucémie aiguë lymphoblastique

Les leucémies se caractérisent par le développement d'un clone malin de CSHs et par un arrêt du développement de leucocytes immatures à diverses stades de leur différenciation/maturation. Elles sont subdivisées selon la lignée cellulaire d'origine : myéloïde ou lymphoïde, et selon l'évolution clinique : aiguë ou chronique. Actuellement, on estime que plus de 2,6 millions de patients meurent de leucémie chaque année dans le monde [1]. Des analyses génomiques à haut débit ont révélé que l'altération génétique des cellules leucémiques est probablement le déterminant le plus important de la sévérité de la maladie [2]. Cependant, de plus en plus de données suggèrent que les vésicules extracellulaires dérivées de cellules leucémiques affectent leurs cellules environnantes de manière autocrine et/ou paracrine et influencent fortement l'évolution de ces pathologies et de la résistance aux traitements [3, 4]. Notre étude bibliographique se concentrera sur les résultats récents de la littérature concernant le rôle potentiel des vésicules extracellulaires dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

3.2.1 Description et généralités sur la pathologie

Les *leucémies lymphoblastiques aiguës* (LALs) comprennent des troubles hématologiques malins hautement hétérogènes provenant de progéniteurs à lymphocytes B (LAL-B) ou à lymphocytes T (LAL-T). Les LAL-B représentent environ 80 % de tous les cas de LAL. Elle peut survenir à tout âge, mais elle affecte principalement les enfants, chez qui elle est de loin la malignité la plus courante, avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans. Chez les enfants, l'incidence est de 3 à 4 cas pour 100 000 chaque année, alors que chez les adultes, la fréquence annuelle est d'environ 1 cas pour 100 000. Alors que le pronostic des patients atteints de LAL-B pédiatrique s'est considérablement amélioré au cours des deux dernières décennies, avec des taux de survie de plus de 80 % à 5 ans. Le pronostic est beaucoup plus sévère chez l'adulte, où 25 à 30 % des patients atteints de LAL-B présentent un transcrit de fusion BCR-ABL1 de pronostic moins favorable. Seulement 2 à 10 % des patients LAL-B pédiatriques présentent cette protéine chimérique. Les LALs-T représentent respectivement 10-15 % et 25 % des cas de LAL pédiatriques et adultes. Grâce aux protocoles de chimiothérapie intensifiés multi-agents, la survie sans événement à 5 ans des enfants est de 70-75 %, alors qu'elle est de 30-40 % pour les adultes de moins de 60 ans, et seulement 10 % au-delà. De même, le pronostic des patients atteints de LAL-T avec une

leucémie primaire chimiorésistante ou récidivante reste très médiocre. La chimiorésistance et la rechute des leucémies aiguës pourraient être entraînées par un pool de cellules rares dites *leukemia initiating cells* (LICs). Les LICs partagent plusieurs propriétés avec les CSHs saines, qui sont les seules cellules capables de produire toutes les lignées de cellules sanguines tout au long de la vie. En effet, les LICs sont pour la plupart en dormance et échappent ainsi aux chimiothérapies qui ciblent préférentiellement les cellules en cycle. De plus, elles sont capables de s'auto-renouveler, générant ainsi plus de LICs, et elles ont la capacité de se différencier en clone tumoral au potentiel d'auto-renouvellement limité.

Tout comme les CSHs normales les LICs restent, au moins partiellement, dépendantes des signaux provenant du microenvironnement hématopoïétique médullaire pour leur survie et leur prolifération. Néanmoins, les LICs peuvent surclasser les CSHs, en reprogrammant les niches médullaires à leur profit. En d'autres termes, les cellules leucémiques perturbent les niches médullaires physiologiques et créent des niches leucémiques. En effet, comme nous le verrons ci-après, les cellules leucémiques, en libérant notamment des vésicules extracellulaires induisent des changements dans le microenvironnement médullaire reprogrammé pour soutenir la persistance leucémique. Ces niches leucémiques médullaires agissent alors comme des sanctuaires où les LICs évitent la mort induite par la chimiothérapie et acquièrent une résistance aux médicaments, ainsi qu'un potentiel métastatique. Dernier point, mais non le moindre, il devient évident que le microenvironnement des autres tissus/organes, infiltrés par les cellules leucémiques, joue un rôle essentiel dans l'évolution du processus pathologique et la dissémination de la pathologie.

3.2.2 Rôles des vésicules extracellulaires dans la physiopathologie de la LAL

Dans les années 70 – 80, de nombreuses équipes ont rapporté la présence de grandes inclusions cytoplasmiques dans les cellules blastiques de LAL-B ou LAL-T [5-9]. Takeri *et al.* observe, en microscopie électronique, des vacuoles de 0,5 à 4 µm de diamètre contenant de nombreuses microvésicules. Ces microvésicules, mesurent de 40 à 70 nm de diamètre, sont généralement rondes ou légèrement ovoïdes et sont regroupées dans les vacuoles [9]. Cette description correspond assez bien à ce que l'on sait aujourd'hui des MVBs et de la biogenèse des exosomes décrite précédemment. Ces données ont été complétées récemment par l'identification d'ectosomes de taille supérieure à 2 µm, *in vitro* dans les cultures cellulaires ou la BM de souris greffées avec des cellules de LAL et, *ex vivo*, dans des aspirats diagnostiques de BM chez des patients atteints de LALs. La présence d'organites sub-cellulaires intacts et l'absence de matériel nucléaire ou de condensation chromatinienne détectée en Microscopie Electronique à Transmission (MET) exclu qu'il s'agisse de corps apoptotiques [10].

A ce jour, il existe encore peu d'articles publiés ayant étudié les rôles joués par les vésicules extracellulaires dans les contextes de LAL alors que les recherches à ce sujet sont nombreuses dans le domaine des Leucémie Aiguës Myéloblastique [11] (Figure 3.1).

3.2.2.1 Effets directs sur la physiopathologie tumorale

La comparaison des ectosomes de lignées cellulaires représentatives de LAL-B (Nalm-6) et LAL-T (Jurkat) avec celui des ectosomes de plasma de donneurs sains rapportent une grande spécificité du contenu en miRNA. Certaines signatures miRNA seraient même spécifiques des sous-types lymphocytaires B ou T [12]. Ceci laisse entrevoir un potentiel de biomarqueur de ces miRNAs vésiculaires, utile au diagnostic différentiel, et à la compréhension de la **pathogénèse** de la LAL. Il en est de même lorsque l'on compare le contenu en miRNAs des ectosomes plasmatiques chez des patients atteints de LAL-B ou de LAL-T et de donneurs sains [13].

Un grand nombre de gènes codant pour des **Zinc Finger Protein (ZFP)s** sont régulés par ces miRNAs. Parmi eux, plusieurs gènes **ZFPs** oncogènes et suppresseurs de tumeur sont ciblés par les miRNAs régulés respectivement à la hausse et à la baisse dans les ectosomes. Ces résultats suggèrent que les gènes **ZFPs** régulés par des ensembles distincts de miRNAs ayant subis des modifications d'expression sont susceptibles de participer aux mécanismes moléculaires pathologiques qui contribuent à la progression de la LAL [14].

L'infiltration des blastes LAL dans le système nerveux central reste un problème clinique majeur, avec un risque élevé de rechute résistante à la chimiothérapie. Un modèle de xéno greffe de LAL-B humaines chez des souris *NOD Scid Gamma* (NSG) rapporte que les blastes libèrent des exosomes contenant de l'IL-15. Ces exosomes sont liés et internalisés par les astrocytes et les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux. Ceci engendre la synthèse de VEGF par les astrocytes et la perturbation de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, permettant l'invasion cérébrale leucémique. La suppression de l'IL-15 ou de l'IL-15R α dans la lignée de LAL diminue significativement l'infiltration du système nerveux central chez les souris greffées [15].

3.2.2.2 Effets indirects par modulation des effets cellulaires des cytokines

Une étude réalisée sur une lignée cellulaire de LAL-T (CCRF-CEM) a montré que les effets combinés des EVs et des cytokines différaient de leurs effets individuels, en comparant les effets des EVs en présence ou en l'absence de **TNF** sur le profil d'expression génique global des cellules myélo-monocytaires U937. Ces résultats soulignent le fait que les EVs peuvent modifier les effets des cytokines inflammatoires. En particulier, la synergie entre EVs et de **TNF** provoque une forte sur-expression du mRNA de l'IL-8 [16].

3.2.3 Chimiorésistance induite par les vésicules extracellulaires

La sur-expression des protéines P-glycoprotéine (P-gp) ou MRP1 (*Multidrug Resistance Associated Protein*) est l'un des mécanismes les plus largement observés contribuant à la résistance multiple aux chimiothérapies.

La protéine P-gp, codée par le gène ABCB1 est une ATPase membranaire de 170 kDa dépendante du Mg⁺⁺. Cette protéine utilise l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP pour évacuer les substrats médicamenteux à travers les membranes cellulaires. Il s'agit d'un transporteur

de médicaments aspécifique ayant une capacité remarquable à lier et à transporter un large éventail de composés structurellement et fonctionnellement non apparentés.

La protéine MRP1, codée par le gène ABCC1, présente elle aussi une capacité extraordinaire à transporter une large gamme de substrats. Une partie de ces substrats est commune avec ceux de la protéine P-gp mais MRP1 est aussi capable de transporter divers substrats physiologiques : le glutathion, les conjugués glucuronide ainsi que des anions organiques et des métaux lourds. Ces deux protéines sont membres de la super-famille des transporteurs membranaires ABC (*ATP-Binding Cassette transporters*).

L'expression des gènes ABCB1 et/ou ABCC1 est un indice prédictif de l'échec du traitement anticancéreux corrélé avec des taux de rémission et de survie inférieurs dans un grand nombre de cancers solides ou hématologiques. Les mécanismes de régulation de l'expression de la P-gp de type pré- ou post-transcriptionnels sont décrits depuis plusieurs années [17-19]. Une étude récente de Levchenko *et al.* décrit des mécanismes non génétiques pour l'acquisition et la diffusion de la protéine P-gp *in vitro* et *in vivo*. Ce travail élégant et inédit démontre l'existence d'un transfert intercellulaire d'une protéine P-gp fonctionnelle à partir de cellules donneuses ABCB1⁺ vers des cellules réceptrices normalement sensibles aux chimiothérapies sans en détailler le mécanisme [20]. *In vitro*, les ectosomes issues de la lignée de LAL chimio-résistante VLB₁₀₀ portent la protéine P-gp et sont capables de la transférer à une cellule cible qui en était précédemment dépourvue. La protéine P-gp transférée est parfaitement fonctionnelle, ce qui permet le transfert horizontal d'un phénotype de résistance aux chimiothérapies [21]. Par ailleurs, dans la lignée VLB₁₀₀ une régulation transcriptionnelle garantie l'expression du gène ABCB1 (codant pour P-gp) comme trait de résistance dominant, tout en conservant en latente la voie de résistance alternative du gène ABCC1 (codant pour Multidrug Resistance-associated Protein 1 (MRP1)). Le transfert d'ectosome d'une cellule chimio-résistante à une cellule sensible impose le caractère ABCB1 dominant du donneur : augmentation d'expression de P-gp et quasi-extinction de MRP1. Ce phénomène impliquerait le transfert ectosomale conjoint de la protéine P-gp, de son mRNA et du miR-326 qui cible le transcrit du gène ABCC1 [22, 23]. Enfin, les ectosomes transportent les transcrits de leur mécanisme de vésiculation : floppase et scramblase, conjointement avec des transcrits codant pour des enzymes de biogenèse de miRNAs : Drosha, Dicer et Argonaute [24]. Tout ceci suggère que les ectosomes possèdent potentiellement la capacité d'induire une vésiculation dans la cellule cible, les rendant auto-suffisants pour la propagation horizontale d'un phénotype donné.

3.2.4 Effets des vésicules extracellulaires sur la niche tumorale

In vivo, la greffe intra-fémorale d'une lignée de LAL (SD1) chez la souris immunodéprimée engendre la libération d'EVs qui sont internalisées par les Cellules Stromales Mésoenchymateuses de Moelle Osseuse ou *Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells* (BM-MSCs). Les BM-MSCs exposées aux ectosomes leucémiques subissent un changement métabolique caractérisé par une réduction significative de leur respiration mitochondriale ainsi que leur capacité à répondre aux stress oxydatif ou métabolique. Le microenvironnement tumoral ainsi altéré favoriserait la survie des cellules leucémiques. Il les protégerait contre les effets cytotoxiques de la chimiothé-

rapie par un mécanisme d'adaptation au stress oxydatif induit par la diminution du transfert d'électrons mitochondrial et le passage à la glycolyse. En effet, les BM-MSCs reprogrammées génèrent un excès de lactate, libéré dans l'espace extracellulaire et utilisé préférentiellement par les cellules tumorales comme source énergétique [25].

La Galectine-3 (Gal-3) est une lectine liant le galactose, impliquée dans de nombreux types de cancers et corrélée avec un mauvais pronostic dans les LAL-B. Il semble que les taux de mRNA de Gal-3 et l'expression de cette protéine dans les cellules LAL-B soit en relation avec l'apparition de la pharmacorésistance. Les cellules de LAL-B en contact avec des cellules stromales et soumises à un traitement médicamenteux présentent la Gal-3 à leur surface, alors qu'elle est normalement absente l'état basal. Mais étonnamment, ces cellules B leucémique synthétisent peu ou pas de Gal-3 endogène. En effet, ce sont les CAFs du microenvironnement qui sont la source majeure de Gal-3 extracellulaire. Ces cellules expriment Gal-3 à leur surface et à la surface des exosomes qu'elle sécrètent. Comme seules les cellules leucémique en proche contact avec les CAFs expriment la Gal-3s, l'hypothèse d'une communication inter-cellule ciblée basée sur le transfert d'exosomes au sein de synapses cellulaires comparables à la synapse immunologique est proposée [26]. Il s'agit d'un modèle attrayant pour l'absorption de la Gal-3 par les cellules pré-B puisque les exosomes n'ont besoin de traverser qu'une courte distance entre les cellules et sont empêchés de se disperser du fait des limites de la synapse.

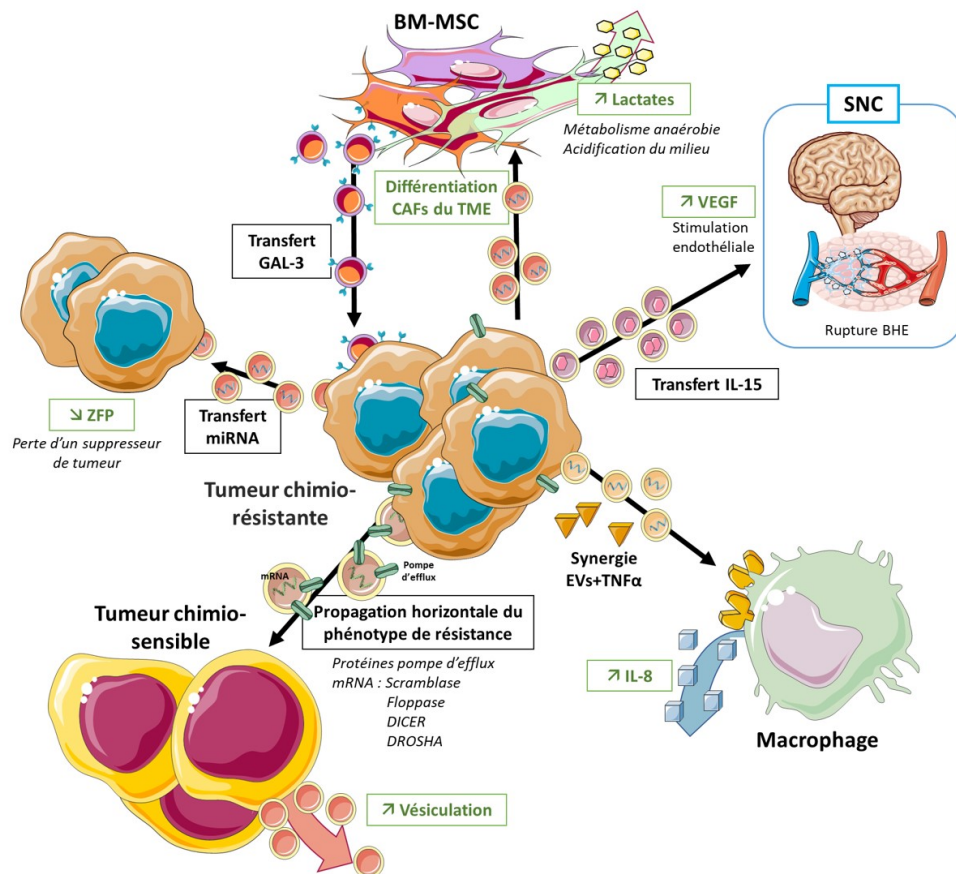


FIGURE 3.1 – Effets pro-tumoraux des EVs dans la LAL

SNC : Système Nerveux Central ; BHE : Barrière Hémato-Encéphalique ; ZFP : *Zinc-Finger Protein* ; CAFs : *Cancer Associated Fibroblasts* ; VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* ; TME : *Tumor Micro-Environment* ; GAL-3 : Galectine-3 ; BM-MSC : *Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell*

3.3 La leucémie lymphoïde chronique

3.3.1 Description et généralités sur la pathologie

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est la malignité hématologique la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux. Elle se caractérise par l'accumulation, dans le sang et les organes lymphoïdes primaires, de lymphocytes B clonaux matures et résistant à l'apoptose. Les patients atteints de LLC présentent une évolution clinique hétérogène, certains d'entre eux n'ayant jamais besoin de traitement, tandis que d'autres nécessitent des traitements immédiatement après le diagnostic ou au cours de la maladie, en raison d'une évolution clinique plus symptomatique et plus défavorable. Comme beaucoup d'autres cancers, la présentation asymptomatique des premiers stades retarde fréquemment le diagnostic. L'évolution clinique de la LLC peut présenter des stades distincts, allant d'une affection pré-maligne, connue sous le nom de Lymphocytose B Monoclonale (MBL), à une LLC standard et même progresser vers un lymphome agressif, ce que l'on dénomme syndrome de Richter [27]. Dans les cas typiques de LLC, le clone tumoral B présente une expression anormale de certains marqueurs de lymphocytes T : CD5, CD184 et ZAP-70. Cette expression ectopique de marqueurs lymphoïdes T est utilisée actuellement pour stratifier la maladie en conjonction avec le caractère muté au non du BCR.

La LLC est une pathologie maligne, qui non seulement dépend de défauts génétiques intrinsèques aux clones tumoraux, mais dont le développement et la survie ne sont rendus possibles que par des interactions avec les cellules du microenvironnement qui composent la niche tumorale. Cette niche est présente dans les organes lymphoïdes secondaires et forme des structures histologiques pathognomoniques dénommées pseudo-follicules [28]. Les cellules impliquées dans la formation de cette niche pro-tumorale comprennent des lymphocytes T, des cellules myéloïdes de soutien, des cellules endothéliales, et les cellules stromales. Les signaux qui émanent de cette niche microenvironnementale augmentent significativement la survie, la prolifération, la migration et la chimiorésistance des cellules B tumorales. Pour mieux appréhender cette niche tumorale nous détaillerons succinctement les rôles des BM-MSCs et des cellules myéloïdes du microenvironnement tumoral. Puis nous aborderons les effets de quelques-unes des chimiokines impliquées dans la localisation des cellules tumorales au sein de cette niche.

La forte affinité des clones de LLC pour les cellules stromales est illustrée par un phénomène *in vitro* appelé pseudo-empéripolèse [29]. La pseudo-empéripolèse décrit la migration spontanée d'une fraction de cellules de LLC sous les BM-MSCs, qui se produit en quelques heures de co-culture et forme des complexes symbiotiques [30, 31]. *In vitro*, les lymphocytes B de LLC sont attirés par les BM-MSCs dont les effets protecteurs nécessitent une proximité étroite [29, 32, 33]. Le dialogue entre les cellules tumorales et les BM-MSCs est bidirectionnel. En effet, les BM-MSCs modifient leur phénotype au contact des cellules de LLC [34]. Les facteurs solubles produits par la tumeur augmente l'expression du PDGFR par les BM-MSCs [35]. Tandis que le contact direct intercellulaire provoque l'expression de la PKC- β II et l'activation de la voie Facteur Nucléaire Kappa B ou *Nuclear Factor Kappa B* (NF κ B) dans les BM-MSCs [36].

L'étude des cellules myéloïdes dans la LLC repose essentiellement, en l'absence de données

obtenues *in situ*, sur la caractérisation de cellules appelées *Nurses Like Cells* (NLCs), obtenus par culture de monocytes avec des blastes leucémiques. Ces NLCs attirent les B leucémique par la sécrétion des chimiokines CXCL12 et CXCL13. De plus, la synthèse de CXCL12, BAFF, A *proliferation-inducing ligand* ou TNFSF13 (APRIL), CD31, plexine-B1 les protègent contre l'apoptose spontanée ou chimio-induite [32, 37-40]. Par ailleurs, les NLCs peuvent contribuer à l'augmentation du nombre de lymphocytes T dans les pseudo-follicules en augmentant la synthèse BCR dépendante de chimiokines CCL3 et CCL4 par les cellules tumorales [40]. Ainsi, c'est probablement l'action conjointe des chimiokines CXCL12, CCL3, CCL4 qui contribue à la colocalisation des cellules stromales, des cellules myéloïdes de soutien et des lymphocytes T CD4⁺ activées, qui fournissent des « sites sanctuaires » pour les cellules tumorales.

La nécessaire colocalisation des cellules tumorales de LLC avec leurs cellules de soutien est, pour partie, rendue possible par la dérégulation de plusieurs axes de chimiotaxisme.

Premièrement la sur-expression de CXCR4 à la surface des cellules de LLC du sang périphérique permet une migration vers les BM-MSCs sécrétant CXCL12 [33, 41-43]. L'expression de surface du CXCR4 est régulée par son ligand, ainsi on observe une diminution de l'expression de CXCR4 sur les B tumoraux tissulaires, tandis que les B leucémiques du sang expriment des niveaux élevés de CXCR4 [33, 44]. En parallèle de cette sur-expression de CXCR4, les lymphocyte B de LLC présentent des niveaux anormalement élevés de CCR7, et un défaut d'expression du Récepteur 1 de la Sphingosine-1-Phosphate (S1PR1) [45, 46]. Ceci entraîne une altération des signaux d'entrée et de sortie des organes lymphoïdes secondaires qui pourraient prolonger le temps de contact des cellules tumorales avec la niche stromale pro-survie. En effet, le recyclage des récepteurs CXCR4 et CCR7 est potentialisé dans les cellules LLC, ce qui contribue à leur plus forte expression [46]. Récemment, il a été démontré que p66Shc (*SHC-transforming protein 1*), qui est déficiente dans la LLC, limite normalement le recyclage des CXCR4 et CCR7 en inhibant leur dé-phosphorylation dont dépend leur recyclage vers les endosomes [47]. Enfin, CXCL12 présente un effet pro-survie sur les cellules tumorales [32, 38, 48].

Deuxièmement, CXCR5, le récepteur de CXCL13, est aussi exprimé à des niveaux élevés par les cellules de LLC [39, 49]. La stimulation des ces cellules par le CXCL13 induit la polymérisation de l'actine, l'endocytose de CXCR5, le chimiotactisme et l'activation prolongée des voies MAPK/ERK [43]. Par ailleurs, dans le modèle murin de LLC *E μ -Tcl1* CXCR5 contrôle l'accès des cellules leucémiques aux follicules des organes lymphoïdes secondaires. En effet, l'axe CXCR4/CXCL12 ne compense pas la déficience migratoire induite par une délétion de CXCR5 [50]. De plus, ce modèle a permis de montrer que la *Lymphotoxine* (LT) $\alpha\beta$ produite par les cellules leucémiques est impliquée dans la polarisation et/ou la génération *in situ* du réseau stromal tumoral [50]. Ainsi la stimulation par la LT $\alpha_1\beta_2$ du stroma tumoral renforce la sécrétion du CXCL13 et d'autres cytokines pro-inflammatoires [51]. De même, les clones leucémiques produisent de l'acide rétinoïque dans le microenvironnement stromal, et l'inhibition de la signalisation de l'acide rétinoïque dans les cellules stromales affecte les gènes associés à l'adhésion, l'organisation tissulaire et à la sécrétion de chimiokines. Notamment, elle contribue, au moins en partie, à l'induction CXCL13 [52]. Enfin, le mRNA de CXCL13 est retrouvé dans les NLC *in vitro* et *in vivo* [39]. Ceci suggère que CXCR5 joue un rôle dans la localisation et les interactions entre les cellules B malignes et NLCs des tissus lymphoïdes.

Enfin, les lymphocytes B de LLC activés expriment et sécrètent CCL3 et CCL4 en réponse à la stimulation BCR lors des co-cultures avec les NLCs [40]. La fonction de CCL3 et CCL4 dans la LLC reste mal définie, mais ce que l'on sait de leur rôles physiologiques nous amène à penser qu'elles peuvent jouer un rôle dans le recrutement des lymphocytes T, et des monocytes dans le microenvironnement tumoral [53].

En plus des facteurs que nous venons de décrire, les EVs semblent jouer un rôle central dans la communication entre les cellules tumorales et les cellules du microenvironnement [54, 55] (Figure 3.2).

3.3.2 Rôles des vésicules extracellulaires sur les cellules tumorales et leur micro-environnement stromal

Les lymphocytes B de LLC libèrent de grandes quantités d'exosomes qui présentent une expression forte de CD37, CD9 et CD63. Les patients atteints de LLC et traités par Ibrutinib (un inhibiteur de la voie du BCR) présentent une concentration plasmatique d'exosomes significativement diminuée après ce traitement. De même, *in vitro*, le traitement des cellules de LLC par l'Idélalisib (un inhibiteur de la PI3K) diminue la sécrétion des exosomes, ce qui n'est pas retrouvé lors d'un traitement par la fludarabine. Ce résultat souligne le rôle de la voie BCR-PI3K dans le contrôle de la sécrétion des exosomes en cas de LLC [56].

La comparaison du contenu en mRNA des EVs produites par des lymphocytes B de donneurs sains ou de patients atteints de LLC, et stimulés ou non sur la voie du TLR9, montre un enrichissement de l'ARN codant pour les kinases de la voie du BCR : LYN, SYK, MAPK1, MAPK2, et les protéines anti-apoptotiques BCL2 et BCL3. Ces EVs libérées par les lymphocytes B tumoraux transfèrent leur contenu en mRNA aux cellules non malignes du microenvironnement tumoral [57]. De même, les ectosomes dérivés des cellules malignes de LLC transfèrent le récepteur tyrosine kinase Axl dans les BM-MSCs et induisent une activation prolongée de la voie AKT. Cette activation de AKT passe par l'axe AKT/mTOR/p70S6K/HIF-1 α et s'accompagne d'une modulation des voies de signalisation AKT/GSK3 β et AKT/ β -caténine dans les BM-MSCs. Au final, cette interaction entre EVs de LLC et cellules stromales induit une augmentation de synthèse du VEGF du fait de l'augmentation de son régulateur HIF-1 α [54]. Cette augmentation du VEGF entraîne une néo-vascularisation accrue dans les tissus médullaires et extra-médullaires, ainsi qu'une stimulation paracrine de la survie des lymphocytes B leucémiques [58]. De plus, les lymphocytes B tumoraux relarguent des exosomes portant la protéine S100-A9 capables d'activer la voie NF κ B après liaison au récepteur *Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer* (EMMPRIN) exprimé par les clones tumoraux. Cette boucle autocrine d'activation de la voie NF κ B augmente les capacités de prolifération et de survie des clones B malins [59].

Par ailleurs, les B tumoraux de LLC sécrètent des exosomes dont 65 % du contenu en miRNA correspond aux miR-21, miR-155, miR-146a, miR-148a et let-7g [60]. Ceci est un reflet fidèle des études antérieures qui se consacraient aux miRNAs plasmatiques totaux. Ces exosomes pénètrent et délivrent rapidement leur contenu aux CSMs et aux cellules endothéliales par un processus actif nécessitant des protéines de surface fonctionnelles spécifiques : tétraspanines et

intégrines sur les exosomes, et HSPG à la surface des cellules cibles. En effet, l'absorption des exosomes est inhibée par les basses températures, par le clivage protéolytique des protéines de surface des exosomes et par l'enrobage des exosomes avec l'héparine, qui est un analogue des HSPG. *In vitro*, les BM-MSCs soumises à ces exosomes de LLCs acquièrent un phénotype de CAFs, tandis que les cellules endothéliales augmentent leur capacité d'angiogenèse [60]. Ces effets sont en accord avec ce que l'on sait de l'action des miR-21 et miR-146a dans la transition entre fibroblaste normal et CAFs [61-64]. De plus, les exosomes de LLCs montrent un enrichissement spécifique en miR-202-3p. Ce miRNA transféré aux cellules stromales va induire une baisse du niveau d'expression du mRNA codant pour Sufu (un composant de la voie Hedgehog). D'autre part, cette perte du miR-202-3p dans la cellule B tumorale va, à l'inverse, permettre une augmentation d'expression de Sufu dans les lymphocytes B tumoraux [65]. Or, une sur-expression de Sufu dans les cellules B de LLC semble être un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution clinique de cette pathologie [66].

Enfin, l'étude de Crompton *et al.* propose une approche originale en étudiant l'effet des EVs isolées à partir de culture de BM-MSCs de patients atteints de LLC, sur les lymphocytes B tumoraux. Ces EVs induisent une diminution significative de l'apoptose spontanée des cellules leucémiques et une augmentation de leur chimiorésistance à plusieurs médicaments, dont la fludarabine, l'ibrutinib, l'idélalisib et le venetoclax. En outre, ces EVs induisent des modifications du profil d'expression génique des cellules cibles proches des signatures transcriptomiques obtenues après stimulation du BCR [67].

3.3.3 Rôle des vésicules extracellulaires dans l'échappement immunitaire

Le transfert du miRNA miR-155 par les exosomes de B tumoraux de LLC entraîne la différenciation des monocytes en MDSCs. Cet effet immuno-régulateur semble inhibé par la vitamine D qui régule négativement l'expression du miR-155. En effet, les exosomes isolés du sérum de patients présentant des taux de vitamine D plus élevés contiennent moins de miR-155. De même, les exosomes purifiés à partir de lymphocytes B de patients atteints de LLC, et pré-traités *in vitro* avec des doses non toxiques de la forme active de la vitamine D, échouent à induire cette transformation des monocytes en MDSC [68]. Ces observations plaident en faveur d'une supplémentation stricte des carences vitaminiques D chez les patients atteints de LLC. Par ailleurs nous avons vu précédemment que les exosomes de LLC portent la protéine S100-A9 à leur surface [59]. Or, cette protéine S100-A9 joue un rôle dans le recrutement des MDSCs [69]. Ces cellules suppressives expriment fortement IDO, qui en déplaçant le milieu local en tryptophane, diminue fortement la capacité d'activation des lymphocyte T et induit la différenciation en Tregs. Les exosomes S100-A9⁺ pourraient ainsi être responsables de l'accumulation des MDSCs dans une niche tumorale immunotolérante.

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre (1.6.3), parmi les ARN non codants présents dans les EVs, on retrouve les rRNA, dont font partie les Y RNAs. Le RNA hY4 est très abondant dans les exosomes dérivés de LLC. Or, le traitement *in vitro* de monocyte par des exosomes de LLC, ou du hY4 exogène, induit une augmentation d'expression de PD-L1, de la synthèse des cytokines CCL2, CCL4 et IL-6, ainsi qu'une diminution d'expression du récepteur

CCR2. Ces modifications phénotypiques sont abolies dans un modèle murin TLR7 déficient [70]. Ceci suggère que l'activation de la signalisation TLR7 par des exosomes exprimant fortement les rRNAs contribue au développement d'un microenvironnement tumoral favorable. Si ces résultats se confirment, l'inhibition de la voie du TLR7 pourrait constituer une piste thérapeutique dans la LLC.

L'étude des miRNAs libérés dans les EVs des lymphocytes B de LLC stimulées par le CD40 et l'IL-4 révèle un enrichissement en miRNAs, dont le miR-363, comparativement aux cellules sources et aux EVs des cellules non stimulées. Or, les lymphocytes T CD4⁺ autologues sont capables d'internaliser ces EVs. Ceci engendre une diminution d'expression du CD69, et une augmentation des capacités de migration, de signalisation synaptique et d'interaction avec les cellules tumorales. L'inactivation du miR-363 dans les cellules de LLC avant la stimulation CD40/IL-4 inhibe les altérations fonctionnelles observées sur les lymphocytes T CD4⁺ [71]. Ces données mettent en lumière le rôle des EVs dans la modification fonctionnelle des lymphocytes T du microenvironnement tumoral avec un effet immuno-modulateur principalement médié par la baisse d'expression du CD69. En effet, CD69 est connu depuis longtemps pour être un co-récepteur activateur des cellules hématopoïétiques induit précocement lors de l'activation cellulaire. Son activation dans les lymphocytes T entraîne une augmentation de la synthèse cytokinique ainsi qu'une augmentation de la prolifération cellulaire [72]. Enfin, CD69 est également connu inhiber la fonction de signalisation de S1PR1, favoriser son internalisation et sa dégradation [73, 74]. Cette diminution d'expression du CD69 médiée par les EVs sur les cellules T pourrait ainsi accélérer leur externalisation de la niche tumorale.

Précédemment, il a été démontré que le facteur de transcription nucléaire *HLA-B-associated transcript 3* (BAT3 ou BAG6) est libéré par les cellules tumorales en réponse aux signaux de stress et peut engager le récepteur activateur NKp30 des lymphocytes NK [75]. *In vitro*, Les lignées cellulaires tumorales de LLC libèrent BAG6 dans les exosomes par une voie SMase dépendante. Cette forme membranaire de BAG6 sur les exosomes déclenche la cytotoxicité des lymphocytes NK par stimulation du récepteur activateur NKp30, ce qui n'est pas le cas du BAG6 soluble. Or *in vivo*, chez les patients atteints de LLC, BAG6 est majoritairement libéré sous forme de facteur soluble et non lié aux exosomes, ce qui diminue significativement la cytotoxicité des cellules NK [76]. Ainsi, ce défaut d'adressage de BAG6 vers la voie exosomale dans la LLC entraîne une diminution de la réponse immune innée anti-tumorale médiée par les lymphocytes NK.

3.3.4 Caractérisation des vésicules extracellulaires circulantes dans la LLC et utilisation comme biomarqueurs

La comparaison des ectosomes circulants dans le sang périphérique des patients porteurs d'une hémopathie maligne par rapport aux sujets sains rapporte une augmentation du nombre total d'ectosomes et du nombre d'ectosomes porteurs d'antigènes spécifiques de certaines hémopathies. Cette augmentation est significativement corrélée aux différentes caractéristiques cliniques des patients atteints de LLC, de la maladie de Waldenström et de myélome multiple. La majorité de ces ectosomes sont positifs pour l'Annexine V et le CD59 (protéine ubiquitaire de régulation du complément). Leur taille est généralement inférieure à 300 nm. Par ailleurs,

ces ectosomes présentent des marqueurs de surface en lien avec leur cellule tumorale d'origine et, sont de fait le reflet de l'hémopathie concernée [77]. En effet, la caractérisation des EVs de LLC par puce d'anticorps immobilisés (DotScan) permet de comparer les profils d'expression des protéines de surface des cellules leucémiques avec ceux des EVs isolées à partir du plasma de patients atteints de LLC. Ces EVs expriment un sous-ensemble des protéines détectées sur les cellules B tumorales des mêmes patients. On retrouve ainsi une expression modérée ou élevée de CD5, CD19, CD31, CD44, CD55, CD62L, CD82, HLA-ABC, HLA-DR et une expression faible de CD21, CD49c, CD63 [78].

Dans la LLC, le nombre absolu d'ectosomes sériques est significativement plus élevé aux stades avancés de la maladie et certaines sous-populations plasmatiques d'EVs pourraient être utilisées comme biomarqueurs d'évolution de la pathologie. Ainsi, les lymphocytes B tumoraux de LLC sécrètent des ectosomes CD52⁺ dont les taux plasmatiques sont associés à la progression de la maladie et/ou à la réponse au traitement [79]. De même, les ectosomes CD19⁺CD37⁺ sont significativement corrélés à une charge tumorale. Enfin, en analyse multivariée, la numération des ectosomes sériques prédit de manière indépendante la survie globale et la durée avant traitement des patients atteints de LLC [80].

Par ailleurs, le contenu plasmatique en miRNA circulant est significativement différent entre les patients atteints de LLC et les donneurs sains [81-83]. Les exosomes plasmatiques de patients atteints de LLC possèdent une signature propre incluant la famille miR-29, miR-150, miR-155 et miR-223 [56, 82]. Le miR-155 est sur-exprimé dans les lymphocytes B d'individus atteints de MBL avec lymphocytose élevée, et encore plus chez les patients atteints de LLC comparativement aux cellules B des donneurs sains. Par ailleurs, le miR-155 est retrouvé dans les ectosomes circulant chez des sujets atteints de MBL ou de LLC. Les niveaux d'expression de miR-155 sont significativement plus élevés chez les patients qui ne parviennent pas à obtenir une réponse complète [84]. Si ces résultats de sur-expression du miR-155 vésiculaire se confirment, cette progression entre lymphocytes B normaux, MBL et LLC authentique pourrait aider au conseil et au suivi des patients atteints de MBL.

Enfin, une étude préliminaire rapporte le preuve de concept que la présence d'exosomes plasmatiques miR-19b⁺ peut prédire l'évolution de la LLC réfractaire vers un syndrome de Richter. *In vitro*, le miR-19b transfecté à des lignées de LLC induit une augmentation de Ki67 et une diminution de p53 [85].

Les EVs circulantes semblent présenter un réel potentiel comme biomarqueurs diagnostiques et pronostiques dans la LLC. Mais ceci devra être confirmé par de futures études à grande échelle, en situation clinique.

3.3.5 Utilisation des vésicules extracellulaires modifiées en thérapeutique adjuvante

Une publication récente de Gärtner *et al.* rapporte une nouvelle approche d'immunothérapie expérimentale adjuvante pour le traitement de la LLC basée sur des EV modifiées transportant gp350, la principale glycoprotéine d'Virus d'Epstein-Barr (EBV), CD40L et pp65, un antigène immuno-dominant du CytoMégaloVirus (CMV). Ces EV gp350⁺CD40L⁺pp65⁺ ciblent les cel-

3.3. LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

lules B du fait de l'interaction gp350/CD21. L'intégration de ces EV augmente l'expression des molécules d'activation CD80, CD86, CD95 par les cellules B ciblées, mais aussi les cellules B adjacentes par effet *bystander*. De plus, ces EV confèrent aux cellules B une immunogénicité vis-à-vis des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques d'EBV ou du CMV [86]. Cette redirection de l'immunité anti-virale présent chez la majorité des patients atteints de LLC vers les cellules malignes constitue une stratégie adjuvante de traitement qui méritera d'être explorée plus avant.

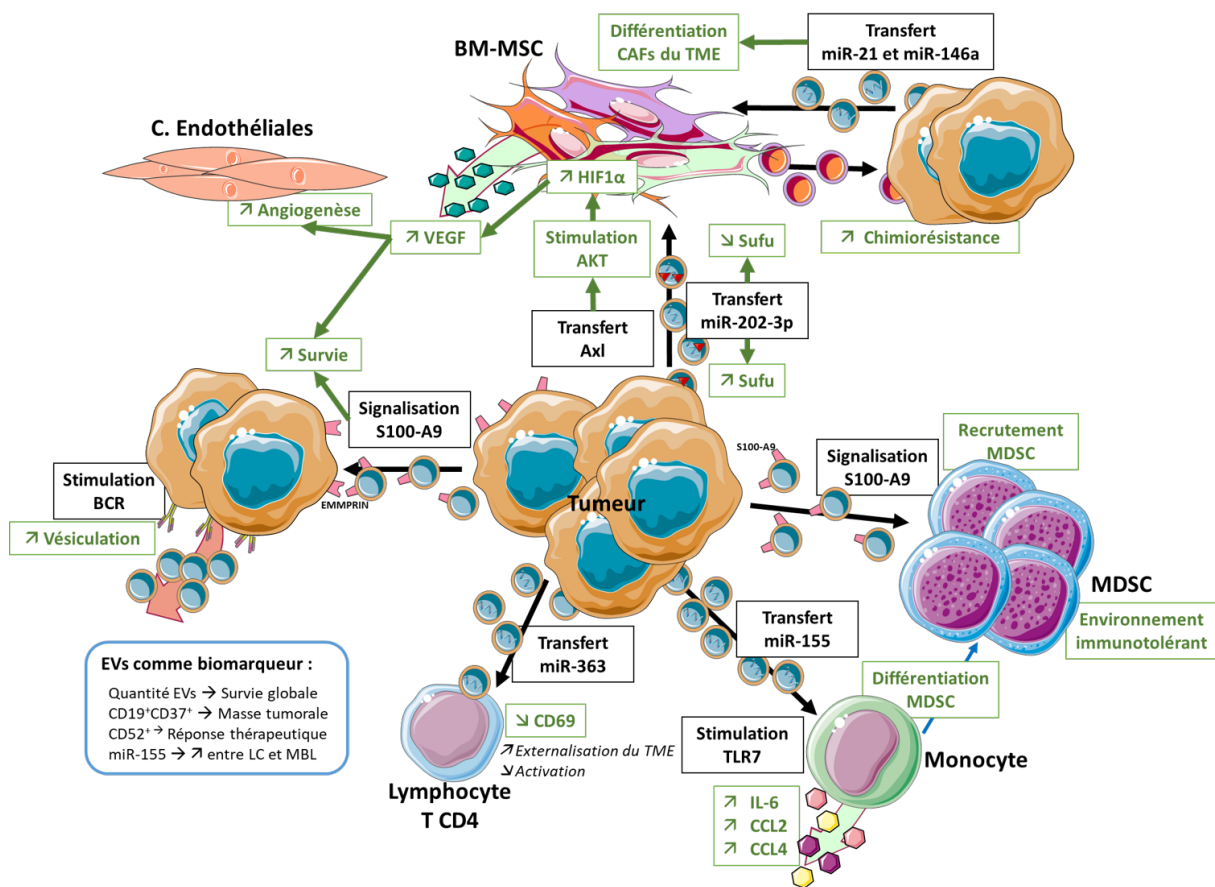


FIGURE 3.2 – Effets pro-tumoraux des EVs dans la LLC
 BCR : B Cell Receptor ; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ; TME : Tumor Micro-Environment ;
 MDSC : Myeloide-Derived Suppressor Cell ; BM-MSc : Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell

3.4 Le myélome multiple

3.4.1 Description et généralités sur la pathologie

Le MM est la deuxième tumeur hématologique la plus répandue. C'est une néoplasie hématologique causée par l'accumulation de plasmocytes malins dans la BM. La prolifération clonale plasmocytaire incontrôlée engendre la présence d'anticorps monoclonaux dans le sérum et l'urine, une insuffisance rénale et une forte ostéopénie. Les lacunes ostéolytiques des os longs et du crane, caractéristiques de cette pathologie, sont largement causées par une activité accrue des ostéoclastes associée à une activité ostéoblastique inhibée. Ceci engendre des troubles phospho-calciques majeurs, néphro- et cardio-toxiques. Le microenvironnement de la moelle osseuse, où se développe cette pathologie tumorale, forme une niche complexe et dynamique composée de protéines de la matrice extracellulaire, de cellules des lignées hématopoïétiques, de cellules stromales mal caractérisées et de cellules endothéliales. Ce microenvironnement est physiologiquement hypoxique, mais cette hypoxie est majorée en cas de MM. Les cellules tumorales s'adaptent à ces faibles niveaux d'oxygène en activant des facteurs de transcription spécifiques qui ne sont pas sans conséquence sur le microenvironnement adjacent. De plus, cette hypoxie est associée à une résistance accrue aux traitements actuels.

3.4.2 Mécanismes de synthèse des vésicules extracellulaire dans le myélome multiple

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent (1.4.2), la sécrétion d'exosomes est significativement augmentée lorsque l'expression de l'héparanase est augmentée ou lorsque les cellules tumorales sont exposées à l'héparanase exogène. L'héparanase a également un impact sur la charge protéique des exosomes, comme en témoignent les taux élevés de syndécan, VEGF et HGF dans les exosomes sécrétés par les cellules tumorales exprimant plus d'héparanase, ce qui favorise la propagation des cellules tumorales et l'invasion des cellules endothéliales [87]. Ces deux comportements cellulaires sont essentiels à la progression tumorale et aux métastases. Ainsi, l'inhibition thérapeutique de l'héparanase pourrait diminuer la sécrétion d'exosome et ralentir la progression tumorale. En parallèle de cette voie de l'héparanase, la voie des céramides semble impliquée dans la survie, l'apoptose et la synthèse des exosomes des plasmocytes de MM. En effet, l'inhibition chimique de la voie des céramides entraîne une diminution dose dépendante de la sécrétion d'exosomes. La stimulation de la voie des céramides augmente le contenu des exosomes en certains miRNAs pro-tumoraux : miR-202, miR-16, miR-29b et miR-15a, tout en diminuant le niveau d'expression cellulaire de ces miRNAs [88]. La voie des céramides semble impliquée dans la redirection de certains miRNAs pro-tumoraux vers la voie des exosomes et pourrait constituer une cible thérapeutique.

3.4.3 Rôle des vésicules extracellulaires sur le micro-environnement tumoral

Comme les autres hémopathies décrites ci-dessus, le MM est capable de reprogrammer son microenvironnement en une niche qui promeut sa multiplication et sa survie face au système

immunitaire et aux différentes thérapeutiques anticancéreuses. Une partie des interactions bidirectionnelles entre les plasmocytes tumoraux et les cellules stromales s'établit par les EVs (Figure 3.3).

3.4.3.1 Effets des EVs provenant des cellules tumorales

Les EVs sécrétées par les plasmocytes du myélome doivent être internalisées par les cellules du microenvironnement pour induire la grande majorité de leurs effets. Les patients atteints de myélome présentent plus d'exosomes que les patients atteints de **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)***. De plus, ces exosomes présentent une absorption améliorée par les cellules du microenvironnement. Cette internalisation peut être bloquée *in vitro* par un pré-traitement avec un anti-chaîne légère ou avec de l'héparine. Ceci sous-tend une absorption dans les cellules cibles médiée par les chaînes légères libres et/ou les glycosaminoglycanes [89, 90]. Purushothaman *et al.* identifie la fibronectine exosomale comme ligand clé des héparanes sulfates, permettant l'interaction exosome-cellule. Les héparanes sulfates jouent un double rôle dans cette interaction : l'héparane sulfate sur les exosomes capture la fibronectine et, sur les cellules cibles, agit comme récepteur de la fibronectine. Ainsi, l'élimination des héparanes sulfates de la surface des exosomes libère de la fibronectine, et inhibe considérablement l'interaction entre les exosomes et les cellules cibles. Enfin, ce travail révèle que les exosomes dérivés de tumeurs agressives présentent une sur-expression marquée de la fibronectine. Ce mécanisme, peu exploré à ce jour, pourrait partiellement expliquer les différences d'internalisation rapportées entre les exosomes des patients atteints de **MGUS** ou de MM [91].

Les exosomes isolés de lignées myélomateuses ou du plasma de patients atteints de myélome sont activement internalisés par des pré-ostéoclastes primaires humains [92, 93]. Ceci a pour conséquence une augmentation des marqueurs de l'ostéoclastogénèse comme la Cathépsin K (CTSK), la MMP9 et la Phosphatase Acide Tartrate-Résistante (TRAP). Ces ostéoclastes induits par les exosomes dérivés de cellules myélomateuses présentent des caractéristiques de cellules ostéo-résorptives fonctionnelles [92]. L'Amphiréguline (AREG) qui est spécifiquement enrichie dans les exosomes circulant de MM permet l'activation d'EGFR sur des cellules pré-ostéoclastes. Ceci engendre l'augmentation d'expression du facteur de transcription SNAIL et des marqueurs de l'ostéoclastogénèse TRAP, CTSK et MMP9. De plus, les exosomes AREG⁺ entraînent une augmentation de synthèse de la cytokine pro-ostéoclastogène IL-8 par les BM-MSCs [94]. Tous ces effets ostéoclastogéniques sont inhibés *in vitro* par l'utilisation d'un anticorps anti-AREG, désignant AREG comme une potentiel cible thérapeutique dans la maladie osseuse liée au MM. Enfin, l'injection d'exosomes provenant de lignée cellulaire de MMs par voie intraveineuse durant 3 semaines à des souris C57BL6/KalwRij est suffisante pour induire des lésions osseuses [93]. Ces résultats démontrent un effet ostéoclastogène des exosomes de myélome. Les EVs circulantes de patients atteints de myélome contiennent d'ailleurs de l'IL-32, une cytokine impliquée dans leurs effets ostéoclastogéniques [95].

En plus de leurs effets ostéoclastogéniques, les EVs de MM sont capables d'inhiber la différenciation ostéoblastique. Ainsi, les exosomes de MM induisent une baisse d'expression des

facteurs de différenciation ostéoblastique Ostérix et *Runt-related transcription factor 2* (RUNX2), et des protéines Ostéocalcine (OCN), Phosphatase Alcaline (ALPL) et Collagène de type I α -1 (Col1A1) dans les BM-MSCs lors de leur différenciation ostéoblastique [94, 96, 97]. De même, les EV isolées de certains patients atteints de MM portent du HGF. Ces EVs HGF⁺ entraînent la phosphorylation de *Hepatocyte Growth Factor Receptor* (HGFR) et la sécrétion d'IL-11 dans un modèle de culture de cellules ostéoblastoïdes U2OS [98]. Le miR-129-5p peut être transporté dans les BM-MSCs par les EVs de MM inhibant l'expression du facteur de transcription *Specificity protein 1* (Sp1), précédemment décrit comme un modulateur positif de la différenciation ostéoblastique [97]. De même, les ectosomes issus de lignées de MM peuvent transférer les miRNAs miR-181a-3p, miR-21-3p et miR-103a-3p aux BM-MSCs. Or, l'inhibition du miR-103-3p par un miR mimic dans les BM-MSCs facilite leur différenciation en ostéoblastes. Dans un modèle murin de MM, une unique injection intra-osseuse d'ectosomes de lignée de MM augmente significativement le nombre de lésions osseuses et diminue le rapport ostéoblastes sur ostéoclastes [99]. Par ailleurs, les lignées myélomateuses cultivées *in vitro* sous 1 % d'O₂ augmentent de dix fois leur expression du miR-210 par rapport aux contrôles cultivés sous 20 % d'O₂. Or, les ectosomes des lignées de myélome cultivées en hypoxie inhibent plus fortement la différenciation des BM-MSCs en ostéoblastes que les ectosomes provenant de lignées cultivées sous 20 % d'O₂, avec une baisse significative de l'expression du facteur de transcription RUNX2 et de la protéine Ostéocalcine [100]. Le lien entre ce transfert du miR-210 au BM-MSCs et la baisse d'expression de RUNX2 et de l'ostéocalcine reste à explorer. Par ailleurs, un autre inhibiteur de la traduction de RUNX2 dans les cellules mésenchymateuses semble être l'ARN anti-sens RUNX2-AS1 dont l'expression est significativement augmentée dans les BM-MSCs de patients atteints de myélome. RUNX2-AS1 est capable de former un hétérodimère avec le pré-mRNA de RUNX2, ce qui va réprimer la transcription de ce dernier, et engendrer une perte du potentiel ostéogénique des BM-MSCs. Il a été montré *in vitro*, que le lncRNA RUNX2-AS1 est empaqueté dans les exosomes de lignées myélomateuses et peut être transmis aux BM-MSCs du microenvironnement adjacent. De plus, un modèle murin de myélome traité par injection d'un inhibiteur de la sécrétion d'exosome montre une amélioration franche des marqueurs de formation osseuse, et un niveau d'expression plus élevé de RUNX2 et plus faible de RUNX2-AS1 dans les BM-MSCs [101]. Ainsi le transfert exosomal de RUNX2-AS1 des cellules myélomateuses aux BM-MSCs du microenvironnement impacte négativement leur différenciation en ostéoblastes. Tout cela démontrent que les exosomes dérivés des cellules tumorales de myélome jouent un rôle direct sur la survenue des lésions osseuses prépondérantes dans le MM et constituent une nouvelle cible thérapeutique à explorer.

De façon intéressante, les lignées cellulaires myélomateuses cultivées en hypoxie, synthétisent plus d'IL-32 sous forme libre ou liée aux EVs et sur-expriment des mRNAs de VLA-4, CXCR4, IL-6 et TGF- β , du fait d'une levée d'inhibition sur le facteur HIF-1 α [95, 100]. La grande majorité des études se concentrent sur les effets induits par une hypoxie aiguë de 3 à 24 heures. A l'inverse, les lignées de myélome en hypoxie chronique produisent plus d'exosomes que les cellules parentales cultivées sous 20 % d'O₂ ou dans des conditions d'hypoxie aiguë. De plus, le miRNA miR-135b est significativement sur-exprimé dans les exosomes de ces cellules. Ainsi, ces exosomes peuvent transférer le miR-135b dans les cellules endothéliales, où il va

induire une diminution de l'expression du Facteur Inhibant HIF-1 α (FIH-1). Ceci se traduit, *in vitro*, par une augmentation de la formation de tubes par les cellules HUVEC, ainsi qu'une forte baisse de l'expression de FIH-1, libérant la voie de signalisation de HIF-1 [102]. Par ailleurs, les exosomes isolés des lignées murines de myélome induisent, *in vitro*, une augmentation significative de la viabilité des cellules endothéliales et de la formation des capillaires en lien avec des taux élevés de MMP-9, Serpine-E1, Serpine-F1, et VEGF [103]. Enfin, le transfert vésiculaire du piRNA-823 aux cellules endothéliales augmente *in vitro* la synthèse de VEGF et IL-6, et stimule *in vivo* la néo-angiogenèse dans le microenvironnement tumoral [104]

Les EVs issues de plasmocytes myélomateux contiennent plusieurs miRNA, dont le miR-146a qui peut être transféré aux BM-MSCs du microenvironnement. Cette sur-expression du miR-146a induit une augmentation de nombreuses cytokines et chimiokines par les BM-MSCs dont CXCL-1, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, and CCL5. Ceci améliore significativement la viabilité et la mobilité des cellules tumorales. Cet effet est inhibé en cas de blocage de la voie Notch. Au-delà de la transmission directe du miR-146a *via* les EVs, les cellules myélomateuses sécrètent de nombreux médiateurs solubles dont l'IL-1 β qui augmente la synthèse du miR-146a sur les cellules réceptrices [105]. De même, les exosomes isolés *in vitro* de la lignée OPM2 contiennent des taux élevés de miR-146a et miR-21 qui sont à l'origine d'une transformation des fibroblastes du microenvironnement en CAFs. Cette transformation est caractérisée par une sur-expression de FAP, α -smooth muscle actin (α -SMA), CXCL12 et IL-6. Cet effet des exosomes tumoraux sur les fibroblastes est concentration et temps dépendant, et est fortement réduit en cas d'inhibition des miR-21 et miR-146a [106]. Par ailleurs, les exosomes de MM transfèrent *WW and C2 domain containing 2* (WWC2) aux fibroblastes, ce qui stimulent la voie Hippo et limite le transfert nucléaire de *YES-associated protein 1* (YAP1) par sa phosphorylation. Ceci conduit à une augmentation de synthèse de DROSHA et contribue à augmenter la synthèse des miRNAs. Parmi eux, l'augmentation des miRNAs : miR-27b-3p et miR-214-3p qui ont une action synergique entraînant la sur-expression de la protéine anti-apoptotiques *Myeloid Leukemia Cell differentiation protein Mcl-1* (MCL1) qui est essentielle pour la survie des plasmocytes normaux et tumoraux [107].

3.4.3.2 Effets des EVs provenant des cellules du microenvironnement

Quelques études se sont penchées sur l'interaction inverse, c'est-à-dire sur les effets des EVs produites par les BM-MSCs de la niche tumorale sur les cellules myélomateuses. Tout d'abord il faut noter que, la sénescence liée à l'âge impacte le contenu des EVs produites par les BM-MSCs, sans impacter leur quantité. Ainsi, chez les donneur sains, les EVs de BM-MSCs de donneurs jeunes renferment plus de miR-340 que les EVs provenant de BM-MSCs de donneur âgés. Or, le miR-340 peut inhiber l'angiogenèse en affectant la voie de signalisation du HGF/HGFR dans les cellules endothéliales par diminution de la synthèse de HGFR. Ainsi, les EVs provenant de BM-MSCs de sujets jeunes diminuent *in vitro* la formation des tubes d'HUVEC et l'envahissement *in vivo* d'un bouchon de matrigel par les cellules endothéliales. L'effet anti-angiogénique des EVs de BM-MSCs de sujets âgés est restauré par la transfection du miR-340.

Les BM-MSCs de la niche tumorale sécrètent des exosomes présentant moins de miR-15a

(miR suppresseur de tumeur) et plus de protéines à l'action pro-tumorale comparativement à des BM-MSCs de sujets sains. Ces exosomes sont captés par les plasmocytes myélomateux et augmentent leur prolifération *in vitro*. Cet effet pourrait être médié par l'IL-6, CCL-2, la fibronectine, et la plakoglobine qui sont sélectivement enrichies dans les exosomes de BM-MSCs de patients atteints de myélome, sans que le degré d'expression ne varie significativement dans la cellule d'origine [108-110]. Par ailleurs, les clones tumoraux cultivés en présence d'ectosomes de BM-MSCs de myélome présentent une phosphorylation rapide et persistante des MAP kinases et une activation de leur statut transcriptionnel. Ces mêmes ectosomes, internalisés au bout de 24 heures, augmentent la viabilité, la prolifération et la migration des clones tumoraux. A l'opposé, les ectosomes de BM-MSCs de donneurs sains n'ont pas d'effet ou régulent à la marge ces caractéristiques tumorales [111]. De plus, les exosomes issus de BM-MSCs de la niche tumorale comportent plus de miR-10a et du lncRNA LINC00461 que ceux issus de BM-MSCs de donneurs sains [112, 113]. Le transfert de miR-10a aux cellules myélomateuses augmente leur prolifération par un mécanisme qui reste à définir [112]. Pour ce qui est du LINC00461, une fois transféré aux cellules myélomateuses il agit comme une éponge aux miR-15 et miR-16 bloquant leur effet régulateur sur l'expression de la protéine anti-apoptotique BCL2 [113]. Enfin, l'internalisation des exosomes de BM-MSCs par les plasmocytes myélomateux nécessite la présence de la forme clivée de Bcl-xL à la surface de ces derniers. BCL-xL serait clivé par la caspase-3 dans les exosomes [114]. Une atteinte pharmacologique de ce processus pourrait diminuer l'impact positif des EVs de la niche stromale sur le développement et la survie des plasmocytes malins.

3.4.4 Utilisation des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs

Les plasmocytes se caractérisent en cytométrie de flux par l'expression à leur surface de syndécan-1 (CD138). Dans un modèle murin de myélome induit par injection de la lignée 5THL-MM, une augmentation des ectosomes CD138⁺ est retrouvée dans le plasma périphérique et la BM, à un stade tardif de développement de la maladie [115]. De manière similaire, chez les patients atteints de MM, la quantité d'ectosomes CD138⁺ est augmentée proportionnellement à la masse tumorale et la concentration en ectosomes CD138⁺ semble pouvoir prédire précocement le risque de rechute [116, 117]. De même, la concentration plasmatique en ectosomes CD138⁺ est positivement corrélée à la sévérité de l'insuffisance rénale chez les patients nouvellement diagnostiqués, et au nombre de lésions osseuses dans les MM en suivi [99, 118]. Enfin, les ectosomes sériques de patients souffrant de MM contiennent des chaînes légères libres d'immunoglobulines et des niveaux élevés de Hsp-70, annexine V et c-src. De plus, le sérum des patients atteints de MM contient environ 4 fois plus d'exosomes que le sérum de patients atteints de MGUS ou que les individus en bonne santé et seuls les ectosomes dérivés de patients atteints de myélome contiennent la protéine c-src [89, 119]. Ces différences en quantité et qualité des EVs circulantes pourrait servir de base à la qualification d'un nouveau biomarqueur aidant au diagnostic différentiel entre MGUS et MM débutant.

Par le développement d'une approche sans *a priori* de qualification protéomique des EVs, Harshman *et al.* montre un enrichissement en CMH-I et β 2-microglobuline sur les EVs isolées

de plusieurs lignées de myélome et de patients atteints de MM. Chez les patients atteints de MM le CD44 sérique est très majoritairement retrouvé sous forme liée aux EVs et semble être un marqueur de résistance au traitement par les corticoïdes. Ces résultats suggèrent l'utilisation potentielle du CD44 comme biomarqueur pronostique. En effet, dans cette étude, les patients présentant des taux de CD44 sérique supérieurs à 280 ng/mL présentent une réduction significative de la survie globale [120, 121].

L'étude du contenu en ARNs non codants des EVs circulantes en cas de MM semble prédire la résistance aux chimiothérapies. Ainsi, une sur-expression des miRNAs miR-513a-5p, miR-20b-3p, let-7d-3p et une sous-expression des miRNAs miR-125b-5p, miR-19a-3p, miR-21-5p, miR-20a-5p, miR-17-5p, miR-15a-5p, miR-16-5p caractérise les exosomes circulants de patients atteints de MM résistant au Bortézomib [122]. De même, l'expression exosomale des miRNAs let-7b et miR-18a, est significativement associée à la survie sans progression et à la survie globale dans une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués atteints de MM, et traités de façon uniforme avec une combinaison de Bortézomib et de dexaméthasone, suivi de melphalan à haute dose et d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques [123]. Par ailleurs, miR-4505 et miR-4741 sont significativement plus augmentés dans les exosomes circulants de patients atteints de MM que de MGUS [124]. Enfin, on observe une augmentation des EVs plasmatiques contenant le piRNA-823 corrélée avec le stade de la maladie, notamment en cas de stade *International Staging System* (ISS) II et III [104].

3.4.5 Rôle des vésicules extracellulaires dans l'échappement immunitaire et la résistance aux drogues

Deux études consécutives de Wang *et al.*, publiées en 2015 et 2016, rapportent un rôle potentiel des EVs des plasmocytes myélomateux et des BM-MSCs dans l'induction et l'activation des MDSCs. Les exosomes des BM-MSCs du microenvironnement tumoral sont intégrés par les MDSCs et induisent leur expansion *in vitro* et augmentent leur survie par l'activation des voies STAT3 et STAT1 et l'augmentation des protéines anti-apoptotiques BCL-xL et MCL1. Enfin, les MDSCs ciblées par ces exosomes possèdent une activité de synthèse du NO augmentée, ce qui augmente fortement leur capacité suppressive vis-à-vis des lymphocytes T [125]. De la même manière, l'injection prolongée d'exosomes de la lignée 5T33MM chez la souris entraîne une splénomégalie et une augmentation des populations de MDSCs, de cellules myéloïdes immatures et d'éosinophiles. De plus, les MDSCs stimulées *in vivo* par les exosomes de myélome montrent une augmentation significative de leur capacité à inhiber la réponse T *in vitro* [103].

L'adénosine est capable de moduler la réponse immunitaire anti-tumorale et la libération de cytokines pro- et anti-inflammatoires au sein du microenvironnement médullaire [126, 127]. Or, l'adénosine est produite dans la moelle osseuse des patients MM par des ectoenzymes adénosynergiques, à partir de l'ATP (voie classique : CD39/CD73) ou du NAD⁺ (voie alterne : CD38/CD203a/CD73). Les ectosomes issus du plasma médullaire de patients MM présentent des niveaux plus élevés de toutes ces ectoenzymes que ceux issus de patients MGUS. De plus, ces ectoenzymes sont pleinement fonctionnelles [128]. Ainsi, les ectosomes de MM pourraient être les principaux acteurs de la forte concentration d'adénosine médullaire qui induit localement

un microenvironnement très immunosuppresseur. Ces études mettent en exergue le fait que la lésion tumorale et tout son microenvironnement produisent des facteurs, en partie supportés par les EVs, agissant à la mise en place d'un environnement immuno-tolérant.

Par ailleurs, avant ces travaux sur l'immuno-modulation, Wang *et al.* avait montré que les exosomes isolés de BM-MSCs de donneurs sains ou de patients atteints de MM augmentent la survie de cellules tumorales RPMI8226 de manière dose-dépendante en cas d'exposition au Bortézomib [129]. Les EVs de BM-MSCs de patients atteints de MM portent fortement les intégrines CD49d et CD29. Le blocage de VLA-4 par un anticorps bloque l'effet protecteur des EVs vis-à-vis du Bortézomib et de la doxorubicine [130]. Par ailleurs, les plasmocytes de MM résistant au Bortézomib et au melphalan sur-expriment la SMase. Les exosomes en transférant la SMase aux cellules adjacentes chimio-sensibles transfèrent la résistance à ces drogues [131]. Ce résultat fournit un rationnel à l'inclusion des médicaments ciblant la SMase dans les combinaisons thérapeutiques des patients atteints de MM.

3.4.6 Effets des thérapeutiques actuelles sur la synthèses des vésicules extracellulaires dans le myélome multiple

Nous avons vu ci-dessus que les EVs du MM sont riches en facteurs angiogéniques comme le VEGF ou le *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF). Or, un traitement par le Bortézomib peut diminuer cette expression et ainsi diminuer les capacités de prolifération tumorale [132]. Ceci a été confirmé *in vitro* sur les EVs dérivées de la lignée RPMI8226 traitée par le bortézomib ou le lénalidomide. Le traitement induit une baisse significative de la production d'EVs et de leur expression des facteurs pro-angiogéniques VEGF, PDGF, *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) [133, 134]. De fait, lors de cultures *in vitro*, ces EVs perdent une grande part de leur effet pro-angiogénique et diminuent le niveau de phosphorylation de NF κ B intra-cellulaire des HUVEC [133]. Deux études récentes se penchent sur les effets du melphalan dans ce contexte. Dans une première, les plasmocytes malins soumis au melphalan libèrent plus d'exosomes qui peuvent stimuler la production d'IFN γ , mais pas la dégranulation, ni la cytotoxicité des lymphocytes NK. Ces exosomes augmentent la production cytokinique (IFN γ , CXCL-8, CCL5 et CCL4) de la sous-population CD56^{high} des lymphocytes NK, par l'interaction HSP70/TLR2. Il faut noter que ces exosomes possèdent une action synergique avec l'IL-15 pour l'augmentation de cette synthèse cytokinique [135]. Une seconde étude, montre que l'utilisation du melphalan à dose sub-létale peut induire une trans-présentation de l'IL-15 par les plasmocytes malins aux lymphocytes NK, ce qui va en augmenter l'activation et la prolifération. Ceci est aussi vrai pour les exosomes issus de ces plasmocytes qui sur-expriment l'IL-15 et l'IL-15R α [136].

A l'inverse de ces effets positifs, les plasmocytes myélomateux exposés aux chimiothérapies usuelles (Bortézomib, Carfilzomib, ou melphalan) sécrètent des exosomes plus nombreux et plus riches en héparanase à leur surface. Ceci engendre un remodelage facilité de la matrice extracellulaire et une stimulation des macrophages du microenvironnement qui voient leurs capacités de migration et de synthèse du TNF α significativement améliorées [137]. Par ailleurs, cet afflux d'exosomes enrichis en héparanase pourrait être à l'origine d'une augmentation de synthèse des EVs par les cellules du microenvironnement pro-tumoral adjacent.

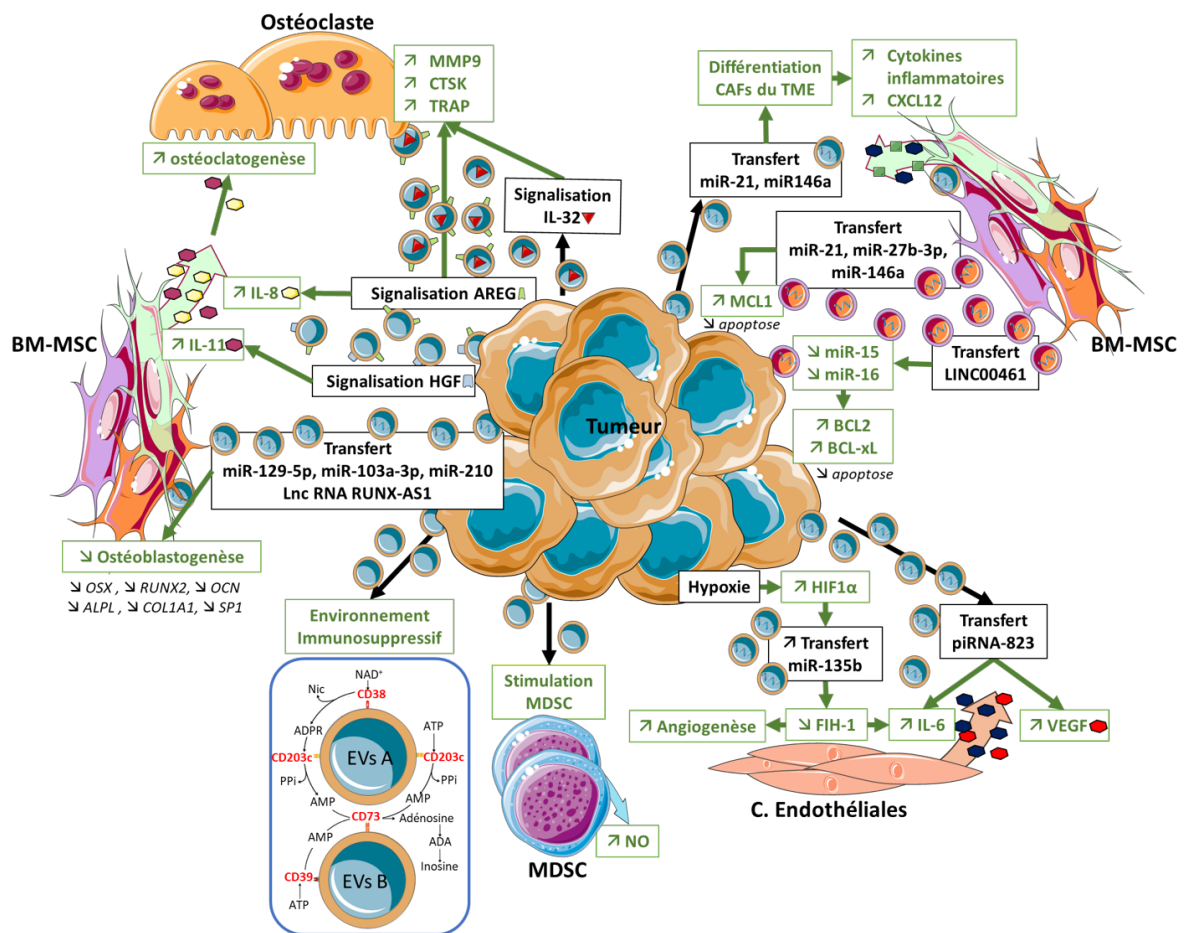


FIGURE 3.3 – Effets pro-tumoraux des EVs dans le MM

OSX : Ostérix; RUNX2 : *Runt-related transcription factor 2*; OCN : Ostéocalcine; ALPL : Phosphatase Alcaline; COL1A1 : Collagène de type I α -1; SP1 : *Specificity protein 1*; VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*; Lnc RNA : *Long Non coding RNA*; CAF : *Cancer Associated Fibroblast*; TME : *Tumor Micro-Environment*; HIF-1 α : *Hypoxia-inducible factor 1- α* ; FIH-1 : *Factor Inhibiting HIF-1* ATP : Adénosine Tri-Phosphate; ADPR : Adénosine DiPhosphate Ribose; AMP : Adénosine MonoPhosphate ADA : Adénosine Déaminase; Ppi : Pyrophosphate; NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide; Nic : Nicotinamide

3.5 Le lymphome de Hodgkin

Les lymphomes sont un groupe de tumeurs malignes des tissus lymphoïdes. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), publiée en 2016, a classé les lymphomes en plus de 80 entités distinctes sur des bases de cytologie, d'immunophénotype, d'altérations génétiques et d'évolution cliniques [138]. Parmi eux, les lymphomes B se caractérisent par des transformations malignes d'un clone lymphoïde B. Dans ce travail, nous distinguerons les lymphomes de Hodgkin, d'une part, qui présentent un petit nombre de cellules tumorales incluses dans un environnement inflammatoire de soutien, et d'autre part, les lymphomes non-hodgkiniens agressifs présentant un envahissement primaire des organes lymphoïdes par de nombreuses cellules tumorales. Enfin, les lymphomes non-hodgkiniens indolents seront traités à la fin de ce chapitre dans une partie consacrée intégralement au lymphome folliculaire.

3.5.1 Description et généralités sur la pathologie

Le lymphome de Hodgkin est une pathologie tumorale initialement localisée dans les ganglions lymphatiques. Elle est caractérisée par une minorité de cellules tumorales (moins de 1 % de la population cellulaire totale), appelées collectivement cellules de HRS, qui regroupent les petites cellules de Hodgkin mono-nuclées et les grandes cellules de Reed-Sternberg bi- ou multi-nuclées intégrées dans un microenvironnement inflammatoire. Dans environ 40 % des lymphomes de Hodgkin classiques du monde occidental, les cellules HRS sont infectées de manière latente par l'EBV [139]. Cette infection par l'EBV est probablement un événement précoce de la pathogenèse [140]. Selon l'OMS, nous devons distinguer quatre sous-types histologiques de lymphome de Hodgkin selon la morphologie des cellules HRS et la composition du microenvironnement. Le lymphome de Hodgkin classique représente 95 % des cas et regroupe les formes de lymphome de Hodgkin : avec sclérose nodulaire (\approx 80 % des cas), à cellularité mixte (\approx 15 %), riche en lymphocytes ou appauvrie en lymphocytes. La forme lymphome de Hodgkin lymphocytaire nodulaire, moins fréquente, est désormais considérée comme une maladie différente et ne sera pas abordée ici [138].

Bien que dérivées des lymphocytes B, les cellules HRS ont perdu leur phénotype original et montrent une co-expression très inhabituelle de marqueurs caractéristiques d'autres lignées hématopoïétiques. Les cellules HRS sont caractérisées par l'activation constitutive de $\text{NF-}\kappa\text{B}$, et Activator Protein-1 (AP-1), et par la dérégulation des facteurs de transcription tels que E2A, et du facteur régulateur IRF5. L'activation des voies $\text{NF-}\kappa\text{B}$ et IRF5 semble déterminer le phénotype inflammatoire des cellules HRS. Ces cellules HRS expriment CD30 et CD40, deux membres de la famille des récepteurs au *TNF* et *Nerve growth factor* (NGF), et dans la majorité des cas CD15 (75-85 %). L'expression du CD20 est conservée dans environ 30-40 % des cas, expliquant une efficacité variable des thérapies par anti-CD20.

L'évolution clinique et pré-clinique de cette pathologie suggère que les cellules HRS ont besoin de la présence d'un microenvironnement protecteur pour survivre. Par exemple, lorsque les cellules HRS métastasent vers des organes non lymphoïdes, elles doivent reconstruire un microenvironnement ectopique. De plus, au vu du faible nombre de cellules HRS par rapport

aux cellules normales dans les tumeurs, la signification pronostique d'une positivité à la Tomographie par Émission de Positons (TEP), utilisée pour déterminer le stade tumoral, semble mieux corrélée à la réduction de la masse cellulaire du microenvironnement que de celle des cellules tumorales.

En résumé, le lymphome de Hodgkin classique est caractérisé par quelques cellules tumorales entourées de cellules immunitaires, de cellules stromales mésenchymateuses et de cellules endothéliales, représentant avec leurs dérivés une forte part active de la maladie.

Dans cette pathologie, la présence de vésicules extracellulaires a été décrite très précocement par Friends *et al.* grâce à l'observation par MET, en 1978, de cultures cellulaires de tissu splénique et de ganglions lymphatiques d'un patient atteint de lymphome de Hodgkin (Figure 3.4) [141].

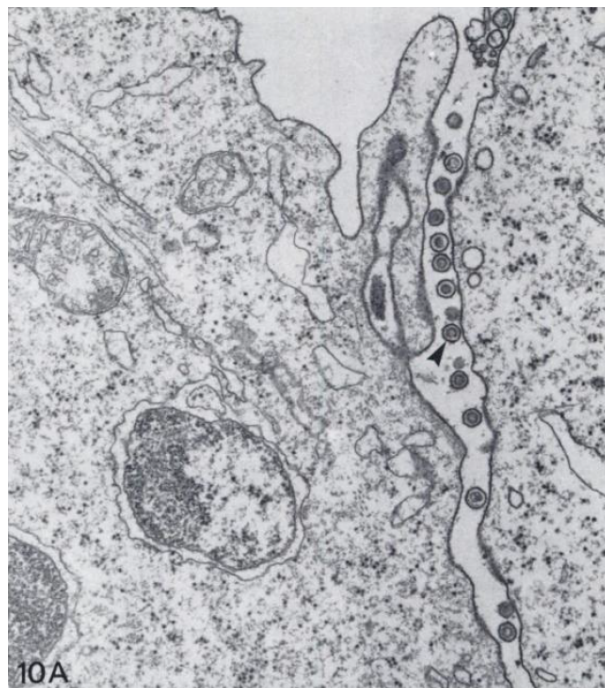


FIGURE 3.4 – Observation en TEM de vésicules extracellulaires dans un cas de lymphome de Hodgkin Culture tissulaire dérivée d'une tumeur produite chez des souris nude par inoculation sous-cutanée de 10^6 cellules tumorales ayant subi plusieurs transplantations murines successives (x31.700). Issue de FRIEND *et al.*

3.5.2 Rôles des vésicules extracellulaires sur le microenvironnement tumoral

Dans le lymphome de Hodgkin, la molécule CD30 est impliquée dans la signalisation de survie dépendante de $\text{NF}\kappa\text{B}$ à la fois dans les cellules de HRS, et dans la stimulation des cellules immunitaires infiltrantes. Cette signalisation joue un rôle clé dans l'établissement du microenvironnement pro-inflammatoire qui favorise le maintien et la progression des tumeurs dans cette pathologie [142, 143]. Or, les cellules de HRS libèrent, dans le microenvironnement, des vésicules extracellulaires présentant du CD30 ancré à la membrane. Ces vésicules extracellulaires sont guidées vers les cellules immunitaires, et les autres cellules tumorales, par un réseau de protrusions cytoplasmiques organisées par la polymérisation du cytosquelette d'actine et

de tubuline des cellules de HRS. Ces vésicules extracellulaires CD30⁺ stimulent la synthèse d'IL-8 par les cellules immunitaires, notamment par les granulocytes [144]. De plus, les vésicules extracellulaires CD30⁺ se lient au CD30L présent sur les cellules infiltrant la tumeur et offrent ainsi de nouveaux sites de fixation pour les biothérapies anti-CD30 (Iratumumab et Brentuximab-vedotin). Ce mécanisme explique, en partie, la puissante efficacité clinique de ces biothérapies anti-CD30, capables de lier et d'endommager les cellules cancéreuses CD30⁺, mais également les cellules environnantes CD30⁻, lorsqu'elles sont recouvertes de vésicules extracellulaires CD30⁺ provenant des cellules de HRS. Par ailleurs, les EVs CD30⁺ contiennent une enzyme *A Disintegrin And Metalloproteinase (ADAM)10* mature et catalytiquement active. Ces EVs CD30⁺ADAM10⁺ induisent une déplétion lente des protéines sensibles aux métalloprotéases dont CD30 [145, 146]. Ainsi, le faible pourcentage de vésicules extracellulaires CD30⁺ retrouvé dans le plasma des patients s'explique par une perte progressive du CD30 du fait de l'activité enzymatique de ADAM10 lors de la traversée par les EVs de la matrice et/ou des agrégats cellulaires avant de rejoindre la circulation sanguine. Cette perte circonscrit la fonctionnalité de pontage des EVs aux cellules du microenvironnement proche des cellules cancéreuses. Ceci pourrait expliquer une partie de l'efficacité anti-tumorale élevée dépourvue d'effet systémique trop important des immunothérapies anti-CD30. *In vitro* l'utilisation d'inhibiteurs d'ADAM10 augmente l'expression de surface du CD30, ce qui engendre une amplification de l'effet des biothérapies anti-CD30 [146].

Enfin, les fibroblastes peuvent intérioriser les EVs sécrétées par les cellules HRS, ce qui provoque une augmentation de leur capacité de migration, associée à une synthèse augmentée de cytokines et chimiokines pertinentes pour la progression tumorale du lymphome de Hodgkin (IL-1, IL-6, G-CSF, GM-CSF et VEGF) [147]. Ce dialogue entre les cellules HRS et les fibroblastes, médié par les EVs, induit un profond remodelage du microenvironnement tumoral.

3.5.3 Utilisation des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs

Comme nous l'avons vu précédemment, les vésicules extracellulaires provenant des cellules tumorales dans le lymphome de Hodgkin perdent l'expression du CD30 avant d'atteindre la circulation générale et ne peuvent, de fait, pas être utilisées sur ce paramètre, comme biomarqueur de diagnostic ou de suivi de cette pathologie. L'étude du contenu en miRNAs des EVs plasmatiques chez les patients rapporte une élévation de certains miRNAs (miR-21-5p, miR-24-3p, miR-127-3p, miR-155-5p et let-7a-5p) chez les patients atteints de lymphomes de Hodgkin primaires et/ou en rechute comparativement aux sujets en bonne santé. De plus, le suivi de ces miRNAs dans les EVs se serait avéré plus sensible que le suivi des miRNAs liés aux protéines, aux lipo-protéines ou miRNA plasmatique libres [148].

3.6 Les lymphomes B non-hodgkiniens agressifs

3.6.1 Description et généralités sur les pathologies

3.6.1.1 Le lymphome diffus à grandes cellules B

Le Lymphome diffus à grandes cellules B *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL), représente 30 à 40 % des lymphomes non hodgkiniens. L'âge moyen des patients est de 55 à 60 ans mais il existe de rares cas pédiatriques. Ces lymphomes agressifs peuvent prendre naissance dans les ganglions lymphatiques ou dans des organes extra-ganglionnaires tels que le tube digestif, le testicule, la thyroïde, la peau, le sein, le système nerveux central ou l'os. C'est une maladie agressive et biologiquement hétérogène. Il est guéri chez environ 60 % des patients avec six cycles de Rituximab Cyclophosphamide Hydroxy-doxorubicine Oncovin Prednisone (R-CHOP). Les patients qui ne sont pas guéris par ce traitement de première ligne sont, lorsque c'est médicalement possible, traités avec une chimiothérapie de sauvetage suivie d'une greffe de cellules souches autologues, ou plus récemment par des stratégies d'immunothérapie active de type CAR-T. Malheureusement, les patients en rechute, ou réfractaires à la thérapie de deuxième ligne, ont des pronostics nettement défavorables associés à une maladie agressive et à une forte résistance à la chimiothérapie. Les causes de la chimiorésistance et de l'évolution clonale dans le DLBCL ne sont pas entièrement comprises, mais sont probablement le fruit des événements génétiques et épigénétiques dont les altérations néoplasiques de la programmation transcriptionnelle. Les DLBCL de type ABC sont de plus mauvais pronostic que les DLBCL de type GC. Mais cette classification identifiée il y a maintenant plus de 20 ans n'est pas utilisée en pratique clinique quotidienne et de nombreux autres travaux plus récents ont identifiés de multiples classificateurs moléculaires dont la pertinence clinique reste à définir.

3.6.1.2 Le lymphome à cellules du manteau

Les lymphomes à cellules du manteau, ou *Mantle cell lymphoma* (MCL), représentent 5 à 10 % des cas de lymphomes non hodgkiniens et touchent le plus souvent des hommes de plus de 50 ans. La maladie est souvent à un stade avancé au moment du diagnostic. Les cellules néoplasiques ont tendance à coloniser la zone du manteau des follicules lymphoïdes et à diffuser en infiltrant les tissus lymphoïdes, la moelle osseuse, le sang périphérique et, le plus souvent, les muqueuses digestives. La chimiothérapie conventionnelle de première ligne induit une rémission chez la majorité des patients. Cependant, en quelques années, la plupart des patients présentent une rechute avec un phénotype chimiorésistant sévère qui entraîne souvent la mort avec une durée de survie médiane relativement courte de 5 à 7 ans.

3.6.1.3 Le lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt, concerne les adultes et les enfants. Il s'agit de la tumeur à la croissance la plus rapide avec un temps de doublement cellulaire compris entre 1 et 2 jours. Le lymphome de Burkitt est généralement associé à une translocation du gène c-myc. Cette transloca-

tion spécifique t(8; 14)(q24; q32) juxtapose l'oncogène MYC près du gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines. Plus rarement, la translocation concerne le chromosome 2 (chaîne kappa des immunoglobulines) ou 22 (chaîne lambda des immunoglobulines). Les cellules tumorales expriment des immunoglobulines de surface et les marqueurs lymphocytaires B. Le virus EBV intervient dans la genèse des formes endémiques du lymphome de Burkitt mais les mécanismes responsables du développement de la maladie restent mal connus.

3.6.2 Rôle direct des vésicules extracellulaires sur la croissance tumorale

Les DLBCL possèdent une infrastructure auto-organisée comprenant des cellules dites « cellules souches cancéreuses » et identifiées comme *Side Population* (SP) par marquage au Hoechst 33342 et des cellules tumorales non-SP. Seules les cellules SP sont douées de clonogénicité. La transition SP vers non-SP est modulée par la méthylation de l'ADN qui est corrélée à l'expression de Wnt3a (un agoniste de la voie Wnt) dans les cellules SP et de *Secreted Frizzled-Related Protein 4* (SFRP4) dans les cellules non-SP. Les cellules SP tumorales exportent Wnt3a à l'aide d'exosomes vers les cellules voisines, modulant ainsi l'équilibre de la population tumorale globale [149].

Il existe une internalisation préférentielle des exosomes issus de lymphome du manteau par les lymphocytes B normaux et malins par rapport à des cellules non B [150]. Les conséquences de cette internalisation préférentielle restent à explorer. Pris ensemble, ces résultats pourraient indiquer que les lymphomes B possèdent une infrastructure auto-organisée où le clone tumoral comprend des cellules dans différents états cellulaires dont la transition/conversion serait au moins partiellement modulée par les EVs. Par ailleurs, les exosomes des lignées cellulaires du lymphome de Burkitt stimulent la prolifération et la différenciation plasmacytoïde des cellules B receveuses [151].

In vitro, la stimulation des HUVEC par les exosomes de lignée de DLBCL augmente leurs capacités de prolifération, de migration et d'angiogenèse. Par ailleurs, dans un modèle de souris immuno-déficientes la co-injection d'exosomes stimule significativement la croissance d'une tumeur B sous-cutanée [152].

3.6.3 Rôle des vésicules extracellulaires dans la pharmacorésistance

Les cellules de DLBCL sont capables de résister à la doxorubicine et la pixantrone en externalisant ces drogues *via* la voie de synthèse des exosomes. Ce phénomène peut être bloqué en inhibant l'expression du transporteur ABC-A3. *In vitro*, l'indométacine est capable d'inhiber la synthèse des exosomes par la voie ABC-A3 et augmente la rétention de ces cytostatiques [153]. ABC-A3 avait déjà été identifié comme impliqué dans la libération des exosomes CD20⁺ par les cellules de DLBCL. Ces EVs CD20⁺ peuvent alors agir comme leurres contre les anticorps thérapeutiques anti-CD20 permettant au lymphome d'échapper à l'immunothérapie [154]. Ainsi, le gène ABC-A3, dont l'expression est augmentée par les thérapeutiques anti-tumorales, va engendrer une synthèse et une libération accrue d'exosomes permettant une meilleure détoxification cellulaire et une protection vis-à-vis des thérapeutiques anti-CD20. Les EVs-CD20⁺ peuvent d'ailleurs, *in vitro*, inhiber au moins partiellement la cytotoxicité induite par les anti-CD20. Les

exosomes dérivés des lymphomes B peuvent également exprimer les molécules CD19, CD24, CD37 et HLA-DR laissant à supposer un risque d'interaction avec les autres biothérapies actuellement en développement.

3.6.4 Rôle des vésicules extracellulaires dans l'échappement immunitaire

Le récepteur *Natural Killer Group 2 member D* (NKG2D), activateur des lymphocytes NK et ses ligands Protéines de chaîne A et B du CMH de classe I (MICA/B) et les protéine de liaison UL-16 (ULBP) 1 à 6 permettent l'activation d'un puissant système cytotoxique par lequel les cellules étrangères (du non-soi), transformées ou infectées, sont éliminées de l'organisme par les cellules NK. Les lymphocytes tumoraux T et B expriment de manière constitutive les mRNAs et les protéines des ligands NKG2D et cette expression est augmentée lors d'un stress thermique et/ou oxydatif. Ces mêmes cellules sécrètent de manière constitutive des exosomes portant à leur surface les ligands de NKG2D et cette sécrétion est aussi significativement augmentée par les stress thermique et/ou oxydatif. De façon intéressant, l'augmentation de la quantité d'exosomes porteurs des ligands de NKG2D diminue la cytotoxicité des lymphocytes NK, et favorise un échappement immunitaire des cellules lymphomateuses [155]. De même, les lignées de cellules lymphoblastoïdes B transformées par EBV produisent des exosomes qui portent les ligands de NKG2D et peuvent interagir directement avec les lymphocytes T CD8⁺ et NK. De plus, ces exosomes expriment du TGF β responsable d'une réduction significative de l'expression de NKG2D à la surface de la cellule cible. Cette réduction est comparable à celle obtenue avec le TGF β soluble à forte dose. Cette modulation à la baisse de NKG2D induite par les exosomes est corrélée à une forte diminution des capacités fonctionnelles de lyse des cellules cibles par les lymphocytes NK et T CD8⁺ [156, 157].

In vitro, les exosomes dérivés de lignées de DLBCL transfèrent la *Neuron Specific Enolase* (NSE) aux macrophages ce qui augmente la translocation nucléaire de p50 et induit un défaut d'activité de la voie classique NF κ B. Cela conduit à une polarisation M2 des macrophages et à une augmentation de leur capacité de migratoire. *In vivo*, la baisse d'expression de NSE dans les cellules tumorales greffées à la souris diminue significativement la croissance tumorale [158]. Les exosomes isolés à partir d'une culture de cellules A20, modèle murin de lymphome B, soumises à un choc thermique sur-expriment les protéines HSC70, HSP60, HSP90. *In vitro* et *in vivo*, ces exosomes sécrétés en situation de stress thermique sont de meilleurs inducteurs d'une réponse cytokinique pro-inflammatoire et d'une réponse cytotoxique anti-tumorale que les exosomes de l'état basal [159]. Ces résultats, notamment *in vivo*, sont probablement liés à une meilleure maturation des cellules dendritiques.

3.6.5 Utilisation des vésicules extracellulaires à des fins de biomarqueurs

L'analyse du contenu en RNA des EVs plasmatiques est le reflet du profil mutationnel des tumeurs qui les produisent. Ainsi, dans le DLBCL, l'analyse des EVs peut fournir des informations importantes pour le suivi et la prise de décision thérapeutique [160]. Il avait été précédemment montré que les mRNAs présents dans les exosomes plasmatiques, notamment BCL-6 et C-MYC,

sont des facteurs prédictifs d'une survie sans progression moins bonne que chez les patients négatifs pour ces mRNAs [161].

In vitro, les lignées de DLBCL rendues chimio-résistantes au traitement par R-CHOP augmente significativement la concentration de miR-99-5p et miR-125b-5p. *In vivo*, les patients traités par R-CHOP présentant de fortes concentrations de miR-99-5p ou miR-125b-5p dans les exosomes plasmatique présentent une évolution défavorable de la maladie [162]. Par ailleurs, il n'y pas de différence significative dans le nombre total d'exosomes plasmatique chez les patients atteints de DLBCL et traités par R-CHOP entre les patients réfractaires ou en rechute et les répondeurs. Cependant, le dosage des miRNA exosomaux miR-146a-5p, miR-155, let7g et let7i rapporte une augmentation significative de la concentration du miR-155 exosomal chez les patients réfractaires ou en rechute comparativement aux répondeurs. Ce résultat n'est pas retrouvé dans le cas du dosage global du miR-155 plasmatique. Les taux de miR-155 exosomaux ne sont pas corrélés à l'Index Pronostic International des lymphomes (IPI), ni au dosage de Lactate Deshydrogénase (LDH) ou à l'index Ki67 [163, 164]. Par ailleurs, l'expression du miR-451 dans les exosomes plasmatiques de patients atteints de DLBCL et traités par R-CHOP augmente proportionnellement avec le type de réponse : non-répondeur, réponse partielle, rémission complète [165].

Enfin, au moins pour les lignés de lymphome de Burkitt, le statut vis-à-vis de infection EBV semble modifier sensiblement la quantité et la qualité des exosomes produits par la cellule tumorale. En effet, les lymphocytes B infectés par l'EBV à l'état de latence 3 sécrètent plus d'exosomes qui présentent un contenu modifié en miARN humains et viraux comparativement à des lymphocytes non infectés ou infectés par l'EBV en latence de type 1 [166]. Ceci suggère que la recherche d'un biomarqueur exosomal des hémopathies B devrait prendre en compte le statut infectieux de la tumeur initiale.

3.7 Le Lymphome Folliculaire

3.7.1 Introduction clinico-biologique

Second sous-type de lymphome non hodgkinien après le DLBCL, le FL représente 25 % des lymphomes, soit approximativement 3000 à 3500 nouveaux cas par an en France [167]. Cette pathologie survient préférentiellement chez l'individu de plus de 60 ans (médiane d'âge de survenue à environ 65 ans), avec une prédominance masculine (sex-ratio de 1,2). Ce cancer paraît également plus fréquent dans la population caucasienne, et semble relativement rare en Asie et en Afrique. Le pronostic du FL est plutôt bon puisque la médiane de survie est actuellement supérieure à 15 ans. Cliniquement, le FL présente typiquement une évolution indolente, et une forme souvent disséminée chez des patients qui conservent un très bon état général. Les atteintes viscérales sont possibles (stade IV) notamment au niveau médullaire. Le risque de transformation histologique était estimé de l'ordre de 10 à 40 % des patients au cours de leur vie, mais nécessite d'être réévalué avec les thérapeutiques modernes. Néanmoins, la plupart des patients développent une maladie caractérisée par des rémissions et des rechutes d'une maladie de plus en plus résistante au fil du temps et, dans 45 % des cas, avec un risque

de 3% par an, le lymphome indolent initial se transforme en un sous-type agressif grevant le pronostic initial [168-170]. Le FL reste à ce jour une pathologie incurable.

Le diagnostic de FL repose sur la biopsie ganglionnaire qui montre une prolifération d'architecture nodulaire comprenant en proportion variable de petites cellules clivées (centrocytes) et de grandes cellules (centroblastes) qui s'organisent au sein de nodules qui ressemblent aux follicules lymphoïdes des ganglions. Les follicules normaux sont le plus souvent effacés. La proportion de centrocytes et de centroblastes permet de classer les lymphomes folliculaires en lymphome folliculaire de grade 1 (moins de 5 centroblastes par champ microscopique) ou de grade 2 (entre 6 et 15 centroblastes par champ microscopique) et de les distinguer ainsi des FLs de grade 3, où il existe plus de 15 centroblastes par champ microscopique. On va aussi distinguer les FLs de grade 3A, où il persiste des centrocytes dans les follicules, des FLs de grade 3B, où sont présentes des plages homogènes de grandes cellules. Cette dernière catégorie est assimilée à des lymphomes B à grandes cellules en ce qui concerne l'évolution clinique et le traitement. L'immunophénotypage membranaire des lymphocytes B rapporte des cellules CD19⁺CD20⁺CD22⁺CD79a⁺CD10⁺ mais CD5⁻CD43⁻CD11c⁻. Tandis que l'analyse intracellulaire montre une forte expression de la protéine BCL2 et une incidence croissante de BCL6 avec le stade de la maladie.

L'imagerie diagnostique est actuellement essentiellement représentée par le PET-scanner. Plus de 99% des patients ont une atteinte ganglionnaire qui fixe le 18-fluorodéoxyglucose, avec une intensité variable. Cet examen permet ainsi d'identifier précisément la présence de ganglions pathologiques de petit volume.

Enfin, une biopsie ostéo-médullaire de taille adéquate devra être réalisée pour préciser l'absence ou la présence d'un envahissement médullaire (rencontré dans 50 à 60% des cas). Dès ces éléments réunis au titre du bilan d'extension, la dissémination du lymphome sera classifiée en utilisant la classification d'Ann Arbor (Tableau 3.1).

Les critères cliniques pronostiques principaux de cette pathologie sont : l'âge > 60 ans, un taux d'hémoglobine < 12 g/dL, la présence d'un envahissement médullaire, une masse ganglionnaire de plus de 6 cm et une augmentation de la β 2-microglobuline.

Sur le plan biologique, cette pathologie est caractérisée par la présence d'une translocation chromosomique qui place le gène BCL2 à côté de la région promotrice des gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines ou plus rarement des gènes codant pour les chaînes légères. Cette translocation t(14; 18)(q32; q21) n'est cependant pas pathognomonique car elle peut être rencontrée dans d'autres types de lymphome dont les lymphomes B à grandes cellules. De plus, elle est aussi présente en très faible proportion dans les lymphocytes B circulant ou les B des organes lymphoïdes d'individus sains. Des travaux relativement récents, ont montré que les cellules porteuses de cette anomalie chromosomique pouvaient être détectés des années avant la survenue d'un FL chez des patients apparemment indemnes de toute maladie, et que les individus avec les quantités les plus élevées présentent un risque plus élevé de voir apparaître des années plus tard, un FL découlant du même clone que celui initialement identifié, démontrant que ces cellules peuvent être qualifiées de pré-FL [171].

À partir de ces différents éléments on peut concevoir un modèle dans lequel des cellules lymphoïdes B à un stade très précoce de leur différenciation médullaire sont le siège d'un ré-

TABLEAU 3.1 – Classification d’Ann Arbor pour les stades cliniques du lymphome folliculaire

Classification	Description
Stade I	Atteinte d’une seule région lymphatique (Stade I) ou Atteinte d’un seul organe ou site extra-lymphatique (Stade I E)
Stade II	Atteinte de deux ou plus secteurs lymphatiques ou ganglions lymphatiques du même côté du diaphragme (Stade II) ou Atteinte d’un organe (ou tissu) non lymphatique contigu à une région lymphatique (Stade II E) Atteinte des régions lymphatiques des deux côtés du diaphragme (Stade III) y compris la rate (Stade III S)
Stade III	ou Atteinte limitée, continue d’un organe ou d’un site extra-lymphatique (Stade III E) avec possiblement atteinte de la rate (Stade III E S)
Stade IV	Atteinte diffuse ou disséminée avec un ou plusieurs organes (ou tissus) extra-lymphatique, associée ou non à une atteinte lymphatique

On ajoute la classification **A** en l’absence de signe généraux ou **B** si :

- Fièvre supérieure 38 °C pendant plus d’une semaine sans infection documentée;
- Amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps au cours des six derniers mois;
- Sueurs nocturnes profuses obligeant le patient à se changer.

arrangement chromosomique à l’origine de la translocation t(14; 18), puis migrent dans les organes lymphoïdes où elles reçoivent d’autres signaux, notamment antigéniques, susceptibles d’expliquer leur prolifération puis leur re-circulation dans l’organisme [172]. Si la survenue de mutations est attendue de manière physiologique au cours de cette re-circulation de cellules B dans les GCs des ganglions, il est aussi possible que des facteurs génotoxiques contribuent à l’émergence de certaines mutations. Ce ne serait qu’au bout de nombreuses années, après l’accumulation de multiples altérations du génome dans le lymphocyte B porteur de cette translocation t(14; 18) qu’apparaîtrait le lymphome. La lenteur de développement de cette maladie et les divers mécanismes aboutissant à la survenue de cellules tumorales expliquent également l’hétérogénéité de la maladie avec la présence de sous-clones distincts dans les différents territoires touchés par la maladie [173].

3.7.2 Altérations génétiques dans le lymphome folliculaire

Comme nous l’avons vu ci-dessus le premier évènement oncogénique dans la cascade menant au FL est la translocation t(14; 18). Cette translocation se produit après une rupture de la double hélice d’ADN sur le locus IGH du chromosome 14 probablement en lien avec une recombinaison défectueuse du locus VDJ médiée par les recombinaisons (RAG1/2) et une rupture au locus BCL2 sur le chromosome 18 qui serait liée à une fragilité inhérente aux sites CpG [174, 175]. Comme la recombinaison des segments VDJ a lieu à un stade précoce du développement médullaire lymphocytaire B, cette translocation t(14; 18) doit survenir précocement dans la

BM, sans toutefois empêcher les différenciations ultérieures. Les lymphocytes B naïfs portant la translocation t(14; 18) colonisent les tissus lymphoïdes secondaires, où ils subissent la réaction du GC mais présentent un avantage de survie en raison de leur expression constitutive de BCL2 [176]. Néanmoins, l'expression d'un BCR fonctionnel semble cruciale car, malgré l'hypermutation somatique en cours, un biais sélectif contre les mutations délétères de ce récepteur est observé [177, 178]. De plus, la signalisation BCR peut être davantage stimulée par l'interaction de sites oligo-mannosylés introduits et sélectionnés dans les régions variables du BCR avec des lectines exprimées à la surface de cellules du microenvironnement [179]. Les précurseurs précoces du FL accumulent alors des altérations génétiques secondaires sous l'influence de la AID, dont l'importance a été suggérée dans un modèle murin où la délétion d'AID empêche le développement des lymphomes du GC induits par BCL6 [180]. De plus, le fait que BCL2 possède des fonctions anti-prolifératives en plus de ses propriétés anti-apoptotiques et que la translocation t(14; 18) soit retrouvée chez des individus en bonne santé renforce l'idée que la sur-expression isolée de BCL2 est insuffisante pour induire la lymphomagenèse [172, 181].

Parmi les lymphomes du GC, le paysage mutationnel le plus précisément défini est celui du DLBCL et, dans une moindre mesure, celui du FL [182-185]. Les lymphomes dérivés du GC sont ainsi caractérisés par de fréquentes mutations de gènes modifiant les histones. En particulier pour le FL des mutations récurrentes ont été rapportées dans les histones méthyltransférases MLL2 (89 %) et EZH2 (7 %), les histones acétylases CREBBP (33 %), EP300 (9 %) et MEF2B (15 %) (Tableau 3.3) [182-184, 186]. La récurrence élevée de ces mutations indique que le FL est probablement autant une maladie de l'épigénome que du génome. EZH2 code pour l'unité catalytique du complexe répressif polycomb-2. Des mutations de la Tyrosine 641 dans le domaine SET de EZH2 ont été identifiées dans 7 % des FL et 22 % des DLBCL de type GCB. Cette mutation entraîne une augmentation de la triméthylation de l'histone H3-Lys27 (H3K27me3). Le fait que cet enzyme EZH2 soit régulé positivement dans les lymphocytes B au cours de la réaction du GC suggère que l'activation des mutations d'EZH2 se verrouille dans un profil transcriptionnel qui favorise la prolifération [187]. Dans le même ordre d'idée, les mutations inactivantes des protéines CREBBP et EP300, qui appartiennent à la famille KAT3 des histones acétyltransférases, se produisent dans 12 à 39 % des DLBCL et 14 à 41 % des FL [182, 184].

Enfin, les travaux de Green *et al.* apportent une preuve convaincante que les translocations t(14; 18) et les mutations CREBBP sont des événements précoces dans l'évolution naturelle du FL, tandis que les mutations MLL2 et TNFRSF14 représentent probablement des événements tardifs [188].

Bien que notre connaissance des aberrations génétiques en FL ait considérablement augmenté au cours des dernières années, des études supplémentaires sont nécessaires pour fournir un paysage mutationnel complet de tous les changements génétiques qui contribuent à la tumorigenèse.

TABLEAU 3.3 – Altérations géniques principale au moment du diagnostic d'un lymphome folliculaire

Gène	Fréquence (%)	Effet
BCL2	85	Sur-expression de BCL2 par la translocation t(14; 18)
MLL2	89	Blocage de la différenciation B
IGHV, IGLV	79-100	Motifs de N-glycosylation
EPHA7	70	Perte d'un suppresseur de tumeur
BCL6	47	Mutations ponctuelles
TNFRSF14	18-46	Avantage prolifératif
CREBBP	33	Blocage de la différenciation B
MEF2B	15	Activateur transcriptionnel de BCL6
EP300	9	Blocage de la différenciation B
EZH2	7	H3K27me3 oncogénique
TNFAIP3/A20	2-26	Perte d'un suppresseur de tumeur
FAS	6	Diminution de l'apoptose
TP53	< 5	Perte d'un suppresseur de tumeur

3.7.3 Description du microenvironnement tumoral dans le FL

Les lymphocyte B tumoraux du **FL** se présentent comme des centrocytes fortement dépendent d'une interaction directe avec un microenvironnement comparable à celui du GC notamment avec des **TFHs**, des cellules myéloïdes et les différents sous-types de cellules stromales [189, 190]. Dans le **FL**, le rôle pro-tumoral des cellules stromales lymphoïdes infiltrantes a été mis en évidence notamment par l'identification de cellules de type FRC et FDC induites ectopiquement au sein de la BM envahie [191, 192]. En outre, malgré de fortes différences dans la composition et l'organisation des cellules, les niches médullaires et ganglionnaires du **FL** présentent des caractéristiques communes comme des phénotypes de cellules stromales communes et une composition proche du milieu extracellulaire notamment une dérégulation de la protéine SPARC qui est impliquée dans le dépôt de collagène [193]. Notre équipe a initialement identifié les cellules stromales de soutien du **FL** comme étant des cellules stromales de type lymphoïde obtenues par stimulation *in vitro* de précurseurs mésenchymateux par le **TNF** et la Lymphotoxine et/ou par contact direct avec des lymphocytes B malins [194]. Cependant, de nombreuses questions restent en suspens concernant notamment :

1. les mécanismes directs et indirects impliqués dans l'activité pro-tumorale des CAFs du **FL**;
2. l'hétérogénéité et la dynamique des CAFs du **FL in situ**, y compris leurs précurseurs supposés et leurs voies de différenciation.

Les activités des CAFs telles que la survie, la prolifération, la dissémination des cellules cancéreuses, la fuite immunitaire et la résistance aux médicaments sont plutôt bien décrites dans les tumeurs solides [195-197]. De manière similaire, les CAFs du **FL** présentent des fonctions pleïotropes de soutien tumoral. Ils contribuent au recrutement des lymphocytes B tumoraux dans une niche protectrice. La sur-expression de la chimiokine **CXCL12** par les CAFs du **FL** ganglionnaires et médullaires, récemment mise en évidence par notre équipe, contribue à la migration, à l'adhésion et à l'activation des lymphocytes B tumoraux de phénotype $CXCR4^+CXCR5^+CCR7^{low}$ [192]. VCAM-1 le ligand de l'intégrine $\alpha4\beta1$ (VLA-4), qui est exprimé par les CAFs du **FL** est

impliqué dans la croissance des lymphomes du GC et la résistance aux traitements anti-CD20 [198]. *In vivo* le blocage de VLA-4 par un anticorps restaure l'efficacité du traitement anti-CD20. Deuxièmement, *in vitro*, les cellules stromales du FL diminuent l'apoptose des lymphocytes B tumoraux par le biais d'un ensemble de mécanismes partiellement résolus, dont la production de ligands de *hedgehog* (Hh), BAFF et TGF- β , la sur-expression des transporteurs multi-drogues de type ABC et l'activation d'une boucle *c-myc*/hdac6 dans des cellules tumorales [190, 199].

Au-delà de ces fonctions de soutien direct aux lymphocytes B tumoraux, les CAFs du FL seraient les organisateurs de la niche tumorale. Ces CAFs sur-expriment la chimiokine CCL2 qui permet le recrutement des monocytes, qui seront secondairement convertis en macrophages pro-angiogéniques et anti-inflammatoires [200]. Ces macrophages associés à la tumeur jouent un rôle clé dans la croissance maligne des clones B *via* la libération d'IL-15 et le déclenchement d'une signalisation BCR-dépendante mettant en jeu la boucle lectin/oligo-mannose [201, 202]. Les CAFs du FL favorisent également le recrutement et la survie des neutrophiles pro-tumoraux par la libération de grandes quantités de CXCL8 [203]. Les cellules stromales infiltrantes du FL sur-expriment la molécule immunosuppressive PGE2 [204] et permettent le recrutement ou l'activation de cellules suppressives telles que des Tregs ou des MDSCs [205].

La majorité de ces études fonctionnelles ont été réalisées à l'aide de cellules stromales maintenues après des cultures *in vitro* à long terme et la caractérisation détaillée *in situ* ou tout du moins *ex-vivo* de l'hétérogénéité et de la fonctionnalité des CAFs du FL fait à ce jour toujours défaut.

Comme discuté ci-dessus, les cellules stromales lymphoïdes forment un paysage hautement hétérogène et plastique au sein des tissus lymphoïdes normaux, ce qui pose la question de la nature des cellules stromales soutenant le FL. Dans un ganglion de FL, les FDCs matures Gp38^{hi}CD21L⁺ disparaissent progressivement [192, 206, 207]. A ce jour, nous ne savons pas si cette perte de FDC résulte de leur dé-différenciation ou de leur remplacement par un autre sous-type de cellules stromales. De même, les MRC Gp38⁺RANKL⁺, l'un des précurseurs présumés des FDCs, sont pratiquement absents du ganglion infiltré (données de l'équipe non publiées). La diminution de la concentration de LT est associée à l'augmentation de la synthèse de CXCL12 au sein du ganglion de FL, ce qui plaide en faveur d'une origine semblable aux CRC d'une partie des CAFs du FL. En effet, les CRCs de la zone sombre du GC, contrairement aux FRCs, ne nécessitent pas de LT pour le maintien de leur phénotype ou l'expression de CXCL12 [208]. Il est très probable que plusieurs sous-types de CAFs du FL co-existent et organisent différentes niches cellulaires aux fonctions spécifiques comme cela a pu être proposé dans le cancer du sein [209]. Par ailleurs, il est intéressant de noter que les BM-MSCs de patients atteints de FL mises en culture conservent de nombreuses caractéristiques de leur contrepartie native, dont la sur-expression des chimiokines CCL2, CXCL8 et CXCL12, ce qui suggère une forte empreinte génétique ou épigénétique induite sur ces cellules par le contexte tumoral [192, 200, 203].

Quelle que soit leur origine, les mécanismes sous-jacents à la différenciation des CAFs du FL sont de la plus haute importance compte tenu de leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques. Les lymphocytes B tumoraux du FL pourraient contribuer directement à l'activation du maillage de FRC dans les ganglions et la BM envahis. *In vitro*, les B tumoraux sont capables

d'engager les CSMs vers un phénotype de type *FRCs-like* sur-exprimant CCL2, et CXCL8 selon un mécanisme TNF-dépendant [194, 200, 203]. Cependant, les cellules environnantes non malignes pourraient également participer à la polarisation des CAFs du FL. Les neutrophiles, recrutés par les cellules stromales de FL productrices de CXCL8, contribuent à leur tour à leur différenciation en *FRCs-like* via l'activation de la voie NF κ B [203]. En outre, les TFHs de FL sur-expriment l'IL-4 qui induit un phénotype Transglutaminase^{hi}Gp38^{low}CD106^{hi}CXCL12^{hi} sur les CSMs humaines et les FRCs. Ce profil est proche de celui identifié *in situ* dans la niche ganglionnaire du FL. De même, les TFHs du FL produisent également des quantités élevées de TNF et de LT, qui sensibilisent les CSMs à l'effet de l'IL-4 notamment par le biais d'une expression accrue de la molécule de signalisation STAT6 [192].

Certaines des altérations génétiques récurrentes du FL régulent la rééducation de la niche tumorale par les lymphocytes B tumoraux. En particulier, les altérations de HVEM (ou TNFRSF14) de type perte de fonction présentes chez 50 % des patients atteints de FL ont été associées, dans un modèle murin de FL à une amplification des TFHs produisant de grandes quantités d'IL4, TNF, et LT [210]. En effet, la liaison de HVEM à son récepteur BTLA délivre un signal inhibiteur, or BTLA est fortement exprimé sur les TFHs des GCs de FL. Les patients atteints de FL avec perte de fonction de HVEM présentent une expansion du nombre de TFH par rapport aux patients atteints FL avec HVEM conservé. La perte de fonction de HVEM confère un avantage prolifératif au lymphocytes B tumoraux [211].

A ce jour, la nature exacte des précurseurs des CAFs du FL et la source de l'IL-4 dans les BMs envahies restent inconnues.

3.7.4 Le lymphome folliculaire produit des vésicules extracellulaires

Comme pour beaucoup des autres hémopathies étudiées au chapitre précédent, les preuves de la synthèse d'EVs par les lymphocytes B tumoraux ont été rapportées dès le milieu du 20^{ème} siècle. En 1954, Rapport et Johnson rapportent dans un cas de FL l'existence en microscopie électronique de *pseudo-corps de Russel* désignant ainsi des vacuoles intracellulaires acidophiles occupant la presque totalité du cytoplasme et refoulant le noyau à la périphérie [212]. Des vacuoles de même nature mais désignées sous le terme *signet-ring* seront ensuite élégamment décrites par Van den Tweel *et al.* dans trois cas de FLs [213]. Ces *signet-rings* semblent correspondre à une accumulation d'exosomes au sein d'un MVB probablement devenu disproportionné par une altération des voies de transports vésiculaires intra-cytoplasmiques (Figure 3.5).

Cette description n'est pas un cas clinique isolé car entre 1955 et 1980 nous pouvons recenser au moins 12 cas de FLs de grades plus ou moins avancés présentant des anomalies cytoplasmiques comparables [212-216]. Ceci laisse à penser que la globalité des FLs présentent des lymphocytes B tumoraux capables de produire des vésicules extracellulaires mais que seule une petite part ont développé un clone possédant des mutations dans les voies de transports vésiculaires conduisant à la formation de ces vacuoles géantes.

Un travail plus récent a étudié la sécrétion *ex vivo* d'exosomes par la lignée DoHH2. Cette lignée B est un modèle tumoral de lymphome folliculaire portant la translocation t(14; 18)(q32; q21) communément utilisée [217]. Ces cellules non stimulées sécrètent une faible quantité

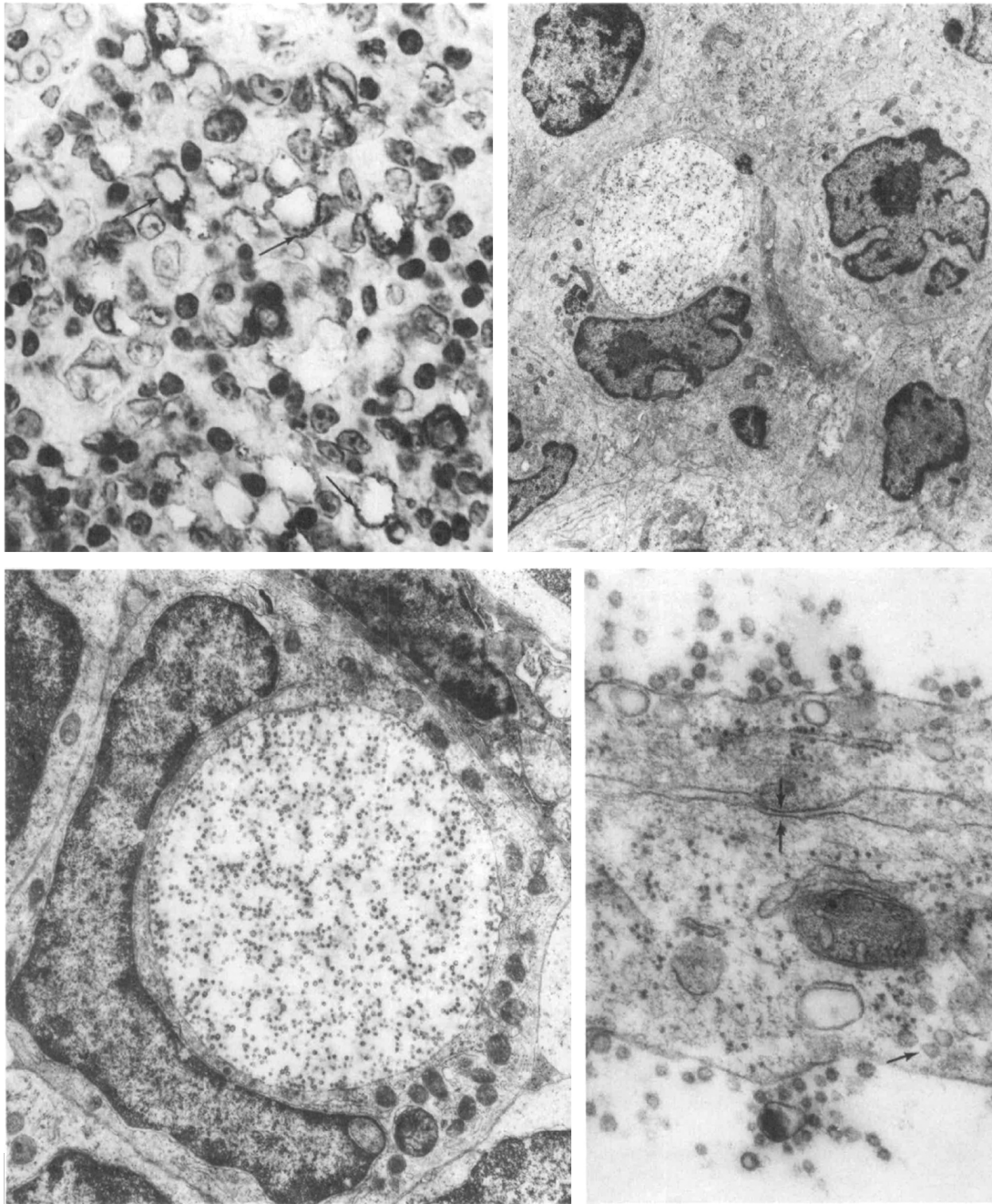


FIGURE 3.5 – Premières descriptions des vésicules extracellulaires dans le FL

En haut à gauche, coupe en formaline-paraffine contre-colorée à l'hématoxyline montrant des centres germinatifs semés de grandes cellules contenant des vacuoles cytoplasmiques refoulant le noyau. Le bord sombre autour de certaines cellules (flèche) est dû à la coloration des chaînes légères κ en immunopéroxydase (x725).

En haut à droite, grandes cellules de lymphome clivées avec des noyaux irréguliers. Une cellule a une grande vacuole de type *signet-ring* déplaçant le noyau (x2.178).

En bas à gauche, cellule tumorale présentant un *signet-ring* refoulant le noyau et les organelles cytoplasmiques. Cette vacuole contient de nombreuses microvésicules (x7.900).

En bas à droite, point de contact entre deux cellules (flèche double) avec des vacuoles cytoplasmiques. Des microvésicules sont visibles dans la lumière des vacuoles de chaque cellule. Des vésicules de taille similaire sont présentes dans le cytoplasme des deux cellules (flèche unique) (x26.660).

Images de microscopie électronique à transmission issues de TWEEL et al. [213]

de vésicules extracellulaires de diamètre moyen de 100 nm, compatible avec la définition des exosomes, et exprimant à leur surface les marqueurs CD63⁺, CD20⁺, CMH-I⁺, CMH-II^{low}. La stimulation du BCR des cellules DoHH2 augmente la production d'exosomes, probablement par les mêmes mécanismes que ceux rapportés chez la souris, où le signal BCR induit l'agrégation rapide des vésicules du CMH-II et des MVB [218, 219]. Cette activation induit aussi une sur-expression du BCR et du CMH-II à la surface des exosomes produits. Enfin, ce travail rapporte élégamment la présence d'antigènes non dégradés portés par le BCR à la surface des exosomes des cellules DoHH2 stimulées [220]. Ce phénomène peut s'expliquer par les faibles concentrations de protéases lysosomales contenues par les lymphocytes B pour éviter une dégradation trop importante de l'antigène et préserver les épitopes pour la présentation aux lymphocytes T dans le contexte du CMH-II [221].

3.7.5 Rôles des vésicules extracellulaires dans la physiopathologie du lymphome folliculaire

A notre connaissance, il n'existe actuellement qu'une seule étude portant sur l'implication des vésicules extracellulaires dans la physiopathologie du FL. Cette étude se focalise sur l'axe IL-31/IL31-R dont le rôle est mieux connu dans les maladies allergiques cutanées, et de découverte plus récente dans les lymphomes T cutanés [222]. En résumé, l'IL-31 est un membre de la superfamille des cytokines IL-6 produite par les lymphocytes CD4⁺TH2, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes [223-226]. L'activité de l'IL-31 est médiée par un récepteur hétérodimérique composé d'une chaîne α : IL-31RA et d'une chaîne β : le récepteur de l'oncostatine M (OSMR) [227-229]. Différentes isoformes de l'IL-31RA ont été identifiées dont une isoforme longue, de 745 résidus acides aminés, et une isoforme courte, de 560 acides aminés, considérée comme dominante négative et bloquant la transduction du signal [228, 230, 231]. La signalisation intracellulaire du récepteur IL-31R a lieu selon une cascade JAK2, STAT1/3/5, MAPK et PI3K. Les cellules de FL isolées des ganglions lymphatiques envahis expriment les deux chaînes de l'IL-31R et l'incubation avec l'IL-31 permet un signal par phosphorylation de ERK1/2, STAT1, STAT3 et AKT. Ce signal entraîne la prolifération des lymphocytes B de FL. *A contrario*, leur contrepartie physiologique, que sont les lymphocytes B du GC, bien qu'exprimant les deux chaînes de l'IL-31R ne présentent aucune phosphorylation de ERK1/2, STAT1, STAT3 ou AKT après exposition à l'IL-31. En effet, les clones de FL expriment l'isoforme longue de l'IL-31RA, alors que les lymphocytes B du GC expriment l'isoforme courte. De plus, dans ce travail, l'expression du mRNA et de la protéine IL-31 a été détectée dans les B de FL et du GC à des niveaux similaires, mais des analyses immuno-histochimiques ont révélé une expression plus abondante et diffuse de cette cytokine dans les ganglions de FL que dans les ganglions lymphatiques réactifs. L'IL-4 étant le meilleur inducteur de l'expression de l'IL-31, ceci est en accord avec l'enrichissement constaté en IL-4 dans le microenvironnement tumoral du FL [192, 232]. Cependant *in vitro*, l'IL-31 n'est pas retrouvée sécrétée dans le surnageant des lymphocytes B du FL ou des lymphocytes B du GC, même après stimulation par le CD40L et l'IL-4. En effet, c'est sous forme liée aux vésicules extracellulaires que s'effectue la synthèse de l'IL-31 par les lymphocytes B. Enfin de manière intéressante, cette étude révèle que la proportion

de cellules IL-31⁺ et IL-31RA⁺ augmente progressivement dans les tumeurs de haut grade parallèlement à l'effacement de l'architecture des ganglions lymphatiques [222].

L'ensemble des résultats de cette étude pointe vers une conclusion selon laquelle, dans le microenvironnement du FL, le transfert cellule-cellule de l'IL-31 *via* des EVs est impliqué dans des boucles autocrines/paracrines favorisant la croissance tumorale.

3.7.6 Utilisation des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs

L'étude de Caivano *et al.*, citée précédemment, étudie l'expression du miR-155 dans les EVs isolées du sérum de patients représentatifs de huit hémopathies différentes et de donneurs sains. Les EVs sont isolées par centrifugation différentielle et l'expression du miR-155 évaluée par RT-qPCR. Aucune différence d'expression de ce miRNA n'a été retrouvée entre les patients atteints de FL, de DLBCL ou de lymphome de Hodgkin et les sujets sains [82]. Le niveau d'expression du miR-155 dans les EVs plasmatique dans le cadre de ces trois hémopathies malignes ne peut pas prétendre constituer un nouveau biomarqueur diagnostique non invasif.

Dans le même esprit, l'étude précédemment citée de Provencio *et al.* cherche à déterminer la possibilité d'utiliser la surveillance des mRNAs de C-MYC, BCL-XL, BCL-6, NF κ B, PTEN et AKT dans les exosomes plasmatiques comme méthode de biopsie liquide pour évaluer l'évolution et le pronostic des lymphomes B. Pour ce faire, les exosomes plasmatiques de 98 patients atteints de FL ou de DLBCL et de 68 donneurs sains ont été isolés par centrifugations différentielles et l'expression des mRNAs évaluée par RT-qPCR. Pour le FL, la présence du mRNA d'AKT semble associée à une mauvaise réponse aux thérapeutiques basées sur un anti-CD20. La présence du mRNA de BCL-6 semble associée à un taux de mortalité élevé et pourrait servir de marqueur moléculaire de rechute [161]. Cependant, les résultats de cette étude méritent d'être interprétés avec précaution et la validation sur une nouvelle cohorte indépendante de l'usage des ces possibles biomarqueurs est indispensable.

3.8 Conclusion du chapitre

A travers ce chapitre dressant l'état actuel des connaissances sur le rôle des EVs dans les différentes hémopathies lymphoïdes B, nous avons vu que ces rôles sont multiples. Les EVs jouent des rôles importants dans la progression des tumeurs, la mise en place d'une niche de survie spécialisée, et l'orientation du microenvironnement pour mener à une évasion au système immunitaire et aux traitements. Les EVs sont fortement impliquées dans le dialogue bidirectionnel entre le clone tumoral et son microenvironnement, le transformant en un microenvironnement favorable au cancer. En effet, en raison de la diversité de leur contenu biologique, les EVs ont un effet transformant fort, sur les cellules avec lesquelles elles interagissent. Enfin, d'un point de vue médical, ces EVs peuvent être utilisées comme candidats biomarqueurs diagnostiques et, peut-être même, candidats thérapeutiques.

Le niveau de connaissance actuel du rôle des EVs dans la physiopathologie du FL reste largement insuffisant. Cette pathologie indolente se développe aux dépens de deux niches ganglionnaire et médullaire hyper-polarisées. Compte-tenu de l'extrême dépendance des clones de

FL à leur microenvironnement, le passage d'une forme ganglionnaire à une forme médullaire sous-tend l'aménagement en amont d'une niche médullaire. Au vu du rôle bien décrit de messenger longue distance des EVs et de leurs effets sur le microenvironnement des autres pathologies lymphoïdes, elles semblent être des candidates solides à cette genèse.

3.9 Références

- [1] J. Ferlay et al. “Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012”. In: *European Journal of Cancer* 49.6 (2013), pp. 1374–1403 (cit. on p. 103).
- [2] Brian S. White and John F. DiPersio. “Genomic tools in acute myeloid leukemia: From the bench to the bedside”. In: *Cancer* 120.8 (2014), pp. 1134–1144 (cit. on p. 103).
- [3] Stefania Raimondo et al. “Chronic myeloid leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism”. In: *Cell Communication and Signaling* 13.1 (2015), p. 8 (cit. on p. 103).
- [4] Jianbiao Zhou et al. “The emerging roles of exosomes in leukemogenesis”. In: *Oncotarget* 7.31 (2016), pp. 50698–50707 (cit. on p. 103).
- [5] A. Berrebi et al. “Pseudo-viral intracytoplasmic inclusions in a case of acute lymphoid leukemia. Cytological, cytochemical and ultrastructural study”. In: *Nouv Presse Med* 3.14 (1974), p. 894 (cit. on p. 104).
- [6] Richard D. Brunning et al. “Unusual Inclusions Occurring in the Blasts of Four Patients With Acute Leukemia and Down’s Syndrome”. In: *Blood* 44.5 (1974), pp. 735–741 (cit. on p. 104).
- [7] A. Komiyama et al. “Unusual cytoplasmic inclusions in blast cells in acute leukemia”. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.* 100.11 (1976), pp. 590–594 (cit. on p. 104).
- [8] T. W. LeBien et al. “Immunologic and ultrastructural heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia-associated antigen-positive human leukemias”. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 65.6 (1980), pp. 1231–1236 (cit. on p. 104).
- [9] N. Takemori et al. “Peculiar cytoplasmic inclusions in acute lymphoblastic leukemia: cytochemical and electron microscopic observations”. In: *Am. J. Clin. Pathol.* 83.4 (1985), pp. 527–534 (cit. on p. 104).
- [10] Suzanne M. Johnson et al. “Acute lymphoblastic leukaemia cells produce large extracellular vesicles containing organelles and an active cytoskeleton”. In: *Journal of Extracellular Vesicles* 6.1 (2017), p. 1294339 (cit. on p. 104).
- [11] Jill NEHRBAS et al. « Extracellular Vesicles and Chemotherapy Resistance in the AML Microenvironment ». In : *Front. Oncol.* 10 (2020) (cf. p. 104).
- [12] Wen-ying Li et al. “Detection of microvesicle miRNA expression in ALL subtypes and analysis of their functional roles”. In: *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. [Med. Sci.]* 34.5 (2014), pp. 640–645 (cit. on p. 105).
- [13] L. Lu et al. “Regulation of the expression of zinc finger protein genes by microRNAs enriched within acute lymphoblastic leukemia-derived microvesicles”. In: *Genet. Mol. Res.* 14.4 (2015), pp. 11884–11895 (cit. on p. 105).
- [14] O. Leon and M. Roth. “Zinc fingers: DNA binding and protein-protein interactions”. In: *Biol. Res.* 33.1 (2000), pp. 21–30 (cit. on p. 105).

- [15] Ichiko Kinjyo et al. “Leukemia-derived exosomes and cytokines pave the way for entry into the brain”. In: *Journal of Leukocyte Biology* 105.4 (2019), pp. 741–753 (cit. on p. 105).
- [16] Géza Tamás Szabó et al. “Critical role of extracellular vesicles in modulating the cellular effects of cytokines”. In: *Cell. Mol. Life Sci.* 71.20 (2014), pp. 4055–4067 (cit. on p. 105).
- [17] J. R. Riordan et al. “Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines”. In: *Nature* 316.6031 (1985), pp. 817–819 (cit. on p. 106).
- [18] S. Childs and V. Ling. “The MDR superfamily of genes and its biological implications”. In: *Important Adv. Oncol.* (1994), pp. 21–36 (cit. on p. 106).
- [19] Olivier Fardel, Valérie Lecreur, and André Guillouzo. “The P-glycoprotein multidrug transporter”. In: *General Pharmacology: The Vascular System* 27.8 (1996), pp. 1283–1291 (cit. on p. 106).
- [20] Andre Levchenko et al. “Intercellular transfer of P-glycoprotein mediates acquired multidrug resistance in tumor cells”. In: *PNAS* 102.6 (2005), pp. 1933–1938 (cit. on p. 106).
- [21] M. Bebawy et al. “Membrane microparticles mediate transfer of P-glycoprotein to drug sensitive cancer cells”. In: *Leukemia* 23.9 (2009), pp. 1643–1649 (cit. on p. 106).
- [22] Ritu Jaiswal et al. “Microparticle-associated nucleic acids mediate trait dominance in cancer”. In: *The FASEB Journal* 26.1 (2011), pp. 420–429 (cit. on p. 106).
- [23] Jamie F. Lu et al. “Microparticles mediate MRP1 intercellular transfer and the re-templating of intrinsic resistance pathways”. In: *Pharmacological Research* 76 (2013), pp. 77–83 (cit. on p. 106).
- [24] Ritu Jaiswal et al. “Microparticle conferred microRNA profiles - implications in the transfer and dominance of cancer traits”. In: *Molecular Cancer* 11.1 (2012), p. 37 (cit. on p. 106).
- [25] Suzanne M. Johnson et al. “Metabolic reprogramming of bone marrow stromal cells by leukemic extracellular vesicles in acute lymphoblastic leukemia”. In: *Blood* 128.3 (2016), pp. 453–456 (cit. on p. 107).
- [26] Fei Fei et al. “B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and stromal cells communicate through Galectin-3”. In: *Oncotarget* 6.13 (2015), pp. 11378–11394 (cit. on p. 107).
- [27] Michael Hallek et al. “Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines”. In: *Blood* 111.12 (2008), pp. 5446–5456 (cit. on p. 109).
- [28] H Stein et al. “Immunohistologic analysis of the organization of normal lymphoid tissue and non-Hodgkin’s lymphomas.” In: *J Histochem Cytochem.* 28.8 (1980), pp. 746–760 (cit. on p. 109).

- [29] J. A. BURGER, M. BURGER et T. J. KIPPS. « Chronic lymphocytic leukemia B cells express functional CXCR4 chemokine receptors that mediate spontaneous migration beneath bone marrow stromal cells ». In : *Blood* 94.11 (1999), p. 3658-3667 (cf. p. 109).
- [30] H. HIAI et al. « Symbiotic culture of mouse leukaemias : regulation of cell interaction by an activity of serum ». In : *Virchows Arch., B, Cell Pathol.* 32.3 (1980), p. 261-279 (cf. p. 109).
- [31] K. MIYAKE et al. « Requirement for VLA-4 and VLA-5 integrins in lymphoma cells binding to and migration beneath stromal cells in culture ». In : *J. Cell Biol.* 119.3 (1992), p. 653-662 (cf. p. 109).
- [32] J. A. BURGER et al. « Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1 ». In : *Blood* 96.8 (2000), p. 2655-2663 (cf. p. 109-110).
- [33] Antonina V. KURTOVA et al. « Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis : development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance ». In : *Blood* 114.20 (2009), p. 4441-4450 (cf. p. 109-110).
- [34] Wei DING et al. « Bi-directional activation between mesenchymal stem cells and CLL B-cells : implication for CLL disease progression ». In : *Br. J. Haematol.* 147.4 (2009), p. 471-483 (cf. p. 109).
- [35] Wei DING et al. « Platelet-derived growth factor (PDGF)-PDGF receptor interaction activates bone marrow-derived mesenchymal stromal cells derived from chronic lymphocytic leukemia : implications for an angiogenic switch ». In : *Blood* 116.16 (2010), p. 2984-2993 (cf. p. 109).
- [36] Gloria LUTZNY et al. « Protein kinase c- β -dependent activation of NF- κ B in stromal cells is indispensable for the survival of chronic lymphocytic leukemia B cells in vivo ». In : *Cancer Cell* 23.1 (2013), p. 77-92 (cf. p. 109).
- [37] Silvia DEAGLIO et al. « CD38 and CD100 lead a network of surface receptors relaying positive signals for B-CLL growth and survival ». In : *Blood* 105.8 (2005), p. 3042-3050 (cf. p. 110).
- [38] Mitsufumi NISHIO et al. « Nurselike cells express BAFF and APRIL, which can promote survival of chronic lymphocytic leukemia cells via a paracrine pathway distinct from that of SDF-1alpha ». In : *Blood* 106.3 (2005), p. 1012-1020 (cf. p. 110).
- [39] Andrea Bürkle et al. « Overexpression of the CXCR5 chemokine receptor, and its ligand, CXCL13 in B-cell chronic lymphocytic leukemia ». In : *Blood* 110.9 (2007), pp. 3316-3325 (cit. on p. 110).
- [40] Jan A. BURGER et al. « High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurselike cell cocultures and after BCR stimulation ». In : *Blood* 113.13 (2009), p. 3050-3058 (cf. p. 110-111).

- [41] R. Möhle et al. “Overexpression of the chemokine receptor CXCR4 in B cell chronic lymphocytic leukemia is associated with increased functional response to stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)”. In: *Leukemia* 13.12 (1999), pp. 1954–1959 (cit. on p. 110).
- [42] Kathleen J. TILL et al. « The chemokine receptor CCR7 and alpha4 integrin are important for migration of chronic lymphocytic leukemia cells into lymph nodes ». In : *Blood* 99.8 (2002), p. 2977-2984 (cf. p. 110).
- [43] Livio TRENTIN et al. « Homeostatic chemokines drive migration of malignant B cells in patients with non-Hodgkin lymphomas ». In : *Blood* 104.2 (2004), p. 502-508 (cf. p. 110).
- [44] Yair HERISHANU et al. « The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia ». In : *Blood* 117.2 (2011), p. 563-574 (cf. p. 110).
- [45] Nagaja Capitani et al. “S1P1 expression is controlled by the pro-oxidant activity of p66Shc and is impaired in B-CLL patients with unfavorable prognosis”. In: *Blood* 120.22 (2012), pp. 4391–4399 (cit. on p. 110).
- [46] Laura Patrussi et al. “Enhanced Chemokine Receptor Recycling and Impaired S1P1 Expression Promote Leukemic Cell Infiltration of Lymph Nodes in Chronic Lymphocytic Leukemia”. In: *Cancer Res.* 75.19 (2015), pp. 4153–4163 (cit. on p. 110).
- [47] Laura Patrussi et al. “p66Shc deficiency enhances CXCR4 and CCR7 recycling in CLL B cells by facilitating their dephosphorylation-dependent release from β -arrestin at early endosomes”. In: *Oncogene* 37.11 (2018), pp. 1534–1550 (cit. on p. 110).
- [48] Sarah J. RICHARDSON et al. « ZAP-70 expression is associated with enhanced ability to respond to migratory and survival signals in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) ». In : *Blood* 107.9 (2006), p. 3584-3592 (cf. p. 110).
- [49] Antonina V. KURTOVA et al. « Mantle cell lymphoma cells express high levels of CXCR4, CXCR5, and VLA-4 (CD49d) : importance for interactions with the stromal microenvironment and specific targeting ». In : *Blood* 113.19 (2009), p. 4604-4613 (cf. p. 110).
- [50] Kristina Heinig et al. “Access to Follicular Dendritic Cells Is a Pivotal Step in Murine Chronic Lymphocytic Leukemia B-cell Activation and Proliferation”. In: *Cancer Discov* 4.12 (2014), pp. 1448–1465 (cit. on p. 110).
- [51] K. Mark Ansel et al. “A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles”. In: *Nature* 406.6793 (2000), pp. 309–314 (cit. on p. 110).
- [52] Diego Farinello et al. “A retinoic acid-dependent stroma-leukemia crosstalk promotes chronic lymphocytic leukemia progression”. In: *Nat Commun* 9.1 (2018), p. 1787 (cit. on p. 110).
- [53] Antonella Zucchetto et al. “Monocytes/macrophages but not T lymphocytes are the major targets of the CCL3/CCL4 chemokines produced by CD38 + CD49d + chronic lymphocytic leukaemia cells”. In: *British Journal of Haematology* 150.1 (2010), pp. 111–112 (cit. on p. 111).

- [54] Asish K. Ghosh et al. “Circulating microvesicles in B-cell chronic lymphocytic leukemia can stimulate marrow stromal cells: implications for disease progression”. In: *Blood* 115.9 (2010), pp. 1755–1764 (cit. on p. 111).
- [55] Franziska Haderk et al. “Extracellular vesicles in chronic lymphocytic leukemia”. In: *Leukemia & Lymphoma* 54.8 (2013), pp. 1826–1830 (cit. on p. 111).
- [56] Yuh-Ying Yeh et al. “Characterization of CLL exosomes reveals a distinct microRNA signature and enhanced secretion by activation of BCR signaling”. In: *Blood* 125.21 (2015), pp. 3297–3305 (cit. on pp. 111, 114).
- [57] Katrin S. Reiners et al. “Extracellular vesicles released from chronic lymphocytic leukemia cells exhibit a disease relevant mRNA signature and transfer mRNA to bystander cells”. In: *Haematologica* 102.3 (2017), e100–e103 (cit. on p. 111).
- [58] Janice L. Gabrilove. “Angiogenic Growth Factors: Autocrine and Paracrine Regulation of Survival in Hematologic Malignancies”. In: *The Oncologist* 6 (Supplement 5 2001), pp. 4–7 (cit. on p. 111).
- [59] Daniel Prieto et al. “S100-A9 protein in exosomes from chronic lymphocytic leukemia cells promotes NF- κ B activity during disease progression”. In: *Blood* 130.6 (2017), pp. 777–788 (cit. on pp. 111–112).
- [60] Jerome Paggetti et al. “Exosomes released by chronic lymphocytic leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts”. In: *Blood* 126.9 (2015), pp. 1106–1117 (cit. on pp. 111–112).
- [61] Regalla Kumarswamy et al. “Transforming growth factor- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition is partly mediated by microRNA-21”. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32.2 (2012), pp. 361–369 (cit. on p. 112).
- [62] Kai Zhu et al. “MiR-146a enhances angiogenic activity of endothelial cells in hepatocellular carcinoma by promoting PDGFRA expression”. In: *Carcinogenesis* 34.9 (2013), pp. 2071–2079 (cit. on p. 112).
- [63] Jui-Yu Hsieh et al. “miR-146a-5p circuitry uncouples cell proliferation and migration, but not differentiation, in human mesenchymal stem cells”. In: *Nucleic Acids Res* 41.21 (2013), pp. 9753–9763 (cit. on p. 112).
- [64] Qiong Li et al. “MiR-21/Smad 7 signaling determines TGF- β 1-induced CAF formation”. In: *Scientific Reports* 3 (2013), p. 2038 (cit. on p. 112).
- [65] Mosavar Farahani et al. “CLL Exosomes Modulate the Transcriptome and Behaviour of Recipient Stromal Cells and Are Selectively Enriched in miR-202-3p”. In: *PLoS One* 10.10 (2015) (cit. on p. 112).
- [66] Ganapati V. Hegde et al. “Hedgehog-Induced Survival of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Cells in a Stromal Cell Microenvironment: A Potential New Therapeutic Target”. In: *Mol Cancer Res* 6.12 (2008), pp. 1928–1936 (cit. on p. 112).

- [67] Emerence Crompton et al. “Extracellular vesicles of bone marrow stromal cells rescue chronic lymphocytic leukemia B cells from apoptosis, enhance their migration and induce gene expression modifications”. In: *Haematologica* 102.9 (2017), pp. 1594–1604 (cit. on p. 112).
- [68] H. Bruns et al. “CLL-cell-mediated MDSC induction by exosomal miR-155 transfer is disrupted by vitamin D”. In: *Leukemia* 31.4 (2017), pp. 985–988 (cit. on p. 112).
- [69] Pingyan Cheng et al. “Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein”. In: *J. Exp. Med.* 205.10 (2008), pp. 2235–2249 (cit. on p. 112).
- [70] Franziska Haderk et al. “Tumor-derived exosomes modulate PD-L1 expression in monocytes”. In: *Science Immunology* 2.13 (2017), eaah5509 (cit. on p. 113).
- [71] Dawn T. Smallwood et al. “Extracellular vesicles released by CD40/IL-4-stimulated CLL cells confer altered functional properties to CD4+ T cells”. In: *Blood* 128.4 (2016), pp. 542–552 (cit. on p. 113).
- [72] Steven F. Ziegler, Fred Ramsdell, and Mark R. Alderson. “The activation antigen CD69”. In: *STEM CELLS* 12.5 (1994), pp. 456–465 (cit. on p. 113).
- [73] Jason G. Cyster and Susan R. Schwab. “Sphingosine-1-Phosphate and Lymphocyte Egress from Lymphoid Organs”. In: *Annu. Rev. Immunol.* 30.1 (2012), pp. 69–94 (cit. on p. 113).
- [74] Danay Cibrián and Francisco Sánchez-Madrid. “CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper”. In: *Eur J Immunol* 47.6 (2017), pp. 946–953 (cit. on p. 113).
- [75] Elke Pogge von Strandmann et al. “Human Leukocyte Antigen-B-Associated Transcript 3 Is Released from Tumor Cells and Engages the Nkp30 Receptor on Natural Killer Cells”. In: *Immunity* 27.6 (2007), pp. 965–974 (cit. on p. 113).
- [76] Katrin S. Reiners et al. “Soluble ligands for NK cell receptors promote evasion of chronic lymphocytic leukemia cells from NK cell anti-tumor activity”. In: *Blood* 121.18 (2013), pp. 3658–3665 (cit. on p. 113).
- [77] Antonella Caivano et al. “High serum levels of extracellular vesicles expressing malignancy-related markers are released in patients with various types of hematological neoplastic disorders”. In: *Tumor Biol.* 36.12 (2015), pp. 9739–9752 (cit. on p. 114).
- [78] Larissa Belov et al. “Extensive surface protein profiles of extracellular vesicles from cancer cells may provide diagnostic signatures from blood samples”. In: *Journal of Extracellular Vesicles* 5.1 (2016), p. 25355 (cit. on p. 114).
- [79] J. Boysen et al. “Dynamics of microvesicle generation in B-cell chronic lymphocytic leukemia: implication in disease progression”. In: *Leukemia* 31.2 (2017), pp. 350–360 (cit. on p. 114).
- [80] Luciana De Luca et al. “Characterization and prognostic relevance of circulating microvesicles in chronic lymphocytic leukemia”. In: *Leukemia & Lymphoma* 58.6 (2017), pp. 1424–1432 (cit. on p. 114).

- [81] Etienne Moussay et al. “MicroRNA as biomarkers and regulators in B-cell chronic lymphocytic leukemia”. In: *PNAS* 108.16 (2011), pp. 6573–6578 (cit. on p. 114).
- [82] Antonella Caivano et al. “MicroRNA-155 in serum-derived extracellular vesicles as a potential biomarker for hematologic malignancies - a short report”. In: *Cell Oncol.* 40.1 (2017), pp. 97–103 (cit. on pp. 114, 139).
- [83] Afaf Alharthi et al. “An increased fraction of circulating miR-363 and miR-16 is particle bound in patients with chronic lymphocytic leukaemia as compared to normal subjects”. In: *BMC Research Notes* 11.1 (2018), p. 280 (cit. on p. 114).
- [84] Alessandra Ferrajoli et al. “Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia”. In: *Blood* 122.11 (2013), pp. 1891–1899 (cit. on p. 114).
- [85] Ancuta Jurj et al. “Exosome-carried microRNA-based signature as a cellular trigger for the evolution of chronic lymphocytic leukemia into Richter syndrome”. In: *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 55.7 (2018), pp. 501–515 (cit. on p. 114).
- [86] Kathrin Gärtner et al. “Engineering extracellular vesicles as novel treatment options: exploiting herpesviral immunity in CLL”. In: *J Extracell Vesicles* 8.1 (2019), p. 1573051 (cit. on p. 115).
- [87] Camilla A. Thompson et al. “Heparanase Regulates Secretion, Composition, and Function of Tumor Cell-derived Exosomes”. In: *J. Biol. Chem.* 288.14 (2013), pp. 10093–10099 (cit. on p. 116).
- [88] Qian Cheng et al. “The ceramide pathway is involved in the survival, apoptosis and exosome functions of human multiple myeloma cells *in vitro*”. In: *Acta Pharmacologica Sinica* 39.4 (2018), pp. 561–568 (cit. on p. 116).
- [89] Giuseppe Di Noto et al. “C-src Enriched Serum Microvesicles Are Generated in Malignant Plasma Cell Dyscrasia”. In: *PLOS ONE* 8.8 (2013), e70811 (cit. on pp. 117, 120).
- [90] Giuseppe Di Noto et al. “Immunoglobulin free light chains and GAGs mediate Multiple Myeloma Extracellular Vesicles uptake and secondary NfκB nuclear translocation”. In: *Front. Immunol.* 5 (2014) (cit. on p. 117).
- [91] Anurag Purushothaman et al. “Fibronectin on the Surface of Myeloma Cell-derived Exosomes Mediates Exosome-Cell Interactions”. In: *J. Biol. Chem.* 291.4 (2016), pp. 1652–1663 (cit. on p. 117).
- [92] Lavinia Raimondi et al. “Involvement of multiple myeloma cell-derived exosomes in osteoclast differentiation”. In: *Oncotarget* 6.15 (2015), pp. 13772–13789 (cit. on p. 117).
- [93] Sylvia Faict et al. “Exosomes play a role in multiple myeloma bone disease and tumor development by targeting osteoclasts and osteoblasts”. In: *Blood Cancer J* 8.11 (2018), p. 105 (cit. on p. 117).

- [94] Stefania Raimondo et al. “Multiple myeloma-derived exosomes are enriched of amphiregulin (AREG) and activate the epidermal growth factor pathway in the bone microenvironment leading to osteoclastogenesis”. In: *J Hematol Oncol* 12.1 (2019), p. 2 (cit. on pp. 117–118).
- [95] Muhammad Zahoor et al. “Hypoxia promotes IL-32 expression in myeloma cells, and high expression is associated with poor survival and bone loss”. In: *Blood Advances* 1.27 (2017), pp. 2656–2666 (cit. on pp. 117–118).
- [96] Zhaoyun Liu et al. “Multiple myeloma-derived exosomes inhibit osteoblastic differentiation and improve IL-6 secretion of BMSCs from multiple myeloma”. In: *J. Investig. Med.* 68.1 (2020), pp. 45–51 (cit. on p. 118).
- [97] Stefania Raimondo et al. “Extracellular Vesicle microRNAs Contribute to the Osteogenic Inhibition of Mesenchymal Stem Cells in Multiple Myeloma”. In: *Cancers (Basel)* 12.2 (2020) (cit. on p. 118).
- [98] Olaf Strømme et al. “Myeloma-derived extracellular vesicles mediate HGF/c-Met signaling in osteoblast-like cells”. In: *Experimental Cell Research* 383.1 (2019), p. 111490 (cit. on p. 118).
- [99] Liming Zhang et al. “Tumor-derived extracellular vesicles inhibit osteogenesis and exacerbate myeloma bone disease”. In: *Theranostics* 9.1 (2019), pp. 196–209 (cit. on pp. 118, 120).
- [100] Fakhredin Saba, Masoud Soleimani, and Saeid Abroun. “New role of hypoxia in pathophysiology of multiple myeloma through miR-210”. In: *EXCLI J* 17 (2018), pp. 647–662 (cit. on p. 118).
- [101] Bingzong Li et al. “Exosome-mediated transfer of lncRUNX2-AS1 from multiple myeloma cells to MSCs contributes to osteogenesis”. In: *Oncogene* (2018), p. 1 (cit. on p. 118).
- [102] Tomohiro Umezu et al. “Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1”. In: *Blood* 124.25 (2014), pp. 3748–3757 (cit. on p. 119).
- [103] Jinheng Wang et al. “Multiple myeloma exosomes establish a favourable bone marrow microenvironment with enhanced angiogenesis and immunosuppression”. In: *The Journal of Pathology* 239.2 (2016), pp. 162–173 (cit. on pp. 119, 121).
- [104] Beibei Li et al. “piRNA-823 delivered by multiple myeloma-derived extracellular vesicles promoted tumorigenesis through re-educating endothelial cells in the tumor environment”. In: *Oncogene* 38.26 (2019), pp. 5227–5238 (cit. on pp. 119, 121).
- [105] Kim De Veirman et al. “Induction of miR-146a by multiple myeloma cells in mesenchymal stromal cells stimulates their pro-tumoral activity”. In: *Cancer Lett.* 377.1 (2016), pp. 17–24 (cit. on p. 119).
- [106] Qian Cheng et al. “Multiple Myeloma-Derived Exosomes Regulate the Functions of Mesenchymal Stem Cells Partially via Modulating miR-21 and miR-146a”. In: *Stem Cells Int* 2017 (2017), p. 9012152 (cit. on p. 119).

- [107] Maria Antonia Frassanito et al. “Bone marrow fibroblasts overexpress miR-27b and miR-214 in step with multiple myeloma progression, dependent on tumour cell-derived exosomes”. In: *The Journal of Pathology* 247.2 (2019), pp. 241–253 (cit. on p. 119).
- [108] B. K. Arendt et al. “Interleukin 6 induces monocyte chemoattractant protein-1 expression in myeloma cells”. In: *Leukemia* 16.10 (2002), pp. 2142–2147 (cit. on p. 120).
- [109] Karin Jöhrer et al. “Transendothelial migration of myeloma cells is increased by tumor necrosis factor (TNF)-alpha via TNF receptor 2 and autocrine up-regulation of MCP-1”. In: *Clin. Cancer Res.* 10.6 (2004), pp. 1901–1910 (cit. on p. 120).
- [110] Aldo M. Roccaro et al. “BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression”. In: *J Clin Invest* 123.4 (2013), pp. 1542–1555 (cit. on p. 120).
- [111] Mahmoud Dabbah et al. “Microvesicles derived from normal and multiple myeloma bone marrow mesenchymal stem cells differentially modulate myeloma cells’ phenotype and translation initiation”. In: *Carcinogenesis* 38.7 (2017), pp. 708–716 (cit. on p. 120).
- [112] Tomohiro Umezu et al. “Induction of multiple myeloma bone marrow stromal cell apoptosis by inhibiting extracellular vesicle miR-10a secretion”. In: *Blood Adv* 3.21 (2019), pp. 3228–3240 (cit. on p. 120).
- [113] Mingyang Deng et al. “Exosome-transmitted LINC00461 promotes multiple myeloma cell proliferation and suppresses apoptosis by modulating microRNA/BCL-2 expression”. In: *Cytotherapy* 21.1 (2019), pp. 96–106 (cit. on p. 120).
- [114] Ioulia Vardaki et al. “Caspase-3-dependent cleavage of Bcl-xL in the stroma exosomes is required for their uptake by hematological malignant cells”. In: *Blood* 128.23 (2016), pp. 2655–2665 (cit. on p. 120).
- [115] Tarek Benameur et al. “Plasma cells release membrane microparticles in a mouse model of multiple myeloma”. In: *Micron* 54-55 (2013), pp. 75–81 (cit. on p. 120).
- [116] Sabna Rajeev Krishnan et al. “Isolation of Human CD138 + Microparticles from the Plasma of Patients with Multiple Myeloma”. In: *Neoplasia* 18.1 (2016), pp. 25–32 (cit. on p. 120).
- [117] Zhao-Yun Liu et al. “The potential diagnostic power of CD138 + microparticles from the plasma analysis for multiple myeloma clinical monitoring”. In: *Hematological Oncology* 37.4 (2019), pp. 401–408 (cit. on p. 120).
- [118] Aiqi Zhao et al. “Tumor Cell-Derived Microvesicles Induced Not Epithelial-Mesenchymal Transition but Apoptosis in Human Proximal Tubular (HK-2) Cells: Implications for Renal Impairment in Multiple Myeloma”. In: *International Journal of Molecular Sciences* 18.3 (2017), p. 513 (cit. on p. 120).
- [119] Giuseppe Di Noto et al. “Merging colloidal nanoplasmonics and surface plasmon resonance spectroscopy for enhanced profiling of multiple myeloma-derived exosomes”. In: *Biosens Bioelectron* 77 (2016), pp. 518–524 (cit. on p. 120).

- [120] Sean W. Harshman et al. “Characterization of multiple myeloma vesicles by label-free relative quantitation”. In: *PROTEOMICS* 13.20 (2013), pp. 3013–3029 (cit. on p. 121).
- [121] Sean W. Harshman et al. “Proteomic Characterization of Circulating Extracellular Vesicles Identifies Novel Serum Myeloma Associated Markers”. In: *J Proteomics* 136 (2016), pp. 89–98 (cit. on p. 121).
- [122] Li ZHANG et al. « Potential role of exosome-associated microRNA panels and in vivo environment to predict drug resistance for patients with multiple myeloma ». In : *Oncotarget* 7.21 (2016), p. 30876-30891 (cf. p. 121).
- [123] Salomon Manier et al. “Prognostic role of circulating exosomal miRNAs in multiple myeloma”. In: *Blood* 129.17 (2017), pp. 2429–2436 (cit. on p. 121).
- [124] Zhi-yao Zhang et al. “Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for multiple myeloma”. In: *Hematological Oncology* 37.4 (2019), pp. 409–417 (cit. on p. 121).
- [125] Jinheng Wang et al. “The bone marrow microenvironment enhances multiple myeloma progression by exosome-mediated activation of myeloid-derived suppressor cells”. In: *Oncotarget* 6.41 (2015), pp. 43992–44004 (cit. on p. 121).
- [126] Liqun Yu et al. “Selective inactivation or reconstitution of adenosine A2A receptors in bone marrow cells reveals their significant contribution to the development of ischemic brain injury”. In: *Nat Med* 10.10 (2004), pp. 1081–1087 (cit. on p. 121).
- [127] Tatiana A. Karakasheva et al. “CD38-Expressing Myeloid-Derived Suppressor Cells Promote Tumor Growth in a Murine Model of Esophageal Cancer”. In: *Cancer Res.* 75.19 (2015), pp. 4074–4085 (cit. on p. 121).
- [128] F. Morandi et al. “Microvesicles released from multiple myeloma cells are equipped with ectoenzymes belonging to canonical and non-canonical adenosinergic pathways and produce adenosine from ATP and NAD”. In: *Oncoimmunology* 7.8 (2018), e1458809 (cit. on p. 121).
- [129] Jinheng Wang et al. “Bone marrow stromal cell–derived exosomes as communicators in drug resistance in multiple myeloma cells”. In: *Blood* 124.4 (2014), pp. 555–566 (cit. on p. 122).
- [130] Mahmoud Dabbah et al. “Multiple myeloma BM-MSCs increase the tumorigenicity of MM cells via transfer of VLA4 enriched microvesicles”. In: *Carcinogenesis* (2019) (cit. on p. 122).
- [131] Sylvia Faict et al. “The Transfer of Sphingomyelinase Contributes to Drug Resistance in Multiple Myeloma”. In: *Cancers (Basel)* 11.12 (2019) (cit. on p. 122).
- [132] Zarfati et al. “PO-45 - The role of microvesicles in multiple myeloma progression”. In: *Thrombosis Research* 140 (2016), S193 (cit. on p. 122).
- [133] Hui-Mei Guo et al. “Microvesicles shed from bortezomib-treated or lenalidomide-treated human myeloma cells inhibit angiogenesis in vitro”. In: *Oncology Reports* 39.6 (2018), pp. 2873–2880 (cit. on p. 122).

- [134] Moran Zarfati et al. “Extracellular vesicles of multiple myeloma cells utilize the proteasome inhibitor mechanism to moderate endothelial angiogenesis”. In: *Angiogenesis* 22.1 (2019), pp. 185–196 (cit. on p. 122).
- [135] Elisabetta Vulpis et al. “Genotoxic stress modulates the release of exosomes from multiple myeloma cells capable of activating NK cell cytokine production: Role of HSP70-TLR2-NFκB axis”. In: *OncoImmunology* 6.3 (2017), e1279372 (cit. on p. 122).
- [136] Cristiana Borrelli et al. “Drug-Induced Senescent Multiple Myeloma Cells Elicit NK Cell Proliferation by Direct or Exosome-Mediated IL15 Trans-Presentation”. In: *Cancer Immunol Res* 6.7 (2018), pp. 860–869 (cit. on p. 122).
- [137] Shyam K. Bandari et al. “Chemotherapy induces secretion of exosomes loaded with heparanase that degrades extracellular matrix and impacts tumor and host cell behavior”. In: *Matrix Biol.* 65 (2018), pp. 104–118 (cit. on p. 122).
- [138] Steven H. Swerdlow et al. “The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms”. In: *Blood* 127.20 (2016), pp. 2375–2390 (cit. on p. 124).
- [139] G. Kapatai and P. Murray. “Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma”. In: *J. Clin. Pathol.* 60.12 (2007), pp. 1342–1349 (cit. on p. 124).
- [140] I. Anagnostopoulos et al. “Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin’s disease and Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern blot and in situ hybridization”. In: *Blood* 74.2 (1989), pp. 810–816 (cit. on p. 124).
- [141] C. Friend et al. “Observations on Cell Lines Derived from a Patient with Hodgkin’s Disease”. In: *Cancer Res* 38.8 (1978), pp. 2581–2591 (cit. on p. 125).
- [142] Ryouichi Horie, Masaaki Higashihara, and Toshiki Watanabe. “Hodgkin’s Lymphoma and CD30 Signal Transduction”. In: *Int J Hematol* 77.1 (2003), pp. 37–47 (cit. on p. 125).
- [143] R. Schwarzer, B. Dörken, and F. Jundt. “Notch is an essential upstream regulator of NF-κB and is relevant for survival of Hodgkin and Reed–Sternberg cells”. In: *Leukemia* 26.4 (2012), pp. 806–813 (cit. on p. 125).
- [144] Hinrich P. Hansen et al. “Protrusion-guided extracellular vesicles mediate CD30 transsignalling in the microenvironment of Hodgkin’s lymphoma”. In: *The Journal of Pathology* 232.4 (2014), pp. 405–414 (cit. on p. 126).
- [145] Hinrich P. Hansen et al. “CD30 on extracellular vesicles from malignant Hodgkin cells supports damaging of CD30 ligand-expressing bystander cells with Brentuximab-Vedotin, in vitro”. In: *Oncotarget* 7.21 (2016), pp. 30523–30535 (cit. on p. 126).
- [146] Francesca Tosetti et al. “Specific ADAM10 inhibitors localize in exosome-like vesicles released by Hodgkin lymphoma and stromal cells and prevent sheddase activity carried to bystander cells”. In: *OncoImmunology* 7.5 (2018), e1421889 (cit. on p. 126).

- [147] Bastian Dörsam et al. “Hodgkin Lymphoma-Derived Extracellular Vesicles Change the Secretome of Fibroblasts Toward a CAF Phenotype”. In: *Front. Immunol.* 9 (2018) (cit. on p. 126).
- [148] Monique A. J. van Eijndhoven et al. “Plasma vesicle miRNAs for therapy response monitoring in Hodgkin lymphoma patients”. In: *JCI Insight* 1.19 (2017) (cit. on p. 126).
- [149] Raphael Koch et al. “Populational equilibrium through exosome-mediated Wnt signaling in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma”. In: *Blood* 123.14 (2014), pp. 2189–2198 (cit. on p. 128).
- [150] Inbal Hazan-Halevy et al. “Cell-specific uptake of mantle cell lymphoma-derived exosomes by malignant and non-malignant B-lymphocytes”. In: *Cancer Letters* 364.1 (2015), pp. 59–69 (cit. on p. 128).
- [151] Cindy Gutzeit et al. “Exosomes Derived from Burkitt’s Lymphoma Cell Lines Induce Proliferation, Differentiation, and Class-Switch Recombination in B Cells”. In: *The Journal of Immunology* 192.12 (2014), pp. 5852–5862 (cit. on p. 128).
- [152] Zhenzhen Chen et al. “Dual effect of DLBCL-derived EXOs in lymphoma to improve DC vaccine efficacy in vitro while favor tumorigenesis in vivo”. In: *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 37.1 (2018), p. 190 (cit. on p. 128).
- [153] Raphael Koch et al. “Nuclear Trapping through Inhibition of Exosomal Export by Indomethacin Increases Cytostatic Efficacy of Doxorubicin and Pixantrone”. In: *Clin Cancer Res* 22.2 (2016), pp. 395–404 (cit. on p. 128).
- [154] Thiha Aung et al. “Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3”. In: *PNAS* 108.37 (2011), pp. 15336–15341 (cit. on p. 128).
- [155] Malin Hedlund et al. “Thermal- and Oxidative Stress Causes Enhanced Release of NKG2D Ligand-Bearing Immunosuppressive Exosomes in Leukemia/Lymphoma T and B Cells”. In: *PLOS ONE* 6.2 (2011), e16899 (cit. on p. 129).
- [156] Aled Clayton and Zsuzsanna Tabi. “Exosomes and the MICA-NKG2D system in cancer”. In: *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 34.3 (2005), pp. 206–213 (cit. on p. 129).
- [157] Aled Clayton et al. “Human Tumor-Derived Exosomes Down-Modulate NKG2D Expression”. In: *The Journal of Immunology* 180.11 (2008), pp. 7249–7258 (cit. on p. 129).
- [158] Meng-Yuan Zhu et al. “NSE from diffuse large B-cell lymphoma cells regulates macrophage polarization”. In: *Cancer Manag Res* 11 (2019), pp. 4577–4595 (cit. on p. 129).
- [159] Weilin Chen et al. “Efficient induction of antitumor T cell immunity by exosomes derived from heat-shocked lymphoma cells”. In: *European Journal of Immunology* 36.6 (2006), pp. 1598–1607 (cit. on p. 129).
- [160] Sarah C. Rutherford et al. “Extracellular vesicles in DLBCL provide abundant clues to aberrant transcriptional programming and genomic alterations”. In: *Blood* (2018), blood–2017–12–821843 (cit. on p. 129).

- [161] Mariano Provencio et al. “mRNA in exosomas as a liquid biopsy in non-Hodgkin Lymphoma: a multicentric study by the Spanish Lymphoma Oncology Group”. In: *Oncotarget* 8.31 (2017), pp. 50949–50957 (cit. on pp. 130, 139).
- [162] Yuhua Feng et al. “Exosome-derived miRNAs as predictive biomarkers for diffuse large B-cell lymphoma chemotherapy resistance”. In: *Epigenomics* 11.1 (2019), pp. 35–51 (cit. on p. 130).
- [163] Nasrin Zare et al. “The expression level of hsa-miR-146a-5p in plasma-derived exosomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma”. In: *J Res Med Sci* 24 (2019), p. 10 (cit. on p. 130).
- [164] Nasrin Zare et al. “Evaluation of exosomal miR-155, let-7g and let-7i levels as a potential noninvasive biomarker among refractory/relapsed patients, responsive patients and patients receiving R-CHOP”. In: *Leukemia & Lymphoma* 60.8 (2019), pp. 1877–1889 (cit. on p. 130).
- [165] X.-B. Xiao et al. “Effect of rituximab combined with chemotherapy on the expression of serum exosome miR-451a in patients with diffuse large b-cell lymphoma”. In: *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23.4 (2019), pp. 1620–1625 (cit. on p. 130).
- [166] Asuka Nanbo et al. “Infection of Epstein Barr Virus in Type III Latency Modulates Biogenesis of Exosomes and the Expression Profile of Exosomal miRNAs in the Burkitt Lymphoma Mutu Cell Lines”. In: *Cancers (Basel)* 10.7 (2018) (cit. on p. 130).
- [167] Alain MONNEREAU et al. *Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012*. 2013. URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-france-entre-1980-et-2012.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim.-partie-2> (visité le 07/10/2019) (cf. p. 130).
- [168] Y BASTION et al. « Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. » In : *JCO* 15.4 (1997), p. 1587-1594 (cf. p. 131).
- [169] Silvia MONTOTO et al. « Risk and Clinical Implications of Transformation of Follicular Lymphoma to Diffuse Large B-Cell Lymphoma ». In : *JCO* 25.17 (2007), p. 2426-2433 (cf. p. 131).
- [170] Abdulwahab J. AL-TOURAH et al. « Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin’s lymphoma ». In : *J. Clin. Oncol.* 26.32 (2008), p. 5165-5169 (cf. p. 131).
- [171] Sandrine ROULLAND et al. « t(14;18) Translocation : A Predictive Blood Biomarker for Follicular Lymphoma ». In : *JCO* 32.13 (2014), p. 1347-1355 (cf. p. 131).
- [172] Stéphanie Sungalee et al. “Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression”. In: *J Clin Invest* 124.12 (2014), pp. 5337–5351 (cit. on pp. 132–133).
- [173] Shamzah Araf et al. “Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma”. In: *Leukemia* 32.5 (2018), pp. 1261–1265 (cit. on p. 132).

- [174] Y. Tsujimoto et al. “The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining”. In: *Science* 229.4720 (1985), pp. 1390–1393 (cit. on p. 132).
- [175] Albert G. TSAI et al. « Human Chromosomal Translocations at CpG Sites and a Theoretical Basis for Their Lineage and Stage Specificity ». In : *Cell* 135.6 (2008), p. 1130-1142 (cf. p. 132).
- [176] Sandrine ROULLAND et al. « Chapter 1 - Early Steps of Follicular Lymphoma Pathogenesis ». In : *Advances in Immunology*. Sous la dir. de Frederick W. ALT. T. 111. Academic Press, 2011, p. 1-46 (cf. p. 133).
- [177] D W BAHLER et R LEVY. « Clonal evolution of a follicular lymphoma : evidence for antigen selection. » In : *Proc Natl Acad Sci U S A* 89.15 (1992), p. 6770-6774 (cf. p. 133).
- [178] Neta S. Zuckerman et al. “Ig gene diversification and selection in follicular lymphoma, diffuse large B cell lymphoma and primary central nervous system lymphoma revealed by lineage tree and mutation analyses”. In: *Int Immunol* 22.11 (2010), pp. 875–887 (cit. on p. 133).
- [179] Vania Coelho et al. “Glycosylation of surface Ig creates a functional bridge between human follicular lymphoma and microenvironmental lectins”. In: *PNAS* 107.43 (2010), pp. 18587–18592 (cit. on p. 133).
- [180] Laura Pasqualucci et al. “AID is required for germinal center–derived lymphomagenesis”. In: *Nat Genet* 40.1 (2008), pp. 108–112 (cit. on p. 133).
- [181] S. Zinkel, A. Gross, and E. Yang. “BCL2 family in DNA damage and cell cycle control”. In: *Cell Death Differ* 13.8 (2006), pp. 1351–1359 (cit. on p. 133).
- [182] Ryan D. Morin et al. “Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma”. In: *Nature* 476.7360 (2011), pp. 298–303 (cit. on p. 133).
- [183] Laura Pasqualucci et al. “Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma”. In: *Nat Genet* 43.9 (2011), pp. 830–837 (cit. on p. 133).
- [184] Laura Pasqualucci et al. “Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma”. In: *Nature* 471.7337 (2011), pp. 189–195 (cit. on p. 133).
- [185] Jens G. Lohr et al. “Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing”. In: *PNAS* 109.10 (2012), pp. 3879–3884 (cit. on p. 133).
- [186] Ryan D. Morin et al. “Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin”. In: *Nat Genet* 42.2 (2010), pp. 181–185 (cit. on p. 133).
- [187] Joost C. van Galen et al. “Distinct expression patterns of polycomb oncoproteins and their binding partners during the germinal center reaction”. In: *European Journal of Immunology* 34.7 (2004), pp. 1870–1881 (cit. on p. 133).

- [188] Michael R. Green et al. “Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma”. In: *Blood* 121.9 (2013), pp. 1604–1611 (cit. on p. 133).
- [189] Patricia AMÉ-THOMAS et Karin TARTE. « The yin and the yang of follicular lymphoma cell niches : Role of microenvironment heterogeneity and plasticity ». In : *Seminars in Cancer Biology*. The microenvironment in lymphomas 24 (2014), p. 23-32 (cf. p. 134).
- [190] Léa VERDIÈRE, Frédéric MOURCIN et Karin TARTE. « Microenvironment signaling driving lymphomagenesis ». In : *Current Opinion in Hematology* 25.4 (2018), p. 335-345 (cf. p. 134-135).
- [191] Francisco Vega et al. “The stromal composition of malignant lymphoid aggregates in bone marrow: variations in architecture and phenotype in different B-cell tumours”. In: *British Journal of Haematology* 117.3 (2002), pp. 569–576 (cit. on p. 134).
- [192] Shubham Pandey et al. “IL-4/CXCL12 loop is a key regulator of lymphoid stroma function in follicular lymphoma”. In: *Blood* 129.18 (2017), pp. 2507–2518 (cit. on pp. 134–136, 138).
- [193] Sabina SANGALETTI et al. « Stromal niche communalities underscore the contribution of the matricellular protein SPARC to B-cell development and lymphoid malignancies ». In : *OncImmunology* 3.6 (2014), e28989 (cf. p. 134).
- [194] Patricia Amé-Thomas et al. “Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis”. In: *Blood* 109.2 (2007), pp. 693–702 (cit. on pp. 134, 136).
- [195] Yali Han et al. “Molecular mechanism underlying the tumor-promoting functions of carcinoma-associated fibroblasts”. In: *Tumor Biol.* 36.3 (2015), pp. 1385–1394 (cit. on p. 134).
- [196] Sanya-Eduarda Kuzet and Cedric Gaggioli. “Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil”. In: *Cell Tissue Res* 365.3 (2016), pp. 607–619 (cit. on p. 134).
- [197] Deshka S. Foster et al. “The evolving relationship of wound healing and tumor stroma”. In: *JCI Insight* 3.18 (2018) (cit. on p. 134).
- [198] Marek Mraz et al. “Bone marrow stromal cells protect lymphoma B-cells from rituximab-induced apoptosis and targeting integrin α -4- β -1 (VLA-4) with natalizumab can overcome this resistance”. In: *British Journal of Haematology* 155.1 (2011), pp. 53–64 (cit. on p. 135).
- [199] Frédéric MOURCIN et al. « Stromal Cell Contribution to Human Follicular Lymphoma Pathogenesis ». In : *Front. Immunol.* 3 (2012) (cf. p. 135).
- [200] Fabien Guilloton et al. “Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes”. In: *Blood* 119.11 (2012), pp. 2556–2567 (cit. on pp. 135–136).

- [201] G. Epron et al. “Monocytes and T cells cooperate to favor normal and follicular lymphoma B-cell growth: role of IL-15 and CD40L signaling”. In: *Leukemia* 26.1 (2012), pp. 139–148 (cit. on p. 135).
- [202] Rada Amin et al. “DC-SIGN–expressing macrophages trigger activation of mannosylated IgM B-cell receptor in follicular lymphoma”. In: *Blood* 126.16 (2015), pp. 1911–1920 (cit. on p. 135).
- [203] Murielle GRÉGOIRE et al. « Neutrophils trigger a NF- κ B dependent polarization of tumor-supportive stromal cells in germinal center B-cell lymphomas ». In : *Oncotarget* 6.18 (2015), p. 16471-16487 (cf. p. 135-136).
- [204] Marion Travert et al. “CD40 Ligand Protects from TRAIL-Induced Apoptosis in Follicular Lymphomas through NF- κ B Activation and Up-Regulation of c-FLIP and Bcl-xL”. In: *The Journal of Immunology* 181.2 (2008), pp. 1001–1011 (cit. on p. 135).
- [205] Min Joung LEE et al. « Mesenchymal stromal cells promote B-cell lymphoma in lacrimal glands by inducing immunosuppressive microenvironment ». In : *Oncotarget* 8.39 (2017), p. 66281-66292 (cf. p. 135).
- [206] Kong-Chao Chang et al. “Germinal centre-like versus undifferentiated stromal immunophenotypes in follicular lymphoma”. In: *The Journal of Pathology* 201.3 (2003), pp. 404–412 (cit. on p. 135).
- [207] Giuseppina Pepe et al. “Reduced lymphotoxin-beta production by tumour cells is associated with loss of follicular dendritic cell phenotype and diffuse growth in follicular lymphoma”. In: *The Journal of Pathology: Clinical Research* 4.2 (2018), pp. 124–134 (cit. on p. 135).
- [208] Lauren B. Rodda et al. “Phenotypic and Morphological Properties of Germinal Center Dark Zone Cxcl12-Expressing Reticular Cells”. In: *The Journal of Immunology* 195.10 (2015), pp. 4781–4791 (cit. on p. 135).
- [209] Ana COSTA et al. « Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer ». In : *Cancer Cell* 33.3 (2018), 463-479.e10 (cf. p. 135).
- [210] Michael BOICE et al. « Loss of the HVEM Tumor Suppressor in Lymphoma and Restoration by Modified CAR-T Cells ». In : *Cell* 167.2 (2016), 405-418.e13 (cf. p. 136).
- [211] Michelle A. Mintz et al. “The HVEM-BTLA Axis Restrains T Cell Help to Germinal Center B Cells and Functions as a Cell-Extrinsic Suppressor in Lymphomagenesis”. In: *Immunity* 51.2 (2019), 310–323.e7 (cit. on p. 136).
- [212] Henry Rappaport and Frank B. Johnson. “Intracellular Protein Resembling Russell Bodies in Malignant Lymphomas Associated with Acquired Hemolytic Anemia”. In: *Blood* 10.2 (1955), pp. 132–144 (cit. on p. 136).
- [213] Jan G. van den Tweel et al. “Immunoglobulin Inclusions in Non-Hodgkin’s Lymphomas”. In: *Am J Clin Pathol* 69.3 (1978), pp. 306–313 (cit. on pp. 136–137).

- [214] H. KIM, R. F. DORFMAN et H. RAPPAPORT. « Signet ring cell lymphoma. A rare morphologic and functional expression of nodular (follicular) lymphoma ». In : *Am. J. Surg. Pathol.* 2.2 (1978), p. 119-132 (cf. p. 136).
- [215] S. M. CHITTAL et al. « Follicular lymphoma with abundant PAS-positive extracellular material. Immunohistochemical and ultrastructural observations ». In : *Am. J. Surg. Pathol.* 11.8 (1987), p. 618-624 (cf. p. 136).
- [216] I. IOSSIFIDES, B. MACKAY et J. J. BUTLER. « Signet-Ring Cell Lymphoma ». In : *Ultrastructural Pathology* 1.4 (1980), p. 511-517 (cf. p. 136).
- [217] H. C. KLUIN-NELEMANS et al. « A new non-Hodgkin's B-cell line (DoHH2) with a chromosomal translocation t(14;18)(q32;q21) ». In : *Leukemia* 5.3 (1991), p. 221-224 (cf. p. 136).
- [218] Karyn Siemasko et al. “Cutting Edge: Signals from the B Lymphocyte Antigen Receptor Regulate MHC Class II Containing Late Endosomes”. In: *The Journal of Immunology* 160.11 (1998), pp. 5203–5208 (cit. on p. 138).
- [219] Danielle Lankar et al. “Dynamics of Major Histocompatibility Complex Class II Compartments during B Cell Receptor–mediated Cell Activation”. In: *Journal of Experimental Medicine* 195.4 (2002), pp. 461–472 (cit. on p. 138).
- [220] Pascale Rialland et al. “BCR-bound antigen is targeted to exosomes in human follicular lymphoma B-cells¹”. In: *Biology of the Cell* 98.8 (2006), pp. 491–501 (cit. on p. 138).
- [221] Lélia Delamarre et al. “Differential Lysosomal Proteolysis in Antigen-Presenting Cells Determines Antigen Fate”. In: *Science* 307.5715 (2005), pp. 1630–1634 (cit. on p. 138).
- [222] E. Ferretti et al. “The interleukin (IL)-31/IL-31R axis contributes to tumor growth in human follicular lymphoma”. In: *Leukemia* 29.4 (2015), pp. 958–967 (cit. on pp. 138–139).
- [223] Stacey R. Dillon et al. “Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice”. In: *Nat Immunol* 5.7 (2004), pp. 752–760 (cit. on p. 138).
- [224] Takefumi Ishii et al. “Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders”. In: *Blood* 113.23 (2009), pp. 5942–5950 (cit. on p. 138).
- [225] François Niyonsaba et al. “Antimicrobial Peptides Human β -Defensins and Cathelicidin LL-37 Induce the Secretion of a Pruritogenic Cytokine IL-31 by Human Mast Cells”. In: *The Journal of Immunology* 184.7 (2010), pp. 3526–3534 (cit. on p. 138).
- [226] C. Cornelissen et al. “Ultraviolet B radiation and reactive oxygen species modulate interleukin-31 expression in T lymphocytes, monocytes and dendritic cells”. In: *British Journal of Dermatology* 165.5 (2011), pp. 966–975 (cit. on p. 138).
- [227] Nico Ghilardi et al. “A Novel Type I Cytokine Receptor Is Expressed on Monocytes, Signals Proliferation, and Activates STAT-3 and STAT-5”. In: *J. Biol. Chem.* 277.19 (2002), pp. 16831–16836 (cit. on p. 138).

- [228] Caroline Diveu et al. “GPL, a Novel Cytokine Receptor Related to GP130 and Leukemia Inhibitory Factor Receptor”. In: *J. Biol. Chem.* 278.50 (2003), pp. 49850–49859 (cit. on p. 138).
- [229] Qing ZHANG et al. « Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors ». In : *Cytokine & Growth Factor Reviews* 19.5 (2008), p. 347-356 (cf. p. 138).
- [230] Caroline DIVEU et al. « Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling ». In : *European Cytokine Network* 15.4 (2004), p. 291-302 (cf. p. 138).
- [231] Jutta Horejs-Hoeck et al. “Dendritic Cells Activated by IFN- γ /STAT1 Express IL-31 Receptor and Release Proinflammatory Mediators upon IL-31 Treatment”. In: *The Journal of Immunology* 188.11 (2012), pp. 5319–5326 (cit. on p. 138).
- [232] Katherine R. Calvo et al. “IL-4 protein expression and basal activation of Erk in vivo in follicular lymphoma”. In: *Blood* 112.9 (2008), pp. 3818–3826 (cit. on p. 138).

Travail de recherche

Extracellular vesicles released by follicular lymphoma B cells contribute to the polarization of bone marrow malignant stromal cell niche

Erwan Dumontet^{1,2}, Céline Pangault^{1,2}, David Roulois¹, Simon Léonard¹, Tony Marchand^{1,3}, Maelle Latour^{1,2}, Patricia Legoix⁴, Joelle Dulong^{1,2}, Erwan Flecher⁵, Guillaume Cartron⁶, Thierry Fest^{1,2}, and Karin Tarte^{1,2}

1. UMR U1236, INSERM, Univ Rennes, EFS Bretagne, F-35000 Rennes, France
2. CHU de Rennes, Department of Biology, F-35000 Rennes, France
3. CHU de Rennes, Department of Hematology, F-35000 Rennes, France
4. Institut Curie Genomics of Excellence (ICGex) Platform, Institut Curie Research Center, PSL Research University, F-75005, Paris, France
5. CHU de Rennes, Department of Thoracic and Cardiac Surgery, F-35000 Rennes, France
6. Department of Hematology, CHU Montpellier, F-34000, Montpellier, France

Running title: Extracellular vesicles and follicular lymphoma

KEY POINTS

1. FL-derived extracellular vesicles (EVs) impact bone marrow stromal cell phenotype and favor their B-cell supportive activity.
2. The gene expression profile of bone marrow FL B cells supports a specific network of interactions with EV-primed bone marrow stromal cells

Correspondence:

Karin Tarte, INSERM, UMR U1236, Faculté de Médecine, 2 Avenue du Pr Léon Bernard, F-35043 Rennes; e-mail: karin.tarte@univ-rennes1.fr. Phone: +33 (0) 223 234 512, fax: +33 (0) 223 234 958

Abstract

Follicular Lymphoma (FL), the most common indolent B-cell lymphoma, originates in the lymph nodes (LN) and infiltrates bone marrow (BM) early in the course of the disease. BM FL B cells are characterized by a lower cytological grade, a decreased proliferation, and a specific phenotypic and subclonal profile. Mesenchymal stromal cells (MSC) obtained from FL BM display a specific gene expression profile (GEP), including enrichment for a lymphoid-stromal cell signature, and an increased capacity to sustain FL B-cell growth. However, the mechanisms triggering the formation of the medullar FL permissive stromal niche have not been yet identified. In the current work, we demonstrated that FL B cells produced extracellular vesicles (EVs) that could be internalized by BM-MSC, making them more efficient to support FL B-cell survival and quiescence. Accordingly, EVs purified from FL BM plasma modified the GEP of BM-MSC, triggering an upregulation of factors classically associated with hematopoietic stem cell niche, including CXCL12 or angiopoietin-1. Moreover, we provided the first characterization of BM FL B-cell GEP, allowing the definition of the landscape of molecular interactions they could engage with EV-primed BM-MSC. This work identified FL-derived EVs as putative mediators of BM stroma polarization and might be of clinical interest for targeting the crosstalk between BM-MSC and malignant B cells.

Introduction

Follicular Lymphoma (FL) is the most common indolent B-cell lymphoma, developing as a disseminated disease infiltrating lymph nodes (LN) and bone marrow (BM) [1]. The genetic hallmark of FL is the t(14;18) translocation but this founder genetic event is detected at a low frequency in most healthy individuals suggesting that additional genetic events are required to complete B-cell transformation. Accordingly, genome-wide profiling has delineated a hierarchical model of successive genetic events supporting FL tumorigenesis. Within invaded LN, malignant GC-derived B cells are found admixed with various non-neoplastic cells including follicular helper CD4⁺ T cells (TFH), lymphoid stromal cells, and macrophages, organized in follicular structures mirroring normal GC [2, 3]. Indeed, FL is considered as a B-cell malignancy strongly dependent on a GC-like permissive microenvironment exhibiting FL-specific features. FL-infiltrating lymphoid stromal cells have recently emerged as key drivers of FL-supportive niche. In agreement, the commitment of mesenchymal progenitors towards lymphoid-like stromal cell differentiation *in vitro*, through a combination of tumour necrosis factor- α (TNF) and lymphotoxin- $\alpha_1\beta_2$ (LT), is associated with an increased capacity to sustain FL B-cell survival [4]. Moreover, FL stromal cells were shown to overexpress CXCL12 *in situ*, contributing to migration, adhesion, and activation of FL B cells [5]. Such specific alteration is associated with an extensive remodeling of LN stromal cell phenotype, as highlighted by the progressive disappearance of mature follicular dendritic cell (FDC) markers whereas markers associated with fibroblastic reticular cell (FRC) expansion and activation are overexpressed [5-7].

Besides nodal sites, BM infiltration is found in 40–70% of FL patients at diagnosis, preferentially with paratrabecular focal localizations, and is an important adverse factor in FL clinical risk-stratification scores [8–10]. Interestingly, BM FL B cells are characterised by a lower cytological grade, a decreased proliferation, and a modified phenotype with reduced CD10 expression compared with LN FL B cells [11]. Moreover, somatic hypermutation analysis and targeted deep sequencing have demonstrated that different FL B-cell subclones could be detected within LN *versus* BM, and suggested that FL originates in the LN and infiltrates BM early in the course of the disease, allowing further accumulation of BM-specific mutations [11–13]. How tumour B cells are engaged in a bidirectional crosstalk with the BM microenvironment and what are the specific features of BM FL B cells remain largely unknown. FL BM niche is characterized by an ectopic differentiation of lymphoid-like stromal cells and a local enrichment in CD4⁺ T cells, both reminiscent of LN follicular organization [14–16]. Mesenchymal stromal cells (MSC) obtained from FL BM display a specific gene expression profile (GEP), including an enrichment for a lymphoid-stromal cell signature, and an increased capacity to sustain FL B-cell growth compared to BM-MSC obtained from healthy donors (HD) [17]. In addition, CXCL12 is specifically induced in BM-MSC infiltrating FL BM aggregates [5]. Finally, FL BM-MSC also contribute to the organization of FL niche. In particular, FL BM-MSC upregulate CCL2, involved in the recruitment of protumoral monocytes, and IL-8, triggering migration and survival of protumoral neutrophils [17, 18]. Both IL-8 and CCL2 could be increased in HD BM-MSC by the contact with FL B cells in a TNF-dependent manner, suggesting that a dynamic reciprocal cooperation program is activated between FL B cells and FL infiltrating stromal cells [17, 18]. Importantly, the early driver mechanism triggering the formation of this medullar FL permissive niche has not been yet identified.

Recent studies have demonstrated that extracellular vesicles (EVs) released by cancer cells could be incorporated by BM-MSC and contribute to their reprogramming into tumour supportive cancer-associated fibroblasts (CAF). This is in particular the case in lymphoid malignancies developing within the BM, such as multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia [19–21]. However, no data are currently available regarding the role and properties of EVs in FL. In the current work, we report that FL B cells produce EVs that can be internalized by BM-MSC, making them more efficient to support FL B-cell survival. Moreover, this supportive phenotype is different from the one obtained under TNF/LT stimulation and includes a strong upregulation of genes previously involved in the hematopoietic stem cell (HSC) niche. Finally, BM-MSC priming by FL-derived EVs promote FL B cells with a quiescent phenotype mimicking those of BM FL B cells. Altogether these data support a role of EVs in FL dissemination and drug resistance.

Results

FL-derived EVs are internalized by BM-MSC

Accumulating evidence suggests that EVs are an important mechanism underlying the intercellular communications within malignant cells and their microenvironment. We thus purified

EVs from conditioned media of FL B-cell lines and primary FL B cells using serial ultracentrifugation. EVs size and concentration were studied by phase-contrast electron microscopy and tunable resistive pulse sensing and ranged from 60 nm to 300 nm with a mode of 90 – 110 nm, and from 4×10^8 to 2.35×10^{10} particles/ 10^4 malignant B cells (Figure 4.1 A-C). We further validated that purified FL-derived vesicles expressed conventional EV markers, including the endosome-associated protein TSG101 and the tetraspanin CD81, in the absence of the contamination markers Golgin and Calnexin (Figure 4.1 D).

Importantly, confocal microscopy and flow cytometry experiments revealed that BM-MSC efficiently uptake dyed EVs derived from FL B cells (Supplemental Figure A.1), whereas no transfer was observed on incubation at 4 °C (Figures 4.1 E). In addition, the use of endocytosis inhibitors, including EDTA and cytochalasin, and the specific targeting of the clathrin- and caveolin-dependent pathways through the dynamin-2 inhibitor Dynasore strongly reduced incorporation of FL-derived EVs in BM-MSC (Figure 4.1 E).

We previously demonstrated that BM-MSC could support FL B-cell survival *in vitro* [4, 17]. To evaluate how FL-derived EV could modify the tumor-supportive capacity of BM-MSC, we performed coculture experiments using purified FL B cells. As expected, BM-MSC efficiently sustained the survival of neoplastic B cells. Moreover, preliminary treatment by FL-derived EVs significantly reinforced this feeder effect (p.value < 0.01; Figure 4.1 F). Altogether, these data demonstrate that FL-derived EVs trigger BM-MSC towards a FL-supportive phenotype.

Figure 4.1 - FL B cells produced EVs that are uptake by BM-MSC and trigger their differentiation toward a FL-supportive stroma

- A Transmission electron microscopy of EVs harvested by ultracentrifugation of conditioned medium from RL B-cell line. Representative image of the data obtained with the different B-cell lines and primary FL B cells.
- B Size analyse of EVs by Tunable Resistive Pulse Sensing (TRPS). Data are represented as the mean from 6 (B-cell lines) or 4 (purified FL B cells) independent experiments.
- C Quantification of EVs by TRPS after 48 hours of culture of 10^5 B cells.
- D Analysis of EVs protein content by Western Blot. Producing cells were used as a control.
- E Flow cytometry analysis of CellTrace Far Red-dyed EVs uptake by BM-MSC after 6 hours in the presence or not of specific endocytosis inhibitors. Data are represented as the mean \pm SD of 4 independent experiments compared to the control condition (CTRL) arbitrary assigned at 100 %. *** p.value < 0.001.
- F Purified primary FL B cells (n=8) were co-cultured (ratio 4:1) or not with BM-MSC pre-treated or not with FL-derived EVs for 3 days. After 2 days, the percentage of active Caspase-3⁺ CD19/CD20⁺ apoptotic malignant B cells was evaluated and was compared with that of malignant B cells cultured alone, arbitrary assigned at 100 %. * p.value < 0.05; ** p.value < 0.01.

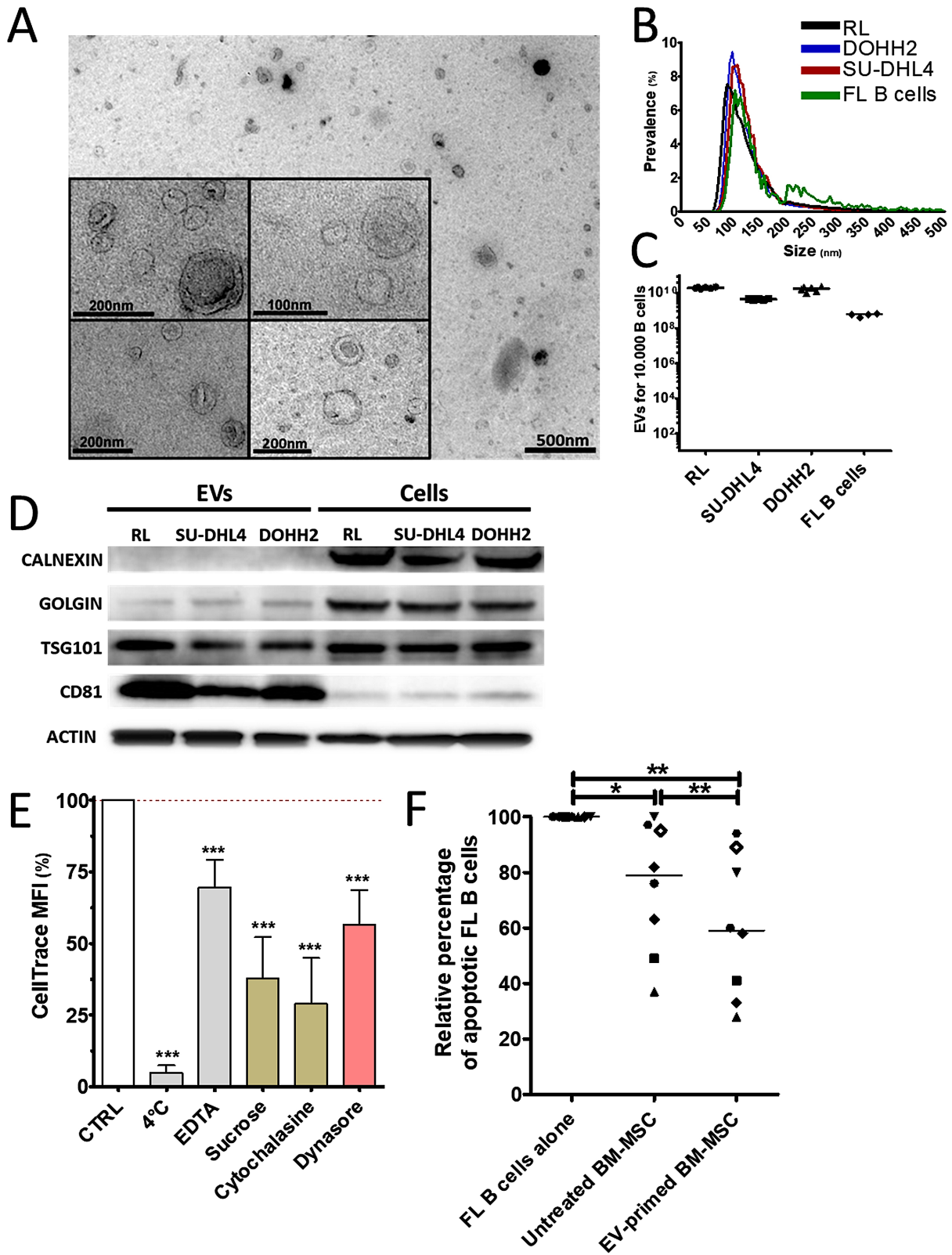


Figure 4.1 – FL B cells produced EVs that are uptake by BM-MSC and trigger their differentiation toward a FL-supportive stroma

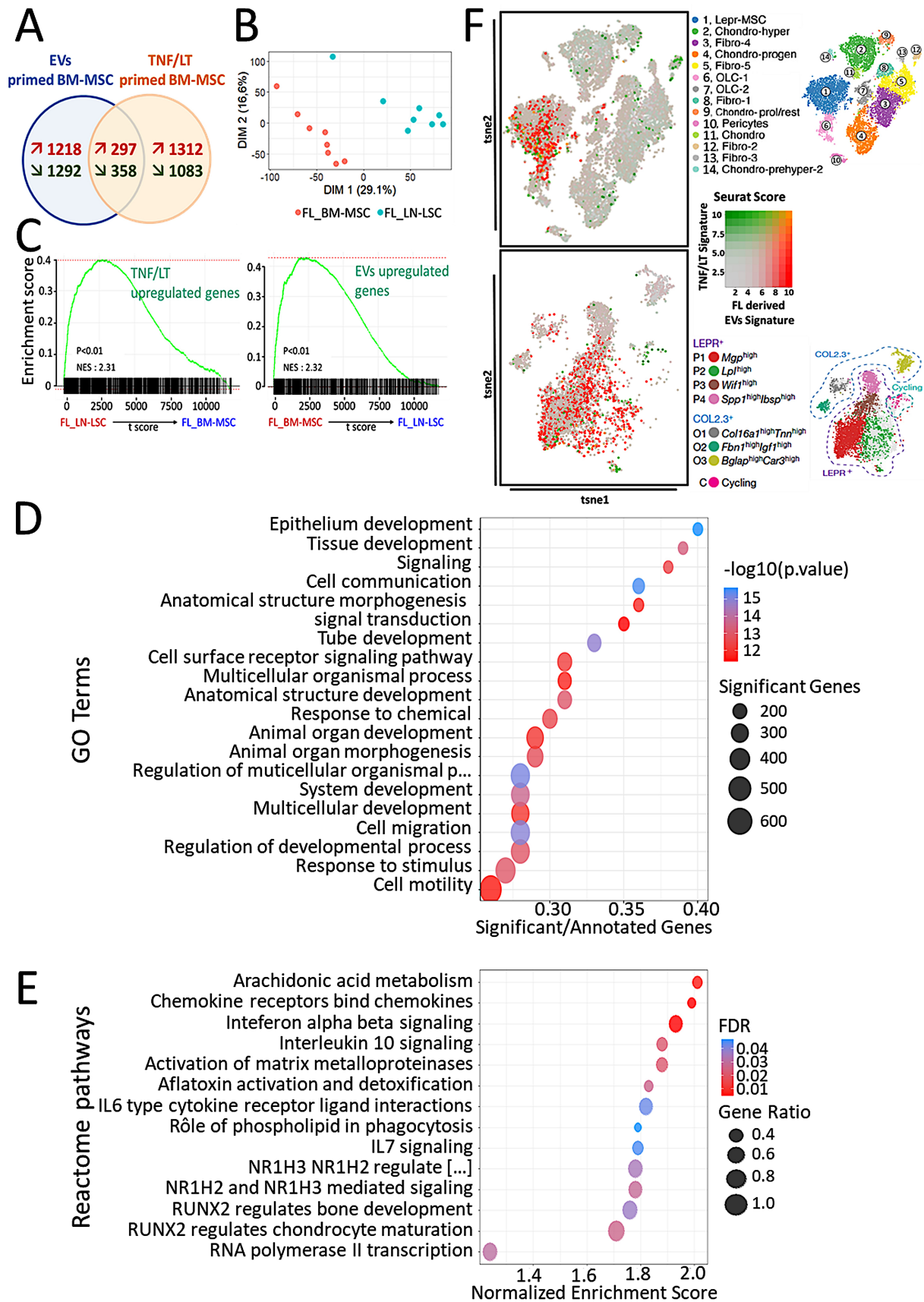


Figure 4.2 – Comparison of the gene expression profile of BM-MSC primed by FL-derived EVs or TNF/LT

Figure 4.2 - Comparison of the gene expression profile of BM-MSC primed by FL-derived EVs or TNF/LT

- A Venn diagram representing the number of genes upregulated and downregulated in BM-MSC (n = 5) by FL-derived EVs versus TNF/LT, as evaluated by RNAseq.
- B Unsupervised principal component analysis (PCA) of Affymetrix GEP of FL-derived BM-MSC (FL_BM-MSC) (n = 8) and FL-derived lymphoid stromal cells (FL_LSC) (n = 8).
- C GSEA enrichment scores for the TNF/LT signature (1312 upregulated genes) and the EVs signature (1218 upregulated genes) between FL_BM-MSC and FL_LSC.
- D Study of the EVs signature using GO term enrichment analysis.
- E Study of the EVs signature using GSEA on REACTOME pathways.
- F Comparison of the EV-primed BM-MSC and the TNF/LT-primed BM-MSC with the murine BM mesenchymal cells recently described by scRNASeq [22, 23]. The initial assignment of the mouse BM stroma cell subsets restricted to the mesenchymal compartments as described in these two studies is indicated in right.

FL-derived EVs and TNF/LT differentially prime BM-MSC towards a FL stroma-like phenotype

The priming of BM-MSC by TNF/LT was shown to trigger a FL-supportive phenotype and FL BM-MSC have been described as ectopically committed towards lymphoid stroma differentiation [4, 17]. We thus decided to compare the GEP of 5 BM-MSC stimulated by FL-derived EVs or TNF/LT, looking for molecular similarities and differences between these two types of induced tumor-promoting stroma. Interestingly, RNAseq analysis revealed a lack of significant overlap between the signatures induced by EVs *versus* TNF/LT (p.value = 1, hypergeometric test; Figure 4.2 A), delineating a specific EV signature (1218 upregulated genes) and a specific TNF/LT signature (1312 upregulated genes) (Supplemental Tables A.2,A.3,A.4). Accordingly, FL-derived EVs did not trigger the nuclear translocation of NF κ B p65 sub-unit in BM-MSC as obtained in response to TNF/LT stimulation (Supplemental Figure A.2). In order to evaluate the biological relevance of these two signatures, we then tested whether they were enriched in FL-infiltrating stromal cells obtained from BM (FL BM-MSC) or LN (FL LN lymphoid stromal cells, FL LN-LSC). For that purpose we examined the GEP of FL BM-MSC (n=8) and FL LN-LSC (n=8) using Affymetrix microarrays. Unsupervised principal component analysis (PCA) performed on all expressed genes adequately segregated the two FL stromal cell subsets (Figure 4.2 B) and we identified 1050 genes specifically upregulated in FL BM-MSC and 874 genes specifically upregulated in FL LN-LSC (Supplemental Table A.5). Interestingly, GSEA revealed that whereas the TNF/LT signature was enriched in FL LN-LSC, in agreement with their localization within heavily infiltrated lymphoid tissues, FL BM-MSC transcriptomic profile was strongly enriched for the EVs signature, raising the hypothesis that FL-derived EVs could contribute to the activation of stromal cells outside the primary LN niches (Figure 4.2 C). To extend these data we took the opportunity of reanalysing our previous GEP cohort of 10 FL BM-MSC, including 6 coming from histologically invaded BM and 4 from histologically non-invaded BM, compared with 6 age-matched HD BM-MSC [17]. First, a PCA performed on the 2389 genes differentially expressed between FL BM-MSC and HD BM-MSC (FDR < 1 %) suggested that BM-MSC obtained from invaded BM could be distinguished from those obtained from non-invaded BM (Supplemental Figure A.3 A). Moreover, the TNF/LT signature, unlike the EV signature, was enriched in BM-MSC in close contact with FL B cells within invaded BM, confirming that the TNF/LT signature, unlike the EV signature, was related to direct contact of BM-MSC with malignant B cells (Supplemental Figure A.3 B).

To further explore the EV signature, we next submitted it to pathway enrichment analysis using Gene Ontology (GO), REACTOME, and MSigDB databases (Figure 4.2 D-E and Supplemental Table A.6,A.7). Whereas the TNF/LT signature was associated to inflammation- and NF- κ B-related pathways (Supplemental Figure A.3 C and Supplemental Table A.7), the EV signature was enriched for cell signaling and cell communication biological processes, cytokine/chemokine signaling, including IL-6, IL-7, and TGF- β , and pathways related to bone and cartilage development. This result prompted us to compare our data to the recently published mouse datasets describing the heterogeneity of steady state BM-MSC [22, 23]. Interestingly, BM-MSC stimulated by FL-derived EVs harboured a GEP close to that of Leptin receptor (Lepr⁺)

MSC and MSC-derived early osteolineage cells (OLC), both reported to be key cell subsets of HSC niche (Figure 4.2 F). Conversely, the signature of TNF/LT primed BM-MSC did not match to a specific mouse BM stromal cell subset. Altogether, these data demonstrated that FL-derived EVs trigger a specific phenotypes in HD BM-MSC, sharing features with FL-infiltrating stromal cells and HSC stromal niche.

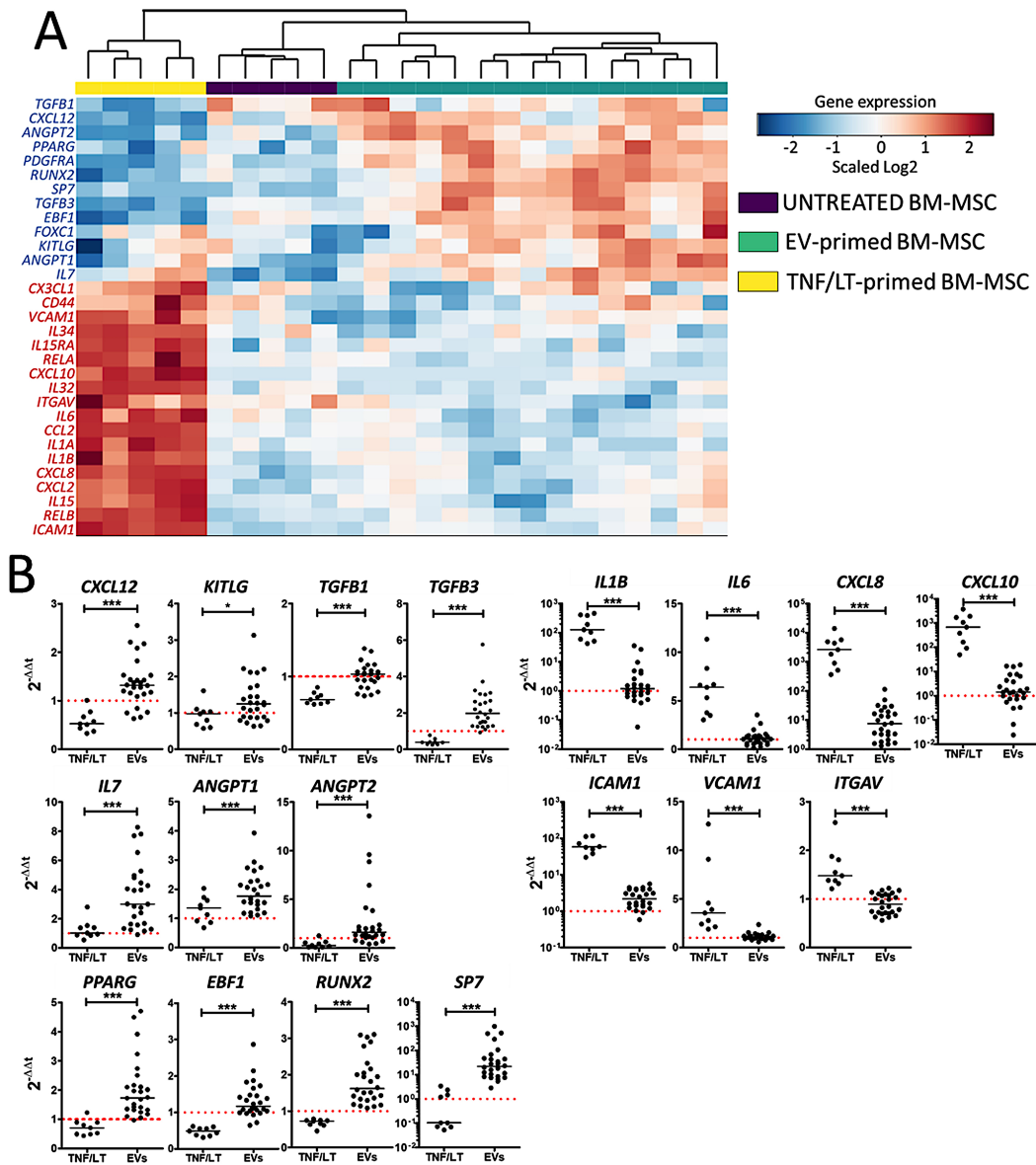


Figure 4.3 – Hematopoietic stem cell niche signature is enriched in EV-primed BM-MSC

A Hierarchical clustering of untreated, TNF/LT primed, and EV-primed BM-MSC on selected differentially expressed genes as evaluated by RNAseq. The relative level of gene expression is depicted according to the shown colour scale.

B qPCR validation of the RNAseq data on BM-MSC treated by FL-derived EV (n = 27) and TNF/LT (n = 9). Results are expressed as the fold change compared to untreated BM-MSC assigned at 1 (red dotted line). * p.value < 0.05, *** p.value < 0.001.

BM-MSC stimulated by FL-derived EVs upregulated genes of HSC and FL BM niche

Detailed analysis of EV-primed BM-MSC signature highlighted all the master genes involved in HSC maintenance and regulation. In particular, *CXCL12*, Angiopoietin-1 (*ANGPT1*) and -2 (*ANGPT2*), and *KITLG/SCF* were upregulated by FL-derived EVs, similarly to *IL7*, a key factor of early commitment towards B-cell lineage, recently shown to be co-expressed in perisinusoidal cells with *CXCL12* and *KITLG/SCF* [24] (Figure 4.3 A). Apart from these functional markers, FL-derived EVs did not trigger the classical markers of MSC compartment, such as *LEPR*, *NES*, *NG2*, or *CD200* [22] but upregulated markers of osteolineage differentiation including *RUNX2*, the master regulator transcription factor controlling the commitment of MSC to OLC [25], and *SP7*, its downstream target, which are together required for osteolineage differentiation. The lack of induction of mature OLC markers, including *BGLAP*, *ALPL*, or *SPP1*, argued for an osteo-primed MSC stage rather than a full osteoblastic differentiation. In agreement, the adipogenic marker *PPARG* was also upregulated in response to stimulation by FL-derived EVs, generating a phenotype close to that of the *Lepr*⁺ cells of HSC niche that coexpress a unique combination of adipogenic and osteogenic transcription factors [26]. Finally, both *FOXC1* and *EBF1*, the two transcription factors essential for the formation and maintenance of HSC niche and the inhibition of full adipocyte and osteoblast differentiation [27, 28], were upregulated by FL-derived EVs in BM-MSC. Collectively, EVs-primed BM-MSC expressed the specific panel of transcription factors, cytokines, and chemokines previously reported in HSC stromal cell niches. Conversely, the TNF/LT-induced signature was associated with a decreased expression of *CXCL12*, *ANGPT2*, and *RUNX2* together with an upregulation of inflammatory cytokines, including *IL1A*, *IL1B*, *IL6*, *IL15*, inflammatory chemokines, such as *CCL2*, *CXCL8*, *CXCL10*, *CX3CL1*, and adhesion molecules *ICAM1*, *VCAM1*, and *ITGAV* (Figure 4.3 A). Of note, TGF- β signaling has been identified in regulating HSC quiescence in BM niche and both *TGFB1* and *TGFB3* were significantly upregulated in EV-primed versus TNF/LT-primed BM-MSC. All these data were confirmed by qPCR in BM-MSC treated by TNF/LT (n = 9) versus FL-derived EVs (n = 27) (Figure 4.3 B).

To evaluate the relevance of these observations for FL BM niche, we stimulated BM-MSC with EVs isolated from BM plasma of FL patients (n = 13) versus age-matched HD (n = 6). Interestingly, the hematopoietic cytokines *CXCL12*, *ANGPT1*, *TGFB3*, and *IL7*, as well as the master regulators of HSC niche formation *EBF1* and *FOXC1* were significantly induced by EVs obtained from FL BM compared to HD BM, suggesting that the polarization process observed *in vitro* could take place within FL BM niches (Figure 4.4 A). In addition, whereas the level of IL-7 and TGF- β 3 remained below the quantification level in all BM plasma tested, we could extend our previous demonstration of the upregulation of *CXCL12* within FL BM niche [5] and identified a significant increase of Angiopoietin-1 and TGF- β 1 levels in FL BM plasma (Figure 4.4 B). As a whole these data suggest that FL-derived EVs could contribute to the activation of BM FL stromal niche.

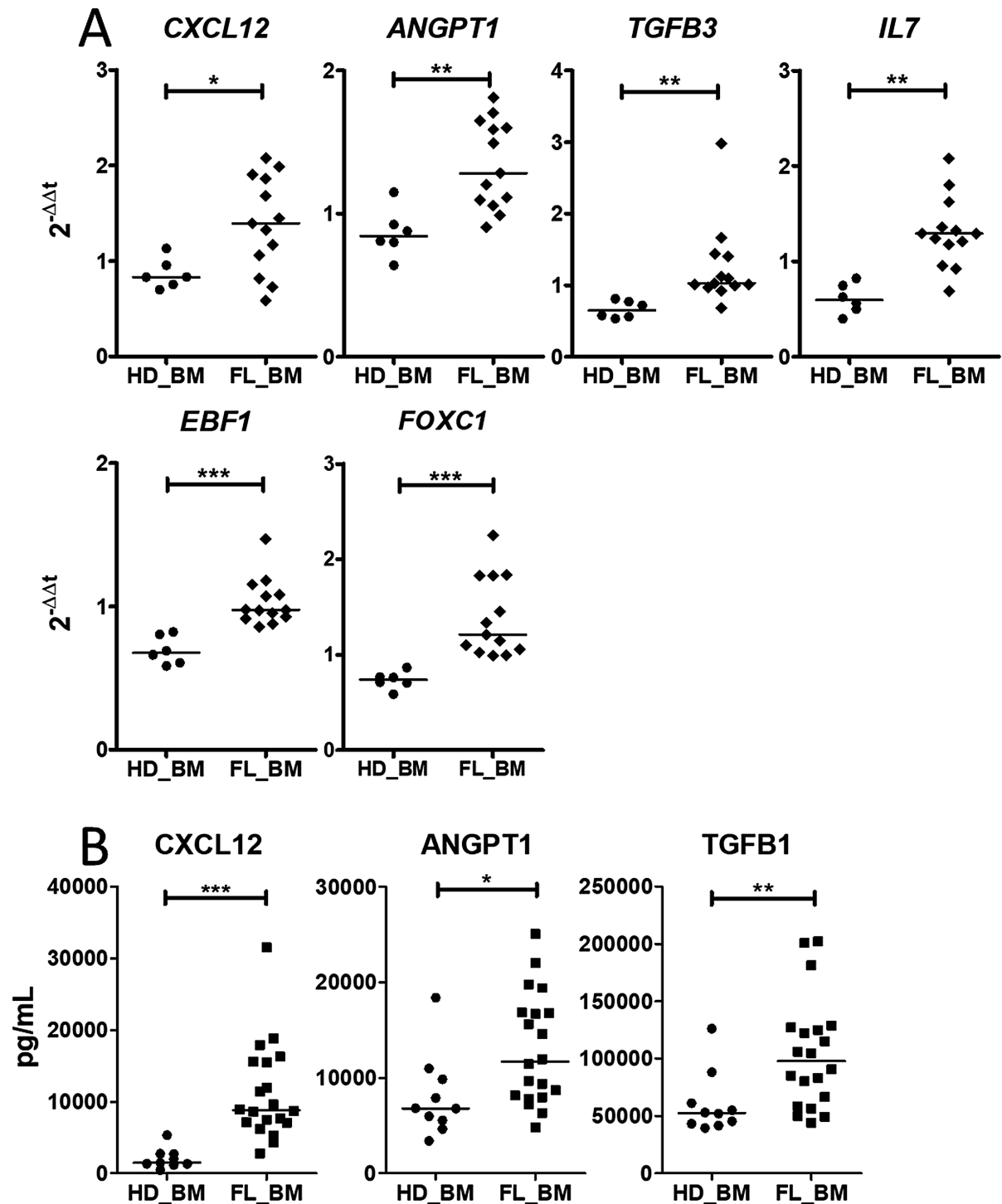


Figure 4.4 – Characterization of the phenotype of BM-MSCs treated by EVs purified from FL BM plasma
 A qPCR of BM-MSCs treated with by EVs from BM plasma of healthy donor (n=6) and FL patients (n=13). Results expressed as fold change of untreated BM-MSCs. * p.value < 0.05, ** p.value < 0.01
 B Luminex assay on BM plasma from HD BM (n=10) and FL BM (n=20). p.value < 0.05, ** p.value < 0.01, *** p.value < 0.001

BM FL B cells specifically interact with BM-MSCs primed by FL-derived EVs

Having demonstrated that LN and BM stromal cells from FL patients displayed different GEP, enriched for TNF/LT *versus* EVs signatures respectively, we wondered whether FL B cells

purified from LN *versus* BM also exhibited specific molecular features. For that purpose, we analyzed the transcriptome of sorted CD20^{hi}CD44^{lo}CD38^{pos}IgD^{neg}CD138^{neg}CD34^{neg} B cells obtained from invaded LN (n = 10) and BM (n = 5) that included more than 95 % malignant FL B cells (data not shown). The first parameter impacting FL B-cell GEP was the inter-individual variability, as highlighted by the close relationship between autologous LN and BM B cells in unsupervised global gene expression Pearson correlation (Figure 4.5 A), indicating a major role of the genetic landscape in the phenotype of malignant B cells. We then applied an unsupervised weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) to identify transcriptional modules of co-expressed genes and evaluate whether they were related to FL B cell origin. The coexpression network constructed by using the WGCNA algorithm allowed us to identify 17 distinct gene modules (Supplemental Figure A.4 A). We then determined whether the module eigengenes were significantly different in BM *versus* LN FL B cells (Supplemental Figure A.4 B). Two modules (Blue module 1 and Brown module 2) were significantly associated with a FL B-cell origin and the top 10 GO terms associated with both of them highlighted a downregulation of genes involved in cell cycle and fatty acid metabolism in BM FL B cells, indicating that interacting with a different microenvironment impacted FL B cell profile (Figure 4.5 B). We next identified the 595 differentially expressed genes between LN and BM FL B cells and revealed by GSEA that BM FL B cell GEP reflected a reduced proliferation and active metabolism (Figure 4.5 C-E). In agreement, BM FL B cells overexpressed the antiproliferative genes *BTG1*, previously involved in T-cell and HSC quiescence [29, 30], *CKAP4*, and *LZTS354*, but also *Dysadherin/FXYD5*, a molecule involved in drug resistance and cell motility in cancer stem cells [31] (Supplemental Table A.8). Finally, we confirmed by qPCR the lower expression of *MKI67* and *CDK1* in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Figure 4.5 E).

Given the specific similarities between EVs-primed BM-MSc and BM FL stroma, we then evaluated the impact of EVs-primed BM-MSc on primary FL B cells purified from invaded LN, compared to TNF/LT-primed BM-MSc as a reference of lymphoid-committed stromal cells (Figure 4.6 A). Interestingly, FL B cells cocultured with EVs-primed BM-MSc exhibited a decreased expression of CD86 and a lower rate of proliferation, without difference in cell survival compared to coculture with TNF/LT-derived BM-MSc (data not shown). Finally, based on our two FL-supportive stromal cell signatures and on the list of genes upregulated in BM and FL B cells compared to normal centrocytes [32] (Supplemental Table A.8), we next applied the new computational method NicheNet [33] to delineate the specific interactions underlying the crosstalk between FL B cells and stromal cells, defining stromal cells as sender cells and B cells as receiver cells (Figure 4.6 B). Using this strategy, we highlighted, as expected, CXCL12, and TGF β 3 at the specific interface between BM FL B cells and EV-primed BM-MSc and we also identified several members of the Eph/Ephrin receptor family known to mediate cell-cell signals in a variety of physiological contexts. Conversely, the crosstalk between LN FL B cells and TNF/LT-primed BM-MSc specifically involved IL-6, IL-15, and TNFSF13B/BAFF pathways.

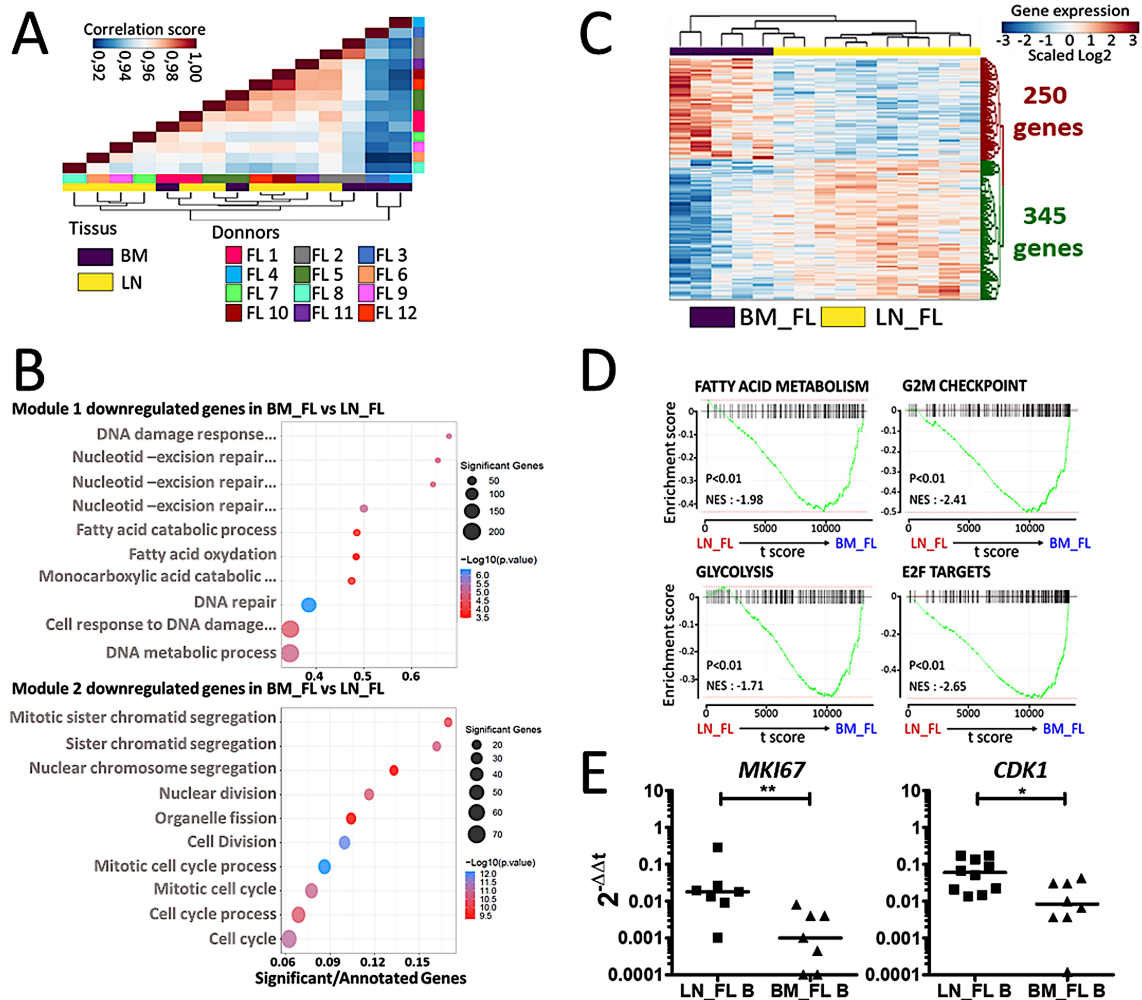


Figure 4.5 – Characterization of BM FL B cell phenotype

A Unsupervised Pearson correlation clustering on all expressed genes in purified FL B cells from LN (n = 10) and BM (n = 5), including 3 paired BM/LN samples (FL1, FL2, and FL5)

B List of the Top10 GO terms associated with the two modules identified as correlated with the tissue origin of FL B cells by weighted gene co-expression network analysis (WGCNA).

C Heatmap of the differentially expressed genes between BM FL B cells and LN FL B cells (p.value < 0.01)

D GSEA analysis of the MSigDB hallmark pathways comparing BM FL B cells and LN FL B cells.

E qPCR validation of the downregulation of *MKI67* and *CDK1* in BM FL B cells (n = 7) compared to LN FL B cells (n = 10).

Results are represented in arbitrary units obtained by assigning the value of 1 to a pool of PBMC. * p.value < 0.05, ** p.value < 0.01.

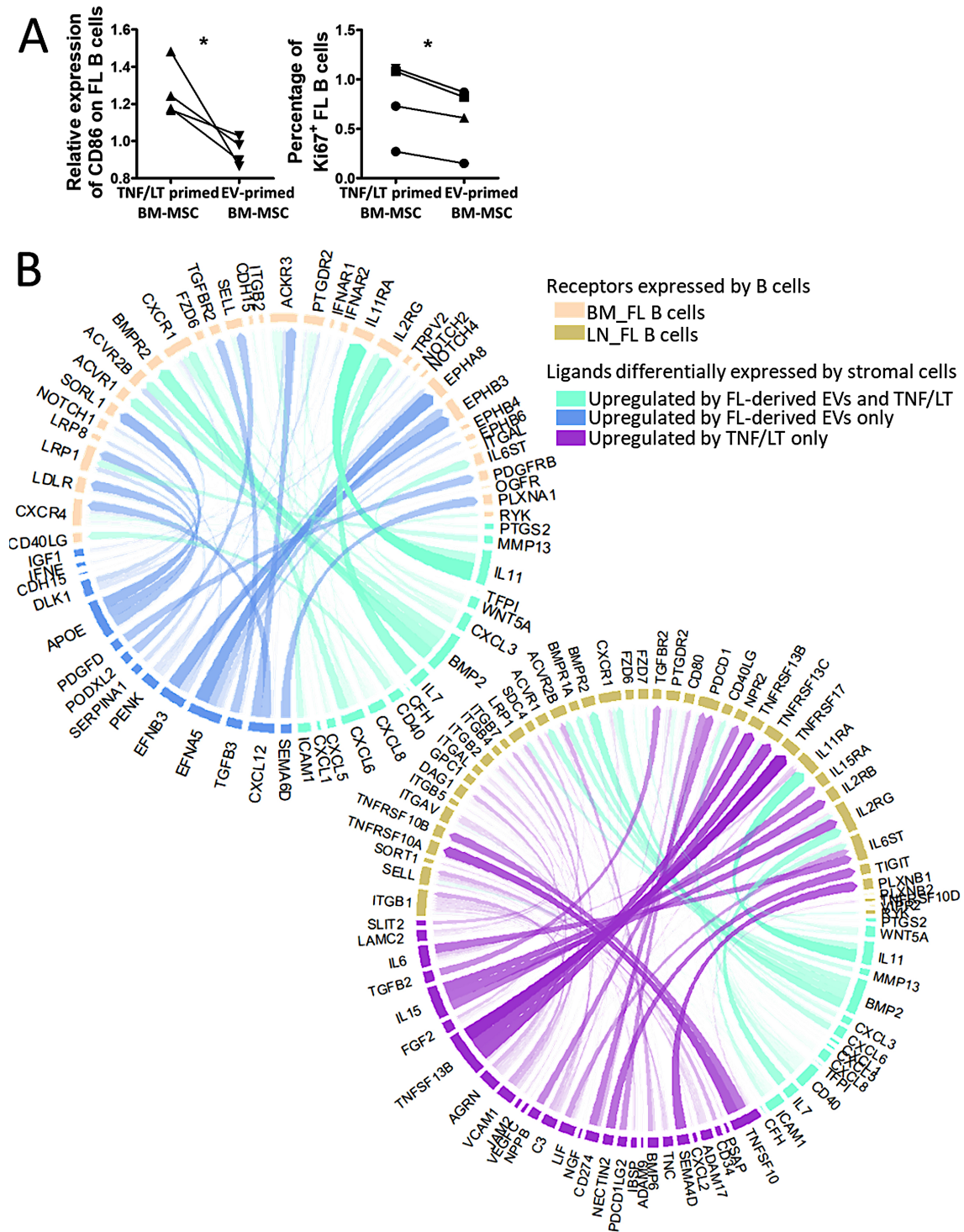


Figure 4.6 – Characterization of BM FL B cell interaction with stromal cells

A Purified FL B cells (n=4) were co-cultured with BM-MSC pre-treated by TNF/LT or FL-derived EVs for 3 days. At day 3, CD19/CD20⁺ viable B cells were analyzed by flow cytometry for CD86 membrane expression (left, expressed as a ratio of mean fluorescence intensity compared to B cells co-cultured on untreated BM-MSC) and Ki67 nuclear expression (right, expressed as a percentage of stained B cells). B Circos plots showing predicted interactions between BM-MSC defined as sender cells and FL B cells defined as receiver cells based on the genes enriched in the EV signature and/or the TNF/LT signature compared to untreated BM-MSC and on the genes enriched in BM FL B cells (left) or LN FL B cells (right) compared to normal centrocytes.

Discussion

Despite its indolent clinical presentation, FL is characterized by a frequent BM infiltration by malignant B cells displaying BM-specific phenotypic and genetic features, associated with an alteration of the local immune and stromal microenvironment, supporting a key role for bidirectional interactions between FL cells and their surrounding medullar niche [14–16]. Interestingly, the specific gene signature of FL BM stromal cells was initially identified as independent of the infiltration extend [17] suggesting additional mechanisms of stroma polarization besides direct cell-cell contact. Several reports have demonstrated that EVs released by malignant cells from primary solid tumor can modify distal sites, including the BM, to promote metastasis [34, 35]. In the current study we thus explored the relationship between FL BM stroma and FL BM B-cell features and how FL-derived EVs could contribute to the commitment of BM-MSc towards a lymphoma-supportive stroma.

We first demonstrated that FL-derived EVs strongly modified the GEP of BM-MSc, triggering an upregulation of HSC niche factors, including CXCL12. Such induction of CXCL12 in the BM stroma by tumor EVs has been recently described in prostate cancers and was shown to be dependent on the upregulation of HIF-1 α [35], which is also induced in BM-MSc by FL-derived EVs (Supplemental Table A.2 and data not shown). CXCL12 supports FL B cell migration, adhesion, and survival [5], and could thus be involved in the homing and growth of BM FL B cells. Of note FL-derived EVs also trigger angiopoietin-1 in BM-MSc and we confirmed its increased amount in FL BM plasma. In the context of myeloid neoplasms tumor-EVs repress angiopoietin-1 expression [36], demonstrating that supportive stroma phenotypes are tumor-specific. Collectively, the aberrant expression of hematopoietic niche factors in FL BM could contribute to the deregulated hematopoiesis described in patients with mature B-cell malignancies [37] even in the absence of detectable BM involvement. Importantly, EVs could also have an impact on the immune compartments of tumor microenvironment. In particular, tumor-derived EVs have been involved in the polarization of tumor-associated macrophages (TAM) in colorectal cancer [38], Waldenström macroglobulinemia [39], but also in diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL), the most frequent aggressive B-cell lymphoma, in which EV-primed macrophages were shown to sustain malignant B-cell proliferation and migration [40]. Given the key role of TAM in FL pathogenesis it would be interesting to evaluate how FL-derived EVs contribute to their reprogramming. Finally, we cannot exclude that tumor EVs could directly favor malignant B-cell growth through the delivery of FL B-cell growth factors, as suggested for the activity of IL-31, which is delivered to FL B cells through paracrine/autocrine loops involving FL-derived EVs [41].

EVs from Hodgkin lymphomas promote a proinflammatory and proangiogenic NF- κ B dependent phenotype in fibroblasts [42]. Conversely, stroma reprogramming by FL-derived EVs seems to be NF- κ B independent and is not associated with activation of inflammatory pathways. However, malignant FL B cells could also directly affect the phenotype and function of infiltrating stromal cells, and the release of TNF/LT by tumor B cells has been involved in the upregulation of CCL2 and IL-8 in BM and LN FL stroma [17, 18]. The net effect of EVs *versus* direct contact with tumor cells on the phenotype of FL stromal cells probably depend both on

the tumor site, *i.e.* primary LN *versus* distant BM, and the kinetic of lymphoma evolution, with an increase of BM involvement in more advanced stage of the disease. Of note, when BM-MSC were treated by a combination of TNF/LT and FL-derived EVs, CXCL12 was downregulated indicating a dominant effect of the contact with B cells (data not shown), thus explaining the discrepancy between BM and LN stroma phenotypes. Besides malignant B cells, FL tumor microenvironment could contribute to FL stroma polarization. This is in particular the case for FL-infiltrating TFH that overexpress IL-4 and promote CXCL12 expression in FL LN stromal cells [5]. Interestingly, stimulation of BM-MSC by FL-derived EVs induced an upregulation of *IL4R*, *STAT6*, and *CD40* (Supplemental Figure A.5) all involved in the response to IL-4- and CD40L-expressing T cells. Importantly, very few T cells with a full TFH phenotype could be detected in FL BM and CD4/CD8 ratio was found increased only in heavily involved BM whereas the level of CXCL12 is already increased in non-involved BM plasma. These data suggested that EVs could contribute to CXCL12 upregulation in the absence of direct contact with malignant B cells but could then synergize with IL-4 produced by infiltrating T cells admixed with FL B cells.

FL BM-MSC support malignant B cells with a lower proliferation rate than LN FL B cells [10]. In the current study we provide the first characterization of BM FL B cell GEP and confirmed their quiescent phenotype, associated with the upregulation of the antiproliferative gene *BTG1*. Interestingly, a *BTG1*^{hi} phenotype was recently associated with a good prognosis in aggressive DLBCL [43], in association with a decreased cell cycle, confirming a role for *BTG1* in the regulation of cell proliferation in GC-derived B-cell lymphomas. The analysis of the interactome between BM FL B cells and EVs-primed BM-MSC highlights not only CXCL12 but also Eph/ephrin pathway. Silencing EphA7 receptor, a decoy receptor blocking Eph signaling, has been shown to drive lymphoma development in a murine FL model [44], suggesting that ephrin-dependant activation could have a protumoral activity in FL.

Our study suggests that FL-derived EVs should be considered as putative mediators of BM stroma polarization. Moreover, EVs released by lymphoma B cells were already demonstrated to bound therapeutic anti-CD20 antibodies, protecting malignant cells from antibody attack [45]. In this context, the blockade of EV release was proposed as clinically relevant to restore sensitivity to immunotherapy. Whether FL pathogenesis might be also influenced by EVs released by the tumor microenvironment, as previously reported for other hematopoietic malignancies [46], remains to be elucidated. Besides the mechanism of BM stroma reprogramming, BM forms a survival niche supporting resistance to treatment and inducing LN relapses [12] in FL, supporting the clinical interest of targeting the crosstalk between BM-MSC and malignant B cells either through the inhibition of stroma-derived B-cell growth factors or through the mobilization of FL B cells outside their supportive BM niche.

Patients, materials and methods

Patients and samples

The research protocol was conducted under French legal guidelines and was approved by the local ethics committee. LN and BM aspirates were obtained from patients with FL at diagnosis and BM were also collected from patients undergoing cardiac surgery. BM plasma were collected by centrifugation and frozen at -80°C until use. *Ex vivo*-expanded BM-MSC and LN-derived lymphoid stromal cells (LN-LSC) were obtained as previously described [4, 17, 47]. The GEP of BM-MSC and LN-LSC was studied at the end of passage 1 and BM-MSC were used at passages 2 to 3 for functional studies. For functional studies, primary malignant FL B cells were purified from FL LN using the B-cell isolation kit II (Miltenyi Biotec). For GEP, $\text{CD20}^{\text{hi}}\text{CD44}^{\text{lo}}\text{CD38}^{\text{+}}\text{IgD}^{\text{-}}\text{CD138}^{\text{-}}\text{CD34}^{\text{-}}$ viable FL B cells were sorted from LN and invaded BM using a FACSAria (BD Biosciences). GC-derived lymphoma B-cell lines RL, SUDHL4, and DOHH2 were obtained from the DSMZ and were maintained in RPMI1640 supplemented with 7% fetal calf serum (FSC, Gibco) depleted from residual EVs by filtering at 200 nm followed by a 16 hours ultracentrifugation at 100 000 g. The genetic identity of the cell lines, and the absence of mycoplasma contamination were regularly tested.

EV purification

All the experiments related to EV purification and characterization were performed according to the *Minimal information for the studies of extracellular vesicles guideline* of the International Society for Extracellular Vesicles [48]. B-cell lines and primary FL B cells were seeded at 10×10^6 cells/mL in RPMI1640-7% EV-depleted FCS for 2 days. EVs were isolated from cell culture media or BM plasma by differential ultracentrifugation adapted from previously described methods [49] on an Avanti J-30i centrifuge (Beckman Coulter). For culture supernatants, we first performed two regular centrifugations of 5 min at 800 g and 15 min at 2735 g to discard cells and cells debris. The supernatant was then ultracentrifuged 90 min at 100 000 g and the resulting pellet was suspended in PBS before a second ultracentrifugation of 90 min at 100 000 g. The pellet was finally suspended in fresh PBS and centrifuged 5 min at 6000 g to remove the remaining cell debris and EV aggregates. The supernatant containing isolated EVs was finally frozen at -80°C . EVs obtained from malignant B cell cultures were quantified by flow cytometry (Cytotflex, Beckman Coulter) as the concentration of Annexin V (Tau Technologies BV) positive events in a 100 to 900 nm size region determined by a mix of Megamix-Plus FSC and Megamix-Plus SSC (Biocytex). For FL and HD BM plasma, 150 μL of plasma was diluted in 1 mL PBS and then ultracentrifuged twice 90 min at 100 000 g. The pellet was suspended in 20 μL fresh PBS and immediately used for BM-MSC stimulation.

EV characterization

The transmission electron microscopy (TEM) of EVs was performed as previously published [49]. Briefly, freshly isolated EVs were fixed in 2% PFA and adsorbed on Formvar-carbon

coated grids and then rinsed with TBS. The adsorbed grids were fixed for 5 min on 1 % glutaraldehyde solution, washed several times in distilled water, transferred to an uranyl-oxalate solution for 5 min and then to a mixture of 4 % uranyl-acetate and 2 % methyl cellulose for 10 min. After blotting and air-drying, the grids were visualized on JEOL MET1400 operating at 120 kV (JEOL). The size distribution and concentration of EVs were studied by Tunable Resistive Pulse Sensing (TRPS) on a qNano analyzer (Izon Science) on both NP300 and NP150 nanopores after filtration at 800 nm and 200 nm respectively. Analysis of EV protein content was performed by Western blot. EVs and EV-producing cells were lysed in RIPA buffer (Thermo Scientific) before centrifugation at 14 000 g 20 min and quantification of the proteins by Bradford assay (Thermo Scientific). 10 µg proteins separated by NuPAGE (4 – 12 % Bis-Tris gel, Invitrogen) were then transferred onto nitrocellulose membranes (Invitrogen) that were probed with specific antibodies against Golgin 97, Calnexin (Invitrogen), TSG101, CD81 (Life Technologies), and β -actin (Sigma Aldrich). Proteins of interest were detected and quantified on a G:BOX device (Syngene) with appropriate HRP-conjugated secondary antibodies (Invitrogen) and visualized with the Pierce ECL Plus Western blotting substrate (Thermo Scientific).

EV uptake by BM-MSC

To validate EV uptake by BM-MSC, EVs were dyed using 1.5 µM CellTrace Far Red, 5 µM CellTrace Violet (Life Technologies), or shame dyed with PBS during 30 min at 37 °C. Dyed EVs were then washed by Size Exclusion Chromatography (SEC) on a Sepharose CL2-B column (GE Healthcare Life Sciences) followed by an ultracentrifugation of 90 min at 100.000 g. For confocal microscopy, CellTrace Violet-dyed EVs were added to BM-MSC for 3 days before imaging with CellMask Deep Red (Thermo Scientific) to dye cell membranes, and SytoxGreen (Life Technologies) as nuclear counterstaining. Finally, slides were analyzed by confocal microscopy on a SP8 (Leica Microsystems). ImageJ software was used for image analysis. For flow cytometry, CellTrace Far Red-dyed EVs were added to BM-MSC for 6 hours before analyzing the mean fluorescence intensity (MFI). When indicated, inhibitors of endocytosis, including 450 mM sucrose, 2 mM EDTA, 20 µM Cytochalasin D, and 50 µM Dynasore (Sigma Aldrich) or DMSO as a control vehicle, were used to treat BM-MSC 30 minutes before adding dyed-EVs.

Analysis of NF- κ B p65 nuclear translocation

NF κ B p65 subunit translocation in BM-MSC was evaluated in immunofluorescence by confocal microscopy on a SP5 (Leica Microsystems) after 1 to 24 hours of stimulation by TNF/LT or FL-derived EVs. After 15 min of methanol fixation and permeabilization at –20 °C cells were incubated with PBS 2 % Bovine Serum Albumine (BSA; Sigma Aldrich) and 2 % Donkey Serum (DS; SigmaAldrich) for at least 1 hour at Room Temperature (RT). Then cells were stained by anti-NF κ B p65 subunit (1/400, Cell Signaling) for 3 hours at RT and, after wash, with secondary donkey anti-rabbit IgG (1/500, Jackson ImmunoResearch) for 1 hour at RT. Final nuclei were counterstained with Sytox blue (1/1000, Invitrogen).

Evaluation of FL-supportive activity of BM-MSC

BM-MSC were stimulated either by a combination of 10 ng/mL TNF and 100 ng/mL LT (R&D Systems) or by FL-derived EVs (ratio of 10 000 EVs/1 BM-MSC) for 3 days. Purified FL B cells were cultured alone or in the presence of untreated, EV-primed, or TNF/LT-primed BM-MSC at a ratio of 4 :1 in RPMI-7 % EV-depleted FCS. At the end of the culture, CD19/CD20⁺CD105⁻ FL B cells were analyzed by flow cytometry using PECy7 anti-CD20, PECy7 anti-CD19, and APC anti-CD105 monoclonal antibodies (mAbs, Beckman Coulter). Apoptosis was measured using PE anti-active caspase-3 mAb and cytofix/cytoperm kit (Becton Dickinson). FL B-cell activation was studied by staining with PE-CF594 anti-CD86 mAb (Becton Dickison) before permeabilization (Fix and Perm kit, Invitrogen) and staining by FITC anti-Ki67 mAb (Dako).

Cytokine quantification

ANGPT1, TGF β 1 (R&D Systems), and CXCL12 (Merck Millipore) were quantified on BM plasma obtained from HD and FL patients by Luminex technology.

Study of BM-MSC GEP by RNAseq

RNA was extracted from 5 untreated, EV-primed, and TNF/LT primed BM-MSC using NucleoSpin RNA Kit (Macherey-Nagel). The purity and integrity of RNA were checked with the Bioanalyzer 2100 (Agilent). All samples used for RNAseq experiments displayed an RNA integrity number > 9. The RNA-seq libraries were sequenced with 2x100 bp paired reads on the Illumina HiSeq sequencer generating more of 50 million reads per sample with > 90 % of sequences achieving > Q30 Phred quality scores. Raw sequencing read data was checked and visualized for quality using FastQC (v0.11.5) [50]. Reads were aligned to the reference genome GRCh38 release 90 using STAR (v2.5.2)[51] with the following parameters (`-outFilterMultimapNmax 1 -outFilterMismatchNmax 2 -outFilterIntronMotifs RemoveNoncanonicalUnannotated -outSAMtype BAM SortedByCoordinate -quantMode Transcriptome-SAM GeneCounts`). Read summarization, gene and transcripts counts were performed using the featureCounts (v1.5.0) [52] tool with the following parameters for gene counts (`featureCounts -t exon -g gene_id -p -s 0 -a Homo_sapiens.GRCh38.90.chr.gtf`) and the following parameters for transcripts counts (`featureCounts -t exon -g transcript_id -p -s 0 -a Homo_sapiens.GRCh38.90.chr.gtf`). Differential gene expression was analyzed using the DESeq2 algorithm [53]. Significant genes were defined using a Wald test (p .value < 0.01) after adjustment for false discovery by Bonferroni correction.

GEP analysis of Affymetrix microarrays

RNA was extracted from 8 FL BM-MSC, 8 FL LN-LSC, 5 BM FL B cells, and 10 LN FL B cells using Qiazol lysis with DNase treatment (Qiagen) and RNA purity and integrity was checked using the Bioanalyzer 2100 before analysis on GeneChip HG-U133 Plus 2.0 oligonucleotide microarrays (Affymetrix). The probe level intensities were background adjusted and quantile

normalized using the Robust Multiarray Analysis (RMA) method [54, 55]. Probeset annotations were obtained from R packages AnnotationDbi (v1.44.0) and hgu133plus2 (v3.2.3) [56, 57]. When multiple probesets mapped to the same Entrez Gene ID, the probeset with the highest score from R package Jetset [58] (v3.4.0) was selected, if no score was available the probeset with the better mean was kept. Filtering was performed by exclusion of probesets with intensity below the background threshold and/or without a gene symbol assignment. We evaluated differences in RNA expression by the empirical Bayes method [59] (eBayes) from the limma R/Bioconductor package [60] (v3.38.3). The reanalyze of the GEP of our previous cohort of 10 FL BM-MSK, including 6 coming from histologically invaded BM and 4 from histologically non-invaded BM, compared with 6 age-matched HD BM-MSK [17] was performed similarly. Significant genes were defined as $p.value < 0.01$ after adjustment for false discovery by Bonferroni correction. For the comparison of BM FL B cells and LN FL B cells, significant genes were defined using a non-adjusted $p.value < 0.01$.

Data availability

All the GEP data, obtained or used in this study, are available under GEO accession numbers reported in the Supplemental Table A.1.

Validation of differentially expressed genes by qPCR

In order to confirm the differential gene expression in in BM-MSK, cDNA were obtained using the Fluidigm reverse transcription Master Mix and were then preamplified for 14 cycles in the presence of Pre-Amp Master Mix and pooled Taqman assay mix (Fluidigm). Gene expression was then measured with the TaqMan Gene Expression Master Mix on a 48.48 Dynamic Array IFC (Fluidigm). The relative quantification in gene expression was determined using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method [61] with *EIF2B1* as housekeeping gene and untreated BM-MSK as a calibrator. In order to confirm the gene expression level in FL B cells, cDNA were generated using Superscript II reverse transcriptase (Invitrogen) and gene expression was measured using the TaqMan universal master mix and assays-on-demand from Applied Biosystems on a StepOne-Plus instrument. *ABL1* and *HPRT1* were used as housekeeping genes and a mix of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) as a calibrator.

Weighted Gene Correlation network analysis (WGCNA)

We used the Weighted Gene Correlation network analysis (WGCNA) R package [62, 63] (v1.69) to identify modules of co-expressed genes among the 15 samples of FL B cells studied using Affymetrix microarrays. For this analysis, we retained the top 75 % most variable genes. The network was constructed by Pearson correlation considering a soft threshold power(β) of 10 identified with the function Pick Soft Threshold to avoid the selection of an arbitrary cut-off. Then, a topological overlap metric (TOM) matrix was derived from the gene expression matrix and the dissimilarity of TOM was calculated. Hierarchical clustering tree was created, and modules were generated by the dynamic tree cut method, with a minimum module size of 100

and a deepSplit of 2. Each module was marked by a color. To reduce the module numbers, module with a similarity of more than 75% were merged with the MergedModule function and only 17 modules were then used for subsequent analysis, ranging from 165 genes to 4052 genes. The module eigengenes (ME), defined as the principal component of each module and summarizing the GEP of these modules, were then assigned to each cell type and visualized as a boxplot. To determine if coexpression modules were associated with LN or BM FL B cells, we performed Mann-Whitney test or t-test depending on the results of the Shapiro-Wilk normality test.

Geneset and biological pathway enrichment analysis

Genes were ranked according to the Wald or eBayes tests t statistic and GeneSet Enrichment Analysis (GSEA) were performed with the R package fgsea [64] (v1.8.0). GSEA preRanked analysis was used to identify whether the genes upregulated in EV or TNF/LT signatures were associated with gene expression differences between FL BM-MSC and FL LN-LSC or between invaded FL BM-MSC and non-invaded FL BM-MSC. Moreover, GSEA preRanked was used to explore MySigdb HALLMARK pathways and REACTOME pathways databases.

GO terms enrichment was computed with the topGO [65] R package (v2.34.0), following the default algorithm and using the Fisher's exact test p.value to sort the enriched pathways. This analysis was performed on the 1515 significant upregulated genes in EV-primed BM-MSC and on the genes belonging to the significant WGCNA modules.

Analysis of the similarities between BM-MSC GEP and mouse scRNAseq data

Processed single cell RNA-seq data from mouse bone marrow stromal cells were downloaded from the Broad Institute single cell portal (dataset 1, <http://singlecell.broadinstitute.org>) [22] and the BioTuring Single-cell Browser (dataset 2, <http://bioturing.com>) [23]. Endothelial cells (EC-sinusoidal, EC-arteriolar, and EC-arterial clusters) were discarded from dataset 1 in order to retain only mesenchymal cells. Cells from mice exposed to fluorouracil were discarded from dataset 2 to retain only cells from mice at a steady state. Genes upregulated in human EV-primed or TNF/LT-primed BM-MSC RNAseq data were used as signatures for gene set scoring. Gene names were converted to their mouse equivalent with a home-made R script and the homologene package [66] (v1.4.68). Signature scores were computed with the AdModuleScore function of the Seurat package [67] (v3.1.5). This function calculates for each individual cell the average expression of each gene signature, subtracted by the aggregated expression of control gene sets. All the analyzed genes are binned into 25 bins based on their averaged expression, and for each gene of the gene signature, 100 control genes are randomly selected from the same bin as the gene. For each gene signature, cell scores were visualized on t-SNE plots using the FeaturePlot function of the Seurat package.

Analysis of the interactome between FL B cells and stromal cells

Interactome analysis was performed with the NicheNet ligand activity algorithm [33] in order to investigate the interface between EV-primed BM-MSC and BM FL-B cells, and between TNF/LT-primed BM-MSC and LN FL B cells. NicheNetR package (v0.1.0) allows the prediction of ligand–target links between interacting cells by combining their expression data with prior knowledge on signaling and gene regulatory networks. We conducted this analysis on the interactomes EV-primed BM-MSC/BM FL-B cells and TNF/LT-primed BM-MSC /LN FL B cells. We first restricted our lists of BM-MSC-specific ligands to those identified in the EV signature and the TNF/LT signature according to our DESeq2 analysis (FDR < 0.01). In order to infer receptor activity, we used as a target geneset the list of genes identified as upregulated in LN FL B cells or BM FL B cells compared to normal centrocytes using the eBayes test followed by adjustment for false discovery by Bonferroni correction (FDR < 0.01). As a background, we considered genes that were not differentially expressed but had a Log2 expression > 5.5. The best-upstream ligands were then filtered by the genes that fall within the genes upregulated in sender cells (EV or TNF/LT primed BM-MSC). Ligand-target interactions were then represented through a circos visualization (circlize [68] R package, v0.4.9) including all ligands associated with upregulated receptors in FL B cells with at least one interaction with regulatory potential score upper than the 90th percentile of all the interactions. Ligands and receptors were then color-tagged according to their cell of origin. Links between ligands and targets were drawn with a transparency scale proportional to ligand-receptors interaction weights. Width of sectors was determined as the sum of the regulatory potential scores.

Statistics and data visualization

Statistical test and graphic representation of the TRPS, cytometry, qPCR and Luminex data were performed with Prism software version 5 (GraphPad Software). Statistical significance was determined using ANOVA, nonparametric Wilcoxon test for matched pairs, or Mann-Whitney nonparametric U test as appropriate. Data were presented as the mean \pm standard deviation (SD) or as the median depending on the statistical test used.

R packages were run under R version 3.5.1 (R Core Team)[69]. PCA was done the prcomp function from the package stats. Heatmap and Venn Diagram visualization were done using heatmaply [70] (v1.1.0) and VennDiagramm [71] (v1.6.20) packages. Other plots design were done using R package ggplot2 [72](v3.3.1).

Authorship Contributions

ED: designed and performed experiments, analyzed data, and wrote the paper; CP: provided data on FL B cell gene expression profile; DR, SL: contributed to data analysis; SL: contributed to data analysis; TM: contributed to study design; ML, JD: provided technical assistance; PL: run RNA sequencing; EF, GC: provided samples, TF: provided samples and contributed to study design; KT: designed and supervised research, and wrote the paper.

Bibliography

- [1] Sarah Huet, Pierre Sujobert, and Gilles Salles. “From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma”. In: *Nature Reviews Cancer* 18.4 (2018), pp. 224–239 (cit. on p. 162).
- [2] Patricia Amé-Thomas and Karin Tarte. “The yin and the yang of follicular lymphoma cell niches: Role of microenvironment heterogeneity and plasticity”. In: *Seminars in Cancer Biology*. The microenvironment in lymphomas 24 (2014), pp. 23–32 (cit. on p. 162).
- [3] Claire Lamaison and Karin Tarte. “Impact of B cell/lymphoid stromal cell crosstalk in B-cell physiology and malignancy”. In: *Immunology Letters* (2019) (cit. on p. 162).
- [4] Patricia Amé-Thomas et al. “Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis”. In: *Blood* 109.2 (2007), pp. 693–702 (cit. on pp. 162, 164, 168, 177).
- [5] Shubham Pandey et al. “IL-4/CXCL12 loop is a key regulator of lymphoid stroma function in follicular lymphoma”. In: *Blood* 129.18 (2017), pp. 2507–2518 (cit. on pp. 162–163, 170, 175–176).
- [6] Kong-Chao Chang et al. “Germinal centre-like versus undifferentiated stromal immunophenotypes in follicular lymphoma”. In: *The Journal of Pathology* 201.3 (2003), pp. 404–412 (cit. on p. 162).
- [7] Giuseppina Pepe et al. “Reduced lymphotoxin-beta production by tumour cells is associated with loss of follicular dendritic cell phenotype and diffuse growth in follicular lymphoma”. In: *The Journal of Pathology: Clinical Research* 4.2 (2018), pp. 124–134 (cit. on p. 162).
- [8] Philippe Solal-Céligny et al. “Follicular Lymphoma International Prognostic Index”. In: *Blood* 104.5 (2004), pp. 1258–1265 (cit. on p. 163).
- [9] Massimo Federico et al. “Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project”. In: *JCO* 27.27 (2009), pp. 4555–4562 (cit. on p. 163).
- [10] Emmanuel Bachy et al. “A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy”. In: *Blood* 132.1 (2018), pp. 49–58 (cit. on pp. 163, 176).
- [11] Á Bognár et al. “Clonal selection in the bone marrow involvement of follicular lymphoma”. In: *Leukemia* 19.9 (2005), pp. 1656–1662 (cit. on p. 163).

- [12] Martin Wartenberg et al. “Somatic hypermutation analysis in follicular lymphoma provides evidence suggesting bidirectional cell migration between lymph node and bone marrow during disease progression and relapse”. In: *Haematologica* 98.9 (2013), pp. 1433–1441 (cit. on pp. [163](#), [176](#)).
- [13] Shamzah Araf et al. “Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma”. In: *Leukemia* 32.5 (2018), pp. 1261–1265 (cit. on p. [163](#)).
- [14] Francisco Vega et al. “The stromal composition of malignant lymphoid aggregates in bone marrow: variations in architecture and phenotype in different B-cell tumours”. In: *British Journal of Haematology* 117.3 (2002), pp. 569–576 (cit. on pp. [163](#), [175](#)).
- [15] B. E. Wahlin et al. “Entourage: the immune microenvironment following follicular lymphoma”. In: *Blood Cancer J* 2.1 (2012), e52 (cit. on pp. [163](#), [175](#)).
- [16] Hajnalka Rajnai et al. “Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma”. In: *Histopathology* 60.6 (2012), E66–E75 (cit. on pp. [163](#), [175](#)).
- [17] Fabien Guilloton et al. “Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes”. In: *Blood* 119.11 (2012), pp. 2556–2567 (cit. on pp. [163–164](#), [168](#), [175](#), [177](#), [180](#)).
- [18] Murielle Grégoire et al. “Neutrophils trigger a NF- κ B dependent polarization of tumor-supportive stromal cells in germinal center B-cell lymphomas”. In: *Oncotarget* 6.18 (2015), pp. 16471–16487 (cit. on pp. [163](#), [175](#)).
- [19] Asish K. Ghosh et al. “Circulating microvesicles in B-cell chronic lymphocytic leukemia can stimulate marrow stromal cells: implications for disease progression”. In: *Blood* 115.9 (2010), pp. 1755–1764 (cit. on p. [163](#)).
- [20] Mosavar Farahani et al. “CLL Exosomes Modulate the Transcriptome and Behaviour of Recipient Stromal Cells and Are Selectively Enriched in miR-202-3p”. In: *PLoS One* 10.10 (2015) (cit. on p. [163](#)).
- [21] Jerome Paggetti et al. “Exosomes released by chronic lymphocytic leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts”. In: *Blood* 126.9 (2015), pp. 1106–1117 (cit. on p. [163](#)).
- [22] Ninib Baryawno et al. “A Cellular Taxonomy of the Bone Marrow Stroma in Homeostasis and Leukemia”. In: *Cell* 177.7 (2019), 1915–1932.e16 (cit. on pp. [167–168](#), [170](#), [181](#)).
- [23] Anastasia N. Tikhonova et al. “The bone marrow microenvironment at single-cell resolution”. In: *Nature* 569.7755 (2019), pp. 222–228 (cit. on pp. [167–168](#), [181](#)).
- [24] Marielle Balzano et al. “Nidogen-1 Contributes to the Interaction Network Involved in Pro-B Cell Retention in the Peri-sinusoidal Hematopoietic Stem Cell Niche”. In: *Cell Reports* 26.12 (2019), 3257–3271.e8 (cit. on p. [170](#)).
- [25] Wei Huang et al. “Signaling and transcriptional regulation in osteoblast commitment and differentiation”. In: *Front. Biosci.* 12 (2007), pp. 3068–3092 (cit. on p. [170](#)).

- [26] Yoshiki Omatsu et al. “The Essential Functions of Adipo-osteogenic Progenitors as the Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Niche”. In: *Immunity* 33.3 (2010), pp. 387–399 (cit. on p. 170).
- [27] Yoshiki Omatsu et al. “Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation”. In: *Nature* 508.7497 (2014), pp. 536–540 (cit. on p. 170).
- [28] Masanari Seike et al. “Stem cell niche-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity”. In: *Genes Dev.* 32.5 (2018), pp. 359–372 (cit. on p. 170).
- [29] Laurensia Yuniati et al. “Tumor suppressors BTG1 and BTG2: Beyond growth control”. In: *J. Cell. Physiol.* 234.5 (2019), pp. 5379–5389 (cit. on p. 172).
- [30] Soo Seok Hwang et al. “mRNA destabilization by BTG1 and BTG2 maintains T cell quiescence”. In: *Science* 367.6483 (2020), pp. 1255–1260 (cit. on p. 172).
- [31] Jeong-Seok Nam, Setsuo Hirohashi, and Lalage M. Wakefield. “Dysadherin: a new player in cancer progression”. In: *Cancer Lett.* 255.2 (2007), pp. 161–169 (cit. on p. 172).
- [32] Fabienne Desmots et al. “Pan-HDAC Inhibitors Restore PRDM1 Response to IL21 in CREBBP-Mutated Follicular Lymphoma”. In: *Clin. Cancer Res.* 25.2 (2019), pp. 735–746 (cit. on p. 172).
- [33] Robin Browaeys, Wouter Saelens, and Yvan Saeys. “NicheNet: modeling intercellular communication by linking ligands to target genes”. In: *Nature Methods* 17.2 (2020), pp. 159–162 (cit. on pp. 172, 182).
- [34] Héctor Peinado et al. “Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET”. In: *Nature Medicine* 18.6 (2012), pp. 883–891 (cit. on p. 175).
- [35] Jinlu Dai et al. “Primary prostate cancer educates bone stroma through exosomal pyruvate kinase M2 to promote bone metastasis”. In: *J. Exp. Med.* 216.12 (2019), pp. 2883–2899 (cit. on p. 175).
- [36] Hiroto Horiguchi et al. “Extracellular vesicle miR-7977 is involved in hematopoietic dysfunction of mesenchymal stromal cells via poly(rC) binding protein 1 reduction in myeloid neoplasms”. In: *Haematologica* 101.4 (2016), pp. 437–447 (cit. on p. 175).
- [37] Bokang Calvin Lenyeletse Maswabi et al. “Hematopoiesis in patients with mature B-cell malignancies is deregulated even in patients with undetectable bone marrow involvement”. In: *Haematologica* 102.4 (2017), e152–e155 (cit. on p. 175).
- [38] Haruka Shinohara et al. “Regulated Polarization of Tumor-Associated Macrophages by miR-145 via Colorectal Cancer-Derived Extracellular Vesicles”. In: *J. Immunol.* 199.4 (2017), pp. 1505–1515 (cit. on p. 175).
- [39] Mateja Manček-Keber et al. “Extracellular vesicle-mediated transfer of constitutively active MyD88L265P engages MyD88wt and activates signaling”. In: *Blood* 131.15 (2018), pp. 1720–1729 (cit. on p. 175).

- [40] Wenjian Liu et al. “Diffuse large B cell lymphoma-derived extracellular vesicles educate macrophages to promote tumours progression by increasing PGC-1 β ”. In: *Scand. J. Immunol.* 91.2 (2020), e12841 (cit. on p. 175).
- [41] E. Ferretti et al. “The interleukin (IL)-31/IL-31R axis contributes to tumor growth in human follicular lymphoma”. In: *Leukemia* 29.4 (2015), pp. 958–967 (cit. on p. 175).
- [42] Bastian Dörsam et al. “Hodgkin Lymphoma-Derived Extracellular Vesicles Change the Secretome of Fibroblasts Toward a CAF Phenotype”. In: *Front. Immunol.* 9 (2018) (cit. on p. 175).
- [43] Wei Yan et al. “Identification of B-cell translocation gene 1-controlled gene networks in diffuse large B-cell lymphoma: A study based on bioinformatics analysis”. In: *Oncol Lett* 17.3 (2019), pp. 2825–2835 (cit. on p. 176).
- [44] Elisa Oricchio et al. “The Eph-receptor A7 is a soluble tumor suppressor for follicular lymphoma”. In: *Cell* 147.3 (2011), pp. 554–564 (cit. on p. 176).
- [45] Thiha Aung et al. “Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3”. In: *PNAS* 108.37 (2011), pp. 15336–15341 (cit. on p. 176).
- [46] Aldo M. Roccaro et al. “BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression”. In: *J Clin Invest* 123.4 (2013), pp. 1542–1555 (cit. on p. 176).
- [47] Anne-Sophie Gallouet et al. “COX-2-Independent Effects of Celecoxib Sensitize Lymphoma B Cells to TRAIL-Mediated Apoptosis”. In: *Clin Cancer Res* 20.10 (2014), pp. 2663–2673 (cit. on p. 177).
- [48] Clotilde Théry et al. “Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines”. In: *Journal of Extracellular Vesicles* 7.1 (2018), p. 1535750 (cit. on p. 177).
- [49] Clotilde Théry et al. “Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids”. In: *Curr Protoc Cell Biol* Chapter 3 (2006), Unit 3.22 (cit. on p. 177).
- [50] Andrews Simon. *FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data*. 2010 (cit. on p. 179).
- [51] Alexander Dobin et al. “STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner”. In: *Bioinformatics* 29.1 (2013), pp. 15–21 (cit. on p. 179).
- [52] Yang Liao, Gordon K. Smyth, and Wei Shi. “featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features”. In: *Bioinformatics* 30.7 (2014), pp. 923–930 (cit. on p. 179).
- [53] Michael I. Love, Wolfgang Huber, and Simon Anders. “Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2”. In: *Genome Biology* 15 (12 2014), p. 550 (cit. on p. 179).

- [54] Rafael A. Irizarry et al. “Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data”. In: *Biostatistics* 4.2 (2003), pp. 249–264 (cit. on p. 180).
- [55] Rafael A. Irizarry et al. “Multiple-laboratory comparison of microarray platforms”. In: *Nat Methods* 2.5 (2005), pp. 345–350 (cit. on p. 180).
- [56] Hervé Pagès et al. *AnnotationDbi: Annotation Database Interface*. 2018 (cit. on p. 180).
- [57] Marc Carlson. *hgu133plus2.db: Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array annotation data (chip hgu133plus2)*. 2016 (cit. on p. 180).
- [58] Qiyuan Li et al. “Jetset: selecting the optimal microarray probe set to represent a gene”. In: *BMC Bioinformatics* 12.1 (2011), p. 474 (cit. on p. 180).
- [59] Belinda Phipson et al. “Robust hyperparameter estimation protects against hypervariable genes and improve power to detect differential expression”. In: *Ann Appl Stat* 10.2 (2016), pp. 946–963 (cit. on p. 180).
- [60] Matthew E. Ritchie et al. “limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies”. In: *Nucleic Acids Res* 43.7 (2015), e47–e47 (cit. on p. 180).
- [61] K J Livak and T D Schmittgen. “Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method”. In: (2001), pp. 402–408 (cit. on p. 180).
- [62] Peter Langfelder and Steve Horvath. “WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis”. In: *BMC Bioinformatics* 9 (2008), p. 559 (cit. on p. 180).
- [63] Peter Langfelder and Steve Horvath. “Fast R Functions for Robust Correlations and Hierarchical Clustering”. In: *J Stat Softw* 46.11 (2012) (cit. on p. 180).
- [64] Alexey A. Sergushichev. “An algorithm for fast preranked gene set enrichment analysis using cumulative statistic calculation”. In: *bioRxiv* (2016), p. 060012 (cit. on p. 181).
- [65] Adrian Alexa, Jörg Rahnenführer, and Thomas Lengauer. “Improved scoring of functional groups from gene expression data by decorrelating GO graph structure”. In: *Bioinformatics* 22.13 (2006), pp. 1600–1607 (cit. on p. 181).
- [66] Ogan Mancarci. *homologene: Quick Access to Homologene and Gene Annotation Updates*. 2019 (cit. on p. 181).
- [67] Tim Stuart et al. “Comprehensive Integration of Single-Cell Data”. In: *Cell* 177 (2019), pp. 1888–1902 (cit. on p. 181).
- [68] Zuguang Gu et al. “circlize Implements and enhances circular visualization in R”. In: *Bioinformatics* 30.19 (2014), pp. 2811–2812 (cit. on p. 182).
- [69] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Version 3.5.1. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2018 (cit. on p. 182).
- [70] Tal Galili et al. “heatmaply: an R package for creating interactive cluster heatmaps for online publishing”. In: *Bioinformatics* 34.9 (2018), pp. 1600–1602 (cit. on p. 182).

- [71] Hanbo Chen and Paul C. Boutros. “VennDiagram: a package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R”. In: *BMC Bioinformatics* 12.1 (2011), p. 35 (cit. on p. [182](#)).
- [72] Hadley Wickham et al. “Welcome to the Tidyverse”. In: *Journal of Open Source Software* 4.43 (2019), p. 1686 (cit. on p. [182](#)).

Perspectives et conclusions

« Plus les Hommes seront éclairés
et plus ils seront libres. »

Voltaire

Résultats et perspectives

Dans ce travail nous avons confirmé que la fraction stromale du microenvironnement du FL diffère selon la localisation de la niche ganglionnaire ou médullaire mais aussi selon la présence ou non d'un envahissement B local. Ainsi, la signature stromale lymphoïde B TNF/LT que nous avons précédemment décrite est principalement enrichie dans le stroma ganglionnaire et médullaire si la BM est envahie par la tumeur B [1]. Ce résultat est cohérent avec une action paracrine du TNF α et de la LT $\alpha_1\beta_2$ sur les CSMs adjacentes aux cellules tumorales. Ce constat nous a poussé à rechercher d'autres médiateurs permettant la préparation à distance d'un microenvironnement propice à l'établissement d'un envahissement médullaire futur [2]. Nous avons ainsi évalué la production d'EVs par les cellules B de FL. Les lymphocytes B de FL cultivés *ex vivo* produisent des EVs qualitativement similaires à celles des lignées tumorales B : RL, SU-DHL4 et DOHH2. Les différences quantitatives s'expliquent probablement par deux facteurs. Tout d'abord les lignées malignes continuent de proliférer lors des 48 heures de culture tandis que les B primaires de FL ne prolifèrent plus et entre même spontanément en apoptose. Enfin, les lignées B tumorales sont constitutionnellement activées, or il a été décrit que l'activation B, qu'elle soit BCR dépendante ou non, augmente la synthèse d'EVs [3, 4].

Ces EVs sont activement internalisées par les CSMs comme cela a pu être montré pour les EVs d'autres hémopathies B. Cette internalisation entraîne une augmentation du potentiel de soutien des CSMs vis-à-vis des lymphocytes B primaires de FL en culture *ex-vivo*. Cet effet est de même ordre que celui que nous avons précédemment rapporté pour la stimulation TNF/LT (Figure 5.1) [1, 5, 6].

Cela laisse présager un effet similaire d'aide au développement tumoral *in vivo*. Ainsi, il serait intéressant de tester la prise de greffe de lignée B comme DOHH2 dans des modèles murins pré-traités ou non par des EVs de cette même lignée. Dans notre unité, Elise Dessauge a développé un modèle de souris RAG $\gamma c^{-/-}$ pré-traitées par hydroxyurée, dans lequel nous recherchons la présence des cellules tumorales dans le sang, la rate et les fémurs après une

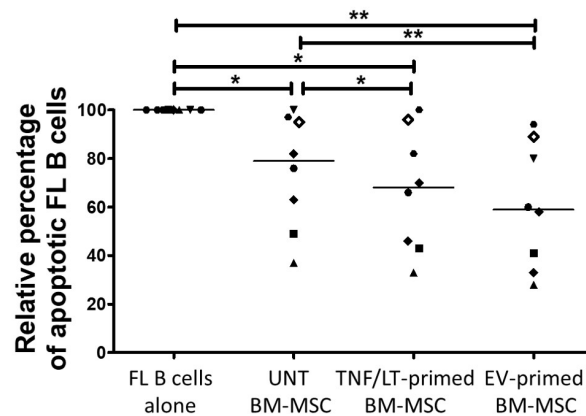


FIGURE 5.1 – Effet supportif des BM-MSC sur les lymphocytes B primaire de FL.

Les BM-MSC traitées par 3 jours de TNF/LT ou d’EVs de cellules B malignes augmentent leur capacité supportive vis-à-vis des B primaires de FL.

Test de wilcoxon apparié. * p.value < 0.05, ** p.value < 0.01

greffe en Intra-Fémoral (IF) ou en IntraVeineuse (IV) de 0.5×10^6 de DOHH2. En IF, la prise tumorale se fait dans l’ensemble des souris et est rapide, avec une détection précoce des cellules tumorales dans la rate et le fémur controlatéral. En IV, nous observons environ 30% d’échec de prise de greffe et une cinétique plus lente (Figure 5.2). Ce modèle sera testé pour des greffes intra-spléniques pour lesquelles nous envisageons de pré-traiter un fémur par une injection d’EVs de lignée maligne B. En effet l’injection IF d’EVs pourrait accélérer la prise d’un greffe de cellules tumorales dans le fémur pré-traité en EV comparativement au fémur contro-latéral. Pour aller plus loin, il faudrait aussi regarder l’effet de l’injection IV ou lymphatique de doses croissantes d’EVs de cellules B malignes sur la prise de greffe intra-fémorale. La localisation *in vivo* de ces EVs devra être recherchée par l’injection d’EVs préalablement rendues fluorescentes par un colorant de membrane ou par la transfection d’une construction de type CD81-GFP aux cellules B productrices d’EVs.

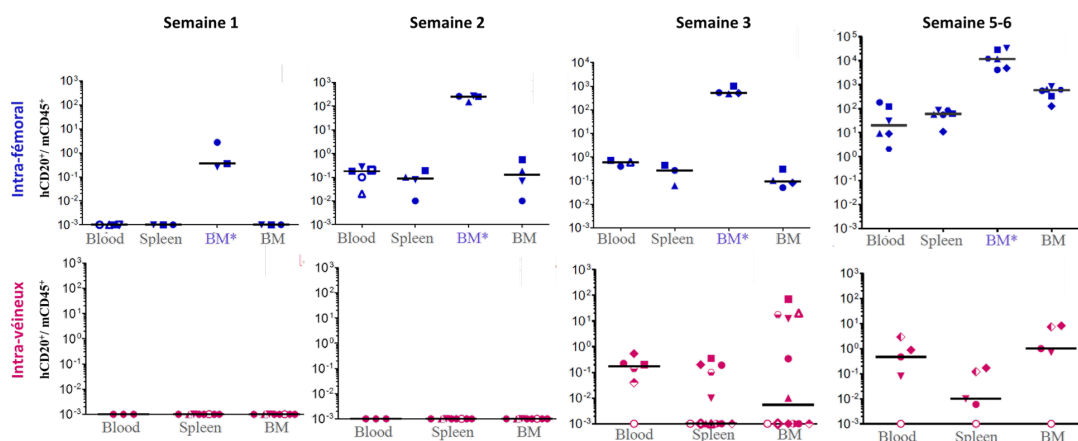


FIGURE 5.2 – Cinétique d’évolution de la greffe de DOHH2 dans un modèle murin $RAG\gamma c^{-/-}$.

Les souris $RAG\gamma c^{-/-}$ sont pré-traitées par l’hydroxyurée 48 heures avant l’injection de 0.5×10^6 de DOHH2. Le ratio entre cellules humaines $CD20^+$ et les cellules murines $CD45^+$ est ensuite analysé par cytométrie en flux.

BM : Bone Marrow fémorale; BM* : Fémur injecté.

Ce modèle, établi pour une dose d'EVs donnée, permettrait de tester la capacité de drogues à rompre l'effet des EVs sur les BM-MSCs fémorales notamment en bloquant leur capacité de fixation/internalisation à ces cellules. Une première drogue candidate pourrait être le Natalizumab. Cet anticorps anti- $\alpha 4$ pourrait bloquer l'interaction des EVs exprimant la protéine *Very Late Antigen-4* (VLA-4) lymphocytaire avec VCAM-1 et fibronectine exprimés par les BM-MSCs et de fait limiter l'internalisation des EVs tumorales [7]. Cet anti-intégrine, utilisé largement dans la sclérose en plaque rapporte peu d'effets secondaires graves, et pourrait à terme trouver sa place dans la prise en charge du FL sans atteinte médullaire au diagnostic pour limiter l'évolution de la pathologie à une forme plus disséminée.

L'analyse transcriptomique des BM-MSCs traitées par les EVs ou par le TNF/LT rapporte très peu de gènes co-régulés. De plus chez les patients atteints de FL, les gènes sur-exprimés dans la signature EV sont fortement enrichis dans les CSMs de BM comparativement aux Cellules Stromale Lymphoïdes de ganglion (LN-LSC). Ceci est en accord avec la forte augmentation des gènes en lien avec la production de cytokines et de chimiokines de la niche hématopoïétique que nous retrouvons dans cette signature EVs. Cet effet des EVs de lignées B ne semble pas être un artefact de culture car le même effet est retrouvé lorsque l'on stimule des BM-MSCs avec des EVs purifiées de plasma médullaire de patients atteints de FL. Nous retrouvons notamment une forte augmentation de CXCL12 et du TGF β , en accord avec la forte augmentation de ces cytokines que nous observons dans le plasma médullaire des patients atteints de FL ayant une BM envahie en comparaison avec les plasmas médullaires de donneurs sains. L'augmentation de CXCL12 joue très probablement un rôle dans la future migration des B de FL vers la niche médullaire. Cependant nos tentatives de migration de lymphocytes B primaires de FL dans un système μ -Slide Chemotaxis de Ibidi se sont révélées infructueuses que ce soit vis-à-vis du surnageant de BM-MSCs traitées par les EVs ou vis-à-vis de CXCL12 recombinant. A l'opposé, les TFHs de ganglions de FLs, purifiés sur un trieur Aria (Becton Dickinson) selon le phénotype CD3⁺CD4⁺CXCR5⁺PD1⁺CD25⁻ migrent très bien en direction du surnageant des BM-MSCs traitées par les EVs. Cette migration des TFHs se fait probablement grâce au gradient de CXCL12 car CXCL13, bien qu'augmenté, reste très peu concentré dans le surnageant lors du traitement des BM-MSCs par les EVs de RL (Figure 5.3). Ce test de migration devra être refait un utilisant des chambres de migration, tel que nous l'avions précédemment utilisé pour vérifier la migration de lymphocytes B primaire de FL vis-à-vis du CXCL12 en présence ou non d'inhibiteurs de CXCR4 ou de la voie du BCR [8]. Ce dispositif n'a pas été notre premier choix du fait des volumes nécessaires de surnageant comparativement à la μ -Slide.

L'augmentation du TGF β joue probablement un rôle clé dans la diminution du métabolisme et de la prolifération que nous observons entre les lymphocytes B de FL d'origine ganglionnaire (LN_FL) et les lymphocytes B de FL d'origine médullaire (BM_FL). En effet, le TGF β est une cytokine pléiotrope qui affecte la prolifération, la survie et la différenciation des cellules normales et malignes dont les lymphocytes [9, 10]. Les taux sériques de TGF β sont plus faibles chez les patients atteints de FL que chez les sujets sains, et des taux élevés de TGF β seraient prédictifs d'une amélioration de la survie dans le FLs [11]. *In vitro*, le TGF β bloque la progression du cycle cellulaire de la lignée DOHH2 [12-14]. Or, les lymphocytes B de FL sur-expriment

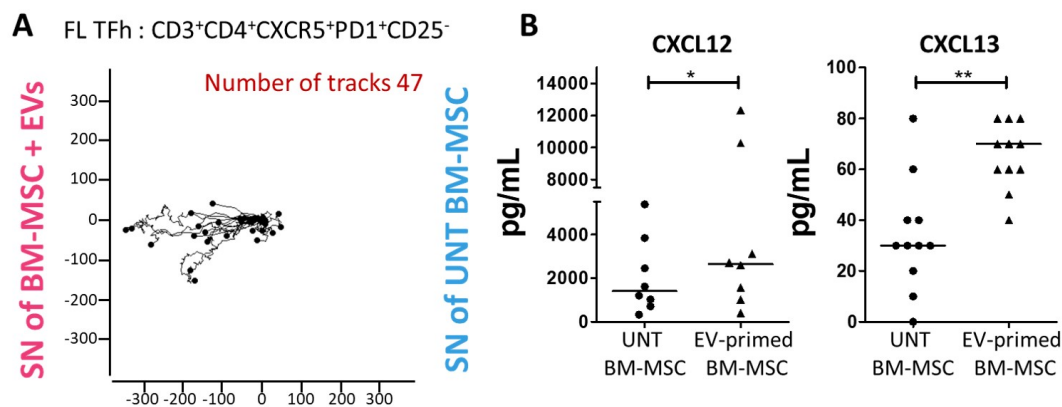


FIGURE 5.3 – Migration des TFHs primaires de FL selon un gradient CXCL12.

A Les TFHs CD3⁺CD4⁺CXCR5⁺PD1⁺CD25⁻ de ganglions de FL migrent préférentiellement en direction du surnageant de BM-MSCs traitées par des EVs comparativement au surnageant de BM-MSCs non traitées. Chambre de migration μ -Slide Chemotaxis (Ibidi) : à gauche SN de BM-MSCs traitées 3 jours par des EVs, à droite SN de BM-MSCs non traitées, durée heures de migration (Image représentative n = 2). B Dosage Luminex des chimiokines CXCL12 et CXCL13 dans les surnageants de BM-MSCs traitées ou non traitées durant 3 jours par des EVs de RL. Test de wilcoxon apparié.

SN : Supernatant; UNT : Untreated

SMAD1 par rapport aux lymphocytes B normaux du GCs, ce qui pourrait les rendre plus sensibles à l'effet du TGF β [15]. Cette voie SMAD1 semble contrôler la prolifération cellulaire, et est présente *in vivo* sous forme phosphorylée dans les lymphocytes B de FL [16]. La phosphorylation de SMAD1 dans les lymphocytes B de FL est dépendant de l'interaction du TGF β avec un récepteur hétérodimérique incluant avec certitude le TGF β RII [16] et possiblement les chaînes ALK-1 (ACVRL1) ou ALK-2 (ACVR1). À ce jour, l'activation de SMAD1 par le TGF β a principalement été caractérisé dans les cellules endothéliales et les ostéosarcome. Ainsi, les cellules endothéliales expriment le récepteur ALK-1 qui s'associe avec TGF β RII pour recruter SMAD1 [17-19]. De manière intéressante, si le TGF β R2 est fortement exprimé dans les lymphocytes B de FL qu'ils soit médullaires ou ganglionnaires, nous observons une sur-expression significative de ALK-1 dans les FL_{BM} (Figure 5.4). Il sera intéressant de vérifier l'expression de l'ensemble des partenaires des voies du TGF β et des *Bone morphogenetic proteins* (BMPs) de lymphocytes B de FL médullaires et ganglionnaire par une approche qPCR sur Biomark HD (Fluidigm). Ceci fait, nous analyserons l'état de phosphorylation des différents éléments SMAD exprimés en présence de TGF β ou de surnageant de BM-MSCs traitée par TNF α /LT α_1 LT $\alpha_1\beta_2$ (différentiation stromale ganglionnaire) ou par des EVs de RL (différentiation stromale médullaire). Enfin, dans des lignées B, le blocage de ces voies par une approche de type ARN interférant permettra d'en vérifier l'impact sur la prolifération cellulaire mesurée en cytométrie en flux par dilution du CarboxyFluorescein Succinimidyl Ester (CFSE) et marquage Ki67. Par ailleurs, la diminution du marqueur de prolifération Ki67 que nous observons dans les BM_{FL} ou dans les lymphocytes B primaires de FL mis en co-culture avec des BM-MSCs pré-traitées par des EVs de RL est en accord avec les résultats d'analyses immuno-histochimiques qui rapportent une diminution de la positivité du Ki67 dans les cellules tumorales de BM comparativement aux échantillons ganglionnaires correspondants [20]. Ces pistes d'études sur les effets de CXCL12 et de TGF β

permettrons de mieux appréhender les mécanismes sous-tendant la mise en place d'une niche médullaire favorisant la quiescence du FL.

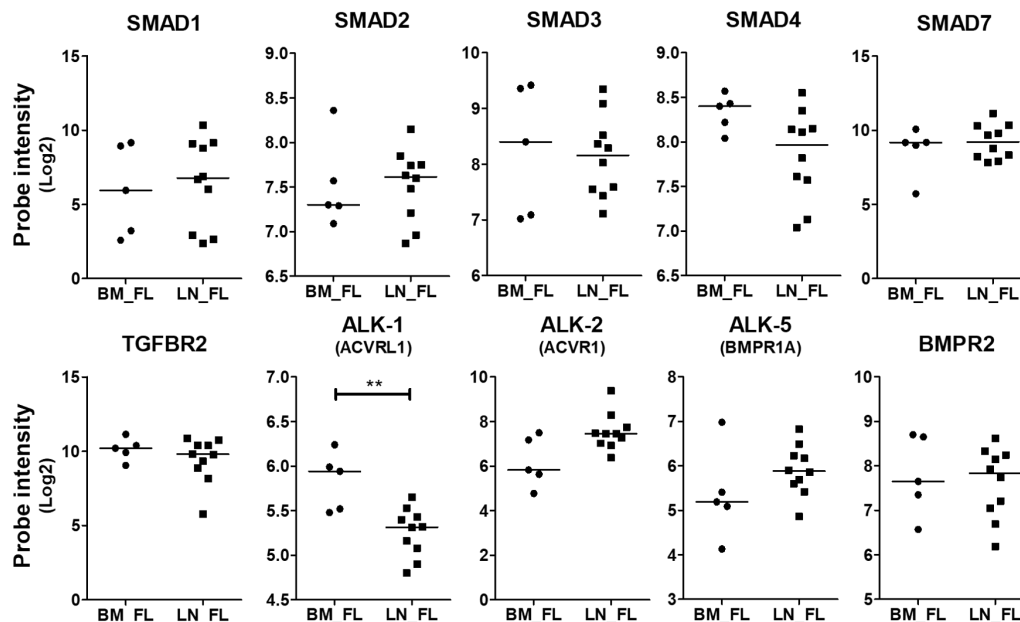


FIGURE 5.4 – Expression des protéines SMADs et des récepteurs au TGF β dans les lymphocytes B de FL. L'expression est rapportée en intensité des sondes affymetrix dans les BM_FL et les LN_FL. Seul le récepteur ALK-1 est différenciellement exprimé entre BM_FL et les LN_FL. Le récepteur TGF β RI ne semble pas exprimé dans les lymphocytes B de FL.

Une limite claire de notre travail est le manque de description des mécanismes biologiques permettant de passer du transfert des EVs tumorales à l'induction du phénotype lymphoïde stromale médullaire dans les BM-MSCs. Nous avons établi une cartographie des miRNAs transportés par les EVs des lignées RL et DOHH2 à l'aide de la puce Affymetrix miRNA (version 4.1). Parmi les 694 miRNAs matures retrouvés dans les EVs de RL et/ou de DOHH2, 188 sont aussi exprimés par les B de FL (Figure 5.5). Si l'on compare l'expression de miRNAs de FL par rapport à l'expression de miRNAs des lymphocytes B du GC normaux, 35 sont significativement sur-exprimés et 31 sous-exprimés, et commun avec les miRNAs des EVs. Cependant, les effets décrits des miRNAs étant principalement inhibiteurs, il est toujours délicat de retrouver *in silico* un lien entre le transfert d'un miRNA et l'éventuelle sur-expressions indirecte d'un faisceau de cibles protéiques. Par ailleurs, nous avons tenté d'inhiber la production de miRNAs matures dans la lignée RL par l'intégration de shRNA ciblant DICER, DROSHA et DGCR8. La lignée obtenue montrait une baisse significative de la synthèse de miRNAs. Cependant les EV issues de ces cellules après amplification conservaient leur capacité à induire un phénotype lymphoïde stromale médullaire dans les BM-MSCs. Le blocage de la production de miRNA dans cette lignée RL modifiée n'étant pas total il nous est difficile de conclure sur la base de ce résultat. Une approche de délétion de ces mêmes gènes par Crisper-Cas9 pourrait être envisagée mais la suppression totale de la machinerie miRNA aura probablement de nombreuses autres conséquences sur la lignée RL que la simple inhibition de la genèse de miRNA matures.

Enfin, les transferts ou la signalisation par les protéines et les lipides des EVs est à consi-

dérer et des analyses de type lipidomique et protéomique pourraient amener quelques pistes intéressantes. Avant de conduire ces analyses il sera nécessaires de regarder l'effet des EVs issues de lymphocytes B normaux du GC sur les BM-MSCs. Ces EVs ne conduisant probablement pas à une différenciation lymphoïde stromale médullaire. Ces EVs pourraient ainsi nous servir de base pour l'analyse des résultats des ces approches "omiques".

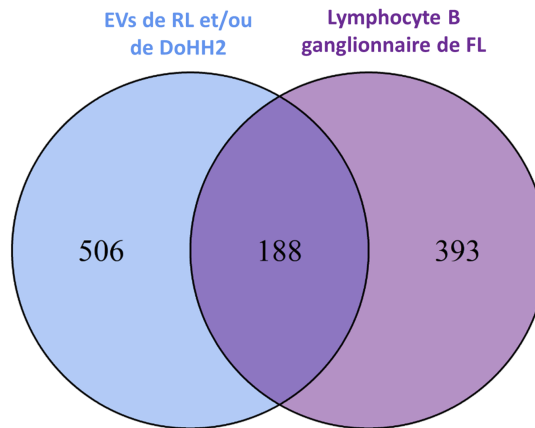


FIGURE 5.5 – Expression des miRNAs dans les EVs de lignées B RL et/ou DOHH2 et les B ganglionnaires de FL.

Conclusion

Lors de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à caractériser le rôle des EVs des lymphocytes B de FL sur les cellules stromales du microenvironnement tumoral. Ce travail a permis de démontrer le rôle direct de ces EV dans la polarisation des cellules stromales. Ainsi, cette modulation du microenvironnement tumoral lui confère de meilleures capacités d'attraction et de soutien envers les cellules tumorales et permet d'en ralentir le métabolisme. Nous confirmons ici que les EVs tumorales sont une composante non négligeable du dialogue entre le FL et son microenvironnement. Ce dialogue, rompu par la thérapeutique, pourrait limiter le développement ectopique et la progression de la maladie.

Références

- [1] Fabien Guilloton et al. “Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes”. In: *Blood* 119.11 (2012), pp. 2556–2567 (cit. on p. 190).
- [2] Stephen Paget. “The distribution of secondary growths in cancer of the breast.” In: *The Lancet*. Originally published as Volume 1, Issue 3421 133.3421 (1889), pp. 571–573 (cit. on p. 190).
- [3] Pascale Rialland et al. “BCR-bound antigen is targeted to exosomes in human follicular lymphoma B-cells¹”. In: *Biology of the Cell* 98.8 (2006), pp. 491–501 (cit. on p. 190).
- [4] Sarah C. Saunderson et al. “Induction of Exosome Release in Primary B Cells Stimulated via CD40 and the IL-4 Receptor”. In: *The Journal of Immunology* 180.12 (2008), pp. 8146–8152 (cit. on p. 190).
- [5] Patricia Amé-Thomas et al. “Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis”. In: *Blood* 109.2 (2007), pp. 693–702 (cit. on p. 190).
- [6] Murielle GRÉGOIRE et al. « Neutrophils trigger a NF- κ B dependent polarization of tumor-supportive stromal cells in germinal center B-cell lymphomas ». In : *Oncotarget* 6.18 (2015), p. 16471-16487 (cf. p. 190).
- [7] Mahmoud Dabbah et al. “Multiple myeloma BM-MSCs increase the tumorigenicity of MM cells via transfer of VLA4 enriched microvesicles”. In: *Carcinogenesis* (2019) (cit. on p. 192).
- [8] Shubham Pandey et al. “IL-4/CXCL12 loop is a key regulator of lymphoid stroma function in follicular lymphoma”. In: *Blood* 129.18 (2017), pp. 2507–2518 (cit. on p. 192).
- [9] D. A. LEBMAN et J. S. EDMISTON. « The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes ». In : *Microbes Infect.* 1.15 (1999), p. 1297-1304 (cf. p. 192).
- [10] P. GOLSTEIN et A. H. WYLLIE. « T cell death and transforming growth factor beta1 ». In : *J. Exp. Med.* 194.4 (2001), F19-22 (cf. p. 192).
- [11] Sana Intidhar Labidi et al. “Serum cytokines in follicular lymphoma. Correlation of TGF- β and VEGF with survival”. In: *Ann Hematol* 89.1 (2009), p. 25 (cit. on p. 192).
- [12] R. Djaborkhel et al. “Cyclin A Down-Regulation in TGF β 1-Arrested Follicular Lymphoma Cells”. In: *Experimental Cell Research* 261.1 (2000), pp. 250–259 (cit. on p. 192).
- [13] Daniel TVRDÍK. « The effect of TGFbeta1 on the expression and phosphorylation of key cell-cycle regulators in malignant B cells ». In : *Med. Sci. Monit.* 10.12 (2004), BR447-454 (cf. p. 192).
- [14] Daniel TVRDÍK et al. « Up-regulation of p21WAF1 expression is mediated by Sp1/Sp3 transcription factors in TGFbeta1-arrested malignant B cells ». In : *Med. Sci. Monit.* 12.7 (2006), BR227-234 (cf. p. 192).

- [15] Hervé HUSSON et al. « Gene expression profiling of follicular lymphoma and normal germinal center B cells using cDNA arrays ». In : *Blood* 99.1 (2002), p. 282-289 (cf. p. 193).
- [16] O. Munoz et al. “TGF β -mediated activation of Smad1 in B-cell non-Hodgkin’s lymphoma and effect on cell proliferation”. In: *Leukemia* 18.12 (2004), pp. 2015–2025 (cit. on p. 193).
- [17] J. YUE, R. S. FREY et K. M. MULDER. « Cross-talk between the Smad1 and Ras/MEK signaling pathways for TGFbeta ». In : *Oncogene* 18.11 (1999), p. 2033-2037 (cf. p. 193).
- [18] Marie-José GOUMANS et al. « Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors ». In : *EMBO J.* 21.7 (2002), p. 1743-1753 (cf. p. 193).
- [19] Shigeo Matsuyama et al. “SB-431542 and Gleevec Inhibit Transforming Growth Factor- β -Induced Proliferation of Human Osteosarcoma Cells”. In: *Cancer Res* 63.22 (2003), pp. 7791–7798 (cit. on p. 193).
- [20] Hajnalka Rajnai et al. “Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma”. In: *Histopathology* 60.6 (2012), E66–E75 (cit. on p. 193).

Annexes

A Figures et tableaux annexes

A.1 Figures annexes

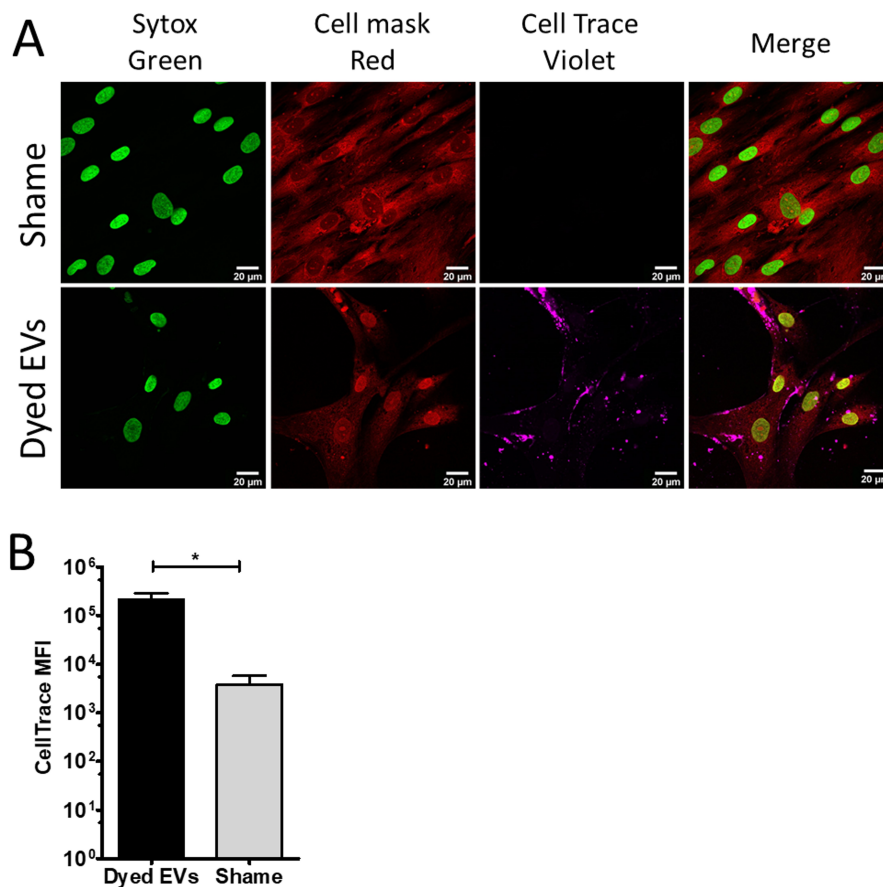


FIGURE A.1 – Uptake of FL-derived EVs by BM-MSC

A Evaluation by confocal microscopy of the uptake by BM-MSC of CellTrace Violet-dyed EVs produced by malignant B cells (Violet). Plasma membranes were stained by CellMask Red (Red) and nuclei were counterstained with SytoxGreen (Green).

B Flow cytometry analysis of the 6 hours uptake of CellTrace Far Red-dyed FL-derived EVs *versus* shame-dyed FL-derived EVs by BM-MSC cell, as evaluated by the mean fluorescence intensity (MFI). Data are expressed as the mean of 3 independent experiments \pm SD. * p.value < 0.05.

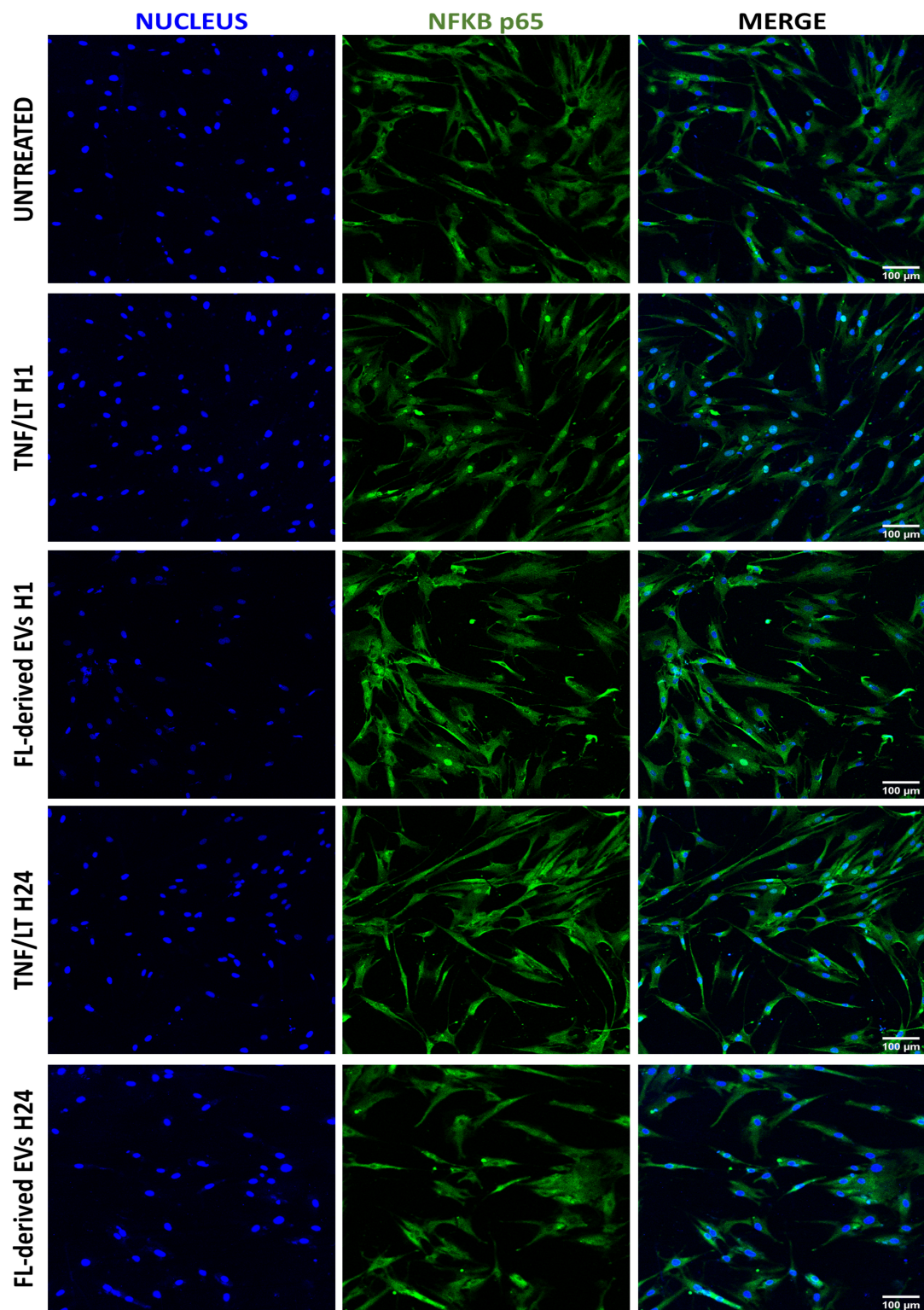


FIGURE A.2 – Priming of BM-MSC by FL-derived EVs did not trigger NF- κ B activation
 BM-MSC were treated by TNF/LT or FL-derived EVs for 1 to 24 hours before fixation and permeabilization by methanol and staining for NF- κ B p65 subunit (green). Nuclei were counterstained with Sytox blue. Scale bar, 100 μ m.

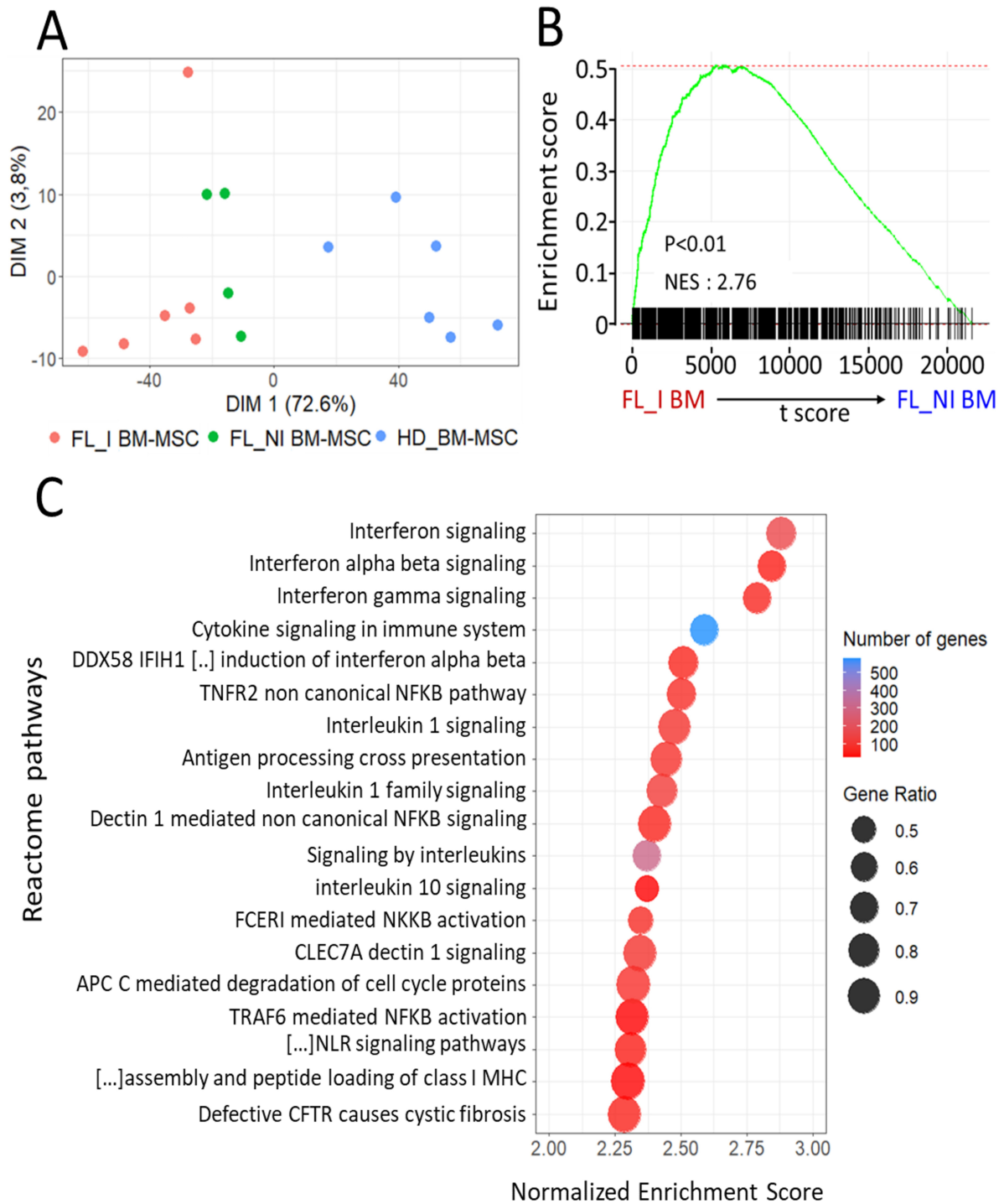


FIGURE A.3 – TNF/LT signature was related to direct contact of BM-MSC

A Principal component analysis based on the 2389 differentially expressed genes between HD_BM-MSC and FL_BM-MSC (FDR < 1 %) highlighting invaded FL BM-MSC (FL_I BM-MSC) and non-invaded FL BM-MSC (FL_NI BM-MSC).

B GSEA enrichment score for the TNF/LT signature (1312 upregulated genes) between FL_I BM-MSC and FL_NI BM-MSC.

C Study of the TNF/LT signature using GSEA on REACTOME pathways.

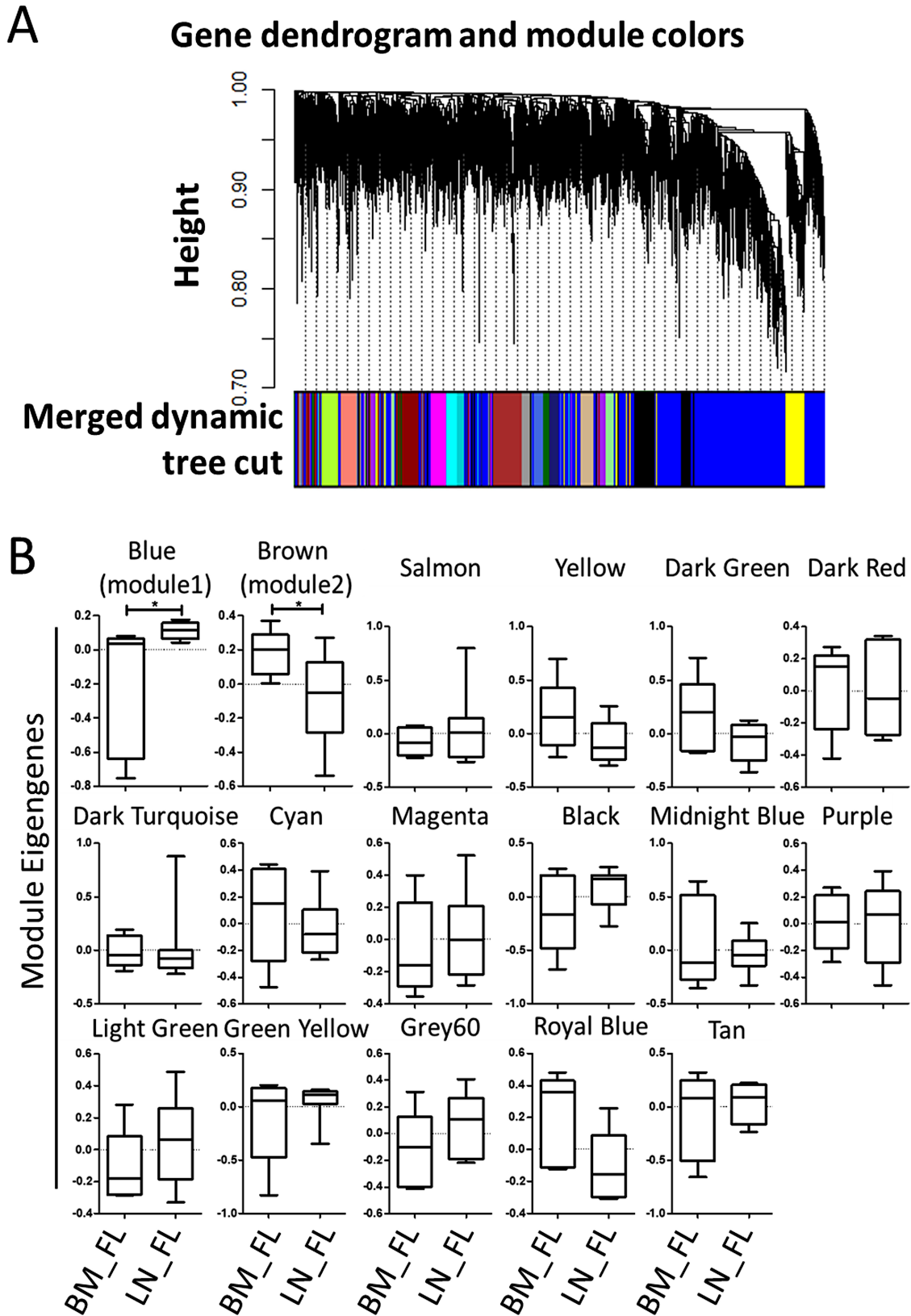


FIGURE A.4 – WGCNA of FL B cells purified from LN and BM

A Gene clustering dendrogram and module delimitation based on topological overlap, with different colors representing different coexpression gene modules.

B The relationship between the module eigengenes and the traits (BM_FL versus LN_FL) was then represented as boxplots. * p.value < 0.05

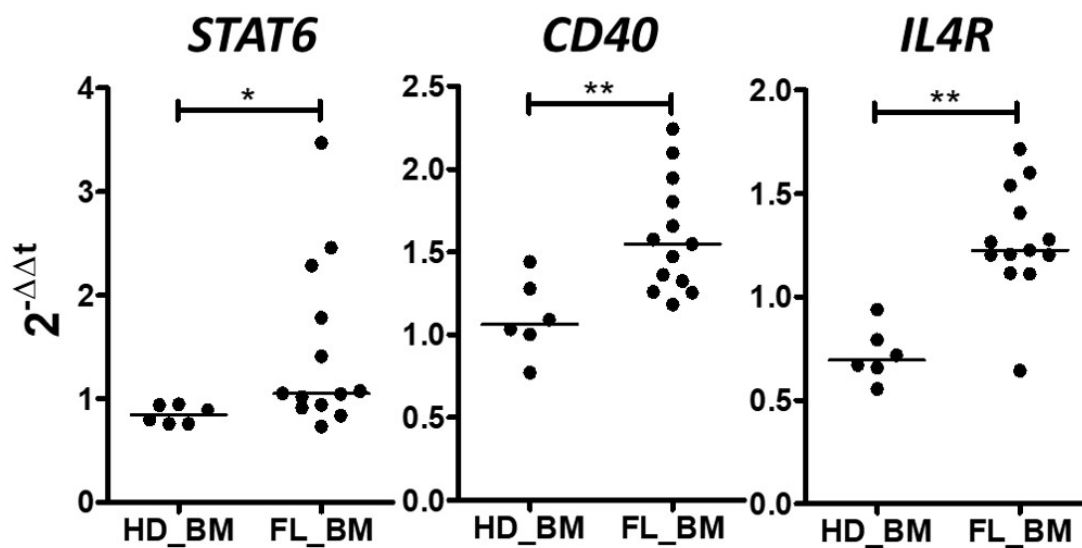


FIGURE A.5 – Induction of CD40 and IL-4 pathways in BM-MSC by FL-derived EVs
 Expression of *STAT6*, *CD40*, and *IL4R* was evaluated by qPCR in BM-MSC treated by EVs purified from BM plasma obtained from HD (n=6) versus FL patients (n=13). Results expressed as fold change of untreated BM-MSC. * p.value < 0.05, ** p.value < 0.01

A.2 Tableaux annexes

TABLEAU A.1 – Summary of the Gene Expression Omnibus deposits for the expression data used in this study

Dataset	Cell types	Conditions	Technologie	Depot
Dataset 1	BM-MSK	5 HD donnor BM-MSK -> 5 untreated -> 5 TNF/LT -> 5 EVs from RL cell line -> 5 EVs from SU-DHL4 cell line -> 5 EVs from DOHH2 cell line	RNAseq	GSE152386
Dataset 2	BM-MSK LN-LSC	8 from FL invaded BM 8 from FL invaded LN	Affymetryx U133 + 2.0	GSE85229 GSE152068
Dataset 4	BM-MSK	6 from HD 4 from FL non invaded BM 6 from FL invaded BM	Affymetryx U133 + 2.0	GSE35331
Dataset 5	B cells	5 BM FL B cells 10 LN FL B cells 6 HD centrocytes	Affymetryx U133 + 2.0	GSE152215 GSE85233 GSE136249

TABLEAU A.2 – Signature of EVs-primed BM-MSC including the 1218 genes specifically upregulated (red line) and the 1291 specifically downregulated (green line) genes compared with untreated BM-MSC, FDR < 1 %

ENSEMBL ID	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR	ENSEMBL ID	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR
ENSG00000170374	SP7	6,43	1,26E-17	4,19E-15	ENSG00000103888	CEMP1	-2,83	2,13E-10	1,03E-08
ENSG00000168079	SCARA5	5,41	2,24E-04	1,43E-03	ENSG00000021645	NRXN3	-2,54	1,03E-13	1,17E-11
ENSG00000275285	AL391095.2	5,10	2,63E-05	2,35E-04	ENSG00000259649	AC027808.2	-2,46	5,38E-08	1,26E-06
ENSG00000129988	LBP	4,84	2,57E-15	4,86E-13	ENSG00000166592	RRAD	-2,29	4,79E-10	2,08E-08
ENSG00000132854	KANK4	4,68	1,04E-15	2,20E-13	ENSG00000260604	AL590004.3	-2,10	7,45E-07	1,12E-05
ENSG00000120659	TNFSF11	4,62	1,83E-08	4,88E-07	ENSG00000160013	PTGIR	-2,02	1,22E-09	4,66E-08
ENSG00000169894	MUC3A	4,26	3,14E-04	1,89E-03	ENSG00000150054	MPP7	-2,00	4,37E-12	3,37E-10
ENSG00000134121	CHL1	4,11	1,01E-09	3,98E-08	ENSG00000163827	LRRC2	-1,97	2,05E-12	1,76E-10
ENSG00000185269	NOTUM	4,04	1,22E-07	2,50E-06	ENSG00000148677	ANKRD1	-1,97	3,46E-12	2,76E-10
ENSG00000145506	NKD2	3,95	2,30E-06	2,94E-05	ENSG00000133392	MYH11	-1,90	1,82E-05	1,71E-04
ENSG00000188487	INSC	3,88	1,53E-10	7,74E-09	ENSG00000180914	OXTR	-1,89	4,12E-07	6,80E-06
ENSG00000169876	MUC17	3,85	1,88E-03	8,20E-03	ENSG00000162772	ATF3	-1,85	2,70E-16	6,54E-14
ENSG00000078295	ADCY2	3,81	2,55E-04	1,59E-03	ENSG00000137962	ARHGAP29	-1,81	2,77E-07	4,93E-06
ENSG00000116690	PRG4	3,77	5,94E-18	2,24E-15	ENSG00000224259	LINC01133	-1,68	3,91E-05	3,29E-04
ENSG00000250328	AC022101.1	3,63	2,00E-05	1,85E-04	ENSG00000131737	KRT34	-1,62	5,70E-05	4,52E-04
ENSG00000068078	FGFR3	3,61	3,97E-16	9,10E-14	ENSG00000230479	AP000695.1	-1,61	3,36E-06	4,09E-05
ENSG00000179915	NRXN1	3,59	1,42E-05	1,37E-04	ENSG00000023445	BIRC3	-1,61	1,21E-05	1,20E-04
ENSG00000102760	RGCC	3,52	1,59E-05	1,51E-04	ENSG00000163661	PTX3	-1,61	4,40E-06	5,11E-05
ENSG00000182853	VMO1	3,47	1,91E-09	6,89E-08	ENSG00000135069	PSAT1	-1,60	4,31E-04	2,46E-03
ENSG00000134207	SYT6	3,41	9,32E-04	4,62E-03	ENSG00000221852	KRTAP1-5	-1,59	2,04E-10	9,95E-09
ENSG00000124721	DNAH8	3,37	8,87E-04	4,43E-03	ENSG00000184545	DUSP8	-1,55	1,89E-09	6,81E-08
ENSG00000041353	RAB27B	3,33	2,80E-12	2,27E-10	ENSG00000182010	RTKN2	-1,55	2,21E-10	1,06E-08
ENSG00000064692	SNCAIP	3,30	1,55E-13	1,69E-11	ENSG00000106366	SERPINE1	-1,55	2,55E-07	4,56E-06
ENSG00000104435	STMN2	3,10	4,62E-07	7,50E-06	ENSG00000091129	NRCAM	-1,48	7,71E-04	3,97E-03
ENSG00000101230	ISM1	3,08	1,16E-16	3,15E-14	ENSG00000145777	TSLP	-1,44	4,75E-06	5,44E-05
ENSG00000234459	AC002064.2	3,06	3,24E-07	5,58E-06	ENSG00000117152	RGS4	-1,42	5,55E-08	1,29E-06
ENSG00000236790	LINC00299	2,96	1,20E-14	1,73E-12	ENSG00000164761	TNFRSF11B	-1,41	6,96E-13	6,61E-11
ENSG00000267524	RPSAP57	2,93	7,14E-06	7,70E-05	ENSG00000133816	MICAL2	-1,40	1,48E-07	2,94E-06
ENSG00000234737	KRT18P15	2,93	1,42E-11	9,66E-10	ENSG00000145390	USP53	-1,40	9,86E-10	3,90E-08
ENSG00000125968	ID1	2,93	2,50E-46	1,66E-42	ENSG00000136826	KLF4	-1,39	1,10E-06	1,57E-05
ENSG00000060566	CREB3L3	2,89	4,45E-05	3,67E-04	ENSG00000172346	CSDC2	-1,39	4,53E-07	7,40E-06
ENSG00000088882	CPXM1	2,88	8,57E-08	1,84E-06	ENSG00000168405	CMAHP	-1,37	3,39E-05	2,91E-04
ENSG00000092068	SLC7A8	2,88	2,67E-10	1,25E-08	ENSG00000081923	ATP8B1	-1,36	2,65E-16	6,54E-14
ENSG00000164112	TMEM155	2,88	8,03E-13	7,57E-11	ENSG00000135842	NIBAN1	-1,36	9,43E-04	4,67E-03
ENSG00000167772	ANGPTL4	2,81	6,25E-29	1,57E-25	ENSG00000128165	ADM2	-1,36	1,39E-03	6,45E-03
ENSG00000157542	KCNJ6	2,81	4,36E-04	2,49E-03	ENSG00000185697	MYBL1	-1,34	1,03E-08	3,02E-07
ENSG00000152402	GUCY1A2	2,77	1,62E-08	4,43E-07	ENSG00000010278	CD9	-1,31	2,66E-09	9,15E-08
ENSG00000112559	MDFI	2,77	3,02E-21	2,68E-18	ENSG00000005884	ITGA3	-1,31	6,30E-16	1,42E-13
ENSG00000120833	SOCS2	2,73	1,95E-11	1,30E-09	ENSG00000101311	FERMT1	-1,30	1,34E-06	1,85E-05
ENSG00000250155	AC008957.1	2,72	3,73E-09	1,23E-07	ENSG00000109610	SOD3	-1,30	1,25E-08	3,52E-07
ENSG00000168702	LRP1B	2,72	4,05E-06	4,80E-05	ENSG00000137193	PIM1	-1,29	5,51E-11	3,18E-09
ENSG00000109819	PPARGC1A	2,69	6,74E-06	7,31E-05	ENSG00000172379	ARNT2	-1,29	5,61E-15	9,03E-13
ENSG00000138795	LEF1	2,67	1,57E-04	1,06E-03	ENSG00000274276	CBSL	-1,28	1,43E-03	6,58E-03
ENSG00000153707	PTPRD	2,67	2,23E-06	2,87E-05	ENSG00000119280	C1orf198	-1,28	1,28E-07	2,61E-06

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG0000004799	PKD4	2,66	7,95E-20	4,80E-17	■	ENSG00000143367	TUFT1	-1,26	3,18E-07	5,52E-06
■	ENSG00000170989	S1PR1	2,65	2,53E-13	2,69E-11	■	ENSG00000132481	TRIM47	-1,25	5,30E-04	2,93E-03
■	ENSG00000163395	IGFN1	2,63	9,51E-04	4,70E-03	■	ENSG00000243137	PSG4	-1,24	2,52E-04	1,57E-03
■	ENSG00000147655	RSPO2	2,63	3,60E-04	2,12E-03	■	ENSG00000196155	PLEKHG4	-1,23	2,33E-10	1,11E-08
■	ENSG00000100336	APOL4	2,60	9,29E-07	1,36E-05	■	ENSG00000185760	KCNQ5	-1,22	5,13E-07	8,17E-06
■	ENSG00000140470	ADAMTS17	2,55	2,25E-06	2,88E-05	■	ENSG00000128965	CHAC1	-1,22	2,26E-04	1,44E-03
■	ENSG00000145794	MEGF10	2,54	1,74E-08	4,68E-07	■	ENSG00000146376	ARHGAP18	-1,22	3,67E-13	3,72E-11
■	ENSG00000150681	RGS18	2,53	1,01E-07	2,12E-06	■	ENSG00000270823	AC007938.2	-1,22	2,42E-04	1,52E-03
■	ENSG00000230699	AL645608.2	2,51	7,33E-29	1,57E-25	■	ENSG00000164099	PRSS12	-1,21	1,75E-09	6,38E-08
■	ENSG00000046604	DSG2	2,50	2,17E-03	9,22E-03	■	ENSG00000147883	CDKN2B	-1,21	1,14E-06	1,61E-05
■	ENSG00000017427	IGF1	2,48	2,98E-17	8,89E-15	■	ENSG00000149596	JPH2	-1,20	2,35E-05	2,13E-04
■	ENSG00000246985	SOCS2-AS1	2,48	2,27E-09	7,96E-08	■	ENSG00000156463	SH3RF2	-1,20	1,89E-09	6,81E-08
■	ENSG00000049089	COL9A2	2,48	4,91E-07	7,89E-06	■	ENSG00000128422	KRT17	-1,20	5,65E-04	3,08E-03
■	ENSG00000108932	SLC16A6	2,46	7,19E-04	3,75E-03	■	ENSG00000250056	LINC01018	-1,19	9,73E-05	7,09E-04
■	ENSG00000206073	SERPINB4	2,43	4,00E-04	2,32E-03	■	ENSG00000101255	TRIB3	-1,19	5,90E-04	3,18E-03
■	ENSG00000166510	CCDC68	2,40	1,48E-10	7,57E-09	■	ENSG00000164236	ANKRD33B	-1,18	1,30E-05	1,27E-04
■	ENSG00000052850	ALX4	2,39	2,51E-10	1,19E-08	■	ENSG00000115902	SLC1A4	-1,18	5,74E-06	6,37E-05
■	ENSG00000261208	AL365475.1	2,37	2,13E-12	1,80E-10	■	ENSG00000138395	CDK15	-1,17	8,04E-06	8,54E-05
■	ENSG00000069431	ABCC9	2,37	5,41E-12	4,04E-10	■	ENSG00000065911	MTHFD2	-1,16	2,17E-04	1,40E-03
■	ENSG00000143512	HHIPL2	2,36	4,68E-15	7,98E-13	■	ENSG00000156466	GDF6	-1,14	7,99E-04	4,09E-03
■	ENSG00000006016	CRLF1	2,34	3,01E-11	1,86E-09	■	ENSG00000096696	DSP	-1,14	9,05E-12	6,38E-10
■	ENSG00000241158	ADAMTS9-AS1	2,33	3,91E-05	3,29E-04	■	ENSG00000123146	ADGRE5	-1,14	3,17E-15	5,78E-13
■	ENSG00000159251	ACTC1	2,29	6,42E-04	3,41E-03	■	ENSG00000082438	COBLL1	-1,14	1,20E-10	6,35E-09
■	ENSG00000236008	LINC01814	2,27	2,19E-11	1,43E-09	■	ENSG00000140945	CDH13	-1,13	1,50E-08	4,14E-07
■	ENSG00000154736	ADAMTS5	2,27	5,19E-12	3,90E-10	■	ENSG00000128510	CPA4	-1,12	8,86E-04	4,43E-03
■	ENSG00000134539	KLRD1	2,25	9,96E-07	1,43E-05	■	ENSG00000106034	CPED1	-1,12	1,96E-11	1,31E-09
■	ENSG00000103522	IL21R	2,24	3,23E-21	2,69E-18	■	ENSG00000146592	CREB5	-1,11	1,50E-05	1,44E-04
■	ENSG00000163638	ADAMTS9	2,24	2,87E-08	7,25E-07	■	ENSG00000108639	SYNGR2	-1,11	4,55E-07	7,41E-06
■	ENSG00000235086	FNDC1-IT1	2,23	8,72E-08	1,87E-06	■	ENSG00000164442	CITED2	-1,10	1,84E-14	2,52E-12
■	ENSG00000187634	SAMD11	2,23	5,67E-52	7,55E-48	■	ENSG00000138798	EGF	-1,10	4,55E-06	5,24E-05
■	ENSG00000135363	LMO2	2,22	1,09E-14	1,61E-12	■	ENSG00000152518	ZFP36L2	-1,09	1,01E-10	5,40E-09
■	ENSG00000083782	EPYC	2,21	2,93E-06	3,64E-05	■	ENSG00000070961	ATP2B1	-1,09	4,37E-20	2,91E-17
■	ENSG00000177614	PGBD5	2,21	1,80E-05	1,69E-04	■	ENSG00000181649	PHLDA2	-1,09	5,90E-07	9,24E-06
■	ENSG00000185559	DLK1	2,19	2,89E-05	2,53E-04	■	ENSG00000139269	INHBE	-1,08	2,10E-03	9,00E-03
■	ENSG00000119630	PGF	2,19	7,45E-12	5,33E-10	■	ENSG00000145819	ARHGAP26	-1,07	2,54E-05	2,28E-04
■	ENSG00000230333	AC004160.1	2,17	9,07E-12	6,38E-10	■	ENSG00000135549	PKIB	-1,07	3,04E-05	2,65E-04
■	ENSG00000253919	THAP12P7	2,17	3,50E-23	4,23E-20	■	ENSG00000166448	TMEM130	-1,06	7,53E-07	1,13E-05
■	ENSG00000108551	RASD1	2,16	8,93E-11	4,93E-09	■	ENSG00000151012	SLC7A11	-1,06	1,19E-04	8,39E-04
■	ENSG00000234323	LINC01505	2,16	4,73E-06	5,43E-05	■	ENSG00000163171	CDC42EP3	-1,06	2,84E-06	3,55E-05
■	ENSG00000197249	SERPINA1	2,09	3,39E-04	2,01E-03	■	ENSG00000137877	SPTBN5	-1,06	3,22E-04	1,93E-03
■	ENSG00000110900	TSPAN11	2,08	5,88E-11	3,35E-09	■	ENSG00000100889	PCK2	-1,05	1,07E-04	7,66E-04
■	ENSG00000168229	PTGDR	2,08	1,57E-07	3,11E-06	■	ENSG00000113070	HBEGF	-1,04	2,68E-09	9,19E-08
■	ENSG00000157388	CACNA1D	2,06	3,05E-04	1,84E-03	■	ENSG00000163376	KBTBD8	-1,04	5,30E-04	2,93E-03
■	ENSG00000136859	ANGPTL2	2,04	3,82E-14	4,89E-12	■	ENSG00000079102	RUNX1T1	-1,03	3,12E-06	3,85E-05
■	ENSG00000005108	THSD7A	2,03	1,78E-06	2,36E-05	■	ENSG00000197747	S100A10	-1,03	3,97E-08	9,55E-07
■	ENSG00000120875	DUSP4	2,03	1,08E-08	3,12E-07	■	ENSG00000183671	GPR1	-1,03	2,30E-05	2,09E-04

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000171502	COL24A1	2,02	4,73E-10	2,06E-08	ENSG00000133597	ADCK2	-1,02	1,19E-07	2,45E-06
ENSG00000182870	GALNT9	2,00	8,42E-04	4,25E-03	ENSG00000197635	DPP4	-1,01	9,95E-04	4,86E-03
ENSG00000260455	NBAT1	1,99	2,42E-04	1,52E-03	ENSG00000106484	MEST	-1,01	1,77E-03	7,80E-03
ENSG00000279400	AC008957.3	1,99	2,08E-11	1,38E-09	ENSG00000124145	SDC4	-1,01	1,35E-12	1,19E-10
ENSG00000105880	DLX5	1,98	1,55E-14	2,16E-12	ENSG00000180801	ARSJ	-1,01	1,51E-11	1,03E-09
ENSG00000162490	DRAXIN	1,97	5,87E-05	4,65E-04	ENSG00000109743	BST1	-1,01	6,88E-08	1,54E-06
ENSG00000130592	LSP1	1,96	1,28E-09	4,84E-08	ENSG00000261150	EPPK1	-1,01	5,30E-04	2,93E-03
ENSG00000115738	ID2	1,96	1,47E-26	2,44E-23	ENSG00000182253	SYNM	-1,01	1,13E-06	1,60E-05
ENSG00000222455	RNA5SP296	1,94	8,28E-10	3,34E-08	ENSG00000092621	PHGDH	-1,00	1,25E-03	5,93E-03
ENSG00000008277	ADAM22	1,92	4,72E-05	3,85E-04	ENSG00000074527	NTN4	-1,00	5,77E-11	3,30E-09
ENSG00000130203	APOE	1,91	1,58E-04	1,07E-03	ENSG00000149798	CDC42EP2	-0,99	6,05E-13	5,87E-11
ENSG00000105509	HAS1	1,91	2,88E-08	7,26E-07	ENSG00000120156	TEK	-0,99	8,47E-06	8,93E-05
ENSG00000272168	CASC15	1,90	3,79E-12	2,98E-10	ENSG00000185483	ROR1	-0,99	1,03E-07	2,15E-06
ENSG00000170293	CMTM8	1,90	4,65E-10	2,03E-08	ENSG00000116133	DHCR24	-0,97	1,73E-08	4,67E-07
ENSG00000138670	RASGEF1B	1,87	1,01E-05	1,03E-04	ENSG00000155760	FZD7	-0,97	1,37E-07	2,77E-06
ENSG00000167680	SEMA6B	1,85	1,93E-04	1,27E-03	ENSG00000156113	KCNMA1	-0,97	1,00E-09	3,95E-08
ENSG00000232679	LINC01705	1,85	1,30E-04	9,02E-04	ENSG00000206527	HACD2	-0,97	1,24E-08	3,50E-07
ENSG00000124216	SNAI1	1,84	1,06E-20	7,86E-18	ENSG00000122877	EGR2	-0,96	2,30E-03	9,69E-03
ENSG00000130208	APOC1	1,84	1,30E-04	9,05E-04	ENSG00000135919	SERPINE2	-0,96	4,62E-06	5,32E-05
ENSG00000079215	SLC1A3	1,84	4,75E-13	4,75E-11	ENSG00000136379	ABHD17C	-0,96	2,41E-07	4,34E-06
ENSG00000177757	FAM87B	1,83	1,39E-08	3,86E-07	ENSG00000133056	PIK3C2B	-0,96	1,86E-04	1,23E-03
ENSG00000166341	DCHS1	1,82	3,82E-10	1,72E-08	ENSG00000141682	PMAIP1	-0,96	8,02E-04	4,10E-03
ENSG00000241684	ADAMTS9-AS2	1,82	4,29E-12	3,34E-10	ENSG00000223949	ROR1-AS1	-0,95	4,59E-04	2,59E-03
ENSG00000117318	ID3	1,81	6,80E-30	2,26E-26	ENSG00000171877	FRMD5	-0,95	3,29E-04	1,97E-03
ENSG00000223764	LINC02593	1,81	3,09E-32	1,37E-28	ENSG00000153904	DDAH1	-0,95	3,38E-08	8,22E-07
ENSG00000070808	CAMK2A	1,81	1,24E-12	1,11E-10	ENSG00000168792	ABHD15	-0,94	1,79E-08	4,80E-07
ENSG00000181195	PENK	1,80	2,64E-09	9,11E-08	ENSG00000232759	AC002480.1	-0,94	1,52E-03	6,92E-03
ENSG00000108960	MMD	1,80	2,75E-11	1,73E-09	ENSG00000255874	LINC00346	-0,94	2,62E-04	1,63E-03
ENSG00000197558	SSPO	1,79	4,18E-06	4,91E-05	ENSG00000100065	CARD10	-0,93	5,07E-05	4,10E-04
ENSG00000234352	AC009264.1	1,79	1,15E-04	8,12E-04	ENSG00000249992	TMEM158	-0,93	3,07E-08	7,64E-07
ENSG00000141404	GNAL	1,78	4,35E-05	3,59E-04	ENSG00000221968	FADS3	-0,93	2,71E-09	9,24E-08
ENSG00000179104	TMTC2	1,78	1,61E-07	3,15E-06	ENSG00000116761	CTH	-0,93	5,48E-06	6,12E-05
ENSG00000260971	AC119674.1	1,78	2,95E-08	7,41E-07	ENSG00000231991	ANXA2P2	-0,92	3,30E-11	2,00E-09
ENSG00000073146	MOV10L1	1,78	3,46E-05	2,96E-04	ENSG00000151388	ADAMTS12	-0,92	1,09E-06	1,55E-05
ENSG00000130600	H19	1,78	3,02E-08	7,55E-07	ENSG00000204767	INSYN2B	-0,91	7,30E-05	5,58E-04
ENSG00000054356	PTPRN	1,78	6,24E-08	1,42E-06	ENSG00000173166	RAPH1	-0,91	5,43E-11	3,16E-09
ENSG00000213199	ASIC3	1,78	8,49E-08	1,83E-06	ENSG00000257335	MGAM	-0,91	2,11E-04	1,37E-03
ENSG00000119915	ELOVL3	1,76	3,02E-09	1,02E-07	ENSG00000020181	ADGRA2	-0,91	5,65E-08	1,31E-06
ENSG00000251301	LINC02384	1,76	1,13E-07	2,35E-06	ENSG00000115758	ODC1	-0,91	4,25E-11	2,52E-09
ENSG00000189431	RASSF10	1,74	4,47E-05	3,68E-04	ENSG00000137767	SQOR	-0,90	4,57E-05	3,75E-04
ENSG00000269113	TRABD2B	1,73	1,35E-06	1,86E-05	ENSG00000132563	REEP2	-0,90	5,30E-06	5,96E-05
ENSG00000159307	SCUBE1	1,72	1,15E-03	5,51E-03	ENSG00000205683	DPF3	-0,89	9,00E-04	4,49E-03
ENSG00000137872	SEMA6D	1,70	4,02E-17	1,12E-14	ENSG00000167601	AXL	-0,89	9,60E-14	1,09E-11
ENSG00000157404	KIT	1,70	1,93E-04	1,27E-03	ENSG00000103966	EHD4	-0,89	1,33E-06	1,84E-05
ENSG00000134569	LRP4	1,69	8,26E-10	3,34E-08	ENSG00000102554	KLF5	-0,89	1,76E-07	3,39E-06
ENSG00000181072	CHRM2	1,69	2,29E-05	2,08E-04	ENSG00000164171	ITGA2	-0,89	2,40E-04	1,51E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000141753	IGFBP4	1,68	2,38E-08	6,11E-07	■	ENSG00000074590	NUAK1	-0,88	5,23E-06	5,90E-05
■	ENSG00000168918	INPP5D	1,66	2,84E-05	2,51E-04	■	ENSG00000159231	CBR3	-0,87	1,07E-04	7,68E-04
■	ENSG00000123700	KCNJ2	1,65	6,46E-07	1,00E-05	■	ENSG00000197077	KIAA1671	-0,87	2,12E-08	5,57E-07
■	ENSG00000164764	SBSPON	1,65	1,02E-04	7,38E-04	■	ENSG00000107796	ACTA2	-0,87	1,47E-03	6,75E-03
■	ENSG00000100292	HMBOX1	1,65	2,07E-12	1,77E-10	■	ENSG00000162630	B3GALT2	-0,87	6,17E-04	3,30E-03
■	ENSG00000215018	COL28A1	1,64	1,04E-04	7,52E-04	■	ENSG00000111859	NEDD9	-0,87	3,93E-11	2,36E-09
■	ENSG00000183778	B3GALT5	1,64	1,75E-06	2,32E-05	■	ENSG00000206538	VGLL3	-0,86	1,56E-10	7,80E-09
■	ENSG00000162882	HAAO	1,64	1,65E-05	1,56E-04	■	ENSG00000137124	ALDH1B1	-0,86	2,17E-04	1,40E-03
■	ENSG00000137834	SMAD6	1,63	5,24E-23	5,81E-20	■	ENSG00000136367	ZFHX2	-0,86	3,20E-09	1,07E-07
■	ENSG00000151117	TMEM86A	1,63	7,00E-08	1,57E-06	■	ENSG00000197646	PCD1LG2	-0,86	5,08E-07	8,12E-06
■	ENSG00000170412	GPRC5C	1,63	1,58E-03	7,13E-03	■	ENSG00000153179	RASSF3	-0,85	1,21E-06	1,71E-05
■	ENSG00000134532	SOX5	1,62	1,53E-10	7,74E-09	■	ENSG00000163814	CDCP1	-0,85	1,08E-07	2,26E-06
■	ENSG00000161835	GRASP	1,62	1,80E-06	2,38E-05	■	ENSG00000159363	ATP13A2	-0,85	1,05E-08	3,06E-07
■	ENSG00000002746	HECW1	1,60	5,35E-13	5,27E-11	■	ENSG00000197415	VEPH1	-0,85	2,63E-08	6,70E-07
■	ENSG00000138964	PARVG	1,59	2,22E-11	1,43E-09	■	ENSG00000092820	EZR	-0,85	5,46E-10	2,33E-08
■	ENSG00000144868	TMEM108	1,58	4,76E-06	5,44E-05	■	ENSG00000116717	GADD45A	-0,85	2,55E-07	4,56E-06
■	ENSG00000104313	EYA1	1,58	3,32E-07	5,67E-06	■	ENSG00000153071	DAB2	-0,85	5,47E-15	8,98E-13
■	ENSG00000105792	CFAP69	1,57	1,18E-07	2,44E-06	■	ENSG00000168785	TSPAN5	-0,84	1,29E-06	1,79E-05
■	ENSG00000231764	DLX6-AS1	1,57	8,97E-13	8,34E-11	■	ENSG00000197461	PDGFA	-0,83	1,09E-07	2,27E-06
■	ENSG00000189337	KAZN	1,56	4,03E-14	5,11E-12	■	ENSG00000261105	LMO7-AS1	-0,83	1,10E-08	3,18E-07
■	ENSG00000170801	HTRA3	1,56	1,45E-13	1,60E-11	■	ENSG00000113578	FGF1	-0,83	4,45E-08	1,07E-06
■	ENSG00000231160	KLF3-AS1	1,55	2,08E-05	1,91E-04	■	ENSG00000072163	LIMS2	-0,83	3,71E-05	3,15E-04
■	ENSG00000272398	CD24	1,54	1,34E-04	9,29E-04	■	ENSG00000106105	GARS	-0,83	2,19E-06	2,83E-05
■	ENSG00000131386	GALNT15	1,54	6,12E-08	1,40E-06	■	ENSG00000128245	YWHAH	-0,83	3,37E-10	1,53E-08
■	ENSG00000177283	FZD8	1,54	3,65E-15	6,38E-13	■	ENSG00000248476	BACH1-IT1	-0,83	5,37E-04	2,95E-03
■	ENSG00000260417	AC092127.1	1,54	2,09E-09	7,43E-08	■	ENSG00000154027	AK5	-0,83	2,80E-06	3,49E-05
■	ENSG00000174469	CNTNAP2	1,53	1,26E-03	5,95E-03	■	ENSG00000178752	ERFE	-0,82	1,78E-03	7,80E-03
■	ENSG00000270661	Z99289.2	1,52	1,32E-09	4,93E-08	■	ENSG00000235501	AC105942.1	-0,82	4,89E-04	2,73E-03
■	ENSG00000144668	ITGA9	1,50	5,53E-05	4,41E-04	■	ENSG00000013619	MAMLD1	-0,82	3,42E-08	8,30E-07
■	ENSG00000064195	DLX3	1,50	1,62E-05	1,53E-04	■	ENSG00000164649	CDCA7L	-0,81	2,13E-05	1,95E-04
■	ENSG00000129951	PLPPR3	1,50	1,95E-05	1,81E-04	■	ENSG00000235770	LINC00607	-0,81	4,96E-05	4,03E-04
■	ENSG00000227619	AL391056.1	1,50	1,14E-03	5,44E-03	■	ENSG00000151729	SLC25A4	-0,81	4,47E-06	5,17E-05
■	ENSG00000283787	PRR33	1,50	1,18E-04	8,32E-04	■	ENSG00000076513	ANKRD13A	-0,81	1,95E-14	2,63E-12
■	ENSG00000257045	AC016746.1	1,50	8,93E-06	9,35E-05	■	ENSG00000175274	TP53I11	-0,81	8,85E-09	2,65E-07
■	ENSG00000162631	NTNG1	1,49	2,02E-09	7,23E-08	■	ENSG00000135905	DOCK10	-0,81	9,50E-07	1,38E-05
■	ENSG00000151692	RNF144A	1,49	3,78E-06	4,53E-05	■	ENSG00000176971	FIBIN	-0,80	1,28E-04	8,92E-04
■	ENSG00000170962	PDGFD	1,49	3,63E-06	4,38E-05	■	ENSG00000077264	PAK3	-0,80	7,93E-06	8,45E-05
■	ENSG00000169933	FRMPD4	1,49	1,10E-09	4,29E-08	■	ENSG00000164161	HHIP	-0,80	1,83E-05	1,72E-04
■	ENSG00000035664	DAPK2	1,48	3,97E-16	9,10E-14	■	ENSG00000143919	CAMKMT	-0,80	4,54E-06	5,24E-05
■	ENSG00000107159	CA9	1,48	1,65E-04	1,11E-03	■	ENSG00000184985	SORCS2	-0,80	9,26E-07	1,35E-05
■	ENSG00000109861	CTSC	1,48	1,78E-07	3,42E-06	■	ENSG00000187605	TET3	-0,80	1,07E-06	1,53E-05
■	ENSG00000170909	OSCAR	1,47	7,07E-06	7,63E-05	■	ENSG00000112759	SLC29A1	-0,79	6,18E-05	4,85E-04
■	ENSG00000244757	AL137024.1	1,47	2,75E-11	1,73E-09	■	ENSG00000143801	PSEN2	-0,78	1,13E-06	1,61E-05
■	ENSG00000120693	SMAD9	1,47	4,52E-18	1,82E-15	■	ENSG00000187164	SHTN1	-0,78	1,15E-03	5,49E-03
■	ENSG00000115844	DLX2	1,47	2,68E-10	1,25E-08	■	ENSG00000169213	RAB3B	-0,78	2,05E-10	9,99E-09
■	ENSG00000250722	SELENOP	1,46	7,45E-04	3,86E-03	■	ENSG00000173402	DAG1	-0,77	1,69E-17	5,34E-15

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000160321	ZNF208	1,44	6,86E-05	5,30E-04	■	ENSG00000136628	EPRS	-0,77	1,51E-07	3,00E-06
■	ENSG00000196220	SRGAP3	1,44	8,03E-08	1,76E-06	■	ENSG00000144824	PHLDB2	-0,77	4,41E-12	3,39E-10
■	ENSG00000006377	DLX6	1,43	2,85E-11	1,78E-09	■	ENSG00000139514	SLC7A1	-0,77	2,87E-07	5,08E-06
■	ENSG00000131746	TNS4	1,42	1,20E-08	3,41E-07	■	ENSG00000185386	MAPK11	-0,77	1,43E-05	1,38E-04
■	ENSG00000158270	COLEC12	1,42	2,37E-05	2,14E-04	■	ENSG00000154127	UBASH3B	-0,76	1,90E-07	3,62E-06
■	ENSG00000146411	SLC2A12	1,41	2,11E-07	3,92E-06	■	ENSG00000112893	MAN2A1	-0,76	2,22E-11	1,43E-09
■	ENSG00000239926	PRDX3P4	1,41	1,22E-05	1,20E-04	■	ENSG00000153879	CEBPG	-0,76	9,26E-09	2,76E-07
■	ENSG00000162373	BEND5	1,40	4,77E-06	5,45E-05	■	ENSG00000174099	MSRB3	-0,76	2,16E-07	3,98E-06
■	ENSG00000178772	CPN2	1,40	1,70E-03	7,54E-03	■	ENSG00000168386	FILIP1L	-0,76	8,58E-06	9,02E-05
■	ENSG00000250644	AC068580.4	1,40	9,68E-18	3,48E-15	■	ENSG00000151835	SACS	-0,76	2,59E-15	4,86E-13
■	ENSG00000213160	KLHL23	1,40	3,95E-04	2,29E-03	■	ENSG00000144749	LRIG1	-0,76	2,27E-07	4,14E-06
■	ENSG00000225032	AL162586.1	1,40	2,94E-17	8,89E-15	■	ENSG00000154096	THY1	-0,76	3,09E-08	7,65E-07
■	ENSG00000149380	P4HA3	1,39	3,60E-07	6,06E-06	■	ENSG00000223653	AL078459.1	-0,76	1,08E-03	5,21E-03
■	ENSG00000197813	AC011450.1	1,39	1,24E-09	4,69E-08	■	ENSG00000105339	DENND3	-0,76	9,39E-06	9,72E-05
■	ENSG00000104327	CALB1	1,38	7,29E-05	5,57E-04	■	ENSG00000112186	CAP2	-0,76	1,32E-05	1,28E-04
■	ENSG00000132170	PPARG	1,38	7,43E-08	1,65E-06	■	ENSG00000198668	CALM1	-0,75	1,36E-10	7,16E-09
■	ENSG00000138829	FBN2	1,37	4,31E-05	3,57E-04	■	ENSG00000164211	STARD4	-0,75	1,49E-10	7,57E-09
■	ENSG00000109705	NKX3-2	1,36	4,64E-04	2,61E-03	■	ENSG00000060982	BCAT1	-0,75	2,18E-06	2,82E-05
■	ENSG00000281344	HELLPAR	1,36	2,09E-07	3,89E-06	■	ENSG00000225648	SBDSP1	-0,75	1,42E-12	1,25E-10
■	ENSG00000284686	AC119674.2	1,35	2,89E-05	2,53E-04	■	ENSG00000151414	NEK7	-0,75	3,17E-07	5,51E-06
■	ENSG00000155761	SPAG17	1,35	7,74E-04	3,99E-03	■	ENSG00000185052	SLC24A3	-0,75	2,26E-03	9,55E-03
■	ENSG00000132639	SNAP25	1,34	8,97E-08	1,92E-06	■	ENSG00000143643	TTC13	-0,75	1,79E-07	3,44E-06
■	ENSG00000140563	MCTP2	1,34	1,98E-06	2,58E-05	■	ENSG00000152137	HSPB8	-0,74	1,95E-05	1,81E-04
■	ENSG00000205592	MUC19	1,34	9,76E-04	4,79E-03	■	ENSG00000183688	RFLNB	-0,74	9,30E-07	1,36E-05
■	ENSG00000167984	NLRC3	1,33	9,61E-06	9,92E-05	■	ENSG00000169504	CLIC4	-0,74	2,11E-11	1,39E-09
■	ENSG00000185924	RTN4RL1	1,33	3,67E-06	4,43E-05	■	ENSG00000182809	CRIP2	-0,74	1,94E-07	3,68E-06
■	ENSG00000278716	AC133540.1	1,33	1,93E-07	3,66E-06	■	ENSG00000104549	SQLE	-0,74	3,01E-17	8,89E-15
■	ENSG00000006468	ETV1	1,33	1,43E-05	1,38E-04	■	ENSG00000223496	EXOSC6	-0,74	3,02E-07	5,28E-06
■	ENSG00000127920	GNG11	1,32	4,86E-10	2,10E-08	■	ENSG00000149201	CCDC81	-0,74	1,10E-03	5,29E-03
■	ENSG00000175928	LRRN1	1,32	1,27E-03	5,99E-03	■	ENSG00000276023	DUSP14	-0,74	2,58E-10	1,21E-08
■	ENSG00000115884	SDC1	1,30	4,92E-10	2,12E-08	■	ENSG00000184575	XPOT	-0,74	6,80E-07	1,04E-05
■	ENSG00000205403	CFI	1,30	4,50E-07	7,35E-06	■	ENSG00000196305	IARS	-0,73	3,23E-07	5,58E-06
■	ENSG00000147180	ZNF711	1,30	5,81E-10	2,45E-08	■	ENSG00000151474	FRMD4A	-0,73	2,03E-07	3,80E-06
■	ENSG00000165323	FAT3	1,30	4,31E-05	3,57E-04	■	ENSG00000116117	PARD3B	-0,73	6,26E-09	1,95E-07
■	ENSG00000183117	CSMD1	1,30	5,98E-04	3,22E-03	■	ENSG00000126458	RRAS	-0,72	7,37E-11	4,14E-09
■	ENSG00000121361	KCNJ8	1,30	4,43E-07	7,26E-06	■	ENSG000000013293	SLC7A14	-0,72	9,44E-04	4,67E-03
■	ENSG00000183914	DNAH2	1,29	1,26E-03	5,95E-03	■	ENSG00000140105	WARS	-0,72	7,75E-05	5,87E-04
■	ENSG00000233682	AL356417.2	1,29	2,93E-08	7,36E-07	■	ENSG00000170545	SMAGP	-0,72	9,75E-07	1,41E-05
■	ENSG00000266127	ZNF415P1	1,29	1,63E-07	3,18E-06	■	ENSG00000120217	CD274	-0,72	2,06E-03	8,84E-03
■	ENSG00000146938	NLG4X	1,29	6,16E-07	9,63E-06	■	ENSG00000138675	FGF5	-0,72	2,13E-06	2,76E-05
■	ENSG00000254726	MEX3A	1,28	1,51E-15	3,04E-13	■	ENSG00000166073	GPR176	-0,72	6,85E-09	2,10E-07
■	ENSG00000279806	AC018629.1	1,28	1,90E-06	2,49E-05	■	ENSG00000187720	THSD4	-0,71	7,47E-09	2,27E-07
■	ENSG00000196562	SULF2	1,28	4,83E-06	5,50E-05	■	ENSG00000128606	LRRC17	-0,71	5,53E-05	4,41E-04
■	ENSG00000154153	RETREG1	1,28	7,86E-04	4,03E-03	■	ENSG00000204131	NHSL2	-0,71	2,21E-04	1,42E-03
■	ENSG00000130052	STARD8	1,28	9,53E-10	3,79E-08	■	ENSG00000171130	ATP6V0E2	-0,71	2,14E-03	9,11E-03
■	ENSG00000114631	PODXL2	1,28	9,51E-06	9,82E-05	■	ENSG00000052795	FNIP2	-0,71	3,39E-09	1,12E-07

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000091879	ANGPT2	1,27	2,08E-08	5,50E-07	ENSG00000103257	SLC7A5	-0,71	6,95E-05	5,35E-04
ENSG00000161912	ADCY10P1	1,27	4,25E-06	4,97E-05	ENSG00000130766	SES2	-0,71	8,47E-05	6,32E-04
ENSG00000138061	CYP1B1	1,26	4,44E-12	3,39E-10	ENSG00000176658	MYO1D	-0,71	7,57E-05	5,75E-04
ENSG00000118473	SGIP1	1,25	1,87E-06	2,45E-05	ENSG00000056558	TRAF1	-0,70	4,43E-04	2,52E-03
ENSG00000236520	GPC6-AS1	1,25	6,38E-08	1,45E-06	ENSG00000162734	PEA15	-0,70	1,74E-16	4,45E-14
ENSG00000204789	ZNF204P	1,25	9,01E-05	6,63E-04	ENSG00000067082	KLF6	-0,70	2,54E-12	2,10E-10
ENSG00000235784	HNRNPA1P29	1,25	7,78E-09	2,36E-07	ENSG00000104415	CCN4	-0,70	2,93E-04	1,78E-03
ENSG00000101280	ANGPT4	1,24	6,13E-06	6,74E-05	ENSG00000183049	CAMK1D	-0,70	9,92E-05	7,21E-04
ENSG00000252947	SCARNA1	1,24	1,86E-04	1,23E-03	ENSG00000038210	PI4K2B	-0,70	2,25E-04	1,43E-03
ENSG00000129757	CDKN1C	1,24	1,28E-05	1,26E-04	ENSG00000078967	UBE2D4	-0,70	8,66E-08	1,86E-06
ENSG00000243244	STON1	1,24	6,65E-16	1,47E-13	ENSG00000099785	MARCH2	-0,70	4,09E-05	3,42E-04
ENSG00000187583	PLEKHN1	1,23	2,22E-09	7,83E-08	ENSG00000101335	MYL9	-0,70	3,41E-06	4,15E-05
ENSG00000122176	FMOD	1,23	1,63E-05	1,54E-04	ENSG00000174136	RGMB	-0,69	3,61E-04	2,12E-03
ENSG00000141750	STAC2	1,23	5,09E-05	4,12E-04	ENSG00000165209	STRBP	-0,69	1,75E-03	7,71E-03
ENSG00000148541	FAM13C	1,23	5,09E-07	8,12E-06	ENSG00000088387	DOCK9	-0,69	4,33E-05	3,58E-04
ENSG00000088340	FER1L4	1,23	5,64E-15	9,03E-13	ENSG00000170955	CAVIN3	-0,69	3,33E-09	1,10E-07
ENSG00000106991	ENG	1,22	1,23E-22	1,26E-19	ENSG00000066583	ISOC1	-0,69	9,52E-04	4,70E-03
ENSG00000164061	BSN	1,22	1,02E-05	1,04E-04	ENSG00000097021	ACOT7	-0,69	7,69E-08	1,70E-06
ENSG00000201998	SNORA23	1,22	1,28E-05	1,25E-04	ENSG00000074416	MGLL	-0,69	1,79E-05	1,69E-04
ENSG00000198624	CCDC69	1,21	3,44E-05	2,95E-04	ENSG00000138771	SHROOM3	-0,69	7,74E-05	5,86E-04
ENSG00000060656	PTPRU	1,21	6,62E-15	1,02E-12	ENSG00000112297	CRYBG1	-0,68	1,24E-06	1,74E-05
ENSG00000152580	IGSF10	1,21	1,98E-06	2,59E-05	ENSG00000188112	C6orf132	-0,68	1,22E-05	1,20E-04
ENSG00000139880	CDH24	1,20	4,70E-06	5,40E-05	ENSG00000205269	TMEM170B	-0,68	1,74E-03	7,68E-03
ENSG00000227502	LINC01268	1,20	4,14E-07	6,82E-06	ENSG00000165868	HSPA12A	-0,68	3,95E-06	4,69E-05
ENSG00000103449	SALL1	1,20	5,56E-05	4,42E-04	ENSG00000261556	SMG1P7	-0,68	3,94E-04	2,29E-03
ENSG00000123095	BHLHE41	1,20	5,77E-18	2,24E-15	ENSG00000118762	PKD2	-0,68	3,67E-18	1,57E-15
ENSG00000255112	CHMP1B	1,20	1,01E-05	1,03E-04	ENSG00000251493	FOXD1	-0,68	1,26E-06	1,77E-05
ENSG00000202538	RNU4-2	1,20	6,42E-07	9,97E-06	ENSG00000157613	CREB3L1	-0,68	1,18E-05	1,17E-04
ENSG00000120328	PCDHB12	1,19	2,16E-03	9,19E-03	ENSG00000165626	BEND7	-0,67	3,04E-04	1,84E-03
ENSG00000272578	AP000347.1	1,19	2,45E-07	4,40E-06	ENSG00000120913	PDLIM2	-0,67	1,98E-06	2,59E-05
ENSG00000154217	PITPNC1	1,18	6,88E-07	1,05E-05	ENSG00000100345	MYH9	-0,67	3,32E-08	8,13E-07
ENSG00000235848	RMDN2-AS1	1,18	3,63E-05	3,09E-04	ENSG00000120802	TMPO	-0,67	2,96E-06	3,67E-05
ENSG00000156804	FBXO32	1,18	4,67E-06	5,37E-05	ENSG00000235162	C12orf75	-0,66	1,83E-12	1,58E-10
ENSG00000226440	AL365214.2	1,17	7,00E-11	3,96E-09	ENSG00000120053	GOT1	-0,66	6,59E-07	1,01E-05
ENSG00000232973	CYP1B1-AS1	1,17	8,49E-13	7,95E-11	ENSG00000197879	MYO1C	-0,66	3,87E-10	1,73E-08
ENSG00000198732	SMOC1	1,17	1,26E-03	5,95E-03	ENSG00000162616	DNAJB4	-0,65	3,96E-11	2,37E-09
ENSG00000119927	GPAM	1,16	2,14E-10	1,03E-08	ENSG00000122707	RECK	-0,65	1,68E-09	6,17E-08
ENSG00000142632	ARHGEF19	1,16	1,59E-09	5,90E-08	ENSG00000110047	EHD1	-0,65	7,84E-08	1,72E-06
ENSG00000178573	MAF	1,16	5,39E-04	2,96E-03	ENSG00000020577	SAMD4A	-0,65	9,05E-07	1,33E-05
ENSG00000119699	TGFB3	1,15	3,37E-05	2,89E-04	ENSG00000163491	NEK10	-0,65	3,16E-04	1,90E-03
ENSG00000121101	TEX14	1,15	5,78E-06	6,41E-05	ENSG00000250091	DNAH10OS	-0,65	5,22E-05	4,20E-04
ENSG00000145386	CCNA2	1,15	1,92E-04	1,26E-03	ENSG00000279117	AP001972.5	-0,64	8,04E-06	8,54E-05
ENSG00000127152	BCL11B	1,14	5,53E-04	3,02E-03	ENSG00000106688	SLC1A1	-0,64	2,44E-06	3,09E-05
ENSG00000188338	SLC38A3	1,14	8,86E-06	9,29E-05	ENSG00000090020	SLC9A1	-0,64	1,78E-14	2,47E-12
ENSG00000124766	SOX4	1,14	1,49E-13	1,63E-11	ENSG00000100596	SP TLC2	-0,64	3,44E-15	6,19E-13
ENSG00000175538	KCNE3	1,14	1,10E-04	7,85E-04	ENSG00000103047	TANGO6	-0,64	2,38E-06	3,04E-05

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000128262	POM121L9P	1,13	3,42E-13	3,53E-11	■	ENSG00000133107	TRPC4	-0,64	8,08E-05	6,08E-04
■	ENSG00000184557	SOCS3	1,13	2,61E-13	2,73E-11	■	ENSG00000132434	LANCL2	-0,64	2,18E-08	5,66E-07
■	ENSG00000198857	HSD3BP5	1,12	3,88E-04	2,26E-03	■	ENSG00000147471	PLPBP	-0,64	2,73E-11	1,73E-09
■	ENSG00000254622	NAV2-AS4	1,12	1,52E-03	6,93E-03	■	ENSG00000065060	UHRF1BP1	-0,64	3,76E-06	4,52E-05
■	ENSG00000237234	Z99289.1	1,11	4,82E-08	1,14E-06	■	ENSG00000162614	NEXN	-0,64	9,95E-05	7,22E-04
■	ENSG00000106258	CYP3A5	1,09	3,05E-06	3,77E-05	■	ENSG00000124831	LRRFIP1	-0,64	2,42E-08	6,21E-07
■	ENSG00000138944	SHISAL1	1,09	1,10E-09	4,29E-08	■	ENSG00000148848	ADAM12	-0,64	5,70E-06	6,34E-05
■	ENSG00000270885	RASL10B	1,09	7,72E-04	3,98E-03	■	ENSG00000184584	TMEM173	-0,63	3,35E-07	5,71E-06
■	ENSG00000182272	B4GALNT4	1,09	9,43E-05	6,89E-04	■	ENSG00000146733	PSPH	-0,63	2,87E-05	2,52E-04
■	ENSG00000263934	SNORD3A	1,09	2,59E-15	4,86E-13	■	ENSG00000038002	AGA	-0,63	7,32E-05	5,58E-04
■	ENSG00000063127	SLC6A16	1,09	5,02E-10	2,15E-08	■	ENSG00000123416	TUBA1B	-0,63	6,94E-04	3,65E-03
■	ENSG00000244242	IFITM10	1,08	2,88E-10	1,33E-08	■	ENSG00000225830	ERCC6	-0,63	1,50E-07	2,98E-06
■	ENSG00000113504	SLC12A7	1,08	1,69E-07	3,29E-06	■	ENSG00000164040	PGRMC2	-0,63	4,88E-15	8,11E-13
■	ENSG00000162745	OLFML2B	1,08	8,55E-06	9,00E-05	■	ENSG00000137486	ARRB1	-0,63	3,78E-05	3,19E-04
■	ENSG00000161267	BDH1	1,08	2,14E-03	9,12E-03	■	ENSG00000164741	DLC1	-0,62	1,02E-05	1,03E-04
■	ENSG00000103196	CRISPLD2	1,08	1,39E-05	1,35E-04	■	ENSG00000196526	AFAP1	-0,62	1,31E-12	1,17E-10
■	ENSG00000198711	SSBP3-AS1	1,08	7,10E-08	1,59E-06	■	ENSG00000143933	CALM2	-0,62	1,54E-10	7,74E-09
■	ENSG00000272482	AC254633.1	1,07	6,18E-05	4,85E-04	■	ENSG00000173801	JUP	-0,62	3,33E-04	1,98E-03
■	ENSG00000231231	LINC01423	1,07	8,77E-05	6,49E-04	■	ENSG00000225614	ZNF469	-0,62	2,22E-05	2,03E-04
■	ENSG00000170379	TCAF2	1,06	2,20E-04	1,41E-03	■	ENSG00000034152	MAP2K3	-0,62	3,72E-10	1,68E-08
■	ENSG00000188064	WNT7B	1,06	1,74E-03	7,69E-03	■	ENSG00000183087	GAS6	-0,62	6,14E-08	1,40E-06
■	ENSG00000248415	GAPDHP61	1,06	9,81E-04	4,81E-03	■	ENSG00000138698	RAP1GDS1	-0,62	1,06E-07	2,22E-06
■	ENSG00000221866	PLXNA4	1,06	1,76E-09	6,38E-08	■	ENSG00000138162	TACC2	-0,62	9,87E-04	4,84E-03
■	ENSG00000283514	MIR3975	1,06	1,79E-05	1,69E-04	■	ENSG00000171621	SPSB1	-0,62	2,81E-04	1,72E-03
■	ENSG00000169071	ROR2	1,06	7,83E-05	5,92E-04	■	ENSG00000122694	GLIPR2	-0,62	3,12E-06	3,85E-05
■	ENSG00000231185	SPRY4-AS1	1,05	1,81E-06	2,39E-05	■	ENSG00000106003	LFNG	-0,61	1,20E-03	5,72E-03
■	ENSG00000154188	ANGPT1	1,05	1,23E-09	4,68E-08	■	ENSG00000137309	HMGA1	-0,61	1,72E-13	1,86E-11
■	ENSG00000254369	HOXA-AS3	1,05	2,02E-09	7,23E-08	■	ENSG00000213186	TRIM59	-0,61	1,36E-03	6,35E-03
■	ENSG00000184408	KCND2	1,04	2,94E-04	1,79E-03	■	ENSG00000253368	TRNP1	-0,61	6,72E-04	3,54E-03
■	ENSG00000243854	RN7SL67P	1,04	2,35E-05	2,13E-04	■	ENSG00000143401	ANP32E	-0,61	3,96E-06	4,69E-05
■	ENSG00000267659	LINC01482	1,04	5,36E-04	2,95E-03	■	ENSG00000163191	S100A11	-0,61	1,43E-06	1,96E-05
■	ENSG00000259370	AC103740.1	1,04	7,19E-06	7,73E-05	■	ENSG00000125753	VASP	-0,61	2,28E-05	2,07E-04
■	ENSG00000141401	IMPA2	1,04	3,24E-09	1,08E-07	■	ENSG00000008405	CRY1	-0,61	2,13E-05	1,95E-04
■	ENSG00000104081	BMF	1,04	2,97E-05	2,60E-04	■	ENSG00000166986	MARS	-0,61	1,88E-05	1,76E-04
■	ENSG00000162407	PLPP3	1,03	8,46E-09	2,55E-07	■	ENSG00000162458	FBLIM1	-0,61	8,27E-06	8,74E-05
■	ENSG00000155966	AFF2	1,02	3,70E-07	6,18E-06	■	ENSG00000187840	EIF4EBP1	-0,61	1,34E-03	6,28E-03
■	ENSG00000259146	AC005476.2	1,02	6,07E-06	6,68E-05	■	ENSG00000144583	MARCH4	-0,60	9,51E-04	4,70E-03
■	ENSG00000123405	NFE2	1,02	2,17E-03	9,21E-03	■	ENSG00000177106	EPS8L2	-0,60	1,95E-04	1,28E-03
■	ENSG00000144355	DLX1	1,02	2,21E-07	4,06E-06	■	ENSG00000173442	EHBP1L1	-0,60	1,19E-07	2,45E-06
■	ENSG00000175130	MARCKSL1	1,02	2,13E-19	1,05E-16	■	ENSG00000113083	LOX	-0,60	3,13E-06	3,85E-05
■	ENSG00000271811	Z97200.1	1,02	1,01E-05	1,03E-04	■	ENSG00000147027	TMEM47	-0,60	2,53E-06	3,20E-05
■	ENSG00000246334	PRR7-AS1	1,01	2,12E-03	9,07E-03	■	ENSG00000224861	YBX1P1	-0,59	8,43E-04	4,26E-03
■	ENSG00000196549	MME	1,01	3,28E-04	1,96E-03	■	ENSG00000114850	SSR3	-0,59	1,24E-09	4,69E-08
■	ENSG00000100027	YPEL1	1,01	8,85E-05	6,55E-04	■	ENSG00000163344	PMVK	-0,59	7,28E-07	1,10E-05
■	ENSG00000079257	LXN	1,01	4,32E-05	3,57E-04	■	ENSG00000100605	ITPK1	-0,59	6,40E-05	4,99E-04
■	ENSG00000200795	RNU4-1	1,01	2,88E-05	2,53E-04	■	ENSG00000125648	SLC25A23	-0,59	6,61E-04	3,50E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000249715	FER1L5	1,00	1,91E-04	1,26E-03	■	ENSG00000149571	KIRREL3	-0,59	7,85E-04	4,03E-03
■	ENSG00000122420	PTGFR	1,00	2,84E-04	1,74E-03	■	ENSG00000134291	TMEM106C	-0,59	1,95E-05	1,81E-04
■	ENSG00000104290	FZD3	1,00	1,36E-03	6,35E-03	■	ENSG00000163697	APBB2	-0,59	2,24E-08	5,81E-07
■	ENSG00000224691	AL133553.1	0,99	1,18E-03	5,63E-03	■	ENSG00000261888	AC144831.1	-0,59	8,10E-04	4,13E-03
■	ENSG00000102935	ZNF423	0,99	1,23E-16	3,28E-14	■	ENSG00000052802	MSMO1	-0,59	2,97E-06	3,68E-05
■	ENSG00000102287	GABRE	0,99	3,16E-14	4,08E-12	■	ENSG00000108854	SMURF2	-0,59	6,04E-09	1,89E-07
■	ENSG00000253553	AC090578.1	0,99	1,03E-04	7,44E-04	■	ENSG00000169136	ATF5	-0,59	4,48E-04	2,54E-03
■	ENSG00000203799	CCDC162P	0,98	8,38E-04	4,24E-03	■	ENSG00000169857	AVEN	-0,59	9,90E-10	3,90E-08
■	ENSG00000115687	PASK	0,98	1,06E-04	7,62E-04	■	ENSG00000128805	ARHGAP22	-0,58	5,17E-05	4,17E-04
■	ENSG00000180881	CAPS2	0,98	1,28E-07	2,61E-06	■	ENSG00000118523	CCN2	-0,58	1,30E-03	6,13E-03
■	ENSG00000211445	GPX3	0,98	2,37E-04	1,50E-03	■	ENSG00000259959	AC107068.1	-0,58	1,42E-03	6,56E-03
■	ENSG00000148680	HTR7	0,98	1,03E-07	2,15E-06	■	ENSG00000104219	ZDHHC2	-0,58	4,34E-06	5,06E-05
■	ENSG00000134853	PDGFRA	0,97	9,18E-14	1,05E-11	■	ENSG00000198648	STK39	-0,58	3,61E-08	8,73E-07
■	ENSG00000167306	MYO5B	0,97	1,63E-05	1,54E-04	■	ENSG00000166228	PCBD1	-0,58	1,14E-04	8,08E-04
■	ENSG00000226746	SMCR5	0,97	6,35E-04	3,38E-03	■	ENSG00000196116	TDRD7	-0,58	4,46E-04	2,53E-03
■	ENSG00000172572	PDE3A	0,97	8,18E-05	6,14E-04	■	ENSG00000133789	SWAP70	-0,58	2,90E-09	9,84E-08
■	ENSG00000153094	BCL2L1	0,97	1,46E-05	1,40E-04	■	ENSG00000179820	MYADM	-0,58	1,37E-06	1,89E-05
■	ENSG00000186205	MARC1	0,97	1,30E-03	6,12E-03	■	ENSG00000143457	GOLPH3L	-0,58	6,54E-07	1,01E-05
■	ENSG00000106976	DNM1	0,96	4,11E-12	3,21E-10	■	ENSG00000108821	COL1A1	-0,58	1,38E-04	9,51E-04
■	ENSG00000229152	ANKRD10-IT1	0,96	2,37E-04	1,50E-03	■	ENSG00000277758	FO681492.1	-0,58	1,31E-03	6,17E-03
■	ENSG00000254615	AC027031.2	0,96	3,05E-08	7,61E-07	■	ENSG00000117298	ECE1	-0,58	4,64E-08	1,10E-06
■	ENSG00000104894	CD37	0,96	6,57E-09	2,03E-07	■	ENSG00000166946	CCNDBP1	-0,58	2,33E-09	8,13E-08
■	ENSG00000267270	PARD6G-AS1	0,95	2,85E-05	2,51E-04	■	ENSG00000001461	NIPAL3	-0,57	1,24E-15	2,53E-13
■	ENSG00000269609	RPARP-AS1	0,95	2,17E-03	9,25E-03	■	ENSG00000100219	XBP1	-0,57	3,61E-08	8,74E-07
■	ENSG00000145675	PIK3R1	0,95	9,59E-11	5,18E-09	■	ENSG00000101096	NFATC2	-0,57	2,26E-03	9,53E-03
■	ENSG00000076356	PLXNA2	0,95	5,21E-04	2,88E-03	■	ENSG00000090861	AARS	-0,57	3,18E-06	3,90E-05
■	ENSG00000204634	TBC1D8	0,95	4,83E-04	2,71E-03	■	ENSG00000176771	NCKAP5	-0,57	2,34E-03	9,83E-03
■	ENSG00000270124	AC092127.2	0,95	3,37E-07	5,74E-06	■	ENSG00000023191	RNH1	-0,57	4,48E-09	1,46E-07
■	ENSG00000249852	AC145676.1	0,94	2,77E-04	1,70E-03	■	ENSG00000137331	IER3	-0,57	3,85E-06	4,60E-05
■	ENSG00000061656	SPAG4	0,94	1,03E-08	3,02E-07	■	ENSG00000130956	HABP4	-0,57	1,04E-06	1,50E-05
■	ENSG00000143578	CREB3L4	0,94	1,73E-06	2,30E-05	■	ENSG00000197586	ENTPD6	-0,57	5,51E-08	1,28E-06
■	ENSG00000042832	TG	0,93	6,61E-07	1,01E-05	■	ENSG00000138279	ANXA7	-0,56	1,52E-12	1,33E-10
■	ENSG00000172803	SNX32	0,93	7,08E-06	7,64E-05	■	ENSG00000134013	LOXL2	-0,56	2,76E-05	2,44E-04
■	ENSG00000169902	TPST1	0,93	2,22E-11	1,43E-09	■	ENSG00000145779	TNFAIP8	-0,56	1,02E-05	1,03E-04
■	ENSG00000114739	ACVR2B	0,92	1,94E-07	3,68E-06	■	ENSG00000102452	NALCN	-0,56	1,83E-03	8,03E-03
■	ENSG00000213420	GPC2	0,92	4,22E-04	2,43E-03	■	ENSG00000198924	DCLRE1A	-0,56	1,90E-03	8,26E-03
■	ENSG00000164056	SPRY1	0,92	3,86E-06	4,61E-05	■	ENSG00000023909	GCLM	-0,56	1,52E-04	1,04E-03
■	ENSG00000230825	AC005532.1	0,92	1,27E-03	6,01E-03	■	ENSG00000100106	TRIOBP	-0,56	1,46E-07	2,91E-06
■	ENSG00000172260	NEGR1	0,92	9,52E-07	1,38E-05	■	ENSG00000107338	SHB	-0,56	2,51E-04	1,57E-03
■	ENSG00000230001	AL359095.1	0,92	1,06E-03	5,14E-03	■	ENSG00000144283	PKP4	-0,56	5,90E-05	4,67E-04
■	ENSG00000167157	PRRX2	0,92	9,99E-12	6,95E-10	■	ENSG00000272695	GAS6-DT	-0,56	5,18E-04	2,88E-03
■	ENSG00000185432	METTL7A	0,92	4,42E-09	1,44E-07	■	ENSG00000096060	FKBP5	-0,55	3,39E-04	2,01E-03
■	ENSG00000111199	TRPV4	0,92	6,56E-07	1,01E-05	■	ENSG00000072110	ACTN1	-0,55	6,40E-06	6,98E-05
■	ENSG00000185742	C11orf87	0,92	2,49E-04	1,56E-03	■	ENSG00000162522	KIAA1522	-0,55	1,72E-04	1,15E-03
■	ENSG00000142347	MYO1F	0,92	8,43E-08	1,82E-06	■	ENSG00000171365	CLCN5	-0,55	2,64E-04	1,64E-03
■	ENSG00000159399	HK2	0,92	7,86E-05	5,93E-04	■	ENSG00000137133	HINT2	-0,55	1,47E-03	6,75E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000284428	AC092329.4	0,91	1,99E-04	1,30E-03	ENSG00000080823	MOK	-0,55	8,25E-05	6,18E-04
ENSG00000269737	AL691432.1	0,91	6,91E-05	5,33E-04	ENSG00000176014	TUBB6	-0,55	2,70E-04	1,67E-03
ENSG00000150556	LYPD6B	0,91	8,18E-05	6,14E-04	ENSG00000117758	STX12	-0,55	1,79E-08	4,80E-07
ENSG00000119640	ACYPI	0,91	6,95E-05	5,35E-04	ENSG00000187942	LDLRAD2	-0,55	2,59E-04	1,61E-03
ENSG00000158859	ADAMTS4	0,90	2,04E-04	1,33E-03	ENSG00000064115	TM7SF3	-0,55	7,69E-08	1,70E-06
ENSG00000124813	RUNX2	0,90	4,70E-11	2,76E-09	ENSG00000126524	SBDS	-0,55	6,55E-13	6,27E-11
ENSG00000273521	AL162274.1	0,90	3,50E-05	2,99E-04	ENSG00000110092	CCND1	-0,55	1,07E-07	2,23E-06
ENSG00000159496	RGL4	0,90	9,21E-05	6,75E-04	ENSG00000245958	AC093752.1	-0,55	2,87E-04	1,75E-03
ENSG00000074219	TEAD2	0,90	8,37E-14	9,94E-12	ENSG00000181788	SIAH2	-0,55	1,25E-05	1,23E-04
ENSG00000272316	AL021368.2	0,90	4,60E-07	7,48E-06	ENSG00000163531	NFASC	-0,55	6,27E-06	6,87E-05
ENSG00000230712	GGTLC4P	0,90	3,64E-05	3,09E-04	ENSG00000175895	PLEKHF2	-0,55	3,77E-04	2,20E-03
ENSG00000101463	SYNDIG1	0,89	1,33E-04	9,25E-04	ENSG00000155324	GRAMD2B	-0,54	4,51E-04	2,56E-03
ENSG00000278662	GOLGA6L10	0,89	9,90E-04	4,84E-03	ENSG00000091409	ITGA6	-0,54	1,64E-05	1,55E-04
ENSG00000225313	AL513327.1	0,89	4,93E-11	2,87E-09	ENSG00000129493	HEATR5A	-0,54	2,44E-06	3,09E-05
ENSG00000184349	EFNA5	0,88	7,61E-08	1,69E-06	ENSG00000099337	KCNK6	-0,54	9,61E-04	4,73E-03
ENSG00000255342	AP000926.1	0,88	1,41E-03	6,52E-03	ENSG00000172057	ORMDL3	-0,54	5,75E-10	2,44E-08
ENSG00000187134	AKR1C1	0,88	2,09E-03	8,96E-03	ENSG00000131236	CAP1	-0,54	1,45E-06	1,99E-05
ENSG00000187240	DYNC2H1	0,88	7,79E-08	1,72E-06	ENSG00000196151	WDSUB1	-0,54	1,29E-03	6,08E-03
ENSG00000101665	SMAD7	0,87	4,84E-13	4,81E-11	ENSG00000135046	ANXA1	-0,54	4,65E-12	3,53E-10
ENSG00000187010	RHD	0,87	2,77E-05	2,45E-04	ENSG00000157978	LDLRAP1	-0,54	1,71E-06	2,28E-05
ENSG00000212232	SNORD17	0,87	1,71E-06	2,28E-05	ENSG00000108518	PFN1	-0,54	5,44E-07	8,61E-06
ENSG00000151617	EDNRA	0,87	9,92E-07	1,43E-05	ENSG00000076043	REXO2	-0,54	2,27E-10	1,09E-08
ENSG00000126804	ZBTB1	0,87	2,97E-15	5,48E-13	ENSG00000051108	HERPUD1	-0,54	3,29E-05	2,83E-04
ENSG00000064655	EYA2	0,86	6,56E-07	1,01E-05	ENSG00000172301	COPRS	-0,54	1,59E-06	2,13E-05
ENSG00000179583	CIITA	0,86	2,68E-04	1,66E-03	ENSG00000137842	TMEM62	-0,53	2,43E-04	1,53E-03
ENSG00000108387	SEPTIN4	0,86	7,21E-06	7,74E-05	ENSG00000134363	FST	-0,53	2,35E-03	9,87E-03
ENSG00000240207	AC080013.1	0,86	1,52E-08	4,18E-07	ENSG00000115806	GORASP2	-0,53	1,13E-14	1,66E-12
ENSG00000225953	SATB2-AS1	0,85	2,98E-05	2,60E-04	ENSG00000111261	MANSC1	-0,53	5,74E-05	4,55E-04
ENSG00000145358	DDIT4L	0,85	1,99E-03	8,60E-03	ENSG00000117411	B4GALT2	-0,53	7,65E-07	1,15E-05
ENSG00000177025	C19orf18	0,85	3,28E-05	2,83E-04	ENSG00000114554	PLXNA1	-0,53	5,72E-11	3,29E-09
ENSG00000177706	FAM20C	0,85	2,18E-08	5,66E-07	ENSG00000172935	MRGPRF	-0,53	9,55E-04	4,71E-03
ENSG00000235033	AL590999.1	0,85	1,30E-03	6,11E-03	ENSG00000117519	CNN3	-0,53	1,80E-07	3,44E-06
ENSG00000259972	AC009120.2	0,85	1,29E-06	1,79E-05	ENSG00000113282	CLINT1	-0,53	5,66E-12	4,18E-10
ENSG00000280046	AC104581.4	0,84	4,93E-06	5,60E-05	ENSG00000173846	PLK3	-0,53	3,51E-05	3,00E-04
ENSG00000105696	TMEM59L	0,83	3,32E-08	8,13E-07	ENSG00000187735	TCEA1	-0,53	5,35E-06	6,00E-05
ENSG00000108947	EFNB3	0,83	2,18E-06	2,82E-05	ENSG00000172840	PDP2	-0,53	6,19E-06	6,79E-05
ENSG00000279175	AL033543.1	0,83	3,41E-04	2,02E-03	ENSG00000170558	CDH2	-0,52	9,30E-04	4,61E-03
ENSG00000187961	KLHL17	0,83	9,74E-09	2,88E-07	ENSG00000140044	JDP2	-0,52	1,64E-03	7,33E-03
ENSG00000143847	PPFIA4	0,83	4,75E-09	1,53E-07	ENSG00000125821	DTD1	-0,52	3,83E-09	1,26E-07
ENSG00000280219	AC093908.1	0,83	1,61E-05	1,53E-04	ENSG00000108829	LRRC59	-0,52	2,37E-07	4,28E-06
ENSG00000272335	AC093297.2	0,83	2,44E-04	1,53E-03	ENSG00000142871	CCN1	-0,52	1,53E-05	1,46E-04
ENSG00000259660	DNM1P47	0,82	8,35E-05	6,25E-04	ENSG00000158122	PRXL2C	-0,52	2,39E-04	1,51E-03
ENSG00000157680	DGKI	0,82	6,34E-05	4,96E-04	ENSG00000143179	UCK2	-0,52	7,46E-07	1,13E-05
ENSG00000261578	AP003119.3	0,82	2,23E-03	9,43E-03	ENSG00000109814	UGDH	-0,52	3,40E-07	5,78E-06
ENSG00000140043	PTGR2	0,82	1,26E-05	1,24E-04	ENSG00000109762	SNX25	-0,52	2,26E-04	1,44E-03
ENSG00000046653	GPM6B	0,82	1,42E-03	6,57E-03	ENSG00000105755	ETHE1	-0,52	2,13E-04	1,37E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000123560	PLP1	0,82	9,12E-06	9,49E-05	■	ENSG00000123240	OPTN	-0,52	6,12E-08	1,40E-06
■	ENSG00000246067	RAB30-DT	0,82	1,32E-06	1,83E-05	■	ENSG00000127666	TICAM1	-0,52	5,75E-09	1,81E-07
■	ENSG00000169047	IRS1	0,82	2,39E-07	4,32E-06	■	ENSG00000134684	YARS	-0,52	1,59E-06	2,13E-05
■	ENSG00000180190	TDRP	0,81	2,00E-05	1,85E-04	■	ENSG00000118680	MYL12B	-0,51	3,39E-10	1,54E-08
■	ENSG00000180385	EMC3-AS1	0,81	3,47E-05	2,97E-04	■	ENSG00000117143	UAP1	-0,51	4,04E-07	6,68E-06
■	ENSG00000165181	SHOC1	0,81	5,45E-04	2,99E-03	■	ENSG00000070081	NUCB2	-0,51	7,16E-06	7,71E-05
■	ENSG00000150540	HNMT	0,81	1,30E-08	3,61E-07	■	ENSG00000121904	CSMD2	-0,51	8,72E-04	4,37E-03
■	ENSG00000179163	FUCA1	0,81	2,89E-04	1,76E-03	■	ENSG00000188643	S100A16	-0,51	6,52E-07	1,01E-05
■	ENSG00000127418	FGFRL1	0,81	4,50E-18	1,82E-15	■	ENSG00000115306	SPTBN1	-0,51	1,23E-10	6,50E-09
■	ENSG00000226017	PRICKLE2-AS3	0,81	3,31E-04	1,97E-03	■	ENSG00000137364	TPMT	-0,51	1,50E-03	6,83E-03
■	ENSG00000167614	TTYH1	0,81	2,46E-05	2,21E-04	■	ENSG00000183010	PYCR1	-0,51	1,47E-03	6,74E-03
■	ENSG00000252010	SCARNA5	0,81	3,21E-04	1,92E-03	■	ENSG00000119899	SLC17A5	-0,51	1,47E-04	1,01E-03
■	ENSG00000234925	ATP5PDP4	0,81	1,06E-03	5,12E-03	■	ENSG00000140575	IQGAP1	-0,51	4,72E-14	5,86E-12
■	ENSG00000182168	UNC5C	0,81	2,34E-08	6,01E-07	■	ENSG00000012963	UBR7	-0,51	1,06E-05	1,07E-04
■	ENSG00000239382	ALKBH6	0,81	1,98E-04	1,29E-03	■	ENSG00000163466	ARPC2	-0,51	3,81E-07	6,35E-06
■	ENSG00000162804	SNED1	0,80	2,23E-05	2,03E-04	■	ENSG00000163754	GYG1	-0,51	3,84E-06	4,59E-05
■	ENSG00000103485	QPRT	0,80	8,30E-05	6,21E-04	■	ENSG00000131504	DIAPH1	-0,50	2,48E-12	2,06E-10
■	ENSG00000251791	SCARNA6	0,80	1,59E-04	1,08E-03	■	ENSG00000109016	DHRS7B	-0,50	6,16E-04	3,29E-03
■	ENSG00000269069	AC007842.1	0,80	6,81E-04	3,58E-03	■	ENSG00000164086	DUSP7	-0,50	1,30E-05	1,27E-04
■	ENSG00000146021	KLHL3	0,80	2,69E-06	3,38E-05	■	ENSG00000132589	FLOT2	-0,50	4,21E-06	4,93E-05
■	ENSG00000197238	HIST1H4J	0,80	8,28E-04	4,20E-03	■	ENSG00000138071	ACTR2	-0,50	3,69E-06	4,44E-05
■	ENSG00000163975	MELTF	0,80	5,28E-07	8,39E-06	■	ENSG00000176720	BOK	-0,50	1,40E-04	9,67E-04
■	ENSG00000186469	GNG2	0,80	4,51E-05	3,71E-04	■	ENSG00000148484	RSU1	-0,50	1,46E-06	1,99E-05
■	ENSG00000140285	FGF7	0,80	2,54E-06	3,20E-05	■	ENSG00000148516	ZEB1	-0,50	1,71E-08	4,62E-07
■	ENSG00000139112	GABARAPL1	0,80	4,56E-07	7,41E-06	■	ENSG00000116649	SRM	-0,50	5,70E-05	4,52E-04
■	ENSG00000105875	WDR91	0,80	2,01E-06	2,62E-05	■	ENSG00000198168	SVIP	-0,50	8,59E-04	4,32E-03
■	ENSG00000228492	RAB11FIP1P1	0,80	8,45E-05	6,31E-04	■	ENSG00000135049	AGTPBP1	-0,50	2,99E-05	2,61E-04
■	ENSG00000166821	PEX11A	0,80	5,25E-05	4,22E-04	■	ENSG00000134824	FADS2	-0,50	2,23E-03	9,46E-03
■	ENSG00000106415	GLCCI1	0,79	5,48E-06	6,12E-05	■	ENSG00000108797	CNTNAP1	-0,50	1,87E-04	1,23E-03
■	ENSG00000226148	SLC25A39P1	0,79	6,71E-04	3,54E-03	■	ENSG00000115839	RAB3GAP1	-0,50	2,33E-09	8,13E-08
■	ENSG00000140534	TICRR	0,79	2,98E-07	5,24E-06	■	ENSG00000038382	TRIO	-0,50	5,18E-06	5,85E-05
■	ENSG00000179406	LINC00174	0,79	2,69E-09	9,20E-08	■	ENSG00000125977	EIF2S2	-0,49	1,12E-05	1,12E-04
■	ENSG00000270640	AC104695.4	0,79	1,24E-03	5,86E-03	■	ENSG00000133318	RTN3	-0,49	1,06E-07	2,22E-06
■	ENSG00000178188	SH2B1	0,79	6,06E-18	2,24E-15	■	ENSG00000071127	WDR1	-0,49	1,46E-06	1,99E-05
■	ENSG00000163251	FZD5	0,79	2,39E-06	3,04E-05	■	ENSG00000113407	TARS	-0,49	5,73E-07	9,03E-06
■	ENSG00000283402	AC087821.2	0,79	1,49E-03	6,81E-03	■	ENSG00000100522	GNPNAT1	-0,49	4,07E-06	4,81E-05
■	ENSG00000115896	PLCL1	0,79	5,15E-07	8,19E-06	■	ENSG00000164284	GRPEL2	-0,49	4,88E-05	3,97E-04
■	ENSG00000163013	FBXO41	0,79	5,14E-08	1,21E-06	■	ENSG00000112977	DAP	-0,49	3,79E-07	6,33E-06
■	ENSG00000131389	SLC6A6	0,78	1,85E-08	4,91E-07	■	ENSG00000244405	ETV5	-0,49	1,34E-04	9,28E-04
■	ENSG00000089775	ZBTB25	0,78	5,07E-20	3,21E-17	■	ENSG00000133818	RRAS2	-0,49	2,01E-07	3,79E-06
■	ENSG00000143434	SEMA6C	0,78	1,23E-04	8,64E-04	■	ENSG00000198517	MAFK	-0,49	3,37E-04	2,00E-03
■	ENSG00000168758	SEMA4C	0,78	1,58E-07	3,12E-06	■	ENSG00000080561	MID2	-0,49	6,60E-05	5,12E-04
■	ENSG00000243970	PPIEL	0,78	1,91E-03	8,29E-03	■	ENSG00000114166	KAT2B	-0,49	5,37E-05	4,30E-04
■	ENSG00000151632	AKR1C2	0,78	2,67E-04	1,65E-03	■	ENSG00000092841	MYL6	-0,49	5,01E-07	8,03E-06
■	ENSG00000205129	C4orf47	0,77	9,88E-04	4,84E-03	■	ENSG00000196141	SPATS2L	-0,49	3,29E-08	8,08E-07
■	ENSG00000196296	ATP2A1	0,77	1,75E-04	1,17E-03	■	ENSG00000119812	FAM98A	-0,48	3,17E-06	3,89E-05

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000129910	CDH15	0,77	5,43E-04	2,98E-03	■	ENSG00000120306	CYSTM1	-0,48	1,88E-04	1,24E-03
■	ENSG00000251441	RTEL1P1	0,77	1,08E-03	5,21E-03	■	ENSG00000104472	CHRAC1	-0,48	4,69E-05	3,83E-04
■	ENSG00000056998	GYG2	0,77	3,61E-07	6,07E-06	■	ENSG00000183444	OR7E38P	-0,48	1,49E-03	6,81E-03
■	ENSG00000249740	OSMR-AS1	0,77	3,22E-05	2,78E-04	■	ENSG00000152465	NMT2	-0,48	3,97E-05	3,33E-04
■	ENSG00000157240	FZD1	0,77	2,98E-07	5,24E-06	■	ENSG00000163249	CCNYL1	-0,48	2,38E-04	1,51E-03
■	ENSG00000225091	SNORA71A	0,77	1,57E-04	1,07E-03	■	ENSG00000177606	JUN	-0,48	2,12E-03	9,07E-03
■	ENSG00000121068	TBX2	0,76	2,02E-06	2,63E-05	■	ENSG00000143549	TPM3	-0,48	9,06E-06	9,46E-05
■	ENSG00000167733	HSD11B1L	0,76	4,80E-05	3,91E-04	■	ENSG00000063854	HAGH	-0,48	1,44E-07	2,88E-06
■	ENSG00000080493	SLC4A4	0,76	1,87E-05	1,75E-04	■	ENSG00000162976	SLC66A3	-0,47	2,57E-04	1,60E-03
■	ENSG00000196460	RFX8	0,76	4,29E-04	2,46E-03	■	ENSG00000130779	CLIP1	-0,47	1,57E-11	1,06E-09
■	ENSG00000144857	BOC	0,76	7,32E-06	7,83E-05	■	ENSG00000072864	NDE1	-0,47	8,44E-08	1,82E-06
■	ENSG00000143344	RGL1	0,76	5,58E-07	8,82E-06	■	ENSG00000065534	MYLK	-0,47	5,34E-06	6,00E-05
■	ENSG00000264940	SNORD3C	0,76	6,30E-04	3,36E-03	■	ENSG00000173517	PEAK1	-0,47	4,74E-06	5,43E-05
■	ENSG00000279198	AC008894.3	0,75	3,66E-04	2,14E-03	■	ENSG00000181852	RNF41	-0,47	3,07E-07	5,36E-06
■	ENSG00000143153	ATP1B1	0,75	1,28E-06	1,79E-05	■	ENSG00000198142	SOWAHC	-0,47	1,56E-06	2,11E-05
■	ENSG00000143850	PLEKHA6	0,75	7,68E-04	3,96E-03	■	ENSG00000149084	HSD17B12	-0,47	1,17E-06	1,65E-05
■	ENSG00000184995	IFNE	0,75	1,53E-06	2,06E-05	■	ENSG00000170759	KIF5B	-0,47	9,47E-09	2,80E-07
■	ENSG00000266714	MYO15B	0,75	9,02E-04	4,49E-03	■	ENSG00000116584	ARHGGEF2	-0,47	1,64E-06	2,20E-05
■	ENSG00000124596	OARD1	0,75	3,26E-07	5,59E-06	■	ENSG00000167645	YIF1B	-0,47	4,97E-05	4,03E-04
■	ENSG00000169604	ANTXR1	0,75	3,60E-10	1,63E-08	■	ENSG00000206053	JPT2	-0,47	1,60E-04	1,08E-03
■	ENSG00000125898	FAM110A	0,75	1,67E-03	7,45E-03	■	ENSG00000186575	NF2	-0,47	1,18E-09	4,53E-08
■	ENSG00000154358	OBSCN	0,74	7,37E-07	1,11E-05	■	ENSG00000135709	KIAA0513	-0,47	6,29E-06	6,87E-05
■	ENSG00000100344	PNPLA3	0,74	1,56E-04	1,06E-03	■	ENSG00000164949	GEM	-0,47	1,33E-03	6,23E-03
■	ENSG00000187987	ZSCAN23	0,74	8,29E-07	1,23E-05	■	ENSG00000002834	LASP1	-0,47	3,54E-05	3,01E-04
■	ENSG00000279415	AC099494.2	0,74	1,58E-03	7,11E-03	■	ENSG00000064651	SLC12A2	-0,47	2,02E-08	5,36E-07
■	ENSG00000168264	IRF2BP2	0,74	9,11E-11	5,00E-09	■	ENSG00000110880	CORO1C	-0,47	1,65E-18	7,59E-16
■	ENSG00000121897	LIAS	0,74	4,11E-06	4,85E-05	■	ENSG00000128641	MYO1B	-0,46	3,90E-08	9,39E-07
■	ENSG00000182796	TMEM198B	0,74	2,56E-07	4,56E-06	■	ENSG00000166147	FBN1	-0,46	3,10E-08	7,67E-07
■	ENSG00000264895	AC006141.1	0,74	4,64E-04	2,61E-03	■	ENSG00000091527	CDV3	-0,46	1,65E-15	3,27E-13
■	ENSG00000120278	PLEKHG1	0,74	7,65E-06	8,16E-05	■	ENSG00000049192	ADAMTS6	-0,46	8,19E-05	6,15E-04
■	ENSG00000108950	FAM20A	0,74	3,96E-05	3,32E-04	■	ENSG00000117155	SSX2IP	-0,46	1,79E-04	1,19E-03
■	ENSG00000279278	AC245060.6	0,74	8,37E-05	6,26E-04	■	ENSG00000138709	LARP1B	-0,46	1,83E-06	2,41E-05
■	ENSG00000180257	ZNF816	0,73	5,62E-06	6,26E-05	■	ENSG00000175416	CLTB	-0,46	1,69E-07	3,29E-06
■	ENSG00000251474	RPL32P3	0,73	1,23E-08	3,48E-07	■	ENSG00000166483	WEE1	-0,46	1,82E-06	2,40E-05
■	ENSG00000284691	AC073111.4	0,73	1,57E-04	1,07E-03	■	ENSG00000158615	PPP1R15B	-0,46	1,33E-07	2,69E-06
■	ENSG00000183762	KREMEN1	0,73	1,70E-03	7,55E-03	■	ENSG00000156026	MCU	-0,46	1,70E-05	1,60E-04
■	ENSG00000228327	AL669831.1	0,73	5,69E-05	4,52E-04	■	ENSG00000196715	VKORC1L1	-0,45	5,10E-09	1,62E-07
■	ENSG00000112320	SOBP	0,73	5,85E-07	9,19E-06	■	ENSG00000130695	CEP85	-0,45	1,58E-03	7,13E-03
■	ENSG00000273888	FRMD6-AS1	0,73	1,49E-03	6,81E-03	■	ENSG00000148572	NRBF2	-0,45	1,61E-06	2,16E-05
■	ENSG00000260884	AC009120.3	0,73	8,73E-04	4,38E-03	■	ENSG00000106636	YKT6	-0,45	8,60E-07	1,28E-05
■	ENSG00000248100	AC087257.1	0,72	1,80E-03	7,90E-03	■	ENSG00000164182	NDUFAF2	-0,45	2,90E-05	2,54E-04
■	ENSG00000101004	NINL	0,72	2,93E-11	1,82E-09	■	ENSG00000154229	PRKCA	-0,45	2,14E-05	1,96E-04
■	ENSG00000110492	MDK	0,72	9,27E-12	6,49E-10	■	ENSG00000198018	ENTPD7	-0,45	2,80E-05	2,47E-04
■	ENSG00000182185	RAD51B	0,72	3,33E-04	1,98E-03	■	ENSG00000142327	RNPEPL1	-0,45	7,31E-06	7,83E-05
■	ENSG00000125864	BFSP1	0,72	6,55E-05	5,09E-04	■	ENSG00000075223	SEMA3C	-0,45	1,89E-05	1,77E-04
■	ENSG00000111837	MAK	0,72	2,70E-04	1,66E-03	■	ENSG00000147065	MSN	-0,45	2,27E-09	7,96E-08

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000251682	AC122718.2	0,72	3,67E-04	2,15E-03	■	ENSG00000198053	SIRPA	-0,45	3,82E-07	6,36E-06
■	ENSG00000172296	SPTLC3	0,72	1,59E-04	1,07E-03	■	ENSG00000100934	SEC23A	-0,45	1,91E-07	3,63E-06
■	ENSG00000183098	GPC6	0,72	7,36E-07	1,11E-05	■	ENSG00000215114	UBXN2B	-0,45	1,97E-10	9,66E-09
■	ENSG00000163516	ANKZF1	0,72	9,98E-09	2,93E-07	■	ENSG00000122335	SERAC1	-0,45	2,32E-03	9,77E-03
■	ENSG00000160145	KALRN	0,72	6,91E-16	1,51E-13	■	ENSG00000058056	USP13	-0,45	4,42E-06	5,13E-05
■	ENSG00000148143	ZNF462	0,72	3,67E-07	6,16E-06	■	ENSG00000137936	BCAR3	-0,45	3,94E-04	2,28E-03
■	ENSG00000255159	AC026894.1	0,72	3,33E-04	1,98E-03	■	ENSG00000119004	CYP20A1	-0,44	3,94E-10	1,76E-08
■	ENSG00000255769	GOLGA2P10	0,72	1,12E-03	5,36E-03	■	ENSG00000188917	TRMT2B	-0,44	1,85E-03	8,11E-03
■	ENSG00000198728	LDB1	0,71	2,86E-12	2,29E-10	■	ENSG00000144118	RALB	-0,44	1,25E-09	4,73E-08
■	ENSG00000136449	MYCBPAP	0,71	3,25E-04	1,94E-03	■	ENSG00000123643	SLC36A1	-0,44	8,60E-04	4,32E-03
■	ENSG00000118507	AKAP7	0,71	1,07E-05	1,08E-04	■	ENSG00000115091	ACTR3	-0,44	1,07E-05	1,08E-04
■	ENSG00000071575	TRIB2	0,71	2,56E-07	4,56E-06	■	ENSG00000102100	SLC35A2	-0,44	5,46E-05	4,36E-04
■	ENSG00000245532	NEAT1	0,71	1,58E-07	3,12E-06	■	ENSG00000153814	JAZF1	-0,44	4,37E-04	2,49E-03
■	ENSG00000164039	BDH2	0,71	1,09E-07	2,27E-06	■	ENSG00000104067	TJP1	-0,44	1,73E-09	6,33E-08
■	ENSG00000241316	SUCLG2-AS1	0,71	2,83E-04	1,73E-03	■	ENSG00000152223	EPG5	-0,44	3,08E-06	3,80E-05
■	ENSG00000143416	SELENBP1	0,71	6,46E-06	7,04E-05	■	ENSG00000067208	EV15	-0,44	4,21E-07	6,93E-06
■	ENSG00000172216	CEBPB	0,71	2,64E-05	2,35E-04	■	ENSG00000136783	NIPSNAP3A	-0,44	6,49E-04	3,44E-03
■	ENSG00000280287	AC131212.3	0,71	9,61E-06	9,92E-05	■	ENSG00000123143	PKN1	-0,44	4,08E-06	4,82E-05
■	ENSG00000276975	HYDIN2	0,71	2,67E-05	2,38E-04	■	ENSG00000159840	ZYX	-0,44	5,87E-07	9,21E-06
■	ENSG00000136111	TBC1D4	0,71	4,65E-07	7,52E-06	■	ENSG00000171492	LRRC8D	-0,44	5,52E-04	3,02E-03
■	ENSG00000188002	AC026412.1	0,71	3,65E-04	2,14E-03	■	ENSG00000161217	PCYT1A	-0,44	1,14E-09	4,39E-08
■	ENSG00000140398	NEIL1	0,71	3,70E-05	3,14E-04	■	ENSG00000120742	SERP1	-0,44	1,67E-09	6,14E-08
■	ENSG00000126368	NR1D1	0,71	1,66E-06	2,21E-05	■	ENSG00000167173	C15orf39	-0,44	5,27E-04	2,91E-03
■	ENSG00000244879	GABPB1-AS1	0,71	1,41E-08	3,90E-07	■	ENSG00000150630	VEGFC	-0,44	2,08E-05	1,91E-04
■	ENSG00000198039	ZNF273	0,71	2,28E-04	1,45E-03	■	ENSG00000067167	TRAM1	-0,44	3,32E-06	4,06E-05
■	ENSG00000164654	MIOS	0,70	8,68E-09	2,61E-07	■	ENSG00000198380	GFPT1	-0,44	1,16E-06	1,64E-05
■	ENSG00000170190	SLC16A5	0,70	4,50E-06	5,21E-05	■	ENSG00000040275	SPDL1	-0,44	2,03E-03	8,76E-03
■	ENSG00000279662	AC131649.2	0,70	8,59E-04	4,32E-03	■	ENSG00000129038	LOXL1	-0,44	4,00E-06	4,74E-05
■	ENSG00000244694	PITCHD4	0,70	7,35E-05	5,61E-04	■	ENSG00000148925	BTBD10	-0,44	1,81E-06	2,39E-05
■	ENSG00000280434	AL031595.3	0,70	1,17E-04	8,24E-04	■	ENSG00000125741	OPA3	-0,44	2,37E-04	1,50E-03
■	ENSG00000180096	SEPTIN1	0,70	2,18E-04	1,40E-03	■	ENSG00000177879	AP3S1	-0,43	8,98E-08	1,92E-06
■	ENSG00000108511	HOXB6	0,70	2,29E-07	4,17E-06	■	ENSG00000104980	TIMM44	-0,43	3,62E-05	3,08E-04
■	ENSG00000223745	CCDC18-AS1	0,70	7,17E-09	2,20E-07	■	ENSG00000135002	RFK	-0,43	2,26E-03	9,53E-03
■	ENSG00000162836	ACP6	0,70	4,41E-05	3,64E-04	■	ENSG00000049323	LTBP1	-0,43	1,83E-04	1,22E-03
■	ENSG00000183091	NEB	0,70	4,87E-04	2,73E-03	■	ENSG00000169756	LIMS1	-0,43	1,71E-07	3,31E-06
■	ENSG00000166508	MCM7	0,69	4,38E-08	1,05E-06	■	ENSG00000123562	MORF4L2	-0,43	3,09E-08	7,65E-07
■	ENSG00000178184	PARD6G	0,69	5,61E-04	3,06E-03	■	ENSG00000165804	ZNF219	-0,43	1,62E-03	7,27E-03
■	ENSG00000130821	SLC6A8	0,69	6,10E-08	1,40E-06	■	ENSG00000148339	SLC25A25	-0,43	2,89E-04	1,76E-03
■	ENSG00000067113	PLPP1	0,69	2,03E-07	3,80E-06	■	ENSG00000075624	ACTB	-0,43	1,66E-04	1,12E-03
■	ENSG00000139194	RBP5	0,69	1,22E-04	8,54E-04	■	ENSG00000166734	CASC4	-0,43	2,48E-06	3,14E-05
■	ENSG00000131724	IL13RA1	0,69	8,42E-11	4,67E-09	■	ENSG00000163683	SMIM14	-0,43	1,84E-07	3,53E-06
■	ENSG00000105997	HOXA3	0,69	9,04E-14	1,05E-11	■	ENSG00000167969	ECI1	-0,43	5,39E-05	4,31E-04
■	ENSG00000077420	APBB1IP	0,69	7,98E-07	1,19E-05	■	ENSG00000129250	KIF1C	-0,43	2,82E-10	1,31E-08
■	ENSG00000068024	HDAC4	0,69	6,87E-07	1,05E-05	■	ENSG00000165097	KDM1B	-0,43	3,06E-05	2,66E-04
■	ENSG00000004399	PLXND1	0,69	1,47E-08	4,06E-07	■	ENSG00000213859	KCTD11	-0,43	8,08E-05	6,08E-04
■	ENSG00000152527	PLEKHH2	0,69	7,81E-05	5,90E-04	■	ENSG00000150961	SEC24D	-0,43	5,04E-09	1,61E-07

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000203805	PLPP4	0,69	1,01E-03	4,93E-03	■	ENSG00000068028	RASSF1	-0,43	6,02E-05	4,74E-04
■	ENSG00000106571	GLI3	0,68	9,70E-08	2,04E-06	■	ENSG00000133083	DCLK1	-0,43	1,48E-03	6,77E-03
■	ENSG00000184381	PLA2G6	0,68	4,25E-07	6,98E-06	■	ENSG00000134440	NARS	-0,43	6,73E-08	1,51E-06
■	ENSG00000114796	KLHL24	0,68	2,92E-06	3,64E-05	■	ENSG00000075711	DLG1	-0,43	2,00E-07	3,77E-06
■	ENSG00000110721	CHKA	0,68	2,27E-06	2,91E-05	■	ENSG00000137076	TLN1	-0,43	6,70E-05	5,20E-04
■	ENSG00000234072	AC074117.1	0,68	6,06E-04	3,25E-03	■	ENSG00000267534	S1PR2	-0,43	2,05E-04	1,34E-03
■	ENSG00000139178	C1RL	0,68	4,67E-09	1,51E-07	■	ENSG00000095380	NANS	-0,42	3,01E-06	3,73E-05
■	ENSG00000156103	MMP16	0,68	1,53E-05	1,46E-04	■	ENSG00000198860	TSEN15	-0,42	2,60E-04	1,61E-03
■	ENSG00000102359	SRPX2	0,68	3,19E-07	5,52E-06	■	ENSG00000110619	CARS	-0,42	7,86E-04	4,03E-03
■	ENSG00000108465	CDK5RAP3	0,67	5,93E-05	4,68E-04	■	ENSG00000106635	BCL7B	-0,42	3,02E-08	7,55E-07
■	ENSG00000174080	CTSF	0,67	3,03E-07	5,29E-06	■	ENSG00000154277	UCHL1	-0,42	8,10E-04	4,13E-03
■	ENSG00000183055	FAM133CP	0,67	8,12E-08	1,77E-06	■	ENSG00000129116	PALLD	-0,42	8,28E-04	4,20E-03
■	ENSG00000161544	CYGB	0,67	3,88E-04	2,26E-03	■	ENSG00000112972	HMGCS1	-0,42	2,10E-08	5,55E-07
■	ENSG00000070214	SLC44A1	0,67	1,32E-07	2,67E-06	■	ENSG00000073008	PVR	-0,42	6,38E-04	3,39E-03
■	ENSG00000138764	CCNG2	0,67	1,37E-08	3,80E-07	■	ENSG00000047849	MAP4	-0,42	1,88E-10	9,38E-09
■	ENSG00000205885	C1RL-AS1	0,67	1,19E-08	3,40E-07	■	ENSG00000117899	MESD	-0,42	1,25E-08	3,51E-07
■	ENSG00000113916	BCL6	0,67	3,44E-11	2,08E-09	■	ENSG00000013561	RNF14	-0,42	2,07E-09	7,39E-08
■	ENSG00000269293	ZSCAN16-AS1	0,67	1,34E-03	6,26E-03	■	ENSG00000198042	MAK16	-0,42	9,17E-05	6,73E-04
■	ENSG00000173559	NABP1	0,67	3,06E-10	1,41E-08	■	ENSG00000137941	TTL7	-0,42	1,03E-03	5,00E-03
■	ENSG00000248124	RRN3P1	0,67	1,95E-05	1,81E-04	■	ENSG00000013503	POLR3B	-0,42	6,37E-05	4,97E-04
■	ENSG00000239763	AC009120.1	0,67	1,26E-03	5,94E-03	■	ENSG00000166913	YWHAB	-0,42	3,19E-09	1,07E-07
■	ENSG00000075826	SEC31B	0,67	1,61E-05	1,53E-04	■	ENSG00000164305	CASP3	-0,42	1,14E-05	1,14E-04
■	ENSG00000178852	EFCAB13	0,66	7,57E-07	1,14E-05	■	ENSG00000152492	CCDC50	-0,42	9,38E-09	2,78E-07
■	ENSG00000171425	ZNF581	0,66	9,75E-06	1,00E-04	■	ENSG00000184232	OAF	-0,42	1,77E-03	7,78E-03
■	ENSG00000234546	LNCTAM34A	0,66	1,37E-03	6,38E-03	■	ENSG00000155959	VBP1	-0,42	1,11E-04	7,94E-04
■	ENSG00000171914	TLN2	0,66	5,76E-13	5,63E-11	■	ENSG00000197956	S100A6	-0,41	5,94E-06	6,58E-05
■	ENSG00000106004	HOXA5	0,66	2,12E-08	5,57E-07	■	ENSG00000155858	LSM11	-0,41	1,58E-03	7,12E-03
■	ENSG00000162877	PM20D1	0,66	1,64E-03	7,32E-03	■	ENSG00000151135	TMEM263	-0,41	4,95E-09	1,59E-07
■	ENSG00000171889	MIR31HG	0,66	9,11E-06	9,49E-05	■	ENSG00000177409	SAMD9L	-0,41	2,61E-04	1,62E-03
■	ENSG00000146416	AIG1	0,66	7,30E-09	2,23E-07	■	ENSG00000120805	ARL1	-0,41	8,01E-06	8,52E-05
■	ENSG00000231711	LINC00899	0,66	2,33E-03	9,80E-03	■	ENSG00000147155	EBP	-0,41	9,16E-05	6,73E-04
■	ENSG00000279425	AC092279.2	0,66	1,62E-04	1,10E-03	■	ENSG00000154447	SH3RF1	-0,41	1,62E-03	7,26E-03
■	ENSG00000187229	AC100800.1	0,66	2,87E-04	1,75E-03	■	ENSG00000101150	TPD52L2	-0,41	6,24E-07	9,71E-06
■	ENSG00000143341	HMCN1	0,65	3,10E-07	5,39E-06	■	ENSG00000104522	TSTA3	-0,41	1,81E-04	1,20E-03
■	ENSG00000260630	SNAI3-AS1	0,65	3,37E-04	2,00E-03	■	ENSG00000156642	NPTN	-0,41	1,27E-05	1,25E-04
■	ENSG00000124225	PMEP1A1	0,65	6,10E-06	6,71E-05	■	ENSG00000136052	SLC41A2	-0,41	1,62E-03	7,25E-03
■	ENSG00000107731	UNC5B	0,65	6,33E-09	1,97E-07	■	ENSG00000142227	EMP3	-0,41	7,17E-04	3,74E-03
■	ENSG00000139974	SLC38A6	0,65	4,50E-08	1,07E-06	■	ENSG00000183955	KMT5A	-0,41	2,48E-04	1,55E-03
■	ENSG00000162496	DHRS3	0,65	8,37E-06	8,83E-05	■	ENSG00000170876	TMEM43	-0,41	8,54E-09	2,57E-07
■	ENSG00000103034	NDRG4	0,65	2,50E-06	3,17E-05	■	ENSG00000166579	NDEL1	-0,41	4,62E-07	7,50E-06
■	ENSG00000176371	ZSCAN2	0,65	7,45E-06	7,96E-05	■	ENSG00000100592	DAAM1	-0,41	7,94E-04	4,06E-03
■	ENSG00000118369	USP35	0,65	6,25E-08	1,42E-06	■	ENSG00000106348	IMPDH1	-0,40	3,30E-06	4,04E-05
■	ENSG00000119042	SATB2	0,64	3,71E-07	6,19E-06	■	ENSG00000150712	MTMR12	-0,40	2,27E-05	2,07E-04
■	ENSG00000266412	NCOA4	0,64	3,95E-06	4,69E-05	■	ENSG00000151693	ASAP2	-0,40	3,89E-05	3,27E-04
■	ENSG00000240445	FOXO3B	0,64	4,63E-04	2,61E-03	■	ENSG00000142867	BCL10	-0,40	2,99E-04	1,81E-03
■	ENSG00000236017	ASMTL-AS1	0,64	1,72E-04	1,15E-03	■	ENSG00000165915	SLC39A13	-0,40	2,29E-08	5,91E-07

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000232774	AL355916.1	0,64	4,53E-04	2,57E-03	■	ENSG00000107175	CREB3	-0,40	3,29E-08	8,08E-07
■	ENSG00000214029	ZNF891	0,64	1,38E-07	2,78E-06	■	ENSG00000164294	GPX8	-0,40	3,44E-07	5,83E-06
■	ENSG00000272645	GTF2IP20	0,64	1,29E-05	1,26E-04	■	ENSG00000168374	ARF4	-0,40	6,29E-06	6,87E-05
■	ENSG00000205544	TMEM256	0,64	1,02E-03	4,97E-03	■	ENSG00000120896	SORBS3	-0,40	1,07E-06	1,54E-05
■	ENSG00000182310	SPACA6	0,64	9,69E-06	9,99E-05	■	ENSG00000144746	ARL6IP5	-0,40	1,14E-08	3,26E-07
■	ENSG00000100068	LRP5L	0,64	1,98E-04	1,30E-03	■	ENSG00000129680	MAP7D3	-0,40	2,79E-07	4,95E-06
■	ENSG00000228794	LINC01128	0,64	2,63E-04	1,63E-03	■	ENSG00000077232	DNAJC10	-0,40	8,03E-07	1,20E-05
■	ENSG00000244203	FOXP1-AS1	0,63	2,02E-03	8,70E-03	■	ENSG00000072506	HSD17B10	-0,40	4,12E-04	2,37E-03
■	ENSG00000168036	CTNNB1	0,63	3,68E-06	4,44E-05	■	ENSG00000153317	ASAP1	-0,40	5,80E-08	1,34E-06
■	ENSG00000198768	APCDD1L	0,63	4,87E-04	2,73E-03	■	ENSG00000011638	TMEM159	-0,40	7,37E-04	3,83E-03
■	ENSG00000165821	SALL2	0,63	1,51E-06	2,04E-05	■	ENSG00000166971	AKTIP	-0,40	4,98E-04	2,78E-03
■	ENSG00000079462	PFAFH1B3	0,63	1,11E-03	5,31E-03	■	ENSG00000150938	CRIM1	-0,40	5,02E-04	2,79E-03
■	ENSG00000136720	HS6ST1	0,63	6,71E-06	7,29E-05	■	ENSG00000170802	FOXN2	-0,40	1,53E-03	6,95E-03
■	ENSG00000110002	VVA5A	0,63	1,03E-03	5,02E-03	■	ENSG00000119669	IRF2BPL	-0,40	5,88E-06	6,52E-05
■	ENSG00000105516	DBP	0,63	8,83E-04	4,42E-03	■	ENSG00000158109	TPRG1L	-0,39	3,14E-06	3,85E-05
■	ENSG00000164638	SLC29A4	0,62	1,18E-03	5,61E-03	■	ENSG00000205542	TMSB4X	-0,39	4,40E-04	2,51E-03
■	ENSG00000139329	LUM	0,62	4,85E-05	3,95E-04	■	ENSG00000218283	MORF4L1P1	-0,39	1,57E-06	2,12E-05
■	ENSG00000110090	CPT1A	0,62	1,05E-13	1,17E-11	■	ENSG00000172893	DHCR7	-0,39	4,84E-04	2,71E-03
■	ENSG00000101871	MID1	0,62	1,18E-06	1,67E-05	■	ENSG00000167114	SLC27A4	-0,39	5,14E-04	2,86E-03
■	ENSG00000149582	TMEM25	0,62	2,11E-08	5,56E-07	■	ENSG00000132003	ZSWIM4	-0,39	2,08E-03	8,94E-03
■	ENSG00000267322	SNHG22	0,62	6,35E-04	3,38E-03	■	ENSG00000124795	DEK	-0,39	8,18E-08	1,78E-06
■	ENSG00000279759	AC118344.2	0,62	1,15E-05	1,14E-04	■	ENSG00000109501	WFS1	-0,39	1,08E-05	1,09E-04
■	ENSG00000244627	TPTEP2	0,62	1,14E-04	8,08E-04	■	ENSG00000118508	RAB32	-0,39	1,75E-04	1,17E-03
■	ENSG00000179818	PCBP1-AS1	0,62	4,00E-07	6,62E-06	■	ENSG00000114744	COMMD2	-0,39	8,06E-06	8,55E-05
■	ENSG00000144792	ZNF660	0,61	5,35E-04	2,95E-03	■	ENSG00000171552	BCL2L1	-0,39	3,77E-04	2,20E-03
■	ENSG00000187607	ZNF286A	0,61	3,81E-05	3,22E-04	■	ENSG00000147889	CDKN2A	-0,39	2,26E-03	9,53E-03
■	ENSG00000004139	SARM1	0,61	9,03E-07	1,33E-05	■	ENSG00000138448	ITGAV	-0,39	7,16E-05	5,48E-04
■	ENSG00000213096	ZNF254	0,61	8,68E-07	1,28E-05	■	ENSG00000185803	SLC52A2	-0,39	7,78E-04	4,00E-03
■	ENSG00000158966	CACHD1	0,61	1,92E-03	8,37E-03	■	ENSG00000108091	CCDC6	-0,39	4,20E-06	4,92E-05
■	ENSG00000128512	DOCK4	0,61	1,09E-05	1,10E-04	■	ENSG00000006451	RALA	-0,39	1,69E-07	3,29E-06
■	ENSG00000171451	DSEL	0,61	1,44E-04	9,91E-04	■	ENSG00000090615	GOLGA3	-0,39	1,68E-08	4,54E-07
■	ENSG00000131149	GSE1	0,61	3,58E-15	6,35E-13	■	ENSG00000097033	SH3GLB1	-0,39	2,17E-08	5,66E-07
■	ENSG00000236859	NIFK-AS1	0,60	7,38E-04	3,83E-03	■	ENSG00000116161	CACYBP	-0,39	2,16E-04	1,39E-03
■	ENSG00000196689	TRPV1	0,60	7,82E-04	4,02E-03	■	ENSG00000132294	EFR3A	-0,39	6,80E-08	1,53E-06
■	ENSG00000100968	NFATC4	0,60	1,48E-05	1,42E-04	■	ENSG00000144791	LIMD1	-0,39	2,82E-05	2,49E-04
■	ENSG00000011028	MRC2	0,60	4,06E-13	4,09E-11	■	ENSG00000090013	BLVRB	-0,39	1,15E-04	8,12E-04
■	ENSG00000137343	ATAT1	0,60	1,55E-06	2,09E-05	■	ENSG00000148153	INIP	-0,39	1,02E-03	4,97E-03
■	ENSG00000205485	AC004980.1	0,60	1,38E-06	1,90E-05	■	ENSG00000071205	ARHGAP10	-0,39	7,44E-04	3,86E-03
■	ENSG00000237440	ZNF737	0,60	7,42E-05	5,65E-04	■	ENSG00000087263	OGFOD1	-0,39	1,42E-06	1,94E-05
■	ENSG00000169255	B3GALNT1	0,60	1,06E-05	1,07E-04	■	ENSG00000145016	RUBCN	-0,39	1,17E-04	8,25E-04
■	ENSG00000182118	FAM89A	0,60	5,63E-04	3,07E-03	■	ENSG00000269378	AC022149.1	-0,39	9,62E-04	4,73E-03
■	ENSG00000078399	HOXA9	0,60	2,34E-03	9,83E-03	■	ENSG00000196182	STK40	-0,39	5,31E-04	2,93E-03
■	ENSG00000235174	RPL39P3	0,59	6,48E-04	3,44E-03	■	ENSG00000183741	CBX6	-0,39	2,82E-10	1,31E-08
■	ENSG00000178187	ZNF454	0,59	6,47E-04	3,43E-03	■	ENSG00000121940	CLCC1	-0,38	7,09E-07	1,08E-05
■	ENSG00000127311	HELB	0,59	1,13E-03	5,43E-03	■	ENSG00000110931	CAMKK2	-0,38	4,18E-06	4,91E-05
■	ENSG00000130449	ZSWIM6	0,59	2,97E-09	1,00E-07	■	ENSG00000114353	GNAI2	-0,38	3,69E-07	6,18E-06

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000161960	EIF4A1	0,59	3,21E-07	5,54E-06	■	ENSG00000165355	FBXO33	-0,38	8,05E-05	6,06E-04
■	ENSG00000198933	TBKBP1	0,59	3,78E-06	4,53E-05	■	ENSG00000123130	ACOT9	-0,38	4,41E-06	5,12E-05
■	ENSG00000263072	ZNF213-AS1	0,59	3,43E-04	2,03E-03	■	ENSG00000104756	KCTD9	-0,38	1,20E-06	1,69E-05
■	ENSG00000137274	BPHL	0,58	9,29E-04	4,61E-03	■	ENSG00000186432	KPNA4	-0,38	1,41E-10	7,40E-09
■	ENSG00000133401	PDZD2	0,58	1,57E-04	1,07E-03	■	ENSG00000132718	SYT11	-0,38	6,96E-05	5,36E-04
■	ENSG00000279088	AC022400.6	0,58	1,72E-03	7,62E-03	■	ENSG00000063601	MTMR1	-0,38	2,45E-04	1,54E-03
■	ENSG00000153944	MSI2	0,58	7,45E-09	2,27E-07	■	ENSG00000117533	VAMP4	-0,38	1,91E-04	1,26E-03
■	ENSG00000241058	NSUN6	0,58	5,39E-07	8,55E-06	■	ENSG00000247596	TWF2	-0,38	3,79E-04	2,21E-03
■	ENSG00000197140	ADAM32	0,58	1,47E-03	6,75E-03	■	ENSG00000078668	VDAC3	-0,38	8,57E-05	6,37E-04
■	ENSG00000167107	ACSF2	0,58	9,30E-11	5,07E-09	■	ENSG00000084112	SSH1	-0,38	2,16E-08	5,63E-07
■	ENSG00000073417	PDE8A	0,58	1,49E-04	1,02E-03	■	ENSG00000140497	SCAMP2	-0,38	3,52E-05	3,00E-04
■	ENSG00000283199	C13orf46	0,58	7,77E-05	5,88E-04	■	ENSG00000104635	SLC39A14	-0,38	1,35E-03	6,29E-03
■	ENSG00000200087	SNORA73B	0,58	2,95E-07	5,20E-06	■	ENSG00000033627	ATP6V0A1	-0,38	3,78E-05	3,20E-04
■	ENSG00000078177	N4BP2	0,58	2,34E-07	4,24E-06	■	ENSG00000073712	FERMT2	-0,38	2,26E-04	1,44E-03
■	ENSG00000197119	SLC25A29	0,58	1,43E-06	1,96E-05	■	ENSG00000154945	ANKRD40	-0,38	5,87E-10	2,47E-08
■	ENSG00000178127	NDUFV2	0,57	1,48E-03	6,77E-03	■	ENSG00000036054	TBC1D23	-0,38	4,38E-06	5,09E-05
■	ENSG00000146414	SHPRH	0,57	1,31E-14	1,87E-12	■	ENSG00000171867	PRNP	-0,38	7,30E-04	3,80E-03
■	ENSG00000198945	L3MBTL3	0,57	1,28E-05	1,26E-04	■	ENSG00000107798	LIPA	-0,37	1,26E-03	5,96E-03
■	ENSG00000273295	AP000350.6	0,57	7,45E-04	3,86E-03	■	ENSG00000166173	LARP6	-0,37	3,20E-04	1,92E-03
■	ENSG00000162944	RFTN2	0,57	2,45E-08	6,26E-07	■	ENSG00000198586	TLK1	-0,37	3,91E-06	4,66E-05
■	ENSG00000139679	LPAR6	0,57	2,95E-05	2,58E-04	■	ENSG00000143575	HAX1	-0,37	4,34E-05	3,59E-04
■	ENSG00000142627	EPHA2	0,57	2,06E-04	1,34E-03	■	ENSG00000065154	OAT	-0,37	6,27E-07	9,75E-06
■	ENSG00000182511	FES	0,57	2,17E-05	1,98E-04	■	ENSG00000204389	HSPA1A	-0,37	2,06E-03	8,84E-03
■	ENSG00000270629	NBPF14	0,56	5,23E-08	1,22E-06	■	ENSG00000146143	PRIM2	-0,37	1,52E-03	6,91E-03
■	ENSG00000273015	AC008124.1	0,56	1,09E-05	1,09E-04	■	ENSG00000131778	CHD1L	-0,37	8,25E-04	4,19E-03
■	ENSG00000166813	KIF7	0,56	3,44E-06	4,18E-05	■	ENSG00000167130	DOLPP1	-0,37	2,14E-03	9,13E-03
■	ENSG00000196476	C20orf96	0,56	8,87E-05	6,56E-04	■	ENSG00000164930	FZD6	-0,37	9,17E-06	9,52E-05
■	ENSG00000168461	RAB31	0,56	3,77E-06	4,53E-05	■	ENSG00000160014	CALM3	-0,37	9,14E-05	6,72E-04
■	ENSG00000197283	SYNGAP1	0,56	1,90E-05	1,77E-04	■	ENSG00000068650	ATP11A	-0,37	1,15E-04	8,12E-04
■	ENSG00000109618	SEPSECS	0,56	9,96E-05	7,22E-04	■	ENSG00000129562	DAD1	-0,37	4,55E-07	7,41E-06
■	ENSG00000259429	UBE2Q2P2	0,56	9,34E-07	1,36E-05	■	ENSG00000162302	RPS6KA4	-0,37	2,41E-04	1,52E-03
■	ENSG00000095539	SEMA4G	0,56	3,41E-04	2,02E-03	■	ENSG00000197780	TAF13	-0,37	8,86E-04	4,43E-03
■	ENSG00000164050	PLXNB1	0,56	5,78E-09	1,81E-07	■	ENSG00000165527	ARF6	-0,37	8,83E-06	9,27E-05
■	ENSG00000153551	CMTM7	0,56	6,43E-04	3,41E-03	■	ENSG00000116922	C1orf109	-0,37	8,66E-05	6,42E-04
■	ENSG00000145623	OSMR	0,56	1,35E-07	2,73E-06	■	ENSG00000125520	SLC2A4RG	-0,37	8,49E-05	6,33E-04
■	ENSG00000184465	WDR27	0,56	3,76E-05	3,19E-04	■	ENSG00000134758	RNF138	-0,37	2,13E-03	9,10E-03
■	ENSG00000188321	ZNF559	0,56	1,13E-04	8,05E-04	■	ENSG00000139350	NEDD1	-0,37	1,37E-04	9,50E-04
■	ENSG00000226950	DANCR	0,56	1,86E-04	1,23E-03	■	ENSG00000136518	ACTL6A	-0,37	2,26E-07	4,12E-06
■	ENSG00000225138	SLC9A3-AS1	0,56	1,35E-03	6,30E-03	■	ENSG00000167797	CDK2AP2	-0,37	1,93E-04	1,27E-03
■	ENSG00000138101	DTNB	0,55	1,98E-03	8,57E-03	■	ENSG00000100711	ZFYVE21	-0,37	8,18E-05	6,14E-04
■	ENSG00000231889	TRAF3IP2-AS1	0,55	3,33E-05	2,86E-04	■	ENSG00000143149	ALDH9A1	-0,37	1,38E-05	1,33E-04
■	ENSG00000100979	PLTP	0,55	7,36E-04	3,83E-03	■	ENSG00000139433	GLTP	-0,37	1,74E-07	3,36E-06
■	ENSG00000126970	ZC4H2	0,55	1,23E-06	1,73E-05	■	ENSG00000238227	TMEM250	-0,37	6,83E-06	7,39E-05
■	ENSG00000182704	TSKU	0,55	4,87E-04	2,73E-03	■	ENSG00000138078	PREPL	-0,36	7,94E-07	1,19E-05
■	ENSG00000103490	PYCARD	0,55	2,27E-05	2,07E-04	■	ENSG00000096433	ITPR3	-0,36	1,07E-03	5,16E-03
■	ENSG00000109107	ALDOC	0,55	2,04E-05	1,88E-04	■	ENSG00000117118	SDHB	-0,36	9,08E-07	1,33E-05

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000186684	CYP27C1	0,55	7,57E-04	3,91E-03	ENSG00000132507	EIF5A	-0,36	1,24E-04	8,67E-04
ENSG00000153250	RBMS1	0,55	2,84E-12	2,29E-10	ENSG00000115762	PLEKHB2	-0,36	3,94E-06	4,69E-05
ENSG00000187187	ZNF546	0,55	4,12E-04	2,37E-03	ENSG00000134982	APC	-0,36	5,76E-07	9,06E-06
ENSG00000253552	HOXA-AS2	0,55	3,41E-07	5,78E-06	ENSG00000069956	MAPK6	-0,36	1,75E-08	4,71E-07
ENSG00000142102	PGGHG	0,55	4,97E-05	4,03E-04	ENSG00000120910	PPP3CC	-0,36	2,54E-05	2,27E-04
ENSG00000026652	AGPAT4	0,54	2,43E-05	2,18E-04	ENSG00000106052	TAX1BP1	-0,36	6,06E-07	9,48E-06
ENSG00000133247	KMT5C	0,54	1,68E-03	7,47E-03	ENSG00000101367	MAPRE1	-0,36	3,52E-04	2,08E-03
ENSG00000110455	ACCS	0,54	8,54E-05	6,35E-04	ENSG00000149600	COMMD7	-0,36	1,03E-03	5,03E-03
ENSG00000158290	CUL4B	0,54	4,24E-05	3,52E-04	ENSG00000117475	BLZF1	-0,36	3,21E-04	1,92E-03
ENSG00000142303	ADAMTS10	0,54	4,93E-12	3,72E-10	ENSG00000170113	NIPA1	-0,36	5,32E-04	2,93E-03
ENSG00000111684	LPCAT3	0,54	1,00E-03	4,90E-03	ENSG00000129911	KLF16	-0,36	9,29E-04	4,61E-03
ENSG00000254470	AP5B1	0,54	4,30E-04	2,46E-03	ENSG00000136933	RABEPK	-0,36	2,22E-03	9,43E-03
ENSG00000141504	SAT2	0,54	3,26E-05	2,81E-04	ENSG00000162704	ARPC5	-0,36	5,43E-05	4,34E-04
ENSG00000184402	SS18L1	0,54	6,79E-10	2,81E-08	ENSG00000109686	SH3D19	-0,36	6,36E-05	4,96E-04
ENSG00000247809	NR2F2-AS1	0,54	1,80E-03	7,92E-03	ENSG00000091073	DTX2	-0,36	3,76E-04	2,20E-03
ENSG00000105894	PTN	0,54	9,01E-04	4,49E-03	ENSG00000126432	PRDX5	-0,36	2,71E-06	3,40E-05
ENSG00000138606	SHF	0,54	3,20E-05	2,77E-04	ENSG00000158526	TSR2	-0,36	1,15E-04	8,12E-04
ENSG00000162650	ATXN7L2	0,54	1,55E-03	7,01E-03	ENSG00000138032	PPM1B	-0,36	2,37E-07	4,29E-06
ENSG00000144134	RABL2A	0,54	1,44E-03	6,64E-03	ENSG00000076242	MLH1	-0,36	2,60E-06	3,28E-05
ENSG00000151748	SAV1	0,53	5,53E-04	3,02E-03	ENSG00000130522	JUND	-0,36	9,88E-04	4,84E-03
ENSG00000005379	TSPOAP1	0,53	6,18E-05	4,85E-04	ENSG00000065150	IPO5	-0,35	2,87E-07	5,08E-06
ENSG00000184949	FAM227A	0,53	1,83E-05	1,72E-04	ENSG00000133398	MED10	-0,35	2,97E-04	1,80E-03
ENSG00000107562	CXCL12	0,53	5,47E-04	3,00E-03	ENSG00000163453	IGFBP7	-0,35	2,61E-04	1,62E-03
ENSG00000156521	TYSND1	0,53	3,81E-05	3,21E-04	ENSG00000172380	GNG12	-0,35	5,08E-06	5,76E-05
ENSG00000142920	AZIN2	0,53	1,70E-04	1,14E-03	ENSG00000141985	SH3GL1	-0,35	6,58E-08	1,49E-06
ENSG00000184194	GPR173	0,53	1,12E-03	5,36E-03	ENSG00000160209	PDXK	-0,35	1,10E-05	1,10E-04
ENSG00000134686	PHC2	0,53	3,34E-08	8,16E-07	ENSG00000131871	SELENOS	-0,35	1,77E-05	1,67E-04
ENSG00000139625	MAP3K12	0,53	7,79E-05	5,89E-04	ENSG00000180628	PCGF5	-0,35	4,06E-04	2,35E-03
ENSG00000159784	FAM131B	0,53	1,12E-03	5,36E-03	ENSG00000130309	COLGALT1	-0,35	5,59E-04	3,05E-03
ENSG00000164663	USP49	0,53	4,16E-05	3,47E-04	ENSG00000100865	CINP	-0,35	7,28E-04	3,79E-03
ENSG00000121691	CAT	0,52	1,96E-07	3,69E-06	ENSG00000187239	FNBP1	-0,35	6,69E-04	3,53E-03
ENSG00000025434	NR1H3	0,52	6,28E-04	3,35E-03	ENSG00000111237	VPS29	-0,35	1,39E-05	1,34E-04
ENSG00000173531	MST1	0,52	2,10E-03	8,99E-03	ENSG00000114019	AMOTL2	-0,35	4,02E-04	2,33E-03
ENSG00000106006	HOXA6	0,52	7,50E-04	3,88E-03	ENSG00000116954	RRAGC	-0,35	1,32E-05	1,29E-04
ENSG00000157985	AGAP1	0,52	9,17E-07	1,34E-05	ENSG00000033867	SLC4A7	-0,35	1,74E-04	1,16E-03
ENSG00000104047	DTWD1	0,52	5,05E-09	1,61E-07	ENSG00000114867	EIF4G1	-0,35	1,08E-10	5,73E-09
ENSG00000173898	SPTBN2	0,52	2,37E-03	9,91E-03	ENSG00000139291	TMEM19	-0,35	1,47E-03	6,74E-03
ENSG00000116001	TIA1	0,52	3,19E-07	5,52E-06	ENSG00000075618	FSCN1	-0,35	5,80E-04	3,14E-03
ENSG00000271605	MILR1	0,52	1,88E-03	8,20E-03	ENSG00000065978	YBX1	-0,35	7,56E-07	1,14E-05
ENSG00000249592	AC139887.2	0,52	6,41E-04	3,41E-03	ENSG00000120694	HSPH1	-0,35	6,33E-04	3,37E-03
ENSG00000124126	PREX1	0,52	1,54E-03	6,98E-03	ENSG00000136240	KDEL2	-0,35	4,29E-04	2,46E-03
ENSG00000068001	HYAL2	0,52	1,02E-03	4,97E-03	ENSG00000106245	BUD31	-0,35	1,28E-06	1,79E-05
ENSG00000111653	ING4	0,51	9,79E-05	7,13E-04	ENSG00000122068	FYTTD1	-0,35	3,07E-06	3,79E-05
ENSG00000232593	KANTR	0,51	9,60E-04	4,73E-03	ENSG00000120265	PCMT1	-0,35	9,01E-07	1,33E-05
ENSG00000257727	CNPY2	0,51	2,97E-04	1,80E-03	ENSG00000153113	CAST	-0,35	9,34E-09	2,78E-07
ENSG00000178927	CYBC1	0,51	7,32E-08	1,63E-06	ENSG00000158985	CDC42SE2	-0,35	3,64E-05	3,09E-04

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000152661	GJA1	0,51	2,87E-04	1,75E-03	■	ENSG00000095951	HIVEP1	-0,35	1,01E-05	1,03E-04
■	ENSG00000000003	TSPAN6	0,51	3,25E-07	5,59E-06	■	ENSG00000116237	ICMT	-0,35	4,44E-06	5,15E-05
■	ENSG00000132535	DLG4	0,51	1,66E-08	4,52E-07	■	ENSG00000124786	SLC35B3	-0,35	1,15E-03	5,48E-03
■	ENSG00000221909	FAM200A	0,51	1,50E-04	1,03E-03	■	ENSG00000168734	PKIG	-0,34	2,86E-04	1,75E-03
■	ENSG00000182986	ZNF320	0,51	1,11E-03	5,31E-03	■	ENSG00000151690	MFSD6	-0,34	2,19E-03	9,30E-03
■	ENSG00000129219	PLD2	0,51	1,15E-04	8,12E-04	■	ENSG00000013375	PGM3	-0,34	1,07E-03	5,16E-03
■	ENSG00000271533	Z83843.1	0,51	6,38E-06	6,97E-05	■	ENSG00000143493	INTS7	-0,34	1,04E-03	5,04E-03
■	ENSG00000146247	PHIP	0,51	7,22E-11	4,07E-09	■	ENSG00000188938	FAM120AOS	-0,34	8,52E-07	1,26E-05
■	ENSG00000133466	C1QTNF6	0,51	5,55E-05	4,42E-04	■	ENSG00000115310	RTN4	-0,34	4,97E-08	1,17E-06
■	ENSG00000168300	PCMTD1	0,51	3,31E-07	5,66E-06	■	ENSG00000114999	TTL	-0,34	5,31E-09	1,68E-07
■	ENSG00000231607	DLEU2	0,50	1,58E-03	7,11E-03	■	ENSG00000180398	MCFD2	-0,34	8,26E-07	1,23E-05
■	ENSG00000109654	TRIM2	0,50	3,24E-05	2,79E-04	■	ENSG00000110218	PANX1	-0,34	6,99E-04	3,66E-03
■	ENSG00000114423	CBLB	0,50	1,54E-08	4,23E-07	■	ENSG00000147100	SLC16A2	-0,34	1,82E-03	7,97E-03
■	ENSG00000173085	COQ2	0,50	1,53E-05	1,46E-04	■	ENSG00000186594	MIR22HG	-0,34	1,64E-04	1,11E-03
■	ENSG00000138834	MAPK8IP3	0,50	7,88E-09	2,38E-07	■	ENSG00000120688	WBP4	-0,34	5,94E-04	3,20E-03
■	ENSG00000144026	ZNF514	0,50	1,35E-07	2,73E-06	■	ENSG00000198252	STYX	-0,34	1,71E-04	1,15E-03
■	ENSG00000169087	HSPBAP1	0,50	8,64E-05	6,41E-04	■	ENSG00000113161	HMGCR	-0,34	2,24E-07	4,10E-06
■	ENSG00000235954	TTC28-AS1	0,50	1,46E-03	6,70E-03	■	ENSG00000152684	PELO	-0,34	2,79E-04	1,71E-03
■	ENSG00000196693	ZNF33B	0,50	1,28E-05	1,26E-04	■	ENSG00000167460	TPM4	-0,34	8,69E-06	9,13E-05
■	ENSG00000030419	IKZF2	0,50	4,08E-04	2,36E-03	■	ENSG00000170854	RIOX2	-0,34	1,86E-04	1,23E-03
■	ENSG00000271383	NBPF19	0,50	5,74E-04	3,12E-03	■	ENSG00000176871	WSB2	-0,34	6,15E-04	3,29E-03
■	ENSG00000121690	DEPDC7	0,50	2,60E-04	1,62E-03	■	ENSG00000165476	REEP3	-0,34	2,48E-09	8,62E-08
■	ENSG00000120594	PLXDC2	0,50	5,84E-04	3,16E-03	■	ENSG00000104228	TRIM35	-0,34	4,09E-04	2,36E-03
■	ENSG00000135362	PRR5L	0,49	1,98E-04	1,29E-03	■	ENSG00000139372	TDG	-0,34	5,67E-04	3,08E-03
■	ENSG00000179909	ZNF154	0,49	9,35E-07	1,36E-05	■	ENSG00000137492	THAP12	-0,34	4,07E-06	4,81E-05
■	ENSG00000042429	MED17	0,49	2,84E-04	1,74E-03	■	ENSG00000109320	NFKB1	-0,34	2,48E-06	3,14E-05
■	ENSG00000109339	MAPK10	0,49	1,08E-03	5,22E-03	■	ENSG00000151422	FER	-0,34	9,13E-06	9,49E-05
■	ENSG00000196123	KIAA0895L	0,49	1,04E-06	1,49E-05	■	ENSG00000185787	MORF4L1	-0,34	9,95E-09	2,93E-07
■	ENSG00000102967	DHODH	0,49	5,12E-05	4,13E-04	■	ENSG00000066855	MTFR1	-0,34	8,04E-04	4,11E-03
■	ENSG00000170365	SMAD1	0,49	1,62E-03	7,24E-03	■	ENSG00000079819	EPB41L2	-0,34	4,86E-04	2,73E-03
■	ENSG00000123179	EBPL	0,49	7,39E-05	5,63E-04	■	ENSG00000130402	ACTN4	-0,34	7,53E-04	3,89E-03
■	ENSG00000188070	C11orf95	0,49	2,53E-04	1,58E-03	■	ENSG00000163029	SMC6	-0,34	8,75E-04	4,39E-03
■	ENSG00000169609	C15orf40	0,49	2,65E-04	1,64E-03	■	ENSG00000082701	GSK3B	-0,34	9,39E-15	1,42E-12
■	ENSG00000164938	TP53INP1	0,49	1,52E-05	1,46E-04	■	ENSG00000100097	LGALS1	-0,34	8,58E-04	4,32E-03
■	ENSG00000177595	PIDD1	0,48	7,52E-05	5,72E-04	■	ENSG00000131725	WDR44	-0,34	5,37E-06	6,02E-05
■	ENSG00000073331	ALPK1	0,48	4,10E-07	6,78E-06	■	ENSG00000167461	RAB8A	-0,33	1,81E-06	2,39E-05
■	ENSG00000172273	HINFP	0,48	4,33E-06	5,06E-05	■	ENSG00000079739	PGM1	-0,33	5,24E-06	5,91E-05
■	ENSG00000264522	OTUD7B	0,48	6,69E-05	5,19E-04	■	ENSG00000155254	MARVELD1	-0,33	3,85E-05	3,24E-04
■	ENSG00000104447	TRPS1	0,48	8,37E-08	1,82E-06	■	ENSG00000181982	CCDC149	-0,33	2,14E-03	9,12E-03
■	ENSG00000132199	ENOSF1	0,48	1,02E-04	7,38E-04	■	ENSG00000137522	RNF121	-0,33	4,98E-04	2,78E-03
■	ENSG00000180346	TIGD2	0,48	1,15E-03	5,50E-03	■	ENSG00000150093	ITGB1	-0,33	2,84E-05	2,50E-04
■	ENSG00000196268	ZNF493	0,48	4,81E-05	3,92E-04	■	ENSG00000142552	RCN3	-0,33	1,82E-03	7,96E-03
■	ENSG00000198046	ZNF667	0,48	3,09E-05	2,69E-04	■	ENSG00000155366	RHOC	-0,33	2,27E-05	2,07E-04
■	ENSG00000267002	AC060780.1	0,48	6,03E-05	4,75E-04	■	ENSG00000100413	POLR3H	-0,33	3,05E-04	1,84E-03
■	ENSG00000109576	AADAT	0,48	7,59E-04	3,92E-03	■	ENSG00000196586	MYO6	-0,33	1,90E-10	9,41E-09
■	ENSG00000196814	MVB12B	0,48	4,00E-08	9,59E-07	■	ENSG00000105810	CDK6	-0,33	8,49E-04	4,27E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000125249	RAP2A	0,47	6,46E-04	3,42E-03	■	ENSG00000136280	CCM2	-0,33	6,96E-06	7,52E-05
■	ENSG00000070540	WIPI1	0,47	1,74E-04	1,16E-03	■	ENSG00000136868	SLC31A1	-0,33	2,37E-05	2,14E-04
■	ENSG00000079150	FKBP7	0,47	1,16E-06	1,64E-05	■	ENSG00000114480	GBE1	-0,33	2,48E-04	1,55E-03
■	ENSG00000157827	FMNL2	0,47	5,16E-05	4,16E-04	■	ENSG00000088986	DYNLL1	-0,33	7,26E-06	7,79E-05
■	ENSG00000172819	RARG	0,47	1,61E-07	3,15E-06	■	ENSG00000155008	APOOL	-0,33	1,53E-04	1,04E-03
■	ENSG00000261326	LINC01355	0,47	1,38E-03	6,42E-03	■	ENSG00000169972	PUSL1	-0,33	7,51E-04	3,88E-03
■	ENSG00000141519	CCDC40	0,47	2,35E-03	9,85E-03	■	ENSG00000204160	ZDHH18	-0,33	1,05E-03	5,10E-03
■	ENSG00000116668	SWT1	0,47	1,35E-04	9,37E-04	■	ENSG00000174437	ATP2A2	-0,33	1,27E-04	8,87E-04
■	ENSG00000160469	BRSK1	0,47	4,80E-05	3,91E-04	■	ENSG00000070831	CDC42	-0,33	3,24E-06	3,96E-05
■	ENSG00000230590	FTX	0,47	2,15E-08	5,62E-07	■	ENSG00000107669	ATE1	-0,33	2,70E-04	1,66E-03
■	ENSG00000059588	TARBP1	0,46	3,40E-05	2,92E-04	■	ENSG00000112367	FIG4	-0,33	1,14E-03	5,44E-03
■	ENSG00000176978	DPP7	0,46	9,97E-06	1,02E-04	■	ENSG00000121350	PYROXD1	-0,33	2,07E-04	1,34E-03
■	ENSG00000198040	ZNF84	0,46	6,63E-08	1,49E-06	■	ENSG00000111912	NCOA7	-0,33	1,09E-03	5,23E-03
■	ENSG00000135951	TSGA10	0,46	1,55E-03	7,01E-03	■	ENSG00000145391	SETD7	-0,33	3,98E-07	6,59E-06
■	ENSG00000196139	AKR1C3	0,46	5,25E-05	4,22E-04	■	ENSG00000169926	KLF13	-0,33	9,55E-07	1,38E-05
■	ENSG00000115318	LOXL3	0,46	2,30E-04	1,46E-03	■	ENSG00000196588	MRTFA	-0,33	1,51E-04	1,03E-03
■	ENSG00000196378	ZNF34	0,46	2,05E-03	8,80E-03	■	ENSG00000061676	NCKAP1	-0,33	1,55E-07	3,06E-06
■	ENSG00000101236	RNF24	0,46	9,13E-06	9,49E-05	■	ENSG00000102606	ARHGEF7	-0,33	3,08E-07	5,37E-06
■	ENSG00000069399	BCL3	0,46	1,53E-04	1,04E-03	■	ENSG00000141522	ARHGDI1	-0,32	5,15E-05	4,15E-04
■	ENSG00000259498	TPM1-AS	0,46	1,56E-03	7,04E-03	■	ENSG00000142798	HSPG2	-0,32	1,50E-03	6,83E-03
■	ENSG00000103150	MLYCD	0,46	1,01E-04	7,31E-04	■	ENSG00000124783	SSR1	-0,32	5,69E-04	3,09E-03
■	ENSG00000004864	SLC25A13	0,46	1,09E-04	7,81E-04	■	ENSG00000109089	CDR2L	-0,32	1,03E-05	1,04E-04
■	ENSG00000183513	COA5	0,46	6,46E-05	5,03E-04	■	ENSG00000198961	PJA2	-0,32	9,56E-11	5,18E-09
■	ENSG00000124181	PLCG1	0,45	1,43E-07	2,87E-06	■	ENSG00000160877	NACC1	-0,32	8,15E-06	8,62E-05
■	ENSG00000224078	SNHG14	0,45	8,94E-07	1,32E-05	■	ENSG00000070778	PTPN21	-0,32	8,10E-10	3,29E-08
■	ENSG00000203880	PCMTD2	0,45	9,23E-07	1,35E-05	■	ENSG00000163539	CLASP2	-0,32	2,89E-04	1,76E-03
■	ENSG00000127580	WDR24	0,45	5,15E-05	4,15E-04	■	ENSG00000175348	TMEM9B	-0,32	4,75E-04	2,67E-03
■	ENSG00000228526	MIR34AHG	0,45	1,39E-04	9,57E-04	■	ENSG00000141759	TXNL4A	-0,32	7,58E-05	5,76E-04
■	ENSG00000115594	IL1R1	0,45	8,60E-04	4,32E-03	■	ENSG00000180817	PPA1	-0,32	2,12E-05	1,95E-04
■	ENSG00000121417	ZNF211	0,45	1,68E-04	1,13E-03	■	ENSG00000115946	PNO1	-0,32	7,11E-04	3,72E-03
■	ENSG00000141101	NOB1	0,45	1,34E-05	1,30E-04	■	ENSG00000102390	PBDC1	-0,32	8,48E-05	6,32E-04
■	ENSG00000120318	ARAP3	0,45	8,91E-05	6,57E-04	■	ENSG00000100075	SLC25A1	-0,32	2,42E-05	2,18E-04
■	ENSG00000132122	SPATA6	0,45	1,24E-03	5,88E-03	■	ENSG00000160213	CSTB	-0,32	1,69E-03	7,53E-03
■	ENSG00000140948	ZCCHC14	0,45	1,96E-03	8,49E-03	■	ENSG00000138768	USO1	-0,32	9,23E-06	9,57E-05
■	ENSG00000006756	ARSD	0,45	1,16E-04	8,18E-04	■	ENSG00000122545	SEPTIN7	-0,32	3,51E-06	4,26E-05
■	ENSG00000169660	HEXD	0,45	6,89E-04	3,62E-03	■	ENSG00000163110	PDLIM5	-0,32	2,35E-03	9,85E-03
■	ENSG000000011465	DCN	0,45	1,64E-03	7,33E-03	■	ENSG00000135250	SRPK2	-0,32	1,38E-06	1,90E-05
■	ENSG00000128602	SMO	0,45	8,96E-05	6,60E-04	■	ENSG00000117682	DHDDS	-0,32	7,94E-05	5,99E-04
■	ENSG00000125247	TMTC4	0,45	1,39E-03	6,44E-03	■	ENSG00000116871	MAP7D1	-0,32	4,83E-07	7,78E-06
■	ENSG00000104325	DECR1	0,44	2,30E-07	4,18E-06	■	ENSG00000100139	MICALL1	-0,32	6,60E-04	3,49E-03
■	ENSG00000165912	PACSIN3	0,44	3,84E-04	2,23E-03	■	ENSG00000106080	FKBP14	-0,32	4,98E-04	2,78E-03
■	ENSG00000196465	MYL6B	0,44	2,25E-05	2,05E-04	■	ENSG00000150347	ARID5B	-0,32	1,38E-07	2,78E-06
■	ENSG00000269834	ZNF528-AS1	0,44	8,41E-04	4,25E-03	■	ENSG00000168291	PDHB	-0,32	8,70E-04	4,37E-03
■	ENSG00000139190	VAMP1	0,44	7,08E-04	3,71E-03	■	ENSG00000159479	MED8	-0,32	5,24E-04	2,90E-03
■	ENSG00000205464	ATP6AP1L	0,44	1,61E-03	7,21E-03	■	ENSG00000120705	ETF1	-0,32	9,42E-08	2,00E-06
■	ENSG00000264112	AC015813.1	0,44	2,84E-04	1,73E-03	■	ENSG00000164244	PRRC1	-0,32	1,82E-05	1,70E-04

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000213930	GALT	0,44	2,31E-03	9,73E-03	■	ENSG00000091592	NLRP1	-0,32	1,76E-03	7,75E-03
■	ENSG00000279342	AP000866.6	0,44	1,55E-03	7,01E-03	■	ENSG00000172716	SLFN11	-0,32	1,54E-03	6,97E-03
■	ENSG00000235652	AL356599.1	0,44	1,05E-03	5,07E-03	■	ENSG00000156052	GNAQ	-0,32	4,06E-06	4,80E-05
■	ENSG00000001167	NFYA	0,44	7,70E-05	5,84E-04	■	ENSG00000103335	PIEZO1	-0,32	7,33E-04	3,82E-03
■	ENSG00000019549	SNAI2	0,44	1,17E-05	1,17E-04	■	ENSG00000164985	PSIP1	-0,32	5,54E-04	3,03E-03
■	ENSG00000172175	MALT1	0,44	3,13E-06	3,85E-05	■	ENSG00000113013	HSPA9	-0,32	1,47E-05	1,41E-04
■	ENSG00000152556	PFKM	0,44	6,87E-06	7,43E-05	■	ENSG00000172757	CFL1	-0,32	1,57E-03	7,08E-03
■	ENSG00000153815	CMIP	0,44	7,49E-07	1,13E-05	■	ENSG00000120063	GNAI3	-0,31	7,14E-05	5,47E-04
■	ENSG00000116679	IVNS1ABP	0,44	5,62E-07	8,86E-06	■	ENSG00000197712	FAM114A1	-0,31	6,13E-05	4,82E-04
■	ENSG00000240771	ARHGEF25	0,44	2,17E-06	2,81E-05	■	ENSG00000165916	PSMC3	-0,31	1,08E-05	1,09E-04
■	ENSG00000188559	RALGAPA2	0,43	7,26E-05	5,55E-04	■	ENSG00000077721	UBE2A	-0,31	1,51E-06	2,05E-05
■	ENSG00000064932	SBNO2	0,43	1,61E-08	4,39E-07	■	ENSG00000124356	STAMPB	-0,31	4,62E-05	3,79E-04
■	ENSG00000131067	GGT7	0,43	2,86E-07	5,08E-06	■	ENSG00000164024	METAP1	-0,31	8,77E-04	4,39E-03
■	ENSG00000167315	ACAA2	0,43	9,49E-08	2,01E-06	■	ENSG00000101557	USP14	-0,31	6,77E-04	3,57E-03
■	ENSG00000133943	DGLUCY	0,43	3,56E-04	2,10E-03	■	ENSG00000100030	MAPK1	-0,31	4,86E-08	1,15E-06
■	ENSG00000166704	ZNF606	0,43	1,16E-05	1,15E-04	■	ENSG00000197045	GMFB	-0,31	1,59E-04	1,07E-03
■	ENSG00000270872	SRGAP2D	0,43	2,22E-03	9,40E-03	■	ENSG00000133703	KRAS	-0,31	1,15E-04	8,12E-04
■	ENSG00000087086	FTL	0,43	1,49E-03	6,82E-03	■	ENSG00000184752	NDUFA12	-0,31	1,10E-04	7,85E-04
■	ENSG00000167280	ENGASE	0,43	2,05E-03	8,82E-03	■	ENSG00000154582	ELOC	-0,31	8,65E-05	6,41E-04
■	ENSG00000159788	RGS12	0,43	2,99E-07	5,24E-06	■	ENSG00000163378	EOGT	-0,31	1,97E-03	8,53E-03
■	ENSG00000186918	ZNF395	0,43	1,66E-03	7,38E-03	■	ENSG00000035141	FAM136A	-0,31	1,56E-03	7,06E-03
■	ENSG00000168827	GFM1	0,43	4,26E-04	2,44E-03	■	ENSG00000177731	FLII	-0,31	4,82E-10	2,09E-08
■	ENSG00000166377	ATP9B	0,43	3,51E-05	3,00E-04	■	ENSG00000198682	PAPSS2	-0,31	7,41E-04	3,85E-03
■	ENSG00000198563	DDX39B	0,43	5,74E-09	1,81E-07	■	ENSG00000161654	LSM12	-0,31	4,14E-05	3,45E-04
■	ENSG00000187678	SPRY4	0,43	2,11E-04	1,36E-03	■	ENSG00000101773	RBBP8	-0,31	1,38E-03	6,42E-03
■	ENSG00000233016	SNHG7	0,43	4,92E-04	2,75E-03	■	ENSG00000196821	ILRUN	-0,31	6,88E-05	5,31E-04
■	ENSG00000159216	RUNX1	0,42	4,54E-08	1,08E-06	■	ENSG00000119844	AFTPH	-0,31	8,48E-05	6,32E-04
■	ENSG00000054983	GALC	0,42	3,48E-04	2,05E-03	■	ENSG00000029153	ARNTL2	-0,31	6,01E-04	3,23E-03
■	ENSG00000155111	CDK19	0,42	1,08E-04	7,72E-04	■	ENSG00000025772	TOMM34	-0,31	2,27E-03	9,56E-03
■	ENSG00000141295	SCRN2	0,42	2,73E-05	2,42E-04	■	ENSG00000105953	OGDH	-0,31	7,31E-07	1,11E-05
■	ENSG00000119772	DNMT3A	0,42	1,56E-10	7,80E-09	■	ENSG00000085449	WDFY1	-0,31	1,12E-04	8,00E-04
■	ENSG00000173209	AHSA2P	0,42	2,22E-07	4,07E-06	■	ENSG00000060688	SNRNP40	-0,31	2,12E-04	1,37E-03
■	ENSG00000253731	PCDHGA6	0,42	2,23E-04	1,43E-03	■	ENSG00000172954	LCLAT1	-0,31	1,51E-03	6,86E-03
■	ENSG00000050426	LETMD1	0,42	3,02E-04	1,83E-03	■	ENSG00000146112	PPP1R18	-0,31	2,05E-07	3,83E-06
■	ENSG00000167815	PRDX2	0,42	4,93E-06	5,60E-05	■	ENSG00000198373	WWP2	-0,31	5,18E-06	5,85E-05
■	ENSG00000129009	ISLR	0,42	2,96E-04	1,79E-03	■	ENSG00000093010	COMT	-0,31	4,19E-04	2,41E-03
■	ENSG00000177728	TMEM94	0,42	5,29E-05	4,24E-04	■	ENSG00000128272	ATF4	-0,31	2,12E-03	9,05E-03
■	ENSG00000138439	FAM117B	0,42	9,61E-04	4,73E-03	■	ENSG00000109079	TNFAIP1	-0,31	1,06E-03	5,15E-03
■	ENSG00000144559	TAMM41	0,42	5,80E-04	3,14E-03	■	ENSG00000122034	GTF3A	-0,31	9,95E-05	7,22E-04
■	ENSG00000236088	COX10-AS1	0,42	6,58E-04	3,48E-03	■	ENSG00000128989	ARPP19	-0,31	8,43E-08	1,82E-06
■	ENSG00000178498	DTX3	0,42	3,23E-04	1,93E-03	■	ENSG00000102898	NUTF2	-0,31	1,48E-04	1,02E-03
■	ENSG00000144061	NPHP1	0,42	9,13E-04	4,53E-03	■	ENSG00000086189	DIMT1	-0,31	1,58E-04	1,07E-03
■	ENSG00000106591	MRPL32	0,42	5,30E-06	5,97E-05	■	ENSG00000122696	SLC25A51	-0,31	1,53E-03	6,97E-03
■	ENSG00000100350	FOXRED2	0,42	5,34E-04	2,95E-03	■	ENSG00000168575	SLC20A2	-0,31	1,95E-03	8,45E-03
■	ENSG00000196411	EPHB4	0,42	2,56E-08	6,54E-07	■	ENSG00000091483	FH	-0,31	2,22E-04	1,42E-03
■	ENSG00000257704	INAFM1	0,42	3,19E-04	1,91E-03	■	ENSG00000213523	SRA1	-0,31	1,11E-05	1,11E-04

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG0000062370	ZNF112	0,42	1,42E-03	6,57E-03	■	ENSG00000102054	RBBP7	-0,31	2,69E-05	2,39E-04
■	ENSG00000254122	PCDHGB7	0,42	1,52E-04	1,04E-03	■	ENSG00000177189	RPS6KA3	-0,31	6,35E-04	3,38E-03
■	ENSG00000187837	HIST1H1C	0,41	2,67E-05	2,38E-04	■	ENSG00000115520	COQ10B	-0,30	2,00E-04	1,30E-03
■	ENSG00000006534	ALDH3B1	0,41	1,93E-04	1,27E-03	■	ENSG00000111667	USP5	-0,30	3,94E-06	4,69E-05
■	ENSG00000128487	SPECC1	0,41	7,59E-04	3,92E-03	■	ENSG00000167123	CERCAM	-0,30	2,48E-04	1,55E-03
■	ENSG00000127957	PMS2P3	0,41	1,97E-03	8,53E-03	■	ENSG00000004700	RECQL	-0,30	8,25E-05	6,18E-04
■	ENSG00000164330	EBF1	0,41	3,14E-04	1,89E-03	■	ENSG00000141030	COPS3	-0,30	7,41E-05	5,64E-04
■	ENSG00000108773	KAT2A	0,41	6,24E-05	4,89E-04	■	ENSG00000120686	UFM1	-0,30	9,73E-06	1,00E-04
■	ENSG00000125351	UPF3B	0,41	4,63E-05	3,79E-04	■	ENSG00000168003	SLC3A2	-0,30	1,40E-03	6,50E-03
■	ENSG00000267106	ZNF561-AS1	0,41	2,38E-03	9,98E-03	■	ENSG00000111711	GOLT1B	-0,30	3,15E-04	1,89E-03
■	ENSG00000246922	UBAP1L	0,41	1,79E-03	7,89E-03	■	ENSG00000164924	YWHAZ	-0,30	3,67E-06	4,43E-05
■	ENSG00000033327	GAB2	0,41	1,20E-04	8,43E-04	■	ENSG00000166801	FAM111A	-0,30	4,34E-04	2,48E-03
■	ENSG00000169740	ZNF32	0,41	4,35E-04	2,48E-03	■	ENSG00000103978	TMEM87A	-0,30	1,15E-04	8,13E-04
■	ENSG00000112659	CUL9	0,41	2,31E-06	2,95E-05	■	ENSG00000149115	TNKS1BP1	-0,30	9,17E-05	6,73E-04
■	ENSG00000269858	EGLN2	0,41	1,56E-04	1,06E-03	■	ENSG00000156515	HK1	-0,30	5,10E-06	5,78E-05
■	ENSG00000157933	SKI	0,41	2,59E-13	2,73E-11	■	ENSG00000115561	CHMP3	-0,30	6,13E-04	3,28E-03
■	ENSG00000159733	ZFYVE28	0,41	3,30E-04	1,97E-03	■	ENSG00000100554	ATP6V1D	-0,30	1,87E-07	3,58E-06
■	ENSG00000145908	ZNF300	0,41	5,86E-04	3,17E-03	■	ENSG00000112378	PERP	-0,30	1,63E-03	7,28E-03
■	ENSG00000213853	EMP2	0,41	3,93E-04	2,28E-03	■	ENSG00000117748	RPA2	-0,30	2,04E-03	8,80E-03
■	ENSG00000233429	HOTAIRM1	0,41	5,27E-04	2,91E-03	■	ENSG00000115275	MOGS	-0,30	2,94E-04	1,78E-03
■	ENSG00000163346	PBXIP1	0,41	1,29E-08	3,60E-07	■	ENSG00000272779	AC245060.4	-0,30	1,25E-03	5,93E-03
■	ENSG00000120708	TGFBI	0,41	1,08E-04	7,72E-04	■	ENSG00000107771	CCSER2	-0,30	2,51E-05	2,25E-04
■	ENSG00000204536	CCHCR1	0,41	9,58E-04	4,72E-03	■	ENSG00000113615	SEC24A	-0,30	5,44E-06	6,08E-05
■	ENSG00000112699	GMDS	0,41	3,48E-04	2,05E-03	■	ENSG00000172939	OXSRI	-0,30	8,30E-06	8,77E-05
■	ENSG00000114770	ABCC5	0,41	4,55E-05	3,73E-04	■	ENSG00000004779	NDUFAB1	-0,30	8,88E-05	6,56E-04
■	ENSG00000103145	HCFC1R1	0,41	9,45E-06	9,77E-05	■	ENSG00000126247	CAPNS1	-0,30	1,26E-05	1,24E-04
■	ENSG00000021762	OSBPL5	0,41	8,43E-08	1,82E-06	■	ENSG00000114686	MRPL3	-0,30	2,05E-04	1,33E-03
■	ENSG00000160688	FLAD1	0,40	9,66E-04	4,75E-03	■	ENSG00000077713	SLC25A43	-0,30	7,20E-04	3,76E-03
■	ENSG00000143819	EPHX1	0,40	1,59E-05	1,51E-04	■	ENSG00000059573	ALDH18A1	-0,30	4,66E-04	2,62E-03
■	ENSG00000271425	NBPF10	0,40	4,09E-04	2,36E-03	■	ENSG00000091039	OSBPL8	-0,30	4,47E-05	3,68E-04
■	ENSG00000115548	KDM3A	0,40	1,60E-09	5,93E-08	■	ENSG00000081014	AP4E1	-0,30	1,29E-05	1,26E-04
■	ENSG00000256294	ZNF225	0,40	2,03E-03	8,74E-03	■	ENSG00000167528	ZNF641	-0,30	3,42E-04	2,03E-03
■	ENSG00000257354	AC048341.1	0,40	1,04E-03	5,04E-03	■	ENSG00000109971	HSPA8	-0,30	2,24E-05	2,04E-04
■	ENSG00000152404	CWF19L2	0,40	6,06E-07	9,48E-06	■	ENSG00000197860	SGTB	-0,30	1,98E-04	1,29E-03
■	ENSG00000215908	CROCCP2	0,40	6,15E-05	4,83E-04	■	ENSG00000160746	ANO10	-0,30	1,08E-03	5,21E-03
■	ENSG00000166575	TMEM135	0,40	1,53E-05	1,46E-04	■	ENSG00000129317	PUS7L	-0,30	9,70E-04	4,77E-03
■	ENSG00000094631	HDAC6	0,40	8,12E-06	8,60E-05	■	ENSG00000140682	TGFB1I1	-0,30	2,10E-04	1,36E-03
■	ENSG00000120093	HOXB3	0,40	5,51E-09	1,74E-07	■	ENSG00000107679	PLEKHA1	-0,30	7,24E-04	3,77E-03
■	ENSG00000175265	GOLGA8A	0,40	3,17E-04	1,90E-03	■	ENSG00000107263	RAPGEF1	-0,30	1,76E-06	2,34E-05
■	ENSG00000141562	NARF	0,40	8,88E-06	9,30E-05	■	ENSG00000198087	CD2AP	-0,30	4,90E-06	5,58E-05
■	ENSG00000106392	C1GALT1	0,40	9,52E-04	4,70E-03	■	ENSG00000082212	ME2	-0,30	3,98E-04	2,31E-03
■	ENSG00000163322	ABRAXAS1	0,40	5,06E-04	2,81E-03	■	ENSG00000115649	CNPPD1	-0,30	1,54E-03	6,97E-03
■	ENSG00000119688	ABCD4	0,40	8,11E-06	8,59E-05	■	ENSG00000230989	HSBP1	-0,30	3,34E-07	5,69E-06
■	ENSG00000139631	CSAD	0,40	7,84E-04	4,02E-03	■	ENSG00000094916	CBX5	-0,30	6,24E-06	6,83E-05
■	ENSG00000173992	CCS	0,39	1,08E-03	5,22E-03	■	ENSG00000173511	VEGFB	-0,29	9,04E-04	4,50E-03
■	ENSG00000188483	IER5L	0,39	4,76E-04	2,68E-03	■	ENSG00000010404	IDS	-0,29	6,40E-04	3,40E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000120798	NR2C1	0,39	1,78E-04	1,18E-03	■	ENSG00000142459	EVI5L	-0,29	1,48E-05	1,42E-04
■	ENSG00000198466	ZNF587	0,39	1,44E-05	1,39E-04	■	ENSG00000074964	ARHGEF10L	-0,29	1,27E-04	8,88E-04
■	ENSG00000161551	ZNF577	0,39	1,94E-03	8,43E-03	■	ENSG00000162377	COA7	-0,29	1,93E-03	8,39E-03
■	ENSG00000116478	HDAC1	0,39	2,98E-07	5,24E-06	■	ENSG00000107819	SFXN3	-0,29	4,79E-04	2,69E-03
■	ENSG00000196295	GARS-DT	0,39	4,73E-06	5,43E-05	■	ENSG00000115145	STAM2	-0,29	8,22E-05	6,17E-04
■	ENSG00000186350	RXRA	0,39	3,98E-04	2,31E-03	■	ENSG00000065000	AP3D1	-0,29	2,54E-07	4,56E-06
■	ENSG00000134909	ARHGAP32	0,39	3,27E-07	5,60E-06	■	ENSG00000123728	RAP2C	-0,29	4,66E-05	3,81E-04
■	ENSG00000132635	PCED1A	0,39	8,76E-04	4,39E-03	■	ENSG00000116199	FAM20B	-0,29	3,50E-06	4,25E-05
■	ENSG00000109103	UNC119	0,39	1,35E-05	1,31E-04	■	ENSG00000125818	PSMF1	-0,29	1,94E-09	6,96E-08
■	ENSG00000172663	TMEM134	0,39	6,98E-04	3,66E-03	■	ENSG00000145743	FBXL17	-0,29	9,64E-04	4,74E-03
■	ENSG00000154889	MPPE1	0,38	2,00E-03	8,65E-03	■	ENSG00000012061	ERCC1	-0,29	1,78E-05	1,68E-04
■	ENSG00000137070	IL11RA	0,38	1,34E-03	6,28E-03	■	ENSG00000141367	CLTC	-0,29	6,18E-08	1,41E-06
■	ENSG00000169169	CPT1C	0,38	6,36E-05	4,96E-04	■	ENSG00000121644	DESI2	-0,29	8,25E-04	4,19E-03
■	ENSG00000143190	POU2F1	0,38	9,20E-08	1,96E-06	■	ENSG00000155304	HSPA13	-0,29	4,63E-04	2,61E-03
■	ENSG00000242086	MUC20-OT1	0,38	4,35E-06	5,07E-05	■	ENSG00000147955	SIGMAR1	-0,29	2,42E-04	1,52E-03
■	ENSG00000179532	DNHD1	0,38	3,06E-04	1,84E-03	■	ENSG00000184432	COPB2	-0,29	1,65E-06	2,21E-05
■	ENSG00000106853	PTGR1	0,38	3,60E-04	2,12E-03	■	ENSG00000099341	PSMD8	-0,29	3,68E-07	6,17E-06
■	ENSG00000087157	PGS1	0,38	7,87E-05	5,94E-04	■	ENSG00000173218	VANGL1	-0,29	1,56E-04	1,06E-03
■	ENSG00000152117	AC073869.1	0,38	3,80E-05	3,21E-04	■	ENSG00000156639	ZFAND3	-0,29	5,97E-06	6,60E-05
■	ENSG00000116857	TMEM9	0,37	6,03E-06	6,65E-05	■	ENSG00000104131	EIF3J	-0,29	3,48E-05	2,98E-04
■	ENSG00000128000	ZNF780B	0,37	2,74E-04	1,69E-03	■	ENSG00000007384	RHBDF1	-0,29	1,84E-03	8,06E-03
■	ENSG00000130881	LRP3	0,37	1,53E-03	6,95E-03	■	ENSG00000071537	SEL1L	-0,29	4,44E-10	1,95E-08
■	ENSG00000163482	STK36	0,37	4,26E-04	2,44E-03	■	ENSG00000132155	RAF1	-0,29	3,74E-06	4,50E-05
■	ENSG00000157216	SSBP3	0,37	6,16E-06	6,77E-05	■	ENSG00000058063	ATP11B	-0,29	2,18E-04	1,40E-03
■	ENSG00000075426	FOSL2	0,37	2,93E-04	1,78E-03	■	ENSG00000067533	RRP15	-0,29	1,45E-03	6,67E-03
■	ENSG00000105854	PON2	0,37	4,64E-04	2,62E-03	■	ENSG00000176148	TCP11L1	-0,29	1,51E-03	6,89E-03
■	ENSG00000115459	ELMOD3	0,37	9,45E-04	4,67E-03	■	ENSG00000136238	RAC1	-0,29	5,09E-08	1,19E-06
■	ENSG00000138380	CARF	0,37	2,41E-04	1,52E-03	■	ENSG00000163681	SLMAP	-0,29	3,10E-04	1,87E-03
■	ENSG00000170456	DENND5B	0,37	4,82E-06	5,50E-05	■	ENSG00000164932	CTHRC1	-0,29	4,80E-04	2,70E-03
■	ENSG00000182568	SATB1	0,37	1,57E-03	7,10E-03	■	ENSG00000164934	DCAF13	-0,29	5,20E-04	2,88E-03
■	ENSG00000139971	ARMH4	0,37	4,67E-05	3,81E-04	■	ENSG00000104643	MTMR9	-0,29	4,24E-04	2,43E-03
■	ENSG00000111554	MDM1	0,37	4,87E-04	2,73E-03	■	ENSG00000182768	NGRN	-0,29	3,91E-04	2,27E-03
■	ENSG00000065615	CYB5R4	0,37	3,60E-04	2,11E-03	■	ENSG00000133704	IPO8	-0,29	5,04E-07	8,07E-06
■	ENSG00000117984	CTSD	0,37	1,37E-04	9,49E-04	■	ENSG00000169446	MMGT1	-0,29	1,29E-03	6,06E-03
■	ENSG00000204149	AGAP6	0,37	5,06E-04	2,82E-03	■	ENSG00000005812	FBXL3	-0,29	1,51E-03	6,87E-03
■	ENSG00000111271	ACAD10	0,36	9,73E-05	7,09E-04	■	ENSG00000115756	HPCAL1	-0,29	1,57E-03	7,08E-03
■	ENSG00000179981	TSHZ1	0,36	4,24E-05	3,52E-04	■	ENSG00000069275	NUCKS1	-0,28	8,10E-06	8,59E-05
■	ENSG00000204681	GABBR1	0,36	7,52E-05	5,72E-04	■	ENSG00000168615	ADAM9	-0,28	8,36E-04	4,23E-03
■	ENSG00000151151	IPMK	0,36	9,00E-04	4,49E-03	■	ENSG00000108509	CAMTA2	-0,28	4,87E-04	2,73E-03
■	ENSG00000231721	LINC-PINT	0,36	2,05E-03	8,83E-03	■	ENSG00000134779	TPGS2	-0,28	1,48E-06	2,01E-05
■	ENSG00000113240	CLK4	0,36	2,31E-03	9,73E-03	■	ENSG00000170860	LSM3	-0,28	6,58E-04	3,48E-03
■	ENSG00000100767	PAPLN	0,36	2,01E-03	8,65E-03	■	ENSG00000163430	FSTL1	-0,28	2,56E-04	1,59E-03
■	ENSG00000172985	SH3RF3	0,36	8,18E-04	4,17E-03	■	ENSG00000263465	SRSF8	-0,28	8,31E-04	4,21E-03
■	ENSG00000142657	PGD	0,36	4,27E-05	3,54E-04	■	ENSG00000164715	LMTK2	-0,28	5,27E-05	4,23E-04
■	ENSG00000138777	PPA2	0,36	2,54E-04	1,59E-03	■	ENSG00000125841	NRSN2	-0,28	8,60E-05	6,38E-04
■	ENSG00000137944	KYAT3	0,36	1,08E-03	5,21E-03	■	ENSG00000124702	KLHDC3	-0,28	3,53E-04	2,08E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000149308	NPAT	0,36	2,96E-04	1,79E-03	ENSG00000242372	EIF6	-0,28	2,09E-03	8,95E-03
ENSG00000108469	RECQL5	0,36	2,15E-04	1,39E-03	ENSG00000160131	VMA21	-0,28	9,60E-04	4,73E-03
ENSG00000197183	NOL4L	0,36	6,35E-09	1,97E-07	ENSG00000007168	PAFAH1B1	-0,28	4,45E-07	7,29E-06
ENSG00000049130	KITLG	0,36	2,09E-03	8,96E-03	ENSG00000180370	PAK2	-0,28	3,38E-08	8,22E-07
ENSG00000214941	ZSWIM7	0,36	2,20E-03	9,35E-03	ENSG00000198911	SREBF2	-0,28	3,43E-06	4,17E-05
ENSG00000087088	BAX	0,36	7,41E-04	3,85E-03	ENSG00000117505	DR1	-0,28	1,07E-04	7,66E-04
ENSG00000147099	HDAC8	0,35	2,53E-07	4,54E-06	ENSG00000124333	VAMP7	-0,28	3,44E-04	2,03E-03
ENSG00000006042	TMEM98	0,35	1,23E-05	1,21E-04	ENSG00000168040	FADD	-0,28	7,71E-04	3,97E-03
ENSG00000204514	ZNF814	0,35	1,84E-04	1,22E-03	ENSG00000050748	MAPK9	-0,28	2,25E-04	1,44E-03
ENSG00000106479	ZNF862	0,35	1,45E-04	1,00E-03	ENSG00000164933	SLC25A32	-0,28	5,01E-05	4,06E-04
ENSG00000143033	MTF2	0,35	7,31E-04	3,81E-03	ENSG00000101109	STK4	-0,28	1,72E-04	1,15E-03
ENSG00000174938	SEZ6L2	0,35	5,03E-04	2,80E-03	ENSG00000119446	RBM18	-0,28	5,35E-04	2,95E-03
ENSG00000082458	DLG3	0,35	1,19E-03	5,64E-03	ENSG00000083720	OXCT1	-0,28	2,29E-03	9,64E-03
ENSG00000198130	HIBCH	0,35	1,95E-04	1,28E-03	ENSG00000140157	NIPA2	-0,28	1,32E-03	6,20E-03
ENSG00000244486	SCARF2	0,35	1,39E-04	9,61E-04	ENSG00000112419	PHACTR2	-0,28	1,90E-05	1,77E-04
ENSG00000112855	HARS2	0,35	9,04E-04	4,50E-03	ENSG00000122126	OCRL	-0,28	3,11E-05	2,69E-04
ENSG00000254004	ZNF260	0,35	1,71E-03	7,57E-03	ENSG00000174021	GNG5	-0,28	1,11E-04	7,93E-04
ENSG00000127314	RAP1B	0,35	8,68E-06	9,12E-05	ENSG00000186063	AIDA	-0,28	2,01E-04	1,31E-03
ENSG00000122870	BICC1	0,35	1,60E-03	7,18E-03	ENSG00000125971	DYNLRB1	-0,28	6,01E-05	4,74E-04
ENSG00000113269	RNF130	0,35	5,23E-05	4,21E-04	ENSG00000106803	SEC61B	-0,28	1,41E-03	6,54E-03
ENSG00000168610	STAT3	0,35	2,60E-05	2,32E-04	ENSG00000147164	SNX12	-0,27	4,55E-04	2,58E-03
ENSG00000132510	KDM6B	0,35	6,61E-06	7,19E-05	ENSG00000203485	INF2	-0,27	3,98E-05	3,33E-04
ENSG00000185989	RASA3	0,35	1,08E-04	7,71E-04	ENSG00000110651	CD81	-0,27	3,03E-05	2,64E-04
ENSG00000167685	ZNF444	0,35	6,67E-04	3,52E-03	ENSG00000162607	USP1	-0,27	9,34E-04	4,63E-03
ENSG00000170266	GLB1	0,35	3,19E-06	3,91E-05	ENSG00000135631	RAB11FIP5	-0,27	1,15E-04	8,13E-04
ENSG00000108963	DPH1	0,35	1,34E-03	6,28E-03	ENSG00000105401	CDC37	-0,27	1,05E-04	7,59E-04
ENSG00000183718	TRIM52	0,35	1,87E-03	8,14E-03	ENSG00000148943	LIN7C	-0,27	1,35E-04	9,34E-04
ENSG00000112769	LAMA4	0,35	2,00E-03	8,64E-03	ENSG00000133706	LARS	-0,27	2,86E-04	1,75E-03
ENSG00000213366	GSTM2	0,35	2,09E-04	1,35E-03	ENSG00000166595	CIAO2B	-0,27	1,43E-03	6,57E-03
ENSG00000119943	PYROXD2	0,35	4,47E-05	3,68E-04	ENSG00000182247	UBE2E2	-0,27	9,92E-04	4,85E-03
ENSG00000167323	STIM1	0,34	8,89E-05	6,56E-04	ENSG00000108559	NUP88	-0,27	9,51E-04	4,70E-03
ENSG00000135052	GOLM1	0,34	1,58E-03	7,12E-03	ENSG00000143420	ENSA	-0,27	6,02E-04	3,23E-03
ENSG00000196705	ZNF431	0,34	3,53E-05	3,01E-04	ENSG00000148660	CAMK2G	-0,27	7,57E-04	3,91E-03
ENSG00000100324	TAB1	0,34	1,90E-03	8,26E-03	ENSG00000118689	FOXO3	-0,27	4,07E-04	2,35E-03
ENSG00000204371	EHMT2	0,34	1,62E-05	1,54E-04	ENSG00000241839	PLEKHO2	-0,27	1,84E-03	8,06E-03
ENSG00000102738	MRPS31	0,34	1,62E-03	7,27E-03	ENSG00000184900	SUMO3	-0,27	6,43E-05	5,01E-04
ENSG00000258890	CEP95	0,34	1,96E-05	1,82E-04	ENSG00000079785	DDX1	-0,27	3,94E-05	3,31E-04
ENSG00000107882	SUFU	0,34	8,16E-05	6,14E-04	ENSG00000127870	RNF6	-0,27	1,21E-04	8,48E-04
ENSG00000104823	ECH1	0,34	1,21E-03	5,77E-03	ENSG00000198792	TMEM184B	-0,27	5,74E-06	6,37E-05
ENSG00000189180	ZNF33A	0,34	9,82E-07	1,42E-05	ENSG00000169230	PRELID1	-0,27	1,86E-03	8,13E-03
ENSG00000106603	COA1	0,34	1,73E-03	7,66E-03	ENSG00000139644	TMBIM6	-0,27	8,72E-07	1,29E-05
ENSG00000215252	GOLGA8B	0,34	5,69E-04	3,09E-03	ENSG00000164402	SEPTIN8	-0,27	5,08E-06	5,76E-05
ENSG00000270231	NBPF8	0,34	2,63E-06	3,30E-05	ENSG00000177311	ZBTB38	-0,27	7,79E-05	5,89E-04
ENSG00000164830	OXR1	0,34	2,99E-05	2,61E-04	ENSG00000213281	NRAS	-0,27	7,49E-05	5,70E-04
ENSG00000105662	CRTC1	0,34	5,96E-05	4,70E-04	ENSG00000174306	ZHX3	-0,27	7,40E-06	7,91E-05
ENSG00000119778	ATAD2B	0,34	5,00E-05	4,06E-04	ENSG00000105254	TBCB	-0,27	8,34E-04	4,22E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000137497	NUMA1	0,33	1,76E-06	2,33E-05	■	ENSG00000108861	DUSP3	-0,27	1,40E-04	9,67E-04
■	ENSG00000198918	RPL39	0,33	1,04E-03	5,05E-03	■	ENSG00000012660	ELOVL5	-0,27	2,02E-04	1,32E-03
■	ENSG00000138686	BBS7	0,33	3,20E-04	1,92E-03	■	ENSG00000204843	DCTN1	-0,27	2,34E-06	2,99E-05
■	ENSG00000282826	FRG1CP	0,33	8,99E-06	9,40E-05	■	ENSG00000151239	TWF1	-0,27	2,42E-04	1,53E-03
■	ENSG00000058091	CDK14	0,33	1,54E-05	1,47E-04	■	ENSG00000136193	SCRN1	-0,27	6,29E-05	4,92E-04
■	ENSG0000010322	NISCH	0,33	9,42E-10	3,76E-08	■	ENSG00000198858	R3HDM4	-0,27	4,11E-04	2,37E-03
■	ENSG00000122490	SLC66A2	0,33	6,12E-04	3,28E-03	■	ENSG00000133961	NUMB	-0,27	2,63E-06	3,30E-05
■	ENSG00000166526	ZNF3	0,33	1,06E-04	7,61E-04	■	ENSG00000175582	RAB6A	-0,27	1,72E-07	3,34E-06
■	ENSG00000162191	UBXN1	0,33	2,19E-04	1,41E-03	■	ENSG00000134287	ARF3	-0,27	1,06E-05	1,07E-04
■	ENSG00000185619	PCGF3	0,33	3,06E-08	7,61E-07	■	ENSG00000167491	GATAD2A	-0,26	4,06E-09	1,33E-07
■	ENSG00000129534	MIS18BP1	0,33	2,96E-04	1,79E-03	■	ENSG00000101608	MYL12A	-0,26	1,53E-03	6,97E-03
■	ENSG00000119471	HSDL2	0,33	1,43E-05	1,38E-04	■	ENSG00000213719	CLIC1	-0,26	7,80E-06	8,32E-05
■	ENSG00000135272	MDFIC	0,33	6,25E-05	4,90E-04	■	ENSG00000018510	AGPS	-0,26	1,51E-06	2,05E-05
■	ENSG00000049239	H6PD	0,33	1,28E-06	1,78E-05	■	ENSG00000138069	RAB1A	-0,26	2,55E-06	3,22E-05
■	ENSG00000253846	PCDHGA10	0,33	1,68E-06	2,24E-05	■	ENSG00000160714	UBE2Q1	-0,26	8,53E-06	8,99E-05
■	ENSG00000137185	ZSCAN9	0,32	1,34E-03	6,26E-03	■	ENSG00000176018	LYSMD3	-0,26	6,80E-04	3,58E-03
■	ENSG00000007392	LUC7L	0,32	3,93E-07	6,53E-06	■	ENSG00000128791	TWSG1	-0,26	1,03E-03	5,01E-03
■	ENSG00000181722	ZBTB20	0,32	3,33E-05	2,86E-04	■	ENSG00000029364	SLC39A9	-0,26	1,69E-03	7,53E-03
■	ENSG00000213918	DNASE1	0,32	1,46E-03	6,71E-03	■	ENSG00000107372	ZFAND5	-0,26	3,39E-04	2,01E-03
■	ENSG00000114125	RNF7	0,32	2,58E-04	1,61E-03	■	ENSG00000087302	RTRAF	-0,26	1,33E-05	1,30E-04
■	ENSG00000158691	ZSCAN12	0,32	1,44E-03	6,64E-03	■	ENSG00000184203	PPP1R2	-0,26	4,63E-04	2,61E-03
■	ENSG00000275023	MLLT6	0,32	6,80E-05	5,26E-04	■	ENSG00000164164	OTUD4	-0,26	3,25E-08	8,00E-07
■	ENSG00000105559	PLEKHA4	0,32	8,05E-04	4,11E-03	■	ENSG00000085063	CD59	-0,26	1,29E-04	9,01E-04
■	ENSG00000117906	RCN2	0,32	1,20E-03	5,70E-03	■	ENSG00000164323	CFAP97	-0,26	1,67E-03	7,45E-03
■	ENSG00000171291	ZNF439	0,32	1,50E-03	6,85E-03	■	ENSG00000177119	ANO6	-0,26	1,19E-05	1,19E-04
■	ENSG00000100644	HIF1A	0,32	1,60E-04	1,08E-03	■	ENSG00000138175	ARL3	-0,26	2,06E-04	1,34E-03
■	ENSG00000166997	CNPY4	0,32	3,52E-04	2,08E-03	■	ENSG00000122376	SHLD2	-0,26	5,86E-04	3,17E-03
■	ENSG00000196591	HDAC2	0,32	2,35E-07	4,25E-06	■	ENSG00000115084	SLC35F5	-0,26	2,09E-04	1,36E-03
■	ENSG00000100823	APEX1	0,32	2,29E-04	1,45E-03	■	ENSG00000164111	ANXA5	-0,26	8,87E-04	4,43E-03
■	ENSG00000142611	PRDM16	0,32	2,72E-04	1,68E-03	■	ENSG00000095139	ARCN1	-0,26	5,46E-04	2,99E-03
■	ENSG00000159086	PAXBP1	0,32	3,05E-04	1,84E-03	■	ENSG00000111897	SERINC1	-0,26	2,22E-04	1,42E-03
■	ENSG00000144228	SPOPL	0,32	1,04E-04	7,50E-04	■	ENSG00000162733	DDR2	-0,26	7,02E-05	5,40E-04
■	ENSG00000088682	COQ9	0,32	1,04E-03	5,06E-03	■	ENSG00000134375	TIMM17A	-0,26	2,31E-03	9,73E-03
■	ENSG00000163931	TKT	0,32	5,01E-04	2,79E-03	■	ENSG00000118363	SPCS2	-0,26	1,33E-03	6,22E-03
■	ENSG00000132424	PNISR	0,32	1,13E-05	1,13E-04	■	ENSG00000163811	WDR43	-0,26	6,30E-04	3,36E-03
■	ENSG00000159905	ZNF221	0,32	6,68E-04	3,53E-03	■	ENSG00000101152	DNAJC5	-0,26	2,72E-04	1,67E-03
■	ENSG00000181588	MEX3D	0,32	1,91E-04	1,26E-03	■	ENSG00000186716	BCR	-0,26	6,17E-04	3,30E-03
■	ENSG00000087245	MMP2	0,32	4,85E-04	2,72E-03	■	ENSG00000110108	TMEM109	-0,25	1,06E-03	5,15E-03
■	ENSG00000170271	FAXDC2	0,32	6,29E-04	3,35E-03	■	ENSG00000148840	PPRC1	-0,25	1,44E-03	6,62E-03
■	ENSG00000132478	UNK	0,31	3,53E-04	2,08E-03	■	ENSG00000179632	MAF1	-0,25	5,90E-04	3,18E-03
■	ENSG00000100842	EF3	0,31	9,27E-05	6,79E-04	■	ENSG00000175073	VCP1P1	-0,25	2,48E-04	1,55E-03
■	ENSG00000186814	ZSCAN30	0,31	6,09E-04	3,27E-03	■	ENSG00000104904	OAZ1	-0,25	5,92E-04	3,19E-03
■	ENSG00000087266	SH3BP2	0,31	2,38E-04	1,50E-03	■	ENSG00000168894	RNF181	-0,25	3,03E-05	2,64E-04
■	ENSG00000111752	PHC1	0,31	2,58E-04	1,60E-03	■	ENSG00000114978	MOB1A	-0,25	1,17E-05	1,16E-04
■	ENSG00000167232	ZNF91	0,31	9,92E-05	7,21E-04	■	ENSG00000096070	BRPF3	-0,25	1,42E-04	9,81E-04
■	ENSG00000170949	ZNF160	0,31	2,08E-04	1,35E-03	■	ENSG00000117395	EBNA1BP2	-0,25	7,83E-04	4,02E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000065029	ZNF76	0,31	2,90E-04	1,77E-03	ENSG00000004897	CDC27	-0,25	3,10E-05	2,69E-04
ENSG00000068745	IP6K2	0,31	2,74E-04	1,69E-03	ENSG00000139083	ETV6	-0,25	1,23E-03	5,84E-03
ENSG00000183337	BCOR	0,31	1,65E-03	7,37E-03	ENSG00000006007	GDE1	-0,25	1,42E-03	6,57E-03
ENSG00000116209	TMEM59	0,31	1,23E-04	8,65E-04	ENSG00000114030	KPNA1	-0,25	9,64E-04	4,74E-03
ENSG00000033170	FUT8	0,31	1,32E-03	6,18E-03	ENSG00000129083	COPB1	-0,25	7,28E-06	7,80E-05
ENSG00000114107	CEP70	0,31	6,11E-04	3,28E-03	ENSG00000143761	ARF1	-0,25	1,43E-10	7,44E-09
ENSG00000135390	ATP5MC2	0,31	1,37E-04	9,46E-04	ENSG00000055147	FAM114A2	-0,25	4,34E-04	2,48E-03
ENSG00000169919	GUSB	0,31	1,30E-03	6,12E-03	ENSG00000105176	URI1	-0,25	5,55E-06	6,19E-05
ENSG00000123636	BAZ2B	0,31	2,10E-05	1,93E-04	ENSG00000205339	IPO7	-0,25	9,03E-06	9,43E-05
ENSG00000011243	AKAP8L	0,30	8,56E-05	6,36E-04	ENSG00000273749	CYFIP1	-0,25	2,21E-07	4,06E-06
ENSG00000148814	LRRC27	0,30	1,71E-03	7,57E-03	ENSG00000087470	DNM1L	-0,25	4,74E-04	2,67E-03
ENSG00000046651	OFD1	0,30	4,21E-04	2,42E-03	ENSG00000132002	DNAJB1	-0,25	1,42E-03	6,55E-03
ENSG00000138640	FAM13A	0,30	2,28E-04	1,45E-03	ENSG00000147649	MTDH	-0,25	4,63E-09	1,50E-07
ENSG00000255248	MIR100HG	0,30	1,90E-04	1,25E-03	ENSG00000108424	KPNB1	-0,25	8,51E-05	6,34E-04
ENSG00000080298	RFX3	0,30	2,23E-03	9,46E-03	ENSG00000142168	SOD1	-0,25	3,39E-04	2,01E-03
ENSG00000117569	PTBP2	0,30	1,86E-03	8,13E-03	ENSG00000103194	USP10	-0,25	1,97E-03	8,53E-03
ENSG00000090581	GNPTG	0,30	5,73E-04	3,11E-03	ENSG00000242247	ARFGAP3	-0,25	5,85E-04	3,16E-03
ENSG00000126091	ST3GAL3	0,30	2,03E-03	8,75E-03	ENSG00000155506	LARP1	-0,25	6,12E-08	1,40E-06
ENSG00000167257	RNF214	0,30	5,35E-06	6,00E-05	ENSG00000185651	UBE2L3	-0,25	1,96E-05	1,82E-04
ENSG00000197182	MIRLET7BHG	0,30	1,99E-03	8,62E-03	ENSG00000152127	MGAT5	-0,25	8,33E-04	4,22E-03
ENSG00000114120	SLC25A36	0,30	4,56E-04	2,58E-03	ENSG00000066455	GOLGA5	-0,25	1,96E-04	1,28E-03
ENSG00000163913	IFT122	0,30	1,95E-03	8,47E-03	ENSG00000008282	SYPL1	-0,25	7,88E-04	4,04E-03
ENSG00000130382	MLLT1	0,30	1,46E-06	1,99E-05	ENSG00000155096	AZIN1	-0,25	7,14E-05	5,47E-04
ENSG00000143379	SETDB1	0,30	5,77E-05	4,58E-04	ENSG00000198833	UBE2J1	-0,25	1,38E-04	9,54E-04
ENSG00000125037	EMC3	0,30	4,45E-04	2,53E-03	ENSG00000101782	RIOK3	-0,25	2,58E-05	2,30E-04
ENSG00000073584	SMARCE1	0,29	1,56E-03	7,04E-03	ENSG00000111652	COPS7A	-0,25	1,17E-03	5,57E-03
ENSG00000198690	FAN1	0,29	3,05E-04	1,84E-03	ENSG00000120690	ELF1	-0,25	6,77E-06	7,34E-05
ENSG00000187954	CYHR1	0,29	6,97E-04	3,66E-03	ENSG00000144674	GOLGA4	-0,25	9,09E-06	9,48E-05
ENSG00000234616	JRK	0,29	5,45E-05	4,36E-04	ENSG00000112335	SNX3	-0,25	1,46E-04	1,01E-03
ENSG00000123552	USP45	0,29	1,25E-03	5,91E-03	ENSG00000078246	TULP3	-0,25	1,44E-03	6,65E-03
ENSG00000100360	IFT27	0,29	1,75E-03	7,70E-03	ENSG00000124733	MEA1	-0,25	1,29E-04	8,98E-04
ENSG00000108175	ZMIZ1	0,29	2,52E-05	2,26E-04	ENSG00000253797	UTP14C	-0,25	1,48E-03	6,77E-03
ENSG00000186260	MRTFB	0,29	7,20E-04	3,76E-03	ENSG00000048991	R3HDM1	-0,24	1,75E-04	1,17E-03
ENSG00000171703	TCEA2	0,29	5,16E-04	2,86E-03	ENSG00000116473	RAP1A	-0,24	7,24E-05	5,54E-04
ENSG00000171298	GAA	0,29	4,11E-04	2,37E-03	ENSG00000134882	UBAC2	-0,24	1,02E-03	4,99E-03
ENSG00000138796	HADH	0,29	1,11E-03	5,32E-03	ENSG00000104695	PPP2CB	-0,24	5,62E-04	3,06E-03
ENSG00000188994	ZNF292	0,29	2,14E-07	3,97E-06	ENSG00000136754	ABI1	-0,24	4,18E-05	3,48E-04
ENSG00000185485	SDHAP1	0,29	1,11E-03	5,33E-03	ENSG00000141568	FOXK2	-0,24	1,94E-04	1,27E-03
ENSG00000111860	CEP85L	0,28	4,01E-05	3,35E-04	ENSG00000278540	ACACA	-0,24	3,90E-04	2,27E-03
ENSG00000146830	GIGYF1	0,28	3,83E-04	2,23E-03	ENSG00000150457	LATS2	-0,24	1,15E-04	8,14E-04
ENSG00000204977	TRIM13	0,28	5,32E-05	4,27E-04	ENSG00000068878	PSME4	-0,24	1,40E-03	6,50E-03
ENSG00000141956	PRDM15	0,28	1,71E-03	7,57E-03	ENSG00000078902	TOLLIP	-0,24	3,72E-04	2,17E-03
ENSG00000189403	HMGGB1	0,28	3,70E-04	2,17E-03	ENSG00000166025	AMOTL1	-0,24	2,39E-05	2,16E-04
ENSG00000146426	TIAM2	0,28	2,14E-03	9,12E-03	ENSG00000170677	SOCS6	-0,24	2,48E-05	2,23E-04
ENSG00000111817	DSE	0,28	1,49E-03	6,81E-03	ENSG00000155313	USP25	-0,24	4,31E-06	5,04E-05
ENSG00000100813	ACIN1	0,28	5,53E-06	6,17E-05	ENSG00000063978	RNF4	-0,24	2,09E-05	1,92E-04

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000101493	ZNF516	0,28	9,44E-07	1,37E-05	■	ENSG00000126903	SLC10A3	-0,24	1,38E-03	6,40E-03
■	ENSG00000167380	ZNF226	0,28	2,07E-03	8,90E-03	■	ENSG00000116521	SCAMP3	-0,24	1,41E-03	6,54E-03
■	ENSG00000092096	SLC22A17	0,28	2,38E-03	9,97E-03	■	ENSG00000124789	NUP153	-0,24	6,18E-07	9,64E-06
■	ENSG00000106443	PHF14	0,28	1,09E-06	1,55E-05	■	ENSG00000168092	PAFAH1B2	-0,24	7,06E-05	5,42E-04
■	ENSG00000131368	MRPS25	0,28	4,39E-04	2,50E-03	■	ENSG00000114209	PDCD10	-0,24	1,90E-04	1,26E-03
■	ENSG00000100836	PABPN1	0,28	1,79E-03	7,89E-03	■	ENSG00000100664	EIF5	-0,24	1,85E-04	1,22E-03
■	ENSG00000100150	DEPDC5	0,28	1,66E-03	7,41E-03	■	ENSG00000130703	OSBPL2	-0,24	1,07E-05	1,08E-04
■	ENSG00000011523	CEP68	0,28	1,07E-04	7,66E-04	■	ENSG00000089159	PXN	-0,24	4,10E-04	2,36E-03
■	ENSG00000175309	PHYKPL	0,28	1,05E-03	5,08E-03	■	ENSG00000134278	SPIRE1	-0,24	2,35E-04	1,49E-03
■	ENSG00000104064	GABPB1	0,28	2,00E-04	1,30E-03	■	ENSG00000068438	FTSJ1	-0,24	1,25E-03	5,90E-03
■	ENSG00000108848	LUC7L3	0,28	2,34E-07	4,25E-06	■	ENSG00000116489	CAPZA1	-0,24	1,26E-04	8,82E-04
■	ENSG00000198105	ZNF248	0,27	1,53E-04	1,04E-03	■	ENSG00000172081	MOB3A	-0,24	8,89E-05	6,56E-04
■	ENSG00000080822	CLDND1	0,27	1,97E-03	8,52E-03	■	ENSG00000119396	RAB14	-0,24	1,58E-03	7,11E-03
■	ENSG00000104852	SNRNP70	0,27	1,07E-04	7,66E-04	■	ENSG00000075790	BCAP29	-0,24	8,10E-04	4,13E-03
■	ENSG00000166741	NNMT	0,27	1,60E-04	1,08E-03	■	ENSG00000131467	PSME3	-0,24	8,45E-04	4,26E-03
■	ENSG00000160305	DIP2A	0,27	1,25E-04	8,73E-04	■	ENSG00000102119	EMD	-0,24	8,76E-04	4,39E-03
■	ENSG00000159322	ADPGK	0,27	1,74E-03	7,68E-03	■	ENSG00000143653	SCCPDH	-0,24	1,41E-03	6,51E-03
■	ENSG00000175455	CCDC14	0,27	5,99E-04	3,22E-03	■	ENSG00000134318	ROCK2	-0,24	1,17E-04	8,25E-04
■	ENSG00000135365	PHF21A	0,27	6,77E-05	5,24E-04	■	ENSG00000113384	GOLPH3	-0,24	4,34E-04	2,48E-03
■	ENSG00000088280	ASAP3	0,27	4,05E-05	3,39E-04	■	ENSG00000113068	PFDN1	-0,24	5,25E-04	2,90E-03
■	ENSG00000198000	NOL8	0,27	2,44E-04	1,53E-03	■	ENSG00000142864	SERBP1	-0,23	1,33E-05	1,30E-04
■	ENSG00000181666	ZNF875	0,27	5,15E-04	2,86E-03	■	ENSG00000175893	ZDHC21	-0,23	1,21E-03	5,74E-03
■	ENSG00000103197	TSC2	0,27	8,03E-07	1,20E-05	■	ENSG00000165732	DDX21	-0,23	2,99E-04	1,81E-03
■	ENSG00000044459	CNTLN	0,27	7,38E-04	3,83E-03	■	ENSG00000158417	EIF5B	-0,23	1,76E-04	1,17E-03
■	ENSG00000106723	SPIN1	0,27	3,33E-05	2,86E-04	■	ENSG00000105993	DNAJB6	-0,23	2,98E-04	1,81E-03
■	ENSG00000176248	ANAPC2	0,26	1,09E-03	5,25E-03	■	ENSG00000102781	KATNAL1	-0,23	1,49E-03	6,80E-03
■	ENSG00000147050	KDM6A	0,26	1,73E-03	7,66E-03	■	ENSG00000182158	CREB3L2	-0,23	9,95E-06	1,02E-04
■	ENSG00000054267	ARID4B	0,26	1,24E-06	1,74E-05	■	ENSG00000135723	FHOD1	-0,23	1,99E-03	8,60E-03
■	ENSG00000221978	CCNL2	0,26	1,50E-04	1,03E-03	■	ENSG00000181789	COPG1	-0,23	4,59E-05	3,76E-04
■	ENSG00000100425	BRD1	0,26	4,19E-06	4,92E-05	■	ENSG00000134001	EIF2S1	-0,23	2,36E-05	2,14E-04
■	ENSG00000183878	UTY	0,26	2,69E-05	2,39E-04	■	ENSG00000104164	BLOC1S6	-0,23	1,55E-04	1,06E-03
■	ENSG00000169992	NLGN2	0,26	7,70E-05	5,84E-04	■	ENSG00000113719	ERGIC1	-0,23	5,87E-04	3,17E-03
■	ENSG00000184205	TSPYL2	0,26	1,60E-03	7,20E-03	■	ENSG00000108651	UTP6	-0,23	1,61E-03	7,23E-03
■	ENSG00000123352	SPATS2	0,26	1,47E-03	6,76E-03	■	ENSG00000182934	SRPRA	-0,23	4,51E-04	2,56E-03
■	ENSG00000135749	PCNX2	0,25	2,34E-03	9,83E-03	■	ENSG00000006125	AP2B1	-0,23	9,44E-08	2,00E-06
■	ENSG00000172890	NADSYN1	0,25	1,29E-03	6,08E-03	■	ENSG00000138594	TMOD3	-0,23	3,44E-04	2,03E-03
■	ENSG00000252835	SCARNA21	0,25	1,73E-03	7,65E-03	■	ENSG00000035928	RFC1	-0,23	3,67E-04	2,15E-03
■	ENSG00000163069	SGCB	0,25	9,68E-04	4,76E-03	■	ENSG00000162368	CMPK1	-0,23	4,49E-04	2,55E-03
■	ENSG00000018189	RUFY3	0,25	7,04E-04	3,69E-03	■	ENSG00000168090	COPS6	-0,23	8,93E-04	4,46E-03
■	ENSG00000177853	ZNF518A	0,25	7,11E-04	3,72E-03	■	ENSG00000164258	NDUFS4	-0,23	5,43E-04	2,98E-03
■	ENSG00000147130	ZMYM3	0,25	8,94E-04	4,46E-03	■	ENSG00000154001	PPP2R5E	-0,23	1,58E-03	7,12E-03
■	ENSG00000173482	PTPRM	0,25	5,63E-04	3,07E-03	■	ENSG00000069345	DNAJA2	-0,23	6,24E-06	6,83E-05
■	ENSG00000039319	ZFYVE16	0,25	1,23E-03	5,82E-03	■	ENSG00000197451	HNRNPAB	-0,23	1,20E-04	8,44E-04
■	ENSG00000204406	MBD5	0,25	5,23E-06	5,90E-05	■	ENSG00000198898	CAPZA2	-0,23	2,34E-04	1,48E-03
■	ENSG00000102870	ZNF629	0,25	1,13E-04	8,03E-04	■	ENSG00000108100	CCNY	-0,23	2,14E-03	9,13E-03
■	ENSG00000154767	XPC	0,25	1,06E-03	5,14E-03	■	ENSG00000034713	GABARAPL2	-0,23	2,76E-04	1,70E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000104960	PTOV1	0,24	8,59E-04	4,32E-03	■	ENSG00000165406	MARCH8	-0,23	5,55E-04	3,03E-03
■	ENSG00000109920	FNBP4	0,24	5,03E-05	4,07E-04	■	ENSG00000124209	RAB22A	-0,23	7,14E-04	3,73E-03
■	ENSG00000198315	ZKSCAN8	0,24	9,18E-06	9,53E-05	■	ENSG00000113387	SUB1	-0,22	1,06E-03	5,12E-03
■	ENSG00000173068	BNC2	0,24	6,10E-05	4,80E-04	■	ENSG00000140464	PML	-0,22	1,87E-03	8,16E-03
■	ENSG00000064961	HMG20B	0,24	5,71E-04	3,10E-03	■	ENSG00000196498	NCOR2	-0,22	1,04E-03	5,06E-03
■	ENSG00000172932	ANKRD13D	0,24	1,32E-04	9,19E-04	■	ENSG00000160075	SSU72	-0,22	8,22E-04	4,18E-03
■	ENSG00000197555	SIPA1L1	0,24	1,39E-03	6,45E-03	■	ENSG00000068796	KIF2A	-0,22	1,32E-03	6,19E-03
■	ENSG00000277443	MARCKS	0,24	2,16E-03	9,20E-03	■	ENSG00000129515	SNX6	-0,22	1,59E-03	7,15E-03
■	ENSG00000198561	CTNND1	0,24	2,59E-04	1,61E-03	■	ENSG00000117020	AKT3	-0,22	1,71E-04	1,15E-03
■	ENSG00000101972	STAG2	0,24	5,45E-05	4,36E-04	■	ENSG00000166747	AP1G1	-0,22	9,09E-04	4,52E-03
■	ENSG00000112851	ERBIN	0,24	5,95E-05	4,70E-04	■	ENSG00000166848	TERF2IP	-0,22	6,88E-04	3,62E-03
■	ENSG00000263001	GTF2I	0,24	3,15E-04	1,90E-03	■	ENSG00000123908	AGO2	-0,22	2,92E-04	1,78E-03
■	ENSG00000110497	AMBRA1	0,24	7,12E-04	3,72E-03	■	ENSG00000078140	UBE2K	-0,22	9,43E-05	6,89E-04
■	ENSG00000136854	STXBP1	0,24	4,22E-05	3,51E-04	■	ENSG00000108021	TASOR2	-0,22	2,04E-04	1,33E-03
■	ENSG00000128159	TUBGCP6	0,24	1,39E-03	6,44E-03	■	ENSG00000007202	KIAA0100	-0,22	3,55E-07	6,00E-06
■	ENSG00000089289	IGBP1	0,24	1,86E-03	8,14E-03	■	ENSG00000132341	RAN	-0,22	4,28E-05	3,54E-04
■	ENSG00000153406	NMRAL1	0,24	8,43E-04	4,26E-03	■	ENSG00000163875	MEAF6	-0,22	1,14E-04	8,08E-04
■	ENSG00000184634	MED12	0,23	1,33E-05	1,29E-04	■	ENSG00000107036	RIC1	-0,22	1,69E-03	7,52E-03
■	ENSG00000090924	PLEKHG2	0,23	1,54E-03	6,99E-03	■	ENSG00000170027	YWHAG	-0,22	2,39E-04	1,51E-03
■	ENSG00000171862	PTEN	0,23	1,41E-03	6,51E-03	■	ENSG00000119777	TMEM214	-0,22	9,19E-04	4,56E-03
■	ENSG00000168769	TET2	0,23	1,15E-05	1,15E-04	■	ENSG00000055070	SZRD1	-0,22	7,07E-05	5,42E-04
■	ENSG00000215021	PHB2	0,23	4,98E-07	7,99E-06	■	ENSG00000023734	STRAP	-0,22	4,56E-04	2,58E-03
■	ENSG00000117614	SYF2	0,23	1,43E-03	6,58E-03	■	ENSG00000109919	MTCH2	-0,22	1,49E-03	6,81E-03
■	ENSG00000117616	RSRP1	0,23	1,62E-03	7,25E-03	■	ENSG00000103769	RAB11A	-0,22	9,76E-05	7,11E-04
■	ENSG00000163104	SMARCAD1	0,22	2,21E-03	9,39E-03	■	ENSG00000136436	CALCOCO2	-0,22	2,17E-04	1,40E-03
■	ENSG00000266338	NBPF15	0,22	6,06E-04	3,25E-03	■	ENSG00000075415	SLC25A3	-0,22	2,65E-04	1,64E-03
■	ENSG00000077254	USP33	0,22	1,14E-03	5,44E-03	■	ENSG00000135926	TMBIM1	-0,22	1,57E-04	1,07E-03
■	ENSG00000139990	DCAF5	0,22	1,73E-04	1,15E-03	■	ENSG00000103994	ZNF106	-0,22	7,66E-05	5,81E-04
■	ENSG00000075568	TMEM131	0,22	1,77E-04	1,18E-03	■	ENSG00000142784	WDTC1	-0,22	1,62E-03	7,26E-03
■	ENSG00000100422	CERK	0,22	1,66E-03	7,42E-03	■	ENSG00000165813	CCDC186	-0,21	1,60E-03	7,17E-03
■	ENSG00000100201	DDX17	0,22	2,18E-07	4,02E-06	■	ENSG00000104964	TLE5	-0,21	7,08E-04	3,71E-03
■	ENSG00000111642	CHD4	0,22	6,88E-05	5,31E-04	■	ENSG00000064393	HIPK2	-0,21	1,46E-06	1,99E-05
■	ENSG00000186318	BACE1	0,21	1,74E-03	7,68E-03	■	ENSG00000221914	PPP2R2A	-0,21	3,22E-04	1,92E-03
■	ENSG00000165288	BRWD3	0,21	6,19E-04	3,31E-03	■	ENSG00000077147	TM9SF3	-0,21	2,64E-05	2,36E-04
■	ENSG00000143198	MGST3	0,21	1,31E-03	6,15E-03	■	ENSG00000072958	AP1M1	-0,21	9,39E-04	4,65E-03
■	ENSG00000174227	PIGG	0,21	8,17E-04	4,16E-03	■	ENSG00000162378	ZYG11B	-0,21	4,20E-04	2,41E-03
■	ENSG00000120733	KDM3B	0,21	1,68E-04	1,13E-03	■	ENSG000000014123	UFL1	-0,21	9,17E-05	6,73E-04
■	ENSG00000023516	AKAP11	0,21	2,24E-03	9,48E-03	■	ENSG00000141298	SSH2	-0,21	9,00E-04	4,49E-03
■	ENSG00000163728	TTC14	0,21	3,80E-04	2,22E-03	■	ENSG00000182827	ACBD3	-0,21	1,70E-03	7,55E-03
■	ENSG00000105426	PTPRS	0,21	1,00E-05	1,03E-04	■	ENSG00000211456	SACM1L	-0,21	1,11E-03	5,32E-03
■	ENSG00000089916	GPATCH2L	0,21	3,35E-04	1,99E-03	■	ENSG00000088256	GNA11	-0,21	2,47E-04	1,55E-03
■	ENSG00000121741	ZMYM2	0,21	2,73E-04	1,68E-03	■	ENSG00000111450	STX2	-0,21	1,70E-03	7,56E-03
■	ENSG00000119509	INVS	0,20	5,06E-04	2,81E-03	■	ENSG00000107862	GBF1	-0,21	1,24E-04	8,71E-04
■	ENSG00000167978	SRRM2	0,20	4,30E-05	3,57E-04	■	ENSG00000085832	EPS15	-0,21	6,78E-05	5,25E-04
■	ENSG00000100380	ST13	0,20	4,26E-04	2,44E-03	■	ENSG00000151465	CDC123	-0,21	2,18E-03	9,25E-03
■	ENSG00000100347	SAMM50	0,20	1,37E-03	6,37E-03	■	ENSG00000029363	BCLAF1	-0,21	9,87E-05	7,18E-04

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000170004	CHD3	0,20	2,09E-03	8,95E-03	■	ENSG00000198160	MIER1	-0,21	2,09E-06	2,71E-05
■	ENSG00000083642	PDS5B	0,19	1,33E-03	6,22E-03	■	ENSG00000177963	RIC8A	-0,21	8,23E-04	4,18E-03
■	ENSG00000117139	KDM5B	0,19	1,14E-04	8,11E-04	■	ENSG00000138246	DNAJC13	-0,21	3,53E-06	4,27E-05
■	ENSG00000127663	KDM4B	0,19	6,62E-04	3,50E-03	■	ENSG00000111481	COPZ1	-0,21	1,42E-03	6,55E-03
■	ENSG00000004487	KDM1A	0,19	7,97E-04	4,08E-03	■	ENSG00000102753	KPNA3	-0,21	9,84E-04	4,82E-03
■	ENSG00000127511	SIN3B	0,18	6,89E-04	3,62E-03	■	ENSG00000145907	G3BP1	-0,21	2,70E-04	1,67E-03
■	ENSG00000062716	VMP1	0,18	1,31E-03	6,14E-03	■	ENSG00000225921	NOL7	-0,21	1,37E-03	6,38E-03
■	ENSG00000070366	SMG6	0,18	2,11E-03	9,05E-03	■	ENSG00000152332	UHMK1	-0,21	9,10E-05	6,69E-04
■	ENSG00000030066	NUP160	0,18	9,87E-04	4,84E-03	■	ENSG00000086232	EIF2AK1	-0,21	4,72E-05	3,85E-04
■	ENSG00000083896	YTHDC1	0,17	1,32E-03	6,18E-03	■	ENSG00000080824	HSP90AA1	-0,21	9,24E-04	4,59E-03
■	ENSG00000145868	FBXO38	0,17	2,44E-04	1,53E-03	■	ENSG00000197535	MYO5A	-0,21	1,81E-03	7,93E-03
■	ENSG00000175931	UBE2O	0,17	1,21E-03	5,76E-03	■	ENSG00000100591	AHSA1	-0,21	1,57E-03	7,10E-03
■	ENSG00000073614	KDM5A	0,17	7,22E-04	3,76E-03	■	ENSG00000089154	GCN1	-0,20	1,71E-04	1,15E-03
■	ENSG00000167548	KMT2D	0,17	2,12E-03	9,07E-03	■	ENSG00000137275	RIPK1	-0,20	2,64E-04	1,63E-03
■	ENSG00000180357	ZNF609	0,17	4,49E-04	2,55E-03	■	ENSG00000171109	MFN1	-0,20	2,29E-03	9,65E-03
■	ENSG00000116560	SFPQ	0,16	5,22E-04	2,89E-03	■	ENSG00000125952	MAX	-0,20	2,31E-03	9,73E-03
■	ENSG00000075292	ZNF638	0,16	2,00E-04	1,31E-03	■	ENSG00000204574	ABCF1	-0,20	1,92E-04	1,26E-03
■	ENSG00000085224	ATRX	0,16	7,45E-04	3,86E-03	■	ENSG00000122218	COPA	-0,20	5,43E-04	2,98E-03
■	ENSG00000100731	PCNX1	0,16	2,97E-04	1,80E-03	■	ENSG00000135956	TMEM127	-0,20	2,57E-04	1,60E-03
■	ENSG00000165458	INPPL1	0,16	2,12E-03	9,07E-03	■	ENSG00000198752	CDC42BPB	-0,20	9,77E-07	1,41E-05
■	ENSG00000104517	UBR5	0,15	9,31E-05	6,81E-04	■	ENSG00000103342	GSPT1	-0,20	1,03E-03	5,01E-03
■	ENSG00000138801	PAPSS1	0,15	2,18E-03	9,26E-03	■	ENSG00000196663	TECPR2	-0,20	1,77E-03	7,80E-03
■	ENSG00000125676	THOC2	0,14	9,99E-05	7,24E-04	■	ENSG00000058262	SEC61A1	-0,20	1,73E-03	7,67E-03
■	ENSG00000119596	YLPM1	0,12	1,88E-04	1,24E-03	■	ENSG00000182446	NPLOC4	-0,20	8,50E-05	6,33E-04
						■	ENSG00000160310	PRMT2	-0,20	6,14E-04	3,29E-03
						■	ENSG00000073921	PICALM	-0,20	1,81E-03	7,95E-03
						■	ENSG00000080371	RAB21	-0,20	8,10E-04	4,13E-03
						■	ENSG00000196262	PPIA	-0,20	9,25E-04	4,59E-03
						■	ENSG00000179295	PTPN11	-0,20	1,03E-05	1,04E-04
						■	ENSG00000143106	PSMA5	-0,20	1,37E-04	9,51E-04
						■	ENSG00000143337	TOR1AIP1	-0,20	1,48E-03	6,77E-03
						■	ENSG00000198162	MAN1A2	-0,19	1,49E-04	1,02E-03
						■	ENSG00000130508	PXDN	-0,19	1,24E-03	5,88E-03
						■	ENSG00000115760	BIRC6	-0,19	7,16E-04	3,74E-03
						■	ENSG00000134308	YWHAQ	-0,19	4,57E-04	2,59E-03
						■	ENSG00000110321	EIF4G2	-0,19	3,08E-04	1,86E-03
						■	ENSG00000137693	YAP1	-0,19	2,13E-03	9,10E-03
						■	ENSG00000110048	OSBP	-0,19	3,57E-04	2,10E-03
						■	ENSG00000022277	RTF2	-0,19	2,24E-03	9,49E-03
						■	ENSG00000225733	FGD5-AS1	-0,19	4,06E-04	2,35E-03
						■	ENSG00000119487	MAPKAP1	-0,19	3,88E-04	2,26E-03
						■	ENSG00000198722	UNC13B	-0,19	4,86E-04	2,73E-03
						■	ENSG00000140367	UBE2Q2	-0,19	2,70E-04	1,66E-03
						■	ENSG00000078369	GNB1	-0,19	7,41E-04	3,85E-03
						■	ENSG00000166889	PATL1	-0,19	7,84E-04	4,02E-03
						■	ENSG00000167986	DDB1	-0,19	1,49E-04	1,02E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000078061	ARAF	-0,19	1,48E-03	6,77E-03
ENSG00000066654	THUMPD1	-0,19	1,04E-03	5,06E-03
ENSG00000062650	WAPL	-0,19	5,19E-04	2,88E-03
ENSG00000213585	VDAC1	-0,19	1,07E-03	5,16E-03
ENSG00000065526	SPEN	-0,19	3,92E-05	3,29E-04
ENSG00000101974	ATP11C	-0,19	1,82E-03	7,99E-03
ENSG00000101350	KIF3B	-0,18	6,09E-04	3,26E-03
ENSG00000114933	INO80D	-0,18	4,91E-04	2,74E-03
ENSG00000135018	UBQLN1	-0,18	2,04E-03	8,80E-03
ENSG00000137106	GRHPR	-0,18	1,45E-03	6,68E-03
ENSG00000116260	QSOX1	-0,18	1,61E-03	7,24E-03
ENSG00000124198	ARFGF2	-0,18	5,26E-04	2,91E-03
ENSG00000100325	ASCC2	-0,18	1,40E-03	6,48E-03
ENSG00000112308	C6orf62	-0,18	1,07E-04	7,68E-04
ENSG00000086758	HUWE1	-0,18	1,11E-06	1,58E-05
ENSG00000105939	ZC3HAV1	-0,18	4,59E-04	2,59E-03
ENSG00000153786	ZDHHHC7	-0,18	1,07E-03	5,16E-03
ENSG00000143321	HDGF	-0,18	1,07E-03	5,18E-03
ENSG00000013364	MVP	-0,18	5,94E-04	3,20E-03
ENSG00000148358	GPR107	-0,18	1,55E-03	7,01E-03
ENSG00000144747	TMF1	-0,18	1,35E-03	6,32E-03
ENSG00000159202	UBE2Z	-0,18	9,22E-05	6,76E-04
ENSG00000184007	PTP4A2	-0,18	1,99E-04	1,30E-03
ENSG00000153827	TRIP12	-0,17	5,09E-07	8,12E-06
ENSG00000057608	GDI2	-0,17	1,63E-03	7,28E-03
ENSG00000135316	SYNCRIP	-0,17	5,87E-04	3,17E-03
ENSG00000009307	CSDE1	-0,17	1,23E-03	5,84E-03
ENSG00000115216	NRBP1	-0,17	2,21E-03	9,39E-03
ENSG00000172534	HCFC1	-0,17	1,69E-04	1,13E-03
ENSG00000131263	RLIM	-0,17	1,73E-03	7,67E-03
ENSG00000197324	LRP10	-0,17	7,75E-04	3,99E-03
ENSG00000178913	TAF7	-0,17	1,81E-03	7,93E-03
ENSG00000011275	RNF216	-0,17	6,76E-04	3,56E-03
ENSG00000008952	SEC62	-0,17	8,13E-04	4,14E-03
ENSG00000122705	CLTA	-0,17	8,77E-04	4,39E-03
ENSG00000116688	MFN2	-0,17	1,40E-03	6,50E-03
ENSG00000198677	TTC37	-0,16	1,63E-03	7,28E-03
ENSG00000115053	NCL	-0,16	1,65E-04	1,11E-03
ENSG00000156599	ZDHHHC5	-0,16	7,99E-04	4,09E-03
ENSG00000108953	YWHAE	-0,16	2,25E-03	9,49E-03
ENSG00000054523	KIF1B	-0,16	4,59E-04	2,59E-03
ENSG00000169905	TOR1AIP2	-0,16	8,02E-04	4,10E-03
ENSG00000197157	SND1	-0,15	4,90E-04	2,74E-03
ENSG00000084234	APLP2	-0,15	5,59E-04	3,05E-03
ENSG00000134371	CDC73	-0,15	2,24E-03	9,48E-03
ENSG00000197102	DYNC1H1	-0,14	2,74E-04	1,69E-03

TABLEAU A.2 – Signature of EV-primed BM-MSK (Suite)

■	ENSG00000150991	UBC	-0,14	1,77E-03	7,78E-03
■	ENSG00000056097	ZFR	-0,14	2,80E-04	1,72E-03
■	ENSG00000102858	MGRN1	-0,14	1,19E-03	5,68E-03
■	ENSG00000159592	GPBP1L1	-0,14	1,74E-03	7,68E-03
■	ENSG00000009335	UBE3C	-0,12	1,73E-03	7,64E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC including the 1312 specifically upregulated (red line) and the 1083 specifically downregulated (green line) genes compared with untreated BM-MSC, FDR < 1 %

	ENSEMBL ID	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR		ENSEMBL ID	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR
■	ENSG00000237988	OR211P	8,08	2,59E-07	3,02E-06	■	ENSG00000163394	CKKAR	-6,14	1,53E-11	3,56E-10
■	ENSG00000134321	RSAD2	7,85	1,39E-11	3,25E-10	■	ENSG00000130600	H19	-5,08	1,24E-13	3,85E-12
■	ENSG00000135373	EHF	7,59	3,36E-11	7,52E-10	■	ENSG00000145358	DDIT4L	-5,04	1,59E-20	1,04E-18
■	ENSG00000008517	IL32	6,97	1,43E-26	1,59E-24	■	ENSG00000145287	PLAC8	-4,93	2,51E-13	7,50E-12
■	ENSG00000023445	BIRC3	6,70	1,56E-62	1,22E-59	■	ENSG00000283787	PRR33	-4,68	1,13E-09	1,99E-08
■	ENSG00000125538	IL1B	6,70	3,03E-19	1,70E-17	■	ENSG00000124249	KCNK15	-4,50	6,11E-07	6,58E-06
■	ENSG00000049249	TNFRSF9	6,67	2,90E-12	7,52E-11	■	ENSG00000027644	INSRR	-4,40	1,14E-09	1,99E-08
■	ENSG00000169245	CXCL10	6,46	3,87E-05	2,83E-04	■	ENSG00000130595	TNNT3	-3,86	7,36E-05	5,00E-04
■	ENSG00000267712	LINC01539	6,39	1,60E-08	2,33E-07	■	ENSG00000130592	LSP1	-3,74	4,40E-17	1,98E-15
■	ENSG00000163347	CLDN1	6,33	7,11E-13	1,99E-11	■	ENSG00000105664	COMP	-3,69	1,17E-09	2,04E-08
■	ENSG00000134028	ADAMDEC1	6,27	4,75E-08	6,38E-07	■	ENSG00000167244	IGF2	-3,62	8,30E-21	5,66E-19
■	ENSG00000176907	TCIM	6,10	7,43E-15	2,69E-13	■	ENSG00000103175	WFDC1	-3,43	1,06E-15	4,18E-14
■	ENSG00000115008	IL1A	5,87	3,93E-11	8,65E-10	■	ENSG00000064205	CCN5	-3,35	8,40E-09	1,28E-07
■	ENSG00000213431	AC080014.1	5,79	1,74E-10	3,46E-09	■	ENSG00000267414	AC120049.1	-3,34	5,52E-17	2,45E-15
■	ENSG00000167191	GPRC5B	5,78	9,24E-113	3,07E-109	■	ENSG00000101280	ANGPT4	-3,23	4,39E-09	6,97E-08
■	ENSG00000197520	FAM177B	5,65	6,71E-22	5,19E-20	■	ENSG00000127083	OMD	-3,18	2,94E-08	4,11E-07
■	ENSG00000205436	EXOC3L4	5,60	2,21E-10	4,33E-09	■	ENSG00000133048	CHI3L1	-3,16	7,44E-07	7,89E-06
■	ENSG00000141052	MYOCD	5,59	1,41E-14	4,94E-13	■	ENSG00000100336	APOL4	-3,11	5,96E-05	4,15E-04
■	ENSG00000135114	OASL	5,43	3,17E-10	6,05E-09	■	ENSG00000244242	IFITM10	-3,05	5,12E-33	8,84E-31
■	ENSG00000154451	GBP5	5,18	8,40E-11	1,75E-09	■	ENSG00000184408	KCND2	-2,93	1,39E-12	3,76E-11
■	ENSG00000134470	IL15RA	5,17	2,58E-20	1,61E-18	■	ENSG00000064300	NGFR	-2,92	1,40E-07	1,72E-06
■	ENSG00000134326	CMPK2	5,10	4,28E-10	8,04E-09	■	ENSG00000083782	EPYC	-2,86	1,56E-04	9,75E-04
■	ENSG00000136275	C7orf69	5,02	9,65E-17	4,19E-15	■	ENSG00000164920	OSR2	-2,83	1,93E-08	2,79E-07
■	ENSG00000174640	SLCO2A1	5,01	9,55E-10	1,70E-08	■	ENSG00000187634	SAMD11	-2,81	1,41E-41	3,83E-39
■	ENSG00000111331	OAS3	4,97	3,98E-19	2,21E-17	■	ENSG00000196562	SULF2	-2,80	5,48E-16	2,20E-14
■	ENSG00000081041	CXCL2	4,92	3,13E-18	1,60E-16	■	ENSG00000157766	ACAN	-2,77	6,92E-05	4,74E-04
■	ENSG00000173391	OLR1	4,90	5,34E-06	4,73E-05	■	ENSG00000182575	NXP3	-2,70	2,37E-21	1,70E-19
■	ENSG00000118503	TNFAIP3	4,89	2,13E-49	8,84E-47	■	ENSG00000152217	SETBP1	-2,70	6,65E-80	9,83E-77
■	ENSG00000120937	NPPB	4,77	2,70E-26	2,94E-24	■	ENSG00000078725	BRINP1	-2,67	2,18E-21	1,57E-19
■	ENSG00000174059	CD34	4,73	5,07E-11	1,09E-09	■	ENSG00000167641	PPP1R14A	-2,65	1,13E-10	2,31E-09
■	ENSG00000243649	CFB	4,67	5,82E-24	5,19E-22	■	ENSG00000160307	S100B	-2,63	3,51E-11	7,81E-10
■	ENSG00000225492	GBP1P1	4,59	7,50E-11	1,58E-09	■	ENSG00000115461	IGFBP5	-2,58	3,07E-12	7,95E-11
■	ENSG00000158683	PKD1L1	4,49	9,81E-24	8,61E-22	■	ENSG00000188338	SLC38A3	-2,54	6,60E-11	1,40E-09
■	ENSG00000114805	PLCH1	4,41	1,29E-08	1,92E-07	■	ENSG00000106819	ASPN	-2,54	2,31E-06	2,21E-05
■	ENSG00000108691	CCL2	4,39	7,85E-35	1,51E-32	■	ENSG00000064195	DLX3	-2,50	6,03E-06	5,29E-05
■	ENSG00000119698	PPP4R4	4,21	1,71E-16	7,31E-15	■	ENSG00000197882	OR7E13P	-2,47	2,79E-05	2,09E-04
■	ENSG00000261115	TMEM178B	4,05	4,87E-11	1,05E-09	■	ENSG00000204252	HLA-DOA	-2,47	9,87E-04	4,84E-03
■	ENSG00000154175	ABI3BP	4,03	1,17E-72	1,29E-69	■	ENSG00000196557	CACNA1H	-2,45	4,60E-11	1,00E-09
■	ENSG00000113645	WWC1	3,98	1,40E-43	4,14E-41	■	ENSG00000113389	NPR3	-2,44	2,95E-31	4,62E-29
■	ENSG00000128849	CGNL1	3,95	4,56E-42	1,26E-39	■	ENSG00000231231	LINC01423	-2,44	3,13E-08	4,35E-07
■	ENSG00000172817	CYP7B1	3,94	7,79E-07	8,21E-06	■	ENSG00000117707	PROX1	-2,42	6,69E-08	8,75E-07
■	ENSG00000153898	MCOLN2	3,91	7,19E-08	9,33E-07	■	ENSG00000250644	AC068580.4	-2,41	4,45E-26	4,76E-24
■	ENSG00000117069	ST6GALNAC5	3,82	3,45E-13	1,02E-11	■	ENSG00000255203	OR7E2P	-2,41	1,34E-06	1,34E-05
■	ENSG00000254337	AC083967.1	3,81	7,86E-07	8,28E-06	■	ENSG00000159307	SCUBE1	-2,38	1,01E-03	4,95E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000197632	SERPIN2	3,78	1,94E-09	3,25E-08	■	ENSG00000137872	SEMA6D	-2,38	8,74E-19	4,69E-17
■	ENSG00000168685	IL7R	3,75	6,22E-17	2,73E-15	■	ENSG00000181072	CHRM2	-2,36	5,58E-06	4,92E-05
■	ENSG00000119917	IFIT3	3,70	6,43E-31	9,83E-29	■	ENSG00000099864	PALM	-2,28	2,43E-10	4,70E-09
■	ENSG00000157368	IL34	3,70	4,40E-13	1,28E-11	■	ENSG00000148053	NTRK2	-2,26	4,04E-10	7,65E-09
■	ENSG00000065320	NTN1	3,63	2,31E-11	5,29E-10	■	ENSG00000060718	COL11A1	-2,26	1,71E-14	5,87E-13
■	ENSG00000115267	IFIH1	3,62	4,91E-25	4,76E-23	■	ENSG000000233901	LINC01503	-2,23	3,32E-21	2,34E-19
■	ENSG00000085662	AKR1B1	3,53	1,14E-82	1,89E-79	■	ENSG000000235750	KIAA0040	-2,19	2,69E-08	3,80E-07
■	ENSG00000146232	NFKBIE	3,50	5,38E-37	1,17E-34	■	ENSG00000117643	MAN1C1	-2,18	1,84E-07	2,20E-06
■	ENSG00000254938	AP002833.1	3,50	3,33E-08	4,60E-07	■	ENSG00000127241	MASP1	-2,18	6,94E-04	3,57E-03
■	ENSG00000111335	OAS2	3,49	7,58E-14	2,42E-12	■	ENSG000000245812	LINC02202	-2,17	1,07E-07	1,34E-06
■	ENSG00000050344	NFE2L3	3,48	5,30E-71	5,03E-68	■	ENSG000000280339	AP001528.2	-2,17	1,16E-11	2,77E-10
■	ENSG00000160326	SLC2A6	3,48	4,18E-37	9,26E-35	■	ENSG00000135636	DYSF	-2,16	7,47E-10	1,36E-08
■	ENSG00000279358	AP002833.3	3,41	4,75E-11	1,03E-09	■	ENSG00000147255	IGSF1	-2,14	2,95E-04	1,71E-03
■	ENSG00000237499	WAKMAR2	3,41	1,61E-13	4,91E-12	■	ENSG00000106809	OGN	-2,10	2,27E-05	1,74E-04
■	ENSG00000131979	GCH1	3,40	4,00E-17	1,81E-15	■	ENSG000000205221	VIT	-2,10	1,08E-05	8,93E-05
■	ENSG00000181634	TNFSF15	3,39	3,69E-08	5,07E-07	■	ENSG00000137975	CLCA2	-2,09	2,45E-05	1,86E-04
■	ENSG00000073282	TP63	3,35	2,10E-08	3,01E-07	■	ENSG00000154122	ANKH	-2,09	2,95E-33	5,24E-31
■	ENSG00000104321	TRPA1	3,34	3,50E-59	1,86E-56	■	ENSG000000249485	RBBP4P1	-2,08	8,25E-11	1,72E-09
■	ENSG00000166592	RRAD	3,33	3,52E-17	1,61E-15	■	ENSG00000175928	LRRN1	-2,07	5,09E-04	2,74E-03
■	ENSG00000165949	IFI27	3,33	3,42E-09	5,51E-08	■	ENSG00000177133	PRDM16-DT	-2,06	1,09E-16	4,70E-15
■	ENSG00000100906	NFKBIA	3,27	3,83E-46	1,24E-43	■	ENSG000000231672	DIRC3	-2,04	2,43E-05	1,85E-04
■	ENSG00000100739	BDKRB1	3,24	2,21E-18	1,15E-16	■	ENSG00000111799	COL12A1	-2,04	4,83E-31	7,46E-29
■	ENSG00000029559	IBSP	3,24	2,05E-03	9,07E-03	■	ENSG00000147642	SYBU	-2,02	1,15E-06	1,17E-05
■	ENSG00000136048	DRAM1	3,24	1,45E-114	6,42E-111	■	ENSG00000189184	PCDH18	-2,02	8,99E-31	1,36E-28
■	ENSG00000164283	ESM1	3,24	1,56E-31	2,53E-29	■	ENSG00000099994	SUSD2	-2,01	2,28E-23	1,93E-21
■	ENSG00000130303	BST2	3,20	1,91E-37	4,47E-35	■	ENSG00000112936	C7	-2,01	1,09E-04	7,05E-04
■	ENSG00000104856	RELB	3,18	1,78E-35	3,53E-33	■	ENSG000000231035	RPL7L1P9	-1,94	8,72E-06	7,39E-05
■	ENSG00000172137	CALB2	3,13	5,71E-08	7,54E-07	■	ENSG00000143850	PLEKHA6	-1,94	2,32E-10	4,52E-09
■	ENSG00000125730	C3	3,11	3,46E-11	7,72E-10	■	ENSG00000151692	RNF144A	-1,94	5,40E-06	4,77E-05
■	ENSG00000173926	MARCH3	3,09	9,29E-21	6,27E-19	■	ENSG00000144218	AFF3	-1,93	6,82E-07	7,30E-06
■	ENSG00000229751	AC044781.1	3,01	1,08E-08	1,61E-07	■	ENSG00000149212	SESN3	-1,91	3,43E-18	1,75E-16
■	ENSG00000105499	PLA2G4C	3,00	5,40E-16	2,17E-14	■	ENSG00000135218	CD36	-1,91	9,64E-05	6,31E-04
■	ENSG00000112149	CD83	2,97	9,97E-12	2,39E-10	■	ENSG00000076716	GPC4	-1,91	9,84E-48	3,44E-45
■	ENSG00000128284	APOL3	2,95	8,81E-26	9,02E-24	■	ENSG00000111907	TPD52L1	-1,90	1,90E-08	2,75E-07
■	ENSG00000028277	POU2F2	2,94	8,48E-29	1,11E-26	■	ENSG000000220494	YAP1P1	-1,90	1,56E-08	2,29E-07
■	ENSG00000234091	AL157392.2	2,89	2,30E-06	2,20E-05	■	ENSG00000149256	TENM4	-1,90	8,13E-22	6,18E-20
■	ENSG00000137393	RNF144B	2,89	1,61E-20	1,05E-18	■	ENSG00000149451	ADAM33	-1,89	8,48E-06	7,22E-05
■	ENSG00000110446	SLC15A3	2,88	1,03E-19	5,96E-18	■	ENSG00000164684	ZNF704	-1,89	1,47E-06	1,46E-05
■	ENSG00000168961	LGALS9	2,87	2,22E-10	4,35E-09	■	ENSG000000228495	LINC01013	-1,88	1,32E-04	8,35E-04
■	ENSG00000163874	ZC3H12A	2,86	2,60E-44	8,05E-42	■	ENSG000000224973	LARGE-AS1	-1,88	4,51E-06	4,05E-05
■	ENSG00000151892	GFRA1	2,85	3,00E-06	2,82E-05	■	ENSG00000132000	PODNL1	-1,87	2,83E-49	1,14E-46
■	ENSG00000134070	IRAK2	2,80	6,95E-26	7,27E-24	■	ENSG00000150687	PRSS23	-1,86	6,83E-07	7,31E-06
■	ENSG00000180044	C3orf80	2,80	3,23E-07	3,70E-06	■	ENSG00000155511	GRIA1	-1,83	1,02E-07	1,29E-06
■	ENSG00000149571	KIRREL3	2,79	4,44E-43	1,26E-40	■	ENSG00000158270	COLEC12	-1,82	1,11E-05	9,20E-05
■	ENSG00000255317	AP002833.2	2,78	1,16E-06	1,18E-05	■	ENSG000000269895	AP000654.1	-1,82	5,81E-04	3,08E-03
■	ENSG00000077150	NFKB2	2,78	3,96E-218	5,26E-214	■	ENSG00000148541	FAM13C	-1,82	6,08E-09	9,42E-08

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000171729	TMEM51	2,75	1,55E-08	2,27E-07	■	ENSG00000164309	CMYA5	-1,81	3,58E-16	1,47E-14
■	ENSG00000006210	CX3CL1	2,75	1,26E-04	8,02E-04	■	ENSG00000113532	ST8SIA4	-1,80	2,78E-04	1,63E-03
■	ENSG00000265190	ANXA8	2,73	4,07E-07	4,53E-06	■	ENSG00000267659	LINC01482	-1,80	5,13E-05	3,63E-04
■	ENSG00000128342	LIF	2,73	8,65E-41	2,26E-38	■	ENSG00000061337	LZTS1	-1,80	7,20E-11	1,52E-09
■	ENSG00000025708	TYMP	2,72	5,13E-34	9,60E-32	■	ENSG00000170989	S1PR1	-1,80	3,04E-04	1,75E-03
■	ENSG00000254960	KIRREL3-AS2	2,71	6,29E-12	1,57E-10	■	ENSG00000181104	F2R	-1,79	2,66E-33	4,84E-31
■	ENSG00000163545	NUAK2	2,68	2,64E-29	3,59E-27	■	ENSG00000198959	TGM2	-1,78	1,19E-17	5,74E-16
■	ENSG00000018236	CNTN1	2,68	1,77E-03	7,98E-03	■	ENSG00000163251	FZD5	-1,77	3,29E-15	1,23E-13
■	ENSG00000185215	TNFAIP2	2,67	2,17E-62	1,60E-59	■	ENSG00000162551	ALPL	-1,77	4,39E-04	2,41E-03
■	ENSG00000119508	NR4A3	2,67	1,79E-10	3,54E-09	■	ENSG00000099822	HCN2	-1,75	3,06E-14	1,02E-12
■	ENSG00000106785	TRIM14	2,67	7,60E-21	5,26E-19	■	ENSG00000224389	C4B	-1,75	1,66E-05	1,33E-04
■	ENSG00000123689	GOS2	2,66	2,73E-11	6,19E-10	■	ENSG00000223764	LINC02593	-1,75	7,72E-17	3,37E-15
■	ENSG00000136244	IL6	2,65	3,39E-17	1,56E-15	■	ENSG00000145681	HAPLN1	-1,74	1,88E-04	1,15E-03
■	ENSG00000174125	TLR1	2,62	1,05E-08	1,57E-07	■	ENSG00000123405	NFE2	-1,73	2,77E-04	1,62E-03
■	ENSG00000204642	HLA-F	2,61	6,11E-52	2,90E-49	■	ENSG00000197405	C5AR1	-1,72	1,58E-04	9,87E-04
■	ENSG00000118407	FILIP1	2,61	3,25E-07	3,71E-06	■	ENSG00000233264	AC006042.3	-1,71	7,94E-05	5,34E-04
■	ENSG00000183421	RIPK4	2,60	1,03E-05	8,60E-05	■	ENSG00000172020	GAP43	-1,71	1,63E-10	3,27E-09
■	ENSG00000187608	ISG15	2,59	1,85E-09	3,11E-08	■	ENSG00000232774	AL355916.1	-1,70	5,93E-13	1,68E-11
■	ENSG00000164619	BMPER	2,57	8,51E-26	8,77E-24	■	ENSG00000281969	AL592158.1	-1,70	1,91E-08	2,77E-07
■	ENSG00000183454	GRIN2A	2,55	3,51E-04	1,99E-03	■	ENSG00000185924	RTN4RL1	-1,68	1,32E-05	1,08E-04
■	ENSG00000136205	TNS3	2,54	8,78E-29	1,13E-26	■	ENSG00000245275	SAP30L-AS1	-1,67	7,85E-11	1,65E-09
■	ENSG00000170485	NPAS2	2,53	6,45E-29	8,49E-27	■	ENSG00000248610	HSPA8P4	-1,67	8,99E-05	5,95E-04
■	ENSG00000132481	TRIM47	2,52	1,92E-09	3,23E-08	■	ENSG00000167676	PLIN4	-1,66	6,07E-13	1,71E-11
■	ENSG00000085117	CD82	2,52	1,45E-35	2,92E-33	■	ENSG00000143867	OSR1	-1,65	8,82E-10	1,59E-08
■	ENSG00000148677	ANKRD1	2,50	5,23E-13	1,48E-11	■	ENSG00000145934	TENM2	-1,64	2,60E-08	3,68E-07
■	ENSG00000178860	MSC	2,48	3,89E-33	6,81E-31	■	ENSG00000184226	PCDH9	-1,63	2,34E-09	3,88E-08
■	ENSG00000185745	IFIT1	2,46	1,95E-15	7,55E-14	■	ENSG00000109625	CPZ	-1,62	1,01E-04	6,59E-04
■	ENSG00000256128	LINC00944	2,41	3,58E-04	2,03E-03	■	ENSG00000236333	TRHDE-AS1	-1,60	8,98E-08	1,14E-06
■	ENSG00000153132	CLGN	2,39	3,96E-07	4,43E-06	■	ENSG00000162804	SNED1	-1,60	7,19E-12	1,76E-10
■	ENSG00000268812	AC004264.1	2,37	5,81E-12	1,46E-10	■	ENSG00000213626	LBH	-1,60	6,13E-17	2,70E-15
■	ENSG00000162692	VCAM1	2,36	2,66E-11	6,07E-10	■	ENSG00000105088	OLFM2	-1,60	7,68E-09	1,18E-07
■	ENSG00000108639	SYNGR2	2,36	3,73E-21	2,61E-19	■	ENSG00000198774	RASSF9	-1,59	5,09E-17	2,27E-15
■	ENSG00000237264	FTH1P11	2,33	6,39E-12	1,59E-10	■	ENSG00000116774	OLFML3	-1,58	1,65E-29	2,30E-27
■	ENSG00000104722	NEFM	2,32	3,25E-06	3,02E-05	■	ENSG00000205795	CYS1	-1,58	1,09E-04	7,06E-04
■	ENSG00000223361	FTH1P10	2,31	1,06E-10	2,17E-09	■	ENSG00000205403	CFI	-1,55	1,02E-06	1,05E-05
■	ENSG00000145901	TNIP1	2,29	4,74E-143	3,15E-139	■	ENSG00000198807	PAX9	-1,55	2,32E-07	2,74E-06
■	ENSG00000059378	PARP12	2,29	1,45E-25	1,44E-23	■	ENSG00000156218	ADAMTSL3	-1,55	1,63E-14	5,65E-13
■	ENSG00000166348	USP54	2,29	4,21E-48	1,51E-45	■	ENSG00000095637	SORBS1	-1,54	2,58E-04	1,53E-03
■	ENSG00000197635	DPP4	2,26	1,67E-09	2,84E-08	■	ENSG00000154654	NCAM2	-1,54	1,57E-11	3,63E-10
■	ENSG00000214357	NEURL1B	2,25	3,36E-05	2,48E-04	■	ENSG00000120899	PTK2B	-1,53	5,47E-08	7,28E-07
■	ENSG00000240065	PSMB9	2,24	1,87E-24	1,72E-22	■	ENSG00000138449	SLC40A1	-1,52	3,03E-04	1,75E-03
■	ENSG00000125347	IRF1	2,24	7,35E-36	1,53E-33	■	ENSG00000163485	ADORA1	-1,52	1,97E-06	1,91E-05
■	ENSG00000119922	IFIT2	2,24	2,98E-14	1,00E-12	■	ENSG00000197766	CFD	-1,51	2,20E-05	1,70E-04
■	ENSG00000103811	CTSH	2,23	7,70E-23	6,28E-21	■	ENSG00000104783	KCNN4	-1,50	6,12E-09	9,48E-08
■	ENSG00000138378	STAT4	2,22	2,21E-07	2,62E-06	■	ENSG00000017427	IGF1	-1,50	5,67E-05	3,98E-04
■	ENSG00000178078	STAP2	2,22	2,51E-10	4,85E-09	■	ENSG00000099953	MMP11	-1,50	7,07E-06	6,12E-05

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000062582	MRPS24	2,20	2,60E-07	3,04E-06	ENSG00000122861	PLAU	-1,50	3,09E-12	7,97E-11
ENSG00000185245	GP1BA	2,19	5,69E-20	3,41E-18	ENSG00000138316	ADAMTS14	-1,50	2,59E-09	4,26E-08
ENSG00000232034	AC092168.2	2,18	2,97E-07	3,41E-06	ENSG00000112559	MDFI	-1,50	2,28E-04	1,37E-03
ENSG00000167703	SLC43A2	2,16	1,72E-15	6,69E-14	ENSG00000171533	MAP6	-1,49	1,72E-10	3,44E-09
ENSG00000137628	DDX60	2,16	9,68E-21	6,47E-19	ENSG00000255043	NAV2-AS5	-1,48	8,49E-04	4,25E-03
ENSG00000154864	PIEZO2	2,15	4,95E-09	7,82E-08	ENSG00000179954	SSC5D	-1,48	9,84E-24	8,61E-22
ENSG00000168394	TAP1	2,14	1,88E-49	8,05E-47	ENSG00000128016	ZFP36	-1,48	2,82E-12	7,33E-11
ENSG00000173193	PARP14	2,14	1,76E-32	2,97E-30	ENSG00000178734	LMO7DN	-1,48	2,12E-03	9,35E-03
ENSG00000234975	FTH1P2	2,13	7,67E-18	3,78E-16	ENSG00000182580	EPHB3	-1,48	7,60E-14	2,42E-12
ENSG00000204248	COL11A2	2,10	8,95E-10	1,61E-08	ENSG00000108950	FAM20A	-1,47	2,85E-11	6,44E-10
ENSG00000219507	FTH1P8	2,10	2,01E-19	1,14E-17	ENSG00000255471	AP001528.1	-1,47	4,15E-10	7,82E-09
ENSG00000234745	HLA-B	2,10	7,58E-71	6,72E-68	ENSG00000107821	KAZALD1	-1,46	8,65E-11	1,80E-09
ENSG00000144959	NCEH1	2,10	2,82E-32	4,69E-30	ENSG00000182175	RGMA	-1,46	2,70E-06	2,55E-05
ENSG00000171631	P2RY6	2,09	2,42E-12	6,30E-11	ENSG00000143382	ADAMTSL4	-1,46	1,68E-13	5,10E-12
ENSG00000196878	LAMB3	2,08	5,41E-11	1,16E-09	ENSG00000164483	SAMD3	-1,45	4,46E-06	4,01E-05
ENSG00000153234	NR4A2	2,07	9,22E-08	1,17E-06	ENSG00000221962	TMEM14EP	-1,45	1,74E-07	2,10E-06
ENSG00000092010	PSME1	2,06	4,16E-37	9,26E-35	ENSG00000146197	SCUBE3	-1,45	4,70E-11	1,02E-09
ENSG00000019582	CD74	2,04	4,65E-10	8,70E-09	ENSG00000166106	ADAMTS15	-1,43	4,32E-06	3,91E-05
ENSG00000176463	SLCO3A1	2,04	1,79E-37	4,25E-35	ENSG00000123500	COL10A1	-1,43	5,58E-10	1,03E-08
ENSG00000123485	HJURP	2,02	3,88E-07	4,34E-06	ENSG00000278896	AC025031.5	-1,43	1,06E-05	8,84E-05
ENSG00000039139	DNAH5	2,02	2,89E-04	1,69E-03	ENSG00000131746	TNS4	-1,43	1,50E-05	1,21E-04
ENSG00000108448	TRIM16L	2,01	5,63E-32	9,24E-30	ENSG00000143473	KCNH1	-1,42	6,08E-05	4,23E-04
ENSG00000154928	EPHB1	2,00	9,95E-13	2,73E-11	ENSG00000282849	AL359834.1	-1,42	1,27E-03	6,04E-03
ENSG00000132530	XAF1	2,00	3,50E-14	1,15E-12	ENSG00000119699	TGFB3	-1,41	4,55E-05	3,27E-04
ENSG00000146457	WTAP	1,99	7,12E-76	9,47E-73	ENSG00000150636	CCDC102B	-1,41	1,35E-04	8,53E-04
ENSG00000100911	PSME2	1,98	1,64E-43	4,74E-41	ENSG00000177112	MRV11-AS1	-1,41	3,90E-05	2,85E-04
ENSG00000233251	AC007743.1	1,95	3,53E-06	3,25E-05	ENSG00000172349	IL16	-1,41	9,55E-06	8,01E-05
ENSG00000107968	MAP3K8	1,95	6,64E-14	2,13E-12	ENSG00000163749	CCDC158	-1,40	1,31E-05	1,07E-04
ENSG00000177570	SAMD12	1,93	5,15E-09	8,11E-08	ENSG00000139174	PRICKLE1	-1,40	1,95E-29	2,70E-27
ENSG00000206337	HCP5	1,92	3,10E-09	5,05E-08	ENSG00000115896	PLCL1	-1,39	3,19E-12	8,19E-11
ENSG00000254087	LYN	1,91	6,34E-14	2,04E-12	ENSG00000087303	NID2	-1,39	2,12E-18	1,11E-16
ENSG00000121898	CPXM2	1,91	1,46E-05	1,18E-04	ENSG00000197361	FBXL22	-1,39	5,34E-07	5,82E-06
ENSG00000176887	SOX11	1,90	3,63E-12	9,26E-11	ENSG00000272235	AL590438.1	-1,38	2,71E-05	2,04E-04
ENSG00000133321	PLAAT4	1,90	2,62E-15	9,95E-14	ENSG00000145242	EPHA5	-1,38	1,17E-03	5,64E-03
ENSG00000134802	SLC43A3	1,90	1,68E-14	5,77E-13	ENSG00000122035	RASL11A	-1,38	2,64E-07	3,07E-06
ENSG00000104998	IL27RA	1,90	1,93E-06	1,88E-05	ENSG00000142611	PRDM16	-1,37	7,54E-34	1,39E-31
ENSG00000145365	TIFA	1,89	1,11E-27	1,31E-25	ENSG00000230630	DNM3OS	-1,37	3,17E-23	2,67E-21
ENSG00000164136	IL15	1,88	2,02E-12	5,35E-11	ENSG00000230825	AC005532.1	-1,37	4,82E-04	2,61E-03
ENSG00000107201	DDX58	1,87	2,67E-27	3,08E-25	ENSG00000169071	ROR2	-1,36	1,13E-04	7,25E-04
ENSG00000206341	HLA-H	1,87	7,59E-18	3,75E-16	ENSG00000110002	VWA5A	-1,35	7,31E-08	9,48E-07
ENSG00000231925	TAPBP	1,87	1,95E-59	1,08E-56	ENSG00000109063	MYH3	-1,35	1,97E-06	1,91E-05
ENSG00000104635	SLC39A14	1,86	2,04E-38	5,02E-36	ENSG00000231764	DLX6-AS1	-1,34	6,89E-06	5,98E-05
ENSG00000105711	SCN1B	1,85	1,06E-10	2,17E-09	ENSG00000253456	AC136424.1	-1,34	1,26E-05	1,03E-04
ENSG00000029153	ARNTL2	1,85	2,05E-68	1,71E-65	ENSG00000115252	PDE1A	-1,34	1,28E-03	6,07E-03
ENSG00000138411	HECW2	1,83	1,07E-17	5,18E-16	ENSG00000136960	ENPP2	-1,34	2,35E-06	2,24E-05
ENSG00000172738	TMEM217	1,82	1,57E-07	1,91E-06	ENSG00000249835	VCAN-AS1	-1,34	8,38E-10	1,52E-08

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000132938	MTUS2	1,81	1,03E-03	5,04E-03	ENSG00000164106	SCRG1	-1,33	2,24E-09	3,72E-08
ENSG00000164342	TLR3	1,80	1,12E-07	1,40E-06	ENSG00000259275	AC087477.2	-1,33	1,51E-03	6,98E-03
ENSG00000170153	RNF150	1,80	3,68E-11	8,14E-10	ENSG000000119938	PPP1R3C	-1,33	1,26E-18	6,64E-17
ENSG00000101347	SAMHD1	1,80	7,62E-26	7,91E-24	ENSG00000163815	CLEC3B	-1,33	6,29E-04	3,29E-03
ENSG00000169607	CKAP2L	1,79	4,67E-05	3,35E-04	ENSG00000169994	MYO7B	-1,33	4,12E-04	2,28E-03
ENSG00000263528	IKBKE	1,79	2,95E-33	5,24E-31	ENSG00000169583	CLIC3	-1,33	5,07E-05	3,60E-04
ENSG00000257335	MGAM	1,78	9,38E-10	1,68E-08	ENSG00000272374	Z97832.2	-1,33	1,87E-05	1,47E-04
ENSG00000188501	LCTL	1,76	9,36E-07	9,70E-06	ENSG00000174804	FZD4	-1,32	1,09E-14	3,85E-13
ENSG00000182022	CHST15	1,76	1,54E-12	4,13E-11	ENSG00000254042	AC011365.1	-1,32	2,16E-04	1,31E-03
ENSG00000178882	RFLNA	1,76	1,85E-12	4,92E-11	ENSG00000169891	REPS2	-1,31	6,78E-05	4,65E-04
ENSG00000121858	TNFSF10	1,76	2,95E-06	2,77E-05	ENSG00000147394	ZNF185	-1,30	6,16E-06	5,40E-05
ENSG00000183833	MAATS1	1,76	1,02E-08	1,53E-07	ENSG00000235204	AL162724.2	-1,30	1,18E-04	7,57E-04
ENSG00000015475	BID	1,75	8,61E-47	2,93E-44	ENSG000000130751	NPAS1	-1,30	3,04E-09	4,97E-08
ENSG00000171608	PIK3CD	1,74	1,08E-48	4,12E-46	ENSG00000054654	SYNE2	-1,30	3,25E-08	4,52E-07
ENSG00000125148	MT2A	1,73	9,13E-22	6,90E-20	ENSG00000272382	AC025171.5	-1,29	6,23E-04	3,27E-03
ENSG00000206432	TMEM200C	1,73	7,80E-05	5,25E-04	ENSG00000038427	VCAN	-1,28	1,35E-24	1,25E-22
ENSG00000120279	MYCT1	1,73	2,03E-05	1,58E-04	ENSG00000182118	FAM89A	-1,28	5,70E-08	7,54E-07
ENSG00000127191	TRAF2	1,73	1,58E-41	4,20E-39	ENSG00000169744	LDB2	-1,28	1,67E-19	9,55E-18
ENSG00000109320	NFKB1	1,71	4,44E-95	9,85E-92	ENSG00000115525	ST3GAL5	-1,28	2,25E-07	2,66E-06
ENSG00000206503	HLA-A	1,69	1,07E-51	4,91E-49	ENSG00000101938	CHRDL1	-1,28	3,50E-05	2,58E-04
ENSG00000144749	LRIG1	1,68	6,23E-22	4,84E-20	ENSG00000227036	LINC00511	-1,27	7,37E-06	6,36E-05
ENSG00000130589	HELZ2	1,68	1,86E-21	1,36E-19	ENSG00000159784	FAM131B	-1,27	9,28E-09	1,41E-07
ENSG00000164761	TNFRSF11B	1,67	3,24E-12	8,32E-11	ENSG00000164220	F2RL2	-1,27	9,37E-07	9,70E-06
ENSG00000173320	STOX2	1,67	2,91E-04	1,70E-03	ENSG00000188452	CERKL	-1,27	2,72E-04	1,60E-03
ENSG00000169436	COL22A1	1,66	4,39E-10	8,23E-09	ENSG00000101605	MYOM1	-1,26	4,57E-09	7,23E-08
ENSG00000138347	MYPN	1,66	1,85E-04	1,14E-03	ENSG00000198342	ZNF442	-1,26	6,98E-05	4,77E-04
ENSG00000136237	RAPGEF5	1,66	1,31E-09	2,28E-08	ENSG00000261553	AL137782.1	-1,26	2,10E-07	2,49E-06
ENSG00000204267	TAP2	1,65	3,78E-16	1,54E-14	ENSG00000102802	MEDAG	-1,26	7,84E-15	2,83E-13
ENSG00000174628	IQCK	1,65	1,68E-20	1,08E-18	ENSG00000071575	TRIB2	-1,25	3,62E-13	1,06E-11
ENSG00000273802	HIST1H2BG	1,65	2,46E-07	2,89E-06	ENSG00000127863	TNFRSF19	-1,25	2,50E-09	4,12E-08
ENSG00000205220	PSMB10	1,64	1,45E-09	2,50E-08	ENSG00000131759	RARA	-1,25	9,93E-31	1,48E-28
ENSG00000064042	LIMCH1	1,64	5,75E-07	6,23E-06	ENSG00000244731	C4A	-1,23	2,29E-03	9,98E-03
ENSG00000148154	UGCG	1,64	2,24E-31	3,55E-29	ENSG00000133424	LARGE1	-1,22	1,00E-09	1,77E-08
ENSG00000066583	ISOC1	1,64	9,53E-12	2,29E-10	ENSG00000120324	PCDHB10	-1,22	2,43E-04	1,45E-03
ENSG00000184254	ALDH1A3	1,64	3,43E-17	1,57E-15	ENSG00000204257	HLA-DMA	-1,22	9,11E-07	9,49E-06
ENSG00000112414	ADGRG6	1,64	5,54E-04	2,95E-03	ENSG00000279806	AC018629.1	-1,22	6,49E-04	3,37E-03
ENSG00000184922	FMNL1	1,62	1,63E-08	2,37E-07	ENSG00000157570	TSPAN18	-1,22	1,49E-09	2,56E-08
ENSG00000068079	IFI35	1,62	1,12E-13	3,50E-12	ENSG00000036530	CYP46A1	-1,21	1,07E-03	5,19E-03
ENSG00000197299	BLM	1,61	3,14E-04	1,81E-03	ENSG00000276107	AC037198.1	-1,21	8,72E-07	9,09E-06
ENSG00000173114	LRRN3	1,61	1,73E-10	3,44E-09	ENSG00000125966	MMP24	-1,21	1,02E-08	1,54E-07
ENSG00000163661	PTX3	1,61	1,73E-04	1,07E-03	ENSG00000155926	SLA	-1,21	2,07E-03	9,15E-03
ENSG00000113070	HBEGF	1,60	2,85E-15	1,07E-13	ENSG00000099957	P2RX6	-1,20	3,37E-06	3,12E-05
ENSG00000137752	CASP1	1,60	4,58E-13	1,33E-11	ENSG00000120594	PLXDC2	-1,20	2,04E-11	4,68E-10
ENSG00000109436	TBC1D9	1,59	8,49E-62	5,94E-59	ENSG00000275481	AC025031.4	-1,20	5,06E-04	2,72E-03
ENSG00000158315	RHBDL2	1,59	5,03E-09	7,93E-08	ENSG00000248222	AC011389.1	-1,20	9,14E-04	4,53E-03
ENSG00000058085	LAMC2	1,59	9,25E-07	9,59E-06	ENSG00000122644	ARL4A	-1,19	3,43E-06	3,16E-05

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000146072	TNFRSF21	1,59	7,88E-22	6,02E-20	ENSG00000221890	NPTXR	-1,19	4,88E-07	5,36E-06
ENSG00000213222	AC093724.1	1,58	4,51E-08	6,10E-07	ENSG00000130518	IQC�	-1,18	1,37E-09	2,38E-08
ENSG00000055813	CCDC85A	1,58	3,02E-05	2,25E-04	ENSG00000143819	EPHX1	-1,18	1,07E-23	9,26E-22
ENSG00000173852	DPY19L1	1,58	5,23E-72	5,35E-69	ENSG00000247157	LINC01252	-1,18	4,26E-05	3,09E-04
ENSG00000110031	LPXN	1,57	7,17E-13	2,01E-11	ENSG00000132849	PATJ	-1,18	5,76E-14	1,88E-12
ENSG00000109790	KLHL5	1,57	3,81E-61	2,41E-58	ENSG00000164056	SPRY1	-1,18	3,37E-06	3,12E-05
ENSG00000149289	ZC3H12C	1,57	3,73E-27	4,24E-25	ENSG00000237975	FLG-AS1	-1,18	1,91E-04	1,17E-03
ENSG00000170873	MTSS1	1,57	7,63E-06	6,55E-05	ENSG00000146856	AGBL3	-1,18	2,46E-05	1,87E-04
ENSG00000166710	B2M	1,56	2,36E-34	4,49E-32	ENSG00000152049	KCNE4	-1,17	3,04E-14	1,02E-12
ENSG00000138134	STAMBPL1	1,56	3,71E-17	1,69E-15	ENSG00000248318	AC104958.1	-1,17	1,55E-03	7,13E-03
ENSG00000110911	SLC11A2	1,56	3,41E-58	1,74E-55	ENSG00000061455	PRDM6	-1,17	5,25E-06	4,66E-05
ENSG00000131797	CLUHP3	1,56	1,66E-09	2,82E-08	ENSG00000106823	ECM2	-1,17	2,08E-10	4,08E-09
ENSG00000101670	LIPG	1,56	3,39E-04	1,93E-03	ENSG00000156869	FRRS1	-1,17	9,25E-06	7,78E-05
ENSG00000188157	AGRN	1,55	6,77E-61	4,09E-58	ENSG00000105880	DLX5	-1,17	2,92E-04	1,70E-03
ENSG00000166833	NAV2	1,55	1,79E-07	2,16E-06	ENSG00000166289	PLEKHF1	-1,16	8,73E-06	7,39E-05
ENSG00000230615	AL139220.2	1,55	5,43E-06	4,80E-05	ENSG00000197479	PCDHB11	-1,16	1,36E-03	6,38E-03
ENSG00000178607	ERN1	1,54	9,70E-36	1,98E-33	ENSG00000158555	GDPD5	-1,16	2,17E-05	1,68E-04
ENSG00000130584	ZBTB46	1,54	1,15E-11	2,74E-10	ENSG00000196220	SRGAP3	-1,16	6,92E-04	3,56E-03
ENSG00000198355	PIM3	1,54	4,20E-14	1,37E-12	ENSG00000161544	CYGB	-1,16	9,19E-07	9,55E-06
ENSG00000164171	ITGA2	1,53	2,08E-07	2,47E-06	ENSG00000175264	CHST1	-1,15	5,83E-04	3,09E-03
ENSG00000174611	KY	1,53	1,84E-07	2,20E-06	ENSG00000064989	CALCRL	-1,15	8,59E-05	5,72E-04
ENSG00000159110	IFNAR2	1,53	1,04E-29	1,50E-27	ENSG00000173530	TNFRSF10D	-1,15	1,91E-20	1,21E-18
ENSG00000185507	IRF7	1,52	2,43E-13	7,27E-12	ENSG00000164484	TMEM200A	-1,15	5,63E-10	1,04E-08
ENSG00000184979	USP18	1,52	1,17E-06	1,19E-05	ENSG00000145687	SSBP2	-1,15	7,97E-18	3,90E-16
ENSG00000145147	SLIT2	1,50	8,70E-13	2,41E-11	ENSG00000137285	TUBB2B	-1,14	1,58E-07	1,93E-06
ENSG00000185950	IRS2	1,50	7,28E-13	2,03E-11	ENSG00000139971	ARMH4	-1,13	3,89E-23	3,25E-21
ENSG00000279814	AC010997.6	1,50	1,12E-04	7,22E-04	ENSG00000203780	FANK1	-1,13	9,85E-13	2,72E-11
ENSG00000108771	DHX58	1,49	2,68E-16	1,11E-14	ENSG00000130720	FIBCD1	-1,13	2,93E-04	1,70E-03
ENSG00000135318	NT5E	1,49	8,87E-29	1,13E-26	ENSG00000121101	TEX14	-1,12	1,57E-03	7,21E-03
ENSG00000105518	TMEM205	1,49	5,32E-10	9,90E-09	ENSG00000164330	EBF1	-1,12	3,00E-15	1,13E-13
ENSG00000139364	TMEM132B	1,49	1,07E-08	1,59E-07	ENSG00000226711	FAM66C	-1,12	1,28E-05	1,05E-04
ENSG00000010030	ETV7	1,49	4,39E-07	4,87E-06	ENSG00000176945	MUC20	-1,11	1,80E-04	1,11E-03
ENSG00000185046	ANKS1B	1,48	1,13E-03	5,44E-03	ENSG00000169231	THBS3	-1,11	8,45E-20	4,93E-18
ENSG00000148655	LRMDA	1,48	6,43E-12	1,59E-10	ENSG00000233101	HOXB-AS3	-1,11	3,33E-06	3,09E-05
ENSG00000124145	SDC4	1,48	1,39E-17	6,64E-16	ENSG00000157240	FZD1	-1,11	2,47E-09	4,09E-08
ENSG00000233621	LINC01137	1,48	2,99E-09	4,89E-08	ENSG00000120820	GLT8D2	-1,10	1,27E-11	2,99E-10
ENSG00000165895	ARHGAP42	1,48	9,97E-20	5,79E-18	ENSG00000184500	PROS1	-1,10	8,52E-07	8,93E-06
ENSG00000002549	LAP3	1,48	3,72E-25	3,63E-23	ENSG00000142910	TINAGL1	-1,10	8,58E-06	7,30E-05
ENSG00000100342	APOL1	1,48	2,03E-20	1,29E-18	ENSG00000109452	INPP4B	-1,10	4,94E-05	3,52E-04
ENSG00000228716	DHFR	1,47	4,71E-13	1,36E-11	ENSG00000103942	HOMER2	-1,10	8,22E-15	2,94E-13
ENSG00000145777	TSLP	1,46	4,90E-05	3,49E-04	ENSG00000107104	KANK1	-1,10	1,65E-08	2,39E-07
ENSG00000204525	HLA-C	1,46	6,66E-50	2,95E-47	ENSG00000159433	STARD9	-1,10	1,96E-09	3,29E-08
ENSG00000148082	SHC3	1,46	2,46E-07	2,89E-06	ENSG00000159423	ALDH4A1	-1,10	1,21E-06	1,22E-05
ENSG00000221926	TRIM16	1,45	3,20E-20	1,97E-18	ENSG00000091622	PITPNM3	-1,09	5,73E-05	4,02E-04
ENSG00000103742	IGDCC4	1,45	3,49E-05	2,57E-04	ENSG00000184702	SEPTIN5	-1,09	3,14E-10	6,00E-09
ENSG00000107338	SHB	1,44	2,36E-16	9,89E-15	ENSG00000236901	MIR600HG	-1,09	9,65E-05	6,31E-04

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000213949	ITGA1	1,44	4,77E-19	2,62E-17	■	ENSG00000144730	IL17RD	-1,09	3,54E-06	3,25E-05
■	ENSG00000102524	TNFSF13B	1,44	1,65E-05	1,32E-04	■	ENSG00000078018	MAP2	-1,09	1,86E-03	8,35E-03
■	ENSG00000127838	PNKD	1,44	7,43E-20	4,37E-18	■	ENSG00000126778	SIX1	-1,08	4,93E-13	1,41E-11
■	ENSG00000175592	FOSL1	1,44	2,97E-20	1,84E-18	■	ENSG00000229657	AL391822.1	-1,08	2,09E-06	2,01E-05
■	ENSG00000127124	HIVEP3	1,43	3,50E-15	1,30E-13	■	ENSG00000273055	AC005046.1	-1,08	4,94E-06	4,42E-05
■	ENSG00000062282	DGAT2	1,42	1,50E-10	3,02E-09	■	ENSG00000251348	HSPD1P11	-1,08	6,31E-08	8,28E-07
■	ENSG00000120217	CD274	1,42	2,33E-07	2,74E-06	■	ENSG00000072195	SPEG	-1,08	2,65E-16	1,11E-14
■	ENSG00000135476	ESPL1	1,41	1,16E-03	5,60E-03	■	ENSG00000082781	ITGB5	-1,08	2,08E-36	4,47E-34
■	ENSG00000151474	FRMD4A	1,41	1,94E-16	8,19E-15	■	ENSG00000172789	HOXC5	-1,07	6,09E-05	4,23E-04
■	ENSG00000197927	C2orf27A	1,40	8,55E-11	1,78E-09	■	ENSG00000107562	CXCL12	-1,07	1,46E-08	2,14E-07
■	ENSG00000214676	RPL9P16	1,39	6,73E-05	4,62E-04	■	ENSG00000188483	IER5L	-1,07	3,21E-14	1,07E-12
■	ENSG00000136848	DAB2IP	1,39	6,30E-20	3,74E-18	■	ENSG00000165995	CACNB2	-1,07	5,67E-04	3,02E-03
■	ENSG00000262001	DLGAP1-AS2	1,39	1,08E-06	1,10E-05	■	ENSG00000230699	AL645608.2	-1,06	4,69E-04	2,55E-03
■	ENSG00000115415	STAT1	1,38	7,71E-21	5,31E-19	■	ENSG00000109099	PMP22	-1,06	1,59E-13	4,84E-12
■	ENSG00000187764	SEMA4D	1,38	1,80E-04	1,11E-03	■	ENSG00000221970	OR2A1	-1,06	2,26E-03	9,85E-03
■	ENSG00000164307	ERAP1	1,38	7,87E-39	1,97E-36	■	ENSG00000226445	BX322234.1	-1,06	1,95E-04	1,19E-03
■	ENSG00000186480	INSIG1	1,37	3,81E-08	5,22E-07	■	ENSG00000197915	HRNR	-1,05	3,28E-07	3,74E-06
■	ENSG00000154640	BTG3	1,37	1,15E-23	9,92E-22	■	ENSG00000181541	MAB21L2	-1,05	2,34E-06	2,23E-05
■	ENSG00000167034	NKX3-1	1,37	1,33E-12	3,61E-11	■	ENSG00000152527	PLEKHH2	-1,05	1,38E-06	1,37E-05
■	ENSG00000078401	EDN1	1,36	2,11E-14	7,18E-13	■	ENSG00000164300	SERINC5	-1,04	4,59E-08	6,19E-07
■	ENSG00000129667	RHBDF2	1,35	4,97E-17	2,23E-15	■	ENSG00000172164	SNTB1	-1,04	2,69E-13	7,99E-12
■	ENSG00000082126	MPP4	1,35	5,02E-05	3,57E-04	■	ENSG00000120708	TGFBI	-1,04	5,91E-16	2,36E-14
■	ENSG00000181804	SLC9A9	1,34	5,70E-09	8,86E-08	■	ENSG00000123096	SSPN	-1,04	7,88E-21	5,40E-19
■	ENSG00000119900	OGFRL1	1,34	2,38E-16	9,95E-15	■	ENSG00000105894	PTN	-1,03	2,65E-07	3,08E-06
■	ENSG00000248388	AC093801.1	1,34	1,03E-05	8,56E-05	■	ENSG00000196569	LAMA2	-1,03	3,21E-09	5,21E-08
■	ENSG00000172061	LRRIC15	1,34	5,24E-05	3,70E-04	■	ENSG00000169439	SDC2	-1,03	2,26E-11	5,19E-10
■	ENSG00000182240	BACE2	1,34	6,90E-28	8,26E-26	■	ENSG00000081189	MEF2C	-1,03	1,86E-07	2,23E-06
■	ENSG00000074410	CA12	1,33	1,17E-20	7,69E-19	■	ENSG00000215374	FAM66B	-1,03	2,60E-04	1,54E-03
■	ENSG00000224945	AL353150.1	1,33	1,56E-03	7,17E-03	■	ENSG00000240038	AMY2B	-1,03	2,48E-05	1,88E-04
■	ENSG00000111801	BTN3A3	1,32	1,39E-21	1,03E-19	■	ENSG00000161682	FAM171A2	-1,02	1,24E-06	1,25E-05
■	ENSG00000164308	ERAP2	1,32	1,97E-17	9,28E-16	■	ENSG00000164976	MYORG	-1,02	2,34E-06	2,24E-05
■	ENSG00000163840	DTX3L	1,32	8,75E-15	3,10E-13	■	ENSG00000145675	PIK3R1	-1,01	2,34E-08	3,34E-07
■	ENSG00000131323	TRAF3	1,32	1,23E-45	3,91E-43	■	ENSG00000146122	DAAM2	-1,01	6,07E-14	1,97E-12
■	ENSG00000186470	BTN3A2	1,31	4,79E-13	1,38E-11	■	ENSG00000138336	TET1	-1,01	6,32E-15	2,32E-13
■	ENSG00000168389	MFSD2A	1,31	1,08E-08	1,61E-07	■	ENSG00000249669	CARMN	-1,01	2,68E-10	5,15E-09
■	ENSG00000095739	BAMBI	1,31	5,44E-20	3,28E-18	■	ENSG00000102349	KLF8	-1,00	2,19E-05	1,69E-04
■	ENSG00000221963	APOL6	1,30	3,11E-09	5,06E-08	■	ENSG00000099260	PALMD	-1,00	1,79E-05	1,41E-04
■	ENSG00000164161	HHIP	1,29	3,27E-09	5,28E-08	■	ENSG00000267491	AC100788.1	-0,99	1,46E-03	6,79E-03
■	ENSG00000122877	EGR2	1,29	6,46E-04	3,36E-03	■	ENSG00000166033	HTRA1	-0,99	3,31E-28	4,07E-26
■	ENSG00000081803	CADPS2	1,29	9,84E-09	1,49E-07	■	ENSG00000079215	SLC1A3	-0,99	1,82E-03	8,17E-03
■	ENSG00000139899	CBLN3	1,29	9,97E-10	1,77E-08	■	ENSG00000205213	LGR4	-0,99	2,32E-10	4,51E-09
■	ENSG00000158286	RNF207	1,28	1,82E-26	2,00E-24	■	ENSG00000258947	TUBB3	-0,98	1,26E-05	1,03E-04
■	ENSG00000104825	NFKBIB	1,28	2,20E-14	7,47E-13	■	ENSG00000274070	CASTOR2	-0,98	9,80E-12	2,35E-10
■	ENSG00000175040	CHST2	1,28	3,63E-07	4,10E-06	■	ENSG00000106333	PCOLCE	-0,98	2,90E-14	9,76E-13
■	ENSG00000169594	BNC1	1,27	7,16E-12	1,76E-10	■	ENSG00000150551	LYPD1	-0,98	1,48E-03	6,87E-03
■	ENSG00000110987	BCL7A	1,27	2,08E-09	3,48E-08	■	ENSG00000123453	SARDH	-0,98	9,27E-04	4,59E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000120889	TNFRSF10B	1,26	4,52E-29	6,01E-27	■	ENSG00000203872	C6orf163	-0,98	5,17E-05	3,65E-04
■	ENSG00000225216	AC007362.1	1,26	2,60E-05	1,97E-04	■	ENSG00000160766	GBAP1	-0,98	8,62E-09	1,31E-07
■	ENSG00000186854	TRABD2A	1,26	6,31E-05	4,37E-04	■	ENSG00000175356	SCUBE2	-0,98	1,58E-03	7,26E-03
■	ENSG00000214530	STARD10	1,26	6,59E-14	2,12E-12	■	ENSG00000162849	KIF26B	-0,98	3,71E-13	1,08E-11
■	ENSG00000151014	NOCT	1,26	5,16E-18	2,62E-16	■	ENSG00000250305	TRMT9B	-0,98	1,51E-03	7,00E-03
■	ENSG00000111670	GNPTAB	1,26	1,34E-25	1,34E-23	■	ENSG00000197594	ENPP1	-0,97	7,20E-06	6,22E-05
■	ENSG00000003402	CFLAR	1,26	3,07E-37	7,04E-35	■	ENSG00000164292	RHOBTB3	-0,97	1,27E-17	6,07E-16
■	ENSG00000183287	CCBE1	1,25	1,47E-03	6,84E-03	■	ENSG00000164989	CCDC171	-0,96	1,31E-10	2,65E-09
■	ENSG00000181381	DDX60L	1,25	3,59E-12	9,16E-11	■	ENSG00000139209	SLC38A4	-0,95	3,57E-04	2,02E-03
■	ENSG00000134363	FST	1,25	5,61E-09	8,75E-08	■	ENSG00000259683	AC243562.2	-0,95	6,39E-04	3,33E-03
■	ENSG00000261888	AC144831.1	1,24	1,22E-09	2,12E-08	■	ENSG00000135362	PRR5L	-0,95	3,84E-08	5,25E-07
■	ENSG00000137821	LRRC49	1,23	1,27E-14	4,44E-13	■	ENSG00000100504	PYGL	-0,95	7,00E-10	1,28E-08
■	ENSG00000168386	FILIP1L	1,23	4,07E-09	6,48E-08	■	ENSG00000188868	ZNF563	-0,94	4,73E-04	2,57E-03
■	ENSG00000169621	APLF	1,23	1,04E-19	5,96E-18	■	ENSG00000099889	ARVCF	-0,94	6,16E-07	6,62E-06
■	ENSG00000176771	NCKAP5	1,22	7,07E-08	9,19E-07	■	ENSG00000187372	PCDHB13	-0,94	5,90E-04	3,12E-03
■	ENSG00000160932	LY6E	1,22	6,75E-12	1,66E-10	■	ENSG00000099365	STX1B	-0,93	3,44E-06	3,17E-05
■	ENSG00000259953	AL138756.1	1,22	5,40E-06	4,77E-05	■	ENSG00000257704	INAFM1	-0,93	1,11E-09	1,96E-08
■	ENSG00000197646	PDCD1LG2	1,22	2,55E-09	4,20E-08	■	ENSG00000064655	EYA2	-0,93	1,69E-05	1,35E-04
■	ENSG00000186088	GSAP	1,22	5,45E-12	1,37E-10	■	ENSG00000254221	PCDHGB1	-0,93	5,22E-04	2,80E-03
■	ENSG00000115652	UXS1	1,21	2,07E-40	5,30E-38	■	ENSG00000163629	PTPN13	-0,93	8,98E-14	2,84E-12
■	ENSG00000156587	UBE2L6	1,21	9,63E-15	3,40E-13	■	ENSG00000235865	GSN-AS1	-0,93	5,39E-09	8,44E-08
■	ENSG00000116514	RNF19B	1,21	1,08E-12	2,94E-11	■	ENSG00000106804	C5	-0,92	2,32E-05	1,77E-04
■	ENSG00000143390	RFX5	1,21	1,96E-16	8,26E-15	■	ENSG00000144136	SLC20A1	-0,92	6,00E-07	6,48E-06
■	ENSG00000105185	PDCD5	1,21	3,56E-49	1,39E-46	■	ENSG00000091879	ANGPT2	-0,91	1,42E-03	6,62E-03
■	ENSG00000198113	TOR4A	1,20	5,29E-05	3,73E-04	■	ENSG00000251562	MALAT1	-0,91	1,72E-20	1,10E-18
■	ENSG00000115159	GPD2	1,20	6,46E-23	5,30E-21	■	ENSG00000136449	MYCBPAP	-0,91	5,81E-04	3,08E-03
■	ENSG00000152952	PLOD2	1,20	3,58E-21	2,52E-19	■	ENSG00000225953	SATB2-AS1	-0,91	1,08E-03	5,25E-03
■	ENSG00000059915	PSD	1,19	1,61E-03	7,38E-03	■	ENSG00000006377	DLX6	-0,90	1,28E-03	6,06E-03
■	ENSG00000139192	TAPBPL	1,19	1,22E-11	2,89E-10	■	ENSG00000146021	KLHL3	-0,90	3,52E-05	2,59E-04
■	ENSG00000111912	NCOA7	1,19	1,68E-22	1,36E-20	■	ENSG00000186469	GNG2	-0,90	2,46E-04	1,46E-03
■	ENSG00000145555	MYO10	1,19	1,54E-28	1,95E-26	■	ENSG00000219438	TAFA5	-0,90	6,23E-04	3,27E-03
■	ENSG00000055163	CYFIP2	1,19	1,73E-07	2,09E-06	■	ENSG00000196460	RFX8	-0,90	9,63E-04	4,74E-03
■	ENSG00000110660	SLC35F2	1,19	1,43E-09	2,47E-08	■	ENSG00000125772	GPCPD1	-0,90	6,19E-14	2,00E-12
■	ENSG00000266208	AC080112.1	1,18	3,04E-05	2,27E-04	■	ENSG00000188266	HYKK	-0,90	1,29E-03	6,09E-03
■	ENSG00000136732	GYPC	1,18	6,93E-21	4,82E-19	■	ENSG00000182168	UNC5C	-0,90	9,46E-07	9,78E-06
■	ENSG00000157557	ETS2	1,18	3,75E-07	4,22E-06	■	ENSG00000106772	PRUNE2	-0,89	3,87E-05	2,83E-04
■	ENSG00000166387	PPFIBP2	1,17	6,74E-05	4,63E-04	■	ENSG00000249087	ZNF436-AS1	-0,89	1,22E-03	5,82E-03
■	ENSG00000103404	USP31	1,17	4,97E-30	7,35E-28	■	ENSG00000197776	KLHDC1	-0,89	3,33E-05	2,46E-04
■	ENSG00000198814	GK	1,16	3,37E-06	3,12E-05	■	ENSG00000136274	NACAD	-0,89	1,78E-09	3,01E-08
■	ENSG00000161011	SQSTM1	1,16	3,14E-09	5,10E-08	■	ENSG00000088280	ASAP3	-0,89	4,41E-27	4,97E-25
■	ENSG00000137563	GGH	1,16	8,80E-09	1,34E-07	■	ENSG00000241278	ENPP7P4	-0,89	5,85E-04	3,09E-03
■	ENSG00000164070	HSPA4L	1,15	1,65E-14	5,69E-13	■	ENSG000000116991	SIPA1L2	-0,89	4,36E-06	3,93E-05
■	ENSG00000276045	ORA1I	1,15	3,95E-09	6,30E-08	■	ENSG00000166343	MSS51	-0,88	3,08E-05	2,29E-04
■	ENSG00000135587	SMPD2	1,15	2,87E-07	3,31E-06	■	ENSG00000169184	MN1	-0,88	3,23E-08	4,50E-07
■	ENSG00000008513	ST3GAL1	1,15	8,67E-21	5,88E-19	■	ENSG00000253485	PCDHGA5	-0,88	1,24E-05	1,02E-04
■	ENSG00000138496	PARP9	1,14	1,56E-11	3,62E-10	■	ENSG00000091136	LAMB1	-0,87	7,76E-10	1,41E-08

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000110080	ST3GAL4	1,14	5,25E-19	2,86E-17	■	ENSG00000189050	RNFT1	-0,87	1,84E-05	1,45E-04
■	ENSG00000100918	REC8	1,14	1,54E-05	1,24E-04	■	ENSG00000100644	HIF1A	-0,87	1,24E-16	5,34E-15
■	ENSG00000119714	GPR68	1,13	3,73E-08	5,12E-07	■	ENSG00000164093	PITX2	-0,86	7,40E-07	7,87E-06
■	ENSG00000142583	SLC2A5	1,13	2,64E-05	1,99E-04	■	ENSG00000246596	AC139795.1	-0,86	3,17E-05	2,35E-04
■	ENSG00000177674	AGTRAP	1,13	1,80E-11	4,15E-10	■	ENSG00000272341	AL137003.2	-0,86	5,19E-04	2,79E-03
■	ENSG00000104312	RIPK2	1,13	1,17E-11	2,77E-10	■	ENSG00000137312	FLOT1	-0,86	1,12E-24	1,05E-22
■	ENSG00000179431	FJX1	1,13	1,40E-04	8,79E-04	■	ENSG00000069493	CLEC2D	-0,86	2,87E-05	2,14E-04
■	ENSG00000143387	CTSK	1,13	7,86E-15	2,83E-13	■	ENSG00000164506	STXBP5	-0,85	5,42E-18	2,73E-16
■	ENSG00000225614	ZNF469	1,13	2,60E-10	5,01E-09	■	ENSG00000176842	IRX5	-0,85	1,30E-06	1,31E-05
■	ENSG00000141682	PMAIP1	1,12	8,94E-04	4,44E-03	■	ENSG00000102804	TSC22D1	-0,85	3,22E-06	3,00E-05
■	ENSG00000140280	LYSMD2	1,12	3,36E-07	3,83E-06	■	ENSG00000168077	SCARA3	-0,85	2,87E-22	2,27E-20
■	ENSG00000185022	MAFF	1,12	8,84E-11	1,83E-09	■	ENSG00000198108	CHSY3	-0,85	6,86E-04	3,54E-03
■	ENSG00000133657	ATP13A3	1,12	6,81E-13	1,92E-11	■	ENSG00000176809	LRRC37A3	-0,85	2,64E-08	3,73E-07
■	ENSG00000212864	RNF208	1,12	2,42E-05	1,84E-04	■	ENSG00000203706	SERTAD4-AS1	-0,85	1,94E-03	8,63E-03
■	ENSG00000124508	BTN2A2	1,12	3,16E-19	1,76E-17	■	ENSG00000141338	ABCA8	-0,85	7,37E-08	9,52E-07
■	ENSG00000206195	DUXAP8	1,12	4,32E-19	2,39E-17	■	ENSG00000120693	SMAD9	-0,84	7,25E-05	4,94E-04
■	ENSG00000121060	TRIM25	1,12	9,74E-21	6,47E-19	■	ENSG00000151632	AKR1C2	-0,84	1,55E-03	7,13E-03
■	ENSG00000134259	NGF	1,11	1,20E-04	7,67E-04	■	ENSG00000204580	DDR1	-0,84	1,04E-11	2,48E-10
■	ENSG00000133805	AMPD3	1,11	9,17E-07	9,54E-06	■	ENSG00000106415	GLCCI1	-0,84	1,35E-04	8,52E-04
■	ENSG00000242960	FTH1P23	1,11	1,98E-05	1,55E-04	■	ENSG00000138193	PLCE1	-0,84	2,31E-05	1,77E-04
■	ENSG00000123975	CKS2	1,11	2,15E-04	1,30E-03	■	ENSG00000125864	BFSP1	-0,84	3,93E-04	2,19E-03
■	ENSG00000157111	TMEM171	1,11	2,05E-04	1,24E-03	■	ENSG00000141401	IMPA2	-0,84	2,58E-04	1,53E-03
■	ENSG00000164877	MICALL2	1,11	1,14E-29	1,63E-27	■	ENSG00000103021	CCDC113	-0,83	1,20E-05	9,92E-05
■	ENSG00000162144	CYB561A3	1,11	1,91E-11	4,39E-10	■	ENSG00000120837	NFYB	-0,83	8,14E-05	5,46E-04
■	ENSG00000108797	CNTNAP1	1,11	7,62E-12	1,85E-10	■	ENSG00000153291	SLC25A27	-0,83	8,26E-04	4,15E-03
■	ENSG00000095203	EPB4114B	1,10	2,45E-05	1,86E-04	■	ENSG00000198838	RYR3	-0,83	4,96E-04	2,68E-03
■	ENSG00000073060	SCARB1	1,10	9,60E-08	1,21E-06	■	ENSG00000099256	PRTFDC1	-0,83	6,73E-04	3,49E-03
■	ENSG00000129028	THAP10	1,10	5,43E-05	3,83E-04	■	ENSG00000176222	ZNF404	-0,82	5,85E-04	3,09E-03
■	ENSG00000079931	MOXD1	1,10	6,36E-04	3,32E-03	■	ENSG00000106992	AK1	-0,82	3,10E-06	2,89E-05
■	ENSG00000157600	TMEM164	1,10	1,35E-09	2,33E-08	■	ENSG00000214425	LRRC37A4P	-0,82	2,91E-04	1,70E-03
■	ENSG00000153162	BMP6	1,09	4,77E-04	2,58E-03	■	ENSG00000131389	SLC6A6	-0,82	1,51E-06	1,50E-05
■	ENSG00000056558	TRAF1	1,09	6,90E-06	5,98E-05	■	ENSG00000185551	NR2F2	-0,82	8,39E-15	2,98E-13
■	ENSG00000176697	BDNF	1,08	2,45E-13	7,31E-12	■	ENSG00000099725	PRKY	-0,82	1,59E-06	1,58E-05
■	ENSG00000113739	STC2	1,08	1,19E-11	2,82E-10	■	ENSG00000276600	RAB7B	-0,82	6,07E-05	4,22E-04
■	ENSG00000226312	CFLAR-AS1	1,08	3,83E-10	7,27E-09	■	ENSG00000167549	CORO6	-0,82	4,16E-04	2,30E-03
■	ENSG00000230453	ANKRD18B	1,08	1,13E-03	5,46E-03	■	ENSG00000079156	OSBPL6	-0,82	1,75E-03	7,90E-03
■	ENSG00000235531	MSC-AS1	1,07	2,63E-36	5,54E-34	■	ENSG00000120885	CLU	-0,82	2,08E-03	9,18E-03
■	ENSG00000164109	MAD2L1	1,07	1,03E-03	5,03E-03	■	ENSG00000118690	ARMC2	-0,82	8,17E-06	6,99E-05
■	ENSG00000100401	RANGAP1	1,06	1,34E-25	1,34E-23	■	ENSG00000197256	KANK2	-0,82	1,92E-21	1,39E-19
■	ENSG00000136052	SLC41A2	1,06	7,14E-12	1,75E-10	■	ENSG00000007933	FMO3	-0,82	2,76E-05	2,07E-04
■	ENSG00000041982	TNC	1,06	4,80E-09	7,59E-08	■	ENSG00000158079	PTPDC1	-0,81	1,17E-10	2,38E-09
■	ENSG00000102057	KCND1	1,06	7,61E-09	1,17E-07	■	ENSG00000240764	PCDHGC5	-0,81	5,95E-05	4,15E-04
■	ENSG00000152229	PSTPIP2	1,05	5,97E-07	6,44E-06	■	ENSG00000228649	SNHG26	-0,81	3,01E-04	1,74E-03
■	ENSG00000077092	RARB	1,04	6,44E-06	5,61E-05	■	ENSG00000151413	NUBPL	-0,81	4,35E-07	4,83E-06
■	ENSG00000179862	CITED4	1,04	3,00E-04	1,74E-03	■	ENSG00000042493	CAPG	-0,81	6,40E-10	1,17E-08
■	ENSG00000087258	GNAO1	1,04	8,88E-04	4,42E-03	■	ENSG00000214174	AMZ2P1	-0,81	6,96E-04	3,58E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000169715	MT1E	1,04	2,80E-08	3,93E-07	■	ENSG00000159674	SPON2	-0,81	5,16E-04	2,77E-03
■	ENSG00000243650	RN7SL834P	1,03	1,77E-04	1,09E-03	■	ENSG00000136383	ALPK3	-0,81	1,95E-03	8,69E-03
■	ENSG00000244306	DUXAP10	1,03	1,95E-15	7,55E-14	■	ENSG00000066468	FGFR2	-0,81	6,76E-06	5,88E-05
■	ENSG00000177409	SAMD9L	1,03	3,33E-14	1,10E-12	■	ENSG00000089225	TBX5	-0,80	2,30E-03	9,99E-03
■	ENSG00000204209	DAXX	1,03	1,09E-17	5,27E-16	■	ENSG00000185495	AC138393.1	-0,80	4,74E-04	2,57E-03
■	ENSG00000159128	IFNGR2	1,03	6,89E-30	1,01E-27	■	ENSG00000158321	AUTS2	-0,80	1,97E-15	7,61E-14
■	ENSG00000162777	DENND2D	1,03	4,97E-04	2,68E-03	■	ENSG00000175984	DENND2C	-0,80	8,87E-06	7,50E-05
■	ENSG00000123609	NMI	1,03	4,73E-12	1,20E-10	■	ENSG00000257354	AC048341.1	-0,80	1,32E-07	1,64E-06
■	ENSG00000099284	H2AFY2	1,03	3,22E-14	1,07E-12	■	ENSG00000245694	CRNDE	-0,80	4,74E-07	5,21E-06
■	ENSG00000163814	CDCP1	1,02	9,97E-08	1,26E-06	■	ENSG00000066629	EML1	-0,80	1,34E-08	1,98E-07
■	ENSG00000115828	QPCT	1,02	1,21E-06	1,23E-05	■	ENSG00000236390	AC092800.1	-0,80	1,99E-03	8,84E-03
■	ENSG00000117461	PIK3R3	1,01	3,89E-04	2,18E-03	■	ENSG00000115380	EFEMP1	-0,79	2,02E-03	8,94E-03
■	ENSG00000273007	AC021205.3	1,01	3,96E-06	3,61E-05	■	ENSG00000101955	SRPX	-0,79	1,82E-10	3,59E-09
■	ENSG00000138166	DUSP5	1,00	9,09E-05	6,01E-04	■	ENSG00000276710	CSPG4P10	-0,79	1,59E-03	7,28E-03
■	ENSG00000174130	TLR6	1,00	4,35E-04	2,39E-03	■	ENSG00000109458	GAB1	-0,79	2,25E-10	4,39E-09
■	ENSG00000185947	ZNF267	0,99	6,80E-17	2,98E-15	■	ENSG00000215861	AC245297.1	-0,79	1,03E-03	5,01E-03
■	ENSG00000185112	FAM43A	0,99	5,00E-05	3,56E-04	■	ENSG00000197258	EIF4BP6	-0,79	1,43E-03	6,70E-03
■	ENSG00000167987	VPS37C	0,99	1,62E-15	6,31E-14	■	ENSG00000109680	TBC1D19	-0,79	2,47E-06	2,34E-05
■	ENSG00000162618	ADGRL4	0,99	6,97E-06	6,04E-05	■	ENSG00000137857	DUOX1	-0,78	3,91E-04	2,18E-03
■	ENSG00000197536	C5orf56	0,99	3,43E-08	4,73E-07	■	ENSG00000169629	RGPD8	-0,78	1,74E-04	1,08E-03
■	ENSG00000246430	LINC00968	0,98	8,34E-05	5,58E-04	■	ENSG00000132688	NES	-0,78	5,23E-06	4,64E-05
■	ENSG00000246705	H2AFJ	0,98	1,45E-13	4,45E-12	■	ENSG00000136982	DSCC1	-0,78	1,18E-03	5,68E-03
■	ENSG00000204264	PSMB8	0,98	2,07E-08	2,98E-07	■	ENSG00000280143	AP000892.4	-0,78	3,12E-05	2,32E-04
■	ENSG00000144554	FANCD2	0,98	1,03E-03	5,02E-03	■	ENSG00000129009	ISLR	-0,78	4,92E-08	6,61E-07
■	ENSG00000264230	ANXA8L1	0,98	4,58E-04	2,50E-03	■	ENSG00000114923	SLC4A3	-0,78	4,11E-10	7,76E-09
■	ENSG00000117228	GBP1	0,98	3,67E-11	8,14E-10	■	ENSG00000136161	RCBTB2	-0,78	7,66E-06	6,58E-05
■	ENSG00000160285	LSS	0,97	7,97E-18	3,90E-16	■	ENSG00000144645	OSBPL10	-0,77	1,13E-13	3,51E-12
■	ENSG00000183696	UPP1	0,97	1,51E-03	6,97E-03	■	ENSG00000168056	LTBP3	-0,77	2,45E-22	1,95E-20
■	ENSG00000160050	CCDC28B	0,97	5,97E-07	6,44E-06	■	ENSG00000121671	CRY2	-0,77	3,37E-11	7,54E-10
■	ENSG00000157510	AFAP1L1	0,97	8,10E-06	6,93E-05	■	ENSG00000178662	CSRNP3	-0,77	1,29E-03	6,11E-03
■	ENSG00000126785	RHOJ	0,97	1,76E-05	1,40E-04	■	ENSG00000185842	DNAH14	-0,77	1,48E-06	1,47E-05
■	ENSG00000110218	PANX1	0,97	1,40E-15	5,46E-14	■	ENSG00000148737	TCF7L2	-0,77	1,11E-14	3,92E-13
■	ENSG00000182325	FBXL6	0,97	7,70E-07	8,13E-06	■	ENSG00000247708	STX18-AS1	-0,77	4,41E-04	2,41E-03
■	ENSG00000183722	LHFPL6	0,97	2,57E-13	7,65E-12	■	ENSG00000106624	AEBP1	-0,76	5,95E-05	4,15E-04
■	ENSG00000123240	OPTN	0,96	1,43E-16	6,12E-15	■	ENSG00000104427	ZC2HC1A	-0,76	1,25E-11	2,96E-10
■	ENSG00000115604	IL18R1	0,96	2,67E-04	1,57E-03	■	ENSG00000229852	AC019205.1	-0,76	6,04E-05	4,20E-04
■	ENSG00000166949	SMAD3	0,96	2,75E-18	1,42E-16	■	ENSG00000125868	DSTN	-0,76	1,52E-08	2,23E-07
■	ENSG00000165304	MELK	0,96	1,08E-03	5,22E-03	■	ENSG00000135407	AVIL	-0,76	7,71E-05	5,20E-04
■	ENSG00000280109	PLAC4	0,96	1,92E-05	1,50E-04	■	ENSG00000186310	NAP1L3	-0,76	3,98E-04	2,22E-03
■	ENSG00000067066	SP100	0,96	3,52E-27	4,04E-25	■	ENSG00000122863	CHST3	-0,76	4,10E-13	1,19E-11
■	ENSG00000156463	SH3RF2	0,96	7,08E-05	4,82E-04	■	ENSG00000253767	PCDHGA8	-0,75	4,11E-04	2,28E-03
■	ENSG00000261971	MMP25-AS1	0,96	1,10E-05	9,08E-05	■	ENSG00000173848	NET1	-0,75	8,21E-09	1,25E-07
■	ENSG00000026950	BTN3A1	0,96	7,93E-10	1,44E-08	■	ENSG00000169047	IRS1	-0,75	1,08E-04	6,96E-04
■	ENSG00000124635	HIST1H2BJ	0,95	1,53E-03	7,05E-03	■	ENSG00000119408	NEK6	-0,75	3,81E-20	2,32E-18
■	ENSG00000146648	EGFR	0,95	6,96E-10	1,27E-08	■	ENSG00000165124	SVEP1	-0,75	7,56E-05	5,11E-04
■	ENSG00000188549	CCDC9B	0,95	4,46E-16	1,81E-14	■	ENSG00000165714	BORCS5	-0,75	2,73E-06	2,58E-05

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000168675	LDLRAD4	0,95	5,25E-04	2,82E-03	■	ENSG00000135622	SEMA4F	-0,75	4,36E-04	2,40E-03
■	ENSG00000122729	ACO1	0,95	1,73E-10	3,45E-09	■	ENSG00000067836	ROGDI	-0,74	3,63E-05	2,66E-04
■	ENSG00000240032	LNCSSLR	0,95	3,85E-07	4,31E-06	■	ENSG00000269821	KCNQ1OT1	-0,74	4,63E-07	5,11E-06
■	ENSG00000184584	TMEM173	0,94	2,69E-10	5,15E-09	■	ENSG00000169083	AR	-0,74	1,49E-04	9,32E-04
■	ENSG00000261051	AC107021.2	0,94	6,63E-09	1,02E-07	■	ENSG00000247081	BAALC-AS1	-0,74	9,54E-04	4,70E-03
■	ENSG00000113583	CSorf15	0,94	1,17E-18	6,20E-17	■	ENSG00000138738	PRDM5	-0,74	1,26E-12	3,44E-11
■	ENSG00000277075	HIST1H2AE	0,94	2,84E-04	1,66E-03	■	ENSG00000170017	ALCAM	-0,73	3,05E-08	4,25E-07
■	ENSG0000017483	SLC38A5	0,94	7,26E-07	7,74E-06	■	ENSG00000105290	APLP1	-0,73	5,34E-08	7,11E-07
■	ENSG00000122862	SRGN	0,94	2,23E-21	1,61E-19	■	ENSG00000197044	ZNF441	-0,73	2,23E-05	1,71E-04
■	ENSG00000163389	POGLUT1	0,93	9,17E-14	2,90E-12	■	ENSG00000087253	LPCAT2	-0,73	7,10E-10	1,30E-08
■	ENSG00000104450	SPAG1	0,93	1,42E-03	6,62E-03	■	ENSG00000261934	PCDHGA9	-0,73	1,47E-03	6,85E-03
■	ENSG00000243415	AC107021.1	0,93	6,83E-08	8,91E-07	■	ENSG00000187244	BCAM	-0,73	4,56E-07	5,03E-06
■	ENSG00000176890	TYMS	0,93	1,29E-04	8,17E-04	■	ENSG00000261609	GAN	-0,73	6,65E-05	4,58E-04
■	ENSG00000138190	EXOC6	0,93	6,26E-05	4,34E-04	■	ENSG00000151917	BEND6	-0,73	9,74E-06	8,17E-05
■	ENSG00000140859	KIFC3	0,93	1,75E-14	6,01E-13	■	ENSG00000162931	TRIM17	-0,73	1,88E-05	1,48E-04
■	ENSG00000134954	ETS1	0,93	1,16E-20	7,64E-19	■	ENSG00000171604	CXXC5	-0,72	2,74E-38	6,61E-36
■	ENSG00000260025	CRIM1-DT	0,93	1,77E-03	8,01E-03	■	ENSG00000170364	SETMAR	-0,72	7,41E-07	7,87E-06
■	ENSG00000149798	CDC42EP2	0,93	8,75E-09	1,33E-07	■	ENSG00000135931	ARMC9	-0,72	7,72E-07	8,14E-06
■	ENSG00000166503	HDGFL3	0,92	1,18E-21	8,77E-20	■	ENSG00000130787	HIP1R	-0,72	6,69E-05	4,59E-04
■	ENSG00000124226	RNF114	0,92	2,13E-14	7,26E-13	■	ENSG00000188042	ARL4C	-0,72	3,54E-04	2,01E-03
■	ENSG00000188112	C6orf132	0,92	7,66E-07	8,10E-06	■	ENSG00000197763	TXNRD3	-0,72	7,54E-06	6,48E-05
■	ENSG00000182179	UBA7	0,92	1,63E-14	5,65E-13	■	ENSG00000142733	MAP3K6	-0,72	1,25E-08	1,85E-07
■	ENSG00000182957	SPATA13	0,91	1,68E-06	1,65E-05	■	ENSG00000152620	NADK2	-0,71	2,47E-07	2,90E-06
■	ENSG00000138685	FGF2	0,91	1,07E-24	1,01E-22	■	ENSG00000006757	PNPLA4	-0,71	3,03E-04	1,75E-03
■	ENSG00000149201	CCDC81	0,91	7,53E-04	3,84E-03	■	ENSG00000133142	TCEAL4	-0,71	4,46E-11	9,75E-10
■	ENSG00000197467	COL13A1	0,91	1,90E-03	8,49E-03	■	ENSG00000112320	SOBP	-0,71	8,59E-05	5,72E-04
■	ENSG00000175155	YPEL2	0,91	8,99E-12	2,17E-10	■	ENSG00000122481	RWDD3	-0,71	2,14E-04	1,29E-03
■	ENSG00000164674	SYTL3	0,91	4,02E-05	2,92E-04	■	ENSG00000198189	HSD17B11	-0,71	5,12E-06	4,56E-05
■	ENSG00000176845	METRNL	0,91	4,94E-08	6,62E-07	■	ENSG00000049769	PPP1R3F	-0,71	3,46E-05	2,55E-04
■	ENSG00000072274	TFRC	0,90	1,57E-08	2,30E-07	■	ENSG00000245532	NEAT1	-0,71	1,84E-05	1,45E-04
■	ENSG00000134516	DOCK2	0,90	3,63E-04	2,05E-03	■	ENSG00000197429	IPP	-0,71	3,24E-06	3,01E-05
■	ENSG00000100647	SUSD6	0,90	4,84E-16	1,95E-14	■	ENSG00000137103	TMEM8B	-0,71	1,28E-07	1,59E-06
■	ENSG00000149948	HMG2	0,90	4,41E-07	4,89E-06	■	ENSG00000138606	SHF	-0,71	2,55E-05	1,93E-04
■	ENSG00000154721	JAM2	0,90	1,30E-05	1,06E-04	■	ENSG00000169515	CCDC8	-0,71	1,18E-03	5,67E-03
■	ENSG00000100092	SH3BP1	0,90	2,55E-07	2,98E-06	■	ENSG00000112773	TENT5A	-0,71	1,56E-05	1,25E-04
■	ENSG00000134352	IL6ST	0,90	2,09E-16	8,78E-15	■	ENSG00000170921	TANC2	-0,71	1,94E-17	9,16E-16
■	ENSG00000108179	PIPF	0,89	1,15E-13	3,56E-12	■	ENSG00000187091	PLCD1	-0,71	2,52E-07	2,95E-06
■	ENSG00000172575	RASGRP1	0,89	1,74E-04	1,08E-03	■	ENSG00000169018	FEM1B	-0,70	2,36E-06	2,25E-05
■	ENSG00000141664	ZCCHC2	0,89	4,86E-05	3,47E-04	■	ENSG00000087301	TXNDC16	-0,70	7,06E-04	3,62E-03
■	ENSG00000243753	HLA-L	0,89	2,78E-06	2,62E-05	■	ENSG00000072422	RHOBTB1	-0,70	5,70E-09	8,86E-08
■	ENSG00000137767	SQOR	0,89	7,68E-04	3,90E-03	■	ENSG00000232593	KANTR	-0,70	5,33E-04	2,85E-03
■	ENSG00000120158	RCL1	0,88	1,59E-05	1,27E-04	■	ENSG00000237238	BMS1P10	-0,70	2,29E-03	9,98E-03
■	ENSG00000083799	CYLD	0,88	7,65E-22	5,88E-20	■	ENSG00000116885	OSCP1	-0,70	7,46E-05	5,05E-04
■	ENSG00000103642	LACTB	0,88	5,71E-15	2,10E-13	■	ENSG00000161281	COX7A1	-0,70	1,25E-03	5,95E-03
■	ENSG00000168404	MLKL	0,88	8,42E-08	1,08E-06	■	ENSG00000073605	GSDMB	-0,69	4,20E-05	3,05E-04
■	ENSG00000104177	MYEF2	0,88	2,80E-05	2,10E-04	■	ENSG00000130147	SH3BP4	-0,69	1,95E-17	9,18E-16

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG0000003400	CASP10	0,88	1,13E-04	7,24E-04	■	ENSG00000120075	HOXB5	-0,69	2,28E-03	9,95E-03
■	ENSG00000145685	LHFPL2	0,88	6,38E-08	8,36E-07	■	ENSG00000166002	SMCO4	-0,69	9,72E-04	4,78E-03
■	ENSG00000164430	CGAS	0,87	4,14E-05	3,00E-04	■	ENSG00000123384	LRP1	-0,69	8,86E-13	2,45E-11
■	ENSG00000235770	LINC00607	0,87	2,54E-04	1,51E-03	■	ENSG00000279253	AL121753.2	-0,69	1,70E-03	7,72E-03
■	ENSG00000100908	EMC9	0,87	1,47E-03	6,85E-03	■	ENSG00000152763	WDR78	-0,69	1,39E-05	1,13E-04
■	ENSG00000214944	ARHGGEF28	0,87	4,97E-15	1,84E-13	■	ENSG00000205643	CDPF1	-0,69	1,50E-03	6,97E-03
■	ENSG00000166562	SEC11C	0,87	1,29E-09	2,24E-08	■	ENSG00000253910	PCDHGB2	-0,69	2,92E-05	2,18E-04
■	ENSG00000177971	IMP3	0,87	8,70E-06	7,38E-05	■	ENSG00000019549	SNAI2	-0,69	2,95E-08	4,13E-07
■	ENSG00000142961	MOB3C	0,87	7,19E-13	2,01E-11	■	ENSG00000173917	HOXB2	-0,68	2,70E-09	4,44E-08
■	ENSG00000181751	C5orf30	0,87	4,48E-06	4,03E-05	■	ENSG00000163596	ICA1L	-0,68	4,29E-04	2,36E-03
■	ENSG00000145779	TNFAIP8	0,86	1,79E-08	2,59E-07	■	ENSG00000274180	NATD1	-0,68	4,01E-06	3,65E-05
■	ENSG00000130813	SHFL	0,86	9,92E-09	1,50E-07	■	ENSG00000253305	PCDHGB6	-0,68	3,84E-04	2,16E-03
■	ENSG00000122515	ZMIZ2	0,86	5,54E-19	3,01E-17	■	ENSG00000156103	MMP16	-0,68	4,06E-04	2,26E-03
■	ENSG00000077238	IL4R	0,86	2,66E-08	3,75E-07	■	ENSG00000130635	COL5A1	-0,68	3,08E-07	3,54E-06
■	ENSG00000259583	AC015712.2	0,86	7,06E-05	4,81E-04	■	ENSG00000189171	S100A13	-0,68	2,91E-16	1,20E-14
■	ENSG00000100100	PIK3IP1	0,86	4,71E-06	4,23E-05	■	ENSG00000106780	MEGF9	-0,68	1,93E-07	2,31E-06
■	ENSG00000131669	NINJ1	0,86	8,42E-08	1,08E-06	■	ENSG00000134343	ANO3	-0,68	2,17E-03	9,51E-03
■	ENSG00000113580	NR3C1	0,85	1,09E-15	4,27E-14	■	ENSG00000169255	B3GALNT1	-0,68	7,48E-05	5,06E-04
■	ENSG00000079102	RUNX1T1	0,85	1,46E-03	6,83E-03	■	ENSG00000183160	TMEM119	-0,68	2,34E-04	1,40E-03
■	ENSG00000253276	CCDC71L	0,85	1,76E-11	4,05E-10	■	ENSG00000160145	KALRN	-0,67	1,64E-09	2,79E-08
■	ENSG00000232855	AF165147.1	0,85	1,08E-03	5,26E-03	■	ENSG00000242193	CRYZL2P	-0,67	1,01E-03	4,93E-03
■	ENSG00000136147	PHF11	0,85	7,77E-19	4,18E-17	■	ENSG00000185201	IHTM2	-0,67	8,42E-05	5,62E-04
■	ENSG00000103335	PIEZO1	0,84	1,39E-13	4,27E-12	■	ENSG00000074181	NOTCH3	-0,67	1,20E-07	1,49E-06
■	ENSG00000181649	PHLDA2	0,84	1,38E-03	6,47E-03	■	ENSG00000166444	ST5	-0,67	2,22E-08	3,17E-07
■	ENSG00000160710	ADAR	0,84	3,75E-26	4,05E-24	■	ENSG00000125945	ZNF436	-0,67	9,50E-05	6,23E-04
■	ENSG00000157873	TNFRSF14	0,84	3,87E-06	3,53E-05	■	ENSG00000109944	JHY	-0,66	8,20E-07	8,61E-06
■	ENSG00000100376	FAM118A	0,84	1,20E-10	2,45E-09	■	ENSG00000104894	CD37	-0,66	1,75E-03	7,91E-03
■	ENSG00000117479	SLC19A2	0,84	1,22E-05	1,00E-04	■	ENSG00000104863	LIN7B	-0,66	9,65E-04	4,75E-03
■	ENSG00000182481	KPNA2	0,84	6,33E-06	5,54E-05	■	ENSG00000121989	ACVR2A	-0,66	5,55E-08	7,37E-07
■	ENSG00000158023	WDR66	0,84	7,78E-05	5,24E-04	■	ENSG00000004399	PLXND1	-0,66	9,19E-06	7,74E-05
■	ENSG00000197965	MPZL1	0,84	1,17E-18	6,20E-17	■	ENSG000000091490	SEL1L3	-0,66	9,36E-09	1,42E-07
■	ENSG00000196371	FUT4	0,84	2,60E-08	3,68E-07	■	ENSG00000230373	GOLGA6L5P	-0,66	4,63E-05	3,32E-04
■	ENSG00000073464	CLCN4	0,84	8,56E-04	4,28E-03	■	ENSG00000105996	HOXA2	-0,66	1,92E-04	1,18E-03
■	ENSG00000128590	DNAJB9	0,84	4,10E-09	6,52E-08	■	ENSG00000138587	MNS1	-0,65	1,11E-04	7,17E-04
■	ENSG00000135083	CCNJL	0,83	1,92E-03	8,55E-03	■	ENSG00000127946	HIP1	-0,65	8,17E-12	1,98E-10
■	ENSG00000119139	TJP2	0,83	6,34E-06	5,54E-05	■	ENSG00000113391	FAM172A	-0,65	7,62E-16	3,02E-14
■	ENSG00000108395	TRIM37	0,83	8,11E-28	9,62E-26	■	ENSG00000116285	ERRF1	-0,65	1,12E-06	1,14E-05
■	ENSG00000077044	DGKD	0,83	8,72E-13	2,41E-11	■	ENSG00000105696	TMEM59L	-0,65	8,37E-04	4,20E-03
■	ENSG00000161791	FMNL3	0,83	2,95E-18	1,51E-16	■	ENSG00000278864	AC055811.4	-0,65	1,67E-04	1,04E-03
■	ENSG00000139146	SINHCAF	0,83	2,07E-09	3,46E-08	■	ENSG00000197857	ZNF44	-0,65	1,76E-05	1,40E-04
■	ENSG00000141384	TAF4B	0,83	5,95E-04	3,13E-03	■	ENSG00000137502	RAB30	-0,65	4,97E-11	1,08E-09
■	ENSG00000225210	DUXAP9	0,83	2,66E-04	1,57E-03	■	ENSG00000106006	HOXA6	-0,64	1,24E-03	5,91E-03
■	ENSG00000167100	SAMD14	0,83	2,60E-06	2,46E-05	■	ENSG00000185261	KIAA0825	-0,64	6,16E-04	3,23E-03
■	ENSG00000162924	REL	0,83	3,29E-07	3,76E-06	■	ENSG00000253846	PCDHGA10	-0,64	1,09E-13	3,41E-12
■	ENSG00000141510	TP53	0,82	3,00E-17	1,40E-15	■	ENSG00000279192	PWAR5	-0,64	3,23E-04	1,85E-03
■	ENSG00000205413	SAMD9	0,82	5,12E-05	3,63E-04	■	ENSG00000188227	ZNF793	-0,64	4,30E-04	2,37E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000180992	MRPL14	0,82	2,81E-06	2,65E-05	ENSG00000144681	STAC	-0,64	3,03E-05	2,26E-04
ENSG00000026103	FAS	0,82	5,15E-09	8,11E-08	ENSG00000182871	COL18A1	-0,64	1,82E-04	1,12E-03
ENSG00000117226	GBP3	0,82	9,25E-14	2,91E-12	ENSG00000165185	KIAA1958	-0,64	1,63E-03	7,44E-03
ENSG00000112763	BTN2A1	0,82	3,13E-14	1,04E-12	ENSG00000175879	HOXD8	-0,64	1,20E-03	5,77E-03
ENSG00000113811	SELENOK	0,82	4,48E-10	8,39E-09	ENSG000000242732	RTL5	-0,64	2,12E-05	1,64E-04
ENSG00000132109	TRIM21	0,82	1,50E-11	3,52E-10	ENSG00000102078	SLC25A14	-0,64	2,72E-04	1,60E-03
ENSG00000103550	KNOP1	0,81	2,12E-13	6,38E-12	ENSG000000114770	ABCC5	-0,63	2,80E-07	3,24E-06
ENSG00000224531	SMIM13	0,81	4,23E-08	5,77E-07	ENSG00000196405	EVL	-0,63	3,85E-10	7,30E-09
ENSG00000166401	SERPINB8	0,81	3,54E-06	3,25E-05	ENSG00000197757	HOXC6	-0,63	1,53E-11	3,56E-10
ENSG00000198832	SELENOM	0,81	4,95E-26	5,22E-24	ENSG00000102265	TIMP1	-0,63	3,04E-05	2,26E-04
ENSG00000162783	IER5	0,81	5,82E-12	1,46E-10	ENSG00000172292	CERS6	-0,63	1,11E-06	1,14E-05
ENSG00000108679	LGALS3BP	0,81	2,46E-17	1,15E-15	ENSG000000223547	ZNF844	-0,63	1,05E-05	8,74E-05
ENSG00000137331	IER3	0,80	9,13E-08	1,16E-06	ENSG00000018408	WWTR1	-0,63	3,03E-10	5,79E-09
ENSG00000073111	MCM2	0,80	3,26E-05	2,42E-04	ENSG00000164574	GALNT10	-0,63	3,36E-04	1,91E-03
ENSG00000146859	TMEM140	0,79	3,26E-04	1,87E-03	ENSG00000196605	ZNF846	-0,63	5,35E-07	5,82E-06
ENSG00000136367	ZFHX2	0,79	3,89E-06	3,55E-05	ENSG00000161714	PLCD3	-0,62	1,82E-06	1,78E-05
ENSG00000126457	PRMT1	0,79	9,45E-22	7,10E-20	ENSG00000134531	EMP1	-0,62	2,03E-05	1,58E-04
ENSG00000011132	APBA3	0,79	1,40E-07	1,71E-06	ENSG00000126005	MMP24OS	-0,62	8,98E-10	1,61E-08
ENSG00000147202	DIAPH2	0,79	1,77E-16	7,53E-15	ENSG00000117122	MFAP2	-0,62	4,66E-05	3,34E-04
ENSG00000105810	CDK6	0,79	5,95E-11	1,27E-09	ENSG00000176454	LPCAT4	-0,62	7,49E-06	6,44E-05
ENSG00000178719	GRINA	0,79	1,82E-20	1,16E-18	ENSG00000113790	EHHADH	-0,62	1,48E-03	6,85E-03
ENSG00000134107	BHLHE40	0,79	8,49E-06	7,23E-05	ENSG00000184465	WDR27	-0,62	2,23E-04	1,34E-03
ENSG00000162433	AK4	0,79	4,40E-09	6,97E-08	ENSG00000008441	NFIX	-0,62	8,36E-15	2,98E-13
ENSG00000197818	SLC9A8	0,78	1,73E-08	2,51E-07	ENSG00000126603	GLIS2	-0,62	1,38E-03	6,49E-03
ENSG00000185904	LINC00839	0,78	3,74E-07	4,21E-06	ENSG00000146350	TBC1D32	-0,62	1,71E-06	1,68E-05
ENSG00000085982	USP40	0,78	2,14E-10	4,19E-09	ENSG00000138172	CALHM2	-0,62	1,02E-08	1,53E-07
ENSG00000136158	SPRY2	0,78	4,81E-05	3,44E-04	ENSG00000140937	CDH11	-0,61	1,78E-07	2,15E-06
ENSG00000188211	NCR3LG1	0,77	1,44E-08	2,12E-07	ENSG00000138794	CASP6	-0,61	3,58E-04	2,03E-03
ENSG00000124201	ZNFX1	0,77	3,67E-22	2,89E-20	ENSG00000249042	AC008771.1	-0,61	2,30E-03	9,99E-03
ENSG00000150630	VEGFC	0,77	8,70E-10	1,57E-08	ENSG00000186446	ZNF501	-0,61	2,21E-03	9,69E-03
ENSG00000213024	NUP62	0,77	1,23E-17	5,91E-16	ENSG00000151687	ANKAR	-0,61	1,67E-04	1,04E-03
ENSG00000147324	MFHAS1	0,77	1,70E-09	2,87E-08	ENSG00000105329	TGFB1	-0,61	1,48E-07	1,81E-06
ENSG00000125637	PSD4	0,76	8,75E-04	4,37E-03	ENSG00000198157	HMGNS	-0,61	1,34E-03	6,32E-03
ENSG00000187630	DHRS4L2	0,76	9,82E-06	8,23E-05	ENSG00000182492	BGN	-0,61	1,81E-04	1,11E-03
ENSG00000077782	FGFR1	0,76	2,36E-10	4,57E-09	ENSG00000127418	FGFRL1	-0,61	1,55E-07	1,89E-06
ENSG00000136869	TLR4	0,76	2,56E-06	2,43E-05	ENSG00000177096	PHETA2	-0,61	8,62E-05	5,73E-04
ENSG00000236581	STARD13-AS	0,76	2,18E-03	9,55E-03	ENSG00000235437	LINC01278	-0,60	6,87E-08	8,96E-07
ENSG00000134198	TSPAN2	0,76	1,79E-03	8,07E-03	ENSG00000243335	KCTD7	-0,60	1,07E-04	6,95E-04
ENSG00000179604	CDC42EP4	0,76	6,43E-05	4,43E-04	ENSG00000116157	GPX7	-0,60	2,58E-06	2,44E-05
ENSG00000166347	CYB5A	0,76	9,48E-10	1,69E-08	ENSG00000049246	PER3	-0,60	5,20E-06	4,62E-05
ENSG00000133121	STARD13	0,75	5,18E-13	1,48E-11	ENSG00000189136	UBE2Q2P1	-0,60	8,45E-06	7,20E-05
ENSG00000080819	CPOX	0,75	4,97E-08	6,65E-07	ENSG00000154240	CEP112	-0,60	5,03E-05	3,57E-04
ENSG00000136997	MYC	0,75	7,67E-08	9,88E-07	ENSG00000188171	ZNF626	-0,60	1,87E-04	1,15E-03
ENSG00000136824	SMC2	0,75	1,43E-08	2,11E-07	ENSG00000164066	INTU	-0,59	1,38E-04	8,68E-04
ENSG00000245573	BDNF-AS	0,75	6,97E-04	3,58E-03	ENSG00000271147	ARMCX5-GPRASP2	-0,59	2,79E-04	1,63E-03
ENSG00000105738	SIPA1L3	0,75	1,87E-25	1,84E-23	ENSG00000104728	ARHGEF10	-0,59	2,18E-03	9,56E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000166889	PATL1	0,75	1,35E-29	1,91E-27	■	ENSG00000087086	FTL	-0,59	3,62E-04	2,05E-03
■	ENSG00000114346	ECT2	0,74	4,37E-05	3,15E-04	■	ENSG00000198429	ZNF69	-0,59	5,42E-04	2,90E-03
■	ENSG00000112297	CRYBG1	0,74	1,04E-05	8,67E-05	■	ENSG00000128923	MINDY2	-0,59	4,00E-07	4,47E-06
■	ENSG00000158411	MITD1	0,74	1,35E-12	3,67E-11	■	ENSG00000157800	SLC37A3	-0,59	7,68E-07	8,11E-06
■	ENSG00000163064	EN1	0,74	2,78E-08	3,92E-07	■	ENSG00000164176	EDIL3	-0,59	5,82E-05	4,07E-04
■	ENSG0000012211	PRICKLE3	0,74	1,09E-07	1,37E-06	■	ENSG00000006576	PHTF2	-0,59	5,19E-09	8,15E-08
■	ENSG00000106588	PSMA2	0,74	2,33E-05	1,78E-04	■	ENSG00000254122	PCDHGB7	-0,58	1,78E-05	1,41E-04
■	ENSG00000169689	CENPX	0,73	2,69E-04	1,58E-03	■	ENSG00000136861	CDK5RAP2	-0,58	2,15E-15	8,22E-14
■	ENSG00000185880	TRIM69	0,73	1,57E-04	9,77E-04	■	ENSG00000166886	NAB2	-0,58	6,59E-07	7,07E-06
■	ENSG00000165195	PIGA	0,73	6,01E-05	4,19E-04	■	ENSG00000152818	UTRN	-0,58	5,00E-11	1,08E-09
■	ENSG00000116260	QSOX1	0,73	5,04E-25	4,86E-23	■	ENSG00000124813	RUNX2	-0,58	6,00E-04	3,16E-03
■	ENSG00000119865	CNRIP1	0,73	3,06E-09	5,00E-08	■	ENSG00000076555	ACACB	-0,58	9,67E-04	4,76E-03
■	ENSG00000104774	MAN2B1	0,73	5,80E-14	1,88E-12	■	ENSG00000168502	MTCL1	-0,58	2,03E-03	8,97E-03
■	ENSG00000167173	C15orf39	0,72	1,71E-06	1,68E-05	■	ENSG00000100852	ARHGAP5	-0,58	1,53E-11	3,57E-10
■	ENSG00000183765	CHEK2	0,72	3,48E-06	3,21E-05	■	ENSG00000196268	ZNF493	-0,58	1,14E-04	7,33E-04
■	ENSG00000120437	ACAT2	0,72	1,09E-04	7,05E-04	■	ENSG00000083123	BCKDHB	-0,58	6,94E-07	7,41E-06
■	ENSG00000178104	PDE4DIP	0,72	4,35E-10	8,17E-09	■	ENSG00000140526	ABHD2	-0,57	3,93E-05	2,87E-04
■	ENSG00000120539	MASTL	0,72	9,54E-06	8,01E-05	■	ENSG00000275342	PRAG1	-0,57	7,19E-04	3,68E-03
■	ENSG00000106546	AHR	0,72	4,47E-08	6,06E-07	■	ENSG00000171160	MORN4	-0,57	1,52E-03	7,04E-03
■	ENSG00000150938	CRIM1	0,72	3,11E-07	3,57E-06	■	ENSG00000198932	GPRASP1	-0,57	6,84E-04	3,53E-03
■	ENSG00000165060	FXN	0,72	8,54E-05	5,69E-04	■	ENSG00000262209	PCDHGB3	-0,57	1,53E-04	9,57E-04
■	ENSG00000110104	CCDC86	0,71	1,27E-06	1,27E-05	■	ENSG00000176293	ZNF135	-0,57	9,22E-05	6,08E-04
■	ENSG00000164402	SEPTIN8	0,71	3,10E-24	2,80E-22	■	ENSG00000107745	MICU1	-0,57	2,43E-11	5,54E-10
■	ENSG00000055332	EIF2AK2	0,71	3,45E-16	1,42E-14	■	ENSG00000175854	SWI5	-0,57	7,32E-07	7,80E-06
■	ENSG00000180611	MB21D2	0,71	1,19E-04	7,61E-04	■	ENSG00000172465	TCEAL1	-0,57	6,40E-05	4,42E-04
■	ENSG00000214022	REPIN1	0,71	1,58E-12	4,23E-11	■	ENSG00000198185	ZNF334	-0,57	8,32E-05	5,56E-04
■	ENSG00000100902	PSMA6	0,71	2,88E-08	4,04E-07	■	ENSG00000125375	DMAC2L	-0,56	3,14E-04	1,81E-03
■	ENSG00000105538	RASIP1	0,71	1,00E-04	6,52E-04	■	ENSG00000196507	TCEAL3	-0,56	6,34E-08	8,32E-07
■	ENSG00000132334	PTPRE	0,71	3,67E-04	2,07E-03	■	ENSG00000101400	SNTA1	-0,56	6,96E-05	4,76E-04
■	ENSG00000275131	AC241952.1	0,71	2,24E-06	2,15E-05	■	ENSG00000137507	LRRC32	-0,56	2,18E-05	1,68E-04
■	ENSG00000151388	ADAMTS12	0,71	2,02E-03	8,95E-03	■	ENSG00000090924	PLEKHG2	-0,56	5,28E-10	9,84E-09
■	ENSG00000111962	UST	0,71	2,00E-08	2,88E-07	■	ENSG00000167081	PBX3	-0,56	6,14E-07	6,61E-06
■	ENSG00000134851	TMEM165	0,71	4,76E-19	2,62E-17	■	ENSG00000110237	ARHGEF17	-0,56	3,07E-16	1,27E-14
■	ENSG00000106034	CPED1	0,70	3,21E-04	1,84E-03	■	ENSG00000139998	RAB15	-0,56	2,91E-04	1,69E-03
■	ENSG00000160193	WDR4	0,70	1,30E-04	8,26E-04	■	ENSG00000168938	PPIC	-0,56	1,77E-05	1,40E-04
■	ENSG00000134824	FADS2	0,70	3,79E-04	2,13E-03	■	ENSG00000113721	PDGFRB	-0,56	1,18E-12	3,21E-11
■	ENSG00000138756	BMP2K	0,70	1,98E-07	2,36E-06	■	ENSG00000182621	PLCB1	-0,56	3,88E-08	5,30E-07
■	ENSG00000197930	ERO1A	0,70	5,51E-09	8,60E-08	■	ENSG00000135749	PCNX2	-0,55	1,08E-07	1,35E-06
■	ENSG00000067057	PFKP	0,70	3,25E-11	7,31E-10	■	ENSG00000160613	PCSK7	-0,55	1,54E-06	1,53E-05
■	ENSG00000100403	ZC3H7B	0,70	2,05E-22	1,65E-20	■	ENSG00000105750	ZNF85	-0,55	1,90E-03	8,49E-03
■	ENSG00000143321	HDGF	0,70	9,89E-26	1,00E-23	■	ENSG00000077420	APBB1IP	-0,55	1,34E-03	6,33E-03
■	ENSG00000135837	CEP350	0,70	6,41E-23	5,29E-21	■	ENSG00000063046	EIF4B	-0,55	3,19E-09	5,18E-08
■	ENSG00000166073	GPR176	0,70	3,08E-06	2,88E-05	■	ENSG00000063438	AHRR	-0,55	3,44E-04	1,96E-03
■	ENSG00000112578	BYSL	0,70	3,92E-06	3,57E-05	■	ENSG00000166793	YPEL4	-0,55	8,17E-04	4,12E-03
■	ENSG00000086061	DNAJA1	0,70	6,25E-10	1,15E-08	■	ENSG00000242612	DECR2	-0,55	1,38E-03	6,47E-03
■	ENSG00000150977	RILPL2	0,70	1,09E-10	2,23E-09	■	ENSG00000004059	ARF5	-0,55	8,76E-08	1,12E-06

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000176720	BOK	0,69	1,36E-05	1,11E-04	■	ENSG00000168528	SERINC2	-0,55	1,56E-05	1,25E-04
■	ENSG00000132661	NXT1	0,69	1,42E-05	1,15E-04	■	ENSG00000198892	SHISA4	-0,54	2,07E-04	1,26E-03
■	ENSG00000075223	SEMA3C	0,69	8,74E-08	1,12E-06	■	ENSG00000167779	IGFBP6	-0,54	4,33E-04	2,38E-03
■	ENSG00000176170	SPHK1	0,69	2,94E-04	1,71E-03	■	ENSG00000125388	GRK4	-0,54	1,47E-03	6,83E-03
■	ENSG00000267534	S1PR2	0,69	3,66E-07	4,13E-06	■	ENSG00000253537	PCDHGA7	-0,54	8,18E-04	4,13E-03
■	ENSG00000134602	STK26	0,69	1,87E-03	8,38E-03	■	ENSG00000070087	PFN2	-0,54	8,03E-11	1,68E-09
■	ENSG00000142634	EFHD2	0,69	3,60E-09	5,79E-08	■	ENSG00000167552	TUBA1A	-0,54	8,93E-04	4,44E-03
■	ENSG00000170558	CDH2	0,69	4,06E-04	2,25E-03	■	ENSG00000273270	AC090114.2	-0,54	2,75E-04	1,61E-03
■	ENSG00000103005	USB1	0,68	2,00E-10	3,93E-09	■	ENSG00000234797	RPS3AP6	-0,54	1,40E-04	8,80E-04
■	ENSG0000013374	NUB1	0,68	3,24E-28	4,03E-26	■	ENSG00000013563	DNASE1L1	-0,54	4,03E-04	2,24E-03
■	ENSG00000120942	UBIAD1	0,68	3,01E-04	1,74E-03	■	ENSG00000196704	AMZ2	-0,54	2,37E-09	3,92E-08
■	ENSG00000112667	DNPH1	0,68	2,63E-05	1,99E-04	■	ENSG00000167555	ZNF528	-0,54	8,47E-07	8,88E-06
■	ENSG00000160803	UBQLN4	0,68	1,75E-10	3,47E-09	■	ENSG00000175061	SNHG29	-0,53	5,58E-10	1,03E-08
■	ENSG00000132970	WASF3	0,68	3,44E-12	8,81E-11	■	ENSG00000132950	ZMYM5	-0,53	1,17E-05	9,67E-05
■	ENSG00000157326	DHRS4	0,68	1,46E-06	1,45E-05	■	ENSG00000160211	G6PD	-0,53	1,69E-07	2,05E-06
■	ENSG0000013297	CLDN11	0,68	2,43E-04	1,45E-03	■	ENSG00000151746	BICD1	-0,53	2,77E-07	3,21E-06
■	ENSG00000165806	CASP7	0,68	4,61E-08	6,21E-07	■	ENSG00000164830	OXR1	-0,53	1,21E-07	1,51E-06
■	ENSG00000141480	ARRB2	0,67	1,72E-03	7,80E-03	■	ENSG00000181019	NQO1	-0,53	2,05E-04	1,24E-03
■	ENSG00000149485	FADS1	0,67	3,60E-07	4,07E-06	■	ENSG00000205978	NYNRIN	-0,53	7,38E-05	5,01E-04
■	ENSG00000103187	COTL1	0,67	3,80E-06	3,48E-05	■	ENSG00000088367	EPB41L1	-0,53	8,91E-08	1,14E-06
■	ENSG00000280055	TMEM75	0,67	1,07E-03	5,21E-03	■	ENSG00000231365	WARS2-AS1	-0,53	6,81E-04	3,52E-03
■	ENSG00000139734	DIAPH3	0,67	9,75E-04	4,79E-03	■	ENSG00000085511	MAP3K4	-0,53	2,81E-07	3,25E-06
■	ENSG00000152784	PRDM8	0,67	9,07E-06	7,66E-05	■	ENSG00000183580	FBXL7	-0,53	4,74E-06	4,25E-05
■	ENSG00000198604	BAZ1A	0,67	2,04E-13	6,15E-12	■	ENSG00000173156	RHOD	-0,53	2,03E-04	1,24E-03
■	ENSG00000111602	TIMELESS	0,67	2,59E-04	1,53E-03	■	ENSG00000159899	NPR2	-0,52	1,39E-10	2,80E-09
■	ENSG00000241014	AC114490.1	0,67	7,42E-05	5,03E-04	■	ENSG00000137070	IL11RA	-0,52	4,88E-04	2,64E-03
■	ENSG00000173821	RNF213	0,66	3,94E-12	1,00E-10	■	ENSG00000100129	EIF3L	-0,52	7,52E-07	7,97E-06
■	ENSG00000147862	NFIB	0,66	8,10E-04	4,09E-03	■	ENSG00000119711	ALDH6A1	-0,52	4,00E-04	2,22E-03
■	ENSG00000111859	NEDD9	0,66	3,42E-05	2,52E-04	■	ENSG00000167658	EEF2	-0,52	1,15E-07	1,43E-06
■	ENSG00000140406	TLNRD1	0,66	3,72E-09	5,96E-08	■	ENSG00000087116	ADAMTS2	-0,52	9,75E-07	1,01E-05
■	ENSG00000155368	DBI	0,66	1,48E-09	2,54E-08	■	ENSG00000115226	FNDC4	-0,52	1,15E-03	5,54E-03
■	ENSG00000100890	PRORP	0,66	1,52E-05	1,22E-04	■	ENSG00000110318	CEP126	-0,52	2,04E-05	1,59E-04
■	ENSG00000152778	IFIT5	0,66	4,44E-07	4,91E-06	■	ENSG00000114942	EEF1B2	-0,52	1,65E-06	1,62E-05
■	ENSG00000137364	TPMT	0,66	5,80E-04	3,08E-03	■	ENSG00000145012	LPP	-0,52	2,03E-07	2,41E-06
■	ENSG00000096063	SRPK1	0,66	6,40E-15	2,34E-13	■	ENSG00000159335	PTMS	-0,52	4,65E-07	5,11E-06
■	ENSG0000014138	POLA2	0,66	9,26E-05	6,11E-04	■	ENSG00000082014	SMARCD3	-0,52	2,42E-08	3,45E-07
■	ENSG00000171206	TRIM8	0,66	3,76E-07	4,23E-06	■	ENSG00000107758	PPP3CB	-0,52	1,50E-09	2,56E-08
■	ENSG0000017260	ATP2C1	0,65	6,28E-18	3,14E-16	■	ENSG00000079150	FKBP7	-0,52	1,85E-05	1,46E-04
■	ENSG00000084463	WBP11	0,65	3,35E-14	1,10E-12	■	ENSG00000153885	KCTD15	-0,51	4,94E-07	5,42E-06
■	ENSG00000150907	FOXO1	0,65	6,58E-04	3,42E-03	■	ENSG00000186073	C15orf41	-0,51	1,30E-03	6,15E-03
■	ENSG00000111885	MAN1A1	0,65	1,09E-06	1,12E-05	■	ENSG00000175390	EIF3F	-0,51	1,10E-06	1,12E-05
■	ENSG00000159069	FBXW5	0,65	3,08E-11	6,93E-10	■	ENSG00000138413	IDH1	-0,51	2,80E-04	1,64E-03
■	ENSG00000135912	TTL4	0,65	8,12E-07	8,53E-06	■	ENSG00000106392	C1GALT1	-0,51	5,38E-04	2,88E-03
■	ENSG00000166128	RAB8B	0,65	1,73E-07	2,09E-06	■	ENSG00000205707	ETFRF1	-0,51	9,15E-04	4,53E-03
■	ENSG00000157191	NECAP2	0,65	4,12E-17	1,86E-15	■	ENSG00000158163	DZIP1L	-0,51	7,99E-04	4,04E-03
■	ENSG00000169032	MAP2K1	0,65	1,58E-09	2,70E-08	■	ENSG00000228474	OST4	-0,51	2,39E-07	2,82E-06

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000196850	PPTC7	0,65	3,57E-06	3,27E-05	■	ENSG00000174718	RESF1	-0,51	2,26E-04	1,36E-03
■	ENSG00000110330	BIRC2	0,65	5,34E-12	1,34E-10	■	ENSG00000099622	CIRBP	-0,51	1,14E-10	2,33E-09
■	ENSG00000128335	APOL2	0,65	6,25E-06	5,47E-05	■	ENSG00000124788	ATXN1	-0,51	3,85E-06	3,52E-05
■	ENSG00000186815	TPCN1	0,65	1,46E-05	1,18E-04	■	ENSG00000215788	TNFRSF25	-0,51	1,13E-03	5,46E-03
■	ENSG00000131459	GFPT2	0,64	3,87E-04	2,17E-03	■	ENSG00000184271	POU6F1	-0,51	2,13E-03	9,36E-03
■	ENSG00000148634	HERC4	0,64	2,68E-11	6,09E-10	■	ENSG00000060237	WNK1	-0,51	1,37E-12	3,71E-11
■	ENSG00000241878	PISD	0,64	3,68E-09	5,90E-08	■	ENSG00000105245	NUMBL	-0,51	5,81E-06	5,10E-05
■	ENSG00000167705	RILP	0,64	1,14E-03	5,51E-03	■	ENSG00000092964	DPYSL2	-0,51	1,39E-03	6,51E-03
■	ENSG00000152558	TMEM123	0,64	4,95E-13	1,41E-11	■	ENSG00000157036	EXOG	-0,51	9,33E-05	6,14E-04
■	ENSG00000111911	HINT3	0,64	9,10E-11	1,88E-09	■	ENSG00000145425	RPS3A	-0,50	2,35E-05	1,79E-04
■	ENSG00000168310	IRF2	0,63	3,86E-06	3,52E-05	■	ENSG00000172201	ID4	-0,50	2,00E-03	8,87E-03
■	ENSG00000149428	HYOU1	0,63	4,64E-07	5,11E-06	■	ENSG00000214135	AC132008.2	-0,50	4,90E-05	3,49E-04
■	ENSG00000173327	MAP3K11	0,63	1,10E-08	1,64E-07	■	ENSG00000008294	SPAG9	-0,50	2,91E-07	3,35E-06
■	ENSG00000139116	KIF21A	0,63	2,24E-05	1,72E-04	■	ENSG00000269190	FBXO17	-0,50	3,00E-06	2,81E-05
■	ENSG00000140598	EFL1	0,63	7,37E-08	9,52E-07	■	ENSG00000101104	PABPC1L	-0,50	1,30E-04	8,24E-04
■	ENSG00000214113	LYRM4	0,63	3,88E-07	4,34E-06	■	ENSG00000162929	KIAA1841	-0,50	3,20E-04	1,84E-03
■	ENSG00000135766	EGLN1	0,62	7,84E-09	1,20E-07	■	ENSG00000143924	EML4	-0,50	1,66E-06	1,63E-05
■	ENSG00000153317	ASAP1	0,62	3,03E-12	7,86E-11	■	ENSG00000112769	LAMA4	-0,50	3,03E-04	1,75E-03
■	ENSG00000173706	HEG1	0,62	1,98E-03	8,80E-03	■	ENSG00000172985	SH3RF3	-0,50	2,32E-04	1,39E-03
■	ENSG00000198053	SIRPA	0,62	5,30E-09	8,31E-08	■	ENSG00000124762	CDKN1A	-0,49	3,55E-05	2,61E-04
■	ENSG00000131435	PDLIM4	0,62	2,38E-10	4,60E-09	■	ENSG000000084731	KIF3C	-0,49	3,68E-10	7,01E-09
■	ENSG00000184216	IRAK1	0,62	1,94E-08	2,79E-07	■	ENSG00000120658	ENOX1	-0,49	1,83E-03	8,20E-03
■	ENSG00000166188	ZNF319	0,62	1,25E-06	1,26E-05	■	ENSG00000171680	PLEKHG5	-0,49	3,56E-07	4,04E-06
■	ENSG00000101811	CSTF2	0,62	1,96E-06	1,91E-05	■	ENSG00000146373	RNF217	-0,49	2,07E-06	2,00E-05
■	ENSG00000088899	LZTS3	0,62	1,49E-03	6,91E-03	■	ENSG00000170271	FAXDC2	-0,49	2,32E-05	1,78E-04
■	ENSG00000164197	RNF180	0,62	1,18E-04	7,55E-04	■	ENSG00000196369	SRGAP2B	-0,49	6,08E-04	3,19E-03
■	ENSG00000204442	FAM155A	0,62	8,53E-04	4,27E-03	■	ENSG00000253873	PCDHGA11	-0,49	1,90E-05	1,49E-04
■	ENSG00000173145	NOC3L	0,62	5,55E-11	1,19E-09	■	ENSG00000111860	CEP85L	-0,49	1,43E-08	2,11E-07
■	ENSG00000178295	GEN1	0,62	8,24E-04	4,14E-03	■	ENSG00000233369	GTF2IP4	-0,49	6,29E-04	3,29E-03
■	ENSG00000163697	APBB2	0,62	1,71E-06	1,68E-05	■	ENSG00000162688	AGL	-0,49	2,20E-06	2,11E-05
■	ENSG00000165661	QSOX2	0,62	3,92E-08	5,36E-07	■	ENSG00000173818	ENDOV	-0,49	3,10E-04	1,79E-03
■	ENSG00000118707	TGIF2	0,62	3,49E-05	2,57E-04	■	ENSG00000180901	KCTD2	-0,49	1,16E-04	7,47E-04
■	ENSG00000185650	ZFP36L1	0,61	1,56E-03	7,17E-03	■	ENSG00000244486	SCARF2	-0,49	2,16E-05	1,67E-04
■	ENSG00000196358	NTNG2	0,61	5,45E-04	2,91E-03	■	ENSG00000147604	RPL7	-0,48	1,22E-05	1,01E-04
■	ENSG00000137713	PPP2R1B	0,61	1,25E-03	5,95E-03	■	ENSG00000198453	ZNF568	-0,48	1,32E-03	6,24E-03
■	ENSG00000144843	ADPRH	0,61	5,36E-04	2,87E-03	■	ENSG00000165757	JCAD	-0,48	4,34E-05	3,14E-04
■	ENSG00000064763	FAR2	0,61	7,16E-04	3,67E-03	■	ENSG000000083457	ITGAE	-0,48	8,39E-05	5,60E-04
■	ENSG00000048028	USP28	0,61	4,06E-10	7,68E-09	■	ENSG00000160408	ST6GALNAC6	-0,48	4,41E-08	5,99E-07
■	ENSG00000137700	SLC37A4	0,61	1,26E-03	6,01E-03	■	ENSG000000081320	STK17B	-0,48	6,66E-05	4,58E-04
■	ENSG00000138035	PNPT1	0,61	5,89E-09	9,14E-08	■	ENSG00000125962	ARMCX5	-0,48	6,13E-04	3,22E-03
■	ENSG00000075420	FNDC3B	0,61	6,93E-15	2,53E-13	■	ENSG00000111727	HCFC2	-0,48	3,93E-08	5,37E-07
■	ENSG00000152223	EPG5	0,60	1,62E-07	1,97E-06	■	ENSG00000107738	VSIR	-0,48	1,56E-03	7,17E-03
■	ENSG00000204592	HLA-E	0,60	7,66E-10	1,39E-08	■	ENSG00000276547	PCDHGB5	-0,48	4,37E-04	2,40E-03
■	ENSG00000125871	MGME1	0,60	2,93E-04	1,71E-03	■	ENSG00000151067	CACNA1C	-0,48	7,50E-04	3,82E-03
■	ENSG00000116096	SPR	0,60	1,91E-03	8,50E-03	■	ENSG00000090975	PITPNM2	-0,48	5,44E-06	4,81E-05
■	ENSG00000104219	ZDHHC2	0,60	7,40E-05	5,02E-04	■	ENSG00000158169	FANCC	-0,47	1,64E-03	7,48E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000143158	MPC2	0,60	1,68E-05	1,34E-04	■	ENSG00000222009	BTBD19	-0,47	6,06E-05	4,22E-04
■	ENSG00000196776	CD47	0,59	5,75E-08	7,59E-07	■	ENSG00000120868	APAF1	-0,47	2,17E-05	1,68E-04
■	ENSG00000197355	UAP1L1	0,59	1,37E-03	6,42E-03	■	ENSG00000198353	HOXC4	-0,47	2,29E-05	1,76E-04
■	ENSG00000171302	CANT1	0,59	2,24E-13	6,71E-12	■	ENSG00000214021	TTL3	-0,47	2,67E-05	2,01E-04
■	ENSG00000040487	SLC66A1	0,59	5,30E-04	2,84E-03	■	ENSG00000109689	STIM2	-0,47	2,23E-03	9,74E-03
■	ENSG00000198855	FICD	0,59	3,74E-04	2,11E-03	■	ENSG00000143499	SMYD2	-0,47	5,64E-05	3,96E-04
■	ENSG00000120910	PPP3CC	0,59	7,05E-09	1,09E-07	■	ENSG00000120093	HOXB3	-0,47	4,53E-08	6,12E-07
■	ENSG00000161091	MFSD12	0,59	6,27E-08	8,23E-07	■	ENSG00000177565	TBL1XR1	-0,47	1,19E-06	1,20E-05
■	ENSG00000117280	RAB29	0,59	6,48E-04	3,37E-03	■	ENSG00000092096	SLC22A17	-0,47	4,85E-05	3,47E-04
■	ENSG00000280721	LINC01943	0,59	1,15E-03	5,56E-03	■	ENSG00000096092	TMEM14A	-0,47	1,11E-03	5,38E-03
■	ENSG00000104946	TBC1D17	0,59	1,52E-08	2,23E-07	■	ENSG00000089057	SLC23A2	-0,47	6,24E-06	5,47E-05
■	ENSG00000103995	CEP152	0,59	1,12E-03	5,42E-03	■	ENSG00000152767	FARP1	-0,47	1,24E-05	1,02E-04
■	ENSG00000156860	FBR5	0,59	2,56E-20	1,61E-18	■	ENSG00000147459	DOCK5	-0,47	1,22E-04	7,76E-04
■	ENSG00000119314	PTBP3	0,59	5,39E-13	1,53E-11	■	ENSG00000141232	TOB1	-0,46	6,37E-04	3,33E-03
■	ENSG00000119523	ALG2	0,59	1,17E-09	2,04E-08	■	ENSG00000196535	MYO18A	-0,46	4,70E-09	7,44E-08
■	ENSG00000115363	EVA1A	0,58	5,31E-06	4,70E-05	■	ENSG00000167074	TEF	-0,46	9,98E-05	6,50E-04
■	ENSG00000162645	GBP2	0,58	1,68E-05	1,34E-04	■	ENSG00000166441	RPL27A	-0,46	2,67E-09	4,39E-08
■	ENSG00000176915	ANKLE2	0,58	4,81E-16	1,94E-14	■	ENSG00000111077	TNS2	-0,46	9,48E-06	7,96E-05
■	ENSG00000204516	MICB	0,58	7,69E-04	3,91E-03	■	ENSG00000005020	SKAP2	-0,46	3,87E-06	3,53E-05
■	ENSG00000136141	LRCH1	0,58	1,21E-11	2,86E-10	■	ENSG00000198951	NAGA	-0,46	1,33E-04	8,44E-04
■	ENSG00000057019	DCBLD2	0,58	7,30E-07	7,79E-06	■	ENSG00000184867	ARMCX2	-0,46	8,54E-07	8,93E-06
■	ENSG00000151503	NCAPD3	0,58	1,76E-04	1,09E-03	■	ENSG00000133030	MPRIIP	-0,46	1,05E-09	1,85E-08
■	ENSG00000155287	SLC25A28	0,58	4,02E-07	4,49E-06	■	ENSG00000090621	PABPC4	-0,46	1,53E-05	1,23E-04
■	ENSG00000132718	SYT11	0,58	5,68E-07	6,16E-06	■	ENSG00000179222	MAGED1	-0,46	3,05E-05	2,27E-04
■	ENSG00000099797	TECR	0,58	2,65E-07	3,08E-06	■	ENSG00000101190	TCFL5	-0,46	4,10E-06	3,72E-05
■	ENSG00000106462	EZH2	0,58	9,34E-04	4,62E-03	■	ENSG00000138814	PPP3CA	-0,46	3,81E-06	3,49E-05
■	ENSG00000149483	TMEM138	0,57	1,04E-06	1,07E-05	■	ENSG00000112144	ICK	-0,46	8,74E-05	5,80E-04
■	ENSG00000107175	CREB3	0,57	2,97E-11	6,71E-10	■	ENSG00000181315	ZNF322	-0,46	1,55E-03	7,15E-03
■	ENSG00000125505	MBOAT7	0,57	1,45E-08	2,13E-07	■	ENSG00000157933	SKI	-0,45	3,86E-11	8,53E-10
■	ENSG00000089050	RBBP9	0,57	7,04E-06	6,09E-05	■	ENSG00000110367	DDX6	-0,45	1,69E-13	5,14E-12
■	ENSG00000092969	TGFB2	0,57	2,21E-05	1,70E-04	■	ENSG00000002586	CD99	-0,45	1,75E-05	1,39E-04
■	ENSG00000043143	JADE2	0,57	4,10E-04	2,27E-03	■	ENSG00000169100	SLC25A6	-0,45	2,60E-10	5,00E-09
■	ENSG00000116667	C1orf21	0,57	1,63E-03	7,43E-03	■	ENSG00000138468	SEN7	-0,45	1,64E-04	1,02E-03
■	ENSG00000035687	ADSS	0,57	1,03E-09	1,82E-08	■	ENSG00000005882	PDK2	-0,45	2,01E-04	1,22E-03
■	ENSG00000144580	CNOT9	0,57	9,10E-12	2,19E-10	■	ENSG00000213366	GSTM2	-0,45	1,25E-04	7,96E-04
■	ENSG00000175166	PSMD2	0,57	6,70E-12	1,66E-10	■	ENSG00000010295	IFFO1	-0,45	5,81E-05	4,07E-04
■	ENSG00000135148	TRAFD1	0,57	5,56E-08	7,38E-07	■	ENSG00000205763	RP9P	-0,45	1,97E-03	8,76E-03
■	ENSG00000214063	TSPAN4	0,57	6,78E-11	1,43E-09	■	ENSG00000105926	MPP6	-0,45	6,40E-05	4,42E-04
■	ENSG00000138074	SLC5A6	0,56	1,78E-03	8,04E-03	■	ENSG00000169991	IFFO2	-0,45	2,97E-04	1,72E-03
■	ENSG00000009413	REV3L	0,56	1,03E-04	6,67E-04	■	ENSG00000104361	NIPAL2	-0,45	7,88E-04	3,99E-03
■	ENSG00000170113	NIPA1	0,56	4,97E-06	4,44E-05	■	ENSG00000163913	IFT122	-0,45	1,77E-04	1,09E-03
■	ENSG00000133818	RRAS2	0,56	9,43E-07	9,76E-06	■	ENSG00000134313	KIDINS220	-0,45	9,73E-09	1,47E-07
■	ENSG00000136560	TANK	0,56	3,72E-08	5,11E-07	■	ENSG00000117691	NENF	-0,45	2,25E-04	1,36E-03
■	ENSG00000140464	PML	0,56	1,71E-10	3,42E-09	■	ENSG00000171469	ZNF561	-0,44	3,17E-05	2,35E-04
■	ENSG00000261801	LOXL1-AS1	0,56	9,90E-04	4,86E-03	■	ENSG00000164010	ERMAP	-0,44	8,97E-04	4,46E-03
■	ENSG00000099194	SCD	0,56	3,31E-07	3,78E-06	■	ENSG00000012822	CALCOCO1	-0,44	5,25E-05	3,70E-04

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000115183	TANC1	0,55	1,27E-06	1,27E-05	■	ENSG00000168297	PXK	-0,44	1,88E-04	1,15E-03
■	ENSG00000279862	AC092964.1	0,55	1,83E-03	8,22E-03	■	ENSG00000143815	LBR	-0,44	1,01E-06	1,04E-05
■	ENSG00000047634	SCML1	0,55	1,43E-04	8,98E-04	■	ENSG00000140836	ZFH3	-0,44	2,53E-07	2,96E-06
■	ENSG00000166197	NOLC1	0,55	1,72E-08	2,50E-07	■	ENSG00000112655	PTK7	-0,44	2,52E-07	2,96E-06
■	ENSG00000162971	TYW5	0,55	6,10E-04	3,20E-03	■	ENSG00000120509	PDZD11	-0,44	2,94E-04	1,71E-03
■	ENSG00000164164	OTUD4	0,55	5,23E-23	4,35E-21	■	ENSG00000134138	MEIS2	-0,44	6,63E-04	3,44E-03
■	ENSG00000171155	C1GALT1C1	0,55	2,17E-03	9,54E-03	■	ENSG00000130827	PLXNA3	-0,44	7,34E-08	9,51E-07
■	ENSG00000106829	TLE4	0,55	5,12E-07	5,59E-06	■	ENSG00000197183	NOL4L	-0,44	1,17E-08	1,75E-07
■	ENSG00000182218	HHIPL1	0,55	6,04E-07	6,51E-06	■	ENSG00000183597	TANGO2	-0,44	2,97E-04	1,72E-03
■	ENSG00000116863	ADPRHL2	0,55	5,59E-07	6,06E-06	■	ENSG00000177034	MTX3	-0,44	1,38E-05	1,12E-04
■	ENSG00000239665	AL157392.3	0,55	1,47E-04	9,20E-04	■	ENSG00000014914	MTMR11	-0,44	1,25E-03	5,95E-03
■	ENSG00000141076	UTP4	0,55	2,05E-06	1,98E-05	■	ENSG00000167693	NXN	-0,44	8,82E-06	7,47E-05
■	ENSG00000128050	PAICS	0,55	1,15E-09	2,02E-08	■	ENSG00000272888	LINC01578	-0,43	7,76E-08	9,99E-07
■	ENSG00000213753	CENPBD1P1	0,55	3,73E-08	5,12E-07	■	ENSG00000119397	CNTRL	-0,43	1,70E-03	7,73E-03
■	ENSG00000177105	RHOG	0,54	2,19E-05	1,69E-04	■	ENSG00000110013	SIAE	-0,43	6,06E-04	3,19E-03
■	ENSG00000126561	STAT5A	0,54	1,96E-04	1,20E-03	■	ENSG00000099250	NRP1	-0,43	2,76E-04	1,62E-03
■	ENSG00000039560	RAH14	0,54	1,34E-06	1,34E-05	■	ENSG00000141447	OSBPL1A	-0,43	6,66E-04	3,46E-03
■	ENSG00000105248	YJU2	0,54	3,95E-04	2,20E-03	■	ENSG00000157483	MYO1E	-0,43	1,56E-09	2,68E-08
■	ENSG00000164211	STARD4	0,54	8,76E-05	5,81E-04	■	ENSG00000140463	BBS4	-0,43	2,86E-07	3,30E-06
■	ENSG00000003056	M6PR	0,54	1,69E-07	2,05E-06	■	ENSG00000047346	FAM214A	-0,43	6,83E-04	3,52E-03
■	ENSG000000041357	PSMA4	0,54	2,04E-13	6,15E-12	■	ENSG00000100316	RPL3	-0,43	7,26E-05	4,94E-04
■	ENSG00000148834	GSTO1	0,54	1,64E-09	2,78E-08	■	ENSG00000198034	RPS4X	-0,43	1,84E-05	1,45E-04
■	ENSG00000103496	STX4	0,54	1,71E-09	2,89E-08	■	ENSG00000165424	ZCCHC24	-0,43	1,80E-04	1,11E-03
■	ENSG00000198742	SMURF1	0,54	3,49E-13	1,03E-11	■	ENSG00000117543	DPH5	-0,43	1,28E-03	6,06E-03
■	ENSG00000166801	FAM111A	0,54	1,44E-07	1,77E-06	■	ENSG00000067445	TRO	-0,43	9,03E-05	5,97E-04
■	ENSG00000109787	KLF3	0,53	9,97E-06	8,35E-05	■	ENSG00000006282	SPATA20	-0,43	8,67E-07	9,05E-06
■	ENSG00000156253	RWDD2B	0,53	9,27E-08	1,17E-06	■	ENSG00000067955	CBFB	-0,43	4,49E-05	3,23E-04
■	ENSG00000176182	MYPOP	0,53	9,94E-05	6,48E-04	■	ENSG00000126351	THRA	-0,42	7,36E-07	7,83E-06
■	ENSG00000047644	WWC3	0,53	2,43E-07	2,86E-06	■	ENSG00000110422	HIPK3	-0,42	6,09E-05	4,23E-04
■	ENSG00000138660	AP1AR	0,53	8,77E-04	4,38E-03	■	ENSG00000129480	DTD2	-0,42	1,70E-03	7,72E-03
■	ENSG00000196422	PPP1R26	0,53	1,76E-04	1,09E-03	■	ENSG00000150593	PDCD4	-0,42	1,07E-05	8,89E-05
■	ENSG00000143179	UCK2	0,53	2,36E-05	1,80E-04	■	ENSG00000081026	MAGI3	-0,42	2,74E-05	2,06E-04
■	ENSG00000062822	POLD1	0,53	6,10E-04	3,20E-03	■	ENSG00000134369	NAV1	-0,42	1,13E-06	1,15E-05
■	ENSG00000164970	FAM219A	0,53	8,09E-05	5,43E-04	■	ENSG00000166398	KIAA0355	-0,42	1,60E-03	7,31E-03
■	ENSG00000082641	NFE2L1	0,53	2,27E-14	7,68E-13	■	ENSG00000142937	RPS8	-0,42	1,80E-04	1,11E-03
■	ENSG00000137166	FOXP4	0,53	4,89E-05	3,49E-04	■	ENSG00000131732	ZCCHC9	-0,41	2,52E-04	1,50E-03
■	ENSG00000026508	CD44	0,53	7,80E-06	6,69E-05	■	ENSG00000197948	FCHSD1	-0,41	2,39E-04	1,43E-03
■	ENSG00000106868	SUSD1	0,53	2,01E-06	1,95E-05	■	ENSG00000035862	TIMP2	-0,41	2,30E-05	1,76E-04
■	ENSG00000176619	LMNB2	0,52	1,88E-04	1,15E-03	■	ENSG00000164237	CMBL	-0,41	1,18E-03	5,66E-03
■	ENSG00000145907	G3BP1	0,52	3,40E-14	1,12E-12	■	ENSG00000112304	ACOT13	-0,41	3,34E-04	1,90E-03
■	ENSG00000130204	TOMM40	0,52	4,15E-05	3,01E-04	■	ENSG00000100842	EPS	-0,41	4,45E-05	3,20E-04
■	ENSG00000251136	AF117829.1	0,52	5,76E-04	3,06E-03	■	ENSG00000165338	HECTD2	-0,41	2,31E-04	1,39E-03
■	ENSG00000158710	TAGLN2	0,52	3,32E-08	4,60E-07	■	ENSG00000117984	CTSD	-0,41	4,69E-04	2,55E-03
■	ENSG00000233276	GPX1	0,52	8,94E-08	1,14E-06	■	ENSG00000073331	ALPK1	-0,41	5,48E-04	2,92E-03
■	ENSG00000005812	FBXL3	0,52	1,65E-06	1,63E-05	■	ENSG00000031003	FAM13B	-0,41	1,79E-05	1,42E-04
■	ENSG00000134575	ACP2	0,52	2,94E-04	1,71E-03	■	ENSG00000106479	ZNF862	-0,41	4,89E-04	2,64E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG0000099290	WASHC2A	0,52	6,94E-10	1,27E-08	■	ENSG00000114423	CBLB	-0,41	1,69E-04	1,05E-03
■	ENSG00000107815	TWNK	0,52	1,01E-05	8,43E-05	■	ENSG00000115641	FHL2	-0,41	1,02E-05	8,52E-05
■	ENSG00000066697	MSANTD3	0,52	3,43E-07	3,91E-06	■	ENSG00000182054	IDH2	-0,41	7,88E-04	3,99E-03
■	ENSG00000151702	FLI1	0,52	1,02E-03	4,99E-03	■	ENSG00000119638	NEK9	-0,41	1,08E-07	1,35E-06
■	ENSG00000175745	NR2F1	0,51	1,06E-05	8,82E-05	■	ENSG00000131791	PRKAB2	-0,41	2,77E-05	2,08E-04
■	ENSG00000161013	MGAT4B	0,51	2,69E-11	6,11E-10	■	ENSG00000137154	RPS6	-0,41	8,07E-06	6,91E-05
■	ENSG00000112365	ZBTB24	0,51	7,43E-06	6,40E-05	■	ENSG00000100417	PMM1	-0,41	7,53E-04	3,83E-03
■	ENSG00000156504	FAM122B	0,51	1,34E-05	1,09E-04	■	ENSG00000204217	BMPR2	-0,41	1,50E-10	3,02E-09
■	ENSG00000140750	ARHGAP17	0,51	4,88E-13	1,40E-11	■	ENSG00000058453	CROCC	-0,41	2,03E-05	1,58E-04
■	ENSG00000108854	SMURF2	0,51	3,73E-05	2,73E-04	■	ENSG00000163346	PBXIP1	-0,41	4,34E-06	3,92E-05
■	ENSG00000158092	NCK1	0,51	2,58E-06	2,44E-05	■	ENSG00000138050	THUMP2	-0,40	1,87E-03	8,36E-03
■	ENSG00000165804	ZNF219	0,51	1,82E-03	8,20E-03	■	ENSG00000104915	STX10	-0,40	7,38E-04	3,77E-03
■	ENSG00000184384	MAML2	0,51	1,82E-16	7,74E-15	■	ENSG00000186812	ZNF397	-0,40	1,32E-05	1,08E-04
■	ENSG00000134333	LDHA	0,51	1,21E-10	2,45E-09	■	ENSG00000076003	MCM6	-0,40	7,79E-04	3,95E-03
■	ENSG00000168884	TNIP2	0,51	9,17E-08	1,16E-06	■	ENSG00000173275	ZNF449	-0,40	3,70E-04	2,09E-03
■	ENSG00000138448	ITGAV	0,51	2,80E-05	2,10E-04	■	ENSG00000240342	RPS2P5	-0,40	5,67E-05	3,98E-04
■	ENSG00000171161	ZNF672	0,50	5,26E-04	2,82E-03	■	ENSG00000133112	TPT1	-0,40	5,07E-05	3,60E-04
■	ENSG00000138495	COX17	0,50	9,87E-05	6,43E-04	■	ENSG00000185504	FAAP100	-0,40	4,14E-04	2,29E-03
■	ENSG00000137714	FDX1	0,50	7,31E-04	3,74E-03	■	ENSG00000186468	RPS23	-0,40	1,38E-03	6,48E-03
■	ENSG00000214706	IFRD2	0,50	2,51E-04	1,49E-03	■	ENSG00000198755	RPL10A	-0,40	9,64E-05	6,31E-04
■	ENSG00000204381	LAYN	0,50	1,56E-03	7,18E-03	■	ENSG00000120860	WASHC3	-0,40	5,82E-07	6,30E-06
■	ENSG00000132823	OSER1	0,50	4,45E-05	3,20E-04	■	ENSG00000198642	KLHL9	-0,40	4,41E-05	3,18E-04
■	ENSG00000133313	CNDP2	0,50	1,00E-08	1,51E-07	■	ENSG00000081059	TCF7	-0,40	1,31E-03	6,20E-03
■	ENSG00000168615	ADAM9	0,50	1,63E-06	1,62E-05	■	ENSG00000138434	ITPRID2	-0,40	1,60E-03	7,33E-03
■	ENSG00000130311	DDA1	0,50	2,22E-06	2,13E-05	■	ENSG00000140988	RPS2	-0,40	1,84E-07	2,20E-06
■	ENSG00000110108	TMEM109	0,50	7,34E-08	9,51E-07	■	ENSG00000196263	ZNF471	-0,39	8,92E-04	4,44E-03
■	ENSG00000153214	TMEM87B	0,50	7,54E-07	7,99E-06	■	ENSG00000137942	FNBP1L	-0,39	2,55E-04	1,51E-03
■	ENSG00000213551	DNAJC9	0,50	1,81E-03	8,14E-03	■	ENSG00000086015	MAST2	-0,39	2,68E-05	2,02E-04
■	ENSG00000136068	FLNB	0,50	3,36E-08	4,65E-07	■	ENSG00000177853	ZNF518A	-0,39	2,76E-05	2,07E-04
■	ENSG00000222041	CYTOR	0,50	1,90E-03	8,50E-03	■	ENSG00000170653	ATF7	-0,39	5,29E-06	4,69E-05
■	ENSG00000101457	DNTTIP1	0,50	9,48E-05	6,23E-04	■	ENSG00000088970	KIZ	-0,39	3,44E-07	3,91E-06
■	ENSG00000163932	PRKCD	0,49	8,40E-04	4,21E-03	■	ENSG00000198408	OGA	-0,39	9,23E-07	9,58E-06
■	ENSG00000108861	DUSP3	0,49	3,57E-09	5,75E-08	■	ENSG00000111142	METAP2	-0,39	1,87E-06	1,82E-05
■	ENSG00000166224	SGPL1	0,49	8,71E-06	7,39E-05	■	ENSG00000231500	RPS18	-0,39	8,13E-05	5,45E-04
■	ENSG00000146476	ARMT1	0,49	8,40E-06	7,16E-05	■	ENSG00000130818	ZNF426	-0,39	2,33E-05	1,78E-04
■	ENSG00000065491	TBC1D22B	0,49	1,73E-03	7,84E-03	■	ENSG00000145439	CBR4	-0,39	2,44E-04	1,46E-03
■	ENSG00000127616	SMARCA4	0,49	6,09E-11	1,30E-09	■	ENSG00000103319	EEF2K	-0,38	6,49E-04	3,37E-03
■	ENSG00000097007	ABL1	0,49	1,42E-05	1,15E-04	■	ENSG00000198369	SPRED2	-0,38	2,69E-04	1,58E-03
■	ENSG00000198399	ITSN2	0,49	2,04E-12	5,37E-11	■	ENSG00000108840	HDAC5	-0,38	1,66E-03	7,59E-03
■	ENSG00000206053	JPT2	0,49	1,09E-03	5,27E-03	■	ENSG00000010322	NISCH	-0,38	1,15E-08	1,72E-07
■	ENSG00000131876	SNRPA1	0,49	1,06E-04	6,84E-04	■	ENSG00000173068	BNC2	-0,38	3,80E-07	4,26E-06
■	ENSG00000132471	WBP2	0,49	1,70E-06	1,67E-05	■	ENSG00000083097	DOP1A	-0,38	1,54E-05	1,24E-04
■	ENSG00000143156	NME7	0,49	3,49E-04	1,98E-03	■	ENSG00000243943	ZNF512	-0,38	1,30E-03	6,14E-03
■	ENSG00000135899	SP110	0,49	1,11E-03	5,37E-03	■	ENSG00000103145	HCFC1R1	-0,38	9,35E-04	4,62E-03
■	ENSG00000167202	TBC1D2B	0,49	3,27E-05	2,42E-04	■	ENSG00000149577	SIDT2	-0,38	3,42E-06	3,16E-05
■	ENSG00000105270	CLIP3	0,48	6,13E-08	8,07E-07	■	ENSG00000087460	GNAS	-0,38	1,31E-08	1,95E-07

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG0000073050	XRCC1	0,48	3,12E-05	2,32E-04	■	ENSG00000119943	PYROXD2	-0,38	4,31E-04	2,37E-03
■	ENSG00000118508	RAB32	0,48	1,33E-04	8,41E-04	■	ENSG00000130382	MLLT1	-0,37	8,71E-07	9,09E-06
■	ENSG00000147874	HAUS6	0,48	1,82E-05	1,44E-04	■	ENSG00000032219	ARID4A	-0,37	1,96E-06	1,90E-05
■	ENSG00000189060	HIF0	0,48	1,54E-03	7,09E-03	■	ENSG00000103202	NME4	-0,37	7,95E-05	5,34E-04
■	ENSG00000179094	PER1	0,48	1,18E-03	5,67E-03	■	ENSG00000089009	RPL6	-0,37	1,59E-04	9,91E-04
■	ENSG00000157778	PSMG3	0,48	2,22E-04	1,34E-03	■	ENSG00000198909	MAP3K3	-0,37	2,67E-04	1,57E-03
■	ENSG00000117298	ECE1	0,48	1,78E-04	1,10E-03	■	ENSG00000142173	COL6A2	-0,37	7,40E-07	7,87E-06
■	ENSG00000140853	NLR5	0,48	1,73E-03	7,85E-03	■	ENSG00000163682	RPL9	-0,37	7,68E-05	5,18E-04
■	ENSG00000175354	PTPN2	0,48	2,16E-05	1,68E-04	■	ENSG00000130939	UBE4B	-0,37	3,47E-08	4,79E-07
■	ENSG00000125633	CCDC93	0,48	7,35E-12	1,80E-10	■	ENSG00000121297	TSHZ3	-0,37	4,58E-05	3,29E-04
■	ENSG00000131844	MCCC2	0,48	6,13E-08	8,07E-07	■	ENSG00000006704	GTF2IRD1	-0,37	4,93E-04	2,66E-03
■	ENSG00000241839	PLEKHO2	0,48	3,49E-06	3,21E-05	■	ENSG00000160953	PWWP3A	-0,37	1,43E-05	1,16E-04
■	ENSG00000164187	LMBRD2	0,48	1,30E-04	8,23E-04	■	ENSG00000140455	USP3	-0,37	4,77E-04	2,59E-03
■	ENSG00000179041	RRS1	0,47	1,65E-03	7,52E-03	■	ENSG00000166825	ANPEP	-0,37	5,63E-05	3,96E-04
■	ENSG00000134250	NOTCH2	0,47	5,76E-04	3,06E-03	■	ENSG00000170035	UBE2E3	-0,37	9,00E-05	5,96E-04
■	ENSG00000182197	EXT1	0,47	3,13E-19	1,76E-17	■	ENSG00000182606	TRAK1	-0,37	2,04E-07	2,43E-06
■	ENSG00000145860	RNF145	0,47	4,51E-08	6,10E-07	■	ENSG00000168214	RBPJ	-0,37	1,50E-04	9,40E-04
■	ENSG00000130962	PRRG1	0,47	1,62E-04	1,01E-03	■	ENSG00000113758	DBN1	-0,37	6,79E-08	8,87E-07
■	ENSG00000139350	NEDD1	0,47	4,23E-05	3,06E-04	■	ENSG00000136830	NIBAN2	-0,37	4,75E-06	4,25E-05
■	ENSG00000100567	PSMA3	0,47	2,15E-08	3,08E-07	■	ENSG00000197894	ADH5	-0,37	1,42E-04	8,91E-04
■	ENSG00000157224	CLDN12	0,47	2,41E-04	1,44E-03	■	ENSG00000197182	MIRLET7BHG	-0,37	2,27E-03	9,91E-03
■	ENSG00000038382	TRIO	0,47	4,04E-04	2,25E-03	■	ENSG00000114841	DNAH1	-0,36	6,37E-04	3,33E-03
■	ENSG00000077232	DNAJC10	0,47	1,85E-06	1,80E-05	■	ENSG00000152926	ZNF117	-0,36	1,76E-03	7,95E-03
■	ENSG00000160216	AGPAT3	0,47	9,26E-09	1,41E-07	■	ENSG00000112306	RPS12	-0,36	9,48E-05	6,23E-04
■	ENSG00000091527	CDV3	0,47	4,12E-11	9,05E-10	■	ENSG00000136100	VPS36	-0,36	1,28E-04	8,14E-04
■	ENSG00000188807	TMEM201	0,47	1,85E-04	1,13E-03	■	ENSG00000061987	MON2	-0,36	1,28E-07	1,59E-06
■	ENSG00000173264	GPR137	0,47	1,47E-05	1,18E-04	■	ENSG00000151458	ANKRD50	-0,36	5,12E-06	4,56E-05
■	ENSG00000180817	PPA1	0,46	2,23E-07	2,64E-06	■	ENSG00000197608	ZNF841	-0,35	6,42E-04	3,35E-03
■	ENSG00000147118	ZNF182	0,46	2,03E-03	8,97E-03	■	ENSG00000107863	ARHGAP21	-0,35	2,82E-06	2,65E-05
■	ENSG00000088205	DDX18	0,46	1,37E-10	2,77E-09	■	ENSG00000136631	VPS45	-0,35	3,33E-05	2,46E-04
■	ENSG00000160741	CRTC2	0,46	1,42E-03	6,66E-03	■	ENSG00000224078	SNHG14	-0,35	2,01E-03	8,93E-03
■	ENSG00000180628	PCGF5	0,46	1,31E-04	8,31E-04	■	ENSG00000197601	FAR1	-0,35	1,29E-03	6,12E-03
■	ENSG00000165675	ENOX2	0,46	6,78E-04	3,50E-03	■	ENSG00000006042	TMEM98	-0,35	5,08E-04	2,73E-03
■	ENSG00000174684	B4GAT1	0,46	5,10E-05	3,61E-04	■	ENSG00000166548	TK2	-0,35	2,11E-03	9,32E-03
■	ENSG00000129460	NGDN	0,46	3,31E-04	1,89E-03	■	ENSG00000176903	PNMA1	-0,35	5,08E-05	3,60E-04
■	ENSG00000111843	TMEM14C	0,46	2,66E-09	4,38E-08	■	ENSG00000125844	RRBP1	-0,35	6,47E-04	3,37E-03
■	ENSG00000173276	ZBTB21	0,46	6,88E-07	7,35E-06	■	ENSG00000076685	NT5C2	-0,35	6,85E-04	3,53E-03
■	ENSG00000010017	RANBP9	0,46	2,16E-06	2,08E-05	■	ENSG00000135272	MDFIC	-0,35	5,55E-04	2,96E-03
■	ENSG00000111266	DUSP16	0,46	2,21E-04	1,33E-03	■	ENSG00000116731	PRDM2	-0,35	5,83E-10	1,07E-08
■	ENSG00000117395	EBNA1BP2	0,46	4,96E-07	5,44E-06	■	ENSG00000008988	RPS20	-0,35	3,21E-05	2,38E-04
■	ENSG00000169230	PRELID1	0,46	1,15E-05	9,55E-05	■	ENSG00000062716	VMP1	-0,35	4,03E-07	4,49E-06
■	ENSG00000075711	DLG1	0,46	5,10E-06	4,55E-05	■	ENSG00000066427	ATXN3	-0,35	5,99E-04	3,15E-03
■	ENSG00000161996	WDR90	0,45	1,18E-03	5,67E-03	■	ENSG00000260032	NORAD	-0,35	5,22E-07	5,69E-06
■	ENSG00000155660	PDIA4	0,45	9,42E-06	7,92E-05	■	ENSG00000115904	SOS1	-0,35	2,42E-06	2,30E-05
■	ENSG00000067225	PKM	0,45	1,79E-05	1,41E-04	■	ENSG00000140396	NCOA2	-0,35	1,36E-05	1,11E-04
■	ENSG00000070961	ATP2B1	0,45	1,70E-03	7,73E-03	■	ENSG00000120438	TCP1	-0,35	1,16E-06	1,18E-05

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000127666	TICAM1	0,45	1,37E-05	1,12E-04	■	ENSG00000100023	PPIL2	-0,34	1,38E-04	8,73E-04
■	ENSG00000142949	PTPRF	0,45	8,17E-04	4,12E-03	■	ENSG00000128607	KLHDC10	-0,34	1,25E-03	5,95E-03
■	ENSG00000102580	DNAJC3	0,45	4,30E-06	3,89E-05	■	ENSG00000197958	RPL12	-0,34	2,02E-03	8,95E-03
■	ENSG00000185753	CXorf38	0,45	4,56E-04	2,49E-03	■	ENSG00000071082	RPL31	-0,34	9,21E-04	4,56E-03
■	ENSG00000254986	DPP3	0,45	1,12E-03	5,43E-03	■	ENSG00000147403	RPL10	-0,34	6,76E-05	4,64E-04
■	ENSG00000188522	FAM83G	0,45	8,64E-05	5,74E-04	■	ENSG00000178996	SNX18	-0,34	6,78E-04	3,51E-03
■	ENSG00000102390	PBDC1	0,45	3,44E-06	3,17E-05	■	ENSG00000180964	TCEAL8	-0,34	1,99E-05	1,56E-04
■	ENSG00000198382	UVRAG	0,45	5,73E-05	4,02E-04	■	ENSG00000012983	MAP4K5	-0,34	6,99E-05	4,77E-04
■	ENSG00000157110	RBPMS	0,45	2,10E-07	2,49E-06	■	ENSG00000020426	MNAT1	-0,34	3,45E-04	1,96E-03
■	ENSG00000138760	SCARB2	0,45	2,01E-05	1,57E-04	■	ENSG00000198825	INPP5F	-0,34	1,86E-03	8,33E-03
■	ENSG00000169180	XPO6	0,45	2,19E-09	3,65E-08	■	ENSG00000170275	CRTAP	-0,34	6,49E-05	4,47E-04
■	ENSG00000153933	DGKE	0,45	1,46E-03	6,81E-03	■	ENSG00000122406	RPL5	-0,34	1,44E-05	1,17E-04
■	ENSG00000111669	TPI1	0,45	8,38E-05	5,60E-04	■	ENSG00000127603	MACF1	-0,34	1,87E-07	2,23E-06
■	ENSG00000186951	PPARA	0,45	3,11E-07	3,57E-06	■	ENSG00000138326	RPS24	-0,34	4,07E-04	2,26E-03
■	ENSG00000168014	C2CD3	0,45	3,51E-05	2,58E-04	■	ENSG00000178385	PLEKHM3	-0,34	1,84E-03	8,26E-03
■	ENSG00000186660	ZFP91	0,45	2,73E-05	2,05E-04	■	ENSG00000196428	TSC22D2	-0,34	2,15E-06	2,07E-05
■	ENSG00000175602	CCDC85B	0,45	2,63E-05	1,99E-04	■	ENSG00000149823	VPS51	-0,34	3,87E-04	2,17E-03
■	ENSG00000176171	BNIP3	0,45	3,31E-04	1,89E-03	■	ENSG00000162413	KLHL21	-0,33	1,36E-03	6,39E-03
■	ENSG00000172123	SLFN12	0,45	7,97E-04	4,03E-03	■	ENSG00000113716	HMGXB3	-0,33	5,67E-06	4,99E-05
■	ENSG00000154719	MRPL39	0,45	4,87E-04	2,64E-03	■	ENSG00000172992	DCAKD	-0,33	3,99E-04	2,22E-03
■	ENSG00000111845	PAK1IP1	0,45	2,11E-05	1,64E-04	■	ENSG00000089289	IGBP1	-0,33	3,89E-04	2,18E-03
■	ENSG00000109685	NSD2	0,45	1,07E-03	5,18E-03	■	ENSG00000144426	NBEAL1	-0,33	2,83E-07	3,27E-06
■	ENSG00000173039	RELA	0,45	4,26E-15	1,58E-13	■	ENSG00000275832	ARHGAP23	-0,33	1,15E-06	1,17E-05
■	ENSG00000129245	FXR2	0,44	5,08E-06	4,53E-05	■	ENSG00000218739	CEBPZOS	-0,33	9,92E-04	4,87E-03
■	ENSG00000162695	SLC30A7	0,44	2,55E-08	3,62E-07	■	ENSG00000100578	KIAA0586	-0,33	2,28E-03	9,95E-03
■	ENSG00000204220	PFDN6	0,44	2,28E-03	9,95E-03	■	ENSG00000167470	MIDN	-0,33	5,28E-04	2,83E-03
■	ENSG00000122873	CISD1	0,44	9,42E-04	4,65E-03	■	ENSG00000152104	PTPN14	-0,33	4,04E-05	2,94E-04
■	ENSG00000141580	WDR45B	0,44	1,00E-07	1,26E-06	■	ENSG00000149273	RPS3	-0,33	2,41E-04	1,44E-03
■	ENSG00000101310	SEC23B	0,44	2,05E-03	9,06E-03	■	ENSG00000092978	GPATCH2	-0,33	7,53E-04	3,84E-03
■	ENSG00000181915	ADO	0,44	8,62E-05	5,73E-04	■	ENSG00000174444	RPL4	-0,33	5,37E-04	2,87E-03
■	ENSG00000139343	SNRPF	0,44	3,97E-04	2,21E-03	■	ENSG00000174748	RPL15	-0,33	2,50E-05	1,89E-04
■	ENSG00000137216	TMEM63B	0,44	3,67E-07	4,14E-06	■	ENSG00000164904	ALDH7A1	-0,33	7,44E-04	3,80E-03
■	ENSG00000133612	AGAP3	0,44	7,00E-09	1,08E-07	■	ENSG00000063587	ZNF275	-0,33	2,35E-04	1,41E-03
■	ENSG00000186532	SMYD4	0,44	2,73E-04	1,61E-03	■	ENSG00000146247	PHIP	-0,32	7,16E-04	3,67E-03
■	ENSG00000132646	PCNA	0,44	9,05E-06	7,65E-05	■	ENSG00000178035	IMPDH2	-0,32	9,50E-04	4,68E-03
■	ENSG00000189266	PNRC2	0,44	1,01E-07	1,28E-06	■	ENSG00000164587	RPS14	-0,32	3,21E-04	1,84E-03
■	ENSG00000120675	DNAJC15	0,44	5,82E-04	3,09E-03	■	ENSG00000182774	RPS17	-0,32	6,80E-04	3,51E-03
■	ENSG00000086712	TXLNG	0,44	4,26E-04	2,35E-03	■	ENSG00000108175	ZMIZ1	-0,32	1,48E-04	9,26E-04
■	ENSG00000130816	DNMT1	0,43	9,24E-04	4,57E-03	■	ENSG00000125970	RALY	-0,32	1,82E-05	1,44E-04
■	ENSG00000240849	TMEM189	0,43	8,71E-05	5,78E-04	■	ENSG00000145241	CENPC	-0,32	3,14E-04	1,81E-03
■	ENSG00000137522	RNF121	0,43	1,65E-04	1,03E-03	■	ENSG00000121879	PIK3CA	-0,32	4,31E-04	2,37E-03
■	ENSG00000116962	NID1	0,43	2,17E-04	1,31E-03	■	ENSG00000147133	TAF1	-0,32	1,48E-05	1,19E-04
■	ENSG00000123992	DNPEP	0,43	8,51E-06	7,24E-05	■	ENSG00000183340	JRKL	-0,32	1,21E-03	5,78E-03
■	ENSG00000105397	TYK2	0,43	1,33E-07	1,64E-06	■	ENSG00000115355	CCDC88A	-0,32	2,49E-04	1,48E-03
■	ENSG00000175352	NRIP3	0,43	1,82E-03	8,20E-03	■	ENSG00000168028	RPSA	-0,32	1,23E-03	5,86E-03
■	ENSG00000127947	PTPN12	0,43	2,14E-12	5,61E-11	■	ENSG00000166225	FRS2	-0,32	8,85E-04	4,41E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG0000065526	SPEN	0,43	7,11E-15	2,58E-13	■	ENSG00000172086	KRCC1	-0,32	1,88E-04	1,15E-03
■	ENSG00000107566	ERLIN1	0,43	2,52E-08	3,58E-07	■	ENSG00000067182	TNFRSF1A	-0,32	2,58E-05	1,95E-04
■	ENSG00000092098	RNF31	0,43	1,08E-03	5,23E-03	■	ENSG00000145495	MARCH6	-0,32	1,32E-06	1,32E-05
■	ENSG00000002330	BAD	0,43	7,36E-04	3,76E-03	■	ENSG00000148303	RPL7A	-0,32	6,42E-05	4,43E-04
■	ENSG00000137309	HMGAI	0,43	2,27E-05	1,74E-04	■	ENSG00000172667	ZMAT3	-0,32	1,62E-03	7,42E-03
■	ENSG00000148297	MED22	0,43	2,67E-04	1,57E-03	■	ENSG00000114861	FOXP1	-0,31	8,33E-06	7,11E-05
■	ENSG00000102144	PGK1	0,43	4,61E-04	2,51E-03	■	ENSG00000084754	HADHA	-0,31	6,37E-05	4,40E-04
■	ENSG00000165732	DDX21	0,43	4,89E-08	6,57E-07	■	ENSG00000112624	BICRAL	-0,31	3,76E-05	2,75E-04
■	ENSG00000138594	TMOD3	0,42	3,01E-08	4,20E-07	■	ENSG00000169155	ZBTB43	-0,31	1,37E-03	6,42E-03
■	ENSG00000010165	EEF1AKNMT	0,42	3,97E-04	2,21E-03	■	ENSG00000123124	WWP1	-0,31	4,31E-05	3,11E-04
■	ENSG00000100364	KIAA0930	0,42	1,02E-10	2,09E-09	■	ENSG00000131051	RBM39	-0,31	5,87E-07	6,35E-06
■	ENSG00000129473	BCL2L2	0,42	1,78E-05	1,41E-04	■	ENSG00000047621	C12orf4	-0,31	1,72E-03	7,79E-03
■	ENSG00000074800	ENO1	0,42	7,69E-05	5,19E-04	■	ENSG00000197756	RPL37A	-0,31	6,98E-04	3,59E-03
■	ENSG00000171928	TVP23B	0,42	9,99E-07	1,03E-05	■	ENSG00000173482	PTPRM	-0,31	4,40E-04	2,41E-03
■	ENSG00000112033	PPARD	0,42	4,17E-06	3,79E-05	■	ENSG00000134330	IAH1	-0,31	1,77E-03	7,98E-03
■	ENSG00000213445	SIPA1	0,42	2,27E-03	9,90E-03	■	ENSG00000177200	CHD9	-0,31	7,39E-08	9,54E-07
■	ENSG00000142166	IFNAR1	0,42	3,34E-06	3,10E-05	■	ENSG00000186318	BACE1	-0,31	2,60E-04	1,54E-03
■	ENSG00000132507	EIF5A	0,42	2,92E-04	1,70E-03	■	ENSG00000157657	ZNF618	-0,31	9,02E-04	4,48E-03
■	ENSG00000197969	VPS13A	0,42	1,05E-03	5,09E-03	■	ENSG00000151779	NBAS	-0,31	4,63E-05	3,32E-04
■	ENSG00000140854	KATNB1	0,42	7,63E-04	3,88E-03	■	ENSG00000137075	RNF38	-0,31	8,00E-04	4,04E-03
■	ENSG00000107223	EDF1	0,42	4,30E-08	5,85E-07	■	ENSG00000105223	PLD3	-0,31	6,15E-05	4,27E-04
■	ENSG00000107263	RAPGEF1	0,42	2,48E-08	3,52E-07	■	ENSG00000164808	SPIDR	-0,31	1,05E-03	5,10E-03
■	ENSG00000132780	NASP	0,42	1,03E-03	5,02E-03	■	ENSG00000115170	ACVR1	-0,31	3,88E-04	2,17E-03
■	ENSG00000184014	DENND5A	0,42	6,97E-08	9,08E-07	■	ENSG00000080503	SMARCA2	-0,30	1,80E-07	2,17E-06
■	ENSG00000165801	ARHGEF40	0,41	9,89E-10	1,76E-08	■	ENSG00000100154	TTC28	-0,30	1,03E-05	8,60E-05
■	ENSG00000050165	DKK3	0,41	1,67E-04	1,04E-03	■	ENSG00000134590	RTL8C	-0,30	1,47E-03	6,85E-03
■	ENSG00000151883	PARP8	0,41	3,76E-04	2,11E-03	■	ENSG00000125991	ERGIC3	-0,30	9,97E-04	4,88E-03
■	ENSG00000081087	OSTM1	0,41	1,96E-04	1,19E-03	■	ENSG00000184009	ACTG1	-0,30	6,35E-04	3,32E-03
■	ENSG00000128791	TWSG1	0,41	2,08E-05	1,62E-04	■	ENSG00000166681	BEX3	-0,30	1,75E-04	1,08E-03
■	ENSG00000058056	USP13	0,41	4,71E-04	2,56E-03	■	ENSG00000132912	DCTN4	-0,30	6,47E-04	3,37E-03
■	ENSG00000104518	GSDMD	0,41	2,73E-04	1,60E-03	■	ENSG00000127483	HP1BP3	-0,30	1,11E-07	1,38E-06
■	ENSG00000186591	UBE2H	0,41	1,66E-05	1,32E-04	■	ENSG00000161016	RPL8	-0,30	8,12E-05	5,45E-04
■	ENSG00000159842	ABR	0,41	1,32E-03	6,21E-03	■	ENSG0000018189	RUFY3	-0,30	1,16E-03	5,59E-03
■	ENSG00000116641	DOCK7	0,41	2,78E-07	3,21E-06	■	ENSG00000130723	PRRC2B	-0,30	3,65E-16	1,49E-14
■	ENSG00000141959	PFKL	0,41	5,99E-06	5,26E-05	■	ENSG00000151914	DST	-0,30	4,38E-04	2,40E-03
■	ENSG00000130826	DKC1	0,41	2,52E-04	1,50E-03	■	ENSG00000145592	RPL37	-0,29	1,18E-03	5,68E-03
■	ENSG00000091073	DTX2	0,41	6,38E-04	3,33E-03	■	ENSG00000161202	DVL3	-0,29	1,66E-06	1,63E-05
■	ENSG00000204574	ABCF1	0,41	5,55E-10	1,03E-08	■	ENSG00000177733	HNRNPA0	-0,29	2,81E-05	2,10E-04
■	ENSG00000120697	ALG5	0,40	2,63E-04	1,55E-03	■	ENSG00000124006	OBSL1	-0,29	4,49E-05	3,23E-04
■	ENSG00000168936	TMEM129	0,40	6,68E-04	3,47E-03	■	ENSG00000103363	ELOB	-0,29	1,54E-04	9,62E-04
■	ENSG00000112514	CUTA	0,40	3,73E-04	2,10E-03	■	ENSG00000088854	C20orf194	-0,29	2,15E-03	9,45E-03
■	ENSG00000235162	C12orf75	0,40	4,26E-04	2,35E-03	■	ENSG00000138443	ABI2	-0,29	4,25E-04	2,35E-03
■	ENSG00000139921	TMX1	0,40	8,40E-04	4,22E-03	■	ENSG00000198740	ZNF652	-0,29	3,11E-04	1,79E-03
■	ENSG00000119392	GLE1	0,40	3,26E-04	1,87E-03	■	ENSG00000151208	DLG5	-0,29	3,57E-07	4,05E-06
■	ENSG00000134987	WDR36	0,40	8,53E-05	5,69E-04	■	ENSG00000123066	MED13L	-0,29	1,40E-05	1,14E-04
■	ENSG00000145431	PDGFC	0,40	9,93E-04	4,87E-03	■	ENSG00000089157	RPLP0	-0,28	1,36E-03	6,40E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000107438	PDLIM1	0,40	1,75E-05	1,39E-04	■	ENSG00000111676	ATN1	-0,28	3,05E-06	2,86E-05
■	ENSG00000117394	SLC2A1	0,40	2,16E-03	9,49E-03	■	ENSG00000170871	KIAA0232	-0,28	1,81E-03	8,14E-03
■	ENSG00000113318	MSH3	0,40	1,58E-06	1,57E-05	■	ENSG00000140612	SEC11A	-0,28	2,29E-03	9,98E-03
■	ENSG00000070814	TCOF1	0,40	7,75E-09	1,19E-07	■	ENSG00000145715	RASA1	-0,28	2,08E-04	1,26E-03
■	ENSG00000101421	CHMP4B	0,40	5,13E-08	6,84E-07	■	ENSG00000168306	ACOX2	-0,28	2,05E-03	9,05E-03
■	ENSG00000183735	TBK1	0,40	3,53E-05	2,59E-04	■	ENSG00000104979	C19orf53	-0,28	5,20E-04	2,79E-03
■	ENSG00000171314	PGAM1	0,40	5,92E-05	4,14E-04	■	ENSG00000135597	REPS1	-0,28	8,86E-04	4,42E-03
■	ENSG00000147853	AK3	0,40	3,56E-04	2,02E-03	■	ENSG00000173575	CHD2	-0,28	8,84E-05	5,86E-04
■	ENSG00000169299	PGM2	0,40	1,25E-03	5,96E-03	■	ENSG00000135164	DMTF1	-0,28	3,27E-04	1,87E-03
■	ENSG00000100304	TTL12	0,40	2,24E-06	2,15E-05	■	ENSG00000124193	SRSF6	-0,28	6,59E-07	7,07E-06
■	ENSG00000150753	CCT5	0,40	1,43E-06	1,43E-05	■	ENSG00000142541	RPL13A	-0,28	1,69E-03	7,70E-03
■	ENSG00000204070	SYS1	0,40	2,11E-05	1,64E-04	■	ENSG00000105193	RPS16	-0,28	4,97E-04	2,68E-03
■	ENSG00000147044	CASK	0,40	1,16E-04	7,43E-04	■	ENSG00000233927	RPS28	-0,28	3,94E-04	2,20E-03
■	ENSG00000135048	CEMP2	0,40	3,72E-04	2,10E-03	■	ENSG00000274523	RCC1L	-0,28	7,73E-04	3,92E-03
■	ENSG00000226479	TMEM185B	0,39	1,53E-04	9,57E-04	■	ENSG00000066933	MYO9A	-0,28	5,50E-06	4,85E-05
■	ENSG00000132382	MYBBP1A	0,39	3,12E-06	2,91E-05	■	ENSG00000171634	BPTF	-0,27	1,02E-06	1,05E-05
■	ENSG00000114480	GBE1	0,39	3,61E-04	2,04E-03	■	ENSG00000125691	RPL23	-0,27	1,37E-03	6,42E-03
■	ENSG00000141526	SLC16A3	0,39	6,07E-04	3,19E-03	■	ENSG00000132842	AP3B1	-0,27	2,21E-03	9,67E-03
■	ENSG00000130725	UBE2M	0,39	1,19E-05	9,78E-05	■	ENSG00000065883	CDK13	-0,27	2,05E-05	1,60E-04
■	ENSG00000091592	NLRP1	0,39	1,52E-03	7,03E-03	■	ENSG00000157741	UBN2	-0,27	1,71E-04	1,06E-03
■	ENSG00000123094	RASSF8	0,39	2,65E-05	2,00E-04	■	ENSG00000136603	SKIL	-0,27	1,11E-03	5,39E-03
■	ENSG00000004455	AK2	0,39	4,27E-05	3,09E-04	■	ENSG00000151612	ZNF827	-0,27	2,32E-06	2,22E-05
■	ENSG00000100139	MICALL1	0,39	5,81E-04	3,08E-03	■	ENSG00000140319	SRP14	-0,27	8,19E-06	7,00E-05
■	ENSG00000170515	PA2G4	0,39	3,41E-05	2,52E-04	■	ENSG00000116221	MRPL37	-0,27	8,40E-04	4,21E-03
■	ENSG00000116809	ZBTB17	0,39	7,48E-04	3,82E-03	■	ENSG00000197603	CPLANE1	-0,27	1,18E-03	5,67E-03
■	ENSG00000141349	G6PC3	0,39	1,28E-03	6,07E-03	■	ENSG00000182095	TNRC18	-0,26	1,35E-05	1,10E-04
■	ENSG00000179051	RCC2	0,39	1,15E-10	2,35E-09	■	ENSG00000196505	GDAP2	-0,26	2,20E-03	9,64E-03
■	ENSG00000155096	AZIN1	0,39	2,69E-07	3,12E-06	■	ENSG00000116251	RPL22	-0,26	1,45E-03	6,75E-03
■	ENSG00000102081	FMR1	0,39	2,06E-06	1,99E-05	■	ENSG00000157764	BRAF	-0,26	1,49E-04	9,36E-04
■	ENSG00000136156	ITM2B	0,39	3,17E-04	1,82E-03	■	ENSG00000122642	FKBP9	-0,26	5,92E-04	3,12E-03
■	ENSG00000117410	ATP6V0B	0,39	1,15E-03	5,54E-03	■	ENSG00000090863	GLG1	-0,26	2,77E-04	1,62E-03
■	ENSG00000172716	SLFN11	0,39	1,49E-03	6,91E-03	■	ENSG00000167526	RPL13	-0,26	3,80E-04	2,13E-03
■	ENSG00000064703	DDX20	0,39	1,50E-03	6,93E-03	■	ENSG00000136854	STXBP1	-0,26	2,95E-04	1,71E-03
■	ENSG00000197548	ATG7	0,39	7,19E-04	3,68E-03	■	ENSG00000107779	BMPRI1A	-0,26	6,35E-04	3,32E-03
■	ENSG00000179091	CYC1	0,38	1,05E-04	6,82E-04	■	ENSG00000182899	RPL35A	-0,26	1,70E-03	7,74E-03
■	ENSG00000205903	ZNF316	0,38	5,71E-04	3,04E-03	■	ENSG00000110274	CEP164	-0,25	1,25E-03	5,96E-03
■	ENSG00000135679	MDM2	0,38	2,05E-06	1,98E-05	■	ENSG00000175215	CTDSP2	-0,25	1,52E-04	9,48E-04
■	ENSG00000205133	TRIQK	0,38	1,90E-03	8,49E-03	■	ENSG00000003756	RBM5	-0,25	1,27E-03	6,04E-03
■	ENSG00000170142	UBE2E1	0,38	3,39E-06	3,14E-05	■	ENSG00000129292	PHF20L1	-0,25	1,49E-05	1,20E-04
■	ENSG00000105778	AVL9	0,38	8,18E-08	1,05E-06	■	ENSG00000139613	SMARCC2	-0,25	1,87E-05	1,47E-04
■	ENSG00000126858	RHOT1	0,38	1,70E-06	1,67E-05	■	ENSG00000266028	SRGAP2	-0,25	1,04E-03	5,08E-03
■	ENSG00000158985	CDC42SE2	0,38	1,22E-04	7,78E-04	■	ENSG00000204406	MBD5	-0,25	1,84E-04	1,13E-03
■	ENSG00000167088	SNRPD1	0,38	1,70E-03	7,72E-03	■	ENSG00000188895	MSL1	-0,25	4,67E-04	2,54E-03
■	ENSG00000164338	UTP15	0,38	3,92E-04	2,19E-03	■	ENSG00000177600	RPLP2	-0,25	8,65E-05	5,75E-04
■	ENSG00000110435	PDHX	0,38	7,06E-05	4,81E-04	■	ENSG00000145725	PPIP5K2	-0,25	1,27E-03	6,04E-03
■	ENSG00000060491	OGFR	0,38	7,88E-04	3,99E-03	■	ENSG00000114391	RPL24	-0,25	9,47E-04	4,67E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000198863	RUNDC1	0,38	6,35E-04	3,32E-03	■	ENSG00000048342	CC2D2A	-0,25	1,70E-03	7,73E-03
■	ENSG00000265808	SEC22B	0,38	4,48E-07	4,96E-06	■	ENSG00000196458	ZNF605	-0,25	1,32E-03	6,24E-03
■	ENSG00000158042	MRPL17	0,38	6,73E-04	3,49E-03	■	ENSG00000115977	AAK1	-0,24	7,35E-05	5,00E-04
■	ENSG00000143570	SLC39A1	0,38	1,36E-04	8,56E-04	■	ENSG00000131469	RPL27	-0,24	1,72E-03	7,79E-03
■	ENSG00000066651	TRMT11	0,38	1,57E-03	7,21E-03	■	ENSG00000171681	ATF7IP	-0,24	1,87E-03	8,38E-03
■	ENSG00000178950	GAK	0,38	1,55E-05	1,24E-04	■	ENSG00000115365	LANCL1	-0,24	2,00E-03	8,87E-03
■	ENSG00000008083	JARID2	0,38	1,56E-04	9,76E-04	■	ENSG00000158863	FAM160B2	-0,24	7,59E-04	3,86E-03
■	ENSG00000175550	DRAP1	0,38	9,56E-05	6,26E-04	■	ENSG00000114374	USP9Y	-0,24	6,72E-04	3,48E-03
■	ENSG00000067208	EVI5	0,37	4,09E-04	2,27E-03	■	ENSG00000156650	KAT6B	-0,24	2,16E-04	1,30E-03
■	ENSG00000130202	NECTIN2	0,37	9,79E-04	4,81E-03	■	ENSG00000100614	PPM1A	-0,23	1,95E-05	1,52E-04
■	ENSG00000100280	AP1B1	0,37	1,92E-03	8,56E-03	■	ENSG00000164944	VIRMA	-0,23	5,85E-04	3,09E-03
■	ENSG00000155906	RMND1	0,37	2,78E-04	1,63E-03	■	ENSG00000102181	CD99L2	-0,23	3,27E-04	1,87E-03
■	ENSG00000172269	DPAGT1	0,37	1,67E-03	7,62E-03	■	ENSG00000105426	PTPRS	-0,23	1,05E-04	6,81E-04
■	ENSG00000257093	DENND11	0,37	5,09E-04	2,74E-03	■	ENSG00000124422	USP22	-0,22	9,52E-05	6,24E-04
■	ENSG00000186834	HEXIM1	0,37	1,95E-04	1,19E-03	■	ENSG00000104517	UBR5	-0,22	5,78E-06	5,08E-05
■	ENSG00000176087	SLC35A4	0,37	1,27E-04	8,10E-04	■	ENSG00000173889	PHC3	-0,21	4,49E-07	4,96E-06
■	ENSG00000101773	RBBP8	0,37	1,54E-03	7,12E-03	■	ENSG00000063245	EPN1	-0,21	4,66E-04	2,53E-03
■	ENSG00000092531	SNAP23	0,37	1,95E-04	1,19E-03	■	ENSG00000128829	EIF2AK4	-0,21	1,99E-03	8,86E-03
■	ENSG00000092199	HNRNPC	0,37	1,18E-09	2,05E-08	■	ENSG00000221983	UBA52	-0,21	6,03E-04	3,17E-03
■	ENSG00000167797	CDK2AP2	0,37	1,35E-03	6,38E-03	■	ENSG00000063177	RPL18	-0,21	1,77E-03	8,01E-03
■	ENSG00000198837	DENND4B	0,37	3,87E-04	2,17E-03	■	ENSG00000182534	MXRA7	-0,21	2,02E-03	8,96E-03
■	ENSG00000198087	CD2AP	0,37	1,98E-06	1,92E-05	■	ENSG00000092148	HECTD1	-0,20	1,37E-07	1,69E-06
■	ENSG00000144642	RBMS3	0,37	6,86E-04	3,54E-03	■	ENSG00000167635	ZNF146	-0,19	2,11E-03	9,31E-03
■	ENSG00000167716	WDR81	0,37	1,02E-03	4,97E-03	■	ENSG00000166135	HIF1AN	-0,19	1,80E-03	8,12E-03
■	ENSG00000124313	IQSEC2	0,37	5,09E-05	3,60E-04	■	ENSG00000107581	EIF3A	-0,18	4,52E-04	2,47E-03
■	ENSG00000143106	PSMA5	0,37	1,26E-09	2,19E-08	■	ENSG00000055609	KMT2C	-0,17	2,18E-04	1,32E-03
■	ENSG00000174238	PITPNA	0,37	1,12E-07	1,39E-06	■	ENSG00000075151	EIF4G3	-0,15	5,53E-04	2,95E-03
■	ENSG00000151694	ADAM17	0,37	2,81E-05	2,10E-04						
■	ENSG00000124795	DEK	0,37	4,05E-05	2,95E-04						
■	ENSG00000111252	SH2B3	0,36	1,85E-03	8,31E-03						
■	ENSG00000145220	LYAR	0,36	7,59E-04	3,86E-03						
■	ENSG00000186575	NF2	0,36	9,43E-05	6,20E-04						
■	ENSG00000148468	FAM171A1	0,36	9,18E-07	9,54E-06						
■	ENSG00000169871	TRIM56	0,36	4,91E-07	5,39E-06						
■	ENSG00000115825	PRKD3	0,36	9,74E-07	1,01E-05						
■	ENSG00000010292	NCAPD2	0,36	8,20E-04	4,13E-03						
■	ENSG00000125630	POLR1B	0,36	8,75E-04	4,37E-03						
■	ENSG00000182551	ADI1	0,36	9,09E-04	4,51E-03						
■	ENSG00000102172	SMS	0,36	1,82E-03	8,20E-03						
■	ENSG00000175792	RUVBL1	0,36	2,07E-04	1,26E-03						
■	ENSG00000149557	FEZ1	0,36	7,75E-05	5,22E-04						
■	ENSG00000197217	ENTPD4	0,36	2,27E-06	2,17E-05						
■	ENSG00000109046	WSB1	0,36	8,23E-04	4,14E-03						
■	ENSG00000136770	DNAJC1	0,36	7,01E-04	3,60E-03						
■	ENSG00000105447	GRWD1	0,36	7,06E-05	4,81E-04						
■	ENSG00000116984	MTR	0,36	6,30E-06	5,51E-05						

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000154473	BUB3	0,36	3,96E-07	4,43E-06
ENSG00000108883	EFTUD2	0,36	3,02E-06	2,83E-05
ENSG00000143514	TP53BP2	0,36	6,17E-07	6,64E-06
ENSG00000160209	PDXK	0,36	2,47E-04	1,47E-03
ENSG00000196526	AFAP1	0,36	9,08E-04	4,50E-03
ENSG00000162129	CLPB	0,36	1,39E-03	6,51E-03
ENSG00000039523	RIPOR1	0,36	1,31E-06	1,32E-05
ENSG00000175416	CLTB	0,36	8,34E-04	4,19E-03
ENSG00000129625	REEP5	0,35	1,88E-05	1,48E-04
ENSG00000230989	HSBP1	0,35	3,59E-07	4,07E-06
ENSG00000120526	NUDCC1	0,35	1,03E-03	5,02E-03
ENSG00000168734	PKIG	0,35	2,00E-03	8,87E-03
ENSG00000265241	RBM8A	0,35	1,01E-03	4,96E-03
ENSG00000182963	GJC1	0,35	4,26E-04	2,35E-03
ENSG00000095951	HIVEP1	0,35	2,08E-04	1,26E-03
ENSG00000136271	DDX56	0,35	3,94E-04	2,20E-03
ENSG00000085978	ATG16L1	0,35	6,30E-05	4,37E-04
ENSG00000143322	ABL2	0,35	1,10E-04	7,07E-04
ENSG00000156232	WHAMM	0,35	4,43E-04	2,43E-03
ENSG00000198682	PAPSS2	0,35	1,86E-03	8,34E-03
ENSG00000106608	URGCP	0,35	9,52E-04	4,69E-03
ENSG00000185238	PRMT3	0,35	5,60E-04	2,98E-03
ENSG00000055208	TAB2	0,35	2,92E-06	2,74E-05
ENSG00000134109	EDEM1	0,35	1,02E-04	6,63E-04
ENSG00000060069	CTDP1	0,35	3,72E-04	2,10E-03
ENSG00000048392	RRM2B	0,35	2,23E-03	9,73E-03
ENSG00000175054	ATR	0,35	4,11E-05	2,99E-04
ENSG00000138600	SPPL2A	0,34	1,56E-05	1,24E-04
ENSG00000105497	ZNF175	0,34	2,09E-03	9,21E-03
ENSG00000135686	KLHL36	0,34	2,96E-04	1,72E-03
ENSG00000143702	CEP170	0,34	3,11E-06	2,90E-05
ENSG00000085998	POMGNT1	0,34	2,44E-05	1,85E-04
ENSG00000125835	SNRPB	0,34	4,67E-04	2,54E-03
ENSG00000103194	USP10	0,34	5,00E-04	2,69E-03
ENSG00000108561	C1QBP	0,34	2,93E-04	1,70E-03
ENSG00000124789	NUP153	0,34	3,88E-09	6,21E-08
ENSG00000135521	LTV1	0,34	6,74E-04	3,49E-03
ENSG00000160208	RRP1B	0,33	7,59E-07	8,03E-06
ENSG00000117362	APH1A	0,33	4,96E-04	2,68E-03
ENSG00000160685	ZBTB7B	0,33	7,70E-04	3,91E-03
ENSG00000091140	DLD	0,33	3,82E-04	2,14E-03
ENSG00000117335	CD46	0,33	3,07E-06	2,87E-05
ENSG00000164163	ABCE1	0,33	1,04E-03	5,08E-03
ENSG00000105325	FZR1	0,33	1,20E-04	7,67E-04
ENSG00000120254	MTHFD1L	0,33	7,99E-06	6,85E-05
ENSG00000176155	CCDC57	0,33	4,18E-04	2,31E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000124535	WRNIP1	0,33	5,33E-04	2,85E-03
ENSG00000124207	CSE1L	0,33	1,04E-04	6,73E-04
ENSG00000108588	CDC47	0,33	1,82E-06	1,78E-05
ENSG00000131871	SELENOS	0,33	9,46E-04	4,67E-03
ENSG00000137200	CMTR1	0,33	1,47E-04	9,24E-04
ENSG00000159459	UBR1	0,33	8,87E-08	1,13E-06
ENSG00000181026	AEN	0,32	6,90E-05	4,73E-04
ENSG00000148700	ADD3	0,32	1,41E-03	6,58E-03
ENSG00000179115	FARSA	0,32	3,86E-04	2,16E-03
ENSG00000163297	ANTXR2	0,32	1,10E-04	7,11E-04
ENSG00000164932	CTHRC1	0,32	1,18E-03	5,68E-03
ENSG00000213593	TMX2	0,32	8,49E-04	4,25E-03
ENSG00000100335	MIEF1	0,32	6,37E-05	4,40E-04
ENSG00000168488	ATXN2L	0,32	5,74E-10	1,06E-08
ENSG00000184007	PTP4A2	0,32	2,46E-08	3,50E-07
ENSG00000143256	PFDN2	0,32	2,16E-03	9,49E-03
ENSG00000162434	JAK1	0,32	1,88E-07	2,25E-06
ENSG00000152256	PDK1	0,32	1,27E-03	6,04E-03
ENSG00000106346	USP42	0,32	1,37E-03	6,42E-03
ENSG00000151893	CACUL1	0,32	2,69E-07	3,13E-06
ENSG00000149136	SSRP1	0,32	3,16E-07	3,62E-06
ENSG00000122042	UBL3	0,32	1,17E-03	5,64E-03
ENSG00000103769	RAB11A	0,32	2,54E-06	2,41E-05
ENSG00000102103	PQBP1	0,32	3,32E-04	1,89E-03
ENSG00000126067	PSMB2	0,32	6,47E-04	3,37E-03
ENSG00000120533	ENY2	0,31	2,02E-03	8,95E-03
ENSG0000015532	XYLT2	0,31	2,10E-04	1,27E-03
ENSG00000169359	SLC33A1	0,31	9,94E-04	4,87E-03
ENSG00000118217	ATF6	0,31	5,91E-05	4,13E-04
ENSG00000115306	SPTBN1	0,31	1,19E-03	5,69E-03
ENSG00000164062	APEH	0,31	9,02E-05	5,97E-04
ENSG00000197746	PSAP	0,31	4,54E-04	2,48E-03
ENSG00000087191	PSMC5	0,31	1,06E-04	6,86E-04
ENSG00000147457	CHMP7	0,31	8,05E-04	4,07E-03
ENSG00000155304	HSPA13	0,31	2,01E-03	8,90E-03
ENSG00000055044	NOP58	0,31	5,20E-04	2,79E-03
ENSG00000132361	CLUH	0,31	2,30E-04	1,38E-03
ENSG00000117592	PRDX6	0,31	2,24E-03	9,78E-03
ENSG00000070423	RNF126	0,31	2,26E-03	9,87E-03
ENSG00000153107	ANAPC1	0,31	1,70E-04	1,05E-03
ENSG00000083312	TNPO1	0,30	9,13E-10	1,63E-08
ENSG00000068120	COASY	0,30	7,58E-04	3,86E-03
ENSG00000162402	USP24	0,30	5,05E-08	6,74E-07
ENSG00000091127	PUS7	0,30	1,44E-03	6,73E-03
ENSG00000085365	SCAMP1	0,30	1,61E-04	1,00E-03
ENSG00000162104	ADCY9	0,30	9,82E-05	6,41E-04

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSK (Suite)

ENSG0000041802	LSG1	0,30	5,37E-04	2,87E-03
ENSG00000138867	GUCD1	0,30	1,20E-03	5,75E-03
ENSG00000155561	NUP205	0,30	1,03E-03	5,02E-03
ENSG00000124571	XPO5	0,30	1,24E-04	7,87E-04
ENSG00000159202	UBE2Z	0,30	4,73E-08	6,37E-07
ENSG00000083223	TUT7	0,30	6,45E-06	5,62E-05
ENSG00000109917	ZPR1	0,30	3,37E-04	1,92E-03
ENSG00000127022	CANX	0,29	1,86E-04	1,14E-03
ENSG00000113845	TIMMDC1	0,29	1,31E-06	1,31E-05
ENSG00000164080	RAD54L2	0,29	3,27E-04	1,87E-03
ENSG00000090273	NUDC	0,29	9,50E-05	6,23E-04
ENSG00000135926	TMBIM1	0,29	2,27E-05	1,75E-04
ENSG00000171603	CLSTN1	0,29	3,28E-04	1,88E-03
ENSG00000103035	PSMD7	0,29	2,06E-04	1,25E-03
ENSG00000150990	DHX37	0,29	2,00E-03	8,87E-03
ENSG00000110107	PRPF19	0,29	6,79E-04	3,51E-03
ENSG00000168924	LETM1	0,29	5,29E-05	3,73E-04
ENSG00000163811	WDR43	0,29	1,56E-03	7,17E-03
ENSG00000122965	RBM19	0,29	3,84E-04	2,15E-03
ENSG00000163719	MTMR14	0,28	1,30E-03	6,14E-03
ENSG00000160058	BSDC1	0,28	4,14E-05	3,01E-04
ENSG00000099814	CEP170B	0,28	1,89E-04	1,16E-03
ENSG00000103653	CSK	0,28	1,39E-03	6,51E-03
ENSG00000132694	ARHGEF11	0,28	4,25E-07	4,72E-06
ENSG00000166888	STAT6	0,28	4,60E-04	2,51E-03
ENSG00000180900	SCRIB	0,28	7,22E-04	3,70E-03
ENSG00000198793	MTOR	0,28	1,75E-03	7,92E-03
ENSG00000119801	YPEL5	0,28	9,20E-05	6,07E-04
ENSG00000183283	DAZAP2	0,28	6,96E-04	3,58E-03
ENSG00000129347	KRI1	0,28	3,42E-04	1,95E-03
ENSG00000068323	TFE3	0,28	9,13E-06	7,71E-05
ENSG00000115053	NCL	0,28	9,10E-08	1,16E-06
ENSG00000108344	PSMD3	0,28	3,12E-04	1,80E-03
ENSG00000198792	TMEM184B	0,28	1,18E-04	7,58E-04
ENSG00000183207	RUVBL2	0,28	7,29E-04	3,73E-03
ENSG00000088833	NSFL1C	0,28	4,56E-04	2,49E-03
ENSG00000138668	HNRNPD	0,27	2,55E-04	1,51E-03
ENSG00000101361	NOP56	0,27	1,92E-04	1,17E-03
ENSG00000153066	TXNDC11	0,27	1,73E-03	7,84E-03
ENSG00000023318	ERP44	0,27	3,41E-04	1,94E-03
ENSG00000067048	DDX3Y	0,27	5,71E-04	3,04E-03
ENSG00000117523	PRRC2C	0,27	1,01E-12	2,77E-11
ENSG00000065183	WDR3	0,27	1,20E-03	5,76E-03
ENSG00000133275	CSNK1G2	0,27	3,05E-05	2,27E-04
ENSG00000167721	TSR1	0,27	1,83E-05	1,45E-04
ENSG00000143653	SCCPDH	0,27	2,14E-03	9,42E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSK (Suite)

ENSG00000106615	RHEB	0,27	2,24E-03	9,79E-03
ENSG00000111145	ELK3	0,27	1,06E-03	5,15E-03
ENSG00000188342	GTF2F2	0,27	1,60E-03	7,32E-03
ENSG00000177663	IL17RA	0,27	1,59E-03	7,27E-03
ENSG00000129515	SNX6	0,27	1,90E-03	8,49E-03
ENSG00000132341	RAN	0,27	4,46E-05	3,21E-04
ENSG00000120137	PANK3	0,27	5,49E-05	3,86E-04
ENSG00000162889	MAPKAPK2	0,27	1,17E-05	9,68E-05
ENSG00000112531	QKI	0,26	8,64E-06	7,34E-05
ENSG00000088812	ATRN	0,26	1,04E-05	8,66E-05
ENSG00000198363	ASPH	0,26	5,79E-04	3,07E-03
ENSG00000184787	UBE2G2	0,26	3,29E-04	1,88E-03
ENSG00000106771	TMEM245	0,26	1,12E-04	7,22E-04
ENSG00000134287	ARF3	0,26	3,04E-04	1,76E-03
ENSG00000183255	PTTG1IP	0,26	3,89E-04	2,18E-03
ENSG00000105137	SYDE1	0,26	1,48E-04	9,28E-04
ENSG00000134046	MBD2	0,26	2,17E-05	1,68E-04
ENSG00000101040	ZMYND8	0,26	5,89E-04	3,11E-03
ENSG00000128908	INO80	0,26	3,33E-04	1,90E-03
ENSG00000204673	AKT1S1	0,25	4,12E-04	2,28E-03
ENSG00000102921	N4BP1	0,25	1,60E-03	7,32E-03
ENSG00000161671	EMC10	0,25	9,72E-04	4,78E-03
ENSG00000112308	C6orf62	0,25	1,24E-05	1,02E-04
ENSG00000125826	RBCK1	0,25	9,04E-04	4,49E-03
ENSG00000213585	VDAC1	0,25	3,75E-04	2,11E-03
ENSG00000086065	CHMP5	0,25	1,20E-03	5,77E-03
ENSG00000084733	RAB10	0,25	1,35E-03	6,35E-03
ENSG00000144381	HSPD1	0,25	9,38E-04	4,63E-03
ENSG00000101182	PSMA7	0,24	6,38E-04	3,33E-03
ENSG00000008130	NADK	0,24	1,47E-03	6,85E-03
ENSG00000004478	FKBP4	0,24	1,51E-03	6,98E-03
ENSG00000068400	GRIPAP1	0,24	1,96E-04	1,19E-03
ENSG00000130508	PXDN	0,24	1,06E-03	5,14E-03
ENSG00000067334	DNTTIP2	0,24	2,52E-04	1,50E-03
ENSG00000122565	CBX3	0,24	5,03E-04	2,71E-03
ENSG00000108819	PPP1R9B	0,24	2,36E-05	1,80E-04
ENSG00000131653	TRAF7	0,24	1,29E-04	8,20E-04
ENSG00000169764	UGP2	0,23	2,19E-03	9,59E-03
ENSG00000142208	AKT1	0,23	4,68E-05	3,35E-04
ENSG00000134453	RBM17	0,23	5,78E-04	3,07E-03
ENSG00000185359	HGS	0,23	4,40E-04	2,41E-03
ENSG00000143970	ASXL2	0,23	1,98E-03	8,81E-03
ENSG00000168894	RNF181	0,23	1,70E-03	7,73E-03
ENSG00000156304	SCAF4	0,23	9,73E-05	6,35E-04
ENSG00000169967	MAP3K2	0,23	1,67E-03	7,63E-03
ENSG00000068654	POLR1A	0,22	2,19E-03	9,59E-03

TABLEAU A.3 – Signature of the TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000182087	TMEM259	0,22	2,50E-04	1,49E-03
■	ENSG00000050820	BCAR1	0,22	2,79E-04	1,63E-03
■	ENSG00000011007	ELOA	0,22	2,76E-04	1,62E-03
■	ENSG00000135624	CCT7	0,22	1,29E-03	6,10E-03
■	ENSG00000047410	TPR	0,22	2,47E-06	2,34E-05
■	ENSG00000171490	RSL1D1	0,22	9,27E-04	4,59E-03
■	ENSG00000152332	UHKM1	0,22	6,51E-04	3,38E-03
■	ENSG00000100503	NIN	0,22	1,49E-03	6,90E-03
■	ENSG00000205937	RNPS1	0,22	1,29E-03	6,09E-03
■	ENSG00000196504	PRPF40A	0,21	4,12E-04	2,28E-03
■	ENSG00000125755	SYMPK	0,21	5,73E-04	3,04E-03
■	ENSG00000075785	RAB7A	0,21	6,96E-05	4,76E-04
■	ENSG00000275700	AATF	0,21	1,49E-03	6,91E-03
■	ENSG00000106263	EIF3B	0,21	1,39E-04	8,73E-04
■	ENSG00000182158	CREB3L2	0,21	1,25E-03	5,95E-03
■	ENSG00000049656	CLPTM1L	0,21	1,88E-03	8,39E-03
■	ENSG00000114933	INO80D	0,20	1,21E-03	5,80E-03
■	ENSG00000159658	EFCAB14	0,20	3,62E-04	2,04E-03
■	ENSG00000153207	AHCTF1	0,20	2,25E-03	9,81E-03
■	ENSG00000198900	TOP1	0,20	2,75E-04	1,62E-03
■	ENSG00000165502	RPL36AL	0,20	1,48E-03	6,86E-03
■	ENSG00000115694	STK25	0,19	1,44E-03	6,73E-03
■	ENSG00000152291	TGOLN2	0,18	1,47E-03	6,83E-03
■	ENSG00000071564	TCF3	0,17	9,32E-04	4,61E-03
■	ENSG00000101337	TM9SF4	0,16	2,15E-03	9,45E-03
■	ENSG00000168137	SETD5	0,12	1,89E-03	8,44E-03

TABLEAU A.4 – Common 297 upregulated (red line) and 358 downregulated (green line) genes of the EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC compared with untreated BM-MSC , FDR < 1 %

	ENSEMBL ID	Gene Symbol	EVs Log2 FC	EVs p.value	EVs FDR	TNF/LT Log2 FC	TNF/LT p.value	TNF/LT FDR
■	ENSG00000118113	MMP8	4,66	4,54E-10	1,99E-08	6,13	4,53E-12	1,15E-10
■	ENSG00000163735	CXCL5	4,37	2,42E-04	1,52E-03	7,14	5,05E-07	5,52E-06
■	ENSG00000137745	MMP13	4,32	1,05E-12	9,61E-11	2,70	2,72E-04	1,60E-03
■	ENSG00000124875	CXCL6	4,31	2,16E-07	3,98E-06	8,41	5,76E-17	2,55E-15
■	ENSG00000115919	KYNU	3,51	6,35E-10	2,65E-08	4,10	2,24E-10	4,37E-09
■	ENSG00000125845	BMP2	3,45	3,32E-10	1,52E-08	4,38	3,87E-11	8,53E-10
■	ENSG00000187260	WDR86	3,36	8,29E-29	1,57E-25	1,49	3,28E-05	2,43E-04
■	ENSG00000146374	RSPO3	3,23	3,31E-07	5,66E-06	3,11	3,98E-05	2,90E-04
■	ENSG00000149968	MMP3	3,21	2,02E-04	1,32E-03	4,86	2,42E-06	2,30E-05
■	ENSG00000163739	CXCL1	2,95	1,18E-05	1,17E-04	7,46	6,37E-20	3,76E-18
■	ENSG00000224982	TMEM233	2,86	1,59E-11	1,07E-09	2,11	2,33E-05	1,78E-04
■	ENSG00000261618	LINC02605	2,80	1,61E-19	8,25E-17	4,27	3,30E-35	6,46E-33
■	ENSG00000237927	AL078604.2	2,75	5,55E-04	3,03E-03	5,28	9,01E-10	1,62E-08
■	ENSG00000169429	CXCL8	2,74	8,79E-04	4,40E-03	10,45	4,48E-26	4,76E-24
■	ENSG00000047457	CP	2,66	1,55E-07	3,06E-06	2,29	1,28E-04	8,16E-04
■	ENSG00000168874	ATOH8	2,63	7,09E-21	5,54E-18	1,24	3,07E-04	1,77E-03
■	ENSG00000136160	EDNRB	2,57	5,35E-04	2,95E-03	4,20	5,58E-07	6,06E-06
■	ENSG00000117594	HSD11B1	2,49	5,61E-07	8,86E-06	5,13	6,40E-18	3,18E-16
■	ENSG00000164142	FAM160A1	2,47	5,96E-10	2,50E-08	1,94	3,59E-05	2,63E-04
■	ENSG00000089127	OAS1	2,46	2,09E-03	8,96E-03	5,86	4,99E-10	9,30E-09
■	ENSG00000163734	CXCL3	2,44	1,80E-04	1,20E-03	6,57	9,37E-18	4,57E-16
■	ENSG00000104951	IL4I1	2,41	1,46E-03	6,72E-03	7,60	1,89E-22	1,52E-20
■	ENSG00000064886	CHI3L2	2,38	2,23E-06	2,87E-05	3,62	2,31E-09	3,83E-08
■	ENSG00000151136	BTBD11	2,25	2,50E-09	8,70E-08	1,42	2,07E-03	9,14E-03
■	ENSG00000042980	ADAM28	2,24	2,03E-07	3,80E-06	2,91	1,37E-08	2,03E-07
■	ENSG00000003989	SLC7A2	2,15	4,39E-04	2,50E-03	5,28	1,05E-13	3,27E-12
■	ENSG00000162654	GBP4	2,09	1,73E-03	7,66E-03	7,41	4,98E-28	6,08E-26
■	ENSG00000211448	DIO2	2,05	2,02E-05	1,86E-04	2,04	4,53E-04	2,47E-03
■	ENSG00000148344	PTGES	2,04	2,03E-13	2,18E-11	1,82	7,61E-08	9,81E-07
■	ENSG00000104043	ATP8B4	2,03	5,07E-10	2,17E-08	1,63	2,09E-05	1,62E-04
■	ENSG00000276980	AC008760.2	2,00	1,56E-04	1,06E-03	3,07	8,54E-07	8,93E-06
■	ENSG00000115290	GRB14	1,97	3,22E-05	2,78E-04	1,74	2,06E-03	9,11E-03
■	ENSG00000126353	CCR7	1,96	1,52E-07	3,01E-06	1,45	1,26E-03	6,01E-03
■	ENSG00000238025	ZDHHC4P1	1,92	2,52E-05	2,26E-04	3,71	3,50E-13	1,03E-11
■	ENSG00000180447	GAS1	1,91	1,16E-09	4,48E-08	1,32	5,86E-04	3,10E-03
■	ENSG00000196611	MMP1	1,91	1,01E-03	4,95E-03	5,57	3,34E-15	1,25E-13
■	ENSG00000101115	SALL4	1,90	6,09E-12	4,45E-10	1,17	4,59E-04	2,50E-03
■	ENSG00000137959	IFI44L	1,85	1,77E-07	3,41E-06	3,20	1,31E-13	4,02E-12
■	ENSG00000262406	MMP12	1,85	3,57E-04	2,10E-03	4,11	8,77E-12	2,12E-10
■	ENSG00000182752	PAPPA	1,81	7,33E-14	8,85E-12	1,28	1,45E-05	1,17E-04
■	ENSG00000105825	TFPI2	1,79	8,81E-07	1,30E-05	2,94	3,10E-11	6,98E-10
■	ENSG00000184588	PDE4B	1,78	5,50E-12	4,08E-10	1,44	4,45E-06	4,00E-05
■	ENSG00000271503	CCL5	1,75	3,11E-04	1,87E-03	11,20	2,84E-96	7,55E-93
■	ENSG00000126709	IFI6	1,74	8,45E-04	4,26E-03	4,64	3,13E-13	9,27E-12
■	ENSG00000143494	VASH2	1,72	3,26E-09	1,08E-07	1,38	6,51E-05	4,49E-04

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000185885	IFITM1	1,70	9,04E-08	1,93E-06	1,91	7,88E-07	8,29E-06
ENSG00000105650	PDE4C	1,69	6,80E-06	7,36E-05	1,97	7,37E-06	6,36E-05
ENSG00000164694	FNDC1	1,68	1,29E-16	3,36E-14	1,14	4,68E-06	4,20E-05
ENSG00000173918	C1QTNF1	1,66	2,27E-12	1,91E-10	4,21	1,76E-48	6,50E-46
ENSG00000104432	IL7	1,64	1,15E-15	2,40E-13	1,49	1,43E-09	2,46E-08
ENSG00000104490	NCALD	1,62	1,64E-08	4,46E-07	1,40	3,86E-05	2,82E-04
ENSG00000113448	PDE4D	1,60	1,69E-06	2,26E-05	1,44	4,03E-04	2,24E-03
ENSG00000157601	MX1	1,59	1,95E-03	8,45E-03	5,22	5,31E-17	2,36E-15
ENSG00000237596	AL138828.1	1,58	2,82E-18	1,25E-15	0,95	1,52E-05	1,23E-04
ENSG00000204103	MAFB	1,57	1,14E-12	1,03E-10	1,13	2,44E-05	1,86E-04
ENSG00000135111	TBX3	1,56	2,20E-10	1,06E-08	1,02	6,77E-04	3,50E-03
ENSG00000226604	PAPPA-AS2	1,56	6,75E-14	8,31E-12	0,83	8,96E-04	4,45E-03
ENSG00000138135	CH25H	1,54	8,50E-04	4,28E-03	2,65	1,91E-06	1,86E-05
ENSG00000161921	CXCL16	1,53	2,34E-05	2,12E-04	1,81	3,80E-05	2,78E-04
ENSG00000171408	PDE7B	1,53	3,08E-20	2,15E-17	1,21	2,15E-09	3,58E-08
ENSG00000095752	IL11	1,53	1,49E-05	1,42E-04	2,72	1,80E-10	3,56E-09
ENSG00000255282	WTAPP1	1,52	1,60E-07	3,14E-06	2,29	5,11E-12	1,29E-10
ENSG00000116574	RHOU	1,51	1,09E-04	7,81E-04	2,10	2,38E-06	2,27E-05
ENSG00000138642	HERC6	1,47	1,10E-03	5,27E-03	4,63	6,32E-18	3,15E-16
ENSG00000159167	STC1	1,47	1,16E-11	7,93E-10	2,45	9,53E-21	6,40E-19
ENSG00000157551	KCNJ15	1,45	4,31E-14	5,40E-12	2,38	5,38E-25	5,14E-23
ENSG00000163131	CTSS	1,44	1,82E-03	7,97E-03	5,41	1,58E-23	1,36E-21
ENSG00000123610	TNFAIP6	1,44	5,77E-04	3,13E-03	3,49	6,77E-12	1,67E-10
ENSG00000139832	RAB20	1,43	4,38E-06	5,09E-05	1,55	2,03E-05	1,58E-04
ENSG00000146555	SDK1	1,41	2,24E-03	9,49E-03	2,87	5,68E-08	7,53E-07
ENSG00000266965	AC090220.1	1,40	2,74E-19	1,30E-16	0,84	8,06E-06	6,91E-05
ENSG00000117676	RPS6KA1	1,38	4,71E-07	7,60E-06	2,08	4,51E-11	9,84E-10
ENSG00000130775	THEMIS2	1,37	1,82E-06	2,39E-05	1,67	9,03E-07	9,41E-06
ENSG00000224083	MTCO1P11	1,37	9,73E-06	1,00E-04	1,96	3,60E-08	4,96E-07
ENSG00000090339	ICAM1	1,36	3,60E-05	3,07E-04	6,35	8,03E-58	3,96E-55
ENSG00000147408	CSGALNACT1	1,30	1,49E-06	2,03E-05	1,60	1,02E-06	1,04E-05
ENSG00000112096	SOD2	1,29	8,44E-04	4,26E-03	5,31	2,89E-29	3,88E-27
ENSG00000213928	IRF9	1,27	1,98E-05	1,83E-04	1,78	3,62E-07	4,09E-06
ENSG00000137573	SULF1	1,27	4,12E-06	4,85E-05	1,23	2,81E-04	1,64E-03
ENSG00000175426	PCSK1	1,26	1,10E-11	7,56E-10	0,87	8,55E-05	5,70E-04
ENSG00000141934	PLPP2	1,26	5,10E-05	4,13E-04	1,13	2,15E-03	9,47E-03
ENSG00000183876	ARSI	1,26	2,56E-10	1,21E-08	0,90	2,19E-04	1,32E-03
ENSG00000267397	AC090229.1	1,24	4,02E-11	2,40E-09	0,91	6,46E-05	4,45E-04
ENSG00000006118	TMEM132A	1,21	2,72E-12	2,22E-10	3,47	1,10E-61	7,30E-59
ENSG00000164647	STEAP1	1,21	5,54E-07	8,78E-06	0,98	8,78E-04	4,38E-03
ENSG00000163694	RBM47	1,21	9,32E-05	6,81E-04	1,36	2,27E-04	1,36E-03
ENSG00000133106	EPST11	1,20	3,12E-05	2,70E-04	3,21	4,70E-20	2,84E-18
ENSG00000183486	MX2	1,19	2,22E-04	1,42E-03	3,38	2,40E-18	1,24E-16
ENSG00000185070	FLRT2	1,19	2,98E-06	3,70E-05	1,51	1,23E-06	1,25E-05
ENSG00000153823	PID1	1,19	4,36E-10	1,93E-08	1,21	1,38E-07	1,70E-06
ENSG00000050730	TNIP3	1,19	1,66E-03	7,41E-03	5,82	2,61E-46	8,67E-44

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000118849	RARRES1	1,18	2,15E-09	7,61E-08	1,55	8,54E-11	1,78E-09
ENSG00000130066	SAT1	1,18	3,40E-06	4,14E-05	1,03	8,52E-04	4,26E-03
ENSG00000230020	NHS-AS1	1,16	5,21E-05	4,20E-04	1,08	1,54E-03	7,12E-03
ENSG00000147872	PLIN2	1,16	1,09E-12	9,89E-11	0,94	2,52E-06	2,40E-05
ENSG00000114268	PFKFB4	1,14	8,17E-10	3,31E-08	0,87	1,22E-04	7,78E-04
ENSG00000248323	LUCAT1	1,14	2,26E-03	9,54E-03	2,10	1,43E-06	1,43E-05
ENSG00000075651	PLD1	1,13	8,70E-05	6,44E-04	1,91	6,26E-08	8,23E-07
ENSG00000088826	SMOX	1,12	8,21E-07	1,22E-05	0,99	3,40E-04	1,94E-03
ENSG00000235834	Z93022.1	1,11	6,62E-09	2,04E-07	1,05	3,18E-06	2,97E-05
ENSG00000165061	ZMAT4	1,11	2,10E-03	9,00E-03	1,66	1,17E-04	7,50E-04
ENSG00000274020	LINC01138	1,10	1,23E-04	8,64E-04	1,34	7,95E-05	5,34E-04
ENSG00000137965	IFI44	1,08	6,46E-05	5,03E-04	1,94	3,02E-09	4,94E-08
ENSG00000226674	TEX41	1,07	1,87E-03	8,17E-03	2,66	1,32E-11	3,09E-10
ENSG00000116106	EPHA4	1,07	2,90E-09	9,84E-08	0,76	4,72E-04	2,56E-03
ENSG00000042062	RIPOR3	1,06	4,70E-07	7,60E-06	1,49	3,25E-09	5,26E-08
ENSG00000114270	COL7A1	1,05	8,47E-10	3,40E-08	2,01	5,83E-22	4,56E-20
ENSG00000057657	PRDM1	1,04	1,86E-06	2,44E-05	0,91	5,97E-04	3,14E-03
ENSG00000106538	RARRES2	1,04	1,57E-04	1,06E-03	2,18	7,71E-11	1,62E-09
ENSG00000101017	CD40	1,04	2,22E-03	9,40E-03	2,09	1,31E-07	1,62E-06
ENSG00000116711	PLA2G4A	1,04	4,73E-06	5,43E-05	1,65	1,73E-09	2,92E-08
ENSG00000141429	GALNT1	1,03	2,43E-12	2,04E-10	0,84	3,10E-06	2,89E-05
ENSG00000052126	PLEKHA5	1,03	7,27E-14	8,85E-12	0,55	1,19E-03	5,69E-03
ENSG00000138821	SLC39A8	1,02	1,96E-03	8,52E-03	3,94	1,78E-23	1,52E-21
ENSG00000105835	NAMPT	1,02	1,15E-04	8,12E-04	2,18	1,55E-11	3,60E-10
ENSG00000171444	MCC	1,02	4,31E-10	1,92E-08	1,40	2,17E-12	5,69E-11
ENSG00000187699	C2orf88	1,02	1,29E-08	3,60E-07	1,32	7,40E-10	1,35E-08
ENSG00000120262	CCDC170	1,01	4,17E-06	4,91E-05	1,20	3,99E-06	3,62E-05
ENSG00000279390	AF127577.6	1,00	2,08E-07	3,89E-06	0,90	9,44E-05	6,21E-04
ENSG00000113594	LIFR	0,99	3,04E-11	1,86E-09	0,57	1,77E-03	7,98E-03
ENSG00000028137	TNFRSF1B	0,99	3,40E-04	2,01E-03	2,13	9,50E-11	1,96E-09
ENSG00000099998	GGT5	0,98	6,16E-15	9,64E-13	0,69	6,82E-06	5,93E-05
ENSG00000177989	ODF3B	0,97	2,50E-04	1,56E-03	1,88	1,08E-09	1,90E-08
ENSG00000188313	PLSCR1	0,96	8,36E-08	1,82E-06	1,75	6,79E-16	2,70E-14
ENSG00000129467	ADCY4	0,96	5,44E-04	2,98E-03	1,28	1,56E-04	9,76E-04
ENSG00000170145	SIK2	0,96	5,68E-08	1,32E-06	0,78	2,98E-04	1,73E-03
ENSG00000240775	AC021205.1	0,95	1,72E-03	7,62E-03	1,61	4,42E-06	3,98E-05
ENSG00000034053	APBA2	0,94	3,39E-04	2,01E-03	2,05	6,60E-11	1,40E-09
ENSG00000137868	STRA6	0,94	1,63E-03	7,28E-03	2,34	4,68E-11	1,02E-09
ENSG00000139926	FRMD6	0,93	1,45E-10	7,49E-09	0,75	2,64E-05	1,99E-04
ENSG00000272320	AL445309.1	0,93	1,21E-05	1,20E-04	1,13	6,58E-06	5,72E-05
ENSG00000168010	ATG16L2	0,92	9,30E-11	5,07E-09	0,82	1,44E-06	1,43E-05
ENSG00000196781	TLE1	0,91	1,12E-17	3,92E-15	0,59	6,24E-06	5,47E-05
ENSG00000151640	DPYSL4	0,89	5,77E-10	2,44E-08	0,73	2,54E-05	1,92E-04
ENSG00000107249	GLIS3	0,88	7,15E-12	5,17E-10	0,70	7,41E-06	6,39E-05
ENSG00000135245	HILPDA	0,87	1,39E-09	5,19E-08	0,64	2,26E-04	1,36E-03
ENSG00000135929	CYP27A1	0,86	4,21E-05	3,50E-04	1,08	2,13E-05	1,65E-04

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000196739	COL27A1	0,86	6,96E-10	2,87E-08	0,82	1,19E-06	1,21E-05
ENSG00000154319	FAM167A	0,86	1,22E-03	5,80E-03	2,43	2,06E-15	7,92E-14
ENSG00000056972	TRAF3IP2	0,86	3,71E-08	8,96E-07	0,96	3,19E-07	3,66E-06
ENSG00000073756	PTGS2	0,85	1,02E-05	1,04E-04	1,84	4,04E-15	1,50E-13
ENSG00000185033	SEMA4B	0,84	6,01E-08	1,39E-06	0,82	1,31E-05	1,07E-04
ENSG00000128274	A4GALT	0,84	4,62E-09	1,50E-07	1,45	4,83E-17	2,17E-15
ENSG00000244586	WNT5A-AS1	0,84	5,19E-04	2,88E-03	2,09	3,48E-13	1,03E-11
ENSG00000136490	LIMD2	0,82	5,45E-09	1,73E-07	1,17	3,49E-12	8,93E-11
ENSG00000000971	CFH	0,82	1,20E-07	2,47E-06	0,67	4,16E-04	2,30E-03
ENSG00000249661	TNRC18P1	0,82	8,01E-04	4,10E-03	1,85	8,97E-11	1,85E-09
ENSG00000279166	AC009951.4	0,81	1,36E-05	1,32E-04	0,74	9,35E-04	4,62E-03
ENSG00000261438	AL157394.1	0,80	1,50E-03	6,84E-03	1,00	8,67E-04	4,33E-03
ENSG00000006740	ARHGAP44	0,80	5,37E-04	2,95E-03	0,91	8,85E-04	4,41E-03
ENSG00000169122	FAM110B	0,80	1,40E-05	1,35E-04	1,12	3,76E-07	4,23E-06
ENSG00000226564	FTH1P20	0,80	1,49E-04	1,02E-03	2,42	1,50E-21	1,10E-19
ENSG00000068366	ACSL4	0,79	6,74E-07	1,03E-05	0,72	2,30E-04	1,38E-03
ENSG00000121440	PDZRN3	0,79	2,55E-05	2,28E-04	1,61	2,10E-12	5,54E-11
ENSG00000090376	IRAK3	0,79	1,52E-04	1,04E-03	2,31	3,27E-21	2,33E-19
ENSG00000165029	ABCA1	0,76	2,36E-11	1,51E-09	0,98	1,90E-12	5,04E-11
ENSG00000088448	ANKRD10	0,74	1,59E-12	1,39E-10	0,43	8,20E-04	4,13E-03
ENSG00000178695	KCTD12	0,74	7,25E-05	5,55E-04	0,96	2,21E-05	1,70E-04
ENSG00000213694	S1PR3	0,73	8,20E-04	4,17E-03	1,20	7,34E-06	6,34E-05
ENSG00000147454	SLC25A37	0,73	1,02E-11	7,05E-10	0,62	2,11E-06	2,03E-05
ENSG00000167995	BEST1	0,73	7,47E-04	3,87E-03	0,83	1,53E-03	7,08E-03
ENSG00000167992	VWCE	0,73	1,97E-05	1,82E-04	1,08	1,36E-07	1,67E-06
ENSG00000146083	RNF44	0,72	1,80E-08	4,80E-07	0,73	2,85E-06	2,68E-05
ENSG00000163637	PRICKLE2	0,72	1,45E-14	2,04E-12	0,39	7,39E-04	3,77E-03
ENSG00000101849	TBL1X	0,70	9,29E-10	3,72E-08	0,54	1,08E-04	7,01E-04
ENSG00000100077	GRK3	0,69	1,01E-05	1,03E-04	0,76	5,31E-05	3,74E-04
ENSG00000197442	MAP3K5	0,68	1,41E-06	1,94E-05	1,36	9,26E-16	3,67E-14
ENSG00000169855	ROBO1	0,67	3,26E-07	5,59E-06	1,77	2,59E-28	3,25E-26
ENSG00000096968	JAK2	0,67	3,77E-05	3,19E-04	1,40	1,42E-12	3,83E-11
ENSG00000135678	CPM	0,67	2,66E-05	2,37E-04	1,92	2,35E-24	2,16E-22
ENSG00000010818	HIVEP2	0,66	4,89E-11	2,86E-09	0,43	4,55E-04	2,48E-03
ENSG00000259207	ITGB3	0,66	5,45E-05	4,36E-04	1,05	1,15E-07	1,43E-06
ENSG00000125675	GRIA3	0,66	7,79E-07	1,17E-05	0,60	2,18E-04	1,32E-03
ENSG00000137266	SLC22A23	0,65	7,04E-05	5,41E-04	1,55	7,98E-15	2,86E-13
ENSG00000105643	ARRDC2	0,65	9,10E-04	4,52E-03	1,39	3,85E-09	6,16E-08
ENSG00000170525	PFKFB3	0,65	6,50E-10	2,69E-08	0,63	6,33E-07	6,79E-06
ENSG00000197142	ACSL5	0,64	8,71E-04	4,37E-03	1,58	1,62E-12	4,32E-11
ENSG00000188158	NHS	0,63	6,66E-07	1,02E-05	0,80	1,87E-07	2,24E-06
ENSG00000121104	FAM117A	0,62	1,14E-03	5,44E-03	0,73	1,56E-03	7,18E-03
ENSG00000176208	ATAD5	0,62	6,27E-04	3,35E-03	0,68	1,73E-03	7,84E-03
ENSG00000114251	WNT5A	0,61	4,23E-04	2,43E-03	1,71	4,20E-16	1,71E-14
ENSG00000099139	PCSK5	0,60	5,34E-06	6,00E-05	0,52	1,25E-03	5,95E-03
ENSG00000168016	TRANK1	0,59	9,45E-06	9,77E-05	0,57	4,79E-04	2,59E-03

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000105255	FSD1	0,59	1,69E-03	7,52E-03	0,82	2,51E-04	1,49E-03
ENSG00000176531	PHLDB3	0,59	9,53E-05	6,95E-04	0,61	8,12E-04	4,10E-03
ENSG00000139211	AMIGO2	0,59	2,21E-04	1,42E-03	0,66	7,38E-04	3,77E-03
ENSG00000153391	INO80C	0,59	8,78E-04	4,39E-03	1,28	6,14E-10	1,13E-08
ENSG00000107551	RASSF4	0,58	4,45E-04	2,53E-03	1,58	9,98E-16	3,94E-14
ENSG00000152990	ADGRA3	0,58	1,05E-08	3,05E-07	0,52	2,73E-05	2,05E-04
ENSG00000239713	APOBEC3G	0,58	4,27E-04	2,45E-03	0,86	9,11E-06	7,69E-05
ENSG00000111674	ENO2	0,57	1,44E-05	1,39E-04	0,78	1,14E-06	1,16E-05
ENSG00000167996	FTH1	0,57	1,92E-04	1,26E-03	2,17	1,65E-31	2,64E-29
ENSG00000114023	FAM162A	0,56	2,14E-07	3,97E-06	0,60	4,89E-06	4,37E-05
ENSG00000003436	TFPI	0,55	2,04E-05	1,88E-04	0,82	1,93E-07	2,30E-06
ENSG00000027697	IFNGR1	0,54	4,03E-05	3,37E-04	0,81	3,05E-07	3,50E-06
ENSG00000118257	NRP2	0,53	1,94E-10	9,58E-09	1,67	1,01E-59	5,87E-57
ENSG00000141068	KSR1	0,53	9,09E-04	4,52E-03	1,09	2,07E-08	2,98E-07
ENSG00000125257	ABCC4	0,53	6,50E-07	1,01E-05	0,77	3,25E-09	5,26E-08
ENSG00000010810	FYN	0,53	8,30E-04	4,21E-03	0,75	1,03E-04	6,71E-04
ENSG00000123737	EXOSC9	0,52	3,24E-06	3,96E-05	0,47	6,25E-04	3,27E-03
ENSG00000132256	TRIM5	0,52	1,10E-04	7,87E-04	0,56	6,10E-04	3,20E-03
ENSG00000185630	PBX1	0,52	1,24E-04	8,66E-04	0,66	5,46E-05	3,84E-04
ENSG00000189362	NEMP2	0,51	1,27E-05	1,25E-04	0,45	1,39E-03	6,49E-03
ENSG00000123104	ITPR2	0,51	8,09E-08	1,77E-06	1,31	2,53E-29	3,46E-27
ENSG00000159403	C1R	0,51	2,29E-05	2,08E-04	0,67	6,40E-06	5,59E-05
ENSG00000139182	CLSTN3	0,51	2,70E-06	3,38E-05	0,72	4,96E-08	6,65E-07
ENSG00000105639	JAK3	0,51	1,30E-03	6,13E-03	1,69	2,14E-19	1,21E-17
ENSG00000184371	CSF1	0,50	4,60E-06	5,30E-05	2,39	8,25E-73	9,98E-70
ENSG00000104812	GYS1	0,49	7,90E-06	8,42E-05	0,50	2,09E-04	1,26E-03
ENSG00000108389	MTMR4	0,49	2,42E-06	3,07E-05	0,41	1,36E-03	6,39E-03
ENSG00000156011	PSD3	0,49	1,26E-05	1,24E-04	0,55	6,33E-05	4,38E-04
ENSG00000180530	NRIP1	0,48	2,92E-06	3,64E-05	0,84	1,58E-11	3,65E-10
ENSG00000112541	PDE10A	0,47	2,25E-03	9,52E-03	1,45	7,91E-15	2,84E-13
ENSG00000131591	C1orf159	0,47	4,64E-04	2,61E-03	0,56	4,51E-04	2,47E-03
ENSG00000143545	RAB13	0,47	2,56E-07	4,56E-06	0,49	1,07E-05	8,90E-05
ENSG00000115840	SLC25A12	0,47	1,00E-05	1,02E-04	0,68	8,47E-08	1,09E-06
ENSG00000065809	FAM107B	0,46	1,58E-05	1,50E-04	0,41	1,80E-03	8,09E-03
ENSG00000095015	MAP3K1	0,46	1,40E-03	6,48E-03	0,68	1,13E-04	7,27E-04
ENSG00000180263	FGD6	0,46	7,51E-04	3,88E-03	0,64	1,09E-04	7,06E-04
ENSG00000011478	QPCTL	0,46	8,32E-04	4,22E-03	0,64	6,96E-05	4,76E-04
ENSG00000198680	TUSC1	0,45	2,25E-04	1,44E-03	1,22	2,61E-18	1,35E-16
ENSG00000182326	C1S	0,44	1,82E-04	1,21E-03	0,99	6,39E-12	1,59E-10
ENSG00000187514	PTMA	0,44	1,32E-07	2,67E-06	0,50	6,80E-07	7,29E-06
ENSG00000125629	INSIG2	0,44	1,65E-04	1,11E-03	0,73	1,63E-07	1,98E-06
ENSG00000049759	NEDD4L	0,44	5,35E-04	2,95E-03	0,65	2,30E-05	1,76E-04
ENSG00000086062	B4GALT1	0,43	6,86E-05	5,30E-04	1,00	8,19E-14	2,61E-12
ENSG00000064225	ST3GAL6	0,43	2,02E-03	8,70E-03	0,78	3,11E-06	2,90E-05
ENSG00000135541	AHI1	0,43	5,95E-06	6,58E-05	0,37	1,67E-03	7,60E-03
ENSG00000184897	H1FX	0,43	6,48E-05	5,04E-04	0,53	4,26E-05	3,08E-04

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000145014	TMEM44	0,43	4,93E-06	5,60E-05	0,70	4,84E-10	9,04E-09
ENSG00000090530	P3H2	0,43	4,13E-05	3,45E-04	0,66	1,44E-07	1,77E-06
ENSG00000178685	PARP10	0,42	1,08E-03	5,19E-03	1,34	1,71E-18	8,97E-17
ENSG00000123595	RAB9A	0,42	1,85E-03	8,08E-03	0,55	7,28E-04	3,73E-03
ENSG00000177426	TGIF1	0,42	1,33E-04	9,26E-04	0,68	2,62E-07	3,05E-06
ENSG00000095059	DHPS	0,42	1,30E-06	1,81E-05	0,33	1,56E-03	7,17E-03
ENSG00000059145	UNKL	0,42	3,04E-06	3,77E-05	0,73	6,13E-12	1,53E-10
ENSG00000166750	SLFN5	0,41	1,31E-04	9,13E-04	0,50	1,67E-04	1,04E-03
ENSG00000155189	AGPAT5	0,41	2,24E-04	1,43E-03	0,47	4,47E-04	2,45E-03
ENSG00000072071	ADGRL1	0,40	1,56E-06	2,11E-05	0,32	1,52E-03	7,03E-03
ENSG00000171316	CHD7	0,40	1,59E-03	7,14E-03	0,55	3,29E-04	1,88E-03
ENSG00000167113	COQ4	0,39	1,30E-05	1,27E-04	0,34	2,04E-03	9,00E-03
ENSG00000143147	GPR161	0,39	1,07E-04	7,68E-04	0,39	1,49E-03	6,92E-03
ENSG00000106665	CLIP2	0,38	4,71E-05	3,84E-04	0,45	9,81E-05	6,40E-04
ENSG00000143995	MEIS1	0,38	1,17E-03	5,57E-03	1,12	2,52E-15	9,62E-14
ENSG00000158373	HIST1H2BD	0,38	2,06E-03	8,85E-03	0,86	5,42E-09	8,48E-08
ENSG00000154237	LRRK1	0,38	3,40E-05	2,92E-04	0,48	1,73E-05	1,38E-04
ENSG00000069998	HDHD5	0,38	1,28E-03	6,03E-03	0,48	5,86E-04	3,10E-03
ENSG00000132274	TRIM22	0,37	4,85E-07	7,80E-06	0,42	4,08E-06	3,71E-05
ENSG00000078269	SYNJ2	0,37	1,08E-04	7,75E-04	0,40	5,93E-04	3,13E-03
ENSG00000107874	CUEDC2	0,37	2,18E-06	2,81E-05	0,31	1,37E-03	6,44E-03
ENSG00000163870	TPRA1	0,37	2,32E-04	1,47E-03	0,70	7,96E-09	1,22E-07
ENSG00000008311	AASS	0,37	9,99E-04	4,88E-03	0,53	9,69E-05	6,33E-04
ENSG00000176788	BASP1	0,37	3,31E-04	1,97E-03	0,78	5,90E-10	1,09E-08
ENSG00000117500	TMED5	0,37	3,32E-06	4,05E-05	0,42	1,06E-05	8,83E-05
ENSG00000168298	HIST1H1E	0,36	2,79E-04	1,71E-03	0,63	1,94E-07	2,31E-06
ENSG00000105287	PRKD2	0,36	5,46E-06	6,10E-05	0,36	1,42E-04	8,96E-04
ENSG00000165684	SNAPC4	0,36	2,11E-05	1,94E-04	0,59	5,86E-09	9,10E-08
ENSG00000072778	ACADVL	0,35	6,42E-10	2,67E-08	0,23	7,74E-04	3,92E-03
ENSG00000196954	CASP4	0,34	6,00E-04	3,23E-03	0,56	2,47E-06	2,34E-05
ENSG00000157617	C2CD2	0,34	5,56E-05	4,43E-04	0,92	5,87E-20	3,50E-18
ENSG00000149177	PTPRJ	0,33	1,02E-03	4,97E-03	1,34	1,26E-27	1,47E-25
ENSG00000119522	DENND1A	0,33	6,37E-04	3,39E-03	0,63	5,04E-08	6,73E-07
ENSG00000100083	GGA1	0,33	6,58E-07	1,01E-05	0,25	2,17E-03	9,54E-03
ENSG00000128951	DUT	0,33	4,17E-05	3,47E-04	0,54	1,88E-08	2,72E-07
ENSG00000001497	LAS1L	0,33	2,88E-05	2,53E-04	0,41	1,53E-05	1,23E-04
ENSG00000089351	GRAMD1A	0,32	2,52E-04	1,58E-03	0,97	1,51E-19	8,64E-18
ENSG00000138386	NAB1	0,32	1,37E-03	6,37E-03	0,85	1,87E-12	4,96E-11
ENSG00000099800	TIMM13	0,32	3,92E-05	3,30E-04	0,38	4,27E-05	3,09E-04
ENSG00000155363	MOV10	0,32	2,54E-04	1,59E-03	0,78	9,67E-14	3,03E-12
ENSG00000000457	SCYL3	0,31	6,51E-04	3,45E-03	0,42	1,22E-04	7,78E-04
ENSG00000115963	RND3	0,31	3,42E-04	2,02E-03	1,25	1,60E-32	2,73E-30
ENSG00000169696	ASPSCR1	0,31	5,56E-04	3,03E-03	0,34	1,56E-03	7,17E-03
ENSG00000107130	NCS1	0,31	9,06E-07	1,33E-05	0,25	1,24E-03	5,93E-03
ENSG00000112511	PHF1	0,30	1,32E-03	6,18E-03	0,39	7,11E-04	3,65E-03
ENSG00000076604	TRAF4	0,30	3,17E-05	2,74E-04	0,49	2,12E-08	3,04E-07

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000185088	RPS27L	0,30	5,86E-05	4,64E-04	0,41	4,41E-06	3,97E-05
■	ENSG00000134874	DZIP1	0,30	2,68E-04	1,65E-03	0,33	9,50E-04	4,68E-03
■	ENSG00000168710	AHCYL1	0,29	1,01E-08	2,97E-07	0,30	1,76E-06	1,72E-05
■	ENSG00000169554	ZEB2	0,29	8,38E-04	4,24E-03	0,64	1,05E-09	1,85E-08
■	ENSG00000049618	ARID1B	0,29	8,35E-08	1,82E-06	0,24	2,33E-04	1,39E-03
■	ENSG00000170502	NUDT9	0,28	2,36E-03	9,88E-03	0,35	1,58E-03	7,23E-03
■	ENSG00000064607	SUGP2	0,28	6,29E-05	4,92E-04	0,29	8,20E-04	4,13E-03
■	ENSG00000112787	FBRSL1	0,27	1,33E-05	1,29E-04	0,30	5,73E-05	4,02E-04
■	ENSG00000110514	MADD	0,27	8,97E-05	6,61E-04	0,33	7,07E-05	4,82E-04
■	ENSG00000165246	NLGN4Y	0,26	1,28E-03	6,03E-03	0,42	2,21E-05	1,70E-04
■	ENSG00000144802	NFKBIZ	0,26	7,84E-04	4,02E-03	0,55	1,03E-08	1,55E-07
■	ENSG00000104093	DMXL2	0,26	5,76E-04	3,12E-03	0,86	1,24E-20	8,13E-19
■	ENSG00000089094	KDM2B	0,26	1,45E-03	6,66E-03	0,33	8,10E-04	4,09E-03
■	ENSG00000135446	CDK4	0,25	1,37E-03	6,38E-03	0,32	6,33E-04	3,31E-03
■	ENSG00000142599	RERE	0,24	1,22E-04	8,55E-04	0,36	2,01E-06	1,95E-05
■	ENSG00000169398	PTK2	0,23	7,01E-05	5,40E-04	0,31	1,15E-05	9,52E-05
■	ENSG00000133835	HSD17B4	0,22	9,48E-05	6,92E-04	0,22	1,31E-03	6,17E-03
■	ENSG00000126934	MAP2K2	0,21	2,32E-04	1,47E-03	0,28	5,92E-05	4,14E-04
■	ENSG00000132153	DHX30	0,20	1,37E-03	6,38E-03	0,27	4,34E-04	2,38E-03
■	ENSG00000115866	DARS	0,19	1,41E-03	6,54E-03	0,30	3,73E-05	2,73E-04
■	ENSG00000162521	RBBP4	0,19	2,33E-04	1,48E-03	0,21	5,94E-04	3,13E-03
■	ENSG00000124177	CHD6	0,18	8,36E-04	4,23E-03	0,31	1,66E-06	1,63E-05
■	ENSG00000143248	RGS5	-3,24	4,03E-17	1,12E-14	-3,69	1,51E-14	5,24E-13
■	ENSG00000186832	KRT16	-2,99	7,65E-09	2,32E-07	-5,44	4,24E-11	9,30E-10
■	ENSG00000125965	GDF5	-2,63	2,69E-16	6,54E-14	-3,12	1,33E-14	4,67E-13
■	ENSG00000186847	KRT14	-2,61	1,21E-05	1,20E-04	-2,95	1,24E-04	7,91E-04
■	ENSG00000174600	CMKLR1	-2,54	3,03E-11	1,86E-09	-4,70	9,46E-19	5,05E-17
■	ENSG00000077943	ITGA8	-2,52	1,07E-08	3,10E-07	-1,90	4,25E-04	2,35E-03
■	ENSG00000138131	LOXL4	-2,44	2,25E-14	2,96E-12	-1,22	1,81E-03	8,13E-03
■	ENSG00000182261	NLRP10	-2,38	1,96E-14	2,63E-12	-1,31	4,14E-04	2,29E-03
■	ENSG00000175899	A2M	-2,35	2,19E-11	1,43E-09	-5,17	3,82E-24	3,43E-22
■	ENSG00000185860	CCDC190	-2,29	5,98E-12	4,39E-10	-1,86	6,42E-06	5,60E-05
■	ENSG00000132329	RAMP1	-2,19	6,94E-07	1,06E-05	-1,89	5,42E-04	2,90E-03
■	ENSG00000173641	HSPB7	-2,17	1,22E-19	7,06E-17	-2,56	1,81E-17	8,62E-16
■	ENSG00000124749	COL21A1	-2,15	2,86E-05	2,52E-04	-4,67	5,92E-12	1,48E-10
■	ENSG00000156265	MAP3K7CL	-2,09	9,79E-24	1,30E-20	-1,29	4,15E-07	4,62E-06
■	ENSG00000135424	ITGA7	-2,09	2,61E-14	3,40E-12	-2,51	9,31E-14	2,93E-12
■	ENSG00000158008	EXTL1	-2,09	4,94E-09	1,58E-07	-4,19	3,71E-20	2,27E-18
■	ENSG00000141469	SLC14A1	-2,04	1,02E-04	7,37E-04	-3,57	2,99E-08	4,18E-07
■	ENSG00000171345	KRT19	-2,01	2,13E-07	3,96E-06	-1,53	1,20E-03	5,75E-03
■	ENSG00000143631	FLG	-1,98	2,86E-08	7,25E-07	-3,86	5,34E-18	2,70E-16
■	ENSG00000175084	DES	-1,97	2,05E-06	2,67E-05	-4,18	8,07E-13	2,24E-11
■	ENSG00000267193	AC023421.2	-1,93	3,09E-05	2,69E-04	-3,16	1,65E-07	2,01E-06
■	ENSG00000168497	CAVIN2	-1,83	2,26E-08	5,86E-07	-1,49	2,35E-04	1,41E-03
■	ENSG00000102755	FLT1	-1,80	1,05E-05	1,06E-04	-3,17	1,59E-09	2,71E-08
■	ENSG00000079841	RIMS1	-1,67	9,54E-10	3,79E-08	-1,54	5,00E-06	4,47E-05

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000135437	RDH5	-1,67	1,62E-05	1,53E-04	-2,34	2,61E-06	2,46E-05
ENSG00000111057	KRT18	-1,66	5,76E-04	3,12E-03	-3,15	1,07E-07	1,34E-06
ENSG00000138735	PDE5A	-1,65	7,61E-14	9,12E-12	-1,04	1,12E-04	7,22E-04
ENSG00000143320	CRABP2	-1,64	1,35E-04	9,37E-04	-3,43	7,89E-11	1,65E-09
ENSG00000091986	CCDC80	-1,62	1,23E-09	4,68E-08	-1,99	1,13E-09	1,99E-08
ENSG00000130702	LAMA5	-1,62	1,46E-10	7,52E-09	-2,50	2,48E-15	9,49E-14
ENSG00000117016	RIMS3	-1,61	5,07E-04	2,82E-03	-2,37	7,47E-05	5,06E-04
ENSG00000185567	AHNAK2	-1,51	5,85E-08	1,35E-06	-1,42	3,28E-05	2,43E-04
ENSG00000007237	GAS7	-1,47	1,95E-03	8,48E-03	-2,19	3,21E-04	1,84E-03
ENSG00000011347	SYT7	-1,46	1,16E-06	1,64E-05	-2,63	2,77E-11	6,28E-10
ENSG00000073910	FRY	-1,46	1,87E-07	3,57E-06	-1,75	3,49E-07	3,96E-06
ENSG00000255364	SMILR	-1,44	1,81E-06	2,39E-05	-1,62	1,99E-05	1,56E-04
ENSG00000173546	CSPG4	-1,36	9,20E-14	1,05E-11	-0,73	1,00E-03	4,92E-03
ENSG00000101265	RASSF2	-1,36	5,06E-07	8,09E-06	-1,55	4,18E-06	3,79E-05
ENSG00000076641	PAG1	-1,35	3,54E-07	5,99E-06	-1,19	2,65E-04	1,56E-03
ENSG00000204941	PSG5	-1,34	2,55E-06	3,22E-05	-1,40	7,33E-05	4,98E-04
ENSG00000131620	ANO1	-1,32	7,96E-04	4,08E-03	-3,14	4,03E-09	6,43E-08
ENSG00000223930	AC117453.1	-1,31	1,46E-03	6,70E-03	-4,56	1,24E-12	3,39E-11
ENSG00000174348	PODN	-1,31	8,95E-06	9,37E-05	-1,42	9,26E-05	6,11E-04
ENSG00000206190	ATP10A	-1,28	7,23E-07	1,10E-05	-1,53	1,43E-06	1,42E-05
ENSG00000125378	BMP4	-1,25	6,48E-09	2,01E-07	-1,31	9,50E-07	9,81E-06
ENSG00000146950	SHROOM2	-1,23	1,98E-05	1,83E-04	-1,61	1,07E-05	8,89E-05
ENSG00000115468	EFHD1	-1,22	2,05E-03	8,81E-03	-2,94	1,47E-08	2,16E-07
ENSG00000166165	CKB	-1,21	1,13E-09	4,37E-08	-1,76	7,49E-12	1,83E-10
ENSG00000132821	VSTM2L	-1,20	9,76E-06	1,00E-04	-1,93	8,24E-08	1,06E-06
ENSG00000130176	CNN1	-1,19	4,20E-06	4,92E-05	-1,24	9,17E-05	6,06E-04
ENSG00000242759	LINC00882	-1,16	2,73E-05	2,42E-04	-1,15	7,10E-04	3,64E-03
ENSG00000134243	SORT1	-1,15	6,11E-15	9,64E-13	-0,68	1,77E-04	1,09E-03
ENSG00000216775	AL109918.1	-1,15	2,90E-08	7,31E-07	-0,94	2,31E-04	1,38E-03
ENSG00000160161	CILP2	-1,14	1,47E-03	6,74E-03	-3,45	2,56E-14	8,65E-13
ENSG00000127528	KLF2	-1,12	1,00E-10	5,37E-09	-0,65	2,19E-03	9,59E-03
ENSG00000145990	GFOD1	-1,11	9,66E-07	1,40E-05	-1,63	1,00E-08	1,51E-07
ENSG00000099204	ABLIM1	-1,09	2,28E-08	5,88E-07	-0,84	4,60E-04	2,51E-03
ENSG00000154678	PDE1C	-1,06	1,47E-10	7,53E-09	-0,87	1,65E-05	1,32E-04
ENSG00000187498	COL4A1	-1,06	2,95E-06	3,67E-05	-0,86	1,94E-03	8,66E-03
ENSG00000169432	SCN9A	-1,05	1,48E-06	2,01E-05	-1,06	8,17E-05	5,47E-04
ENSG00000186340	THBS2	-1,05	3,70E-05	3,14E-04	-1,28	4,01E-05	2,92E-04
ENSG00000155816	FMN2	-1,04	1,61E-09	5,93E-08	-1,14	1,06E-07	1,33E-06
ENSG00000163431	LMOD1	-1,04	1,32E-07	2,67E-06	-1,17	1,24E-06	1,25E-05
ENSG00000112078	KCTD20	-1,03	1,95E-10	9,62E-09	-0,64	1,21E-03	5,77E-03
ENSG00000105974	CAV1	-1,03	8,14E-12	5,79E-10	-0,63	6,46E-04	3,36E-03
ENSG00000157168	NRG1	-1,02	2,44E-05	2,20E-04	-1,34	6,57E-06	5,72E-05
ENSG00000134986	NREP	-1,01	1,20E-08	3,41E-07	-0,87	6,32E-05	4,37E-04
ENSG00000022267	FHL1	-1,00	6,48E-10	2,69E-08	-1,09	4,46E-08	6,05E-07
ENSG00000106211	HSPB1	-1,00	3,63E-12	2,87E-10	-0,76	1,36E-05	1,11E-04
ENSG00000167106	FAM102A	-0,99	3,78E-15	6,52E-13	-1,24	3,47E-15	1,29E-13

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000145246	ATP10D	-0,99	3,53E-17	1,02E-14	-0,82	1,10E-08	1,65E-07
ENSG00000168994	PXDC1	-0,98	3,20E-09	1,07E-07	-0,93	4,23E-06	3,83E-05
ENSG00000211455	STK38L	-0,97	7,78E-11	4,35E-09	-0,97	1,26E-07	1,56E-06
ENSG00000171385	KCND3	-0,96	8,32E-05	6,23E-04	-2,11	1,66E-10	3,33E-09
ENSG00000104368	PLAT	-0,95	2,63E-09	9,09E-08	-0,91	3,65E-06	3,35E-05
ENSG00000156273	BACH1	-0,94	1,40E-19	7,78E-17	-0,45	3,59E-04	2,03E-03
ENSG00000142197	DOPIB	-0,92	4,81E-08	1,14E-06	-0,63	2,27E-03	9,92E-03
ENSG00000004776	HSPB6	-0,91	3,03E-07	5,29E-06	-2,25	3,04E-24	2,77E-22
ENSG00000176490	DIRAS1	-0,89	1,12E-08	3,21E-07	-1,46	1,25E-13	3,86E-12
ENSG00000230838	LINC01614	-0,89	3,71E-04	2,17E-03	-2,05	5,49E-11	1,18E-09
ENSG00000156486	KCNS2	-0,88	7,70E-04	3,97E-03	-1,51	1,19E-05	9,78E-05
ENSG00000197614	MFAP5	-0,88	3,18E-04	1,91E-03	-0,97	1,15E-03	5,53E-03
ENSG00000175906	ARL4D	-0,87	3,15E-05	2,73E-04	-1,38	1,55E-07	1,89E-06
ENSG00000134871	COL4A2	-0,87	2,03E-07	3,80E-06	-0,74	3,06E-04	1,77E-03
ENSG00000166482	MFAP4	-0,87	9,84E-05	7,16E-04	-2,10	3,62E-14	1,19E-12
ENSG00000137801	THBS1	-0,87	2,37E-06	3,03E-05	-1,35	1,97E-09	3,30E-08
ENSG00000140450	ARRDC4	-0,87	1,43E-04	9,86E-04	-0,94	7,59E-04	3,86E-03
ENSG00000177469	CAVIN1	-0,86	6,44E-08	1,46E-06	-0,68	5,08E-04	2,73E-03
ENSG00000162520	SYNC	-0,86	7,11E-08	1,59E-06	-0,63	1,26E-03	6,01E-03
ENSG00000170961	HAS2	-0,86	1,48E-06	2,01E-05	-1,21	3,31E-08	4,58E-07
ENSG00000229619	MBNL1-AS1	-0,86	1,87E-04	1,24E-03	-1,55	4,53E-08	6,12E-07
ENSG00000176438	SYNE3	-0,86	1,29E-06	1,79E-05	-0,72	9,27E-04	4,59E-03
ENSG00000163618	CADPS	-0,85	2,95E-04	1,79E-03	-2,23	9,89E-13	2,72E-11
ENSG00000115457	IGFBP2	-0,85	3,25E-05	2,80E-04	-2,10	1,00E-16	4,35E-15
ENSG00000136478	TEX2	-0,85	2,70E-12	2,21E-10	-0,75	4,25E-07	4,72E-06
ENSG00000129128	SPCS3	-0,83	1,58E-19	8,25E-17	-0,55	1,00E-06	1,03E-05
ENSG00000246859	STARD4-AS1	-0,83	1,90E-06	2,49E-05	-0,80	1,98E-04	1,21E-03
ENSG00000138311	ZNF365	-0,82	1,03E-05	1,04E-04	-0,88	1,26E-04	8,03E-04
ENSG00000072952	MRV11	-0,81	6,61E-06	7,19E-05	-1,41	1,81E-10	3,57E-09
ENSG00000111696	NT5DC3	-0,80	1,23E-07	2,51E-06	-0,83	9,17E-06	7,73E-05
ENSG00000180875	GREM2	-0,80	3,87E-09	1,27E-07	-3,65	5,32E-89	1,01E-85
ENSG00000135299	ANKRD6	-0,80	2,79E-04	1,71E-03	-1,76	2,11E-10	4,14E-09
ENSG00000158246	TENT5B	-0,79	1,74E-03	7,68E-03	-1,61	8,55E-07	8,94E-06
ENSG00000170421	KRT8	-0,79	3,74E-04	2,19E-03	-1,26	4,34E-06	3,92E-05
ENSG00000138758	SEPTIN11	-0,79	9,86E-11	5,31E-09	-0,75	4,44E-07	4,92E-06
ENSG00000172403	SYNPO2	-0,78	4,37E-06	5,08E-05	-0,79	1,49E-04	9,33E-04
ENSG00000105971	CAV2	-0,78	2,15E-09	7,61E-08	-0,58	3,17E-04	1,82E-03
ENSG00000124212	PTGIS	-0,77	5,01E-04	2,79E-03	-0,85	1,63E-03	7,43E-03
ENSG00000109846	CRYAB	-0,77	1,67E-08	4,54E-07	-1,18	2,23E-12	5,83E-11
ENSG00000182718	ANXA2	-0,76	7,24E-12	5,20E-10	-0,44	1,12E-03	5,44E-03
ENSG00000170537	TMC7	-0,75	9,52E-04	4,70E-03	-2,10	4,31E-11	9,43E-10
ENSG00000164251	F2RL1	-0,75	1,67E-03	7,44E-03	-2,68	2,69E-15	1,02E-13
ENSG00000122367	LDB3	-0,75	2,16E-03	9,20E-03	-1,04	5,04E-04	2,72E-03
ENSG00000138623	SEMA7A	-0,73	3,50E-09	1,15E-07	-1,13	1,83E-13	5,56E-12
ENSG00000128294	TPST2	-0,73	1,04E-12	9,61E-11	-0,61	1,15E-06	1,17E-05
ENSG00000079691	CARMIL1	-0,73	2,65E-13	2,76E-11	-0,40	8,90E-04	4,43E-03

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000155792	DEPTOR	-0,72	2,21E-04	1,42E-03	-1,05	1,33E-05	1,08E-04
ENSG00000001617	SEMA3F	-0,72	8,48E-04	4,27E-03	-0,99	2,41E-04	1,44E-03
ENSG00000077684	JADE1	-0,72	1,20E-08	3,41E-07	-0,91	3,65E-09	5,87E-08
ENSG00000135617	PRADC1	-0,71	2,95E-05	2,58E-04	-0,90	3,32E-05	2,46E-04
ENSG00000104936	DMPK	-0,71	4,84E-15	8,11E-13	-0,95	3,25E-17	1,50E-15
ENSG00000113140	SPARC	-0,71	1,74E-06	2,32E-05	-0,61	8,48E-04	4,25E-03
ENSG00000163364	LINC01116	-0,71	2,16E-04	1,39E-03	-0,93	9,87E-05	6,44E-04
ENSG00000100196	KDELR3	-0,71	2,15E-07	3,98E-06	-0,52	1,79E-03	8,07E-03
ENSG00000115414	FN1	-0,71	2,88E-07	5,08E-06	-0,52	1,98E-03	8,79E-03
ENSG00000162852	CNST	-0,70	8,11E-11	4,51E-09	-0,67	4,92E-07	5,39E-06
ENSG00000140092	FBLN5	-0,70	3,90E-06	4,65E-05	-0,82	9,21E-06	7,75E-05
ENSG00000143127	ITGA10	-0,70	5,98E-04	3,22E-03	-2,25	6,58E-19	3,55E-17
ENSG00000163659	TIPARP	-0,69	1,61E-07	3,15E-06	-1,07	3,51E-11	7,81E-10
ENSG00000140545	MFGE8	-0,69	4,53E-06	5,24E-05	-1,44	5,49E-15	2,02E-13
ENSG00000100439	ABHD4	-0,69	1,44E-06	1,97E-05	-0,86	1,02E-06	1,05E-05
ENSG00000080573	COL5A3	-0,69	2,29E-04	1,46E-03	-0,76	8,07E-04	4,08E-03
ENSG00000152601	MBNL1	-0,68	3,61E-07	6,07E-06	-0,88	9,02E-08	1,15E-06
ENSG00000140511	HAPLN3	-0,68	1,59E-03	7,16E-03	-1,95	3,54E-13	1,04E-11
ENSG00000099377	HSD3B7	-0,68	6,95E-04	3,65E-03	-1,18	5,20E-06	4,62E-05
ENSG00000114450	GNB4	-0,68	1,12E-09	4,35E-08	-0,49	3,60E-04	2,04E-03
ENSG00000128591	FLNC	-0,68	1,13E-08	3,24E-07	-0,54	2,07E-04	1,26E-03
ENSG00000240875	LINC00886	-0,67	5,68E-06	6,32E-05	-0,91	1,37E-06	1,37E-05
ENSG00000158560	DYNC111	-0,67	3,70E-04	2,16E-03	-1,15	1,32E-06	1,32E-05
ENSG00000183578	TNFAIP8L3	-0,67	8,22E-04	4,18E-03	-1,66	9,19E-11	1,89E-09
ENSG00000171150	SOCSS5	-0,67	1,44E-17	4,67E-15	-0,60	4,27E-10	8,04E-09
ENSG00000012171	SEMA3B	-0,66	3,20E-04	1,92E-03	-1,22	1,40E-07	1,71E-06
ENSG00000058668	ATP2B4	-0,66	3,25E-11	1,98E-09	-0,70	8,16E-09	1,25E-07
ENSG00000149591	TAGLN	-0,66	6,51E-05	5,06E-04	-0,92	4,27E-06	3,87E-05
ENSG00000196924	FLNA	-0,65	1,40E-07	2,80E-06	-0,51	8,88E-04	4,42E-03
ENSG00000187210	GCNT1	-0,65	6,78E-06	7,35E-05	-1,67	3,16E-20	1,96E-18
ENSG00000187955	COL14A1	-0,65	3,80E-05	3,21E-04	-1,13	5,64E-09	8,79E-08
ENSG00000143878	RHOB	-0,65	1,31E-09	4,93E-08	-0,80	9,51E-10	1,70E-08
ENSG00000162512	SDC3	-0,64	2,43E-06	3,09E-05	-0,59	4,46E-04	2,44E-03
ENSG00000070614	NDST1	-0,64	2,83E-08	7,18E-07	-0,45	1,52E-03	7,04E-03
ENSG00000133131	MORC4	-0,64	1,61E-09	5,93E-08	-0,58	8,59E-06	7,30E-05
ENSG00000079308	TNS1	-0,64	1,16E-04	8,21E-04	-1,03	4,97E-07	5,44E-06
ENSG00000122786	CALD1	-0,64	2,00E-07	3,77E-06	-0,60	6,06E-05	4,22E-04
ENSG00000131711	MAP1B	-0,63	8,07E-10	3,29E-08	-0,84	3,31E-11	7,42E-10
ENSG00000102024	PLS3	-0,63	2,61E-06	3,28E-05	-0,73	8,39E-06	7,16E-05
ENSG00000100994	PYGB	-0,62	7,93E-16	1,70E-13	-0,38	7,55E-05	5,11E-04
ENSG00000165617	DACT1	-0,62	9,20E-06	9,54E-05	-1,01	5,17E-09	8,13E-08
ENSG00000160789	LMNA	-0,62	8,32E-15	1,27E-12	-0,53	6,73E-08	8,80E-07
ENSG00000119318	RAD23B	-0,62	2,76E-16	6,55E-14	-0,32	6,72E-04	3,48E-03
ENSG00000111186	WNT5B	-0,62	4,40E-10	1,95E-08	-1,14	4,27E-20	2,60E-18
ENSG00000095383	TBC1D2	-0,62	1,16E-05	1,16E-04	-0,85	1,06E-06	1,09E-05
ENSG00000070882	OSBPL3	-0,62	2,12E-04	1,37E-03	-0,65	1,45E-03	6,78E-03

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000156299	TIAM1	-0,62	3,61E-04	2,12E-03	-1,04	1,13E-06	1,15E-05
ENSG00000102007	PLP2	-0,61	7,11E-10	2,92E-08	-0,84	8,15E-12	1,98E-10
ENSG00000011454	RABGAP1	-0,61	1,83E-21	1,73E-18	-0,59	7,15E-14	2,29E-12
ENSG00000171208	NETO2	-0,61	5,97E-06	6,60E-05	-0,85	3,61E-07	4,09E-06
ENSG00000159176	CSRP1	-0,61	1,61E-05	1,53E-04	-0,56	1,26E-03	5,99E-03
ENSG00000115419	GLS	-0,61	1,25E-04	8,76E-04	-0,79	4,95E-05	3,52E-04
ENSG00000065308	TRAM2	-0,60	2,45E-24	3,63E-21	-0,33	5,61E-06	4,94E-05
ENSG00000112139	MDGA1	-0,60	9,72E-06	1,00E-04	-0,96	2,18E-08	3,12E-07
ENSG00000183023	SLC8A1	-0,60	9,74E-04	4,78E-03	-1,05	3,36E-06	3,11E-05
ENSG00000137267	TUBB2A	-0,60	2,57E-04	1,60E-03	-0,82	5,05E-05	3,58E-04
ENSG00000198542	ITGBL1	-0,60	6,19E-07	9,64E-06	-0,58	6,67E-05	4,59E-04
ENSG00000105281	SLC1A5	-0,59	1,57E-05	1,49E-04	-0,76	6,89E-06	5,98E-05
ENSG00000068383	INPP5A	-0,59	3,34E-10	1,53E-08	-0,49	2,63E-05	1,99E-04
ENSG00000136153	LMO7	-0,59	6,71E-06	7,29E-05	-1,01	3,27E-10	6,23E-09
ENSG00000198736	MSRB1	-0,59	1,87E-06	2,45E-05	-0,51	9,18E-04	4,55E-03
ENSG00000122591	FAM126A	-0,58	3,25E-08	8,00E-07	-0,62	1,74E-06	1,70E-05
ENSG00000151150	ANK3	-0,58	5,91E-05	4,67E-04	-1,72	1,01E-21	7,51E-20
ENSG00000131773	KHDRBS3	-0,58	2,32E-03	9,75E-03	-0,78	1,07E-03	5,19E-03
ENSG00000137449	CPEB2	-0,58	2,37E-06	3,03E-05	-0,82	6,04E-08	7,97E-07
ENSG00000164929	BAALC	-0,58	9,69E-08	2,04E-06	-1,05	1,77E-14	6,05E-13
ENSG00000162909	CAPN2	-0,58	2,49E-11	1,59E-09	-0,55	1,75E-07	2,11E-06
ENSG00000068305	MEF2A	-0,58	1,83E-15	3,59E-13	-0,58	6,12E-11	1,30E-09
ENSG00000198467	TPM2	-0,57	6,05E-04	3,25E-03	-1,13	3,30E-08	4,58E-07
ENSG00000157514	TSC22D3	-0,57	4,24E-05	3,52E-04	-0,91	1,55E-07	1,89E-06
ENSG00000127334	DYRK2	-0,57	8,74E-07	1,29E-05	-0,52	2,51E-04	1,49E-03
ENSG00000024422	EHD2	-0,57	6,69E-12	4,86E-10	-0,71	3,09E-12	7,97E-11
ENSG00000131370	SH3BP5	-0,57	6,13E-08	1,40E-06	-0,41	1,56E-03	7,18E-03
ENSG00000175220	ARHGAP1	-0,56	6,57E-08	1,49E-06	-0,46	3,25E-04	1,86E-03
ENSG00000136114	THSD1	-0,56	2,87E-05	2,52E-04	-0,89	1,04E-07	1,31E-06
ENSG00000139641	ESYT1	-0,56	8,07E-10	3,29E-08	-0,47	2,22E-05	1,71E-04
ENSG00000124942	AHNAK	-0,56	1,14E-06	1,61E-05	-0,90	1,37E-10	2,77E-09
ENSG00000031698	SARS	-0,56	4,27E-07	7,01E-06	-0,44	1,22E-03	5,83E-03
ENSG00000143543	JTB	-0,55	2,14E-14	2,85E-12	-0,31	4,20E-04	2,32E-03
ENSG00000198431	TXNRD1	-0,55	3,37E-04	2,00E-03	-0,74	9,46E-05	6,22E-04
ENSG00000136378	ADAMTS7	-0,54	1,63E-07	3,18E-06	-0,55	1,55E-05	1,24E-04
ENSG00000137809	ITGA11	-0,54	9,95E-05	7,22E-04	-0,98	7,89E-09	1,21E-07
ENSG00000008256	CYTH3	-0,54	1,44E-09	5,38E-08	-0,49	7,46E-06	6,42E-05
ENSG00000136010	ALDH1L2	-0,54	9,08E-04	4,52E-03	-0,62	1,74E-03	7,88E-03
ENSG00000132613	MTSS2	-0,53	1,29E-08	3,60E-07	-0,81	2,40E-12	6,28E-11
ENSG00000143515	ATP8B2	-0,53	3,63E-13	3,71E-11	-0,38	2,88E-05	2,15E-04
ENSG00000166963	MAP1A	-0,53	6,39E-13	6,16E-11	-0,78	5,92E-18	2,97E-16
ENSG00000249035	CLMAT3	-0,53	4,10E-04	2,37E-03	-0,75	5,82E-05	4,07E-04
ENSG00000117602	RCAN3	-0,53	4,89E-04	2,73E-03	-0,75	7,59E-05	5,13E-04
ENSG00000165410	CFL2	-0,53	7,83E-08	1,72E-06	-0,38	1,51E-03	6,98E-03
ENSG00000119681	LTBP2	-0,53	1,93E-05	1,79E-04	-1,28	3,17E-17	1,47E-15
ENSG00000102317	RBM3	-0,53	1,14E-07	2,36E-06	-0,56	3,85E-06	3,52E-05

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000162702	ZNF281	-0,52	3,97E-07	6,58E-06	-0,66	1,79E-07	2,16E-06
ENSG00000178209	PLEC	-0,52	1,70E-07	3,30E-06	-0,48	9,11E-05	6,02E-04
ENSG00000067560	RHOA	-0,52	8,86E-14	1,04E-11	-0,28	1,14E-03	5,50E-03
ENSG00000134294	SLC38A2	-0,52	1,24E-07	2,54E-06	-1,12	2,28E-20	1,44E-18
ENSG00000164023	SGMS2	-0,52	3,54E-04	2,08E-03	-0,73	4,57E-05	3,29E-04
ENSG00000147224	PRPS1	-0,52	1,45E-04	9,97E-04	-1,20	1,60E-12	4,28E-11
ENSG00000177697	CD151	-0,52	4,56E-08	1,09E-06	-0,57	7,42E-07	7,88E-06
ENSG00000123989	CHPF	-0,51	2,66E-09	9,15E-08	-0,41	8,24E-05	5,52E-04
ENSG00000215105	TTC3P1	-0,50	4,79E-06	5,47E-05	-0,53	1,03E-04	6,67E-04
ENSG00000180340	FZD2	-0,50	2,38E-05	2,15E-04	-0,55	1,78E-04	1,10E-03
ENSG00000171067	C11orf24	-0,50	1,46E-08	4,04E-07	-0,48	7,94E-06	6,81E-05
ENSG00000170577	SIX2	-0,50	2,32E-04	1,47E-03	-0,68	5,19E-05	3,67E-04
ENSG00000148180	GSN	-0,50	9,24E-09	2,76E-07	-0,97	8,01E-20	4,69E-18
ENSG00000153714	LURAP1L	-0,50	2,15E-06	2,78E-05	-0,78	2,13E-09	3,56E-08
ENSG00000126821	SGPP1	-0,49	1,41E-06	1,94E-05	-0,47	2,16E-04	1,30E-03
ENSG00000143369	ECM1	-0,49	6,09E-04	3,26E-03	-0,62	4,52E-04	2,47E-03
ENSG00000125534	PPDPF	-0,49	8,25E-08	1,80E-06	-0,81	6,08E-13	1,71E-11
ENSG00000082497	SERTAD4	-0,49	7,11E-04	3,72E-03	-0,78	1,26E-05	1,03E-04
ENSG00000065413	ANKRD44	-0,49	1,75E-04	1,17E-03	-0,88	4,06E-08	5,54E-07
ENSG00000142669	SH3BGL3	-0,48	3,17E-07	5,50E-06	-0,45	9,55E-05	6,26E-04
ENSG00000148908	RGS10	-0,48	5,28E-05	4,24E-04	-0,53	3,20E-04	1,84E-03
ENSG00000178980	SELENOW	-0,48	1,01E-06	1,45E-05	-0,47	9,51E-05	6,23E-04
ENSG00000148158	SNX30	-0,48	8,86E-05	6,55E-04	-0,77	2,58E-07	3,01E-06
ENSG00000151276	MAG11	-0,48	5,36E-04	2,95E-03	-0,69	4,34E-05	3,13E-04
ENSG00000005243	COPZ2	-0,47	7,20E-06	7,73E-05	-0,95	3,76E-13	1,09E-11
ENSG00000070371	CLTCL1	-0,47	1,86E-03	8,14E-03	-0,76	4,65E-05	3,34E-04
ENSG00000246090	AP002026.1	-0,46	1,04E-03	5,04E-03	-1,25	7,73E-12	1,88E-10
ENSG00000174807	CD248	-0,46	9,35E-08	1,99E-06	-1,48	5,04E-44	1,52E-41
ENSG00000123091	RNF11	-0,45	4,50E-11	2,66E-09	-0,55	6,26E-11	1,33E-09
ENSG00000112902	SEMA5A	-0,45	1,94E-03	8,45E-03	-0,86	1,63E-06	1,61E-05
ENSG00000176046	NUPR1	-0,45	2,61E-06	3,28E-05	-0,40	7,83E-04	3,97E-03
ENSG00000146540	C7orf50	-0,45	1,08E-08	3,12E-07	-0,70	4,62E-13	1,33E-11
ENSG00000164692	COL1A2	-0,45	1,19E-03	5,67E-03	-0,59	4,76E-04	2,58E-03
ENSG00000187800	PEAR1	-0,44	2,23E-04	1,43E-03	-0,57	1,23E-04	7,83E-04
ENSG00000133026	MYH10	-0,44	3,59E-07	6,05E-06	-1,10	6,13E-25	5,83E-23
ENSG00000139173	TMEM117	-0,44	6,38E-04	3,39E-03	-0,74	4,98E-06	4,44E-05
ENSG00000154511	DIPK1A	-0,44	1,04E-04	7,51E-04	-0,54	8,17E-05	5,47E-04
ENSG00000184347	SLIT3	-0,43	1,98E-03	8,56E-03	-0,97	1,61E-08	2,34E-07
ENSG00000197694	SPTAN1	-0,43	1,00E-14	1,50E-12	-0,34	4,99E-07	5,46E-06
ENSG00000138119	MYOF	-0,43	1,19E-17	4,05E-15	-0,32	2,71E-07	3,14E-06
ENSG00000198853	RUSC2	-0,43	4,70E-05	3,84E-04	-0,60	3,56E-06	3,27E-05
ENSG00000112079	STK38	-0,43	2,69E-08	6,83E-07	-0,58	9,06E-10	1,62E-08
ENSG00000140199	SLC12A6	-0,43	1,12E-08	3,23E-07	-0,56	1,13E-09	1,99E-08
ENSG00000147251	DOCK11	-0,42	1,15E-03	5,48E-03	-0,96	1,48E-09	2,54E-08
ENSG00000103647	CORO2B	-0,42	1,01E-03	4,93E-03	-0,87	2,45E-08	3,48E-07
ENSG00000137501	SYTL2	-0,42	1,30E-03	6,10E-03	-1,78	6,54E-28	7,90E-26

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000144677	CTDSPL	-0,41	1,43E-05	1,38E-04	-0,48	4,86E-05	3,47E-04
ENSG00000115504	EHBP1	-0,41	1,56E-05	1,49E-04	-0,99	3,07E-17	1,43E-15
ENSG00000189129	PLAC9	-0,41	6,85E-04	3,61E-03	-1,13	8,90E-14	2,83E-12
ENSG00000064666	CNN2	-0,41	9,29E-05	6,80E-04	-0,47	2,28E-04	1,37E-03
ENSG00000149257	SERPINH1	-0,41	4,23E-04	2,43E-03	-0,56	7,43E-05	5,04E-04
ENSG00000198964	SGMS1	-0,41	9,78E-06	1,00E-04	-0,50	9,79E-06	8,20E-05
ENSG00000151929	BAG3	-0,40	3,04E-09	1,02E-07	-0,42	3,82E-07	4,29E-06
ENSG00000250320	AC113383.1	-0,40	2,05E-03	8,83E-03	-0,74	5,20E-06	4,62E-05
ENSG00000121578	B4GALT4	-0,40	1,08E-03	5,19E-03	-0,50	8,31E-04	4,17E-03
ENSG00000163359	COL6A3	-0,39	4,52E-05	3,71E-04	-0,43	2,05E-04	1,24E-03
ENSG00000110427	KIAA1549L	-0,39	1,23E-05	1,22E-04	-0,42	1,43E-04	8,98E-04
ENSG00000147526	TACC1	-0,39	1,75E-07	3,37E-06	-0,38	3,84E-05	2,81E-04
ENSG00000145349	CAMK2D	-0,39	2,89E-05	2,53E-04	-0,45	7,46E-05	5,05E-04
ENSG00000144468	RHBDD1	-0,38	3,82E-04	2,23E-03	-0,45	7,18E-04	3,68E-03
ENSG00000175866	BAIAP2	-0,38	5,65E-04	3,08E-03	-0,75	7,06E-08	9,18E-07
ENSG00000119185	ITGB1BP1	-0,38	3,43E-06	4,17E-05	-0,39	1,33E-04	8,39E-04
ENSG00000026025	VIM	-0,38	1,90E-05	1,77E-04	-0,33	2,09E-03	9,22E-03
ENSG00000017797	RALBP1	-0,37	1,44E-10	7,47E-09	-0,28	8,36E-05	5,58E-04
ENSG00000157045	NTAN1	-0,37	5,55E-04	3,03E-03	-0,54	5,70E-05	4,00E-04
ENSG00000198513	ATL1	-0,37	1,53E-03	6,95E-03	-0,81	2,86E-08	4,02E-07
ENSG00000115677	HDLBP	-0,37	6,54E-07	1,01E-05	-0,33	2,64E-04	1,56E-03
ENSG00000197702	PARVA	-0,37	1,10E-05	1,10E-04	-0,48	2,84E-06	2,68E-05
ENSG00000185561	TLCD2	-0,36	1,53E-03	6,95E-03	-1,43	9,22E-24	8,17E-22
ENSG00000120256	LRP11	-0,36	4,72E-04	2,66E-03	-0,78	8,49E-10	1,53E-08
ENSG00000122359	ANXA11	-0,36	4,79E-07	7,73E-06	-0,34	8,13E-05	5,45E-04
ENSG00000035403	VCL	-0,36	6,02E-05	4,74E-04	-0,57	1,34E-07	1,65E-06
ENSG00000149218	ENDOD1	-0,35	2,00E-03	8,64E-03	-0,84	3,40E-09	5,49E-08
ENSG00000063660	GPC1	-0,35	1,37E-06	1,89E-05	-0,62	4,97E-12	1,26E-10
ENSG00000150764	DIXDC1	-0,35	2,39E-05	2,16E-04	-0,67	5,54E-11	1,19E-09
ENSG00000165169	DYNLT3	-0,35	2,24E-06	2,88E-05	-0,40	1,22E-05	1,00E-04
ENSG00000152894	PTPRK	-0,35	6,73E-07	1,03E-05	-0,34	6,55E-05	4,51E-04
ENSG00000148688	RPP30	-0,34	3,80E-04	2,22E-03	-0,38	1,68E-03	7,64E-03
ENSG00000008710	PKD1	-0,34	7,34E-04	3,82E-03	-0,39	1,92E-03	8,57E-03
ENSG00000163558	PRKCI	-0,34	8,45E-04	4,26E-03	-0,51	5,02E-05	3,57E-04
ENSG00000168807	SNTB2	-0,34	3,09E-05	2,69E-04	-0,40	5,96E-05	4,16E-04
ENSG00000184743	ATL3	-0,33	2,33E-10	1,11E-08	-0,35	4,67E-08	6,29E-07
ENSG00000117859	OSBPL9	-0,33	7,16E-07	1,09E-05	-0,35	1,82E-05	1,44E-04
ENSG00000131171	SH3BGRL	-0,33	1,23E-07	2,51E-06	-0,40	1,76E-07	2,12E-06
ENSG00000198830	HMGN2	-0,33	1,48E-04	1,02E-03	-0,51	2,16E-06	2,08E-05
ENSG00000129353	SLC44A2	-0,33	2,16E-07	3,98E-06	-0,31	7,68E-05	5,18E-04
ENSG00000165175	MID1IP1	-0,32	1,96E-05	1,82E-04	-0,29	1,85E-03	8,31E-03
ENSG00000093167	LRRFIP2	-0,32	1,22E-07	2,50E-06	-0,34	6,92E-06	6,00E-05
ENSG00000179456	ZBTB18	-0,32	2,16E-04	1,39E-03	-0,54	5,41E-07	5,88E-06
ENSG00000165322	ARHGAP12	-0,32	2,68E-05	2,38E-04	-0,36	1,31E-04	8,29E-04
ENSG00000110906	KCTD10	-0,32	6,16E-05	4,84E-04	-0,53	5,61E-08	7,44E-07
ENSG00000058272	PPP1R12A	-0,31	5,80E-04	3,14E-03	-0,56	5,04E-07	5,51E-06

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

ENSG00000151491	EPS8	-0,31	3,81E-06	4,56E-05	-0,41	9,84E-07	1,01E-05
ENSG00000121067	SPOP	-0,31	7,48E-04	3,87E-03	-0,45	7,80E-05	5,25E-04
ENSG00000157500	APPL1	-0,31	5,99E-06	6,60E-05	-0,26	1,75E-03	7,91E-03
ENSG00000105355	PLIN3	-0,30	8,57E-05	6,37E-04	-0,60	2,78E-10	5,32E-09
ENSG00000172986	GXYLT2	-0,30	6,91E-04	3,63E-03	-0,48	1,26E-05	1,03E-04
ENSG00000162576	MXRA8	-0,30	1,87E-05	1,75E-04	-0,93	8,59E-27	9,60E-25
ENSG00000067900	ROCK1	-0,30	1,94E-07	3,68E-06	-0,30	2,06E-05	1,60E-04
ENSG00000141736	ERBB2	-0,30	6,10E-06	6,71E-05	-0,37	5,75E-06	5,06E-05
ENSG00000080845	DLGAP4	-0,29	1,00E-06	1,44E-05	-0,34	3,72E-06	3,41E-05
ENSG00000188827	SLX4	-0,29	7,09E-05	5,44E-04	-0,28	2,02E-03	8,95E-03
ENSG00000155090	KLF10	-0,28	1,11E-04	7,94E-04	-0,57	2,33E-10	4,52E-09
ENSG00000107140	TESK1	-0,28	2,22E-03	9,43E-03	-0,41	2,71E-04	1,59E-03
ENSG00000148730	EIF4EBP2	-0,28	5,08E-06	5,76E-05	-0,42	2,32E-08	3,32E-07
ENSG00000159267	HLCS	-0,28	2,07E-05	1,90E-04	-0,35	1,53E-05	1,23E-04
ENSG00000044115	CTNNA1	-0,28	1,99E-08	5,29E-07	-0,20	1,31E-03	6,20E-03
ENSG00000164754	RAD21	-0,28	1,27E-05	1,25E-04	-0,25	1,01E-03	4,96E-03
ENSG00000166780	BMERB1	-0,27	1,45E-05	1,39E-04	-0,70	5,09E-19	2,78E-17
ENSG00000102893	PHKB	-0,27	9,96E-06	1,02E-04	-0,27	3,97E-04	2,21E-03
ENSG00000240184	PCDHGC3	-0,27	2,34E-03	9,83E-03	-0,72	7,63E-11	1,61E-09
ENSG00000037965	HOXC8	-0,27	9,85E-04	4,83E-03	-0,71	1,77E-12	4,73E-11
ENSG00000186111	PIP5K1C	-0,27	3,99E-05	3,34E-04	-0,29	2,61E-04	1,54E-03
ENSG00000079950	STX7	-0,27	6,05E-04	3,25E-03	-0,53	3,11E-08	4,33E-07
ENSG00000133103	COG6	-0,27	1,67E-03	7,43E-03	-0,39	2,08E-04	1,26E-03
ENSG00000196683	TOMM7	-0,27	1,64E-04	1,11E-03	-0,47	5,50E-08	7,32E-07
ENSG00000119242	CCDC92	-0,26	7,30E-06	7,82E-05	-0,31	1,42E-05	1,15E-04
ENSG00000152061	RABGAP1L	-0,26	1,10E-03	5,29E-03	-0,34	5,54E-04	2,95E-03
ENSG00000135404	CD63	-0,26	6,77E-04	3,57E-03	-0,29	1,72E-03	7,79E-03
ENSG00000104388	RAB2A	-0,26	5,64E-05	4,49E-04	-0,25	1,86E-03	8,34E-03
ENSG00000065357	DGKA	-0,26	2,09E-04	1,36E-03	-0,26	2,17E-03	9,53E-03
ENSG00000163602	RYBP	-0,25	2,31E-03	9,73E-03	-0,40	9,42E-05	6,20E-04
ENSG00000117868	ESYT2	-0,25	4,40E-05	3,63E-04	-0,46	1,68E-09	2,85E-08
ENSG00000142156	COL6A1	-0,25	2,20E-04	1,41E-03	-0,39	1,78E-06	1,74E-05
ENSG00000158195	WASF2	-0,24	2,40E-07	4,32E-06	-0,19	8,68E-04	4,34E-03
ENSG00000115808	STRN	-0,24	8,37E-04	4,24E-03	-0,29	1,21E-03	5,77E-03
ENSG00000084652	TXLNA	-0,24	2,68E-05	2,38E-04	-0,25	3,60E-04	2,04E-03
ENSG00000113712	CSNK1A1	-0,24	3,80E-06	4,56E-05	-0,31	1,64E-06	1,62E-05
ENSG00000170043	TRAPPC1	-0,24	2,28E-03	9,61E-03	-0,31	1,13E-03	5,48E-03
ENSG00000175662	TOM1L2	-0,24	1,58E-03	7,11E-03	-0,61	3,53E-11	7,84E-10
ENSG00000182195	LDOC1	-0,23	5,67E-04	3,08E-03	-0,29	4,57E-04	2,49E-03
ENSG00000170248	PDCD6IP	-0,23	4,98E-08	1,17E-06	-0,21	4,73E-05	3,39E-04
ENSG00000091436	MAP3K20	-0,22	4,15E-04	2,39E-03	-0,47	1,59E-09	2,71E-08
ENSG00000138674	SEC31A	-0,22	1,24E-06	1,74E-05	-0,33	2,97E-09	4,87E-08
ENSG00000213722	DDAH2	-0,22	1,12E-03	5,37E-03	-0,47	2,72E-08	3,84E-07
ENSG00000265491	RNF115	-0,21	2,36E-03	9,91E-03	-0,43	8,12E-07	8,53E-06
ENSG00000131788	PIAS3	-0,21	1,85E-03	8,07E-03	-0,28	7,44E-04	3,80E-03
ENSG00000150867	PIP4K2A	-0,21	1,15E-03	5,51E-03	-0,25	1,78E-03	8,02E-03

TABLEAU A.4 – Up- and downregulated genes of EV-primed and TNF/LT-primed BM-MSC (Suite)

■	ENSG00000087274	ADD1	-0,21	2,18E-06	2,82E-05	-0,25	4,72E-06	4,23E-05
■	ENSG00000198589	LRBA	-0,20	1,87E-03	8,16E-03	-0,30	9,54E-05	6,25E-04
■	ENSG00000176624	MEX3C	-0,20	1,89E-03	8,24E-03	-0,24	1,87E-03	8,37E-03
■	ENSG00000182670	TTC3	-0,20	2,06E-03	8,85E-03	-0,51	6,58E-11	1,40E-09
■	ENSG00000038532	CLEC16A	-0,19	1,39E-03	6,45E-03	-0,23	2,21E-03	9,67E-03
■	ENSG00000179889	PDXDC1	-0,19	1,90E-04	1,25E-03	-0,20	8,23E-04	4,14E-03
■	ENSG00000065970	FOXJ2	-0,19	1,75E-03	7,70E-03	-0,25	5,94E-04	3,13E-03
■	ENSG00000144711	IQSEC1	-0,18	1,60E-03	7,18E-03	-0,28	1,09E-04	7,03E-04
■	ENSG00000148396	SEC16A	-0,18	6,56E-05	5,09E-04	-0,19	8,53E-04	4,27E-03
■	ENSG00000118412	CASP8AP2	-0,18	1,96E-03	8,49E-03	-0,23	8,20E-04	4,13E-03
■	ENSG00000168175	MAPK1IP1L	-0,17	4,07E-04	2,35E-03	-0,26	1,87E-05	1,47E-04
■	ENSG00000167110	GOLGA2	-0,17	1,88E-03	8,19E-03	-0,24	3,66E-04	2,06E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MS versus FL LSC, FDR < 1 %

ProbeSet	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR	ProbeSet	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR
40665_at	FMO3	6,98	3,92E-09	1,79E-06	203886_s_at	FBLN2	-7,44	5,00E-08	1,10E-05
212909_at	LYPD1	6,12	3,50E-07	3,33E-05	224646_x_at	H19	-7,40	1,62E-04	1,95E-03
209312_x_at	HLA-DRB1	5,52	4,11E-07	3,69E-05	204614_at	SERPINB2	-6,71	8,94E-07	6,10E-05
203854_at	CFI	5,18	1,51E-07	1,87E-05	201117_s_at	CPE	-6,63	1,28E-07	1,81E-05
207558_s_at	PITX2	5,13	1,13E-11	2,24E-08	212681_at	EPB41L3	-6,58	9,06E-16	1,08E-11
218899_s_at	BAALC	5,06	8,24E-08	1,51E-05	232267_at	ADGRD1	-6,35	3,39E-06	1,42E-04
220976_s_at	KRTAP1-1	4,86	1,43E-05	3,59E-04	206093_x_at	TNXA	-6,35	4,49E-06	1,67E-04
203638_s_at	FGFR2	4,83	1,74E-10	1,59E-07	206488_s_at	CD36	-6,32	1,35E-07	1,87E-05
209652_s_at	PGF	4,76	1,64E-12	3,89E-09	204363_at	F3	-6,16	4,53E-07	3,98E-05
206343_s_at	NRG1	4,61	3,47E-06	1,44E-04	230482_at	ST6GALNAC5	-6,09	2,82E-11	4,32E-08
218625_at	NRN1	4,58	4,17E-06	1,58E-04	204052_s_at	SFRP4	-6,03	3,36E-05	6,55E-04
205357_s_at	AGTR1	4,58	2,27E-13	8,98E-10	205648_at	WNT2	-6,01	1,33E-06	7,97E-05
211340_s_at	MCAM	4,55	1,26E-06	7,70E-05	237719_x_at	RGS7BP	-5,99	6,35E-07	4,96E-05
221541_at	CRISPLD2	4,54	1,44E-05	3,59E-04	220351_at	ACKR4	-5,95	8,98E-08	1,52E-05
219937_at	TRHDE	4,30	3,34E-09	1,65E-06	235591_at	SSTR1	-5,89	1,03E-09	6,46E-07
211990_at	HLA-DPA1	4,25	4,53E-06	1,68E-04	222717_at	CAVIN2	-5,87	1,73E-06	9,19E-05
227838_at	UNC5C	4,24	8,77E-11	8,68E-08	227318_at	TMEM178B	-5,85	9,55E-10	6,30E-07
207316_at	HAS1	4,23	1,81E-04	2,11E-03	203000_at	STMN2	-5,76	9,11E-05	1,31E-03
209692_at	EYA2	4,20	1,10E-07	1,72E-05	203649_s_at	PLA2G2A	-5,63	5,73E-04	4,77E-03
221019_s_at	COLEC12	4,17	3,59E-04	3,45E-03	200953_s_at	CCND2	-5,57	3,97E-06	1,56E-04
229151_at	SLC14A1	4,16	8,85E-06	2,60E-04	203477_at	COL15A1	-5,55	1,52E-04	1,88E-03
205609_at	ANGPT1	4,10	2,40E-07	2,57E-05	203186_s_at	S100A4	-5,54	7,33E-09	2,81E-06
218717_s_at	P3H2	4,08	3,54E-05	6,77E-04	212977_at	ACKR3	-5,52	3,01E-05	6,07E-04
205818_at	BRINP1	4,06	6,36E-11	6,87E-08	207302_at	SGCG	-5,23	3,16E-05	6,24E-04
213844_at	HOXA5	4,00	5,35E-06	1,86E-04	201925_s_at	CD55	-5,18	1,25E-07	1,81E-05
210861_s_at	WISP3	3,99	2,00E-07	2,24E-05	224579_at	SLC38A1	-5,18	6,63E-08	1,31E-05
218888_s_at	NETO2	3,98	1,22E-04	1,62E-03	225407_at	MBP	-5,17	5,58E-06	1,91E-04
204670_x_at	HLA-DRB5	3,96	2,67E-07	2,80E-05	205159_at	CSF2RB	-5,10	5,72E-05	9,42E-04
230109_at	PDE7B	3,93	3,55E-06	1,46E-04	217967_s_at	FAM129A	-5,06	1,52E-05	3,70E-04
213273_at	TENM4	3,92	3,27E-08	7,77E-06	227467_at	RDH10	-4,98	2,78E-06	1,22E-04
206766_at	ITGA10	3,90	6,78E-07	5,23E-05	219825_at	CYP26B1	-4,82	1,21E-07	1,79E-05
235521_at	HOXA3	3,88	6,03E-05	9,80E-04	228396_at	PRKG1	-4,78	2,77E-09	1,50E-06
221261_x_at	MAGED4B	3,87	3,33E-05	6,51E-04	235301_at	KIAA1324L	-4,77	1,08E-05	2,94E-04
219747_at	NDNF	3,84	5,63E-09	2,39E-06	214321_at	NOV	-4,73	1,14E-05	3,04E-04
226364_at	HIP1	3,80	3,04E-10	2,41E-07	238669_at	PTGS1	-4,70	5,62E-06	1,91E-04
228988_at	ZNF711	3,79	2,91E-11	4,32E-08	221898_at	PDPN	-4,62	2,12E-08	5,73E-06
223475_at	CRISPLD1	3,75	3,04E-09	1,57E-06	218885_s_at	GALNT12	-4,57	7,95E-05	1,20E-03
202718_at	IGFBP2	3,74	8,04E-06	2,46E-04	205659_at	HDAC9	-4,50	2,16E-10	1,83E-07
219279_at	DOCK10	3,74	5,68E-06	1,91E-04	210135_s_at	SHOX2	-4,48	3,46E-15	2,05E-11
235944_at	HMCN1	3,70	1,26E-06	7,70E-05	229831_at	CNTN3	-4,47	6,17E-07	4,92E-05
205421_at	SLC22A3	3,64	4,46E-05	7,99E-04	229649_at	NRXN3	-4,39	3,26E-06	1,38E-04
209616_s_at	CES1	3,64	6,28E-04	5,11E-03	209613_s_at	ADH1B	-4,38	1,29E-04	1,68E-03
228360_at	LYPD6B	3,63	9,83E-04	7,09E-03	201131_s_at	CDH1	-4,33	1,40E-05	3,58E-04
209465_x_at	PTN	3,62	3,98E-06	1,56E-04	205027_s_at	MAP3K8	-4,29	1,68E-07	2,00E-05
229088_at	ENPP1	3,57	1,93E-04	2,21E-03	219778_at	ZFPM2	-4,21	5,12E-07	4,37E-05
228904_at	HOXB3	3,57	3,69E-04	3,52E-03	206176_at	BMP6	-4,21	1,35E-05	3,48E-04

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

229271_x_at	COL11A1	3,57	1,62E-05	3,86E-04	213332_at	PAPPA2	-4,19	8,70E-08	1,51E-05
227812_at	TNFRSF19	3,49	2,84E-04	2,94E-03	204998_s_at	ATF5	-4,18	3,10E-08	7,67E-06
217478_s_at	HLA-DMA	3,45	1,26E-06	7,70E-05	228312_at	PI16	-4,15	2,11E-04	2,35E-03
207703_at	NLGN4Y	3,40	3,69E-04	3,52E-03	213110_s_at	COL4A5	-4,09	2,47E-05	5,29E-04
209035_at	MDK	3,38	1,24E-08	3,97E-06	1556427_s_at	LRRN4CL	-4,08	3,39E-05	6,57E-04
215241_at	ANO3	3,37	2,28E-07	2,49E-05	203632_s_at	GPRC5B	-4,06	5,53E-06	1,91E-04
200644_at	MARCKSL1	3,34	5,58E-06	1,91E-04	213385_at	CHN2	-4,06	6,98E-04	5,52E-03
206254_at	EGF	3,34	4,38E-06	1,65E-04	206290_s_at	RGS7	-4,05	2,08E-08	5,73E-06
214803_at	CDH6	3,34	2,40E-06	1,11E-04	202357_s_at	CFB	-4,04	1,19E-05	3,14E-04
210997_at	HGF	3,33	1,44E-05	3,59E-04	208609_s_at	TNXB	-4,02	1,41E-05	3,58E-04
223843_at	SCARA3	3,30	5,81E-08	1,21E-05	219087_at	ASPN	-3,95	1,06E-03	7,49E-03
213791_at	PENK	3,29	2,45E-06	1,12E-04	213029_at	NFIB	-3,94	1,09E-05	2,94E-04
225078_at	EMP2	3,28	1,61E-05	3,85E-04	209598_at	PNMA2	-3,93	7,32E-07	5,47E-05
221245_s_at	FZD5	3,28	2,57E-06	1,16E-04	230560_at	STXBP6	-3,90	1,79E-06	9,34E-05
232424_at	PRDM16	3,28	1,07E-04	1,47E-03	212805_at	PRUNE2	-3,88	1,50E-07	1,87E-05
218162_at	OLFML3	3,27	7,04E-08	1,37E-05	218541_s_at	TCIM	-3,87	9,54E-06	2,73E-04
242138_at	DLX1	3,26	3,85E-05	7,15E-04	224061_at	INMT	-3,85	5,67E-05	9,37E-04
214453_s_at	IFI44	3,22	9,51E-05	1,35E-03	203717_at	DPP4	-3,82	1,61E-07	1,95E-05
217979_at	TSPAN13	3,17	1,52E-04	1,87E-03	203407_at	PPL	-3,80	3,18E-04	3,18E-03
206510_at	SIX2	3,17	3,02E-07	2,99E-05	223000_s_at	F11R	-3,77	2,78E-08	7,03E-06
221933_at	NLGN4X	3,10	1,37E-08	4,29E-06	227198_at	AFF3	-3,73	1,24E-07	1,81E-05
204779_s_at	HOXB7	3,10	1,54E-03	9,71E-03	224374_s_at	EMILIN2	-3,72	1,49E-04	1,86E-03
225566_at	NRP2	3,10	7,47E-05	1,13E-03	228640_at	PCDH7	-3,72	7,26E-04	5,67E-03
209765_at	ADAM19	3,09	2,19E-06	1,05E-04	219686_at	STK32B	-3,70	5,67E-06	1,91E-04
210982_s_at	HLA-DRA	3,05	9,22E-05	1,32E-03	212992_at	AHNAK2	-3,70	4,63E-06	1,69E-04
218211_s_at	MLPH	3,04	1,89E-04	2,18E-03	200965_s_at	ABLIM1	-3,68	2,04E-05	4,64E-04
227226_at	MRAP2	3,04	2,19E-04	2,41E-03	213764_s_at	MFAP5	-3,67	3,12E-04	3,13E-03
213371_at	LDB3	3,02	1,16E-06	7,43E-05	213094_at	ADGRG6	-3,64	1,58E-05	3,82E-04
235122_at	HIVEP3	3,00	8,77E-08	1,51E-05	205923_at	RELN	-3,64	3,02E-05	6,07E-04
227863_at	IFITM10	2,98	6,25E-10	4,64E-07	228575_at	IL20RB	-3,64	1,65E-05	3,91E-04
227282_at	PCDH19	2,93	9,60E-06	2,74E-04	206706_at	NTF3	-3,63	1,48E-06	8,29E-05
219383_at	PRR5L	2,93	2,52E-08	6,51E-06	213131_at	OLFM1	-3,62	5,32E-11	6,32E-08
235609_at	BRIP1	2,90	1,51E-04	1,87E-03	207135_at	HTR2A	-3,59	1,45E-03	9,24E-03
218051_s_at	NT5DC2	2,90	8,31E-06	2,49E-04	206163_at	MAB21L1	-3,57	1,48E-04	1,85E-03
210121_at	B3GALT2	2,89	7,29E-04	5,69E-03	225380_at	PKDCC	-3,54	1,13E-05	3,04E-04
213435_at	SATB2	2,88	1,42E-06	8,13E-05	241986_at	BMPER	-3,53	1,14E-08	3,75E-06
209619_at	CD74	2,87	7,07E-07	5,33E-05	234018_s_at	SEL1L2	-3,50	1,92E-04	2,20E-03
242100_at	CHSY3	2,85	8,47E-09	3,05E-06	207103_at	KCND2	-3,48	1,34E-05	3,47E-04
226492_at	SEMA6D	2,85	3,24E-06	1,38E-04	209791_at	PADI2	-3,45	1,30E-03	8,65E-03
217553_at	STEAP1B	2,85	6,81E-04	5,43E-03	206018_at	FOXP1	-3,43	1,58E-03	9,83E-03
225681_at	CTHRC1	2,84	3,81E-07	3,48E-05	207717_s_at	PKP2	-3,43	4,71E-05	8,27E-04
200832_s_at	SCD	2,83	4,61E-08	1,05E-05	218469_at	GREM1	-3,42	3,56E-05	6,80E-04
221872_at	RARRES1	2,82	9,67E-04	7,00E-03	205715_at	BST1	-3,39	8,68E-05	1,27E-03
202465_at	PCOLCE	2,82	2,91E-04	2,99E-03	226757_at	IFIT2	-3,38	1,63E-08	4,71E-06
201957_at	PPP1R12B	2,80	2,64E-04	2,77E-03	206825_at	OXTR	-3,37	2,65E-04	2,77E-03
221029_s_at	WNT5B	2,77	1,53E-04	1,88E-03	229485_x_at	SHISA3	-3,34	6,19E-04	5,05E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés in FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

201137_s_at	HLA-DPB1	2,74	3,02E-04	3,07E-03	226961_at	PRR15	-3,32	1,01E-05	2,83E-04
201721_s_at	LAPTM5	2,73	5,73E-04	4,77E-03	223734_at	MGARP	-3,31	1,38E-07	1,87E-05
214297_at	CSPG4	2,72	2,54E-06	1,15E-04	230869_at	FAM155A	-3,28	2,30E-05	5,10E-04
236044_at	PLPP4	2,72	4,40E-04	3,97E-03	230418_s_at	GALNT16	-3,27	1,19E-04	1,59E-03
202668_at	EFNB2	2,72	5,16E-05	8,79E-04	239370_at	LINC01133	-3,26	2,48E-04	2,64E-03
206796_at	WISP1	2,71	7,20E-08	1,38E-05	228368_at	ARHGAP20	-3,25	1,53E-06	8,45E-05
201417_at	SOX4	2,69	2,49E-05	5,32E-04	1560879_a_at	SYT15	-3,17	5,25E-05	8,88E-04
203069_at	SV2A	2,66	4,31E-06	1,62E-04	204224_s_at	GCH1	-3,16	2,73E-06	1,21E-04
235417_at	SPOCD1	2,63	5,28E-04	4,52E-03	212338_at	MYO1D	-3,15	9,09E-05	1,31E-03
226420_at	MECOM	2,61	8,52E-04	6,34E-03	227550_at	GFRA1	-3,13	4,76E-05	8,33E-04
215506_s_at	DIRAS3	2,59	7,74E-05	1,17E-03	235911_at	MELTF	-3,11	1,90E-04	2,18E-03
219282_s_at	TRPV2	2,58	7,01E-04	5,53E-03	228937_at	LACC1	-3,08	1,93E-07	2,19E-05
219478_at	WFDC1	2,56	2,88E-05	5,86E-04	226950_at	ACVRL1	-3,08	1,40E-04	1,77E-03
206837_at	ALX1	2,55	1,15E-06	7,43E-05	232122_s_at	VEPH1	-3,07	5,35E-06	1,86E-04
205119_s_at	FPR1	2,54	3,18E-06	1,36E-04	207426_s_at	TNFSF4	-3,07	1,80E-05	4,18E-04
203510_at	MET	2,54	1,11E-05	3,00E-04	213256_at	MARCH3	-3,05	3,08E-05	6,15E-04
206631_at	PTGER2	2,53	2,86E-04	2,95E-03	205082_s_at	AOX1	-3,05	6,77E-10	4,73E-07
203903_s_at	HEPH	2,51	1,35E-04	1,74E-03	202638_s_at	ICAM1	-3,03	1,30E-04	1,70E-03
207147_at	DLX2	2,50	4,10E-05	7,52E-04	243244_at	CACNB4	-3,02	2,26E-06	1,07E-04
201795_at	LBR	2,50	3,69E-06	1,50E-04	229199_at	SCN9A	-3,01	8,54E-05	1,26E-03
201286_at	SDC1	2,48	4,56E-05	8,13E-04	226614_s_at	FAM167A	-3,00	4,50E-04	4,05E-03
204163_at	EMILIN1	2,48	1,18E-07	1,77E-05	240167_at	LINC01085	-2,99	4,27E-04	3,90E-03
52837_at	SHISAL1	2,48	1,81E-04	2,11E-03	211959_at	IGFBP5	-2,98	2,45E-05	5,27E-04
222784_at	SMOC1	2,47	3,53E-04	3,42E-03	219959_at	MOCOS	-2,97	4,13E-07	3,69E-05
227478_at	SETBP1	2,46	1,30E-03	8,61E-03	206702_at	TEK	-2,96	1,56E-08	4,63E-06
232231_at	RUNX2	2,45	1,17E-06	7,44E-05	216598_s_at	CCL2	-2,95	5,30E-04	4,53E-03
242979_at	IRS1	2,44	3,43E-05	6,64E-04	214844_s_at	DOK5	-2,94	7,82E-07	5,66E-05
230800_at	ADCY4	2,43	6,41E-05	1,03E-03	229228_at	CREB5	-2,93	3,24E-08	7,77E-06
218729_at	LXN	2,42	1,81E-04	2,11E-03	205404_at	HSD11B1	-2,88	1,29E-04	1,68E-03
1556190_s_at	LOC100507516	2,40	1,64E-06	8,86E-05	209928_s_at	MSC	-2,88	1,39E-07	1,87E-05
209948_at	KCNMB1	2,37	7,96E-06	2,45E-04	218858_at	DEPTOR	-2,84	2,20E-04	2,42E-03
219685_at	TMEM35A	2,36	9,56E-07	6,49E-05	205207_at	IL6	-2,83	1,14E-06	7,43E-05
204044_at	QPRT	2,35	4,63E-11	6,11E-08	239290_at	FRMPD4	-2,83	8,15E-05	1,21E-03
202936_s_at	SOX9	2,32	1,47E-05	3,62E-04	237159_x_at	AP1S3	-2,82	6,05E-06	1,98E-04
235141_at	MARVELD2	2,32	1,79E-04	2,10E-03	205590_at	RASGRP1	-2,81	8,92E-04	6,56E-03
210367_s_at	PTGES	2,32	5,31E-04	4,53E-03	213820_s_at	STARD5	-2,81	1,55E-08	4,63E-06
227307_at	TSPAN18	2,31	6,57E-06	2,09E-04	236009_at	PERP	-2,79	3,53E-06	1,46E-04
202022_at	ALDOC	2,30	1,41E-07	1,87E-05	206814_at	NGF	-2,79	5,86E-07	4,80E-05
214051_at	TMSB15B	2,30	1,07E-04	1,47E-03	227196_at	RHPN2	-2,76	8,63E-08	1,51E-05
213725_x_at	XYLT1	2,29	6,25E-06	2,01E-04	243409_at	FOXL1	-2,71	4,59E-13	1,36E-09
209386_at	TM4SF1	2,29	1,21E-03	8,19E-03	214725_at	SBSPO	-2,70	1,18E-03	8,02E-03
228906_at	TET1	2,28	5,30E-09	2,33E-06	210432_s_at	SCN3A	-2,69	1,60E-03	9,89E-03
202481_at	DHRS3	2,28	1,44E-05	3,59E-04	207992_s_at	AMPD3	-2,69	1,07E-05	2,92E-04
213125_at	OLFML2B	2,26	1,21E-04	1,61E-03	203910_at	ARHGAP29	-2,68	2,24E-07	2,46E-05
219298_at	ECHDC3	2,25	5,36E-06	1,86E-04	221087_s_at	APOL3	-2,67	5,93E-09	2,43E-06
205003_at	DOCK4	2,25	5,06E-06	1,81E-04	226677_at	ZNF521	-2,66	1,35E-04	1,74E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

203228_at	PFAFH1B3	2,19	5,44E-04	4,61E-03	230083_at	USP53	-2,65	1,58E-05	3,82E-04
201850_at	CAPG	2,18	7,02E-05	1,10E-03	219440_at	RAI2	-2,64	1,58E-09	9,36E-07
201341_at	ENC1	2,17	7,03E-04	5,54E-03	202295_s_at	CTSH	-2,64	3,63E-05	6,89E-04
221004_s_at	ITM2C	2,17	1,01E-07	1,64E-05	231234_at	CTSC	-2,64	1,06E-07	1,70E-05
244050_at	HACD4	2,15	1,24E-04	1,63E-03	209785_s_at	PLA2G4C	-2,63	5,25E-05	8,88E-04
212793_at	DAAM2	2,15	1,02E-04	1,42E-03	205259_at	NR3C2	-2,63	4,00E-04	3,72E-03
1554547_at	FAM13C	2,11	3,41E-06	1,42E-04	228186_s_at	RSPO3	-2,61	5,70E-04	4,76E-03
214433_s_at	SELENBP1	2,11	7,23E-04	5,66E-03	236285_at	KLHDC7B	-2,59	6,82E-04	5,43E-03
205968_at	KCNS3	2,11	1,66E-04	1,98E-03	221211_s_at	MAP3K7CL	-2,58	4,62E-04	4,11E-03
226905_at	RFLNB	2,09	7,01E-06	2,20E-04	213716_s_at	SECTM1	-2,58	5,40E-05	9,02E-04
204476_s_at	PC	2,08	5,87E-06	1,95E-04	243481_at	RHOJ	-2,55	2,67E-06	1,20E-04
244334_at	TRAM1L1	2,07	1,12E-06	7,41E-05	201328_at	ETS2	-2,54	2,08E-06	1,02E-04
204773_at	IL11RA	2,06	8,73E-07	6,03E-05	204105_s_at	NRCAM	-2,53	9,28E-04	6,79E-03
219655_at	SUGCT	2,06	1,26E-06	7,70E-05	239183_at	ANGPTL1	-2,53	1,53E-04	1,88E-03
201829_at	NET1	2,05	6,01E-05	9,79E-04	207375_s_at	IL15RA	-2,53	2,85E-05	5,83E-04
218795_at	ACP6	2,04	8,75E-05	1,28E-03	203153_at	IFIT1	-2,52	6,77E-06	2,14E-04
1560851_at	LINC00619	2,04	3,95E-05	7,31E-04	216840_s_at	LAMA2	-2,51	1,56E-03	9,77E-03
235753_at	HOXA7	2,04	1,26E-03	8,43E-03	209708_at	MOXD1	-2,51	4,15E-04	3,80E-03
207191_s_at	ISLR	2,04	3,37E-05	6,55E-04	205501_at	PDE10A	-2,48	3,89E-04	3,64E-03
201389_at	ITGA5	2,02	6,34E-07	4,96E-05	201860_s_at	PLat	-2,48	1,01E-05	2,83E-04
203423_at	RBP1	2,01	9,20E-04	6,74E-03	212094_at	PEG10	-2,46	4,57E-04	4,09E-03
206307_s_at	FOXD1	1,99	1,95E-04	2,23E-03	210319_x_at	MSX2	-2,44	9,86E-04	7,10E-03
204627_s_at	ITGB3	1,98	7,56E-06	2,35E-04	223395_at	ABI3BP	-2,44	9,55E-06	2,73E-04
218412_s_at	GTF2IRD1	1,95	3,85E-09	1,79E-06	226213_at	ERBB3	-2,44	1,55E-03	9,76E-03
220260_at	TBC1D19	1,95	6,31E-07	4,96E-05	229872_s_at	LOC100996740	-2,42	2,45E-06	1,12E-04
204159_at	CDKN2C	1,92	4,63E-05	8,21E-04	229450_at	IFIT3	-2,42	4,43E-06	1,66E-04
219908_at	DKK2	1,92	6,35E-04	5,15E-03	203889_at	SCG5	-2,42	1,03E-03	7,33E-03
201362_at	IVNS1ABP	1,92	8,39E-06	2,51E-04	221009_s_at	ANGPTL4	-2,41	3,07E-05	6,15E-04
209588_at	EPHB2	1,91	1,94E-07	2,19E-05	221207_s_at	NBEA	-2,41	1,13E-05	3,04E-04
206924_at	IL11	1,91	1,15E-03	7,92E-03	236234_at	PDE1A	-2,40	6,83E-05	1,08E-03
209646_x_at	ALDH1B1	1,91	4,20E-05	7,64E-04	222908_at	PIEZO2	-2,38	4,52E-04	4,05E-03
235182_at	ISM1	1,91	5,11E-04	4,41E-03	226972_s_at	CCDC136	-2,37	3,01E-05	6,07E-04
228155_at	PRXL2A	1,90	6,95E-07	5,32E-05	225922_at	FNIP2	-2,37	2,91E-04	2,99E-03
219594_at	NINJ2	1,89	4,12E-06	1,58E-04	36711_at	MAFF	-2,36	8,75E-09	3,06E-06
224762_at	SERINC2	1,89	1,16E-03	7,93E-03	204035_at	SCG2	-2,35	1,35E-04	1,74E-03
205020_s_at	ARL4A	1,88	2,47E-04	2,63E-03	202709_at	FMOD	-2,34	7,94E-04	6,03E-03
X00351_5_at	ACTB	1,88	2,20E-06	1,05E-04	223194_s_at	SLC22A23	-2,34	1,65E-05	3,91E-04
218589_at	LPAR6	1,87	5,17E-07	4,39E-05	232689_at	LOC284561	-2,33	3,72E-04	3,54E-03
200982_s_at	ANXA6	1,87	6,00E-08	1,23E-05	228224_at	PRELP	-2,33	5,90E-04	4,87E-03
203665_at	HMOX1	1,87	2,31E-05	5,10E-04	232289_at	KCNJ12	-2,31	5,85E-05	9,57E-04
203585_at	ZNF185	1,85	7,78E-04	5,96E-03	204726_at	CDH13	-2,31	1,39E-06	8,05E-05
201058_s_at	MYL9	1,85	3,74E-06	1,52E-04	223315_at	NTN4	-2,28	8,45E-07	5,94E-05
205499_at	SRPX2	1,85	1,15E-05	3,06E-04	227179_at	STAU2	-2,28	2,44E-04	2,61E-03
230664_at	H2BFXP	1,85	2,04E-06	1,02E-04	228748_at	CD59	-2,26	6,56E-09	2,60E-06
205394_at	CHEK1	1,84	9,15E-04	6,71E-03	204932_at	TNFRSF11B	-2,26	7,85E-05	1,18E-03
212599_at	AUTS2	1,84	2,79E-05	5,76E-04	229070_at	ADTRP	-2,25	1,80E-04	2,10E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

235099_at	CMTM8	1,84	9,11E-05	1,31E-03	233234_at	KCTD16	-2,25	3,63E-05	6,89E-04
222942_s_at	TIAM2	1,83	3,98E-05	7,34E-04	205730_s_at	ABLIM3	-2,24	2,63E-05	5,53E-04
225294_s_at	TRAPPC1	1,81	3,90E-06	1,55E-04	213416_at	ITGA4	-2,23	5,09E-04	4,40E-03
201605_x_at	CNN2	1,80	2,28E-08	6,02E-06	219837_s_at	CYTL1	-2,23	1,18E-03	8,04E-03
213170_at	GPX7	1,80	7,88E-04	6,00E-03	1554966_a_at	FILIP1L	-2,22	3,94E-06	1,55E-04
204197_s_at	RUNX3	1,79	7,09E-07	5,33E-05	228790_at	FAM110B	-2,21	6,06E-06	1,98E-04
226408_at	TEAD2	1,79	3,15E-06	1,36E-04	204979_s_at	SH3BGR	-2,21	2,72E-04	2,84E-03
200862_at	DHCR24	1,79	5,83E-06	1,95E-04	227688_at	LRCH2	-2,21	1,08E-05	2,94E-04
232298_at	MBNL1-AS1	1,77	3,14E-05	6,24E-04	226322_at	TMTC1	-2,20	6,64E-04	5,33E-03
229638_at	IRX3	1,77	4,90E-05	8,46E-04	219874_at	SLC12A8	-2,20	2,16E-04	2,38E-03
203766_s_at	LMOD1	1,77	1,33E-03	8,76E-03	221841_s_at	KLF4	-2,19	4,65E-04	4,12E-03
210046_s_at	IDH2	1,76	7,43E-07	5,52E-05	226066_at	MITF	-2,18	3,13E-06	1,36E-04
61734_at	RCN3	1,76	5,54E-07	4,67E-05	204396_s_at	GRK5	-2,17	2,12E-06	1,03E-04
225129_at	CPNE2	1,75	5,74E-06	1,92E-04	235252_at	KSR1	-2,15	1,86E-06	9,65E-05
214023_x_at	TUBB2B	1,75	1,46E-04	1,83E-03	225864_at	FAM84B	-2,15	2,64E-04	2,77E-03
221840_at	PTPRE	1,75	2,35E-04	2,54E-03	227058_at	MEDAG	-2,14	3,08E-04	3,10E-03
202894_at	EPHB4	1,73	8,95E-05	1,30E-03	226806_s_at	NFIA	-2,14	1,28E-07	1,81E-05
218678_at	NES	1,73	1,72E-04	2,03E-03	219295_s_at	PCOLCE2	-2,13	7,41E-04	5,76E-03
227452_at	LINC00673	1,72	8,61E-05	1,27E-03	63305_at	PKNOX2	-2,12	4,14E-06	1,58E-04
204462_s_at	SLC16A2	1,72	1,94E-05	4,46E-04	230250_at	PTPRB	-2,08	1,56E-03	9,76E-03
222912_at	ARRB1	1,71	1,85E-04	2,14E-03	217504_at	ABCA6	-2,04	1,51E-04	1,87E-03
228499_at	PFKFB4	1,70	1,04E-05	2,88E-04	212660_at	JADE2	-2,04	7,61E-08	1,41E-05
241014_at	FLG-AS1	1,70	4,36E-04	3,95E-03	230875_s_at	ATP11A	-2,04	4,95E-06	1,78E-04
226136_at	GLIPR1	1,69	3,65E-04	3,49E-03	228411_at	PARD3B	-2,03	6,08E-06	1,98E-04
230369_at	GPR161	1,68	5,72E-04	4,77E-03	226522_at	PODN	-2,02	1,07E-04	1,47E-03
221593_s_at	RPL31	1,67	2,57E-05	5,44E-04	226636_at	PLD1	-2,02	2,45E-05	5,27E-04
228933_at	NHS	1,67	4,29E-05	7,79E-04	1559827_at	LINC00960	-2,02	1,05E-03	7,42E-03
225240_s_at	MSI2	1,66	3,18E-05	6,28E-04	229357_at	ADAMTS5	-2,01	4,82E-05	8,40E-04
230275_at	ARSI	1,66	4,70E-04	4,15E-03	227911_at	ARHGAP28	-2,00	7,89E-04	6,00E-03
219654_at	HACD1	1,65	3,95E-06	1,55E-04	226129_at	FAM83H	-2,00	4,64E-05	8,22E-04
230740_at	EHD3	1,64	1,28E-04	1,68E-03	210026_s_at	CARD10	-1,98	1,45E-04	1,82E-03
239297_at	TRMT9B	1,64	1,42E-05	3,58E-04	228399_at	OSR1	-1,97	9,99E-05	1,40E-03
201422_at	IFI30	1,63	1,11E-03	7,71E-03	213194_at	ROBO1	-1,96	3,68E-05	6,91E-04
200621_at	CSRP1	1,63	5,54E-08	1,18E-05	39549_at	NPAS2	-1,95	3,46E-05	6,68E-04
208119_s_at	ZNF93	1,63	1,17E-07	1,77E-05	241455_at	C6orf132	-1,94	3,57E-06	1,46E-04
201069_at	MMP2	1,62	2,40E-05	5,23E-04	206638_at	HTR2B	-1,93	2,66E-05	5,58E-04
235355_at	CSRN3	1,61	2,67E-05	5,58E-04	228857_at	GNL1	-1,91	1,03E-08	3,49E-06
202976_s_at	RHOBTB3	1,61	3,23E-05	6,32E-04	218543_s_at	PARP12	-1,91	3,41E-06	1,42E-04
201724_s_at	GALNT1	1,60	2,92E-05	5,92E-04	209365_s_at	ECM1	-1,91	2,49E-05	5,32E-04
208978_at	CRIP2	1,60	5,37E-06	1,86E-04	227492_at	OCLN	-1,90	1,85E-04	2,14E-03
204541_at	SEC14L2	1,60	2,09E-05	4,72E-04	226713_at	CCDC50	-1,90	8,42E-09	3,05E-06
241355_at	HR	1,60	2,76E-06	1,22E-04	206039_at	RAB33A	-1,90	1,14E-03	7,88E-03
214608_s_at	EYA1	1,60	2,04E-04	2,30E-03	219949_at	LRRC2	-1,89	9,32E-04	6,81E-03
218223_s_at	PLEKHO1	1,60	3,08E-05	6,15E-04	204204_at	SLC31A2	-1,88	1,31E-05	3,41E-04
201939_at	PLK2	1,60	1,01E-03	7,22E-03	32625_at	NPR1	-1,87	3,58E-04	3,44E-03
227204_at	PARD6G	1,59	6,75E-07	5,23E-05	212585_at	OSBPL8	-1,87	4,02E-07	3,64E-05

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

231798_at	NOG	1,59	2,66E-04	2,78E-03	227178_at	CELF2	-1,86	8,47E-04	6,31E-03
1561394_s_at	KIAA1755	1,59	5,29E-04	4,53E-03	202920_at	ANK2	-1,86	5,61E-05	9,28E-04
211701_s_at	TRO	1,58	1,27E-06	7,70E-05	229497_at	ANKDD1A	-1,85	9,97E-06	2,82E-04
229059_at	FAM225A	1,58	2,06E-06	1,02E-04	213316_at	JCAD	-1,85	6,86E-04	5,46E-03
219870_at	ATF7IP2	1,57	1,66E-07	2,00E-05	232080_at	HECW2	-1,85	4,54E-04	4,07E-03
212828_at	SYNJ2	1,56	1,10E-07	1,72E-05	219749_at	SH2D4A	-1,84	2,07E-06	1,02E-04
225136_at	PLEKHA2	1,56	1,74E-06	9,25E-05	212148_at	PBX1	-1,83	2,40E-04	2,58E-03
201508_at	IGFBP4	1,55	1,47E-05	3,63E-04	219501_at	ENOX1	-1,82	1,59E-04	1,92E-03
224657_at	ERRFI1	1,54	1,09E-03	7,60E-03	1568609_s_at	LINC00869	-1,81	3,26E-06	1,38E-04
228802_at	RBPMS2	1,53	4,50E-06	1,67E-04	231115_at	POLH	-1,81	1,53E-05	3,71E-04
91816_f_at	MEX3D	1,51	1,75E-04	2,06E-03	201843_s_at	EFEMP1	-1,80	1,33E-03	8,76E-03
225615_at	IFFO2	1,51	2,22E-06	1,05E-04	228438_at	MSC-AS1	-1,78	1,19E-06	7,54E-05
221823_at	C5orf30	1,51	7,86E-04	6,00E-03	227449_at	EPHA4	-1,77	5,83E-05	9,56E-04
222482_at	SSBP3	1,50	4,68E-07	4,09E-05	225166_at	ARHGAP18	-1,76	1,26E-04	1,66E-03
211552_s_at	ALDH4A1	1,49	4,31E-07	3,82E-05	209082_s_at	COL18A1	-1,76	9,40E-06	2,72E-04
212350_at	TBC1D1	1,49	9,16E-05	1,32E-03	203769_s_at	STS	-1,76	4,57E-06	1,68E-04
225150_s_at	RTKN	1,48	1,77E-06	9,30E-05	202363_at	SPOCK1	-1,75	1,21E-06	7,55E-05
203636_at	MID1	1,47	1,85E-04	2,14E-03	236118_at	GATA6-AS1	-1,74	6,28E-05	1,01E-03
201770_at	SNRPA	1,47	2,63E-05	5,53E-04	203859_s_at	PALM	-1,74	1,32E-03	8,71E-03
226311_at	ADAMTS2	1,46	6,97E-05	1,09E-03	221667_s_at	HSPB8	-1,73	4,06E-04	3,75E-03
1560477_a_at	SAMD11	1,46	2,11E-04	2,35E-03	213817_at	IRAK3	-1,73	3,06E-07	3,00E-05
229222_at	ACSS3	1,46	1,76E-05	4,12E-04	226022_at	SASH1	-1,73	1,49E-05	3,66E-04
213413_at	STON1	1,46	3,49E-04	3,39E-03	205579_at	HRH1	-1,73	6,75E-05	1,07E-03
225666_at	TMTC4	1,45	2,53E-04	2,68E-03	226018_at	MTURN	-1,72	1,20E-04	1,59E-03
212256_at	GALNT10	1,45	2,12E-09	1,20E-06	226206_at	MAFK	-1,71	1,18E-06	7,52E-05
213260_at	FOXC1	1,45	1,01E-04	1,42E-03	225344_at	NCOA7	-1,71	1,38E-06	8,05E-05
206116_s_at	TPM1	1,44	3,67E-05	6,91E-04	203657_s_at	CTSF	-1,71	1,15E-03	7,93E-03
209608_s_at	ACAT2	1,44	2,01E-04	2,28E-03	218856_at	TNFRSF21	-1,70	4,70E-04	4,15E-03
206091_at	MATN3	1,44	1,08E-04	1,48E-03	207002_s_at	PLAGL1	-1,70	7,07E-04	5,56E-03
219489_s_at	NXN	1,44	7,92E-07	5,66E-05	228152_s_at	DDX60L	-1,70	2,50E-06	1,14E-04
231851_at	RAVER2	1,44	1,45E-04	1,82E-03	229310_at	KLHL29	-1,69	6,24E-05	1,01E-03
231807_at	KIAA1217	1,44	1,71E-04	2,02E-03	224565_at	NEAT1	-1,68	2,95E-04	3,02E-03
1555573_at	CFAP46	1,44	7,42E-04	5,76E-03	242541_at	ABCA9	-1,68	3,76E-04	3,55E-03
228900_at	SPECC1	1,43	1,04E-05	2,88E-04	201018_at	EIF1AX	-1,67	4,95E-07	4,26E-05
212056_at	GSE1	1,43	8,55E-05	1,26E-03	232287_at	PGBD3	-1,67	3,84E-04	3,62E-03
228946_at	INTU	1,43	1,36E-05	3,49E-04	229572_at	ATP6V0A2	-1,67	2,82E-07	2,86E-05
212573_at	ENDOD1	1,43	8,44E-06	2,52E-04	210613_s_at	SYNGR1	-1,66	2,06E-06	1,02E-04
202720_at	TES	1,42	1,35E-05	3,48E-04	218627_at	DRAM1	-1,66	2,99E-04	3,04E-03
213012_at	NEDD4	1,41	2,77E-07	2,83E-05	225816_at	JADE1	-1,66	2,97E-04	3,03E-03
219313_at	GRAMD1C	1,41	3,46E-04	3,38E-03	226671_at	LAMP2	-1,66	1,83E-05	4,25E-04
203254_s_at	TLN1	1,41	4,14E-06	1,58E-04	224801_at	NDFIP2	-1,65	3,48E-05	6,69E-04
215017_s_at	FNBP1L	1,40	8,14E-06	2,47E-04	228702_at	LINC-PINT	-1,65	2,34E-06	1,08E-04
228882_at	TUB	1,40	4,96E-05	8,53E-04	205109_s_at	ARHGEF4	-1,64	1,40E-04	1,77E-03
242028_at	ZNF709	1,39	5,26E-06	1,86E-04	1557116_at	APOL6	-1,64	1,60E-04	1,93E-03
225214_at	LOC100129034	1,39	5,51E-06	1,91E-04	201565_s_at	ID2	-1,63	5,66E-04	4,74E-03
201431_s_at	DPYSL3	1,39	5,52E-05	9,19E-04	217220_at	LOC100287387	-1,62	7,29E-05	1,12E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

224150_s_at	CEP70	1,39	8,27E-07	5,88E-05	212876_at	B4GALT4	-1,62	3,49E-05	6,70E-04
211071_s_at	MLLT11	1,39	4,50E-04	4,05E-03	209008_x_at	KRT8	-1,62	3,11E-04	3,13E-03
223690_at	LTBP2	1,38	1,80E-04	2,10E-03	202499_s_at	SLC2A3	-1,62	1,27E-04	1,67E-03
209651_at	TGFB11I	1,38	6,98E-07	5,32E-05	228959_at	PDK3	-1,62	7,83E-04	6,00E-03
234303_s_at	GPR85	1,38	6,81E-06	2,15E-04	218486_at	KLF11	-1,61	5,32E-04	4,53E-03
219711_at	ZNF586	1,37	2,19E-06	1,05E-04	229126_at	TMEM19	-1,61	2,10E-05	4,74E-04
202068_s_at	LDLR	1,37	8,04E-05	1,20E-03	205620_at	F10	-1,61	3,37E-04	3,32E-03
204872_at	TLE4	1,37	4,68E-06	1,70E-04	209781_s_at	KHDRBS3	-1,60	3,92E-06	1,55E-04
218818_at	FHL3	1,36	7,58E-07	5,56E-05	212818_s_at	ASB1	-1,60	1,43E-06	8,15E-05
224516_s_at	CXXC5	1,36	5,08E-05	8,70E-04	210118_s_at	IL1A	-1,59	9,80E-04	7,07E-03
205174_s_at	QPCT	1,36	8,44E-04	6,30E-03	210105_s_at	FYN	-1,58	1,58E-06	8,67E-05
212552_at	HPCAL1	1,36	1,72E-04	2,03E-03	218999_at	TMEM140	-1,58	2,94E-04	3,01E-03
229876_at	PHKA1	1,36	1,49E-07	1,87E-05	220046_s_at	CCNL1	-1,58	2,45E-05	5,27E-04
202982_s_at	ACOT2	1,36	2,78E-05	5,75E-04	209383_at	DDIT3	-1,56	2,39E-04	2,57E-03
205248_at	DOP1B	1,35	6,42E-06	2,05E-04	225927_at	MAP3K1	-1,56	4,34E-05	7,85E-04
220911_s_at	NYNRIN	1,34	7,31E-05	1,12E-03	219247_s_at	ZDHHC14	-1,56	3,88E-04	3,64E-03
212322_at	SGPL1	1,34	1,42E-07	1,87E-05	219093_at	PID1	-1,55	7,98E-04	6,05E-03
218820_at	C14orf132	1,34	4,30E-04	3,90E-03	227384_s_at	LOC105371224	-1,53	4,64E-05	8,22E-04
228667_at	AGPAT4	1,34	1,30E-05	3,38E-04	214014_at	CDC42EP2	-1,53	2,87E-05	5,85E-04
224952_at	TANC2	1,33	1,95E-04	2,23E-03	235556_at	CREBRF	-1,53	6,54E-04	5,26E-03
203680_at	PRKAR2B	1,33	2,76E-04	2,86E-03	227410_at	FAM43A	-1,52	4,74E-04	4,16E-03
202729_s_at	LTBP1	1,33	9,55E-04	6,94E-03	225102_at	MGLL	-1,51	1,53E-05	3,71E-04
218718_at	PDGFC	1,32	4,28E-04	3,90E-03	226538_at	MAN2A1	-1,51	5,77E-07	4,76E-05
201841_s_at	HSPB1	1,32	6,51E-04	5,25E-03	218532_s_at	RETREG1	-1,50	1,21E-03	8,20E-03
1559942_at	MDFIC	1,31	7,43E-05	1,13E-03	226982_at	ELL2	-1,49	6,56E-06	2,09E-04
209536_s_at	EHD4	1,31	3,15E-05	6,24E-04	228158_at	LSP1P5	-1,49	1,59E-04	1,92E-03
214463_x_at	HIST1H4K	1,31	1,41E-05	3,58E-04	238452_at	FCRLB	-1,49	3,37E-05	6,55E-04
202017_at	EPHX1	1,31	1,52E-03	9,60E-03	225935_at	CUX1	-1,49	8,14E-06	2,47E-04
228724_at	TTLL7	1,31	8,11E-04	6,12E-03	205543_at	HSPA4L	-1,48	7,17E-06	2,25E-04
224944_at	TMPO	1,30	1,24E-03	8,31E-03	240402_at	KIRREL3	-1,47	1,01E-03	7,22E-03
222760_at	ZNF703	1,30	1,06E-05	2,90E-04	238890_at	BRWD1	-1,47	2,12E-07	2,36E-05
222900_at	NRIP3	1,29	6,98E-05	1,09E-03	205578_at	ROR2	-1,47	3,64E-04	3,49E-03
227261_at	KLF12	1,29	3,01E-07	2,99E-05	238893_at	ATP2B1-AS1	-1,46	2,36E-04	2,54E-03
217546_at	MT1M	1,29	3,20E-05	6,28E-04	208776_at	PSMD11	-1,46	8,57E-08	1,51E-05
218844_at	ACSF2	1,29	1,00E-06	6,74E-05	232068_s_at	TLR4	-1,44	1,29E-03	8,58E-03
1559966_a_at	ZFHX4-AS1	1,28	1,25E-03	8,38E-03	212946_at	VWA8	-1,44	2,60E-06	1,17E-04
203043_at	ZBED1	1,28	2,06E-08	5,73E-06	239300_at	PIK3C3	-1,44	2,05E-05	4,67E-04
223170_at	TMEM98	1,27	3,29E-04	3,26E-03	228466_at	GABPB2	-1,43	1,18E-04	1,58E-03
228347_at	SIX1	1,26	2,76E-05	5,73E-04	235289_at	EIF5A2	-1,43	8,07E-06	2,46E-04
212099_at	RHOB	1,25	4,68E-05	8,24E-04	226500_at	ZBTB47	-1,43	5,35E-05	8,96E-04
223276_at	SMIM3	1,25	3,72E-05	6,97E-04	205932_s_at	MSX1	-1,43	4,92E-04	4,29E-03
213587_s_at	ATP6V0E2	1,25	4,37E-05	7,87E-04	223506_at	ZC3H8	-1,42	5,97E-06	1,96E-04
37408_at	MRC2	1,25	1,11E-03	7,71E-03	212930_at	ATP2B1	-1,42	9,06E-06	2,64E-04
203404_at	ARMCX2	1,25	4,84E-07	4,20E-05	212706_at	RASA4	-1,42	7,27E-04	5,67E-03
203706_s_at	FZD7	1,24	1,53E-05	3,71E-04	227020_at	YPEL2	-1,42	2,20E-05	4,92E-04
218338_at	PHC1	1,24	2,54E-05	5,39E-04	224865_at	FAR1	-1,42	1,66E-06	8,91E-05

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

201264_at	COPE	1,24	1,54E-04	1,88E-03	235867_at	GSTM3	-1,41	8,66E-05	1,27E-03
210142_x_at	FLOT1	1,24	2,29E-06	1,08E-04	230282_at	TSPAN3	-1,41	1,37E-04	1,75E-03
218904_s_at	C9orf40	1,23	8,19E-05	1,22E-03	204512_at	HIVEP1	-1,40	1,99E-04	2,26E-03
221234_s_at	BACH2	1,23	3,12E-04	3,13E-03	235020_at	TAF4B	-1,39	3,79E-07	3,48E-05
223284_at	NAT14	1,23	4,32E-04	3,92E-03	230075_at	RAB39B	-1,39	6,80E-05	1,08E-03
223241_at	SNX8	1,23	3,85E-04	3,62E-03	205139_s_at	UST	-1,39	6,87E-05	1,08E-03
207390_s_at	SMTN	1,23	8,51E-04	6,34E-03	231292_at	EID3	-1,39	5,89E-07	4,80E-05
204004_at	PAWR	1,23	7,47E-05	1,13E-03	222001_x_at	LINC00623	-1,38	1,07E-05	2,92E-04
223849_s_at	MOV10	1,22	1,16E-04	1,56E-03	213546_at	DKFZP586I1420	-1,37	1,90E-05	4,38E-04
220952_s_at	PLEKHA5	1,22	1,61E-04	1,94E-03	225085_at	USP40	-1,37	3,02E-05	6,07E-04
223374_s_at	B3GALNT1	1,22	3,17E-07	3,09E-05	202178_at	PRKCZ	-1,37	8,17E-04	6,16E-03
235472_at	FUT10	1,22	1,42E-04	1,79E-03	224847_at	CDK6	-1,36	1,70E-05	3,99E-04
220324_at	LINC00472	1,22	7,18E-05	1,11E-03	227947_at	PHACTR2	-1,36	5,60E-04	4,70E-03
214724_at	DIXDC1	1,21	3,61E-05	6,88E-04	1557458_s_at	SHB	-1,36	1,06E-04	1,47E-03
217771_at	GOLM1	1,21	8,59E-07	5,99E-05	235787_at	CDC37L1	-1,35	6,22E-05	1,01E-03
242940_x_at	DLX6	1,21	2,74E-04	2,84E-03	205372_at	PLAG1	-1,35	4,28E-05	7,77E-04
235492_at	RNF217	1,21	4,12E-05	7,52E-04	212914_at	CBX7	-1,35	2,85E-04	2,95E-03
201667_at	GJA1	1,20	1,32E-06	7,96E-05	228255_at	TMEM237	-1,34	1,38E-06	8,05E-05
214106_s_at	GMDS	1,20	1,55E-06	8,52E-05	221081_s_at	DENND2D	-1,34	4,83E-05	8,41E-04
226610_at	CENPV	1,20	2,53E-04	2,68E-03	223211_at	HACL1	-1,32	2,91E-07	2,92E-05
225050_at	ZNF512	1,19	1,38E-04	1,76E-03	204589_at	NUAK1	-1,32	6,37E-04	5,15E-03
236634_at	C8orf48	1,19	9,21E-06	2,68E-04	202531_at	IRF1	-1,31	1,03E-04	1,43E-03
204749_at	NAP1L3	1,19	4,86E-05	8,42E-04	208297_s_at	EVI5	-1,31	1,23E-06	7,62E-05
209344_at	TPM4	1,18	4,69E-06	1,70E-04	202267_at	LAMC2	-1,31	2,91E-04	2,99E-03
201564_s_at	FSCN1	1,18	2,20E-05	4,92E-04	226274_at	CLCN5	-1,31	6,03E-05	9,80E-04
211673_s_at	MOCS1	1,18	2,02E-04	2,29E-03	203695_s_at	GSDME	-1,31	7,89E-07	5,66E-05
208580_x_at	HIST1H4J	1,18	8,65E-06	2,56E-04	230624_at	SLC25A27	-1,31	1,79E-05	4,18E-04
204854_at	P3H3	1,18	1,53E-06	8,45E-05	226275_at	MXD1	-1,31	4,24E-04	3,87E-03
227703_s_at	SYTL4	1,18	5,46E-04	4,62E-03	207876_s_at	FLNC	-1,30	3,26E-05	6,38E-04
202758_s_at	RFXANK	1,18	2,21E-06	1,05E-04	212589_at	RRAS2	-1,30	2,62E-07	2,77E-05
1557176_a_at	ARMH4	1,17	9,96E-05	1,40E-03	238063_at	TMEM154	-1,30	1,21E-03	8,20E-03
225224_at	NOL4L	1,17	1,41E-06	8,11E-05	235486_at	KIAA1549L	-1,30	7,18E-04	5,63E-03
224839_s_at	GPT2	1,17	6,27E-06	2,01E-04	226733_at	PFKFB2	-1,30	3,19E-05	6,28E-04
221563_at	DUSP10	1,17	1,29E-04	1,68E-03	227846_at	GPR176	-1,29	1,31E-04	1,70E-03
204352_at	TRAF5	1,17	2,06E-04	2,32E-03	226171_at	ZDHHC3	-1,29	2,24E-04	2,45E-03
219973_at	ARSJ	1,17	6,46E-04	5,21E-03	230178_s_at	ELP2	-1,28	3,38E-07	3,26E-05
202440_s_at	ST5	1,16	3,76E-04	3,55E-03	210944_s_at	CAPN3	-1,28	1,55E-04	1,89E-03
220744_s_at	IFT122	1,16	1,64E-04	1,96E-03	203313_s_at	TGIF1	-1,28	1,01E-04	1,41E-03
238444_at	ZNF618	1,16	5,49E-04	4,63E-03	212796_s_at	TBC1D2B	-1,28	1,89E-06	9,71E-05
212978_at	LRRRC8B	1,16	8,11E-05	1,21E-03	225855_at	EPB41L5	-1,27	1,19E-05	3,14E-04
228144_at	ZNF300	1,15	1,09E-04	1,49E-03	239035_at	MTHFR	-1,26	2,52E-04	2,68E-03
223068_at	EML4	1,15	7,37E-06	2,30E-04	225003_at	TMEM205	-1,25	8,62E-07	5,99E-05
226649_at	PANK1	1,15	1,55E-04	1,89E-03	219522_at	FJX1	-1,24	9,52E-04	6,93E-03
236281_x_at	HTR7	1,15	2,84E-05	5,82E-04	236141_at	HAND2-AS1	-1,23	3,26E-04	3,24E-03
219506_at	C1orf54	1,15	2,30E-04	2,50E-03	225876_at	NIPAL3	-1,22	7,29E-05	1,12E-03
227569_at	LNX2	1,14	1,44E-05	3,59E-04	209334_s_at	PSMD9	-1,22	1,95E-06	9,93E-05

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

224571_at	IRF2BP2	1,14	1,13E-05	3,04E-04	225699_at	SNHG15	-1,21	9,31E-08	1,54E-05
229648_at	ARHGAP32	1,14	5,30E-05	8,94E-04	206584_at	LY96	-1,21	1,12E-06	7,41E-05
221856_s_at	MINDY1	1,14	5,09E-06	1,81E-04	228479_at	SOAT1	-1,20	3,29E-06	1,39E-04
227666_at	DCLK2	1,14	5,38E-04	4,57E-03	206662_at	GLRX	-1,20	5,37E-05	8,98E-04
201234_at	ILK	1,14	3,92E-06	1,55E-04	210150_s_at	LAMA5	-1,20	1,49E-04	1,86E-03
222640_at	DNMT3A	1,14	2,70E-06	1,21E-04	225007_at	G3BP1	-1,20	3,55E-08	8,27E-06
215022_x_at	ZNF33B	1,14	1,05E-03	7,42E-03	202519_at	MLXIP	-1,20	5,59E-05	9,27E-04
226525_at	STK17B	1,14	3,55E-06	1,46E-04	224937_at	PTGFRN	-1,20	4,04E-04	3,75E-03
229751_s_at	PUS7L	1,13	2,03E-04	2,29E-03	227367_at	SLCO3A1	-1,20	7,12E-04	5,60E-03
208336_s_at	TECR	1,13	1,64E-06	8,86E-05	203789_s_at	SEMA3C	-1,20	1,82E-04	2,11E-03
217838_s_at	EVL	1,13	6,68E-05	1,06E-03	202760_s_at	PALM2-AKAP2	-1,19	3,61E-07	3,40E-05
225611_at	MAST4	1,13	4,12E-04	3,79E-03	213686_at	VPS13A	-1,19	2,57E-05	5,44E-04
50221_at	TFEB	1,12	3,40E-06	1,42E-04	201666_at	TIMP1	-1,19	1,11E-07	1,72E-05
212710_at	CAMSAP1	1,12	2,69E-05	5,61E-04	219573_at	CARMIL1	-1,19	1,46E-03	9,29E-03
225592_at	NRM	1,12	9,91E-04	7,12E-03	214748_at	N4BP2L2	-1,19	1,06E-03	7,49E-03
227370_at	FAM171B	1,12	7,50E-04	5,80E-03	1556033_at	LINC01138	-1,18	4,87E-05	8,42E-04
225897_at	MARCKS	1,12	4,60E-05	8,18E-04	209435_s_at	ARHGEF2	-1,18	4,89E-04	4,28E-03
230266_at	RAB7B	1,11	2,73E-04	2,84E-03	1568597_at	LOC646762	-1,18	1,41E-03	9,07E-03
210053_at	TAF5	1,11	8,54E-04	6,34E-03	213567_at	KPNA4	-1,18	2,09E-06	1,02E-04
211240_x_at	TMX2-CTNND1	1,11	5,50E-08	1,18E-05	242033_at	RNF180	-1,17	1,33E-03	8,76E-03
204041_at	MAOB	1,10	1,22E-04	1,61E-03	204359_at	FLRT2	-1,17	1,05E-05	2,90E-04
211724_x_at	MIOS	1,10	1,33E-03	8,76E-03	202510_s_at	TNFAIP2	-1,16	5,05E-04	4,36E-03
203912_s_at	DNASE1L1	1,10	8,93E-05	1,30E-03	227565_at	KLHL5	-1,16	3,09E-04	3,11E-03
233540_s_at	CDK5RAP2	1,10	1,49E-05	3,66E-04	202922_at	GCLC	-1,16	2,62E-04	2,76E-03
208682_s_at	MAGED2	1,10	3,08E-06	1,35E-04	201061_s_at	STOM	-1,16	1,19E-04	1,59E-03
206675_s_at	SKIL	1,10	1,76E-06	9,30E-05	230438_at	TBX15	-1,16	3,23E-04	3,22E-03
218608_at	ATP13A2	1,10	7,33E-04	5,71E-03	212528_at	DES1	-1,16	1,60E-05	3,85E-04
219372_at	IFT81	1,09	9,04E-06	2,64E-04	241418_at	NMRAL2P	-1,15	1,27E-03	8,51E-03
225070_at	NUS1	1,09	1,62E-05	3,86E-04	213489_at	MAPRE2	-1,15	8,24E-04	6,19E-03
225337_at	ABHD2	1,09	2,61E-04	2,75E-03	226941_at	ATF6	-1,14	2,45E-05	5,27E-04
226249_at	SNX30	1,09	1,69E-05	3,99E-04	227484_at	SRGAP1	-1,14	9,23E-05	1,32E-03
217729_s_at	AES	1,08	2,73E-04	2,84E-03	47560_at	ADGRL1	-1,14	4,15E-04	3,80E-03
203741_s_at	ADCY7	1,08	1,29E-03	8,60E-03	235086_at	THBS1	-1,14	7,41E-04	5,76E-03
228093_at	ZNF599	1,08	7,78E-06	2,40E-04	224806_at	TRIM25	-1,14	6,19E-06	2,01E-04
1553646_at	HDX	1,08	7,61E-06	2,36E-04	222824_at	NUDT5	-1,13	1,50E-05	3,66E-04
234725_s_at	SEMA4B	1,07	6,35E-05	1,02E-03	214829_at	AASS	-1,13	5,91E-06	1,95E-04
225826_at	MMAB	1,07	2,77E-06	1,22E-04	223279_s_at	UACA	-1,13	4,73E-04	4,16E-03
205547_s_at	TAGLN	1,07	1,86E-05	4,29E-04	1558508_a_at	C1orf53	-1,13	1,13E-06	7,42E-05
217977_at	MSRB1	1,07	4,67E-06	1,70E-04	207871_s_at	ST7	-1,13	1,39E-06	8,05E-05
223266_at	STRADB	1,07	3,42E-07	3,28E-05	230174_at	LYPLAL1	-1,13	4,65E-05	8,22E-04
238750_at	CCL28	1,07	6,24E-06	2,01E-04	205227_at	IL1RAP	-1,13	7,27E-05	1,12E-03
228752_at	CRACR2A	1,07	2,35E-04	2,54E-03	206414_s_at	ASAP2	-1,13	6,48E-08	1,30E-05
236328_at	ZNF285	1,07	5,47E-04	4,62E-03	209721_s_at	IFFO1	-1,12	1,79E-06	9,34E-05
226545_at	CD109	1,07	1,56E-03	9,76E-03	212845_at	SAMD4A	-1,12	1,57E-04	1,91E-03
216262_s_at	TGIF2	1,07	1,01E-04	1,42E-03	225111_s_at	NAPB	-1,12	9,74E-06	2,76E-04
203558_at	CUL7	1,07	1,35E-04	1,74E-03	225510_at	OAF	-1,12	1,37E-03	8,89E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

201349_at	SLC9A3R1	1,06	5,34E-05	8,96E-04	208725_at	EIF2S2	-1,12	7,24E-05	1,12E-03
241365_at	SATB1	1,06	1,19E-03	8,07E-03	219751_at	SETD6	-1,12	4,81E-05	8,39E-04
203288_at	KIAA0355	1,06	2,34E-04	2,53E-03	213750_at	RSL1D1	-1,12	1,98E-06	1,00E-04
217891_at	C16orf58	1,06	3,10E-05	6,16E-04	228905_at	PCM1	-1,11	3,83E-04	3,60E-03
211432_s_at	TYRO3	1,06	2,11E-04	2,35E-03	218684_at	LRRC8D	-1,11	3,76E-07	3,48E-05
231769_at	FBXO6	1,06	1,48E-03	9,43E-03	226853_at	BMP2K	-1,10	2,42E-05	5,26E-04
201261_x_at	BGN	1,05	1,49E-03	9,44E-03	235155_at	BDH2	-1,10	2,71E-06	1,21E-04
202599_s_at	NRIP1	1,05	4,98E-04	4,32E-03	226381_at	SLC35F5	-1,10	2,45E-05	5,27E-04
203085_s_at	TGFB1	1,05	1,22E-03	8,21E-03	213802_at	PRSS12	-1,10	1,33E-03	8,76E-03
241017_at	LOC105373510	1,05	2,37E-05	5,19E-04	214855_s_at	RALGAPA1P1	-1,09	1,36E-05	3,49E-04
226435_at	PAPLN	1,04	3,91E-06	1,55E-04	209122_at	PLIN2	-1,09	1,18E-04	1,58E-03
225798_at	JAZF1	1,04	1,03E-05	2,87E-04	216236_s_at	SLC2A14	-1,09	3,26E-04	3,24E-03
204790_at	SMAD7	1,04	4,21E-05	7,65E-04	235570_at	RBMS3	-1,08	1,12E-06	7,41E-05
213373_s_at	CASP8	1,04	1,05E-03	7,44E-03	1552790_a_at	SEC62	-1,07	1,44E-07	1,87E-05
32209_at	FAM89B	1,04	2,73E-07	2,82E-05	226838_at	TTC32	-1,07	1,59E-03	9,89E-03
219480_at	SNAI1	1,03	1,71E-04	2,02E-03	215499_at	MAP2K3	-1,06	1,18E-03	8,02E-03
201903_at	UQCRC1	1,03	1,59E-05	3,83E-04	212071_s_at	SPTBN1	-1,05	1,81E-07	2,13E-05
203054_s_at	TCTA	1,03	9,84E-04	7,09E-03	226977_at	IGIP	-1,05	5,69E-07	4,73E-05
201438_at	COL6A3	1,03	7,57E-04	5,84E-03	227862_at	TRNP1	-1,05	1,43E-04	1,81E-03
223389_s_at	ZNF581	1,03	6,88E-05	1,08E-03	218205_s_at	MKMK2	-1,04	7,85E-04	6,00E-03
223037_at	PDZD11	1,02	1,10E-05	2,97E-04	214093_s_at	FUBP1	-1,04	4,08E-04	3,76E-03
203669_s_at	DGAT1	1,02	1,40E-06	8,08E-05	208820_at	PTK2	-1,04	1,62E-06	8,81E-05
228046_at	ZNF827	1,02	9,10E-08	1,52E-05	222517_at	AP3M1	-1,04	6,12E-07	4,92E-05
226109_at	C21orf91	1,02	2,34E-06	1,08E-04	235611_at	SREK1	-1,03	3,16E-04	3,16E-03
218231_at	NAGK	1,02	1,71E-04	2,03E-03	225589_at	SH3RF1	-1,03	2,73E-04	2,84E-03
208973_at	ERI3	1,02	1,66E-05	3,92E-04	230112_at	MARCH4	-1,03	1,24E-03	8,31E-03
204857_at	MAD1L1	1,02	1,77E-05	4,13E-04	228676_at	LTO1	-1,03	3,69E-05	6,93E-04
205181_at	ZSCAN9	1,01	3,25E-04	3,23E-03	201278_at	DAB2	-1,02	1,42E-03	9,11E-03
205574_x_at	BMP1	1,00	2,07E-04	2,33E-03	223027_at	SNX9	-1,02	1,21E-06	7,55E-05
242919_at	ZNF253	1,00	2,22E-05	4,96E-04	226181_at	TUBE1	-1,02	4,29E-04	3,90E-03
231188_at	ZSCAN2	1,00	7,20E-05	1,12E-03	227001_at	NIPAL2	-1,02	3,54E-04	3,42E-03
205573_s_at	SNX7	1,00	1,84E-07	2,15E-05	202912_at	ADM	-1,02	8,26E-06	2,49E-04
213290_at	COL6A2	0,99	2,48E-04	2,64E-03	202820_at	AHR	-1,02	1,80E-04	2,10E-03
231130_at	FKBP7	0,99	6,87E-05	1,08E-03	219062_s_at	ZCCHC2	-1,01	3,87E-04	3,63E-03
223464_at	OSBPL5	0,99	3,20E-05	6,28E-04	220007_at	METTL8	-1,01	2,21E-06	1,05E-04
200990_at	TRIM28	0,99	2,37E-05	5,19E-04	225651_at	UBE2E2	-1,01	3,62E-04	3,47E-03
209462_at	APLP1	0,98	3,48E-04	3,38E-03	209325_s_at	RGS16	-1,01	1,50E-03	9,50E-03
1558428_at	C2CD6	0,98	1,17E-04	1,58E-03	213049_at	RALGAPA1	-1,01	5,30E-06	1,86E-04
223275_at	PRMT6	0,98	1,23E-05	3,22E-04	213227_at	PGRMC2	-1,01	1,29E-03	8,57E-03
201673_s_at	GYS1	0,98	1,41E-04	1,78E-03	201960_s_at	MYCBP2	-1,01	4,66E-04	4,13E-03
206648_at	ZNF571	0,98	5,16E-04	4,44E-03	235240_at	ATXN3	-1,00	1,15E-05	3,07E-04
227166_at	DNAJC18	0,98	2,61E-05	5,50E-04	218086_at	NPDC1	-1,00	3,67E-05	6,91E-04
211716_x_at	ARHGDI	0,98	4,11E-05	7,52E-04	32259_at	EZH1	-1,00	3,73E-04	3,54E-03
201038_s_at	ANP32A	0,97	4,54E-06	1,68E-04	226561_at	AGFG1	-1,00	1,13E-04	1,52E-03
209940_at	PARP3	0,97	5,95E-05	9,71E-04	230405_at	C5orf56	-1,00	2,17E-04	2,39E-03
235170_at	ZNF92	0,97	1,16E-04	1,56E-03	219410_at	TMEM45A	-1,00	1,17E-03	8,02E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

215273_s_at	TADA3	0,97	4,68E-05	8,24E-04	203688_at	PKD2	-1,00	8,73E-04	6,46E-03
202154_x_at	TUBB3	0,97	9,61E-04	6,96E-03	226640_at	DAGLB	-0,99	1,38E-04	1,76E-03
203499_at	EPHA2	0,97	6,21E-06	2,01E-04	203476_at	TPBG	-0,99	2,57E-05	5,44E-04
58308_at	TRIM62	0,97	3,66E-04	3,50E-03	209307_at	SWAP70	-0,99	7,28E-05	1,12E-03
213353_at	ABCA5	0,97	1,39E-03	9,00E-03	205824_at	HSPB2	-0,99	1,18E-03	8,02E-03
227750_at	KALRN	0,97	1,37E-04	1,75E-03	229850_at	KDSR	-0,99	8,00E-06	2,45E-04
213249_at	FBXL7	0,97	3,75E-04	3,55E-03	226986_at	WIPI2	-0,98	8,02E-05	1,20E-03
222240_s_at	ISYNA1	0,96	3,02E-04	3,07E-03	220761_s_at	TAOK3	-0,98	3,64E-07	3,41E-05
209633_at	PPP2R3A	0,96	1,40E-05	3,58E-04	239650_at	NCKAP5	-0,98	9,71E-04	7,02E-03
200001_at	CAPNS1	0,96	1,49E-07	1,87E-05	209295_at	TNFRSF10B	-0,98	2,32E-05	5,12E-04
205157_s_at	KRT17	0,96	1,88E-06	9,71E-05	213065_at	ZFC3H1	-0,97	5,86E-06	1,95E-04
235764_at	PRDM5	0,95	7,66E-04	5,90E-03	239207_at	KDM5C	-0,97	1,35E-04	1,74E-03
204454_at	LDOC1	0,95	3,66E-05	6,91E-04	221156_x_at	CCPG1	-0,97	1,34E-03	8,77E-03
224604_at	C4orf3	0,95	8,69E-05	1,27E-03	202073_at	OPTN	-0,97	5,36E-04	4,56E-03
226908_at	LRIG3	0,95	1,60E-03	9,92E-03	203580_s_at	SLC7A6	-0,97	9,44E-06	2,72E-04
211031_s_at	CLIP2	0,95	1,13E-03	7,79E-03	203562_at	FEZ1	-0,97	4,68E-05	8,24E-04
200601_at	ACTN4	0,95	1,44E-04	1,81E-03	238076_at	GATAD2B	-0,96	1,21E-04	1,60E-03
220233_at	FBXO17	0,95	1,35E-03	8,83E-03	227093_at	USP36	-0,96	7,81E-07	5,66E-05
200707_at	PRKCSH	0,95	9,75E-05	1,38E-03	203285_s_at	HS2ST1	-0,96	1,51E-04	1,87E-03
218376_s_at	MICAL1	0,95	1,33E-03	8,76E-03	204663_at	ME3	-0,96	1,32E-03	8,72E-03
225623_at	CIPC	0,95	3,52E-06	1,46E-04	213216_at	OTUD3	-0,96	1,34E-03	8,77E-03
212358_at	CLIP3	0,95	1,52E-04	1,87E-03	60471_at	RIN3	-0,96	3,52E-04	3,41E-03
204859_s_at	APAF1	0,95	2,58E-04	2,72E-03	209090_s_at	SH3GLB1	-0,95	3,03E-05	6,09E-04
228551_at	DENND5B	0,95	2,23E-04	2,45E-03	226156_at	AKT2	-0,95	2,40E-06	1,11E-04
202270_at	GBP1	0,95	2,10E-04	2,35E-03	225946_at	RASSF8	-0,95	9,96E-04	7,15E-03
211926_s_at	MYH9	0,94	1,70E-05	3,99E-04	212254_s_at	DST	-0,95	8,04E-05	1,20E-03
212646_at	RFTN1	0,94	1,29E-05	3,38E-04	215324_at	SEMA3D	-0,95	1,29E-03	8,60E-03
201251_at	PKM	0,94	2,11E-04	2,35E-03	202916_s_at	FAM20B	-0,94	1,36E-06	8,04E-05
209108_at	TSPAN6	0,94	1,99E-06	1,00E-04	210962_s_at	AKAP9	-0,94	6,36E-04	5,15E-03
226438_at	SNTB1	0,94	1,80E-04	2,10E-03	228379_at	NUTF2	-0,94	2,36E-05	5,19E-04
204784_s_at	MLF1	0,94	7,34E-08	1,38E-05	201975_at	CLIP1	-0,94	1,20E-03	8,14E-03
203577_at	GTF2H4	0,94	1,59E-04	1,92E-03	227489_at	SMURF2	-0,94	3,80E-06	1,52E-04
212944_at	SLC5A3	0,94	1,06E-03	7,49E-03	227713_at	KATNAL1	-0,93	1,07E-04	1,47E-03
203775_at	SLC25A13	0,94	5,18E-05	8,80E-04	218590_at	TWNK	-0,93	1,20E-03	8,14E-03
209361_s_at	PCBP4	0,93	4,22E-06	1,60E-04	213405_at	RAB22A	-0,92	4,08E-05	7,49E-04
211980_at	COL4A1	0,93	2,88E-04	2,97E-03	225361_x_at	FAM122B	-0,92	1,36E-04	1,74E-03
219806_s_at	SMCO4	0,93	3,06E-04	3,10E-03	228603_at	ACTR3	-0,92	1,13E-04	1,53E-03
206261_at	ZNF239	0,93	1,51E-03	9,54E-03	235221_at	CBLN3	-0,92	1,87E-04	2,16E-03
223172_s_at	MTFP1	0,93	8,34E-04	6,24E-03	225421_at	PM20D2	-0,92	2,92E-04	2,99E-03
204173_at	MYL6B	0,92	7,66E-06	2,37E-04	220690_s_at	DHRS7B	-0,92	1,07E-03	7,50E-03
200634_at	PFN1	0,92	3,55E-04	3,42E-03	213591_at	ALDH7A1	-0,91	1,46E-05	3,62E-04
236233_at	TRIM32	0,91	1,03E-04	1,43E-03	224926_at	EXOC4	-0,91	6,70E-05	1,07E-03
215706_x_at	ZYX	0,91	8,63E-04	6,40E-03	209684_at	RIN2	-0,91	1,81E-05	4,21E-04
228082_at	CLMP	0,91	1,28E-03	8,52E-03	208760_at	UBE2I	-0,90	4,30E-04	3,90E-03
219583_s_at	SPATA7	0,91	9,61E-05	1,36E-03	227611_at	TARSL2	-0,90	7,02E-05	1,10E-03
228007_at	CEP85L	0,90	2,43E-05	5,26E-04	209733_at	MID2	-0,90	1,48E-03	9,41E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

234995_at	SPICE1	0,90	1,87E-07	2,16E-05	219661_at	RANBP17	-0,90	2,34E-05	5,15E-04
202472_at	MPI	0,90	6,92E-05	1,09E-03	227605_at	AIMP1	-0,90	5,61E-05	9,28E-04
203986_at	STBD1	0,90	5,54E-04	4,67E-03	218518_at	FAM13B	-0,90	2,38E-04	2,57E-03
205677_s_at	DLEU1	0,90	1,66E-04	1,98E-03	211005_at	Lat	-0,90	2,50E-04	2,65E-03
230080_at	HOXA-AS2	0,90	4,47E-05	7,99E-04	218456_at	CAPRIN2	-0,90	5,49E-04	4,63E-03
212701_at	TLN2	0,90	7,49E-04	5,80E-03	200887_s_at	STAT1	-0,89	6,61E-05	1,05E-03
208675_s_at	DDOST	0,90	1,35E-06	8,02E-05	1559822_s_at	MTDH	-0,89	2,12E-06	1,03E-04
201704_at	ENTPD6	0,89	5,85E-04	4,84E-03	1569139_s_at	FAM53A	-0,89	1,11E-03	7,71E-03
200974_at	ACTA2	0,89	9,61E-04	6,96E-03	229984_at	DTWD1	-0,89	1,54E-03	9,70E-03
223234_at	MAD2L2	0,89	1,04E-04	1,43E-03	206833_s_at	ACYP2	-0,89	6,50E-04	5,24E-03
202962_at	KIF13B	0,89	1,39E-03	8,98E-03	229145_at	ANAPC16	-0,89	1,58E-04	1,92E-03
201876_at	PON2	0,88	1,99E-04	2,26E-03	226914_at	ARPC5L	-0,89	1,01E-05	2,83E-04
201791_s_at	DHCR7	0,88	8,19E-04	6,17E-03	202234_s_at	SLC16A1	-0,89	3,56E-04	3,43E-03
227325_at	INAFM1	0,88	6,59E-06	2,09E-04	227785_at	SDCCAG8	-0,89	1,11E-04	1,51E-03
226043_at	GPSM1	0,88	2,20E-05	4,92E-04	202603_at	ADAM10	-0,89	2,17E-05	4,90E-04
202193_at	LIMK2	0,87	2,81E-05	5,78E-04	227520_at	TXLNG	-0,89	5,62E-04	4,72E-03
209406_at	BAG2	0,87	1,52E-04	1,87E-03	229135_at	FASTKD2	-0,89	9,33E-04	6,81E-03
226826_at	LSM11	0,87	6,73E-04	5,39E-03	226889_at	WDR35	-0,88	5,75E-06	1,92E-04
214457_at	HOXA2	0,87	1,19E-03	8,07E-03	205059_s_at	IDUA	-0,88	4,95E-04	4,31E-03
229146_at	C7orf31	0,87	1,35E-03	8,80E-03	236115_at	HTR7P1	-0,88	1,46E-03	9,30E-03
228107_at	C8orf88	0,87	9,66E-06	2,75E-04	209513_s_at	HSDL2	-0,87	1,05E-05	2,89E-04
233651_s_at	MPND	0,87	6,56E-05	1,05E-03	228531_at	SAMD9	-0,87	2,34E-04	2,53E-03
228234_at	TICAM2	0,87	1,84E-04	2,14E-03	213786_at	TAX1BP1	-0,86	8,02E-04	6,07E-03
200052_s_at	ILF2	0,86	3,70E-04	3,52E-03	227970_at	LOC107984916	-0,86	1,14E-04	1,54E-03
219043_s_at	PDCL3	0,86	1,59E-03	9,86E-03	224617_at	PTBP3	-0,86	3,77E-06	1,52E-04
226133_s_at	TBC1D10A	0,86	5,64E-06	1,91E-04	228847_at	EXOC3	-0,86	1,54E-03	9,71E-03
205092_x_at	ZBTB1	0,86	1,40E-03	9,01E-03	234984_at	NEDD1	-0,86	2,87E-05	5,85E-04
219703_at	MNS1	0,86	1,26E-03	8,42E-03	223411_at	MIF4GD	-0,86	3,73E-04	3,54E-03
228139_at	RIPK3	0,86	7,43E-05	1,13E-03	242845_at	RUNX1T1	-0,86	7,31E-04	5,70E-03
204218_at	ANAPC15	0,86	1,94E-04	2,22E-03	1557895_at	LINC02076	-0,85	3,19E-04	3,18E-03
229815_at	TMEM161B-AS1	0,86	8,40E-04	6,27E-03	218125_s_at	CCDC25	-0,85	4,14E-06	1,58E-04
224492_s_at	ZNF627	0,86	8,88E-06	2,60E-04	236267_at	ZNF346	-0,85	2,12E-04	2,35E-03
206554_x_at	SETMAR	0,85	1,08E-04	1,48E-03	203098_at	CDYL	-0,85	1,34E-07	1,87E-05
226056_at	ARHGAP31	0,85	8,62E-04	6,40E-03	200719_at	SKP1	-0,85	1,02E-04	1,43E-03
235200_at	ZNF561	0,85	5,09E-05	8,70E-04	231146_at	FAM24B	-0,85	1,19E-04	1,59E-03
222431_at	SPIN1	0,85	1,01E-05	2,83E-04	224755_at	TM9SF3	-0,85	2,68E-07	2,80E-05
226879_at	HVCN1	0,84	5,56E-05	9,25E-04	214605_x_at	GPR1	-0,85	4,22E-04	3,86E-03
218743_at	CHMP6	0,84	1,03E-04	1,43E-03	221904_at	FAM131A	-0,85	3,67E-05	6,91E-04
206550_s_at	NUP155	0,84	6,80E-04	5,42E-03	225575_at	LIFR	-0,85	5,35E-05	8,96E-04
219076_s_at	PXMP2	0,84	2,23E-04	2,45E-03	225886_at	DDX5	-0,85	1,39E-03	8,97E-03
202205_at	VASP	0,84	1,11E-03	7,72E-03	90265_at	ADAP1	-0,85	9,33E-04	6,81E-03
214983_at	TTY15	0,84	5,79E-04	4,81E-03	213364_s_at	SNX1	-0,85	1,61E-04	1,94E-03
224674_at	TTYH3	0,84	2,56E-04	2,71E-03	238554_at	CYB5B	-0,85	4,94E-04	4,30E-03
229700_at	ZNF738	0,84	5,61E-06	1,91E-04	226934_at	CPSF6	-0,84	9,03E-04	6,63E-03
203616_at	POLB	0,84	8,85E-05	1,29E-03	212179_at	PNISR	-0,84	7,97E-04	6,05E-03
228843_at	ARL10	0,83	1,90E-04	2,18E-03	221971_x_at	AGAP7P	-0,84	1,01E-03	7,22E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

221485_at	B4GALT5	0,83	5,31E-04	4,53E-03	212288_at	FNBP1	-0,84	9,88E-04	7,11E-03
228003_at	RAB30	0,83	1,25E-03	8,38E-03	219157_at	KLHL2	-0,84	1,60E-05	3,84E-04
207559_s_at	ZMYM3	0,83	3,04E-04	3,08E-03	225028_at	NBDY	-0,84	7,75E-04	5,95E-03
201494_at	PRCP	0,83	4,15E-06	1,58E-04	226292_at	CAPN5	-0,84	1,93E-06	9,87E-05
215210_s_at	DLSTP1	0,83	7,35E-04	5,72E-03	202759_s_at	AKAP2	-0,84	3,08E-04	3,10E-03
222821_s_at	GEMIN7	0,83	5,02E-05	8,62E-04	223167_s_at	USP25	-0,83	1,37E-04	1,75E-03
209497_s_at	RBM4B	0,83	2,28E-05	5,05E-04	209884_s_at	SLC4A7	-0,83	5,92E-04	4,88E-03
200041_s_at	DDX39B	0,83	4,06E-04	3,75E-03	208740_at	SAP18	-0,83	1,02E-03	7,25E-03
212126_at	CBX5	0,83	1,29E-03	8,60E-03	203640_at	MBNL2	-0,83	1,71E-04	2,02E-03
201118_at	PGD	0,83	5,82E-04	4,82E-03	226343_at	DPP8	-0,83	8,78E-07	6,03E-05
212739_s_at	NME4	0,83	1,83E-05	4,25E-04	221582_at	HIST3H2A	-0,83	1,19E-03	8,10E-03
228242_at	N4BP2	0,82	1,45E-03	9,26E-03	225893_at	RC3H1	-0,83	1,52E-06	8,45E-05
218668_s_at	RAP2C	0,82	9,25E-06	2,69E-04	213296_at	RER1	-0,82	7,07E-05	1,10E-03
225286_at	ARSD	0,82	5,32E-04	4,53E-03	230320_at	TBRG1	-0,82	3,70E-04	3,52E-03
230055_at	KHDC1	0,81	7,20E-05	1,12E-03	206874_s_at	SLK	-0,82	3,16E-05	6,24E-04
204929_s_at	VAMP5	0,81	5,81E-05	9,55E-04	218970_s_at	CUTC	-0,82	2,00E-05	4,57E-04
220180_at	CCDC68	0,81	1,17E-03	8,01E-03	202080_s_at	TRAK1	-0,82	4,60E-04	4,10E-03
225673_at	MYADM	0,81	2,27E-04	2,47E-03	219603_s_at	ZNF226	-0,82	2,24E-05	5,00E-04
209112_at	CDKN1B	0,81	5,03E-05	8,63E-04	219432_at	EVC	-0,82	1,03E-03	7,33E-03
213452_at	ZNF184	0,81	6,05E-04	4,97E-03	220041_at	PIGZ	-0,82	5,11E-05	8,73E-04
202949_s_at	FHL2	0,81	1,69E-05	3,98E-04	212482_at	RMND5A	-0,82	5,23E-05	8,88E-04
1555630_a_at	RAB34	0,81	1,70E-04	2,01E-03	230048_at	IFRD1	-0,82	2,25E-04	2,45E-03
202447_at	DECR1	0,81	1,02E-04	1,43E-03	226633_at	RAB8B	-0,81	2,43E-05	5,26E-04
228142_at	UQCR10	0,81	6,25E-05	1,01E-03	227252_at	LRP10	-0,81	1,23E-04	1,63E-03
227542_at	SOCS6	0,81	1,00E-05	2,83E-04	223192_at	SLC25A28	-0,81	2,47E-05	5,29E-04
218786_at	NT5DC3	0,81	8,24E-04	6,19E-03	224918_x_at	MGST1	-0,81	7,40E-05	1,13E-03
202780_at	OXCT1	0,80	5,61E-06	1,91E-04	201160_s_at	YBX3	-0,81	2,31E-07	2,49E-05
228730_s_at	SCRN2	0,80	4,58E-04	4,09E-03	205173_x_at	CD58	-0,81	7,90E-04	6,00E-03
203718_at	PNPLA6	0,80	5,68E-06	1,91E-04	224685_at	AFDN	-0,80	9,34E-06	2,71E-04
226514_at	ZNF71	0,80	3,31E-04	3,27E-03	209341_s_at	IKBKB	-0,80	1,48E-07	1,87E-05
240027_at	LIN7A	0,80	2,07E-04	2,32E-03	203518_at	LYST	-0,80	3,45E-04	3,37E-03
204759_at	RCBTB2	0,80	2,42E-05	5,26E-04	33494_at	ETFDH	-0,80	2,52E-04	2,67E-03
226541_at	FBXO30	0,80	1,43E-05	3,59E-04	203455_s_at	SAT1	-0,80	3,92E-04	3,66E-03
228223_at	ZSWIM3	0,80	5,15E-04	4,44E-03	1558290_a_at	PVT1	-0,80	8,49E-04	6,33E-03
223482_at	TMEM120A	0,80	3,08E-05	6,15E-04	224938_at	NUFIP2	-0,80	9,54E-06	2,73E-04
226794_at	STXBP5	0,80	4,13E-06	1,58E-04	205745_x_at	ADAM17	-0,80	3,37E-05	6,55E-04
202607_at	NDST1	0,80	3,31E-04	3,27E-03	212501_at	CEBPB	-0,80	9,14E-05	1,31E-03
230259_at	FUOM	0,80	7,80E-04	5,98E-03	222162_s_at	ADAMTS1	-0,79	7,49E-05	1,14E-03
1553997_a_at	ASPHD1	0,79	1,23E-03	8,30E-03	1552291_at	PIGX	-0,79	1,94E-05	4,45E-04
225743_at	RPUSD3	0,79	5,76E-05	9,47E-04	219397_at	COQ10B	-0,79	1,03E-04	1,43E-03
219428_s_at	PXMP4	0,79	4,74E-06	1,71E-04	226969_at	MTR	-0,79	4,67E-04	4,13E-03
228503_at	RPS6KA6	0,79	4,35E-04	3,95E-03	229170_s_at	CFAP70	-0,79	5,95E-04	4,90E-03
1555831_s_at	LRRC41	0,79	8,82E-04	6,50E-03	229588_at	DNAJC10	-0,79	1,23E-05	3,22E-04
208764_s_at	ATP5MC2	0,79	4,11E-04	3,79E-03	228686_at	LINC01184	-0,78	9,48E-04	6,91E-03
204799_at	ZBED4	0,79	2,24E-04	2,45E-03	219549_s_at	RTN3	-0,78	2,25E-04	2,46E-03
218577_at	LRRC40	0,79	2,70E-05	5,62E-04	225204_at	PPTC7	-0,78	5,66E-07	4,73E-05

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

205633_s_at	ALAS1	0,78	5,19E-04	4,46E-03	204688_at	SGCE	-0,78	7,76E-04	5,96E-03
205429_s_at	MPP6	0,78	1,55E-04	1,89E-03	227802_at	RUFY3	-0,78	8,52E-04	6,34E-03
211752_s_at	NDUFS7	0,78	7,01E-04	5,53E-03	202289_s_at	TACC2	-0,77	1,26E-03	8,42E-03
206335_at	GALNS	0,78	1,10E-03	7,67E-03	225915_at	CAB39L	-0,77	3,95E-04	3,69E-03
219038_at	MORC4	0,78	6,97E-06	2,20E-04	230821_at	ZNF148	-0,77	4,71E-04	4,15E-03
212186_at	ACACA	0,78	1,22E-05	3,22E-04	225748_at	LTV1	-0,77	3,28E-04	3,26E-03
200617_at	MLEC	0,77	2,59E-05	5,46E-04	218310_at	RABGEF1	-0,77	6,55E-05	1,05E-03
210009_s_at	GOSR2	0,77	1,89E-04	2,18E-03	204436_at	PLEKHO2	-0,77	1,04E-03	7,41E-03
227012_at	SLC25A40	0,77	2,45E-04	2,62E-03	209310_s_at	CASP4	-0,77	3,94E-04	3,68E-03
200950_at	ARPC1A	0,77	6,76E-04	5,41E-03	227102_at	TRIM35	-0,77	2,34E-04	2,53E-03
213246_at	TMEM251	0,77	1,59E-03	9,86E-03	218699_at	RAB29	-0,76	1,54E-04	1,88E-03
201439_at	GBF1	0,77	3,85E-05	7,15E-04	201889_at	FAM3C	-0,76	3,56E-04	3,43E-03
227162_at	ZBTB26	0,77	1,40E-03	9,02E-03	217527_s_at	NFATC2IP	-0,76	1,06E-05	2,92E-04
208308_s_at	GPI	0,77	1,34E-06	8,00E-05	222665_at	RMDN1	-0,76	4,31E-05	7,81E-04
203524_s_at	MPST	0,77	3,60E-04	3,46E-03	208174_x_at	ZRSR2	-0,76	1,44E-03	9,20E-03
212993_at	NACC2	0,77	1,86E-04	2,14E-03	41512_at	BRAP	-0,76	1,88E-05	4,34E-04
201204_s_at	RRBP1	0,77	8,29E-05	1,23E-03	213119_at	SLC36A1	-0,75	1,44E-03	9,22E-03
227624_at	TET2	0,77	2,31E-04	2,51E-03	213069_at	HEG1	-0,75	8,70E-04	6,44E-03
215407_s_at	ASTN2	0,77	8,71E-05	1,27E-03	202660_at	ITPR2	-0,75	3,08E-04	3,10E-03
224765_at	MSL1	0,77	9,11E-05	1,31E-03	203063_at	PPM1F	-0,75	8,74E-06	2,58E-04
202944_at	NAGA	0,76	1,06E-04	1,46E-03	230177_at	GTF2H2B	-0,75	9,55E-05	1,36E-03
228072_at	SYT12	0,76	9,56E-04	6,94E-03	212580_at	LOC102724748	-0,75	3,00E-04	3,05E-03
218640_s_at	PLEKHF2	0,76	6,16E-07	4,92E-05	212648_at	DHX29	-0,75	6,98E-05	1,09E-03
212320_at	TUBB	0,76	1,24E-04	1,63E-03	228594_at	NADK2	-0,75	2,21E-04	2,43E-03
241808_at	ZC2HC1A	0,76	6,35E-04	5,15E-03	228184_at	DISP1	-0,75	1,37E-03	8,89E-03
212348_s_at	KDM1A	0,76	5,68E-04	4,75E-03	227761_at	MYO5A	-0,74	1,01E-03	7,21E-03
201816_s_at	NIPSNAP2	0,76	8,88E-05	1,29E-03	226280_at	BNIP2	-0,74	1,16E-06	7,43E-05
211464_x_at	CASP6	0,76	4,35E-04	3,95E-03	202063_s_at	SEL1L	-0,74	9,69E-04	7,01E-03
205086_s_at	NCAPH2	0,76	1,47E-03	9,36E-03	209340_at	UAP1	-0,74	3,18E-04	3,18E-03
217904_s_at	BACE1	0,76	4,76E-05	8,33E-04	217497_at	TYMP	-0,74	1,34E-04	1,73E-03
210024_s_at	UBE2E3	0,75	9,65E-06	2,75E-04	225923_at	VAPB	-0,74	4,64E-04	4,12E-03
222429_at	DBNL	0,75	3,03E-05	6,09E-04	225930_at	NKIRAS1	-0,74	7,19E-04	5,64E-03
37462_i_at	SF3A2	0,75	1,09E-04	1,49E-03	203410_at	AP3M2	-0,74	4,86E-05	8,42E-04
200948_at	MLF2	0,75	1,16E-04	1,56E-03	226016_at	CD47	-0,74	3,96E-05	7,31E-04
212928_at	TSPYL4	0,75	1,42E-05	3,59E-04	213264_at	PCBP2	-0,73	3,75E-04	3,55E-03
229860_x_at	C4orf48	0,75	1,33E-05	3,46E-04	225641_at	MEF2D	-0,73	6,78E-04	5,42E-03
209837_at	AP4M1	0,75	4,36E-05	7,86E-04	225603_s_at	TRIQQ	-0,73	1,48E-04	1,85E-03
221755_at	EHBP1L1	0,74	1,65E-04	1,97E-03	230967_s_at	LOC101929989	-0,73	5,71E-04	4,77E-03
215735_s_at	TSC2	0,74	1,45E-05	3,59E-04	229043_at	TENT4B	-0,73	8,45E-06	2,52E-04
1553976_a_at	DPCD	0,74	7,41E-05	1,13E-03	229491_at	SLC9B2	-0,73	1,55E-04	1,89E-03
208912_s_at	CNP	0,74	2,09E-06	1,02E-04	225527_at	CEBPG	-0,73	1,56E-03	9,77E-03
227847_at	EPM2AIP1	0,74	4,62E-04	4,11E-03	200871_s_at	PSAP	-0,73	1,64E-04	1,96E-03
203756_at	ARHGEF17	0,74	7,17E-04	5,63E-03	244354_at	STRN	-0,72	8,88E-04	6,54E-03
235291_s_at	FLJ32255	0,74	2,58E-04	2,72E-03	229890_at	PRRT1	-0,72	1,47E-03	9,37E-03
218676_s_at	PCTP	0,74	1,04E-03	7,36E-03	229323_at	C10orf143	-0,71	4,51E-04	4,05E-03
200919_at	PHC2	0,74	3,13E-04	3,14E-03	212838_at	DNMBP	-0,71	5,63E-04	4,73E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

214436_at	FBXL2	0,74	8,31E-05	1,23E-03	226370_at	KLHL15	-0,71	6,25E-05	1,01E-03
229071_at	C17orf100	0,74	2,11E-04	2,35E-03	238670_at	RAD18	-0,71	3,79E-04	3,57E-03
212612_at	RCOR1	0,74	4,83E-08	1,08E-05	229573_at	USP9X	-0,71	4,98E-04	4,32E-03
215302_at	LOC105369147	0,74	1,05E-03	7,43E-03	208754_s_at	NAP1L1	-0,71	5,81E-04	4,82E-03
209043_at	PAPSS1	0,74	1,61E-03	9,92E-03	227208_at	CCDC84	-0,71	2,20E-04	2,42E-03
218108_at	UBR7	0,74	4,97E-04	4,32E-03	204511_at	FARP2	-0,70	5,02E-04	4,35E-03
208361_s_at	POLR3D	0,74	1,63E-04	1,95E-03	208873_s_at	REEP5	-0,70	3,62E-05	6,89E-04
204083_s_at	TPM2	0,73	5,73E-04	4,77E-03	214766_s_at	AHCTF1	-0,70	8,31E-05	1,23E-03
222993_at	MRPL37	0,73	3,92E-05	7,27E-04	201300_s_at	PRNP	-0,70	1,10E-04	1,50E-03
33132_at	CPSF1	0,73	2,10E-04	2,35E-03	231017_at	STK11	-0,70	8,51E-05	1,26E-03
225323_at	CC2D1B	0,73	5,64E-04	4,73E-03	202321_at	GGPS1	-0,70	2,75E-05	5,72E-04
221605_s_at	PIPOX	0,73	1,34E-03	8,78E-03	242153_at	LARP1B	-0,70	6,12E-04	5,02E-03
209965_s_at	RAD51D	0,73	1,83E-04	2,12E-03	205052_at	AUH	-0,69	1,09E-04	1,49E-03
203389_at	KIF3C	0,72	8,74E-04	6,46E-03	213698_at	TMEM35B	-0,69	5,59E-04	4,70E-03
231767_at	HOXB4	0,72	6,22E-04	5,07E-03	223056_s_at	XPO5	-0,69	9,13E-05	1,31E-03
218689_at	FANCF	0,72	1,12E-03	7,75E-03	224843_at	SLAIN2	-0,69	4,13E-06	1,58E-04
218987_at	ATF7IP	0,72	4,20E-04	3,85E-03	212061_at	U2SURP	-0,69	7,03E-04	5,54E-03
212919_at	DCP2	0,72	5,50E-04	4,64E-03	214179_s_at	NFE2L1	-0,69	6,88E-04	5,46E-03
217899_at	TMEM214	0,72	3,67E-04	3,50E-03	212343_at	YIPF6	-0,69	3,45E-04	3,37E-03
211070_x_at	DBI	0,72	1,60E-03	9,91E-03	207283_at	RPL23AP32	-0,69	4,59E-04	4,09E-03
212774_at	ZBTB18	0,71	1,29E-03	8,60E-03	35254_at	TRAFD1	-0,68	3,99E-04	3,71E-03
204189_at	RARG	0,71	3,86E-04	3,63E-03	217828_at	SLTM	-0,68	8,87E-04	6,54E-03
211342_x_at	MED12	0,71	4,86E-04	4,25E-03	202782_s_at	INPP5K	-0,68	8,34E-04	6,24E-03
229873_at	KCTD21	0,71	5,04E-05	8,63E-04	203060_s_at	PAPSS2	-0,68	3,47E-04	3,38E-03
201845_s_at	RYBP	0,71	1,24E-04	1,63E-03	1554206_at	TMLHE	-0,68	7,68E-04	5,92E-03
228354_at	MORN4	0,71	6,68E-04	5,36E-03	201648_at	JAK1	-0,68	8,30E-06	2,49E-04
225735_at	ANKRD50	0,71	5,81E-04	4,82E-03	220235_s_at	LRIF1	-0,68	3,02E-04	3,07E-03
200964_at	UBA1	0,71	4,12E-04	3,79E-03	227731_at	CNBP	-0,67	5,43E-05	9,06E-04
205107_s_at	EFNA4	0,71	2,75E-04	2,85E-03	204068_at	STK3	-0,67	3,55E-05	6,80E-04
206483_at	LRRC6	0,71	6,17E-04	5,04E-03	222478_at	VPS36	-0,66	2,09E-05	4,72E-04
223824_at	RNLS	0,71	5,14E-06	1,82E-04	223222_at	SLC25A19	-0,66	4,12E-04	3,79E-03
56256_at	SIDT2	0,71	8,16E-05	1,21E-03	213785_at	IPO9	-0,66	2,20E-05	4,92E-04
226024_at	COMMD1	0,70	2,32E-06	1,08E-04	224791_at	ASAP1	-0,66	3,81E-05	7,11E-04
201709_s_at	NIPSNAP1	0,70	5,26E-05	8,88E-04	230298_at	MBLAC2	-0,66	7,98E-06	2,45E-04
212954_at	DYRK4	0,70	1,54E-04	1,88E-03	204307_at	TECPR2	-0,66	2,00E-06	1,01E-04
226032_at	CASP2	0,70	4,02E-04	3,74E-03	225810_at	MTMR10	-0,66	1,78E-04	2,08E-03
202415_s_at	HSPBP1	0,70	1,25E-05	3,27E-04	213930_at	ATG12	-0,66	2,65E-04	2,77E-03
219635_at	ZNF606	0,70	1,11E-03	7,71E-03	226421_at	AMMECR1	-0,66	1,46E-04	1,82E-03
37012_at	CAPZB	0,70	9,76E-07	6,59E-05	226270_at	EXOC2	-0,66	1,14E-03	7,86E-03
226215_s_at	KDM2B	0,70	7,24E-05	1,12E-03	203367_at	DUSP14	-0,66	8,75E-04	6,46E-03
210527_x_at	TUBA3C	0,70	1,36E-03	8,84E-03	1558956_s_at	IFT80	-0,66	5,16E-04	4,44E-03
238493_at	ZNF506	0,69	2,84E-05	5,82E-04	227101_at	ZNF800	-0,66	5,79E-04	4,81E-03
225807_at	AJUBA	0,69	5,67E-04	4,74E-03	224995_at	SPIRE1	-0,65	1,19E-04	1,59E-03
209139_s_at	PRKRA	0,69	3,14E-06	1,36E-04	201266_at	TXNRD1	-0,65	1,43E-03	9,15E-03
203427_at	ASF1A	0,69	3,75E-04	3,55E-03	214662_at	WDR43	-0,65	4,38E-05	7,88E-04
242923_at	ZNF678	0,69	5,80E-04	4,81E-03	221763_at	JMJD1C	-0,65	4,41E-04	3,98E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

206855_s_at	HYAL2	0,69	1,08E-03	7,58E-03	203120_at	TP53BP2	-0,65	9,87E-05	1,39E-03
223154_at	MRPL1	0,69	1,11E-03	7,70E-03	239425_at	DCUN1D5	-0,65	1,61E-04	1,94E-03
209537_at	EXTL2	0,69	2,12E-04	2,35E-03	212635_at	TNPO1	-0,64	4,47E-05	7,99E-04
227966_s_at	CCDC74B	0,69	1,38E-03	8,91E-03	236600_at	SPART	-0,64	1,37E-03	8,89E-03
235512_at	CDKL1	0,69	6,35E-04	5,15E-03	225076_s_at	ZNFX1	-0,64	3,78E-05	7,07E-04
227626_at	PAQR8	0,68	1,23E-03	8,31E-03	221472_at	SERINC3	-0,64	1,67E-04	1,99E-03
225784_s_at	ZC4H2	0,68	3,62E-04	3,47E-03	218496_at	RNASEH1	-0,64	7,49E-07	5,53E-05
212523_s_at	SPIDR	0,68	8,68E-05	1,27E-03	203964_at	NMI	-0,64	1,45E-04	1,82E-03
225972_at	TMEM64	0,68	7,75E-04	5,95E-03	201818_at	LPCAT1	-0,63	6,14E-04	5,03E-03
221274_s_at	LMAN2L	0,68	5,68E-05	9,37E-04	203200_s_at	MTRR	-0,63	3,75E-04	3,55E-03
217513_at	MILR1	0,67	4,58E-04	4,09E-03	218450_at	HEBP1	-0,63	6,78E-04	5,42E-03
221221_s_at	KLHL3	0,67	3,48E-04	3,38E-03	222762_x_at	LIMD1	-0,63	7,77E-04	5,96E-03
210125_s_at	BANF1	0,67	2,34E-04	2,53E-03	227656_at	ERMARD	-0,63	3,42E-04	3,35E-03
226823_at	PHACTR4	0,67	4,66E-04	4,13E-03	202066_at	PPFIA1	-0,63	1,39E-04	1,77E-03
226509_at	ZNF641	0,67	1,14E-03	7,88E-03	218067_s_at	ARGLU1	-0,62	1,20E-04	1,59E-03
223479_s_at	CHCHD5	0,67	7,84E-05	1,18E-03	225520_at	MTHFD1L	-0,62	1,08E-03	7,58E-03
218281_at	MRPL48	0,67	5,24E-04	4,49E-03	32541_at	PPP3CC	-0,62	3,53E-04	3,41E-03
218225_at	ECSIT	0,67	9,47E-05	1,35E-03	227385_at	PLPP6	-0,62	1,57E-03	9,80E-03
212704_at	TUT4	0,67	1,36E-04	1,74E-03	218823_s_at	KCTD9	-0,62	3,99E-05	7,34E-04
208723_at	USP11	0,67	1,26E-03	8,46E-03	241741_at	CRLS1	-0,62	1,09E-03	7,64E-03
209350_s_at	GPS2	0,67	1,48E-06	8,29E-05	212760_at	UBR2	-0,61	9,08E-05	1,31E-03
204546_at	KIAA0513	0,67	4,93E-05	8,50E-04	224880_at	RALA	-0,61	1,30E-05	3,38E-04
225103_at	MRPL38	0,67	1,10E-04	1,49E-03	227144_at	KIAA0930	-0,61	1,04E-03	7,36E-03
209111_at	RNF5	0,66	1,02E-05	2,85E-04	227813_at	THAP6	-0,61	9,73E-05	1,38E-03
211974_x_at	RBPJ	0,66	1,46E-04	1,82E-03	202369_s_at	TRAM2	-0,61	1,45E-03	9,27E-03
243816_at	ZNF70	0,66	9,02E-05	1,31E-03	221012_s_at	TRIM8	-0,61	2,10E-04	2,35E-03
216903_s_at	MICU1	0,66	1,44E-05	3,59E-04	238035_at	SP3	-0,61	1,33E-03	8,76E-03
218909_at	RPS6KC1	0,66	1,54E-07	1,89E-05	212536_at	ATP11B	-0,60	1,12E-03	7,75E-03
225609_at	GSR	0,66	6,48E-05	1,04E-03	201611_s_at	ICMT	-0,60	4,86E-05	8,42E-04
220748_s_at	ZNF580	0,66	2,97E-04	3,03E-03	222512_at	NUB1	-0,60	7,80E-05	1,18E-03
208660_at	CS	0,66	2,10E-04	2,35E-03	203403_s_at	RNF6	-0,60	5,94E-04	4,89E-03
208073_x_at	TTC3	0,66	1,21E-05	3,20E-04	40569_at	MZF1	-0,59	9,86E-04	7,10E-03
336_at	TBXA2R	0,66	1,01E-03	7,22E-03	235969_at	SCN8A	-0,59	1,57E-03	9,79E-03
204246_s_at	DCTN3	0,66	1,02E-03	7,27E-03	208919_s_at	NADK	-0,59	2,99E-05	6,07E-04
224700_at	STT3B	0,66	6,96E-05	1,09E-03	1552263_at	MAPK1	-0,59	1,56E-03	9,77E-03
220036_s_at	LMBR1L	0,65	4,01E-05	7,37E-04	216713_at	KRIT1	-0,59	7,34E-04	5,72E-03
218354_at	TRAPPC2L	0,65	3,48E-05	6,70E-04	213203_at	SNAPC5	-0,58	4,66E-04	4,13E-03
225851_at	FNTB	0,65	1,61E-05	3,85E-04	228841_at	LYRM7	-0,58	4,98E-04	4,32E-03
223314_at	TSPAN14	0,65	3,40E-04	3,34E-03	221737_at	GNA12	-0,58	1,11E-03	7,72E-03
216338_s_at	YIPF3	0,65	4,48E-04	4,03E-03	213878_at	PYROXD1	-0,58	9,50E-04	6,92E-03
213407_at	PHLPP2	0,65	5,35E-05	8,96E-04	211952_at	IPO5	-0,58	1,33E-03	8,76E-03
218828_at	PLSCR3	0,65	4,59E-06	1,68E-04	218362_s_at	DIS3	-0,57	7,40E-04	5,75E-03
213218_at	ZSCAN26	0,64	5,31E-05	8,95E-04	226588_at	CWC22	-0,57	4,38E-04	3,97E-03
228249_at	C11orf74	0,64	1,36E-04	1,74E-03	221190_s_at	RMC1	-0,57	1,50E-04	1,87E-03
201136_at	PLP2	0,64	5,82E-05	9,55E-04	225218_at	ZFYVE27	-0,57	1,37E-03	8,89E-03
39729_at	PRDX2	0,64	4,06E-04	3,75E-03	225012_at	HDLBP	-0,57	1,35E-04	1,74E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

225530_at	MOB3A	0,64	1,18E-04	1,58E-03	201230_s_at	ARIH2	-0,57	7,53E-06	2,35E-04
201040_at	GNAI2	0,64	1,10E-03	7,67E-03	212310_at	MIA3	-0,56	5,30E-04	4,53E-03
203257_s_at	C11orf49	0,64	1,41E-05	3,58E-04	225932_s_at	HNRNPA2B1	-0,56	1,37E-03	8,89E-03
204523_at	ZNF140	0,64	1,33E-03	8,74E-03	213136_at	PTPN2	-0,56	9,23E-05	1,32E-03
37950_at	PREP	0,64	6,21E-05	1,01E-03	229885_at	RSF1	-0,56	3,52E-04	3,41E-03
212872_s_at	MED20	0,63	8,32E-04	6,23E-03	225222_at	MFSD14A	-0,56	1,09E-03	7,63E-03
206572_x_at	ZNF85	0,63	2,01E-04	2,28E-03	201190_s_at	PITPNA	-0,56	5,89E-06	1,95E-04
209530_at	CACNB3	0,63	1,34E-04	1,73E-03	213626_at	CBR4	-0,56	4,83E-04	4,24E-03
235093_at	PEX13	0,63	6,18E-06	2,01E-04	225108_at	AGPS	-0,56	3,37E-04	3,32E-03
219405_at	TRIM68	0,63	8,71E-04	6,45E-03	201462_at	SCRN1	-0,55	1,18E-03	8,02E-03
218493_at	SNRNP25	0,63	6,32E-04	5,13E-03	225274_at	PCYOX1	-0,55	2,63E-04	2,77E-03
208796_s_at	CCNG1	0,63	3,45E-05	6,66E-04	229632_s_at	INTS10	-0,55	6,30E-04	5,13E-03
209620_s_at	ABCB7	0,63	6,48E-04	5,23E-03	1564207_at	LINC00957	-0,55	5,37E-04	4,56E-03
202562_s_at	ERG28	0,63	8,26E-06	2,49E-04	223073_at	MFSD14B	-0,55	4,23E-04	3,87E-03
202588_at	AK1	0,63	2,44E-04	2,61E-03	224413_s_at	TM2D2	-0,54	6,42E-04	5,19E-03
225329_at	MCRIP1	0,63	7,88E-04	6,00E-03	218012_at	TSPYL2	-0,54	1,31E-03	8,68E-03
224163_s_at	DMAP1	0,63	7,51E-04	5,80E-03	229295_at	IL17RA	-0,54	1,09E-03	7,63E-03
220144_s_at	ANKEF1	0,63	9,30E-05	1,33E-03	212557_at	ZNF451	-0,54	8,01E-05	1,20E-03
203086_at	KIF2A	0,63	9,93E-04	7,13E-03	213145_at	FBXL14	-0,54	2,90E-04	2,99E-03
200645_at	GABARAP	0,62	8,35E-07	5,91E-05	224858_at	ZDHHC5	-0,54	2,79E-05	5,76E-04
212970_at	APBB2	0,62	6,95E-04	5,51E-03	219833_s_at	EFHC1	-0,54	1,08E-03	7,57E-03
202846_s_at	PIGC	0,62	1,03E-03	7,33E-03	221688_s_at	IMP3	-0,54	5,99E-04	4,93E-03
225712_at	GEMIN5	0,62	8,26E-04	6,20E-03	232160_s_at	TNIP2	-0,54	3,97E-04	3,70E-03
204819_at	FGD1	0,62	2,46E-04	2,63E-03	201778_s_at	EFCAB14	-0,54	4,15E-05	7,57E-04
224846_at	SHKBP1	0,62	6,97E-04	5,52E-03	225276_at	GSPT1	-0,54	1,48E-04	1,85E-03
228787_s_at	BCAS4	0,62	2,00E-04	2,27E-03	202414_at	ERCC5	-0,53	8,80E-06	2,59E-04
1558487_a_at	TMED4	0,62	1,95E-04	2,23E-03	213677_s_at	PMS1	-0,53	1,18E-03	8,02E-03
223248_at	HSDL1	0,62	1,32E-03	8,70E-03	235394_at	PLAA	-0,53	1,64E-04	1,96E-03
226199_at	UPRT	0,62	1,36E-03	8,86E-03	228164_at	AP4E1	-0,53	1,08E-03	7,60E-03
228418_at	EXOC5	0,62	6,84E-04	5,44E-03	224576_at	ERGIC1	-0,53	1,17E-03	7,99E-03
224876_at	C5orf24	0,61	5,02E-06	1,80E-04	218871_x_at	CSGALNACT2	-0,52	1,22E-03	8,23E-03
208986_at	TCF12	0,61	3,11E-04	3,12E-03	219940_s_at	PCID2	-0,52	1,36E-04	1,74E-03
239898_x_at	ZNF286A	0,61	1,19E-03	8,07E-03	225036_at	TOMM5	-0,52	1,13E-03	7,79E-03
202003_s_at	ACAA2	0,61	4,79E-05	8,37E-04	224780_at	RBM17	-0,52	3,31E-04	3,27E-03
222978_at	SURF4	0,61	7,70E-05	1,16E-03	222720_x_at	ODR4	-0,52	1,15E-03	7,90E-03
209623_at	MCCC2	0,61	1,35E-03	8,83E-03	225658_at	SPOPL	-0,52	3,98E-04	3,71E-03
204078_at	P3H4	0,61	8,13E-04	6,14E-03	233093_s_at	BIRC6	-0,52	5,95E-05	9,71E-04
212114_at	ATXN7L3B	0,61	4,17E-06	1,58E-04	205417_s_at	DAG1	-0,51	9,60E-04	6,96E-03
210876_at	ANXA2P1	0,61	1,53E-03	9,66E-03	1560060_s_at	VPS37C	-0,51	7,38E-04	5,74E-03
228200_at	ZNF252P	0,61	3,06E-04	3,10E-03	226554_at	ZBTB7A	-0,51	6,87E-04	5,46E-03
201931_at	ETFA	0,61	1,51E-05	3,69E-04	213531_s_at	RAB3GAP1	-0,51	1,07E-04	1,47E-03
218675_at	SLC22A17	0,61	4,40E-05	7,91E-04	1553901_x_at	ZNF486	-0,51	3,13E-06	1,36E-04
212397_at	RDX	0,61	1,47E-06	8,29E-05	204020_at	PURA	-0,50	5,35E-06	1,86E-04
205301_s_at	OGG1	0,60	1,88E-04	2,17E-03	213701_at	C12orf29	-0,50	4,58E-05	8,15E-04
225086_at	FAM98B	0,60	3,46E-04	3,37E-03	228867_at	TATDN3	-0,50	7,12E-05	1,11E-03
225063_at	UBL7	0,60	1,01E-04	1,41E-03	211043_s_at	CLTB	-0,50	1,05E-03	7,45E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

203166_at	CFDP1	0,60	3,75E-05	7,01E-04	200070_at	CNPPD1	-0,50	1,10E-03	7,70E-03
219913_s_at	CRNKL1	0,60	1,29E-04	1,68E-03	225950_at	SAMD8	-0,50	4,02E-04	3,74E-03
201828_x_at	RTL8C	0,60	2,69E-05	5,61E-04	218940_at	VCPKMT	-0,49	2,08E-04	2,33E-03
232881_at	GNAS-AS1	0,60	5,45E-04	4,61E-03	228700_at	CXorf38	-0,49	3,22E-04	3,21E-03
221750_at	HMGCS1	0,60	1,53E-03	9,62E-03	222032_s_at	USP7	-0,49	2,40E-04	2,58E-03
217846_at	QARS	0,60	1,35E-03	8,80E-03	218194_at	REXO2	-0,49	7,35E-05	1,13E-03
210027_s_at	APEX1	0,60	3,30E-04	3,27E-03	222663_at	RIOK2	-0,49	8,30E-04	6,22E-03
229603_at	BBS12	0,60	2,31E-04	2,51E-03	201366_at	ANXA7	-0,49	9,17E-05	1,32E-03
224626_at	SLC35A4	0,60	1,36E-03	8,86E-03	208949_s_at	LGALS3	-0,49	8,90E-04	6,55E-03
202783_at	NNT	0,60	5,53E-04	4,66E-03	212814_at	AHCYL2	-0,49	2,26E-04	2,46E-03
212791_at	C1orf216	0,60	4,76E-05	8,33E-04	201587_s_at	IRAK1	-0,49	1,62E-04	1,94E-03
212377_s_at	NOTCH2	0,60	9,42E-05	1,34E-03	238602_at	DIS3L2	-0,49	1,30E-03	8,63E-03
224729_s_at	ATPAF1	0,60	1,71E-06	9,14E-05	221972_s_at	SDF4	-0,48	1,03E-03	7,33E-03
34221_at	HMGXB3	0,60	1,53E-04	1,88E-03	224598_at	MGAT4B	-0,48	1,61E-03	9,92E-03
219070_s_at	MOSPD3	0,59	8,16E-04	6,16E-03	223852_s_at	STK40	-0,48	3,69E-04	3,52E-03
216862_s_at	CMC4	0,59	2,15E-04	2,37E-03	200608_s_at	RAD21	-0,48	8,03E-04	6,07E-03
213122_at	TSPYL5	0,59	5,59E-04	4,70E-03	238694_at	DGKE	-0,48	8,64E-04	6,41E-03
221569_at	AHI1	0,59	1,15E-03	7,93E-03	221522_at	ANKRD27	-0,48	1,50E-03	9,48E-03
209014_at	MAGED1	0,59	2,37E-05	5,19E-04	202797_at	SACM1L	-0,48	2,03E-04	2,29E-03
213301_x_at	TRIM24	0,59	1,13E-03	7,79E-03	201936_s_at	EIF4G3	-0,48	1,38E-03	8,91E-03
212826_s_at	SLC25A6	0,59	1,27E-04	1,66E-03	200797_s_at	MCL1	-0,48	1,62E-04	1,95E-03
202133_at	WWTR1	0,59	1,32E-04	1,71E-03	201542_at	SAR1A	-0,48	2,27E-04	2,47E-03
224747_at	UBE2Q2	0,59	5,08E-06	1,81E-04	212894_at	SUPV3L1	-0,48	1,06E-03	7,45E-03
227378_x_at	METTL26	0,59	1,32E-03	8,74E-03	221014_s_at	RAB33B	-0,48	1,37E-03	8,88E-03
1555982_at	LOC105379049	0,59	1,15E-04	1,55E-03	212159_x_at	AP2A2	-0,47	2,08E-04	2,33E-03
207714_s_at	SERPINH1	0,59	2,31E-04	2,51E-03	217940_s_at	NAXD	-0,47	1,56E-03	9,77E-03
223244_s_at	NDUFA12	0,59	6,92E-04	5,49E-03	229220_x_at	NOM1	-0,47	2,65E-04	2,77E-03
217894_at	KCTD3	0,59	2,13E-04	2,35E-03	227447_at	MTREX	-0,46	8,86E-05	1,29E-03
242283_at	DNAH14	0,59	9,05E-04	6,65E-03	219357_at	GTPBP1	-0,46	4,99E-04	4,33E-03
202030_at	BCKDK	0,59	3,25E-04	3,23E-03	227766_at	LIG4	-0,46	1,40E-03	9,02E-03
203522_at	CCS	0,58	6,22E-04	5,07E-03	213480_at	VAMP4	-0,46	4,06E-04	3,75E-03
212412_at	PDLIM5	0,58	9,28E-04	6,79E-03	238087_at	RTCA	-0,45	2,98E-04	3,04E-03
205851_at	NME6	0,58	7,25E-04	5,67E-03	218932_at	ZNHIT6	-0,45	6,17E-04	5,04E-03
207707_s_at	SEC13	0,58	1,33E-03	8,76E-03	227185_at	FNDC10	-0,45	1,50E-03	9,50E-03
222258_s_at	SH3BP4	0,58	6,39E-04	5,17E-03	200995_at	IPO7	-0,45	5,21E-04	4,47E-03
210926_at	POTEKP	0,58	1,04E-03	7,41E-03	236248_x_at	TADA2B	-0,45	2,83E-04	2,92E-03
202122_s_at	PLIN3	0,58	6,22E-04	5,07E-03	212447_at	KBTBD2	-0,45	3,78E-04	3,56E-03
211337_s_at	TUBGCP4	0,58	5,66E-04	4,74E-03	223004_s_at	TIMMDC1	-0,44	2,50E-05	5,32E-04
223792_at	ZNF2	0,58	4,22E-04	3,87E-03	230355_at	SEPT7P2	-0,44	1,20E-03	8,12E-03
1557944_s_at	CTNND1	0,58	4,80E-04	4,21E-03	212465_at	SETD3	-0,44	1,19E-03	8,06E-03
218183_at	CDIP1	0,58	6,73E-04	5,39E-03	217731_s_at	ITM2B	-0,44	7,47E-04	5,79E-03
203253_s_at	PP1P5K2	0,58	4,05E-04	3,75E-03	220890_s_at	DDX47	-0,44	6,09E-04	4,99E-03
224822_at	DLC1	0,57	4,29E-04	3,90E-03	225808_at	METTL23	-0,44	5,20E-04	4,47E-03
224745_x_at	OTUD5	0,57	3,79E-06	1,52E-04	229492_at	VANGL1	-0,44	9,79E-04	7,07E-03
218950_at	ARAP3	0,57	3,31E-04	3,27E-03	214812_s_at	MOB1A	-0,43	1,67E-04	1,99E-03
218137_s_at	SMAP1	0,57	8,65E-06	2,56E-04	225179_at	UBE2K	-0,43	1,22E-04	1,62E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

219060_at	WDYHV1	0,57	8,20E-04	6,17E-03	212566_at	MAP4	-0,42	1,09E-04	1,49E-03
200057_s_at	NONO	0,57	2,45E-04	2,62E-03	224906_at	ANO6	-0,42	8,88E-04	6,54E-03
223081_at	PHF23	0,57	1,98E-04	2,25E-03	237408_at	DCUN1D1	-0,42	1,00E-03	7,17E-03
221235_s_at	TGFBRAP1	0,57	5,23E-04	4,48E-03	211063_s_at	NCK1	-0,42	8,07E-05	1,21E-03
226600_at	TMTC3	0,57	4,25E-04	3,88E-03	203269_at	NSMAF	-0,42	7,97E-04	6,05E-03
212655_at	ZCCHC14	0,57	1,37E-03	8,89E-03	50374_at	OXLD1	-0,42	1,19E-03	8,07E-03
219342_at	CASD1	0,57	1,56E-03	9,77E-03	213775_x_at	ZNF638	-0,42	1,45E-04	1,82E-03
218854_at	DSE	0,57	1,54E-03	9,71E-03	226601_at	SLC30A7	-0,42	2,90E-04	2,99E-03
212625_at	STX10	0,57	4,46E-04	4,01E-03	219108_x_at	DDX27	-0,41	1,22E-03	8,21E-03
207856_s_at	SMPD4	0,56	3,57E-04	3,44E-03	218877_s_at	TRMT11	-0,41	1,12E-04	1,52E-03
238004_at	PGBD2	0,56	1,08E-04	1,48E-03	228089_x_at	TMEM179B	-0,40	5,37E-04	4,56E-03
242086_at	SPATA6	0,56	1,24E-04	1,63E-03	223261_at	POLK	-0,40	1,36E-03	8,85E-03
221817_at	DOLPP1	0,56	4,55E-04	4,08E-03	208946_s_at	BECN1	-0,39	2,14E-04	2,37E-03
200652_at	SSR2	0,56	2,66E-04	2,77E-03	218016_s_at	POLR3E	-0,39	5,43E-04	4,61E-03
202292_x_at	LYPLA2	0,56	1,07E-03	7,52E-03	214787_at	DENND4A	-0,39	1,58E-03	9,82E-03
202793_at	LPCAT3	0,56	4,64E-04	4,12E-03	202553_s_at	SYF2	-0,39	4,74E-04	4,16E-03
219072_at	BCL7C	0,56	1,29E-03	8,59E-03	223310_x_at	PNPLA8	-0,39	2,61E-04	2,75E-03
227980_at	ZNF322	0,56	3,35E-04	3,30E-03	206157_at	PTX3	-0,39	1,20E-03	8,14E-03
224186_s_at	RNF123	0,56	1,23E-03	8,25E-03	225920_at	MRPL20-AS1	-0,38	4,09E-04	3,77E-03
201603_at	PPP1R12A	0,56	4,54E-06	1,68E-04	218545_at	CCDC91	-0,38	1,16E-03	7,97E-03
224478_s_at	C7orf50	0,55	8,08E-04	6,10E-03	209248_at	GHITM	-0,38	1,14E-03	7,86E-03
228920_at	ZNF260	0,55	1,35E-03	8,83E-03	231579_s_at	TIMP2	-0,38	1,11E-03	7,71E-03
201900_s_at	AKR1A1	0,55	4,58E-04	4,09E-03	203341_at	CEBPZ	-0,38	1,40E-03	9,01E-03
200833_s_at	RAP1B	0,55	6,10E-04	5,00E-03	225302_at	TMX3	-0,38	5,76E-04	4,79E-03
203935_at	ACVR1	0,55	1,03E-03	7,33E-03	1559840_s_at	TBX18	-0,37	1,54E-03	9,69E-03
200818_at	ATP5PO	0,55	3,44E-04	3,37E-03	203531_at	CUL5	-0,37	1,55E-03	9,75E-03
224959_at	SLC26A2	0,55	2,03E-04	2,29E-03	225057_at	SLC15A4	-0,36	1,38E-03	8,94E-03
226371_at	KDM5A	0,55	3,71E-04	3,53E-03	225880_at	TOR1AIP2	-0,36	1,59E-03	9,86E-03
226453_at	RNASEH2C	0,55	7,71E-04	5,93E-03	231844_at	MGC27345	-0,36	7,67E-04	5,92E-03
211241_at	ANXA2P3	0,55	1,73E-04	2,04E-03	212457_at	TFE3	-0,36	4,70E-04	4,15E-03
204617_s_at	ACD	0,55	5,15E-04	4,44E-03	225811_at	C11orf58	-0,36	7,06E-04	5,56E-03
213625_at	ZKSCAN4	0,55	1,17E-03	8,02E-03	218520_at	TBK1	-0,36	8,84E-04	6,52E-03
201314_at	STK25	0,54	9,90E-05	1,39E-03	1557366_at	CCDC144CP	-0,36	1,36E-04	1,74E-03
203116_s_at	FECH	0,54	3,43E-04	3,36E-03	212195_at	IL6ST	-0,36	1,09E-03	7,62E-03
226163_at	ZBTB9	0,54	1,07E-03	7,54E-03	235119_at	TAF3	-0,35	6,25E-04	5,09E-03
227864_s_at	MVB12A	0,54	1,59E-03	9,87E-03	224616_at	DYNC1LI2	-0,35	6,79E-04	5,42E-03
226413_at	LINC00938	0,54	6,71E-05	1,07E-03	225543_at	GTF3C4	-0,35	1,50E-03	9,48E-03
215535_s_at	AGPAT1	0,54	1,33E-03	8,76E-03	202776_at	DNTTIP2	-0,34	1,51E-03	9,52E-03
227268_at	RNFT1	0,54	7,88E-04	6,00E-03	203583_at	UNC50	-0,34	1,42E-03	9,11E-03
218896_s_at	NCBP3	0,54	1,39E-05	3,55E-04	204873_at	PEX1	-0,34	9,21E-04	6,74E-03
203572_s_at	TAF6	0,54	3,16E-04	3,17E-03	236247_at	NSUN4	-0,34	1,26E-03	8,42E-03
202449_s_at	RXRA	0,53	4,69E-04	4,14E-03	209028_s_at	ABI1	-0,32	1,07E-03	7,52E-03
230592_at	NSL1	0,53	1,10E-03	7,70E-03	1557820_at	AFG3L2	-0,32	4,84E-04	4,24E-03
232293_at	LCORL	0,53	4,03E-04	3,74E-03	210312_s_at	IFT20	-0,31	5,33E-04	4,54E-03
209444_at	RAP1GDS1	0,53	1,69E-04	2,01E-03	201063_at	RCN1	-0,29	4,91E-04	4,29E-03
225022_at	GOPC	0,53	4,63E-04	4,12E-03	244763_at	MTRF1	-0,24	7,57E-04	5,84E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés in FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

208024_s_at	DGCR6	0,53	2,90E-04	2,99E-03
233512_at	SH3RF3-AS1	0,53	1,21E-03	8,20E-03
214706_at	ZNF200	0,53	9,18E-04	6,73E-03
203212_s_at	MTMR2	0,52	7,88E-04	6,00E-03
229325_at	ZZZ3	0,52	1,73E-04	2,03E-03
201740_at	NDUFS3	0,52	1,77E-04	2,08E-03
213166_x_at	MZT2A	0,52	6,78E-04	5,42E-03
1553696_s_at	ZNF569	0,52	2,59E-04	2,73E-03
223003_at	TRIR	0,52	7,52E-05	1,14E-03
219123_at	ZNF232	0,51	1,41E-03	9,05E-03
223065_s_at	STARD3NL	0,51	2,13E-04	2,35E-03
208838_at	CAND1	0,51	7,69E-04	5,92E-03
214749_s_at	ARMCX6	0,51	1,37E-03	8,89E-03
213083_at	SLC35D2	0,51	6,58E-04	5,30E-03
223206_s_at	NMRAL1	0,51	1,52E-03	9,58E-03
218632_at	HECTD3	0,51	7,49E-04	5,80E-03
203546_at	IPO13	0,51	6,90E-04	5,47E-03
209516_at	SMYD5	0,51	1,41E-03	9,08E-03
219188_s_at	MACROD1	0,51	1,05E-03	7,42E-03
208684_at	COPA	0,51	2,26E-05	5,03E-04
218038_at	DMAC2	0,51	6,01E-04	4,94E-03
202471_s_at	IDH3G	0,50	8,00E-04	6,06E-03
218320_s_at	NDUFB11	0,50	6,31E-05	1,02E-03
203565_s_at	MNAT1	0,50	1,55E-03	9,75E-03
219348_at	USE1	0,50	3,65E-04	3,50E-03
243750_x_at	FAM207A	0,50	3,00E-04	3,05E-03
226000_at	CTTNBP2NL	0,50	8,53E-04	6,34E-03
213738_s_at	ATP5F1A	0,50	3,40E-04	3,34E-03
202084_s_at	SEC14L1	0,50	4,28E-04	3,90E-03
224637_at	OST4	0,50	1,98E-05	4,52E-04
203732_at	TRIP4	0,50	4,56E-04	4,08E-03
226617_at	ARL5A	0,50	9,56E-04	6,94E-03
222154_s_at	SPATS2L	0,50	3,21E-04	3,20E-03
221532_s_at	WDR61	0,50	1,32E-04	1,71E-03
225812_at	FAM229B	0,49	6,31E-04	5,13E-03
212064_x_at	MAZ	0,49	2,71E-04	2,83E-03
208620_at	PCBP1	0,49	7,19E-04	5,64E-03
203142_s_at	AP3B1	0,49	2,14E-04	2,37E-03
200600_at	MSN	0,49	9,55E-04	6,94E-03
224643_at	PRRC1	0,49	1,25E-04	1,64E-03
223171_at	DYM	0,49	1,62E-03	1,00E-02
201390_s_at	CSNK2B	0,49	2,47E-04	2,63E-03
217916_s_at	FAM49B	0,49	2,47E-04	2,63E-03
209129_at	TRIP6	0,49	1,35E-03	8,82E-03
200618_at	LASP1	0,49	1,01E-03	7,23E-03
201098_at	COPB2	0,49	2,82E-05	5,80E-04

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

225773_at	RSPRY1	0,49	9,74E-05	1,38E-03
201128_s_at	ACLY	0,49	3,45E-04	3,37E-03
204634_at	NEK4	0,49	1,45E-03	9,27E-03
204169_at	IMPDH1	0,48	3,07E-04	3,10E-03
227878_s_at	ALKBH7	0,48	1,32E-03	8,72E-03
225795_at	SMDT1	0,48	6,41E-05	1,03E-03
201955_at	CCNC	0,48	1,31E-03	8,66E-03
226081_at	LZIC	0,48	1,18E-03	8,02E-03
227823_at	RTL5	0,48	5,03E-04	4,35E-03
208636_at	ACTN1	0,48	1,39E-04	1,77E-03
224217_s_at	FAF1	0,48	5,97E-04	4,92E-03
227470_at	ZNF48	0,47	2,01E-04	2,28E-03
224759_s_at	TMEM263	0,47	2,07E-05	4,69E-04
218917_s_at	ARID1A	0,47	9,53E-04	6,93E-03
208837_at	TMED3	0,47	4,86E-04	4,25E-03
202433_at	SLC35B1	0,47	1,34E-03	8,80E-03
222839_s_at	PAPOLG	0,47	6,67E-04	5,35E-03
204966_at	ADGRB2	0,47	9,90E-04	7,12E-03
207513_s_at	ZNF189	0,47	7,11E-05	1,11E-03
205652_s_at	TLL1	0,47	7,89E-04	6,00E-03
202050_s_at	ZMYM4	0,47	3,68E-05	6,91E-04
200049_at	KAT7	0,46	6,69E-04	5,36E-03
225887_at	PROSER1	0,46	5,05E-04	4,36E-03
223626_x_at	IFI27L2	0,46	1,57E-03	9,80E-03
202401_s_at	SRF	0,46	6,56E-04	5,28E-03
209428_s_at	ZFPL1	0,46	7,51E-04	5,81E-03
218474_s_at	KCTD5	0,46	8,46E-04	6,31E-03
206469_x_at	AKR7A3	0,46	3,90E-04	3,65E-03
217860_at	NDUFA10	0,46	1,43E-03	9,17E-03
201782_s_at	AIP	0,46	2,54E-04	2,68E-03
208816_x_at	ANXA2P2	0,45	1,52E-04	1,88E-03
212997_s_at	TLK2	0,45	8,44E-05	1,25E-03
32032_at	ESS2	0,45	1,81E-04	2,11E-03
228189_at	BAG4	0,45	7,14E-04	5,61E-03
219100_at	STN1	0,45	1,45E-03	9,27E-03
218592_s_at	HDHD5	0,45	1,58E-03	9,85E-03
217797_at	UFC1	0,45	9,58E-05	1,36E-03
225144_at	BMPR2	0,45	1,49E-03	9,46E-03
225870_s_at	TRAPPC5	0,45	5,57E-05	9,25E-04
219335_at	ARMCX5	0,45	5,88E-04	4,86E-03
217874_at	SUCLG1	0,45	8,20E-04	6,17E-03
218753_at	XKR8	0,44	4,42E-05	7,92E-04
200824_at	GSTP1	0,44	6,80E-04	5,42E-03
224629_at	LMAN1	0,44	1,57E-04	1,91E-03
223214_s_at	ZHX1	0,44	1,89E-04	2,18E-03
218434_s_at	AACS	0,44	1,22E-03	8,21E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSK *versus* FL LSC (Suite)

226759_at	IKZF4	0,44	1,27E-03	8,46E-03
213526_s_at	LIN37	0,44	8,02E-04	6,07E-03
201396_s_at	SGTA	0,43	1,42E-03	9,13E-03
211963_s_at	ARPC5	0,43	2,92E-04	2,99E-03
225401_at	GLMP	0,43	8,61E-04	6,40E-03
200021_at	CFL1	0,43	3,42E-04	3,35E-03
230098_at	PHF20L1	0,43	1,55E-04	1,89E-03
200966_x_at	ALDOA	0,43	1,52E-04	1,87E-03
203011_at	IMPA1	0,43	4,40E-04	3,97E-03
64418_at	SYNRG	0,43	5,30E-04	4,53E-03
212751_at	UBE2N	0,42	4,45E-04	4,01E-03
205452_at	PIGB	0,42	1,58E-03	9,82E-03
226596_x_at	UMAD1	0,42	5,52E-04	4,66E-03
214259_s_at	AKR7A2	0,42	4,14E-04	3,80E-03
224129_s_at	DPY30	0,42	4,41E-04	3,98E-03
225244_at	SNAP47	0,42	7,37E-05	1,13E-03
228305_at	ZNF565	0,42	7,85E-04	6,00E-03
212995_x_at	MZT2B	0,42	1,27E-03	8,51E-03
225643_at	MAPK1IP1L	0,42	3,08E-04	3,10E-03
223431_at	BLOC1S4	0,42	3,82E-05	7,12E-04
225480_at	C1orf122	0,42	9,48E-05	1,35E-03
201484_at	SUPT4H1	0,42	1,41E-03	9,04E-03
209194_at	CETN2	0,41	1,15E-03	7,90E-03
202371_at	TCEAL4	0,41	1,31E-03	8,69E-03
200599_s_at	HSP90B1	0,41	1,06E-03	7,49E-03
204477_at	RAB1F	0,41	1,18E-03	8,02E-03
222580_at	ZNF644	0,41	7,25E-04	5,67E-03
221515_s_at	LCMT1	0,41	2,12E-04	2,35E-03
210242_x_at	ST20	0,41	5,22E-04	4,48E-03
1555575_a_at	KDELRL1	0,40	4,99E-04	4,33E-03
205546_s_at	TYK2	0,40	1,27E-03	8,51E-03
215452_x_at	SUMO4	0,40	1,40E-04	1,77E-03
224878_at	UBFD1	0,40	1,57E-03	9,79E-03
200059_s_at	RHOA	0,40	1,16E-03	7,93E-03
217948_at	RTL8A	0,40	8,76E-04	6,46E-03
201832_s_at	USO1	0,40	7,00E-04	5,53E-03
204008_at	DNAL4	0,40	1,56E-03	9,77E-03
203245_s_at	BRD3OS	0,40	5,12E-05	8,73E-04
201463_s_at	TALDO1	0,39	7,02E-04	5,54E-03
201500_s_at	PPP1R11	0,39	3,47E-04	3,38E-03
239741_at	PYGO1	0,39	1,95E-04	2,23E-03
227033_at	PDIA3	0,39	5,93E-04	4,89E-03
208841_s_at	G3BP2	0,39	2,37E-04	2,55E-03
208874_x_at	PTPA	0,39	1,05E-03	7,44E-03
223001_at	OSTC	0,39	8,36E-04	6,25E-03
202513_s_at	PPP2R5D	0,39	2,82E-04	2,92E-03

TABLEAU A.5 – Genes différentiellement exprimés en FL BM-MSC *versus* FL LSC (Suite)

221260_s_at	CSRN2P2	0,39	4,91E-04	4,29E-03
208101_s_at	URM1	0,39	1,60E-03	9,91E-03
200826_at	SNRPD2	0,38	1,17E-03	8,00E-03
205055_at	ITGAE	0,37	3,76E-04	3,55E-03
225649_s_at	STK35	0,37	9,60E-04	6,96E-03
208923_at	CYFIP1	0,37	1,44E-03	9,23E-03
211047_x_at	AP2S1	0,36	1,25E-03	8,39E-03
200083_at	USP22	0,36	3,87E-04	3,63E-03
214626_s_at	GANAB	0,36	1,60E-03	9,91E-03
218224_at	PNMA1	0,35	8,26E-04	6,20E-03
223155_at	HDHD2	0,35	1,44E-03	9,19E-03
222466_s_at	MRPL42	0,35	6,03E-04	4,95E-03
225052_at	TMEM203	0,35	7,88E-04	6,00E-03
1560587_s_at	PRDX5	0,35	6,34E-04	5,14E-03
208809_s_at	C6orf62	0,35	1,12E-03	7,78E-03
207157_s_at	GNG5	0,34	1,53E-04	1,88E-03
239377_at	EIF1AD	0,34	1,49E-03	9,46E-03
224464_s_at	NUDT22	0,34	1,40E-03	9,04E-03
200925_at	COX6A1	0,33	1,14E-03	7,88E-03
222683_at	RNF20	0,33	3,34E-04	3,30E-03
212600_s_at	UQCRC2	0,33	9,29E-04	6,79E-03
222488_s_at	DCTN4	0,33	4,72E-04	4,16E-03
224740_at	SMIM15	0,33	9,59E-04	6,96E-03
202622_s_at	ATXN2	0,33	8,32E-04	6,23E-03
202148_s_at	PYCR1	0,33	1,35E-03	8,82E-03
212072_s_at	CSNK2A1	0,32	7,00E-04	5,53E-03
37652_at	CABIN1	0,32	5,76E-04	4,79E-03
217883_at	MMADHC	0,31	1,04E-03	7,36E-03
202114_at	SNX2	0,31	1,48E-03	9,41E-03
214784_x_at	XPO6	0,30	1,50E-03	9,50E-03
201007_at	HADHB	0,30	1,56E-03	9,77E-03
222143_s_at	MTMR14	0,30	1,36E-03	8,86E-03
234295_at	DBR1	0,30	4,86E-04	4,25E-03
201256_at	COX7A2L	0,30	1,60E-03	9,91E-03
215158_s_at	DEDD	0,29	1,16E-03	7,95E-03
202853_s_at	RYK	0,27	1,03E-03	7,33E-03
223066_at	SNAPIN	0,27	7,83E-04	6,00E-03
202233_s_at	UQCRH	0,27	1,57E-03	9,78E-03

TABLEAU A.8 – Genes differentially expressed in BM FL B cells versus LN FL B cells (p.value < 0.01)
 Red line indicates genes upregulated in BM FL B cells (250) and green line genes upregulated in LN FL B cells (345)

ProbeSet	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	ProbeSet	Gene Symbol	Log2 FC	p.value
211696_x_at	HBB	3,20	0,001	201890_at	RRM2	-2,42	0,009
200999_s_at	CKAP4	2,57	0,004	204444_at	KIF11	-2,36	0,000
231911_at	ERMN	2,41	0,001	204026_s_at	ZWINT	-2,24	0,001
230276_at	FAM49A	2,24	0,008	225655_at	UHRF1	-2,14	0,002
235359_at	NRROS	2,19	0,002	215071_s_at	HIST1H2AC	-2,08	0,000
224797_at	ARRDC3	1,82	0,009	206110_at	HIST1H3H	-2,05	0,001
204447_at	LZTS3	1,70	0,000	213186_at	DZIP3	-2,01	0,001
203096_s_at	RAPGEF2	1,56	0,004	202589_at	TYMS	-1,98	0,006
223314_at	TSPAN14	1,51	0,000	204891_s_at	LCK	-1,97	0,004
226713_at	CCDC50	1,50	0,001	219918_s_at	ASPM	-1,95	0,004
237408_at	DCUN1D1	1,25	0,010	228273_at	PRR11	-1,94	0,007
235791_x_at	CHD1	1,18	0,006	209200_at	MEF2C	-1,89	0,009
223829_at	TKTL2	1,10	0,002	218542_at	CEP55	-1,89	0,007
218084_x_at	FXYS5	1,10	0,006	207165_at	HMMR	-1,88	0,005
242676_at	NDUFV2-AS1	1,08	0,006	208180_s_at	HIST1H4H	-1,83	0,001
217730_at	TMBIM1	1,08	0,007	220577_at	GVINP1	-1,81	0,000
203430_at	HEBP2	1,02	0,008	224789_at	DCAF12	-1,79	0,005
1559975_at	BTG1	1,02	0,001	203608_at	ALDH5A1	-1,79	0,004
223526_at	C18orf21	0,98	0,002	204079_at	TPST2	-1,76	0,002
229955_at	FBXO3	0,98	0,005	1558750_a_at	LOC100288637	-1,75	0,002
217731_s_at	ITM2B	0,96	0,004	220992_s_at	TRMT1L	-1,74	0,003
1558292_s_at	PIGW	0,96	0,007	222428_s_at	LARS	-1,73	0,005
208632_at	RNF10	0,94	0,002	232103_at	BPNT1	-1,71	0,009
225527_at	CEBPG	0,93	0,003	209421_at	MSH2	-1,69	0,006
227572_at	USP30	0,93	0,002	235310_at	GCSAM	-1,68	0,000
229232_at	LRRCS7	0,93	0,000	242136_x_at	MGC70870	-1,67	0,005
217100_s_at	UBXN7	0,90	0,001	219990_at	E2F8	-1,63	0,008
202034_x_at	RB1CC1	0,89	0,001	210052_s_at	TPX2	-1,63	0,002
226096_at	FNDC5	0,85	0,004	203711_s_at	HIBCH	-1,63	0,003
206269_at	GCM1	0,85	0,005	221081_s_at	DENND2D	-1,62	0,004
224454_at	ETNK1	0,84	0,002	1552497_a_at	SLAMF6	-1,61	0,007
202853_s_at	RYK	0,79	0,009	223229_at	UBE2T	-1,60	0,002
217665_at	ZNF813	0,79	0,004	212407_at	EEF1AKNMT	-1,60	0,000
1554409_at	RCC1L	0,78	0,007	218039_at	NUSAP1	-1,60	0,001
226294_x_at	FAM91A1	0,77	0,005	226456_at	RMI2	-1,60	0,005
228778_at	MCPH1	0,77	0,005	206102_at	GINS1	-1,59	0,002
218032_at	SNN	0,76	0,005	1554343_a_at	STAP1	-1,58	0,002
206834_at	HBD	0,75	0,010	209513_s_at	HSDL2	-1,55	0,006
206055_s_at	SNRPA1	0,73	0,000	225085_at	USP40	-1,54	0,002
203320_at	SH2B3	0,73	0,009	219306_at	KIF15	-1,54	0,007
203261_at	DCTN6	0,73	0,001	213475_s_at	ITGAL	-1,50	0,001
227373_at	ATXN1L	0,72	0,003	203213_at	CDK1	-1,49	0,003
221536_s_at	LSG1	0,71	0,000	204531_s_at	BRCA1	-1,48	0,002
211998_at	H3F3B	0,71	0,002	238174_at	FBXL17	-1,47	0,002

TABLEAU A.8 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Suite)

205379_at	CBR3	0,71	0,009	1553645_at	CCDC141	-1,47	0,003
239101_at	ITCH	0,69	0,001	239680_at	WDR76	-1,46	0,002
212826_s_at	SLC25A6	0,69	0,008	207426_s_at	TNFSF4	-1,46	0,002
213407_at	PHLPP2	0,69	0,001	201964_at	SETX	-1,46	0,003
235483_at	STX3	0,69	0,010	226329_s_at	MITD1	-1,45	0,004
226336_at	PPIA	0,69	0,003	1556180_at	LINC00847	-1,45	0,000
225726_s_at	PLEKHH1	0,69	0,008	205267_at	POU2AF1	-1,43	0,002
225950_at	SAMD8	0,68	0,007	232362_at	CCDC18	-1,42	0,007
205667_at	WRN	0,68	0,004	223381_at	NUF2	-1,41	0,003
212450_at	SECISBP2L	0,68	0,009	230640_at	FMNL3	-1,40	0,001
228456_s_at	CDS2	0,68	0,001	222077_s_at	RACGAP1	-1,39	0,008
203602_s_at	ZBTB17	0,67	0,006	230925_at	APBB1IP	-1,39	0,002
210740_s_at	ITPK1	0,67	0,005	209398_at	HIST1H1C	-1,38	0,007
204377_s_at	DCAF1	0,66	0,001	230165_at	SGO2	-1,37	0,003
212894_at	SUPV3L1	0,66	0,004	235675_at	DHFR2	-1,36	0,004
238538_at	ANKRD11	0,65	0,007	227139_s_at	HPS3	-1,36	0,010
201594_s_at	PPP4R1	0,65	0,006	202710_at	BET1	-1,35	0,002
203884_s_at	RAB11FIP2	0,65	0,008	202950_at	CRYZ	-1,34	0,003
226715_at	FOXK1	0,64	0,001	225834_at	FAM72C	-1,33	0,005
228626_at	URM1	0,63	0,009	204125_at	NDUFAF1	-1,33	0,003
212297_at	ATP13A3	0,62	0,001	207655_s_at	BLNK	-1,33	0,004
203868_s_at	VCAM1	0,62	0,010	203551_s_at	COX11	-1,33	0,007
202851_at	AAGAB	0,62	0,002	220840_s_at	C1orf112	-1,32	0,002
228768_at	FNIP1	0,61	0,007	219834_at	CARF	-1,32	0,001
230067_at	FAM124A	0,61	0,009	218662_s_at	NCAPG	-1,31	0,002
225939_at	EIF4E3	0,60	0,006	212715_s_at	MICAL3	-1,31	0,002
228822_s_at	USP16	0,58	0,004	228868_x_at	CDT1	-1,30	0,003
228664_at	TRIM52-AS1	0,57	0,005	225847_at	NCEH1	-1,30	0,008
226838_at	TTC32	0,57	0,009	226688_at	TCAIM	-1,29	0,007
225657_at	NCBP2-AS2	0,56	0,007	228181_at	SLC30A1	-1,28	0,005
221670_s_at	LHX3	0,56	0,003	209670_at	TRAC	-1,28	0,000
219163_at	ZNF562	0,55	0,005	213599_at	OIP5	-1,28	0,007
203886_s_at	FBLN2	0,55	0,004	209509_s_at	DPAGT1	-1,28	0,005
230667_at	FAM204A	0,55	0,008	203072_at	MYO1E	-1,27	0,000
223398_at	CARD19	0,55	0,006	212603_at	MRPS31	-1,27	0,003
219016_at	FASTKD5	0,54	0,009	209642_at	BUB1	-1,27	0,007
217784_at	YKT6	0,54	0,005	203829_at	ELP4	-1,27	0,009
202165_at	PPP1R2	0,54	0,010	204279_at	PSMB9	-1,26	0,008
217851_s_at	PRELID3B	0,53	0,001	219787_s_at	ECT2	-1,26	0,001
235742_at	RHOC	0,53	0,009	224819_at	TCEAL8	-1,26	0,002
220890_s_at	DDX47	0,53	0,006	213007_at	FANCI	-1,26	0,004
232142_at	ISY1	0,52	0,009	202664_at	WIPF1	-1,25	0,006
225771_at	AP1G1	0,52	0,010	201774_s_at	NCAPD2	-1,24	0,004
218034_at	FIS1	0,51	0,004	212320_at	TUBB	-1,24	0,000
239049_at	CRIPT	0,51	0,008	218685_s_at	SMUG1	-1,23	0,008
225753_at	ZNF513	0,51	0,006	219497_s_at	BCL11A	-1,21	0,001

TABLEAU A.8 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Suite)

221967_at	NXP4	0,51	0,002	219283_at	C1GALT1C1	-1,21	0,005
214674_at	USP19	0,50	0,005	224444_s_at	LINC00467	-1,21	0,002
228575_at	IL20RB	0,49	0,010	226773_at	PPMIK	-1,21	0,009
218776_s_at	TMEM62	0,49	0,003	204565_at	ACOT13	-1,20	0,004
202299_s_at	LAMTOR5	0,49	0,002	223751_x_at	TLR10	-1,19	0,001
201178_at	FBXO7	0,49	0,002	200887_s_at	STAT1	-1,18	0,003
225480_at	C1orf122	0,49	0,004	1554413_s_at	SNX29P1	-1,18	0,009
221940_at	RPUSD2	0,49	0,006	218622_at	NUP37	-1,18	0,007
203535_at	S100A9	0,49	0,002	203252_at	CDK2AP2	-1,17	0,001
56919_at	WDR48	0,49	0,002	203362_s_at	MAD2L1	-1,17	0,005
225192_at	CACUL1	0,48	0,003	224451_x_at	ARHGAP9	-1,17	0,007
208572_at	HIST3H3	0,48	0,000	226019_at	OMA1	-1,17	0,002
203375_s_at	TPP2	0,48	0,004	204950_at	CARD8	-1,16	0,010
225702_at	C8orf76	0,48	0,007	213253_at	SMC2	-1,16	0,001
202745_at	USP8	0,48	0,002	203814_s_at	NQO2	-1,16	0,002
213202_at	SETD1A	0,48	0,003	218138_at	MKKS	-1,15	0,008
221890_at	ZNF335	0,47	0,003	209662_at	CETN3	-1,14	0,003
214377_s_at	CTRL	0,47	0,007	224729_s_at	ATPAF1	-1,14	0,008
205950_s_at	CA1	0,47	0,004	203741_s_at	ADCY7	-1,13	0,008
210078_s_at	KCNAB1	0,47	0,003	209268_at	VPS45	-1,12	0,009
214783_s_at	ANXA11	0,46	0,008	203905_at	PARN	-1,11	0,005
222277_at	PCOTH	0,46	0,003	213844_at	HOXA5	-1,11	0,008
235930_at	KCNMB4	0,45	0,007	213005_s_at	KANK1	-1,10	0,006
229322_at	PPP2R5E	0,45	0,008	241534_at	LOC100505549	-1,09	0,010
204971_at	CSTA	0,44	0,007	235387_at	GSTCD	-1,09	0,008
205086_s_at	NCAPH2	0,44	0,007	218477_at	TMEM14A	-1,09	0,001
206390_x_at	PF4	0,43	0,001	204172_at	CPOX	-1,07	0,002
214575_s_at	AZU1	0,43	0,008	214519_s_at	RLN2	-1,07	0,005
226916_x_at	DPP9	0,42	0,006	206205_at	MPHOSPH9	-1,06	0,008
220050_at	SPACA9	0,42	0,009	223588_at	THAP2	-1,06	0,002
209323_at	THAP12	0,42	0,008	227960_s_at	FAHD1	-1,06	0,001
1559577_at	FCN2	0,41	0,000	205126_at	VRK2	-1,06	0,001
235327_x_at	UBXN2A	0,41	0,005	228442_at	NFATC2	-1,05	0,005
203092_at	TIMM44	0,41	0,006	202149_at	NEDD9	-1,04	0,005
226500_at	ZBTB47	0,40	0,004	219433_at	BCOR	-1,04	0,001
206111_at	RNASE2	0,39	0,003	209049_s_at	ZMYND8	-1,04	0,007
207129_at	CA5B	0,39	0,009	204354_at	POT1	-1,04	0,009
237799_at	SLC22A12	0,39	0,004	213237_at	KNOP1	-1,03	0,003
223332_x_at	RNF126	0,39	0,003	218375_at	NUDT9	-1,03	0,002
209035_at	MDK	0,39	0,004	212330_at	TFDP1	-1,02	0,009
213909_at	LRRC15	0,38	0,007	1554973_a_at	ZBTB26	-1,02	0,001
205866_at	FCN3	0,38	0,003	207677_s_at	NCF4	-1,02	0,004
204978_at	CLASRP	0,38	0,009	218979_at	RMI1	-1,01	0,003
202000_at	NDUFA6	0,37	0,009	223004_s_at	TIMMDC1	-1,01	0,008
219040_at	CORO7	0,37	0,010	225796_at	PXK	-1,01	0,002
209522_s_at	CRAT	0,37	0,003	204352_at	TRAF5	-1,01	0,006

TABLEAU A.8 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Suite)

201289_at	CYR61	0,37	0,002	203317_at	PSD4	-1,01	0,005
227208_at	CCDC84	0,37	0,009	205173_x_at	CD58	-1,01	0,007
207212_at	SLC9A3	0,36	0,006	210976_s_at	PFKM	-1,01	0,004
217439_at	LOC101928278	0,36	0,009	202223_at	STT3A	-1,00	0,001
220074_at	CDHR5	0,36	0,010	228686_at	LINC01184	-1,00	0,005
1568791_s_at	EDNRB-AS1	0,36	0,002	201619_at	PRDX3	-0,99	0,007
211959_at	IGFBP5	0,36	0,005	219538_at	WDR5B	-0,99	0,004
1553067_a_at	GNRHR2	0,35	0,003	235443_at	CKMT2-AS1	-0,99	0,008
241650_x_at	HMCN2	0,35	0,005	205053_at	PRIM1	-0,99	0,006
238572_at	STK16	0,35	0,003	218377_s_at	RWDD2B	-0,99	0,009
1557146_a_at	SSTR5-AS1	0,35	0,001	229133_s_at	ZNF397	-0,99	0,003
211811_s_at	PCDHA6	0,34	0,005	202891_at	NIT1	-0,99	0,005
238872_at	LOC100128239	0,34	0,004	219294_at	CENPQ	-0,98	0,001
215341_at	DNAH6	0,34	0,006	205140_at	FPGT	-0,98	0,008
1561545_at	EPN2-AS1	0,34	0,006	202666_s_at	ACTL6A	-0,98	0,005
1558594_at	TMEM253	0,34	0,007	224944_at	TMPO	-0,96	0,009
224198_at	CELA1	0,34	0,001	227012_at	SLC25A40	-0,96	0,004
210938_at	PDX1	0,34	0,005	217122_s_at	SLC35E2A	-0,95	0,009
219672_at	AHSP	0,34	0,007	41329_at	SCYL3	-0,94	0,010
220130_x_at	LTB4R2	0,34	0,007	226464_at	DIPK2A	-0,94	0,005
1563916_at	WDR11-AS1	0,34	0,002	231115_at	POLH	-0,94	0,007
236205_at	ABCC6P1	0,34	0,004	220741_s_at	PPA2	-0,94	0,009
202866_at	DNAJB12	0,33	0,004	201832_s_at	USO1	-0,93	0,008
220142_at	HAPLN2	0,33	0,004	222466_s_at	MRPL42	-0,93	0,002
201269_s_at	NUDCD3	0,33	0,001	201555_at	MCM3	-0,93	0,001
210433_at	POFUT1	0,33	0,003	224285_at	GPR174	-0,93	0,007
244084_at	AIFM3	0,33	0,005	225530_at	MOB3A	-0,93	0,001
232531_at	EMX2OS	0,32	0,005	227030_at	IKZF3	-0,93	0,003
231474_at	KHDC3L	0,32	0,006	227446_s_at	DHRS4-AS1	-0,92	0,005
210409_at	AFDN-DT	0,32	0,009	213045_at	MAST3	-0,92	0,006
227197_at	ARHGEF26	0,32	0,001	222798_at	PTER	-0,92	0,006
1563302_at	LOC101927534	0,32	0,008	210044_s_at	LYL1	-0,91	0,000
222224_at	NACA2	0,32	0,008	224927_at	PPP1R18	-0,91	0,004
225664_at	COL12A1	0,31	0,004	223507_at	CLPX	-0,90	0,001
226534_at	KITLG	0,31	0,003	231808_at	OIP5-AS1	-0,90	0,008
205359_at	AKAP6	0,31	0,002	219146_at	TEFM	-0,90	0,006
234002_at	ABHD16B	0,31	0,009	212299_at	NEK9	-0,90	0,007
239879_at	LINC01114	0,31	0,003	226175_at	TTC9C	-0,89	0,000
206218_at	MAGEB2	0,31	0,004	244749_at	FAM111A-DT	-0,89	0,002
221340_at	CDX4	0,31	0,001	210416_s_at	CHEK2	-0,88	0,001
202646_s_at	CSDE1	0,31	0,009	218452_at	SMARCAL1	-0,88	0,009
206010_at	HABP2	0,31	0,006	217317_s_at	HERC2P2	-0,87	0,007
232143_at	DNM1P41	0,30	0,002	229751_s_at	PUS7L	-0,86	0,008
216264_s_at	LAMB2	0,30	0,001	213322_at	OARD1	-0,86	0,002
204721_s_at	DNAJC6	0,30	0,006	202809_s_at	INTS3	-0,85	0,002
207533_at	CCL1	0,30	0,008	200825_s_at	HYOU1	-0,85	0,004

TABLEAU A.8 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Suite)

230439_at	RBAKDN	0,30	0,006	222775_s_at	MRPL35	-0,85	0,001
224262_at	IL1F10	0,30	0,009	202330_s_at	UNG	-0,84	0,005
215186_at	TBC1D30	0,30	0,003	224521_s_at	CCDC77	-0,84	0,008
228621_at	HJV	0,30	0,010	226630_at	MIS18BP1	-0,84	0,008
1554891_at	LINC01580	0,30	0,002	205480_s_at	UGP2	-0,84	0,004
206130_s_at	ASGR2	0,29	0,005	221274_s_at	LMAN2L	-0,83	0,006
204893_s_at	ZFYVE9	0,29	0,010	208758_at	ATIC	-0,83	0,003
229976_at	MORN5	0,29	0,009	221622_s_at	TMEM126B	-0,83	0,003
204043_at	TCN2	0,29	0,002	218689_at	FANCF	-0,82	0,008
1553262_a_at	UTS2R	0,29	0,008	226509_at	ZNF641	-0,82	0,004
211320_s_at	PTPRU	0,29	0,003	206263_at	FMO4	-0,82	0,006
1559948_at	LOC101927253	0,29	0,005	235780_at	PRKACB	-0,82	0,002
210397_at	DEFB1	0,28	0,006	212126_at	CBX5	-0,82	0,006
229488_at	OTUD7B	0,28	0,007	229090_at	ZEB1-AS1	-0,82	0,006
217913_at	VPS4A	0,28	0,008	213365_at	ERI2	-0,81	0,001
203851_at	IGFBP6	0,28	0,010	205013_s_at	ADORA2A	-0,81	0,004
225531_at	CABLES1	0,27	0,003	212153_at	POGZ	-0,81	0,001
1557893_a_at	LINC01056	0,27	0,009	223183_at	AGPAT3	-0,81	0,005
220790_s_at	MS4A5	0,27	0,008	203577_at	GTF2H4	-0,80	0,002
231475_at	TBC1D21	0,27	0,004	223106_at	TMEM14C	-0,80	0,009
207193_at	AGRP	0,27	0,003	225903_at	PIGU	-0,80	0,010
241355_at	HR	0,27	0,006	205107_s_at	EFNA4	-0,79	0,004
201215_at	PLS3	0,27	0,010	218646_at	HPF1	-0,79	0,003
242162_at	DAW1	0,26	0,009	213092_x_at	DNAJC9	-0,79	0,000
223122_s_at	SFRP2	0,26	0,003	64486_at	CORO1B	-0,79	0,003
221698_s_at	CLEC7A	0,26	0,008	1558685_a_at	CH17-340M24.3	-0,79	0,007
226490_at	NHSL1	0,26	0,009	200843_s_at	EPRS	-0,79	0,009
241075_at	RIMKLA	0,26	0,007	225371_at	GLE1	-0,79	0,003
223901_at	SYT3	0,26	0,008	226132_s_at	MANEAL	-0,79	0,006
1557211_a_at	FAM181A-AS1	0,26	0,009	203740_at	MPHOSPH6	-0,79	0,007
207803_s_at	CSN3	0,25	0,003	222980_at	RAB10	-0,78	0,008
204548_at	STAR	0,25	0,007	205647_at	RAD52	-0,78	0,007
210333_at	NR5A1	0,25	0,003	210258_at	RGS13	-0,78	0,004
210515_at	HNF1A	0,25	0,004	226455_at	CREB3L4	-0,77	0,001
231349_at	GPR150	0,25	0,004	202307_s_at	TAP1	-0,77	0,005
227899_at	VIT	0,25	0,002	202783_at	NNT	-0,77	0,009
210139_s_at	PMP22	0,25	0,005	1558801_at	NNT-AS1	-0,77	0,004
1553086_at	C11orf40	0,24	0,007	203276_at	LMNB1	-0,77	0,006
229929_at	SPSB4	0,24	0,002	223277_at	ELP6	-0,77	0,002
206614_at	GDF5	0,24	0,007	213113_s_at	SLC43A3	-0,76	0,005
206145_at	RHAG	0,24	0,001	202417_at	KEAP1	-0,76	0,003
216063_at	HBBP1	0,24	0,009	229362_at	PUS10	-0,76	0,003
228550_at	RTN4R	0,24	0,006	226716_at	PRR12	-0,75	0,009
206988_at	CCL25	0,24	0,002	213848_at	DUSP7	-0,75	0,006
231518_at	LINC00922	0,24	0,006	229852_at	NMNAT1	-0,74	0,004
213456_at	SOSTDC1	0,24	0,007	219588_s_at	NCAPG2	-0,74	0,001

TABLEAU A.8 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Suite)

■	240887_at	LINC01718	0,23	0,007	■	222052_at	C19orf54	-0,74	0,006
■	227821_at	LGI4	0,23	0,004	■	204153_s_at	MFNG	-0,74	0,008
■	211766_s_at	PNLIPRP2	0,23	0,001	■	212023_s_at	MKI67	-0,74	0,010
■	205863_at	S100A12	0,23	0,009	■	201936_s_at	EIF4G3	-0,74	0,004
■	231600_at	CLEC12B	0,23	0,005	■	238821_at	CSTF2	-0,74	0,008
■	243622_at	LOC145694	0,23	0,009	■	209040_s_at	PSMB8	-0,73	0,001
■	209529_at	PLPP2	0,23	0,008	■	204033_at	TRIP13	-0,73	0,003
■	1564072_at	MYH16	0,23	0,003	■	201202_at	PCNA	-0,73	0,005
■	1567030_at	SH3GL1P2	0,22	0,008	■	212836_at	POLD3	-0,73	0,001
■	1570212_a_at	TTC41P	0,22	0,005	■	213043_s_at	MED24	-0,72	0,008
■	207589_at	ADRA1B	0,22	0,006	■	218640_s_at	PLEKHF2	-0,72	0,002
■	231006_at	SPATA8	0,22	0,006	■	217520_x_at	PDCD6IPP2	-0,72	0,008
■	1552657_a_at	TXNDC2	0,21	0,005	■	202813_at	TARBP1	-0,72	0,006
■	206069_s_at	ACADL	0,21	0,004	■	235917_at	INIP	-0,72	0,004
■	205908_s_at	OMD	0,20	0,005	■	1555141_a_at	SLC9B1	-0,72	0,009
■	242102_at	DIAPH3-AS1	0,20	0,010	■	222410_s_at	SNX6	-0,71	0,002
■	206915_at	NKX2-2	0,20	0,010	■	210125_s_at	BANF1	-0,71	0,005
■	1553775_at	LOC152048	0,19	0,007	■	201896_s_at	PSRC1	-0,71	0,002
■	206871_at	ELANE	0,19	0,009	■	203967_at	CDC6	-0,71	0,006
■	208261_x_at	IFNA10	0,19	0,007	■	218133_s_at	NIF3L1	-0,70	0,005
■	1561345_at	LOC101928009	0,18	0,006	■	217935_s_at	UQCC1	-0,70	0,005
■	227647_at	KCNE3	0,17	0,009	■	218488_at	EIF2B3	-0,70	0,008
					■	211758_x_at	TXNDC9	-0,69	0,000
					■	202911_at	MSH6	-0,69	0,004
					■	204241_at	ACOX3	-0,69	0,003
					■	227336_at	DTX1	-0,69	0,006
					■	219770_at	GTDC1	-0,69	0,005
					■	218770_s_at	TMEM39B	-0,68	0,006
					■	228787_s_at	BCAS4	-0,68	0,009
					■	218838_s_at	TTC31	-0,68	0,010
					■	201673_s_at	GYS1	-0,68	0,009
					■	218173_s_at	NSD3	-0,68	0,008
					■	214482_at	ZBTB25	-0,67	0,007
					■	208896_at	DDX18	-0,67	0,009
					■	209179_s_at	MBOAT7	-0,67	0,006
					■	218421_at	CERK	-0,67	0,009
					■	218365_s_at	DARS2	-0,66	0,007
					■	205060_at	PARG	-0,66	0,010
					■	213073_at	ZFYVE26	-0,66	0,008
					■	225644_at	CCDC117	-0,66	0,006
					■	226042_at	EDC3	-0,66	0,005
					■	235064_s_at	SHLD1	-0,66	0,004
					■	219097_x_at	SMIM7	-0,65	0,007
					■	230411_at	UBE2V2	-0,65	0,010
					■	202107_s_at	MCM2	-0,65	0,004
					■	210304_at	PDE6B	-0,65	0,001

TABLEAU A.8 – Genes differentially expressed in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Suite)

213947_s_at	NUP210	-0,65	0,007
201331_s_at	STAT6	-0,65	0,010
213149_at	DLAT	-0,64	0,007
213489_at	MAPRE2	-0,64	0,001
226583_at	C12orf76	-0,64	0,010
218848_at	THOC6	-0,63	0,007
222683_at	RNF20	-0,63	0,004
213685_at	ELOA-AS1	-0,63	0,008
207559_s_at	ZMYM3	-0,63	0,002
230009_at	FAM118B	-0,62	0,009
205750_at	BPHL	-0,62	0,007
1555568_at	GUSBP2	-0,62	0,005
219408_at	PRMT7	-0,61	0,005
235515_at	SYNE4	-0,61	0,004
200877_at	CCT4	-0,61	0,005
220731_s_at	NECAP2	-0,61	0,009
226060_at	RFT1	-0,60	0,001
223335_at	TMEM69	-0,60	0,003
209705_at	MTF2	-0,60	0,009
238867_at	TMEM182	-0,60	0,008
40472_at	LPCAT4	-0,60	0,006
227374_at	EARS2	-0,60	0,009
225327_at	FAM214A	-0,59	0,001
221505_at	ANP32E	-0,58	0,008
221335_x_at	SMG9	-0,57	0,002
217946_s_at	SAE1	-0,57	0,005
218399_s_at	CDCA4	-0,56	0,010
228398_at	SENP8	-0,56	0,003
228500_at	THAP8	-0,56	0,000
203278_s_at	PHF21A	-0,56	0,003
212801_at	CIT	-0,56	0,004
1553690_at	SGO1	-0,56	0,007
218722_s_at	CCDC51	-0,56	0,002
221686_s_at	RECQL5	-0,55	0,004
225670_at	FAM173B	-0,55	0,004
206445_s_at	PRMT1	-0,55	0,004
204649_at	TROAP	-0,54	0,008
235039_x_at	LIN9	-0,54	0,008
223146_at	WDR33	-0,54	0,003
218427_at	ENTR1	-0,53	0,008
201213_at	PPP1R7	-0,53	0,005
200945_s_at	SEC31A	-0,53	0,005
212757_s_at	CAMK2G	-0,53	0,010
225788_at	RRP36	-0,52	0,010
200009_at	GDI2	-0,52	0,005
215749_s_at	GORASP1	-0,50	0,004

TABLEAU A.8 – Genes differentially expressed in BM FL B cells *versus* LN FL B cells (Suite)

201158_at	NMT1	-0,50	0,008
209093_s_at	GBA	-0,50	0,005
212588_at	PTPRC	-0,49	0,008
201326_at	CCT6A	-0,48	0,007
207071_s_at	ACO1	-0,48	0,008
205851_at	NME6	-0,47	0,009
212507_at	TMEM131	-0,46	0,006
243887_at	MRPL30	-0,46	0,006
210205_at	B3GALT4	-0,46	0,006
203332_s_at	INPP5D	-0,46	0,006
225980_at	ELMSAN1	-0,45	0,009
205702_at	PHTF1	-0,44	0,005
201771_at	SCAMP3	-0,44	0,009
227007_at	TMCO4	-0,44	0,008
209635_at	AP1S1	-0,42	0,006
206495_s_at	HINFP	-0,42	0,009
200990_at	TRIM28	-0,41	0,004
207153_s_at	GLMN	-0,39	0,007
223252_at	HDGFL2	-0,36	0,008
224926_at	EXOC4	-0,35	0,009
223636_at	ZMYND12	-0,34	0,009
218630_at	MKS1	-0,34	0,009
1557341_x_at	PIK3CD-AS2	-0,33	0,005
209432_s_at	CREB3	-0,32	0,006
211970_x_at	ACTG1	-0,28	0,009

TABLEAU A.9 – Genes differentially expressed in BM FL B cell *versus* HD CC, (FDR < 0.01)
 Red line indicates genes upregulated in BM FL B cells (879) and green line genes downregulated in BM FL B cells (1622)

Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR
NR4A2	5,40	4,36E-06	1,84E-04	UHRF1	-6,03	2,60E-12	8,88E-09
CHPT1	5,20	1,36E-06	8,36E-05	RRM2	-5,99	7,03E-11	7,58E-08
EMP3	4,43	1,81E-08	3,65E-06	E2F8	-5,65	1,25E-12	6,41E-09
MIR29B2CHG	4,23	4,63E-09	1,60E-06	P2RY12	-5,53	4,36E-06	1,84E-04
HSPA1B	4,13	3,89E-04	4,27E-03	ZWINT	-5,52	1,68E-09	7,16E-07
RGCC	4,06	6,05E-06	2,26E-04	TYMS	-5,43	9,09E-12	2,66E-08
JUN	3,86	1,44E-08	3,31E-06	AICDA	-5,35	3,11E-10	2,65E-07
CHD2	3,80	3,52E-08	5,95E-06	MYRIP	-5,17	2,81E-10	2,51E-07
PDE4B	3,78	3,15E-05	7,08E-04	FAM30A	-5,16	7,04E-13	5,92E-09
ZNF331	3,77	3,17E-06	1,45E-04	HOPX	-5,15	9,05E-06	2,94E-04
FCHO2	3,69	5,42E-05	1,05E-03	DLGAP5	-5,08	4,97E-13	5,92E-09
CD69	3,65	1,13E-05	3,46E-04	FEZ1	-4,88	2,43E-11	4,83E-08
SARAF	3,61	1,55E-08	3,45E-06	CR2	-4,68	6,19E-07	4,76E-05
NR4A3	3,58	1,98E-05	5,16E-04	CEP55	-4,44	6,23E-10	3,83E-07
MXI1	3,58	8,13E-06	2,73E-04	SLC1A1	-4,44	7,72E-06	2,65E-04
NR1D2	3,57	4,43E-06	1,84E-04	ASPM	-4,43	1,35E-08	3,24E-06
EGR4	3,53	1,57E-04	2,18E-03	MELK	-4,43	1,44E-09	6,31E-07
SLC18B1	3,53	4,18E-05	8,73E-04	SERPINA9	-4,38	4,95E-06	1,98E-04
IFT57	3,47	1,51E-07	1,75E-05	KIF11	-4,37	3,82E-06	1,66E-04
CD55	3,47	5,84E-07	4,60E-05	GINS1	-4,37	7,56E-07	5,50E-05
TENT5C	3,44	1,91E-07	2,02E-05	MND1	-4,34	1,19E-09	5,67E-07
MAFF	3,37	2,04E-05	5,30E-04	PNKD	-4,27	6,81E-10	3,83E-07
RNF11	3,34	6,44E-07	4,90E-05	SMCO4	-4,26	1,10E-05	3,42E-04
SPOCK2	3,18	9,18E-04	7,87E-03	SPC25	-4,25	2,44E-12	8,88E-09
PRXL2C	3,13	1,68E-05	4,56E-04	HMMR	-4,25	7,57E-07	5,50E-05
CCDC50	3,11	1,05E-06	7,07E-05	CAMK2B	-4,23	3,33E-11	5,25E-08
MXD1	3,09	1,10E-07	1,35E-05	TPX2	-4,23	2,63E-10	2,44E-07
TUBA1A	3,05	1,82E-06	1,04E-04	LCK	-4,20	1,41E-05	4,04E-04
BTLA	3,00	8,21E-05	1,37E-03	ANLN	-4,20	1,19E-11	3,04E-08
CASK	2,99	2,72E-05	6,42E-04	CDC20	-4,19	4,56E-11	5,49E-08
ZEB2	2,99	1,18E-03	9,42E-03	RAPH1	-4,18	7,07E-08	1,00E-05
ZBTB21	2,98	2,11E-07	2,14E-05	KLHL29	-4,18	5,43E-08	8,17E-06
AHNAK	2,96	1,25E-03	9,80E-03	TOP2A	-4,14	3,71E-08	6,13E-06
KLHL15	2,96	1,65E-05	4,50E-04	DHRS9	-4,12	1,42E-08	3,30E-06
HBP1	2,87	2,25E-09	9,02E-07	CDK1	-4,11	2,32E-10	2,27E-07
FOXP1	2,84	2,57E-05	6,19E-04	CPM	-4,11	1,84E-07	1,97E-05
HEXIM1	2,83	1,94E-07	2,05E-05	FMNL2	-4,10	1,92E-04	2,52E-03
ELL2	2,81	2,50E-04	3,08E-03	AURKB	-4,09	4,15E-11	5,49E-08
NDRG1	2,80	1,03E-03	8,55E-03	KIF2C	-4,03	1,74E-08	3,65E-06
ZBTB10	2,76	2,87E-06	1,36E-04	FGD6	-3,98	1,04E-04	1,63E-03
TNFRSF10D	2,76	7,36E-06	2,57E-04	PXDN	-3,96	2,52E-04	3,09E-03
DNAJB1	2,76	5,58E-05	1,07E-03	CCNB2	-3,94	4,19E-09	1,50E-06
ETV6	2,70	3,09E-06	1,43E-04	TTK	-3,93	1,13E-05	3,47E-04
CDKN1A	2,67	6,87E-05	1,21E-03	DMXL2	-3,93	5,38E-07	4,35E-05

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	GNA12	2,67	9,95E-06	3,16E-04	■	DTL	-3,91	4,82E-07	4,09E-05
■	IFRD1	2,65	2,09E-04	2,71E-03	■	GSTA4	-3,89	1,78E-08	3,65E-06
■	ZNF394	2,63	3,21E-08	5,47E-06	■	LOXL2	-3,88	3,38E-06	1,52E-04
■	ZDHH14	2,62	1,05E-07	1,32E-05	■	TNFRSF17	-3,88	3,27E-04	3,78E-03
■	SBDSP1	2,58	7,18E-07	5,28E-05	■	SPINK2	-3,87	3,61E-06	1,60E-04
■	CXCR4	2,54	5,63E-07	4,47E-05	■	MAP2	-3,87	1,69E-08	3,63E-06
■	PEG10	2,51	1,70E-04	2,33E-03	■	CDC6	-3,86	2,67E-11	4,83E-08
■	CYTH3	2,50	7,19E-04	6,63E-03	■	SH3RF1	-3,85	5,02E-05	9,90E-04
■	SBF2	2,49	9,98E-07	6,79E-05	■	NCAPG	-3,84	8,72E-10	4,56E-07
■	ZNF165	2,47	7,74E-05	1,32E-03	■	KIF20A	-3,84	2,24E-11	4,83E-08
■	PNMA1	2,47	4,45E-06	1,85E-04	■	DNER	-3,81	7,13E-06	2,52E-04
■	CREM	2,46	2,24E-06	1,17E-04	■	SYTL2	-3,81	4,40E-06	1,84E-04
■	SUB1	2,46	9,14E-06	2,95E-04	■	CENPK	-3,78	2,19E-05	5,60E-04
■	LZTS3	2,45	1,27E-05	3,74E-04	■	GJC1	-3,77	1,45E-09	6,31E-07
■	BCL2	2,44	1,49E-06	8,95E-05	■	KLF4	-3,76	3,89E-04	4,27E-03
■	DOP1B	2,44	3,75E-04	4,16E-03	■	CDT1	-3,76	3,41E-10	2,72E-07
■	ZFP36L2	2,40	2,22E-05	5,64E-04	■	ZMIZ1	-3,74	2,22E-04	2,83E-03
■	JDP2	2,39	2,02E-05	5,24E-04	■	MKI67	-3,66	8,67E-13	5,92E-09
■	ZFAND2A	2,38	8,27E-06	2,75E-04	■	BUB1	-3,64	7,21E-08	1,01E-05
■	BTG1	2,35	6,58E-05	1,17E-03	■	PRR11	-3,64	5,88E-05	1,11E-03
■	NBEA	2,34	1,33E-06	8,26E-05	■	BCAR3	-3,62	1,01E-08	2,67E-06
■	ZXDB	2,32	1,57E-05	4,35E-04	■	FANCI	-3,61	5,71E-10	3,83E-07
■	JMJD6	2,30	1,06E-04	1,65E-03	■	KIF18B	-3,61	1,98E-09	8,26E-07
■	BPGM	2,30	2,58E-06	1,26E-04	■	IGKV1D-13	-3,57	4,87E-07	4,10E-05
■	DEDD2	2,30	2,28E-05	5,72E-04	■	BUB1B	-3,57	5,53E-06	2,13E-04
■	SELENOM	2,29	1,23E-04	1,85E-03	■	PTPRS	-3,56	3,05E-09	1,18E-06
■	MIR101-1	2,29	2,97E-05	6,85E-04	■	BPNT1	-3,56	1,38E-04	2,01E-03
■	SLC38A2	2,29	2,49E-06	1,23E-04	■	CAMK1	-3,55	1,26E-08	3,16E-06
■	AUTS2	2,27	4,66E-05	9,43E-04	■	FAT3	-3,55	2,12E-05	5,46E-04
■	PIGA	2,27	1,10E-03	8,93E-03	■	CDC45	-3,54	2,83E-11	4,83E-08
■	HOTAIRM1	2,26	1,15E-06	7,49E-05	■	SCML1	-3,51	8,61E-08	1,16E-05
■	CAPN3	2,26	2,23E-04	2,83E-03	■	GIN52	-3,50	1,04E-09	5,05E-07
■	SGCE	2,26	1,86E-05	4,93E-04	■	ASB13	-3,49	5,52E-05	1,06E-03
■	RPGR	2,26	4,87E-05	9,72E-04	■	FAM72C	-3,47	1,71E-07	1,91E-05
■	CARMIL1	2,25	4,76E-04	4,90E-03	■	NUF2	-3,47	7,23E-08	1,01E-05
■	NUAK2	2,24	7,94E-05	1,34E-03	■	CENPA	-3,40	2,16E-09	8,83E-07
■	MIR22HG	2,23	6,73E-05	1,19E-03	■	HJURP	-3,40	5,88E-10	3,83E-07
■	HEBP2	2,22	9,40E-06	3,01E-04	■	OIP5	-3,39	1,95E-07	2,05E-05
■	MGST3	2,22	1,50E-07	1,74E-05	■	ABCA6	-3,38	1,55E-05	4,33E-04
■	TIPARP	2,22	8,20E-05	1,37E-03	■	KIF4A	-3,38	8,91E-10	4,56E-07
■	PGGHG	2,20	1,61E-05	4,44E-04	■	KIF23	-3,35	4,91E-08	7,61E-06
■	ISCA1	2,20	5,29E-06	2,08E-04	■	SHISA8	-3,35	6,68E-07	5,05E-05
■	UTRN	2,19	1,23E-06	7,89E-05	■	PANK1	-3,29	6,35E-09	1,86E-06
■	CHML	2,19	3,53E-04	3,97E-03	■	PIEZO1	-3,29	5,06E-06	2,00E-04
■	ZNF256	2,19	3,18E-07	2,99E-05	■	MCM4	-3,27	1,05E-07	1,32E-05
■	CRTC3	2,18	4,24E-04	4,53E-03	■	BRCA1	-3,26	8,01E-06	2,70E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

ARID5B	2,18	1,54E-05	4,30E-04	POLE2	-3,25	5,27E-09	1,69E-06
ERMN	2,18	2,67E-05	6,33E-04	KIF14	-3,24	9,55E-05	1,54E-03
AFDN	2,17	9,44E-06	3,01E-04	UBE2T	-3,24	4,73E-06	1,93E-04
CARNS1	2,16	3,28E-04	3,78E-03	TUBB	-3,24	8,50E-08	1,15E-05
ZMYND11	2,16	5,83E-04	5,66E-03	HLA-DPB2	-3,23	1,71E-07	1,91E-05
SKP1	2,15	8,13E-07	5,86E-05	LGMN	-3,22	4,87E-09	1,63E-06
PIK3IP1	2,13	7,11E-05	1,24E-03	CCNB1	-3,21	3,57E-06	1,59E-04
IL6	2,13	1,07E-03	8,76E-03	MGC70870	-3,20	8,89E-05	1,46E-03
CASZ1	2,12	1,63E-05	4,47E-04	TUBB2B	-3,19	8,95E-08	1,19E-05
IDS	2,12	2,68E-04	3,24E-03	IFI30	-3,18	8,85E-09	2,42E-06
FOSB	2,11	4,14E-04	4,46E-03	NCAPH	-3,16	1,76E-08	3,65E-06
RYK	2,10	5,02E-07	4,18E-05	KLHL6	-3,16	2,64E-05	6,30E-04
TMX4	2,08	1,85E-06	1,05E-04	PBK	-3,15	6,36E-08	9,30E-06
MAST4	2,08	8,86E-06	2,89E-04	ACY3	-3,15	3,30E-07	3,09E-05
PIM2	2,08	2,90E-07	2,77E-05	NEK2	-3,14	5,38E-08	8,16E-06
CCSAP	2,07	2,18E-06	1,15E-04	CDCA5	-3,14	9,47E-10	4,73E-07
PPP1R15A	2,06	1,81E-05	4,80E-04	CTTN	-3,13	6,80E-09	1,96E-06
IER5	2,06	5,09E-06	2,01E-04	ASB2	-3,12	1,21E-05	3,58E-04
ETNK1	2,06	5,41E-06	2,09E-04	UBE2C	-3,11	3,74E-10	2,82E-07
EXOC8	2,06	3,57E-07	3,29E-05	SEMA4A	-3,09	3,33E-07	3,10E-05
ITM2B	2,05	1,82E-08	3,65E-06	CDCA3	-3,08	3,88E-11	5,49E-08
CHD1	2,05	5,92E-05	1,11E-03	SLC16A2	-3,08	3,08E-06	1,43E-04
PLP2	2,05	8,00E-04	7,14E-03	ENO2	-3,07	2,01E-05	5,23E-04
SBDS	2,05	9,99E-07	6,79E-05	GPHN	-3,06	4,64E-04	4,82E-03
BACH1	2,05	2,05E-06	1,09E-04	ECT2	-3,06	9,66E-07	6,64E-05
ZNF329	2,04	1,15E-05	3,49E-04	SMPDL3A	-3,06	1,20E-04	1,81E-03
SDE2	2,03	2,72E-07	2,65E-05	MAD2L1	-3,05	1,11E-07	1,35E-05
EIF2AK3	2,03	2,08E-06	1,10E-04	CPNE5	-3,04	9,53E-05	1,54E-03
SERTAD1	2,02	1,10E-04	1,70E-03	CLIC5	-3,04	1,01E-05	3,19E-04
GSDME	2,02	8,39E-04	7,39E-03	BRIP1	-3,04	5,80E-04	5,64E-03
CYCS	2,02	1,15E-05	3,48E-04	KIF15	-3,03	4,37E-05	9,03E-04
ATXN1L	2,00	9,11E-08	1,20E-05	EBI3	-3,03	6,82E-08	9,84E-06
LETM2	2,00	8,50E-04	7,45E-03	SCARB1	-3,02	1,56E-05	4,33E-04
IRF2BPL	2,00	1,07E-04	1,67E-03	ZNF718	-3,02	4,32E-04	4,57E-03
SLC43A2	1,99	4,79E-05	9,63E-04	CH25H	-3,00	5,66E-05	1,08E-03
DYNLT3	1,97	6,79E-06	2,44E-04	HIST1H2AE	-3,00	2,57E-05	6,19E-04
DNAJA1	1,97	8,35E-06	2,77E-04	E2F7	-3,00	3,70E-05	7,97E-04
FZD7	1,95	1,18E-03	9,42E-03	DEPDC1B	-2,99	5,51E-09	1,71E-06
PRNP	1,95	4,87E-06	1,96E-04	ADGRG5	-2,99	5,14E-07	4,24E-05
SLC25A30	1,95	3,42E-04	3,89E-03	PSAT1	-2,99	3,62E-05	7,84E-04
LPGAT1	1,95	1,15E-04	1,75E-03	BORCS8-MEF2B	-2,95	6,31E-04	6,00E-03
COX20	1,95	5,51E-08	8,17E-06	GBGT1	-2,94	6,54E-08	9,49E-06
PRDM4	1,94	1,16E-04	1,76E-03	RAB33A	-2,92	1,82E-04	2,45E-03
TTC32	1,94	6,70E-07	5,05E-05	GDPD5	-2,91	6,40E-06	2,34E-04
FLJ46875	1,94	4,93E-05	9,78E-04	NUSAP1	-2,91	8,85E-06	2,89E-04
DNAJB9	1,93	3,08E-04	3,61E-03	TNFSF11	-2,90	5,13E-04	5,16E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

B3GNT7	1,93	3,86E-05	8,25E-04	WDR76	-2,90	2,47E-06	1,23E-04
COQ10B	1,92	1,75E-07	1,93E-05	CD27	-2,90	4,29E-04	4,55E-03
FBRSL1	1,91	3,97E-06	1,72E-04	LAPTM4B	-2,90	3,83E-04	4,22E-03
GTF2B	1,91	1,59E-06	9,33E-05	GMDS	-2,87	1,95E-04	2,56E-03
PPP1R2	1,91	4,59E-06	1,88E-04	DPY19L2	-2,87	2,12E-04	2,74E-03
SIAH1	1,90	5,35E-07	4,35E-05	GALNT14	-2,87	1,88E-04	2,49E-03
EIF2AK3-DT	1,90	1,75E-04	2,37E-03	CDC7	-2,86	8,03E-06	2,71E-04
FRS2	1,90	1,18E-05	3,51E-04	SPATA13	-2,86	4,05E-05	8,54E-04
ZNF836	1,90	1,04E-03	8,58E-03	DEF8	-2,85	2,10E-04	2,73E-03
SEMA4B	1,90	9,44E-04	8,01E-03	SMC2	-2,85	2,64E-07	2,60E-05
RLIM	1,89	3,95E-05	8,36E-04	PRKCH	-2,84	2,53E-06	1,25E-04
SETD1B	1,88	1,13E-06	7,47E-05	FANCA	-2,84	8,88E-09	2,42E-06
NUDT4	1,88	3,09E-04	3,62E-03	CD38	-2,84	1,66E-04	2,28E-03
SPATA20	1,88	5,99E-05	1,12E-03	RAD51AP1	-2,83	1,81E-04	2,43E-03
H3F3B	1,88	1,24E-07	1,49E-05	TRIP13	-2,82	4,12E-09	1,50E-06
RB1CC1	1,87	4,77E-07	4,07E-05	MSH2	-2,81	7,33E-04	6,70E-03
ZNF814	1,85	4,09E-06	1,76E-04	DCAF12	-2,81	6,95E-06	2,49E-04
IL10RB	1,84	1,13E-03	9,14E-03	CDKN3	-2,80	6,00E-05	1,12E-03
ATG5	1,84	7,41E-04	6,75E-03	GBP1	-2,79	2,75E-08	5,03E-06
BTG2	1,83	3,61E-05	7,84E-04	TERF2	-2,78	1,40E-04	2,03E-03
NMT2	1,82	1,11E-04	1,71E-03	SGO2	-2,78	8,15E-05	1,37E-03
SNHG21	1,82	2,82E-08	5,06E-06	NCAPG2	-2,77	1,57E-08	3,45E-06
MTMR6	1,82	3,04E-06	1,43E-04	PDE8B	-2,76	4,80E-05	9,63E-04
PPP1R15B	1,81	2,32E-05	5,78E-04	MZB1	-2,76	5,00E-05	9,89E-04
DPH3	1,80	4,57E-06	1,88E-04	CENPE	-2,74	3,30E-05	7,36E-04
MEX3C	1,80	2,92E-08	5,16E-06	FGFR1	-2,73	1,24E-07	1,49E-05
IL6ST	1,79	6,86E-04	6,40E-03	MET	-2,72	9,16E-06	2,96E-04
TAGAP	1,79	6,19E-05	1,14E-03	ITK	-2,71	4,44E-05	9,12E-04
EML4	1,77	5,62E-04	5,51E-03	POLQ	-2,71	2,04E-10	2,09E-07
RBM3	1,77	3,36E-05	7,45E-04	CDK5R1	-2,71	3,84E-04	4,22E-03
EIF5	1,77	5,52E-05	1,06E-03	ESPL1	-2,71	2,53E-09	9,95E-07
DCTD	1,76	1,41E-05	4,03E-04	SPRED2	-2,71	5,38E-04	5,33E-03
CEBPG	1,76	1,90E-06	1,06E-04	CMPK2	-2,70	3,06E-04	3,60E-03
CCPG1	1,76	6,89E-06	2,46E-04	DZIP3	-2,69	3,81E-04	4,20E-03
SREK1	1,75	7,60E-06	2,62E-04	TEX9	-2,69	4,41E-04	4,64E-03
FAM53C	1,75	1,23E-04	1,85E-03	ASF1B	-2,68	5,07E-11	5,76E-08
ETV3	1,74	5,80E-07	4,59E-05	BMS1P20	-2,68	2,74E-06	1,33E-04
ZNF14	1,73	1,82E-07	1,97E-05	SUSD3	-2,67	1,22E-04	1,83E-03
CDKN1B	1,73	6,56E-04	6,18E-03	ESR1	-2,64	1,69E-04	2,31E-03
CALM1	1,72	3,42E-05	7,52E-04	ALDH2	-2,63	1,17E-03	9,36E-03
TSC22D3	1,71	1,14E-05	3,47E-04	PDIA4	-2,63	1,95E-06	1,08E-04
ZFP36	1,71	1,12E-05	3,45E-04	S1PR2	-2,63	2,45E-05	6,01E-04
RNF10	1,71	5,98E-06	2,24E-04	BIRC5	-2,63	6,36E-09	1,86E-06
SP4	1,71	8,39E-08	1,15E-05	FOXM1	-2,62	6,93E-10	3,83E-07
DLX2	1,70	8,23E-04	7,29E-03	GATM	-2,62	3,94E-05	8,36E-04
TAPT1	1,70	1,14E-04	1,74E-03	RLN2	-2,62	9,10E-07	6,34E-05

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TADA2B	1,70	6,08E-06	2,26E-04	TDRKH	-2,61	3,12E-04	3,65E-03
ULK1	1,69	4,13E-06	1,77E-04	SERP2	-2,61	4,06E-07	3,64E-05
DOCK10	1,68	3,28E-04	3,78E-03	SAC3D1	-2,60	2,15E-04	2,77E-03
TSPYL1	1,68	8,31E-06	2,76E-04	CADPS	-2,60	4,05E-08	6,63E-06
FBXO33	1,67	1,74E-05	4,67E-04	SLC43A3	-2,59	3,67E-07	3,37E-05
KDM7A	1,67	2,40E-06	1,22E-04	RACGAP1	-2,58	1,38E-04	2,01E-03
GNPTAB	1,66	3,68E-06	1,62E-04	FCRL3	-2,57	6,22E-07	4,77E-05
UBL3	1,65	1,30E-06	8,14E-05	BIK	-2,56	4,89E-04	5,01E-03
CHMP1B	1,65	9,21E-06	2,96E-04	HIST1H2AM	-2,56	2,77E-06	1,33E-04
CBX7	1,65	5,61E-04	5,51E-03	CCDC28B	-2,56	2,70E-08	4,98E-06
RNF138	1,64	8,12E-04	7,22E-03	OGG1	-2,56	3,11E-06	1,44E-04
FBXO3	1,64	6,88E-05	1,21E-03	IQGAP3	-2,56	6,94E-10	3,83E-07
FAM222A	1,64	4,24E-04	4,53E-03	HIST1H2BG	-2,53	8,68E-06	2,85E-04
ITCH	1,63	9,04E-07	6,33E-05	TK1	-2,53	7,12E-10	3,83E-07
ALG13	1,63	4,94E-06	1,98E-04	NDN	-2,52	5,42E-04	5,36E-03
HIC2	1,63	5,09E-06	2,01E-04	SNORD3B-1	-2,52	5,76E-04	5,61E-03
CYLD	1,62	1,02E-06	6,94E-05	SLC43A1	-2,51	4,85E-07	4,10E-05
FAM199X	1,62	8,24E-04	7,30E-03	PALD1	-2,51	4,98E-04	5,07E-03
CCNT1	1,62	1,12E-06	7,41E-05	GBA3	-2,51	2,99E-05	6,89E-04
SETBP1	1,61	8,55E-06	2,82E-04	NEIL3	-2,50	9,01E-07	6,33E-05
NDFIP1	1,61	3,14E-05	7,07E-04	CCDC167	-2,50	1,33E-05	3,86E-04
DYRK2	1,61	5,60E-07	4,47E-05	HIP1	-2,50	7,71E-04	6,95E-03
RNF139	1,60	1,29E-06	8,11E-05	TCEAL9	-2,49	9,53E-04	8,05E-03
SNX18	1,59	1,03E-03	8,56E-03	FAM184A	-2,49	1,39E-08	3,28E-06
FXYD5	1,59	1,23E-04	1,85E-03	RMI2	-2,49	3,04E-04	3,58E-03
ZNF10	1,59	2,00E-07	2,09E-05	SLCO4A1	-2,49	7,04E-04	6,51E-03
CREBRF	1,58	6,40E-05	1,16E-03	MCM3	-2,48	4,59E-07	3,93E-05
BAG3	1,58	4,64E-04	4,82E-03	TCF19	-2,48	7,33E-06	2,57E-04
EIF1AX	1,58	1,22E-03	9,60E-03	NANS	-2,47	1,81E-04	2,43E-03
ZBTB24	1,58	2,60E-04	3,17E-03	DOK3	-2,47	1,59E-04	2,21E-03
FBXO32	1,58	6,70E-04	6,27E-03	FNDC1	-2,46	1,02E-04	1,62E-03
HNRNPU	1,58	8,31E-04	7,34E-03	ABCA11P	-2,45	4,39E-05	9,05E-04
SERTAD2	1,58	4,32E-07	3,78E-05	SPATS2	-2,45	1,05E-05	3,28E-04
HEXB	1,57	1,26E-04	1,88E-03	B3GALNT1	-2,45	6,04E-04	5,80E-03
TMF1	1,57	3,84E-05	8,23E-04	QPCT	-2,45	1,86E-04	2,47E-03
SOD2	1,57	2,44E-06	1,23E-04	TUSC1	-2,44	1,50E-05	4,22E-04
ZNF529	1,57	5,61E-07	4,47E-05	AURKA	-2,44	1,00E-04	1,60E-03
ZNF776	1,57	4,50E-07	3,87E-05	CENPW	-2,44	3,91E-04	4,28E-03
JUNB	1,57	4,30E-06	1,83E-04	ITGAL	-2,43	2,30E-05	5,76E-04
SECISBP2L	1,57	1,70E-05	4,58E-04	HASPIN	-2,43	2,99E-08	5,19E-06
ZDHHC23	1,56	5,42E-05	1,05E-03	STXBP6	-2,43	2,48E-04	3,06E-03
SERINC1	1,56	1,11E-06	7,36E-05	PUS10	-2,42	7,57E-09	2,12E-06
RAPGEF2	1,56	1,26E-03	9,82E-03	PRDX3	-2,42	1,38E-07	1,63E-05
NACA	1,55	1,51E-06	9,03E-05	EEF1AKNMT	-2,42	2,60E-05	6,23E-04
MAP3K9	1,55	1,17E-05	3,51E-04	CCDC18	-2,41	5,06E-04	5,12E-03
CDKN2AIP	1,55	2,10E-05	5,41E-04	GIMAP2	-2,41	7,52E-04	6,83E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	USP42	1,55	1,69E-05	4,58E-04	■	LHFPL6	-2,41	8,70E-06	2,85E-04
■	CIR1	1,54	3,66E-05	7,90E-04	■	CSF2RB	-2,40	8,73E-04	7,58E-03
■	RPS6KB1	1,54	2,84E-05	6,61E-04	■	ELL3	-2,39	1,11E-03	8,97E-03
■	TGFBI	1,54	8,39E-04	7,39E-03	■	CD40	-2,39	4,90E-05	9,75E-04
■	WHAMM	1,54	4,35E-06	1,84E-04	■	MCM2	-2,39	3,45E-10	2,72E-07
■	BAG1	1,54	2,06E-05	5,32E-04	■	WASIR2	-2,39	3,35E-05	7,44E-04
■	PRSS16	1,53	4,41E-06	1,84E-04	■	MYBL2	-2,38	9,75E-06	3,10E-04
■	CPEB2	1,53	2,17E-04	2,78E-03	■	ERI2	-2,38	1,54E-07	1,77E-05
■	IKZF5	1,53	5,71E-06	2,17E-04	■	TCEAL8	-2,37	1,95E-05	5,11E-04
■	ARHGAP5	1,53	7,29E-04	6,69E-03	■	EXO1	-2,37	3,61E-06	1,60E-04
■	CSNK1G3	1,53	4,86E-05	9,72E-04	■	ANGPTL6	-2,37	2,42E-05	5,97E-04
■	SAMD8	1,53	1,28E-05	3,76E-04	■	DNMT1	-2,37	1,10E-06	7,36E-05
■	KIAA0895	1,53	9,50E-04	8,04E-03	■	ARMH1	-2,35	5,56E-09	1,71E-06
■	RIT1	1,53	8,29E-04	7,33E-03	■	TLR10	-2,35	2,33E-06	1,20E-04
■	PNPLA8	1,53	1,97E-05	5,15E-04	■	TRAC	-2,34	3,65E-06	1,61E-04
■	REM2	1,52	1,50E-04	2,12E-03	■	ZFAND4	-2,33	3,22E-04	3,74E-03
■	ADNP2	1,52	9,89E-05	1,58E-03	■	ACPP	-2,33	4,26E-07	3,75E-05
■	RSRP1	1,52	3,87E-07	3,49E-05	■	NCAPD2	-2,33	1,75E-05	4,69E-04
■	ZNF92	1,51	2,41E-08	4,62E-06	■	EPHA4	-2,33	7,04E-08	1,00E-05
■	RHBDD2	1,51	3,70E-08	6,13E-06	■	HMCES	-2,33	8,84E-07	6,26E-05
■	MTCP1	1,51	2,28E-04	2,88E-03	■	DSCC1	-2,32	1,58E-08	3,45E-06
■	ASTE1	1,50	4,87E-06	1,96E-04	■	HIST1H4B	-2,32	4,57E-09	1,60E-06
■	RIPOR1	1,50	5,34E-04	5,30E-03	■	CDCA8	-2,32	6,48E-10	3,83E-07
■	STK35	1,49	6,98E-04	6,48E-03	■	HMH1	-2,31	2,03E-07	2,09E-05
■	MIA3	1,49	5,85E-05	1,10E-03	■	VNN2	-2,31	1,50E-04	2,12E-03
■	SAT1	1,49	3,47E-06	1,56E-04	■	LTA	-2,31	4,97E-07	4,17E-05
■	SNIP1	1,48	7,83E-06	2,67E-04	■	DIAPH3	-2,31	5,90E-09	1,77E-06
■	USP27X	1,48	1,35E-04	1,98E-03	■	FHOD3	-2,31	5,35E-06	2,08E-04
■	TSPAN14	1,48	7,79E-04	6,99E-03	■	CDCA7	-2,30	5,45E-05	1,05E-03
■	LSMEM1	1,48	9,34E-04	7,96E-03	■	SLC16A6	-2,30	2,83E-07	2,71E-05
■	OSER1	1,48	1,83E-04	2,45E-03	■	TUBG1	-2,30	2,66E-07	2,60E-05
■	ISCU	1,48	4,16E-07	3,69E-05	■	PTPRN2	-2,30	9,49E-04	8,04E-03
■	ZNF12	1,48	2,68E-06	1,30E-04	■	PKM	-2,29	6,55E-06	2,38E-04
■	ZNF551	1,47	1,54E-05	4,30E-04	■	ACOT7	-2,29	1,76E-08	3,65E-06
■	L3MBTL3	1,47	1,12E-03	9,08E-03	■	RMI1	-2,28	2,22E-05	5,64E-04
■	KIF13B	1,47	5,25E-04	5,25E-03	■	HELLS	-2,28	3,01E-06	1,42E-04
■	USP38	1,46	1,55E-05	4,33E-04	■	DBNDD1	-2,27	9,57E-09	2,58E-06
■	AFF4	1,46	1,60E-06	9,38E-05	■	SKAP1	-2,27	2,37E-05	5,89E-04
■	PALM2-AKAP2	1,46	2,70E-05	6,40E-04	■	CFAP58	-2,27	4,40E-11	5,49E-08
■	ENY2	1,46	2,22E-04	2,82E-03	■	PAICS	-2,27	1,09E-08	2,83E-06
■	TRAF6	1,46	2,11E-05	5,43E-04	■	SKA1	-2,27	3,86E-10	2,82E-07
■	ATP2B1	1,45	4,73E-05	9,55E-04	■	FEN1	-2,27	2,47E-07	2,45E-05
■	PAIP1	1,45	6,00E-05	1,12E-03	■	LPP	-2,26	5,53E-05	1,06E-03
■	TMEM67	1,45	7,16E-04	6,61E-03	■	MCM10	-2,26	9,65E-07	6,64E-05
■	CPQ	1,44	8,30E-05	1,38E-03	■	MYO1E	-2,25	4,53E-08	7,25E-06
■	KPNA4	1,44	1,70E-05	4,58E-04	■	HIST1H2AL	-2,25	6,11E-05	1,13E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

FAM209A	1,44	2,92E-06	1,38E-04	E2F2	-2,24	5,86E-07	4,60E-05
MAFK	1,44	2,80E-08	5,06E-06	RNASEH2A	-2,24	9,28E-05	1,51E-03
ZNF274	1,44	2,90E-05	6,72E-04	LXN	-2,23	5,01E-04	5,09E-03
RNF19A	1,44	2,74E-05	6,45E-04	PDE9A	-2,23	1,37E-08	3,26E-06
PDP1	1,44	2,02E-04	2,64E-03	TROAP	-2,22	5,16E-09	1,68E-06
USP30	1,43	1,36E-04	1,98E-03	CENPH	-2,22	3,17E-05	7,11E-04
TSPYL2	1,43	1,53E-04	2,16E-03	RSAD2	-2,21	5,35E-04	5,31E-03
HECA	1,43	1,99E-04	2,61E-03	FBXO16	-2,21	1,31E-09	6,07E-07
LITAF	1,43	3,09E-05	7,05E-04	STAP1	-2,20	6,53E-04	6,15E-03
NCK2	1,43	4,65E-04	4,83E-03	CETN3	-2,20	4,43E-06	1,84E-04
GUCD1	1,43	1,56E-04	2,18E-03	RPRD1B	-2,20	1,99E-06	1,09E-04
CSRN1	1,42	1,25E-03	9,79E-03	ACOT13	-2,20	7,97E-05	1,34E-03
CRIP1	1,42	3,13E-05	7,07E-04	BTN1A1	-2,20	1,34E-09	6,07E-07
CDS2	1,42	8,79E-06	2,88E-04	ELP4	-2,19	5,40E-04	5,35E-03
KIAA1147	1,41	1,70E-07	1,91E-05	ACTL6A	-2,19	6,58E-05	1,17E-03
IRF1	1,41	6,67E-06	2,42E-04	ANKLE1	-2,19	9,79E-08	1,27E-05
AKT3	1,40	1,18E-04	1,78E-03	CD58	-2,18	1,18E-05	3,51E-04
NXF1	1,40	1,89E-04	2,49E-03	NDC1	-2,18	8,37E-07	6,01E-05
ZNF844	1,40	1,05E-04	1,64E-03	CDC25A	-2,18	7,05E-09	2,01E-06
UBE2Q2L	1,40	4,53E-04	4,73E-03	GLRX	-2,18	3,61E-06	1,60E-04
TARDBP	1,39	1,54E-05	4,31E-04	HMGA1	-2,17	1,82E-07	1,97E-05
DGKE	1,39	1,65E-05	4,50E-04	NPTX2	-2,17	6,64E-05	1,18E-03
FAM226B	1,39	8,74E-05	1,44E-03	TMEM14A	-2,16	9,11E-06	2,95E-04
NRBP2	1,38	3,02E-05	6,94E-04	IDH2	-2,16	3,30E-06	1,50E-04
ERN1	1,38	1,21E-04	1,82E-03	PLK4	-2,15	1,48E-06	8,92E-05
SFXN3	1,38	1,63E-05	4,47E-04	LCP1	-2,15	2,23E-07	2,24E-05
TNFRSF10B	1,37	4,07E-05	8,57E-04	CENPU	-2,15	2,64E-04	3,21E-03
RAB11FIP2	1,37	5,35E-06	2,08E-04	SHROOM3	-2,15	1,25E-06	7,90E-05
DDX5	1,37	3,56E-05	7,76E-04	KNOP1	-2,14	1,80E-06	1,03E-04
CYTIP	1,37	1,47E-04	2,09E-03	STIL	-2,14	1,85E-06	1,05E-04
BLK	1,37	4,83E-04	4,96E-03	MYB	-2,14	4,04E-06	1,74E-04
RNF135	1,37	1,87E-04	2,49E-03	RAP2A	-2,13	4,07E-07	3,64E-05
KLF6	1,36	9,79E-05	1,57E-03	PIP4K2A	-2,13	1,13E-05	3,45E-04
HSPA13	1,36	1,28E-05	3,76E-04	TFDP1	-2,12	4,93E-05	9,78E-04
DYNLL2	1,36	2,48E-04	3,06E-03	IGHD	-2,12	3,22E-04	3,74E-03
ZCCHC2	1,36	1,64E-05	4,49E-04	MARCKSL1	-2,12	2,35E-04	2,94E-03
CCDC93	1,36	3,14E-05	7,07E-04	ZC3HAV1L	-2,12	9,06E-04	7,79E-03
KIAA0232	1,36	2,03E-08	4,00E-06	SENP8	-2,11	1,25E-07	1,49E-05
SMURF1	1,35	1,02E-03	8,49E-03	LPXN	-2,11	2,94E-05	6,80E-04
DCAF4L1	1,35	2,07E-06	1,10E-04	ASPH	-2,10	2,19E-06	1,15E-04
TMED5	1,35	1,10E-07	1,35E-05	BID	-2,10	3,32E-06	1,50E-04
AP1S3	1,35	5,42E-05	1,05E-03	CDCA4	-2,10	4,45E-08	7,18E-06
DUSP3	1,35	1,07E-03	8,78E-03	FAM50B	-2,10	5,50E-10	3,83E-07
PHF1	1,35	8,81E-05	1,44E-03	CBX5	-2,10	1,07E-05	3,32E-04
YPEL5	1,34	1,27E-04	1,89E-03	MAP3K7CL	-2,10	6,59E-04	6,19E-03
WDR47	1,34	8,94E-05	1,46E-03	UNG	-2,09	1,98E-06	1,09E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	CIB1	1,34	3,34E-04	3,84E-03	■	MEST	-2,09	1,35E-04	1,97E-03
■	YPEL3	1,34	8,95E-05	1,46E-03	■	IDE	-2,08	5,02E-05	9,90E-04
■	ABHD13	1,34	1,94E-05	5,10E-04	■	GART	-2,08	6,13E-04	5,87E-03
■	FOXO4	1,34	1,97E-04	2,58E-03	■	RAD54L	-2,08	5,10E-09	1,68E-06
■	CFAP36	1,33	3,96E-05	8,38E-04	■	ZNF415	-2,07	5,48E-05	1,05E-03
■	CHMP7	1,33	1,18E-06	7,65E-05	■	RAD54B	-2,07	1,56E-04	2,18E-03
■	ZNF432	1,33	3,79E-06	1,65E-04	■	ARPC5	-2,07	3,22E-04	3,74E-03
■	ATG12	1,33	4,24E-07	3,74E-05	■	BICDL1	-2,07	9,29E-05	1,51E-03
■	CWC25	1,33	5,06E-04	5,12E-03	■	ASRGL1	-2,06	2,80E-06	1,34E-04
■	AAK1	1,32	2,86E-05	6,64E-04	■	SPAG5	-2,06	1,90E-06	1,06E-04
■	TFE3	1,32	6,83E-04	6,38E-03	■	LMNB1	-2,06	1,47E-06	8,89E-05
■	HERPUD2	1,32	4,37E-05	9,03E-04	■	KBTBD11	-2,06	5,31E-04	5,28E-03
■	NFE2L2	1,32	7,28E-05	1,26E-03	■	TIAM1	-2,05	3,30E-04	3,80E-03
■	CDC42SE1	1,32	4,32E-06	1,83E-04	■	CENPN	-2,05	9,21E-06	2,96E-04
■	ZNF669	1,32	9,49E-07	6,57E-05	■	NUP37	-2,04	1,37E-04	2,00E-03
■	STMN3	1,32	1,19E-03	9,43E-03	■	MYCBP	-2,04	1,40E-04	2,03E-03
■	UBXN7	1,31	8,75E-05	1,44E-03	■	TLR9	-2,03	4,68E-09	1,60E-06
■	YOD1	1,31	1,06E-03	8,70E-03	■	ARRDC4	-2,03	2,27E-04	2,87E-03
■	PRKCE	1,31	3,56E-06	1,59E-04	■	MCRIP2	-2,03	1,62E-06	9,47E-05
■	FASTKD5	1,31	1,52E-05	4,26E-04	■	GSTP1	-2,02	2,15E-04	2,76E-03
■	POLK	1,30	7,55E-06	2,61E-04	■	LAT2	-2,02	6,14E-04	5,88E-03
■	EIF1AD	1,30	4,12E-05	8,64E-04	■	NINJ2	-2,01	6,74E-06	2,43E-04
■	ARL8A	1,30	5,69E-06	2,17E-04	■	MGAT4A	-2,01	8,50E-04	7,45E-03
■	ZNF304	1,30	8,59E-05	1,42E-03	■	CHAC2	-2,01	8,20E-05	1,37E-03
■	URM1	1,30	4,99E-07	4,17E-05	■	MGLL	-2,01	1,96E-04	2,58E-03
■	RNMT	1,30	2,80E-04	3,35E-03	■	SAMD4A	-2,01	1,06E-03	8,75E-03
■	ZNF350	1,30	2,23E-05	5,64E-04	■	TMEM177	-2,00	8,80E-08	1,18E-05
■	XPR1	1,29	2,39E-04	2,98E-03	■	RANBP1	-1,98	5,17E-07	4,25E-05
■	TNFRSF10A	1,29	5,93E-04	5,73E-03	■	MRPS31	-1,98	9,00E-04	7,75E-03
■	JMJD1C	1,29	8,32E-04	7,34E-03	■	DNA2	-1,98	8,80E-04	7,62E-03
■	ZNF587B	1,29	9,88E-05	1,58E-03	■	TJP1	-1,98	5,38E-04	5,33E-03
■	KLHL2	1,29	2,15E-04	2,76E-03	■	IGLL1	-1,98	6,30E-05	1,15E-03
■	ARMCX3	1,29	1,27E-03	9,90E-03	■	GTSE1	-1,98	5,43E-07	4,37E-05
■	RBM38	1,28	6,38E-04	6,05E-03	■	HIST1H3F	-1,97	6,06E-07	4,71E-05
■	CEP95	1,28	1,23E-03	9,69E-03	■	ARMT1	-1,97	3,37E-04	3,85E-03
■	CAMK2D	1,28	2,28E-04	2,88E-03	■	PTPN6	-1,96	3,58E-04	4,02E-03
■	PPP2R5E	1,28	7,15E-05	1,25E-03	■	GPAT2	-1,96	2,82E-06	1,34E-04
■	PCF11	1,28	2,12E-04	2,74E-03	■	ROGDI	-1,96	1,79E-05	4,78E-04
■	MIER3	1,28	3,10E-04	3,62E-03	■	IL6R	-1,95	1,32E-06	8,26E-05
■	CYP20A1	1,27	2,75E-05	6,46E-04	■	CCDC88A	-1,95	1,88E-04	2,49E-03
■	ZNF136	1,27	6,04E-05	1,12E-03	■	LYL1	-1,95	1,02E-08	2,67E-06
■	KANSL2	1,27	5,73E-06	2,18E-04	■	RUVBL1	-1,95	1,01E-03	8,43E-03
■	MAP3K3	1,26	4,41E-07	3,84E-05	■	GRAMD2B	-1,95	3,91E-04	4,28E-03
■	CD99P1	1,26	4,88E-05	9,72E-04	■	CISD1	-1,94	3,27E-06	1,49E-04
■	SMURF2	1,26	7,29E-05	1,26E-03	■	ZNF77	-1,93	3,07E-06	1,43E-04
■	PDE8A	1,26	1,06E-03	8,71E-03	■	HSD17B6	-1,93	2,54E-08	4,81E-06

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	SLU7	1,26	2,22E-05	5,64E-04	■	PDXP	-1,93	1,02E-05	3,22E-04
■	LMBR1L	1,26	2,71E-05	6,41E-04	■	SCD	-1,93	5,89E-05	1,11E-03
■	ZNF639	1,26	7,19E-04	6,63E-03	■	SYVN1	-1,92	5,92E-05	1,11E-03
■	AKIRIN2	1,26	5,39E-04	5,34E-03	■	LIMK2	-1,92	1,16E-04	1,76E-03
■	ZNF791	1,26	1,26E-06	7,91E-05	■	POLR3K	-1,92	4,04E-05	8,52E-04
■	CEP120	1,25	2,64E-06	1,28E-04	■	SLFN12	-1,91	2,39E-06	1,22E-04
■	NAA16	1,25	3,40E-05	7,50E-04	■	POLH	-1,91	9,30E-05	1,51E-03
■	SYCP3	1,25	1,10E-05	3,41E-04	■	IL4I1	-1,91	2,45E-05	6,01E-04
■	SPATA2	1,25	3,38E-04	3,86E-03	■	FCRLB	-1,91	1,48E-04	2,10E-03
■	FBXL3	1,25	1,02E-04	1,62E-03	■	INVS	-1,90	5,04E-06	2,00E-04
■	RLF	1,24	3,07E-04	3,60E-03	■	RWDD2B	-1,90	4,02E-04	4,37E-03
■	ATF4	1,24	1,17E-05	3,51E-04	■	POLA1	-1,90	2,42E-04	3,01E-03
■	CDC73	1,24	1,01E-04	1,60E-03	■	ODF2	-1,90	9,10E-04	7,82E-03
■	ITPK1	1,24	1,77E-04	2,40E-03	■	RGS10	-1,89	4,43E-05	9,12E-04
■	ZBTB33	1,24	3,94E-05	8,36E-04	■	TIMM8B	-1,89	2,31E-06	1,20E-04
■	USF3	1,24	7,00E-06	2,49E-04	■	CAPN14	-1,89	4,12E-05	8,64E-04
■	BRI3	1,24	5,93E-05	1,11E-03	■	DEPDC1	-1,89	1,55E-07	1,78E-05
■	SIN3A	1,23	1,68E-04	2,31E-03	■	RCBTB2	-1,89	9,65E-04	8,12E-03
■	CERNA1	1,23	5,64E-04	5,52E-03	■	COMMD4	-1,89	1,19E-03	9,43E-03
■	GCC1	1,23	3,59E-06	1,60E-04	■	SLC25A40	-1,89	2,06E-04	2,68E-03
■	SIRT1	1,23	7,68E-05	1,31E-03	■	FHOD1	-1,89	1,22E-07	1,48E-05
■	ZNF26	1,23	2,47E-06	1,23E-04	■	NRGN	-1,88	5,60E-09	1,71E-06
■	ZNF614	1,22	2,27E-04	2,87E-03	■	IL2RB	-1,88	1,19E-03	9,43E-03
■	TMEM267	1,22	7,95E-05	1,34E-03	■	PTTG1	-1,88	1,17E-04	1,77E-03
■	DZANK1	1,22	1,37E-04	1,99E-03	■	LRR1	-1,88	1,72E-07	1,91E-05
■	PNO1	1,22	2,95E-04	3,49E-03	■	STT3A	-1,88	2,55E-05	6,17E-04
■	KMT2E	1,22	3,44E-05	7,54E-04	■	PRIM1	-1,87	2,83E-04	3,38E-03
■	ARL5B	1,22	3,55E-05	7,75E-04	■	FBXL7	-1,87	7,16E-06	2,53E-04
■	CRCP	1,21	2,80E-05	6,56E-04	■	PPIL1	-1,87	1,35E-05	3,90E-04
■	SMAD4	1,21	2,02E-07	2,09E-05	■	SPATA18	-1,87	1,62E-04	2,25E-03
■	CDK9	1,21	6,02E-05	1,12E-03	■	NCF2	-1,87	3,50E-04	3,95E-03
■	MIR17HG	1,21	3,71E-04	4,13E-03	■	VDR	-1,86	3,62E-04	4,05E-03
■	NAAA	1,21	8,85E-04	7,66E-03	■	TACC3	-1,86	2,19E-05	5,60E-04
■	SIPA1L1	1,20	1,06E-03	8,70E-03	■	CLIP2	-1,86	3,83E-04	4,22E-03
■	LENG1	1,20	7,05E-05	1,23E-03	■	GBE1	-1,85	1,09E-03	8,85E-03
■	AAGAB	1,20	3,40E-05	7,50E-04	■	GALNT6	-1,85	6,16E-07	4,76E-05
■	KIFC2	1,20	4,99E-06	1,99E-04	■	GEMIN6	-1,85	6,28E-06	2,31E-04
■	ZFX	1,19	5,23E-04	5,23E-03	■	LYSMD2	-1,85	1,11E-04	1,71E-03
■	ARIH1	1,19	1,95E-06	1,08E-04	■	COX15	-1,85	1,02E-03	8,47E-03
■	ZDBF2	1,19	9,06E-05	1,48E-03	■	BLMH	-1,84	2,21E-05	5,63E-04
■	SP3	1,19	3,60E-05	7,84E-04	■	ALDH18A1	-1,84	7,77E-08	1,07E-05
■	SUCO	1,19	1,24E-04	1,86E-03	■	CDKN2C	-1,84	6,54E-05	1,17E-03
■	GOLGB1	1,19	4,29E-05	8,91E-04	■	TAF12	-1,84	2,26E-06	1,18E-04
■	SH3GLB1	1,19	5,02E-06	2,00E-04	■	ENO1	-1,84	3,31E-06	1,50E-04
■	FNIP1	1,18	2,14E-04	2,76E-03	■	SMARCA4	-1,84	1,56E-04	2,18E-03
■	ZNF805	1,18	7,99E-06	2,70E-04	■	GPR137B	-1,83	1,18E-03	9,39E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	AEN	1,18	4,65E-05	9,43E-04	■	LANCL1	-1,83	2,36E-05	5,87E-04
■	MMGT1	1,18	1,76E-05	4,71E-04	■	MMP20	-1,83	1,63E-05	4,47E-04
■	CHCHD7	1,18	2,76E-07	2,67E-05	■	FAM3C	-1,83	2,57E-06	1,26E-04
■	FAM209B	1,18	9,16E-05	1,49E-03	■	CSK	-1,82	2,80E-04	3,35E-03
■	ADI1	1,17	9,71E-04	8,17E-03	■	PSRC1	-1,82	1,34E-08	3,24E-06
■	N4BP2L2	1,17	1,08E-03	8,83E-03	■	TBC1D24	-1,82	3,49E-04	3,94E-03
■	APH1B	1,17	5,89E-04	5,70E-03	■	WDHD1	-1,81	4,81E-06	1,96E-04
■	FBXL12	1,17	1,44E-05	4,09E-04	■	PID1	-1,81	1,26E-04	1,88E-03
■	BAZ2A	1,17	3,43E-05	7,54E-04	■	ZKSCAN4	-1,80	3,50E-04	3,96E-03
■	PELI1	1,17	6,08E-04	5,83E-03	■	FAM216A	-1,80	1,83E-04	2,45E-03
■	LMBRD1	1,17	8,04E-05	1,35E-03	■	ZNF215	-1,80	1,43E-04	2,05E-03
■	SOCS5	1,17	1,83E-04	2,45E-03	■	MTMR12	-1,80	8,25E-06	2,75E-04
■	ZBED6CL	1,16	9,37E-06	3,00E-04	■	ITGB2	-1,80	9,03E-04	7,77E-03
■	TSC22D2	1,16	1,38E-06	8,42E-05	■	SLC45A3	-1,79	1,39E-07	1,63E-05
■	SFPQ	1,16	2,42E-05	5,97E-04	■	CSE1L	-1,79	2,71E-06	1,31E-04
■	WWC3	1,16	4,26E-04	4,53E-03	■	PFKM	-1,79	2,77E-05	6,50E-04
■	BBC3	1,15	2,18E-04	2,79E-03	■	RPS6KA1	-1,79	1,79E-04	2,41E-03
■	SELENOK	1,15	7,71E-05	1,31E-03	■	MELTF	-1,79	1,01E-05	3,20E-04
■	NPC2	1,15	6,20E-06	2,30E-04	■	MTHFD1	-1,79	6,00E-05	1,12E-03
■	RICTOR	1,15	8,17E-05	1,37E-03	■	GSTT1	-1,79	3,69E-06	1,62E-04
■	HINT3	1,15	1,09E-03	8,91E-03	■	CD22	-1,78	1,01E-04	1,61E-03
■	RSBN1	1,14	7,77E-05	1,32E-03	■	PTPN22	-1,78	4,24E-04	4,53E-03
■	TIMM10B	1,14	1,16E-05	3,50E-04	■	EHD4	-1,78	1,04E-04	1,63E-03
■	GPR135	1,14	5,42E-05	1,05E-03	■	SSBP3	-1,78	1,21E-03	9,57E-03
■	ZDHHC2	1,14	1,51E-04	2,13E-03	■	GRN	-1,77	1,23E-06	7,89E-05
■	DNAJC27	1,14	2,75E-04	3,30E-03	■	GEN1	-1,77	3,30E-04	3,80E-03
■	SNRK	1,14	4,37E-05	9,03E-04	■	DDIAS	-1,77	6,16E-05	1,14E-03
■	ARID2	1,14	9,38E-04	7,97E-03	■	CAMKK2	-1,77	1,11E-07	1,35E-05
■	NUFIP2	1,13	2,88E-05	6,68E-04	■	HACD2	-1,77	1,12E-05	3,45E-04
■	ZNF468	1,13	7,54E-06	2,61E-04	■	PRMT1	-1,77	6,91E-07	5,15E-05
■	CCDC59	1,13	2,90E-05	6,72E-04	■	CRYZ	-1,76	8,03E-04	7,15E-03
■	ADIPOR1	1,13	5,58E-04	5,49E-03	■	PTAFR	-1,76	6,75E-05	1,19E-03
■	RBM48	1,13	6,28E-06	2,31E-04	■	ORC1	-1,76	3,19E-08	5,47E-06
■	ZNF441	1,13	3,35E-04	3,84E-03	■	AIF1	-1,75	1,45E-04	2,07E-03
■	MARCH1	1,13	7,61E-04	6,89E-03	■	UGGT1	-1,75	3,17E-05	7,10E-04
■	WDR13	1,12	9,40E-04	7,98E-03	■	BCAT1	-1,75	5,83E-04	5,66E-03
■	SCARB2	1,12	5,84E-04	5,67E-03	■	REXO5	-1,75	3,46E-09	1,31E-06
■	NFKBIZ	1,12	2,16E-04	2,77E-03	■	PRPSAP2	-1,75	3,37E-04	3,85E-03
■	DCP1A	1,12	2,59E-04	3,17E-03	■	SLC7A6	-1,74	4,80E-04	4,94E-03
■	IBA57	1,12	9,21E-06	2,96E-04	■	TMOD2	-1,74	5,75E-05	1,09E-03
■	ARRDC2	1,12	6,47E-05	1,16E-03	■	CCDC150	-1,74	1,79E-07	1,97E-05
■	SNN	1,12	1,67E-04	2,29E-03	■	DTYMK	-1,74	9,97E-05	1,59E-03
■	EAF1	1,12	2,49E-04	3,07E-03	■	KLHL34	-1,74	7,81E-05	1,33E-03
■	MAN2A2	1,11	6,98E-04	6,48E-03	■	ABRACL	-1,74	3,93E-05	8,36E-04
■	RPS6KA3	1,11	1,84E-04	2,46E-03	■	KCNK12	-1,73	1,49E-04	2,11E-03
■	ZNF571	1,11	1,23E-03	9,69E-03	■	EEF1AKMT1	-1,73	1,67E-04	2,29E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

ZNF644	1,11	4,36E-04	4,60E-03	VASP	-1,73	2,71E-04	3,27E-03
CCDC186	1,11	9,63E-04	8,12E-03	USP49	-1,73	6,43E-06	2,35E-04
CNP	1,11	4,80E-05	9,63E-04	SLFN13	-1,73	3,01E-05	6,92E-04
AKAP8	1,11	5,43E-05	1,05E-03	RFC5	-1,73	6,30E-05	1,15E-03
JUND	1,11	2,56E-06	1,26E-04	MYRFL	-1,73	6,50E-06	2,37E-04
TBRG1	1,09	6,34E-04	6,02E-03	CENPM	-1,72	3,65E-05	7,89E-04
SAP18	1,09	2,31E-04	2,90E-03	CHEK2	-1,72	1,34E-05	3,88E-04
TSR2	1,09	3,04E-04	3,58E-03	TMEM161A	-1,72	3,90E-09	1,45E-06
USP3	1,09	3,24E-05	7,24E-04	PRKCD	-1,72	6,61E-06	2,40E-04
SAR1A	1,09	4,88E-05	9,72E-04	PCNA	-1,71	5,80E-08	8,54E-06
JOSD1	1,08	1,31E-04	1,93E-03	GPER1	-1,71	2,56E-06	1,26E-04
ZNF830	1,08	7,92E-06	2,68E-04	KEAP1	-1,71	1,25E-06	7,90E-05
ZNF32	1,08	4,08E-04	4,41E-03	TXNDC9	-1,71	2,61E-08	4,87E-06
SREK1P1	1,08	5,59E-04	5,50E-03	CSTF2	-1,71	2,02E-06	1,09E-04
CHIC1	1,07	1,26E-03	9,82E-03	VDAC1	-1,71	1,47E-05	4,16E-04
SNX24	1,07	1,04E-03	8,58E-03	RFC2	-1,70	2,06E-07	2,11E-05
TAF4B	1,07	1,19E-03	9,43E-03	SAMHD1	-1,70	5,00E-05	9,89E-04
HAS3	1,07	1,02E-03	8,50E-03	BLNK	-1,70	6,29E-04	5,99E-03
ZNF600	1,06	3,82E-07	3,46E-05	DHFR	-1,70	8,57E-04	7,48E-03
KIAA1191	1,06	1,08E-04	1,67E-03	TMEM106C	-1,70	4,60E-05	9,34E-04
ZNF324	1,06	1,17E-03	9,34E-03	PLD4	-1,70	2,63E-04	3,20E-03
BSDC1	1,06	1,60E-05	4,42E-04	MTF2	-1,70	5,00E-08	7,69E-06
YRDC	1,06	9,32E-04	7,95E-03	RFC4	-1,69	9,80E-07	6,71E-05
VAMP2	1,06	5,19E-05	1,01E-03	POLD4	-1,69	4,47E-04	4,68E-03
PPP3CA	1,06	3,42E-04	3,89E-03	STMN1	-1,69	2,51E-04	3,09E-03
UFM1	1,06	1,18E-05	3,51E-04	CHAF1A	-1,69	1,02E-07	1,32E-05
CGRRF1	1,06	1,09E-03	8,85E-03	SH2D2A	-1,69	6,99E-07	5,18E-05
SRSF3	1,05	3,63E-05	7,86E-04	PHF19	-1,68	2,65E-04	3,21E-03
TWF1	1,05	5,89E-05	1,11E-03	GLRX3	-1,68	2,44E-06	1,23E-04
CEBPZ	1,05	1,04E-03	8,62E-03	TMEM86B	-1,68	1,83E-07	1,97E-05
MEF2D	1,05	6,82E-05	1,20E-03	RC3H2	-1,68	1,53E-06	9,10E-05
KPNA5	1,05	3,40E-04	3,88E-03	HIST1H3A	-1,67	7,23E-06	2,55E-04
TOPORS	1,05	7,54E-05	1,30E-03	FERMT3	-1,67	4,12E-06	1,77E-04
KBTBD2	1,05	1,74E-05	4,67E-04	POLD3	-1,67	5,08E-07	4,21E-05
RBM7	1,05	1,57E-05	4,36E-04	GGCT	-1,67	3,07E-06	1,43E-04
MIOX	1,05	1,46E-04	2,08E-03	CDC25C	-1,67	5,24E-07	4,28E-05
BNIP3L	1,04	3,35E-05	7,44E-04	FAHD1	-1,67	6,75E-05	1,19E-03
TAF5L	1,04	1,38E-05	3,99E-04	RFTN1	-1,66	8,21E-04	7,28E-03
SNHG8	1,04	5,41E-05	1,05E-03	CDCA2	-1,66	5,22E-04	5,22E-03
VAMP4	1,04	9,80E-05	1,57E-03	HIST1H3B	-1,66	3,70E-05	7,97E-04
CLIP1	1,03	6,52E-04	6,14E-03	SPDL1	-1,66	1,30E-04	1,91E-03
CUL2	1,03	8,74E-04	7,58E-03	CPNE3	-1,66	1,52E-08	3,45E-06
ZBTB39	1,03	6,86E-04	6,39E-03	SAMD1	-1,66	1,98E-05	5,16E-04
MYO5A	1,03	1,08E-04	1,68E-03	RRM1	-1,65	2,04E-06	1,09E-04
ANKRD44	1,03	2,87E-04	3,42E-03	ATIC	-1,65	7,42E-05	1,28E-03
AES	1,03	2,86E-04	3,41E-03	CENPQ	-1,64	3,61E-05	7,84E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	CLK1	1,03	5,08E-05	9,96E-04	■	HADH	-1,64	8,99E-04	7,75E-03
■	APBB1	1,03	9,86E-05	1,58E-03	■	S100PBP	-1,64	3,91E-04	4,28E-03
■	VAMP3	1,03	5,29E-04	5,27E-03	■	BCL2L12	-1,64	6,71E-06	2,42E-04
■	ZNF134	1,02	5,62E-04	5,51E-03	■	LDHA	-1,64	7,38E-06	2,57E-04
■	KAT6B	1,02	2,61E-05	6,24E-04	■	PHF6	-1,64	5,40E-05	1,05E-03
■	SDCBP	1,02	1,13E-03	9,12E-03	■	PFN1	-1,64	1,12E-05	3,45E-04
■	RCC1L	1,02	4,27E-04	4,53E-03	■	SPC24	-1,64	2,93E-08	5,16E-06
■	ZBED1	1,02	1,47E-04	2,09E-03	■	PARPBP	-1,63	2,49E-05	6,04E-04
■	FAM8A1	1,02	3,10E-05	7,05E-04	■	CDK4	-1,63	3,51E-05	7,70E-04
■	SERF1B	1,02	2,28E-04	2,87E-03	■	MPP1	-1,63	8,61E-07	6,14E-05
■	TENT4A	1,01	1,24E-03	9,74E-03	■	MRPL35	-1,63	6,70E-07	5,05E-05
■	ZNF281	1,01	4,60E-04	4,78E-03	■	MPHOSPH6	-1,63	1,61E-04	2,24E-03
■	BORA	1,01	1,15E-05	3,49E-04	■	BEX1	-1,63	2,95E-08	5,16E-06
■	ZNF766	1,01	4,22E-05	8,79E-04	■	DCAF7	-1,62	4,01E-04	4,37E-03
■	SARNP	1,01	1,35E-05	3,90E-04	■	TMSB15A	-1,62	1,14E-06	7,49E-05
■	RWDD3	1,01	3,67E-06	1,62E-04	■	GADD45G	-1,62	3,84E-05	8,23E-04
■	BIN3-IT1	1,01	8,35E-05	1,39E-03	■	GTF2H4	-1,62	2,46E-06	1,23E-04
■	BCAS2	1,00	3,60E-04	4,04E-03	■	KLHL3	-1,62	2,61E-04	3,18E-03
■	GOLT1B	1,00	1,88E-05	4,96E-04	■	HIST1H1B	-1,62	5,35E-06	2,08E-04
■	FAM177A1	1,00	1,20E-03	9,48E-03	■	PDLIM2	-1,62	4,23E-05	8,80E-04
■	TAF3	1,00	3,52E-04	3,97E-03	■	SMIM20	-1,62	2,40E-06	1,22E-04
■	NECAP1	1,00	1,19E-03	9,46E-03	■	SNRNP25	-1,62	4,75E-05	9,56E-04
■	DNAJC18	0,99	5,04E-04	5,11E-03	■	IL21R	-1,61	2,23E-05	5,64E-04
■	ANKRD49	0,99	7,01E-06	2,49E-04	■	CHEK1	-1,61	1,99E-08	3,95E-06
■	ZC3HAV1	0,99	2,87E-04	3,41E-03	■	ASF1A	-1,61	9,64E-04	8,12E-03
■	DDX3X	0,99	1,74E-04	2,36E-03	■	CCDC51	-1,61	7,80E-08	1,07E-05
■	CSNK1D	0,99	9,42E-05	1,52E-03	■	DUSP23	-1,61	2,65E-07	2,60E-05
■	RAB33B	0,99	5,61E-04	5,51E-03	■	SHANK2	-1,61	5,25E-07	4,28E-05
■	TRAPPC2B	0,99	4,38E-04	4,61E-03	■	SLC4A8	-1,61	4,66E-08	7,38E-06
■	MTCH1	0,99	6,78E-06	2,44E-04	■	MX1	-1,60	2,77E-04	3,31E-03
■	BCL2L11	0,99	1,02E-03	8,47E-03	■	MPHOSPH9	-1,60	9,35E-04	7,97E-03
■	SCAPER	0,99	1,10E-03	8,93E-03	■	HSPA2	-1,60	6,62E-04	6,21E-03
■	RETREG2	0,98	2,01E-07	2,09E-05	■	TIPIN	-1,60	6,40E-05	1,16E-03
■	SP100	0,98	8,90E-04	7,69E-03	■	TNFAIP8L2	-1,60	1,50E-07	1,74E-05
■	A1BG	0,98	9,91E-04	8,29E-03	■	DBF4B	-1,60	1,44E-04	2,06E-03
■	SLC25A44	0,98	3,78E-04	4,18E-03	■	EYA2	-1,60	2,20E-04	2,81E-03
■	DCAF1	0,98	2,32E-04	2,91E-03	■	CYS1	-1,60	1,22E-08	3,09E-06
■	ZCCHC3	0,98	4,48E-05	9,17E-04	■	SLX4	-1,60	7,55E-05	1,30E-03
■	CASP8	0,98	4,84E-05	9,69E-04	■	FIBP	-1,60	9,44E-05	1,53E-03
■	GSPT1	0,98	2,40E-04	2,99E-03	■	ARHGAP9	-1,60	4,47E-04	4,69E-03
■	ANXA11	0,98	1,76E-04	2,38E-03	■	CRIP3	-1,60	3,76E-06	1,64E-04
■	ODR4	0,98	1,55E-04	2,17E-03	■	PLEK	-1,59	4,37E-05	9,03E-04
■	MGAT5	0,97	8,57E-04	7,48E-03	■	CENPF	-1,59	6,99E-10	3,83E-07
■	HLA-E	0,97	5,85E-05	1,10E-03	■	FAM126A	-1,59	1,55E-04	2,17E-03
■	PPM1D	0,97	4,96E-04	5,06E-03	■	RCCD1	-1,58	5,89E-04	5,70E-03
■	ZNF44	0,97	1,33E-05	3,86E-04	■	HLTF	-1,58	6,45E-04	6,08E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

RRP7A	0,97	2,63E-04	3,20E-03	SAE1	-1,58	1,20E-06	7,77E-05
IDI1	0,97	9,26E-04	7,91E-03	ESCO2	-1,58	3,55E-05	7,75E-04
PAFAH1B2	0,97	4,64E-06	1,90E-04	THAP2	-1,57	2,01E-04	2,63E-03
ADRB2	0,96	1,28E-03	9,93E-03	CLPX	-1,57	2,68E-05	6,36E-04
TOMM7	0,96	1,34E-06	8,30E-05	PIF1	-1,57	1,27E-05	3,74E-04
TIMM50	0,96	7,25E-04	6,66E-03	RPP40	-1,56	2,98E-05	6,88E-04
MFSD14A	0,96	2,26E-04	2,86E-03	SYTL1	-1,56	2,19E-04	2,79E-03
EMC7	0,96	1,13E-03	9,13E-03	CPXM1	-1,56	4,44E-05	9,12E-04
ZNF708	0,96	1,02E-04	1,62E-03	LGALS9	-1,56	2,11E-04	2,73E-03
ARHGGEF18	0,96	1,18E-03	9,39E-03	PHGDH	-1,56	5,66E-05	1,08E-03
DDX47	0,96	2,47E-05	6,04E-04	MRPS27	-1,55	1,65E-06	9,59E-05
PCBP4	0,95	6,03E-04	5,80E-03	EIF2B3	-1,55	5,57E-05	1,07E-03
RALGAPA1	0,95	4,51E-05	9,23E-04	TCFL5	-1,55	1,18E-03	9,39E-03
TRIM39	0,95	4,53E-05	9,25E-04	FMO1	-1,55	4,73E-04	4,89E-03
RNF38	0,95	4,77E-05	9,60E-04	YIPF5	-1,55	2,04E-04	2,66E-03
FAM172A	0,95	2,69E-04	3,25E-03	RPE	-1,54	7,91E-04	7,07E-03
MANEAL	0,95	9,79E-04	8,21E-03	LPCAT1	-1,54	2,92E-04	3,46E-03
PDS5B	0,95	3,79E-06	1,65E-04	KCNK6	-1,54	1,66E-06	9,61E-05
RAB11A	0,95	8,44E-04	7,42E-03	PADI4	-1,54	1,14E-05	3,47E-04
SELENON	0,95	1,12E-04	1,72E-03	NCALD	-1,54	6,75E-07	5,06E-05
HCFC2	0,94	1,25E-04	1,87E-03	POLD1	-1,54	1,57E-05	4,36E-04
NORAD	0,94	7,51E-06	2,61E-04	PIK3C2B	-1,54	2,89E-05	6,71E-04
CCDC96	0,94	1,73E-04	2,35E-03	TTC9C	-1,54	7,75E-06	2,65E-04
CHD7	0,94	1,08E-03	8,85E-03	AIFM1	-1,54	2,56E-04	3,13E-03
BCL7B	0,94	1,03E-07	1,32E-05	ZCCHC9	-1,54	1,47E-04	2,09E-03
ZRANB1	0,94	1,40E-05	4,03E-04	BTN2A2	-1,54	6,09E-04	5,84E-03
KIF1B	0,93	8,16E-06	2,73E-04	NEDD9	-1,54	3,30E-04	3,80E-03
PPP1CB	0,93	6,79E-05	1,20E-03	SSPN	-1,54	6,57E-05	1,17E-03
AKAP13	0,93	1,22E-03	9,59E-03	MINPP1	-1,53	1,27E-03	9,89E-03
ZNF335	0,93	4,74E-05	9,55E-04	ASS1	-1,53	2,37E-06	1,22E-04
PCM1	0,93	1,96E-04	2,58E-03	MYO15B	-1,53	1,73E-08	3,65E-06
TMEM39A	0,93	9,22E-05	1,50E-03	HMG20A	-1,53	8,49E-04	7,45E-03
EIF1B	0,93	3,10E-06	1,43E-04	PRDX1	-1,53	1,43E-05	4,09E-04
LRP11	0,93	2,20E-05	5,62E-04	AIMP2	-1,53	5,91E-05	1,11E-03
MORC3	0,93	5,84E-04	5,67E-03	C1QBP	-1,53	2,35E-05	5,85E-04
EAPP	0,92	2,50E-05	6,07E-04	MEN1	-1,52	1,06E-04	1,66E-03
PNPLA2	0,92	5,17E-04	5,19E-03	MS4A14	-1,52	5,70E-05	1,08E-03
ZNF383	0,92	1,17E-05	3,50E-04	NMNAT1	-1,52	1,26E-04	1,88E-03
PYROXD1	0,92	3,75E-04	4,17E-03	OAS2	-1,52	2,76E-04	3,31E-03
EEF1A1	0,92	6,39E-05	1,16E-03	PNPO	-1,52	2,02E-04	2,63E-03
STX3	0,92	6,97E-04	6,47E-03	TRIM13	-1,52	3,57E-04	4,01E-03
ZNF628	0,92	4,14E-04	4,46E-03	PFAS	-1,52	2,01E-06	1,09E-04
USP8	0,92	9,57E-05	1,54E-03	UBXN8	-1,52	7,36E-04	6,72E-03
TMEM127	0,91	8,43E-06	2,79E-04	PKP4	-1,52	3,06E-06	1,43E-04
AVPI1	0,91	4,55E-05	9,28E-04	BYSL	-1,51	1,34E-04	1,97E-03
AP5B1	0,91	4,48E-05	9,17E-04	POP1	-1,51	1,09E-05	3,38E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

CCDC174	0,91	5,42E-06	2,09E-04	MAST2	-1,51	3,85E-05	8,24E-04
TNPO1	0,91	2,80E-04	3,35E-03	VEZT	-1,51	4,21E-04	4,51E-03
PINK1	0,90	1,65E-05	4,50E-04	AKR1A1	-1,51	5,35E-06	2,08E-04
KLHL21	0,90	1,00E-03	8,39E-03	ZBP2	-1,51	4,07E-04	4,41E-03
CLASRP	0,90	1,91E-06	1,07E-04	HYOU1	-1,51	2,47E-05	6,04E-04
CBX4	0,90	6,88E-06	2,46E-04	C1GALT1C1	-1,51	1,16E-03	9,28E-03
TMEM170A	0,90	1,46E-05	4,14E-04	MRPL37	-1,51	5,88E-06	2,22E-04
DNTTIP2	0,90	2,22E-04	2,83E-03	HHLA3	-1,50	8,02E-04	7,15E-03
USP15	0,90	9,64E-04	8,12E-03	MYL6B	-1,50	1,25E-03	9,78E-03
PPP4R3A	0,90	5,55E-04	5,46E-03	COQ3	-1,50	1,62E-04	2,25E-03
DIRC2	0,89	9,43E-04	8,00E-03	CCL22	-1,50	7,90E-06	2,68E-04
ZNF567	0,89	1,54E-04	2,16E-03	THG1L	-1,50	1,51E-04	2,13E-03
CASTOR2	0,89	4,94E-04	5,05E-03	TTF2	-1,50	8,81E-04	7,63E-03
MIRLET7D	0,89	3,33E-05	7,41E-04	MIS18A	-1,50	5,22E-04	5,23E-03
PFDN5	0,89	2,46E-06	1,23E-04	ACO2	-1,50	2,30E-05	5,76E-04
RNF114	0,89	1,91E-04	2,51E-03	DHCR24	-1,50	9,73E-04	8,17E-03
ALKBH7	0,88	7,35E-04	6,72E-03	CAD	-1,50	7,91E-04	7,07E-03
SAR1B	0,88	2,55E-05	6,17E-04	CTSH	-1,49	1,25E-04	1,87E-03
CYP51A1	0,88	6,66E-04	6,24E-03	ARHGAP19	-1,49	9,07E-04	7,79E-03
TMEM140	0,88	3,01E-04	3,55E-03	GRHR	-1,49	3,06E-04	3,60E-03
USP16	0,88	4,77E-04	4,92E-03	PASK	-1,49	1,06E-06	7,08E-05
ELP2	0,87	7,48E-04	6,79E-03	TEFM	-1,49	3,39E-05	7,49E-04
IFNAR2	0,87	6,38E-05	1,16E-03	PARP1	-1,48	1,04E-05	3,27E-04
ARPP19	0,87	4,35E-05	9,01E-04	MTHFD1L	-1,48	1,04E-05	3,26E-04
SMCR8	0,87	1,07E-04	1,66E-03	JAK3	-1,48	2,75E-05	6,46E-04
SOCS1	0,87	1,18E-03	9,39E-03	HIST1H4D	-1,48	5,47E-06	2,11E-04
ASB8	0,87	7,20E-04	6,63E-03	FHL2	-1,48	5,68E-06	2,17E-04
NDEL1	0,86	2,29E-04	2,88E-03	HIST1H4F	-1,48	9,26E-08	1,21E-05
TMEM167B	0,86	5,76E-04	5,61E-03	SAPCD1	-1,48	1,03E-04	1,63E-03
RBM34	0,86	7,37E-04	6,73E-03	SHROOM2	-1,48	5,31E-04	5,28E-03
CDC42SE2	0,85	1,31E-04	1,93E-03	MCM7	-1,47	7,41E-04	6,75E-03
PBX3	0,85	9,32E-04	7,95E-03	PPP1R17	-1,47	1,49E-06	8,95E-05
WDR48	0,85	1,99E-06	1,09E-04	GON7	-1,47	5,62E-04	5,51E-03
PTAR1	0,85	1,42E-04	2,05E-03	CCDC61	-1,47	1,36E-04	1,99E-03
SEPT7P2	0,85	1,42E-04	2,05E-03	SNX5	-1,47	1,45E-05	4,11E-04
PITHD1	0,85	3,69E-04	4,12E-03	ZNF141	-1,47	5,58E-05	1,07E-03
FBXO21	0,84	2,64E-05	6,30E-04	PIP	-1,47	2,69E-04	3,25E-03
DCTN6	0,84	6,42E-04	6,06E-03	MRPL15	-1,47	1,11E-03	9,01E-03
PIP4P1	0,84	5,73E-04	5,59E-03	MIXL1	-1,47	1,28E-05	3,76E-04
TAF7	0,84	7,81E-06	2,67E-04	HIST1H2AI	-1,47	3,09E-05	7,05E-04
ARID4A	0,84	1,22E-03	9,64E-03	PPP1R18	-1,47	6,21E-04	5,92E-03
KDM2A	0,84	4,14E-05	8,66E-04	CCDC149	-1,47	1,82E-06	1,04E-04
FAM204A	0,84	4,56E-04	4,75E-03	CLEC11A	-1,47	5,97E-07	4,66E-05
SPPL3	0,84	7,67E-06	2,63E-04	MAST3	-1,47	5,02E-04	5,09E-03
FICD	0,83	2,27E-05	5,71E-04	KCNJ1	-1,47	9,06E-07	6,33E-05
WIPF2	0,83	4,20E-04	4,50E-03	MRPL12	-1,46	1,60E-05	4,43E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	RSRC2	0,83	1,24E-04	1,85E-03	■	APIP	-1,46	7,32E-05	1,27E-03
■	BBX	0,83	6,93E-04	6,45E-03	■	RTN4IP1	-1,46	9,16E-04	7,85E-03
■	NENF	0,83	1,18E-04	1,78E-03	■	KIFC1	-1,46	1,05E-07	1,32E-05
■	NR1H2	0,83	1,56E-04	2,18E-03	■	NIT1	-1,46	1,04E-03	8,58E-03
■	ZNF430	0,83	4,66E-04	4,83E-03	■	ACOX3	-1,46	7,88E-05	1,34E-03
■	TP53INP2	0,83	1,01E-03	8,45E-03	■	SOGA1	-1,46	6,81E-04	6,36E-03
■	FBXO28	0,83	3,21E-05	7,19E-04	■	MRPL16	-1,46	1,32E-08	3,24E-06
■	CTNNB1	0,82	1,89E-04	2,49E-03	■	HPF1	-1,46	1,50E-04	2,12E-03
■	TMEM87A	0,82	1,05E-04	1,65E-03	■	HMBS	-1,46	9,05E-07	6,33E-05
■	PPP2R5A	0,82	1,61E-04	2,24E-03	■	BCOR	-1,46	3,58E-04	4,02E-03
■	ZNF451	0,82	7,93E-05	1,34E-03	■	ABHD6	-1,46	7,23E-05	1,26E-03
■	RBBP6	0,82	4,41E-04	4,64E-03	■	PACIN1	-1,45	1,11E-05	3,42E-04
■	TOE1	0,82	2,84E-04	3,39E-03	■	SPECC1	-1,45	2,22E-08	4,33E-06
■	PLCD1	0,82	6,07E-04	5,83E-03	■	COMMD10	-1,45	1,47E-04	2,09E-03
■	KHNYN	0,82	2,14E-04	2,76E-03	■	SLC39A14	-1,45	4,75E-06	1,94E-04
■	UBE2B	0,82	1,62E-05	4,46E-04	■	DLL3	-1,45	3,18E-07	2,99E-05
■	ZNF37A	0,81	1,15E-03	9,25E-03	■	KNSTRN	-1,45	1,25E-06	7,90E-05
■	PRELID3B	0,81	1,59E-04	2,22E-03	■	YEATS2	-1,45	3,33E-05	7,41E-04
■	COX19	0,81	4,97E-04	5,06E-03	■	BATF	-1,45	4,42E-05	9,11E-04
■	COG5	0,81	3,99E-04	4,35E-03	■	RUVBL2	-1,44	3,62E-05	7,84E-04
■	VEZF1	0,81	2,47E-04	3,05E-03	■	RECQL5	-1,44	6,14E-07	4,76E-05
■	BTBD18	0,81	6,50E-05	1,16E-03	■	PRKDC	-1,44	7,34E-05	1,27E-03
■	FMNL1	0,81	1,22E-04	1,84E-03	■	EZH2	-1,44	6,41E-05	1,16E-03
■	ZNF211	0,81	4,11E-05	8,64E-04	■	TOR4A	-1,44	6,14E-06	2,28E-04
■	RNF2	0,81	1,47E-04	2,09E-03	■	ARSG	-1,44	1,06E-04	1,65E-03
■	PLEKHM1	0,81	5,39E-05	1,05E-03	■	NCAPD3	-1,44	2,16E-05	5,55E-04
■	ZNF322	0,81	5,22E-04	5,22E-03	■	RGS3	-1,43	1,43E-06	8,67E-05
■	BCLAF1	0,81	3,43E-04	3,89E-03	■	MED24	-1,43	9,47E-05	1,53E-03
■	INO80D	0,81	5,97E-06	2,24E-04	■	RCOR1	-1,43	5,71E-06	2,17E-04
■	ZNF266	0,81	4,82E-04	4,96E-03	■	GMNN	-1,43	8,61E-05	1,42E-03
■	ZNF562	0,80	7,45E-04	6,77E-03	■	FKBP15	-1,43	5,44E-04	5,37E-03
■	RAB1A	0,80	1,48E-04	2,10E-03	■	KNL1	-1,43	2,06E-05	5,32E-04
■	KMT2C	0,80	2,19E-06	1,15E-04	■	CD19	-1,43	6,32E-05	1,15E-03
■	TAX1BP1	0,80	3,30E-04	3,80E-03	■	PGBD2	-1,42	7,65E-04	6,91E-03
■	ACBD3	0,80	8,21E-05	1,37E-03	■	PDGFD	-1,42	5,44E-06	2,10E-04
■	IGFBP4	0,80	3,40E-04	3,87E-03	■	SPA17	-1,42	7,73E-04	6,96E-03
■	WBP11	0,80	6,01E-04	5,78E-03	■	POC1A	-1,42	3,05E-06	1,43E-04
■	ZNF160	0,80	6,33E-05	1,15E-03	■	PARS2	-1,42	5,29E-08	8,08E-06
■	FOXJ2	0,80	3,76E-05	8,08E-04	■	SARS2	-1,42	2,06E-05	5,33E-04
■	RBM15B	0,80	3,00E-04	3,54E-03	■	MVB12A	-1,41	8,30E-05	1,38E-03
■	H2AFJ	0,80	8,71E-04	7,57E-03	■	RGS13	-1,41	6,69E-06	2,42E-04
■	PPARD	0,80	1,15E-03	9,26E-03	■	SNAP23	-1,41	8,21E-04	7,28E-03
■	MYNN	0,79	5,98E-04	5,76E-03	■	CCDC106	-1,41	1,24E-04	1,86E-03
■	DNLZ	0,79	3,25E-04	3,77E-03	■	KRTAP4-12	-1,41	3,73E-04	4,15E-03
■	GTF3C4	0,79	2,59E-04	3,17E-03	■	SIAE	-1,41	1,49E-04	2,11E-03
■	BRAP	0,79	1,24E-03	9,74E-03	■	SHLD1	-1,41	1,70E-05	4,58E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

RAB2A	0,79	4,92E-04	5,03E-03	SWAP70	-1,41	4,99E-04	5,08E-03
CRY2	0,79	1,02E-03	8,47E-03	FKBP1A	-1,40	7,72E-04	6,95E-03
EMD	0,79	5,47E-05	1,05E-03	COMMD8	-1,40	3,89E-05	8,28E-04
ATXN7L3	0,78	5,78E-04	5,62E-03	ZNF581	-1,40	1,25E-03	9,79E-03
TMEM50A	0,78	6,11E-05	1,13E-03	SLC27A3	-1,40	1,01E-03	8,44E-03
ZBTB5	0,78	3,12E-05	7,06E-04	CKAP2L	-1,40	2,99E-07	2,84E-05
KRT10	0,78	1,87E-04	2,48E-03	TMEM39B	-1,40	1,03E-04	1,63E-03
RRAD	0,77	4,11E-04	4,43E-03	LST1	-1,39	5,22E-05	1,02E-03
KCNAB1	0,77	6,42E-04	6,06E-03	RNF144A	-1,39	1,90E-06	1,06E-04
CPEB4	0,77	1,17E-03	9,34E-03	KIAA0895L	-1,39	1,88E-04	2,49E-03
HIPK1	0,77	3,66E-04	4,09E-03	MIR181A2HG	-1,39	1,95E-06	1,08E-04
CECR2	0,77	6,49E-05	1,16E-03	CIT	-1,39	1,05E-06	7,07E-05
LRR8A	0,77	8,88E-04	7,68E-03	ATP2A3	-1,38	6,73E-05	1,19E-03
GPATCH8	0,77	2,43E-05	5,99E-04	SHQ1	-1,38	3,15E-05	7,08E-04
BRD1	0,77	1,70E-04	2,33E-03	CDK2	-1,38	1,05E-05	3,28E-04
CDR2	0,77	3,81E-04	4,20E-03	LRP8	-1,38	5,04E-05	9,93E-04
TCF15	0,76	1,22E-03	9,59E-03	LRRC1	-1,38	9,82E-04	8,22E-03
RALGAPA1P1	0,76	5,24E-05	1,02E-03	MOB3A	-1,38	2,19E-05	5,60E-04
RBM27	0,76	7,64E-04	6,91E-03	TPI1	-1,38	1,31E-05	3,82E-04
ZNF263	0,76	4,08E-04	4,41E-03	VNN3	-1,38	1,05E-03	8,65E-03
PHC3	0,76	1,15E-03	9,25E-03	PGAM1	-1,37	9,04E-06	2,94E-04
FAM91A1	0,76	1,04E-03	8,62E-03	ALDOC	-1,37	2,38E-04	2,98E-03
NOL12	0,75	1,53E-04	2,16E-03	SLCO3A1	-1,37	4,13E-05	8,65E-04
KAT6A	0,75	8,04E-05	1,35E-03	PLA2G12A	-1,37	1,06E-04	1,65E-03
MED17	0,75	1,36E-04	1,99E-03	VRK1	-1,37	3,65E-04	4,07E-03
WDR45B	0,75	2,13E-04	2,75E-03	MED20	-1,36	3,09E-04	3,62E-03
NCOA2	0,75	7,59E-04	6,88E-03	sept-01	-1,36	1,28E-03	9,95E-03
MECP2	0,75	1,29E-04	1,91E-03	TST	-1,36	3,92E-05	8,34E-04
TMEM9B	0,75	3,37E-05	7,45E-04	MRS2	-1,36	3,84E-04	4,22E-03
MED14OS	0,75	9,04E-04	7,77E-03	SLC25A11	-1,36	1,14E-03	9,19E-03
MGAT5B	0,75	2,21E-04	2,82E-03	SIAH2	-1,36	4,68E-04	4,84E-03
RIPK2	0,75	5,60E-04	5,50E-03	CCDC151	-1,36	8,25E-06	2,75E-04
BNIP2	0,75	9,98E-04	8,35E-03	GBP4	-1,36	2,81E-05	6,57E-04
U2AF1L4	0,75	1,63E-04	2,26E-03	APEX1	-1,35	2,70E-04	3,26E-03
TFAM	0,74	1,43E-04	2,06E-03	HDAC1	-1,35	1,17E-03	9,33E-03
MORF4L2	0,74	2,14E-04	2,76E-03	DONSON	-1,35	3,28E-05	7,31E-04
LMO4	0,74	4,77E-04	4,91E-03	NCK1-DT	-1,35	8,35E-04	7,36E-03
PNRC1	0,74	7,64E-04	6,91E-03	DCPS	-1,35	6,33E-05	1,15E-03
POLR2K	0,74	1,18E-03	9,42E-03	DLAT	-1,35	8,76E-05	1,44E-03
AMIGO3	0,74	8,24E-05	1,38E-03	EXOSC5	-1,35	2,47E-06	1,23E-04
EIF1	0,74	7,94E-05	1,34E-03	NT5DC2	-1,35	6,99E-05	1,23E-03
TMEM62	0,74	2,67E-05	6,33E-04	CEP83	-1,35	9,20E-04	7,88E-03
RPP21	0,73	9,63E-04	8,12E-03	TALDO1	-1,35	4,26E-04	4,53E-03
COG1	0,73	1,47E-05	4,15E-04	AURKAP1	-1,34	9,42E-06	3,01E-04
SYNCRIP	0,73	5,66E-04	5,54E-03	OSTC	-1,34	1,68E-06	9,69E-05
SMNDC1	0,72	2,26E-04	2,86E-03	CYREN	-1,34	8,11E-05	1,36E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	ATG9A	0,72	1,26E-04	1,88E-03	■	IARS	-1,34	1,05E-07	1,32E-05
■	TRIM11	0,72	1,13E-04	1,73E-03	■	PAQR4	-1,34	1,55E-08	3,45E-06
■	MAF1	0,72	2,25E-07	2,25E-05	■	H2AFY	-1,34	4,72E-08	7,38E-06
■	AKAP17A	0,72	2,66E-05	6,33E-04	■	CNN2	-1,34	3,58E-04	4,02E-03
■	RBSN	0,72	2,24E-05	5,65E-04	■	PCYOX1L	-1,33	9,21E-04	7,88E-03
■	ZYG11B	0,71	1,54E-04	2,17E-03	■	CCNA2	-1,33	5,36E-06	2,08E-04
■	ZFP30	0,71	5,09E-04	5,14E-03	■	NIF3L1	-1,33	1,83E-04	2,45E-03
■	NEDD1	0,71	1,27E-04	1,89E-03	■	NSD2	-1,33	5,42E-06	2,09E-04
■	AMER1	0,71	2,66E-04	3,23E-03	■	DNAJC9	-1,33	3,87E-05	8,25E-04
■	ASH1L	0,71	1,19E-03	9,46E-03	■	IARS2	-1,33	8,63E-06	2,84E-04
■	SLC39A6	0,71	5,48E-04	5,41E-03	■	DHRS7B	-1,33	8,13E-07	5,86E-05
■	ATG13	0,70	1,34E-05	3,88E-04	■	PIGN	-1,32	4,49E-04	4,70E-03
■	PCYT2	0,70	1,21E-04	1,83E-03	■	UQCRC1	-1,32	4,92E-04	5,03E-03
■	DDAH2	0,70	3,36E-04	3,85E-03	■	E2F3	-1,32	7,04E-04	6,51E-03
■	SNHG1	0,70	7,38E-04	6,73E-03	■	TMEM69	-1,32	5,36E-06	2,08E-04
■	KCNK7	0,70	1,08E-04	1,68E-03	■	MSRB1	-1,31	8,76E-05	1,44E-03
■	MAPKAPK2	0,70	7,33E-04	6,70E-03	■	PDSS1	-1,31	8,59E-07	6,14E-05
■	GNL3L	0,70	1,04E-03	8,58E-03	■	ZRANB3	-1,31	5,62E-05	1,07E-03
■	KANSL1	0,70	8,65E-05	1,43E-03	■	WDR61	-1,31	4,59E-05	9,33E-04
■	DYM	0,70	6,77E-04	6,33E-03	■	BRCA2	-1,31	5,63E-04	5,51E-03
■	RC3H1	0,70	1,19E-03	9,43E-03	■	IMPDH2	-1,31	7,10E-07	5,25E-05
■	DYRK1A	0,70	3,96E-04	4,32E-03	■	HIST1H3H	-1,31	1,70E-04	2,32E-03
■	FBXO7	0,69	2,43E-04	3,01E-03	■	NLRC3	-1,31	6,16E-04	5,89E-03
■	LHX3	0,69	9,39E-04	7,97E-03	■	SKA3	-1,31	1,58E-06	9,31E-05
■	TRMO	0,68	8,03E-05	1,35E-03	■	TICRR	-1,31	2,33E-08	4,51E-06
■	MTF1	0,68	1,26E-03	9,80E-03	■	CD180	-1,31	1,93E-05	5,09E-04
■	PSMD12	0,68	9,99E-04	8,35E-03	■	ELP6	-1,30	6,47E-05	1,16E-03
■	CMIP	0,68	3,55E-04	3,99E-03	■	KIF22	-1,30	5,04E-05	9,93E-04
■	ARG2	0,68	8,09E-04	7,20E-03	■	CAMP	-1,30	1,56E-06	9,21E-05
■	IFT22	0,68	5,25E-04	5,25E-03	■	RNF175	-1,30	2,54E-04	3,11E-03
■	RAD23B	0,67	1,02E-03	8,48E-03	■	ERCC6L	-1,29	1,10E-03	8,93E-03
■	ATP6V0C	0,67	7,70E-04	6,95E-03	■	NDUFA8	-1,29	1,07E-03	8,77E-03
■	ZSCAN25	0,67	7,63E-05	1,31E-03	■	RTN2	-1,29	5,10E-05	1,00E-03
■	CCDC84	0,67	1,98E-06	1,09E-04	■	LARS2	-1,29	7,89E-05	1,34E-03
■	TMEM150A	0,67	1,76E-04	2,38E-03	■	CEP85	-1,29	7,73E-08	1,07E-05
■	KCTD9	0,67	2,54E-04	3,11E-03	■	BIN2	-1,29	5,93E-04	5,73E-03
■	VPS4B	0,66	1,07E-03	8,78E-03	■	NCF4	-1,29	7,63E-04	6,91E-03
■	TYW5	0,66	1,06E-04	1,65E-03	■	ETFA	-1,29	9,76E-05	1,57E-03
■	ZBTB47	0,66	9,36E-04	7,97E-03	■	GUSBP5	-1,29	1,30E-04	1,91E-03
■	PHKA2	0,66	6,20E-04	5,92E-03	■	PFAFH1B3	-1,29	1,43E-04	2,06E-03
■	FUZ	0,66	9,80E-04	8,21E-03	■	PPIE	-1,29	1,86E-07	1,99E-05
■	BCLAF3	0,66	3,03E-04	3,57E-03	■	CENPO	-1,29	4,13E-04	4,45E-03
■	ADAM17	0,65	6,22E-05	1,14E-03	■	TIMM13	-1,29	7,53E-05	1,29E-03
■	LEMD3	0,65	6,48E-05	1,16E-03	■	SUCLA2	-1,28	6,62E-05	1,18E-03
■	STRIP1	0,65	2,57E-04	3,14E-03	■	CD3EAP	-1,28	2,45E-06	1,23E-04
■	VAT1	0,64	9,38E-04	7,97E-03	■	PPM1H	-1,28	4,50E-04	4,70E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	RNPEPL1	0,64	1,05E-05	3,28E-04	■	MGST2	-1,28	5,05E-05	9,93E-04
■	ACVR2B	0,64	8,69E-04	7,55E-03	■	MDH1	-1,28	3,60E-08	6,04E-06
■	LEMD2	0,63	2,92E-04	3,46E-03	■	IKBKE	-1,28	4,67E-04	4,84E-03
■	ADPRM	0,63	4,46E-04	4,68E-03	■	ADAL	-1,27	8,01E-04	7,14E-03
■	APIG1	0,63	5,75E-04	5,60E-03	■	HEMGN	-1,27	4,50E-06	1,87E-04
■	UBE2D3	0,63	8,52E-04	7,46E-03	■	NBEAL2	-1,27	1,63E-05	4,47E-04
■	THUMPDI	0,63	1,04E-03	8,58E-03	■	GSTZ1	-1,27	6,85E-07	5,12E-05
■	YTHDF3	0,63	1,13E-03	9,08E-03	■	EYA3	-1,27	4,52E-04	4,72E-03
■	TUBA4A	0,63	1,21E-03	9,53E-03	■	NDUFB3	-1,27	5,50E-04	5,42E-03
■	CSDE1	0,62	2,07E-04	2,69E-03	■	DNASE1L3	-1,27	3,27E-04	3,78E-03
■	RBM39	0,61	1,00E-03	8,37E-03	■	CDK6	-1,27	2,38E-06	1,22E-04
■	PYROXD2	0,61	4,10E-04	4,43E-03	■	UBE2V1	-1,27	3,10E-05	7,05E-04
■	TSPYL4	0,61	5,92E-05	1,11E-03	■	RPGRIPI1	-1,27	2,42E-05	5,97E-04
■	DDA1	0,60	5,15E-04	5,17E-03	■	ARPC4	-1,26	6,14E-05	1,13E-03
■	MIR34A	0,60	4,74E-04	4,90E-03	■	SREBF1	-1,26	1,01E-04	1,61E-03
■	ZNF205	0,60	1,28E-03	9,97E-03	■	FAM208B	-1,26	1,19E-03	9,44E-03
■	FAM168B	0,60	9,04E-04	7,77E-03	■	RFC1	-1,26	6,82E-05	1,20E-03
■	SMARCA5	0,59	1,25E-03	9,79E-03	■	MYO1C	-1,26	2,13E-04	2,75E-03
■	SLC18A3	0,59	5,98E-04	5,76E-03	■	CBX1	-1,26	4,84E-04	4,97E-03
■	TIMM44	0,59	5,12E-04	5,16E-03	■	FBXO5	-1,26	3,93E-05	8,36E-04
■	NRBP1	0,59	1,14E-03	9,19E-03	■	PGM2	-1,26	1,05E-03	8,64E-03
■	RCE1	0,59	1,07E-04	1,67E-03	■	SLC25A37	-1,25	2,44E-04	3,02E-03
■	SYF2	0,58	4,23E-04	4,52E-03	■	HIST1H2AJ	-1,25	4,29E-04	4,55E-03
■	XRN1	0,57	4,44E-04	4,66E-03	■	THOC6	-1,25	4,26E-04	4,53E-03
■	WAC	0,57	2,77E-05	6,50E-04	■	PMVK	-1,25	3,06E-04	3,60E-03
■	WDR26	0,57	2,97E-04	3,51E-03	■	HIST1H2BM	-1,25	5,50E-04	5,43E-03
■	PRR4	0,56	9,39E-04	7,97E-03	■	MIR3150A	-1,25	2,31E-04	2,90E-03
■	LAMP1	0,56	6,94E-04	6,45E-03	■	CARNMT1	-1,24	1,11E-03	8,99E-03
■	UBE2W	0,56	7,71E-04	6,95E-03	■	SLC25A15	-1,24	4,88E-05	9,72E-04
■	TMEM175	0,56	1,74E-04	2,36E-03	■	MXD3	-1,24	7,10E-05	1,24E-03
■	OSBP	0,56	1,28E-04	1,90E-03	■	NCKAP1L	-1,24	2,76E-05	6,48E-04
■	PLEC	0,56	1,32E-04	1,93E-03	■	PM20D2	-1,24	1,35E-04	1,98E-03
■	CARD19	0,56	5,69E-04	5,56E-03	■	ANP32E	-1,24	4,47E-07	3,86E-05
■	EP300	0,55	2,23E-04	2,83E-03	■	CYB561A3	-1,24	4,40E-04	4,63E-03
■	IL2ORB	0,55	8,32E-04	7,34E-03	■	LRRC4	-1,24	5,68E-06	2,17E-04
■	GNAQ	0,55	9,25E-04	7,91E-03	■	ZNF502	-1,24	2,88E-04	3,42E-03
■	DCAF8	0,55	8,34E-04	7,35E-03	■	TECR	-1,24	7,04E-04	6,51E-03
■	CYB561D1	0,55	3,70E-04	4,12E-03	■	FCHO1	-1,24	7,56E-06	2,61E-04
■	UBB	0,55	1,61E-04	2,23E-03	■	MYOT	-1,24	1,08E-03	8,80E-03
■	RPS6KA5	0,55	3,70E-04	4,12E-03	■	ZNF789	-1,24	2,54E-04	3,11E-03
■	HMX1	0,55	5,09E-04	5,14E-03	■	NADK2	-1,23	1,65E-04	2,27E-03
■	LAMB2P1	0,55	3,49E-04	3,94E-03	■	TMEM131L	-1,23	2,32E-06	1,20E-04
■	METTL14	0,54	1,24E-03	9,72E-03	■	PHAX	-1,23	5,88E-06	2,22E-04
■	AHSG	0,54	8,79E-04	7,62E-03	■	SPARCL1	-1,23	6,27E-05	1,15E-03
■	PARP6	0,54	6,61E-05	1,18E-03	■	PJVK	-1,23	6,65E-04	6,24E-03
■	BRD4	0,53	7,27E-04	6,67E-03	■	CLTC	-1,23	1,87E-06	1,06E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

CTRL	0,53	3,44E-04	3,91E-03	EIF4ENIF1	-1,23	5,60E-05	1,07E-03
DAZAP2	0,53	1,11E-04	1,70E-03	RFXANK	-1,23	2,40E-04	2,99E-03
ERC1	0,53	2,09E-04	2,71E-03	EFNA4	-1,23	5,19E-04	5,20E-03
ZBTB22	0,53	3,09E-04	3,62E-03	RFX2	-1,23	2,19E-04	2,80E-03
TAB3	0,52	8,66E-04	7,54E-03	TSC1	-1,23	4,59E-05	9,33E-04
VPS4A	0,52	4,87E-04	4,99E-03	SCOC	-1,23	8,55E-04	7,48E-03
HBM	0,52	2,40E-04	2,99E-03	PDHB	-1,23	4,77E-05	9,60E-04
ZNF577	0,52	2,16E-04	2,77E-03	PDCD2L	-1,23	5,90E-04	5,71E-03
PIGC	0,52	9,15E-04	7,85E-03	HOXB2	-1,23	1,24E-06	7,89E-05
STK16	0,52	6,84E-04	6,38E-03	RBM6	-1,22	5,43E-04	5,37E-03
PRSS27	0,51	8,55E-04	7,48E-03	THOC3	-1,22	1,41E-05	4,03E-04
CABP4	0,50	8,94E-04	7,71E-03	OSBPL9	-1,22	1,03E-04	1,63E-03
FAM229A	0,50	9,27E-05	1,51E-03	EXOSC4	-1,22	3,81E-04	4,20E-03
AFDN-DT	0,50	1,24E-03	9,70E-03	LMNB2	-1,22	1,93E-05	5,09E-04
SARM1	0,49	3,61E-04	4,04E-03	PINLYP	-1,22	2,20E-06	1,15E-04
ERLEC1	0,49	2,73E-04	3,29E-03	TMEM201	-1,22	1,80E-07	1,97E-05
ZNF121	0,48	9,75E-04	8,18E-03	RASGRP3	-1,22	1,53E-06	9,10E-05
GPR25	0,48	1,89E-04	2,49E-03	NPM3	-1,22	6,43E-04	6,07E-03
PLXND1	0,48	7,83E-04	7,03E-03	CORO1A	-1,21	4,98E-04	5,07E-03
TCF20	0,48	2,63E-04	3,20E-03	VKORC1	-1,21	1,74E-04	2,36E-03
FGF11	0,47	8,00E-04	7,14E-03	ABI3	-1,21	2,32E-06	1,20E-04
LHB	0,47	1,23E-03	9,65E-03	CAPZB	-1,21	3,61E-05	7,84E-04
SOCS7	0,47	1,19E-04	1,80E-03	ABLIM1	-1,21	4,44E-04	4,66E-03
BCORL1	0,47	1,11E-03	9,01E-03	MED12L	-1,21	4,36E-06	1,84E-04
SHC1	0,47	3,79E-04	4,20E-03	RASL11A	-1,21	1,84E-04	2,45E-03
UBC	0,46	2,93E-04	3,47E-03	PXMP2	-1,21	4,55E-06	1,88E-04
TPPP3	0,46	5,84E-04	5,67E-03	ZNF788P	-1,21	1,00E-04	1,60E-03
ZNF513	0,46	7,31E-04	6,70E-03	PPP1R7	-1,21	4,91E-05	9,76E-04
RBAKDN	0,46	1,03E-03	8,54E-03	PLS1	-1,21	1,16E-05	3,50E-04
PI4KB	0,46	1,74E-04	2,36E-03	AUNIP	-1,21	1,20E-05	3,58E-04
DEFB1	0,46	1,23E-03	9,65E-03	TERT	-1,21	1,41E-05	4,03E-04
NTNG2	0,45	6,26E-05	1,15E-03	NRM	-1,20	1,36E-06	8,36E-05
LYPD5	0,45	8,58E-04	7,49E-03	ME2	-1,20	4,45E-04	4,68E-03
CELF3	0,45	7,61E-04	6,90E-03	CLN6	-1,20	1,53E-06	9,10E-05
TACSTD2	0,43	2,31E-04	2,90E-03	CASP2	-1,20	2,26E-04	2,86E-03
MAP6D1	0,43	1,48E-04	2,10E-03	SRM	-1,20	6,51E-05	1,16E-03
TLCD2	0,43	5,25E-04	5,25E-03	ARID3A	-1,20	1,81E-05	4,80E-04
ZNF419	0,43	1,14E-03	9,15E-03	SAPCD2	-1,20	7,44E-07	5,44E-05
STAR	0,43	1,11E-03	8,97E-03	HIST1H3J	-1,19	1,28E-04	1,89E-03
SLC39A3	0,40	3,53E-04	3,98E-03	DCLRE1A	-1,19	5,84E-05	1,10E-03
RNF220	0,40	5,09E-04	5,14E-03	MSH6	-1,19	4,42E-06	1,84E-04
RHOXF1	0,40	6,21E-04	5,93E-03	MYH11	-1,19	4,59E-05	9,33E-04
S100A12	0,39	4,25E-04	4,53E-03	BTM	-1,19	8,55E-05	1,42E-03
ENOX1	0,39	1,36E-04	1,99E-03	ATAD1	-1,19	9,76E-04	8,19E-03
FAM32A	0,39	2,17E-04	2,78E-03	MRPS23	-1,19	4,08E-04	4,41E-03
RNF216	0,37	8,46E-04	7,44E-03	SMARCC1	-1,19	6,41E-05	1,16E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

ROM1	0,37	7,80E-04	7,00E-03	ZNF469	-1,19	9,29E-07	6,45E-05
PITX1	0,37	1,09E-03	8,90E-03	TET1	-1,19	9,31E-04	7,95E-03
SNHG6	0,37	6,62E-04	6,21E-03	ZWILCH	-1,18	1,97E-04	2,59E-03
MOG	0,35	2,96E-04	3,50E-03	RCC2	-1,18	1,34E-05	3,89E-04
ZNF417	0,32	6,25E-04	5,95E-03	GLDC	-1,18	2,45E-05	6,01E-04
RHD	0,32	5,31E-04	5,28E-03	STOML2	-1,18	1,29E-04	1,91E-03
B3GNT6	0,32	1,07E-03	8,78E-03	ARHGAP17	-1,18	4,08E-04	4,41E-03
				DPP3	-1,18	1,51E-05	4,23E-04
				MARK1	-1,18	6,58E-04	6,19E-03
				ACP2	-1,18	8,05E-06	2,71E-04
				PLOD1	-1,18	7,87E-06	2,68E-04
				LIMK1	-1,17	1,49E-05	4,21E-04
				TPP1	-1,17	1,24E-03	9,71E-03
				CPT2	-1,17	3,11E-05	7,05E-04
				SUPT16H	-1,17	5,62E-05	1,07E-03
				PIGV	-1,17	9,21E-04	7,88E-03
				GMPS	-1,17	5,01E-04	5,09E-03
				PREX1	-1,17	9,70E-04	8,16E-03
				ZNF658	-1,17	1,23E-03	9,65E-03
				TIMM8A	-1,17	3,09E-05	7,05E-04
				HGH1	-1,17	5,25E-06	2,07E-04
				SFXN4	-1,17	6,37E-04	6,04E-03
				GDI2	-1,17	2,50E-05	6,07E-04
				DUT	-1,17	3,04E-05	6,97E-04
				SRR	-1,17	2,48E-06	1,23E-04
				PRMT7	-1,17	1,71E-04	2,33E-03
				ENTR1	-1,17	4,00E-05	8,44E-04
				ADGRF3	-1,17	6,33E-07	4,84E-05
				PTTG3P	-1,17	3,52E-05	7,70E-04
				EARS2	-1,17	3,61E-04	4,04E-03
				LSM4	-1,16	8,69E-05	1,43E-03
				TRAFD1	-1,16	2,28E-05	5,72E-04
				PTGR1	-1,16	1,27E-04	1,89E-03
				RGS19	-1,16	8,07E-04	7,19E-03
				CCDC15	-1,16	4,18E-04	4,48E-03
				UQCC1	-1,16	1,87E-04	2,48E-03
				MTMR14	-1,16	2,21E-07	2,23E-05
				CHST6	-1,16	8,82E-05	1,44E-03
				MAPK12	-1,15	2,05E-06	1,10E-04
				IMMT	-1,15	3,10E-05	7,05E-04
				RTKN	-1,15	7,32E-07	5,37E-05
				FCRLA	-1,15	5,74E-04	5,59E-03
				TMEM109	-1,15	7,02E-05	1,23E-03
				ISG15	-1,15	2,59E-06	1,26E-04
				HMG20B	-1,14	9,99E-05	1,59E-03
				THAP8	-1,14	1,66E-07	1,89E-05

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés en BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

SNRPD3	-1,14	3,47E-04	3,93E-03
PLEKHF2	-1,14	1,85E-04	2,47E-03
WDR54	-1,14	7,43E-04	6,77E-03
GPR143	-1,14	4,43E-04	4,65E-03
BCL2A1	-1,14	1,40E-04	2,02E-03
INTS9	-1,14	1,41E-05	4,03E-04
DENND6B	-1,14	1,02E-04	1,62E-03
RDM1	-1,14	2,76E-07	2,67E-05
ATG7	-1,14	2,23E-05	5,64E-04
SDR16C5	-1,14	1,19E-03	9,44E-03
GLE1	-1,13	4,49E-04	4,70E-03
FBXO46	-1,13	2,06E-04	2,68E-03
RFT1	-1,13	3,42E-05	7,52E-04
ZC2HC1B	-1,13	4,17E-04	4,48E-03
BCL2L1	-1,13	2,26E-05	5,71E-04
HAT1	-1,13	8,69E-04	7,55E-03
SLC17A9	-1,13	1,23E-03	9,65E-03
SNX11	-1,13	1,06E-04	1,66E-03
ZYX	-1,13	1,18E-03	9,39E-03
TMCO6	-1,13	1,16E-03	9,31E-03
TMEM223	-1,13	1,70E-05	4,58E-04
PIK3AP1	-1,13	6,48E-04	6,11E-03
P2RX5	-1,13	2,46E-05	6,04E-04
INPP1	-1,13	3,16E-04	3,69E-03
PHF23	-1,12	8,29E-04	7,33E-03
PPA1	-1,12	2,57E-04	3,14E-03
XRCC4	-1,12	6,20E-05	1,14E-03
PDGFA	-1,12	5,05E-05	9,93E-04
CREB3L4	-1,12	5,18E-05	1,01E-03
CTPS1	-1,12	6,44E-05	1,16E-03
STT3B	-1,12	4,63E-04	4,81E-03
CCDC102A	-1,12	3,39E-04	3,87E-03
PGD	-1,11	1,95E-05	5,11E-04
HSD17B12	-1,11	3,93E-04	4,30E-03
HPDL	-1,11	1,66E-04	2,29E-03
EIF5B	-1,11	6,28E-05	1,15E-03
RAB25	-1,11	6,67E-05	1,18E-03
ANP32B	-1,11	3,74E-07	3,40E-05
PLK1	-1,11	5,30E-04	5,28E-03
MANF	-1,11	7,42E-06	2,58E-04
TRAP1	-1,10	1,63E-04	2,26E-03
SIT1	-1,10	7,75E-04	6,97E-03
SUOX	-1,10	1,38E-04	2,00E-03
LRMP	-1,10	1,03E-03	8,55E-03
DNAJC25-GNG10	-1,10	6,17E-04	5,89E-03
HAUS1	-1,10	7,28E-06	2,56E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	SCO2	-1,10	8,60E-04	7,50E-03
■	GOT2	-1,10	1,90E-04	2,50E-03
■	ANKRD26P3	-1,10	5,90E-04	5,71E-03
■	NOTCH1	-1,09	7,76E-04	6,97E-03
■	PPP1R14B	-1,09	4,25E-06	1,82E-04
■	PCED1B	-1,09	6,18E-06	2,29E-04
■	POLR3G	-1,09	2,74E-04	3,29E-03
■	CERS4	-1,09	5,44E-05	1,05E-03
■	CEP57	-1,09	6,11E-04	5,85E-03
■	GUCA1A	-1,09	2,48E-04	3,06E-03
■	SLC37A4	-1,09	2,01E-04	2,63E-03
■	SERINC2	-1,09	2,73E-05	6,44E-04
■	PKMYT1	-1,09	1,59E-06	9,33E-05
■	GNGT2	-1,09	2,94E-04	3,48E-03
■	NUP62	-1,09	1,67E-04	2,29E-03
■	SAMM50	-1,08	4,01E-04	4,37E-03
■	PCCB	-1,08	1,00E-05	3,18E-04
■	PSMA4	-1,08	7,38E-06	2,57E-04
■	WRB	-1,08	9,19E-04	7,87E-03
■	ARHGEF39	-1,08	2,20E-07	2,23E-05
■	CD53	-1,08	3,00E-04	3,54E-03
■	MAP4K1	-1,08	5,67E-05	1,08E-03
■	RRS1	-1,08	1,57E-04	2,18E-03
■	CKAP5	-1,08	4,57E-06	1,88E-04
■	ATP5F1C	-1,08	1,14E-06	7,49E-05
■	ATAD5	-1,07	1,01E-04	1,60E-03
■	BRK1	-1,07	4,25E-04	4,53E-03
■	GLMP	-1,07	2,44E-04	3,02E-03
■	POTEKP	-1,07	2,82E-05	6,58E-04
■	FADD	-1,07	6,40E-04	6,06E-03
■	ZW10	-1,07	3,13E-06	1,44E-04
■	FBXO43	-1,07	1,17E-05	3,51E-04
■	MRPS9	-1,07	7,70E-05	1,31E-03
■	SIRPB1	-1,06	1,23E-06	7,89E-05
■	CDC25B	-1,06	4,53E-04	4,73E-03
■	TRAF4	-1,06	9,94E-04	8,32E-03
■	BOP1	-1,06	6,90E-04	6,42E-03
■	ATP6V1C2	-1,06	5,09E-04	5,14E-03
■	IL18RAP	-1,06	1,64E-04	2,26E-03
■	TMEM258	-1,06	8,42E-04	7,41E-03
■	ALPK1	-1,05	1,46E-04	2,08E-03
■	ILK	-1,05	1,02E-05	3,22E-04
■	MYO7A	-1,05	4,22E-04	4,51E-03
■	MFS13A	-1,05	2,81E-06	1,34E-04
■	MRPL14	-1,05	8,55E-04	7,48E-03
■	RLN1	-1,05	3,25E-06	1,48E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

NFAT5	-1,05	1,13E-03	9,12E-03
WDTC1	-1,05	3,86E-04	4,24E-03
FAM86B3P	-1,05	2,92E-04	3,46E-03
SLC35D1	-1,05	8,14E-04	7,23E-03
MRPL34	-1,05	1,25E-05	3,70E-04
MLEC	-1,05	2,16E-04	2,77E-03
CD247	-1,05	1,12E-05	3,45E-04
TMEM52B	-1,05	3,20E-04	3,72E-03
CCNF	-1,04	4,10E-07	3,65E-05
KREMEN2	-1,04	3,74E-04	4,16E-03
SLC39A11	-1,04	1,89E-04	2,49E-03
FPGT	-1,04	9,17E-04	7,86E-03
BCKDK	-1,04	7,87E-05	1,34E-03
DNM1P50	-1,04	3,41E-04	3,88E-03
FOXRED1	-1,04	3,82E-04	4,22E-03
CAP1	-1,03	1,85E-04	2,46E-03
DARS2	-1,03	6,20E-04	5,92E-03
CALM3	-1,03	1,48E-04	2,10E-03
POLR2G	-1,03	5,10E-04	5,14E-03
UQCC3	-1,03	3,67E-04	4,10E-03
COX5A	-1,03	1,09E-03	8,87E-03
INTS13	-1,03	4,08E-04	4,41E-03
SNRPD1	-1,03	1,10E-03	8,93E-03
RBBP4	-1,03	1,86E-05	4,93E-04
CBX2	-1,03	2,43E-06	1,23E-04
LDHB	-1,03	8,24E-06	2,75E-04
MRPL17	-1,03	5,32E-04	5,29E-03
RFESD	-1,03	3,52E-06	1,58E-04
ADSL	-1,03	1,83E-06	1,04E-04
VAMP8	-1,03	4,90E-04	5,02E-03
TIMM21	-1,03	9,69E-05	1,56E-03
CCT6A	-1,03	1,51E-04	2,13E-03
RGS8	-1,03	7,04E-06	2,50E-04
ASPHD2	-1,02	8,62E-05	1,42E-03
ISOC2	-1,02	2,92E-06	1,38E-04
PRDX6	-1,02	1,24E-03	9,75E-03
GEMIN2	-1,02	7,49E-06	2,60E-04
RTN3	-1,02	6,04E-04	5,80E-03
PSME2	-1,02	2,39E-04	2,98E-03
PSMA6	-1,01	1,17E-06	7,61E-05
NUDCD2	-1,01	4,65E-04	4,83E-03
DFFB	-1,01	7,04E-04	6,51E-03
ECHDC2	-1,01	7,05E-04	6,51E-03
KIAA0391	-1,01	8,47E-05	1,41E-03
LIG1	-1,01	4,98E-06	1,99E-04
MECR	-1,01	6,98E-06	2,49E-04

TABLEAU A.9 – Genes differentially expressed in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

WDR18	-1,01	3,04E-05	6,97E-04
DCP2	-1,01	9,30E-04	7,94E-03
NBN	-1,01	7,74E-04	6,97E-03
VARS	-1,01	6,23E-04	5,93E-03
LSM6	-1,01	6,44E-05	1,16E-03
TKT	-1,01	3,80E-04	4,20E-03
PDCD11	-1,01	4,45E-07	3,86E-05
BABAM1	-1,00	8,47E-04	7,44E-03
DOT1L	-1,00	1,11E-05	3,42E-04
MIF	-1,00	5,15E-05	1,01E-03
ALDOA	-1,00	2,48E-05	6,04E-04
MAP2K2	-1,00	4,30E-04	4,55E-03
SAAL1	-1,00	4,96E-06	1,98E-04
MACC1	-1,00	2,57E-04	3,14E-03
LDOC1	-1,00	1,15E-04	1,75E-03
TCP11L1	-1,00	1,03E-03	8,55E-03
CHTF18	-1,00	5,94E-06	2,24E-04
HLA-DMA	-1,00	6,38E-04	6,05E-03
LMCD1	-0,99	7,91E-05	1,34E-03
SMTN	-0,99	1,08E-04	1,68E-03
NPM1	-0,99	1,13E-04	1,73E-03
FARSB	-0,99	5,00E-05	9,89E-04
SPTAN1	-0,99	8,08E-04	7,19E-03
LEO1	-0,99	2,51E-04	3,08E-03
PISD	-0,99	1,69E-04	2,31E-03
LAP3	-0,99	7,07E-05	1,24E-03
IL15RA	-0,99	6,35E-05	1,15E-03
CABLES2	-0,98	2,48E-05	6,04E-04
L3MBTL2	-0,98	1,66E-06	9,61E-05
FAM173A	-0,98	1,00E-03	8,36E-03
RBBP9	-0,98	1,19E-03	9,44E-03
HIST1H4A	-0,98	3,22E-04	3,74E-03
NUDT22	-0,98	1,78E-04	2,41E-03
HMGN1	-0,98	1,65E-05	4,50E-04
MRPL39	-0,98	4,25E-04	4,53E-03
FRMPD3	-0,98	4,83E-06	1,96E-04
CHCHD1	-0,98	3,30E-04	3,80E-03
TRIM28	-0,98	1,77E-06	1,02E-04
CD81	-0,98	1,04E-03	8,58E-03
VEGFD	-0,97	5,61E-04	5,51E-03
GPI	-0,97	6,22E-06	2,30E-04
NSMCE2	-0,97	1,74E-05	4,67E-04
SNX6	-0,97	2,35E-04	2,95E-03
ZBTB25	-0,97	8,12E-04	7,22E-03
FBXO4	-0,97	4,83E-04	4,96E-03
ITGAD	-0,97	8,62E-05	1,42E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

RRP36	-0,97	9,71E-04	8,17E-03
CNTLN	-0,97	2,29E-05	5,73E-04
GRAMD4	-0,97	1,20E-03	9,50E-03
PTCD2	-0,97	5,91E-05	1,11E-03
NDUFB5	-0,97	6,20E-05	1,14E-03
VARS2	-0,97	3,14E-04	3,67E-03
PRRT3	-0,97	1,88E-04	2,49E-03
SNUPN	-0,97	7,88E-04	7,05E-03
FAM83H	-0,97	4,31E-06	1,83E-04
UBE2V2	-0,97	3,27E-04	3,78E-03
MRPL1	-0,96	4,70E-04	4,85E-03
PRMT5	-0,96	2,56E-04	3,14E-03
GRINA	-0,96	3,46E-04	3,92E-03
PSMC3IP	-0,96	4,26E-04	4,53E-03
ACOT4	-0,96	2,01E-06	1,09E-04
FAM98B	-0,96	8,66E-07	6,16E-05
ARHGAP11A	-0,96	7,53E-04	6,83E-03
LRRC42	-0,96	5,51E-04	5,44E-03
MLH1	-0,96	5,81E-04	5,64E-03
NECAB3	-0,95	4,23E-04	4,52E-03
GPR180	-0,95	8,31E-04	7,34E-03
GEMIN5	-0,95	6,39E-04	6,05E-03
SSRP1	-0,95	5,92E-05	1,11E-03
COPS7A	-0,95	3,61E-04	4,04E-03
NABP2	-0,95	2,83E-04	3,38E-03
PIGM	-0,95	4,72E-05	9,55E-04
CRELD2	-0,95	3,36E-04	3,85E-03
AARS	-0,95	5,96E-04	5,75E-03
CLTA	-0,95	4,21E-04	4,51E-03
DTX1	-0,95	2,43E-05	5,99E-04
CTBP1-AS	-0,95	2,82E-04	3,37E-03
CD200R1	-0,95	1,07E-03	8,78E-03
KDM1A	-0,95	3,34E-04	3,84E-03
MS4A1	-0,95	5,31E-04	5,28E-03
ZNF691	-0,95	2,67E-04	3,23E-03
RRP1B	-0,94	4,15E-05	8,68E-04
RTL6	-0,94	3,76E-06	1,64E-04
PSMD14	-0,94	3,71E-07	3,39E-05
SHMT1	-0,94	3,37E-04	3,85E-03
HAUS4	-0,94	3,82E-04	4,21E-03
SLC12A8	-0,94	3,46E-04	3,92E-03
CAND1	-0,94	1,08E-04	1,68E-03
LSM2	-0,94	3,68E-04	4,11E-03
CEL	-0,94	1,31E-04	1,93E-03
SFXN2	-0,94	2,31E-05	5,78E-04
SLC31A1	-0,93	2,40E-04	2,99E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

DNP1	-0,93	1,77E-04	2,39E-03
ETFB	-0,93	7,08E-05	1,24E-03
FANCF	-0,93	6,78E-04	6,33E-03
NOP10	-0,93	6,89E-04	6,41E-03
HOXA7	-0,93	8,16E-04	7,24E-03
THOC7	-0,93	3,16E-04	3,69E-03
ADAT2	-0,93	1,98E-05	5,16E-04
CBR1	-0,93	9,38E-04	7,97E-03
TMC5	-0,93	1,69E-05	4,57E-04
CPSF3	-0,92	6,08E-05	1,13E-03
ERAL1	-0,92	1,61E-04	2,24E-03
SGO1	-0,92	1,38E-06	8,42E-05
YARS	-0,92	2,51E-05	6,07E-04
MRPL3	-0,92	1,19E-03	9,46E-03
SHMT2	-0,92	7,86E-04	7,04E-03
TEDC2	-0,92	8,54E-06	2,82E-04
SND1	-0,92	4,41E-06	1,84E-04
HIST1H2AB	-0,91	3,52E-04	3,97E-03
VIPAS39	-0,91	6,45E-04	6,08E-03
BRWD1-AS2	-0,91	7,50E-05	1,29E-03
LASP1	-0,91	9,47E-04	8,02E-03
MAD2L2	-0,91	4,63E-04	4,81E-03
UBE2M	-0,91	2,98E-04	3,52E-03
MLST8	-0,91	2,39E-05	5,94E-04
VSIG10L	-0,91	2,00E-04	2,62E-03
MCOLN2	-0,91	4,46E-04	4,68E-03
GALM	-0,91	6,14E-05	1,13E-03
NR1H3	-0,91	1,29E-04	1,91E-03
NUDT14	-0,91	1,40E-05	4,03E-04
NDUFV1	-0,90	5,78E-05	1,09E-03
EMC9	-0,90	1,30E-04	1,92E-03
MMACHC	-0,90	1,30E-05	3,82E-04
TRUB1	-0,90	8,79E-04	7,62E-03
MAP1B	-0,90	8,24E-05	1,38E-03
METTL17	-0,90	7,87E-04	7,04E-03
PDF	-0,90	3,40E-05	7,50E-04
POLE	-0,90	3,71E-05	7,99E-04
KDEL1C1	-0,90	2,67E-04	3,23E-03
NAT10	-0,90	2,70E-04	3,26E-03
MRPL4	-0,90	1,22E-05	3,60E-04
CEP85L	-0,89	1,17E-04	1,77E-03
SMG9	-0,89	1,03E-04	1,62E-03
ANKRD26	-0,89	1,47E-04	2,09E-03
KCNAB2	-0,89	3,19E-04	3,72E-03
TUT4	-0,89	5,06E-04	5,12E-03
TONSL	-0,89	7,76E-06	2,65E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

HMGN2	-0,89	1,64E-04	2,26E-03
PA2G4	-0,89	6,41E-05	1,16E-03
TBC1D8B	-0,88	3,54E-04	3,98E-03
UBLCP1	-0,88	1,33E-05	3,86E-04
DCTPP1	-0,88	1,14E-05	3,47E-04
PPME1	-0,88	2,28E-05	5,73E-04
GCDH	-0,88	3,32E-04	3,82E-03
ZNF200	-0,88	4,38E-04	4,62E-03
VGLL4	-0,88	2,76E-04	3,31E-03
SNRPA	-0,88	1,38E-04	2,00E-03
PPM1N	-0,88	4,21E-05	8,78E-04
FAM173B	-0,88	3,83E-04	4,22E-03
MRPS34	-0,88	7,21E-06	2,54E-04
GNG5	-0,88	2,85E-06	1,36E-04
HMGB2	-0,87	1,01E-04	1,61E-03
CNIH1	-0,87	2,82E-06	1,34E-04
GPR19	-0,87	4,85E-06	1,96E-04
RNLS	-0,87	3,94E-04	4,30E-03
CCDC24	-0,87	9,62E-04	8,11E-03
MPV17L2	-0,87	1,34E-06	8,28E-05
SRSF9	-0,87	6,57E-04	6,18E-03
CHRNA1	-0,87	2,46E-04	3,04E-03
LRRC47	-0,87	1,75E-04	2,37E-03
MRPS12	-0,87	6,00E-04	5,78E-03
SLC25A42	-0,86	4,03E-04	4,38E-03
PRELID1	-0,86	1,14E-05	3,47E-04
BPHL	-0,86	1,44E-04	2,06E-03
PRKRA	-0,86	1,20E-03	9,46E-03
CENPBD1	-0,86	1,68E-04	2,31E-03
E2F1	-0,86	2,08E-04	2,70E-03
SDF2L1	-0,86	8,64E-04	7,52E-03
SLC8A3	-0,86	6,24E-04	5,94E-03
BTBD3	-0,86	2,43E-04	3,02E-03
WDR33	-0,86	4,54E-04	4,74E-03
PGBD5	-0,86	3,41E-04	3,88E-03
ZNF2	-0,86	3,80E-04	4,20E-03
APOPT1	-0,86	8,91E-04	7,69E-03
NDUFAB1	-0,85	6,28E-05	1,15E-03
UTP6	-0,85	1,27E-03	9,89E-03
SNRNP40	-0,85	1,24E-03	9,73E-03
RBX1	-0,85	9,95E-04	8,33E-03
COPG1	-0,85	4,25E-04	4,53E-03
SLC25A39	-0,85	3,16E-05	7,09E-04
INPP5B	-0,85	6,39E-04	6,05E-03
NDUF6	-0,85	9,15E-04	7,85E-03
NTHL1	-0,85	2,17E-05	5,56E-04

TABLEAU A.9 – Genes differentially expressed in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

ZNF367	-0,85	4,19E-04	4,49E-03
SIGLEC10	-0,85	5,21E-04	5,22E-03
SRP72	-0,85	1,10E-04	1,70E-03
ATP6V1G2	-0,85	7,42E-05	1,28E-03
CEP250	-0,85	5,36E-04	5,32E-03
TOMM5	-0,84	3,96E-05	8,38E-04
FKBP3	-0,84	4,68E-04	4,84E-03
NCOR2	-0,84	1,23E-03	9,65E-03
MRPL52	-0,84	1,27E-04	1,89E-03
STXBP1	-0,84	8,72E-05	1,44E-03
ATP5PB	-0,84	1,14E-06	7,49E-05
FARSA	-0,84	4,63E-06	1,90E-04
ACTN2	-0,84	3,93E-04	4,30E-03
DNAJC4	-0,83	8,66E-05	1,43E-03
ATP5PF	-0,83	4,17E-04	4,48E-03
INSL3	-0,83	4,75E-04	4,90E-03
ENOPH1	-0,83	2,30E-04	2,90E-03
TRIM41	-0,83	4,13E-05	8,65E-04
XPO1	-0,83	6,04E-04	5,80E-03
SLC29A1	-0,83	9,10E-06	2,95E-04
MYBBP1A	-0,83	7,30E-04	6,69E-03
STRIP2	-0,83	5,63E-07	4,47E-05
MRPL20	-0,82	6,07E-04	5,83E-03
CSNK2B	-0,82	1,15E-04	1,75E-03
PPP2R1A	-0,82	1,27E-04	1,89E-03
FOXRED2	-0,82	8,31E-04	7,34E-03
HIST1H4C	-0,82	4,82E-05	9,66E-04
HIST1H2BN	-0,82	1,78E-04	2,41E-03
GATB	-0,82	1,95E-04	2,56E-03
BOC	-0,81	1,81E-04	2,43E-03
DSN1	-0,81	3,25E-04	3,77E-03
GEMIN7	-0,81	9,64E-05	1,55E-03
MAZ	-0,81	1,26E-03	9,83E-03
CYTOR	-0,81	7,40E-05	1,28E-03
BAIAP2L1	-0,81	6,77E-05	1,20E-03
CEACAM21	-0,81	6,17E-05	1,14E-03
ACTR8	-0,81	1,44E-04	2,07E-03
MON1A	-0,80	6,73E-05	1,19E-03
TDP2	-0,80	4,31E-04	4,56E-03
CAPRIN1	-0,80	4,73E-05	9,55E-04
MDH2	-0,80	6,61E-04	6,20E-03
MDC1	-0,80	9,39E-05	1,52E-03
SLC7A6OS	-0,80	8,75E-05	1,44E-03
LYAR	-0,80	2,40E-04	2,99E-03
DDX41	-0,80	4,02E-04	4,37E-03
ICMT	-0,80	1,02E-04	1,61E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

CCT8	-0,80	6,05E-05	1,12E-03
SYPL1	-0,80	3,36E-04	3,85E-03
NETO2	-0,80	1,05E-03	8,68E-03
MCM5	-0,79	3,62E-04	4,05E-03
USP22	-0,79	1,97E-06	1,09E-04
BATF3	-0,79	4,45E-05	9,12E-04
UBAP2L	-0,79	8,99E-04	7,75E-03
NOA1	-0,79	4,33E-04	4,57E-03
TRAIIP	-0,79	2,13E-04	2,75E-03
PEX11A	-0,79	2,23E-04	2,83E-03
GDA	-0,79	8,52E-04	7,46E-03
G6PC3	-0,79	1,03E-05	3,24E-04
SNAI3	-0,78	2,74E-05	6,45E-04
REEP1	-0,78	9,60E-05	1,55E-03
POLDIP2	-0,78	7,27E-05	1,26E-03
PTPN9	-0,78	9,81E-04	8,22E-03
TPCN2	-0,78	1,38E-04	2,01E-03
NPR2	-0,78	3,10E-06	1,43E-04
LCMT1	-0,78	5,80E-04	5,64E-03
PIH1D1	-0,78	8,37E-04	7,37E-03
COX18	-0,78	4,08E-04	4,41E-03
BCL6	-0,78	1,03E-05	3,24E-04
INCENP	-0,78	9,68E-04	8,15E-03
SYNE4	-0,78	3,14E-05	7,07E-04
TMEM131	-0,78	2,48E-04	3,06E-03
SDHD	-0,78	1,16E-05	3,50E-04
SYNGAP1	-0,77	4,00E-04	4,36E-03
TSTA3	-0,77	9,29E-06	2,98E-04
SPNS3	-0,77	7,44E-05	1,28E-03
PYCR3	-0,77	1,30E-04	1,91E-03
TCTN3	-0,77	5,09E-04	5,14E-03
FANCB	-0,77	1,68E-05	4,56E-04
MUS81	-0,77	1,35E-04	1,98E-03
E2F6	-0,77	5,79E-05	1,10E-03
GAS8	-0,77	5,88E-06	2,22E-04
RNF8	-0,77	1,25E-03	9,75E-03
STX10	-0,77	2,73E-04	3,28E-03
DDB1	-0,76	2,64E-05	6,30E-04
IPO4	-0,76	1,07E-03	8,76E-03
SIRT6	-0,76	1,46E-04	2,08E-03
UBL4A	-0,76	5,01E-04	5,09E-03
IPO5	-0,76	2,22E-04	2,82E-03
NUDCD1	-0,76	7,38E-05	1,28E-03
PARK7	-0,76	7,23E-04	6,64E-03
RHOG	-0,76	7,01E-04	6,50E-03
RXRA	-0,76	7,20E-04	6,63E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

KBTBD12	-0,76	8,06E-04	7,18E-03
TDRD9	-0,76	6,42E-04	6,06E-03
CEP152	-0,75	4,08E-04	4,41E-03
RRP1	-0,75	2,10E-04	2,72E-03
CTNBL1	-0,75	5,00E-04	5,09E-03
RPP25L	-0,75	2,36E-04	2,95E-03
ERBB2	-0,75	3,25E-04	3,77E-03
KYAT3	-0,75	9,46E-04	8,02E-03
PTPRK	-0,75	1,00E-04	1,60E-03
TXLNA	-0,75	1,28E-03	9,95E-03
COP55	-0,75	7,43E-04	6,77E-03
CLSPN	-0,75	1,36E-06	8,36E-05
INTS11	-0,75	9,96E-05	1,59E-03
ATP5MD	-0,75	6,01E-06	2,25E-04
ZMYM3	-0,74	2,20E-04	2,80E-03
ZFPM1	-0,74	7,38E-04	6,73E-03
GMPPB	-0,74	7,86E-04	7,04E-03
SNAPC4	-0,74	2,18E-04	2,79E-03
DDR1	-0,74	1,19E-03	9,43E-03
NOP14	-0,74	7,37E-05	1,27E-03
JAM3	-0,74	1,28E-04	1,90E-03
NDE1	-0,74	1,12E-03	9,06E-03
CREB3	-0,74	1,98E-05	5,16E-04
IGLV6-57	-0,73	6,74E-04	6,31E-03
SPEN	-0,73	4,18E-04	4,48E-03
FAM98A	-0,73	8,85E-04	7,66E-03
CALML4	-0,73	9,47E-04	8,02E-03
CHMP5	-0,73	1,05E-03	8,67E-03
MRM2	-0,73	3,35E-05	7,44E-04
TIMM29	-0,73	2,65E-04	3,21E-03
SLC50A1	-0,73	2,01E-05	5,22E-04
DUSP7	-0,73	3,91E-04	4,28E-03
TYMP	-0,73	1,79E-04	2,41E-03
MCAT	-0,73	3,78E-04	4,18E-03
API5	-0,72	1,74E-04	2,36E-03
MYD88	-0,72	2,76E-04	3,31E-03
RTF2	-0,72	5,32E-05	1,04E-03
ATP6V1E1	-0,71	7,28E-04	6,68E-03
RBM28	-0,71	2,71E-04	3,27E-03
LYRM1	-0,71	2,89E-04	3,44E-03
FAM234A	-0,71	3,36E-04	3,85E-03
NHP2	-0,71	3,53E-04	3,97E-03
ABHD8	-0,71	5,05E-04	5,11E-03
TEAD1	-0,71	1,72E-04	2,34E-03
PRSS21	-0,71	1,11E-03	8,97E-03
ZGLP1	-0,71	2,10E-06	1,11E-04

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

EEF1E1	-0,71	7,87E-04	7,04E-03
AURKAIP1	-0,70	4,25E-04	4,53E-03
SDAD1	-0,70	1,11E-03	8,97E-03
TMEM186	-0,70	1,15E-03	9,24E-03
XPO5	-0,70	1,12E-04	1,71E-03
NUP188	-0,70	5,98E-06	2,24E-04
GHET1	-0,70	1,08E-03	8,79E-03
DRG1	-0,70	1,06E-06	7,08E-05
IQCA1	-0,70	1,44E-04	2,06E-03
ETHE1	-0,69	1,23E-03	9,66E-03
MLF1	-0,69	4,23E-05	8,80E-04
EPS8L2	-0,69	2,36E-04	2,95E-03
IFT46	-0,69	7,69E-05	1,31E-03
TMEM229B	-0,69	4,15E-04	4,46E-03
UBR7	-0,69	5,17E-04	5,19E-03
HSPBP1	-0,69	2,76E-04	3,31E-03
DGAT2	-0,69	1,18E-05	3,51E-04
BABAM2	-0,69	3,46E-04	3,92E-03
ANKRD30BP2	-0,69	1,15E-03	9,25E-03
ZNF492	-0,69	2,15E-04	2,76E-03
UQCRC2	-0,69	1,84E-05	4,88E-04
NAPSA	-0,69	5,05E-04	5,11E-03
PSMD1	-0,69	1,41E-04	2,04E-03
PRR5	-0,68	1,15E-04	1,75E-03
GTPBP8	-0,68	6,70E-06	2,42E-04
DDX56	-0,68	2,44E-04	3,02E-03
DEK	-0,68	7,98E-04	7,12E-03
TBC1D10B	-0,68	1,16E-03	9,30E-03
DIAPH1	-0,68	1,12E-03	9,08E-03
THRAP3	-0,68	1,03E-03	8,54E-03
OXCT1	-0,68	5,74E-04	5,59E-03
ADCK2	-0,68	6,55E-04	6,17E-03
MKS1	-0,67	1,62E-04	2,25E-03
UBA2	-0,67	8,45E-04	7,43E-03
NFKB1	-0,67	7,47E-04	6,79E-03
PSMA3	-0,67	4,29E-04	4,55E-03
DOLPP1	-0,67	8,60E-05	1,42E-03
TXN2	-0,67	2,01E-04	2,63E-03
RPL23AP7	-0,67	9,30E-05	1,51E-03
KLHDC7B	-0,66	9,03E-04	7,77E-03
MRPS35	-0,66	6,99E-05	1,23E-03
DDX43	-0,66	1,55E-04	2,17E-03
ZNF70	-0,66	5,97E-06	2,24E-04
FBLN5	-0,66	1,10E-04	1,69E-03
MIEF1	-0,66	6,38E-04	6,05E-03
TLCD1	-0,66	2,29E-04	2,88E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

UBFD1	-0,66	1,02E-03	8,46E-03
ZNF114	-0,66	7,03E-04	6,51E-03
MAP6	-0,66	6,10E-05	1,13E-03
ZNF572	-0,65	2,55E-04	3,12E-03
TRUB2	-0,65	6,46E-05	1,16E-03
TBL3	-0,65	4,94E-04	5,05E-03
CDO1	-0,65	7,32E-04	6,70E-03
PPP5C	-0,65	7,46E-04	6,79E-03
PANK2	-0,65	6,20E-05	1,14E-03
GCAT	-0,65	1,13E-04	1,73E-03
MIOS	-0,65	6,84E-04	6,38E-03
MRV11	-0,65	1,65E-04	2,27E-03
PTTG2	-0,65	4,36E-04	4,60E-03
PUSL1	-0,65	1,42E-04	2,05E-03
ZBED8	-0,65	6,94E-04	6,45E-03
DHRS13	-0,64	1,71E-04	2,33E-03
AP1S1	-0,64	1,32E-04	1,93E-03
KLRG1	-0,64	1,18E-04	1,78E-03
GALE	-0,64	5,13E-04	5,16E-03
UBE2QL1	-0,64	6,88E-05	1,21E-03
AGTRAP	-0,64	1,53E-05	4,29E-04
DNMT3B	-0,64	1,50E-05	4,22E-04
GPD1L	-0,64	2,26E-04	2,86E-03
CTAGE8	-0,63	1,18E-04	1,79E-03
ITGAX	-0,63	8,91E-04	7,69E-03
PGAP2	-0,63	8,93E-04	7,71E-03
RECQL4	-0,63	3,83E-04	4,22E-03
GOT1	-0,63	1,47E-05	4,16E-04
GLMN	-0,63	3,32E-04	3,82E-03
PCLAF	-0,63	5,69E-04	5,56E-03
KIF20B	-0,63	6,91E-04	6,43E-03
TREX1	-0,63	2,05E-04	2,68E-03
FAF1	-0,63	1,35E-04	1,98E-03
SCCPDH	-0,63	9,59E-04	8,10E-03
GDPD3	-0,62	5,52E-04	5,44E-03
MYL4	-0,62	6,24E-06	2,30E-04
CUEDC2	-0,62	9,73E-04	8,17E-03
CFL1	-0,62	4,94E-04	5,05E-03
ARPC2	-0,62	4,55E-04	4,74E-03
HK1	-0,62	6,17E-04	5,90E-03
EFCAB5	-0,62	1,85E-04	2,46E-03
SIRT5	-0,62	2,65E-04	3,21E-03
PEG3	-0,61	2,93E-04	3,47E-03
MSANTD4	-0,61	9,35E-04	7,97E-03
ALG3	-0,61	3,41E-04	3,88E-03
NR1D1	-0,61	8,30E-05	1,38E-03

TABLEAU A.9 – Genes différentiellement exprimés in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

H2AFZ	-0,61	7,19E-04	6,63E-03
SRPK1	-0,61	1,28E-05	3,76E-04
MROH8	-0,61	5,02E-04	5,09E-03
DAZAP1	-0,61	2,14E-04	2,76E-03
SUCLG1	-0,61	2,69E-04	3,25E-03
CCR1	-0,61	2,38E-04	2,98E-03
CAAP1	-0,60	8,52E-04	7,46E-03
DBP	-0,60	5,96E-05	1,11E-03
PRAMEF11	-0,60	7,18E-05	1,25E-03
LRTOMT	-0,60	1,06E-04	1,65E-03
TSEN54	-0,60	7,01E-04	6,49E-03
GTPBP3	-0,59	3,86E-05	8,25E-04
CUEDC1	-0,59	3,35E-04	3,84E-03
ADAM7	-0,59	8,87E-06	2,89E-04
FBXW9	-0,59	1,86E-04	2,47E-03
SPRY4	-0,59	1,52E-04	2,14E-03
WFS1	-0,58	3,60E-04	4,04E-03
AR	-0,58	1,42E-04	2,04E-03
ATAD3A	-0,58	2,40E-04	2,99E-03
CALHM2	-0,58	1,86E-04	2,48E-03
ARSD	-0,58	2,29E-04	2,88E-03
ADAMTS13	-0,57	1,40E-04	2,03E-03
ACTG1	-0,57	2,97E-05	6,85E-04
STX1A	-0,57	7,99E-05	1,35E-03
ACAT2	-0,57	5,49E-04	5,42E-03
BHLHB9	-0,57	2,10E-04	2,72E-03
MICA	-0,57	7,01E-04	6,50E-03
CDADC1	-0,57	9,59E-04	8,10E-03
ENPP7	-0,57	2,78E-04	3,33E-03
DCAF13	-0,57	7,93E-04	7,08E-03
ALYREF	-0,56	6,30E-04	5,99E-03
RELT	-0,56	5,04E-04	5,11E-03
ARMC12	-0,56	1,36E-04	1,98E-03
RBM45	-0,56	8,69E-04	7,55E-03
XRCC6	-0,56	1,06E-04	1,65E-03
SPRYD4	-0,55	3,26E-04	3,78E-03
CIAPIN1	-0,55	1,77E-04	2,40E-03
ARHGEF5	-0,55	4,02E-04	4,37E-03
SEC13	-0,55	7,95E-05	1,34E-03
JAM2	-0,55	9,21E-05	1,50E-03
CLPTM1L	-0,55	4,35E-04	4,60E-03
ERCC2	-0,55	5,40E-05	1,05E-03
TRMT1	-0,54	6,10E-04	5,84E-03
DCTN5	-0,54	3,20E-04	3,73E-03
CAPZA1	-0,54	5,39E-05	1,05E-03
PSMB3	-0,54	4,33E-05	8,99E-04

TABLEAU A.9 – Genes differentially expressed in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

SLBP	-0,54	1,07E-03	8,77E-03
DPH2	-0,54	1,07E-03	8,77E-03
ELMO3	-0,54	5,04E-04	5,11E-03
GLS2	-0,53	1,20E-04	1,82E-03
FGF14-AS2	-0,53	7,60E-05	1,30E-03
CHKB-DT	-0,53	1,13E-04	1,73E-03
SAMD10	-0,53	3,39E-04	3,87E-03
SLC25A22	-0,53	1,11E-04	1,71E-03
SLIT1	-0,53	8,55E-04	7,48E-03
CD1E	-0,53	7,21E-04	6,63E-03
ERH	-0,53	2,61E-05	6,24E-04
CLIP3	-0,53	2,48E-05	6,04E-04
TMEM132B	-0,52	4,58E-04	4,77E-03
RTRAF	-0,52	1,04E-04	1,63E-03
NAV2-AS2	-0,52	1,94E-05	5,10E-04
ST20	-0,52	4,17E-04	4,48E-03
NKX6-3	-0,52	1,17E-03	9,34E-03
HSD3B7	-0,51	1,83E-04	2,45E-03
ZNF695	-0,51	9,51E-04	8,04E-03
HDGFL2	-0,51	1,09E-04	1,68E-03
PYCR1	-0,51	5,87E-04	5,68E-03
MAN2B1	-0,50	4,51E-04	4,72E-03
WIPF3	-0,50	5,55E-04	5,46E-03
TSACC	-0,50	8,29E-04	7,33E-03
POLR1A	-0,50	3,19E-04	3,72E-03
ST6GALNAC5	-0,49	6,34E-04	6,02E-03
UBR4	-0,49	4,60E-04	4,78E-03
AIP	-0,49	5,20E-04	5,22E-03
RASIP1	-0,49	8,48E-04	7,45E-03
CGA	-0,49	8,78E-04	7,62E-03
TFEC	-0,49	7,09E-05	1,24E-03
HARS	-0,49	5,33E-04	5,29E-03
TEX10	-0,49	9,39E-04	7,97E-03
PLEKHF1	-0,49	4,84E-04	4,97E-03
EFNA3	-0,49	1,14E-03	9,20E-03
DDRKG1	-0,48	7,01E-04	6,49E-03
ARHGEF28	-0,48	1,07E-03	8,75E-03
SYNDIG1	-0,48	7,70E-04	6,95E-03
RAB40A	-0,48	4,57E-05	9,31E-04
MESP2	-0,47	6,42E-04	6,06E-03
KIR3DX1	-0,47	4,88E-04	5,00E-03
RAP1B	-0,47	1,20E-03	9,52E-03
KCNIP2	-0,47	1,06E-03	8,70E-03
RAB20	-0,46	1,82E-04	2,44E-03
UQCC2	-0,46	1,14E-03	9,16E-03
RHBDD3	-0,46	3,76E-04	4,17E-03

TABLEAU A.9 – Genes differentially expressed in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

OVOL3	-0,46	3,52E-04	3,97E-03
MAOA	-0,46	7,41E-04	6,75E-03
CDV3	-0,46	9,51E-04	8,04E-03
TMEM17	-0,46	1,78E-04	2,41E-03
NMNAT2	-0,46	3,10E-05	7,05E-04
CACNG6	-0,45	9,32E-05	1,51E-03
MLPH	-0,45	1,13E-04	1,73E-03
TMEM130	-0,45	8,60E-04	7,50E-03
MAMSTR	-0,44	1,07E-03	8,76E-03
ZMYND12	-0,44	4,56E-04	4,75E-03
LIME1	-0,43	1,20E-03	9,46E-03
BPIFB2	-0,43	7,20E-04	6,63E-03
ZNF598	-0,43	3,83E-04	4,22E-03
BMP1	-0,43	2,84E-04	3,39E-03
TSSK2	-0,43	4,96E-04	5,06E-03
FOXF1	-0,43	1,11E-03	9,01E-03
CDH16	-0,42	1,10E-03	8,92E-03
PRSS36	-0,42	4,74E-04	4,90E-03
PFDN1	-0,42	4,08E-04	4,41E-03
PRSS33	-0,41	5,87E-04	5,68E-03
INTS1	-0,41	3,19E-04	3,72E-03
ZBTB12	-0,41	6,66E-04	6,24E-03
CHMP6	-0,41	7,27E-04	6,68E-03
TREM1	-0,41	2,17E-04	2,78E-03
CNTROB	-0,41	1,10E-03	8,91E-03
CTAGE9	-0,40	1,19E-03	9,46E-03
CD300A	-0,40	1,08E-03	8,80E-03
TAC3	-0,40	2,44E-04	3,02E-03
MB	-0,39	1,07E-03	8,78E-03
ADCY1	-0,39	5,26E-04	5,25E-03
PI15	-0,39	4,37E-04	4,60E-03
OBP2A	-0,39	7,29E-04	6,69E-03
PARL	-0,39	1,19E-03	9,44E-03
RNF39	-0,39	5,62E-04	5,51E-03
MARK3	-0,39	6,75E-04	6,32E-03
KIAA1210	-0,38	9,63E-04	8,12E-03
CLDN8	-0,38	3,43E-04	3,89E-03
JAG2	-0,38	1,03E-03	8,55E-03
PTPN11	-0,38	1,27E-03	9,93E-03
S100P	-0,38	8,29E-04	7,33E-03
ABCA4	-0,37	6,87E-04	6,40E-03
ARHGEF38	-0,37	5,07E-04	5,12E-03
HNRNPCL1	-0,37	1,63E-04	2,26E-03
CXCL17	-0,36	5,29E-04	5,28E-03
ZP2	-0,36	4,14E-04	4,46E-03
CHRM1	-0,36	7,28E-04	6,68E-03

TABLEAU A.9 – Genes differentially expressed in BM FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	CHAD	-0,35	1,03E-03	8,55E-03
■	ZNF876P	-0,35	4,29E-04	4,55E-03
■	DLK2	-0,35	4,09E-04	4,41E-03
■	CAPN13	-0,35	8,95E-04	7,72E-03
■	ZNF837	-0,35	1,22E-03	9,60E-03
■	SNRNP200	-0,34	5,97E-04	5,76E-03
■	POSTN	-0,34	6,36E-04	6,04E-03
■	SERPINB7	-0,34	7,47E-04	6,79E-03
■	AIF1L	-0,34	1,21E-03	9,55E-03
■	HAR1A	-0,33	1,01E-03	8,44E-03
■	FAM214B	-0,33	5,41E-04	5,35E-03
■	SMOX	-0,33	3,71E-04	4,13E-03
■	MEP1A	-0,32	1,11E-03	9,00E-03
■	TMPRSS2	-0,31	8,23E-04	7,29E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cell *versus* HD CC, (FDR < 0.01)
 Red line indicates genes upregulated in LN FL B cells (1194) and green line genes downregulated in LN FL B cells (2250)

Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR	Gene Symbol	Log2 FC	p.value	FDR
ATF3	5,24	5,27E-10	1,56E-07	MYRIP	-5,068	9,34E-15	3,90E-11
NR4A2	5,02	6,09E-06	1,29E-04	FEZ1	-4,978	5,47E-15	3,90E-11
NR4A3	4,77	3,08E-12	4,21E-09	MAML3	-4,961	1,25E-07	7,69E-06
CHPT1	4,52	2,00E-11	1,71E-08	RAPH1	-4,719	1,24E-14	3,90E-11
ARL4C	4,36	1,01E-07	6,60E-06	CPM	-4,560	2,50E-08	2,36E-06
MIR29B2CHG	4,33	1,02E-10	5,82E-08	PNKD	-4,441	4,66E-12	5,61E-09
HSPA1B	4,21	4,40E-05	5,71E-04	HOPX	-4,311	2,40E-04	2,07E-03
RGCC	4,16	2,80E-08	2,57E-06	CAMK2B	-4,224	1,33E-14	3,90E-11
ZNF331	4,11	2,22E-08	2,18E-06	P2RY12	-4,154	7,85E-05	8,83E-04
EGR4	4,08	9,84E-05	1,04E-03	CAMK1	-4,149	4,02E-11	2,66E-08
GNG11	3,87	7,75E-05	8,74E-04	PXDN	-4,144	7,66E-07	2,88E-05
JUN	3,79	5,33E-10	1,56E-07	FMNL2	-4,068	3,20E-06	8,10E-05
CHD2	3,62	3,32E-12	4,24E-09	E2F8	-4,012	2,70E-07	1,34E-05
RORA	3,51	2,68E-06	7,08E-05	KLF4	-3,976	3,73E-05	5,06E-04
CARMIL1	3,47	9,29E-11	5,43E-08	UHRF1	-3,892	6,14E-07	2,46E-05
SARAF	3,41	3,97E-13	7,39E-10	KLHL29	-3,867	3,16E-06	8,02E-05
CD69	3,37	1,14E-06	3,91E-05	GSTA4	-3,848	1,21E-11	1,18E-08
FCHO2	3,30	3,09E-05	4,39E-04	FAM30A	-3,823	4,69E-04	3,52E-03
DNAJB1	3,28	9,59E-07	3,43E-05	BCAR3	-3,809	4,88E-10	1,50E-07
TENT5C	3,23	2,47E-07	1,26E-05	DNER	-3,807	6,09E-09	8,73E-07
FOXD1	3,15	5,62E-05	6,80E-04	SH3RF1	-3,762	8,69E-05	9,52E-04
CDKN1A	3,14	3,91E-07	1,74E-05	DLGAP5	-3,731	4,08E-06	9,66E-05
OSR2	3,14	4,96E-06	1,11E-04	SMPDL3A	-3,724	1,31E-05	2,27E-04
MAFF	3,11	1,13E-05	2,04E-04	MAP2	-3,672	1,76E-07	9,63E-06
PDE4B	3,09	2,11E-05	3,27E-04	MET	-3,653	5,63E-12	6,07E-09
TUBA1A	3,07	1,18E-08	1,43E-06	GDPD5	-3,636	2,72E-14	6,97E-11
FCMR	3,07	1,11E-06	3,84E-05	GALNT14	-3,631	1,05E-12	1,65E-09
CD55	3,06	2,44E-04	2,10E-03	RRM2	-3,571	1,26E-04	1,25E-03
PRXL2C	3,05	1,74E-06	5,25E-05	PIEZO1	-3,556	4,02E-09	6,53E-07
HIST1H2AC	3,05	2,79E-07	1,37E-05	SPC25	-3,510	2,98E-08	2,67E-06
DLX2	3,04	6,87E-06	1,40E-04	DHRS9	-3,488	2,03E-05	3,18E-04
ZNF165	3,01	3,84E-08	3,29E-06	TYMS	-3,450	9,64E-06	1,81E-04
ITM2A	3,01	1,03E-03	6,52E-03	SCML1	-3,441	5,76E-11	3,69E-08
TFPI2	2,99	5,00E-05	6,22E-04	DMXL2	-3,431	3,79E-05	5,12E-04
IFRD1	2,98	6,39E-07	2,51E-05	ALDH2	-3,403	6,41E-08	4,88E-06
MAML2	2,97	5,90E-04	4,21E-03	PTPRS	-3,401	9,29E-07	3,36E-05
MXD1	2,97	2,54E-11	1,99E-08	GJC1	-3,389	3,52E-11	2,40E-08
CD200	2,96	1,03E-03	6,50E-03	SLC1A1	-3,388	9,51E-04	6,13E-03
BTLA	2,95	5,90E-06	1,26E-04	CD9	-3,382	8,61E-04	5,67E-03
TMCC3	2,93	1,82E-04	1,67E-03	LAPTM4B	-3,348	2,20E-09	4,21E-07
DEDD2	2,93	2,21E-08	2,18E-06	IGKV1D-13	-3,340	1,93E-08	1,98E-06
SLC18B1	2,89	1,97E-06	5,75E-05	PRDM1	-3,325	7,87E-08	5,59E-06
HEXIM1	2,87	1,26E-09	2,72E-07	DPY19L2	-3,302	4,51E-10	1,50E-07
CASK	2,85	1,45E-09	3,00E-07	SHISA8	-3,301	2,14E-06	6,11E-05

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

MAFB	2,84	1,71E-03	9,65E-03	ZWINT	-3,286	1,06E-06	3,71E-05
MTCL1	2,81	3,03E-04	2,49E-03	FGD6	-3,247	1,47E-04	1,41E-03
ETV6	2,80	4,74E-09	7,30E-07	FAT3	-3,244	1,31E-07	7,91E-06
TIPARP	2,80	2,37E-10	1,01E-07	SYTL2	-3,235	5,06E-05	6,28E-04
FZD7	2,79	8,81E-07	3,23E-05	DTL	-3,224	6,69E-06	1,38E-04
TSHZ2	2,76	2,29E-04	1,99E-03	SYTL4	-3,193	8,51E-12	8,71E-09
NR1D2	2,76	2,95E-08	2,66E-06	LGMN	-3,175	2,41E-12	3,53E-09
PNMA1	2,75	2,10E-04	1,86E-03	DPYD	-3,168	2,99E-04	2,47E-03
MAST4	2,75	7,64E-08	5,45E-06	AURKB	-3,165	5,26E-09	7,87E-07
IL6	2,74	1,02E-03	6,44E-03	SMCO4	-3,162	7,88E-05	8,85E-04
ACVR1	2,74	3,31E-07	1,54E-05	MND1	-3,160	1,53E-06	4,84E-05
CD24	2,71	1,30E-07	7,89E-06	CDC6	-3,156	1,27E-10	6,85E-08
FOSB	2,71	1,11E-07	7,07E-06	LOXL2	-3,150	1,14E-06	3,92E-05
ZBTB21	2,68	2,45E-08	2,34E-06	MELK	-3,125	9,36E-06	1,77E-04
SELENOM	2,66	2,78E-05	4,04E-04	PLXNB2	-3,046	3,28E-06	8,26E-05
RNF11	2,65	3,22E-06	8,13E-05	SPATA13	-3,034	1,08E-07	6,94E-06
CEBPB	2,63	3,57E-08	3,07E-06	WASIR2	-3,025	2,08E-08	2,09E-06
TNFRSF10D	2,62	3,13E-06	7,98E-05	CLIC5	-3,012	1,60E-06	4,93E-05
ZDHHC14	2,62	5,17E-06	1,15E-04	ESR1	-3,004	1,73E-07	9,56E-06
NR4A1	2,61	1,69E-08	1,81E-06	BHLHE41	-2,997	6,72E-08	5,06E-06
IFT57	2,60	4,35E-05	5,66E-04	SLC16A2	-2,988	2,22E-09	4,21E-07
CCR7	2,59	1,73E-03	9,74E-03	ACY3	-2,983	4,14E-05	5,45E-04
MEIS2	2,57	8,65E-05	9,49E-04	ASB13	-2,958	5,14E-05	6,35E-04
YPEL2	2,57	1,61E-05	2,67E-04	MEST	-2,952	1,02E-06	3,60E-05
KLHL15	2,53	1,65E-09	3,34E-07	CCNB2	-2,948	1,25E-05	2,20E-04
DNAJA1	2,51	4,10E-08	3,44E-06	MKI67	-2,923	4,89E-10	1,50E-07
HBP1	2,51	2,65E-09	4,75E-07	FGFR1	-2,903	1,46E-11	1,36E-08
ZNF10	2,49	5,37E-06	1,18E-04	GINS2	-2,891	5,68E-06	1,23E-04
CXCR4	2,49	1,52E-08	1,70E-06	KIF20A	-2,873	1,71E-06	5,18E-05
MXI1	2,48	8,24E-08	5,75E-06	PDE8B	-2,872	1,20E-07	7,49E-06
DOP1B	2,48	1,70E-07	9,49E-06	EBI3	-2,860	1,91E-09	3,73E-07
AMY1A	2,47	5,32E-06	1,17E-04	TOP2A	-2,851	2,95E-05	4,24E-04
PPP1R15A	2,45	1,09E-08	1,35E-06	SCARB1	-2,843	2,55E-05	3,76E-04
GOSR2	2,44	7,82E-06	1,56E-04	TNFSF11	-2,839	6,15E-06	1,30E-04
CREM	2,42	2,14E-07	1,13E-05	SLCO4A1	-2,823	3,68E-09	6,13E-07
ZFAND2A	2,41	1,03E-05	1,91E-04	FAM129A	-2,819	1,24E-04	1,24E-03
GABARAPL1	2,41	5,59E-04	4,03E-03	TUBB2B	-2,816	4,39E-06	1,02E-04
BPGM	2,41	3,70E-07	1,66E-05	CDC20	-2,798	8,74E-05	9,55E-04
MIR22HG	2,38	5,03E-06	1,12E-04	SEMA4A	-2,797	1,27E-05	2,23E-04
GPRASP1	2,38	6,77E-05	7,84E-04	CDC45	-2,788	2,62E-08	2,46E-06
PIP5K1B	2,37	8,45E-05	9,36E-04	GINS1	-2,786	1,16E-09	2,57E-07
FOXP1	2,35	3,05E-06	7,81E-05	ANLN	-2,777	1,10E-05	2,01E-04
HSPH1	2,29	8,14E-08	5,74E-06	SERP2	-2,776	5,15E-09	7,81E-07
MIR101-1	2,29	9,05E-05	9,80E-04	E2F7	-2,745	3,80E-07	1,70E-05
ABCA1	2,28	1,42E-04	1,38E-03	LHFPL6	-2,739	1,34E-10	6,85E-08
ZFP36L2	2,27	1,08E-07	6,93E-06	ADGRG5	-2,729	3,94E-06	9,44E-05

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TNFSF8	2,26	1,10E-04	1,14E-03	GPHN	-2,729	9,41E-05	1,01E-03
DNAJB4	2,26	4,99E-05	6,21E-04	POLE2	-2,726	4,31E-14	9,79E-11
SERTAD1	2,26	1,15E-06	3,95E-05	SYNJ2	-2,718	2,45E-06	6,67E-05
PIM2	2,26	1,42E-07	8,34E-06	SERPINA9	-2,708	8,35E-06	1,63E-04
MYLIP	2,26	6,35E-06	1,33E-04	HJURP	-2,667	2,16E-07	1,14E-05
CBX7	2,26	5,46E-10	1,56E-07	KIF18B	-2,665	3,95E-06	9,44E-05
SLC14A1	2,24	1,38E-03	8,17E-03	EPHA4	-2,657	3,47E-15	3,90E-11
NDRG1	2,23	1,35E-08	1,57E-06	KIF2C	-2,651	3,77E-06	9,22E-05
JDP2	2,23	4,80E-05	6,04E-04	CENPK	-2,632	6,38E-10	1,76E-07
ZNF394	2,19	3,28E-11	2,40E-08	FNDC1	-2,626	2,68E-05	3,92E-04
DNAJB9	2,18	8,85E-07	3,24E-05	CDK1	-2,620	1,42E-06	4,56E-05
BAG3	2,18	6,10E-04	4,31E-03	TPX2	-2,592	3,19E-06	8,09E-05
IQCN	2,18	2,18E-04	1,92E-03	NDN	-2,589	3,03E-06	7,77E-05
SLC38A2	2,18	7,61E-09	1,03E-06	FCRL4	-2,588	4,59E-05	5,88E-04
DDIT3	2,17	7,22E-08	5,22E-06	SLFN11	-2,573	2,26E-04	1,97E-03
SGCE	2,17	9,19E-05	9,92E-04	IFI30	-2,573	4,62E-06	1,06E-04
SBDSP1	2,16	1,24E-08	1,47E-06	GMD5	-2,570	1,15E-04	1,18E-03
ANKRD37	2,16	1,19E-05	2,12E-04	GBGT1	-2,570	7,40E-07	2,81E-05
PHYH	2,15	5,77E-05	6,94E-04	NANS	-2,557	1,13E-05	2,05E-04
PEG10	2,12	1,00E-05	1,87E-04	CEP55	-2,555	1,61E-04	1,52E-03
NUAK2	2,12	9,80E-07	3,48E-05	CR2	-2,552	1,78E-03	9,95E-03
GTF2B	2,12	1,81E-08	1,89E-06	NCAPG	-2,532	2,23E-07	1,17E-05
CPQ	2,11	1,94E-05	3,08E-04	TMOD2	-2,528	1,31E-06	4,34E-05
HOMER2	2,08	8,37E-04	5,55E-03	STXBP6	-2,522	5,71E-07	2,34E-05
PPP1R15B	2,08	1,40E-07	8,33E-06	KIF23	-2,520	3,29E-05	4,59E-04
CALM1	2,07	6,07E-08	4,69E-06	NCAPH	-2,520	3,87E-07	1,73E-05
ZMYND11	2,07	3,16E-07	1,49E-05	PBK	-2,513	5,24E-06	1,16E-04
DOCK10	2,06	2,26E-04	1,97E-03	CR1	-2,499	5,57E-04	4,02E-03
S100Z	2,05	9,02E-04	5,87E-03	SSBP3	-2,491	1,31E-10	6,85E-08
ARID5B	2,05	1,71E-09	3,43E-07	ASPM	-2,486	9,28E-05	1,00E-03
FAM53C	2,05	1,53E-07	8,73E-06	TUSC1	-2,478	1,67E-08	1,80E-06
IER5	2,05	2,47E-07	1,26E-05	ZMIZ1	-2,475	5,45E-06	1,19E-04
BCL2	2,04	5,73E-07	2,35E-05	CDT1	-2,456	7,58E-07	2,86E-05
ARHGEF3	2,04	6,26E-04	4,40E-03	TTK	-2,453	1,77E-05	2,87E-04
IL10RB	2,02	1,03E-06	3,60E-05	MCM4	-2,450	4,38E-10	1,50E-07
AUTS2	2,02	9,40E-04	6,07E-03	ARMH1	-2,448	1,67E-07	9,38E-06
SLC25A43	2,01	2,30E-05	3,47E-04	LYSMD2	-2,441	7,03E-08	5,13E-06
N4BP2L1	2,01	6,78E-08	5,06E-06	FAM184A	-2,431	5,41E-12	6,07E-09
MGST3	2,01	5,15E-06	1,15E-04	CMPK2	-2,417	1,49E-03	8,70E-03
EIF5	2,00	1,31E-06	4,34E-05	CCDC28B	-2,416	2,95E-09	5,13E-07
SNX18	1,99	1,16E-04	1,19E-03	ADA	-2,400	3,31E-04	2,68E-03
ZBTB10	1,99	4,61E-06	1,06E-04	ZBED2	-2,392	1,11E-05	2,01E-04
HNRNPU	1,99	2,15E-06	6,12E-05	KIF14	-2,385	1,47E-04	1,42E-03
PRNP	1,99	9,61E-10	2,33E-07	BUB1	-2,378	1,15E-06	3,95E-05
BACH1	1,98	3,64E-07	1,64E-05	INPP5A	-2,377	3,90E-06	9,41E-05
CDC14B	1,94	3,26E-05	4,58E-04	HMMR	-2,374	3,61E-05	4,93E-04

TABLEAU A.10 – Genes différentiellement exprimés en LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	EXOC8	1,94	3,81E-06	9,27E-05	■	GPR160	-2,365	2,44E-08	2,34E-06
■	CCSAP	1,94	1,05E-05	1,94E-04	■	TEX9	-2,361	9,37E-04	6,06E-03
■	LETM2	1,92	3,78E-05	5,11E-04	■	CDCA5	-2,356	1,72E-07	9,56E-06
■	SLC30A1	1,92	1,48E-06	4,70E-05	■	SAMD4A	-2,351	1,09E-03	6,79E-03
■	CAPN3	1,91	6,17E-07	2,46E-05	■	FANCI	-2,349	9,60E-07	3,43E-05
■	DPF3	1,91	1,31E-03	7,84E-03	■	PANK1	-2,348	5,84E-07	2,38E-05
■	ZFP36	1,90	2,82E-07	1,38E-05	■	P2RX5	-2,335	3,21E-04	2,61E-03
■	ZDHHHC23	1,89	2,85E-05	4,11E-04	■	IGLL1	-2,333	1,51E-06	4,79E-05
■	SDE2	1,89	4,16E-06	9,79E-05	■	NCF2	-2,325	1,56E-04	1,48E-03
■	LIMD1	1,89	3,50E-05	4,82E-04	■	UBE2C	-2,324	4,02E-05	5,34E-04
■	SKP1	1,89	9,66E-07	3,43E-05	■	PRKCH	-2,318	9,36E-05	1,01E-03
■	BTG2	1,89	4,66E-05	5,92E-04	■	RPRD1B	-2,314	6,20E-08	4,76E-06
■	JMJD6	1,88	1,58E-05	2,64E-04	■	POLQ	-2,303	2,36E-09	4,39E-07
■	BMPR2	1,87	2,31E-04	2,00E-03	■	BUB1B	-2,300	1,37E-07	8,18E-06
■	CSRNP2	1,85	1,58E-06	4,90E-05	■	ACPP	-2,297	1,67E-10	8,35E-08
■	SOBP	1,83	5,89E-05	7,04E-04	■	IGHD	-2,296	4,17E-07	1,82E-05
■	HIST1H2BK	1,83	4,63E-07	1,99E-05	■	KCNQ5	-2,285	1,25E-04	1,25E-03
■	FLJ46875	1,83	1,33E-06	4,40E-05	■	EHD4	-2,271	3,33E-04	2,69E-03
■	RASGEF1B	1,83	3,18E-05	4,49E-04	■	KBTBD11	-2,263	4,22E-04	3,25E-03
■	ISCA1	1,83	1,44E-08	1,65E-06	■	DBNDD1	-2,257	3,41E-11	2,40E-08
■	ZNF177	1,82	3,35E-04	2,69E-03	■	IQGAP3	-2,251	1,23E-07	7,59E-06
■	AFDN	1,82	4,85E-08	3,94E-06	■	KIF4A	-2,251	2,24E-05	3,41E-04
■	AHNAK	1,82	1,78E-03	9,94E-03	■	CFAP58	-2,248	5,98E-10	1,68E-07
■	PGGHG	1,81	2,45E-05	3,65E-04	■	LCK	-2,233	3,96E-06	9,44E-05
■	ZXDB	1,80	1,77E-06	5,29E-05	■	NPTX2	-2,232	8,84E-08	6,00E-06
■	JUNB	1,79	4,36E-06	1,02E-04	■	HASPIN	-2,230	4,82E-10	1,50E-07
■	CHMP1B	1,79	2,20E-11	1,81E-08	■	BORCS8-MEF2B	-2,229	4,81E-05	6,04E-04
■	SLC19A2	1,79	5,02E-04	3,71E-03	■	VDR	-2,229	4,64E-04	3,50E-03
■	ZNF329	1,79	5,74E-05	6,91E-04	■	SNORD3B-1	-2,214	5,95E-04	4,23E-03
■	SBDS	1,79	8,26E-08	5,75E-06	■	GATM	-2,205	1,62E-03	9,28E-03
■	SPATA20	1,78	9,55E-06	1,80E-04	■	ACOT7	-2,204	1,41E-08	1,63E-06
■	DUSP10	1,78	2,68E-04	2,27E-03	■	LRIG1	-2,203	1,66E-03	9,43E-03
■	PALM2-AKAP2	1,75	2,58E-07	1,30E-05	■	NEIL3	-2,202	1,04E-07	6,72E-06
■	KLF5	1,75	1,11E-03	6,88E-03	■	HMH1B	-2,202	6,04E-09	8,70E-07
■	MANEAL	1,74	1,45E-06	4,63E-05	■	RAP2A	-2,200	1,78E-11	1,59E-08
■	ETV3	1,73	1,54E-06	4,84E-05	■	ESPL1	-2,197	3,62E-07	1,64E-05
■	LPGAT1	1,73	1,35E-06	4,43E-05	■	GPR137B	-2,193	1,30E-04	1,28E-03
■	TSC22D3	1,72	1,34E-08	1,57E-06	■	DEPDC1B	-2,192	8,69E-08	5,98E-06
■	NFIL3	1,71	6,62E-04	4,59E-03	■	PLD4	-2,191	2,27E-10	1,01E-07
■	IDS	1,71	1,78E-04	1,64E-03	■	PRKCD	-2,187	1,48E-07	8,59E-06
■	COQ10B	1,71	2,28E-10	1,01E-07	■	METRNL	-2,186	5,43E-04	3,94E-03
■	PRSS16	1,71	9,40E-08	6,27E-06	■	CENPA	-2,185	6,33E-05	7,42E-04
■	VANGL2	1,71	1,05E-03	6,62E-03	■	RFLNB	-2,182	2,10E-05	3,26E-04
■	ALG13	1,70	3,17E-06	8,04E-05	■	ITK	-2,180	6,00E-05	7,14E-04
■	KLF2	1,69	5,09E-04	3,74E-03	■	BIRC5	-2,176	4,52E-07	1,95E-05
■	OPN3	1,69	4,24E-04	3,26E-03	■	MELTF	-2,170	4,26E-09	6,82E-07

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

PRDM15	1,69	6,42E-04	4,50E-03	PAICS	-2,162	8,44E-10	2,11E-07
RPGR	1,69	1,23E-05	2,18E-04	CDCA3	-2,156	2,30E-05	3,47E-04
GSDME	1,68	1,18E-03	7,24E-03	MCM10	-2,155	6,92E-10	1,84E-07
SOD2	1,68	1,58E-08	1,74E-06	RGS10	-2,148	1,88E-04	1,72E-03
CSRNP1	1,68	1,24E-06	4,18E-05	FEN1	-2,144	7,49E-11	4,65E-08
ZBTB18	1,68	3,27E-05	4,58E-04	DEF8	-2,137	1,92E-06	5,63E-05
NUDT4	1,67	1,60E-05	2,66E-04	FAM72C	-2,134	3,44E-06	8,54E-05
SLC25A30	1,67	9,44E-05	1,01E-03	DOK3	-2,123	1,05E-05	1,94E-04
RBMS1	1,67	4,40E-06	1,02E-04	GLRX	-2,122	4,30E-09	6,82E-07
HOTAIRM1	1,66	1,11E-05	2,01E-04	OIP5	-2,110	4,02E-06	9,54E-05
SETBP1	1,65	2,97E-07	1,43E-05	NRGN	-2,105	1,17E-14	3,90E-11
NXF1	1,65	2,49E-07	1,26E-05	ASF1B	-2,100	1,87E-08	1,95E-06
SETD1B	1,64	2,17E-05	3,33E-04	SLC43A1	-2,098	3,30E-06	8,29E-05
MIA3	1,64	2,92E-06	7,53E-05	PDE9A	-2,092	1,04E-07	6,72E-06
SERTAD2	1,64	2,31E-10	1,01E-07	TRIP13	-2,088	1,28E-09	2,73E-07
TAGAP	1,64	4,84E-04	3,61E-03	NADK2	-2,087	4,73E-06	1,08E-04
NCK2	1,63	1,12E-05	2,03E-04	GPER1	-2,083	1,99E-10	9,49E-08
RGS2	1,62	7,91E-06	1,56E-04	AIF1	-2,055	4,65E-08	3,81E-06
CHML	1,62	9,61E-06	1,81E-04	NUF2	-2,053	5,54E-06	1,20E-04
FBXO32	1,62	1,25E-05	2,20E-04	EXO1	-2,052	1,49E-07	8,63E-06
GNA12	1,61	3,56E-04	2,83E-03	ARRDC4	-2,050	9,86E-07	3,49E-05
CYCS	1,61	3,89E-06	9,40E-05	PDIA4	-2,038	1,96E-10	9,49E-08
CCDC50	1,61	1,56E-04	1,48E-03	PIP4K2A	-2,034	3,95E-07	1,75E-05
DIPK2A	1,61	5,88E-06	1,26E-04	DSCC1	-2,032	2,43E-09	4,41E-07
SUB1	1,60	3,22E-04	2,61E-03	E2F2	-2,030	1,06E-06	3,72E-05
ZMAT1	1,60	4,22E-07	1,84E-05	NCAPG2	-2,029	1,01E-12	1,65E-09
RALGPS2	1,59	2,10E-05	3,26E-04	PSMA8	-2,025	1,66E-03	9,46E-03
CDKN2AIP	1,58	8,77E-06	1,68E-04	KIF11	-2,013	5,85E-06	1,26E-04
PER1	1,57	6,62E-07	2,58E-05	NME1	-2,011	2,64E-08	2,47E-06
CPEB2	1,57	3,91E-07	1,74E-05	S1PR2	-2,006	2,65E-07	1,32E-05
MTMR6	1,56	3,31E-05	4,62E-04	SKAP1	-2,003	1,28E-04	1,27E-03
HEATR6	1,56	1,10E-03	6,83E-03	B3GALNT1	-2,003	2,87E-04	2,39E-03
WDR47	1,56	2,25E-05	3,41E-04	PKM	-2,001	3,30E-07	1,54E-05
GADD45A	1,56	5,18E-05	6,39E-04	TUBB	-2,000	1,09E-09	2,50E-07
YPEL5	1,55	2,06E-07	1,09E-05	IL6R	-1,995	3,32E-04	2,69E-03
KDM7A	1,55	8,34E-05	9,27E-04	BID	-1,991	1,27E-07	7,77E-06
ZXDA	1,55	8,06E-06	1,58E-04	CDKN3	-1,986	2,42E-05	3,61E-04
WDR19	1,55	3,83E-04	3,00E-03	FOXM1	-1,983	3,59E-07	1,63E-05
SIRT1	1,55	3,36E-07	1,55E-05	OGG1	-1,974	5,16E-06	1,15E-04
IL24	1,55	8,91E-04	5,82E-03	SCD	-1,971	2,84E-05	4,11E-04
DPH3	1,54	1,30E-05	2,26E-04	SPATA18	-1,962	1,87E-07	1,01E-05
NAAA	1,54	5,27E-08	4,22E-06	TK1	-1,953	6,12E-07	2,46E-05
PATL2	1,53	1,18E-05	2,11E-04	CCNB1	-1,944	2,49E-05	3,70E-04
KANK1	1,52	1,31E-05	2,28E-04	FBXL7	-1,943	9,64E-09	1,23E-06
NLRCS	1,52	1,72E-04	1,61E-03	CCDC88A	-1,934	9,55E-06	1,80E-04
CREBRF	1,51	1,50E-05	2,53E-04	RCBTB2	-1,933	3,77E-05	5,10E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TOB1	1,50	3,61E-05	4,93E-04	SLCO3A1	-1,923	1,31E-06	4,34E-05
VIM	1,49	6,26E-05	7,36E-04	PID1	-1,921	3,02E-07	1,44E-05
SOCS1	1,47	3,08E-04	2,53E-03	MGLL	-1,919	1,16E-03	7,11E-03
CDKN1B	1,47	1,51E-05	2,54E-04	RAD54L	-1,910	2,22E-10	1,01E-07
KLF6	1,46	6,15E-08	4,73E-06	FANCA	-1,906	3,97E-05	5,29E-04
FBXO33	1,46	2,75E-09	4,85E-07	CDC25A	-1,906	1,33E-09	2,81E-07
N4BP2L2	1,45	3,93E-04	3,07E-03	IL2RB	-1,905	1,72E-04	1,61E-03
ZNF274	1,45	3,60E-06	8,86E-05	SYNGR3	-1,898	1,37E-04	1,34E-03
SLC37A3	1,44	3,21E-04	2,61E-03	SUSD3	-1,895	1,99E-04	1,79E-03
MEX3C	1,44	1,23E-05	2,18E-04	EYA2	-1,894	9,56E-09	1,23E-06
CRTC3	1,44	6,45E-04	4,51E-03	PSAT1	-1,891	3,99E-04	3,10E-03
ZDHHC2	1,44	1,28E-07	7,80E-06	IL4I1	-1,888	8,11E-06	1,59E-04
SP4	1,44	1,24E-05	2,20E-04	GSE1	-1,882	1,69E-04	1,58E-03
ZNF124	1,43	1,24E-05	2,19E-04	LTA	-1,881	1,28E-05	2,24E-04
B3GNT7	1,43	6,89E-04	4,75E-03	CRIP3	-1,878	2,95E-08	2,66E-06
LSMEM1	1,43	1,25E-04	1,25E-03	SKA1	-1,875	4,29E-10	1,50E-07
KIAA1551	1,43	3,89E-08	3,30E-06	MAD2L1	-1,875	3,80E-06	9,27E-05
TMX4	1,43	1,92E-04	1,75E-03	CPXM1	-1,874	2,36E-06	6,50E-05
ZNF669	1,43	3,35E-08	2,92E-06	TJP1	-1,870	8,37E-06	1,63E-04
TRIB2	1,42	3,91E-04	3,05E-03	ROGDI	-1,866	4,38E-10	1,50E-07
ZNF92	1,42	9,69E-10	2,33E-07	KLHL6	-1,862	2,22E-05	3,39E-04
NUFIP2	1,41	2,75E-05	4,02E-04	SLC16A6	-1,858	8,18E-05	9,12E-04
H2BFS	1,41	2,98E-04	2,46E-03	PRRG4	-1,856	1,01E-05	1,89E-04
TNFRSF10B	1,41	1,00E-05	1,87E-04	ANGPTL6	-1,852	6,04E-06	1,29E-04
CELF6	1,41	1,30E-05	2,26E-04	BPNT1	-1,851	4,59E-06	1,06E-04
UBE2S	1,40	1,01E-04	1,07E-03	LPP	-1,851	1,36E-07	8,14E-06
DYNLL2	1,40	9,14E-06	1,74E-04	CSF2RB	-1,846	2,37E-08	2,30E-06
RNF135	1,40	1,23E-06	4,16E-05	LGALS9	-1,843	1,33E-03	7,97E-03
ZNF836	1,39	2,75E-06	7,23E-05	KLHL34	-1,841	1,74E-07	9,59E-06
DYRK2	1,38	6,33E-05	7,42E-04	LRP8	-1,837	7,79E-07	2,91E-05
FRS2	1,38	4,51E-06	1,04E-04	GCHFR	-1,835	1,27E-04	1,26E-03
NFE2L2	1,38	7,53E-06	1,51E-04	ASB2	-1,832	1,78E-04	1,65E-03
SIDT1	1,38	6,90E-04	4,75E-03	FBXO16	-1,826	1,58E-06	4,90E-05
FGD3	1,38	6,55E-06	1,36E-04	SLC43A3	-1,823	2,99E-09	5,15E-07
MOB3C	1,38	5,52E-04	3,99E-03	PTAFR	-1,822	9,37E-06	1,77E-04
CCPG1	1,37	7,05E-07	2,71E-05	FAM3C	-1,819	1,42E-04	1,38E-03
COX20	1,37	2,47E-04	2,12E-03	CDK5R1	-1,819	1,95E-04	1,77E-03
TTC32	1,37	2,88E-07	1,40E-05	TIAM1	-1,819	5,34E-07	2,22E-05
PPP1R2	1,37	2,96E-06	7,60E-05	MAST2	-1,817	1,21E-06	4,10E-05
PPM1K	1,37	4,03E-07	1,77E-05	CHAC2	-1,816	8,89E-07	3,25E-05
EIF2AK3	1,37	5,98E-07	2,43E-05	CKAP4	-1,809	4,60E-04	3,48E-03
TSPYL1	1,36	8,45E-05	9,36E-04	MMP20	-1,804	3,16E-07	1,49E-05
MINDY2	1,36	2,76E-05	4,03E-04	GSN	-1,801	2,85E-04	2,38E-03
RIPOR1	1,36	1,09E-03	6,81E-03	ECT2	-1,799	1,64E-08	1,79E-06
ETFRF1	1,36	3,25E-05	4,57E-04	FAM50B	-1,798	3,26E-07	1,53E-05
L3MBTL3	1,35	1,27E-06	4,24E-05	CDC7	-1,793	6,82E-07	2,65E-05

TABLEAU A.10 – Genes différentiellement exprimés en LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

FBRSL1	1,35	1,06E-04	1,11E-03	CPNE5	-1,793	1,23E-05	2,18E-04
CCNT1	1,35	5,33E-07	2,22E-05	CISD1	-1,792	3,15E-07	1,49E-05
DYNLT3	1,34	1,11E-05	2,01E-04	DNMT1	-1,790	8,74E-08	5,98E-06
KLF7	1,34	2,49E-07	1,26E-05	BRCA1	-1,781	1,01E-07	6,60E-06
IRF2BPL	1,34	5,13E-04	3,76E-03	FHOD3	-1,775	1,40E-04	1,36E-03
HIC2	1,34	1,83E-04	1,68E-03	BRIP1	-1,772	1,14E-03	7,04E-03
CARF	1,34	5,19E-06	1,15E-04	HIST1H4B	-1,768	5,94E-05	7,08E-04
PLP2	1,33	3,58E-04	2,84E-03	GPAT2	-1,767	1,46E-03	8,56E-03
MAP3K9	1,33	6,33E-07	2,50E-05	HMGAI	-1,763	2,48E-07	1,26E-05
BTG1	1,33	3,52E-04	2,80E-03	TUBG1	-1,761	3,35E-08	2,92E-06
B3GNT2	1,33	1,02E-03	6,48E-03	ASRGL1	-1,760	4,87E-06	1,10E-04
TMF1	1,33	1,92E-05	3,05E-04	MCRIP2	-1,755	5,74E-06	1,24E-04
TSPYL2	1,32	2,76E-05	4,02E-04	NINJ2	-1,753	2,58E-05	3,80E-04
SLC35A2	1,32	6,08E-04	4,31E-03	NDC1	-1,749	4,11E-10	1,48E-07
CD84	1,32	6,41E-05	7,49E-04	MCM2	-1,736	1,53E-08	1,70E-06
DCTD	1,32	1,48E-07	8,59E-06	NEK2	-1,734	7,43E-04	5,04E-03
KPNA4	1,31	3,53E-08	3,05E-06	WARS	-1,734	1,52E-05	2,55E-04
ASTE1	1,31	1,22E-04	1,23E-03	STIL	-1,717	3,10E-08	2,75E-06
GLA	1,31	1,26E-03	7,62E-03	TCF19	-1,715	7,04E-07	2,71E-05
RYK	1,31	1,37E-05	2,35E-04	HIVEP3	-1,713	6,08E-05	7,20E-04
ZBTB4	1,31	3,66E-06	8,98E-05	HMCES	-1,709	1,89E-08	1,95E-06
UBL3	1,31	4,53E-07	1,95E-05	RANBP1	-1,705	1,48E-08	1,67E-06
SLC35E3	1,31	6,04E-04	4,28E-03	CLIP2	-1,704	3,24E-05	4,55E-04
ZNF529	1,31	2,84E-04	2,38E-03	NMU	-1,701	9,71E-06	1,82E-04
OSER1	1,31	1,57E-06	4,89E-05	FHOD1	-1,700	6,76E-10	1,82E-07
RNF139	1,30	4,12E-07	1,80E-05	PRR11	-1,699	5,45E-04	3,95E-03
KLHL21	1,30	4,07E-04	3,15E-03	MRPL15	-1,695	4,63E-07	1,99E-05
RBM38	1,29	1,76E-05	2,85E-04	CCDC149	-1,693	4,57E-10	1,50E-07
LEPROTL1	1,29	2,88E-04	2,40E-03	CDKN2C	-1,689	1,83E-04	1,68E-03
SDCBP	1,29	1,44E-08	1,65E-06	CDCA8	-1,689	2,27E-07	1,18E-05
ZNF136	1,29	7,66E-06	1,53E-04	HSD17B6	-1,687	7,91E-09	1,06E-06
ATXN1L	1,29	7,50E-07	2,85E-05	SMC2	-1,686	6,32E-08	4,83E-06
IRF1	1,29	1,47E-04	1,42E-03	DIAPH3	-1,685	1,53E-07	8,73E-06
NAMPT	1,28	1,41E-04	1,37E-03	SLFN12	-1,683	9,50E-06	1,79E-04
SNHG21	1,28	1,05E-05	1,94E-04	CDC25C	-1,680	2,75E-09	4,85E-07
PCF11	1,28	9,28E-04	6,01E-03	TROAP	-1,679	6,79E-08	5,06E-06
CACYBP	1,28	2,54E-05	3,75E-04	PTPN6	-1,672	8,68E-11	5,23E-08
CTSO	1,28	2,97E-04	2,46E-03	TIPIN	-1,671	1,10E-08	1,35E-06
PIK3IP1	1,28	3,10E-05	4,39E-04	ARHGEF37	-1,668	1,02E-05	1,89E-04
TLK1	1,28	6,58E-06	1,37E-04	SHROOM2	-1,667	1,17E-06	3,99E-05
SIAH1	1,28	5,62E-05	6,80E-04	RNF144A	-1,667	1,00E-07	6,56E-06
NACA	1,28	1,27E-05	2,23E-04	PUS10	-1,667	3,04E-07	1,45E-05
PNPLA8	1,27	6,86E-08	5,06E-06	CENPW	-1,666	1,31E-06	4,34E-05
POLK	1,27	9,00E-06	1,72E-04	CD40	-1,665	5,13E-04	3,77E-03
TSC22D2	1,27	2,17E-06	6,15E-05	AIMP2	-1,663	1,11E-09	2,50E-07
HEXB	1,27	2,51E-05	3,72E-04	BYSL	-1,662	4,72E-09	7,30E-07

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

UCN	1,27	5,20E-06	1,15E-04	TERF2	-1,660	2,37E-07	1,23E-05
ABCA5	1,27	1,64E-04	1,55E-03	CTNNAL1	-1,657	1,88E-04	1,72E-03
TCP11L2	1,27	4,30E-05	5,61E-04	TMEM161A	-1,654	3,33E-13	6,82E-10
BAG1	1,27	4,15E-06	9,77E-05	CENPE	-1,653	3,72E-05	5,05E-04
NME3	1,27	3,94E-06	9,44E-05	MTMR12	-1,652	7,38E-06	1,48E-04
ADCY10P1	1,26	2,13E-04	1,89E-03	MYRFL	-1,650	2,64E-06	7,02E-05
RSRP1	1,26	8,16E-08	5,74E-06	LANCL1	-1,644	2,66E-06	7,05E-05
CASZ1	1,26	5,54E-04	4,00E-03	BTN1A1	-1,642	7,34E-06	1,48E-04
AFMID	1,26	4,62E-04	3,49E-03	TIMM8B	-1,635	1,64E-09	3,34E-07
GNG10	1,26	3,45E-06	8,55E-05	SNRNP25	-1,635	7,04E-08	5,13E-06
ZNF84	1,26	5,21E-04	3,81E-03	PIP	-1,635	1,71E-06	5,18E-05
EIF4A3	1,25	1,26E-03	7,63E-03	UBE2T	-1,634	2,64E-05	3,88E-04
SLC25A24	1,25	8,89E-04	5,81E-03	ABCA11P	-1,630	1,79E-08	1,88E-06
PHF1	1,25	1,53E-07	8,73E-06	EYA3	-1,629	9,22E-07	3,35E-05
ZNF296	1,25	6,84E-06	1,40E-04	VPREB3	-1,627	1,65E-04	1,56E-03
DNAJC27	1,25	3,05E-05	4,35E-04	TLR9	-1,627	6,46E-09	9,07E-07
NDFIP1	1,25	2,22E-05	3,39E-04	ORC1	-1,627	2,65E-10	1,06E-07
TARDBP	1,25	1,27E-03	7,66E-03	HACD2	-1,625	3,26E-08	2,88E-06
CERKL	1,24	6,00E-04	4,26E-03	PLEK	-1,618	4,20E-05	5,53E-04
C2CD2	1,24	2,10E-05	3,26E-04	ANKLE1	-1,617	1,43E-06	4,59E-05
TMEM88	1,24	8,08E-05	9,04E-04	GGCT	-1,617	2,78E-10	1,10E-07
NATD1	1,24	5,67E-05	6,84E-04	CHEK1	-1,614	1,96E-08	2,00E-06
CAPRN2	1,24	1,29E-06	4,29E-05	GALNT6	-1,607	6,59E-06	1,37E-04
AIDA	1,24	1,16E-04	1,18E-03	PM20D2	-1,606	5,22E-09	7,86E-07
MORC3	1,24	8,65E-06	1,66E-04	SHANK2	-1,604	3,38E-10	1,31E-07
EGR2	1,23	1,57E-04	1,49E-03	MX1	-1,601	2,13E-04	1,89E-03
SFXN3	1,23	2,52E-06	6,79E-05	TMEM177	-1,598	2,09E-08	2,09E-06
PRKCE	1,23	2,91E-06	7,53E-05	SSPN	-1,597	5,51E-05	6,70E-04
CYB5D1	1,23	3,05E-05	4,35E-04	SPAG5	-1,594	1,99E-06	5,79E-05
DDX5	1,23	3,75E-04	2,95E-03	WDHD1	-1,590	1,51E-07	8,69E-06
MTCP1	1,23	7,52E-06	1,51E-04	CLEC11A	-1,590	1,77E-08	1,86E-06
CREBL2	1,23	3,35E-07	1,55E-05	SH2D2A	-1,587	4,86E-10	1,50E-07
CHD7	1,22	1,12E-10	6,21E-08	C1QBP	-1,579	5,25E-07	2,20E-05
JUND	1,22	8,17E-10	2,09E-07	GTSE1	-1,579	1,88E-06	5,53E-05
ETNK1	1,22	1,90E-05	3,03E-04	RHOBTB3	-1,578	7,23E-06	1,46E-04
RIT1	1,22	1,20E-04	1,22E-03	MZB1	-1,577	6,20E-04	4,37E-03
IRF2BP2	1,22	1,79E-04	1,65E-03	ELK3	-1,573	8,76E-04	5,75E-03
DUSP1	1,22	1,46E-04	1,41E-03	PPP1R17	-1,566	7,48E-10	1,94E-07
FAM222A	1,22	1,14E-03	7,01E-03	TCFL5	-1,565	7,69E-05	8,71E-04
ZBTB41	1,22	7,54E-04	5,10E-03	ERI2	-1,565	3,06E-09	5,17E-07
SNX24	1,22	9,06E-05	9,81E-04	BICDL1	-1,560	2,20E-05	3,37E-04
CDC73	1,22	6,80E-05	7,87E-04	CAMKK2	-1,560	1,35E-07	8,10E-06
OSBPL10	1,21	9,74E-09	1,23E-06	RLN2	-1,555	1,36E-04	1,33E-03
REM2	1,21	1,05E-03	6,60E-03	RAD51AP1	-1,550	2,21E-04	1,94E-03
GNPTAB	1,21	6,49E-06	1,35E-04	CENPH	-1,550	8,36E-06	1,63E-04
YPEL3	1,21	8,16E-07	3,04E-05	HEBP1	-1,548	3,86E-04	3,02E-03

TABLEAU A.10 – Genes différentiellement exprimés en LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	CBX4	1,21	4,90E-05	6,11E-04	■	PPM1E	-1,547	1,68E-05	2,75E-04
■	HERPUD2	1,21	1,19E-09	2,62E-07	■	MCM3	-1,545	1,11E-09	2,50E-07
■	TAF3	1,21	1,02E-05	1,89E-04	■	USP49	-1,544	9,42E-07	3,39E-05
■	RNF41	1,21	7,93E-04	5,31E-03	■	SENP8	-1,542	1,09E-09	2,50E-07
■	SLC43A2	1,20	7,52E-04	5,09E-03	■	GEN1	-1,540	2,54E-05	3,75E-04
■	NGRN	1,20	2,27E-04	1,98E-03	■	LRRC32	-1,539	1,48E-06	4,72E-05
■	TAGLN	1,20	1,35E-03	8,05E-03	■	SPECC1	-1,538	3,94E-09	6,46E-07
■	HEBP2	1,20	2,30E-04	2,00E-03	■	MGC70870	-1,533	8,46E-05	9,36E-04
■	DISP1	1,20	1,30E-03	7,81E-03	■	CDCA4	-1,532	8,67E-09	1,14E-06
■	CNNM2	1,20	1,64E-03	9,36E-03	■	CENPU	-1,528	3,70E-04	2,91E-03
■	EIF2AK3-DT	1,20	3,39E-06	8,45E-05	■	SAC3D1	-1,524	7,58E-07	2,86E-05
■	NFYA	1,20	8,22E-05	9,15E-04	■	SPC24	-1,520	1,71E-08	1,82E-06
■	CYLD	1,20	1,91E-06	5,60E-05	■	STX11	-1,510	2,40E-05	3,59E-04
■	KIAA1147	1,19	1,63E-06	4,99E-05	■	ARMT1	-1,507	1,80E-06	5,39E-05
■	ISCU	1,19	1,63E-07	9,24E-06	■	FAM126A	-1,506	7,76E-05	8,74E-04
■	TMED5	1,19	2,02E-05	3,18E-04	■	SKA3	-1,501	9,94E-08	6,54E-06
■	TAF13	1,19	5,41E-04	3,93E-03	■	IDE	-1,500	7,20E-05	8,21E-04
■	CLK1	1,18	5,55E-08	4,41E-06	■	PUS7	-1,497	3,06E-05	4,35E-04
■	LBH	1,18	5,28E-06	1,17E-04	■	RNASEH2A	-1,496	1,29E-08	1,51E-06
■	RNF19A	1,18	2,07E-06	5,96E-05	■	PLK4	-1,495	5,91E-08	4,58E-06
■	ANKRD44	1,18	8,58E-07	3,16E-05	■	HIST1H3F	-1,493	3,22E-05	4,53E-04
■	SMCHD1	1,18	4,39E-04	3,35E-03	■	MTHFD1L	-1,493	2,56E-05	3,77E-04
■	PCMTD1	1,18	2,86E-06	7,41E-05	■	CCDC126	-1,492	1,56E-05	2,60E-04
■	ST3GAL5	1,17	1,46E-05	2,48E-04	■	KIF15	-1,490	1,31E-04	1,29E-03
■	PRDM4	1,17	6,01E-06	1,28E-04	■	HELLS	-1,485	2,20E-05	3,37E-04
■	HLA-E	1,17	5,48E-07	2,26E-05	■	LCP1	-1,483	1,37E-04	1,34E-03
■	TOPORS	1,17	2,10E-06	6,00E-05	■	ESCO2	-1,483	2,43E-07	1,25E-05
■	ZNF814	1,17	2,30E-04	1,99E-03	■	INVS	-1,480	6,20E-09	8,81E-07
■	H3F3B	1,17	4,53E-06	1,05E-04	■	FGR	-1,480	1,07E-09	2,50E-07
■	EIF1AD	1,17	2,27E-06	6,35E-05	■	VNN2	-1,475	1,13E-03	6,96E-03
■	SUCO	1,16	3,45E-05	4,77E-04	■	MARCKSL1	-1,474	4,09E-05	5,41E-04
■	FAM117B	1,16	1,12E-04	1,15E-03	■	SLC17A9	-1,472	2,71E-08	2,51E-06
■	ECI2	1,16	1,46E-04	1,40E-03	■	PAG1	-1,472	4,87E-04	3,63E-03
■	PIGA	1,16	3,60E-04	2,85E-03	■	GBP4	-1,470	1,82E-06	5,41E-05
■	ATF4	1,16	2,91E-08	2,65E-06	■	GLRX3	-1,466	2,44E-07	1,25E-05
■	SP110	1,16	2,16E-08	2,15E-06	■	BLMH	-1,452	2,13E-05	3,29E-04
■	MGAT5	1,16	1,17E-08	1,41E-06	■	TMSB15A	-1,449	5,16E-07	2,18E-05
■	TP53BP2	1,15	4,45E-08	3,66E-06	■	CD22	-1,443	1,04E-05	1,92E-04
■	RCSL1	1,15	3,10E-04	2,54E-03	■	WDR76	-1,440	9,26E-05	9,99E-04
■	TMEM267	1,15	2,86E-06	7,42E-05	■	COL5A1	-1,437	3,96E-05	5,29E-04
■	ZNF540	1,15	5,42E-04	3,93E-03	■	DEPDC1	-1,436	2,25E-06	6,33E-05
■	IL10RA	1,15	4,43E-04	3,37E-03	■	PRDX3	-1,431	4,61E-05	5,88E-04
■	KIF13B	1,15	1,45E-04	1,40E-03	■	SPATS2	-1,430	3,53E-05	4,85E-04
■	ARL5B	1,15	1,48E-03	8,64E-03	■	DHFR	-1,430	3,28E-05	4,59E-04
■	TADA2B	1,15	2,30E-05	3,46E-04	■	ENO1	-1,429	5,66E-07	2,33E-05
■	UBE2Q2L	1,14	1,78E-07	9,67E-06	■	AURKA	-1,428	2,87E-04	2,39E-03

TABLEAU A.10 – Genes différentiellement exprimés en LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

BLK	1,14	2,62E-06	6,99E-05	PMEPA1	-1,428	9,10E-07	3,31E-05
FAM226B	1,14	1,02E-04	1,07E-03	ASPH	-1,428	3,37E-05	4,69E-04
CHIC1	1,14	1,82E-04	1,67E-03	PFAS	-1,426	1,46E-08	1,66E-06
ATF7IP	1,14	1,25E-06	4,18E-05	SLC45A3	-1,425	2,05E-05	3,20E-04
ATP2B1	1,14	4,67E-04	3,51E-03	CCDC151	-1,424	1,87E-09	3,69E-07
NDEL1	1,14	1,03E-09	2,45E-07	GSTP1	-1,420	4,75E-04	3,56E-03
HCFC2	1,14	5,08E-04	3,74E-03	CENPM	-1,418	2,21E-06	6,25E-05
CHMP7	1,14	4,41E-05	5,71E-04	RASGRP1	-1,417	5,03E-04	3,72E-03
UBE2D1	1,14	1,21E-04	1,23E-03	PPIL1	-1,412	1,57E-07	8,90E-06
TNFRSF10A	1,14	1,79E-05	2,89E-04	EXOSC4	-1,411	1,25E-09	2,71E-07
RPRD2	1,14	3,33E-05	4,65E-04	TRIM2	-1,409	1,66E-06	5,07E-05
TNRC6B	1,14	6,73E-06	1,38E-04	IDH2	-1,408	5,47E-04	3,96E-03
ANTXR2	1,13	1,60E-03	9,20E-03	TOR4A	-1,406	2,80E-08	2,57E-06
IKZF5	1,13	6,34E-04	4,44E-03	SGO2	-1,406	2,51E-08	2,36E-06
SLC25A33	1,13	4,16E-04	3,21E-03	LST1	-1,404	3,39E-04	2,72E-03
ZNF830	1,13	9,73E-04	6,23E-03	CHAF1A	-1,403	1,04E-08	1,30E-06
CNP	1,12	5,50E-05	6,70E-04	TDRKH	-1,401	2,20E-05	3,37E-04
CYP20A1	1,12	1,10E-06	3,83E-05	HILPDA	-1,397	1,69E-03	9,59E-03
BCAS2	1,12	8,76E-05	9,56E-04	SHMT2	-1,396	1,35E-07	8,10E-06
ULK1	1,12	7,75E-06	1,54E-04	CCNA2	-1,395	9,84E-08	6,50E-06
MARCH1	1,12	7,58E-06	1,52E-04	ABRACL	-1,394	8,59E-04	5,66E-03
RSAD1	1,11	4,54E-04	3,44E-03	LRR1	-1,392	1,27E-08	1,51E-06
PAPOLG	1,11	1,30E-03	7,83E-03	SCN7A	-1,387	3,98E-05	5,29E-04
ZC3HAV1	1,11	6,47E-06	1,35E-04	CKAP2L	-1,386	1,16E-07	7,31E-06
NEK7	1,11	6,19E-05	7,31E-04	PACSIN1	-1,385	1,16E-04	1,19E-03
RHBDD2	1,11	1,56E-05	2,60E-04	AUNIP	-1,384	1,21E-08	1,45E-06
TARSL2	1,11	1,45E-04	1,40E-03	MPP1	-1,380	7,61E-08	5,45E-06
ZNF24	1,11	1,22E-04	1,23E-03	DENND6B	-1,376	1,98E-07	1,06E-05
ARHGAP15	1,11	1,10E-05	2,00E-04	CCDC150	-1,372	8,83E-04	5,79E-03
PRKAA1	1,11	1,37E-06	4,46E-05	DNA2	-1,366	5,35E-05	6,56E-04
NEO1	1,11	5,98E-04	4,25E-03	PPA1	-1,366	1,49E-06	4,74E-05
CAMK2D	1,11	3,62E-04	2,86E-03	RFC2	-1,362	1,20E-07	7,49E-06
ARRDC2	1,10	2,80E-04	2,35E-03	MRPS27	-1,359	2,91E-08	2,65E-06
SERINC1	1,10	1,54E-05	2,58E-04	PDSS1	-1,358	1,18E-07	7,36E-06
DCAF4L1	1,10	9,75E-04	6,24E-03	SLC4A8	-1,353	2,30E-06	6,40E-05
CWC25	1,10	2,16E-05	3,32E-04	ASS1	-1,353	5,03E-08	4,07E-06
APH1B	1,10	5,93E-07	2,41E-05	NT5DC2	-1,352	1,59E-06	4,93E-05
ZCCHC2	1,10	3,24E-06	8,17E-05	ASAP3	-1,351	1,37E-06	4,46E-05
TMEM38B	1,09	1,61E-03	9,25E-03	POLD1	-1,350	6,54E-09	9,11E-07
ITM2B	1,09	5,79E-04	4,15E-03	ERCC6L	-1,349	2,96E-07	1,43E-05
KIAA1191	1,09	7,30E-07	2,79E-05	SDR16C5	-1,348	1,80E-07	9,78E-06
BRD2	1,09	3,37E-06	8,41E-05	REXO5	-1,348	4,59E-04	3,46E-03
DUSP3	1,09	7,01E-04	4,81E-03	THG1L	-1,346	4,71E-09	7,30E-07
CORO1B	1,09	1,22E-05	2,17E-04	BEX1	-1,345	6,30E-04	4,43E-03
RAB33B	1,09	4,93E-04	3,66E-03	RRM1	-1,339	2,83E-07	1,39E-05
AK9	1,09	3,01E-04	2,48E-03	TERT	-1,337	2,64E-10	1,06E-07

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TRAPPC2B	1,09	6,77E-06	1,39E-04	NCR3LG1	-1,336	1,07E-05	1,97E-04
MIR17HG	1,09	1,27E-03	7,68E-03	FKBP14	-1,334	2,47E-06	6,69E-05
FAM177A1	1,08	1,16E-03	7,11E-03	GART	-1,333	2,77E-09	4,85E-07
PLK3	1,08	7,15E-05	8,17E-04	PAQR4	-1,330	5,41E-09	8,02E-07
BBIP1	1,08	5,74E-05	6,91E-04	RNF175	-1,326	3,98E-07	1,76E-05
LITAF	1,08	2,52E-04	2,15E-03	ATP6V1C2	-1,326	2,43E-08	2,34E-06
TPR	1,08	1,38E-03	8,17E-03	CENPN	-1,322	2,46E-08	2,34E-06
ZNF605	1,08	1,43E-03	8,40E-03	RRS1	-1,322	4,29E-08	3,59E-06
SMYD2	1,08	1,72E-07	9,56E-06	UPP1	-1,321	1,03E-03	6,49E-03
IDI1	1,08	4,63E-05	5,90E-04	PKP4	-1,317	1,23E-07	7,61E-06
STK35	1,08	4,88E-05	6,10E-04	TNFAIP8L2	-1,314	2,33E-06	6,43E-05
SELENOK	1,07	5,27E-08	4,22E-06	PPM1H	-1,313	3,15E-06	8,01E-05
MAT2A	1,07	4,11E-06	9,70E-05	ITGB7	-1,313	6,09E-04	4,31E-03
SNHG3	1,07	1,65E-03	9,41E-03	MIR181A2HG	-1,313	1,59E-04	1,50E-03
FAM199X	1,07	4,74E-05	5,99E-04	NUSAP1	-1,312	1,19E-05	2,12E-04
BROX	1,07	1,81E-05	2,92E-04	LDHA	-1,311	3,64E-05	4,96E-04
ARHGAP24	1,07	1,04E-04	1,09E-03	RTN2	-1,311	2,06E-06	5,95E-05
CERNA1	1,07	5,49E-06	1,20E-04	TKT	-1,305	1,80E-04	1,66E-03
KANSL2	1,06	5,56E-06	1,21E-04	IL21R	-1,303	3,81E-04	2,99E-03
KLHDC1	1,06	3,63E-04	2,87E-03	SRM	-1,299	6,17E-07	2,46E-05
B4GALT1	1,06	4,51E-05	5,81E-04	VDAC1	-1,297	8,30E-06	1,62E-04
ZNF600	1,06	6,21E-06	1,31E-04	LMNB1	-1,295	1,73E-05	2,81E-04
WHAMM	1,06	1,46E-07	8,52E-06	KLHL3	-1,295	1,09E-06	3,80E-05
ASH1L	1,06	8,57E-08	5,93E-06	HEMGN	-1,294	1,74E-08	1,84E-06
KDM6B	1,06	3,58E-05	4,90E-04	ST8SIA5	-1,293	1,16E-04	1,18E-03
IL4R	1,06	4,77E-06	1,08E-04	MYOT	-1,288	1,11E-05	2,01E-04
PPP3CA	1,06	3,78E-06	9,23E-05	EPCAM	-1,286	1,88E-04	1,72E-03
TAF7	1,06	2,40E-09	4,40E-07	PAFAH1B3	-1,281	3,91E-09	6,46E-07
OAT	1,05	3,86E-04	3,02E-03	GPR143	-1,281	7,16E-07	2,74E-05
HSPA13	1,05	3,09E-04	2,53E-03	NCALD	-1,281	3,52E-05	4,85E-04
G3BP2	1,05	1,53E-08	1,70E-06	MYO15B	-1,281	4,02E-07	1,77E-05
CELSR1	1,05	1,21E-05	2,15E-04	S100A4	-1,280	7,96E-05	8,93E-04
GALNT2	1,05	1,38E-03	8,15E-03	FAM216A	-1,280	5,41E-05	6,61E-04
HSD17B11	1,05	1,47E-06	4,69E-05	CBX5	-1,280	1,12E-07	7,10E-06
ARMCX3	1,05	4,59E-06	1,06E-04	RCC1	-1,277	2,43E-07	1,25E-05
CCDC30	1,05	8,33E-04	5,53E-03	BCL2L12	-1,277	4,09E-08	3,44E-06
CCDC59	1,04	6,75E-06	1,39E-04	FA2H	-1,276	2,79E-05	4,05E-04
SRSF3	1,04	3,84E-04	3,01E-03	GRN	-1,275	1,10E-04	1,13E-03
SHISAL2A	1,04	1,18E-06	4,02E-05	SNX5	-1,274	3,65E-07	1,65E-05
MCL1	1,04	1,26E-05	2,22E-04	UGGT1	-1,273	3,67E-07	1,65E-05
MAP1LC3B	1,04	1,77E-03	9,90E-03	AKR1A1	-1,269	2,31E-08	2,25E-06
FEM1C	1,04	3,12E-04	2,55E-03	TST	-1,268	8,20E-04	5,46E-03
USP27X	1,03	1,95E-04	1,77E-03	CSE1L	-1,267	3,16E-04	2,57E-03
SOCS5	1,03	8,82E-05	9,61E-04	LRRFIP1	-1,267	1,64E-03	9,35E-03
ATG101	1,03	9,38E-04	6,06E-03	GEMIN6	-1,266	2,67E-06	7,08E-05
SPATA2L	1,03	7,15E-04	4,89E-03	ARPC1B	-1,263	7,41E-04	5,03E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	RALB	1,03	2,24E-06	6,32E-05	■	ALDH18A1	-1,263	1,75E-04	1,63E-03
■	STAG2	1,03	8,12E-05	9,08E-04	■	RMI1	-1,263	1,14E-07	7,23E-06
■	VAMP4	1,03	1,53E-05	2,56E-04	■	IL10	-1,261	1,51E-04	1,45E-03
■	SYCP3	1,03	1,02E-05	1,89E-04	■	ZNF581	-1,260	3,62E-05	4,94E-04
■	SLC39A10	1,02	8,98E-04	5,86E-03	■	DNASE1L3	-1,259	5,20E-06	1,15E-04
■	ARG2	1,02	8,51E-06	1,64E-04	■	SNX22	-1,255	1,42E-04	1,38E-03
■	FOSL2	1,02	1,48E-03	8,64E-03	■	FAM208B	-1,254	3,62E-05	4,94E-04
■	TIMM10B	1,02	8,32E-09	1,11E-06	■	DHCR24	-1,252	2,78E-04	2,34E-03
■	BIN3-IT1	1,02	1,78E-04	1,64E-03	■	ARPC5	-1,251	1,57E-04	1,49E-03
■	SARNP	1,02	2,87E-05	4,12E-04	■	ARID3A	-1,251	9,10E-08	6,13E-06
■	TAGLN2	1,01	8,36E-05	9,28E-04	■	UNG	-1,250	1,66E-06	5,07E-05
■	FBXL3	1,01	3,81E-04	2,99E-03	■	LDLR	-1,250	4,75E-06	1,08E-04
■	CCSER2	1,01	2,76E-06	7,25E-05	■	GMNN	-1,248	1,21E-06	4,10E-05
■	SLU7	1,01	1,42E-07	8,34E-06	■	SYVN1	-1,247	2,58E-07	1,30E-05
■	LMBR1L	1,01	5,62E-08	4,44E-06	■	MTMR14	-1,246	1,74E-06	5,25E-05
■	JOSD1	1,01	8,07E-05	9,03E-04	■	HMBS	-1,245	8,62E-09	1,14E-06
■	AAK1	1,01	2,29E-04	1,99E-03	■	SCHIP1	-1,242	6,36E-06	1,33E-04
■	KMT2E	1,01	2,58E-05	3,80E-04	■	MCM7	-1,241	5,22E-10	1,56E-07
■	KIAA0232	1,01	1,69E-04	1,59E-03	■	KCNJ1	-1,241	1,52E-04	1,45E-03
■	SLC16A7	1,00	1,07E-03	6,67E-03	■	LPXN	-1,241	1,35E-04	1,32E-03
■	NPHP3	1,00	3,22E-05	4,54E-04	■	MRPL16	-1,241	9,13E-09	1,19E-06
■	PBXIP1	1,00	8,55E-05	9,43E-04	■	NPNT	-1,241	1,20E-04	1,22E-03
■	ZNF776	1,00	3,11E-04	2,54E-03	■	MGST2	-1,241	1,06E-05	1,96E-04
■	SAT1	1,00	1,25E-04	1,25E-03	■	POLR3G	-1,237	1,79E-05	2,89E-04
■	TRIM39	0,99	4,47E-05	5,78E-04	■	DUSP23	-1,236	1,09E-04	1,13E-03
■	SETD6	0,99	3,01E-04	2,48E-03	■	SEC24D	-1,233	4,86E-06	1,10E-04
■	AFF4	0,99	3,81E-06	9,27E-05	■	PTTG1	-1,233	1,44E-05	2,45E-04
■	PCBP4	0,99	1,54E-04	1,47E-03	■	PIK3C2B	-1,231	9,87E-04	6,30E-03
■	ZNF628	0,99	1,76E-06	5,28E-05	■	SGMS1	-1,231	3,60E-04	2,86E-03
■	PNRC1	0,99	1,27E-05	2,22E-04	■	PTGR1	-1,230	4,43E-08	3,66E-06
■	KDM2A	0,99	1,93E-06	5,65E-05	■	HIP1R	-1,229	1,50E-03	8,72E-03
■	TBRG1	0,99	1,05E-03	6,61E-03	■	SLX4	-1,229	8,73E-08	5,98E-06
■	PLEKHM3	0,98	1,83E-05	2,95E-04	■	SAMD15	-1,226	1,06E-04	1,10E-03
■	CDKN2A	0,98	3,41E-04	2,73E-03	■	PDXP	-1,226	9,47E-05	1,01E-03
■	SFPQ	0,98	9,95E-06	1,86E-04	■	MTHFD1	-1,225	1,91E-08	1,97E-06
■	RB1CC1	0,98	1,15E-05	2,06E-04	■	NRM	-1,224	2,61E-07	1,31E-05
■	KIAA1958	0,98	1,42E-05	2,42E-04	■	KIFC1	-1,224	2,06E-08	2,07E-06
■	DGKA	0,98	3,36E-04	2,70E-03	■	RCOR1	-1,223	8,69E-07	3,19E-05
■	PCDHB10	0,98	4,21E-04	3,24E-03	■	PARS2	-1,222	6,90E-08	5,06E-06
■	CHCHD7	0,97	4,89E-06	1,10E-04	■	EPB41L4A	-1,220	1,34E-05	2,31E-04
■	MIR3916	0,97	7,21E-04	4,92E-03	■	PRMT1	-1,218	5,57E-09	8,14E-07
■	SEC62	0,97	7,30E-04	4,97E-03	■	PKMYT1	-1,217	4,37E-08	3,62E-06
■	ZNF184	0,97	2,09E-04	1,86E-03	■	GUCA1A	-1,216	3,20E-07	1,50E-05
■	DNHD1	0,97	4,69E-04	3,52E-03	■	ACTL6A	-1,214	3,34E-08	2,92E-06
■	PKIG	0,97	7,20E-04	4,92E-03	■	RRAS2	-1,213	4,41E-05	5,71E-04
■	USP38	0,97	2,17E-06	6,15E-05	■	HOXB2	-1,211	4,10E-10	1,48E-07

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	TTC21A	0,97	4,31E-05	5,61E-04	■	SPARCL1	-1,210	1,66E-07	9,33E-06
■	CFLAR	0,97	1,98E-04	1,79E-03	■	MXD3	-1,210	1,70E-06	5,17E-05
■	ICK	0,97	8,81E-05	9,60E-04	■	RTKN	-1,209	2,18E-07	1,15E-05
■	GCC1	0,97	2,75E-06	7,24E-05	■	DHRS7B	-1,209	4,77E-08	3,89E-06
■	DHTKD1	0,97	1,28E-04	1,27E-03	■	ACKR4	-1,208	8,18E-05	9,12E-04
■	BCAP29	0,97	1,30E-03	7,82E-03	■	VARS	-1,205	8,34E-10	2,11E-07
■	TTBK2	0,96	3,46E-05	4,78E-04	■	IL15RA	-1,204	2,45E-06	6,67E-05
■	AFF3	0,96	9,87E-04	6,31E-03	■	KIF22	-1,203	3,40E-08	2,95E-06
■	RHBDD1	0,96	1,61E-05	2,67E-04	■	CEP85	-1,202	1,10E-08	1,35E-06
■	CXCL16	0,96	1,25E-04	1,25E-03	■	CDK4	-1,201	8,93E-05	9,70E-04
■	JMJD1C	0,96	2,07E-05	3,23E-04	■	RFC4	-1,201	2,80E-06	7,31E-05
■	ZFAND5	0,96	5,65E-04	4,06E-03	■	BOLA3	-1,199	9,36E-05	1,01E-03
■	ENY2	0,96	1,84E-05	2,96E-04	■	FCHO1	-1,199	1,40E-06	4,51E-05
■	ZNF570	0,96	6,46E-04	4,51E-03	■	RACGAP1	-1,196	2,72E-04	2,30E-03
■	CTSS	0,96	6,95E-05	8,00E-04	■	FBXO5	-1,195	2,44E-05	3,65E-04
■	CDK9	0,96	2,31E-06	6,40E-05	■	FERMT3	-1,193	7,81E-09	1,05E-06
■	RBM3	0,95	1,07E-03	6,72E-03	■	CECR7	-1,189	7,23E-04	4,92E-03
■	GPR135	0,95	8,52E-07	3,14E-05	■	SPA17	-1,188	1,97E-05	3,11E-04
■	TCTA	0,95	5,39E-06	1,18E-04	■	RAD54B	-1,184	1,08E-05	1,98E-04
■	RRP12	0,95	8,55E-04	5,63E-03	■	MRPS23	-1,183	2,31E-06	6,40E-05
■	ASAH1	0,95	1,76E-07	9,63E-06	■	CD58	-1,180	4,74E-05	5,99E-04
■	BTG3	0,95	1,14E-04	1,17E-03	■	UBXN8	-1,177	1,09E-05	2,00E-04
■	L3HYPDH	0,95	7,17E-04	4,90E-03	■	POLA1	-1,166	2,79E-06	7,31E-05
■	GPR83	0,94	7,23E-04	4,92E-03	■	PSPH	-1,166	7,60E-07	2,86E-05
■	MORF4L2	0,94	3,73E-05	5,06E-04	■	HYMAI	-1,165	9,62E-04	6,19E-03
■	ZBTB33	0,94	4,00E-04	3,11E-03	■	PGAM1	-1,164	2,78E-04	2,34E-03
■	ITCH	0,94	1,67E-06	5,09E-05	■	YEATS2	-1,163	6,77E-07	2,63E-05
■	SNIP1	0,94	8,50E-04	5,61E-03	■	GALM	-1,163	5,53E-07	2,28E-05
■	MYEF2	0,94	2,91E-04	2,41E-03	■	AHCY	-1,162	1,12E-06	3,87E-05
■	SMCR8	0,94	1,94E-05	3,08E-04	■	DHX33	-1,161	6,47E-07	2,53E-05
■	ARHGEF18	0,94	6,71E-05	7,77E-04	■	TAF12	-1,160	1,09E-05	1,98E-04
■	MED26	0,94	2,66E-05	3,90E-04	■	SOS1	-1,160	4,63E-10	1,50E-07
■	FAM228B	0,94	1,96E-05	3,10E-04	■	DLL3	-1,160	3,64E-07	1,64E-05
■	YOD1	0,93	4,67E-04	3,51E-03	■	RAD51C	-1,159	1,38E-05	2,38E-04
■	B9D2	0,93	4,51E-05	5,81E-04	■	SLC39A14	-1,159	4,42E-04	3,36E-03
■	PDLIM5	0,93	4,47E-05	5,78E-04	■	H2AFY	-1,158	1,66E-08	1,79E-06
■	PPP4R3A	0,93	1,24E-04	1,24E-03	■	METTL1	-1,155	8,19E-08	5,74E-06
■	ABL2	0,93	1,16E-03	7,13E-03	■	TLR10	-1,153	6,62E-05	7,69E-04
■	MED29	0,93	2,18E-04	1,92E-03	■	SMS	-1,153	7,60E-05	8,62E-04
■	VPS36	0,93	6,18E-05	7,30E-04	■	TICRR	-1,153	3,34E-09	5,61E-07
■	MAPK1	0,93	1,24E-04	1,24E-03	■	HPDL	-1,152	4,58E-09	7,21E-07
■	ZNF322	0,93	1,44E-05	2,45E-04	■	DDIAS	-1,152	1,09E-07	6,96E-06
■	YPEL1	0,93	2,77E-05	4,03E-04	■	MYO7A	-1,151	1,22E-06	4,14E-05
■	CTC-338M12.4	0,93	9,93E-05	1,05E-03	■	TLR2	-1,150	2,36E-04	2,04E-03
■	GNL1	0,92	2,82E-04	2,36E-03	■	NBEAL2	-1,150	1,68E-06	5,12E-05
■	SNX16	0,92	1,56E-03	8,97E-03	■	CLN6	-1,149	3,06E-09	5,17E-07

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

FKBP4	0,92	1,00E-03	6,37E-03	TACC3	-1,149	1,34E-04	1,31E-03
BBC3	0,92	5,66E-08	4,46E-06	MED12L	-1,148	9,64E-07	3,43E-05
MR1	0,92	8,06E-05	9,03E-04	SH3BP2	-1,148	2,39E-06	6,53E-05
FOXO4	0,92	1,15E-06	3,94E-05	SAMD1	-1,148	1,88E-06	5,53E-05
CLIP1	0,92	2,62E-06	6,99E-05	ARHGAP17	-1,145	1,21E-07	7,49E-06
SNHG8	0,91	1,19E-04	1,21E-03	BCL2L1	-1,144	5,25E-07	2,20E-05
LMNA	0,91	6,21E-04	4,38E-03	KREMEN2	-1,143	1,55E-06	4,87E-05
ELF1	0,91	6,28E-06	1,32E-04	UBE3D	-1,140	5,18E-04	3,80E-03
ARL6IP1	0,91	1,32E-04	1,30E-03	PRDX1	-1,134	1,62E-04	1,53E-03
PIK3C3	0,91	1,47E-03	8,59E-03	MYCBP	-1,133	1,41E-05	2,41E-04
RSRC2	0,91	2,68E-04	2,27E-03	CD3EAP	-1,131	9,38E-09	1,22E-06
CRIP1	0,91	5,06E-05	6,27E-04	SNAP23	-1,130	1,74E-04	1,62E-03
BAZ2A	0,91	2,60E-06	6,99E-05	ZNF141	-1,129	9,43E-05	1,01E-03
AKIRIN1	0,91	2,22E-05	3,38E-04	CD19	-1,129	3,85E-06	9,33E-05
KIFC2	0,91	2,95E-06	7,59E-05	SAPCD1	-1,125	9,83E-06	1,84E-04
MEF2D	0,90	1,74E-03	9,77E-03	RC3H2	-1,124	3,08E-06	7,88E-05
RBM48	0,90	6,64E-04	4,61E-03	DPCD	-1,123	8,98E-06	1,72E-04
MIR34A	0,90	2,04E-04	1,83E-03	MSH2	-1,123	4,06E-04	3,14E-03
ADIPOR1	0,90	7,70E-04	5,18E-03	IPO4	-1,121	1,41E-07	8,33E-06
CYTH2	0,90	4,99E-07	2,11E-05	DKK1	-1,119	2,42E-05	3,62E-04
AIM2	0,90	2,67E-04	2,27E-03	SMARCA4	-1,119	3,35E-06	8,38E-05
ZNF37BP	0,90	9,63E-04	6,19E-03	RPP40	-1,117	2,80E-06	7,31E-05
ZNF644	0,90	9,41E-04	6,08E-03	LIMK2	-1,117	8,77E-08	5,98E-06
CIR1	0,90	2,26E-05	3,42E-04	DUT	-1,117	6,79E-07	2,64E-05
CDC42SE1	0,90	4,11E-04	3,18E-03	SLFN13	-1,115	6,15E-04	4,34E-03
NSUN4	0,90	3,63E-04	2,87E-03	KNOP1	-1,114	4,57E-04	3,45E-03
LRIF1	0,89	6,93E-04	4,77E-03	TCEAL8	-1,113	3,46E-05	4,78E-04
ARIH1	0,89	2,85E-04	2,38E-03	MVB12A	-1,112	2,09E-06	6,00E-05
NCOA1	0,89	1,19E-05	2,12E-04	LACTB2	-1,111	1,62E-05	2,68E-04
TRAF6	0,89	3,33E-04	2,69E-03	PODXL	-1,110	3,94E-05	5,26E-04
DUSP14	0,89	3,88E-05	5,21E-04	MPP6	-1,109	7,37E-05	8,39E-04
EPC2	0,89	5,92E-05	7,07E-04	CNN2	-1,108	2,00E-05	3,15E-04
ARL8A	0,89	5,52E-06	1,20E-04	PSRC1	-1,108	2,45E-06	6,67E-05
SNHG12	0,89	9,34E-05	1,01E-03	FADD	-1,108	1,86E-06	5,51E-05
ZNF32	0,89	2,61E-06	6,99E-05	RFC5	-1,108	3,03E-05	4,32E-04
SECISBP2L	0,89	1,02E-05	1,90E-04	LRRC42	-1,108	5,97E-09	8,67E-07
DDX3X	0,89	2,34E-05	3,51E-04	POC1A	-1,107	3,88E-08	3,30E-06
SP3	0,89	2,60E-07	1,31E-05	SEMA7A	-1,106	1,05E-03	6,61E-03
MSL2	0,89	4,71E-07	2,00E-05	DONSON	-1,105	4,38E-05	5,69E-04
CSNK1G3	0,89	1,27E-03	7,65E-03	TMEM86B	-1,105	6,57E-06	1,37E-04
USP42	0,88	1,54E-03	8,91E-03	ZC2HC1B	-1,105	4,48E-07	1,95E-05
ARMCX5	0,88	3,70E-04	2,91E-03	PDCD2L	-1,104	8,04E-06	1,58E-04
LEPROT	0,88	7,53E-04	5,10E-03	RUVBL2	-1,103	3,40E-06	8,45E-05
DXO	0,88	1,60E-06	4,93E-05	PGD	-1,102	1,60E-04	1,51E-03
DEGS1	0,88	1,54E-03	8,91E-03	PTPN7	-1,101	1,65E-04	1,56E-03
CCDC96	0,88	5,53E-06	1,20E-04	EXOSC5	-1,099	2,23E-08	2,18E-06

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	ATG12	0,88	1,17E-03	7,15E-03	■	PDZD2	-1,099	7,66E-04	5,17E-03
■	ZNF426	0,88	3,67E-04	2,90E-03	■	MTF2	-1,098	6,17E-06	1,31E-04
■	PITHD1	0,88	9,31E-07	3,36E-05	■	RGS8	-1,097	8,57E-06	1,65E-04
■	AHR	0,87	9,33E-06	1,77E-04	■	ITPR3	-1,097	1,39E-04	1,35E-03
■	UGCG	0,87	1,02E-04	1,07E-03	■	TFDP1	-1,096	2,04E-04	1,83E-03
■	MIRLET7D	0,87	5,93E-06	1,27E-04	■	MRPL17	-1,096	8,41E-07	3,11E-05
■	PPP2R5A	0,87	8,14E-05	9,08E-04	■	RPA3	-1,094	1,68E-04	1,58E-03
■	TAF5L	0,87	2,80E-04	2,35E-03	■	NCAPD2	-1,093	4,07E-04	3,15E-03
■	ZNF621	0,87	2,36E-04	2,04E-03	■	PGM2	-1,093	1,28E-05	2,24E-04
■	CMIP	0,87	8,55E-05	9,43E-04	■	PHF6	-1,091	5,82E-05	6,98E-04
■	SAP18	0,86	8,41E-06	1,63E-04	■	SUCLA2	-1,089	1,45E-05	2,47E-04
■	BORA	0,86	1,89E-05	3,02E-04	■	GSTZ1	-1,081	1,25E-06	4,18E-05
■	USF3	0,86	1,39E-04	1,35E-03	■	SLC7A6	-1,080	1,64E-05	2,71E-04
■	ARHGAP45	0,86	7,67E-04	5,17E-03	■	YARS	-1,079	1,99E-06	5,79E-05
■	ZNF217	0,86	1,96E-04	1,77E-03	■	CENPF	-1,079	7,04E-06	1,42E-04
■	BNIP3L	0,86	5,16E-05	6,38E-04	■	PPP1R14B	-1,075	5,07E-06	1,13E-04
■	LOH12CR2	0,85	9,62E-04	6,19E-03	■	P2RY13	-1,074	1,38E-06	4,47E-05
■	RBM18	0,85	4,79E-05	6,02E-04	■	RDM1	-1,074	1,72E-07	9,56E-06
■	FBXL14	0,85	1,46E-03	8,52E-03	■	RBBP4	-1,073	9,09E-05	9,84E-04
■	UFM1	0,85	1,39E-04	1,35E-03	■	TMEM14A	-1,073	5,43E-06	1,19E-04
■	KIZ	0,85	6,21E-05	7,32E-04	■	ZNF106	-1,069	1,81E-06	5,40E-05
■	CHMP2B	0,85	9,26E-06	1,76E-04	■	CETN3	-1,065	3,28E-04	2,65E-03
■	ZBTB24	0,85	1,70E-03	9,63E-03	■	PLA2G12A	-1,065	4,55E-05	5,84E-04
■	PARP12	0,85	2,01E-04	1,81E-03	■	NECAB3	-1,064	3,34E-05	4,65E-04
■	SAMD8	0,85	1,85E-04	1,69E-03	■	IMPDH2	-1,062	5,33E-08	4,24E-06
■	TTC14	0,85	5,69E-06	1,23E-04	■	CTPS1	-1,061	9,18E-06	1,75E-04
■	NORAD	0,85	2,83E-05	4,10E-04	■	TRAC	-1,061	2,08E-05	3,24E-04
■	CDC42	0,84	9,30E-04	6,02E-03	■	MRPS33	-1,061	6,38E-05	7,47E-04
■	CASTOR1	0,84	1,94E-04	1,76E-03	■	POLR3K	-1,061	2,40E-05	3,59E-04
■	CCDC93	0,84	6,89E-05	7,94E-04	■	RPL26L1	-1,060	4,68E-06	1,07E-04
■	TMCO4	0,84	2,27E-07	1,18E-05	■	TMEM201	-1,059	4,36E-06	1,02E-04
■	DIP2B	0,84	1,06E-04	1,11E-03	■	KDM1B	-1,059	7,23E-05	8,25E-04
■	CEP120	0,84	3,47E-04	2,77E-03	■	MRPL12	-1,058	3,58E-10	1,36E-07
■	CRIPAK	0,84	3,70E-05	5,02E-04	■	RAB25	-1,056	9,58E-07	3,43E-05
■	IBA57	0,84	2,83E-05	4,10E-04	■	KNSTRN	-1,056	2,46E-06	6,69E-05
■	VPS54	0,84	1,94E-05	3,08E-04	■	NDC80	-1,055	7,20E-04	4,92E-03
■	BBX	0,84	3,96E-04	3,09E-03	■	TIMM13	-1,055	6,87E-07	2,66E-05
■	CD99P1	0,84	4,12E-04	3,18E-03	■	CCDC51	-1,053	1,64E-07	9,25E-06
■	TRAF5	0,83	3,63E-04	2,87E-03	■	SARS2	-1,053	8,83E-06	1,69E-04
■	RUFY2	0,83	9,04E-04	5,88E-03	■	VASP	-1,052	1,41E-03	8,34E-03
■	PJA1	0,83	5,41E-04	3,93E-03	■	EZH2	-1,051	4,54E-05	5,82E-04
■	CDC42-IT1	0,83	2,47E-04	2,12E-03	■	PFN1	-1,050	9,79E-05	1,04E-03
■	CDK8	0,83	1,41E-05	2,41E-04	■	OSTC	-1,049	4,82E-05	6,05E-04
■	LMBRD1	0,83	1,35E-04	1,32E-03	■	PSMA6	-1,049	1,34E-07	8,08E-06
■	ARID2	0,83	1,58E-03	9,10E-03	■	SIAH2	-1,049	4,06E-05	5,38E-04
■	CEBPG	0,83	1,66E-03	9,46E-03	■	HOXA7	-1,048	2,49E-04	2,13E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

 NKAPP1	0,83	4,80E-06	1,09E-04	 PHF19	-1,047	5,05E-04	3,72E-03
 TMEM134	0,83	7,03E-05	8,07E-04	 MYO1C	-1,046	6,50E-04	4,53E-03
 PPP2R5E	0,83	3,03E-06	7,77E-05	 GUSBP5	-1,045	3,75E-05	5,08E-04
 RNF38	0,83	2,57E-05	3,79E-04	 GBE1	-1,043	1,08E-04	1,12E-03
 SPATA2	0,83	1,05E-03	6,61E-03	 MAD2L2	-1,043	3,17E-05	4,48E-04
 UBE2B	0,82	5,08E-07	2,14E-05	 E2F3	-1,042	3,96E-06	9,44E-05
 ZBTB40	0,82	1,48E-05	2,51E-04	 DCTPP1	-1,041	2,70E-06	7,13E-05
 LENG1	0,82	9,33E-05	1,01E-03	 EIF5B	-1,040	9,30E-08	6,22E-06
 NASP	0,82	1,05E-03	6,58E-03	 KDM1A	-1,038	1,97E-06	5,76E-05
 PIGC	0,82	4,75E-05	5,99E-04	 NSD2	-1,037	7,01E-09	9,63E-07
 DLGAP1-AS2	0,82	1,36E-03	8,07E-03	 LAT2	-1,036	8,23E-04	5,48E-03
 COG5	0,81	8,20E-06	1,61E-04	 PLK1	-1,036	5,51E-05	6,70E-04
 ARHGAP12	0,81	6,11E-04	4,32E-03	 PIK3CG	-1,035	3,50E-04	2,79E-03
 SLC25A44	0,81	1,77E-04	1,64E-03	 ELL3	-1,035	6,04E-04	4,28E-03
 CRTAP	0,81	5,04E-04	3,72E-03	 SIGLEC10	-1,034	5,37E-05	6,57E-04
 CTC1	0,81	1,72E-03	9,68E-03	 SHQ1	-1,033	9,78E-08	6,50E-06
 RLF	0,81	8,63E-04	5,68E-03	 LYL1	-1,033	5,63E-06	1,22E-04
 RBM41	0,81	5,36E-04	3,90E-03	 MRPL37	-1,031	5,56E-06	1,21E-04
 ADNP2	0,81	6,26E-05	7,36E-04	 PINLYP	-1,030	3,52E-07	1,61E-05
 VWA8	0,81	4,02E-04	3,12E-03	 PUDP	-1,029	7,69E-04	5,18E-03
 DNAJB2	0,81	4,50E-05	5,81E-04	 MYO1B	-1,028	6,35E-05	7,44E-04
 RNF213	0,80	6,68E-04	4,63E-03	 PSMA4	-1,028	8,16E-07	3,04E-05
 PARP4	0,80	4,59E-05	5,88E-04	 MYL5	-1,028	1,52E-04	1,45E-03
 MBD5	0,80	4,44E-04	3,38E-03	 YIPF5	-1,028	5,83E-04	4,17E-03
 FBXL12	0,80	3,87E-06	9,37E-05	 MIF	-1,027	6,78E-05	7,84E-04
 SLC20A1	0,80	7,21E-04	4,92E-03	 TMEM52B	-1,027	4,00E-06	9,52E-05
 NAALAD2	0,80	3,57E-04	2,83E-03	 BOC	-1,026	3,47E-07	1,60E-05
 APBB1	0,80	1,69E-03	9,59E-03	 ANP32B	-1,026	7,74E-06	1,54E-04
 RBM7	0,80	3,42E-05	4,74E-04	 KCNK6	-1,026	1,13E-04	1,16E-03
 SP100	0,80	7,03E-06	1,42E-04	 DTYMK	-1,025	6,91E-07	2,67E-05
 TRIP12	0,80	9,33E-05	1,01E-03	 TMEM106C	-1,024	5,52E-04	3,99E-03
 KAT2B	0,80	8,73E-05	9,55E-04	 THOC3	-1,024	8,30E-06	1,62E-04
 RETREG2	0,79	8,93E-05	9,70E-04	 FYT1D1	-1,023	8,73E-05	9,55E-04
 FAM209B	0,79	1,79E-03	9,97E-03	 BLM	-1,023	9,44E-06	1,78E-04
 sept-08	0,79	1,76E-03	9,89E-03	 IZUMO4	-1,021	3,86E-05	5,19E-04
 ABTB1	0,79	2,14E-05	3,29E-04	 PRRT3	-1,021	2,21E-07	1,16E-05
 NSMCE3	0,79	2,34E-05	3,51E-04	 SLC25A15	-1,020	2,04E-05	3,20E-04
 NRBP2	0,79	4,41E-04	3,36E-03	 ITPRIPL1	-1,020	1,33E-05	2,30E-04
 TOE1	0,79	2,32E-04	2,01E-03	 ITGAE	-1,019	1,25E-03	7,58E-03
 ODR4	0,79	1,93E-04	1,75E-03	 DNASE1	-1,019	1,08E-04	1,12E-03
 EML4	0,79	6,98E-04	4,80E-03	 LIMK1	-1,018	7,58E-07	2,86E-05
 DOCK11	0,79	7,78E-05	8,76E-04	 EEF1E1	-1,018	8,23E-07	3,06E-05
 MAN2B2	0,79	1,20E-04	1,22E-03	 ZYX	-1,018	1,69E-03	9,56E-03
 RSF1	0,79	8,46E-04	5,59E-03	 TXNDC9	-1,017	2,89E-07	1,40E-05
 EPC1	0,78	3,71E-04	2,92E-03	 TMED6	-1,017	6,42E-04	4,50E-03
 ANKMY1	0,78	3,57E-05	4,90E-04	 ATP13A3	-1,016	5,87E-08	4,58E-06

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

KCNQ10T1	0,78	1,08E-05	1,98E-04	SHMT1	-1,016	1,81E-06	5,40E-05
GNS	0,78	1,14E-05	2,06E-04	SMIM20	-1,016	6,25E-04	4,40E-03
RNMT	0,78	6,18E-04	4,36E-03	ADAM8	-1,015	2,81E-05	4,08E-04
RBM15B	0,78	1,26E-04	1,25E-03	TDRD12	-1,012	1,20E-03	7,30E-03
MARCH8	0,78	2,90E-04	2,41E-03	E2F1	-1,011	9,64E-09	1,23E-06
SNRK	0,78	1,17E-03	7,17E-03	SAE1	-1,011	1,50E-07	8,66E-06
RICTOR	0,77	5,62E-05	6,80E-04	EDRF1	-1,011	2,24E-04	1,97E-03
BCLAF3	0,77	2,76E-04	2,32E-03	UBASH3B	-1,011	1,67E-03	9,48E-03
SPOPL	0,77	2,81E-05	4,08E-04	SMIM30	-1,011	1,33E-05	2,31E-04
CLDND1	0,77	1,43E-05	2,45E-04	AHDC1	-1,010	4,84E-05	6,06E-04
RPS27L	0,77	6,17E-04	4,35E-03	CKB	-1,009	1,48E-04	1,42E-03
RBBP6	0,77	1,24E-04	1,25E-03	POLD4	-1,009	3,40E-05	4,71E-04
U2AF1L4	0,77	1,76E-04	1,63E-03	PLS1	-1,008	5,02E-06	1,12E-04
FASTKD5	0,77	4,59E-05	5,88E-04	ABHD6	-1,008	2,69E-04	2,28E-03
SH3D21	0,77	1,66E-04	1,56E-03	TIMM8A	-1,008	1,09E-06	3,80E-05
AES	0,77	2,41E-04	2,08E-03	PXMP2	-1,008	2,10E-06	6,00E-05
TTC30B	0,77	3,41E-04	2,73E-03	ITGAD	-1,007	6,04E-07	2,45E-05
DYNLL1	0,76	3,32E-06	8,31E-05	BOP1	-1,007	1,37E-06	4,46E-05
TENT4B	0,76	2,53E-04	2,16E-03	TSC1	-1,006	5,68E-06	1,23E-04
CTBS	0,76	6,97E-06	1,42E-04	EEF1AKMT1	-1,006	4,79E-06	1,09E-04
NCOA2	0,76	4,58E-06	1,06E-04	APIP	-1,001	6,85E-05	7,91E-04
SNX20	0,76	1,79E-04	1,65E-03	ACOT13	-1,001	2,78E-04	2,34E-03
GALC	0,76	4,81E-04	3,60E-03	CCDC106	-1,001	4,07E-04	3,15E-03
MAP4K5	0,76	8,42E-04	5,57E-03	SIRPB1	-1,000	1,51E-04	1,45E-03
RFX1	0,76	1,19E-03	7,27E-03	PLSCR1	-0,999	2,05E-05	3,20E-04
EPG5	0,76	3,59E-04	2,85E-03	PSMG1	-0,999	5,23E-05	6,44E-04
PPP4R3B	0,75	1,26E-03	7,61E-03	CCDC18	-0,998	3,99E-04	3,10E-03
SRSF5	0,75	1,03E-04	1,08E-03	PISD	-0,997	4,02E-05	5,34E-04
ZNF532	0,75	1,45E-03	8,49E-03	HERC4	-0,997	7,92E-06	1,56E-04
PNPLA2	0,75	9,27E-07	3,36E-05	GRAP	-0,996	2,32E-04	2,01E-03
BRD1	0,75	5,92E-05	7,07E-04	SAPCD2	-0,994	1,63E-05	2,68E-04
UBALD2	0,75	7,22E-04	4,92E-03	ADAL	-0,994	2,34E-06	6,44E-05
RBM34	0,75	5,56E-05	6,75E-04	FAM135A	-0,994	4,74E-05	5,99E-04
CD46	0,75	1,96E-05	3,09E-04	MRPL14	-0,993	4,61E-07	1,98E-05
RRP7A	0,75	6,43E-04	4,50E-03	ETV5	-0,993	3,39E-04	2,72E-03
PRDM2	0,75	1,12E-03	6,92E-03	ZNF469	-0,993	7,24E-04	4,93E-03
JADE1	0,75	2,66E-04	2,26E-03	CSK	-0,992	4,85E-06	1,10E-04
POLI	0,75	3,04E-04	2,50E-03	LRMP	-0,991	2,05E-04	1,83E-03
ANAPC16	0,75	2,91E-04	2,41E-03	WDR18	-0,991	1,16E-07	7,31E-06
LZTS3	0,75	1,55E-04	1,47E-03	NCAPD3	-0,989	1,76E-07	9,63E-06
LAMTOR3	0,75	3,44E-04	2,75E-03	ADGRF3	-0,989	5,33E-06	1,17E-04
CPT1B	0,75	2,53E-05	3,74E-04	POP1	-0,989	8,78E-05	9,58E-04
RNF114	0,74	1,26E-04	1,25E-03	CCZ1P-OR7E38P	-0,986	6,51E-05	7,58E-04
FAM131A	0,74	2,16E-06	6,14E-05	PCNA	-0,985	6,54E-05	7,61E-04
CDS2	0,74	1,41E-06	4,53E-05	TBXT	-0,984	1,95E-05	3,09E-04
BCLAF1	0,74	1,10E-03	6,85E-03	ADCY3	-0,983	1,22E-04	1,23E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

PSIP1	0,74	2,16E-04	1,91E-03	MYO1E	-0,983	2,70E-04	2,28E-03
SIN3A	0,74	2,19E-04	1,93E-03	MAPK12	-0,982	1,43E-03	8,39E-03
KAT6A	0,74	3,43E-04	2,74E-03	PLPP2	-0,981	4,91E-05	6,12E-04
PHF2	0,74	1,71E-03	9,68E-03	MECR	-0,981	2,63E-11	1,99E-08
HSP90AA1	0,74	6,15E-06	1,30E-04	COMMD4	-0,979	6,48E-06	1,35E-04
TMUB2	0,74	8,00E-04	5,35E-03	SNX11	-0,977	7,01E-07	2,70E-05
BRI3	0,74	1,13E-03	6,98E-03	PA2G4	-0,977	7,33E-08	5,27E-06
MYO5A	0,73	1,46E-03	8,54E-03	APEX1	-0,976	8,65E-05	9,49E-04
RNF13	0,73	1,05E-03	6,62E-03	TBC1D24	-0,976	9,48E-05	1,01E-03
CEP290	0,73	5,00E-04	3,70E-03	ACO2	-0,976	3,02E-07	1,44E-05
PNO1	0,73	4,46E-04	3,39E-03	LMNB2	-0,975	3,72E-06	9,12E-05
AEN	0,73	5,46E-05	6,65E-04	UTP11	-0,975	4,90E-07	2,08E-05
VRK2	0,73	5,62E-04	4,05E-03	GARNL3	-0,975	1,20E-04	1,22E-03
FUBP1	0,73	6,86E-05	7,92E-04	SIAE	-0,974	2,03E-05	3,18E-04
MMGT1	0,73	1,15E-04	1,18E-03	ADSL	-0,974	1,12E-06	3,86E-05
LCLAT1	0,73	3,50E-04	2,79E-03	POLH	-0,974	1,31E-05	2,28E-04
KHNYN	0,73	2,07E-04	1,84E-03	CSTF2	-0,974	2,87E-04	2,39E-03
SNTB2	0,73	1,14E-03	7,02E-03	RPS6KA1	-0,973	3,88E-06	9,37E-05
RAB11FIP2	0,73	2,70E-04	2,28E-03	PRMT6	-0,973	6,58E-04	4,58E-03
IDNK	0,73	1,41E-03	8,29E-03	VRK1	-0,973	1,75E-07	9,61E-06
UFC1	0,72	2,07E-06	5,96E-05	RUVBL1	-0,972	8,52E-05	9,42E-04
GOLGA2P5	0,72	1,21E-03	7,39E-03	VEGFD	-0,971	3,96E-06	9,44E-05
ACVR2B	0,72	1,02E-03	6,47E-03	POP7	-0,969	4,69E-06	1,07E-04
PRR4	0,72	1,52E-04	1,45E-03	FUT8	-0,969	1,08E-03	6,72E-03
EGLN1	0,72	7,55E-04	5,10E-03	CDK2	-0,968	2,12E-05	3,28E-04
BCL7B	0,72	4,12E-05	5,44E-04	SLC35D1	-0,966	2,51E-04	2,15E-03
MAP3K3	0,72	5,33E-04	3,89E-03	PDGFA	-0,965	7,97E-05	8,93E-04
KMT2A	0,72	1,38E-03	8,15E-03	HMGN2	-0,965	1,50E-05	2,52E-04
NENF	0,72	2,14E-04	1,89E-03	PARP1	-0,964	3,46E-04	2,77E-03
CTNNB1	0,72	8,51E-07	3,14E-05	FOLR2	-0,963	3,66E-04	2,89E-03
IRAK4	0,72	1,91E-04	1,74E-03	CCDC78	-0,960	1,02E-04	1,08E-03
POFUT2	0,72	7,99E-04	5,35E-03	FIBP	-0,960	1,99E-06	5,79E-05
GALK2	0,72	3,54E-05	4,87E-04	IARS	-0,959	4,13E-06	9,75E-05
TAOK1	0,72	1,60E-03	9,18E-03	LRRC4	-0,959	2,85E-04	2,38E-03
TP53BP1	0,72	1,40E-03	8,29E-03	CCDC24	-0,958	6,56E-04	4,57E-03
USP3	0,72	1,00E-03	6,38E-03	TOMM5	-0,957	5,59E-05	6,78E-04
FUZ	0,72	2,13E-05	3,29E-04	SPDL1	-0,957	4,93E-06	1,11E-04
TMEM140	0,71	1,44E-03	8,47E-03	GFI1	-0,957	4,28E-04	3,28E-03
ZNF224	0,71	3,08E-04	2,52E-03	COMMD8	-0,955	1,01E-07	6,60E-06
RYBP	0,71	1,62E-03	9,26E-03	COX5A	-0,955	2,56E-04	2,19E-03
DNAJC24	0,71	2,33E-04	2,02E-03	NPM3	-0,955	6,43E-04	4,50E-03
TUBA4A	0,71	2,31E-06	6,40E-05	LPCAT1	-0,954	1,74E-04	1,62E-03
TOMM7	0,71	3,18E-05	4,50E-04	FNDC11	-0,954	5,51E-09	8,11E-07
ZRANB1	0,71	7,10E-04	4,87E-03	ADAM23	-0,953	8,84E-04	5,79E-03
RBM39	0,71	6,61E-04	4,59E-03	MIR3150A	-0,952	1,36E-04	1,33E-03
TRMO	0,71	1,67E-03	9,48E-03	TCP11L1	-0,952	4,53E-05	5,81E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

MAVS	0,71	5,13E-06	1,14E-04	MRPL3	-0,951	1,33E-07	8,03E-06
HECA	0,71	4,78E-04	3,58E-03	KEAP1	-0,951	1,91E-05	3,05E-04
SH3GLB1	0,70	9,75E-04	6,24E-03	HIST1H4F	-0,949	2,03E-04	1,82E-03
SELENON	0,70	1,03E-03	6,50E-03	HIST1H4D	-0,948	1,60E-03	9,20E-03
MAP4K3-DT	0,70	1,49E-03	8,71E-03	MSRB1	-0,948	1,92E-05	3,05E-04
ABCB10	0,70	6,79E-04	4,69E-03	MRPL4	-0,946	7,31E-10	1,92E-07
TAX1BP1	0,70	6,59E-05	7,65E-04	MRPL39	-0,946	9,44E-06	1,78E-04
LPCAT4	0,70	6,81E-06	1,39E-04	MCOLN2	-0,946	3,00E-04	2,48E-03
LPIN2	0,70	4,30E-04	3,29E-03	SNRPA	-0,945	2,64E-06	7,02E-05
WDR13	0,70	3,36E-04	2,70E-03	PHAX	-0,944	1,36E-03	8,06E-03
ANKRA2	0,70	1,81E-04	1,66E-03	ZCCHC9	-0,944	2,85E-06	7,41E-05
RAB2A	0,70	1,09E-04	1,13E-03	GAS7	-0,944	8,87E-06	1,70E-04
PPP1R16B	0,70	1,23E-04	1,24E-03	RFESD	-0,944	3,28E-07	1,53E-05
PRG4	0,70	5,51E-04	3,99E-03	TSPAN18	-0,944	1,19E-03	7,27E-03
GSPT1	0,70	1,48E-04	1,42E-03	OSBPL9	-0,943	4,85E-05	6,07E-04
ZNF263	0,70	4,27E-04	3,27E-03	PELO	-0,943	5,61E-04	4,04E-03
IST1	0,70	4,62E-04	3,49E-03	VSIG10L	-0,943	6,89E-08	5,06E-06
ZNF805	0,70	1,52E-04	1,45E-03	POLD2	-0,941	2,99E-05	4,27E-04
HORMAD1	0,70	1,47E-03	8,57E-03	POLD3	-0,941	5,43E-06	1,19E-04
PEX19	0,69	5,81E-04	4,16E-03	CNTNAP1	-0,939	1,17E-04	1,19E-03
ALMS1-IT1	0,69	5,79E-04	4,15E-03	SFXN4	-0,937	1,25E-03	7,60E-03
PHF21A	0,69	4,33E-05	5,65E-04	RCC2	-0,937	2,25E-06	6,33E-05
AP5B1	0,69	8,40E-06	1,63E-04	ACP2	-0,937	1,26E-06	4,22E-05
AMIGO3	0,69	2,93E-06	7,56E-05	MFSD13A	-0,936	3,75E-07	1,68E-05
EIF1	0,69	5,81E-05	6,98E-04	NIN	-0,936	4,30E-07	1,87E-05
CREBBP	0,69	3,56E-04	2,83E-03	MIS18A	-0,935	6,39E-09	9,02E-07
PIGK	0,69	8,85E-04	5,79E-03	RXRA	-0,935	1,38E-06	4,47E-05
TENT4A	0,69	3,12E-04	2,54E-03	TMEM100	-0,935	9,56E-05	1,02E-03
SMARCA5	0,68	9,75E-05	1,04E-03	DOT1L	-0,934	1,56E-06	4,87E-05
INSIG1	0,68	1,31E-03	7,84E-03	SYTL1	-0,932	4,63E-06	1,06E-04
WWP1	0,68	8,39E-04	5,56E-03	CAD	-0,931	9,95E-07	3,51E-05
STAG3L4	0,68	1,53E-04	1,46E-03	SLC25A40	-0,931	1,99E-08	2,02E-06
CRCP	0,68	5,11E-05	6,32E-04	ACTN2	-0,931	5,23E-07	2,19E-05
DUSP28	0,68	5,83E-05	6,99E-04	RECQL4	-0,931	2,06E-06	5,95E-05
COQ8A	0,68	8,88E-04	5,81E-03	ELP4	-0,929	1,06E-03	6,64E-03
BCAS3	0,68	1,35E-03	8,04E-03	ITGAL	-0,928	1,17E-03	7,15E-03
GUSBP2	0,67	9,74E-04	6,24E-03	CLTA	-0,928	3,99E-08	3,37E-06
DCP1A	0,67	2,85E-04	2,38E-03	PNPO	-0,928	1,62E-05	2,67E-04
ZNF639	0,67	6,90E-04	4,75E-03	NHP2	-0,926	3,26E-06	8,20E-05
VAMP2	0,67	3,50E-04	2,79E-03	TMED8	-0,926	4,46E-06	1,04E-04
ZNF767P	0,67	2,38E-04	2,06E-03	MACC1	-0,926	1,02E-03	6,47E-03
SRSF7	0,67	2,18E-04	1,92E-03	EIF4ENIF1	-0,925	5,34E-06	1,18E-04
HIPK1	0,67	9,25E-04	6,00E-03	ABI3	-0,925	1,68E-04	1,58E-03
RHOH	0,67	2,10E-04	1,86E-03	DCPS	-0,923	8,95E-07	3,26E-05
RAB5A	0,67	5,89E-05	7,04E-04	IL12RB1	-0,923	4,22E-05	5,54E-04
DYRK1A	0,67	1,15E-04	1,18E-03	STRIP2	-0,923	4,32E-08	3,59E-06

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

KMT2C	0,67	7,96E-05	8,93E-04	AURKAP1	-0,922	6,12E-05	7,24E-04
SPTY2D1	0,67	4,53E-05	5,81E-04	HOXA9	-0,922	2,26E-05	3,42E-04
LAPTM4A	0,67	7,10E-04	4,87E-03	HMG1	-0,917	1,88E-04	1,72E-03
MPPE1	0,66	1,09E-04	1,13E-03	COL15A1	-0,916	1,84E-04	1,68E-03
ZNF160	0,66	6,44E-04	4,50E-03	KIAA0895L	-0,916	5,55E-06	1,21E-04
ZBED6CL	0,66	3,29E-04	2,67E-03	DPP3	-0,915	6,09E-07	2,46E-05
CEBPZ	0,65	6,80E-04	4,69E-03	IGLV6-57	-0,914	3,36E-07	1,55E-05
ANKMY2	0,65	9,63E-05	1,03E-03	MOB3B	-0,914	1,27E-03	7,66E-03
CCDC174	0,65	4,89E-05	6,10E-04	RWDD2B	-0,913	2,22E-06	6,26E-05
WBP11	0,65	8,96E-04	5,84E-03	CENPO	-0,913	4,25E-05	5,55E-04
A1BG	0,65	5,33E-05	6,55E-04	NFAT5	-0,911	5,52E-04	3,99E-03
NIPAL4	0,65	1,76E-04	1,63E-03	SLC8A3	-0,911	6,48E-06	1,35E-04
GTF2F1	0,65	8,54E-05	9,43E-04	SAAL1	-0,911	1,23E-04	1,23E-03
APH1A	0,65	6,50E-05	7,57E-04	PTTG3P	-0,907	2,84E-05	4,11E-04
RGS1	0,65	1,76E-04	1,63E-03	LIG1	-0,907	5,80E-08	4,55E-06
HAGH	0,65	3,12E-04	2,55E-03	TRIM25	-0,904	6,07E-05	7,20E-04
F8A1	0,65	1,08E-04	1,13E-03	MLC1	-0,903	3,55E-06	8,79E-05
WDR45B	0,65	1,02E-03	6,48E-03	TBC1D8B	-0,902	4,99E-04	3,69E-03
ALDH9A1	0,65	8,88E-04	5,81E-03	PPAT	-0,901	1,05E-03	6,62E-03
CDKN2AIPNL	0,65	4,01E-04	3,12E-03	GRPEL2	-0,901	7,96E-04	5,33E-03
THUMP1	0,65	7,88E-04	5,29E-03	MEX3D	-0,901	9,88E-04	6,31E-03
UBB	0,64	2,32E-07	1,20E-05	RIN2	-0,901	5,21E-05	6,42E-04
HIPK3	0,64	8,62E-05	9,48E-04	SLC39A8	-0,900	1,22E-03	7,45E-03
EIF3J-DT	0,64	2,33E-05	3,49E-04	INTS13	-0,900	3,03E-05	4,32E-04
KRBOX4	0,64	1,26E-03	7,64E-03	ZNF788P	-0,899	5,36E-05	6,57E-04
GZF1	0,64	2,06E-04	1,84E-03	TWSG1	-0,897	1,33E-03	7,94E-03
NOL12	0,64	7,62E-06	1,52E-04	CD48	-0,896	6,88E-04	4,74E-03
DNTTIP2	0,64	1,03E-04	1,08E-03	MAP4K1	-0,896	5,24E-05	6,45E-04
CDK12	0,64	1,38E-03	8,17E-03	MYO9A	-0,896	4,56E-04	3,45E-03
MIER1	0,64	5,51E-04	3,98E-03	FRMPD3	-0,895	4,69E-04	3,52E-03
ZNF451	0,64	1,40E-06	4,51E-05	DBNL	-0,894	1,85E-05	2,97E-04
RRM2B	0,64	1,31E-03	7,86E-03	CCDC86	-0,894	1,37E-06	4,46E-05
ZNF577	0,63	2,09E-04	1,85E-03	MRPS12	-0,894	2,53E-06	6,80E-05
KIAA2026	0,63	1,42E-03	8,34E-03	CHTF18	-0,893	5,22E-07	2,19E-05
ZNF622	0,63	1,56E-06	4,87E-05	TMEM159	-0,892	1,48E-03	8,64E-03
ARHGAP25	0,63	6,30E-04	4,42E-03	PRELID1	-0,892	2,34E-09	4,39E-07
TVP23B	0,63	2,69E-04	2,28E-03	RECQL5	-0,891	1,78E-06	5,33E-05
TWF1	0,63	1,74E-03	9,77E-03	FAM86B3P	-0,889	1,53E-05	2,56E-04
DIRC2	0,63	3,31E-04	2,68E-03	MRPS17	-0,889	1,25E-04	1,25E-03
CALCOCO2	0,63	1,33E-04	1,30E-03	MRPS28	-0,889	5,13E-09	7,81E-07
SNHG1	0,63	9,21E-05	9,94E-04	BZW2	-0,888	4,21E-06	9,89E-05
RBM22	0,63	6,91E-04	4,76E-03	LRCH3	-0,887	3,63E-04	2,87E-03
WDR44	0,63	4,76E-04	3,57E-03	GPI	-0,887	2,45E-06	6,67E-05
SMNDC1	0,63	3,89E-04	3,05E-03	PLOD1	-0,886	2,24E-06	6,32E-05
CNBP	0,63	2,76E-05	4,02E-04	PRIM1	-0,885	1,76E-06	5,29E-05
BSDC1	0,63	6,86E-04	4,74E-03	SRC	-0,884	3,88E-04	3,04E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

EEA1	0,63	1,06E-03	6,65E-03	NPM1	-0,884	1,68E-06	5,12E-05
GIGYF2	0,63	5,83E-04	4,17E-03	AP2S1	-0,884	3,07E-04	2,52E-03
PFDN5	0,63	8,85E-05	9,63E-04	TRPM4	-0,883	2,25E-05	3,42E-04
PLEKHM1	0,62	1,76E-04	1,63E-03	ZBP2	-0,883	9,25E-04	6,00E-03
BET1L	0,62	1,46E-04	1,40E-03	ACSL4	-0,881	9,78E-04	6,26E-03
TCL6	0,62	1,50E-05	2,53E-04	PIK3R3	-0,881	7,49E-06	1,50E-04
AVPI1	0,62	7,69E-04	5,18E-03	SDF2L1	-0,881	3,90E-04	3,05E-03
CWF19L2	0,62	1,77E-03	9,91E-03	TEDC2	-0,880	9,18E-10	2,27E-07
MYL12A	0,62	1,34E-03	8,01E-03	ETFB	-0,880	7,85E-06	1,56E-04
ALG2	0,62	1,02E-03	6,44E-03	MTG1	-0,879	6,98E-05	8,02E-04
ZNF44	0,62	1,69E-03	9,56E-03	CDC123	-0,879	8,30E-08	5,76E-06
EMC3	0,62	1,96E-05	3,10E-04	PRKDC	-0,879	3,86E-05	5,19E-04
CN0T6L	0,62	1,73E-03	9,75E-03	ISOC2	-0,879	5,90E-08	4,58E-06
SMAP2	0,61	2,37E-06	6,50E-05	SLC37A4	-0,878	5,43E-07	2,25E-05
TMEM170A	0,61	3,39E-04	2,72E-03	FAM76B	-0,878	3,98E-05	5,29E-04
TRMT2B	0,61	1,12E-03	6,95E-03	EXOSC7	-0,877	2,40E-07	1,24E-05
TRIM11	0,61	1,21E-04	1,23E-03	NOB1	-0,876	2,01E-06	5,84E-05
PHKB	0,61	4,31E-06	1,01E-04	CLTC	-0,876	4,66E-06	1,07E-04
DDX46	0,61	1,14E-03	7,02E-03	ABLIM1	-0,875	8,00E-04	5,35E-03
MAP2K5	0,61	1,21E-04	1,23E-03	S100BPB	-0,875	3,23E-04	2,62E-03
RAB6C	0,61	7,72E-05	8,72E-04	SNTA1	-0,874	1,44E-04	1,39E-03
FTL	0,61	2,38E-05	3,56E-04	CNTLN	-0,874	3,03E-05	4,32E-04
LAMP1	0,61	2,10E-06	6,00E-05	STT3A	-0,871	5,18E-05	6,39E-04
KAT6B	0,61	6,73E-04	4,66E-03	GON7	-0,871	8,05E-06	1,58E-04
SEPT7P2	0,61	3,90E-05	5,22E-04	BTBD3	-0,869	6,79E-06	1,39E-04
FAM160B2	0,61	2,40E-05	3,59E-04	ACAD9	-0,868	4,35E-04	3,32E-03
ZCCHC8	0,61	8,46E-04	5,59E-03	STMN1	-0,867	1,70E-05	2,77E-04
KLHL8	0,61	1,58E-03	9,10E-03	GALE	-0,866	1,47E-08	1,67E-06
HCCS	0,61	5,84E-04	4,18E-03	MAP1B	-0,865	4,53E-07	1,95E-05
NCOA6	0,61	3,74E-04	2,94E-03	TRAFD1	-0,865	1,41E-04	1,37E-03
AKAP8	0,61	5,33E-04	3,89E-03	PPAN	-0,863	1,89E-07	1,02E-05
RAPGEF1	0,60	4,28E-04	3,28E-03	STT3B	-0,863	1,52E-04	1,45E-03
GCC2	0,60	8,21E-04	5,47E-03	RBL1	-0,863	4,53E-04	3,43E-03
PYROXD1	0,60	1,53E-03	8,89E-03	LCAT	-0,863	2,50E-06	6,76E-05
SAR1A	0,60	2,52E-04	2,15E-03	DCLRE1A	-0,861	2,84E-06	7,39E-05
KBTD2	0,60	2,27E-04	1,98E-03	MRS2	-0,861	5,33E-07	2,22E-05
AKAP13	0,60	5,38E-05	6,59E-04	SWAP70	-0,861	1,72E-05	2,79E-04
PIP4K2C	0,60	1,41E-03	8,33E-03	LONRF2	-0,861	3,58E-04	2,84E-03
BDP1	0,60	1,74E-04	1,62E-03	ADAT2	-0,860	2,40E-09	4,40E-07
PHF8	0,60	1,52E-03	8,82E-03	TALDO1	-0,860	3,07E-05	4,37E-04
PDIA3	0,59	2,03E-04	1,82E-03	JAK3	-0,859	2,13E-04	1,89E-03
RBM27	0,59	6,07E-05	7,20E-04	OR2A9P	-0,858	1,46E-05	2,47E-04
SETD5	0,59	1,34E-03	7,99E-03	ARHGAP11A	-0,858	8,50E-04	5,61E-03
RWDD3	0,59	1,59E-04	1,51E-03	STOML2	-0,857	2,15E-05	3,31E-04
RBL2	0,59	2,07E-04	1,84E-03	PGBD5	-0,857	2,68E-06	7,08E-05
SLC25A16	0,59	8,40E-04	5,56E-03	TMEM131L	-0,857	4,31E-06	1,01E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

VPS13B	0,59	2,39E-04	2,06E-03	EIF2B3	-0,857	1,69E-05	2,77E-04
NAGPA	0,58	1,25E-04	1,25E-03	CSRNP3	-0,856	9,64E-05	1,03E-03
SNHG7	0,58	6,48E-04	4,52E-03	RFC1	-0,854	2,17E-04	1,91E-03
TMBIM4	0,58	2,85E-05	4,11E-04	NUDT14	-0,854	9,85E-08	6,50E-06
UBR2	0,58	3,75E-05	5,07E-04	FAM83H	-0,853	2,31E-06	6,40E-05
NTNG2	0,58	3,18E-04	2,58E-03	KCNJ16	-0,852	3,57E-06	8,81E-05
PINK1	0,58	6,36E-04	4,46E-03	CCDC15	-0,852	3,35E-06	8,38E-05
AAGAB	0,58	1,14E-05	2,05E-04	CNIH1	-0,852	2,10E-04	1,86E-03
KCTD7	0,58	5,39E-04	3,92E-03	WDR61	-0,852	9,40E-06	1,78E-04
ATM	0,58	4,03E-04	3,13E-03	CEP85L	-0,852	6,10E-04	4,31E-03
ZSCAN16	0,58	7,46E-04	5,06E-03	PMVK	-0,851	2,86E-04	2,39E-03
USP11	0,58	6,38E-04	4,47E-03	NCOR2	-0,850	9,01E-08	6,09E-06
NHLRC3	0,58	1,76E-03	9,89E-03	HDAC1	-0,850	2,03E-07	1,08E-05
CDC42SE2	0,57	6,79E-06	1,39E-04	TRAP1	-0,849	1,79E-05	2,89E-04
CNNM3	0,57	3,89E-05	5,21E-04	TP53	-0,848	6,23E-05	7,32E-04
TMEM167B	0,57	1,09E-05	1,99E-04	ATP5IF1	-0,848	3,66E-04	2,89E-03
ITPK1	0,57	6,40E-04	4,49E-03	CPT2	-0,848	1,40E-04	1,36E-03
FNIP1	0,57	2,88E-05	4,13E-04	CYREN	-0,847	1,49E-05	2,52E-04
TMEM80	0,57	5,04E-04	3,72E-03	NDUFAB1	-0,846	5,64E-06	1,22E-04
VPS53	0,57	6,61E-04	4,59E-03	CYB561A3	-0,845	2,74E-04	2,31E-03
RRAD	0,57	7,95E-05	8,93E-04	TADA3	-0,844	5,94E-06	1,27E-04
PAF1	0,57	3,74E-04	2,94E-03	WDR90	-0,844	9,35E-07	3,37E-05
DBF4	0,57	8,46E-04	5,59E-03	MEN1	-0,843	2,83E-06	7,38E-05
MAFG	0,57	4,21E-04	3,24E-03	CCNC	-0,843	9,14E-04	5,94E-03
RASSF1	0,57	1,27E-03	7,66E-03	SLC29A1	-0,840	3,00E-08	2,68E-06
ATXN7L3	0,56	1,32E-04	1,30E-03	SSRP1	-0,840	6,94E-09	9,60E-07
EMC1	0,56	2,38E-04	2,06E-03	RIBC2	-0,840	3,91E-06	9,41E-05
BUD31	0,56	8,11E-04	5,42E-03	MPHOSPH6	-0,840	1,50E-06	4,77E-05
EP300	0,56	9,63E-06	1,81E-04	GPR19	-0,840	1,90E-05	3,03E-04
KANSL1	0,56	1,32E-04	1,30E-03	WDR3	-0,840	4,05E-06	9,61E-05
MTMR3	0,56	1,24E-04	1,24E-03	CHEK2	-0,839	7,58E-05	8,60E-04
SAFB2	0,56	1,58E-03	9,11E-03	SYNGAP1	-0,838	1,59E-05	2,64E-04
PTBP3	0,56	1,21E-04	1,23E-03	RBX1	-0,838	4,53E-07	1,95E-05
TMEM9B	0,56	3,40E-05	4,72E-04	NUDCD2	-0,837	4,98E-04	3,69E-03
FAM206A	0,56	2,59E-04	2,20E-03	GDA	-0,836	8,05E-06	1,58E-04
RSBN1L	0,56	1,03E-03	6,54E-03	NUDT1	-0,836	2,96E-04	2,45E-03
RC3H1	0,56	9,99E-05	1,06E-03	ZNF594	-0,836	1,04E-03	6,54E-03
SPPL3	0,56	2,62E-05	3,85E-04	MRPL13	-0,835	8,41E-05	9,33E-04
RPS6KB2	0,55	5,64E-05	6,82E-04	NAT10	-0,835	2,99E-07	1,44E-05
CRBN	0,55	3,10E-04	2,53E-03	CABLES2	-0,834	1,08E-06	3,78E-05
TGOLN2	0,55	7,82E-06	1,56E-04	MYD88	-0,833	6,75E-10	1,82E-07
MTCH1	0,55	3,39E-04	2,72E-03	ARHGEF7	-0,833	7,85E-04	5,27E-03
LYG1	0,55	4,95E-04	3,67E-03	USP22	-0,832	6,20E-06	1,31E-04
NFXL1	0,55	4,84E-04	3,61E-03	CCNF	-0,832	2,27E-06	6,35E-05
TIMM50	0,55	6,11E-05	7,23E-04	NFKBIE	-0,831	2,25E-04	1,97E-03
HUS1	0,54	7,07E-04	4,85E-03	RFTN1	-0,831	4,36E-05	5,66E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	NUDT15	0,54	7,30E-04	4,96E-03	■	SUPT16H	-0,831	4,79E-05	6,02E-04
■	TUSC2	0,54	1,41E-06	4,53E-05	■	ALDOC	-0,830	1,40E-03	8,29E-03
■	PI4KB	0,54	2,24E-05	3,41E-04	■	DCP2	-0,830	4,23E-04	3,25E-03
■	UBQLN2	0,54	9,66E-04	6,20E-03	■	UQCC3	-0,830	1,39E-04	1,36E-03
■	HARBI1	0,54	1,08E-04	1,12E-03	■	RFX2	-0,829	3,98E-04	3,10E-03
■	UVSSA	0,54	3,86E-05	5,19E-04	■	ATIC	-0,828	4,60E-05	5,88E-04
■	OSER1-DT	0,54	2,96E-04	2,45E-03	■	MDH1	-0,826	2,82E-05	4,09E-04
■	MAF1	0,54	1,57E-06	4,89E-05	■	CIT	-0,826	3,60E-06	8,85E-05
■	PLBD2	0,53	1,22E-03	7,44E-03	■	FIGNL1	-0,826	9,32E-04	6,03E-03
■	PRORS1P	0,53	1,34E-03	8,01E-03	■	ECHDC1	-0,825	4,94E-04	3,67E-03
■	FAM214A	0,53	1,12E-03	6,95E-03	■	ELMO2	-0,824	1,74E-04	1,62E-03
■	RNF2	0,53	1,21E-03	7,36E-03	■	KIF26B	-0,824	2,22E-05	3,39E-04
■	INO80D	0,53	9,09E-04	5,91E-03	■	ATP5F1C	-0,823	3,83E-05	5,17E-04
■	GDI1	0,53	2,84E-04	2,38E-03	■	HDHD5	-0,822	1,23E-05	2,18E-04
■	CLASRP	0,53	2,80E-04	2,35E-03	■	CEL	-0,822	1,73E-04	1,61E-03
■	ANKRD44-IT1	0,53	3,51E-04	2,80E-03	■	TTLL12	-0,822	6,66E-06	1,38E-04
■	FBXW7	0,52	4,00E-06	9,52E-05	■	CASP2	-0,822	3,10E-07	1,48E-05
■	ZBTB22	0,52	2,20E-04	1,94E-03	■	TWNK	-0,822	1,36E-05	2,35E-04
■	NDRG3	0,52	2,52E-04	2,16E-03	■	LSM4	-0,821	2,52E-06	6,80E-05
■	TAZ	0,52	1,09E-04	1,13E-03	■	GNG5	-0,821	1,69E-05	2,77E-04
■	EAPP	0,52	7,79E-04	5,24E-03	■	UBE2V1	-0,821	4,35E-05	5,66E-04
■	ZNF8	0,52	2,41E-04	2,08E-03	■	ARPC4	-0,820	6,55E-05	7,62E-04
■	NSD3	0,52	1,34E-03	8,00E-03	■	GTF2H4	-0,820	3,48E-05	4,80E-04
■	GDE1	0,52	4,35E-04	3,32E-03	■	PARK7	-0,820	8,27E-06	1,62E-04
■	KDM4B	0,52	1,51E-03	8,76E-03	■	RMND1	-0,820	1,78E-03	9,94E-03
■	ANXA11	0,52	1,36E-04	1,33E-03	■	PRMT5	-0,818	6,83E-08	5,06E-06
■	OSM	0,51	3,34E-04	2,69E-03	■	MRPL58	-0,818	6,01E-06	1,28E-04
■	PIK3CA	0,51	3,35E-04	2,69E-03	■	UCHL3	-0,818	1,94E-07	1,04E-05
■	TMEM127	0,51	8,39E-04	5,56E-03	■	DCAF7	-0,817	2,27E-04	1,98E-03
■	POMGNT1	0,51	8,69E-05	9,52E-04	■	PPDPF	-0,817	1,50E-03	8,71E-03
■	RABL2A	0,51	1,66E-03	9,43E-03	■	NAA38	-0,817	4,21E-05	5,53E-04
■	RNF6	0,51	1,32E-03	7,89E-03	■	TONSL	-0,816	1,89E-07	1,02E-05
■	SERF2	0,51	2,69E-04	2,28E-03	■	CD180	-0,816	4,46E-04	3,38E-03
■	KMT2D	0,51	2,01E-04	1,81E-03	■	TMEM223	-0,816	4,75E-05	5,99E-04
■	YTHDF3	0,51	1,36E-03	8,09E-03	■	MRPL27	-0,816	1,28E-05	2,23E-04
■	ZBTB42	0,51	1,51E-03	8,76E-03	■	XPNPEP1	-0,815	5,56E-04	4,01E-03
■	YTHDF1	0,50	1,29E-03	7,78E-03	■	FARSA	-0,814	3,58E-07	1,63E-05
■	TLK2	0,50	2,62E-04	2,23E-03	■	ALKBH3	-0,814	5,47E-04	3,96E-03
■	FAM57B	0,50	5,44E-04	3,94E-03	■	PEX11A	-0,813	1,17E-05	2,09E-04
■	TATDN2	0,50	9,16E-06	1,75E-04	■	MIEF1	-0,813	6,45E-07	2,53E-05
■	TYSND1	0,50	1,34E-03	8,01E-03	■	SNRPD1	-0,812	9,56E-05	1,02E-03
■	STIMATE	0,50	1,17E-04	1,19E-03	■	EEF1AKNMT	-0,812	4,05E-04	3,14E-03
■	UBE2D3	0,50	1,52E-04	1,45E-03	■	ZNF239	-0,812	1,63E-05	2,70E-04
■	UBC	0,50	1,71E-05	2,79E-04	■	CHCHD4	-0,812	4,06E-07	1,78E-05
■	PLEC	0,50	6,29E-06	1,33E-04	■	TRAF4	-0,808	8,40E-05	9,32E-04
■	BCORL1	0,50	1,17E-04	1,19E-03	■	BTK	-0,808	1,13E-03	7,00E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

ORA13	0,49	2,23E-04	1,96E-03	HMGB2	-0,807	2,00E-04	1,80E-03
PPCS	0,49	2,03E-05	3,19E-04	MRTO4	-0,805	3,30E-07	1,54E-05
DDAH2	0,49	1,76E-03	9,87E-03	CAPZB	-0,805	1,25E-03	7,60E-03
PCDHGA1	0,49	2,15E-06	6,12E-05	TBC1D2	-0,804	1,87E-04	1,71E-03
SUMF2	0,49	1,45E-03	8,49E-03	THOC7	-0,803	2,31E-05	3,47E-04
ATRAID	0,49	1,36E-04	1,33E-03	RYR1	-0,803	3,10E-04	2,54E-03
STAG1	0,49	7,00E-04	4,81E-03	MAGED1	-0,802	1,51E-04	1,45E-03
ASB8	0,49	5,90E-04	4,21E-03	SNHG4	-0,802	2,69E-04	2,28E-03
TSNARE1	0,48	9,86E-05	1,04E-03	EMG1	-0,801	7,18E-08	5,21E-06
HSPA9	0,48	1,64E-03	9,36E-03	WDR54	-0,801	3,85E-04	3,02E-03
DDX19B	0,48	1,32E-04	1,30E-03	MRPS15	-0,801	1,83E-05	2,95E-04
ZNF473	0,48	8,91E-04	5,82E-03	CHCHD10	-0,801	5,86E-04	4,19E-03
DAZAP2	0,48	2,05E-06	5,93E-05	CCDC61	-0,800	2,92E-06	7,53E-05
ZBTB2	0,48	6,01E-04	4,26E-03	PPIE	-0,800	3,26E-05	4,57E-04
FICD	0,48	2,00E-04	1,80E-03	KATNAL1	-0,800	1,16E-04	1,18E-03
SLC39A3	0,48	4,18E-05	5,50E-04	PRKACA	-0,800	3,92E-10	1,46E-07
PIP4P1	0,48	2,48E-04	2,12E-03	BAIAP2L1	-0,799	1,26E-05	2,22E-04
CEBPZOS	0,48	6,94E-04	4,77E-03	REEP1	-0,798	2,67E-07	1,33E-05
WASHC2A	0,48	7,01E-04	4,81E-03	SMARCC1	-0,797	7,28E-08	5,24E-06
XPC	0,48	1,90E-04	1,73E-03	FARSB	-0,797	1,53E-06	4,82E-05
LRRC75B	0,48	1,08E-03	6,74E-03	SNRPD3	-0,797	2,38E-06	6,52E-05
ANKS6	0,47	1,54E-03	8,93E-03	TSPAN6	-0,796	2,17E-05	3,33E-04
MAML1	0,47	8,30E-04	5,51E-03	MDN1	-0,794	1,34E-03	8,00E-03
MYOM1	0,47	9,60E-04	6,18E-03	PSME2	-0,793	3,03E-04	2,49E-03
PCGF1	0,47	1,52E-03	8,81E-03	MCU	-0,792	3,99E-05	5,30E-04
HLA-J	0,47	3,69E-05	5,01E-04	SLC31A1	-0,792	9,02E-06	1,72E-04
CLU	0,47	1,43E-03	8,41E-03	NUBP1	-0,790	2,64E-06	7,02E-05
ZNF419	0,47	3,50E-04	2,79E-03	POLR2E	-0,789	6,88E-06	1,40E-04
POMT2	0,47	1,03E-03	6,49E-03	ATP5MD	-0,789	7,77E-04	5,23E-03
ACTA1	0,46	1,05E-03	6,58E-03	TTF2	-0,788	3,56E-05	4,88E-04
TCF15	0,46	1,18E-03	7,24E-03	GLDC	-0,788	1,76E-04	1,63E-03
HERC1	0,46	8,25E-04	5,49E-03	NIFK	-0,787	9,09E-05	9,84E-04
TRDV3	0,46	6,69E-04	4,63E-03	NDUFB6	-0,787	1,41E-05	2,41E-04
ZNF335	0,46	2,49E-04	2,13E-03	VPS25	-0,786	1,47E-04	1,42E-03
EMC7	0,46	1,76E-03	9,87E-03	ATAD5	-0,786	8,36E-06	1,63E-04
ZFP82	0,45	1,21E-03	7,36E-03	CHD3	-0,785	8,27E-04	5,49E-03
CYHR1	0,45	1,11E-04	1,15E-03	CALML4	-0,785	1,19E-05	2,13E-04
MTMR10	0,45	1,14E-03	7,03E-03	ZBTB34	-0,785	1,11E-03	6,89E-03
USP32	0,45	1,56E-03	8,99E-03	EXOGL	-0,784	4,52E-05	5,81E-04
ERLEC1	0,45	1,17E-04	1,19E-03	ILK	-0,784	1,42E-04	1,38E-03
MGA	0,45	1,21E-03	7,38E-03	MRPL35	-0,784	7,94E-04	5,31E-03
HLA-F	0,45	1,46E-03	8,53E-03	ACADM	-0,783	1,76E-05	2,85E-04
KCNK7	0,45	2,11E-05	3,27E-04	TIMM21	-0,783	8,57E-04	5,64E-03
TM2D1	0,45	9,46E-04	6,11E-03	PFKM	-0,782	1,70E-03	9,64E-03
DDX24	0,45	7,90E-04	5,30E-03	ATP5PF	-0,782	4,78E-05	6,02E-04
PRO1804	0,45	6,26E-04	4,40E-03	RCCD1	-0,781	3,87E-05	5,19E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

ACBD5	0,44	1,11E-03	6,91E-03	CORO1A	-0,780	1,25E-05	2,21E-04
CABP4	0,44	1,09E-03	6,80E-03	TIMM10	-0,780	2,16E-05	3,32E-04
MGAT5B	0,44	1,63E-03	9,30E-03	FOXRED1	-0,780	1,01E-08	1,27E-06
CYB5R1	0,44	1,72E-03	9,68E-03	NMNAT1	-0,780	6,86E-06	1,40E-04
ADAM17	0,44	1,59E-03	9,13E-03	IQCA1	-0,779	8,32E-07	3,08E-05
USP8	0,44	2,86E-05	4,11E-04	SND1	-0,779	6,12E-07	2,46E-05
DDA1	0,44	1,89E-05	3,02E-04	RFXANK	-0,779	6,65E-05	7,71E-04
CNEP1R1	0,44	1,77E-03	9,90E-03	FOXG1	-0,779	8,67E-04	5,70E-03
VCX2	0,43	7,03E-05	8,06E-04	LYRM1	-0,777	2,31E-06	6,40E-05
ATG13	0,43	6,20E-05	7,31E-04	CYBC1	-0,777	4,64E-06	1,06E-04
GGACT	0,43	1,05E-03	6,59E-03	PRKRA	-0,776	6,45E-04	4,50E-03
ESCO1	0,43	5,12E-04	3,76E-03	PNKP	-0,775	1,94E-04	1,76E-03
NOP58	0,43	1,50E-03	8,75E-03	POLE	-0,772	3,19E-05	4,50E-04
GTF2IRD2B	0,43	1,05E-03	6,58E-03	ACOX3	-0,772	1,21E-06	4,10E-05
CRY2	0,42	5,38E-04	3,92E-03	PCLAF	-0,772	1,06E-04	1,11E-03
FEZ2	0,42	5,58E-04	4,02E-03	RPGRIPI1L	-0,769	1,38E-03	8,17E-03
NCOR1	0,42	5,83E-04	4,17E-03	RPAP3	-0,768	9,23E-04	5,99E-03
RNPEPL1	0,42	5,48E-04	3,97E-03	DDX41	-0,768	2,47E-06	6,69E-05
TMEM63A	0,41	5,94E-04	4,23E-03	MMACHC	-0,768	6,57E-06	1,37E-04
CES1P1	0,41	8,85E-04	5,79E-03	NDUFB3	-0,767	4,06E-04	3,14E-03
ZNF768	0,41	4,12E-04	3,18E-03	RBFA	-0,766	4,74E-05	5,99E-04
ZER1	0,41	1,22E-04	1,23E-03	HFM1	-0,766	2,71E-05	3,97E-04
EIF4A2	0,41	4,66E-04	3,51E-03	NUP93	-0,766	9,00E-07	3,28E-05
OMA1	0,41	1,78E-03	9,94E-03	ABHD8	-0,765	1,59E-05	2,64E-04
MOB2	0,41	5,63E-04	4,05E-03	INTS9	-0,764	1,59E-05	2,64E-04
FAM168B	0,40	4,64E-04	3,50E-03	PARP2	-0,763	1,09E-04	1,13E-03
TERF1	0,40	1,53E-03	8,86E-03	PSMC3	-0,762	9,34E-04	6,04E-03
TDRD7	0,40	1,76E-03	9,87E-03	LSM2	-0,761	2,09E-04	1,86E-03
CLK3	0,40	2,25E-04	1,97E-03	MYBBP1A	-0,761	8,52E-06	1,64E-04
R3HDM2	0,40	3,58E-04	2,84E-03	CKAP5	-0,759	3,39E-05	4,70E-04
HSPA8	0,40	1,71E-04	1,60E-03	PHB2	-0,759	1,12E-06	3,86E-05
UBN1	0,39	9,48E-04	6,11E-03	GINS4	-0,758	1,69E-03	9,59E-03
PLEKHG5	0,39	4,93E-04	3,66E-03	MRPL51	-0,758	4,96E-04	3,68E-03
TMEM42	0,39	3,98E-04	3,10E-03	BRWD1-AS2	-0,758	1,61E-05	2,67E-04
TMEM191A	0,38	1,05E-03	6,58E-03	SGPP1	-0,758	2,98E-04	2,46E-03
CAMK2G	0,38	1,50E-04	1,44E-03	CUEDC1	-0,757	6,86E-08	5,06E-06
MAX	0,38	1,63E-03	9,30E-03	AGTPBP1	-0,757	1,32E-05	2,29E-04
RELA	0,38	1,14E-03	7,04E-03	RBM6	-0,757	1,10E-05	2,01E-04
B3GALT4	0,38	1,55E-03	8,95E-03	TIMM23	-0,756	2,79E-07	1,37E-05
ZFAND3	0,38	1,11E-03	6,91E-03	ZNF267	-0,756	6,59E-04	4,58E-03
ZDHHC24	0,38	1,57E-04	1,49E-03	PGBD2	-0,755	8,13E-05	9,08E-04
NSMCE4A	0,38	1,25E-04	1,25E-03	KHDC1	-0,755	2,56E-04	2,19E-03
PCYT2	0,38	3,00E-04	2,47E-03	ZW10	-0,755	1,25E-05	2,21E-04
SNPH	0,37	7,32E-04	4,98E-03	NDUFA11	-0,754	7,70E-05	8,71E-04
SLC35F6	0,37	5,36E-04	3,90E-03	LSM6	-0,753	1,66E-04	1,56E-03
POLR2C	0,37	3,50E-04	2,79E-03	SPCS2	-0,751	9,22E-04	5,98E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TRIM3	0,36	2,29E-04	1,99E-03	TDRD9	-0,751	1,89E-05	3,02E-04
TSSK6	0,36	2,93E-05	4,20E-04	ZRANB3	-0,751	1,40E-05	2,41E-04
SMARCAL1	0,36	1,55E-03	8,95E-03	CBX2	-0,750	8,49E-04	5,61E-03
SMIM29	0,36	1,26E-03	7,64E-03	SHLD1	-0,750	3,82E-05	5,15E-04
PARP6	0,36	1,07E-03	6,71E-03	MPI	-0,750	3,20E-05	4,51E-04
PAN3	0,35	1,62E-03	9,29E-03	DGAT2	-0,750	1,12E-08	1,37E-06
ANXA2P3	0,35	2,20E-04	1,93E-03	GSEC	-0,750	1,44E-04	1,40E-03
BTBD6	0,35	1,66E-03	9,43E-03	POLR2G	-0,749	3,56E-06	8,79E-05
ND2	0,35	7,23E-04	4,92E-03	CEP152	-0,749	1,29E-03	7,77E-03
ELMOD3	0,35	1,24E-04	1,25E-03	SYNGR1	-0,748	6,10E-04	4,31E-03
PPP2R5B	0,34	1,14E-03	7,04E-03	MIR9-3HG	-0,747	8,38E-06	1,63E-04
FAM126B	0,34	1,55E-03	8,96E-03	YWHAE	-0,745	1,44E-03	8,45E-03
ZNF326	0,34	1,05E-04	1,10E-03	HAUS1	-0,745	2,04E-05	3,20E-04
SIK1	0,33	4,23E-04	3,25E-03	MANF	-0,745	8,76E-05	9,56E-04
CIAO1	0,33	2,97E-04	2,45E-03	UQCRC1	-0,745	1,82E-04	1,67E-03
ADAM11	0,32	5,42E-04	3,94E-03	CAP1	-0,743	1,71E-05	2,79E-04
IFT140	0,32	5,47E-04	3,96E-03	RAC2	-0,743	4,52E-05	5,81E-04
RNF220	0,32	1,96E-04	1,77E-03	RBBP8	-0,743	6,36E-04	4,46E-03
IK	0,32	1,26E-04	1,26E-03	ITGAX	-0,743	4,87E-04	3,63E-03
GSKIP	0,31	5,91E-04	4,21E-03	TLCD1	-0,742	6,05E-05	7,19E-04
ATRN	0,31	1,60E-03	9,20E-03	MTMR9LP	-0,742	5,21E-04	3,81E-03
CCDC71	0,31	9,04E-04	5,88E-03	IMMT	-0,740	3,23E-06	8,15E-05
IL17B	0,31	4,90E-04	3,65E-03	ATP5PB	-0,739	1,03E-05	1,91E-04
PRKAR2A	0,31	1,10E-03	6,83E-03	MSS51	-0,738	2,61E-04	2,22E-03
AHSG	0,31	1,39E-03	8,22E-03	GPR180	-0,738	8,07E-04	5,39E-03
HHLA2	0,30	3,01E-04	2,48E-03	SREBF1	-0,737	2,05E-05	3,20E-04
CFTR	0,30	1,17E-03	7,20E-03	IARS2	-0,735	6,66E-04	4,62E-03
GTPBP1	0,30	2,87E-04	2,39E-03	RPE	-0,734	2,63E-06	7,01E-05
PTPN13	0,29	1,01E-03	6,42E-03	CCT8	-0,734	3,83E-06	9,29E-05
DLGAP3	0,29	1,43E-03	8,41E-03	CYTOR	-0,733	6,20E-04	4,37E-03
PTN	0,29	2,08E-05	3,24E-04	COX16	-0,732	6,43E-04	4,50E-03
SIRT2	0,29	1,28E-03	7,74E-03	RABEP2	-0,731	6,88E-04	4,75E-03
ORM1	0,28	4,49E-05	5,80E-04	SNX25	-0,731	5,04E-04	3,72E-03
ZNF707	0,28	1,55E-03	8,95E-03	SLIRP	-0,731	2,51E-05	3,72E-04
RTN4RL1	0,28	1,36E-03	8,10E-03	LARS2	-0,729	1,02E-04	1,07E-03
SPO11	0,28	3,56E-04	2,83E-03	COPE	-0,729	7,46E-04	5,06E-03
PDILT	0,27	1,01E-03	6,42E-03	RNF121	-0,729	7,47E-05	8,49E-04
B2M	0,27	1,30E-04	1,28E-03	PLD6	-0,728	1,10E-03	6,84E-03
PYDC1	0,27	1,00E-03	6,37E-03	SNRPF	-0,727	4,50E-05	5,81E-04
HLA-B	0,25	3,33E-04	2,69E-03	ZGRF1	-0,727	6,12E-04	4,32E-03
VWC2	0,25	6,74E-04	4,66E-03	TEAD1	-0,727	4,52E-06	1,05E-04
ARMC7	0,24	8,95E-04	5,84E-03	FBXO43	-0,727	3,63E-04	2,87E-03
VSIG2	0,21	9,90E-04	6,32E-03	ATP5F1A	-0,726	3,76E-04	2,95E-03
ND3	0,21	1,26E-03	7,62E-03	SIRT6	-0,726	2,87E-07	1,40E-05
APC2	0,21	1,74E-03	9,79E-03	OR7E12P	-0,726	3,80E-06	9,27E-05
CPXCR1	0,19	1,51E-03	8,76E-03	CDO1	-0,725	2,05E-05	3,20E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

GAS8	-0,724	1,58E-06	4,90E-05
HSD17B12	-0,724	4,88E-06	1,10E-04
NSMCE2	-0,724	5,45E-05	6,65E-04
CHCHD1	-0,724	2,12E-05	3,28E-04
NKX6-3	-0,724	4,82E-05	6,05E-04
KDELG1	-0,722	4,95E-04	3,67E-03
PHBP19	-0,722	1,40E-03	8,25E-03
DNMT3B	-0,720	1,96E-07	1,05E-05
MRPL36	-0,720	6,86E-04	4,73E-03
LSM3	-0,720	1,02E-04	1,07E-03
ATG7	-0,720	1,06E-04	1,11E-03
DEPDC7	-0,719	1,30E-04	1,28E-03
SNAPC4	-0,718	1,77E-04	1,64E-03
HIST1H2AB	-0,718	8,01E-04	5,35E-03
SEC61G	-0,718	6,23E-06	1,32E-04
SRPK1	-0,718	2,33E-06	6,43E-05
NLE1	-0,718	8,42E-06	1,63E-04
MTFP1	-0,715	1,59E-04	1,50E-03
NPR2	-0,715	1,68E-05	2,75E-04
NMNAT3	-0,714	1,73E-04	1,62E-03
MRPS31	-0,714	6,67E-06	1,38E-04
TMEM69	-0,714	4,29E-05	5,60E-04
QARS	-0,713	1,33E-05	2,29E-04
ZNF114	-0,713	9,13E-05	9,86E-04
SPTAN1	-0,711	3,66E-05	4,98E-04
NTHL1	-0,711	8,55E-05	9,43E-04
IDH1	-0,710	1,76E-03	9,86E-03
VAR2	-0,710	5,04E-05	6,25E-04
TMEM39B	-0,710	1,27E-05	2,22E-04
PCYOX1L	-0,709	2,29E-05	3,45E-04
MED24	-0,709	1,76E-04	1,63E-03
ZWILCH	-0,709	3,58E-05	4,90E-04
ENPP7	-0,709	1,50E-07	8,67E-06
CD53	-0,709	2,49E-05	3,70E-04
LBHD1	-0,708	1,37E-05	2,36E-04
UBTD2	-0,708	1,04E-04	1,09E-03
PSMD14	-0,707	7,44E-05	8,46E-04
ARHGEF5	-0,707	6,14E-07	2,46E-05
NBN	-0,706	4,27E-04	3,27E-03
PPP6R1	-0,706	8,57E-05	9,44E-04
BCKDK	-0,706	3,91E-06	9,41E-05
SPEN	-0,705	3,62E-05	4,94E-04
SKP2	-0,705	7,45E-04	5,05E-03
GEMIN2	-0,705	5,96E-05	7,10E-04
MRPL20	-0,704	1,04E-04	1,09E-03
CLIC1	-0,703	1,30E-04	1,28E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

SLC25A42	-0,702	7,02E-06	1,42E-04
DLAT	-0,702	1,02E-04	1,07E-03
ARPC2	-0,701	2,73E-04	2,30E-03
L3MBTL2	-0,701	4,18E-09	6,74E-07
NFYC	-0,701	1,27E-05	2,23E-04
SLIT1	-0,700	4,27E-05	5,57E-04
UQCRQ	-0,700	5,57E-04	4,02E-03
RLN1	-0,700	6,89E-05	7,94E-04
ATP5F1D	-0,699	9,13E-05	9,86E-04
GRINA	-0,699	2,80E-05	4,07E-04
SLC25A13	-0,698	1,18E-03	7,22E-03
USP1	-0,698	4,84E-04	3,61E-03
KCNMB4	-0,697	5,17E-05	6,38E-04
ARHGEF39	-0,697	1,08E-05	1,98E-04
CRYGS	-0,697	3,40E-05	4,71E-04
IFRD2	-0,697	4,48E-06	1,04E-04
NPRL3	-0,696	2,98E-07	1,44E-05
GMPPB	-0,696	2,78E-04	2,34E-03
WDTC1	-0,695	2,86E-05	4,11E-04
FAM98A	-0,695	1,64E-03	9,34E-03
PPM1G	-0,695	4,71E-05	5,97E-04
TRAIP	-0,695	1,54E-06	4,84E-05
MYO1F	-0,695	1,31E-04	1,30E-03
FKBP15	-0,694	5,60E-04	4,03E-03
SNAI3	-0,693	1,60E-05	2,66E-04
UBR7	-0,692	9,79E-04	6,26E-03
DNAJC25-GNG10	-0,692	1,65E-06	5,06E-05
TPMT	-0,692	2,14E-04	1,89E-03
ATP5MC1	-0,692	6,33E-05	7,42E-04
HGH1	-0,691	8,10E-05	9,06E-04
NUP155	-0,691	6,01E-05	7,15E-04
PSMA3	-0,690	1,08E-05	1,98E-04
SCO1	-0,690	1,78E-03	9,95E-03
CCDC85B	-0,689	1,65E-03	9,41E-03
ALDOA	-0,689	7,81E-04	5,24E-03
PPP1CA	-0,688	1,57E-03	9,05E-03
UBLCP1	-0,688	4,24E-05	5,55E-04
RARS	-0,688	2,69E-05	3,93E-04
RHOG	-0,688	1,11E-04	1,15E-03
CALM3	-0,687	4,65E-05	5,92E-04
EI24	-0,687	1,28E-03	7,72E-03
TXNRD1	-0,687	1,09E-03	6,80E-03
ANAPC15	-0,686	4,13E-04	3,19E-03
MAP6	-0,686	2,50E-06	6,76E-05
TBL2	-0,686	1,46E-05	2,47E-04
LYPLA1	-0,684	2,29E-06	6,39E-05

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

DPH2	-0,683	3,52E-07	1,61E-05
HMG20B	-0,683	7,03E-04	4,82E-03
MBOAT2	-0,683	1,09E-04	1,13E-03
KIF3B	-0,683	1,04E-03	6,54E-03
NDUFS6	-0,682	1,18E-05	2,11E-04
DDB1	-0,682	3,58E-06	8,81E-05
TYW3	-0,682	5,18E-04	3,79E-03
FOXRED2	-0,681	5,14E-04	3,77E-03
VKORC1	-0,681	1,68E-05	2,75E-04
BABAM1	-0,681	1,84E-05	2,96E-04
CCRL2	-0,681	5,67E-05	6,84E-04
DCAF13	-0,680	8,85E-05	9,63E-04
MCM6	-0,680	1,72E-03	9,71E-03
NOP10	-0,680	1,23E-04	1,23E-03
SRR	-0,679	1,65E-04	1,56E-03
PRR5	-0,679	4,71E-07	2,00E-05
INKA1	-0,679	1,19E-06	4,06E-05
PRPF19	-0,678	1,43E-04	1,38E-03
PPP1R7	-0,678	3,88E-06	9,37E-05
TNFRSF18	-0,677	6,62E-06	1,37E-04
ZFYVE21	-0,677	3,10E-05	4,40E-04
STXBP1	-0,676	5,34E-05	6,55E-04
PSMD1	-0,675	2,24E-04	1,96E-03
MRPS9	-0,675	1,18E-04	1,20E-03
APOM	-0,675	1,14E-03	7,01E-03
MANBAL	-0,675	1,15E-05	2,07E-04
GTPBP4	-0,674	8,61E-06	1,66E-04
CSNK2B	-0,674	1,94E-05	3,08E-04
NFKB1	-0,674	9,83E-04	6,28E-03
CCND3	-0,674	8,99E-04	5,86E-03
CYTH1	-0,673	7,50E-04	5,08E-03
NOP14	-0,673	4,10E-06	9,70E-05
RGS19	-0,671	1,89E-05	3,02E-04
FBXO46	-0,669	4,69E-05	5,96E-04
TBL3	-0,669	9,46E-07	3,40E-05
MBD4	-0,669	1,72E-05	2,79E-04
CD320	-0,668	3,57E-05	4,89E-04
CLPX	-0,667	2,00E-04	1,80E-03
PYCR1	-0,667	6,22E-07	2,48E-05
INO80C	-0,666	1,07E-03	6,67E-03
CLSPN	-0,666	6,66E-08	5,05E-06
BRK1	-0,666	2,01E-05	3,17E-04
PMS2P5	-0,665	1,42E-03	8,34E-03
MED7	-0,665	6,08E-04	4,30E-03
SCFD2	-0,665	3,36E-04	2,70E-03
AURKAIP1	-0,665	1,11E-04	1,15E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

GTF2IRD1	-0,664	8,46E-06	1,64E-04
PRG2	-0,664	3,82E-05	5,15E-04
HPF1	-0,664	6,58E-05	7,65E-04
SLC25A39	-0,664	8,51E-06	1,64E-04
CLUH	-0,663	7,82E-05	8,80E-04
GLRX5	-0,663	6,40E-05	7,49E-04
NOTCH1	-0,663	1,13E-03	6,96E-03
CBX1	-0,663	1,14E-03	7,01E-03
STX1A	-0,663	9,90E-07	3,50E-05
ZNF202	-0,662	6,70E-05	7,76E-04
STK39	-0,662	4,71E-04	3,53E-03
PUM3	-0,662	5,40E-04	3,92E-03
MYL4	-0,662	1,65E-08	1,79E-06
SLC7A8	-0,661	8,20E-07	3,05E-05
CENPQ	-0,661	5,87E-04	4,19E-03
SEPT1	-0,659	7,11E-04	4,87E-03
XPNPEP3	-0,659	5,52E-05	6,71E-04
SFI1	-0,658	2,80E-07	1,38E-05
CYC1	-0,657	9,66E-07	3,43E-05
MLST8	-0,657	1,15E-05	2,06E-04
RALA	-0,657	4,10E-05	5,41E-04
SCML2	-0,656	4,71E-05	5,97E-04
CHKB	-0,655	4,16E-04	3,21E-03
XRCC4	-0,655	4,35E-04	3,32E-03
NDUFA8	-0,655	5,88E-04	4,20E-03
GDI2	-0,654	3,57E-06	8,81E-05
ANP32E	-0,654	1,00E-03	6,38E-03
RAB3A	-0,654	4,18E-06	9,83E-05
DPAGT1	-0,653	1,00E-05	1,87E-04
CHAF1B	-0,652	6,34E-06	1,33E-04
ATP5MF	-0,652	4,97E-04	3,69E-03
GOLPH3L	-0,651	1,29E-04	1,28E-03
ARSD	-0,651	5,80E-07	2,37E-05
FASTKD1	-0,650	3,44E-04	2,75E-03
IL19	-0,650	1,04E-04	1,09E-03
CCR1	-0,649	1,58E-07	8,95E-06
EIF4E2	-0,649	1,99E-04	1,79E-03
DIAPH1	-0,648	3,91E-05	5,23E-04
CPS1	-0,648	7,11E-05	8,14E-04
MRM2	-0,646	8,97E-04	5,85E-03
TTC9C	-0,646	9,90E-05	1,05E-03
MGST1	-0,646	6,22E-05	7,32E-04
USP24	-0,646	4,07E-04	3,15E-03
NR1H3	-0,646	7,92E-04	5,31E-03
SLC12A7	-0,645	1,52E-05	2,55E-04
PSMB10	-0,645	7,16E-05	8,19E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

FANCB	-0,644	1,35E-06	4,43E-05
MYO18B	-0,644	2,79E-04	2,34E-03
KLHDC4	-0,642	4,38E-04	3,34E-03
HAUS8	-0,641	2,13E-04	1,89E-03
DKC1	-0,640	1,58E-03	9,11E-03
TM7SF2	-0,640	4,98E-05	6,20E-04
SFXN2	-0,639	9,85E-05	1,04E-03
WWC1	-0,638	1,59E-03	9,14E-03
CARNMT1	-0,638	1,54E-03	8,93E-03
TUFM	-0,638	6,40E-05	7,49E-04
PSMA1	-0,638	4,83E-05	6,05E-04
WDR77	-0,638	9,57E-04	6,16E-03
GCAT	-0,637	3,10E-06	7,92E-05
G6PC3	-0,637	1,19E-03	7,27E-03
ENTR1	-0,637	1,39E-04	1,35E-03
CPSF3	-0,637	4,05E-04	3,14E-03
CRAT	-0,636	7,53E-06	1,51E-04
HAT1	-0,636	2,34E-04	2,02E-03
EGFR	-0,635	4,64E-04	3,50E-03
INPP4A	-0,635	3,20E-05	4,51E-04
PPIH	-0,635	1,06E-03	6,63E-03
PRDX5	-0,634	1,94E-04	1,76E-03
PCCB	-0,634	5,07E-04	3,73E-03
BCL9L	-0,634	9,71E-06	1,82E-04
NUDT21	-0,634	8,51E-04	5,61E-03
SPNS3	-0,633	2,94E-05	4,21E-04
AP4M1	-0,632	9,54E-05	1,02E-03
CMSS1	-0,632	2,23E-04	1,96E-03
ARF5	-0,632	1,63E-06	4,99E-05
WDR83	-0,631	9,56E-05	1,02E-03
MIOS	-0,630	4,43E-05	5,72E-04
CAPN1	-0,630	1,96E-04	1,77E-03
MLH1	-0,630	7,13E-06	1,44E-04
IPO5	-0,630	2,27E-04	1,98E-03
NIF3L1	-0,629	1,02E-05	1,89E-04
PPME1	-0,628	1,33E-06	4,40E-05
FANCG	-0,628	8,75E-06	1,68E-04
NOA1	-0,627	1,19E-03	7,27E-03
ERH	-0,625	5,46E-04	3,96E-03
UROD	-0,623	2,01E-04	1,81E-03
ENDOU	-0,621	7,99E-06	1,58E-04
EPS8	-0,621	3,14E-05	4,45E-04
RBM28	-0,621	2,49E-05	3,70E-04
PM20D1	-0,620	1,16E-03	7,13E-03
XRCC3	-0,620	3,70E-06	9,08E-05
TMEM258	-0,619	1,21E-04	1,22E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

MRPS11	-0,618	4,65E-05	5,92E-04
SAMM50	-0,616	1,50E-04	1,44E-03
SLC7A1	-0,616	1,30E-03	7,83E-03
PLEKHH3	-0,616	6,29E-07	2,49E-05
CBL1	-0,616	6,49E-04	4,53E-03
TSTA3	-0,615	6,50E-07	2,54E-05
THOC6	-0,615	7,61E-07	2,86E-05
UACA	-0,614	4,17E-05	5,49E-04
IFT27	-0,613	1,15E-03	7,07E-03
PSMC3IP	-0,613	5,36E-04	3,90E-03
PRKAR1B	-0,613	1,77E-04	1,64E-03
UBA2	-0,613	1,33E-03	7,94E-03
GATB	-0,613	2,20E-06	6,22E-05
MST1R	-0,612	2,05E-06	5,93E-05
HSPBP1	-0,612	1,45E-05	2,46E-04
MCAT	-0,611	5,94E-04	4,23E-03
IGF2BP1	-0,610	3,57E-04	2,84E-03
RRP1B	-0,609	1,12E-04	1,15E-03
PLS3	-0,609	6,60E-06	1,37E-04
FAHD1	-0,608	1,12E-04	1,15E-03
ADAM7	-0,605	4,90E-06	1,10E-04
DCTN5	-0,604	4,39E-04	3,34E-03
DNAAF5	-0,604	5,03E-04	3,72E-03
COPS4	-0,604	1,64E-03	9,35E-03
ZBTB7B	-0,604	5,37E-05	6,57E-04
PLEKHF1	-0,603	4,24E-05	5,55E-04
GAR1	-0,603	6,81E-06	1,39E-04
NR1D1	-0,602	2,38E-06	6,53E-05
PDCD11	-0,602	2,57E-04	2,19E-03
GNG13	-0,601	1,50E-05	2,53E-04
SMG7	-0,601	1,32E-03	7,90E-03
ATAD3A	-0,600	6,35E-07	2,50E-05
HAUS6	-0,600	1,67E-04	1,56E-03
NAA20	-0,600	1,27E-05	2,22E-04
NADK	-0,599	3,64E-04	2,88E-03
MON1A	-0,599	1,85E-05	2,97E-04
GLYCTK	-0,598	1,14E-05	2,06E-04
QTRT1	-0,597	1,04E-04	1,09E-03
SACM1L	-0,597	2,68E-07	1,33E-05
ENOPH1	-0,597	1,54E-06	4,85E-05
LYAR	-0,597	1,22E-04	1,23E-03
SBNO2	-0,596	2,04E-04	1,82E-03
MTFR1	-0,596	5,95E-04	4,23E-03
TTYH3	-0,596	5,02E-04	3,71E-03
CTHRC1	-0,596	1,77E-04	1,63E-03
MRPL48	-0,595	1,04E-03	6,56E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

MRPL52	-0,595	8,44E-05	9,35E-04
LRPPRC	-0,595	2,06E-04	1,83E-03
SCFV	-0,595	1,54E-03	8,90E-03
INCENP	-0,594	2,58E-04	2,20E-03
FAM111A	-0,594	7,06E-05	8,09E-04
CNOT9	-0,593	1,30E-04	1,28E-03
DDX56	-0,593	6,42E-05	7,50E-04
AGTRAP	-0,591	5,89E-05	7,04E-04
RIC3	-0,591	9,70E-04	6,22E-03
MAZ	-0,590	4,89E-04	3,64E-03
PSMC1	-0,589	1,83E-06	5,42E-05
NDUFV1	-0,589	7,96E-08	5,64E-06
APEX2	-0,589	1,69E-04	1,58E-03
ASH2L	-0,589	7,38E-05	8,40E-04
CCDC189	-0,589	1,18E-03	7,22E-03
CCDC127	-0,589	1,97E-04	1,78E-03
FDPS	-0,589	4,78E-04	3,58E-03
DEK	-0,589	1,35E-06	4,43E-05
INTS11	-0,588	4,09E-05	5,41E-04
ARHGEF10	-0,588	1,06E-03	6,63E-03
PSMB3	-0,587	5,42E-05	6,61E-04
PUSL1	-0,587	6,42E-05	7,50E-04
PEG3	-0,587	4,91E-06	1,10E-04
GHET1	-0,586	8,75E-05	9,56E-04
B9D1	-0,586	9,18E-04	5,96E-03
BASP1	-0,583	1,44E-03	8,44E-03
FRMD6	-0,583	8,43E-06	1,63E-04
HLA-DOB	-0,583	1,79E-03	9,99E-03
CTAGE8	-0,583	1,96E-05	3,10E-04
ICA1	-0,581	1,45E-03	8,50E-03
FBXW9	-0,580	9,26E-06	1,76E-04
STX10	-0,579	5,95E-04	4,24E-03
THAP8	-0,579	6,44E-06	1,35E-04
NUP62	-0,579	7,33E-04	4,98E-03
EIF2AK1	-0,578	1,04E-03	6,54E-03
RRP1	-0,578	3,68E-05	5,01E-04
SMIM24	-0,577	6,00E-05	7,14E-04
LSS	-0,576	2,30E-04	2,00E-03
COPB2	-0,576	3,53E-06	8,76E-05
PSMB7	-0,575	1,33E-03	7,97E-03
HSPB11	-0,574	4,34E-04	3,31E-03
RGS20	-0,573	2,90E-04	2,41E-03
ZNF213	-0,573	7,60E-05	8,62E-04
CEP57	-0,572	2,45E-04	2,10E-03
NLN	-0,572	1,67E-05	2,74E-04
GTPBP8	-0,571	1,65E-05	2,71E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

SYT2	-0,570	1,81E-06	5,40E-05
ADCK5	-0,570	1,58E-04	1,50E-03
NUDT22	-0,570	9,41E-05	1,01E-03
TRIM28	-0,569	1,43E-05	2,45E-04
PACS1	-0,569	7,73E-05	8,72E-04
EARS2	-0,569	4,71E-05	5,97E-04
GARS	-0,569	2,45E-06	6,67E-05
TACO1	-0,568	4,06E-06	9,61E-05
ANO8	-0,568	3,30E-06	8,29E-05
TYMP	-0,567	4,45E-04	3,38E-03
QSER1	-0,567	7,80E-04	5,24E-03
TRUB2	-0,567	5,51E-05	6,70E-04
COQ9	-0,567	6,83E-05	7,89E-04
PLEKHG4	-0,567	5,33E-05	6,55E-04
INTS1	-0,565	1,70E-05	2,77E-04
KDF1	-0,564	1,27E-04	1,26E-03
JPT2	-0,564	1,85E-04	1,69E-03
SLC25A17	-0,563	5,13E-06	1,14E-04
ZC3HC1	-0,563	5,36E-04	3,90E-03
ALG14	-0,563	1,46E-03	8,56E-03
UBP1	-0,563	4,61E-05	5,89E-04
MAN2B1	-0,562	5,08E-05	6,29E-04
METAP1	-0,561	6,93E-05	7,98E-04
MRPS34	-0,561	6,32E-05	7,42E-04
SEPT10	-0,560	6,36E-06	1,33E-04
P2RY8	-0,560	1,15E-04	1,18E-03
SSR4P1	-0,560	2,61E-06	6,99E-05
SYCE2	-0,559	2,47E-04	2,12E-03
TTC1	-0,559	1,40E-05	2,40E-04
GTF2H1	-0,558	7,18E-04	4,91E-03
PPP1R18	-0,558	2,95E-04	2,45E-03
TXN2	-0,557	6,33E-04	4,44E-03
DGUOK	-0,557	9,30E-04	6,02E-03
KALRN	-0,557	2,07E-05	3,23E-04
COMMD7	-0,556	1,40E-03	8,27E-03
AR	-0,556	9,94E-07	3,51E-05
LEO1	-0,556	8,81E-04	5,78E-03
PRMT7	-0,555	5,24E-04	3,82E-03
ATP6V1G2	-0,555	1,25E-03	7,58E-03
FIZ1	-0,555	8,31E-06	1,62E-04
CAB39	-0,554	5,68E-04	4,08E-03
NDUFB5	-0,554	1,77E-03	9,91E-03
CENPBD1	-0,554	3,86E-05	5,19E-04
COPG1	-0,553	1,54E-04	1,46E-03
XRCC6	-0,552	2,13E-07	1,13E-05
RPUSD3	-0,552	6,96E-05	8,01E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TUT4	-0,552	5,77E-04	4,13E-03
SUV39H2	-0,552	1,99E-04	1,79E-03
LRRC8D	-0,551	8,76E-05	9,56E-04
GLS2	-0,551	1,09E-07	6,98E-06
ATP6V1E1	-0,551	2,52E-05	3,73E-04
MRPS2	-0,550	1,06E-03	6,65E-03
NDUFAF2	-0,550	9,75E-04	6,24E-03
ATAD3B	-0,549	1,75E-04	1,63E-03
FKBP3	-0,547	1,37E-04	1,34E-03
CCDC124	-0,547	5,94E-05	7,08E-04
RHBDD3	-0,546	4,88E-06	1,10E-04
LRRC40	-0,545	2,99E-05	4,27E-04
SEC13	-0,545	2,28E-06	6,39E-05
MAP2K2	-0,545	7,63E-04	5,15E-03
SYNDIG1	-0,545	8,73E-06	1,68E-04
RAP1B	-0,544	1,68E-03	9,52E-03
GCDH	-0,544	3,14E-04	2,56E-03
CCT6A	-0,544	5,69E-05	6,86E-04
ABCB6	-0,543	5,07E-04	3,73E-03
TSEN54	-0,543	6,24E-07	2,48E-05
UTP4	-0,541	8,55E-04	5,63E-03
KCNQ1	-0,540	4,25E-05	5,55E-04
EIF3M	-0,539	5,66E-04	4,07E-03
SH3GL1	-0,539	2,97E-04	2,46E-03
CLEC16A	-0,538	1,29E-03	7,76E-03
BCS1L	-0,537	2,29E-04	1,99E-03
ELP6	-0,537	2,05E-04	1,83E-03
GPN2	-0,537	9,69E-04	6,22E-03
GREB1	-0,536	6,43E-05	7,50E-04
EFTUD2	-0,535	1,54E-04	1,47E-03
OVOL3	-0,535	7,16E-07	2,74E-05
DNAJC9	-0,535	1,52E-05	2,55E-04
PLEKHG6	-0,535	2,75E-06	7,23E-05
DNAJC4	-0,534	6,51E-04	4,53E-03
PIH1D1	-0,533	7,35E-07	2,80E-05
SSSCA1	-0,532	3,11E-04	2,54E-03
FAF1	-0,532	9,60E-05	1,02E-03
TMEM53	-0,532	2,24E-05	3,40E-04
POLDIP2	-0,532	1,06E-03	6,63E-03
IMMP1L	-0,532	5,24E-05	6,45E-04
FADS2	-0,531	9,40E-04	6,07E-03
RFT1	-0,531	6,65E-06	1,38E-04
SWSAP1	-0,530	1,45E-04	1,40E-03
MRPL11	-0,530	1,70E-04	1,59E-03
JAK1	-0,530	5,37E-04	3,91E-03
MAP4K2	-0,528	3,03E-04	2,49E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

PAXIP1	-0,528	3,26E-04	2,64E-03
UFD1	-0,527	3,17E-04	2,57E-03
ERAL1	-0,526	1,08E-03	6,75E-03
TPRG1	-0,526	9,76E-05	1,04E-03
EMC9	-0,525	1,59E-03	9,13E-03
ZNF775	-0,525	1,76E-03	9,87E-03
HSD3B7	-0,524	6,18E-05	7,30E-04
ELOB	-0,523	2,78E-04	2,34E-03
HAGHL	-0,521	1,00E-04	1,06E-03
ICMT	-0,521	1,35E-03	8,05E-03
DRG1	-0,521	5,14E-08	4,14E-06
PPP4C	-0,521	1,23E-03	7,49E-03
NACC1	-0,520	5,37E-06	1,18E-04
ST20	-0,520	9,69E-04	6,22E-03
TERF2IP	-0,519	1,12E-03	6,95E-03
MRPS35	-0,519	8,35E-04	5,54E-03
EME1	-0,519	8,46E-04	5,59E-03
SNRPC	-0,519	1,25E-03	7,60E-03
OBSCN	-0,518	1,67E-05	2,74E-04
TACC1	-0,518	1,11E-03	6,91E-03
UBE2QL1	-0,517	4,75E-04	3,56E-03
LASP1	-0,517	1,98E-04	1,78E-03
CUTA	-0,516	8,43E-04	5,58E-03
HAUS5	-0,516	7,74E-04	5,21E-03
CD1E	-0,516	5,62E-05	6,80E-04
CIC	-0,515	4,57E-04	3,46E-03
CAPRIN1	-0,515	4,21E-05	5,53E-04
GEMIN7	-0,515	1,71E-03	9,65E-03
FMN2	-0,515	3,41E-04	2,73E-03
GLIS1	-0,515	6,70E-06	1,38E-04
GTPBP3	-0,514	3,97E-05	5,29E-04
TOPBP1	-0,514	6,23E-07	2,48E-05
SLC19A1	-0,513	9,89E-04	6,31E-03
REEP6	-0,513	1,79E-04	1,65E-03
CILP	-0,513	7,90E-06	1,56E-04
PIR	-0,512	1,64E-05	2,70E-04
XPO5	-0,511	4,56E-05	5,84E-04
METTL7B	-0,511	1,30E-04	1,28E-03
DDX1	-0,511	7,02E-05	8,06E-04
COPS6	-0,510	2,36E-04	2,04E-03
CCHCR1	-0,510	1,77E-03	9,91E-03
SPATA24	-0,509	4,66E-04	3,51E-03
PHB	-0,509	3,20E-07	1,50E-05
GMPR	-0,509	8,94E-05	9,70E-04
COPS7A	-0,509	1,74E-04	1,62E-03
COX6C	-0,509	7,62E-04	5,14E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

BPIFB2	-0,509	6,98E-06	1,42E-04
ZNF695	-0,508	2,25E-04	1,97E-03
GJA9	-0,508	2,31E-05	3,48E-04
BMP1	-0,508	2,57E-06	6,92E-05
SYTL3	-0,507	2,94E-04	2,44E-03
HOXB13	-0,506	7,18E-05	8,20E-04
SRRT	-0,506	1,79E-04	1,65E-03
EIF3A	-0,506	2,28E-05	3,44E-04
KHSRP	-0,505	7,71E-05	8,72E-04
GPR15	-0,505	1,36E-06	4,45E-05
SEM1	-0,505	4,99E-04	3,70E-03
ARMC6	-0,505	9,86E-05	1,04E-03
ZNF598	-0,505	1,65E-05	2,71E-04
SMIM3	-0,504	3,31E-05	4,62E-04
ARHGAP33	-0,504	1,25E-04	1,25E-03
SIGMAR1	-0,504	3,35E-04	2,70E-03
SNRPA1	-0,504	1,25E-04	1,25E-03
ATP6V1C1	-0,503	4,09E-05	5,41E-04
CRY1	-0,503	2,05E-04	1,83E-03
PSMB5	-0,502	8,71E-04	5,72E-03
MRPS24	-0,502	1,13E-03	7,00E-03
ELMO3	-0,501	5,44E-06	1,19E-04
HSD17B8	-0,500	6,12E-04	4,32E-03
DNAJB13	-0,500	3,23E-05	4,55E-04
ASPN	-0,500	9,47E-05	1,01E-03
PDF	-0,500	6,52E-04	4,54E-03
TMEM130	-0,500	6,20E-06	1,31E-04
TTC23	-0,499	1,63E-04	1,54E-03
LAIR1	-0,499	6,51E-04	4,53E-03
DNAJC11	-0,498	3,59E-04	2,85E-03
DOLPP1	-0,498	8,85E-04	5,79E-03
ARHGEF28	-0,497	3,43E-05	4,74E-04
TREX1	-0,496	1,34E-05	2,32E-04
CHAD	-0,496	1,31E-05	2,28E-04
HNRNPM	-0,495	4,41E-05	5,71E-04
EEF2KMT	-0,494	1,49E-03	8,70E-03
HIKESHI	-0,493	9,60E-05	1,02E-03
FAM234A	-0,493	3,36E-06	8,38E-05
BATF2	-0,492	6,03E-05	7,16E-04
MLPH	-0,492	4,41E-06	1,03E-04
ITGB3	-0,492	4,28E-04	3,28E-03
DAZAP1	-0,490	2,97E-05	4,25E-04
NDUFC1	-0,490	8,64E-04	5,68E-03
COX8A	-0,490	4,52E-04	3,43E-03
YBX1	-0,489	8,86E-04	5,80E-03
MUS81	-0,489	5,85E-05	7,01E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TBRG4	-0,488	1,80E-04	1,66E-03
CDADC1	-0,488	8,05E-04	5,38E-03
TEKT5	-0,487	5,40E-04	3,92E-03
UBE2E1	-0,486	1,09E-05	1,98E-04
TPBGL	-0,486	2,64E-05	3,88E-04
SLC35F2	-0,485	1,71E-03	9,65E-03
TTI2	-0,485	4,68E-04	3,52E-03
CLPTM1L	-0,485	1,43E-03	8,41E-03
NUP188	-0,484	4,52E-04	3,42E-03
DNM1P50	-0,484	7,58E-04	5,12E-03
DHX15	-0,484	1,31E-03	7,84E-03
ZNF70	-0,484	2,97E-06	7,64E-05
RRAS	-0,484	3,10E-04	2,54E-03
AKR1C2	-0,484	1,13E-05	2,05E-04
HCLS1	-0,483	1,28E-04	1,27E-03
TMEM186	-0,483	3,09E-04	2,53E-03
DDOST	-0,483	1,25E-03	7,59E-03
TWF2	-0,483	1,93E-04	1,76E-03
C1GALT1C1L	-0,482	5,66E-06	1,22E-04
CIAPIN1	-0,481	2,27E-05	3,43E-04
HARS	-0,480	1,85E-06	5,48E-05
OBP2A	-0,480	1,74E-06	5,24E-05
SAMD10	-0,480	1,33E-04	1,31E-03
SNORA74A	-0,480	1,12E-04	1,15E-03
VIPR1	-0,480	2,20E-04	1,94E-03
RMND5B	-0,479	2,08E-04	1,85E-03
EBNA1BP2	-0,477	9,61E-04	6,19E-03
NOC2L	-0,477	7,35E-06	1,48E-04
PSMD7	-0,476	6,21E-05	7,32E-04
CAPN13	-0,476	1,37E-06	4,46E-05
KIR3DX1	-0,475	1,09E-04	1,13E-03
CXCL17	-0,475	1,56E-06	4,87E-05
PMPCA	-0,474	1,44E-03	8,45E-03
CBX3	-0,473	1,73E-04	1,61E-03
PRAMEF11	-0,472	2,08E-05	3,25E-04
ERCC2	-0,470	2,22E-05	3,38E-04
KDM4D	-0,470	2,04E-04	1,83E-03
CRIM1	-0,470	1,63E-04	1,54E-03
ATP5ME	-0,468	7,62E-04	5,14E-03
POLR1D	-0,468	1,38E-03	8,17E-03
AATK	-0,468	1,36E-05	2,34E-04
WDYHV1	-0,468	6,78E-04	4,68E-03
PSMD6	-0,467	3,42E-04	2,74E-03
MDC1	-0,467	9,68E-04	6,22E-03
NDUFS3	-0,466	7,09E-05	8,12E-04
OMD	-0,466	4,22E-04	3,25E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TFEC	-0,466	1,08E-06	3,78E-05
PRSS8	-0,465	2,21E-04	1,94E-03
WIPF3	-0,465	7,98E-05	8,94E-04
COX18	-0,464	4,34E-04	3,31E-03
PIDD1	-0,464	6,32E-04	4,43E-03
RGL4	-0,464	1,00E-03	6,38E-03
EIF3H	-0,464	4,79E-04	3,58E-03
HMOX2	-0,463	2,01E-06	5,84E-05
UQCRC2	-0,463	1,58E-05	2,64E-04
ZGLP1	-0,463	9,59E-04	6,18E-03
ZNF677	-0,463	1,26E-04	1,25E-03
ATP6V1G1	-0,463	1,32E-03	7,90E-03
TMEM60	-0,462	1,67E-03	9,49E-03
PRSS33	-0,462	4,10E-05	5,41E-04
SYPL1	-0,461	1,61E-03	9,25E-03
KYAT1	-0,461	1,78E-04	1,64E-03
POLA2	-0,460	9,44E-05	1,01E-03
TENM1	-0,458	7,13E-05	8,16E-04
PFKFB1	-0,458	5,40E-05	6,60E-04
CAPNS2	-0,458	1,10E-04	1,13E-03
TELO2	-0,458	2,83E-04	2,37E-03
PSMD8	-0,457	1,33E-03	7,94E-03
HMGCL	-0,455	1,91E-04	1,74E-03
PPP1R13L	-0,454	2,93E-04	2,43E-03
RPP25L	-0,453	1,43E-04	1,39E-03
CREB3L1	-0,453	2,46E-05	3,66E-04
CAPZA1	-0,453	2,77E-06	7,27E-05
NCKIPSD	-0,453	4,80E-04	3,59E-03
MAPKAPK3	-0,453	5,44E-05	6,64E-04
CISD3	-0,453	1,07E-03	6,69E-03
LCMT1	-0,452	1,01E-03	6,39E-03
NMNAT2	-0,452	3,27E-05	4,58E-04
KIF9	-0,452	2,90E-04	2,41E-03
SET	-0,451	3,66E-04	2,89E-03
THRAP3	-0,450	6,77E-04	4,68E-03
UFSP1	-0,450	1,01E-04	1,06E-03
EIF3E	-0,449	1,53E-03	8,88E-03
USF2	-0,449	5,71E-04	4,09E-03
FAM207A	-0,449	2,81E-04	2,35E-03
ARF6	-0,449	1,24E-03	7,53E-03
PCDHGC5	-0,448	2,03E-04	1,82E-03
RRP36	-0,448	1,61E-06	4,97E-05
AGK	-0,448	7,47E-04	5,06E-03
CCDC178	-0,448	1,30E-04	1,28E-03
YBX2	-0,446	4,72E-05	5,98E-04
SLC34A2	-0,446	1,04E-03	6,55E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

UBAP2L	-0,445	8,26E-04	5,49E-03
GPRC5D	-0,445	1,25E-06	4,18E-05
ATP5PO	-0,444	1,49E-03	8,67E-03
TMEM102	-0,444	1,58E-03	9,07E-03
APOPT1	-0,444	5,11E-05	6,32E-04
HBB	-0,444	2,78E-04	2,34E-03
TFF2	-0,444	1,36E-04	1,33E-03
TBC1D10B	-0,443	9,80E-05	1,04E-03
LBX1	-0,443	4,05E-05	5,38E-04
TAF7L	-0,442	4,07E-05	5,39E-04
SPRY4	-0,442	7,68E-05	8,70E-04
WDR46	-0,442	2,70E-04	2,28E-03
GTF2E1	-0,442	2,05E-04	1,83E-03
JAGN1	-0,441	5,23E-04	3,82E-03
ARL6IP4	-0,441	1,91E-04	1,74E-03
PCSK6	-0,441	4,91E-04	3,65E-03
KHDRBS1	-0,440	1,08E-03	6,74E-03
TMEM132A	-0,439	1,81E-04	1,67E-03
GLB1L2	-0,439	2,26E-05	3,42E-04
EIF6	-0,439	8,20E-04	5,46E-03
MUCL3	-0,438	1,06E-05	1,95E-04
MCRIP1	-0,438	2,50E-04	2,14E-03
MB	-0,438	9,90E-05	1,05E-03
GLS	-0,437	1,57E-03	9,06E-03
PSMD4	-0,437	3,23E-04	2,62E-03
POLR2I	-0,437	1,42E-03	8,34E-03
H2AFZ	-0,436	1,07E-04	1,12E-03
SLC25A22	-0,436	8,55E-06	1,65E-04
RASIP1	-0,436	4,62E-04	3,48E-03
KLHL35	-0,436	3,86E-05	5,19E-04
HIST1H1A	-0,435	6,17E-04	4,35E-03
TPO	-0,435	8,47E-05	9,36E-04
PDE6G	-0,434	1,13E-04	1,16E-03
RTRAF	-0,433	2,12E-05	3,28E-04
KHK	-0,433	7,23E-04	4,92E-03
PDCD10	-0,433	9,55E-06	1,80E-04
SMIM10L2B	-0,432	1,34E-03	8,00E-03
SPATA12	-0,432	3,49E-05	4,81E-04
COL6A3	-0,432	6,31E-06	1,33E-04
MRPL28	-0,431	5,69E-05	6,86E-04
MEIOC	-0,430	1,49E-03	8,70E-03
NXPH4	-0,429	1,68E-03	9,51E-03
AFG3L1P	-0,429	7,20E-05	8,21E-04
ZBTB12	-0,429	2,87E-05	4,12E-04
USP46	-0,428	1,62E-03	9,27E-03
NPHP4	-0,428	7,46E-04	5,06E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

■	FGF14-AS2	-0,427	8,35E-05	9,27E-04
■	TSACC	-0,427	5,87E-04	4,19E-03
■	CLPP	-0,426	5,06E-04	3,73E-03
■	GYS1	-0,426	2,04E-04	1,83E-03
■	GRPR	-0,425	5,96E-04	4,24E-03
■	KATNB1	-0,424	5,04E-04	3,72E-03
■	LGALS3BP	-0,424	5,12E-04	3,76E-03
■	ZACN	-0,424	2,84E-07	1,39E-05
■	PSMC6	-0,424	1,33E-03	7,94E-03
■	AAMP	-0,424	5,05E-04	3,72E-03
■	PAAF1	-0,424	1,25E-03	7,59E-03
■	CCDC81	-0,424	1,52E-04	1,46E-03
■	TCAM1P	-0,424	1,92E-04	1,75E-03
■	PRSS36	-0,423	1,01E-05	1,89E-04
■	GNAO1	-0,422	2,45E-04	2,11E-03
■	PPFIBP1	-0,422	1,72E-03	9,68E-03
■	RAB1B	-0,421	1,63E-04	1,54E-03
■	BUB3	-0,421	3,37E-05	4,68E-04
■	RHBDL3	-0,421	6,51E-04	4,53E-03
■	ADCY2	-0,421	1,56E-05	2,60E-04
■	TLN2	-0,419	9,42E-05	1,01E-03
■	OPTC	-0,419	9,73E-04	6,24E-03
■	NAV2-AS2	-0,419	3,40E-04	2,73E-03
■	KRT18	-0,419	1,93E-04	1,76E-03
■	ALG3	-0,419	4,87E-05	6,09E-04
■	ZNF490	-0,419	1,28E-04	1,27E-03
■	HNRNPCL1	-0,419	7,50E-05	8,52E-04
■	HNRNPAB	-0,419	2,25E-04	1,97E-03
■	APEH	-0,418	5,07E-05	6,29E-04
■	SNRPB	-0,417	1,19E-03	7,26E-03
■	DCHS1	-0,417	2,58E-04	2,20E-03
■	SPOCK1	-0,416	3,84E-05	5,17E-04
■	RAB23	-0,416	1,51E-03	8,77E-03
■	TMEM126B	-0,416	2,84E-05	4,10E-04
■	CA8	-0,415	1,88E-05	3,01E-04
■	TMPRSS6	-0,415	4,82E-04	3,60E-03
■	LIME1	-0,414	5,15E-04	3,77E-03
■	RPLP0	-0,414	3,70E-04	2,92E-03
■	NAP1L4	-0,413	4,62E-04	3,49E-03
■	CREB3	-0,413	4,63E-05	5,90E-04
■	CNTROB	-0,413	3,32E-04	2,68E-03
■	OBP2B	-0,413	1,31E-04	1,29E-03
■	CABIN1	-0,412	8,13E-04	5,42E-03
■	EIF4EBP2	-0,410	5,98E-04	4,25E-03
■	REC8	-0,410	9,35E-04	6,04E-03
■	AGER	-0,410	1,66E-03	9,45E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

AKR1C1	-0,409	5,93E-05	7,08E-04
ZNF501	-0,409	1,69E-03	9,56E-03
VWCE	-0,408	1,12E-03	6,94E-03
CASR	-0,408	4,97E-04	3,68E-03
DOK2	-0,408	1,08E-04	1,13E-03
NR1I2	-0,408	1,60E-03	9,20E-03
SF3A3	-0,408	1,02E-03	6,44E-03
CDK20	-0,408	4,82E-05	6,05E-04
SAMD11	-0,407	5,02E-05	6,23E-04
RALY	-0,407	4,33E-04	3,31E-03
DNAJA3	-0,406	2,95E-04	2,44E-03
ADCYAP1R1	-0,406	1,22E-04	1,23E-03
SPRR3	-0,406	1,12E-03	6,95E-03
RPRM	-0,405	2,04E-04	1,82E-03
MXRA5	-0,405	1,46E-05	2,47E-04
EEFSEC	-0,405	4,07E-04	3,15E-03
PRDM12	-0,404	1,43E-03	8,39E-03
PHF5A	-0,404	8,29E-05	9,22E-04
CYSLTR2	-0,402	2,73E-04	2,30E-03
SIRT5	-0,401	4,68E-04	3,52E-03
PSMD13	-0,400	8,65E-05	9,49E-04
MAPK14	-0,400	3,16E-04	2,57E-03
MAMSTR	-0,399	4,08E-05	5,40E-04
NXPE4	-0,399	8,27E-06	1,62E-04
PCDHA2	-0,396	4,32E-04	3,30E-03
HIST1H4L	-0,396	9,56E-04	6,16E-03
TNS4	-0,394	4,88E-05	6,10E-04
LCNL1	-0,393	2,03E-04	1,82E-03
CACNG6	-0,392	4,36E-05	5,67E-04
PCDHGA9	-0,392	2,10E-05	3,26E-04
RGL3	-0,392	4,12E-04	3,18E-03
USP2	-0,391	1,33E-04	1,31E-03
TAC3	-0,391	2,18E-05	3,34E-04
PI15	-0,391	2,65E-05	3,89E-04
WDR62	-0,390	5,67E-04	4,07E-03
ARHGEF38	-0,390	2,32E-05	3,49E-04
ASB16	-0,389	3,03E-05	4,32E-04
MMP19	-0,389	2,17E-04	1,91E-03
PAMR1	-0,388	2,59E-04	2,21E-03
THOP1	-0,387	1,27E-03	7,66E-03
PROX2	-0,387	3,41E-05	4,72E-04
GPR137	-0,387	9,36E-05	1,01E-03
DLG4	-0,387	8,55E-05	9,43E-04
SORCS3	-0,385	8,50E-04	5,61E-03
MAP3K13	-0,385	3,94E-05	5,27E-04
ARMC1	-0,384	4,13E-04	3,19E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

CYP8B1	-0,384	9,05E-04	5,89E-03
FIS1	-0,384	7,36E-04	5,00E-03
NXNL1	-0,384	1,74E-04	1,62E-03
CHAT	-0,383	2,14E-05	3,29E-04
CHST13	-0,383	7,01E-04	4,81E-03
CCDC43	-0,382	1,56E-03	8,98E-03
WRAP53	-0,382	3,34E-04	2,69E-03
ADAP1	-0,381	5,76E-04	4,13E-03
BCO1	-0,381	1,24E-04	1,24E-03
TYK2	-0,381	2,26E-04	1,97E-03
TTY11	-0,379	9,11E-05	9,85E-04
MCCC2	-0,379	1,54E-03	8,93E-03
TMEM121B	-0,379	3,97E-04	3,09E-03
CACNA2D3	-0,378	9,93E-04	6,33E-03
MAOA	-0,378	5,60E-04	4,03E-03
CIAO3	-0,378	1,51E-03	8,77E-03
LRTOMT	-0,378	7,18E-04	4,91E-03
MRPS18A	-0,376	7,15E-04	4,89E-03
DHRS3	-0,376	2,96E-04	2,45E-03
TNNI3	-0,376	5,61E-05	6,80E-04
CA14	-0,376	2,49E-04	2,14E-03
FAM178B	-0,376	1,87E-04	1,71E-03
DDX49	-0,376	4,54E-04	3,44E-03
DNM1	-0,375	1,08E-03	6,74E-03
RASGRP4	-0,375	1,14E-04	1,17E-03
UCMA	-0,374	1,14E-03	7,04E-03
NXPE1	-0,373	4,46E-06	1,04E-04
TBC1D22B	-0,373	1,67E-03	9,50E-03
ABCA4	-0,372	1,03E-04	1,08E-03
SMARCA1	-0,372	1,13E-04	1,16E-03
SV2B	-0,372	1,95E-04	1,77E-03
RAD51	-0,372	1,20E-03	7,30E-03
CELA3A	-0,371	1,95E-04	1,77E-03
RIPK4	-0,371	1,01E-03	6,41E-03
UNC13D	-0,370	7,79E-04	5,24E-03
PFDN1	-0,369	1,11E-03	6,88E-03
UBE2NL	-0,369	2,05E-04	1,83E-03
EPS15	-0,369	6,67E-04	4,62E-03
TMPRSS2	-0,368	5,32E-05	6,55E-04
PENK	-0,367	6,70E-04	4,64E-03
TRIM29	-0,367	7,17E-05	8,20E-04
TEAD4	-0,367	3,36E-05	4,68E-04
KIAA0319	-0,367	1,70E-03	9,61E-03
VPS52	-0,366	9,19E-04	5,96E-03
COLGALT2	-0,365	1,31E-05	2,28E-04
KRTAP4-8	-0,365	3,70E-04	2,92E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

IRF6	-0,365	2,43E-04	2,09E-03
GSK3A	-0,365	2,86E-04	2,39E-03
SRGAP1	-0,365	6,47E-04	4,52E-03
GPR68	-0,365	1,38E-03	8,17E-03
GPX2	-0,364	1,35E-03	8,03E-03
C1R	-0,364	1,15E-03	7,07E-03
CES3	-0,364	7,34E-05	8,36E-04
TOP2B	-0,363	1,25E-03	7,60E-03
DAZ3	-0,363	9,92E-04	6,33E-03
ALOX12P2	-0,361	3,03E-04	2,49E-03
CHD4	-0,360	1,61E-03	9,23E-03
GPR26	-0,360	3,96E-04	3,09E-03
KRT33A	-0,360	1,72E-03	9,70E-03
FCER1G	-0,359	1,15E-04	1,18E-03
JAG2	-0,359	6,91E-05	7,96E-04
LUZP2	-0,358	2,43E-04	2,09E-03
PLEKHA4	-0,358	1,76E-04	1,63E-03
EPS8L1	-0,357	1,35E-03	8,06E-03
CDSN	-0,357	3,55E-04	2,82E-03
GFRA4	-0,357	1,35E-04	1,32E-03
RPSA	-0,356	1,60E-04	1,52E-03
HNF1B	-0,356	2,46E-05	3,67E-04
ADCY1	-0,354	1,21E-04	1,23E-03
KRT33B	-0,353	2,75E-04	2,32E-03
KCNJ5	-0,353	9,93E-04	6,33E-03
HOXA11	-0,352	9,27E-04	6,01E-03
OR6A2	-0,352	3,49E-04	2,79E-03
POLR1A	-0,351	8,66E-04	5,70E-03
MESP2	-0,350	3,69E-05	5,01E-04
TCEA3	-0,350	4,32E-04	3,30E-03
ZNF324B	-0,350	1,79E-03	9,98E-03
GPRC5C	-0,349	5,89E-04	4,20E-03
PRKG2	-0,349	1,41E-03	8,34E-03
TGFB111	-0,349	4,57E-04	3,45E-03
PCDHA3	-0,348	6,07E-04	4,30E-03
UCK2	-0,348	4,72E-04	3,54E-03
MAPK8IP2	-0,347	6,19E-05	7,30E-04
S100P	-0,346	1,26E-04	1,25E-03
CA5B	-0,346	1,38E-03	8,17E-03
RMST	-0,346	4,62E-05	5,89E-04
RNF39	-0,345	1,22E-04	1,23E-03
MYF6	-0,344	5,76E-05	6,93E-04
P2RX7	-0,344	1,29E-03	7,75E-03
PROK2	-0,344	1,65E-03	9,40E-03
KARS	-0,343	8,90E-04	5,82E-03
SMOX	-0,343	5,94E-05	7,08E-04

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

ENKUR	-0,343	4,70E-04	3,52E-03
MC2R	-0,343	1,18E-04	1,20E-03
CEP41	-0,342	4,23E-04	3,25E-03
CNTFR	-0,342	1,22E-04	1,23E-03
CYP2F1	-0,341	1,50E-05	2,53E-04
PDZD3	-0,341	8,14E-05	9,09E-04
HCFC1	-0,341	5,19E-04	3,80E-03
ZNF629	-0,341	9,99E-04	6,36E-03
PCLO	-0,341	1,75E-04	1,63E-03
HMGCS2	-0,340	1,62E-03	9,26E-03
PPP2R5D	-0,340	2,16E-04	1,91E-03
AP1G2	-0,338	7,33E-04	4,98E-03
EWSR1	-0,338	6,27E-04	4,41E-03
ECEL1	-0,337	3,31E-04	2,68E-03
ATCAY	-0,337	6,57E-04	4,57E-03
DIRAS2	-0,336	8,24E-04	5,48E-03
IL36RN	-0,336	1,13E-04	1,16E-03
TSSK2	-0,336	5,32E-04	3,88E-03
PRSS58	-0,336	2,72E-04	2,30E-03
KTN1	-0,335	3,95E-04	3,08E-03
RP1L1	-0,334	1,12E-03	6,92E-03
CBLL2	-0,334	2,86E-05	4,12E-04
FNDC7	-0,334	2,01E-04	1,81E-03
STARD8	-0,334	5,66E-04	4,07E-03
PCDHA6	-0,334	1,07E-03	6,71E-03
CAMK2A	-0,332	3,11E-04	2,54E-03
PTBP1	-0,331	6,28E-04	4,41E-03
CDH16	-0,331	3,34E-04	2,69E-03
TMEM132D	-0,331	1,74E-03	9,77E-03
SLC12A4	-0,330	1,42E-03	8,36E-03
MBD3	-0,330	4,30E-04	3,29E-03
NEFH	-0,330	7,87E-05	8,85E-04
POM121L12	-0,329	1,79E-03	9,98E-03
LRFN2	-0,329	9,52E-05	1,02E-03
PRY	-0,329	2,76E-04	2,32E-03
PSMD2	-0,329	1,31E-03	7,87E-03
SNF8	-0,328	6,58E-04	4,58E-03
R3HDM4	-0,328	7,21E-04	4,92E-03
ADGRL1	-0,328	1,27E-03	7,65E-03
EDA2R	-0,328	2,82E-04	2,36E-03
SCRIB	-0,326	6,29E-04	4,42E-03
TMEM174	-0,326	1,68E-03	9,52E-03
MRGPRX4	-0,325	2,24E-04	1,96E-03
TKTL1	-0,325	9,62E-04	6,19E-03
CLDN8	-0,325	2,89E-04	2,40E-03
KRT75	-0,325	1,11E-03	6,88E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

MID1	-0,324	8,63E-04	5,68E-03
ABCA2	-0,324	2,93E-04	2,43E-03
NRDC	-0,324	4,19E-04	3,22E-03
RNASE2	-0,323	4,23E-05	5,54E-04
SPATC1	-0,323	8,50E-04	5,61E-03
TSSK3	-0,322	1,95E-04	1,77E-03
TMEM95	-0,322	1,51E-03	8,76E-03
DGCR9	-0,321	1,42E-03	8,37E-03
NDUFA6-DT	-0,321	4,99E-05	6,21E-04
TEX28	-0,321	5,07E-04	3,73E-03
RTN4RL2	-0,321	4,18E-04	3,22E-03
BCAR1	-0,320	1,33E-03	7,97E-03
IL37	-0,320	2,00E-04	1,80E-03
PSAPL1	-0,320	1,69E-03	9,57E-03
DNAI2	-0,320	8,92E-05	9,70E-04
FAM225B	-0,320	1,29E-04	1,28E-03
CABP5	-0,319	2,27E-04	1,98E-03
SLC25A10	-0,318	1,67E-03	9,50E-03
FAM230B	-0,318	9,01E-04	5,87E-03
S100A16	-0,318	4,62E-05	5,89E-04
PRSS3	-0,318	3,10E-04	2,54E-03
MAJIN	-0,318	2,04E-04	1,83E-03
SLC25A3P1	-0,316	5,14E-04	3,77E-03
PTPRU	-0,315	5,48E-04	3,97E-03
ACTL7A	-0,314	9,52E-04	6,14E-03
CELA3B	-0,314	9,10E-04	5,91E-03
PYGO1	-0,314	8,33E-04	5,53E-03
VGLL2	-0,313	4,91E-04	3,65E-03
SLC25A48	-0,313	5,82E-05	6,98E-04
RAP1GAP	-0,313	4,02E-05	5,33E-04
CCK	-0,313	6,46E-05	7,53E-04
CFL1	-0,312	9,65E-04	6,20E-03
CYP2B7P	-0,312	1,55E-04	1,48E-03
RAPGEF3	-0,311	1,55E-04	1,48E-03
NTSR2	-0,311	1,18E-03	7,21E-03
RTEL1	-0,310	2,69E-04	2,28E-03
TMPRSS5	-0,310	3,17E-04	2,58E-03
AQP12A	-0,309	1,53E-04	1,46E-03
EPB41L1	-0,309	8,20E-04	5,46E-03
BRSK2	-0,308	2,56E-04	2,19E-03
RRP9	-0,307	1,42E-03	8,34E-03
ADGRA1	-0,307	2,13E-05	3,29E-04
DMC1	-0,307	6,94E-05	7,99E-04
DEFB118	-0,307	4,31E-04	3,30E-03
KRTAP17-1	-0,307	1,17E-04	1,19E-03
RAB40A	-0,306	3,64E-04	2,87E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

TMC2	-0,306	6,98E-06	1,42E-04
CHCHD2	-0,305	1,52E-03	8,82E-03
ABHD4	-0,305	1,71E-03	9,65E-03
AZGP1P1	-0,305	6,97E-04	4,80E-03
TAAR3P	-0,304	5,10E-04	3,75E-03
SLC24A3	-0,304	5,80E-05	6,97E-04
GIT1	-0,304	2,60E-04	2,21E-03
UQCC2	-0,302	1,10E-03	6,82E-03
PTRH1	-0,302	1,75E-03	9,84E-03
TAS2R4	-0,301	1,45E-03	8,49E-03
SLC34A3	-0,300	6,60E-04	4,58E-03
RARG	-0,300	4,16E-04	3,21E-03
ABHD11	-0,299	1,63E-03	9,30E-03
SOX13	-0,299	9,70E-04	6,22E-03
KCNE3	-0,299	3,34E-05	4,65E-04
FRZB	-0,299	1,58E-03	9,07E-03
XAGE-4	-0,298	1,33E-03	7,94E-03
MADCAM1	-0,298	1,04E-03	6,58E-03
G6PC2	-0,298	7,82E-04	5,25E-03
IPO13	-0,297	3,29E-04	2,66E-03
RTN4R	-0,297	1,23E-03	7,46E-03
CASP5	-0,296	1,65E-03	9,40E-03
CPA3	-0,296	2,44E-04	2,10E-03
ERVH-3	-0,295	6,17E-04	4,35E-03
GIMAP5	-0,295	6,67E-04	4,62E-03
CHTF8	-0,294	1,50E-03	8,71E-03
MYOD1	-0,294	5,63E-04	4,05E-03
CT55	-0,294	1,42E-03	8,34E-03
OR1D4	-0,293	3,34E-04	2,69E-03
CTB-49A3.2	-0,292	1,63E-03	9,30E-03
MYT1	-0,292	8,80E-04	5,77E-03
ZNF771	-0,292	1,55E-03	8,94E-03
APBA2	-0,291	1,38E-03	8,18E-03
SPRR4	-0,290	1,63E-03	9,33E-03
MYRF	-0,289	5,43E-04	3,94E-03
CST2	-0,288	3,97E-04	3,09E-03
CASC15	-0,287	1,19E-03	7,26E-03
NLRP8	-0,287	1,48E-03	8,64E-03
TSPAN9	-0,287	2,36E-04	2,04E-03
CACNB1	-0,287	1,04E-03	6,55E-03
COL26A1	-0,286	3,69E-04	2,91E-03
SLCO6A1	-0,286	2,50E-05	3,70E-04
SLC2A10	-0,286	6,04E-04	4,28E-03
CHGA	-0,285	1,74E-03	9,79E-03
DLK2	-0,285	1,73E-03	9,74E-03
ZAN	-0,284	1,06E-03	6,66E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

MEP1B	-0,284	2,06E-04	1,83E-03
MOS	-0,284	1,64E-03	9,37E-03
TTR	-0,283	1,60E-03	9,20E-03
PRAC2	-0,283	3,00E-04	2,48E-03
CA1	-0,282	5,98E-04	4,25E-03
GDF5	-0,282	2,91E-04	2,41E-03
HNRNPC	-0,282	3,10E-04	2,53E-03
BAG6	-0,281	3,92E-04	3,06E-03
TAT	-0,281	1,37E-03	8,14E-03
KIR3DL3	-0,280	1,37E-03	8,15E-03
OR51B5	-0,279	1,46E-03	8,54E-03
ZNF576	-0,279	1,18E-03	7,25E-03
KCNU1	-0,278	1,43E-04	1,38E-03
EGFLAM	-0,278	4,46E-04	3,39E-03
BEST2	-0,277	1,23E-03	7,46E-03
GALR3	-0,276	4,99E-04	3,70E-03
DRG2	-0,276	7,74E-04	5,21E-03
DCHS2	-0,276	1,00E-03	6,38E-03
ZSCAN1	-0,276	9,94E-04	6,34E-03
IL1R1	-0,276	1,11E-03	6,90E-03
CRISPLD2	-0,275	1,68E-03	9,52E-03
S100A7	-0,274	3,86E-04	3,02E-03
OR8B8	-0,274	2,67E-04	2,27E-03
COBL	-0,273	1,48E-03	8,62E-03
MYBPC3	-0,272	9,54E-05	1,02E-03
HNRNPA3P1	-0,272	1,06E-04	1,11E-03
ATN1	-0,271	1,21E-03	7,39E-03
WDR93	-0,271	7,66E-05	8,67E-04
SLC19A3	-0,271	1,41E-03	8,32E-03
CLVS2	-0,270	1,32E-03	7,91E-03
TEX44	-0,269	6,60E-04	4,58E-03
STX1B	-0,269	5,04E-04	3,72E-03
TEDC1	-0,269	1,48E-03	8,65E-03
PRR36	-0,268	1,75E-03	9,84E-03
KCNT1	-0,267	1,15E-03	7,06E-03
DCST1	-0,267	1,96E-04	1,77E-03
CHRM1	-0,266	8,67E-04	5,70E-03
KRTAP21-1	-0,266	3,09E-04	2,53E-03
SLC22A9	-0,265	1,87E-04	1,71E-03
SERPINA2	-0,264	1,33E-03	7,97E-03
SLC17A4	-0,264	1,73E-03	9,74E-03
LGSN	-0,264	1,25E-03	7,59E-03
FBLIM1	-0,263	1,82E-04	1,67E-03
TTY1	-0,263	1,31E-03	7,85E-03
CEACAM4	-0,263	7,79E-04	5,24E-03
HOXD1	-0,262	5,20E-04	3,81E-03

TABLEAU A.10 – Genes differentially expressed in LN FL B cells *versus* HD CC (Suite)

CFHR4	-0,262	1,36E-03	8,08E-03
CAVIN1	-0,262	1,14E-03	7,01E-03
GSTM5	-0,261	8,98E-04	5,86E-03
SLC6A4	-0,259	6,98E-04	4,80E-03
TBC1D7	-0,259	1,40E-03	8,28E-03
DEFB129	-0,259	1,12E-03	6,92E-03
BGLT3	-0,259	7,88E-04	5,29E-03
MIR670HG	-0,259	1,00E-04	1,06E-03
RGS4	-0,257	1,54E-03	8,92E-03
HMX2	-0,257	1,35E-03	8,05E-03
HOXC10	-0,255	7,14E-04	4,89E-03
SLC35A4	-0,254	1,55E-03	8,96E-03
SPATS1	-0,254	7,59E-04	5,12E-03
KIAA1210	-0,254	3,05E-04	2,50E-03
ZBTB7C	-0,253	1,51E-04	1,45E-03
FBXL21	-0,252	1,18E-04	1,20E-03
OR2S2	-0,252	8,72E-04	5,72E-03
P2RY2	-0,251	1,71E-03	9,65E-03
KRT17P5	-0,250	1,94E-04	1,76E-03
ZNF48	-0,250	1,73E-03	9,72E-03
BRINP2	-0,250	1,29E-03	7,75E-03
GPHB5	-0,249	4,31E-04	3,30E-03
GALNT17	-0,248	4,44E-04	3,38E-03
SPATA8	-0,247	4,88E-04	3,64E-03
ZNF876P	-0,245	1,27E-03	7,69E-03
ZSCAN10	-0,244	5,14E-04	3,77E-03
GFRA3	-0,242	7,58E-04	5,12E-03
CTSW	-0,233	1,71E-03	9,65E-03
OPN4	-0,233	8,61E-05	9,47E-04
STAP2	-0,231	1,39E-03	8,24E-03
VWF	-0,230	1,46E-03	8,55E-03
GRB10	-0,229	1,71E-03	9,65E-03
PXT1	-0,229	6,99E-04	4,80E-03
CRAT37	-0,229	1,13E-03	6,96E-03
KCNJ6	-0,227	1,59E-04	1,50E-03
DEFB119	-0,227	1,36E-03	8,06E-03
RUNX1T1	-0,221	1,04E-03	6,56E-03
ADAM6	-0,218	1,77E-03	9,91E-03
ADCY6	-0,217	8,03E-04	5,37E-03
NKD2	-0,208	1,71E-03	9,65E-03
ADAMTS15	-0,201	1,35E-03	8,03E-03
CA5A	-0,198	5,72E-04	4,11E-03
PTGER3	-0,198	5,22E-04	3,81E-03
DIRAS3	-0,196	1,53E-03	8,86E-03

TABLEAU A.6 – GSEA of the MSigDB Hallmark pathways on the t-score ranked comparison EVs-primed BM-MSC versus Untreated BM-MSC

	Hallmark Pathway	p.value	FDR	ES	NES	nMoreExtreme	size
1	INTERFERON_ALPHA_RESPONSE	0,000	0,002	0,45	1,92	1	86
2	TGF_BETA_SIGNALING	0,002	0,006	0,47	1,84	7	52
3	INTERFERON_GAMMA_RESPONSE	0,001	0,003	0,34	1,62	2	164
4	XENOBIOTIC_METABOLISM	0,007	0,019	0,32	1,47	35	134
5	IL6_JAK_STAT3_SIGNALING	0,056	0,108	0,34	1,36	270	60
6	REACTIVE_OXYGEN_SPECIES_PATHWAY	0,095	0,148	0,36	1,32	462	41
7	ANGIOGENESIS	0,119	0,180	0,39	1,31	585	27
8	KRAS_SIGNALING_UP	0,052	0,105	0,29	1,31	255	124
9	KRAS_SIGNALING_DN	0,077	0,125	0,32	1,30	374	69
10	PANCREAS_BETA_CELLS	0,151	0,216	0,45	1,30	743	16
11	APICAL_SURFACE	0,130	0,190	0,38	1,29	633	29
12	HYPOXIA	0,078	0,125	0,26	1,24	378	158
13	HEDGEHOG_SIGNALING	0,192	0,267	0,38	1,22	950	23
14	INFLAMMATORY_RESPONSE	0,378	0,484	0,23	1,03	1846	125
15	WNT_BETA_CATENIN_SIGNALING	0,444	0,541	0,29	1,00	2165	32
16	ADIPOGENESIS	0,535	0,608	0,20	0,97	2610	167
17	ALLOGRAFT_REJECTION	0,663	0,737	0,21	0,91	3272	105
18	DNA_REPAIR	1,000	1,000	-0,11	-0,49	5121	134
19	MYC_TARGETS_V2	0,974	1,000	-0,17	-0,66	4995	55
20	OXIDATIVE_PHOSPHORYLATION	0,997	1,000	-0,14	-0,68	5085	180
21	SPERMATOGENESIS	0,951	1,000	-0,18	-0,71	4922	61
22	BILE_ACID_METABOLISM	0,738	0,802	-0,21	-0,86	3804	72
23	NOTCH_SIGNALING	0,482	0,574	-0,29	-0,98	2463	29
24	GLYCOLYSIS	0,499	0,580	-0,21	-0,98	2552	158
25	UV_RESPONSE_UP	0,407	0,508	-0,23	-1,02	2084	127
26	TNFA_SIGNALING_VIA_NFKB	0,319	0,419	-0,22	-1,06	1634	178
27	FATTY_ACID_METABOLISM	0,286	0,387	-0,24	-1,08	1477	120
28	E2F_TARGETS	0,077	0,125	-0,26	-1,22	396	187
29	G2M_CHECKPOINT	0,065	0,118	-0,26	-1,24	332	186
30	P53_PATHWAY	0,043	0,089	-0,27	-1,29	217	171
31	PEROXISOME	0,066	0,118	-0,31	-1,32	340	79
32	COMPLEMENT	0,019	0,042	-0,31	-1,40	98	135
33	UV_RESPONSE_DN	0,008	0,019	-0,32	-1,48	41	136
34	ESTROGEN_RESPONSE_LATE	0,008	0,019	-0,32	-1,48	39	134
35	HEME_METABOLISM	0,004	0,012	-0,32	-1,50	20	148
36	IL2_STAT5_SIGNALING	0,005	0,015	-0,33	-1,51	26	142
37	ESTROGEN_RESPONSE_EARLY	0,002	0,006	-0,33	-1,54	9	148
38	COAGULATION	0,008	0,019	-0,37	-1,54	42	84
39	APOPTOSIS	0,002	0,007	-0,34	-1,57	10	141
40	CHOLESTEROL_HOMEOSTASIS	0,001	0,005	-0,43	-1,72	6	62
41	EPITHELIAL_MESENCHYMAL_TRANSITION	0,000	0,001	-0,36	-1,73	0	191
42	PI3K_AKT_MTOR_SIGNALING	0,000	0,001	-0,42	-1,77	0	87
43	MYC_TARGETS_V1	0,000	0,001	-0,38	-1,83	0	197
44	ANDROGEN_RESPONSE	0,000	0,001	-0,44	-1,85	0	85
45	MYOGENESIS	0,000	0,001	-0,41	-1,87	0	136
46	APICAL_JUNCTION	0,000	0,001	-0,44	-2,04	0	145
47	MITOTIC_SPINDLE	0,000	0,001	-0,45	-2,15	0	193
48	UNFOLDED_PROTEIN_RESPONSE	0,000	0,001	-0,50	-2,20	0	108
49	MTORC1_SIGNALING	0,000	0,001	-0,48	-2,29	0	185
50	PROTEIN_SECRETION	0,000	0,001	-0,55	-2,37	0	91

TABLEAU A.7 – GSEA of the MSigDB Hallmark pathways on the t-score ranked comparison TNF/LT-primed BM-MSC versus Untreated BM-MSC

	Hallmark Pathway	p.value	FDR	ES	NES	nMoreExtreme	size
1	INTERFERON_GAMMA_RESPONSE	0,000	0,001	0,79	3,16	0	164
2	INTERFERON_ALPHA_RESPONSE	0,000	0,001	0,86	3,12	0	86
3	TNFA_SIGNALING_VIA_NFKB	0,000	0,001	0,75	3,02	0	178
4	INFLAMMATORY_RESPONSE	0,000	0,001	0,70	2,71	0	125
5	ALLOGRAFT_REJECTION	0,000	0,001	0,63	2,38	0	105
6	COMPLEMENT	0,000	0,001	0,57	2,23	0	135
7	IL6_JAK_STAT3_SIGNALING	0,000	0,001	0,64	2,19	0	60
8	MYC_TARGETS_V2	0,000	0,001	0,60	2,04	0	55
9	UV_RESPONSE_UP	0,000	0,001	0,51	1,97	0	127
10	E2F_TARGETS	0,000	0,001	0,49	1,97	0	187
11	MYC_TARGETS_V1	0,000	0,001	0,46	1,88	0	197
12	KRAS_SIGNALING_UP	0,000	0,001	0,48	1,84	0	124
13	IL2_STAT5_SIGNALING	0,001	0,002	0,43	1,67	3	142
14	G2M_CHECKPOINT	0,000	0,001	0,41	1,67	0	186
15	MTORC1_SIGNALING	0,000	0,001	0,41	1,64	1	185
16	P53_PATHWAY	0,001	0,004	0,39	1,55	8	171
17	APOPTOSIS	0,004	0,011	0,39	1,54	28	141
18	PI3K_AKT_MTOR_SIGNALING	0,009	0,022	0,42	1,52	61	87
19	GLYCOLYSIS	0,006	0,016	0,38	1,49	45	158
20	KRAS_SIGNALING_DN	0,032	0,068	0,41	1,44	208	69
21	HYPOXIA	0,013	0,029	0,36	1,43	89	158
22	ANGIOGENESIS	0,058	0,108	0,49	1,43	340	27
23	DNA_REPAIR	0,030	0,065	0,35	1,37	209	134
24	XENOBIOTIC_METABOLISM	0,039	0,078	0,35	1,34	270	134
25	HEDGEHOG_SIGNALING	0,133	0,220	0,47	1,31	766	23
26	UNFOLDED_PROTEIN_RESPONSE	0,111	0,191	0,33	1,25	744	108
27	HEME_METABOLISM	0,096	0,172	0,32	1,24	682	148
28	ANDROGEN_RESPONSE	0,138	0,220	0,34	1,23	911	85
29	FATTY_ACID_METABOLISM	0,145	0,220	0,31	1,20	998	120
30	COAGULATION	0,188	0,257	0,33	1,18	1235	84
31	SPERMATOGENESIS	0,227	0,299	0,34	1,16	1442	61
32	ESTROGEN_RESPONSE_EARLY	0,190	0,257	0,29	1,16	1344	148
33	APICAL_JUNCTION	0,269	0,337	0,28	1,10	1900	145
34	OXIDATIVE_PHOSPHORYLATION	0,267	0,337	0,27	1,10	1942	180
35	NOTCH_SIGNALING	0,370	0,452	0,36	1,06	2182	29
36	BILE_ACID_METABOLISM	0,506	0,585	0,28	0,97	3263	72
37	REACTIVE_OXIGEN_SPECIES_PATHWAY	0,516	0,585	0,30	0,96	3192	41
38	PANCREAS_BETA_CELLS	0,527	0,585	0,37	0,95	2968	16
39	ESTROGEN_RESPONSE_LATE	0,595	0,647	0,24	0,94	4153	134
40	ADIPOGENESIS	0,821	0,838	0,21	0,84	5907	167
41	CHOLESTEROL_HOMEOSTASIS	0,764	0,796	0,24	0,83	4855	62
42	PEROXISOME	0,880	0,880	-0,20	-0,80	3044	79
43	WNT_BETA_CATENIN_SIGNALING	0,736	0,783	-0,26	-0,84	2963	32
44	MITOTIC_SPINDLE	0,437	0,520	-0,22	-1,00	1168	193
45	PROTEIN_SECRETION	0,152	0,223	-0,29	-1,19	510	91
46	TGF_BETA_SIGNALING	0,143	0,220	-0,33	-1,23	535	52
47	APICAL_SURFACE	0,179	0,256	-0,38	-1,23	734	29
48	UV_RESPONSE_DN	0,056	0,107	-0,29	-1,27	166	136
49	EPITHELIAL_MESENCHYMAL_TRANSITION	0,004	0,011	-0,32	-1,43	10	191
50	MYOGENESIS	0,000	0,001	-0,48	-2,05	0	136

B Liste des acronymes

- AAA ATPase** *ATPases associated with various cellular activities.* 16–18
- ALPL** Phosphatase Alcaline. 89
- AP** *Adaptor Protein.* 23
- APRIL** *A proliferation-inducing ligand* ou TNFSF13. 81
- AREG** Amphiréguline. 89
- ARRDC1** *Arrestin Domain Containing 1.* 14
- BAFF** *B-cell Activating Factor* ou TNFSF13B. 68–70, 81
- BCR** Récepteur des Cellules B ou *B Cell Receptor.* 52, 70, 71, 80, 82, 105, 107, 109
- bFGF** *Basic Fibroblast Growth Factor.* 94
- BM** moelle osseuse ou *Bone Marrow.* 55–59, 61–64, 68, 75, 87, 92, 105, 106, 108, 139–141, 143
- BM-MSCs** Cellule Stromale Mésoenchymateuse de Moelle Osseuse ou *Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell.* 77, 78, 80–83, 89–93, 108, 140–144
- BMP** *Bone morphogenetic protein.* 142
- BMP/LBPA** Bis(Monoacylglycero)Phosphate/LysoBisPhosphatidic Acid. 25, 33
- CAF** Fibroblastes Associés au Cancer ou *Cancer Associated Fibroblasts.* 41, 43, 48, 49, 78, 83, 91, 106–108
- CAR cells** *CXCL12-abundant reticular cell.* 59, 60
- CaSR** Récepteur Sensible au Calcium. 58
- CFSE** CarboxyFluorescein Succinimidyl Ester. 142
- CMH-I** Complexe Majeur d’Histocompatibilité de classe I. 68, 92, 109
- CMH-II** Complexe Majeur d’Histocompatibilité de classe II. 48, 68, 109
- CMV** CytoMégaloVirus. 86
- Col1A1** Collagène de type I α -1. 89
- CRC** Cellule Réticulaire exprimant le CXCL12 ou *CXCL12-expressing Reticular Cell.* 70, 107
- CSH** cellules souches hématopoïétiques. 57–62, 64, 74, 75
- CSM** cellule stromale mésoenchymateuse. 41, 45, 48, 49, 60, 62–64, 68, 83, 108, 139, 140

- CTSK** Cathépsin K. [89](#)
- DLBCL** Lymphome diffus à grandes cellules B *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. [53](#), [99–102](#)
- EBV** Virus d'Epstein-Barr. [86](#), [96](#), [100–102](#)
- EEA1** *Early Endosome Antigen 1*. [27](#)
- EGFR** Récepteur de l'EGF ou *EGF Receptor*. [42](#), [89](#)
- EIA** *Equine Infectious Anemia*. [22](#)
- EMMPRIN** *Extracellular Matrix Metalloproteinase INducer*. [83](#)
- ESCRT** *Endosomal Sorting Complex Required for Transport*. [15–18](#), [22](#), [24](#), [25](#), [31](#), [32](#)
- EV** vésicule extracellulaire. [1–3](#), [6](#), [7](#), [35](#), [37–45](#), [47–50](#), [52](#), [56](#), [72](#), [74](#), [76](#), [77](#), [82–86](#), [88–94](#), [98](#), [100](#), [101](#), [108](#), [111](#), [112](#), [139–144](#)
- FAP** Protéine d'Activation des Fibroblastes. [60](#), [91](#)
- FDC** Cellule Folliculaire Dendritique ou *Follicular Dendritic Cell*. [54](#), [55](#), [66](#), [69–71](#), [106](#), [107](#)
- FGF11** *Fibroblast Growth Factor 11*. [48](#)
- FRC** Cellule Réticulaire Fibroblastique ou *Fibroblastic Reticular Cell*. [55](#), [64–69](#), [106–108](#)
- FT** facteur tissulaire. [43](#), [44](#)
- Gal-3** Galectine-3. [78](#)
- GC** Centre Germinatif. [52–55](#), [66](#), [69–72](#), [104–108](#), [111](#), [142–144](#)
- G-CSF** *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*. [58](#), [98](#)
- GLUE** *GRAM-Like Uiquitin-binding in EAP45*. [17](#), [31](#)
- GLUT1** Transporteur de Glucose 1. [49](#)
- GM-CSF** *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*. [58](#), [98](#)
- HEV** veinule à endothélium épais ou *High Endothelial Venule*. [65](#), [66](#), [69](#)
- HGF** Facteur de Croissance Hépatocytaire ou *Hepatocyte Growth Factor*. [70](#), [88](#), [89](#), [91](#)
- HGFR** *Hepatocyte Growth Factor Receptor*. [89](#)
- HRS** Hodgkin et Reed-Sternberg. [55](#), [96–98](#)
- HSP72** protéine de choc thermique 70 kDa protéine 1. [47](#)
- HSPG** Protéoglycanes à Héparane Sulfate ou *Heparan Sulfate Proteoglycans*. [38](#), [83](#)
- HUVEC** *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*. [42](#), [90](#), [91](#), [94](#), [100](#)
- ICAM-1** *InterCellular Adhesion Molecule 1* (ou CD54). [67](#), [69](#), [71](#)
- IDO** Indoleamine-2,3-DiOxygénase. [68](#), [84](#)
- IF** Intra-Fémoral. [140](#)
- ILV** Vésicule intraluminale ou *intraluminal vesicle*. [7](#), [15–18](#), [22](#), [23](#), [25](#), [27](#), [30](#), [32](#), [33](#), [35](#), [40](#)

- INOs** Oxyde Nitric Synthase inductible ou *Induced Nitric Oxide Synthase*. 68
- ISS** *International Staging System*. 93
- IV** IntraVeineuse. 140
- LAL** leucémie lymphoblastique aiguë. 74–78
- LAMP1** *Lysosomal-Associated Membrane Protein 1*. 24
- LDH** Lactate Deshydrogénase. 102
- LIC** leukemia initiating cells. 75
- LLC** Leucémie Lymphoïde Chronique. 55, 80–86
- LPR1** *Low density lipoprotein Receptor-related Protein 1*. 22
- LT β R** Récepteur à la lymphotoxine β (*Lymphotoxin β Receptor*). 67, 69, 71
- MAL** *Myelin And Lymphocyte protein*. 49
- MBL** Lymphocytose B Monoclonale. 80, 85, 86
- MCL1** *Myeloid Leukemia Cell differentiation protein Mcl-1*. 91, 93
- MDSC** cellule myéloïde suppressive ou *Myeloide-Derived Suppressor Cell*. 47, 83, 84, 93, 107
- MedRC** Cellule fibroblastique Réticulaire Médullaire ou *Medullary fibroblastic Reticular Cell*. 69
- MET** Microscopie Electronique à Transmission. 75, 97
- MICA/B** Protéines de chaîne A et B du CMH de classe I. 101
- MIM** *MIT-Interacting Motif*. 17
- MIT** *Microtubule Interacting and Transport domain*. 17
- MM** Myélome Multiple. 49, 87–94
- MMP** Métallo-Protéine Matricielle ou *Matrix Metalloprotease*. 43, 89, 90
- MPR** *Mannose-6-Phosphate Recepteur*. 22
- MRC** Cellule Marginale Réticulaire ou *Marginal Reticular Cell*. 71, 107
- MRP1** *Multidrug Resistance-associated Protein 1*. 77
- MVB** *Multivesicular bodie* ou *Multivesicular endosome*. 7, 15–18, 23–25, 27, 28, 30, 32–36, 40, 75, 109
- NF κ B** Facteur Nucléaire Kappa B ou *Nuclear Factor Kappa B*. 81, 83, 94, 96, 97, 101, 108, 111
- NKG2D** *Natural Killer Group 2 member D*. 101
- NSE** *Neuron Specific Enolase*. 101
- NSG** *NOD Scid Gamma*. 76
- OCN** Ostéocalcine. 89
- OMS** Organisation Mondiale de la Santé. 96

- OSM** Oncostatine M. 62
- PA** Acide Phosphatidique ou *Phosphatidic Acid*. 12
- PAMP** motifs moléculaires associés aux agents pathogènes ou *Pathogen-Associated Molecular Patterns*. 47
- PC** phosphatidylcholine. 8, 12, 24, 25
- PDGF** *Platelet Derived Growth Factor*. 94
- PDGFR α** *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*. 67
- PD-L1** *Programmed Death-Ligand 1*. 48, 84
- PDPK1** Protéine Kinase-1 Dépendante du 3-Phosphoinositide. 43
- PDPN** Podoplanine (ou Gp38). 67, 69
- PE** phosphatidyléthanolamine. 8
- PFP** Plasma Pauvre en Plaquettes ou *Platelet-Free Plasma*. 8
- P-gp** P-glycoprotéine. 76, 77
- PIP3** Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate. 16–18, 32, 33
- PKC** Protéine Kinase C. 12, 81
- PKM2** Pyruvate Kinase M2. 49
- PLD** Phospholipase D. 12
- PPAR γ** *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*. 62
- PRD** *Prolin Rich Domain*. 18
- PS** phosphatidylsérine. 8, 9
- PTEN** *Phosphatase and TENSin homolog*. 48
- R-CHOP** Rituximab Cyclophosphamide Hydroxy-doxorubicine Oncovin Prednisone. 99, 102
- RFc** Récepteur au Fragment constant. 65
- RFXAP** protéine régulatrice associée au facteur X. 48
- RISC** *RNA-induced silencing complex*. 42
- RUNX2** *Runt-related transcription factor 2*. 89, 90
- S1PR1** Récepteur 1 de la Sphingosine-1-Phosphate. 81, 84
- SCF** *Stem Cell Factor* ou *Kit-ligand*. 59, 60, 63, 64
- SFRP4** *Secreted Frizzled-Related Protein 4*. 100
- SLAM** *Signaling lymphocytic activation molecule*. 59
- SM** sphingomyéline. 8, 10, 11, 24, 25
- SMA** α -smooth muscle actine. 63, 64, 67
- α -**SMA** α -smooth muscle actin. 91

- SMase** sphingomyélinase. 10, 25, 84, 94
- SNARE** *Soluble NSF-Attachment protein Receptor*. 25, 27, 28
- SOCS** suppresseur de la signalisation des cytokines ou (*Suppressor Of Cytokine Signaling protein*). 47
- Sp1** *Specificity protein 1*. 89
- TEM** *Tetraspanin-Enriched Microdomain*. 23
- TEP** Tomographie par Émission de Positons. 97
- TGF β** *Transforming Growth Factor β* . 45, 58, 70, 141–143
- TME** microenvironnement tumoral ou *Tumor MicroEnvironment*. 41, 42, 47
- TP53INP1** tumorale p53-protéine nucléaire inductible 1. 48
- TRAF4** *TNR Receptor-Associated Factor 4*. 49
- TRAP** Phosphatase Acide Tartrate-Résistante. 89
- TRC** *T-zone Reticular Cell*. 68
- Treg** lymphocyte T régulateur. 47, 48, 84, 107
- UBD** motif de liaison à l'ubiquitine ou *Ubiquitin Binding Domain*. 31, 32
- UEV** *Ubiquitin E2 variant*. 16, 31, 32
- ULBP** protéine de liaison UL-16. 101
- VCAM-1** *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (ou CD106). 67, 69, 71, 107, 140
- VEGF** Facteur de Croissance Endothélial ou *Vascular Endothelial Growth Factor*. 43, 69, 76, 82, 88, 90, 94, 98
- VLA-4** *Very Late Antigen-4*. 140
- VSC** *Versatile Stromal Cells*. 68
- VSL** *VPS4-SBP1-LIP5*. 17
- WWC2** *WW and C2 domain containing 2*. 91
- YAP1** *YES-associated protein 1*. 91
- ZO-1** *Zona Occludens 1*. 43

C Glossaire

ADAM La famille ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) comprend des protéines transmembranaires avec une activité de protéase exercée par un domaine catalytique métalloprotéase sur un large panel de substrats. [98](#)

AID La voie de signalisation Hedgehog est une voie de signalisation qui transmet des informations aux cellules embryonnaires nécessaires à la différenciation cellulaire appropriée. Différentes parties de l'embryon ont différentes concentrations de hedgehog. Chez l'adulte les atteintes de cette voie de signalisation, notamment la sur-activation, a été impliquée dans le développement de nombreux cancers. [70](#), [105](#)

Autophagie L'autophagie (du grec *auto* : «soi-même», et *phagos* «manger»), *syn.* autolyse ou autophagocytose, désigne une dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes. [18](#)

CXCL12 Le CXCL12, appelée également *stromal cell-derived factor 1* (SDF-1), est une chimiokine de type C-X-C dont le gène est présent sur le chromosome 10. Ces récepteurs sont le CXCR4 et le CXCR7. [58–64](#), [81](#), [91](#), [107](#), [141](#), [143](#)

Cytokinèse La cytokinèse est la division du cytoplasme dans les dernières phases de la méiose et de la mitose, pour former des cellules filles. [18](#)

Green Fluorescent Protein La protéine fluorescente verte (GFP) est une protéine ayant la propriété d'émettre une fluorescence de couleur verte lorsqu'elle est stimulée par une lumière de longueur d'onde 395 nm. Issue de la méduse *æquorea victoria*, cette protéine est intrinsèquement fluorescente sous l'action d'une enzyme, l'aequoréine, une luciférase qui agit en présence de calcium. [57](#), [59](#)

Hématie L'hématie ou érythrocyte (du grec *erythros* : rouge et *kutos* : cellule), ou plus communément globule rouge, fait partie des éléments figurés du sang. Chez les mammifères, c'est une cellule anucléée, tandis que chez les oiseaux c'est une cellule nucléée. Son cytoplasme est riche en hémoglobine, qui assure le transport du dioxygène (O₂), mais très pauvre en organites qui n'existent qu'à l'état de trace. [7](#)

Hh Enzyme de 24 kDa membre de la famille de APOBEC et codée par le gène AICDA chez l'homme. AID crée des mutations dans l'ADN par désamination des bases cytosine en uracile. En d'autres termes, cela change une paire de bases C : G en une incompatibilité U : G. La machinerie de répllication de l'ADN de la cellule reconnaît le U en tant que T,

ce qui permet de convertir C : G en une paire de bases T : A. Dans les lymphocytes B du GC, AID génère également d'autres types de mutations, telles que C : G en A : T par des mécanismes encore incomplètement élucidés. [107](#)

Index Pronostic International des lymphomes L'Index Pronostic International des lymphomes est un outil clinique développé par les oncologues pour aider à prédire le pronostic des patients atteints d'un lymphome agressif non hodgkinien. [102](#)

Liaison Isopeptidique Une liaison isopeptidique est une liaison peptidique qui se trouve dans la chaîne principale de la protéine. Ce lien se forme entre les fonctions *acide carboxylique* et *groupe aminé* d'une chaîne latérale. [30](#)

LT La lymphotoxine, anciennement connue sous le nom de $TNF\beta$, est une cytokine synthétisée par les lymphocytes T et B, aux effets presque exclusivement paracrines du aux faibles quantités produites. Cette cytokine joue un rôle majeur dans le développement des organes lymphoïdes. [81](#), [82](#), [107](#), [108](#)

Lymphome Folliculaire (FL) Hémopathie indolente caractérisée par une prolifération anormale de lymphocytes B. La maladie primitive est ganglionnaire mais peut disséminer à la moelle osseuse, la rate et le sang périphérique. [53](#), [55](#), [102–109](#), [111](#), [112](#), [139–144](#)

MGUS anomalie traduite par une quantité anormale dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale en excès sans signe clinique associé. Bien que bénin ceci peut être le prémisses d'un myélome multiple ou d'une macroglobulinémie de Waldenström débutant. [88](#), [89](#), [92](#), [93](#)

NGF Le Facteur de croissance des nerfs ou *Nerve growth factor* est un polypeptide de la famille des neurotrophines. Il est impliqué dans la croissance, la prolifération et la survie d'un certain nombre de neurones mais également d'autres cellules. [96](#)

Nurse Like Cell Cellules dérivées des monocytes sanguins et présentant un phénotype proche des macrophages de type M2. Ces cellules délivrent de nombreux signaux de survie aux clones de LLC. Le nom de *nurse-like* provient de la similarité que ces cellules partagent avec les *nurses cells* présentes dans le thymus et qui délivrent des signaux pro-survie aux précurseurs des lymphocytes T lors de leur différenciation. [81](#), [82](#)

Pathogenèse La pathogenèse, pathogénésie ou pathogénie (du grec ancien, *pathos* : maladie, et *genesis* : origine, création) désigne le ou les processus responsable(s) du déclenchement et du développement d'une maladie donnée. On l'utilise aussi pour désigner les événements ayant conduit à l'apparition d'une maladie et le déroulement de cette dernière. [76](#)

RANKL Le *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand* (RANKL), appelé également TRANCE, est un ligand qui intervient dans le métabolisme osseux en activant les ostéoblastes et ostéoclastes. [71](#)

Réticulocyte Le réticulocyte est la cellule précédant le stade d'érythrocyte dans l'érythropoïèse. Ce sont des globules rouges jeunes qui possèdent encore des ribosomes et des mitochondries, mais dépourvues de péroxysome. [7](#)

Rho-GTPases La famille Rho-GTPase est une famille de petites protéines G de signalisation (21 kDa) impliquées dans la régulation de la dynamique de l'actine intracellulaire. Elles sont présents dans tous les règnes eucaryotes. Ce sont des *commutateurs moléculaires* qui jouent un rôle dans le développement des organites, la dynamique du cytosquelette, le mouvement cellulaire et d'autres fonctions cellulaires communes. [12](#)

scRNAseq Le séquençage de cellule unique (ou *Single Cell RNA sequencing*) est un ensemble de techniques de biologie moléculaire qui permet l'analyse de l'information génétique (ADN, ARN, épigénome, *etc...*) à l'échelle d'une seule cellule, grâce à l'optimisation des technologies du séquençage nouvelle génération. [63](#)

Syndécan Protéoglycan possédant un unique domaine transmembranaire heparan-sulfate qui se lie à une grande variété de ligand comme la fibronectine ou les facteurs de croissance. [22](#)

Synténin Protéine adaptatrice intracellulaire liant la voie de signalisation du syndécan au cytosquelette. [22](#)

Tétraspaines Terme générique désignant des protéines comportant 4 hélices transmembranaires et des motifs CCG et PXSC extracellulaires. Le génome humain comprend 28 gènes pouvant coder des tétraspaines, dont 20 sont caractérisées sur les leucocytes : CD9, 37, 53, 63, 81, 82, 151, 231, Co029, NAG-2, NET-2, -5, -6, -7, SAS, TM4-B, Tspan-2, -3, -5, Tssc6). Elles interagissent avec d'autres protéines transmembranaires, dont les intégrines et les immunorécepteurs. Elles participent à la régulation des fonctions leucocytaires (lymphocytes B et T, monocytes, neutrophiles), motilité, activation et présentation de l'antigène. [33](#)

TFH Lymphocyte T helper ayant déjà croisé l'antigène et trouvés à la périphérie des follicules lymphoïdes. Ces lymphocytes sont chez l'Homme défini par le phénotype CD4⁺ CXCR5^{hi} ICOS^{hi} PD1^{hi} et l'expression de BCL6. [54](#), [69-71](#), [106](#), [108](#), [141](#), [142](#)

TNF Les Facteur de Nécrose Tumorale ou *Tumor Necrosis Factor* regroupe une importante famille de cytokines et récepteurs impliqués dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë. [69](#), [76](#), [96](#), [106](#), [108](#)

Zinc Finger Protein Les protéines portant des motifs à doigts de zinc ont été définies comme des *Zinc Finger Proteins*. L'unité de base d'un motif à doigt de zinc contient une structure secondaire en forme de doigt agissant comme un domaine de liaison ADN/ARN. Les ZFPs sont des facteurs de transcription importants et jouent un rôle primordial dans la régulation de la croissance, du développement, de l'activation, de l'apoptose cellulaire. [76](#)

Titre : Caractérisation du rôle des vésicules extracellulaires sur le micro-environnement du lymphome folliculaire

Mots clés : Lymphome Folliculaire, Vésicules Extracellulaires, Microenvironnement, Cellules Stromales, Niche tumorale

Résumé : Les vésicules extracellulaires (EVs) sont des vésicules membranaires de contenu et de nature diverse, provenant de multiples voies cellulaires. Ces EVs sont impliquées dans de nombreux processus contribuant à la cancérogenèse tels que la modification du métabolisme, l'échappement immunitaire, la formation de métastases et la reprogrammation du microenvironnement. Des études récentes ont en particulier démontré que les EVs contribuent à reprogrammer les cellules fibroblastiques du microenvironnement en cellules de soutien protumoral. Ceci a notamment été rapporté dans les hémopathies lymphoïdes se développant dans la moelle osseuse (BM), comme le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique. Le lymphome folliculaire (FL), qui est le lymphome à cellules B indolent le plus fréquent se développe comme une maladie disséminée infiltrant les ganglions lymphatiques (LN) et la BM. Cette hémopathie B dépend fortement d'un microenvironnement permissif proche de celui des centres germinatifs normaux des LN mais présentant des caractéristiques spécifiques de soutien du FL.

En ce sens, la niche médullaire du FL est caractérisée par une différenciation ectopique de cellules stromales lymphoïdes et un enrichissement local en cellules T CD4⁺, rappelant toutes deux l'organisation folliculaire ganglionnaire. Cependant, le déterminant déclenchant la formation de cette niche folliculaire permissive dans la BM n'a pas encore été identifié. Dans ce travail, nous démontrons que les cellules B de FL produisent des EVs qui sont internalisées par les cellules stromales mésenchymateuses médullaires (BM-MSc), ce qui les rend plus efficaces pour soutenir la survie des cellules B malignes. Par ailleurs, ce phénotype de soutien est différent de celui obtenu par la stimulation TNF/LT, inductrice de la différenciation en stroma lymphoïde, et comprend une induction forte de gènes précédemment impliqués dans la niche des cellules souches hématopoïétiques. Enfin, le traitement des BM-MSc par les EVs dérivées du FL contribue à la sélection de cellule B tumorales quiescentes imitant celles des cellules B de FL médullaires, et soutenant un rôle des EVs dans la dissémination du FL et la résistance au traitement.

Title: Characterisation of the role of extracellular vesicles on follicular lymphoma microenvironment

Keywords: Follicular Lymphoma, Extracellular Vesicles, Microenvironment, Stromal cells, Tumor Niche

Abstract: Extracellular vesicles (EVs) are membrane-derived vesicles originating from multiple cellular pathways and exhibiting diverse content and nature. EVs are endowed with protumoral activities such as metabolism modification, immune escape, metastasis, and microenvironment reprogramming. Recent studies have shown that EVs contribute to the polarisation of tumor-infiltrating fibroblasts into pro-tumor supportive cells. This has been reported in particular in lymphoid malignancies developing within bone marrow (BM), such as multiple myeloma and chronic lymphocytic leukaemia. Follicular lymphoma is the most common indolent B-cell lymphoma, developing as a disseminated disease infiltrating lymph nodes (LN) and bone marrow (BM). This B-cell malignancy is strongly dependent on a germinal center-like permissive microenvironment exhibiting FL-specific features and driving the FL-supportive niche.

Accordingly, the FL BM niche is characterized by an ectopic differentiation of lymphoid-like stromal cells and a local enrichment in CD4⁺ T cells, both reminiscent of LN follicular organization. However, the early driver mechanisms triggering the formation of this medullar FL permissive niche has not been yet identified. In the current work, we report that FL B cells produce EVs that could be internalized by BM mesenchymal stromal cells (BM-MSc), making them more efficient to support FL B-cell survival. Moreover, this supportive phenotype is different from that obtained under TNF/LT stimulation, the main driver of lymphoid stroma differentiation, and includes a strong upregulation of genes previously involved in the hematopoietic stem cell niche. Finally, BM-MSc priming by FL-derived EVs contribute to the selection of FL B cells with a quiescent phenotype mimicking those of BM FL B cells, supporting a role of EVs in FL dissemination and drug resistance.