



HAL
open science

Effet des interactions homéostatiques entre cellules dendritiques, lymphocytes effecteurs et régulateurs sur les réponses immunitaires anti-tumorales : étude du rôle de différentes cellules dendritiques in vivo chez la souris, et étude algorithmique des relations complexes entre transcriptome tumoral, populations immunitaires et survie in silico chez les patients

Paul Régnier

► **To cite this version:**

Paul Régnier. Effet des interactions homéostatiques entre cellules dendritiques, lymphocytes effecteurs et régulateurs sur les réponses immunitaires anti-tumorales : étude du rôle de différentes cellules dendritiques in vivo chez la souris, et étude algorithmique des relations complexes entre transcriptome tumoral, populations immunitaires et survie in silico chez les patients. Immunologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2018. Français. NNT : 2018USPCB133 . tel-03411100

HAL Id: tel-03411100

<https://theses.hal.science/tel-03411100>

Submitted on 2 Nov 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.



THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

École Doctorale 562 Bio Sorbonne Paris Cité (BioSPC)

Spécialité : Immunologie

~ ~ ~

Effet des interactions homéostatiques entre cellules dendritiques, lymphocytes effecteurs et régulateurs sur les réponses immunitaires anti-tumorales.

Étude du rôle de différentes cellules dendritiques *in vivo* chez la souris, et étude algorithmique des relations complexes entre transcriptome tumoral, populations immunitaires et survie *in silico* chez les patients.

~ ~ ~

Dirigée par le Docteur **Guillaume DARRASSE-JÈZE**

Et soutenue le lundi 26 novembre 2018 par

Monsieur Paul RÉGNIER

En présence du jury composé de :

Madame la **Professeure Nathalie CHAPUT**, en qualité de **rapportrice**

Monsieur le **Professeur Vassili SOUMELIS**, en qualité de **rapporteur**

Monsieur le **Professeur Pierre GUERMONPREZ**, en qualité d'**examinateur**

Monsieur le **Professeur David KLATZMANN**, en qualité d'**examinateur**

Madame la **Professeure Claude LECLERC**, en qualité d'**examinatrice**

Monsieur le **Professeur Éric TARTOUR**, en qualité d'**examinateur**

Monsieur le **Docteur Guillaume DARRASSE-JÈZE**, en qualité de **directeur de thèse**

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ DE LA THÈSE.....	6
THESIS SUMMARY	7
INTRODUCTION	8
I. Les cellules présentatrices d'antigènes : de l'initiation de la réponse immunitaire à sa régulation	10
A. Les différents types de cellules présentatrices d'antigènes	10
B. Leur ontogénie, leur homéostasie et le rôle de la molécule Flt3-L	12
1. <i>Ontogénie et homéostasie des cDCs.....</i>	<i>12</i>
2. <i>Le rôle essentiel de la cytokine Flt3-L dans ces processus.....</i>	<i>12</i>
a. Historique et description du gène et de la protéine	12
b. Rôle dans l'ontogénie et l'homéostasie des cellules dendritiques	13
c. Présence ou absence de rôle sur d'autres populations immunitaires matures	14
C. Les différents sous-types de cellules dendritiques	15
1. <i>Les cellules dendritiques résidentes et migratoires.....</i>	<i>15</i>
2. <i>Les cellules dendritiques plasmocytoides</i>	<i>17</i>
3. <i>Les autres sous-populations de cellules dendritiques.....</i>	<i>18</i>
D. La présentation de l'antigène : jonction entre reconnaissance antigénique et réponse immunitaire.....	20
1. <i>Le complexe majeur d'histocompatibilité</i>	<i>20</i>
2. <i>Les voies de présentation antigénique</i>	<i>21</i>
E. Rôle des cellules dendritiques dans l'initiation et la régulation des réponses immunitaires	23
1. <i>Leur rôle dans l'initiation des réponses immunitaires</i>	<i>23</i>
2. <i>Leur rôle dans la régulation, l'épuisement et l'induction de la tolérance des lymphocytes T</i>	<i>25</i>
II. Lymphocytes T, B et NK : les « partenaires » des cellules dendritiques.....	29
A. Les acteurs de l'immunité adaptative	29
1. <i>Les lymphocytes T.....</i>	<i>29</i>
a. Les lymphocytes T CD4 ⁺ effecteurs.....	30
b. Les lymphocytes T CD4 ⁺ régulateurs	32
c. Les lymphocytes T CD8 ⁺	34
2. <i>Les sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ entretiennent des relations étroites</i>	<i>35</i>
3. <i>Les lymphocytes B.....</i>	<i>38</i>
B. Quelques acteurs de l'immunité innée	40
1. <i>Les cellules lymphoïdes innées</i>	<i>40</i>
2. <i>Les lymphocytes NK.....</i>	<i>41</i>
III. La tolérance immunitaire face aux tumeurs, ce fléau : fruit de complexes relations entre les cellules de l'immunité.....	44
A. La théorie de la surveillance immunitaire, et ses limites	44
B. L'origine de l'immunogénicité des cellules tumorales : les antigènes associés aux tumeurs.....	46
C. La subversion du système immunitaire lors du développement tumoral	48
1. <i>Par pression de sélection du système immunitaire.....</i>	<i>48</i>
2. <i>Par perte totale ou partielle des molécules du CMH I.....</i>	<i>48</i>
3. <i>Par modification du microenvironnement tumoral.....</i>	<i>48</i>
D. Les cellules du système immunitaire face au cancer : de la reconnaissance des antigènes associés aux tumeurs à la tolérance immunitaire des cellules tumorales.....	50
1. <i>Les cellules dendritiques ne sont pas sur un pied d'égalité pour l'induction d'une immunité anti-tumorale efficace.....</i>	<i>50</i>
2. <i>Le rôle majeur des T_{regs} dans l'entretien du microenvironnement tumoral fortement immunosuppresseur.....</i>	<i>51</i>
E. Le développement de traitements immunothérapeutiques anti-cancer préventifs et curatifs : promesses et limites	52
1. <i>Les vaccins anti-cancer basés sur les antigènes associés aux tumeurs.....</i>	<i>52</i>
2. <i>Les immunothérapies anti-cancer basées sur l'utilisation de cellules dendritiques.....</i>	<i>54</i>
3. <i>Les immunothérapies anti-cancer basées sur la levée des points de contrôle immunologiques.....</i>	<i>55</i>

- F. Le transcriptome intra-tumoral, le nouvel *eldorado* pour étudier le microenvironnement tumoral et mieux comprendre la situation immunitaire des patients face au cancer.....57

RÉSULTATS 59

I. La cytokine Flt3-L joue un rôle paradoxal dans la réponse immunitaire anti-tumorale et révèle un contrôle homéostatique des lymphocytes NK et des T_{regs} par les cellules dendritiques 60

- A. Le rôle paradoxal de Flt3-L dans la réponse immunitaire anti-tumorale est intrinsèquement lié aux cellules dendritiques.....62
- B. L'absence de Flt3-L mène à une réduction du nombre de T_{regs} et à une réponse T_{effs} pendant le développement tumoral.....62
- C. L'excès de Flt3-L pendant le développement tumoral stimule le recrutement et l'activité anti-tumorale des lymphocytes NK.....63
- D. Les cDCs contrôlent l'homéostasie des NK *in vivo*.....64
- E. Effet synergique de la surexpression de Flt3-L et de la déplétion des T_{regs} sur la croissance tumorale et la survie des souris65
- F. Le paradoxe Flt3-L et le rôle des DCs dans la survie des patients atteints de cancer65

II. L'infiltration des tumeurs par les cellules du système immunitaire favorise la survie des patients dans certains cancers mais est hautement préjudiciable dans les sites immuno-privilegiés 123

- A. Développement d'outils algorithmiques pour la méta-analyse de données transcriptomiques et cliniques 126
- B. Les *pathways* immunitaires distinguent préférentiellement les patients survivant longtemps de ceux succombant rapidement.....127
- C. L'infiltration immunitaire des tumeurs a un effet bénéfique sur la survie des patients dans plusieurs cancers, mais un impact négatif dans les sites immuno-privilegiés.....128
- D. Identification d'une dysrégulation immunitaire dans les cancers d'organes immuno-privilegiés à partir de données transcriptomiques130

DISCUSSION ET PERSPECTIVES 209

I. La cytokine Flt3-L : ses origines, son rôle complexe dans les réponses immunitaires anti-tumorales et ses perspectives d'utilisation en immunothérapie 214

II. Les cellules dendritiques dans les réponses anti-tumorales : amies ou ennemies ?..... 219

III. L'axe homéostatique NK↔cellules dendritiques 224

IV. L'impact du système immunitaire sur la survie face aux cancers humains 227

V. L'approche bio-informatique dans l'étude des cancers, succès et limites 233

VI. Perspectives..... 240

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 244

REMERCIEMENTS 258

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 – L'ontogénie des cellules dendritiques chez la souris et chez l'Homme	12
Figure 2 – Le phénotype des cellules dendritiques conventionnelles/résidentes.....	15
Figure 3 – Le phénotype des cellules dendritiques plasmocytoïdes.....	17
Figure 4 – Les molécules CMH I et CMH II	20
Figure 5 – Les voies de présentation antigéniques classiques	22
Figure 6 – Le TCR.....	29
Figure 7 – Le complexe TCR/CD3	29
Figure 8 – Fonctionnement des co-récepteurs CD4 et CD8.....	30
Figure 9 – Différentes orientations pour les lymphocytes T activés	31
Figure 10 – Auto-entretien et développement préférentiel des orientations des lymphocytes T activés	36
Figure 11 – Les différents types de lymphocytes T CD4 ⁺ possèdent des caractéristiques et des besoins variés	38
Figure 12 – La théorie des « 3E » initiale	45
Figure 13 – La subversion du système immunitaire par les tumeurs.....	49
Figure 14 – Modèle de l'influence de FL sur les interactions homéostatiques entre DCs, T _{regs} , T _{effs} et NK.....	211

ABRÉVIATIONS

ACC : *adrenocortical carcinoma* pour carcinome adrénocortical

amT_{eff} : lymphocyte T effecteur CD4⁺ activé/mémoire

amT_{reg} : lymphocyte T régulateur CD4⁺ activé/mémoire

AML : *acute myeloid leukemia* pour leucémie aiguë myéloblastique

AUC : *area under the curve* pour aire sous la courbe

BLCA : *bladder urothelial carcinoma* pour carcinome urothélial

BRCA : *breast invasive carcinoma* pour carcinome mammaire invasif

cDC : *classical dendritic cell* pour cellule dendritique classique/conventionnelle

cDC1 : cellule dendritique classique de type 1 (CD8⁺)

cDC2 : cellule dendritique classique de type 2 (CD11b⁺)

CDP : *common dendritic cell progenitor* pour progéniteur commun des cellules dendritiques

CESC : *cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma* pour carcinome utérin à cellules squameuses et adénocarcinome du col utérin

CHOL : *cholangiocarcinoma* pour cholangiocarcinome

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

COAD : *colon adenocarcinoma* pour adénocarcinome du côlon

CS : *clinical score* pour score clinique

CTL : lymphocyte T cytotoxique

DC : *dendritic cell* pour cellule dendritique

DLBC : *lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma* pour lymphome diffus à grandes cellules B

DMD : gène codant la protéine *Duchenne Muscular Dystrophy (Dystrophin)*

DT : toxine diphtérique

DTR : récepteur de la toxine diphtérique

ESCA : *esophageal carcinoma* pour carcinome œsophagien

FL : ligand de Flt3 (Flt3-L)

FL^{-/-}_{B16} : souris C57Bl/6 Flt3-L^{-/-} injectées en *s.c.* avec 0,5 million de cellules de mélanome B16-F10

flop/s : *floating-point operations per second* pour opérations en virgule flottante par seconde

Flt3 : récepteur *Fms-like tyrosine kinase 3*

Fms : récepteur tyrosine kinase de type III liant le M-CSF (CSF-1)

GBM : *glioblastoma multiforme* pour glioblastome multiforme

HNSC : *head and neck squamous cell carcinoma* pour cancer des voies aérodigestives supérieures

HSC : *hematopoietic stem cell* pour cellule souche hématopoïétique

IFN : interféron

IL-x : interleukine x

IL-15RA : gène codant pour la chaîne α du récepteur à l'interleukine 15

infMo/ncMo : *inflammatory monocyte/nonclassical monocyte* pour monocyte inflammatoire/non-classique/non-conventionnel

KICH : *kidney chromophobe renal clear cell carcinoma* pour carcinome chromophobe à cellules claires du rein

KIRC : *kidney renal clear cell carcinoma* pour carcinome à cellules claires du rein

KIRP : *kidney renal papillary cell carcinoma* pour carcinome à cellules papillaires du rein

LC : cellule de Langerhans

LGG : *brain lower grade glioma* pour gliome cérébral de bas grade

LIHC : *liver hepatocellular carcinoma* pour carcinome hépatocellulaire

LN : *lymph node* pour ganglion lymphatique

LT- β : lymphotoxine β

LTS : *long-term survivor* pour survivant à long-terme

LUAD : *lung adenocarcinoma* pour adénocarcinome pulmonaire

LUSC : *lung squamous cell carcinoma* pour carcinome pulmonaire à cellules squameuses

M-CSF (CSF-1) : facteur de stimulation macrophage/monocyte

moDCs : *monocyte-derived dendritic cells* pour cellules dendritiques dérivées des monocytes

MESO : *mesothelioma* pour mésothéliome

NBL : *neuroblastoma* pour neuroblastome

NSG_{B16} : souris NSG (*NOD Scid Gamma*) injectée en *s.c.* avec 0,5 million de cellules de mélanome B16-F10

NSG_{B16-FL} : souris NSG (*NOD Scid Gamma*) injectée en *s.c.* avec 0,5 million de cellules de mélanome B16-F10 génétiquement modifiées pour exprimer constitutivement Flt3-L (B16-FL)

nT_{eff} : lymphocyte T effecteur CD4⁺ naïf

nT_{reg} : lymphocyte T régulateur CD4⁺ naïf

NK : *natural killer lymphocyte* pour lymphocyte tueur naturel

OV : *ovarian serous cystadenocarcinoma* pour cystadénocarcinome séreux ovarien

PAAD : *pancreatic adenocarcinoma* pour adénocarcinome pancréatique

PCPG : *pheochromocytoma and paraganglioma* pour phéochromocytome et paragangliome

pDC : *plasmacytoid dendritic cell* pour cellule dendritique plasmacytoïde

PRAD : *prostate adenocarcinoma* pour adénocarcinome de la prostate

PRR : *pattern recognition receptor* pour récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires

QS : *quantitative score* pour score quantitatif

READ : *rectum adenocarcinoma* pour adénocarcinome rectal

resMo/cMo : *resident monocyte/classical monocyte* pour monocyte résident/classique/conventionnel

rFL : Flt3-L recombinant

SARC : *sarcoma* pour sarcome

s.c. : *subcutaneously* pour sous-cutané

SI : système immunitaire

SKCM : *skin cutaneous melanoma* pour mélanome de la peau

STAD : *stomach adenocarcinoma* pour adénocarcinome de l'estomac

STS : *short-term survivor* pour survivant à court-terme

(t)dLN : *(tumor)-draining lymph node* pour ganglion lymphatique drainant la tumeur

TGCT : *testicular germ cell tumours* pour tumeurs germinales du testicule

T_h/T_H/T_{eff} : lymphocyte T helper/effecteur CD4⁺ FoxP3⁻

THCA : *thyroid carcinoma* pour carcinome de la thyroïde

THYM : *thymoma* pour thymome

TLR : *toll-like receptor* pour récepteur de type Toll

T_{reg} : lymphocyte T régulateur CD4⁺ FoxP3⁺

UCEC : *uterine corpus endometrial carcinoma* pour carcinome de l'endomètre utérin

UCS : *uterine carcinosarcoma* pour carcinosarcome utérin

UVM : *uveal melanoma* pour mélanome de la choroïde

WT (contexte souris) : *wild type* pour souris sauvage, non-modifiée génétiquement

WT (contexte humain) : *high-risk wilms tumor* pour tumeur de Wilms à haut risque

WT_{B16} : souris C57Bl/6 WT injectée en *s.c.* avec 0,5 million de cellules de mélanome B16-F10

WT_{B16-FL} : souris C57Bl/6 WT injectée en *s.c.* avec 0,5 million de cellules de mélanome B16-F10 génétiquement modifiées pour exprimer constitutivement FL (B16-FL)

WT^{+rFL}_{B16} : souris C57Bl/6 WT injectée en *s.c.* avec 0,5 million de cellules de mélanome B16-F10 et régulièrement injectées avec du FL recombinant

zDC/Zbtb46 : facteur de transcription *Zbtb46* (*zinc finger and BTB domain containing 46*)

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le cancer, l'une des principales causes de décès dans le monde, peut apparaître dans presque tout type de tissu, et est caractérisé par la prolifération anarchique de cellules et l'établissement d'une réponse immunitaire plus ou moins forte, mais souvent tolérogène, favorisant alors la croissance tumorale. Les cellules dendritiques (DCs), véritables sentinelles de l'organisme, semblent jouer un rôle dans l'établissement à la fois d'une réponse anti-tumorale efficace et d'une tolérance face au cancer. Malgré tout, le rôle des différents sous-types de DCs dans le développement tumoral reste mal connu. Au cours de cette thèse, nous avons étudié différents acteurs cellulaires dendritiques et lymphocytaires, leurs relations et leur implication dans la réponse ou la tolérance immunitaire aux tumeurs.

Durant la première partie de cette thèse, nous avons abordé l'effet de la modulation artificielle de l'homéostasie des DCs sur les autres cellules immunitaires ainsi que sur la réponse anti-tumorale *in vivo* chez la souris. Nous avons montré qu'il existait un rôle paradoxal de la cytokine Flt3-L (FL) – un facteur de croissance essentiel à la différenciation et à l'homéostasie des DCs dites conventionnelles (cDCs) et des DCs plasmocytoïdes (pDCs) – sur la croissance du mélanome B16. En effet, sa surexpression ou son absence mènent à un meilleur contrôle du développement tumoral, et une survie accrue des souris. L'absence de FL induit, en sus d'une disparition des cDCs et pDCs, une réduction drastique des lymphocytes T régulateurs (T_{reg}) protégeant la tumeur, ainsi qu'un renforcement général de la réponse immunitaire anti-tumorale adaptative *via* les lymphocytes T helpers. Sa surexpression induit une augmentation du nombre de cDCs et pDCs, et malgré une présence accrue de T_{reg} , un fort recrutement intra-tumoral de lymphocytes *natural killer* (NK) activés, un des acteurs majeurs de la réponse anti-tumorale innée. L'étude de souris déficientes en cDCs nous a également permis de démontrer l'existence d'un contrôle de l'homéostasie des NK par les DCs. Enfin, la combinaison d'un traitement par FL et un anticorps déplaçant les T_{reg} a un effet thérapeutique synergique chez la souris.

Ensuite, par l'analyse bio-informatique de transcriptomes provenant de 35 types de cancers différents, nous avons montré que le paradoxe du FL existe également chez l'Homme, du moins pour certains cancers, et que les signatures géniques spécifiques de sous-populations de DCs pouvaient être corrélées de manière paradoxale, bénéfique ou préjudiciable à la survie. En parallèle, nous avons évalué la présence de diverses cellules immunitaires dans l'infiltrat tumoral et leurs effets sur la survie des patients. Grâce à l'algorithme AMOCATI que nous avons développé en langage R, une analyse des signatures géniques spécifiques de populations cellulaires immunitaires ainsi que des gènes et fonctions biologiques (*pathways*) les plus fortement dysrégulés ou impliqués dans le contrôle de la survie à 5 ans fut réalisée pour 35 types de cancers. Nos résultats indiquent que les cellules immunitaires de l'infiltrat tumoral dans leur ensemble peuvent jouer, selon le cancer, un rôle bénéfique ou délétère. Cet infiltrat et les *pathways* immunitaires associés se sont révélés généralement de mauvais pronostic dans les cancers des organes dits immuno-privilegiés, mais en revanche bénéfiques dans les cancers du sein et de la peau. Pour chaque type de cancer, l'impact individuel sur la survie de différents types de cellules immunitaires et les corrélations entre les *pathways* impliqués et certaines de ces populations ont été déterminés. Nous avons pu observer une altération de ces corrélations dans certains cancers, suggérant une reprogrammation immuno-pathologique des lymphocytes infiltrants.

L'ensemble de ces résultats permet de mieux comprendre les relations complexes entre chaque cancer et son infiltrat cellulaire, et permettra à terme d'aider à développer des stratégies immuno-thérapeutiques plus adaptées à un environnement tumoral donné, en ciblant les populations immunitaires pouvant réellement impacter la survie des patients.

THESIS SUMMARY

The cancer, one of the main causes of death in the world, can appear in almost any type of tissue, and is characterized by an anarchic proliferation of cells and the establishment of a more or less strong but most of the time tolerogenic immune response, thus favouring the tumour growth. Dendritic cells (DCs) are the sentinels of the body that play a role in the establishment of both efficient anti-tumoral immune response and tolerance against cancer. Nevertheless, the role of the different DCs subtypes in the tumoral development is still poorly known. During this thesis, we studied different dendritic and lymphocytic cellular actors, their relationships and their involvement in the immune response or tolerance to tumours.

During the first part of this thesis, we studied the effect of the artificial modulation of DCs homeostasis on other immune cells and on anti-tumoral response *in vivo* in mice. We proved the existence of a paradoxical role of the Flt3-L (FL) cytokine – a growth factor essential to the differentiation and the homeostasis of classical/conventional dendritic cells (cDCs) and plasmacytoid dendritic cells (pDCs) – on the B16 melanoma growth. In fact, its overexpression or absence both lead to a better control of the tumoral development, accompanied by an increased survival of mice. FL deficiency induces, together with the loss of both cDCs and pDCs, a drastic reduction of regulatory T lymphocytes (T_{reg}) protecting the tumour, and also a global reinforcement of the anti-tumoral adaptive immune response *via* helper T lymphocytes. Its overexpression induces an increase of the numbers of cDCs and pDCs, and despite a raised presence of T_{reg} , also a strong intra-tumoral recruitment of activated natural killer (NK) cells, one of the major actors of the anti-tumoral innate response. The study of cDCs-deficient mice allowed us to demonstrate the existence of a DCs-mediated control of the NK cells homeostasis. Furthermore, the combination of both FL treatment and antibody-mediated T_{reg} depletion has a synergistic therapeutic effect in mice.

Then, using bioinformatic analysis of transcriptomes of 35 different cancer types, we showed that the FL paradox also exists in humans, at least for some cancers, and that gene signatures specific of DCs subsets can be correlated in a paradoxical, beneficial or detrimental manner to survival. In parallel, we evaluated the presence of several immune cells in the tumour infiltrate and their effects on patient survival. Thanks to the R language-written AMOCATI algorithm that we developed, we evaluated the presence of 18 immune cell subsets transcriptomic signatures as well as identified the most involved or significant genes and functional pathways in 35 primary tumour types. The analysis of the individual impact on survival of the immune infiltration of the tumour indicates that immune cells can play, according to the cancer, a beneficial or deleterious role. This immune infiltrate and the associated pathways were generally of bad prognosis in cancers of immune-privileged organs, but on the other hand were beneficial in skin and breast cancers. We observed decreased/altered correlations between cell signatures and immune-related pathways in some cancers, suggesting an immunopathological reprogramming of infiltrating lymphocytes in tumors with poor prognosis.

Altogether, our results allow to better understand the complex relationships between each cancer and the associated immune infiltrate and will hopefully lead to the development of immunotherapeutic strategies more adapted to a given tumour environment, by targeting the immune populations that could really impact the survival of patients.

INTRODUCTION

Le cancer est reconnu comme un véritable fléau depuis ces dernières décennies. Selon les chiffres de l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé), il a tué pratiquement 9 millions de personnes en 2015 (soit environ 1 décès sur 6), représentant la seconde cause de décès à l’échelle mondiale. Que les facteurs de risques soient connus ou non, que des dépistages soient possibles ou non, tous les patients font face au même problème d’ordre immunologique : l’apparition et le maintien d’une tolérance immunitaire face à la tumeur, favorisant alors sa propre croissance en empêchant le SI d’agir pour l’éliminer.

La présente introduction est composée de trois grandes parties, la première décrivant un maillon essentiel dans l’initiation des réponses immunitaires de manière générale, à savoir les DCs, ainsi que les mécanismes sous-jacents permettant le déclenchement de réponses immunitaires efficaces et spécifiques. La seconde s’axera sur les autres acteurs cellulaires majeurs impliqués dans les réponses immunitaires mais aussi dans leur arrêt, tandis que la dernière partie fera le point sur les relations entre tous ces acteurs dans le contexte du cancer, et notamment en détaillant la tolérance immunitaire mise en place lors du développement tumoral.

I. Les cellules présentatrices d'antigènes : de l'initiation de la réponse immunitaire à sa régulation

A. Les différents types de cellules présentatrices d'antigènes

Les cellules présentatrices d'antigènes « professionnelles » (CPAs) sont une famille de cellules spécialisées qui sont dotées de la capacité d'internaliser, d'apprêter et de présenter à leur surface des antigènes aux lymphocytes T pour l'initiation, l'amplification et la régulation des réponses immunitaires^{Banchereau, 1998 | Steinman, 2012}. Elles sont composées de plusieurs types cellulaires distincts, dont notamment les cellules dendritiques (DCs), ainsi que les lymphocytes B et certaines sous-populations de monocytes/macrophages. Tout au long de ce manuscrit, toute allusion aux CPAs fera généralement référence aux DCs, sauf mention contraire. Ces dernières représentent un pont essentiel entre l'immunité innée, disponible immédiatement mais non-spécifique du pathogène (donc potentiellement moins efficace et ciblée) et l'immunité adaptative, disponible tardivement (de l'ordre de 7 à 12 jours après infection) mais spécifique du pathogène et garante de la génération d'une mémoire immunitaire, rapidement mobilisable par la suite. Il existe, chez l'Homme comme chez la souris, de nombreux sous-types différents de DCs originant de divers précurseurs, autant en périphérie que directement de la moelle osseuse. On peut par exemple distinguer les DCs résidentes au sein des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, etc.), encore appelées DCs « conventionnelles » (cDCs), des DCs migratoires (mDCs) que l'on trouve dans les tissus (peau, muqueuses, etc.) puis qui migrent dans les ganglions (LNs) *via* le système lymphatique une fois qu'elles ont internalisé un antigène en périphérie qu'elles doivent présenter aux lymphocytes T, mais aussi des DCs plasmocytoïdes (pDCs), et d'autres sous-types plus « exotiques » comme les DCs dérivées des monocytes (moDCs), les DCs « inflammatoires » (Tip-DCs), les cellules de Langerhans (LCs), etc. Nous détaillerons chacune de ces sous-populations plus loin dans les sections concernées.

Les capacités et fonctionnalités des DCs diffèrent en fonction de leur état d'activation : immatures, elles présentent une très forte capacité d'internalisation, de dégradation et d'apprêtement des antigènes sur les molécules du CMH. À la suite de leur chargement en peptides antigéniques, et après leur stimulation par des signaux de danger, les DCs commencent à s'activer, augmentent leur expression de CD86 et CD40 à leur surface, et diminuent petit à petit leur capacité d'internalisation des protéines^{McEllan, 1999 | Platt, 2010}. Ce gain de molécules co-stimulatrices va leur permettre d'être bien plus efficaces pour stimuler les lymphocytes, mais également pour leur propre maturation. En effet, CD86 et CD40, présents à la surface des DCs, sont capables d'interagir avec respectivement CD28 et CD40L, présents sur les lymphocytes T. L'interaction de CD80/CD86 avec CD28 induit une activation des lymphocytes T plus forte et

plus efficace suite à la reconnaissance spécifique de leur antigène^{Sansom, 2000}. L'interaction CD40/CD40L renforce l'activation des DCs, optimisant leur efficacité pour l'activation d'autres lymphocytes. Ces interactions activatrices réciproques permettent également aux cellules concernées de développer la capacité de sécréter divers facteurs solubles, comme par exemple des cytokines ou des chimiokines, afin d'attirer et d'activer à distance d'autres cellules immunitaires. Il existe une multitude de molécules de co-stimulation activatrices ou inhibitrices, c'est pourquoi leurs interactions et leurs fonctions seront décrites plus en détail dans les sections concernées.

B. Leur ontogénie, leur homéostasie et le rôle de la molécule Flt3-L

1. Ontogénie et homéostasie des cDCs

L'ontogénie des cDCs commence dans la moelle osseuse^{Merad, 2013} à partir des précurseurs myéloïdes communs appelés CMP (pour *common myeloid progenitor*), se différenciant ensuite en GMP (pour *granulocyte-macrophage progenitor*) et après en MDP (pour *monocytes/macrophages and DCs progenitor*). À ce stade, les MDP peuvent engendrer soit des monocytes/macrophages, soit des DCs. Sous l'influence de la cytokine FL (sur laquelle nous reviendrons plus loin), ces MDP (exprimant le récepteur Flt3) se différencient en CDP (pour *common DCs progenitor*)^{Waskow, 2008}. Les CDP, toujours sous l'influence de FL, peuvent se différencier en pré-pDCs puis en pDCs (DCs plasmocytoïdes) ou bien continuer leur ontogénie pour donner des précurseurs plus spécialisés appelés pré-DCs qui engendreront finalement les cDCs (DCs conventionnelles) de type 1 et 2. Une représentation schématique de toutes ces étapes est présentée en **Figure 1**. Chez la souris, comme chez l'Homme, d'importantes similarités sont à noter en termes d'étapes de différenciation, malgré quelques variations notables, comme par exemple les phénotypes de ces populations et leur caractérisation plus ou moins précise chez l'Homme par rapport à la souris^{Puhr, 2015}.

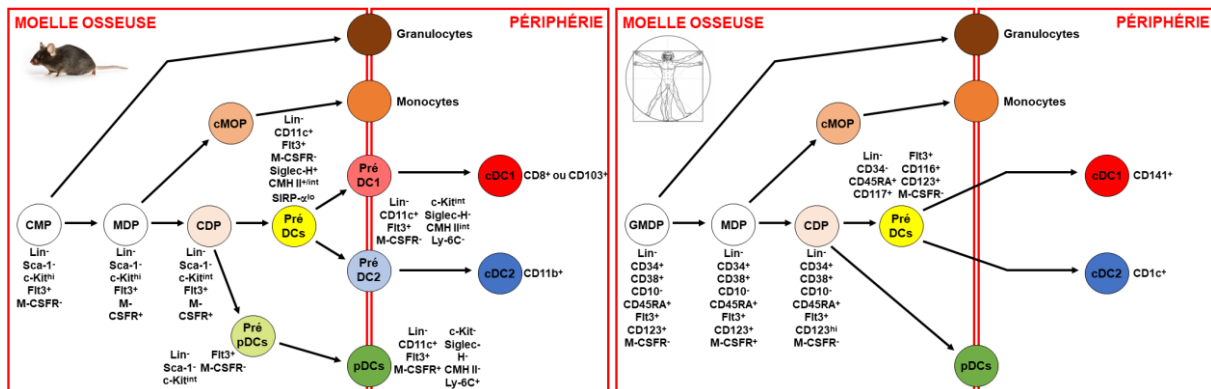


Figure 1 – L'ontogénie des cellules dendritiques chez la souris et chez l'Homme.

Les différentes étapes connues du développement et de l'ontogénie menant aux différents sous-types de DCs sont détaillées chez la souris (à gauche) et chez l'Homme (à droite). Figure adaptée de Puhr, 2015 (avec l'autorisation des auteurs).

Une fois que les cellules précurseur pluripotentes ont engendré la population de DCs finale vers laquelle elles étaient orientées, les DCs « terminales » sortent de la moelle osseuse totalement différenciées et migrent *via* la circulation sanguine pour gagner les tissus et les organes, ou bien *via* la circulation lymphatique pour gagner les ganglions et autres structures lymphoïdes secondaires. Chez la souris, comme chez l'Homme, on note une grande variété de DCs en fonction des organes^{Banchereau, 2000 | Merad, 2013 | Worbs, 2017}, dont le détail sera exposé plus loin.

2. Le rôle essentiel de la cytokine Flt3-L dans ces processus

a. Historique et description du gène et de la protéine

FLT3LG est un gène, présent chez la souris et chez l'homme, respectivement sur les chromosomes 7 et 19, codant pour une protéine appelée Fms-related tyrosine kinase 3 ligand (FL). Cette protéine, transmembranaire ou soluble^{Lyman, 1995}, fut originellement identifiée comme un facteur de croissance^{Matthews, 1991 | Rosnet, 1991} stimulant la différenciation et la division des cellules progénitrices hématopoïétiques, telles que les cellules LSK (Lin⁻ Sca-1⁺ c-Kit⁺) chez la souris^{Lyman, 1993 | Lyman, 1994}. FL est le ligand du récepteur tyrosine-kinase Flt3, également nommé CD135, Flk2 ou A000949, exprimé dans la moelle osseuse par différents types de cellules souches et progénitrices^{Rosnet, 1993 | Christensen, 2001 | D'Amico, 2003}, mais également par certains sous-types de DCs, et notamment les cDCs ainsi que les pDCs, que nous détaillerons plus loin.

La protéine FL est un homologue structurel des protéines CSF et CSF-1 (respectivement pour *Colony-Stimulating Factor* et *Colony-Stimulating Factor 1* en anglais). Au-delà de son effet sur l'hématopoïèse, cette cytokine est également beaucoup utilisée en culture cellulaire pour induire rapidement *in vitro* la génération de DCs dérivées de la moelle osseuse (BMDCs pour *Bone Marrow Derived DCs* en anglais).

b. Rôle dans l'ontogénie et l'homéostasie des cellules dendritiques

Les DCs classiques/conventionnelles, appelées cDCs, expriment fortement à leur surface le récepteur Flt3 et sont absolument dépendantes de FL pour leur ontogénie et leur maintien en périphérie. Une déficience en signalisation FL, qu'elle soit constitutive (modèle murin FL^{-/-}) ou induite (par traitement *via* des inhibiteurs de cette voie de signalisation comme le Sunitinib) affecte la fréquence de certaines cellules progénitrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse, mais induit peu d'effets en périphérie sur la majorité des lymphocytes matures et des cellules myéloïdes (à quelques exceptions près, nous y reviendrons plus tard). Dans la périphérie, chez la souris comme chez l'Homme, sa déficience résulte en l'absence quasi-totale des deux sous-populations de cDCs, des pDCs mais aussi de certaines autres populations myéloïdes^{McKenna, 2000}.

FL est une molécule cruciale pour la différenciation des cDCs dans la moelle osseuse^{D'Amico, 2003}, absolument nécessaire pour la différenciation des MDP en CDP^{Naik, 2007 | Onai, 2007 | Varol, 2007 | Lee, 2015} puis des CDP en pDCs et pré-cDCs^{Liu, 2009 | Breton, 2015}. Enfin, FL est indispensable à la différenciation des pré-cDCs en sous-types terminaux cDC1 et cDC2, que nous détaillerons plus loin.

Après avoir atteint les organes lymphoïdes secondaires, ces deux sous-populations de cDCs continuent de se diviser^{Liu, 2007} selon un mécanisme dépendant de FL^{Waskow, 2008}. Cette molécule est donc cruciale à la fois pour la différenciation précoce des DCs dans la moelle osseuse, mais aussi pour leur prolifération et leur homéostasie en périphérie.

c. Présence ou absence de rôle sur d'autres populations immunitaires matures

Malgré le fait que FL ne semble être impliquée que dans l'ontogénie dans la moelle osseuse et l'homéostasie des DCs et en périphérie, cette cytokine a également été suggérée pour contrôler au moins partiellement l'homéostasie des lymphocytes NK, qui jouent un rôle majeur dans l'élimination des cellules infectées par des pathogènes, ainsi que des cellules tumorales *in vivo*^{van den Broek, 1995 | Zamaï, 2007 | Jin, 2016}. Le nombre absolu des NK est réduit dans les souris FL^{-/-}, et augmente après traitement avec du FL recombinant (rFL). Cependant, FL n'agit pas directement sur les NK, car ceux-ci n'expriment pas le récepteur Flt3 et ne répondent pas à l'ajout de FL *in vitro*^{Yu, 1998}. De plus, il n'y a pas d'autre récepteur liant FL en l'absence de Flt3^{Durai, 2018}. Les NK sont donc affectés indirectement par FL, sans pour autant que cette cytokine soit primordiale pour leur développement et leur homéostasie en périphérie.

D'autres expériences utilisant des modèles de souris CD11c^{DTR}, dans lesquelles l'injection de toxine diphtérique (DT) supprime spécifiquement les cellules CD11c⁺ (en majorité des DCs, mais pas uniquement), ont suggéré que l'effet de FL sur l'homéostasie des NK est médié par les DCs^{Guimond, 2010}. Cependant, l'élucidation précise des événements de l'axe DCs↔NK est toujours incomplète, car CD11c est exprimé à la fois sur les DCs et les NK^{Laouar, 2005 | Schleicher, 2005}, ce qui rend l'utilisation du modèle CD11c^{DTR} pour l'élucidation de ces mécanismes sujette à caution. Nous y reviendrons dans la section Résultats. Pour toutes ces raisons, FL est une molécule prometteuse dans les thérapies anti-cancer ainsi que pour la vaccination anti-tumorale^{Curran, 2009}.

C. Les différents sous-types de cellules dendritiques

1. Les cellules dendritiques résidentes et migratoires

Chez la souris, dans les ganglions lymphatiques (LNs), on retrouve plusieurs grands types de DCs : les cDCs, également appelées DCs résidentes ou « conventionnelles », phénotypiquement définies comme Lin^- ($\text{CD19}^- \text{CD3}^- \text{NK1.1}^-$) CD11c^{hi} CMH II^+ Zbtb46^+ , et les mDCs (ou DCs migratoires), phénotypiquement définies comme Lin^- ($\text{CD19}^- \text{CD3}^- \text{NK1.1}^-$) CD11c^+ $\text{CMH II}^{\text{hi}}$ Zbtb46^- . La principale différence phénotypique entre les cDCs et les mDCs (au moins dans les LNs) est leur expression distincte de CD11c et CMH II (tous les deux marqueurs de surface), en particulier pour différencier les cDC2 des mDC2. Mais d'autres marqueurs permettent de distinguer les cDCs des mDCs, comme l'expression de CD8 par les cDC1 *versus* CD103 et CD207 pour les mDC1 chez la souris. Les cellules de Langerhans sont CD207 (Langerin) et EpCAM positives et n'ont pas d'équivalent parmi les cDCs résidentes. On retrouve également les DCs plasmocytoïdes (pDCs), qui seront décrites plus loin.

Les cDCs sont subdivisées en deux principales sous-populations chez la souris, les cDCs CD8^+ CD11b^{lo} XCR1^+ (cDC1), particulièrement efficaces pour *primer* les lymphocytes T cytotoxiques CD8^+ *in vivo*^{Dudziak, 2007} et leur présenter des antigènes exogènes *via* le CMH I (phénomène de présentation croisée, ou *cross-presentation*)^{Rock, 1990 | den Haan, 2000} et dont le développement dépend du facteur de transcription *Batf3*^{Hildner, 2008}, et les cDCs CD8^{lo} CD11b^+ (cDC2), plus efficaces *in vivo* pour *primer* les lymphocytes T CD4^+ auxiliaires (*helper*)^{Dudziak, 2007} et

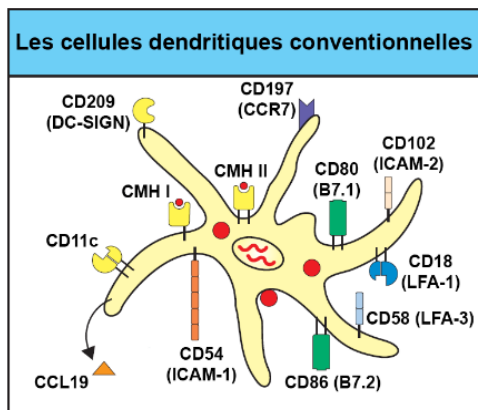


Figure 2 – Le phénotype des cellules dendritiques conventionnelles/résidentes.

Représentation simplifiée de l'expression de différents marqueurs phénotypiques et de récepteurs de co-stimulation à la surface des cDCs. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

dont le développement dépend du facteur de transcription *Irf4*^{Suzuki, 2004}. Les mDCs sont subdivisées en plusieurs sous-populations, qui varient de par leur phénotype selon les organes. Dans les organes qui nous intéressent particulièrement dans ce manuscrit de thèse, à savoir la peau et les ganglions qui la drainent, on peut considérer qu'il existe trois sous-populations distinctes : les mDCs dermales XCR1^+ CD103^+ CD207^+ EpCAM⁻ (mDC1), les mDCs dermales CD11b^+ XCR1^- CD103^- CD207^- EpCAM⁻ (mDC2) et les mDCs épidermales (les cellules de Langerhans ou LCs) CD207^+ EpCAM⁺. Les mDCs présentent un phénotype d'activation plus marqué que les cDCs, c'est-à-dire qu'elles expriment à

leur surface davantage de CMH II, de CD86 et de CD40, car elles proviennent directement des tissus et ont mûri avant d'arriver dans les ganglions drainants (dLNs). En revanche, dans la

rate, si l'on retrouve bien les mêmes cDCs que précédemment décrites, il n'y a pas de mDCs, car la rate est un organe spécialisé dans la filtration du sang. Or, les mDCs proviennent de tissus en contact avec l'environnement extérieur tels que la peau, les poumons ou les intestins, et ne recirculent donc pas préférentiellement *via* le sang, mais plutôt *via* les canaux lymphatiques pour arriver dans les LNs. Les cDC1 et les mDC1 d'une part, et les cDC2 et mDC2 de l'autre, proviennent de précurseurs semblables dans la moelle osseuse et peuvent parfois être regroupées sous les termes DC1 et DC2 pour simplifier. Il serait sous doute judicieux de les considérer toutes comme « conventionnelles » et d'utiliser « rDCs » (pour *resident DCs*) et mDCs pour mieux distinguer les populations qui résident dans les LNs de celles qui migrent à partir des tissus vers les LNs.

Chez l'Homme, on retrouve dans le sang et la peau les DC1 (définies comme CD141^{hi} XCR1⁺ CD1c^{lo}) ainsi que les DC2 (définies comme CD1c⁺ CD141^{lo} CD1a⁺) qui sont les équivalents humains des DC1 et DC2 retrouvées chez la souris. Les DCs humaines et murines possèdent des fonctionnalités très proches, comme nous le verrons plus bas. On retrouve également dans la peau des DCs dermales dérivées de monocytes (moDCs), de phénotype CD14⁺ CD207^{lo} CD1c^{lo} ainsi que des cellules de Langerhans épidermales CD207⁺ CD1a⁺.

De manière générale, les DCs conventionnelles sont abondantes au niveau des tissus qui sont en contact avec le monde extérieur, comme notamment les intestins, les poumons et la peau. Elles sont également présentes dans la plupart des organes, comme par exemple le cœur et les reins, malgré parfois quelques différences phénotypiques discrètes^{Merad, 2013}. En l'absence d'infection ou de dommages tissulaires, les DCs expriment faiblement à leur surface les molécules de co-stimulation, et ne sont pas optimalement préparées à stimuler des lymphocytes T naïfs. Tout comme les macrophages, les DCs immatures sont très performantes pour internaliser des antigènes par phagocytose en utilisant un certain nombre de marqueurs de surface impliqués dans cette fonction : CD206 (récepteur au mannose), DEC-205, Langherin (CD207) ou encore Dectin-1, qui sont également couramment utilisés pour caractériser phénotypiquement certaines sous-populations tissulaires de DCs. D'autres marqueurs et récepteurs divers sont exprimés par les cDCs, comme le présente la **Figure 2**. Ces dernières ont développé plusieurs mécanismes très efficaces pour internaliser le contenu extracellulaire, ce qui leur permet d'être opérationnelles sur à peu près n'importe quel type de pathogène : champignons, parasites, virus, bactéries et même tumeurs.

Enfin, les DCs conventionnelles expriment un facteur de transcription qui leur est spécifique : *Zbtb46* (ou *zDC*), comme de nombreuses études l'ont clairement démontré^{Meredith, 2012a |}

Meredith, 2012b | Satpathy, 2012. Ceci a permis la création de modèles murins génétiquement modifiés (souris αDC^{DTR}) permettant de dépléter spécifiquement les cDCs grâce à l'injection de DT chez ces animaux. C'est d'ailleurs ce modèle (dans un contexte de souris chimères de moelle osseuse) que nous utilisons par la suite dans la section Résultats. Nous utilisons également d'autres modèles murins génétiquement modifiés (sous la forme de chimères de moelle osseuse) permettant de dépléter spécifiquement une seule (ou plusieurs) sous-population(s) précise(s) de DCs : souris déficientes pour le facteur de transcription *Batf3* dans lesquelles les cDC1 et les mDCs CD103⁺ sont absentes^{Waithman, 2013 | Martínez-López, 2015} et la souris CD11c^{Cre}*xIrf4*^{-/-} dans laquelle ce sont les cDC2 qui sont absentes^{Suzuki, 2010 | Loschko, 2016}.

2. Les cellules dendritiques plasmocytoïdes

Les DCs plasmocytoïdes (pDCs), définies chez la souris comme Lin⁻ (CD3⁻ CD19⁻ NK1.1⁻) CD11c^{lo/+} CMH II^{lo} CD11b⁻ Ly-6C^{hi} sont un autre type de DCs habituellement retrouvées dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires^{Merad, 2013}. Ces cellules sont davantage orientées vers l'induction de réponses immunitaires précoces anti-virales, notamment grâce à leur forte expression intracellulaire des récepteurs de type Toll (TLR) 7 et 9, ce qui les rend particulièrement sensibles aux acides nucléiques (respectivement aux ARN simple brin (ssRNA) et aux séquences ADN CpG non-méthylées), et plus généralement au matériel génétique des virus pathogènes. Les pDCs se distinguent des cDCs dans le sens où elles ont la capacité de produire d'énormes quantités d'interférons (IFN) de type I (IFN- α , IFN- β et IFN- ω) possédant une action antivirale très efficace. De plus, la ligation de leur TLR7 et/ou TLR9 permet également d'induire leur sécrétion de diverses cytokines et chimiokines (notamment l'IL-6, l'IL-12 et le TNF- α) promouvant alors l'attraction et l'activation d'autres cellules du SI sur le lieu de l'infection.

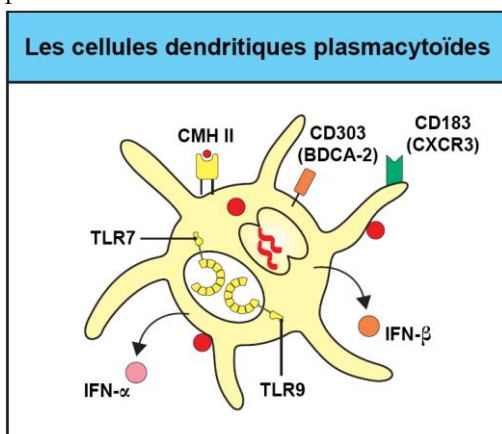


Figure 3 – Le phénotype des cellules dendritiques plasmocytoïdes.

Représentation simplifiée de l'expression de différents marqueurs phénotypiques et de récepteurs de co-stimulation à la surface des pDCs. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

Les pDCs, exprimant de manière plutôt faible à leur surface le CMH II et les molécules de co-stimulation CD86 et CD40 (classiquement retrouvées à la surface des autres sous-types de DCs), ne sont pas particulièrement connues pour leur capacité directe de stimulation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs *via* leur CMH II. De plus, leurs capacités de dégradation et d'apprêtement des antigènes sont bien moins efficaces comparées aux cDCs par exemple. Toutefois, elles expriment divers autres marqueurs et récepteurs, qu'ils soient de surface ou intracellulaires, comme le présente

la **Figure 3**. Les pDCs sont également retrouvées chez l'Homme, notamment dans la peau lors d'événements inflammatoires, et présentent un phénotype différent de celui des pDCs murines : BDCA-2⁺ BDCA-4⁺ CD123^{hi} CD11c⁻ CD11b⁻^{Mathan, 2013}. Par ailleurs, les pDCs humaines ne produisent pas d'IL-12, contrairement à leurs homologues murines.

Cependant, les pDCs peuvent améliorer indirectement la présentation antigénique des cDCs, et donc les réponses immunitaires, notamment face aux bactéries. En effet, des études ont montré chez la souris que les pDCs, activées *via* leurs TLR par divers signaux de danger, peuvent se mettre à exprimer fortement à leur surface CD40L^{Sia, 2017}. Grâce à cela, les pDCs peuvent interagir avec le CD40 présent en grande quantité sur les cDCs, ce qui permet d'activer ces dernières et de stimuler fortement la production d'IL-12. Cette interleukine est capable de favoriser l'orientation des lymphocytes T CD4⁺ en T_H1, comme nous le verrons plus loin. Cette sous-population de lymphocytes T effecteurs est connue pour sécréter de l'IFN- γ et pour être efficace dans l'élimination des pathogènes bactériens intracellulaires. Les pDCs sont pour toutes ces raisons également considérées comme des ponts essentiels entre immunité innée et adaptative, au même titre que les autres sous-types de DCs.

3. Les autres sous-populations de cellules dendritiques

D'autres sous-types de DCs existent, résidant dans d'autres tissus que les LNs ou la rate et possédant chacune des propriétés différentes. On peut notamment citer les cellules de Langerhans (LCs) qui sont principalement retrouvées dans la peau et certaines muqueuses (notamment buccale et vaginale). Ces cellules proviennent également de la moelle osseuse et migrent vers ces sites périphériques où elles s'insèrent entre les kératinocytes composant les couches de l'épiderme et des muqueuses. Elles s'y renouvellent localement (sans nouvel apport provenant de la moelle osseuse) à l'état basal^{Merad, 2002}. Les LCs constituent une des premières barrières contre les agressions pathogéniques extérieures car elles sont capables de détecter, d'internaliser et de présenter des antigènes tout en se déplaçant vers les organes lymphoïdes secondaires où elles pourront induire des réponses immunitaires spécifiques de l'antigène. Elles expriment à leur surface un certain nombre de récepteurs permettant la reconnaissance et l'induction de la phagocytose des pathogènes, comme par exemple CD207 (Langherin), CD206, DC-SIGN ou CD205. Toutefois, de récentes études suggèrent que ce sous-type de DCs n'est pas uniquement composé de véritables DCs originaires de la moelle osseuse, mais également de macrophages ayant acquis des capacités proches de celles des DCs^{Doebel, 2017}.

Il existe également les moDCs et les Tip-DCs, qui sont des DCs induites consécutivement à certains signaux d'inflammation ou de danger. Les moDCs (pour *monocyte-derived DCs* en anglais)

sont des DCs issues de la différenciation de monocytes matures en périphérie^{Qu, 2014}. Les monocytes sont des petites cellules nucléées errant dans la circulation sanguine et pouvant se différencier rapidement en macrophages lors de la présence d'un pathogène pour pouvoir le phagocyter et induire ou entretenir des réponses immunitaires. Suite à la présence de certains signaux notamment d'inflammation locale, les monocytes Ly-6C^{hi} PU.1^{hi} Zbtb46⁻ peuvent également acquérir le phénotype de DCs et devenir ainsi des moDCs^{Menezes, 2016}, cellules capables de stimuler des lymphocytes T et donc d'induire des réponses immunitaires spécifiques de l'antigène efficaces. Les Tip-DCs (pour *TNF and inducible nitric oxide synthase (iNOS)-producing DCs* en anglais), elles, sont des cellules de type monocytaires qui lors de certains processus inflammatoires comme une infection par *Listeria monocytogenes*^{Serbina, 2003} augmentent leur expression de CD11c et de CMH II et acquièrent la capacité de produire TNF et iNOS, molécules indispensables pour la lutte contre certains pathogènes de type bactérien^{Serbina, 2003 | Schmid, 2012}. Néanmoins, les études les plus récentes tendent à ne pas les considérer *bona fide* comme des « DCs », mais plutôt comme des macrophages inflammatoires dérivant de monocytes Ly-6C^{hi} PU.1^{hi} Zbtb46⁻^{Menezes, 2016}.

D. La présentation de l'antigène : jonction entre reconnaissance antigénique et réponse immunitaire

1. Le complexe majeur d'histocompatibilité

Le CMH, également désigné par les termes « antigènes HLA » chez l'Homme, est un système très performant de reconnaissance des molécules du Soi^{Wieczorek, 2017}. Il existe deux types de CMH : le CMH de classe I et de classe II (respectivement abrégés CMH I et CMH II par la suite), dont le rôle premier est de lier des peptides antigéniques (principalement de nature protéique) afin de les présenter vers le milieu extracellulaire à d'autres cellules du SI, dans le but de les activer et d'initier des réponses immunitaires efficaces et spécifiques de ce peptide antigénique. Les peptides antigéniques, également appelés simplement « antigènes » par souci de simplicité, sont des fragments d'un pathogène possédant un ou plusieurs épitopes qui lui sont propres et qui permettent l'induction d'une réponse immunitaire efficace et spécifique.

Le CMH I est composé d'une chaîne polypeptidique α comportant trois domaines protéiques (α_1 , α_2 et α_3) associée de manière non-covalente avec une plus petite chaîne invariante

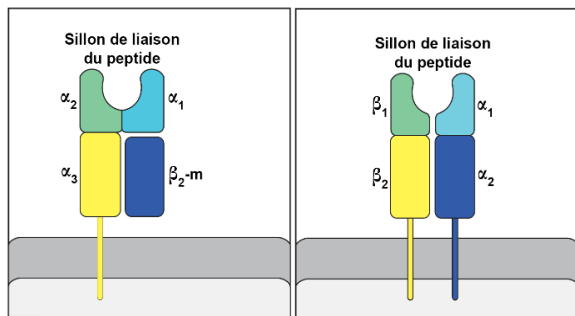


Figure 4 – Les molécules CMH I et CMH II.

Représentation schématique des structures protéiques des molécules CMH I (à gauche) et CMH II (à droite). Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

nommée β_2 -microglobuline (β_2 -m) ne comportant qu'un seul domaine protéique. Le CMH I est relié à la membrane plasmique de la cellule uniquement *via* la chaîne α (dans le prolongement du domaine α_3). Les domaines α_1 et α_2 , eux, sont hautement polymorphiques et forment le sillon de liaison du peptide antigénique et représentent donc la spécificité de liaison du CMH I aux différents peptides. Le CMH I lie des courts peptides de 8 à 10 acides aminés de long.

Le CMH II est composé de l'assemblage non-covalent de deux chaînes protéiques, α et β (différentes de celles du CMH I), qui traversent toutes deux la membrane plasmique de la cellule. Chaque chaîne est composée de deux domaines protéiques (α_1 et α_2 pour la chaîne α , β_1 et β_2 pour la chaîne β). La différence avec le CMH I réside dans le fait que ce sont les domaines α_1 et β_1 qui sont hautement polymorphiques, et qui constituent donc le sillon de liaison du peptide antigénique. De manière analogue au CMH I, ce sont ces domaines qui définissent la spécificité antigénique du CMH II. La longueur des peptides se liant au CMH II n'est pas restreinte, qui peuvent être plus longs que ceux liant le CMH I. La **Figure 4** présente les structures du CMH I et CMH II.

Chaque classe de CMH a une fonction bien définie et n'est pas exprimée à la surface de toutes les cellules de l'organisme. Alors que le CMH I est présent à la surface de toutes les cellules nucléées, le CMH II, lui, est présent de manière beaucoup plus restreinte, essentiellement sur les CPAs, c'est-à-dire les DCs, les lymphocytes B et certaines sous-populations de monocytes/macrophages. Une même cellule peut exprimer à sa surface plusieurs molécules de CMH I différentes et dans une combinaison propre à chaque individu (appelée « haplotype HLA »), permettant ainsi de créer un système très efficace pour la reconnaissance intercellulaire et la distinction entre le Soi et le non-Soi.

Ce système est véritablement la clef de voûte des réponses immunitaires, car l'initiation de l'activation de nombreux acteurs cellulaires dépend d'une manière directe ou indirecte du CMH. Les spécificités et fonctions de chaque classe du CMH seront détaillées plus bas dans les paragraphes concernés.

2. Les voies de présentation antigénique

On peut noter l'existence de deux voies de présentation antigénique dites classiques en fonction de l'origine des peptides^{Mantegazza, 2013}. Toutes les DCs sont capables de présenter leurs peptides antigéniques en utilisant ces deux voies classiques de présentation. Si le peptide est d'origine endogène (c'est-à-dire interne à la cellule), alors il va être apprêté et présenté *via* le CMH I. En revanche, s'il est d'origine exogène (c'est-à-dire extérieur à la cellule), alors il va être internalisé, apprêté et présenté *via* le CMH II. La présentation des peptides antigéniques par CMH I va permettre de stimuler spécifiquement les lymphocytes T CD8⁺, tandis que la présentation par CMH II va permettre de stimuler spécifiquement les lymphocytes T CD4⁺. Nous reviendrons sur ces interactions un peu plus loin. En pratique, ce sont les cDC2 qui interviennent préférentiellement dans l'activation des lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires lors de réponses immunitaires *in vivo*^{Dudziak, 2007}. La **Figure 5** synthétise les différentes voies de présentation antigéniques classiques évoquées ci-dessus.

Toutefois, il existe une voie de présentation de l'antigène non conventionnelle et pourtant essentielle pour certaines fonctions cellulaires et situations pathologiques : il s'agit de la voie de présentation croisée des antigènes exogènes sur le CMH I, aussi appelée « cross-présentation de l'antigène »^{Mantegazza, 2013}. Ce mode de présentation est spécifique de certaines sous-populations de DCs, et tout particulièrement des cDC1 et des mDC1, qui partagent cette fonctionnalité spéciale. La cross-présentation est aujourd'hui reconnue comme l'un des mécanismes essentiels permettant l'établissement de réponses immunitaires T CD8⁺ anti-pathogéniques et anti-tumorales efficaces et durables^{Bevan, 2006 | Dudziak, 2007}.

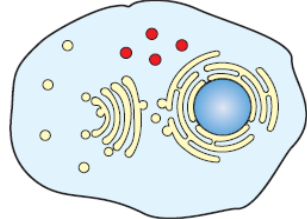
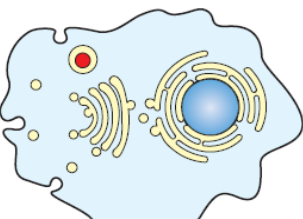
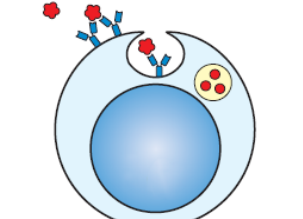
	Pathogènes cytosoliques	Pathogènes intravésiculaires	Pathogènes extracellulaires et toxines
	 Toutes cellules	 Macrophages	 Lymphocytes B
Dégradation dans	Cytosol	Vésicules endocytiques (pH faible)	Vésicules endocytiques (pH faible)
Les peptides se lient au	CMH I	CMH II	CMH II
Présentation aux	Lymphocytes T CD8⁺ effecteurs	Lymphocytes T CD4⁺ effecteurs	Lymphocytes T CD4⁺ effecteurs
Effet sur la cellule présentatrice	Mort cellulaire	Activation pour tuer les bactéries et parasites intravésiculaires	Activation des lymphocytes B : sécrétion d'immunoglobulines pour éliminer les bactéries et toxines extracellulaires

Figure 5 – Les voies de présentation antigéniques classiques.

Synthèse des différentes voies de présentation antigéniques classiques réalisées par les CPAs, chacune d'entre elle pouvant évidemment être réalisée par les DCs. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

La combinaison de toutes ces DCs et de leur spécificité d'action résulte en une stimulation potentiellement intense et diversifiée des acteurs lymphocytaires du SI. Il est toutefois possible de manipuler le nombre de DCs sans pour autant affecter leur état d'activation, notamment en utilisant la cytokine FL, essentielle pour le développement et l'homéostasie de certains sous-types de DCs, comme évoqué précédemment.

E. Rôle des cellules dendritiques dans l'initiation et la régulation des réponses immunitaires

Les DCs, au travers des molécules qu'elles expriment à leur surface (et notamment des récepteurs de co-stimulation activateurs ou inhibiteurs) ont un rôle essentiel dans l'induction mais également dans l'inhibition des réponses immunitaires spécifiques d'un antigène.

1. Leur rôle dans l'initiation des réponses immunitaires

La découverte première de CD28 comme signal de co-stimulation du TCR a montré l'existence d'un modèle requérant deux signaux pour l'activation d'un lymphocyte T (pour plus de détails, voir partie de l'introduction ci-après consacrée aux lymphocytes). En effet, le signal TCR et le signal de co-stimulation CD28 sont tous deux nécessaires pour une activation totale des lymphocytes T^{Bretscher, 1970 | June, 1987}. Dès lors, de plus en plus de récepteurs de co-signalisation n'ont cessés d'être découverts, pouvant soit induire des signaux positifs ou négatifs modulant la signalisation en aval du TCR^{Chen, 2013}.

Le répertoire de récepteurs de co-signalisation exprimé par les lymphocytes T est très divers et capable de se moduler en réponse à des changements du milieu extracellulaire. Un très grand nombre de récepteurs de co-signalisation ont été découverts sur quasiment tous les types cellulaires immunitaires connus, dont les CPAs.

Il existe une famille de molécules de co-signalisation dont l'implication dans l'activation et l'inhibition des réponses immunitaires ne fait plus débat : la grande famille B7. L'hypothèse classique des « deux signaux » mainte fois éprouvée énonce que les signaux TCR et CD28 sont tous deux nécessaires et indispensables à l'activation totale des lymphocytes T lors de leur *priming*. Or, CD28 doit interagir avec d'autres récepteurs, notamment exprimés par les CPAs et surtout par les DCs, pour pouvoir déclencher sa fonction de signal de co-stimulation positif. Les DCs immatures expriment de manière constitutive les récepteurs CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2), capables de lier avec une grande affinité CD28, à des niveaux faibles à leur surface, mais leur activation (notamment par des signaux de danger, de stress, la reconnaissance de dommages cellulaires ou encore l'internalisation et la présentation d'antigènes sur le CMH) permet une augmentation importante de l'expression de ces molécules à leur surface^{Hathcock, 1994 | Inaba, 1994}. Cette forte expression les rend matures et prêtes à stimuler de manière optimale les lymphocytes T. Quand un lymphocyte T, exprimant naturellement CD28, vient interagir avec une DC, les deux signaux TCR et CD28 requis sont alors présents et l'activation du lymphocyte T peut se faire totalement. Un nombre relativement restreint de récepteurs de co-signalisation exprimés à la surface des lymphocytes T naïfs possèdent la capacité d'induire des signaux pouvant agir en

synergie avec la signalisation basale [CMH + peptide antigénique]/[TCR + complexe CD3] afin d'initier le *priming* des lymphocytes T, ce qui suggère que cette phase est extrêmement régulée et que les CPAs sont les acteurs clés de leur activation. Toutefois, il semble que certains autres récepteurs puissent au moins partiellement compenser les effets de CD28 lors de son absence, comme par exemple CD2, CD27, HVEM, LIGHT, et ICOS^{Shahinian, 1993 | Linterman, 2009 | del Rio, 2010 | Denoed, 2011}, certains d'entre eux pouvant notamment interagir avec des récepteurs présents sur les DCs (comme par exemple ICOS-L, voir plus loin).

Une fois que le lymphocyte T a réalisé ses actions effectrices (prolifération, aide ou lyse cellulaire par exemple) et que le pathogène a été éradiqué (ou est en voie de l'être), d'autres signaux se mettent en place pour freiner les réponses immunitaires, devenues alors inutiles. Parmi ces signaux inhibiteurs, le récepteur de co-inhibition CTLA-4 se met à être exprimé à la surface des lymphocytes T activés. Ce récepteur présente la capacité de se fixer également aux récepteurs CD80 et CD86 présents sur les CPAs, de manière compétitive avec CD28. En parallèle, l'expression de ce dernier commence à décroître graduellement (notamment par des mécanismes d'endocytose) sur les lymphocytes T. Cette perte de signaux de co-stimulation activateurs, couplée au gain de signaux de co-stimulation inhibiteurs résulte en l'inhibition globale de l'activation du lymphocyte T lors de son interaction avec les DCs, et donc à l'arrêt de ses fonctions effectrices. De telles interactions sont monnaie courante entre les différentes cellules du SI, comme nous allons le voir plus loin.

De manière similaire, il existe un autre récepteur capable d'interagir avec CD28 et CTLA-4 chez l'Homme : ICOS-L (B7-H2)^{Yao, 2011}. ICOS-L est exprimé en règle générale dans les tissus périphériques chez l'Homme à la surface des CPAs et est le seul ligand connu du récepteur de co-signalisation activateur ICOS, essentiellement présent sur les lymphocytes T^{Yoshinaga, 1999 | Wang, 2000}. ICOS, CD28 et CTLA-4 peuvent entrer en compétition pour un même site de liaison sur ICOS-L^{Yao, 2011}. ICOS-L est capable d'induire la stimulation des lymphocytes T à la fois *via* la fixation à ICOS mais également à CD28, bien qu'ICOS-L soit capable de se lier à ICOS avec une affinité bien plus grande qu'avec CD28 ou CTLA-4^{Yao, 2011}. On constate alors que les lymphocytes T peuvent être orientés vers une stimulation activatrice ou inhibitrice en fonction des affinités existantes entre divers récepteurs de co-stimulation présents à l'interface CPAs/lymphocytes T. Malgré la découverte de ces équilibres entre signaux activateurs et inhibiteurs, les effets *in vivo* de telles interactions doivent encore être étudiés plus avant.

Au fur et à mesure des études, on compte de plus en plus d'interactions insoupçonnées entre récepteurs de co-signalisation pourtant déjà connus depuis longtemps. Par exemple, on sait

que le récepteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes T est capable d'interagir avec PD-L1 et PD-L2, ses deux ligands présents majoritairement sur les CPAs. Beaucoup d'études suggèrent fortement que PD-L1, CD28 et CTLA-4 partagent un site de liaison commun pour l'interaction avec CD80, rendant leur compétition d'autant plus forte^{Butte, 2007 | Lázár-Molnár, 2008 | Lin, 2008 | Park, 2010}. Cela montre que les relations entre récepteurs de co-signalisation (et donc entre les CPAs et les lymphocytes T) sont bien plus complexes qu'il n'y paraît, laissant entrevoir la notion de signaux multiples pouvant être intégrés par la cellule cible, qui ensuite « choisira » l'action à avoir en réponse à ces combinaisons de signaux extracellulaires et intracellulaires.

En ce qui concerne les lymphocytes T effecteurs, il apparaît que les récepteurs de co-stimulation CD27, OX40 et DR3 sont capables d'induire la prolifération et la survie des lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ effecteurs^{Croft, 2009}. Un certain nombre de récepteurs de co-signalisation, incluant CTLA-4, PD-1, LAG-3 et TIM3 se mettent à être exprimés à la surface des lymphocytes T pendant la phase effectrice et permettent *in fine* de réguler les réponses immunitaires, tantôt *via* les DCs, tantôt *via* les T_{regs}^{Keir, 2008 | Kane, 2010 | Walker, 2011}. L'école de pensée la plus courante est que la balance globale entre les signaux stimulateurs et inhibiteurs permette d'influer de manière très intense sur l'orientation et le devenir des réponses lymphocytaires T, et que nombre de ces signaux proviennent des DCs. Ce qui est intéressant, c'est que ce sont ces mêmes récepteurs qui, pour certains, sont également impliqués dans les processus menant à l'anergie et l'épuisement (*exhaustion* en anglais) des lymphocytes T (voir plus loin).

L'intégration de tous les signaux possibles en amont et en aval du TCR, et notamment ceux apportés par les récepteurs de co-stimulation présents sur les DCs, mais aussi sur les autres lymphocytes T, permet de diriger les réponses induites. Mais il reste encore certainement d'autres récepteurs à découvrir, dont il faudra trouver et comprendre chacune de leurs possibles interactions ainsi que leurs effets finaux sur les lymphocytes T et comment ils peuvent orienter, améliorer ou freiner une réponse immunitaire.

2. Leur rôle dans la régulation, l'épuisement et l'induction de la tolérance des lymphocytes T

Il est connu depuis longtemps que les récepteurs de co-signalisation, qu'ils soient activateurs ou inhibiteurs, sont essentiels pour le développement, le maintien et la fonction des T_{regs}^{Salomon, 2000 | Bour-Jordan, 2009}. Par exemple, la co-stimulation induite par CD28 est indispensable pour leur génération dans le thymus (nT_{regs}) et pour leur maintien en périphérie^{Salomon, 2000 | Bour-Jordan, 2009}. De plus, d'autres études suggèrent que ICOS, même s'il n'est pas directement impliqué dans leur génération, semble participer à un certain degré aux signaux induisant leur prolifération, leur

survie et leur homéostasie en périphérie^{Burmeister, 2008 | Ito, 2008 | Simpson, 2010}. Le fait que les DCs portent à leur surface des récepteurs tels que CD80/CD86 et ICOS-L leur permettent d'avoir la capacité d'entretenir l'homéostasie des T_{regs} en périphérie (en interagissant respectivement avec CTLA-4 et ICOS portés par les T_{regs}), menant alors à la prolifération de ces derniers et à une inhibition potentiellement intense des réponses immunitaires. Toutefois, CD80 et CD86, comme nous l'avons déjà évoqué (et comme nous le reverrons un peu plus loin), possèdent cette véritable dualité d'action : médiateurs de signaux activateurs lorsqu'ils interagissent avec CD28, ou bien de signaux inhibiteurs lorsqu'ils interagissent avec CTLA-4. Tout ceci crée une compétition intense pour la fixation des récepteurs CD80 et CD86, autant inter-lymphocytes (effecteurs *versus* régulateurs) qu'intra-lymphocytes (activation *versus* inhibition). La combinaison de ces effets permet l'orientation des réponses immunitaires, que ce soit lors de leur création ou bien de leur terminaison.

Certains autres récepteurs de co-signalisation permettent de moduler la fonction des T_{regs} . Par exemple, les signaux transduits par les récepteurs HVEM, GITR et CD30 permettent d'augmenter la capacité suppressive des T_{regs} , tandis que les signaux médiés par les récepteurs 4-1BB, OX40 et DR3 réduisent au contraire leurs capacités suppressives mais induisent leur prolifération/amplification^{Zeiser, 2007 | Nolte, 2009 | Wang, 2009 | del Rio, 2010 | Meylan, 2011 | Xiao, 2012}. Or, les DCs expriment les récepteurs pouvant interagir avec ces différentes molécules, comme notamment 4-1BBL, OX-40L (CD134) et TL1A^{Chen, 2013}. D'autres récepteurs semblent impliqués dans la modulation de la fonction des T_{regs} ainsi que dans leur induction : la ligation de PD-1 exprimé par les nT_{regs} , notamment à PD-L1 exprimé par les DCs et certains cellules épithéliales semble être impliquée dans l'inhibition des fonctions suppressives des T_{regs} , tandis que la ligation de PD-1 sur les lymphocytes T conventionnels (T_{conv}) est associée à l'inhibition de leur activation^{Okazaki, 2013} (terme qui semble plus approprié que la notion d'*exhaustion* longtemps prisée) , voire leur différenciation en pT_{regs} (ou T_{regs} induits)^{Franceschini, 2009 | Francisco, 2009 | Amarnath, 2010 | Amarnath, 2011}.

De même, CTLA-4, fortement exprimé à la surface des T_{regs} , est capable d'interagir avec CD80 et CD86, exprimés sur les CPAs, induisant l'augmentation de la synthèse de l'enzymeIDO, permettant l'acheminement de signaux inhibiteurs à ces dernières, conduisant à une perte de leurs fonctions de stimulation des lymphocytes T naïfs^{Munn, 2004}. Mais l'enzyme IDO peut également activer les T_{regs} dans leur microenvironnement local et participer à leur homéostasie^{Sharma, 2007}. Il existe énormément de paires d'interactions entre récepteurs de co-stimulation portés par les DCs et les lymphocytes T, ce qui fait de l'interface DCs/lymphocytes T un acteur majeur de l'initiation ou l'inhibition des réponses immunitaires.

Il existe une catégorie de lymphocytes T conventionnels (T_{conv}) dont le phénotype caractéristique se traduit par une perte quasi-totale de leur fonctionnalité, les rendant inaptes à générer des réponses immunitaires correctes. Cette transition vers une telle impotence est en partie médiée par certains récepteurs de co-signalisation, et donc par les DCs, comme nous allons le voir.

Les lymphocytes T chroniquement exposés aux mêmes antigènes, notamment dans le cadre d'infections virales chroniques ou encore dans les microenvironnements tumoraux, peuvent développer un phénotype altéré, marqué par une capacité de prolifération et une fonction effectrice drastiquement réduites, se traduisant par le gain de l'expression à leur surface d'une multitude de récepteurs de co-signalisation inhibiteurs^{Wherry, 2011}. Ces lymphocytes T, pouvant être aussi bien $CD4^+$ que $CD8^+$, sont alors qualifiés « d'épuisés » (*exhausted* en anglais), car ils présentent une capacité fortement réduite à répondre à divers *stimuli*^{Wherry, 2011 | Antoine, 2012 | Rangachari, 2012}. Parmi les récepteurs de co-signalisation inhibiteurs classiquement retrouvés sur les lymphocytes T épuisés, on retrouve notamment PD-1, TIM3, CTLA-4, BTLA, CD160, LAG3 et 2B4, et leur expression corrèle fortement avec leur haut degré de non-réponse face aux antigènes^{Wherry, 2011 | Fourcade, 2012}. Ces récepteurs sont partagés avec les T_{regs} , montrant leur grande efficacité dans l'inhibition des réponses immunitaires, et peuvent tous interagir avec divers récepteurs présents à la surface des CPAs^{Chen, 2013}. Malgré ce phénotype de profonde inhibition, il semble possible de pouvoir relancer les réponses de ces cellules, en bloquant certains de ces récepteurs inhibiteurs, parfois de manière combinée^{Goldberg, 2011 | Sakuishi, 2011 | Wherry, 2011}, ou bien en utilisant des signaux de récepteurs activateurs, pouvant potentiellement inverser ce phénotype.

Par rapport aux lymphocytes T épuisés pouvant conserver certaines bribes de fonctionnalité *in vivo*, voire pouvant être « réveillés » par divers signaux, il existe une autre catégorie de lymphocytes T dont les fonctionnalités sont définitivement bloquées : il s'agit des lymphocytes T anergiques (ou anergisés/tolérisés), qui se caractérisent par une perte totale et non-réversible de toute réponse à une stimulation antigénique quelconque, qu'elle soit spécifique ou non^{Schwartz, 1997 | Schwartz, 2003}. On sait que de tels lymphocytes peuvent apparaître lorsqu'ils sont stimulés *via* leur TCR de manière suboptimale par les DCs, c'est-à-dire en absence de récepteurs de co-signalisation activateurs^{Nossal, 1980} et/ou en présence de récepteurs de co-stimulation inhibiteurs. Malgré de remarquables similarités structurelles et fonctionnelles entre les lymphocytes T épuisés et anergiques, des différences substantielles existent^{Wherry, 2011} : tandis que ceux épuisés se développent progressivement suite à une exposition prolongée aux antigènes, les lymphocytes T anergiques se développent pendant l'exposition initiale à l'antigène (le

priming)^{Wherry, 2011}, et sont les acteurs majeurs de la tolérance immunitaire périphériques à certains antigènes.

Même si les mécanismes précis de la tolérance/anergie et de l'*exhaustion* ne sont pas entièrement compris, on peut souligner la formidable intégration de toutes ces molécules de co-stimulation activatrices et inhibitrices, pouvant agir ensemble pour moduler les réponses immunitaires en modifiant les signaux et les fonctionnalités des différentes cellules impliquées.

Après cette première partie d'introduction sur les DCs et leurs fonctions dans l'initiation et la régulation des réponses immunitaires, nous allons maintenant présenter les autres acteurs cellulaires et les mécanismes principalement impliqués dans celles-ci, mais également dans leur terminaison et leur régulation.

II. Lymphocytes T, B et NK : les « partenaires » des cellules dendritiques

A. Les acteurs de l'immunité adaptative

1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des leucocytes de petite taille que l'on trouve préférentiellement dans la lymphe. Ces cellules, définies phénotypiquement comme CD19⁻ CD3⁺ jouent un grand rôle dans les réponses immunitaires, qu'elles soient primaires ou secondaires. Chaque lymphocyte

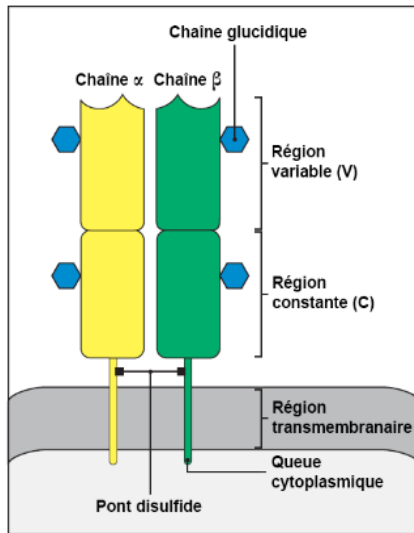


Figure 6 – Le TCR.

Représentation schématique de la structure protéique du TCR présent à la membrane des lymphocytes T. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

Chaque TCR est un hétérodimère de deux chaînes protéiques différentes, α et β . Chaque chaîne est elle-même composée de deux domaines (C pour constant, et V pour variable), et les deux chaînes sont reliées entre elles par un pont disulfure. La **Figure 6** expose une représentation schématique de l'organisation protéique du TCR. Les TCR hétérodimériques α/β représentent la majorité de ceux impliqués dans la reconnaissance antigénique par la plupart des lymphocytes T.

Toutefois, la présence seule du complexe TCR α/β n'est pas suffisante pour la reconnaissance de l'antigène. Parmi les co-récepteurs les plus importants pour l'interaction avec le TCR, on peut nommer le complexe CD3, qui est indispensable pour transduire le signal permettant l'activation des lymphocytes T CD4⁺

T porte à sa surface un récepteur spécial, nommé TCR, qui a la particularité de ne pouvoir reconnaître spécifiquement qu'un seul peptide antigénique. Ainsi, c'est l'ensemble de tous les TCR portés par tous les lymphocytes T naïfs d'un organisme qui compose le répertoire de reconnaissance antigénique d'un individu, de l'ordre de 10^7 à 10^8 spécificités différentes. Lorsque qu'un peptide antigénique est reconnu par le bon lymphocyte T possédant le TCR adéquat spécifique de cet épitope, de complexes cascades intracellulaires de signalisation se mettent en place, menant *in fine* à l'activation de la cellule et à un changement de son programme d'expression génique, lui permettant d'acquérir de nouvelles fonctions, que nous détaillerons plus bas.

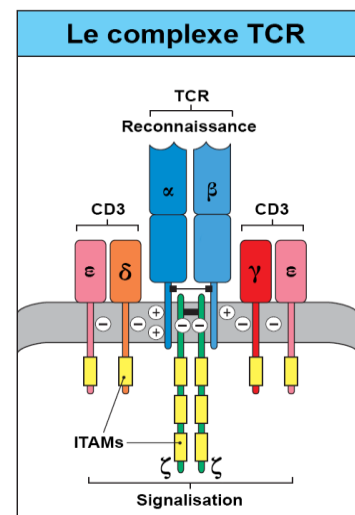


Figure 7 – Le complexe TCR/CD3.

Représentation schématique du complexe protéique composé du TCR et des différentes chaînes CD3. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

et T CD8⁺ naïfs. Ce complexe est composé de plusieurs protéines interagissant ensemble, comme le schématise la **Figure 7**.

Les molécules CD4 et CD8, outre la distinction qu'elles offrent en termes de phénotype entre les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes T CD8⁺, respectivement, ont une fonction essentielle : elles rentrent directement en contact avec le CMH et sont indispensables pour initier une réponse lymphocytaire efficace suite à la liaison antigénique. Pour cette raison, elles sont appelées co-récepteurs : leur liaison est indispensable à l'efficacité de la réponse du lymphocyte T en aval.

CD4 est capable d'interagir d'une part avec le TCR, mais également spécifiquement avec les domaines α_2 et β_2 du CMH II, et exclusivement du CMH II. CD8 est aussi capable d'interagir

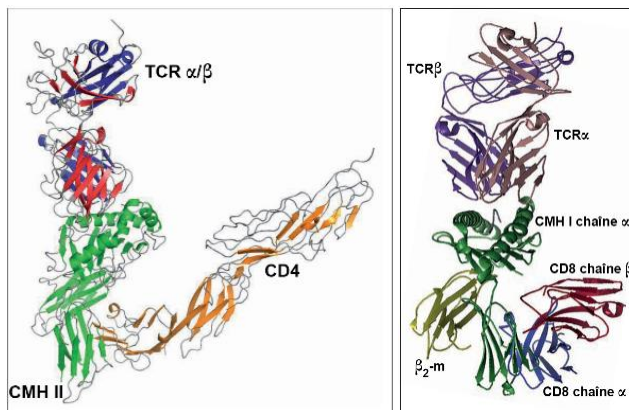


Figure 8 – Fonctionnement des co-récepteurs CD4 et CD8.

Représentation de la structure 3D des interactions protéiques entre le TCR, CMH II et CD4 (à gauche) et le TCR, CMH I et CD8 (à droite). Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

avec le TCR, mais également spécifiquement avec les domaines α_2 et α_3 du CMH I, et exclusivement du CMH I. La **Figure 8** représente les structures 3D mises en jeu lors des interactions du TCR avec les molécules CMH et les co-récepteurs CD4 ou CD8.

Il existe d'autres molécules dites de co-stimulation ou de co-inhibition qui diffèrent en fonction des populations cellulaires et qui peuvent orienter la réponse immunitaire dans diverses directions.

a. Les lymphocytes T CD4⁺ effecteurs

Les lymphocytes T CD4⁺ effecteurs, autrement nommés lymphocytes T auxiliaires ou helper (T_H), définis phénotypiquement comme CD3⁺ CD4⁺, jouent le rôle d'intermédiaires dans l'activation globale du SI. Lorsqu'ils reconnaissent spécifiquement *via* leur TCR un complexe CMH II/peptide donné, ils s'activent (on parle d'activation primaire, ou *priming*), prolifèrent (selon un phénomène nommé « expansion clonale »), et peuvent à leur tour stimuler d'autres cellules du SI, soit *via* un contact cellulaire direct, soit *via* la sécrétion de cytokines ou chimiokines agissant à distance. Une fois activés, ces clones de lymphocytes T CD4⁺ spécifiques de l'antigène sont donc capables d'agir de façon non-spécifique. Il est essentiel de noter que les lymphocytes T CD4⁺ reconnaissent spécifiquement un peptide *via* leur TCR uniquement s'il est présenté par un complexe CMH II. Comme évoqué précédemment, ce trio d'interactions TCR↔CMH

II/peptide est nécessaire et indispensable pour transmettre tous les signaux permettant leur activation totale.

Les lymphocytes T CD4⁺ peuvent, selon le type de pathogène et la composition de l'environnement cytokinique/chimiokinique, se différencier en différents types de cellules effectrices, détaillés ci-après^{Kaiko, 2008 | Ivanova, 2015}. Ces différentes sous-populations coopèrent entre elles et avec les autres cellules du SI pour lutter efficacement contre le pathogène à éliminer, qu'il soit viral, bactérien, parasitaire ou bien tumoral. L'orientation de la différenciation d'un lymphocyte T naïf est principalement déterminée pendant son *priming* grâce à la combinaison des divers signaux provenant du microenvironnement local : cytokines, signal de liaison du TCR et signaux additionnels provenant de molécules de co-stimulation/co-inhibition exprimées par les DCs, voire d'autres cellules immunitaires.

Les lymphocytes T helper de type 1 (T_{H1}) se distinguent surtout par leur production d'IFN- γ une fois activés. Ils aident à l'éradication des infections par des pathogènes (notamment certains virus, protozoaires et bactéries intracellulaires) capables de survivre au sein de diverses cellules, comme les macrophages par exemple. L'IFN- γ sécrété contribue à augmenter l'activité

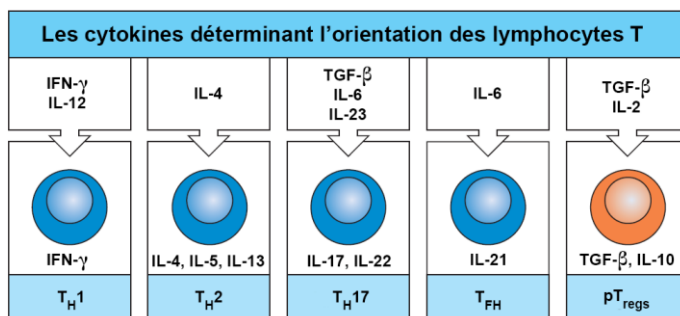


Figure 9 – Différentes orientations pour les lymphocytes T activés.

Schéma synthétique résumant les principales orientations possibles pour un lymphocyte T en cours d'activation par une CPA, ainsi que leurs spécificités. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

microbicide des macrophages, qui aideront à éliminer le pathogène. Ce sont les cytokines IFN- γ et IL-12 qui sont responsables de l'induction du développement T_{H1} lors du *priming* des lymphocytes T CD4⁺ naïfs, permettant le changement de leur programme d'expression génique pour stabiliser petit à petit leur phénotype T_{H1}^{Kaiko, 2008 |}

Zhu, 2010 | Ivanova, 2015

Les lymphocytes T helper de type 2 (T_{H2}) se distinguent, eux, par leur production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13. Ils aident au contrôle des infections par des parasites extracellulaires (notamment les helminthes), en stimulant les réponses médiées par les lymphocytes B (*via* les immunoglobulines de type E), les éosinophiles et les mastocytes. Les T_{H2} sont notamment impliqués dans les réactions immunitaires face aux allergènes. Le développement T_{H2} nécessite de l'IL-4 lors du *priming* lymphocytaire, cytokine majoritairement produite par les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes lors de leur activation par certains types de pathogènes^{Kaiko, 2008 | Zhu,}

2010 | Ivanova, 2015

Les lymphocytes T helper 17 (T_H17) se distinguent par leur production d'IL-17A, d'IL-17F mais aussi d'IL-22. Ces lymphocytes sont surtout induits lors des réponses immunitaires aux bactéries extracellulaires et aux champignons, et aident à amplifier les réponses des neutrophiles participant à l'élimination de tels pathogènes. L'IL-17 et l'IL-22, sont des interleukines très importantes pour l'immunité des muqueuses, notamment respiratoire, du tractus urogénital et de la peau, car elles participent à la production de peptides antimicrobiens permettant de résister à l'invasion pathogénique^{Kaiko, 2008 | Zhu, 2010 | Ivanova, 2015}. L'induction des T_H17 est accrue lorsque les cytokines IL-6 et TGF-β sont présentes à forte concentration lors du *priming* des lymphocytes T CD4⁺. Ces cellules, une fois différenciées, se mettent à exprimer le récepteur à l'IL-23, indispensable au développement et à l'homéostasie de ces cellules^{Kaiko, 2008 | Zhu, 2010 | Ivanova, 2015}. La **Figure 9** synthétise les principales orientations lymphocytaires possibles suite à leur activation.

b. Les lymphocytes T CD4⁺ régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs ou T_{regs}, phénotypiquement définis comme CD3⁺ CD4⁺ FoxP3⁺ CD25^{hi} CD62L^{hi} CTLA-4^{hi}, sont une sous-classe particulière de lymphocytes T CD4⁺, dont le rôle majeur est d'inhiber les réactions immunitaires en empêchant l'activation, la division et la fonction des autres acteurs cellulaires, et notamment des autres lymphocytes et des DCs^{Wing, 2010}. Les T_{regs} représentent physiologiquement environ 5 à 10% des lymphocytes T CD4⁺, en fonction des tissus et des organismes. Leur action immunosuppressive est indispensable pour que puisse exister une tolérance du SI face aux antigènes du Soi ou jugés non-dangereux, mais également pour la terminaison des réactions immunitaires classiques après élimination du pathogène. Ces cellules sont véritablement essentielles au fonctionnement normal du SI, car leur absence mène à de graves défauts immunologiques et au développement de troubles auto-immuns potentiellement mortels. On distingue deux catégories de T_{regs}, aux phénotypes et aux fonctionnalités très similaires^{Povoleri, 2013 | Shevach, 2014} :

- ✓ Les T_{regs} naturels ou thymiques (nT_{regs} ou tT_{regs} respectivement, abrégés nT_{regs} par la suite), dont le développement se fait dans le thymus à partir de lymphocytes T autoréactifs exprimant un TCR α/β conventionnel, sont sélectionnés à cause de leur forte affinité pour des peptides du Soi présentés dans un contexte CMH II^{Workman, 2009 | Povoleri, 2013 | Shevach, 2014}. Parmi ces T_{regs} thymiques, on peut également citer une autre sous-population peu abondante par rapport aux nT_{regs} : les T_{FR} (*follicular regulatory T cells*), qui résident dans les centres germinatifs et qui sont impliqués dans le contrôle des réponses immunitaires en leur sein^{Stadhouders, 2018}. Ces cellules ressemblent aux T_{FH} (voir plus bas) dans le sens où elles

expriment fortement BCL6, CXCR5, PD-1 et FoxP3, mais agissent de manière similaire à des nT_{regs} ^{Stadhouders, 2018} ;

- ✓ Les T_{regs} périphériques ou induits (pT_{regs} ou iT_{regs} respectivement, abrégés pT_{regs} par la suite), dont le développement se fait en périphérie lors de la reconnaissance antigénique à partir de lymphocytes $T\ CD4^+ \text{ FoxP3}^-$ déjà présents, présentent de fortes similarités fonctionnelles et phénotypiques avec les nT_{regs} ^{Workman, 2009 | Povoleri, 2013 | Shevach, 2014}. Toutefois, les pT_{regs} sont préférentiellement impliqués dans l'inhibition des réponses immunitaires inflammatoires mucosales, notamment dirigées contre le microbiote intestinal. En fonction de la stabilité de l'expression de FoxP3 par ces cellules, on peut également distinguer deux sous-types de pT_{regs} : les pT_{regs} « classiques » $CD4^+ \text{ FoxP3}^+$ (également nommés de manière confuse pT_{regs}) et les $pT_{\text{regs}}\ CD4^+ \text{ FoxP3}^-$ (nommés T_{r1} pour *type 1 regulatory cells*) ^{Zeng, 2015}.

Les T_{regs} , qu'ils soient nT_{regs} ou pT_{regs} , possèdent de nombreux mécanismes leur permettant d'inhiber les réponses d'autres acteurs du SI ^{Sakaguchi, 2009 | Povoleri, 2013 | Walker, 2013 | Shevach, 2014}. Un de ces mécanismes est l'interaction directe avec les CPAs, afin de les rendre inaptés à procurer des signaux activateurs suffisants aux lymphocytes T naïfs interagissant avec elles. L'expression forte du récepteur inhibiteur CTLA-4 à la surface des T_{regs} semble essentielle à leur capacité suppressive ^{Wing, 2008} et leur permet de créer de la compétition pour la fixation à CD80 et CD86, ses deux ligands connus, exprimés par les CPAs (voir plus bas pour davantage de détails). On sait que les CPAs sont capables d'induire la génération de pT_{regs} en périphérie grâce notamment à l'activation suboptimale de lymphocytes T. En effet, si un lymphocyte T est stimulé en périphérie par une DC *via* son TCR, soit en absence d'antigène à présenter, en absence de molécules de co-stimulation activatrices et/ou en présence de molécules de co-stimulation inhibitrices, il va être orienté vers un phénotype de pT_{reg} .

De manière analogue, la très forte expression à la surface des T_{regs} de CD25 (aussi connu sous le nom de récepteur de haute affinité à l'IL-2 : $IL-2R\alpha$ ^{Sakaguchi, 1995}), combinée à leur totale incapacité à synthétiser et sécréter par elles-mêmes l'IL-2 ^{Takahashi, 1998 | Thornton, 1998}, leur permet de séquestrer compétitivement cette interleukine du milieu extracellulaire. Cela permet de bloquer efficacement l'activation terminale des lymphocytes T conventionnels, leur faible expression de CD25 les empêchant de capturer efficacement le peu d'IL-2 restante, ce qui les rend alors incapables de s'activer totalement et ainsi de proliférer et de maintenir leur homéostasie. Les T_{regs} sont donc capables d'agir en limitant l'accès de certaines cellules à des facteurs de survie essentiels.

Un autre mécanisme que possèdent les T_{regs} est la production de cytokines immunosuppressives telles que le TGF- β et l'IL-10^{Levings, 2002}, pouvant inhiber efficacement la prolifération des autres lymphocytes. Parmi les cellules lymphocytaires capables de sécréter du TGF- β , on retrouve également les lymphocytes $T_{\text{H}3}$, une petite population de lymphocytes T FoxP3⁻ qui semble très importante pour le maintien de la prolifération et de la différenciation des pT_{regs} spécifiques d'antigènes^{Carrier, 2006}. L'IL-10, produite tardivement par les T_{regs} lors d'une réponse immunitaire, permet d'inhiber l'expression des molécules du CMH et de co-stimulation, mais également la production de cytokines proinflammatoires par les CPA. L'IL-10 est également capable d'inhiber la production de diverses autres cytokines permettant de bloquer l'orientation des lymphocytes en sous-types de lymphocytes effecteurs, comme exposé plus haut. Les $T_{\text{r}1}$, malgré leur phénotype altéré, sont capables d'inhiber des réponses immunitaires grâce à leur capacité de sécrétion de l'IL-10, principal moyen effecteur de ces cellules.

Parmi les cellules pouvant acquérir un phénotype ou des fonctionnalités proches des T_{regs} , on peut également citer les B_{regs} (lymphocytes B régulateurs) qui promeuvent également la tolérance immunitaire, notamment *via* leur sécrétion importante d'IL-10, d'IL-35 et de TGF- β ^{Rosser, 2015}. Ces cellules, relativement exotiques, participent à l'inhibition des réponses immunitaires, notamment en bloquant l'induction de l'orientation des lymphocytes T en $T_{\text{H}1}$ et $T_{\text{H}17}$.

c. Les lymphocytes T CD8⁺

Les lymphocytes T CD8⁺, autrement nommés lymphocytes T cytotoxiques (CTL) une fois pleinement activés, ont pour mission de détruire les cellules infectées ou dégénérescentes. Ces cellules sont très importantes dans la lutte contre les pathogènes intracellulaires (et particulièrement contre les virus), mais également contre les cellules tumorales. De manière analogue aux lymphocytes T CD4⁺, pour s'activer, elles doivent impérativement reconnaître spécifiquement un peptide antigénique présenté par le CMH I. Pour les mêmes raisons que précédemment, le trio d'interactions TCR \leftrightarrow CMH I/peptide est indispensable pour mener à l'activation totale des lymphocytes T CD8⁺.

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) tuent leurs cibles en initiant chez elles l'apoptose (ou mort cellulaire programmée), un processus très régulé induit soit de manière exogène par certains signaux activateurs extracellulaires, soit de manière endogène grâce à d'autres signaux comme par exemple l'accumulation de protéines de stress cellulaire ou encore le manque de signaux de survie^{Fan, 2005 | Halle, 2017}. Mais les lymphocytes T CD8⁺ ont acquis un autre mécanisme, universel celui-là, pour induire une mort cellulaire spécifique une fois qu'ils ont été activés : le

relâchement ciblé de granules cytotoxiques et cytolytiques dont le contenu (perforine, granzymes et granulysine) est capable de percer la membrane plasmique des cellules cibles et d'induire une fois à l'intérieur la voie intrinsèque de l'apoptose^{Henkart, 1985 | Fan, 2005 | Halle, 2017}.

Dans la majorité des cas (sauf infection particulièrement intense, comme pour certains virus), l'activation des lymphocytes T CD8⁺ nécessite l'aide des lymphocytes T CD4⁺^{Ahmed, 2012 | Ahrends, 2017}. Les DCs, exprimant à leur surface CD80 et CD86, vont en premier lieu activer les lymphocytes T CD4⁺ (exprimant leur ligand CD28) lors de leur *priming*. Cette activation va provoquer la sécrétion par les lymphocytes T CD4⁺ activés d'IL-2 et l'augmentation de l'expression à leur surface de molécules de co-signalisation capables d'accroître fortement le pouvoir de co-stimulation des DCs sur les lymphocytes T CD8⁺. En parallèle, l'IL-2 produite par les lymphocytes T CD4⁺ activés permet de continuer à promouvoir la différenciation des lymphocytes T CD8⁺ en CTL, ainsi que leur prolifération.

Enfin, il est important de noter que la plupart des CTL sécrètent une fois pleinement activés plusieurs cytokines, dont l'IFN- γ ^{Lampe, 1998} et le TNF- α ^{Wohlleber, 2012}, qui contribuent également à l'immunité en général, en permettant d'activer d'autres acteurs du SI. L'IFN- γ inhibe directement la réplication virale et induit l'augmentation de l'expression du CMH I et d'autres protéines impliquées dans la dégradation des peptides antigéniques et leur chargement sur ces nouvelles molécules CMH I à la surface des cellules infectées. Le TNF- α peut exercer un effet synergique avec l'IFN- γ afin d'amplifier l'activation générale d'autres cellules du SI. En résumé, les lymphocytes T CD8⁺ sont capables de contenir la propagation des pathogènes intracellulaires^{Kuwano, 1993} mais également des cellules tumorales *via* plusieurs voies efficaces de lyse cellulaire et de stimulation directe et indirecte d'autres acteurs du SI.

2. Les sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ entretiennent des relations étroites

Les diverses populations de lymphocytes T CD4⁺ précédemment décrites ont également des relations insoupçonnées, permettant à la sous-population la plus à même de s'occuper de l'infection pathogénique en cours de devenir dominante, en empêchant notamment les autres de se développer^{Kaiko, 2008}. On constate que les cytokines à l'origine de la différenciation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs en une sous-population précise permettent également d'empêcher leur différenciation en une autre. Par exemple, l'IFN- γ (produit par les T_{H1}) et l'IL-4 (produit par les T_{H2}) favorisent la différenciation T_{H1} et T_{H2} respectivement (comme montré plus haut), mais inhibent efficacement le développement T_{H17}. De même, il existe une régulation croisée entre les orientations lymphocytaires T_{H1} et T_{H2}. L'IL-4 produite par les T_{H2} inhibe très efficacement le

développement T_{H1} ^{Kaiko, 2008 | Zhu, 2010 | Ivanova, 2015}, tandis que l'IFN- γ , produit par les T_{H1} , est capable d'inhiber la prolifération des T_{H2} ^{Kaiko, 2008 | Zhu, 2010 | Ivanova, 2015}. De manière similaire, le TGF- β produit par les T_{regs} inhibe le développement des T_{H1} et des T_{H2} ^{Kaiko, 2008 | Zhu, 2010 | Ivanova, 2015}.

Par ailleurs, on sait que les pT_{regs} sont induits dans les cas où le *priming* des lymphocytes T $CD4^+$ naïfs se passe en présence de cytokines immunosuppressives (notamment le TGF- β et l'IL-10) et/ou en l'absence de cytokines proinflammatoires (notamment l'IL-6) et/ou en l'absence de pathogène pour initier une activation optimale des lymphocytes T $CD4^+$ naïfs^{Turner, 2009 | Lu, 2011}. En faisant le parallèle avec l'ontogénie des T_{H17} , on peut constater que c'est donc la présence ou l'absence (ou bien la faible ou forte concentration) d'IL-6 qui va déterminer si la signalisation TGF- β va plutôt mener à l'orientation T_{H17} proinflammatoire (si présence d'IL-6) ou vers la génération de pT_{regs} immunosuppresseurs (si absence d'IL-6). De manière analogue, certains autres récepteurs portés par les T_{regs} sont capables d'interagir avec des récepteurs portés par d'autres cellules non- T_{regs} , et notamment par les T_{conv} . Par exemple, les corécepteurs CTLA-4, HVEM, LAG3 et PD-1 sont tous exprimés fortement à la surface des T_{regs} et induisent des signaux permettant de réguler la fonction, la prolifération et la survie des lymphocytes T conventionnels au travers d'interactions T_{regs}/T_{conv} ^{Bour-Jordan, 2009 | Wang, 2009 | Sierra, 2011 | Walker, 2011 | Chen, 2013}.

La **Figure 10** représente schématiquement les relations unissant les différentes sous-populations de lymphocytes T et les interactions leur permettant de moduler leurs fréquences en fonction des situations.

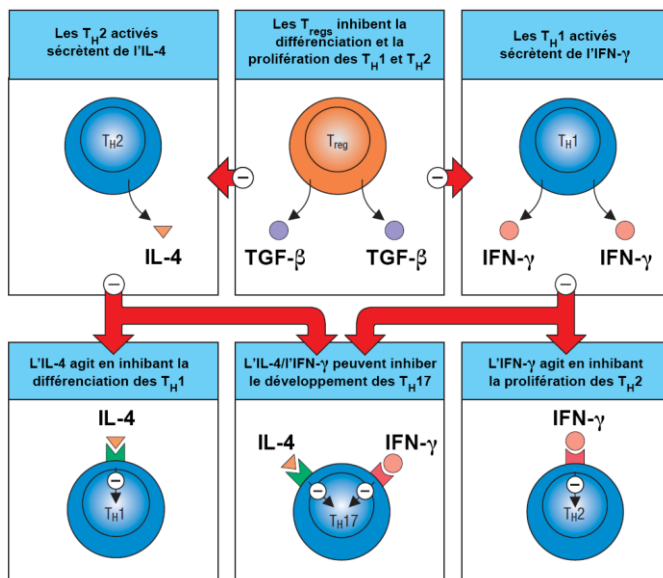


Figure 10 – Auto-entretien et développement préférentiel des orientations des lymphocytes T activés.

Représentation schématique des relations unissant les lymphocytes T_{H1} , T_{H2} , T_{H17} et T_{regs} , permettant à la population cellulaire la plus à même de résoudre l'infection pathogénique de devenir dominante et induite préférentiellement face aux autres. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

Ensuite, il est connu que la production d'IL-6 (et d'autres cytokines proinflammatoires) par les cellules immunitaires est régulée par l'absence ou la présence de pathogènes (ou de lésions tissulaires), leur présence induisant évidemment la sécrétion d'IL-6^{Tanaka, 2014}. En l'absence de pathogènes, la concentration en IL-6 a toutes les chances d'être faible dans le milieu extracellulaire, ce qui va favoriser l'orientation des lymphocytes T en train d'être activés préférentiellement vers un phénotype pT_{regs} . Cette forte modularité

des polarisations et des interactions les régulant permet d'éviter des réponses immunitaires non-désirées (et donc potentiellement dangereuses) lorsqu'aucun pathogène n'est présent, tout en optimisant chaque réponse immunitaire au pathogène infectant.

Enfin, il existe une myriade d'autres populations lymphocytaires dont la description a été réalisée il y a quelques années seulement, et que nous évoquons ici simplement à titre informatif. Parmi elles, on peut citer notamment les T_H9 , une sous-population de lymphocytes $T CD4^+$ pouvant se développer lors de la présence conjointe de $TGF-\beta$ et d'IL-4 dans le milieu extracellulaire, et qui est impliquée, *via* sa capacité unique à sécréter de l'IL-9, dans l'inflammation allergique des voies respiratoires et l'asthme ainsi que dans l'induction du recrutement de mastocytes, leur prolifération et leur production cytokinique^{Stadhouders, 2018}. Il apparaît que l'IL-9 semble augmenter les fonction suppressives des T_{regs} *in vitro*^{Stadhouders, 2018}. De plus, il existe également les T_H22 , caractérisés par leur expression de CCR6 à leur surface ainsi que leur sécrétion d'IL-17 et d'IL-22, et se différenciant en réponse au $TNF-\alpha$ et à l'IL-6^{Stadhouders, 2018}. Ces cellules sont présentes au niveau des muqueuses et sont une source essentielle d'IL-22 capable d'assurer la défense de l'hôte contre certaines bactéries potentiellement pathogènes, en installant et entretenant un environnement plutôt pro-inflammatoire^{Stadhouders, 2018}. On peut également citer la présence des T_{FH} (*follicular helper T cells*) au niveau des centres germinatifs, un autre sous-type de lymphocytes T exprimant CXCR5 et PD-1, capables de sécréter de l'IL-21, dont le rôle premier est de favoriser la prolifération et la différenciation des lymphocytes B, ainsi que la commutation isotypique de leurs immunoglobulines^{Stadhouders, 2018}. La **Figure 11** présente ci-dessous de manière résumée toutes les sous-populations de lymphocytes $T CD4^+$ décrites jusqu'ici ainsi que leurs marqueurs spécifiques, les molécules activatrices/sécrétées et les (co-)facteurs de transcription associés.

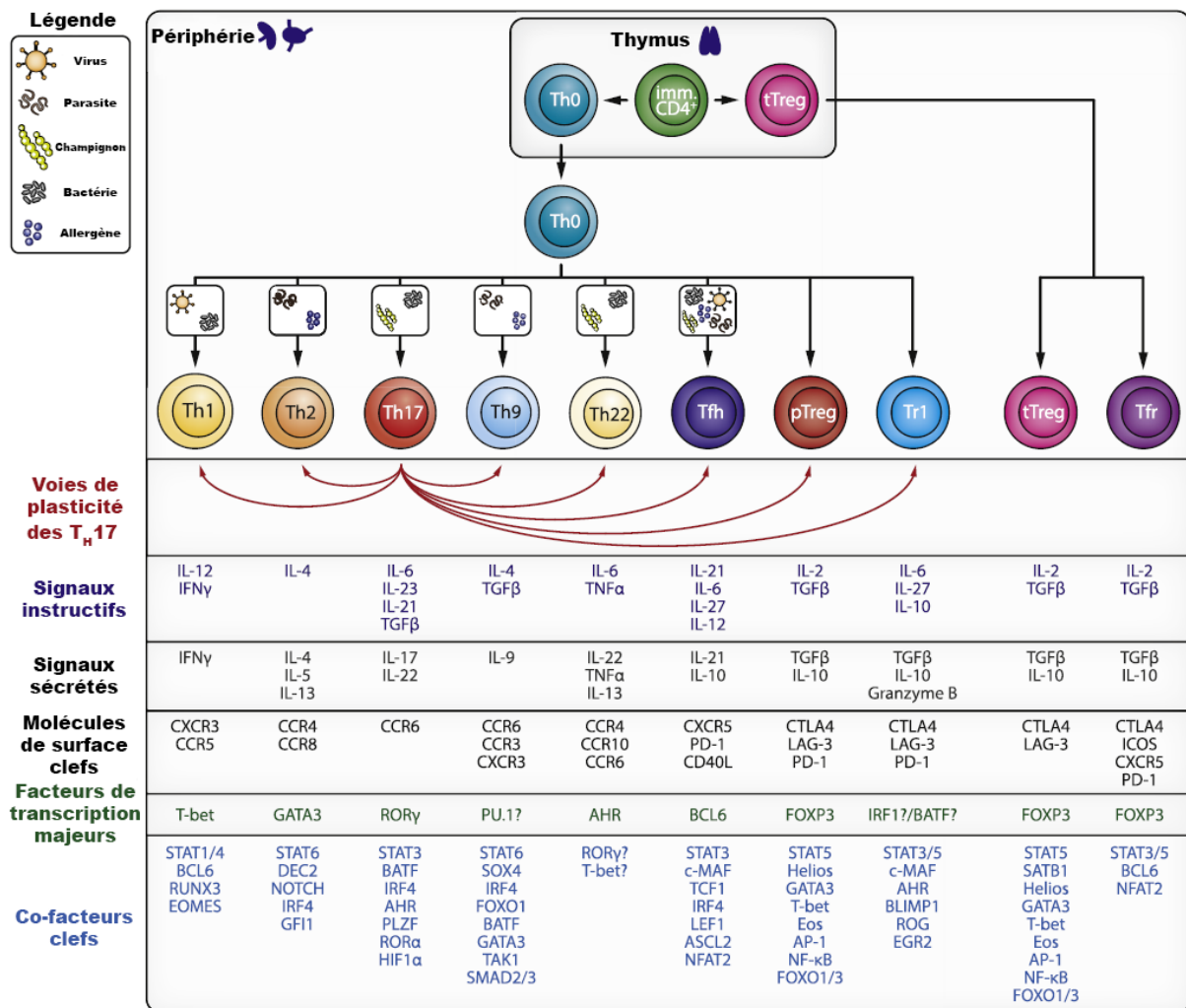


Figure 11 – Les différents types de lymphocytes T CD4⁺ possèdent des caractéristiques et des besoins variés.

Représentation schématique des caractéristiques inhérentes à différentes sous-populations de lymphocytes T (T_H1, T_H2, T_H17, T_H9, T_H22, T_{FH}, T_{regs}, T_{R1} et T_{FR}), tant au niveau du phénotype que des signaux d'activation (instructifs) et sécrétés par la suite, mais également concernant les facteurs de transcription et autres co-facteurs nécessaires à leur homéostasie et leurs fonctions. Figure adaptée de Stadhouders, 2018 (avec l'autorisation des auteurs).

3. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont des lymphocytes un peu particuliers, dans le sens où ce sont également des CPAs. En effet, ces cellules, définies phénotypiquement comme CD3⁻ CD11c⁻ CD19⁺ B220⁺, possèdent à leur surface plusieurs éléments rendant possible une telle fonction, comme notamment l'expression du BCR (pour *B-cell receptor* en anglais), ainsi que des molécules CMH I et II, leur permettant alors de présenter des peptides antigéniques à tous les lymphocytes T.

Le BCR est un récepteur présent sur tous les lymphocytes B, dont le rôle est de lier spécifiquement des pathogènes entiers, non-digérés ni apprêtés. Pour cela, chaque BCR porté par un lymphocyte B est unique, dans le sens où il ne peut reconnaître spécifiquement qu'un seul pathogène donné. Le BCR est constitué, à la différence du TCR, de molécules de type

immunoglobulines qui forment un récepteur protéique transmembranaire ressemblant fortement à un anticorps, dont la partie la plus à l'extérieur de la cellule est spécifique d'un antigène donné. C'est donc l'ensemble des BCR portés par tous des lymphocytes B qui constitue le répertoire antigénique d'un individu, d'un ordre de grandeur plus ou moins équivalent à celui des TCR. C'est par le biais du BCR que les lymphocytes B peuvent être activés *via* sa fixation à un antigène.

Une fois activés, les lymphocytes B prolifèrent (expansion clonale) et se différencient soit en plasmocytes soit en lymphocytes B mémoires. Les plasmocytes ont pour fonction de sécréter des anticorps dans le milieu extracellulaire de la même spécificité que l'antigène qui a été à l'origine de leur activation. Le fait que les lymphocytes B soient capables de présenter des antigènes sur leur CMH II et qu'ils expriment à leur surface de grandes quantités de molécules de co-stimulation activatrices leur permet d'induire des réponses lymphocytaires T CD4⁺ très fortes. Il apparaît que les lymphocytes B sont essentiels dans le lancement des réponses T_H2 dans les LNs : en effet, chez des souris déficientes en CMH II uniquement sur les lymphocytes B, ces réponses effectrices T_H2 sont significativement altérées, alors que les réponses T_H1 ne le sont pas^{León, 2014}. Les lymphocytes B peuvent sécréter diverses cytokines et chimiokines permettant de faciliter le recrutement et la colocalisation de ces derniers avec des DCs et des lymphocytes T CD4⁺ au niveau des LNs, favorisant encore plus l'établissement de réponses lymphocytaires, en particulier T_H2^{León, 2014}.

B. Quelques acteurs de l'immunité innée

Le système immunitaire inné est composé d'une multitude d'acteurs cellulaires et moléculaires différents, dont l'objectif principal est de reconnaître tout danger ou anomalie (suite à une infection ou bien une lésion par exemple) de manière rapide et non-spécifique (comme c'est le cas des mastocytes, des lymphocytes T γ/δ et des cellules lymphoïdes innées), voire en plus de lyser le pathogène directement (comme peuvent le faire les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les macrophages ou encore les lymphocytes NK). Une des principales missions de toutes ces cellules est *in fine* d'alerter l'organisme du danger, d'induire le recrutement d'autres acteurs du SI ainsi que de lancer une réponse immunitaire adaptative, plus longue à se mettre en place, mais spécifique de l'événement en cours (typiquement un pathogène ou un antigène). Ces acteurs innés sont également doublés de systèmes moléculaires (tels que celui du complément), qui permettent une meilleure élimination des pathogènes et l'induction plus forte et rapide d'une réponse immunitaire adaptative. Par souci de clarté, nous n'allons décrire ci-après que les principaux acteurs cellulaires impliqués dans de tels effets, à savoir les cellules lymphoïdes innées et les lymphocytes NK, qui miment de manière troublante le rôle des lymphocytes T α/β CD4⁺ et CD8⁺, respectivement.

1. Les cellules lymphoïdes innées

Les ILCs (pour *innate lymphoid cells* en anglais), sont des cellules lymphoïdes (c'est-à-dire ayant pour origine les précurseurs CLP de la moelle osseuse^{Zook, 2016}) qui ont pour particularité de n'exprimer ni BCR ni TCR ni aucun marqueur des lignages DCs et myéloïdes^{Zook, 2016}. Il en existe diverses catégories, chacune étant pourvue de différentes fonctions et agissant de manière non-spécifique de l'antigène, à la manière des lymphocytes NK que nous évoquerons ci-après.

Les ILCs du groupe 1 sont les miroirs des lymphocytes T_{H1} car ils peuvent produire les mêmes cytokines (notamment l'IFN- γ et le TNF- α) suite à leur stimulation par l'IL-12 et l'IL-18 et partagent l'expression du même facteur de transcription *T-bet*^{Bando, 2016 | Spits, 2016}. Ces ILCs du groupe 1 se composent des lymphocytes NK (détaillés dans la section suivante) ainsi que des ILC1^{Bando, 2016 | Spits, 2016}. Ces dernières sont faiblement cytotoxiques, *a contrario* des NK.

Les ILCs du groupe 2 sont capables de produire des cytokines de type T_{H2}, comme notamment l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13, et jouent un rôle important dans les réponses immunitaires aux parasites, et notamment face aux helminthes^{Bando, 2016 | Spits, 2016}. En ce sens, elles miment parfaitement le rôle effecteur des lymphocytes T_{H2}. Elles sont également impliquées dans les réponses allergiques et sont capables d'induire le chimiotactisme des autres cellules du SI vers

les organes ou sites infectés. Elles ont besoin de l'IL-7 pour leur homéostasie et partagent avec les T_H2 l'expression de deux facteurs de transcription : *ROR-α* et *GATA-3*^{Bando, 2016 | Spits, 2016}.

Les ILCs du groupe 3 sont définies par leur capacité à produire les cytokines IL-17 et IL-22^{Bando, 2016 | Spits, 2016}. Elles miment en cela les lymphocytes T_H17, avec lesquelles elles partagent l'expression du facteur de transcription *ROR-γt*, et se composent des ILC3 et des LTi (pour *lymphoid tissue inducer* en anglais)^{Bando, 2016 | Spits, 2016}. Les ILC3 ressemblent phénotypiquement aux NK grâce à leur expression de NKp46 mais ne possèdent pas de fonctions effectrices cytotoxiques et ne produisent pas d'IFN-γ ni de TNF-α. Elles sont principalement trouvées dans les muqueuses et notamment dans le *tractus* intestinal. Les LTi sont des cellules critiques dans l'induction de la formation de structures lymphoïdes, notamment durant l'embryogenèse. Pendant la vie adulte, elles régulent l'architecture des tissus lymphoïdes et les entretiennent^{Klose, 2016}.

Étant donné que les ILCs sont très majoritairement originaires des précurseurs CLP dans la moelle osseuse, certaines études récentes montrent que la cytokine FL est cruciale pour l'apparition des ILCs dès le développement fœtal murin ainsi que pour leur maintien en périphérie, *via* divers mécanismes encore peu compris mais en revanche totalement indépendants des DCs en elles-mêmes^{Baerenwaldt, 2016 | Lopez-Lastra, 2017}.

2. Les lymphocytes NK

Les lymphocytes NK (pour *natural killer*) sont des cellules appartenant à l'immunité innée, spécialisées dans l'élimination des cellules infectées mais également des cellules tumorales^{Mandal, 2015}. Elles ne possèdent pas de TCR à leur surface et ne peuvent donc pas reconnaître de manière spécifique un antigène présenté dans un contexte CMH. Leurs modalités d'activation sont radicalement différentes de celles des lymphocytes T. Par défaut, un lymphocyte NK est spontanément cytolytique et peut relâcher dans le milieu extracellulaire des granules préalablement remplis de molécules lytiques telles que la perforine ou les molécules de la famille des granzymes, qui vont, de manière similaire aux lymphocytes T CD8⁺, lyser la membrane des cellules cibles et induire chez elles les voies de l'apoptose^{Mandal, 2015}. En revanche, pour éviter une destruction trop importante et délétère de toutes les cellules à proximité d'un lymphocyte NK, ceux-ci possèdent de complexes mécanismes internes de contrôle permettant d'éviter une activation non-désirée^{Vivier, 2008}.

Chaque lymphocyte NK possède à sa surface des récepteurs KIR dont les ligands sont les molécules du CMH I^{Vivier, 2008 | Paul, 2017}. Il est important de rappeler que toute cellule nucléée possède à sa surface plusieurs molécules différentes de CMH I qui peuvent être exprimées, permettant la reconnaissance intercellulaire et la distinction entre le Soi et le non-Soi. Lors d'un

contact cellulaire entre une cellule cible et un lymphocyte NK, tant que ce dernier détecte qu'un de ses récepteurs KIR est lié avec un CMH I de la cellule cible, celui-ci ne relarguera pas ses granules cytolytiques, et donc aucune action destructive ne sera engagée : il s'agit là d'un signal inhibiteur fort^{Herberman, 1986 | Vivier, 2008 | Paul, 2017}. Pour outrepasser ce signal inhibiteur, il faut une multitude de signaux activateurs pour désinhiber l'action préprogrammée du lymphocyte NK^{Vivier, 2008}. Parmi ces signaux activateurs, on peut retrouver des protéines (cytokines, chimiokines et facteurs solubles) sécrétées par la cellule cible lorsqu'elle est en état de stress, infectée par un pathogène ou bien en souffrance^{Vivier, 2008 | Paul, 2017}.

En revanche, l'absence de CMH I sur une cellule cible est un signal immédiat pour le lymphocyte NK, qui va alors dégranuler et la lyser^{Herberman, 1986 | Vivier, 2008 | Paul, 2017}. Une absence de CMH I sur une cellule cible est souvent le signe d'une infection virale, bactérienne ou bien encore parasitaire, mais également d'une dégénérescence plus ou moins avancée de la cellule, notamment en cas de stress avancé ou de cancer^{Vivier, 2008 | Fruci, 2012 | Garrido, 2016 | Paul, 2017}. La perte du CMH I peut constituer un mécanisme de défense d'une cellule « sentant » son métabolisme se dérégler ou n'ayant plus de contrôle sur ses fonctions de régulation du cycle cellulaire.

Tout ceci fait des lymphocytes NK une des armes les plus efficaces pour la lyse des cellules tumorales^{Fruci, 2012 | Paul, 2017}. Parmi les facteurs sécrétés par les lymphocytes NK suite à leur activation, on peut retrouver le TNF- β ainsi que l'IFN- γ ^{Paul, 2017}. Le TNF- β permet l'induction de l'apoptose (mort cellulaire programmée) notamment au niveau des cellules tumorales, tandis que l'IFN- γ permet d'activer à distance d'autres acteurs de l'immunité innée, comme par exemple les macrophages, eux-aussi capables de détruire les micro-organismes et les cellules infectées par de complexes mécanismes de phagocytose et d'endocytose. Les lymphocytes NK peuvent également sécréter nombre d'autres cytokines, et notamment des chimiokines, pouvant alerter le reste du SI et provoquer l'arrivée sur les lieux de l'infection d'autres lymphocytes et effecteurs cellulaires^{Paul, 2017}.

Les NK sont également capables d'interagir avec les DCs de manière bidirectionnelle *in vitro*^{Fernandez, 1999}, suggérant l'implication des DCs dans le maintien des NK en périphérie^{Walzer, 2005}. Les DCs sont capables de sécréter des facteurs solubles permettant à la fois l'activation des NK mais aussi d'autres acteurs du SI. De même, il semble que les NK soient capables d'induire la maturation des DCs, *via* des interactions cellulaires directes, mais aussi *via* certaines interleukines^{Walzer, 2005}. De plus, l'homéostasie et la survie des NK dépendent de l'IL-15, car les nombres absolus de NK sont très fortement réduits dans les souris déficientes pour IL-15^{Cooper, 2002 | Kennedy, 2000} ou IL-15R α ^{Lodolce, 1998}, tandis qu'ils s'expandent dans les souris transgéniques

surexprimant IL-15^{Fehniger, 2001 | Cooper, 2002}. Or, les DCs peuvent « recycler » et trans-présenter l'IL-15 aux cellules voisines *via* leur propre IL-15R α ^{Dubois, 2002 | Burkett, 2004 | Sandau, 2004 | Mortier, 2008}, pouvant alors suggérer leur implication dans le maintien et la prolifération des NK en périphérie (nous reviendrons sur ce point dans la section Résultats).

Nous avons pu constater tout au long de cette partie, que les réponses immunitaires, qu'elles soient spécifiques d'un antigène ou non, sont médiées par de très nombreux acteurs cellulaires et mécanismes de régulation positifs et négatifs, permettant soit d'initier/entretenir une réaction immunitaire face à un pathogène attaquant, soit de la freiner/terminer une fois l'infection éradiquée. Toutefois, ces formidables mécanismes naturels sont très souvent mis en défaut dans le contexte du cancer. Comme nous allons à présent le voir, le développement d'une tumeur passe par diverses étapes, menant *in fine* à ce que l'on qualifie de tolérance du SI face aux cellules cancéreuses, celui-ci n'arrivant plus à les détecter correctement ou à les éradiquer suffisamment efficacement pour contrer le développement de la masse tumorale.

III. La tolérance immunitaire face aux tumeurs, ce fléau : fruit de complexes relations entre les cellules de l'immunité

Après avoir vu précédemment les diverses cellules composant une partie de l'immunité innée et adaptative, il convient d'aller plus loin, afin de se rendre compte des relations complexes qui peuvent unir ces différents acteurs, en particulier dans le contexte du cancer, où il existe une tolérance immunitaire face à la tumeur, provoquant l'inhibition des réponses immunitaires à son voisinage, et par conséquent favorisant la croissance de celle-ci.

A. La théorie de la surveillance immunitaire, et ses limites

Rudolph Virchow fut le premier à découvrir en 1863 que des leucocytes étaient capables d'infiltrer les tumeurs et élabora la première hypothèse selon laquelle ils pouvaient éventuellement avoir un rôle dans la pathogenèse du cancer^{Virchow, 1863 | Balkwill, 2001}. Quant à lui, Paul Ehrlich proposa plus tard l'idée que le SI pouvait être manipulé pour traiter des tumeurs déjà établies^{Ehrlich, 1909}. Par la suite, dans les années 1950, suite aux progrès faramineux faits dans le domaine de l'immunologie, d'autres théories ont vu le jour. L'une d'entre elles, formulée par Sir Frank MacFarlane Burnet^{Burnet, 1957} et Lewis Thomas^{Thomas, 1982}, est celle de la surveillance des tumeurs par le SI (théorie schématisée en **Figure 12**). Cette théorie, longuement discutée et constamment remise à l'ordre du jour au gré des nouvelles découvertes scientifiques^{Ribatti, 2017}, expose que les relations entre le SI et les cellules tumorales sont bien plus complexes que l'on aurait pu le penser, et que l'apparition clinique d'un cancer passe par trois phases distinctes :

- ✓ La phase d'élimination, dans laquelle le SI est capable de reconnaître et d'éliminer efficacement de potentielles cellules tumorales avant qu'elles n'arrivent à se diviser ;
- ✓ Si l'élimination n'est pas totale ou s'étale trop dans le temps, c'est la phase suivante qui s'enclenche : la phase d'équilibre, dans laquelle la cellule tumorale continue à accumuler des mutations et des changements d'expression génique, à cause de l'intense pression de sélection exercée par le SI sur les cellules anormales. Toutefois, le SI arrive encore à contrôler et détruire les cellules nouvellement malignes. Cette même pression de sélection renforce de plus en plus le phénomène d'immunoédition des tumeurs, par lequel les cellules tumorales acquièrent sans cesse de nouvelles propriétés géniques et biologiques, leur permettant d'accroître leur survie, leur prolifération et leurs capacités d'échappement au SI ;

- ✓ Enfin, dans la phase finale dite d'échappement, les cellules tumorales ayant acquis la capacité de se rendre invisibles vis-à-vis du SI (en lui échappant et/ou en le rendant tolérant envers elles) commencent à proliférer de manière incontrôlée, le SI n'arrivant plus à contrebalancer efficacement : la tumeur réelle apparaît alors et grossit de plus en plus. En fonction de la localisation des cellules tumorales et de leur impact sur la physiologie de l'organisme, les symptômes cliniques réels peuvent se manifester encore plus tardivement, compliquant davantage le diagnostic médical.

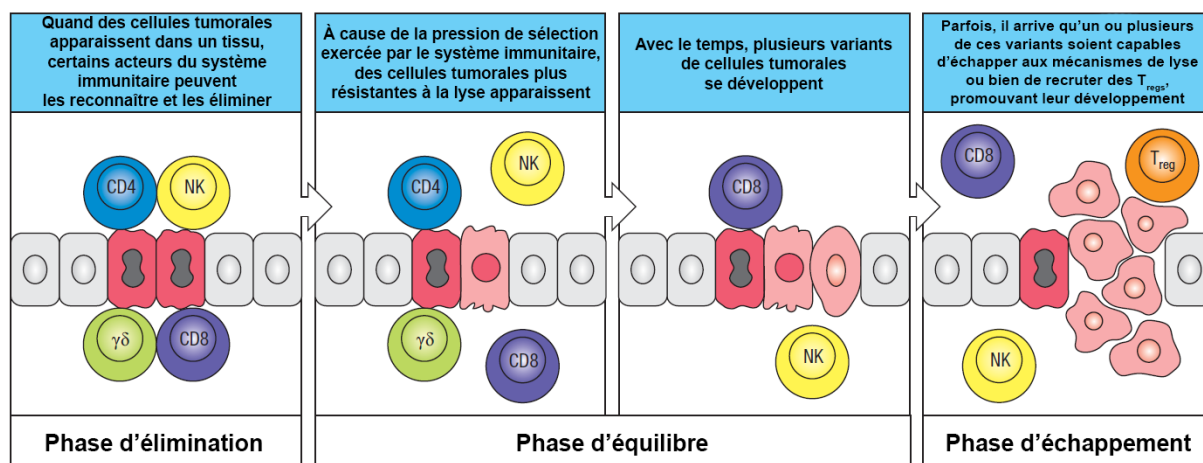


Figure 12 – La théorie des « 3E » initiale.

Représentation schématique de la théorie de la surveillance immunitaire des tumeurs (dite des « 3E »), passant par trois phases distinctes au cours du temps. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

Toutefois, cette théorie, bien que révisée au cours du temps, montre ses limites^{Dunn, 2002 | Willimsky, 2005 | Willimsky, 2007 | Mantovani, 2008 | Terme, 2008 | Darrasse-Jèze, 2009b}. En effet, les études de cette dernière décennie prouvent clairement que le développement d'une tumeur va plus loin qu'une simple dissimulation aux yeux du SI. Comme nous allons l'évoquer par la suite, les tumeurs sont également capables d'induire et de maintenir une tolérance immunitaire active envers elles^{Willimsky, 2005 | Willimsky, 2007 | Terme, 2008 | Darrasse-Jèze, 2009b}. Les tumeurs ne sont pas de simples acteurs passifs, mais participent activement à leur développement en inhibant toute action engagée par le SI *via* divers moyens que nous allons expliciter.

B. L'origine de l'immunogénicité des cellules tumorales : les antigènes associés aux tumeurs

Les cellules tumorales, bien que souvent peu immunogéniques, sont capables de produire des antigènes associés aux tumeurs (TAAs pour *tumor-associated antigens*) pouvant être reconnus par le SI, le plus souvent des peptides issus de protéines exprimées par les tumeurs. Ces TAAs peuvent être présentés par le CMH des DCs aux lymphocytes T, et donc peuvent potentiellement induire des réponses immunitaires spécifiques. On distingue plusieurs types de TAAs^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}.

- ✓ Les néo-antigènes tumoraux (ou néo-épitopes tumoraux)^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}. Ces antigènes sont strictement spécifiques de la tumeur et résultent de mutations ponctuelles ou de réarrangements géniques pendant le développement tumoral permettant l'expression d'une protéine particulière normalement non-exprimée par la tumeur^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}. Ce même mécanisme peut également altérer la séquence protéique d'un antigène déjà présent, empêchant sa présentation sur les molécules du CMH, ou bien rendant possible la présentation d'un peptide normalement non-immunogénique. Le plus souvent, il s'agit de versions nouvellement immunogéniques de protéines normales exprimées ou non à la base par la tumeur^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}. On peut également y inclure les protéines ayant subi des modifications post-traductionnelles anormales et les rendant non-fonctionnelles ou mal-fonctionnelles ;
- ✓ Les antigènes de différenciation et les antigènes CT (pour *cancer/testis*)^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Vigneron, 2015}. Ces antigènes sont, à l'origine, des protéines codées par des gènes qui sont normalement exprimés dans d'autres tissus que celui de la tumeur (soit divers pour les antigènes de différenciation, soit dans les cellules germinales des individus masculins pour les antigènes CT)^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}. Certaines tumeurs, du fait de la modification de leur programme génétique, peuvent se mettre à réexprimer ces protéines normalement non-exprimées ou davantage exprimées dans les tissus sains adultes ;
- ✓ Les antigènes du Soi sur-exprimés^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}. Ces antigènes sont retrouvés dans les cellules tumorales à des niveaux anormalement très élevés comparativement aux tissus sains où leur expression est physiologique et normale ;
- ✓ Les antigènes provenant d'oncogènes viraux^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}. Ces antigènes proviennent du génome de virus ayant préalablement infecté l'organisme, et

peuvent, parfois des années plus tard, favoriser le processus de tumorigenèse à cause des réactions immunitaires chroniques et persistantes qu'ils induisent contre eux.

Au tout début du processus de tumorigenèse, les cellules tumorales apparaissant spontanément manquent cruellement de mutations et d'altérations génétiques permettant l'apparition de nouveaux TAAs, à l'origine de l'initiation de réponses lymphocytaires spécifiques classiques, ce qui rend les tumeurs « jeunes » peu immunogéniques et donc plus difficilement détectables par le SI^{Buonaguro, 2011 | Criscitiello, 2012 | Blankenstein, 2013 | Ilyas, 2015 | Vigneron, 2015}. Les tumeurs peuvent acquérir et développer de nombreux mécanismes responsables de la subversion du SI, l'empêchant de les reconnaître et de les éliminer efficacement de manière autonome, comme nous allons le détailler ci-après.

C. La subversion du système immunitaire lors du développement tumoral

1. Par pression de sélection du système immunitaire

Des études ayant entrepris le séquençage complet du génome tumoral ont révélé que les mutations présentes au sein des tumeurs peuvent pourtant être capables de générer un certain nombre de peptides antigéniques uniques pouvant potentiellement être reconnus par les lymphocytes T^{Ilyas, 2015 | Efremova, 2017}. De plus, on sait que la transformation cellulaire maligne s'accompagne fréquemment de l'induction de l'expression de protéines de surface pourtant capables de faciliter la reconnaissance des tumeurs ainsi que leur élimination par le SI (et notamment par les lymphocytes NK). Une conséquence inattendue de tout ceci est le renforcement de la pression de sélection exercée sur la tumeur. En effet, le génome des cellules tumorales, très instable, continue à muter, permettant aux clones de cellules tumorales favorisés par certaines mutations de continuer à proliférer, malgré l'élimination des cellules tumorales les plus « faibles » par le SI. Ceci amène donc vers une sélection des cellules tumorales les plus résistantes, permettant *in fine* un échappement encore plus important de ces cellules au SI.

2. Par perte totale ou partielle des molécules du CMH I

En plus de leur non-expression des molécules du CMH II à leur surface, certaines tumeurs sont également capables d'induire une perte de l'expression du CMH I à leur surface^{Bubenik, 2004 | Paulson, 2014}, les rendant ainsi insensibles à la lyse spécifique des CTL, mais augmentant en contrepartie leur reconnaissance par les lymphocytes NK. Il existe des cas de cancers où la perte du CMH I n'est pas totale sur les cellules tumorales, mais ne concerne qu'un ou plusieurs variants alléliques de CMH I^{McGranahan, 2017}. Dans ce cas, les CTL auront plus de mal à agir face à ces cellules modifiées, et les lymphocytes NK ne pourront pas non plus agir, grâce à la présence d'autres molécules du CMH I à la surface de ces cellules tumorales. De telles modifications rendent ces tumeurs potentiellement très avantagées *in vivo* et suivent donc un développement très agressif et quasiment invisible du SI.

3. Par modification du microenvironnement tumoral

Les tumeurs sont pour la plupart également capables d'échapper à la reconnaissance du SI en créant autour d'elles un microenvironnement cytokinique et chimiokinique fortement immunosuppresseur. Le TGF- β a été historiquement identifié dans le surnageant de cultures de cellules tumorales, et est capable d'inhiber les réponses lymphocytaires T inflammatoires et donc l'immunité cellulaire nécessaire pour contrôler la croissance tumorale^{Beckeredjian-Ding, 2009 | Kumai, 2014}. De plus, le TGF- β est capable d'induire le développement de pT_{regs}^{Fu, 2004}, retrouvés dans un grand nombre d'infiltrats tumoraux, et tout à fait capables de se diviser en réponse aux TAAs qu'ils

peuvent côtoyer au sein de la tumeur, renforçant encore davantage leurs effets immunosuppresseifs. Chez la souris, la déplétion des T_{regs} augmente la résistance immunitaire face au cancer, tandis que leur transfert dans des souris receveuses dépourvues de T_{regs} permet de conférer aux cellules tumorales une capacité de prolifération accrue, ce qui confirme bien leur rôle crucial dans le maintien de la tolérance immunitaire aux tumeurs.

Certaines tumeurs expriment à leur surface des protéines pouvant directement inhiber les réponses immunes, comme par exemple PD-L1, un des ligands connus du récepteur de co-stimulation inhibiteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes $T^{Kim, 2017 | Zhao, 2017}$. De manière complémentaire, certaines tumeurs peuvent synthétiser des enzymes agissant pour supprimer localement les réponses immunitaires, comme par exemple l'enzyme IDO^{Moon, 2015 | Bilir, 2017}. De plus, certaines tumeurs sont capables de produire des composés comme le collagène^{Fang, 2014 | Raglow, 2015}, permettant de créer une barrière physique solide résistante aux interactions avec les cellules du SI, les isolant encore un peu plus dans leur microenvironnement favorable à leur survie. La **Figure 13** synthétise les principaux mécanismes par lesquels les tumeurs peuvent échapper au contrôle par le SI.

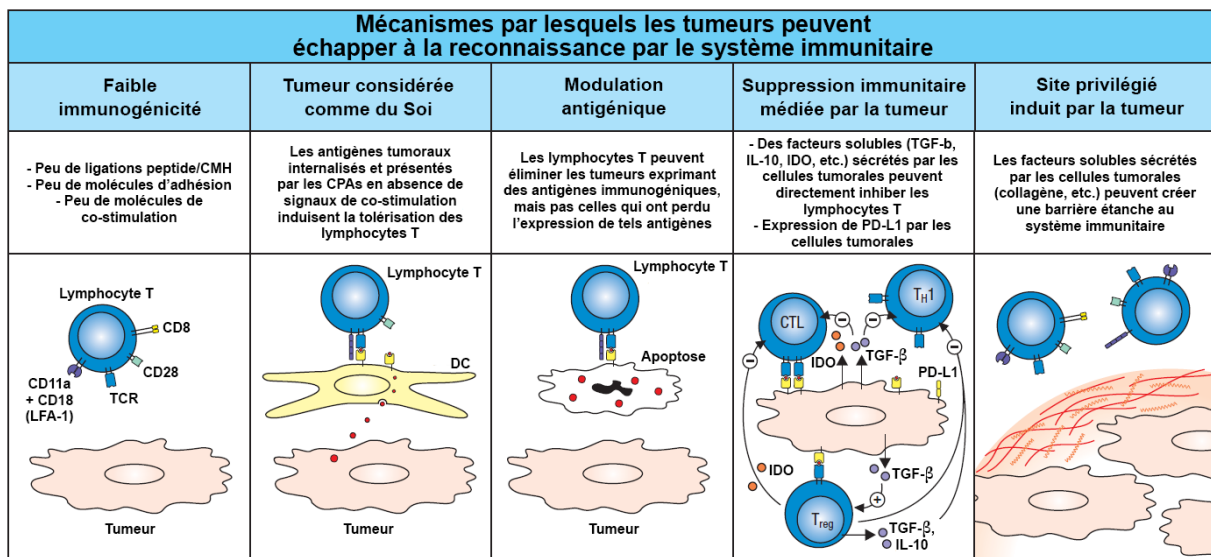


Figure 13 – La subversion du système immunitaire par les tumeurs.

Représentation schématique non-exhaustive des diverses méthodes utilisées par les tumeurs pour échapper au SI et ainsi favoriser leur propre croissance. Figure adaptée de Murphy, 2016 (avec l'autorisation des auteurs).

D. Les cellules du système immunitaire face au cancer : de la reconnaissance des antigènes associés aux tumeurs à la tolérance immunitaire des cellules tumorales

1. Les cellules dendritiques ne sont pas sur un pied d'égalité pour l'induction d'une immunité anti-tumorale efficace

Les cDCs sont capables d'activer très efficacement les lymphocytes T naïfs impliqués dans les réponses immunitaires contre des antigènes du non-Soi. Ces cellules sont également requises pour induire une tolérance immunitaire forte contre certains antigènes à l'état basal^{Brocker, 1997 | Steinman, 2002 | Hawiger, 2004}, mais aussi face aux tumeurs^{Enk, 1997 | Sotomayor, 2001 | Ghiringhelli, 2005a}.

Dans le cas de cancers déjà établis, l'implication des cDCs et même des mDCs n'est pas, à l'heure actuelle, totalement clairement définie. Les cDC1 et mDC1, capables de cross-présenter des antigènes de manière préférentielle par rapport aux autres DCs, sont capables d'initier des réponses immunes anti-tumorales efficaces^{Broz, 2014 | Roberts, 2016 | Salmon, 2016}, mais ce sont également ces sous-populations qui sont majoritairement impliquées dans l'induction de T_{regs} périphériques (pT_{regs}) *in vivo*^{Wang, 2008 | Yamazaki, 2008 | del Rio, 2010}. Ces pT_{regs}, ensuite, continuent à servir de lit au développement tumoral^{Liu, 2007 | Zhou, 2007}, ce qui rend encore plus compliquée l'interprétation du rôle des cDC1 et mDC1 dans les réponses anti-tumorales.

De même, peu de choses sont connues sur le rôle des cDC2 et mDC2 dans le cancer. Ces DCs semblent être suppressives^{Norian, 2009 | Kenkel, 2017}, mais de récentes études suggèrent qu'une partie de ces DC2 (portant le marqueur CD11b à leur surface) pourraient être des moDCs, c'est-à-dire des DCs originaires de monocytes (et non des précurseurs standard des cDCs) ayant acquis des propriétés proches de celles des cDCs^{Kenkel, 2017}. Ces hypothèses d'ontogénies multiples des DCs compliquent encore plus la compréhension de l'implication de ces sous-populations dans les réponses anti-tumorales. Concernant leur rôle suppressif dans le cancer, les cDC2 ont été suggérées pour l'initiation de la prolifération des T_{regs} dérivés du thymus (nT_{regs}) tolérogènes *in vivo*^{Yamazaki, 2008}.

Dans un contexte tumoral, les pDCs semblent également avoir un rôle tolérogénique en l'absence d'inflammation et pourraient inhiber les NK tout en accélérant le recrutement de T_{regs}^{Conrad, 2012 | Faget, 2012 | Sisirak, 2012 | Faget, 2013 | Terra, 2018}. De plus, la déplétion des pDCs mène à un meilleur contrôle de la croissance tumorale, tout comme la stimulation de TLR7 qui permet d'abroger également l'effet tolérogénique des pDCs, induisant une immunité anti-tumorale puissante^{Liu, 2008 | Drobits, 2012 | Le Mercier, 2013 | Humbert, 2018}, non seulement en stimulant d'autres populations comme les lymphocytes T CD8⁺, mais également en tuant les cellules tumorales directement par production d'IFN- γ ^{Drobits, 2012}.

2. Le rôle majeur des T_{regs} dans l'entretien du microenvironnement tumoral fortement immunosuppresseur

Un des mécanismes expliquant le fait que les DCs soient les médiateurs de la tolérance tumorale est leur capacité de stimulation des nT_{regs} , la sous-population de lymphocytes $T CD4^+$ spécifiques du Soi et responsables du maintien de la tolérance au Soi et de la protection contre l'auto-immunité^{Wing, 2010}. Dans beaucoup de modèles murins, les nT_{regs} sont activés d'une manière dépendante du CMH II par reconnaissance d'antigènes spécifiques du Soi qui sont exprimés par les cellules cancéreuses^{Darrasse-Jèze, 2009a | Darrasse-Jèze, 2013 | Malchow, 2013a}. Les nT_{regs} activés/mémoires spécifiques du Soi sont par la suite rapidement recrutés dans les ganglions drainants la tumeur (tdLNs pour *tumor-draining lymph node*) et au sein de cette dernière dès les plus précoces étapes de son développement^{Ghiringhelli, 2005a | Chaput, 2007 | Darrasse-Jèze, 2009a | Darrasse-Jèze, 2013 | Malchow, 2013a}. L'accumulation des T_{regs} mène à une suppression généralisée des réponses immunitaires anti-tumorales *via* l'inhibition des lymphocytes $T CD4^+$, $T CD8^+$ et NK^{Shimizu, 1999 | Ghiringhelli, 2005a | Chaput, 2007}. Toutefois, l'implication des nT_{regs} semble encore plus importante que celle des pT_{regs} , car la déplétion des sous-populations de T_{regs} avant ou à l'émergence précoce des tumeurs grâce à l'utilisation d'anticorps déplétants anti-CD25 (affectant principalement les nT_{regs}) peut permettre de protéger contre divers types de tumeurs, tandis que l'élimination des pT_{regs} dans des tumeurs déjà établies ne permet pas d'empêcher la croissance tumorale. Le recrutement des nT_{regs} associé au cancer est également observé chez les humains^{Woo, 2001 | Wolf, 2003 | Liyanage, 2002 | Sasada, 2003 | Curiel, 2004 | deLeeuw, 2012}, et constitue la principale barrière à des immunothérapies efficaces et sans risques.

Évidemment, plusieurs études ont montré que l'inhibition de la suppression médiée par les T_{regs} permet d'augmenter les réponses immunitaires anti-tumorales, pouvant résulter en l'éradication de la tumeur^{Onizuka, 1999 | Shimizu, 1999 | Bos, 2013 | Arce Vargas, 2017}. Comme les tumeurs n'expriment pas les molécules du CMH II, la présentation des antigènes tumoraux aux T_{regs} doit impérativement être réalisée par des CPAs professionnelles. Dans des conditions physiologiques, le recrutement et la survie des T_{regs} apparaissent être fortement dépendants du nombre de DCs^{Darrasse-Jèze, 2009a}, et la déficience en DCs est associée à la déplétion des T_{regs} chez les humains^{Bigley, 2011}. Envisager des traitements immunothérapeutiques ayant pour principe l'élimination des DCs pourrait donc à terme mener à des manifestations auto-immunes^{Collin, 2011}. Il semble tout à fait probable que l'accumulation préférentielle des T_{regs} dans le cancer soit médiée par une boucle de régulation positive entre les T_{regs} et les DCs.

Malgré le fait que tous ces TAAs soient potentiellement capables d'induire des réponses immunitaires fortes et spécifiques de la tumeur, le microenvironnement tumoral fortement inhibiteur et la présence de T_{regs} au sein des masses tumorales empêchent une stimulation efficace

des lymphocytes T, qui sont plutôt tolérés par les CPAs à cause de la faible intensité des signaux de co-stimulation activateurs au voisinage de la tumeur, indispensables à leur activation.

E. Le développement de traitements immunothérapeutiques anti-cancer préventifs et curatifs : promesses et limites

Le développement de vaccins anti-cancer se base sur deux grandes observations :

- ✓ Les cellules tumorales sont intrinsèquement faiblement immunogéniques, et restaurer cette immunogénicité permettrait que le SI puisse de nouveau attaquer la tumeur ;
- ✓ Lorsque le SI est en revanche déjà sollicité, il est comme « inhibé », notamment *via* le microenvironnement tumoral fortement immunosuppresseur, mais également *via* des points de contrôles immunologiques (*immune checkpoints* en anglais) qui sont activés alors qu'ils ne le devraient pas. Lever ces points de contrôle immunologiques par des traitements immunothérapeutiques adéquats permettrait alors de lever ces inhibitions et de permettre au SI de se remettre à combattre seul la tumeur.

Une avancée majeure dans l'immunothérapie anti-cancer a eu lieu en 2005 avec un essai clinique impliquant plus de 12 000 femmes ayant testé un vaccin permettant d'induire une immunité préventive contre certaines souches de papillomavirus humains (HPV), associées à un risque accru de développer des cancers de la sphère génitale féminine^{Franco, 2005}. Cette étude a montré que la vaccination préventive contre les souches HPV-16 et HPV-18 permettait une protection à 100% contre les cancers cervicaux et utérins induits par ces souches virales. Une multitude d'études ont alors été menées depuis pour mieux cerner les phénomènes immunitaires impliqués dans l'induction de cancers suite à l'infection par certains virus^{Schiller, 2010 | Stevenson, 2010}.

Mais ces études se font surtout focalisées sur la prévention de l'apparition des cancers viro-induits, et non sur le traitement de cancers existants. En parallèle, d'autres études ont été réalisées pour tenter de traiter des tumeurs déjà établies *via* l'inhibition des points de contrôle immunologiques, qui se sont révélées en revanche beaucoup moins efficaces.

1. Les vaccins anti-cancer basés sur les antigènes associés aux tumeurs

En principe, les vaccins basés sur les TAAs sont l'approche idéale et optimale pour permettre le développement d'une immunité anti-tumorale efficace médiée par les lymphocytes T, mais ils restent encore aujourd'hui très difficiles à développer.

Pour les cancers induits par les infections à HPV, les antigènes sont parfaitement connus, ce qui n'est pas du tout le cas de la plupart des tumeurs spontanées. Il est très fréquent que les TAAs découverts chez un patient ne soient pas les mêmes chez un autre pourtant atteint du

même cancer. Cela s'explique par le fait que les mutations apparaissant dans les tumeurs peuvent être aléatoires, ce qui rend compliqué l'étude de ces TAAs. Un vaccin anti-tumoral optimal doit donc induire une immunité spécifique efficace contre plusieurs antigènes tumoraux fréquemment retrouvés dans une population entière de patients. De plus, étant donnée l'énorme capacité immunosuppressive du microenvironnement tumoral, il ne faut envisager l'utilisation de telles immunothérapies que lorsque la masse tumorale n'est pas encore trop importante, sinon les risques d'échec pourraient être bien trop grands. Ceci implique l'existence d'une fenêtre temporelle au-delà de laquelle toute intervention immunothérapeutique sera sans effet : le recours à la chirurgie ou à la chimiothérapie conventionnelle pourrait permettre de réduire la masse tumorale pour ensuite pouvoir utiliser d'autres traitements immunothérapeutiques permettant de stimuler l'immunité anti-tumorale^{Harris, 2008 | Lazzeroni, 2018}.

Dans le cas où les antigènes tumoraux sont relativement bien connus, comme par exemple dans le cas du mélanome, des stratégies de vaccination expérimentales consistent en l'utilisation soit de protéines antigéniques totales directement injectées chez les patients^{Adams, 2008}, soit de peptides vaccinaux obtenus par séquençage des protéines et peptides reconnus par les CTL et les lymphocytes T CD4⁺ présents au niveau de la tumeur^{Slingsluff, 2001}, soit de virus recombinants dont le génome modifié encode pour ces épitopes vaccinaux^{Restifo, 1999 | Rosenberg, 2003}.

Il existe d'autres types d'immunothérapies anti-cancer qui se sont développées dès la fin des années 1980^{Gross, 1989} et qui ont depuis subi de grandes modifications, devenant maintenant prometteuses pour le traitement des cancers déjà établis. Les immunothérapies CAR-T (pour *chimeric antigen receptor T cell* en anglais) sont basées sur l'idée d'isoler des lymphocytes T du sang de patients atteints de cancers, de les modifier génétiquement *ex vivo* afin qu'ils se mettent à exprimer à leur surface des récepteurs chimériques spécifiques de l'antigène tumoral contre lequel on veut vacciner le patient, puis de les expandre et de les réinjecter aux patients pour combattre la tumeur^{Miliotou, 2018}. Le domaine extracellulaire du récepteur CAR est composé d'une partie capable de lier l'antigène tumoral cible, devant être un antigène ne nécessitant pas d'apprêtement préalable dans un contexte CMH pour sa reconnaissance, comme par exemple des structures glycolipidiques ou riches en sucres typiquement retrouvées à la surface des cellules tumorales. En outrepassant la restriction de présentation des antigènes par les molécules CMH I et CMH II, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ génétiquement modifiés peuvent être directement recrutés au niveau de la tumeur, et initier la lyse des cellules tumorales (*via* les T CD8⁺) ou leur apoptose (*via* les T CD4⁺), sans besoin des DCs pour induire leur activation totale.

Les CAR de première génération étaient simplement composés du complexe TCR/CD3 ζ . Mais les résultats, décevants, ont mené à la baisse d'intérêt de cette technologie. Par la suite, la seconde génération de CAR est arrivée, où cette fois des domaines protéiques issus de molécules de co-stimulation telles que CD28 ont été rajoutées au récepteur chimérique, afin que l'activation des lymphocytes T puisse se faire de manière totale grâce à la présence des deux signaux nécessaires. Cette fois, les résultats se sont montrés beaucoup plus intéressants et encourageants, mais efficaces sur un nombre restreint de tumeurs, notamment hématopoïétiques. C'est depuis quelques années que la troisième génération de CAR a fait son apparition, couplant davantage de séquences protéiques issues d'autres molécules de co-stimulation activatrices à celles de CD28, permettant une augmentation d'autant plus importante des signaux activateurs à destination des lymphocytes T en phase d'être activés. Ces domaines protéiques proviennent de récepteurs naturels divers, tels que par exemple OX40 (CD134), 4-1BB (CD137), CD27 ou DAP-10, et peuvent agir en synergie avec CD28 et CD3 ζ pour induire une activation plus forte des lymphocytes T, *via* une sécrétion de cytokines plus intense et une augmentation de la prolifération lymphocytaire ainsi que des fonctions effectrices dirigées contre la tumeur.

2. Les immunothérapies anti-cancer basées sur l'utilisation de cellules dendritiques

L'efficacité intrinsèque des DCs pour initier des réponses lymphocytaires T efficaces permet d'envisager leur utilisation dans certaines stratégies de vaccination anti-tumorale^{Boudreau, 2011} : il s'agit notamment utiliser des DCs préalablement chargées d'antigènes tumoraux afin de stimuler efficacement en utilisation thérapeutique des réponses CTL face aux tumeurs^{Timmerman, 1999 | Paluka, 2013}. Des essais cliniques sur certains cancers humains ont déjà été réalisés, et d'autres études sont en route^{Elster, 2016 | Anguille, 2017}. Néanmoins, cette technique a déjà fait ses preuves, comme par exemple avec le vaccin Sipuleucel-T (Provenge) qui est de nos jours utilisé en routine pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques et résistants aux traitements conventionnels^{Cheever, 2011 | Graff, 2015}. Dans cette thérapie, les monocytes du patient sont extraits du sang périphérique et mis en culture avec une protéine de fusion contenant l'antigène tumoral PAP (pour *prostatic acid phosphatase*, enzyme exprimée par la plupart des cellules tumorales dans ce cancer) en présence de GM-CSF, cytokine qui permet aux monocytes de maturer en moDCs (DCs dérivées des monocytes). Les cellules résultantes sont ensuite réinfusées au patient de façon à induire une réponse immunitaire spécifique à l'antigène PAP. Ce traitement permet de réduire le risque de décès de 22% et améliore la survie d'environ quatre mois par rapport au groupe témoin, ce qui constitue déjà un réel progrès qu'il convient évidemment d'améliorer. En effet, d'autres études sont en cours afin de déterminer s'il est possible d'améliorer son efficacité *via* un

traitement combiné, ou *via* une meilleure sélection des patients pour identifier ceux qui vont répondre favorablement au vaccin^{Handy, 2018}.

D'autres méthodes utilisées en essais cliniques incluent par exemple le chargement de DCs *ex vivo* avec de l'ADN codant pour l'antigène tumoral cible ou avec de l'ARN messager dérivé des cellules tumorales, ou bien encore l'utilisation de cellules tumorales apoptotiques ou nécrotiques comme sources d'antigènes tumoraux et de signaux de danger^{Inzkirveli, 2007 | Pyzer, 2014}.

3. Les immunothérapies anti-cancer basées sur la levée des points de contrôle immunologiques

D'autres approches immunothérapeutiques anti-tumorales essaient de renforcer les réponses immunitaires naturelles de différentes façons : en rendant la tumeur elle-même plus immunogénique, ou en levant les mécanismes naturels inhibiteurs qui régulent et freinent ces réponses. Pour cela, certaines des études pionnières ont eu pour objectif d'induire l'expression de molécules de co-signalisation activatrices sur les cellules tumorales, ce qui permettra directement aux lymphocytes T naïfs spécifiques de la tumeur de s'activer^{Allison, 1995 | Foreman, 1999}. Une autre approche immunothérapeutique des cancers, davantage au goût du jour, consiste en l'inhibition des points de contrôle immunologiques, qui permettrait de contrer les signaux de co-signalisation inhibiteurs physiologiques régulant l'activation et la prolifération des lymphocytes suite à la reconnaissance antigénique, qui sont anormalement présents au voisinage de la tumeur et en son sein.

De nombreuses études ont été menées pour tester ces diverses stratégies immunothérapeutiques. L'inhibition du point de contrôle immunologique médié par CTLA-4 grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques (ipilimumab, IgG1) semble efficace dans le traitement du mélanome métastatique^{Ribas, 2007} et du lymphome B non-Hodgkinien^{Ansell, 2009}, et est depuis 2011 approuvée pour un usage clinique dans le cas du premier. Ce traitement permet l'augmentation du nombre et de l'activité des lymphocytes T spécifiques d'antigènes de la tumeur et une déplétion des T_{regs} *via* un mécanisme dépendant de l'ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) pour cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps^{Arce Vargas, 2018 | Ingram, 2018}. Malgré le fait qu'environ 15% seulement des patients au total soient sensibles à ce traitement, on observe une rémission à long terme chez une grande majorité des patients répondeurs, que ce soit dans les cancers de la peau ou de la prostate métastatiques^{Hodi, 2010 | Coventry, 2015 | Cabel, 2017}. Un des effets secondaires de ce traitement est l'apparition de troubles auto-immuns, ce qui est attendu étant donné le rôle biologique de CTLA-4 dans le maintien en sommeil des lymphocytes T CD4⁺ autoréactifs^{Fecher, 2013 | Dika, 2017}.

Un autre point de contrôle immunologique étudié est celui impliquant le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2. PD-L1 est exprimé à la surface d'une grande variété de cellules tumorales humaines. Chez la souris, la transfection de cellules tumorales avec un gène codant pour PD-L1 permet d'augmenter leur croissance *in vivo* et de réduire leur sensibilité à la lyse par des CTL spécifiques^{Juneja, 2017}. En revanche, l'effet inverse est observé lors de l'utilisation d'un anticorps anti-PD-L1 chez la souris^{Contreras-Sandoval, 2016}. Chez l'Homme, les anticorps anti-PD-1 développés (nivolumab et pembrolizumab) se sont avérés efficaces chez les patients atteints de mélanomes métastatiques, où ils permettent de remplacer avantageusement d'autres immunothérapies relativement peu efficaces jusqu'alors^{Pilon-Thomas, 2010 | Ivashko, 2016 | Fessas, 2017 | Hao, 2017}. L'efficacité des anticorps anti-PD-1 est telle dans ce cancer (même si restreinte à un certain pourcentage de patients seulement) qu'ils sont de nos jours administrés en première intention en lieu et place de l'ipilimumab.

Enfin, il reste bien évidemment à étudier l'innocuité à long terme de ces traitements immunomodulateurs chargés de lever les points de contrôle immunologiques dans différents cancers^{Fecher, 2013 | de Velasco, 2017 | Dika, 2017 | Kroschinsky, 2017 | Yu, 2017}. Habituellement, on évalue l'effet d'un traitement sur un délai relativement court (médicaments, rayons, *etc.*), alors que ces techniques d'immunothérapies nécessitent d'attendre (beaucoup) plus longtemps pour pouvoir apprécier la relance d'une réponse immunitaire, puis la prolifération des lymphocytes T spécifiques des TAAs, et enfin les effets finaux de ces lymphocytes activés sur la tumeur. Une toxicité à long terme peut également être envisagée et doit être étudiée pour éviter des syndromes auto-immuns persistants une fois la tumeur éradiquée.

F. Le transcriptome intra-tumoral, le nouvel *eldorado* pour étudier le microenvironnement tumoral et mieux comprendre la situation immunitaire des patients face au cancer

Dans l'étude du cancer, de ses mécanismes et de l'implication du SI dans le développement des tumeurs, l'espèce murine propose une pléthore de modèles génétiquement modifiés pour répondre à un besoin particulier : dépléter une population cellulaire particulière ou abolir une fonction biologique précise. Ceci s'avère formidable et permet souvent de répondre efficacement à une question biologique que l'on se pose. La facilité de dissection complète d'une souris aide également à obtenir davantage de renseignements capitaux sur le bon déroulé des réactions immunitaires : examen des ganglions drainants la tumeur (tdLNs), de la tumeur elle-même, ou bien d'autres organes utiles pour la compréhension de certains mécanismes, que ce soit par cytométrie en flux, immunohistochimie, western-blot ou encore dosage de molécules par ELISA.

En revanche, l'étude du cancer chez l'Homme est autrement plus compliquée, car, en pratique, seul le sang périphérique et parfois des biopsies de certaines tumeurs sont exploitables pour certaines analyses. Ceci rend plus périlleuses les études chez l'Homme, chez qui on ne peut évidemment pas réaliser de modèles génétiquement modifiés (on peut éventuellement avoir l'opportunité sur des patients présentant des mutations spontanées, mais celles-ci sont rares). Mais l'obstacle est souvent d'obtenir assez de cellules à partir des échantillons disponibles pour pouvoir réaliser les expériences. Cependant, il existe de nos jours des technologies permettant des analyses à très hauts débits et qui nécessitent peu de matériel organique pour être réalisées, pouvant potentiellement apporter un nombre d'informations pratiquement illimité. Il s'agit évidemment des techniques des puces à ADN (ou *DNA-chip* en anglais), dont la technologie s'est incroyablement raffinée au cours des dernières années. Initialement apparue au cours des années 1990, ces puces sont rapidement devenues incontournables, dans la mesure où elles permettent de connaître l'expression de plusieurs milliers de sondes ADN (et donc potentiellement de gènes différents) à un instant *t* de la vie d'une cellule. Son utilisation n'est en réalité limitée que par son coût, qui s'est considérablement réduit au cours du temps, mais demeurant toujours aux alentours de plusieurs centaines d'euros par échantillon. Toutefois, la manne d'informations obtenue est à la hauteur du prix.

Il existe depuis quelques années maintenant une autre technique, donnant le même type d'informations mais fonctionnant sur un principe différent : le séquençage aléatoire du transcriptome entier (*whole transcriptome shotgun* en anglais), abrégé RNA-Seq, est une technique de séquençage à très haut débit de la plupart des ARN contenus dans une cellule à un instant donné. L'avantage de cette technique est qu'elle ne se limite pas aux ARN messagers (mRNA), mais peut

également séquencer tous types d'ARN : les ARN ribosomiaux (rRNA), les microARN (miRNA) ou encore les acides ribonucléiques de transfert (tRNA). Cette technique a été massivement déployée dans certains projets, ce qui a notamment permis de la faire connaître au plus grand nombre et certainement de standardiser les protocoles d'acquisition des données. On peut notamment citer le consortium TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) qui a pour objectif de collecter et analyser les échantillons (sang ou biopsies de tumeurs) de plus de 30 types de tumeurs primaires chez l'Homme, afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la transformation maligne et la progression du cancer. Dans ce contexte, la RNA-Seq permet d'obtenir une prise de vue instantanée du transcriptome de chaque patient, permettant alors de comparer une multitude de cancers différents et de découvrir plus avant les mécanismes impliqués dans la progression du cancer. De plus, ces données biologiques sont accompagnées des données cliniques de chaque patient, et notamment le statut vital (en vie ou décédé) ainsi que le nombre de jours survécus après le diagnostic du cancer, ce qui permet d'étudier la survie de ces patients dans le temps et de corréler une survie plus ou moins longue avec tel ou tel profil transcriptomique.

C'est l'exploitation des données du consortium TCGA grâce à des outils bio-informatiques que nous avons nous-même développés qui nous ont permis de répondre à certaines questions biologiques, et de mieux comprendre les bienfaits et les méfaits du SI dans chacun des 35 types de cancers que nous avons étudiés. Les méthodes utilisées et les résultats produits seront exposés dans la section Résultats.

Toutefois, malgré les progrès réalisés dans le développement d'immunothérapies anti-cancer et leur efficacité parfois surprenante, il faut garder en tête que nous ne connaissons finalement que peu les mécanismes cellulaires à l'origine de la tolérance immunitaire aux tumeurs. Cette tolérance est présente et indubitable, mais pour l'instant impossible à expliquer dans son entièreté. Étant donné que les DCs représentent en général un formidable pont entre la reconnaissance des antigènes tumoraux et l'initiation des réponses immunitaires spécifiques, mieux comprendre le rôle des sous-populations de DCs ainsi que celui des autres acteurs cellulaires du SI et les relations qui les unit permettrait sans doute d'améliorer l'efficacité des immunothérapies dans le traitement des cancers humains et aussi d'en éviter les effets secondaires, encore trop importants et potentiellement dangereux, notamment à long terme.

RÉSULTATS

I. La cytokine Flt3-L joue un rôle paradoxal dans la réponse immunitaire anti-tumorale et révèle un contrôle homéostatique des lymphocytes NK et des T_{regs} par les cellules dendritiques

FL est une molécule pouvant être transmembranaire ou soluble, originellement identifiée chez la souris comme facteur de croissance^{Rosnet, 1991 | Matthews, 1991} stimulant la différenciation et la division des progéniteurs hématopoïétiques précoces tels que les cellules LSK (Lin⁻ Sca-1⁺ c-Kit⁺)^{Lyman, 1993 | Lyman, 1994}. FL est reconnue par le récepteur Flt3 (CD135) qui est lui exprimé dans la moelle osseuse par différentes classes de cellules souches et progénitrices^{Christensen, 2001 | D'Amico, 2003}. La déficience en FL résulte en une presque totale absence des cDCs dans la périphérie^{McKenna, 2000}, montrant son rôle crucial pour leur différenciation dans la moelle osseuse ainsi que pour leur homéostasie et leur prolifération en périphérie^{Liu, 2007 | Waskow, 2008}. De plus, FL est également suggérée dans le contrôle de l'homéostasie des lymphocytes NK, jouant un rôle majeur dans l'élimination des cellules tumorales *in vivo*. Les nombres de NK sont réduits chez les souris FL^{-/-}, et augmentent après traitement par rFL. Toutefois, ces dernières n'expriment pas Flt3, unique récepteur de FL connu à ce jour^{Durai, 2018}, et ne sont pas capables de répondre directement au FL^{Yu, 1998}. On sait que les DCs peuvent recycler et trans-présenter leur IL-15, une cytokine essentielle pour l'homéostasie et la survie des NK^{Kennedy, 2000 | Cooper, 2002}, *via* leur IL-15R α aux cellules voisines, et notamment aux NK^{Burkett, 2004 | Sandau, 2004 | Mortier, 2008 | Dubois, 2012}. Les premières expériences ayant montré que l'homéostasie des NK semblait fortement corrélée à celle des DCs ont été réalisées dans le modèle CD11c^{DTR}, ce qui ne permet pas l'élucidation précise des événements de l'axe DCs \leftrightarrow NK, car CD11c est exprimé à la fois par les DCs et certains lymphocytes NK^{Laouar, 2005 | Schleicher, 2005}.

Les DCs sont des cellules spécialisées qui internalisent, appréhendent et présentent des antigènes aux lymphocytes pour l'initiation et la régulation des réponses immunitaires^{Banchereau, 1998, Steinman, 2012}. Les cDCs (CD11c^{hi} Flt3⁺ *Zbtb46*⁺) activent efficacement les lymphocytes T naïfs, et sont également requises pour l'induction d'une tolérance immunitaire à l'état de repos^{Brocker, 1997 | Steinman, 2002 | Hawiger, 2004} et également face aux tumeurs^{Enk, 1997 | Sotomayor, 2001 | Ghiringhelli, 2005a}.

Dans les cancers déjà établis, l'implication des DCs dépendantes de FL n'est pas claire. Les cDC1 et mDC1, capables de cross-présenter les antigènes, sont capables d'induire des réponses immunitaires anti-tumorales^{Broz, 2014 | Roberts, 2016 | Salmon, 2016}, mais sont également les principales sous-populations de DCs impliquées dans l'induction périphérique de pT_{regs} *in vivo*^{Wang, 2008 | del Rio, 2010}. En outre, ces pT_{regs} soutiennent le développement tumoral^{Liu, 2007 | Zhou, 2007}, compliquant encore un peu plus l'interprétation du rôle des DC1 dans le cancer. Peu de choses sont connues à propos des DC2 dans le cancer, si ce n'est qu'elles pourraient être immunosuppressives^{Norian, 2009} en induisant

la prolifération de nT_{regs} *in vivo*^{Yamazaki, 2008}. Les pDCs, elles, semblent également avoir un rôle toléro-génique et pourraient inhiber les NK tout en facilitant le recrutement de T_{regs}^{Conrad, 2012 | Faget, 2012 | Sisirak, 2012 | Faget, 2013 | Terra, 2018}. En effet, leur déplétion mène à un meilleur contrôle de la croissance tumorale^{Liu, 2008}.

L'accumulation de nT_{regs} activés/mémoires au niveau de la tumeur, médiée de manière très précoce par les DCs dans un contexte dépendant du CMH II *via* la reconnaissance d'antigènes spécifiques du Soi exprimés par les cellules tumorales^{Darrasse-Jèze, 2009a | Darrasse-Jèze, 2013 | Malchow, 2013a}, mène à une suppression généralisée des réponses immunitaires anti-tumorales, en inhibant les lymphocytes T CD4⁺, CD8⁺ et NK^{Shimizu, 1999 | Ghiringhelli, 2005a | Chaput, 2007}, que ce soit chez l'Homme ou la souris. La levée de l'inhibition médiée par les T_{regs} permet d'améliorer les réponses immunitaires anti-tumorales, résultant en l'éradication de la tumeur^{Onizuka, 1999 | Shimizu, 1999 | Bos, 2013 | Arce Vargas, 2017}.

Comme les tumeurs n'expriment pas les molécules du CMH II, la présentation des TAAs aux T_{regs} doit forcément se faire par des CPAs professionnelles. À l'état basal, le recrutement et la survie des T_{regs} semblent fortement dépendants du nombre de DCs, chez la souris^{Darrasse-Jèze, 2009a} comme chez l'Homme^{Bigley, 2001}. Il est donc possible que l'accumulation préférentielle des T_{regs} dans le cancer soit médiée par une boucle de régulation positive entre DCs et T_{regs}. Pour tester cela, nous avons modulé artificiellement le nombre de DCs au moment de l'apparition d'une tumeur en faisant varier la quantité de FL.

Dans cette étude, nous avons évalué l'effet de la déficience et de la surexpression de FL sur la réponse immunitaire anti-tumorale chez des souris C57Bl/6 porteuses de mélanomes B16. Nous avons observé que la déficience en FL booste la réponse immunitaire anti-tumorale adaptative *via* la diminution du nombre de T_{regs} et la réduction de leur fonctionnalité, tandis que la surexpression de FL favorise une réponse immunitaire anti-tumorale innée *via* l'augmentation du nombre de lymphocytes NK et le renforcement de leur fonctionnalité. Nous avons validé ces résultats dans un autre modèle génétique de déplétion des cDCs et avons mis au jour que la combinaison de la surexpression de FL et de la déplétion des T_{regs} permet d'augmenter encore davantage les réponses anti-tumorales, menant à la forte augmentation de la survie de souris porteuses de mélanomes. Grâce à l'analyse de données transcriptomiques de patients atteints de cancers, nous avons montré que l'effet paradoxal de FL sur la survie précédemment observé chez la souris était également présent pour certains cancers humains. Nos résultats suggèrent que FL pourrait être un important biomarqueur pour la prise de décisions immunothérapeutiques anti-tumorales.

A. Le rôle paradoxal de Flt3-L dans la réponse immunitaire anti-tumorale est intrinsèquement lié aux cellules dendritiques

Nous avons suivi chez des souris B6 normales porteuses de mélanomes B16 (modèle WT_{B16}) l'apparition en fonction du temps de populations myéloïdes et lymphoïdes au sein des tdLNs et de la tumeur, et avons observé que l'apparition d'une tumeur induit systématiquement une augmentation transitoire des cDC1, des cDC2 et des pDCs, ainsi que des monocytes inflammatoires (infMo) (**Figure 1A**). De plus, les T_{regs} (de façon constante dans le temps) et les NK (de façon plus transitoire) semblent également suivre l'augmentation des DCs (**Figure 1A**). Cela suggère que l'homéostasie des DCs dans les tdLNs est altérée en présence de mélanomes B16 chez la souris. La stratégie de *gating* utilisée pour étudier les populations myéloïdes est présentée en **Figure S1A**.

Nous avons ensuite étudié l'effet sur la survie de la variation artificielle de la quantité de FL, permettant de moduler le nombre de DCs. Nous avons pour cela utilisé des souris B6 normales ou constitutivement déficientes pour FL injectées avec des tumeurs B16 (respectivement modèles WT_{B16} et FL^{-/-}_{B16}), ainsi que des souris B6 normales injectées soit avec des tumeurs B16 surexprimant la cytokine FL (modèle WT_{B16-FL}) ou bien avec des tumeurs B16 normales et du FL recombinant (modèle WT^{+rFL}_{B16}). De manière paradoxale, les groupes FL^{-/-}_{B16}, WT_{B16-FL} et WT^{+rFL}_{B16} survivent plus longtemps que les souris WT_{B16} contrôles (**Figure 1B**) et présentent des tumeurs se développant plus lentement (**Figure S1B**), suggérant qu'un contrôle précis de la quantité de FL est nécessaire pour la croissance de la tumeur B16.

Pour élucider ce paradoxe, nous avons suivi dans ces groupes de souris la fréquence de sous-populations de cellules myéloïdes et lymphoïdes dans les tdLNs et la tumeur, et avons observé une forte association positive entre les niveaux de FL et les proportions de cDC1, cDC2 et pDCs dans les tdLNs (**Figure 1C**). Au contraire, les mDC1 et les mDC2 montrent plutôt une élévation transitoire (**Figure 1C**), tandis que les monocytes résident (resMo) et les macrophages ne semblent pas corrélés avec les niveaux de FL. Les différences de survie et de croissance tumorale observées entre les 3 groupes de souris sont donc associées spécifiquement avec des variations en cDCs dans les tdLNs. De plus, les niveaux d'expression de FL impactent le recrutement des cDCs, mais son absence n'empêche pas totalement leur présence et n'altère pas leur phénotype de CPAs (**Figure 1D**).

B. L'absence de Flt3-L mène à une réduction du nombre de T_{regs} et à une réponse T_{effs} pendant le développement tumoral

En utilisant les mêmes modèles que précédemment, nous avons montré que les souris FL^{-/-}_{B16} présentent une diminution marquée de la fréquence et du nombre de T_{regs} dans les tdLNs et la

tumeur, associée à une augmentation de celles des lymphocytes T CD4⁺ helper (T_H) dans les tdLNs et la tumeur, ainsi que des CTL dans la tumeur (**Figure 2A** et **Figure S2B**). La stratégie de *gating* utilisée pour étudier les populations lymphocytaires est présentée en **Figure S2A**. Chez les souris WT_{B16-FL} et WT^{+rFL}_{B16}, les T_{regs} sont augmentés dans les tdLNs et la tumeur, tandis que les CTL sont augmentés seulement dans la tumeur (**Figure 2A** et **Figure 2B**). Ceci montre que l'absence ou la surexpression de FL se traduit *in fine* en changements dans les fréquences et les nombres de T_{regs}, de T_H, mais aussi de CTL.

De plus, l'analyse des marqueurs d'activation présents sur toutes ces cellules a révélé que dans le groupe FL^{-/-}_{B16}, les niveaux réduits d'activation et de fonctionnalité des T_{regs} corrélaient avec les proportions augmentées de T_H dans les tdLNs ainsi qu'avec l'augmentation de l'activation des T_H et de celle des CTL intratumoraux (**Figure 2C**). Dans le groupe WT_{B16-FL}, toutefois, l'augmentation des proportions de T_H et de CTL dans la tumeur semblent être à même de pouvoir contrebalancer l'augmentation des T_{regs} et de leur activation, car ces souris survivent mieux que les souris contrôles WT_{B16}.

Nous avons également observé que les faibles niveaux de DCs des souris FL^{-/-}_{B16} sont corrélés avec la faible présence de T_{regs} (**Figure 2D**). Au contraire, la fréquence de T_H activés est négativement corrélée avec les fréquences de mDCs et de cDC2, mais pas de cDC1 et de pDCs, suggérant que l'activation des T_H n'est pas couplée spécifiquement aux DCs dépendantes de FL dans les tdLNs (**Figure 2D**).

D'autres expériences de transferts adoptifs de T_{regs} dans les divers modèles présentés plus haut m'ont appris que la proportion de DCs corréla avec le nombre, la fonctionnalité et la prolifération des T_{regs}, pouvant altérer leur effet suppressif sur les réponses anti-tumorales (**Figure 2E**).

C. L'excès de Flt3-L pendant le développement tumoral stimule le recrutement et l'activité anti-tumorale des lymphocytes NK

Dans les souris surexprimant FL, les tumeurs régressent malgré la présence accrue de T_{regs} activés (**Figure 1B** et **Figure 2A**). De plus, dans les trois groupes de souris précédemment décrits, nous avons observé que les fréquences et nombres absolus de NK dans les tdLNs et la tumeur sont directement corrélés avec les variations du niveau de FL (**Figure 3A**, **Figure 3B** et **Figure S2F**). L'augmentation des DCs médiée par FL chez les souris WT_{B16-FL} mène également à une plus forte activation des NK par rapport au groupe contrôle (**Figure 3A**). Enfin, nous avons observé que les fréquences de NK dans les tdLNs sont positivement associées aux fréquences des cDC1, cDC2 et pDCs, mais pas celles des mDCs (ou peu) (**Figure 3C**). En conséquence, des

changements dans les proportions de DCs se répercutent fortement sur celles des NK ainsi que sur leur activation.

La déplétion des NK induit une accélération de la croissance tumorale chez les souris WT_{B16-FL} et une réduction de leur survie par rapport aux souris non-traitées, sans toutefois revenir vers un phénotype proche de celui des souris WT_{B16} (**Figure 3D**). De plus, nous avons observé que chez des souris immunodéprimées portant des tumeurs B16-FL, l'effet bénéfique de la surexpression de FL est pratiquement entièrement abrogé par rapport aux souris normales porteuses des mêmes tumeurs (**Figure 3E**). Ceci fait des NK la population cellulaire majoritairement responsable du contrôle de la croissance tumorale dans le contexte de surexpression de FL.

D. Les cDCs contrôlent l'homéostasie des NK *in vivo*

Nous avons montré que ni les précurseurs de NK dans la moelle osseuse ni les NK matures dans les LNs n'expriment le récepteur Flt3 à leur surface (**Figure 3F** et **Figure 3G**). La surexpression de FL ne modifie pas non plus la fréquence des progéniteurs de NK dans la moelle osseuse (**Figure 3G**), ce qui exclue tout effet direct ou indirect de FL sur la différenciation des NK. Cette dernière observation est également vraie chez des souris chimères zDC^{DTR} injectées avec des tumeurs B16 ou B16-FL et traitées ou non par DT (**Figure S2G**).

Dans un modèle chimérique de déplétion conditionnelle et spécifique des cDCs (porteuses ou non de tumeurs B16 ou B16-FL), nous avons montré que la déplétion des cDCs induisait une réduction marquée des proportions de DCs mais également de NK et de T_{regs} dans la rate et les LNs (**Figure 3H** et **Figure S2D**). Cet effet est observé chez les souris porteuses de tumeurs B16 ou B16-FL, mais également chez les souris sans tumeur (**Figure 3H**). À notre connaissance, il s'agit de la première démonstration claire du contrôle de l'homéostasie des NK par les cDCs *in vivo*. En conclusion, on peut affirmer que l'augmentation des NK observée dans les souris WT_{B16-FL} ou WT^{+FL}_{B16} est médiée et induite par les cDCs.

De plus, des tumeurs B16-OVA injectées dans des souris chimères zDC^{DTR} se développent plus lentement lorsqu'elles sont traitées par DT par rapport aux souris contrôles (**Figure S2E**). Les souris traitées par DT montrent également une survie plus longue par rapport aux souris contrôles.

Afin d'aller plus loin dans la détermination de la contribution des sous-populations de DC1 (cDCs $CD8^+$ et mDCs $CD103^+$) dans le contrôle d'une telle homéostasie des NK, nous avons utilisé le modèle murin de chimères de moelles osseuses $Batf3^{-/-}$ et avons trouvé que ces sous-

types de DCs sont partiellement impliqués dans ce phénomène, car nous avons observé une déplétion des NK significative, malgré le fait qu'elle soit plus faible que dans le modèle zDC^{DTR} précédemment évoqué (**Figure 3I**).

E. Effet synergique de la surexpression de Flt3-L et de la déplétion des T_{regs} sur la croissance tumorale et la survie des souris

Nous avons montré que la déplétion des T_{regs} chez des souris porteuses de tumeurs B16-FL, couplée à la surexpression de FL induite par la tumeur, accroît de manière synergique la survie des souris par rapport aux groupes où chaque paramètre est évalué seul ou par rapport aux souris porteuses de tumeurs B16 simples (**Figure 3J**). La combinaison des traitements par surexpression de FL et par déplétion des Tregs augmente la survie des souris, avec la grande majorité d'entre elles survivant plus de 100 jours, soit cinq fois l'espérance de vie d'une souris non-traitée (**Figure 3J**). Cet effet synergique de la surexpression de FL et de la déplétion des T_{regs} pourrait permettre de développer de nouveaux traitements immunothérapeutiques anti-cancer chez l'Homme.

F. Le paradoxe Flt3-L et le rôle des DCs dans la survie des patients atteints de cancer

Nous avons également analysé les données transcriptomiques et cliniques de patients atteints de mélanomes en les séparant en trois groupes, en fonction de si le gène *FLT3LG* est faiblement, moyennement ou fortement exprimé. Nous avons montré que les expressions de signatures géniques spécifiques des cDC1, des cDC2, des pDCs, des T_{regs} et des NK sont positivement associées aux niveaux d'expression du gène *FLT3LG* (**Figure 4A**). De plus, les expressions des signatures géniques cDC1 et cDC2 sont également fortement associées à celles des signatures T_{regs} et NK chez ces patients (**Figure 4B**), indiquant la conservation chez l'Homme des relations biologiques observées chez la souris. De plus, l'expression du gène *FLT3LG* corrèle avec l'intensité d'expression des signatures T_{regs} et NK (**Figure 4C**). Également, nous avons montré que l'expression des gènes *IL-15* et *IL-15RA* est fortement corrélée avec l'expression des signatures cDC1, cDC2 et pDCs chez ces mêmes patients, ce qui suggère que chez l'Homme, les DCs participent significativement à l'homéostasie des NK en périphérie *via* probablement un mécanisme impliquant la trans-présentation de l'IL-15 (**Figure 4D** et **Figure 4E**).

En analysant la totalité des cancers disponibles sur le site du GDC, nous avons observé que certains cancers pouvaient présenter un profil de survie paradoxal pour le gène *FLT3LG* (comme chez la souris) ou pour les signatures cDC1, cDC2 et pDCs, mais pas tous (**Figure 4F**). En tout cas, l'impact de *FLT3LG* ou des signatures spécifiques de DCs sur la survie, qu'il soit positif ou

négatif, est significativement présent dans la majorité des cancers, ce qui confirme l'implication évidente des DCs et du gène *FLT3LG* dans le contrôle des réponses immunitaires anti-tumorales chez l'Homme (**Figure 4F**). Les cancers individuels sont montrés dans la **Figure S2H**, la **Figure S2I**, la **Figure S2J** et la **Figure S2K**. L'évaluation de l'effet de l'expression de FL sur l'intensité des signatures cellulaires chez les patients de chaque cohorte précédemment montrée en **Figure 4F** confirme la corrélation positive de ces signatures au niveau de l'expression même du FL, indépendamment de l'effet paradoxal, bénéfique ou délétère sur la survie (**Figure 4G**). Tous ces résultats confirment que l'expression du gène *FLT3LG* peut avoir une influence bénéfique comme maléfique sur la survie des patients, et qu'au moins pour certains cancers, l'expression faible ou forte de *FLT3LG* peut aboutir à un pronostic plus favorable par rapport à des valeurs d'expression intermédiaires.

Une synthèse du modèle que nous proposons pour expliquer les relations homéostatiques entre DCs, T_{regs} et NK est présentée en **Figure 5**.

A paradoxical role for Flt3 ligand in tumor immune response reveals homeostatic control of NK and Treg cells by dendritic cells

Paul Régnier^{1,2}, Adèle Bansard^{1,2}, Nicolas Cagnard³, Katrina Podsypanina^{4,5}, Guillaume Darrasse-Jèze^{1,2,6*},

1: U1151 UMRS8253, Institut Necker Enfants Malades, Paris France.

2: Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité Paris, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France.

3: Structure Fédérative de Recherche (SFR) Necker, Université Paris Descartes, Paris France

4: Institut Curie, PSL Research University, CNRS, UMR3664, Paris, France.

5: Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, CNRS, UMR3664, Paris, France.

6: Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, INSERM, U1959, Paris, France.

Flt3 ligand (FL) induces differentiation and proliferation of classical dendritic cells (cDCs) and is a promising molecule in therapies of cancer and vaccination, but has mixed effects in clinical trials. The role of cDCs in antitumor response is ambiguous as they may induce priming of anti-tumor lymphocytes, but also may favor recruitment of tumor-protecting regulatory T cells (Tregs). To better understand the role of FL/DCs axis in cancer, we monitored tumor growth in a mouse model of melanoma in the context of low, normal or high levels of FL. Paradoxically, both FL depletion and overexpression stalled tumor growth and increased animal survival as compared to control. By following kinetics of recruitment of dendritic and lymphocyte populations in FL-low context, we showed that FL deficiency led to a profound decrease of cDCs subsets and inhibition of Tregs proliferation and recruitment in draining lymph nodes (dLNs) and tumor microenvironment. These changes were accompanied by higher frequency of helper T cells and activated T lymphocytes, but NK cells frequency remained low, indicating that in FL-deficient mice tumor growth is predominantly controlled by the adaptive immune system. In contrast, FL overexpression led to a massive recruitment of activated NK cells in the dLNs and into the tumor, suggesting that the high FL levels favor the innate anti-tumor response, despite the presence of DCs and Tregs. NK cell depletion abrogated the beneficial effect in this setting. Further analysis in mice determined that neither NK recruitment, nor NK precursor differentiation depend on FL levels. Instead, using genetic model of inducible DC-depletion under the control of zDC transcription factor specific for cDCs, we showed unambiguously that, *in vivo*, NK homeostasis is controlled by FL-dependent cDCs. Thus, FL-dependent DCs control the balance between tumor tolerance and rejection by regulating Treg and NK cells homeostasis. In support of the role of FL in human cancer, analysis of human gene expression data confirmed the paradoxical effect of FL as well as *FLT3* and *zDC/ZBTB46* expression levels on survival in several types of cancer. Tumor samples from patients in these groups expressed Treg and NK cells signatures in correlation with the levels of *FL*, *IL15* and *IL15RA* expression, indicating the biological underpinnings of the FL biomarker performance that may be useful for guiding immunotherapy decisions. As a proof-of-principle, we showed that the combination of FL overexpression and Tregs depletion resulted in regression of established tumors and dramatically improved survival of tumor-bearing mice. We propose that FL is a master regulator of immune control of tumor growth owing to its key role in DCs function.

Running Title:

DCs regulate Tregs & NKs homeostasis in cancer

Highlights:

- Deficit as well as excess of FL paradoxically increases the survival of tumor-challenged mice as well as that of cancer patients.
- Modulation of FL impacts DCs, which shape Treg, T_H17 and NK cells homeostasis and activation in tumor-dLN and at the tumor site.
- cDCs but not FL are critical for NK homeostasis in tumor-free as well as tumor-bearing mice.
- FL overexpression and Treg inhibition synergize to improve cancer survival in mice.

* Email : guillaume.darrasse-jeze@inserm.fr

ABBREVIATIONS

DC: Dendritic cell

DC1: cDC1 and mDC1 (come from the same progenitor subset in the bone marrow)

DC2: cDC2 and mDC2 (come from the same progenitor subset in the bone marrow)

DMD: Duchenne muscular dystrophy gene (dystrophin)

cDC: Classical dendritic cell

cDC1: Classical dendritic cell type 1

cDC2: Classical dendritic cell type 2

CDP: common dendritic progenitors

dLNs: tumor-draining lymph nodes

DT: diphtheria toxin

DTR: diphtheria toxin receptor

infMo: Inflammatory monocytes

LCs: Langerhans cells

Lang: Langerin

FL: Flt3 ligand (*FLT3LG* gene)

Flt3: Fms-like tyrosine kinase 3 receptor (*FLT3* gene)

FL^{-/-}_{B16}: C57Bl/6 Flt3-L^{-/-} mice injected *s.c.* with 0.5M of B16-F10 melanoma cells

Fms: Type III receptor tyrosine kinase that binds to the macrophage or monocyte colony-stimulating factor (M-CSF or CSF-1). Oncogene responsible for Feline McDonough Sarcoma.

IL-15: interleukin 15

LNs: lymph nodes

MDP: macrophage/dendritic progenitors

mDC1: Migratory dendritic cell type 1

(CD103⁺Lang⁺CD11b⁻ in mice; cDC1⁺ in humans)

mDC2: Migratory dendritic cell type 2 (CD11b⁻

CD8⁺XCR1⁺ in mice; XCR1⁺CD141⁺ in humans)

NK cells: natural killer cells

NSG_{B16}: NSG mice injected *s.c.* with 0.5 x 10⁶ of B16-F10

NSG_{B16-FL}: NSG mice injected *s.c.* with 0.5 x 10⁶ of B16-FL melanoma cells genetically engineered to constitutively express Flt3-L (B16-FL)

rFL: recombinant FL

resMo: Resident monocytes

s.c.: subcutaneously

Teffs: T effector cells

Th: helper CD4⁺Foxp3⁻ T cells

Treg: CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells

WT^{B16}: C57Bl/6 WT mice injected *s.c.* with 0.5 x 10⁶ of B16-F10 melanoma cells

WT^{+rFLB16}: C57Bl/6 WT mice injected *s.c.* with 0.5 x 10⁶ of B16-F10 melanoma cells and regularly injected with rFL

WT^{B16-FL}: C57Bl/6 WT mice injected *s.c.* with 0.5 x 10⁶ of B16-F10 melanoma cells genetically engineered to constitutively express Flt3-L (B16-FL)

zDC: Zbtb46 (Zinc Finger And BTB Domain Containing 46) (*ZBTB46* gene)

INTRODUCTION

FL is a promising molecule in therapies of cancer and vaccination (Curran and Allison, 2009). FL is a transmembrane/soluble molecule first identified as a growth factor (Rosnet et al., 1991) (Matthews et al., 1991) stimulating the differentiation and division of early hematopoietic progenitor cells like LSK (Lin⁻Sca1⁺Kit⁺) cells in mice (Lyman et al., 1994; Lyman et al., 1993). FL is recognized by Flt3, a tyrosine kinase receptor also known as CD135, Flk2, A000949. Flt3 is expressed in the bone marrow by several classes of stem and progenitor cells (Christensen and Weissman, 2001; D'Amico and Wu, 2003). But while FL deficiency affects the frequency of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow, it has little effect on mature lymphocytes and myeloid cells in the periphery. Instead, FL deficiency results in a near complete absence of cDCs subsets in the periphery (McKenna et al., 2000). Indeed, FL appears to be crucial for the differentiation of cDCs in the bone marrow (D'Amico and Wu, 2003). It was shown to be required for maturation of common dendritic progenitors (CDP) from macrophage/dendritic progenitors (MDP) (Fogg et al., 2006) (Lee et al., 2015; Naik et al., 2007; Onai et al., 2007), and from CDP to plasmacytoid DCs (pDCs) and pre-cDCs (Breton et al., 2015; Liu et al., 2009). FL was shown to be essential for the differentiation of pre-CDPs into Xcr1⁺ cDCs (cDC1), subset of DCs cross-presenting antigens to CD8⁺ T cells, and into CD11b⁺ cDCs (cDC2), a subset of DCs more readily priming CD4⁺ helper T cell response *in vivo* (Dudziak et al., 2007). Both classes of cDCs continue to divide after reaching secondary lymphoid organs (Liu et al., 2007a) through a FL-dependent mechanism (Waskow et al., 2008). FL is thus crucial both for the early differentiation of dendritic cells in the bone marrow and for their proliferation and homeostasis in the periphery.

FL was also suggested to control the homeostasis of the natural killer (NK) cells that play a major role in eliminating cancer cells *in vivo*. NK cell number is reduced in FL^{-/-} mice, and increases after treatment with recombinant FL (rFL). However, FL does not directly affect NK cells, as NK cells neither express Flt3 nor respond to FL *in vitro* (Yu et al., 1998), and there is no other receptor that binds FL in the absence of Flt3 (Durai et al., 2018). Instead, NK cells homeostasis and survival depends on IL-15, as NK cell numbers are strongly reduced in IL15-deficient mice (Cooper et al., 2002; Kennedy et al., 2000) and IL-15R-deficient mice (Lodolce et al., 1998), while they expand in IL-15 transgenic mice (Cooper et al., 2002; Fehniger et al., 2001). In turn, DCs can recycle and trans-present IL-15 to neighboring cells via their own IL-15R α (Burkett et al., 2004; Dubois et al., 2002; Mortier et al., 2008; Sandau et al., 2004). Instructive experiments using diphtheria-toxin-mediated depletion in the CD11c^{DTR} model suggested that FL effect on NK homeostasis was mediated through DCs (Guimond et al., 2010). However, the precise elucidation of events in the DC-NK axis is still lacking, as CD11c is expressed on both DCs and NK cell subsets (Laouar et al., 2005; Schleicher et al., 2005).

DCs are a specialized family of cells that process and present antigens to lymphocytes for initiation and regulation of immune responses (Banchereau and Steinman, 1998; Steinman, 2012). The CD11c^{hi} FLT3⁺ zDC/ZBTB46⁺ cDCs efficiently prime naïve T cells for immune response against foreign antigens; they are also required to induce immune

tolerance against antigens at the steady state (Brocker et al., 1997; Hawiger et al., 2004; Steinman and Nussenzweig, 2002), and to induce dominant immune tolerance to tumors (Enk et al., 1997; Ghiringhelli et al., 2005; Sotomayor et al., 2001). In established cancers, the involvement of FL-dependent DCs is not straightforward. Crosspresenting dendritic cells cDC1 and mDC1 promote antitumor immune response to cancer (Broz et al., 2014; Roberts et al., 2016; Salmon et al., 2016), but are also the major DC subset involved in peripheral Tregs (pTregs) induction *in vivo* (del Rio et al., 2010; Wang et al., 2008; Yamazaki et al., 2008). pTregs, in turn, support tumor development (Liu et al., 2007b; Zhou and Levitsky, 2007), complicating the interpretation of the DC1 role in cancer. Less is known about the role of DC2 in cancer. DC2 may be suppressive (Norian et al., 2009) although a part of CD11b⁺ DCs detected in tumors may actually be MoDCs derived from monocytes (Kenkel et al., 2017). In support of their suppressive role in cancer, cDC2 were shown to promote proliferation of tolerogenic thymic-derived Tregs (tTregs) *in vivo* (Yamazaki et al., 2008). The pDC in cancer also have a tolerogenic role in the absence of inflammation and may inhibit NK while boosting Tregs recruitment (Conrad et al., 2012; Faget et al., 2012; Faget et al., 2013; Sisirak et al., 2012; Terra et al., 2018). pDC depletion leads to better control of tumor growth, but stimulation of TLR7 also abrogates the tolerogenic effect and may induce a strong anti-tumor effect (Drobits et al., 2012; Humbert et al., 2018; Le Mercier et al., 2013; Liu et al., 2008).

The most straightforward way for DCs to mediate tumor tolerance is to stimulate thymic-derived Treg cells (tTregs), the self-specific lymphocyte subset responsible for maintaining self-tolerance and protection against autoimmunity (Wing and Sakaguchi, 2010). In many mouse models of cancer, tTreg cells are activated in MHC-II-dependent manner by recognizing self-specific antigens (Ags) expressed by cancer cells (Darrasse-Jeze et al., 2009a; Darrasse-Jeze and Podsypanina, 2013; Malchow et al., 2013). Activated/memory self-specific tTregs are indeed quickly recruited in the dLNs and in the tumor site at early stage of tumor development (Chaput et al., 2007; Darrasse-Jeze et al., 2009a; Darrasse-Jeze and Podsypanina, 2013; Ghiringhelli et al., 2005; Malchow et al., 2013). Accumulation of Tregs leads to generalized suppression of the anti-tumor immune response through inhibition of CD4⁺, CD8⁺ T and NK cells (Chaput et al., 2007; Ghiringhelli et al., 2005; Shimizu et al., 1999). The tTregs involvement seems more important than that of pTregs, as depletion of Tregs subset before or soon after tumor emergence, affecting tTregs, can protect against various types of cancer, while eliminating pTregs in established tumors does not prevent tumor growth. Cancer-associated Tregs recruitment is also observed in humans (Curiel et al., 2004; deLeeuw et al., 2012; Liyanage et al., 2002; Sasada et al., 2003; Wolf et al., 2003; Woo et al., 2001), and may be a major barrier to effective immunotherapies. Indeed, in several cases, inhibition of Tregs suppression was shown to enhance anti-tumor immune responses and result in tumor eradication (Arce Vargas et al., 2017; Bos et al., 2013; Onizuka et al., 1999; Shimizu et al., 1999).

As tumors do not express the MHC-II molecules, the presentation of tumor Ags to Tregs must be performed by professional APCs. Under physiological conditions, recruitment and survival of Tregs appear to be highly dependent on DC numbers (Darrasse-Jeze et al., 2009b), and DC deficiency is associated with depletion of Tregs in humans (Bigley et al., 2011) and may lead to autoimmune manifestations (Collin et al., 2011). It is thus possible that the preferential accumulation

of Tregs in cancer is mediated by a regulatory feedback loop between Tregs and DCs. One way to test this hypothesis is to modify the number of DCs at the time of tumor emergence by modulating levels of FL.

In this study, we evaluated the effect of FL deficiency and overexpression on immune response against B16 melanoma in C57Bl/6 mice. We observed that FL deficiency boosts the adaptive anti-tumor immune response by diminishing Tregs number and function, while FL overexpression favors the anti-tumor innate response by increasing NK cell numbers and function. We validated these findings in a genetic model of cDCs depletion and carried out a proof-of-principle preclinical study to demonstrate that combination of FL overexpression and Tregs depletion can enhance anti-tumor effects and increase the survival of melanoma-bearing mice.

Using transcriptomic data of cancer patients, we showed that this paradoxical FL effect on survival is also evident in some human cancers. More broadly, most human cancers studied display a correlation between Tregs/NK gene signatures and FL expression levels. Our results thus suggest that FL may be an important biomarker for anticancer immunotherapy decisions.

Results

A paradoxical role for FL in tumor immune response is linked to DCs

To determine when and how different DC subsets and other immune cells participate in early tumor immune response, we first set out to examine the evolution of immune cell composition at different times following tumor injection in the tumor draining lymph nodes (dLNs), secondary lymphoid organs essential to the initiation of tumor immune response and tolerance (Fujita et al., 2009; Randolph et al., 2005; Roberts et al., 2016). Using C57Bl/6 mice developing melanomas from B16 cells, we collected dLNs at different time points, as well as samples from tumor-free mice. This covered full spectrum of immune responses from the time of first encounter of the tumor cells by the immune system to the immune state associated with an established tumor growth. Using multiparameter flow cytometry (gating strategies available in Fig. S1A), we evaluated the fold changes in the proportion of different subsets of DCs, myeloid and lymphoid cells. We observed that the appearance of a tumor systematically induced a transient increase of cDC1, cDC2 and pDCs, as well as inflammatory monocytes (infMo) which peaked at day 5 after tumor injection and then diminished to the same levels as in tumor-free mice (Fig 1A, left panel). Macrophages (Mph) proportions increased later, at day 11 (Fig 1A, middle panel). Among lymphoid populations, only Tregs and NK cells appeared to mirror the increase in DCs, steadily for Tregs and transiently for NK cells (Fig. 1A, right panel). These results confirmed that DCs are recruited early during tumor development (Nakahara et al., 2016). We conclude that DC homeostasis in dLNs is modified in the presence of B16 melanoma tumors, which alter the recruitment of lymphoid populations.

To examine the role of FL-dependent cDCs during tumor development, we evaluated the effect of FL deficiency and overexpression on tumor growth and mouse survival. To model FL deficiency we used FL^{-/-} (McKenna et al., 2000) B16 melanoma-bearing mice (FL^{-/-}_{B16}), and to test the effect of high FL levels, we used mice bearing B16 tumors overexpressing FL (WT_{B16-FL}) (Mach et al., 2000), or those injected with soluble FL (WT^{++FL}_{B16}) (Maraskovsky et al., 1996). Paradoxically, groups deficient for FL and those with an excess of FL displayed extended survival (Fig. 1B) and delayed tumor growth (Fig. S1B), suggesting that a tight control of FL level is necessary for B16 tumor growth. We then further confirmed the beneficial effect of FL deficiency by treating tumor-bearing mice with sunitinib, an inhibitor of the FL-signaling pathway (O'Farrell et al., 2003a) (Fig. S1C). B16 tumor cells did not express Flt3, excluding a direct effect of FL on them (Fig. S1D). We speculated that the survival benefit in the context of FL loss or overexpression might be explained by FL effect on the number and function of DCs.

To define the short- and the long-term consequences of FL loss and overexpression on DCs and other myeloid populations of tumor-bearing mice, we measured frequencies of the relevant cell subsets in dLNs from the three groups of mice: WT_{B16}, FL^{-/-}_{B16}, and WT_{B16-FL}. In the context of tumor growth, we observed a strong positive relationship between FL levels and the proportions of cDC1, cDC2 and pDCs in the dLNs (Fig 1C, three left upper panels). In contrast,

CD103⁺CD11b⁺Lang⁺ mDC1 and CD103⁻CD11b⁺Lang⁺ mDC2 displayed a transient increase (Fig 1C, two right upper panels), and there was no positive correlation between FL expression and resident monocytes (resMo), macrophages (Mph) and monocyte-derived DCs (moDCs) at any time during tumor growth (Fig. 1C, three right bottom panels). Frequencies of LCs and infMo subsets were actually increased in the FL^{-/-} setting compared to controls (Fig. 1C, two left bottom panels). Thus, we confirmed that the experimental change in FL levels during tumor development is associated with changes in the proportion of cDCs in dLNs.

To evaluate additional immune cell phenotypes, we used 2-dimensional reduction analysis of the flow cytometry data using an R implementation of the “t-distributed stochastic neighbor embedding” (t-SNE) algorithm at the time of early encounter between the immune system and the tumor (Fig. 1D). At day 5 after B16 tumor inoculation, analysis of the functional markers revealed substantial levels of expression of MHC-II, CD86 and CD40 on LCs, mDCs and other remaining DCs in the draining LNs of FL-deficient mice (Fig. 1D, left panel), on par with the control (Fig. 1D, central panel) and FL-overexpressing mice (Fig. 1D, right panel). These observations were confirmed by measuring the mean fluorescence intensity by classical Flow cytometric analysis (Fig. S1E). These data showed that in FL-deficient mice, the tumor-draining LNs still contain functional APCs, which are potentially able to initiate T cell immune responses, as seen in non-tumor contexts (Darrasse-Jeze et al., 2009b; Ohnmacht et al., 2009). We conclude that FL expression levels impact the recruitment of classical DCs, but FL depletion does not impair the presence and phenotype of other APCs.

The absence of FL leads to decreased Treg and enhanced Teffs response during tumor development

To understand how changes in DC populations in different FL contexts influence frequencies of Treg and effector T cells, we examined flow cytometric profiles of dLNs and tumors at the time of established anti-tumor immune response in the three mouse cohorts. At day 11 of tumor growth, deficient FL^{-/-} B16-tumor-bearing mice (gating strategies available in Fig. S2A) revealed a marked decrease in frequencies and absolute numbers of Tregs in both organs, associated with an increase of CD4⁺ helper T cells (Th) frequencies in dLNs, and less pronounced effect on CD8 T lymphocytes (CTLs) (Fig. 2A, and Fig. S2B). In B16-FL tumor-bearing mice, both Tregs and CTLs were increased in dLNs and tumors, but Th cells showed opposing trends in the dLNs and in tumors (Fig. 2A). Similar results were obtained in B16-bearing mice treated by rFL (Fig. 2B). These results showed that FL loss or FL overexpression directly translate into changes in Treg and effector cells frequencies.

To investigate the functional status of the Treg and effector cell populations, we examined day 11 tumor samples from the three groups of mice for expression of surface molecules associated with their activation phenotype and function. In Tregs, both CD44 and CTLA-4 expression (a molecule essential to their suppressive function (Wing et al., 2008)) were positively correlated with FL levels and cDCs frequencies in the tumor (Fig. 2C, two left panels). Interestingly, expression of immunosuppressive cytokine IL-10 on Tregs was decreased in both FL-modulated groups, as compared to control (Fig. 2C, third panel from the left). ICOS, a costimulatory receptor implicated in Treg expansion (Burmeister et al., 2008; Ito et

al., 2008) and their IL-10 production (Herman et al., 2004; Ito et al., 2008), was expressed by half of them in tumor dLNs, and this expression was increased in percentage in both FL-modulated groups, but only in WT_{B16-FL} mice regarding absolute numbers or ICOS MFI (Fig. S2C). Functional marker expression on Th subsets in the FL^{-/-} group was in agreement with the Tregs results, as both CD44 and CD25 were strongly increased in Th cells (Fig. 2C, left and middle center panels). CD8⁺ effector T cell subset displayed a three-fold increase in the proportion of cells expressing PD1 in both experimental groups, as compared to controls (Fig. 2C, middle right panel). PD1, a marker expressed by recently activated functional antitumor CD8 T cells (Legat et al., 2013; Verbrugge et al., 2012), is associated with increased disease-specific survival in some cancers (Webb et al., 2015; Workel et al., 2016). However, only FL^{-/-} mice displayed an increase in CD25⁺ cells (Fig. 2C, left center panel). Finally, both FL-modulated groups displayed an increase in IFN γ production and Granzyme B expression in Th and CTLs, respectively (Fig. 2C, right middle panel and last panel on the right). In conclusion, in FL^{-/-} setting, reduced levels of activation and function of Tregs correlated with increased levels of Th in dLNs and increased level of activated functional Th and CTLs in the tumor infiltrate. In the FL-overexpression setting, increased level of activated functional Th and CTLs in the tumor infiltrate appeared to overcome the increase in Tregs levels and activation.

To confirm the physiological link between DCs and CD4⁺ T cell subset activation following FL level modulation, we compared the frequencies of cDC1, cDC2, pDCs, mDC1 and mDC2 along with those of activated Tregs and Th in dLNs in the three groups of mice. We found that low levels of DC subsets observed in FL-deficient mice were associated with low levels of activated Tregs (Fig 2D, top panels, blue dots). In contrast, activated Th frequency was negatively correlated with mDCs and cDC2 and showed no correlation with cDC1 and pDCs, suggesting that Th activation is not coupled to the FL-dependent DCs in the LNs of tumor-bearing mice (Fig. 2D, bottom panels).

To understand if Treg and FL-dependent DC levels were linked to their turnover, as observed in tumor free mice (Darrasse-Jeze et al., 2009b; Swee et al., 2009), we measured their proliferation in tumor bearing mice. We monitored fluorescence levels of CFSE-labelled CD45.1⁺ Tregs in adoptively transferred tumor-bearing CD45.2 congenic mice with high, normal or absent FL, and in tumor-free controls. 10 days later, Tregs proliferation in dLNs was stimulated in the context of high FL levels (Fig. 2E). In contrast, we did not detect any proliferation in CFSE-labeled Tregs injected in FL-deficient mice, consistent with prior observations in tumor-free mice (Darrasse-Jeze et al., 2009b; Swee et al., 2009). Finally, We tested the contribution of cDC in these results by studying tumor-bearing zDC^{DTR} BM chimeras mice, which contrary to FL^{-/-} mice are only deficient in cDCs but not in pDCs. zDC^{DTR} BM chimeras mice treated with DT presented a half reduction in Tregs proportions but not Th (Fig. S2D), longer survival and delayed tumor growth compared to PBS-treated chimeric mice (Fig. S2E). Taken together, our results suggest that the level of DCs correlates with the number, activity and proliferation of Tregs, abrogating their suppressive effect on anti-tumor immune response and unleashing the adaptive anti-tumor immune response.

Excess of FL during tumor development stimulates recruitment and anti-tumor activity of NK cells

In mice overexpressing FL, tumors regress despite the presence of expanded and activated Tregs pool expected to impede the anti-tumor immune response by CTL cells (Fig 1B, Fig 2A). To determine the nature of anti-tumor effect of FL overexpression, we evaluated the frequencies and activation of NK cells, important actors in the immune response against tumor cells (Haller et al., 1977; Shimizu et al., 1999), in the three groups of tumor-bearing mice. In both the dLNs and at the tumor site at day 11, we found that NK cell frequencies are directly affected by variations of FL levels (Fig. 3A,B). In FL^{-/-} mice, we observed a three-fold reduction in the frequencies and numbers of NK cells (Fig. 3A, left panels and Fig. S2F). Conversely, in WT_{B16-FL} group, we detected a 30% increase in the number of NK cells in dLNs and a threefold increase in the tumor (Fig. 3A, two left panels). Absolute numbers of NK cells in this setting were two times higher as compared to control (Fig. S2F). We confirmed this result in mice bearing B16 melanoma injected with soluble rFL, which resulted in a five-fold increase of NK cells in the tumor (Fig. 3B). FL-mediated DCs increase in B16-FL-tumor bearing mice also led to an increased expression of activation markers CD69 and ICOS on tumor-infiltrating NK cells, as well as dramatically increased levels of Granzyme B compared to control animals (Fig. 3A, three right panels). Finally, correlation analyses revealed that NK cells frequencies in dLNs are positively related to pDCs and both cDC2 and cDC1 frequencies (Fig. 3C, three left panels). In contrast, mDC2 and mDC1 frequencies were not or poorly correlated with NK frequencies (Fig. 3C, two right panels). Thus, changes in DC frequencies brought upon by loss or overexpression of FL translate into major changes in NK cell levels and activity in tumor bearing mice.

We speculated that the beneficial effect of FL overexpression in tumor bearing mice is mediated through NK cells. To test this, we used mice bearing B16-FL melanoma that were depleted of NK cells using two different anti-NK mAbs (anti-NK1.1 clone PK136 and anti-Asialo-GM1). Consistent with our hypothesis, NK-depleted mice displayed accelerated B16-FL tumor growth and had reduced overall survival as compared to the untreated mice from B16-FL group (Fig 3D). Compared to the animals from B16 control group, NK-depleted mice still fared better, with delayed tumor growth and extended survival (Fig. 3D). These results show that NK cell increase plays a meaningful role in control of tumor growth, but raised a possibility that other immune subsets may help to mobilize the full anti-tumor effect of FL overexpression.

We addressed this possibility using NSG mice with genetically engineered profound immunodeficiency. We injected C57Bl/6 or NSG mice with control B16 or B16-FL melanoma cells and followed tumor growth and survival in the four groups. In the absence of FL overexpression, neither tumor growth, nor survival was affected by the immunodeficient status of NSG recipients (Fig 3E, black and gray curves). In contrast, in NSG mice bearing B16-FL tumors, the beneficial effect of FL-overexpression was almost completely abrogated (Fig. 3E, red and orange curves), reproducing the effect of NK depletion on tumor growth rate in immune-proficient C57Bl/6 mice. We conclude that NK cells are the major immune subset responsible for the control of tumor growth in the FL-overexpression setting.

cDCs control NK homeostasis *in vivo*

To determine whether the effect of FL on NK cells was direct or indirect, we first confirmed the absence of Flt3 expression on mature NK cells by flow cytometry (Fig. 3F). Furthermore, NK progenitors from the bone marrow did not express Flt3 in contrast to CLPs (Fig. 3G, top panel). Similar results were obtained for thymic-NK precursors (not shown). FL-overexpression did not modify the frequencies of NK progenitors in the bone marrow (Fig. 3G, bottom panels) or in the thymus (not shown), consistent with *in vitro* data (Yu et al., 1998), excluding any indirect effect of FL treatment on NK differentiation. Thus, NK cells do not express FL receptor (Flt3), and mice have no second receptor for FL apart from Flt3 (Durai et al., 2018). Taken together, these results determine that FL overexpression does not drive an NK cell increase in the primary lymphoid organs, and exclude a direct role of FL in the accumulation of NK cells in dLNs and tumor site.

We hypothesized that the increase in NK cells in FL-overexpressing tumor-bearing mice was fostered by the DCs. A physiologic control of NK cell homeostasis by DCs has been proposed in the past, demonstrated from depletion experiments in the CD11c^{DTR} model (Guimond et al., 2010; Mortier et al., 2008). However, the interpretation of these results remained controversial, as both DCs and NK cells express CD11c (Laouar et al., 2005; Schleicher et al., 2005).

To assess whether the effects of FL on NK cells were DC dependent, we established a mice model of DC deficiency in the context of FL-overexpression. Using mice expressing the human diphtheria toxin (DT) receptor under the control of the promoter of zDC (Zbtb46), a transcription factor exclusively expressed by cDCs in the hematopoietic lineage (Meredith et al., 2012), we depleted cDCs by administration of DT in zDC^{DTR} BM chimeras bearing B16-FL tumors. Control mice treated with PBS for 12 days presented a high frequency of cDCs and NK cells. On the opposite, mice treated with DT showed a marked thirty-eight/eight fold reduction in the numbers of DCs, and a ten/seven fold decrease in NK cell proportions in the spleen and dLNs, respectively (Fig. 3H). This decrease in mature NK cells was not the result of an impaired NK cell differentiation in the bone marrow (Fig. S2G). Moreover, the DC-mediated effect on NK cell numbers was observed in the absence of tumors (Fig. 3H). This, to our knowledge, is the first clear demonstration of the control of NK cell homeostasis by cDCs *in vivo*. To further assess the contribution of DC1 (cDCs CD8⁺ and mDCs CD103⁺) subsets in such control of NK cell homeostasis, we used the Batf3^{-/-} bone marrow chimeras model and found that those DCs subtypes are partly involved in this phenomenon, as NK cell depletion is, although significant, rather slight in comparison to the zDC^{DTR} bone marrow chimeras model (Fig. 3I). However, FLT3-L overexpression in this model resulted in less NKs frequency increase than in BATF3-sufficient mice, suggesting that cDC1 are involved in the activation/proliferation of NK in the context of FL-overexpression (Fig. 3I). We conclude that the increase in NK cells observed in tumor-bearing mice with FL overexpression is promoted by not one but several cDC subsets, that controls NK homeostasis *in vivo*

Synergistic effect of FL overexpression and Treg depletion on tumor growth and mouse survival

As FL overexpression stimulates an efficient antitumor innate response mediated by NK cells, but also increase Tregs numbers and activation, we reasoned that FL-overexpression coupled with Treg depletion could cooperate in anti-tumor activity. To test this hypothesis, we injected WT mice treated or not with Treg-depleting anti-CD25 mAb (clone PC61), with B16 or B16-FL melanomas. The beneficial effects of Treg depletion or FL treatment alone were of the same magnitude, with a two-fold extension in survival as compared to the untreated mice (Fig 3J). The combination therapy with overexpression of FL and Treg-depleting mAb treatments further extended animal survival, with majority of mice surviving for more than 100 days, five times over the lifespan in the untreated mice (Fig 3J). The synergistic effect of FL overexpression / Treg depletion combination against experimental tumors in mice mimic hypothetical clinical scenarios in human cancers, for which drugs might be used to block Tregs, while simultaneously increasing the number of DCs to improve patient survival.

FL paradox in cancer patients

We hypothesized that cancer patients expressing FL levels strongly deviating from the average may be similar to the experimental situations of FL loss and FL overexpression that we have created in mice. Thus, we analyzed transcriptomic data from TCGA melanoma cancer (SKCM) project available from the GDC Cancer Portal of the National Cancer Institute (USA) (<https://portal.gdc.cancer.gov/>). We separated patient cases into three groups: low, medium and high expression of *FLT3LG* (*FL*) mRNA, and we examined putative link between *FL* levels and immune cell infiltration in the tumor samples. To estimate the abundance of cDC1, cDC2, pDCs, Tregs and NK cells gene signatures (Supplemental data table 1), we calculated a 'Quantitative Score' (QS, see Methods) for each immune subset signature. Consistent with our observations in mice, QS for all five immune cell subsets (cDC1, cDC2, pDCs, NK cells, Tregs), were positively associated with *FL* expression levels (Fig. 4A). cDC1 and cDC2 gene signatures also strongly correlated with Tregs and NK signature levels in these patients (Fig. 4B), indicating conservation in humans of the biological relationship observed in mice. Additionally, *FL* but not a control gene (*DMD*), correlated with Tregs and NK signature intensity (Fig. 4C).

In mice, several works proposed that DC may control NK homeostasis by a mechanism involving IL-15 trans-presentation to NK cells via IL-15 receptors (IL-15R) present at the surface of DC (Mortier et al., 2008). To verify this in humans, we evaluated *IL15* and *IL15RA* expression levels in relation to the expression of cDC1, cDC2 and NK cells signatures in the melanoma cancer patients. We show that *IL15* and *IL15RA* expression is strongly correlated to cDC1, cDC2 and to NK cell signatures in these patients, suggesting that, in humans, DC support NK cell peripheral homeostasis through IL-15 trans-presentation (Fig. 4D-E).

Finally, we hypothesized that human tumors expressing FL levels strongly deviating from the average may have behave similarly than tumors in the experimental situations of FL loss and FL overexpression that we have created in mice. Thus, we analyzed survival and transcriptomic data from TCGA and TARGET cancer projects available from the GDC Cancer

Portal. Consistent with the animal data, the paradoxical survival pattern was observed in three cancer types, including acute myeloid leukemia, wilms tumor, and pancreatic cancer, collectively representing at least 4,6 % of new cancer cases each year in USA (Fig 4F, top left panel). In other types of cancer, high FL levels associated with beneficial outcome in 17 cancer types including SKCM (Fig 4F, top central panel), or with detrimental effect, in seven cancer types (Fig 4F, top right panel). Individual cancers results are shown in Fig. S2H. To test how the level of DC transcriptomic signatures in the patients' tumor would impact patient survival, we applied the same process using DCs-specific gene signatures (manually constructed using literature microarray datasets) and observed similar paradoxical, beneficial or detrimental effect of DC signatures on survival, varying according to the DC subtype (cDC1, cDC2 or pDCs) and the cancer (Fig. 4F, three bottom rows). Individual cancers results are shown in Fig S2I-J. This clearly shows that cancer survival can be significantly modulated beneficially or detrimentally by DCs infiltration within the tumor site in humans. Evaluation of the effect of *FL* transcriptomic level on the cell signature strength in the patients of each pooled cohorts shown in Fig. 4F confirmed the positive correlation of these signatures to the level of *FL*, independently of the paradoxical, beneficial or detrimental effect on survival (Fig. 4G). This indicated that the biological relationship between FL and immune cell infiltration is conserved regardless of the pattern of survival in various cancers. Collectively, this analysis confirmed that FL may have beneficial as well as detrimental influence on patient survival, depending on the cancer type, and that at least in some cancers, tumors with outlier *FL* levels have more favorable prognosis at both high and low values, an unexpected clinical outcome.

DISCUSSION

Our study reveals that a tightly regulated level of FL is essential for tumor growth. We discovered paradoxical beneficial effect of high and low FL levels on antitumor immune response in mice and humans, and characterized the changes in DC homeostasis and subsequent lymphoid recruitment in the dLNs and the tumor following alterations in FL levels. The mouse experiments reported in this paper show that low levels of FL lead to increased adaptive immune response against tumors, while high levels of FL favor innate anti-tumor immune response. Our work thus reconciles and clarifies a body of conflicting reports in the field, with some suggesting for a beneficial role of FL, while others observing a detrimental effect of FL on survival in cancer patients (see below).

We establish that the effect of FL on the immune response to melanoma tumors in mice is mediated through DCs. On one hand, DCs are responsible for the recruitment of Tregs in the dLN and in the tumor microenvironment. In turn, Tregs keep in check the tumor-specific Th, CTLs and NK cells, and thus permit tumor growth (Darrasse-Jeze and Podsypanina, 2013; deLeeuw et al., 2012; Shimizu et al., 1999). Our results show that this regulation is abrogated in FL-deficient mice deficient for cDCs and pDCs; in consequence, Tregs and their activation are increased leading to improved tumor control, consistent with multiple accounts of the central role of Tregs in tumor immune response (Chaput et al., 2007; Hung et al., 1998). CD4⁺ Th cell levels were inversely correlated to those of FL-dependent DCs, indicating that the observed Th enhancement in FL-deficient mice is mediated by the residual FL-independent APCs present in these mice. This is perhaps not surprising, given that the increased Th recruitment and activation has been reported in DC-deficient tumor-free mice (Darrasse-Jeze et al., 2009b; Ohnmacht et al., 2009). We were also able to confirm these results in Sunitinib-treated mice,

and in the zDC^{DTR} Chimera FL-independent inducible model of cDC depletion. In this latter model, gain in survival was more modest than in FL^{-/-} mice, probably because of the absence of Th number enhancement observed in this case. This suggests that the absence of pDCs was involved in the observed Th recruitment and strong increase in survival observed in tumor-bearing FL^{-/-} mice. Altogether both cDCs and pDCs appear involved in the establishment of immune tolerance to tumors, in agreement with the most recent literature (Kenkel et al., 2017; Terra et al., 2018).

Also, we show for the first time, that NK homeostasis is maintained by FL-dependent cDCs. In mice with high levels of FL, an increase in FL-dependent DCs favors the recruitment of functional Granzyme B⁺ NK cells that are highly effective against B16 melanoma tumor. FL overexpression not only slowed tumor growth, but also resulted in complete tumor regression in a substantial proportion of mice. This is consistent with studies showing that FL treatment boosts NK numbers (Shaw et al., 1998), although this was thought to produce only transient anti-tumor effects and failed to initiate an anti-tumor immune memory in some models (Ciavarrà et al., 2000). Our evidence that experimental zDC⁺ cDC depletion results in profound NK deficiency, despite the high levels of FL, places DCs at the center of FL-mediated NK cell regulation. Experiments in DC1-less BATF3^{-/-} mice model revealed that DC1 subset is only partially responsible for NK cell number maintenance, illustrating that several subset of DCs (cDC1, 2 and pDCs) are likely involved in the DC control of NK cell homeostasis. This control was also consistent with human cancer patient data, which showed a clear positive correlation between FL level and DCs and NK cell presence, as well as with *IL15* and *IL15R* expression. This argues that DC control is mediated by IL15 / IL-15R in humans, a mechanism supported by a wealth of studies in mice (Burkett et al., 2004; Dubois et al., 2002; Guimond et al., 2010; Mortier et al., 2008).

Our results also highlight that the canonical 'ménage à trois' between DCs, Tregs and TefFs used to explain immune regulation (Liu et al., 2015) is actually a 'foursome' that includes NK cells (Figure 5). Supporting this view is recent evidence that NK cells can recruit DCs in the tumor by a chemokine-dependent mechanism (Bottcher et al., 2018). This refined view has important therapeutic implications: it helps to identify promising combinations in this multiplayer equilibrium to be targeted for better elimination of tumors. Our first proof-of-principle study strongly suggests that FL treatment together with Treg inhibition is a potent anti-cancer treatment. The new understanding of the FL and DCs in overall immune homeostasis may also be useful in identifying combinations with a synthetic lethal effect against cancer.

Our analysis of human gene expression data shows once again that, in cancer patients '*rien n'est tout noir, rien n'est tout blanc*' (things are never black-and-white): exceptionally high or low levels of *FL* expression have paradoxical beneficial effects in some cancers, clear beneficial or detrimental effect in others. Similar results were obtained for cDC1, cDC2 and pDC transcriptomic signatures expression, illustrating the pivotal role of DC subsets in both immune response (Hildner et al., 2008; Roberts et al., 2016; Salmon et al., 2016; Scarlett et al., 2012) and tolerance (Chaoul et al., 2018; Diao et al., 2018; Ghiringhelli et al., 2005; Kenkel et al., 2017; Terra et al., 2018) to cancer. Importantly, our experimental results explain the mechanistic underpinnings of this heterogeneity, raising hopes that *FL* expression levels in diagnostic samples and DC characterization may help predict treatment outcomes. Indeed, the pleiotropic effects of FL that we have discovered in human gene expression data are also reflected by mixed reports coming out from FL clinical trials, some showing beneficial

effects (Esche et al., 1998; Lynch et al., 1997; Wang et al., 2000), some declared weak/null (Disis et al., 2002; Mach et al., 2000; McNeel et al., 2003), and some shown to be detrimental for patients (Miller et al., 2003; Solheim et al., 2007). It will be interesting to evaluate these outcomes in light of the four-way immune equilibrium, taking account of how cancer location and origin may pre-determine the composition of cancer immune microenvironment (Jimenez-Sanchez et al., 2017).

In some human cancers, FL has a direct growth stimulatory effect on tumor cells (Lisovsky et al., 1996; Serve et al., 1999). In acute myeloid leukemia (AML), ITD mutation in some patients renders *FLT3* constitutively active and leads to uncontrolled proliferation of the leukemic blasts (Fathi and Chabner, 2011). However, not all AML cells possess this mutation (Meshinchi et al., 2006; O'Farrell et al., 2003b) or respond to FL (Serve et al., 1999). FL inhibition in AML was deemed successful in some studies (Grunwald and Levis, 2015), but had mixed performance in others (Balana et al., 2014; Chu et al., 2015; Fathi and Chabner, 2011). This direct effect of FL on the *FLT3* mutant tumor in AML explains why high *FLT3* expression may have a detrimental effect on the survival of some patients, but, consistent with predictions of the four-way equilibrium, the effect of FL on the immune response may explain cases where high *FL* (or high *zDC/ZBTB46*) expression has a beneficial effect on survival, a clinically important implication.

In conclusion, we present a new biological equation that reveals the fine balancing act played by FL on immune tolerance, immune activation and even on the cancer cells themselves. This equation invites a refined view on a body of pre-clinical and clinical data investigating the utility of FL against cancer, and suggests a new paradigm for treatment schemes in oncology, where a boost of FL signaling by recombinant FL may be beneficial when combined with Tregs depletion or checkpoint-blockade therapy (Curran et al., 2010; Salmon et al., 2016), and a blockade of FL signaling using FL inhibitors may also give therapeutic effects, if supplemented by putative NK-stimulating therapies.

MATERIAL AND METHODS

Mice, tumors cell lines and treatments.

FL^{-/-} mice (McKenna et al., 2000) were provided either by Paulo Vieira (Pasteur Institute, Paris, France) or Michel Nussenzweig (The Rockefeller University, New York, NY), zDC^{DTR} mice (Meredith et al., 2012) were purchased from The Jackson Laboratory. NSG (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) were purchased from Charles River Laboratories. C57Bl/6 mice were purchased from the Jackson Laboratory or Janvier Labs. BATF3^{-/-} mice were provided by François Xavier Mauvais (Institut Necker Enfants Malades, Paris, France). CD45.1 C57BL/6 congenic mice were maintained in our facility. All mice used were 7-12 weeks old and were maintained in specific pathogen-free conditions. Mice compared in each experiment were from the same commercial origin and were cohoused to minimize the influence of gut microflora (Ivanov et al., 2008). Similar results were obtained using male or female mice. All mice were treated in accordance with the European Union guidelines for animal experimentation and National Institutes of Health guidelines. Bone marrow chimeras were reconstituted for at least 8–10 weeks after lethal irradiation (two doses of 525 rad, 3 h apart) and *i.v.* transfer of 5–10 × 10⁶ bone marrow cells three hours later.

The B16 tumor cell line, derived from a C57Bl/6 melanoma, was provided by Olivier Lantz (Curie Institute, Paris, France), The B16-FL tumor cell line, a kind gift of M. Nussenzweig, was obtained from G. Dranoff (Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; (Mach et al., 2000)). Both cell lines were cultured in DMEM (Invitrogen) complemented with 10% FCS, 2 mM L-glutamine (Invitrogen), and 100 U/mL penicillin-streptomycin (Invitrogen) at 37°C, 5% CO₂. All cell lines were mycoplasma free. For *in vivo* experiments, 5 × 10⁵ B16 or B16-FL tumor cells were injected *s.c.* in the left flank of a mouse. Mean tumor diameter was determined by measuring perpendicular tumor diameters using vernier calipers. Mice survival was monitored daily, Survival was determined by the time at which mice required euthanasia, when tumor ulcerated and/or diameter reached 15 mm.

Mice were gavaged with 40 mg/kg sunitinib (Sutent; Pfizer) via feeding needles (Popper) every day for 7 days, beginning 3 days before tumor injection.

Recombinant human FL (rFL) was obtained from Amgen or Miltenyi Biotech. For rFL injection, 10 µg recombinant human Flt3-L (Amgen) in 100 mL PBS was injected subcutaneously every other day, for 20 days, beginning 4 days prior to the tumor injection.

During survival experiments, mice received 2 intraperitoneal injections of 250 µL of depleting anti-NKs antibodies at the day of tumor injection (day 0) and at day 5 after tumor inoculation (either anti-NK1.1, clone PK136 from eBioscience or anti-Asialo-GM1, clone Poly21460 from BioLegend).

Cells preparation, antibodies, reagents and flow cytometry analyses.

Organs were gently dispersed between frosted slides and were digested for 30 min at 37°C in RPMI1640 medium (Invitrogen) with 10% (vol/vol) FCS containing collagenase D (type II; Roche) at a final concentration of 0.4 U/mL. For disruption of DC-T cell complexes, 200 ml of 0.5 M EDTA, pH 8.0, was added for 5 min. All subsequent steps were at 4°C with 5% (vol/vol) FBS in PBS. Cells were passed through a 70-µm cell strainer and washed in 5% (vol/vol) FBS in PBS. Cell numbers were determined with a FACS Fortessa (BD).

The following antibodies from either BD Biosciences, eBioscience or BioLegend were used: anti-CD3ε (145-2C11), CD4 (RM4-5), CD8α (53-6.7), CD11b (M1/70), CD11c (HL3), CD19 (1D3), CD25 (PC61), CD40 (HM40-3), CD44 (IM7), CD69 (H1.2F3), CD86 (GL1), CD103 (M290), CD206 (C068C2), CTLA-4 (UC10-4F10-11), DC-SIGN (MMD3), EpCAM (G8.8), F4/80 (BM8), Foxp3 (FJK-16s), IFNγ (XMG1.2), IL-2 (JES6-5H4), IL-10 (JSE5-16E3), IL-17 (TC11-18H10), Ki-67 (SolA15), KLRG-1 (2F1), Ly-6C (AL-21), Ly-6G (1A8), MHC II (M5/114.15.2), NK1.1 (PK136), NKp46 (29A1.4), PD-1 (J43), IL-10 (JSE5-16E3) and IFNγ (XMG1.2). Isotype-irrelevant mAbs were used as controls. FcBlock (BD Pharmingen) and Zombie Red™ Fixable Viability Kit (BioLegend) were used following the manufacturer's recommendations.

Intracellular labeling of Ki-67, Foxp3, CD206, DC-SIGN was performed using eBioscience Foxp3 Staining Buffer kit (Invitrogen - Thermofisher) according to the manufacturer's recommendations.

For intracellular cytokine stainings, cells were incubated at 37°C, 5% CO₂ for 6 h in 10% FCS complete RPMI 1640 medium with 1µg/mL PMA (Sigma-Aldrich) and 750 ng/mL ionomycin (Sigma-Aldrich), and 1 µL/mL GolgiPlug (BD) was added after 45mn. Surface staining was performed for 30 min, after which the cells were resuspended in fixation/permeabilization solution (eBioscience Foxp3 Staining Buffer kit, Invitrogen - Thermofisher). Intracellular cytokine staining was performed according to the manufacturer's protocol.

Processed cells were analyzed by 17 parameters flow cytometry on a BD™ Fortessa. Further analyses were performed with FlowJo software (FlowJo, LLC). Finally PZC format coded-scripts were used to link FlowJo-exported data to Prism (GraphPad Software) workspaces for statistical analysis.

t-SNE plots were generated with R scripts adapted from the original description of the t-SNE algorithm by L.J.P. van der Maaten (<https://lvdmaaten.github.io/tsne/>): recommended parameters were used, and each plot represents the pool of each replicate of the corresponding situation, in order to avoid computational and statistical bias during the random subsampling.

CFSE staining and adoptive transfers of cells.

CD4⁺CD25^{hi} Tregs were FACS-sorted (FACS Aria II) from MACS-sorted (Miltenyi Biotec) CD4⁺ T cells from pooled LNs and spleens from CD45.1 congenic mice. Tregs then were then labelled with CFSE (Sigma-Aldrich) and immediately transferred intravenously after purity checking by flow cytometry. In host mice, the transferred T cells were later identified by the expression of CD3, CD4, Foxp3 and CD45.1 and CD45.2. After adoptive transfer in WT hosts under our

experimental conditions (Fisson et al., 2003), donor CD45.1⁺ Treg cells represented 0.1% of splenocytes. Therefore, 2–5 × 10⁶ events were acquired for each analysis.

Bioinformatic analysis of cancer patient data

Survival and RNA-Seq data from both TCGA and TARGET cancer projects available from the GDC Cancer Portal of the National Cancer Institute (USA) (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) (Files from release versions 9, 11 and 12) were downloaded, normalized using the R package DEseq2 and further analyzed through R.

Algorithmic determination of patients cutoffs: To determine the low, intermediate and high patients groups for the expression of a given gene, we constructed the survival curves opposing patients with lower or higher gene expression values vs. the remaining patients for every percentile between 1% and 33% and we calculated the Log-rank test associated χ^2 statistics for each percentile. Then, we chose the low and high cutoffs corresponding to the best χ^2 statistic (Supplemental data table 1). A given gene was classified by a R script as beneficial (correlation), detrimental (inverse correlation) or paradoxical for a cancer type, according to the area under the curve (AUC) of hi, inter and lo survival curves.

Calculation of genes signatures scores: For a given gene signature, we established for each patient an associated Quantitative Score (QS) by calculating the arithmetic mean of all the normalized and background-corrected gene expression values for each of the genes in the given signature.

Generation of cell subsets genes signatures: To generate custom gene signatures for immune cell subsets (Supplemental data table 1), we used raw transcriptomic data available on NCBI GEO (GSE94820, GSE35457, GSE80171, GSE6887, GSE60448, GSE24759, GSE65010 and GSE76598) and processed-data from literature (Critchley-Thorne et al., 2007; Haniffa et al., 2012; McGovern et al., 2017; Novershtern et al., 2011; Pesenacker et al., 2016; See et al., 2017; Villani et al., 2017; Walter et al., 2016). We then reanalysed these data and compared them by Venn diagrams to finally choose the genes of each signature after crosschecking the overlapping results between articles.

Statistical methods

Statistical analyses of the survival curves were performed using a Log-rank (Mantel-Cox) test. Comparisons of one-parameter data were performed using a two-tailed unpaired Student's t-test. The statistical significances were evaluated with the PRISM software (GraphPad Software). Data shown are expressed as means ± SEM, and a p-value < 0.05 (eventually after Holm-Sidak correction) was considered as significant.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Paulo Vieira and Michel Nussenzweig for FL^{-/-} mice, Michel Nussenzweig for B16-FL tumor cell line and rFL, Olivier Lantz for tumor cell lines, Jérôme Mégret and Klara Velinzon for cell sorting, Bénédicte Manoury for discussions and critical reading of the manuscript, Pierre Guermonprez for discussions, Lucienne Chatenoud and Maria Leite de Moraes for their support.

Paul Régnier was supported by a fellowship from *La Ligue Contre le Cancer* (TANC16319). This work was supported by grant PJA 20141201668 from *La Fondation ARC* to G. Darrasse-Jèze.

The authors have no conflicting financial interests.

REFERENCES

- Arce Vargas, F., A.J.S. Furness, I. Solomon, K. Joshi, L. Mekkaoui, M.H. Lesko, E. Miranda Rota, R. Dahan, A. Georgiou, A. Sledzinska, A. Ben Aissa, D. Franz, M. Werner Sunderland, Y.N.S. Wong, J.Y. Henry, T. O'Brien, D. Nicol, B. Challacombe, S.A. Beers, T.C. Melanoma, T.C. Renal, T.C. Lung, S. Turajlic, M. Gore, J. Larkin, C. Swanton, K.A. Chester, M. Pule, J.V. Ravetch, T. Marafioti, K.S. Peggs, and S.A. Quezada. 2017. Fc-Optimized Anti-CD25 Depletes Tumor-Infiltrating Regulatory T Cells and Synergizes with PD-1 Blockade to Eradicate Established Tumors. *Immunity* 46:577-586.
- Balana, C., M.J. Gil, P. Perez, G. Reynes, O. Gallego, T. Ribalta, J. Capellades, S. Gonzalez, and E. Verger. 2014. Sunitinib administered prior to radiotherapy in patients with non-resectable glioblastoma: results of a phase II study. *Targeted oncology* 9:321-329.
- Banchereau, J., and R.M. Steinman. 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392:245-252.
- Bigley, V., M. Haniffa, S. Doulatov, X.N. Wang, R. Dickinson, N. McGovern, L. Jardine, S. Pagan, I. Dimmick, I. Chua, J. Wallis, J. Lordan, C. Morgan, D.S. Kumararatne, R. Doffinger, M. van der Burg, J. van Dongen, A. Cant, J.E. Dick, S. Hambleton, and M. Collin. 2011. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exp Med*
- Bos, P.D., G. Plitas, D. Rudra, S.Y. Lee, and A.Y. Rudensky. 2013. Transient regulatory T cell ablation deters oncogene-driven breast cancer and enhances radiotherapy. *J Exp Med* 210:2435-2466.
- Bottcher, J.P., E. Bonavita, P. Chakravarty, H. Blees, M. Cabeza-Cabrerizo, S. Sammicheli, N.C. Rogers, E. Sahai, S. Zelenay, and E.S.C. Reis. 2018. NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control. *Cell* 172:1022-1037 e1014.
- Breton, G., J. Lee, Y.J. Zhou, J.J. Schreiber, T. Keler, S. Pühr, N. Anandasabapathy, S. Schlesinger, M. Caskey, K. Liu, and M.C. Nussenzweig. 2015. Circulating precursors of human CD1c+ and CD141+ dendritic cells. *J Exp Med*
- Brockner, T., M. Riedinger, and K. Karjalainen. 1997. Targeted expression of major histocompatibility complex (MHC) class II molecules demonstrates that dendritic cells can induce negative but not positive selection of thymocytes in vivo. *J Exp Med* 185:541-550.
- Broz, M.L., M. Binnewies, B. Boldajipour, A.E. Nelson, J.L. Pollack, D.J. Erle, A. Barczak, M.D. Rosenblum, A. Daud, D.L. Barber, S. Amigorena, L.J. Van't Veer, A.I. Sperling, D.M. Wolf, and M.F. Krummel. 2014. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity. *Cancer Cell* 26:638-652.
- Burkett, P.R., R. Koka, M. Chien, S. Chai, D.L. Boone, and A. Ma. 2004. Coordinate expression and trans presentation of interleukin (IL)-15 α and IL-15 supports natural killer cell and memory CD8+ T cell homeostasis. *J Exp Med* 200:825-834.
- Burmeister, Y., T. Lischke, A.C. Dahler, H.W. Mages, K.P. Lam, A.J. Coyle, R.A. Kroczeck, and A. Hutloff. 2008. ICOS controls the pool size of effector-memory and regulatory T cells. *J Immunol* 180:774-782.
- Chaoul, N., A. Tang, B. Desrues, M. Oberkampf, C. Fayolle, D. Ladant, A. Sainz-Perez, and C. Leclerc. 2018. Lack of MHC class II molecules favors CD8(+) T-cell infiltration into tumors associated with an increased control of tumor growth. *Oncimmunology* 7:e1404213.
- Chaput, N., G. Darrasse-Jeze, A.S. Bergot, C. Cordier, S. Ngo-Abdalla, D. Klatzmann, and O. Azogui. 2007. Regulatory T cells prevent CD8 T cell maturation by inhibiting CD4 Th cells at tumor sites. *J Immunol* 179:4969-4978.

- Christensen, J.L., and I.L. Weissman. 2001. Flk-2 is a marker in hematopoietic stem cell differentiation: a simple method to isolate long-term stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:14541-14546.
- Chu, Y.H., H. Li, H.S. Tan, V. Koh, J. Lai, W.M. Phyo, Y. Choudhury, R. Kanesvaran, N.M. Chau, C.K. Toh, Q.S. Ng, P.H. Tan, B. Chowbay, and M.H. Tan. 2015. Association of ABCB1 and FLT3 Polymorphisms with Toxicities and Survival in Asian Patients Receiving Sunitinib for Renal Cell Carcinoma. *PLoS One* 10:e0134102.
- Ciavarrá, R.P., K.D. Somers, R.R. Brown, W.F. Glass, P.J. Consolvo, G.L. Wright, and P.F. Schellhammer. 2000. Flt3-ligand induces transient tumor regression in an ectopic treatment model of major histocompatibility complex-negative prostate cancer. *Cancer Res* 60:2081-2084.
- Collin, M., V. Bigley, M. Haniffa, and S. Hambleton. 2011. Human dendritic cell deficiency: the missing ID? *Nat Rev Immunol* 11:575-583.
- Conrad, C., J. Gregorio, Y.H. Wang, T. Ito, S. Meller, S. Hanabuchi, S. Anderson, N. Atkinson, P.T. Ramirez, Y.J. Liu, R. Freedman, and M. Gillett. 2012. Plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression in ovarian cancer via ICOS costimulation of Foxp3(+) T-regulatory cells. *Cancer Res* 72:5240-5249.
- Cooper, M.A., J.E. Bush, T.A. Fehniger, J.B. VanDeusen, R.E. Waite, Y. Liu, H.L. Aguila, and M.A. Caligiuri. 2002. In vivo evidence for a dependence on interleukin 15 for survival of natural killer cells. *Blood* 100:3633-3638.
- Critchley-Thorne, R.J., N. Yan, S. Nacu, J. Weber, S.P. Holmes, and P.P. Lee. 2007. Down-regulation of the interferon signaling pathway in T lymphocytes from patients with metastatic melanoma. *PLoS medicine* 4:e176.
- Curjel, T.J., G. Coukos, L. Zou, X. Alvarez, P. Cheng, P. Mottram, M. Evdemon-Hogan, J.R. Conejo-García, L. Zhang, M. Burow, Y. Zhu, S. Wei, I. Kryczek, B. Daniel, A. Gordon, L. Myers, A. Lackner, M.L. Disis, K.L. Knutson, L. Chen, and W. Zou. 2004. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 10:942-949.
- Curran, M.A., and J.P. Allison. 2009. Tumor vaccines expressing flt3 ligand synergize with ctla-4 blockade to reject preimplanted tumors. *Cancer Res* 69:7747-7755.
- Curran, M.A., W. Montalvo, H. Yagita, and J.P. Allison. 2010. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:4275-4280.
- D'Amico, A., and L. Wu. 2003. The early progenitors of mouse dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells are within the bone marrow hemopoietic precursors expressing Flt3. *J Exp Med* 198:293-303.
- Darrasse-Jeze, G., A.S. Bergot, A. Durgeau, F. Billiard, B.L. Salomon, J.L. Cohen, B. Bellier, K. Podsypanina, and D. Klatzmann. 2009a. Tumor emergence is sensed by self-specific CD44hi memory Tregs that create a dominant tolerogenic environment for tumors in mice. *J Clin Invest* 119:2648-2662.
- Darrasse-Jeze, G., S. Deroubaix, H. Mouquet, G.D. Victora, T. Eisenreich, K.H. Yao, R.F. Masilamani, M.L. Dustin, A. Rudensky, K. Liu, and M.C. Nussenzweig. 2009b. Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells in vivo. *J Exp Med* 206:1853-1862.
- Darrasse-Jeze, G., and K. Podsypanina. 2013. How numbers, nature, and immune status of foxp3(+) regulatory T-cells shape the early immunological events in tumor development. *Frontiers in immunology* 4:292.
- del Rio, M.L., G. Bernhardt, J.I. Rodriguez-Barbosa, and R. Forster. 2010. Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells. *Immunol Rev* 234:268-281.
- deLeeuw, R.J., S.E. Kost, J.A. Kakal, and B.H. Nelson. 2012. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 18:3022-3029.
- Diao, J., H. Gu, M. Tang, J. Zhao, and M.S. Catral. 2018. Tumor Dendritic Cells (DCs) Derived from Precursors of Conventional DCs Are Dispensable for Intratumor CTL Responses. *J Immunol* 201:1306-1314.
- Disis, M.L., K. Rinn, K.L. Knutson, D. Davis, D. Caron, C. dela Rosa, and K. Schiffman. 2002. Flt3 ligand as a vaccine adjuvant in association with HER-2/neu peptide-based vaccines in patients with HER-2/neu-overexpressing cancers. *Blood* 99:2845-2850.
- Drobits, B., M. Holcman, N. Amberg, M. Swiecki, R. Grundtner, M. Hammer, M. Colonna, and M. Sibilá. 2012. Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells. *J Clin Invest* 122:575-585.
- Dubois, S., J. Mariner, T.A. Waldmann, and Y. Tagaya. 2002. IL-15Ralphá recycles and presents IL-15 In trans to neighboring cells. *Immunity* 17:537-547.
- Dudzíak, D., A.O. Kamphorst, G.F. Heidkamp, V.R. Buchholz, C. Trumppfeller, S. Yamazaki, C. Cheong, K. Liu, H.W. Lee, C.G. Park, R.M. Steinman, and M.C. Nussenzweig. 2007. Differential antigen processing by dendritic cell subsets in vivo. *Science* 315:107-111.

- Durai, V., P. Bagadia, C.G. Briseno, D.J. Theisen, A. Ivata, J.T.t. Davidson, M. Gargaro, D.H. Fremont, T.L. Murphy, and K.M. Murphy. 2018. Altered compensatory cytokine signaling underlies the discrepancy between Flt3(-/-) and Flt3l(-/-) mice. *J Exp Med* 215:1417-1435.
- Enk, A.H., H. Jonuleit, J. Saloga, and J. Knop. 1997. Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int J Cancer* 73:309-316.
- Esche, C., V.M. Subbotin, C. Maliszewski, M.T. Lotze, and M.R. Shurin. 1998. FLT3 ligand administration inhibits tumor growth in murine melanoma and lymphoma. *Cancer Res* 58:380-383.
- Faget, J., N. Bendriss-Vermare, M. Gobert, I. Durand, D. Olive, C. Biota, T. Bachelot, I. Treilleux, S. Goddard-Leon, E. Lavergne, S. Chabaud, J.Y. Blay, C. Caux, and C. Menetrier-Caux. 2012. ICOS-ligand expression on plasmacytoid dendritic cells supports breast cancer progression by promoting the accumulation of immunosuppressive CD4+ T cells. *Cancer Res* 72:6130-6141.
- Faget, J., V. Sisirak, J.Y. Blay, C. Caux, N. Bendriss-Vermare, and C. Menetrier-Caux. 2013. ICOS is associated with poor prognosis in breast cancer as it promotes the amplification of immunosuppressive CD4(+) T cells by plasmacytoid dendritic cells. *Oncoimmunology* 2:e23185.
- Fathi, A.T., and B.A. Chabner. 2011. FLT3 inhibition as therapy in acute myeloid leukemia: a record of trials and tribulations. *The oncologist* 16:1162-1174.
- Fehniger, T.A., K. Suzuki, A. Ponnappan, J.B. VanDeusen, M.A. Cooper, S.M. Florea, A.G. Freud, M.L. Robinson, J. Durbin, and M.A. Caligiuri. 2001. Fatal leukemia in interleukin 15 transgenic mice follows early expansions in natural killer and memory phenotype CD8+ T cells. *J Exp Med* 193:219-231.
- Fisson, S., G. Darrasse-Jèze, E. Litvinova, F. Septier, D. Klatzmann, R. Liblau, and B.L. Salomon. 2003. Continuous activation of autoreactive CD4+ CD25+ regulatory T cells in the steady state. *J Exp Med* 198:737-746.
- Fogg, D.K., C. Sibon, C. Miled, S. Jung, P. Aucouturier, D.R. Littman, A. Cumano, and F. Geissmann. 2006. A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells. *Science* 311:83-87.
- Fujita, T., K. Teramoto, Y. Ozaki, J. Hanaoka, N. Tezuka, Y. Itoh, T. Asai, S. Fujino, K. Kontani, and K. Ogasawara. 2009. Inhibition of transforming growth factor-beta-mediated immunosuppression in tumor-draining lymph nodes augments antitumor responses by various immunologic cell types. *Cancer Res* 69:5142-5150.
- Ghiringhelli, F., P.E. Puig, S. Roux, A. Parcellier, E. Schmitt, E. Solary, G. Kroemer, F. Martin, B. Chauffert, and L. Zitvogel. 2005. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med* 202:919-929.
- Grunwald, M.R., and M.J. Levis. 2015. FLT3 Tyrosine Kinase Inhibition as a Paradigm for Targeted Drug Development in Acute Myeloid Leukemia. *Seminars in hematology* 52:193-199.
- Guimond, M., A.G. Freud, H.C. Mao, J. Yu, B.W. Blaser, J.W. Leong, J.B. Vandeusen, A. Dorrance, J. Zhang, C.L. Mackall, and M.A. Caligiuri. 2010. In vivo role of Flt3 ligand and dendritic cells in NK cell homeostasis. *J Immunol* 184:2769-2775.
- Haller, O., M. Hansson, R. Kiessling, and H. Wigzell. 1977. Role of non-conventional natural killer cells in resistance against syngeneic tumour cells in vivo. *Nature* 270:609-611.
- Haniffa, M., A. Shin, V. Bigley, N. McGovern, P. Teo, P. See, P.S. Wasan, X.N. Wang, F. Malinarich, B. Malleret, A. Larbi, P. Tan, H. Zhao, M. Poidinger, S. Pagan, S. Cookson, R. Dickinson, I. Dimmick, R.F. Jarrett, L. Renia, J. Tam, C. Song, J. Connolly, J.K. Chan, A. Gehring, A. Bertoletti, M. Collin, and F. Ginhoux. 2012. Human tissues contain CD141hi cross-presenting dendritic cells with functional homology to mouse CD103+ nonlymphoid dendritic cells. *Immunity* 37:60-73.
- Hawiger, D., R.F. Masilamani, E. Bettelli, V.K. Kuchroo, and M.C. Nussenzweig. 2004. Immunological unresponsiveness characterized by increased expression of CD5 on peripheral T cells induced by dendritic cells in vivo. *Immunity* 20:695-705.
- Herman, A.E., G.J. Freeman, D. Mathis, and C. Benoist. 2004. CD4+CD25+ T regulatory cells dependent on ICOS promote regulation of effector cells in the prediabetic lesion. *J Exp Med* 199:1479-1489.
- Hildner, K., B.T. Edelson, W.E. Purtha, M. Diamond, H. Matsushita, M. Kohyama, B. Calderon, B.U. Schraml, E.R. Unanue, M.S. Diamond, R.D. Schreiber, T.L. Murphy, and K.M. Murphy. 2008. Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8alpha+ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity. *Science* 322:1097-1100.
- Humbert, M., L. Guery, D. Brighthouse, S. Lemeille, and S. Huges. 2018. Intratumoral CpG-B promotes anti-tumoral neutrophil, cDC, and T cell cooperation without reprogramming tolerogenic pDC. *Cancer Res*
- Hung, K., R. Hayashi, A. Lafond-Walker, C. Lowenstein, D. Pardoll, and H. Levitsky. 1998. The central role of CD4(+) T cells in the antitumor immune response. *J Exp Med* 188:2357-2368.
- Ito, T., S. Hanabuchi, Y.H. Wang, W.R. Park, K. Arima, L. Bover, F.X. Qin, M. Gilliet, and Y.J. Liu. 2008. Two functional subsets of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus and periphery. *Immunity* 28:870-880.

- Jimenez-Sanchez, A., D. Memon, S. Pourpe, H. Veeraraghavan, Y. Li, H.A. Vargas, M.B. Gill, K.J. Park, O. Zivanovic, J. Konner, J. Ricca, D. Zamarin, T. Walther, C. Aghajanian, J.D. Wolchok, E. Sala, T. Merghoub, A. Snyder, and M.L. Miller. 2017. Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments among Differentially Growing Metastases in an Ovarian Cancer Patient. *Cell* 170:927-938 e920.
- Kenkel, J.A., W.W. Tseng, M.G. Davidson, L.L. Tolentino, O. Choi, N. Bhattacharya, E.S. Seeley, D.A. Winer, N.E. Reticker-Flynn, and E.G. Engleman. 2017. An Immunosuppressive Dendritic Cell Subset Accumulates at Secondary Sites and Promotes Metastasis in Pancreatic Cancer. *Cancer Res* 77:4158-4170.
- Kennedy, M.K., M. Glaccum, S.N. Brown, E.A. Butz, J.L. Viney, M. Embers, N. Matsuki, K. Charrier, L. Sedger, C.R. Willis, K. Brasel, P.J. Morrissey, K. Stocking, J.C. Schuh, S. Joyce, and J.J. Peschon. 2000. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *J Exp Med* 191:771-780.
- Laouar, Y., F.S. Sutterwala, L. Gorelik, and R.A. Flavell. 2005. Transforming growth factor-beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-gamma. *Nat Immunol* 6:600-607.
- Le Mercier, I., D. Poujol, A. Sanlaville, V. Sisirak, M. Gobert, I. Durand, B. Dubois, I. Treilleux, J. Marvel, J. Vlach, J.Y. Blay, N. Bendriss-Vermare, C. Caux, I. Puisieux, and N. Goutagny. 2013. Tumor promotion by intratumoral plasmacytoid dendritic cells is reversed by TLR7 ligand treatment. *Cancer Res* 73:4629-4640.
- Lee, J., G. Breton, T.Y. Oliveira, Y.J. Zhou, A. Aljoufi, S. Pühr, M.J. Cameron, R.P. Sekaly, M.C. Nussenzweig, and K. Liu. 2015. Restricted dendritic cell and monocyte progenitors in human cord blood and bone marrow. *J Exp Med*
- Legat, A., D.E. Speiser, H. Pircher, D. Zehn, and S.A. Furtak Marraco. 2013. Inhibitory Receptor Expression Depends More Dominantly on Differentiation and Activation than "Exhaustion" of Human CD8 T Cells. *Frontiers in immunology* 4:455.
- Lisovsky, M., Z. Estrov, X. Zhang, U. Consoli, G. Sanchez-Williams, V. Snell, R. Munker, A. Goodacre, V. Savchenko, and M. Andreeff. 1996. Flt3 ligand stimulates proliferation and inhibits apoptosis of acute myeloid leukemia cells: regulation of Bcl-2 and Bax. *Blood* 88:3987-3997.
- Liu, C., Y. Lou, G. Lizee, H. Qin, S. Liu, B. Rabinovich, G.J. Kim, Y.H. Wang, Y. Ye, A.G. Sikora, W.W. Overwijk, Y.J. Liu, G. Wang, and P. Hwu. 2008. Plasmacytoid dendritic cells induce NK cell-dependent, tumor antigen-specific T cell cross-priming and tumor regression in mice. *J Clin Invest* 118:1165-1175.
- Liu, K., G.D. Victora, T.A. Schwickert, P. Guermontprez, M.M. Meredith, K. Yao, F.F. Chu, G.J. Randolph, A.Y. Rudensky, and M. Nussenzweig. 2009. In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis. *Science* 324:392-397.
- Liu, K., C. Waskow, X. Liu, K. Yao, J. Hoh, and M. Nussenzweig. 2007a. Origin of dendritic cells in peripheral lymphoid organs of mice. *Nat Immunol* 8:578-583.
- Liu, V.C., L.Y. Wong, T. Jang, A.H. Shah, I. Park, X. Yang, Q. Zhang, S. Lonning, B.A. Teicher, and C. Lee. 2007b. Tumor evasion of the immune system by converting CD4+ CD25- T cells into CD4+ CD25+ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF-beta. *Journal of immunology* 178:2883-2892.
- Liu, Z., M.Y. Gerner, N. Van Panhuys, A.G. Levine, A.Y. Rudensky, and R.N. Germain. 2015. Immune homeostasis enforced by colocalized effector and regulatory T cells. *Nature* 528:225-230.
- Liyanaage, U.K., T.T. Moore, H.G. Joo, Y. Tanaka, V. Herrmann, G. Doherty, J.A. Drebin, S.M. Strasberg, T.J. Eberlein, P.S. Goedegebuure, and D.C. Linehan. 2002. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 169:2756-2761.
- Lodolce, J.P., D.L. Boone, S. Chai, R.E. Swain, T. Dassopoulos, S. Trettin, and A. Ma. 1998. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 9:669-676.
- Lyman, S.D., L. James, L. Johnson, K. Brasel, P. de Vries, S.S. Escobar, H. Downey, R.R. Splett, M.P. Beckmann, and H.J. McKenna. 1994. Cloning of the human homologue of the murine flt3 ligand: a growth factor for early hematopoietic progenitor cells. *Blood* 83:2795-2801.
- Lyman, S.D., L. James, T. Vanden Bos, P. de Vries, K. Brasel, B. Gliniak, L.T. Hollingsworth, K.S. Picha, H.J. McKenna, R.R. Splett, and et al. 1993. Molecular cloning of a ligand for the flt3/flk-2 tyrosine kinase receptor: a proliferative factor for primitive hematopoietic cells. *Cell* 75:1157-1167.
- Lynch, D.H., A. Andreasen, E. Maraskovsky, J. Whitmore, R.E. Miller, and J.C. Schuh. 1997. Flt3 ligand induces tumor regression and antitumor immune responses in vivo. *Nat Med* 3:625-631.
- Mach, N., S. Gillesen, S.B. Wilson, C. Sheehan, M. Mihm, and G. Dranoff. 2000. Differences in dendritic cells stimulated in vivo by tumors engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or Flt3-ligand. *Cancer Res* 60:3239-3246.
- Malchow, S., D.S. Leventhal, S. Nishi, B.I. Fischer, L. Shen, G.P. Paner, A.S. Amit, C. Kang, J.E. Geddes, J.P. Allison, N.D. Socci, and P.A. Savage. 2013. Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science* 339:1219-1224.

- Maraskovsky, E., K. Brasel, M. Teepe, E.R. Roux, S.D. Lyman, K. Shortman, and H.J. McKenna. 1996. Dramatic increase in the numbers of functionally mature dendritic cells in Flt3 ligand-treated mice: multiple dendritic cell subpopulations identified. *J Exp Med* 184:1953-1962.
- Matthews, W., C.T. Jordan, G.W. Wiegand, D. Pardoll, and I.R. Lemischka. 1991. A receptor tyrosine kinase specific to hematopoietic stem and progenitor cell-enriched populations. *Cell* 65:1143-1152.
- McGovern, N., A. Shin, G. Low, D. Low, K. Duan, L.J. Yao, R. Msallam, I. Low, N.B. Shadan, H.R. Sumatoh, E. Soon, J. Lum, E. Mok, S. Hubert, P. See, E.H. Kunxiang, Y.H. Lee, B. Janela, M. Choolani, C.N.Z. Mattar, Y. Fan, T.K.H. Lim, D.K.H. Chan, K.K. Tan, J.K.C. Tam, C. Schuster, A. Elbe-Burger, X.N. Wang, V. Bigley, M. Collin, M. Haniffa, A. Schlitzer, M. Poidinger, S. Albani, A. Larbi, E.W. Newell, J.K.Y. Chan, and F. Ginhoux. 2017. Human fetal dendritic cells promote prenatal T-cell immune suppression through arginase-2. *Nature* 546:662-666.
- McKenna, H.J., K.L. Stocking, R.E. Miller, K. Brasel, T. De Smedt, E. Maraskovsky, C.R. Maliszewski, D.H. Lynch, J. Smith, B. Pulendran, E.R. Roux, M. Teepe, S.D. Lyman, and J.J. Peschon. 2000. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood* 95:3489-3497.
- McNeel, D.G., K.L. Knutson, K. Schiffman, D.R. Davis, D. Caron, and M.L. Disis. 2003. Pilot study of an HLA-A2 peptide vaccine using flt3 ligand as a systemic vaccine adjuvant. *J Clin Immunol* 23:62-72.
- Meredith, M.M., K. Liu, G. Darrasse-Jeze, A.O. Kamphorst, H.A. Schreiber, P. Guernonprez, J. Idoyaga, C. Cheong, K.H. Yao, R.E. Niec, and M.C. Nussenzweig. 2012. Expression of the zinc finger transcription factor zDC (Zbtb46, Btbd4) defines the classical dendritic cell lineage. *J Exp Med* 209:1153-1165.
- Meshinchi, S., T.A. Alonzo, D.L. Stirewalt, M. Zwaan, M. Zimmerman, D. Reinhardt, G.J. Kaspers, N.A. Heerema, R. Gerbing, B.J. Lange, and J.P. Radich. 2006. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 108:3654-3661.
- Miller, G., V.G. Pillarisetty, A.B. Shah, S. Lahrs, and R.P. DeMatteo. 2003. Murine Flt3 ligand expands distinct dendritic cells with both tolerogenic and immunogenic properties. *J Immunol* 170:3554-3564.
- Mortier, E., T. Woo, R. Advincula, S. Gozalo, and A. Ma. 2008. IL-15/Ralpha chaperones IL-15 to stable dendritic cell membrane complexes that activate NK cells via trans presentation. *J Exp Med* 205:1213-1225.
- Naik, S.H., P. Sathé, H.Y. Park, D. Metcalf, A.I. Proietto, A. Dakic, S. Carotta, M. O'Keeffe, M. Bahlo, A. Papenfuss, J.Y. Kwak, L. Wu, and K. Shortman. 2007. Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo. *Nat Immunol* 8:1217-1226.
- Nakahara, T., J. Oba, C. Shimomura, M. Kido-Nakahara, and M. Furue. 2016. Early Tumor-Infiltrating Dendritic Cells Change their Characteristics Drastically in Association with Murine Melanoma Progression. *The Journal of investigative dermatology* 136:146-153.
- Norian, L.A., P.C. Rodriguez, L.A. O'Mara, J. Zabaleta, A.C. Ochoa, M. Cella, and P.M. Allen. 2009. Tumor-infiltrating regulatory dendritic cells inhibit CD8+ T cell function via L-arginine metabolism. *Cancer Res* 69:3086-3094.
- Novershtern, N., A. Subramanian, L.N. Lawton, R.H. Mak, W.N. Haining, M.E. McConkey, N. Habib, N. Yosef, C.Y. Chang, T. Shay, G.M. Frampton, A.C. Drake, I. Leskov, B. Nilsson, F. Preffer, D. Dombkowski, J.W. Evans, T. Liefeld, J.S. Smutko, J. Chen, N. Friedman, R.A. Young, T.R. Golub, A. Regev, and B.L. Ebert. 2011. Densely interconnected transcriptional circuits control cell states in human hematopoiesis. *Cell* 144:296-309.
- O'Farrell, A.M., T.J. Abrams, H.A. Yuen, T.J. Ngai, S.G. Louie, K.W. Yee, L.M. Wong, W. Hong, L.B. Lee, A. Town, B.D. Smolich, W.C. Manning, L.J. Murray, M.C. Heinrich, and J.M. Cherrington. 2003a. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 101:3597-3605.
- O'Farrell, A.M., J.M. Foran, W. Fiedler, H. Serve, R.L. Paquette, M.A. Cooper, H.A. Yuen, S.G. Louie, H. Kim, S. Nicholas, M.C. Heinrich, W.E. Berdel, C. Bello, M. Jacobs, P. Scigalla, W.C. Manning, S. Kelsey, and J.M. Cherrington. 2003b. An innovative phase I clinical study demonstrates inhibition of FLT3 phosphorylation by SU11248 in acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 9:5465-5476.
- Ohmacht, C., A. Pullner, S.B. King, I. Drexler, S. Meier, T. Brocker, and D. Voehringer. 2009. Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity. *J Exp Med* 206:549-559.
- Onai, N., A. Obata-Onai, M.A. Schmid, T. Ohteki, D. Jarrossay, and M.G. Manz. 2007. Identification of clonogenic common Flt3+M-CSFR+ plasmacytoid and conventional dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. *Nat Immunol* 8:1207-1216.
- Onizuka, S., I. Tawara, J. Shimizu, S. Sakaguchi, T. Fujita, and E. Nakayama. 1999. Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. *Cancer Res* 59:3128-3133.
- Pesenacker, A.M., A.Y. Wang, A. Singh, J. Gillies, Y. Kim, C.A. Piccirillo, D. Nguyen, W.N. Haining, S.J. Tebbutt, C. Panagiotopoulos, and M.K. Levings. 2016. A Regulatory T-Cell Gene Signature Is a Specific and Sensitive Biomarker to Identify Children With New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes* 65:1031-1039.

- Randolph, G.J., V. Angeli, and M.A. Swartz. 2005. Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. *Nat Rev Immunol* 5:617-628.
- Roberts, E.W., M.L. Broz, M. Binnewies, M.B. Headley, A.E. Nelson, D.M. Wolf, T. Kaisho, D. Bogunovic, N. Bhardwaj, and M.F. Krummel. 2016. Critical Role for CD103(+)/CD141(+) Dendritic Cells Bearing CCR7 for Tumor Antigen Trafficking and Priming of T Cell Immunity in Melanoma. *Cancer Cell* 30:324-336.
- Rosnet, O., M.G. Mattei, S. Marchetto, and D. Birnbaum. 1991. Isolation and chromosomal localization of a novel FMS-like tyrosine kinase gene. *Genomics* 9:380-385.
- Salmon, H., J. Idoyaga, A. Rahman, M. Leboeuf, R. Remark, S. Jordan, M. Casanova-Acebes, M. Khudoynazarova, J. Agudo, N. Tung, S. Chakarov, C. Rivera, B. Hogstad, M. Bosenberg, D. Hashimoto, S. Gnjatic, N. Bhardwaj, A.K. Palucka, B.D. Brown, J. Brody, F. Ginhoux, and M. Merad. 2016. Expansion and Activation of CD103(+) Dendritic Cell Progenitors at the Tumor Site Enhances Tumor Responses to Therapeutic PD-L1 and BRAF Inhibition. *Immunity* 44:924-938.
- Sandau, M.M., K.S. Schluns, L. Lefrancois, and S.C. Jameson. 2004. Cutting edge: transpresentation of IL-15 by bone marrow-derived cells necessitates expression of IL-15 and IL-15R alpha by the same cells. *J Immunol* 173:6537-6541.
- Sasada, T., M. Kimura, Y. Yoshida, M. Kanai, and A. Takabayashi. 2003. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression. *Cancer* 98:1089-1099.
- Scarlett, U.K., M.R. Rutkowski, A.M. Rauwerdink, J. Fields, X. Escovar-Fadul, J. Baird, J.R. Cubillos-Ruiz, A.C. Jacobs, J.L. Gonzalez, J. Weaver, S. Fiering, and J.R. Conejo-Garcia. 2012. Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells. *J Exp Med* 209:495-506.
- Schleicher, U., A. Hesse, and C. Bogdan. 2005. Minute numbers of contaminant CD8+ T cells or CD11b+CD11c+ NK cells are the source of IFN-gamma in IL-12/IL-18-stimulated mouse macrophage populations. *Blood* 105:1319-1328.
- See, P., C.A. Dutertre, J. Chen, P. Gunther, N. McGovern, S.E. Irac, M. Gunawan, M. Beyer, K. Handler, K. Duan, H.R.B. Sumatoh, N. Ruffin, M. Jouve, E. Gea-Mallorqui, R.C.M. Hennekam, T. Lim, C.C. Yip, M. Wen, B. Malleret, I. Low, N.B. Shadan, C.F.S. Fen, A. Tay, J. Lum, F. Zolezzi, A. Larbi, M. Poidinger, J.K.Y. Chan, Q. Chen, L. Renia, M. Haniffa, P. Benaroch, A. Schlitzer, J.L. Schultze, E.W. Newell, and F. Ginhoux. 2017. Mapping the human DC lineage through the integration of high-dimensional techniques. *Science* 356:
- Serve, H., K. Flesch, S. Serve, R. Fenski, and W.E. Berdel. 1999. Expression and function of Flt3/flk2 in human tumor cell lines. *International journal of oncology* 14:765-770.
- Shaw, S.G., A.A. Maung, R.J. Steptoe, A.W. Thomson, and N.L. Vujanovic. 1998. Expansion of functional NK cells in multiple tissue compartments of mice treated with Flt3-ligand: implications for anti-cancer and anti-viral therapy. *J Immunol* 161:2817-2824.
- Shimizu, J., S. Yamazaki, and S. Sakaguchi. 1999. Induction of tumor immunity by removing CD25+CD4+ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J Immunol* 163:5211-5218.
- Sisirak, V., J. Faget, M. Gobert, N. Goutagny, N. Vey, I. Treilleux, S. Renaudineau, G. Poyet, S.I. Labidi-Galy, S. Goddard-Leon, I. Durand, I. Le Mercier, A. Bajard, T. Bachelot, A. Puisieux, I. Puisieux, J.Y. Blay, C. Menetrier-Caux, C. Caux, and N. Bendriss-Vermare. 2012. Impaired IFN-alpha production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression. *Cancer Res* 72:5188-5197.
- Solheim, J.C., A.J. Reber, A.E. Ashour, S. Robinson, M. Futakuchi, S.G. Kurz, K. Hood, R.R. Fields, L.R. Shafer, D. Cornell, S. Sutjipto, S. Zurawski, D.M. LaFace, R.K. Singh, and J.E. Talmadge. 2007. Spleen but not tumor infiltration by dendritic and T cells is increased by intravenous adenovirus-Flt3 ligand injection. *Cancer Gene Ther* 14:364-371.
- Sotomayor, E.M., I. Borrello, F.M. Rattis, A.G. Cuenca, J. Abrams, K. Staveley-O'Carroll, and H.I. Levitsky. 2001. Cross-presentation of tumor antigens by bone marrow-derived antigen-presenting cells is the dominant mechanism in the induction of T-cell tolerance during B-cell lymphoma progression. *Blood* 98:1070-1077.
- Steinman, R.M. 2012. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol* 30:1-22.
- Steinman, R.M., and M.C. Nussenzweig. 2002. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:351-358.
- Swee, L.K., N. Bosco, B. Malissen, R. Ceredig, and A. Rolink. 2009. Expansion of peripheral NTreg by FLT3L treatment. *Blood*
- Terra, M., M. Oberkamp, C. Fayolle, P. Rosenbaum, C. Guillerey, G. Dadaglio, and C. Lederer. 2018. Tumor-Derived TGFbeta Alters the Ability of Plasmacytoid Dendritic Cells to Respond to Innate Immune Signaling. *Cancer Res* 78:3014-3026.
- Verbrugge, I., J. Hagekyriakou, L.L. Sharp, M. Galli, A. West, N.M. McLaughlin, H. Duret, H. Yagita, R.W. Johnstone, M.J. Smyth, and N.M. Haynes. 2012. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Res* 72:3163-3174.
- Villani, A.C., R. Satija, G. Reynolds, S. Sarkizova, K. Shekhar, J. Fletcher, M. Griesbeck, A. Butler, S. Zheng, S. Lazo, L. Jardine, D. Dixon, E. Stephenson, E. Nilsson, I. Grundberg, D. McDonald, A. Filby, W. Li, P.L. De Jager, O. Rozenblatt-Rosen, A.A.

- Lane, M. Haniffa, A. Regev, and N. Hacohen. 2017. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors. *Science* 356:
- Walter, G.J., V. Fleskens, K.S. Frederiksen, M. Rajasekhar, B. Menon, J.G. Gerwien, H.G. Evans, and L.S. Taams. 2016. Phenotypic, Functional, and Gene Expression Profiling of Peripheral CD45RA+ and CD45RO+ CD4+CD25+CD127(low) Treg Cells in Patients With Chronic Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology* 68:103-116.
- Wang, A., S.E. Braun, G. Sonpavde, and K. Cornetta. 2000. Antileukemic activity of Flt3 ligand in murine leukemia. *Cancer Res* 60:1895-1900.
- Wang, L., K. Pino-Lagos, V.C. de Vries, I. Guleria, M.H. Sayegh, and R.J. Noelle. 2008. Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp3+CD4+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:9331-9336.
- Waskow, C., K. Liu, G. Darrasse-Jeze, P. Guermontprez, F. Ginhoux, M. Merad, T. Shengelia, K. Yao, and M. Nussenzweig. 2008. The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues. *Nat Immunol* 9:676-683.
- Webb, J.R., K. Milne, and B.H. Nelson. 2015. PD-1 and CD103 Are Widely Coexpressed on Prognostically Favorable Intraepithelial CD8 T Cells in Human Ovarian Cancer. *Cancer immunology research* 3:926-935.
- Wing, K., Y. Onishi, P. Prieto-Martin, T. Yamaguchi, M. Miyara, Z. Fehervari, T. Nomura, and S. Sakaguchi. 2008. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 322:271-275.
- Wing, K., and S. Sakaguchi. 2010. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 11:7-13.
- Wolf, A.M., D. Wolf, M. Steurer, G. Gastl, E. Gunsilius, and B. Grubeck-Loebenstein. 2003. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res* 9:606-612.
- Woo, E.Y., C.S. Chu, T.J. Goletz, K. Schlienger, H. Yeh, G. Coukos, S.C. Rubin, L.R. Kaiser, and C.H. June. 2001. Regulatory CD4(+)/CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res* 61:4766-4772.
- Workel, H.H., F.L. Komdeur, M.C. Wouters, A. Plat, H.G. Klip, F.A. Eggink, G.B. Wisman, H.J. Arts, M.H. Oonk, M.J. Mourits, R. Yigit, M. Versluis, E.W. Duiker, H. Hollema, M. de Bruyn, and H.W. Nijman. 2016. CD103 defines intraepithelial CD8+ PD1+ tumour-infiltrating lymphocytes of prognostic significance in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 60:1-11.
- Yamazaki, S., D. Dudziak, G.F. Heidkamp, C. Fiorese, A.J. Bonito, K. Inaba, M.C. Nussenzweig, and R.M. Steinman. 2008. CD8+ CD205+ splenic dendritic cells are specialized to induce Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 181:6923-6933.
- Yu, H., T.A. Fehniger, P. Fuchshuber, K.S. Thiel, E. Vivier, W.E. Carson, and M.A. Caligiuri. 1998. Flt3 ligand promotes the generation of a distinct CD34(+) human natural killer cell progenitor that responds to interleukin-15. *Blood* 92:3647-3657.
- Zhou, G., and H.I. Levitsky. 2007. Natural regulatory T cells and de novo-induced regulatory T cells contribute independently to tumor-specific tolerance. *Journal of immunology* 178:2155-2162.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Variation of FL level affects the survival of tumor-bearing mice and their DCs frequency

(A) Tumor appearance drives a transient increase in DCs and sustained increase in Treg frequencies in the tumor-draining lymph nodes (dLNs) of B16 melanoma-bearing mice (WT_{B16}). Graph shows the fold change of immune cells frequency in the draining lymph nodes of mice at different time points after B16 tumor inoculation, as measured by flow cytometry. For each timepoint, fold change was calculated by dividing the target cell fraction in tumor bearing mice to that in tumor-free mice (n = 5-15 mice per time point). (B) The Kaplan-Meier plot showing improved overall survival of in B16-bearing FL-deficient (FL^{-/-}_{B16}, blue, n = 17, Log-rank test difference with WT_{B16}: P < 0.0001), and FL-overexpressing mice (WT_{B16}-FL, red, n = 19, P < 0.0001; and WT^{+rhFL}_{B16}, pink, n = 17, P < 0.0001) over control animals (WT_{B16}, black, n = 24) (4 experiences pooled). (C) cDCs and pDCs dependency to FL during the course of cancer development. Graphs show the frequency at different time points after tumor inoculation of DC and myeloid populations among the Lin⁻ (CD3⁻CD19⁻NK1.1⁻) subset in the dLNs from FLT3-L-deficient and Flt3-L overexpressing tumor-bearing mice as in B (n = 5-15 mice per time point). (D) t-SNE plots illustrating the presence of phenotypically functional remaining APCs in the draining lymph node of FL^{-/-} mice, were generated using data collected at day 5 using the mice of the experiment described in C. Each dot corresponds to one single cell, colored according to cell type and numbers indicate percentages of the corresponding subset among live Lin⁻ cells represented in each panel. The intensities of expression of CD40, CD86 and MHC-II were overlaid for each condition (small plots) to indicate the maturation/functional status of APCs. (each t-SNE plot shows a concatenation of 3 replicate FCS files).

Figure 2 – level of FL during tumor development impacts the frequencies and activity of Tregs and Teff cells.

(A) The T cell compartment of WT_{B16} (black), FL^{-/-}_{B16} (green) and WT_{B16}-FL (red) mice were investigated by flow cytometry. Scatter plots show the frequencies of the indicated cell subsets in the dLNs (left side, n = 10-14 mice per group) or in the tumor (right side n = 8-9 per group) at day 11 post tumor inoculation (3 pooled experiments). (B) Confirmation of the results found with B16-FL tumors in B16-bearing mice treated daily by FL. Histograms show the percentages of Tregs and Th cells in the d10 tumors of WT_{B16} (black), FL^{-/-}_{B16} (green) and WT^{+rhFL}_{B16} (red) mice (n = 6 mice per group, 2 experiments). (C) Graphs show the frequencies of cells expressing the indicated activation markers among the cell subsets shown in (A) infiltrating the tumor at day 11 (n = 10-14 per group for LNs, n = 8-9 per group for tumor) and the percentage intensity of IL-10, IFN γ and Granzyme B expressing cells after *ex-vivo* restimulation (n = 6 per group). (D) Activated Th and Treg cells show respectively positive and inverse correlation to DC frequencies in tumor dLNs. Graphs show the linear regression analysis of all data from experiments summarized in A, plotting the logarithmized percentage of a given DC subset (y axis) versus the logarithmized percentage of CD44^{hi} activated/memory Th or Treg cells (x axis) in the tumor dLNs. The Pearson's coefficient of correlation (Pcc) was calculated for each plot and presented with its associated p-

value, and with the linear regression curve slope (a). (E) FL/DC level impact Tregs cellular division in tumor dLNs. Spleen and LN pooled Tregs were sorted from CD45.1 congenic tumor-free mice, CFSE-labelled, and injected *i.v.* into CD45.2 tumor-free mice, WT_{B16} (black group), FL^{-/-}_{B16} (green group) and WT^{+fL}_{B16} (red group) CD45.2 tumor-bearing mice. Their divisions in the dLNs were studied 10 days after adoptive transfer. Panels on the left show CFSE dye dilution by CD45.1⁺ Tregs in each group (triplicate). Numbers indicate percentages of cells that had undergone more than five divisions (3 mice per group). For subfigures A, B, D and E, student t-tests were performed to compare groups (* : p-value < 0.05, ** : p-value < 0.01, *** : p-value < 0.001, **** : p-value < 0.0001).

Figure 3 – cDCs control homeostasis, *in vivo* recruitment and anti-tumor activity of NK cells.

(A) Scatter plots on the left show the frequencies of NK1.1⁺CD11c^{int} NK cells among live lymphocytes in the dLNs (n = 10-14 mice per group) or in the tumor (n = 8-9 per group) at day 11 post tumor inoculation for WT_{B16} (black), FL^{-/-}_{B16} (blue) and WT_{B16-FL} (red) groups (3 pooled experiments). Scatter plots on the right depict the proportion of NK cell expressing CD69, ICOS (n = 8-9 per group) and Granzyme B (n = 6 per group) in the tumor at day 11 for the indicated groups. (B) Representative dot plots (left) show the percentage of NK cells in the tumor at day 10 after tumor inoculation. Bar graphs (right) show corresponding NK mean frequency among lymphoid cells ± SEM (n = 6 mice per group, two experiments). (C) NK cells show positive correlation to DC frequencies in tumor dLNs. Graphs show the linear regression analysis of all data for WT_{B16} (black group), FL^{-/-}_{B16} (green group) and WT_{B16-FL} (red group) from various experiments summarized in A, plotting the logarithmized percentage of a given DC subset (y axis) versus the logarithmized percentage of NK cells (x axis) in the tumor dLN. The Pearson's coefficient of correlation (Pcc) was calculated for each plot and presented with its associated p-value, and with the linear regression curve slope (a). (D) Graphs show the tumor growth (left) and the overall survival (right) of mice from the following groups: WT_{B16} (black group, n = 10), WT_{B16-FL} treated with 2 injections of PBS (red group, n = 16) or anti-NK depleting mAbs (Asialo-GM1 clone, light blue group, n = 10; or PK136 clone, dark blue group, n = 10). (E) Graphs show the tumor growth (left) and overall survival (right) of WT_{B16} (black group, n = 5), WT_{B16-FL} (red group, n = 6), NSG_{B16} (grey group, n = 8) and NSG_{B16-FL} (orange group, n = 9) mice. (F) Histogram plot (top) shows FL receptor expression in DCs (green) and NK cells (orange). DC labeled with control antibody is shown in grey. Bar histograms show the mean fluorescence intensity (bottom left), and percentage of Flt3⁺ cells (bottom right) in the indicated populations from the dLN of WT_{B16} mice at day 11 of tumor growth (n = 3 mice per group, representative of 2 experiments). (G) NK precursors frequency and Flt3 expression in the bone marrow of tumor bearing mice. Bar plots shows percentages of Flt3⁺ NK precursors (top line) and percentages of NK precursors among live Lin⁻ cells (CD19⁻ CD3⁻ Ter119⁻ CD11b⁻) (bottom line) in the bone marrow of the mice from the indicated groups sacrificed at 11 days of tumor growth. (n = 3-6 mice per group, summarizing 2 experiments) (H) cDCs controls NK homeostasis as revealed by a mice model of DC deficiency in the context of FL-overexpression. Dot plots show CD11c versus MHC-II (top) and NK1.1 versus

NKp46 (bottom) staining in the spleens of *Zbtb46^{DTK}*→B6 mice treated with PBS (left) or DT (right) and bearing or not B16 or B16-FL melanoma since 11 days. Percentages of CD11c^{hi}MHC-II⁺ cDCs and NK1.1⁺NKp46⁺ NK cells are shown in bar histograms in the spleen and LNs (n = 3-6 mice per group summarizing 2 independent experiments). (I) 11-day B16 or B16FL tumor-bearing or tumor-free chimeric mice reconstituted with bone marrow cells from *Batf3^{-/-}* mice lack both cDC1 and mDC1 and show partial reduction in NK cells proportions compared to controls (n = 3 mice per group). (J) Beneficial effect of FL-overexpression and Tregs depletion on survival of melanoma bearing mice is higher than the sum of single agents. Graph show the overall survivals of WT_{B16} (black, n = 5), WT^{+rFL}_{B16} (red, n = 10), WT_{B16} + anti-CD25 depleting mAb (PC61 clone, dark blue, n = 5) and WT^{+rFL}_{B16} + anti-CD25 clone PC61 depleting mAb (light blue, n = 5). For D, E and I graphs, survival curves were compared using Log-rank tests, whereas tumor growth timepoints were individually compared (timepoint-matched) using Student's t-test. For the latter, the color of the displayed asterisks reveals the group against which the comparison was made. (* : p-value < 0.05, ** : p-value < 0.01, *** : p-value < 0.001, **** : p-value < 0.0001).

Figure 4 – The Flt3-L paradox in human cancers. (A) cDCs, NK and Tregs signatures genes expression level correlates to FL expression level independently of the survival profile confirming the strong biological links observed in mice. We separated melanoma cancer patient cases (SKCM, n = 447 patients) into three groups: low, medium and high according to their expression of *FL* mRNA, The Quantitative Scores (QS) for several cell subsets gene signatures were calculated for each of the patients of every group. Histogram bars show the percentages of variation relative to the intermediate group of each signature. Student's t-tests were used to compare groups. (**** : p-value < 0.0001). (B) cDCs, NK and Tregs gene signature QS correlate together in metastatic melanoma cancer patients. 3D Graphs show the variations of the indicated parameters for each patient from the SKCM cohort, each dot representing 1 patient (FL low (blue), intermediate (black) and high (red) groups of patients are colored). (C) NK and Tregs signature scores correlate with FL expression but not with an irrelevant gene in metastatic melanoma patients. 2D graphs illustrate the correlation between NK signature QS and *FL* or *DMD* (control) genes transcriptomic expression in each patients with metastatic melanoma. The Pearson's coefficient of correlation (Pcc) was calculated for each plot and presented with its associated p-value, and with the linear regression curve slope (a). (D) *IL15* and *IL15R* transcriptomic expression correlate with FL expression and with NK cell signature QS in metastatic melanoma patients. 3D Graphs show the variations of the indicated parameters for each patient from the SKCM cohort, each dot representing 1 patient. (E) Correlation heat map of the indicated cell populations QS and the indicated genes expression in metastatic melanoma patient cohort. (F) FL gene and DC-signature genes expression have paradoxical effects on patient overall survival in some cancers and is beneficial or detrimental in others. We separated patient cases from each cancer type into three groups: low, medium and high according to their expression of the *FL* gene or a given DC signature (cDC1, cDC2 or pDCs), and the Kaplan-Meyer graphs shown summarize the overall survival of pooled patients with cancers in which *FL* gene, or cDC1, cDC2 and pDCs signature expression levels have a paradoxical, beneficial or detrimental effect on survival. List of cancer types included in each graph is indicated on their side,

as well as number of patients. Log-rank tests p value comparing low or high group vs medium group survivals are indicated in each graph. (G) DCs, NK and Tregs signatures genes expression level correlates to *FL* expression level independently of the survival profile in various cancers confirming their strong biological link. The Quantitative Scores (QS) for several cell subsets gene signatures were calculated for each of the patients of every group (*FL* low and high) shown in Fig. 4F. Histogram bars show the percentages of variation relative to the intermediate group of each signature. Student's t-tests were used to compare groups. (**** : p-value < 0.0001).

Figure 5. Proposed model of FL influence on homeostatic interactions between DCs, Tregs, Teffs and NK cells

In the steady state, tissue self-Ag, originated from dying cells, molecule shedding, or direct capture from live cells, are presented by DCs in draining LNs. This presentation of self-Ag induces the activation of specific autoreactive Tregs (Fisson et al., 2003) and Th cells, which sustain them by production of IL-2 (Liu et al., 2015). This phenomenon is amplified during tumor development and increased numbers of DCs (Fig. 1A) stimulates tTregs recruitment via tumor-self antigen presentation in a MHC-II-dependent fashion (Darrasse-Jeze et al., 2009a, Malchow, 2013 #1196), and favor the early establishment of an immune tolerance to tumors, keeping in check anti-tumor immune responses (Darrasse-Jeze and Podsypanina, 2013). Low levels of *FL* expression leads to a decrease in DCs, which in turn decreases the number of Treg cells (Darrasse-Jeze et al., 2009b), and favors the recruitment of Th cells that appear less dependent on cDCs than Treg cells (Fig. 2, (Ohnmacht et al., 2009) and (Darrasse-Jeze et al., 2009b)). DC decreases also decreases the number of NK cells, as they appear essential to their homeostasis (Fig. 3), likely by a mechanism of IL-15 trans-presentation (Mortier et al., 2008). Tumor cells in this context will thus face a boosted adaptive immune response and a decreased NK innate response. Conversely a *FL*^{high} context will boost NK cells and Tregs, the latter causing a relative decrease in Th cell activation, resulting in an antitumor immune response against tumor mainly fueled by NK cells (Fig. 3), which will also stimulate the recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control (Bottcher et al., 2018). Conclusively, a therapeutic approach combining *FL* injection and Tregs depletion may result in optimized innate and adaptative antitumor immune responses, resulting in tumor elimination, if *FL* itself has no effect on tumor growth.

SUPPLEMENTAL FIGURES

Figure S1: (A) Gating strategy used to analyze dendritic cells and the myeloid and granulocytic compartments of the tumor-draining lymph nodes and the tumor site. After dead cells removal, cell size gating and removal of doublets, populations were gated as depicted. The monocyte-derived DCs (moDCs) were taken using a Boolean gate of the cDCs and mDCs populations. (B) Graphs show the individual tumor growth of the indicated groups of mice depicted in Fig. 1B. (C) Mean tumor diameter (top) and Kaplan-Meyer plot (bottom) showing tumor growth and overall survival of B6 mice treated with Sunitinib (WT_{B16}+ Sunitinib, purple, n = 25, 3 experiences pooled, Log-rank test difference with WT_{B16}: P < 0.0001). (D) Expression of *FLT3* and *PMEL* genes in several B16 melanoma cells samples coming from different indicated RNA-Seq experiments. (E) Histograms showing the MFI of MHC II, CD86 and CD40 on the surface of several DCs subsets

related to the indicated groups of mice depicted in Fig. 1D (n = 3, same mice as in Fig. 1C). (F): NK precursors frequency in the bone marrow of zDC^{DTR} tumor-bearing mice. Bar plots shows percentages of NK precursors among live Lin⁻ cells (CD19⁻ CD3⁻ Ter119⁻ CD11b⁻) in the bone marrow of the mice from the indicated groups sacrificed at 11 days of tumor growth. (n = 3-6 mice per group, summarizing 2 experiments)

Figure S2: (A) Gating strategy used to analyze the lymphocytic compartments of the tumor-draining lymph nodes and the tumor site. After dead cells removal, cell size gating and removal of doublets as depicted for DCs/myeloid cells (Fig. S1A), populations were gated as shown in the graph. (B) Scatter plots show the absolute numbers related to the indicated groups of mice depicted in Fig. 2A. (C) Scatter plots show the expression of ICOS by Tregs from LN related to the indicated groups of mice depicted in Fig. 2A. (D) Tregs and Th cell frequencies in dLNs of B16 or B16FL tumor-bearing zDC^{DTR} chimera mice treated with PBS or DT, as depicted in Fig. 3H. (E) Tumor mean diameter (by groups and individualized, top) and survival curves (bottom) of tumor-bearing zDC^{DTR} mice treated with PBS (n = 9) or DT (n = 10). (F) Scatter plots show the absolute numbers related to the indicated groups depicted in Fig. 3A. (G) Frequencies of several NK precursors in the bone marrow of zDC^{DTR} tumor-bearing mice treated with PBS or DT (n=2-6 mice per group).

(H-K): FL and cDC1, cDC2 and pDC gene signatures expression have paradoxical effects on patient overall survival in some cancers and are beneficial or detrimental in others. Kaplan-Meyer Overall survival of individual cohorts of cancer patients classified for DC-related genes. Patient from each cancer type were separated into three groups: low, medium and high according to their expression of FL mRNA (G), cDC1 (H) cDC2 (I) or pDC (J) gene signatures, and the Kaplan-Meyer graphs show the overall survival of patients for each cancer. Numbers of patients, Log-rank tests p value comparing low or high group vs medium group survivals are indicated in each graph (* : p-value < 0.05, ** : p-value < 0.01, *** : p-value < 0.001, **** : p-value < 0.0001). Cancers are classified from left to right according to their difference between areas under the curves ($\sum \Delta_{AUC}$) (orange number in each graph) of hi-vs-inter and lo-vs.-inter survival curves ($\sum \Delta_{AUC} = |AUC_{int} - AUC_{lo}| + |AUC_{int} - AUC_{hi}|$).

Fig 1

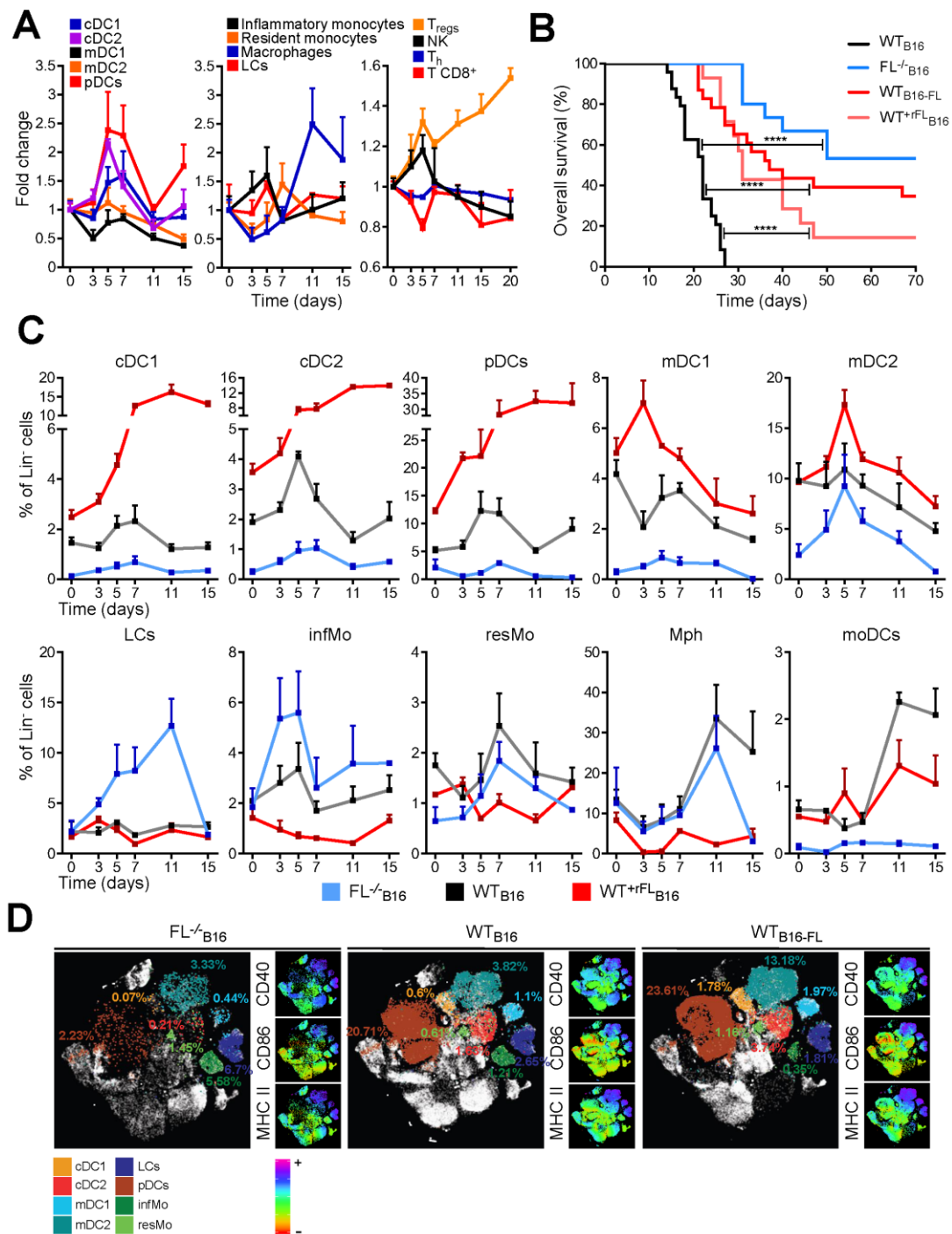


Fig 2

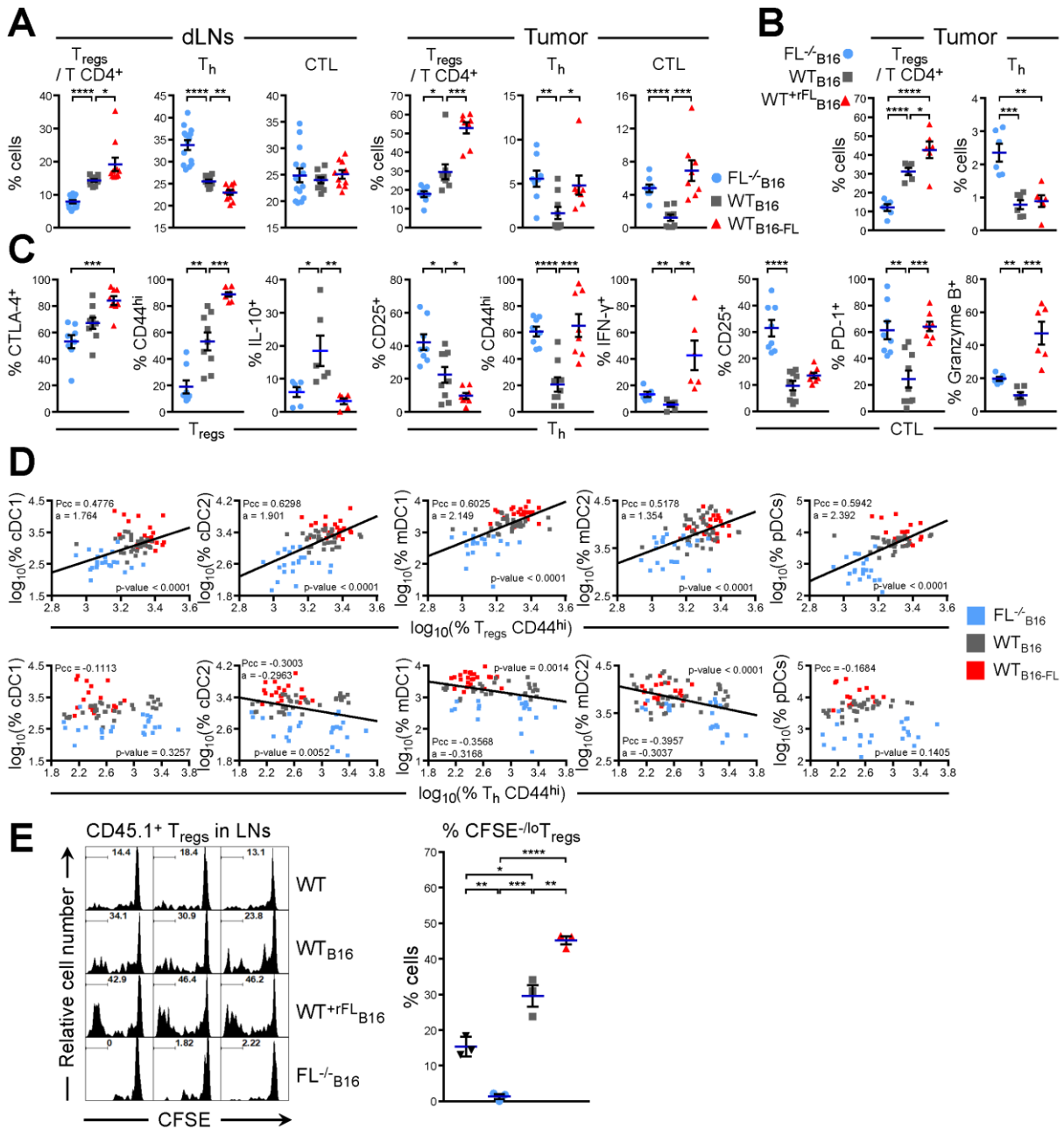


Fig 3

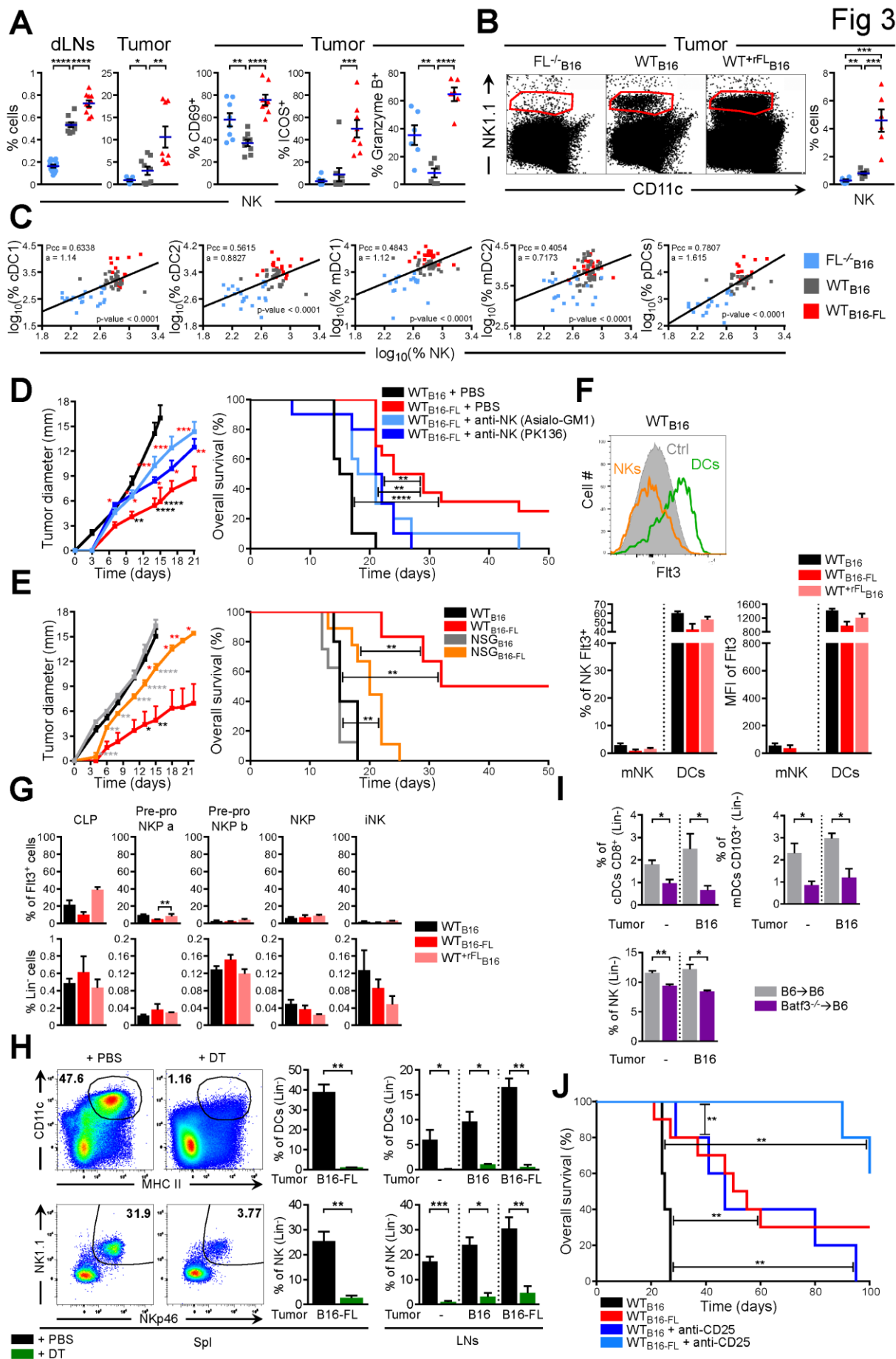


Fig 4

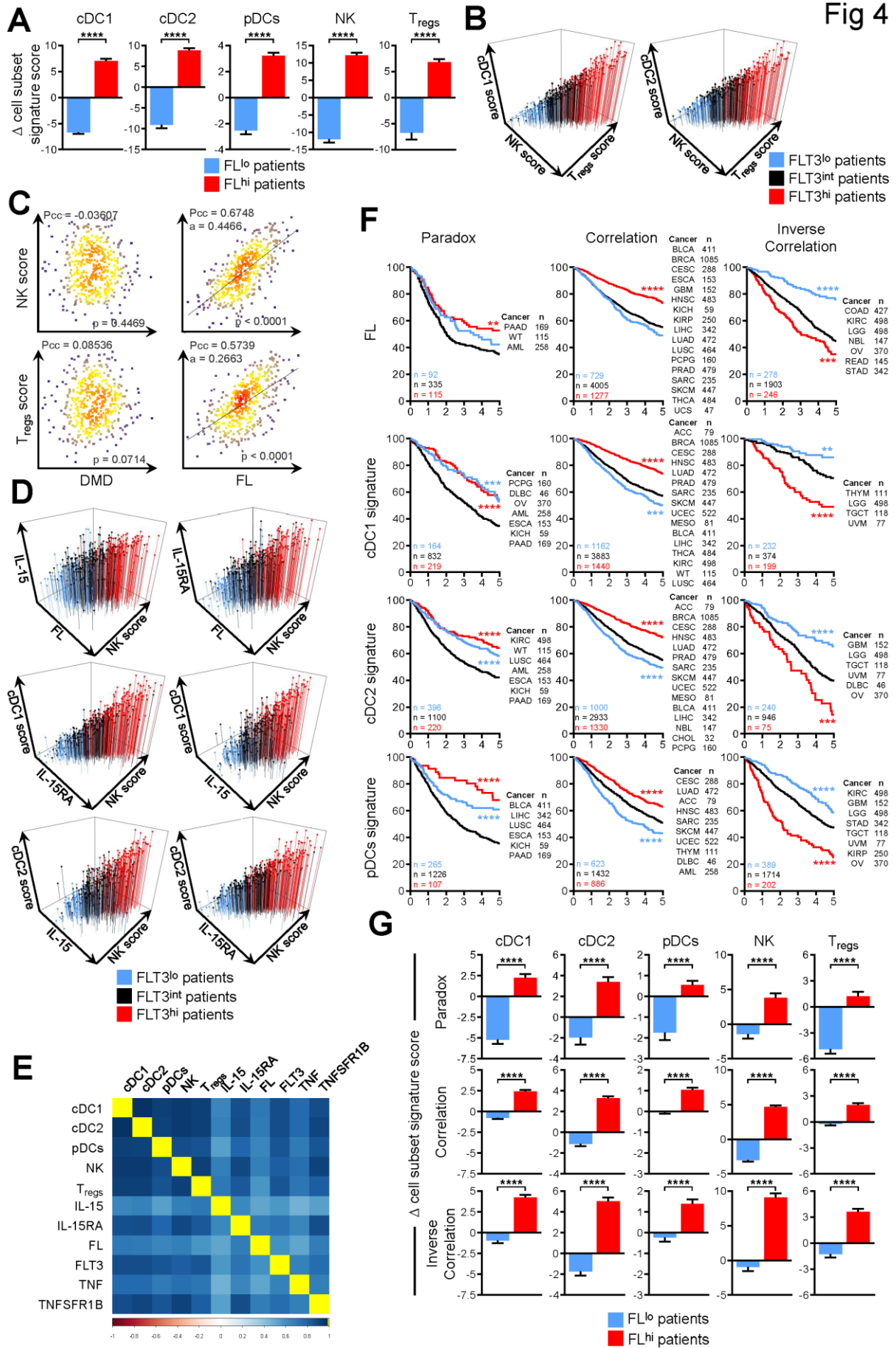


Fig 5

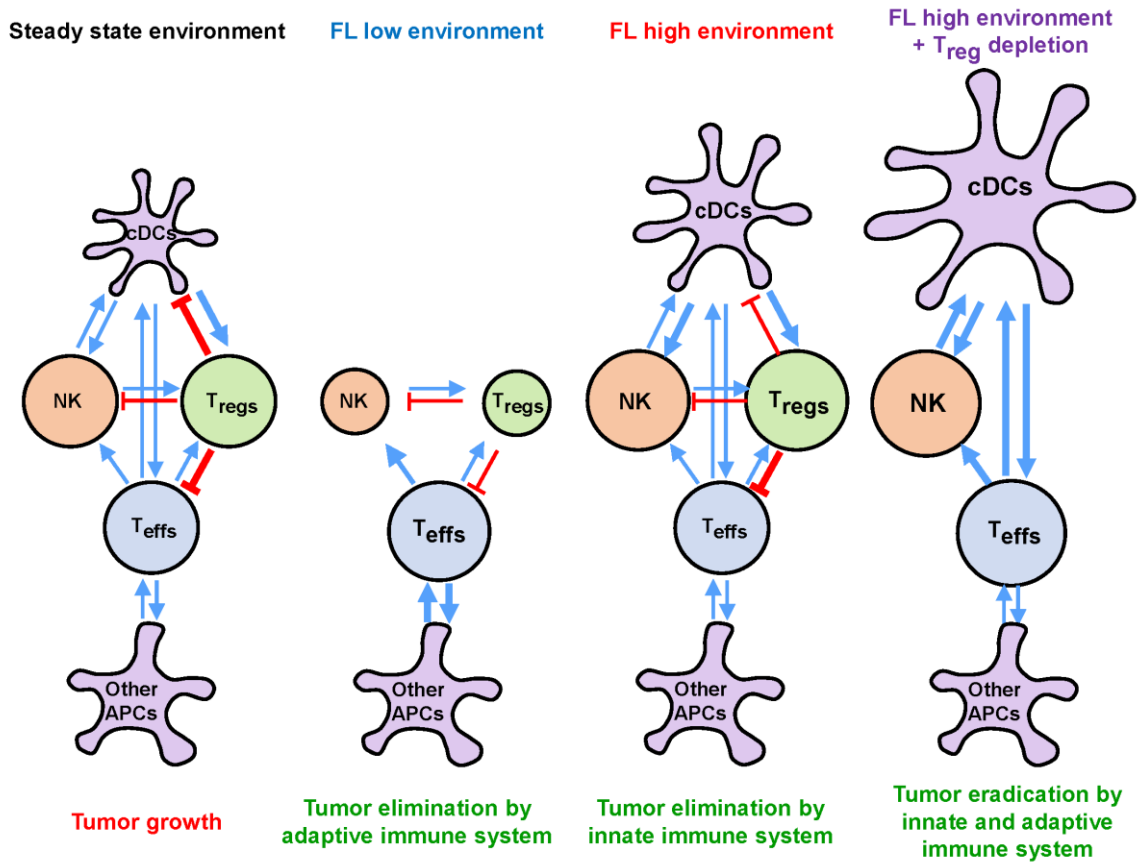


Fig S1

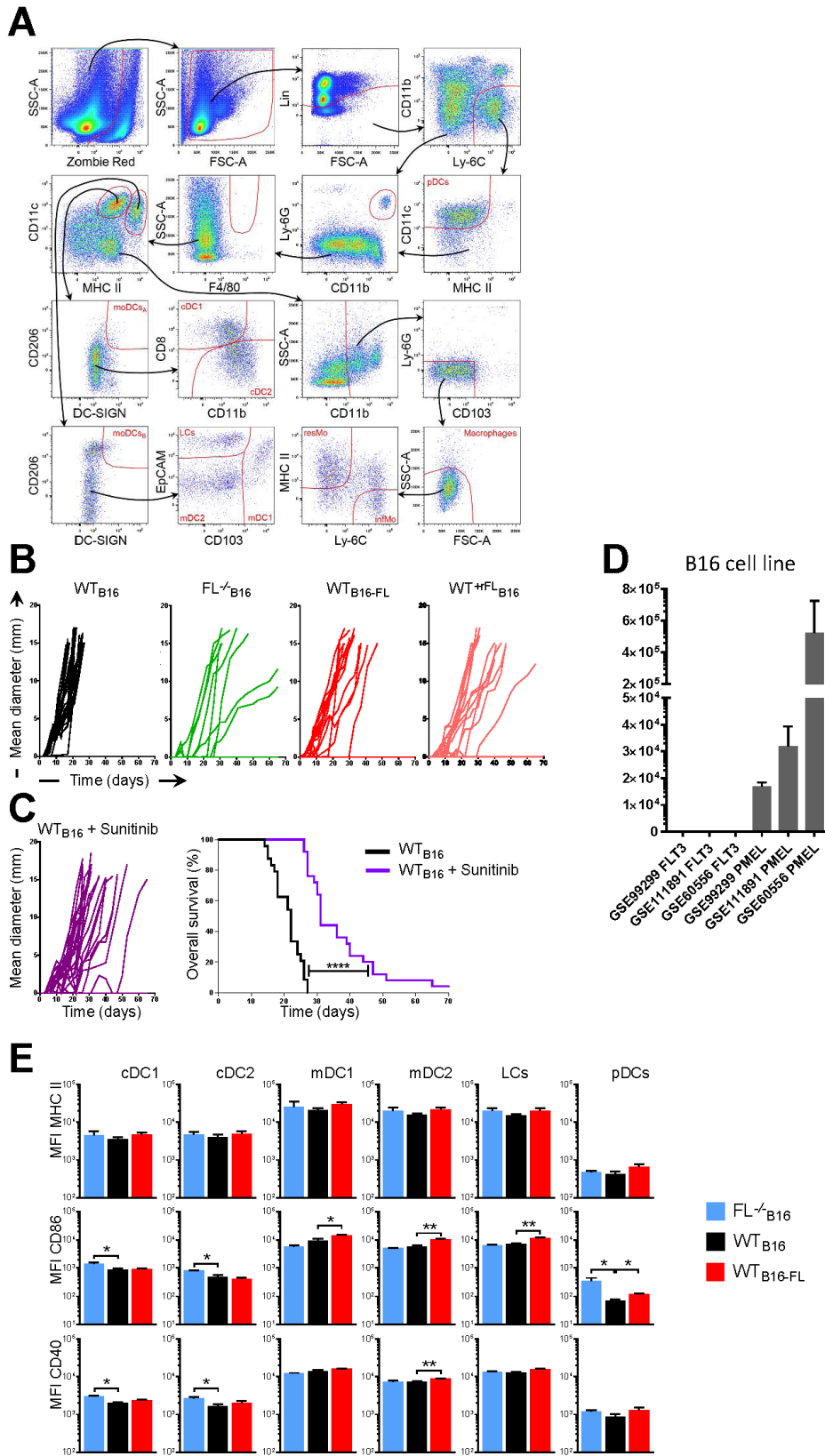


Fig S2

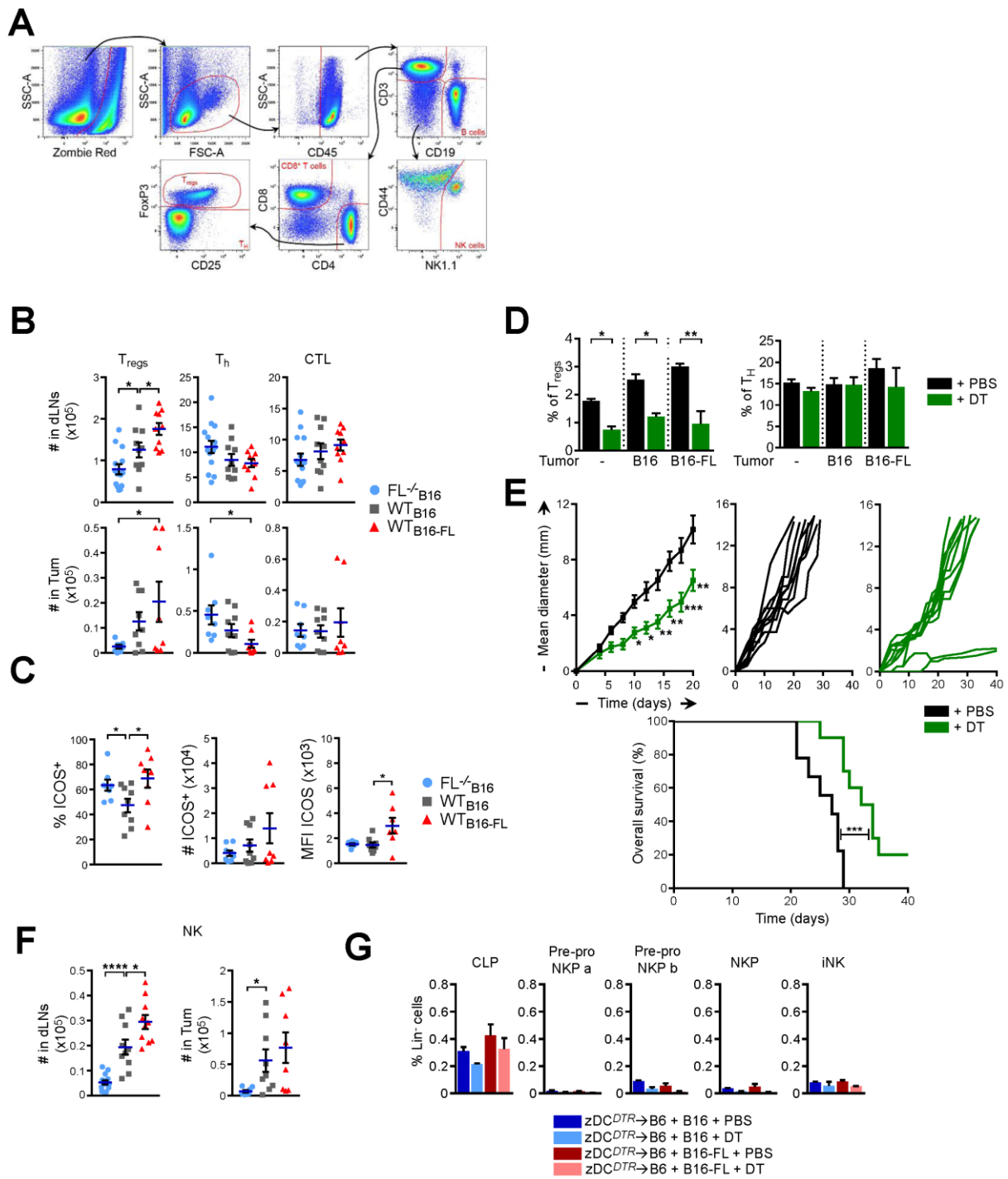


Fig S2
(continued)

H

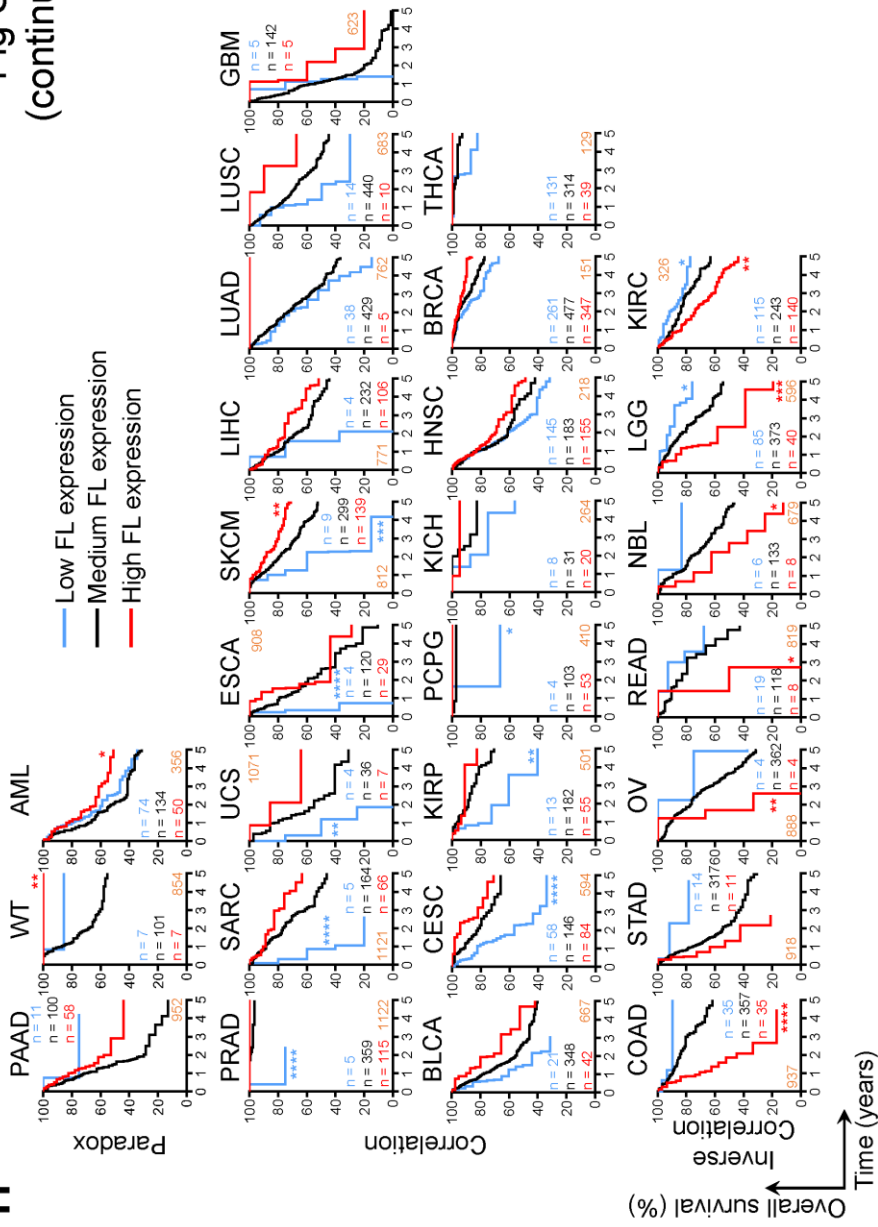
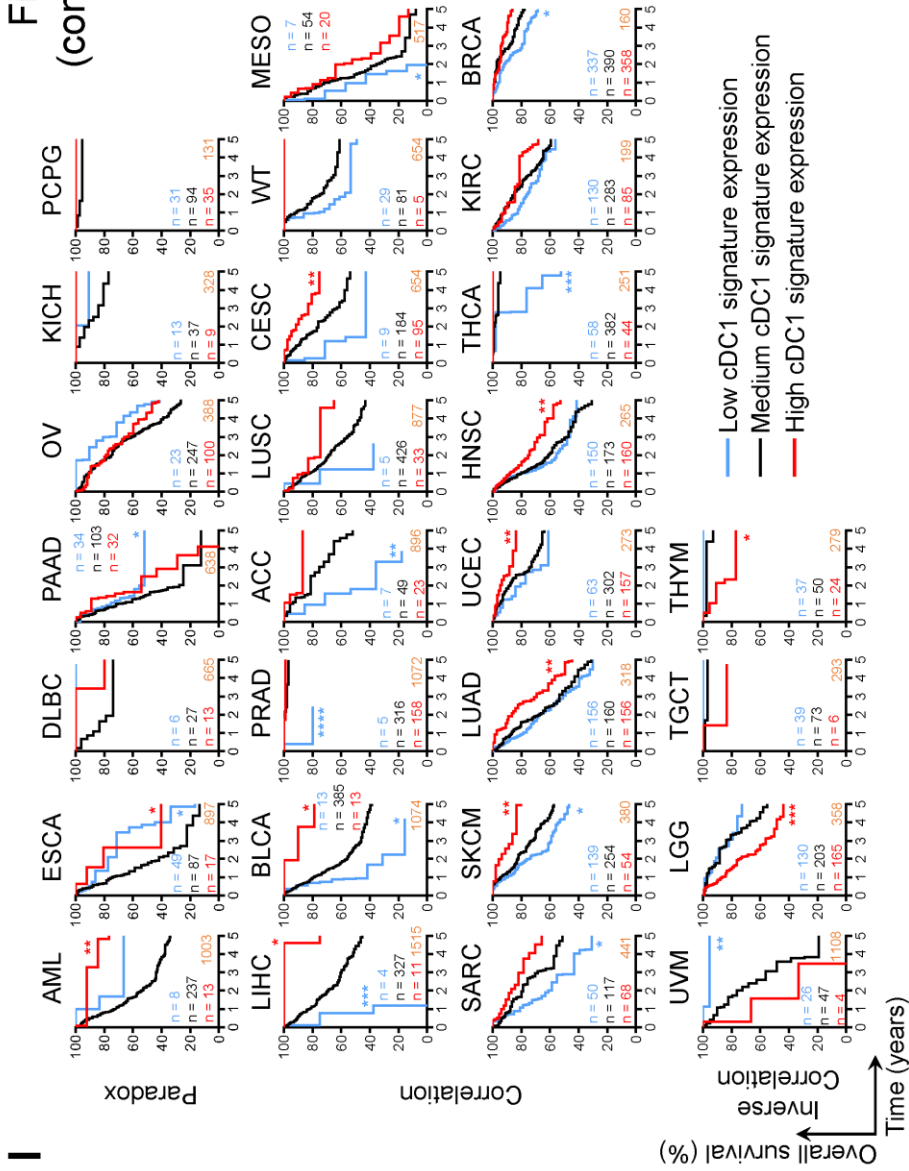


Fig S2
(continued)



J

Fig S2
(continued)

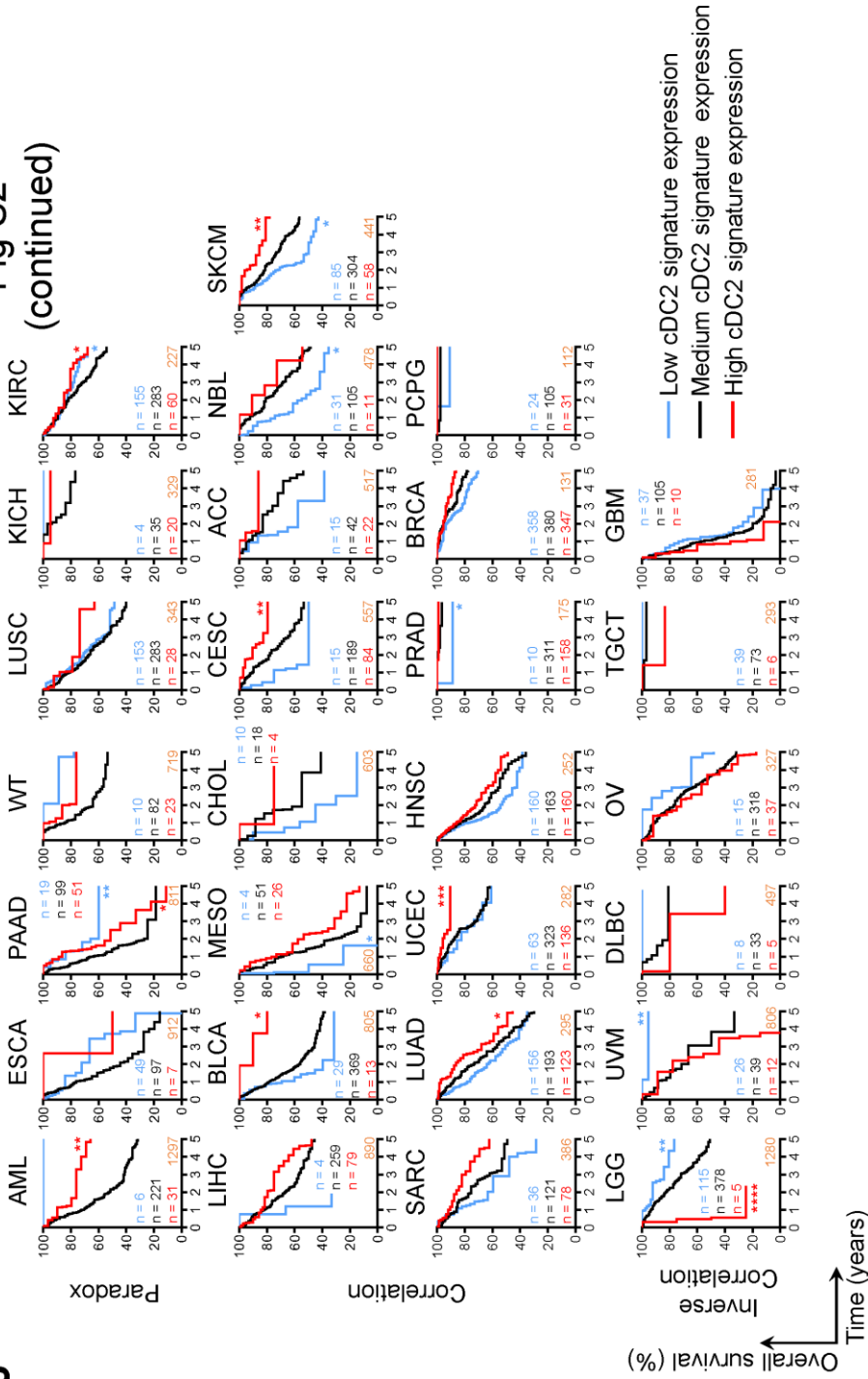
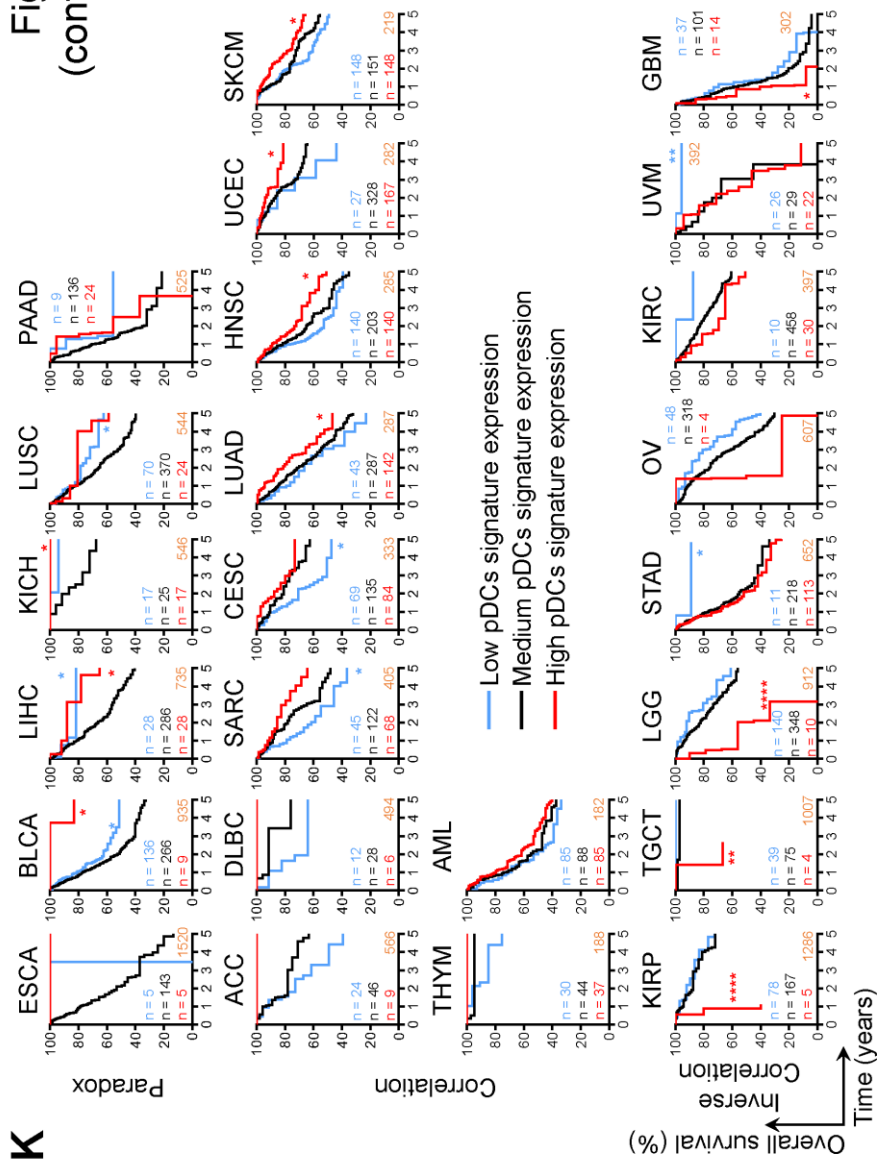


Fig S2
(continued)



Supplemental_Table_1 V2 - cDC1 - 1/16

ENSG_ID	HGNC_SYMBOL	GENE_DESCRIPTION
ENSG00000004468	CD38	CD38 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1667]
ENSG00000004866	ST7	suppression of tumorigenicity 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11351]
ENSG00000012660	ELOVL5	ELOVL fatty acid elongase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21308]
ENSG00000018189	RUFY3	RUN and FYVE domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30285]
ENSG00000019582	CD74	CD74 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1697]
ENSG00000026751	SLAMF7	SLAM family member 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21394]
ENSG00000041880	PARP3	poly(ADP-ribose) polymerase family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:273]
ENSG00000043514	TRIT1	tRNA isopentenyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20286]
ENSG00000046651	OFD1	OFD1, centriole and centriolar satellite protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2567]
ENSG00000050405	LIMA1	LIM domain and actin binding 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24636]
ENSG00000059588	TARBP1	TAR (HIV-1) RNA binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11568]
ENSG00000070669	ASNS	asparagine synthetase (glutamine-hydrolyzing) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:753]
ENSG00000070718	AP3M2	adaptor related protein complex 3 mu 2 subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:570]
ENSG00000079263	SP140	SP140 nuclear body protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17133]
ENSG00000079462	PAFAH1B3	platelet activating factor acetylhydrolase 1b catalytic subunit 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8576]
ENSG00000085719	CPNE3	copine 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2316]
ENSG00000091490	SEL1L3	SEL1L family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29108]
ENSG00000096092	TMEM14A	transmembrane protein 14A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21076]
ENSG00000099284	H2AFY2	H2A histone family member Y2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14453]
ENSG00000099337	KCNK6	potassium two pore domain channel subfamily K member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6281]
ENSG00000100079	LGALS2	galectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6562]
ENSG00000100600	LGMN	legumain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9472]
ENSG00000100814	CCNB1IP1	cyclin B1 interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19437]
ENSG00000101439	CST3	cystatin C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2475]
ENSG00000102409	BEX4	brain expressed X-linked 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25475]
ENSG00000103202	NME4	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7852]
ENSG00000104490	NCALD	neurocalcin delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7655]
ENSG00000105854	PON2	paraoxonase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9205]
ENSG00000106066	CPVL	carboxypeptidase, vitellogenic like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14399]
ENSG00000107438	PDLIM1	PDZ and LIM domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2067]
ENSG00000108091	CCDC6	coiled-coil domain containing 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18782]
ENSG00000108561	C1QBP	complement C1q binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1243]
ENSG00000109083	IFT20	intraflagellar transport 20 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30989]
ENSG00000109684	CLNK	cytokine dependent hematopoietic cell linker [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17438]
ENSG00000110092	CCND1	cyclin D1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1582]
ENSG00000110104	CCDC86	coiled-coil domain containing 86 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28359]
ENSG00000110756	HP55	HP55, biogenesis of lysosomal organelles complex 2 subunit 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17022]
ENSG00000111110	PARM1H	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18583]
ENSG00000111716	LDHB	lactate dehydrogenase B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6541]
ENSG00000112335	SNX3	sorting nexin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11174]
ENSG00000114942	EEF1B2	eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3208]
ENSG00000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG00000116031	CD207	CD207 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17935]
ENSG00000117859	OSBPL9	oxysterol binding protein like 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16386]
ENSG00000119471	HSDL2	hydroxysteroid dehydrogenase like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18572]
ENSG00000121310	ECHDC2	enoyl-CoA hydratase domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23408]
ENSG00000122025	FLT3	fms related tyrosine kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3765]
ENSG00000123685	BATF3	basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28915]
ENSG00000125245	GPR18	G protein-coupled receptor 18 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4472]
ENSG00000126249	PDCD2L	programmed cell death 2 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28194]
ENSG00000128284	APOL3	apolipoprotein L3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14868]
ENSG00000128815	WDFY4	WDFY family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29323]
ENSG00000130147	SH3BP4	SH3 domain binding protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10826]
ENSG00000130649	CYP2E1	cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2631]
ENSG00000131203	IDO1	indoleamine 2,3-dioxygenase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6059]
ENSG00000131238	PPT1	palmitoyl-protein thioesterase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9325]
ENSG00000131400	NAPSA	napsin A aspartic peptidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13395]
ENSG00000131401	NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13396]
ENSG00000132334	PTPRE	protein tyrosine phosphatase, receptor type E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9669]
ENSG00000132386	SERPINF1	serpin family F member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8824]
ENSG00000133142	TCEAL4	transcription elongation factor A like 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26121]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]
ENSG00000135905	DOCK10	dedicator of cytokinesis 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23479]

Supplemental_Table_1 V2 - cDC1 - 2/16

ENSG00000136717	BIN1	bridging integrator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1052]
ENSG00000136732	GYPC	glycophorin C (Gerbich blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4704]
ENSG00000137364	TPMT	thiopurine S-methyltransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12014]
ENSG00000137502	RAB30	RAB30, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9770]
ENSG00000138744	NAAA	N-acylethanolamine acid amidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:736]
ENSG00000139508	SLC46A3	solute carrier family 46 member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27501]
ENSG00000140678	ITGAX	integrin subunit alpha X [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6152]
ENSG00000145247	OCIA2	OCIA domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28685]
ENSG00000148908	RGS10	regulator of G protein signaling 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9992]
ENSG00000155367	PPM1J	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1J [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20785]
ENSG00000155962	CLIC2	chloride intracellular channel 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2063]
ENSG00000157303	SUSD3	sushi domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28391]
ENSG00000157404	KIT	KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6342]
ENSG00000158321	AUTS2	AUTS2, activator of transcription and developmental regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14262]
ENSG00000158457	TSPAN33	tetraspanin 33 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28743]
ENSG00000158710	TAGLN2	transgelin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11554]
ENSG00000158714	SLAMF8	SLAM family member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21391]
ENSG00000159457	CSRP1	cysteine and glycine rich protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2469]
ENSG00000160789	LMNA	lamin A/C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6636]
ENSG00000162373	BEND5	BEN domain containing 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25668]
ENSG00000162496	DHRS3	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000162836	ACP6	acid phosphatase 6, lysophosphatidic [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29609]
ENSG00000163568	AIM2	absent in melanoma 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:357]
ENSG00000163687	DNASE1L3	deoxyribonuclease 1 like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2959]
ENSG00000164253	WDR41	WD repeat domain 41 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25601]
ENSG00000164342	TLR3	toll like receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11849]
ENSG00000165280	VCP	valosin containing protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12666]
ENSG00000165795	NDRG2	NDRG family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14460]
ENSG00000166123	GPT2	glutamic-pyruvic transaminase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18062]
ENSG00000166900	STX3	syntaxin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11438]
ENSG00000167107	ACSF2	acyl-CoA synthetase family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26101]
ENSG00000167642	SPINT2	serine peptidase inhibitor, Kunitz type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11247]
ENSG00000167711	SERPINF2	serpin family F member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9075]
ENSG00000168394	TAP1	transporter 1, ATP binding cassette subfamily B member [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:43]
ENSG00000169116	PARM1	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24536]
ENSG00000169398	PTK2	protein tyrosine kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9611]
ENSG00000169567	HINT1	histidine triad nucleotide binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4912]
ENSG00000173578	XCR1	X-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1625]
ENSG00000173848	NET1	neuroepithelial cell transforming 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14592]
ENSG00000174123	TLR10	toll like receptor 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15634]
ENSG00000175567	UCP2	uncoupling protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12518]
ENSG00000176533	GNG7	G protein subunit gamma 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4410]
ENSG00000176788	BASP1	brain abundant membrane attached signal protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:957]
ENSG00000178175	ZNF366	zinc finger protein 366 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18316]
ENSG00000178726	THBD	thrombomodulin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11784]
ENSG00000179344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000179583	CIITA	class II major histocompatibility complex transactivator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7067]
ENSG00000179958	DCTPP1	dCTP pyrophosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28777]
ENSG00000180817	PPA1	pyrophosphatase (inorganic) 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9226]
ENSG00000181804	SLC9A9	solute carrier family 9 member A9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20653]
ENSG00000182985	CADM1	cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5951]
ENSG00000184292	TACSTD2	tumor associated calcium signal transducer 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11530]
ENSG00000184574	LPAR5	lysophosphatidic acid receptor 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13307]
ENSG00000184992	BRI3BP	BRI3 binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14251]
ENSG00000186265	BTLA	B and T lymphocyte associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21087]
ENSG00000186625	KATNA1	katanin catalytic subunit A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6216]
ENSG00000186810	CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4540]
ENSG00000187091	PLCD1	phospholipase C delta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9060]
ENSG00000187239	FNBP1	formin binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17069]
ENSG00000188676	IDO2	indoleamine 2,3-dioxygenase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27269]
ENSG00000189369	GSPT2	G1 to S phase transition 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4622]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]
ENSG00000197594	ENPP1	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3356]
ENSG00000197635	DPP4	dipeptidyl peptidase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3009]

Supplemental_Table_1 V2 - cDC1 - 3/16

ENSG00000197992	CLEC9A	C-type lectin domain containing 9A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26705]
ENSG00000198286	CARD11	caspase recruitment domain family member 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16393]
ENSG00000198382	UVRAG	UV radiation resistance associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12640]
ENSG00000198589	LRBA	LPS responsive beige-like anchor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1742]
ENSG00000198846	TOX	thymocyte selection associated high mobility group box [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18988]
ENSG00000204219	TCEA3	transcription elongation factor A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11615]
ENSG00000204252	HLA-DOA	major histocompatibility complex, class II, DO alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4936]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204267	TAP2	transporter 2, ATP binding cassette subfamily B member [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:44]
ENSG00000205581	HMG1	high mobility group nucleosome binding domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4984]
ENSG00000214022	REPIN1	replication initiator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17922]
ENSG00000215252	GOLGA8B	golgin A8 family member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:31973]
ENSG00000223865	HLA-DPB1	major histocompatibility complex, class II, DP beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4940]
ENSG00000227357	HLA-DRB4	major histocompatibility complex, class II, DR beta 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4952]
ENSG00000229391	HLA-DRB6	major histocompatibility complex, class II, DR beta 6 (pseudogene) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4954]
ENSG00000231389	HLA-DPA1	major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4938]
ENSG00000239672	NME1	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7849]
ENSG00000241106	HLA-DOB	major histocompatibility complex, class II, DO beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4937]

Supplemental_Table_1 V2 - cDC2 - 4/16

ENSG_ID	HGNC_SYMBOL	GENE_DESCRIPTION
ENSG00000005448	WDR54	WD repeat domain 54 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25770]
ENSG00000010818	HIVEP2	human immunodeficiency virus type 1 enhancer binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4921]
ENSG00000012660	ELOVL5	ELOVL fatty acid elongase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21308]
ENSG00000019582	CD74	CD74 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1697]
ENSG00000042980	ADAM28	ADAM metallopeptidase domain 28 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:206]
ENSG00000043514	TRIT1	tRNA isopentenyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20286]
ENSG00000048052	HDAC9	histone deacetylase 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14065]
ENSG00000049089	COL9A2	collagen type IX alpha 2 chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2218]
ENSG00000072694	FCGR2B	Fc fragment of IgG receptor IIb [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3818]
ENSG00000072818	ACAP1	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16467]
ENSG00000079263	SP140	SP140 nuclear body protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17133]
ENSG00000079739	PGM1	phosphoglucomutase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8905]
ENSG00000089220	PEBP1	phosphatidylethanolamine binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8630]
ENSG00000089327	FXVD5	FXVD domain containing ion transport regulator 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4029]
ENSG00000099284	H2AFY2	H2A histone family member Y2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14453]
ENSG00000099337	KCNK6	potassium two pore domain channel subfamily K member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6281]
ENSG00000099910	KLHL22	kelch like family member 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25888]
ENSG00000100079	LGALS2	galectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6562]
ENSG00000102409	BEX4	brain expressed X-linked 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25475]
ENSG00000102524	TNFSF13B	TNF superfamily member 13b [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11929]
ENSG00000103064	SLC7A6	solute carrier family 7 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11064]
ENSG00000103811	CTSH	cathepsin H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2535]
ENSG00000104043	ATP8B4	ATPase phospholipid transporting 8B4 (putative) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13536]
ENSG00000105854	PON2	paraoxonase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9205]
ENSG00000107438	PDLIM1	PDZ and LIM domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2067]
ENSG00000107551	RASSF4	Ras association domain family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20793]
ENSG00000108091	CCDC6	coiled-coil domain containing 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18782]
ENSG00000108561	C1QBP	complement C1q binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1243]
ENSG00000110031	LPXN	leupaxin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14061]
ENSG00000110108	TMEM109	transmembrane protein 109 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28771]
ENSG00000110660	SLC35F2	solute carrier family 35 member F2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23615]
ENSG00000110917	MLEC	malectin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28973]
ENSG00000111371	SLC38A1	solute carrier family 38 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13447]
ENSG00000111716	LDHB	lactate dehydrogenase B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6541]
ENSG00000111729	CLEC4A	C-type lectin domain family 4 member A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13257]
ENSG00000112137	PHACTR1	phosphatase and actin regulator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20990]
ENSG00000112486	CCR6	C-C motif chemokine receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1607]
ENSG00000113387	SUB1	SUB1 homolog, transcriptional regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19985]
ENSG00000114923	SLC4A3	solute carrier family 4 member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11029]
ENSG00000115355	CCDC88A	coiled-coil domain containing 88A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25523]
ENSG00000115590	IL1R2	interleukin 1 receptor type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5994]
ENSG00000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG00000116824	CD2	CD2 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1639]
ENSG00000117228	GBP1	guanylate binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4182]
ENSG00000118971	CCND2	cyclin D2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1583]
ENSG00000122025	FLT3	fms related tyrosine kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3765]
ENSG00000123685	BATF3	basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28915]
ENSG00000124813	RUNX2	runt related transcription factor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10472]
ENSG00000125245	GPR18	G protein-coupled receptor 18 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4472]
ENSG00000126759	CFP	complement factor properdin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8864]
ENSG00000128731	HERC2	HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4868]
ENSG00000130147	SH3BP4	SH3 domain binding protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10826]
ENSG00000131401	NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13396]
ENSG00000131724	IL13RA1	interleukin 13 receptor subunit alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5974]
ENSG00000132514	CLEC10A	C-type lectin domain containing 10A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16916]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]
ENSG00000134242	PTPN22	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9652]
ENSG00000135218	CD36	CD36 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1663]
ENSG00000135905	DOCK10	dedicator of cytokinesis 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23479]
ENSG00000136717	BIN1	bridging integrator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1052]
ENSG00000137752	CASP1	caspase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1499]
ENSG00000140455	USP3	ubiquitin specific peptidase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12626]
ENSG00000140678	ITGAX	integrin subunit alpha X [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6152]

Supplemental_Table_1 V2 - cDC2 - 5/16

ENSG00000140749	IGSF6	immunoglobulin superfamily member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5953]
ENSG00000143153	ATP1B1	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:804]
ENSG00000143179	UCK2	uridine-cytidine kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12562]
ENSG00000143226	FCGR2A	Fc fragment of IgG receptor IIa [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3616]
ENSG00000144218	AFF3	AF4/FMR2 family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6473]
ENSG00000148908	RGS10	regulator of G protein signaling 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9992]
ENSG00000149418	ST14	suppression of tumorigenicity 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11344]
ENSG00000151651	ADAM8	ADAM metallopeptidase domain 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:215]
ENSG00000155962	CLIC2	chloride intracellular channel 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2063]
ENSG00000157017	GHRL	ghrelin and obestatin prepropeptide [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18129]
ENSG00000157303	SUSD3	sushi domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28391]
ENSG00000157557	ETS2	ETS proto-oncogene 2, transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3489]
ENSG00000158481	CD1C	CD1c molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1636]
ENSG00000158485	CD1B	CD1b molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1635]
ENSG00000158488	CD1E	CD1e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1638]
ENSG00000158710	TAGLN2	transgelin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11554]
ENSG00000158714	SLAMF8	SLAM family member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21391]
ENSG00000160789	LMNA	lamin A/C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6636]
ENSG00000162373	BEND5	BEN domain containing 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25668]
ENSG00000162496	DHRS3	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000164253	WDR41	WD repeat domain 41 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25601]
ENSG00000165795	NDRG2	NDRG family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14460]
ENSG00000166900	STX3	syntaxin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11438]
ENSG00000167107	ACSF2	acyl-CoA synthetase family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26101]
ENSG00000167600	CYP2S1	cytochrome P450 family 2 subfamily S member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15654]
ENSG00000168028	RPSA	ribosomal protein SA [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6502]
ENSG00000168329	CX3CR1	C-X3-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2558]
ENSG00000168913	ENHO	energy homeostasis associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24838]
ENSG00000169116	PARM1	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24536]
ENSG00000169442	CD52	CD52 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1804]
ENSG00000169896	ITGAM	integrin subunit alpha M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6149]
ENSG00000170017	ALCAM	activated leukocyte cell adhesion molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:400]
ENSG00000174944	P2RY14	purinergic receptor P2Y14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16442]
ENSG00000175857	GAPT	GRB2 binding adaptor protein, transmembrane [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26588]
ENSG00000179344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000179583	CIITA	class II major histocompatibility complex transactivator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7067]
ENSG00000179639	FCER1A	Fc fragment of IgE receptor Ia [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3609]
ENSG00000180817	PPA1	pyrophosphatase (inorganic) 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9226]
ENSG00000184574	LPAR5	lysophosphatidic acid receptor 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13307]
ENSG00000184992	BRI3BP	BRI3 binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14251]
ENSG00000188042	ARL4C	ADP ribosylation factor like GTPase 4C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:698]
ENSG00000189369	GSPT2	G1 to S phase transition 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4622]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]
ENSG00000198053	SIRPA	signal regulatory protein alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9662]
ENSG00000198589	LRBA	LPS responsive beige-like anchor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1742]
ENSG00000204219	TCEA3	transcription elongation factor A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11615]
ENSG00000204252	HLA-DOA	major histocompatibility complex, class II, DO alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4936]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204482	LST1	leukocyte specific transcript 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14189]
ENSG00000205846	CLEC6A	C-type lectin domain containing 6A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14556]
ENSG00000214022	REPIN1	replication initiator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17922]
ENSG00000221869	CEBPD	CCAAT/enhancer binding protein delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1835]
ENSG00000223865	HLA-DPB1	major histocompatibility complex, class II, DP beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4940]
ENSG00000227357	HLA-DRB4	major histocompatibility complex, class II, DR beta 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4952]
ENSG00000229391	HLA-DRB6	major histocompatibility complex, class II, DR beta 6 (pseudogene) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4954]
ENSG00000231389	HLA-DPA1	major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4938]

Supplemental_Table_1 V2 - pDCs - 6/16

ENSG_ID	HGNC_SYMBOL	GENE_DESCRIPTION
ENSG00000005448	VDR54	WD repeat domain 54 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25770]
ENSG00000008969	HEATRSB	HEAT repeat containing 5B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29273]
ENSG00000043514	TRIT1	tRNA isopentenyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20286]
ENSG00000046651	OFD1	OFD1, centriole and centriolar satellite protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2567]
ENSG00000048991	R3HDM1	R3H domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9757]
ENSG00000051108	HERPUD1	homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13744]
ENSG00000058262	SEC61A1	Sec61 translocon alpha 1 subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18276]
ENSG00000059588	TARBP1	TAR (HIV-1) RNA binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11568]
ENSG00000066933	MYO9A	myosin IXA [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7608]
ENSG00000070081	NUCB2	nucleobindin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8044]
ENSG00000070501	POLB	DNA polymerase beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9174]
ENSG00000071073	MGAT4A	mannosyl (alpha-1,3-)-glycoprotein beta-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase, isozyme A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7047]
ENSG00000072121	ZFYVE26	zinc finger FYVE-type containing 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20761]
ENSG00000072818	ACAP1	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16467]
ENSG00000072858	SIDT1	SID1 transmembrane family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25967]
ENSG00000073060	SCARB1	scavenger receptor class B member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1664]
ENSG00000076003	MCM6	minichromosome maintenance complex component 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6949]
ENSG00000076043	REXO2	RNA exonuclease 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17851]
ENSG00000082438	COBLL1	cordón-bleu WH2 repeat protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23571]
ENSG00000083457	ITGAE	integrin subunit alpha E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6147]
ENSG00000084652	TXLNA	taxilin alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30685]
ENSG00000086062	B4GALT1	beta-1,4-galactosyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:924]
ENSG00000086475	SEPHS1	selenophosphate synthetase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19685]
ENSG00000087274	ADD1	adducin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:243]
ENSG00000089220	PEBP1	phosphatidylethanolamine binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8630]
ENSG000000891490	SEL1L3	SEL1L family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29108]
ENSG00000089564	BTAF1	B-TFIIID TATA-box binding protein associated factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17307]
ENSG000000100219	XBP1	X-box binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12801]
ENSG000000100453	GZMB	granzyme B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4709]
ENSG000000100612	DHR57	dehydrogenase/reductase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21524]
ENSG000000100721	TCL1A	T cell leukemia/lymphoma 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11648]
ENSG000000100767	PAPLN	papilin, proteoglycan like sulfated glycoprotein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19262]
ENSG000000100823	APEX1	apurinic/aprimidinic endodeoxyribonuclease 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:587]
ENSG000000101361	NOP56	NOP56 ribonucleoprotein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15911]
ENSG000000101440	ASIP	agouti signaling protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:745]
ENSG000000101444	AHCY	adenosylhomocysteinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:343]
ENSG000000101445	PPP1R16B	protein phosphatase 1 regulatory subunit 16B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15850]
ENSG000000102007	PLP2	proteolipid protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9087]
ENSG000000102226	USP11	ubiquitin specific peptidase 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12609]
ENSG000000103257	SLC7A5	solute carrier family 7 member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11063]
ENSG000000103365	GGA2	golgi associated, gamma adaptin ear containing, ARF binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16064]
ENSG000000105251	SHD	Src homology 2 domain containing transforming protein D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30633]
ENSG000000106537	SPAN13	tetraspanin 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21643]
ENSG000000106624	AEBP1	AE binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:303]
ENSG000000106803	SEC61B	Sec61 translocon beta subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16993]
ENSG000000106968	SUSD1	sushi domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25413]
ENSG000000107317	PTGDS	prostaglandin D2 synthase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9592]
ENSG000000109551	RASD1	ras related dexamethasone induced 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15828]
ENSG000000110031	LPXN	leupaxin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14061]
ENSG000000110063	DCPS	decapping enzyme, scavenger [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29812]
ENSG000000110108	TMEM109	transmembrane protein 109 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28771]
ENSG000000110917	MLEC	malectin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28973]
ENSG000000111249	CUX2	cut like homeobox 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19347]
ENSG000000111716	LDHB	lactate dehydrogenase B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6541]
ENSG000000112137	PHACTR1	phosphatase and actin regulator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20990]
ENSG000000114423	CBLB	Cbl proto-oncogene B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1542]
ENSG000000114902	SPCS1	signal peptidase complex subunit 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23401]
ENSG000000115365	LANCL1	LanC like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6508]
ENSG000000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG000000115758	ODC1	ornithine decarboxylase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8109]
ENSG000000115806	GORASP2	golgi reassembly stacking protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17500]
ENSG000000116157	GPX7	glutathione peroxidase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4559]
ENSG000000116604	MEF2D	myocyte enhancer factor 2D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6997]
ENSG000000117016	RIMS3	regulating synaptic membrane exocytosis 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21292]
ENSG000000117054	ACADM	acyl-CoA dehydrogenase medium chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:89]
ENSG000000117394	SLC2A1	solute carrier family 2 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11005]
ENSG000000117592	PRDX6	peroxiredoxin 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16753]
ENSG000000118513	MYB	MYB proto-oncogene, transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7545]
ENSG000000118705	RPN2	ribophorin II [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10382]
ENSG000000119866	BCL11A	B cell CLL/lymphoma 11A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13221]
ENSG000000121570	DPPA4	developmental pluripotency associated 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19200]
ENSG000000122025	FLT3	fms related tyrosine kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3765]

Supplemental_Table_1 V2 - pDCs - 7/16

ENSG00000124507	PACSN1	protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8570]
ENSG00000124767	GLO1	glyoxalase I [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4323]
ENSG00000125166	GOT2	glutamic-oxaloacetic transaminase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4433]
ENSG00000125457	MIF4GD	MIF4G domain containing [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24030]
ENSG00000125912	NCLN	nicalin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26923]
ENSG00000128915	WDFY4	WDFY family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29323]
ENSG00000129472	RAB2B	RAB2B, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20246]
ENSG00000130147	SH3BP4	SH3 domain binding protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10826]
ENSG00000130684	ZNF337	zinc finger protein 337 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15809]
ENSG00000131400	NAPSA	napsin A aspartic peptidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13395]
ENSG00000131401	NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13396]
ENSG00000131778	CHD1L	chromodomain helicase DNA binding protein 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19167]
ENSG00000132185	FCRLA	Fc receptor like A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18504]
ENSG00000132383	RPA1	replication protein A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10289]
ENSG00000132386	SERPINF1	serpin family F member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8824]
ENSG00000132463	GRSF1	G-rich RNA sequence binding factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4610]
ENSG00000132965	ALOX5AP	arachidonate 5-lipoxygenase activating protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:436]
ENSG00000134285	FKBP11	FK506 binding protein 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18624]
ENSG00000134294	SLC38A2	solute carrier family 38 member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13448]
ENSG00000134954	ETS1	ETS proto-oncogene 1, transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3488]
ENSG00000135353	CD164	CD164 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1632]
ENSG00000135541	AH1	Abelson helper integration site 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21575]
ENSG00000135916	ITM2C	integral membrane protein 2C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6175]
ENSG00000136068	FLNB	filamin B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3755]
ENSG00000136213	CHST12	carbohydrate sulfotransferase 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17423]
ENSG00000136243	NUPL2	nucleoporin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17010]
ENSG00000136478	TEX2	testis expressed 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30894]
ENSG00000136856	SLC2A8	solute carrier family 2 member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13812]
ENSG00000137133	HINT2	histidine triad nucleotide binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18344]
ENSG00000137479	FCHSD2	FCH and double SH3 domains 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29114]
ENSG00000138134	STAMBPL1	STAM binding protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24105]
ENSG00000138182	KIF20B	kinesin family member 20B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7212]
ENSG00000138363	ATIC	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:794]
ENSG00000138604	GLCE	glucuronic acid epimerase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17855]
ENSG00000138785	INTS12	integrator complex subunit 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25067]
ENSG00000138796	HADH	hydroxyacyl-CoA dehydrogenase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4799]
ENSG00000139370	SLC15A4	solute carrier family 15 member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23090]
ENSG00000140968	IRF8	interferon regulatory factor 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5358]
ENSG00000141458	NPC1	NPC intracellular cholesterol transporter 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7897]
ENSG00000141543	EIF4A3	eukaryotic translation initiation factor 4A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18683]
ENSG00000142494	SLC47A1	solute carrier family 47 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25588]
ENSG00000144589	STK11IP	serine/threonine kinase 11 interacting protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19184]
ENSG00000145287	PLAC8	placenta specific 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19254]
ENSG00000145685	LHFPL2	LHFPL tetraspan subfamily member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6588]
ENSG00000146072	TNFRSF21	TNF receptor superfamily member 21 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13469]
ENSG00000147526	TACC1	transforming acidic coiled-coil containing protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11522]
ENSG00000148154	UGCG	UDP-glucose ceramide glucosyltransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12524]
ENSG00000149084	HSD17B12	hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18646]
ENSG00000151092	NGLY1	N-glycanase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17646]
ENSG00000151552	QDPR	quinoid dihydropteridine reductase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9752]
ENSG00000152061	RABGAP1L	RAB GTPase activating protein 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24663]
ENSG00000152217	SETBP1	SET binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15573]
ENSG00000152642	GPD1L	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28956]
ENSG00000153071	DAB2	DAB2, clathrin adaptor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2662]
ENSG00000154928	EPHB1	EPH receptor B1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3392]
ENSG00000158006	PAFAH2	platelet activating factor acetylhydrolase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8579]
ENSG00000158321	AUTS2	AUTS2, activator of transcription and developmental regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14262]
ENSG00000158710	TAGLN2	transgelin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11554]
ENSG00000160190	SLC37A1	solute carrier family 37 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11024]
ENSG00000160299	PCNT	pericentrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16068]
ENSG00000162302	RPS6KA4	ribosomal protein S6 kinase A4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10433]
ENSG00000162402	USP24	ubiquitin specific peptidase 24 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12623]
ENSG00000163161	ERCC3	ERCC excision repair 3, TFIIH core complex helicase subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3435]
ENSG00000165512	ZNF22	zinc finger protein 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13012]
ENSG00000166509	NUDT5	nudix hydrolase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8052]
ENSG00000166265	CYYR1	cysteine and tyrosine rich 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16274]
ENSG00000166411	IDH3A	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD(+)) alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5384]
ENSG00000166562	SEC11C	SEC11 homolog C, signal peptidase complex subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23400]
ENSG00000166598	HSP90B1	heat shock protein 90 beta family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12028]
ENSG00000166963	MAP1A	microtubule associated protein 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8835]
ENSG00000167085	PHB	prohibitin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8912]
ENSG00000167483	FAM129C	family with sequence similarity 129 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24130]
ENSG00000167543	TP53I13	tumor protein p53 inducible protein 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25102]

Supplemental_Table_1 V2 - pDCs - 8/16

ENSG00000167641	PPP1R14A	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14871]
ENSG00000167977	KCTD5	potassium channel tetramerization domain containing 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21423]
ENSG00000168792	ABHD15	abhydrolase domain containing 15 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26971]
ENSG00000169413	RNASE6	ribonuclease A family member k6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10048]
ENSG00000169567	HINT1	histidine triad nucleotide binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4912]
ENSG00000169583	CLIC3	chloride intracellular channel 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2064]
ENSG00000170113	NIPAI1	non imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17043]
ENSG00000171055	FEZ2	fasciculation and elongation protein zeta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3660]
ENSG00000171421	MRPL36	mitochondrial ribosomal protein L36 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14490]
ENSG00000171604	CXXC5	CXXC finger protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26943]
ENSG00000173457	PPP1R14B	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9057]
ENSG00000174106	LEMD3	LEM domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28987]
ENSG00000174353	STAG3L3	stromal antigen 3-like 3 (pseudogene) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33845]
ENSG00000175455	CCDC14	coiled-coil domain containing 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25766]
ENSG00000175957	GAPT	GRB2 binding adaptor protein, transmembrane [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26588]
ENSG00000176533	GNG7	G protein subunit gamma 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4410]
ENSG00000177169	ULK1	unc-51 like autophagy activating kinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12558]
ENSG00000177200	CHD9	chromodomain helicase DNA binding protein 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25701]
ENSG00000177485	ZBTB33	zinc finger and BTB domain containing 33 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16682]
ENSG00000179639	FCER1A	Fc fragment of IgE receptor 1a [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3609]
ENSG00000180879	SSR4	signal sequence receptor subunit 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11326]
ENSG00000180891	CUEDC1	CUJE domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:31350]
ENSG00000181061	HIGD1A	HIG1 hypoxia inducible domain family member 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29527]
ENSG00000182158	CREB3L2	cAMP responsive element binding protein 3 like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23720]
ENSG00000182557	SPNS3	sphingolipid transporter 3 (putative) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28433]
ENSG00000184709	LRRC26	leucine rich repeat containing 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:31409]
ENSG00000185291	IL3RA	interleukin 3 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6012]
ENSG00000185507	IRF7	interferon regulatory factor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6122]
ENSG00000185624	P4HB	prolyl 4-hydroxylase subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8548]
ENSG00000186910	CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4540]
ENSG00000186908	ZDHHC17	zinc finger DHHC-type containing 17 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18412]
ENSG00000188404	SELL	selectin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10720]
ENSG00000189235	SUPT5H	SPT5 homolog, DSIF elongation factor subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11469]
ENSG00000189367	TRRAP	transformation/transcription domain associated protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12347]
ENSG00000189562	SULF2	sulfatase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20392]
ENSG00000189628	TCF4	transcription factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11634]
ENSG00000189664	TLR7	toll like receptor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15631]
ENSG00000189178	CLEC4C	C-type lectin domain family 4 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13258]
ENSG00000189286	CARD11	caspase recruitment domain family member 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16393]
ENSG00000189467	TPM2	tropomyosin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12011]
ENSG00000189877	TTC37	tetratricopeptide repeat domain 37 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23639]
ENSG00000189794	SCAMP5	secretory carrier membrane protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30386]
ENSG00000189833	UBE2J1	ubiquitin conjugating enzyme E2 J1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17598]
ENSG00000203896	LIME1	Lck interacting transmembrane adaptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26016]
ENSG00000204301	NOTCH4	notch 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7884]
ENSG00000213465	ARL2	ADP ribosylation factor like GTPase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:693]
ENSG00000213551	DNAJC9	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19123]
ENSG00000213977	TAX1BP3	Tax1 binding protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30684]
ENSG00000227507	LTB	lymphotoxin beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6711]
ENSG00000239961	LILRA4	leukocyte immunoglobulin like receptor A4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15503]

Supplemental_Table_1 V2 - NK - 9/16

ENSG_ID	HGNC_SYMBOL	GENE_DESCRIPTION
ENSG00000000938	FGR	FGR proto-oncogene, Src family tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3697]
ENSG00000005844	ITGAL	integrin subunit alpha L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6148]
ENSG00000007237	GAS7	growth arrest specific 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4169]
ENSG00000007350	TKTL1	transketolase like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11835]
ENSG00000011600	TYROBP	TYRO protein tyrosine kinase binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12448]
ENSG00000020633	RUNX3	runt related transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10473]
ENSG00000026852	AGPAT4	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20885]
ENSG00000026751	SLAMF7	SLAM family member 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21394]
ENSG00000028137	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11917]
ENSG00000034053	APBA2	amyloid beta precursor protein binding family A member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:579]
ENSG000000064393	HIPK2	homeodomain interacting protein kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14402]
ENSG00000069702	TGFBR3	transforming growth factor beta receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11774]
ENSG00000070540	WIPI1	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25471]
ENSG00000072786	STK10	serine/threonine kinase 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11388]
ENSG00000073961	TBX21	T-box 21 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11599]
ENSG00000074966	TXK	TXK tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12434]
ENSG00000075234	TTC38	tetratricopeptide repeat domain 38 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26082]
ENSG00000077984	CST7	cystatin F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2479]
ENSG00000086288	NME8	NME/NM23 family member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16473]
ENSG00000100385	IL2RB	interleukin 2 receptor subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6009]
ENSG00000100450	GZMH	granzyme H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4710]
ENSG00000100453	GZMB	granzyme B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4709]
ENSG00000101474	AFMAP	adipocyte plasma membrane associated protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13238]
ENSG00000104043	ATP8B4	ATPase phospholipid transporting 8B4 (putative) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13536]
ENSG00000105374	NKG7	natural killer cell granule protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7830]
ENSG00000107317	PTGDS	prostaglandin D2 synthase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9592]
ENSG00000107679	PLEKHA1	pleckstrin homology domain containing A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14335]
ENSG00000108370	RGS9	regulator of G protein signaling 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10004]
ENSG00000109956	B3GAT1	beta-1,3-glucuronyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:921]
ENSG00000110876	SELPLG	selectin P ligand [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10722]
ENSG00000110934	BIN2	bridging integrator 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1053]
ENSG00000111670	GNPTAB	N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase alpha and beta subunits [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29670]
ENSG00000111859	NEDD9	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7733]
ENSG00000115085	ZAP70	zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12858]
ENSG00000115523	GNLY	granulysin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4414]
ENSG00000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG00000115607	IL18RAP	interleukin 18 receptor accessory protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5989]
ENSG00000115738	ID2	inhibitor of DNA binding 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5361]
ENSG00000115956	PLEK	pleckstrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9070]
ENSG00000117281	CD160	CD160 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17013]
ENSG00000117560	FASLG	Fas ligand [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11936]
ENSG00000122223	CD244	CD244 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18171]
ENSG00000122962	SRGN	serglycin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9361]
ENSG00000125498	KIR2DL1	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and long cytoplasmic tail 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6329]
ENSG00000127947	PTPN12	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9645]
ENSG00000128294	TPST2	tyrosylprotein sulfotransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12021]
ENSG00000131018	SYNE1	spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17089]
ENSG00000133067	LGR6	leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19719]
ENSG00000134539	KLRD1	killer cell lectin like receptor D1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6378]
ENSG00000134986	OSTF1	osteoclast stimulating factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8510]
ENSG00000136250	AOAH	acyloxyacyl hydrolase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:548]
ENSG00000137501	SYTL2	synaptotagmin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15585]
ENSG00000140030	GPR65	G protein-coupled receptor 65 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4517]
ENSG00000140678	ITGAX	integrin subunit alpha X [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6152]
ENSG00000141458	NPC1	NPC intracellular cholesterol transporter 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7897]
ENSG00000142347	MYO1F	myosin IF [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7600]
ENSG00000142634	EFHD2	EF-hand domain family member D2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28670]
ENSG00000143185	XCL2	X-C motif chemokine ligand 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10646]
ENSG00000145649	GZMA	granzyme A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4708]
ENSG00000145819	ARHGAP26	Rho GTPase activating protein 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17073]
ENSG00000149294	NCAM1	neural cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7858]
ENSG00000150045	KLRF1	killer cell lectin like receptor F1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13342]
ENSG00000150637	CD226	CD226 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16961]
ENSG00000150656	CNDP1	carnosine dipeptidase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20675]
ENSG00000150687	PRSS23	serine protease 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14370]
ENSG00000154217	PITPNC1	phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21045]
ENSG00000157927	RADIL	Rap associating with DIL domain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:22226]
ENSG00000158989	FCER1G	Fc fragment of IgE receptor Ig [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3611]
ENSG00000159674	SPON2	spondin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11253]
ENSG00000160255	ITGB2	integrin subunit beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6155]

Supplemental_Table_1 V2 - NK - 10/16

ENSG00000162496	DHR33	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000162747	FCGR3B	Fc fragment of IgG receptor IIIb [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3620]
ENSG00000162777	DENND2D	DENN domain containing 2D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26192]
ENSG00000163564	PYHIN1	pyrin and HIN domain family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28894]
ENSG00000165061	ZMAT4	zinc finger matrin-type 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25844]
ENSG00000166831	RBPMS2	RNA binding protein, mRNA processing factor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19098]
ENSG00000167633	KIR3DL1	killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains and long cytoplasmic tail 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6338]
ENSG00000167951	CD300A	CD300a molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19319]
ENSG00000168229	PTGDR	prostaglandin D2 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9591]
ENSG00000168329	CX3CR1	C-X3-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2558]
ENSG00000168995	SIGLEC7	sialic acid binding Ig like lectin 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10876]
ENSG00000169252	ADRB2	adrenoceptor beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:286]
ENSG00000169583	CLIC3	chloride intracellular channel 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2064]
ENSG00000169744	LDB2	LIM domain binding 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6533]
ENSG00000169896	ITGAM	integrin subunit alpha M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6149]
ENSG00000170962	PDGFD	platelet derived growth factor D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30620]
ENSG00000171476	HOPX	HOP homeobox [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24961]
ENSG00000171596	NMUR1	neuromedin U receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4518]
ENSG00000171604	CXXC5	CXXC finger protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26943]
ENSG00000171960	C3AR1	complement C3a receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1319]
ENSG00000172543	CTSW	cathepsin W [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2546]
ENSG00000173930	SLC04C1	solute carrier organic anion transporter family member 4C1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23612]
ENSG00000174482	LINGO2	leucine rich repeat and Ig domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21207]
ENSG00000175029	CTBP2	C-terminal binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2495]
ENSG00000175040	CHST2	carbohydrate sulfotransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1970]
ENSG00000176485	PLA2G16	phospholipase A2 group XVI [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17825]
ENSG00000179241	LDLRAD3	low density lipoprotein receptor class A domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27046]
ENSG00000180871	CXCR2	C-X-C motif chemokine receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6027]
ENSG00000181104	F2R	coagulation factor II thrombin receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3537]
ENSG00000183542	KLRC4	killer cell lectin like receptor C4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6377]
ENSG00000184730	APOBR	apolipoprotein B receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24087]
ENSG00000189013	KIR2DL4	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and long cytoplasmic tail 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6332]
ENSG00000189430	NCR1	natural cytotoxicity triggering receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6731]
ENSG00000196139	AKR1C3	aldo-keto reductase family 1 member C3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:386]
ENSG00000196924	FLNA	filamin A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3754]
ENSG00000199574	SH2D1B	SH2 domain containing 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30416]
ENSG00000199756	COLGALT2	collagen beta(1-O)galactosyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16790]
ENSG00000199821	CD247	CD247 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1677]
ENSG00000205336	ADGRG1	adhesion G protein-coupled receptor G1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4512]
ENSG00000205809	KLRC2	killer cell lectin like receptor C2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6375]
ENSG00000205810	KLRC3	killer cell lectin like receptor C3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6376]
ENSG00000213909	KLRK1	killer cell lectin like receptor K1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18788]
ENSG00000221869	CEBPD	C/CAAT/enhancer binding protein delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1835]
ENSG00000221957	KIR2DS4	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and short cytoplasmic tail 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6336]
ENSG00000221963	APOL6	apolipoprotein L6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14870]
ENSG00000229801	XIST	X inactive specific transcript (non-protein coding) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12810]
ENSG00000230657	PRB4	proline rich protein BstNI subfamily 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9340]
ENSG00000239713	APOBEC3G	apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3G [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17357]
ENSG00000240403	KIR3DL2	killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains and long cytoplasmic tail 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6339]
ENSG00000242019	KIR3DL3	killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains and long cytoplasmic tail 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16312]
ENSG00000257335	MGAM	maltase-glucoamylase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7043]
ENSG00000271503	CCL5	C-C motif chemokine ligand 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10632]
ENSG00000274438	KIR2DS2	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and short cytoplasmic tail 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6334]
ENSG00000275302	CCL4	C-C motif chemokine ligand 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10630]
ENSG00000276177	KIR2DL5A	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and long cytoplasmic tail 5A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16345]
ENSG00000277163	KIR2DS3	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and short cytoplasmic tail 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6335]
ENSG00000277632	CCL3	C-C motif chemokine ligand 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10627]

Supplemental_Table_1 V2 - Tregs - 11/16

ENSG_ID	HGNC_SYMBOL	GENE_DESCRIPTION
ENSG00000003147	ICA1	islet cell autoantigen 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5343]
ENSG00000010319	SEMA3G	semaphorin 3G [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30400]
ENSG00000010610	CD4	CD4 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1678]
ENSG00000028137	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11917]
ENSG00000030419	IKZF2	IKAROS family zinc finger 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13177]
ENSG00000048052	HDAC9	histone deacetylase 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14065]
ENSG00000049247	UTS2	urotensin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12636]
ENSG00000049249	TNFRSF9	TNF receptor superfamily member 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11924]
ENSG00000049768	FOXP3	forkhead box P3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6106]
ENSG00000056736	IL17RB	interleukin 17 receptor B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18015]
ENSG00000065675	PRKCQ	protein kinase C theta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9410]
ENSG00000071282	LMCD1	LIM and cysteine rich domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6633]
ENSG00000074657	ZNF532	zinc finger protein 532 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30940]
ENSG00000081913	PHLPP1	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20610]
ENSG00000085871	MGST2	microsomal glutathione S-transferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7063]
ENSG00000089127	OAS1	2'-5'-oligoadenylate synthetase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8086]
ENSG00000100368	CSF2RB	colony stimulating factor 2 receptor beta common subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2436]
ENSG00000102055	PPP1R2C	PPP1R2C family member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16324]
ENSG00000103056	SMPD3	sphingomyelin phosphodiesterase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14240]
ENSG00000104626	ERI1	exoribonuclease 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23994]
ENSG00000104783	KCNN4	potassium calcium-activated channel subfamily N member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6293]
ENSG00000105352	CEACAM4	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1816]
ENSG00000106415	GLCC1	glucocorticoid induced 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18713]
ENSG00000107242	PIP5K1B	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 1 beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8995]
ENSG00000109684	CLNK	cytokine dependent hematopoietic cell linker [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17438]
ENSG00000110680	SLC35F2	solute carrier family 35 member F2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23615]
ENSG00000110777	POU2AF1	POU class 2 associating factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9211]
ENSG00000111424	VDR	vitamin D receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12679]
ENSG00000112312	GMNN	geminin, DNA replication inhibitor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17493]
ENSG00000112394	SLC16A10	solute carrier family 16 member 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17027]
ENSG00000115590	IL1R2	interleukin 1 receptor type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5994]
ENSG00000115594	IL1R1	interleukin 1 receptor type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5993]
ENSG00000117318	ID3	inhibitor of DNA binding 3, HLH protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5362]
ENSG00000118520	ARG1	arginase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:663]
ENSG00000119326	CTNNA1	catenin alpha like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2512]
ENSG00000119917	IFIT3	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5411]
ENSG00000121594	CD80	CD80 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1700]
ENSG00000121742	GJB6	gap junction protein beta 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4288]
ENSG00000122952	ZWINT	ZW10 interacting kinetochore protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13195]
ENSG00000123411	IKZF4	IKAROS family zinc finger 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13179]
ENSG00000124196	GTSF1L	gametocyte specific factor 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16198]
ENSG00000124721	DNAH8	dynein axonemal heavy chain 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2952]
ENSG00000125430	HS3ST3B1	heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 3B1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5198]
ENSG00000126787	DLGAP5	DLG associated protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16864]
ENSG00000128833	MYO5C	myosin VC [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7604]
ENSG00000133789	SWAP70	switching B cell complex subunit SWAP70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17070]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]
ENSG00000134460	IL2RA	interleukin 2 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6008]
ENSG00000134594	RAB33A	RAB33A, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9773]
ENSG00000136111	TBC1D4	TBC1 domain family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19165]
ENSG00000136738	STAM	signal transducing adaptor molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11357]
ENSG00000137265	IRF4	interferon regulatory factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6119]
ENSG00000137507	LRRC32	leucine rich repeat containing 32 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4161]
ENSG00000137731	FXYP2	FXYP domain containing ion transport regulator 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4026]
ENSG00000138185	ENTPD1	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3363]
ENSG00000138376	BARD1	BRCA1 associated RING domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:952]
ENSG00000138604	GLCE	glucuronic acid epimerase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17855]
ENSG00000138764	CCNG2	cyclin G2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1593]
ENSG00000139531	SUOX	sulfite oxidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11460]
ENSG00000140199	SLC12A6	solute carrier family 12 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10914]
ENSG00000140848	CPNE2	copine 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2315]
ENSG00000141469	SLC14A1	solute carrier family 14 member 1 (Kidd blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10918]
ENSG00000143179	UCK2	uridine-cytidine kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12562]
ENSG00000143341	HMCN1	hemicentin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19194]
ENSG00000143367	TUFT1	tuftelin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12422]
ENSG00000143507	DUSP10	dual specificity phosphatase 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3065]

Supplemental_Table_1 V2 - Tregs - 12/16

ENSG00000144642	RBMS3	RNA binding motif single stranded interacting protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13427]
ENSG00000145391	SETD7	SET domain containing lysine methyltransferase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30412]
ENSG00000147044	CASK	calcium/calmodulin dependent serine protein kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1497]
ENSG00000148848	ADAM12	ADAM metallopeptidase domain 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:190]
ENSG00000149177	PTPRJ	protein tyrosine phosphatase, receptor type J [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9673]
ENSG00000153094	BCL2L11	BCL2 like 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:994]
ENSG00000154451	GBP5	guanylate binding protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19895]
ENSG00000155657	TTN	titin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12403]
ENSG00000156011	PSD3	pleckstrin and Sec7 domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19093]
ENSG00000156299	TIAM1	T cell lymphoma invasion and metastasis 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11805]
ENSG00000158869	FCER1G	Fc fragment of IgE receptor Ig [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3611]
ENSG00000160856	FCRL3	Fc receptor like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18506]
ENSG00000162645	GBP2	guanylate binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4183]
ENSG00000163599	CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2505]
ENSG00000164120	HPGD	15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5154]
ENSG00000165409	TSHR	thyroid stimulating hormone receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12373]
ENSG00000165996	HACD1	3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9639]
ENSG00000167618	LAIR2	leukocyte associated immunoglobulin like receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6478]
ENSG00000170819	BFSF2	beaded filament structural protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1041]
ENSG00000171604	CXXC5	CXXC finger protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26943]
ENSG00000171777	RASGRP4	RAS guanyl releasing protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18958]
ENSG00000172215	CXCR6	C-X-C motif chemokine receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16647]
ENSG00000173334	TRIB1	tribbles pseudokinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16891]
ENSG00000174175	SELP	selectin P [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10721]
ENSG00000179344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000182010	RTKN2	rhotekin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19364]
ENSG00000182199	SHMT2	serine hydroxymethyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10852]
ENSG00000183150	GPR19	G protein-coupled receptor 19 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4473]
ENSG00000183395	PMCH	pro-melanin concentrating hormone [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9109]
ENSG00000184451	CCR10	C-C motif chemokine receptor 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4474]
ENSG00000185432	METTL7A	methyltransferase like 7A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24550]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]
ENSG00000196914	ARHGEF12	Rho guanine nucleotide exchange factor 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14193]
ENSG00000198673	FAM19A2	family with sequence similarity 19 member A2, C-C motif chemokine like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21589]
ENSG00000198734	F5	coagulation factor V [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3542]
ENSG00000198814	GK	glycerol kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4289]
ENSG00000198825	INPP5F	inositol polyphosphate-5-phosphatase F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17054]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000198964	SGMS1	sphingomyelin synthase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29799]
ENSG00000203780	FANK1	fibronectin type III and ankyrin repeat domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23527]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204381	LAYN	layilin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29471]
ENSG00000241978	AKAP2	A-kinase anchoring protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:372]
ENSG00000260314	MRC1	mannose receptor C-type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7228]
ENSG00000265185	SNORD3B-1	small nucleolar RNA, C/D box 3B-1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10168]

Supplemental_Table_1 V2 - FL cancer profiles - 13/16

Cancer	n	Low Cutoff (%)	High Cutoff (%)	Setting	Full name
AML	258	29	19	Paradox	Acute Myeloid Leukemia
BLCA	411	5	10	Correlation	Bladder Urothelial Carcinoma
BRCA	1085	24	32	Correlation	Breast Invasive Carcinoma
CESC	288	20	29	Correlation	Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (Cervix Carcinoma)
COAD	427	8	8	Inverse Correlation	Colon Adenocarcinoma
ESCA	153	2	19	Correlation	Esophageal Carcinoma
GBM	152	3	3	Correlation	Glioblastoma Multiforme (Brain Blastoma)
HNSC	483	30	32	Correlation	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
KICH	59	13	33	Correlation	Kidney Chromophobe (Kidney Cancer)
KIRC	498	23	28	Inverse Correlation	Kidney Renal Clear Cell Carcinoma
KIRP	250	5	22	Correlation	Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma
LGG	498	17	8	Inverse Correlation	Brain Lower Grade Glioma
LIHC	342	1	31	Correlation	Liver Hepatocellular Carcinoma
LUAD	472	8	1	Correlation	Lung Adenocarcinoma
LUSC	464	3	2	Correlation	Lung Squamous Cell Carcinoma
NBL	147	4	5	Inverse Correlation	Neuroblastoma (Nervous System Blastoma)
OV	370	1	1	Inverse Correlation	Ovarian Serous Cystadenocarcinoma
PAAD	169	2	32	Paradox	Pancreatic Adenocarcinoma
PCPG	160	2	33	Correlation	Pheochromocytoma and Paraganglioma (Adrenal Gland Carcinoma)
PRAD	479	1	24	Correlation	Prostate Adenocarcinoma
READ	145	13	5	Inverse Correlation	Rectum Adenocarcinoma
SARC	235	2	28	Correlation	Sarcoma (Soft Tissues Carcinoma)
SKCM	447	2	31	Correlation	Skin Cutaneous Melanoma
STAD	342	4	3	Inverse Correlation	Stomach Adenocarcinoma
THCA	484	27	8	Correlation	Thyroid Carcinoma
UCS	47	7	14	Correlation	Uterine Carcinosarcoma
WT	115	12	9	Paradox	Wilms Tumor (Kidney Carcinoma)

Supplemental_Table_1 V2 - cDC1 cancer profiles - 14/16

Cancer	n	Low Cutoff (%)	High Cutoff (%)	Setting	Full name
ACC	79	8	29	Correlation	Adenocortical Carcinoma (Adrenal Gland Carcinoma)
AML	258	3	5	Paradox	Acute Myeloid Leukemia
BLCA	411	3	3	Correlation	Bladder Urothelial Carcinoma
BRCA	1085	31	33	Correlation	Breast Invasive Carcinoma
CESC	288	3	33	Correlation	Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (Cervix Carcinoma)
DLBC	46	12	27	Paradox	Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma (Lymph Node Lymphoma)
ESCA	153	32	11	Paradox	Esophageal Carcinoma
HNSC	483	31	33	Correlation	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
KICH	59	21	14	Paradox	Kidney Chromophobe (Kidney Cancer)
KIRC	498	26	17	Correlation	Kidney Renal Clear Cell Carcinoma
LGG	498	26	33	Inverse Correlation	Brain Lower Grade Glioma
LIHC	342	1	3	Correlation	Liver Hepatocellular Carcinoma
LUAD	472	33	33	Correlation	Lung Adenocarcinoma
LUSC	464	1	7	Correlation	Lung Squamous Cell Carcinoma
MESO	81	8	24	Correlation	Mesothelioma (Pleura Carcinoma)
OV	370	6	27	Paradox	Ovarian Serous Cystadenocarcinoma
PAAD	169	20	19	Paradox	Pancreatic Adenocarcinoma
PCPG	160	19	22	Paradox	Pheochromocytoma and Paraganglioma (Adrenal Gland Carcinoma)
PRAD	479	1	33	Correlation	Prostate Adenocarcinoma
SARC	235	21	29	Correlation	Sarcoma (Soft Tissues Carcinoma)
SKCM	447	31	12	Correlation	Skin Cutaneous Melanoma
TGCT	118	33	5	Inverse Correlation	Testicular Germ Cell Tumors
THCA	484	12	9	Correlation	Thyroid Carcinoma
THYM	111	33	21	Inverse Correlation	Thymoma
UCEC	522	12	30	Correlation	Uterine Corpus Endometrial Carcinoma
UVM	77	33	4	Inverse Correlation	Uveal Melanoma (Eye Melanoma)
WT	115	25	4	Correlation	Wilms Tumor (Kidney Carcinoma)

Supplemental_Table_1 V2 - cDC2 cancer profiles - 15/16

Cancer	n	Low Cutoff (%)	High Cutoff (%)	Setting	Full name
ACC	79	18	27	Correlation	Adenocortical Carcinoma (Adrenal Gland Carcinoma)
AML	258	2	12	Paradox	Acute Myeloid Leukemia
BLCA	411	7	3	Correlation	Bladder Urothelial Carcinoma
BRCA	1085	33	32	Correlation	Breast Invasive Carcinoma
CESC	288	5	29	Correlation	Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (Cervix Carcinoma)
CHOL	32	30	10	Correlation	Cholangiocarcinoma (Bile Duct Carcinoma)
DLBC	46	16	9	Inverse Correlation	Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma (Lymph Node Lymphoma)
ESCA	153	32	4	Paradox	Esophageal Carcinoma
GBM	152	24	6	Inverse Correlation	Glioblastoma Multiforme (Brain Blastoma)
HNSC	483	33	33	Correlation	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
KICH	59	6	33	Paradox	Kidney Chromophobe (Kidney Cancer)
KIRC	498	31	12	Paradox	Kidney Renal Clear Cell Carcinoma
LGG	498	23	1	Inverse Correlation	Brain Lower Grade Glioma
LIHC	342	1	23	Correlation	Liver Hepatocellular Carcinoma
LUAD	472	33	26	Correlation	Lung Adenocarcinoma
LUSC	464	33	6	Paradox	Lung Squamous Cell Carcinoma
MESO	81	4	32	Correlation	Mesothelioma (Pleura Carcinoma)
NBL	147	21	7	Correlation	Neuroblastoma (Nervous System Blastoma)
OV	370	4	10	Inverse Correlation	Ovarian Serous Cystadenocarcinoma
PAAD	169	11	30	Paradox	Pancreatic Adenocarcinoma
PCPG	160	15	19	Correlation	Pheochromocytoma and Paraganglioma (Adrenal Gland Carcinoma)
PRAD	479	2	33	Correlation	Prostate Adenocarcinoma
SARC	235	15	33	Correlation	Sarcoma (Soft Tissues Carcinoma)
SKCM	447	19	13	Correlation	Skin Cutaneous Melanoma
TGCT	118	33	5	Inverse Correlation	Testicular Germ Cell Tumors
UCEC	522	12	26	Correlation	Uterine Corpus Endometrial Carcinoma
UVM	77	33	15	Inverse Correlation	Uveal Melanoma (Eye Melanoma)
WT	115	8	20	Paradox	Wilms Tumor (Kidney Carcinoma)

Supplemental_Table_1 V2 - pDCs cancer profiles - 16/16

Cancer	n	Low Cutoff (%)	High Cutoff (%)	Setting	Full name
ACC	79	30	11	Correlation	Adenocortical Carcinoma (Adrenal Gland Carcinoma)
AML	258	33	33	Correlation	Acute Myeloid Leukemia
BLCA	411	33	2	Paradox	Bladder Urothelial Carcinoma
CESC	288	24	29	Correlation	Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (Cervix Carcinoma)
DLBC	46	25	12	Correlation	Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma (Lymph Node Lymphoma)
ESCA	153	3	3	Paradox	Esophageal Carcinoma
GBM	152	24	9	Inverse Correlation	Glioblastoma Multiforme (Brain Blastoma)
HNSC	483	29	29	Correlation	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
KICH	59	28	28	Paradox	Kidney Chromophobe (Kidney Cancer)
KIRC	498	2	6	Inverse Correlation	Kidney Renal Clear Cell Carcinoma
KIRP	250	31	2	Inverse Correlation	Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma
LGG	498	28	2	Inverse Correlation	Brain Lower Grade Glioma
LIHC	342	8	8	Paradox	Liver Hepatocellular Carcinoma
LUAD	472	9	30	Correlation	Lung Adenocarcinoma
LUSC	464	15	5	Paradox	Lung Squamous Cell Carcinoma
OV	370	13	1	Inverse Correlation	Ovarian Serous Cystadenocarcinoma
PAAD	169	5	14	Paradox	Pancreatic Adenocarcinoma
SARC	235	19	29	Correlation	Sarcoma (Soft Tissues Carcinoma)
SKCM	447	33	33	Correlation	Skin Cutaneous Melanoma
STAD	342	3	33	Inverse Correlation	Stomach Adenocarcinoma
TGCT	118	33	3	Inverse Correlation	Testicular Germ Cell Tumors
THYM	111	27	33	Correlation	Thymoma
UCEC	522	5	32	Correlation	Uterine Corpus Endometrial Carcinoma
UVM	77	33	28	Inverse Correlation	Uveal Melanoma (Eye Melanoma)

II. L'infiltration des tumeurs par les cellules du système immunitaire favorise la survie des patients dans certains cancers mais est hautement préjudiciable dans les sites immuno-privilegiés

L'immunothérapie a révolutionné le traitement des cancers et les inhibiteurs des points de contrôle immunologiques incarnent une des récentes avancées majeures dans le domaine de l'immunologie. Son principe se base sur l'observation sur les cellules immunitaires capables de détecter et d'éliminer les cellules tumorales peuvent persister au sein de la tumeur à tous les stades du développement tumoral, mais ont besoin d'être « désinhibées ». Les cellules immunitaires infiltrant la tumeur ont été intensivement étudiées, notamment dans les modèles murins^{Shankaran, 2001}, et plusieurs études se sont aussi intéressées à cette infiltration immunitaire dans les tumeurs humaines, cancer par cancer. La biologie des systèmes et la bio-informatique permettent de traiter cette question à un tout autre niveau grâce aux données de milliers de patients provenant de bases de données publiques, et permettent de déterminer le rôle précis de chaque type de cellule immunitaire dans la survie des patients atteints de divers cancers.

Historiquement, beaucoup d'études ont tenté de caractériser l'infiltrat immunitaire dans les cancers humains pris individuellement. Rudolph Virchow fut le premier à publier que les leucocytes infiltrent fréquemment les tumeurs et proposa que ces cellules doivent avoir un rôle dans la pathogenèse du cancer^{Balkwill, 2001}. Dès lors, l'identification des sous-populations cellulaires immunitaires ont permis l'émergence de rapports de plus en plus détaillés sur la nature, la composition et la localisation de ces infiltrats. Une autre question se pose et ramène aux problématiques formulées par Virchow : quel est l'effet de l'infiltration d'une population cellulaire particulière sur la survie des patients ? Si Virchow proposa que l'infiltrat immunitaire puisse faciliter la progression du cancer^{Balkwill, 2001}, Paul Erlich fut le premier à proposer l'idée que le SI puisse protéger l'individu de maladies de types néoplasiques. De nos jours, la controverse du rôle du SI sur la progression tumorale et la survie des patients est toujours d'actualité : si la théorie de l'immunosurveillance des cancers est largement partagée^{Dunn, 2002}, le problème de l'inflammation liée au cancer^{Mantovani, 2008}, et le succès des premières thérapies de type *checkpoint blockade*, ont montré 1) que le SI pouvait élaborer des stratégies permettant de protéger la progression de la tumeur (*via* la tolérance immunitaire)^{Willmsky, 2005 | Willmsky, 2007 | Terme, 2008 | Darasse-Jêze, 2009b}, voire de la provoquer^{Mantovani, 2008}, et 2) que cette tolérance peut toutefois être rompue même à des stades de développement tumoraux tardifs^{Leach, 1996 | Shrikant, 1999 | Iwai, 2002 | Iwai, 2005 | Brahmer, 2010}. En parallèle, l'infiltration des cellules immunitaires a été montrée pour être associée à la survie des patients dans différents types de cancers^{Clemente, 1996 | Zhang, 2003 | Pagès, 2005 | Galon, 2006 | Spurrell, 2014}. Par exemple, Zhang *et al.* ont montré que l'infiltration intra-tumorale de lymphocytes T CD3⁺ est fortement associée à

une survie augmentée dans le cancer de l'ovaire^{Zhang, 2003}. Dans des patients atteints de cancers du sein, Kohrt *et al.* ont également montré que plusieurs types cellulaires infiltrant la tumeur (lymphocytes T CD4⁺, CTL et DCs CD1a⁺) sont significativement associés avec une meilleure survie, indépendamment du sous-type de cancer^{Kohrt, 2005}. D'autres études se sont focalisées sur l'impact d'une population précise dans un cancer donné, comme l'infiltration des NK dans les cancers colorectaux (CRC)^{Coppola, 2015}, mais leur rôle dans le contrôle de la survie de ces patients est encore débattu. Certaines études soulignent leur rôle positif, tandis que d'autres affirment qu'ils n'ont aucun effet significatif sur la survie. Les auteurs ont tenté de trouver un mécanisme permettant d'expliquer le rôle réel des NK dans ce cancer, et ont montré que les NK coopèrent avec les CTL, induisant une amélioration importante de la survie. Mais, seuls, les NK ne semblent pas améliorer significativement la survie des patients. Ils aident plutôt les réponses immunitaires adaptatives anti-tumorales, probablement via un mécanisme cytokinique/chimiokinique et/ou le recrutement/l'activation de CPAs intra-tumorales (et notamment de macrophages).

Les choses se corsent énormément quand on cherche à déterminer les proportions relatives des cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Il est clair que certaines cellules sont davantage critiques pour la croissance tumorale que d'autres, et notamment les CTL^{Gabitass, 2011}, les DCs^{Daud, 2008} ou les Tregs^{Curie, 2004}. Cependant, leurs ratios relatifs peuvent affecter différemment le pronostic, comme c'est le cas pour le ratio CD4/CD8 dans les cancers colorectaux^{Diederichsen, 2003}, ou pour le ratio CD8/Tregs dans le cancer de l'ovaire^{Sato, 2005}. De plus, le site de l'infiltration immunitaire au sein du microenvironnement tumoral (dans le stroma, le « nid » tumoral ou la marge invasive) peut également influencer la survie des patients^{Spurrell, 2014 | Jiang, 2017}.

Déterminer le rôle de différentes populations immunitaires apparaît utile, mais cette approche est faite un cancer à la fois^{Kohrt, 2005} et même parfois un type cellulaire à la fois. Ceci ne permet pas d'extraire le rôle global mais également individuel de chacune des sous-populations immunitaires dans chaque cancer. Des analyses plus larges se sont intéressées à la valeur pronostique de l'expression des gènes dans divers cancers, grâce à l'utilisation de données transcriptomiques et cliniques provenant du consortium TCGA^{Anaya, 2015}. Leur travail suggère que les pathways biologiques de bon pronostic dans certains cancers peuvent être totalement délétères dans d'autres, ce qui illustre le besoin d'une méthode d'analyse robuste et fiable de telles données qui permettra de démasquer les forces responsables du développement tumoral et de sa régression.

Ici, nous proposons une nouvelle méthode appelée AMOCATI, signifiant *Algorithmic Meta-analysis Of Clinical And Transcriptomic Information*. Cette méthode, initialement développée comme

un ensemble de scripts (*package*) écrits en langage R, centralise des algorithmes permettant d'étudier l'impact sur la survie de gènes individuels ou de signatures géniques. Nous avons appliqué AMOCATI sur les données transcriptomiques et cliniques provenant du consortium TCGA et avons mesuré la présence de signatures géniques spécifiques de 18 types de cellules immunitaires dans 35 types de cancers différents. En évaluant l'abondance de ces signatures et leur corrélation aux fonctions biologiques déterminées par des analyses d'enrichissement de pathways, nous avons identifié des combinaisons uniques de populations cellulaires responsables de l'infiltration immunitaire, individuellement dans chaque type de tumeur, et les avons liées à la survie des patients. En particulier, nous avons découvert que l'infiltration immunitaire dans les tumeurs d'organes immuno-privilégiés est associée à un mauvais pronostic. Nos données montrent que les signatures de populations cellulaires dans de tels cancers ne corrélaient plus avec les pathways immuns appropriés, suggérant qu'une « reprogrammation » immunopathologique puisse être le marqueur de tumeurs à haut risque.

A. Développement d'outils algorithmiques pour la méta-analyse de données transcriptomiques et cliniques

Une des fonctions basiques d'AMOCATI permet la récupération automatisée des données RNA-Seq et cliniques stockées sur les serveurs GDC. Le but est de générer un fichier « tout-en-un » (à l'extension *.data) pour chaque projet associé à un cancer, qui regroupe toutes les données transcriptomiques de chaque patient (expression de chacun des gènes séquencés) ainsi que leurs données cliniques associées (identifiant unique, statut vital et nombre de jours survécus depuis le diagnostic). Cette concaténation est évidemment précédée de la normalisation des données, afin de permettre directement l'analyse ultérieure du fichier. La méthode utilisée est présentée en **Figure 1A**.

AMOCATI implémente également un algorithme, nommé « algorithme de génération des *metaResults* » (**Figure 1B**), utilisé pour analyser l'impact de chaque gène sur la survie des patients. Au-delà de son apparente complexité, il permet de classer l'impact d'un gène sur la survie dans une des quatre catégories prédéfinies mais également de quantifier cet impact. L'algorithme utilise pour cela un fichier *.data précédemment généré et crée à la fin un fichier *.meta, contenant pour chaque gène : 1) les percentiles à utiliser comme *cut-off* pour séparer les patients en trois groupes en fonction de leur intensité d'expression du gène, 2) sa catégorie associée (« corrélation », « corrélation inverse », « paradoxe » ou « paradoxe inverse ») et 3) sa métrique associée $\sum \Delta AUC = | AUC_{INTER} - AUC_{LOW} | + | AUC_{INTER} - AUC_{HIGH} |$.

AMOCATI est également capable de travailler avec des signatures géniques (ensemble de gènes) et de calculer deux scores par patient pour chaque signature étudiée. Le premier, le Quantitative Score (QS), permet d'estimer l'abondance relative de la signature génique au sein de la cohorte étudiée. Si la signature génique d'intérêt est spécifique d'une population cellulaire, le QS de cette signature peut être comparé entre patients et permet d'estimer son abondance relative : plus le QS est haut et plus la signature est abondante (ou fortement exprimée). AMOCATI calcule également un autre score pour chaque signature qu'on lui donne : le Clinical Score (CS). Ce score est calculé d'une manière beaucoup plus sophistiquée et a été pensé pour pouvoir estimer la propension qu'a une signature génique à être associée, pour chaque patient, à la survie ou non. Ce score peut également être comparé entre les patients d'un même cancer, et permet de déterminer à quel point les patients expriment les gènes de la signature d'une manière favorable à leur survie : plus ce score est haut, plus c'est le cas, et *vice versa*. L'algorithme utilisé pour calculer ce score est présenté en **Figure 2**.

Nous avons également généré des signatures géniques spécifiques de plusieurs populations immunitaires en utilisant des jeux de données disponibles publiquement sur GEO. La méthode utilisée pour générer les signatures est présentée en **Figure S1A**. À la fin, nous avons obtenu 18 signatures différentes, chacune aussi spécifique que possible d'une population cellulaire immunitaire. Le peu de gènes communs entre ces signatures sont indiqués dans la **Figure S1B**, montrant leur spécificité.

AMOCATI est capable de générer à partir de fichiers *.meta des signatures géniques (appelées signatures de classification) permettant de séparer de manière optimale les patients survivant longtemps (LTS) de ceux succombant rapidement (STS) à leur cancer. En comparant de telles signatures géniques établies par AMOCATI à des signatures de même taille établies par un autre algorithme disponible dans la littérature, nous avons montré que celles générées par AMOCATI sont au moins aussi efficaces pour séparer les LTS des STS que celles obtenues avec l'autre algorithme, voire davantage (**Figure S2A**). Néanmoins, les signatures générées par les deux algorithmes sont radicalement différentes, avec souvent aucun gène en commun (non montré).

Ensuite, nous avons voulu déterminer à quel point les signatures pronostiques générées par AMOCATI sont efficaces par rapport à des signatures déjà établies dans la littérature. Nous avons montré que pour le cancer BRCA, la signature de classification générée par AMOCATI fait partie des meilleures signatures permettant de clairement distinguer les LTS et STS (**Figure S2B**). De plus, nous avons montré que la plupart des signatures issues de la littérature pour ce cancer sont bien moins efficaces pour la séparation des LTS et STS que des signatures générées aléatoirement.

Enfin, nous avons démontré que les signatures de classification générées par AMOCATI ne pouvaient pas être utilisées pour prédire la survie des patients sur d'autres jeux de données que ceux ayant servis à générer lesdites signatures (**Figure S2C**), même s'ils contiennent des patients présentant la même maladie. Tous ces résultats soulignent l'efficacité d'AMOCATI pour établir des signatures géniques pronostiques robustes et spécifiques de chaque jeu de données analysé, permettant de séparer efficacement les LTS et STS dans une grande variété de cancers humains.

B. Les *pathways* immunitaires distinguent préférentiellement les patients survivant longtemps de ceux succombant rapidement

Nous avons généré à partir des fichiers *.meta les signatures de classification spécifiques à six cancers sélectionnés (SKCM, BRCA, LGG, KIRC, COAD et LUSC) et avons séparé les patients en fonction de leur CS pour cette signature, avant de construire les courbes de survie

associées (**Figure 3A**). Nous avons observé une séparation très efficace des LTS et STS pour chacun des cancers sélectionnés, mais également pour les autres cancers (non-montré).

Ensuite, nous avons extrait et représenté sur des graphiques en réseau les *pathways* significativement enrichis entre ces deux groupes en utilisant un autre algorithme intégré à AMOCATI (**Figure 3B**). Nous avons observé que dans les cancers sélectionnés, un très grand nombre de *pathways* liés au SI sont significativement dysrégulés entre LTS et STS, mais pas forcément associés à un bon pronostic. Pour les cancers SKCM et BRCA, les *pathways* liés au SI sont associés à la survie et présentent des points communs (voies de signalisation TLR/PRR, production/sécrétion de cytokines/chimiokines, chimiotactisme des cellules du SI, *etc.*). Dans ces cancers, l'infiltration du SI et les *pathways* associés sont donc de bon pronostic pour la survie des patients.

Pour les cancers LGG et KIRC, malgré le fait que beaucoup de *pathways* liés au SI soient significativement dysrégulés, ils sont plutôt associés à une mauvaise survie. Nous avons remarqué que ces *pathways* sont relativement communs avec ceux trouvés dans les cancers BRCA et SKCM, ce qui signifie que les mêmes fonctions cellulaires peuvent avoir tantôt un impact favorable sur la survie, tantôt délétère en fonction du tissu concerné. Les résultats indiquent clairement que dans ces organes dits immuno-privilégiés (cerveau et rein), l'intervention du SI et des *pathways* associés est plutôt de mauvais augure pour la survie des patients.

Enfin, dans les cancers COAD et LUSC, nous avons observé une orientation mixte des *clusters* immuns (COAD) ou leur faible abondance (LUSC) par rapport aux autres cancers, ce qui laisse à penser que dans ces cancers, le SI a un impact sur la survie faible voire nul. Dans le cancer COAD, nous avons pu observer des points communs au niveau des *meta-clusters* par rapport aux autres cancers précédemment décrits, mais ici, ils sont plus petits et n'impliquent pas autant de *pathways* individuels par rapport au SKCM ou BRCA par exemple, ou alors présentent des orientations mixtes et peu interprétables. Ces résultats démontrent que l'implication du SI dans le contrôle de la survie des patients peut être diverse en fonction des cancers, allant d'un effet purement bénéfique à totalement délétère, en passant par des effets mitigés voire non-interprétables car non-significatifs.

C. L'infiltration immunitaire des tumeurs a un effet bénéfique sur la survie des patients dans plusieurs cancers, mais un impact négatif dans les sites immuno-privilégiés

Nous avons calculé le QS de chacune des signatures cellulaires pour chacun des cancers et avons synthétisé tous ces résultats en une seule *heatmap* (**Figure 4A**). Nous avons observé que les

cancers présentent des profils de QS différents pour chaque signature : certains cancers sont faiblement infiltrés par les cellules du SI (comme UVM, ACC, UCEC et LIHC), tandis que d'autres sont fortement infiltrés (comme BRCA, PAAD, LUSC, LUAD, ESCA, STAD et KIRC). Les autres cancers sont soit moyennement infiltrés ou alors présentent des degrés d'infiltration différents en fonction du type cellulaire analysé (comme GBM, LGG, WT ou DLBC).

Ensuite, nous avons calculé le coefficient de corrélation de Pearson (PCC) entre les QS et CS de chacune des signatures analysées, et ce pour tous les cancers. Le PCC reflète ici la corrélation entre l'abondance relative d'une population cellulaire (QS) et sa propension à être associée à la survie (CS). Nous avons ensuite affiché tous ces PCCs sur une seule *heatmap* (**Figure 4B**, à gauche). Nous avons observé que les cancers peuvent dès lors être classifiés en trois groupes : ceux dont l'infiltration de cellules du SI est globalement associée à un bon pronostic (groupe vert), ceux dont cette infiltration est globalement associée à un mauvais pronostic (groupe rouge), et ceux dont cette infiltration est soit non-statistiquement associée à la survie ou la mort, soit dépend du type cellulaire regardé (groupe noir).

De plus, en calculant des différences entre paires de PCCs (**Figure 4B**, à droite), nous avons réussi à analyser plus avant les différences pouvant potentiellement expliquer la classification des cancers observée. Notamment, nous avons observé que les cancers où l'infiltration immunitaire est associée à un bon pronostic montrent des valeurs positives pour les différences « NK – amT_{regs} », « cDCs CD141⁺ – pDCs », « cDCs CD1c⁺ – pDCs », « cDCs CD1c⁺ – cDCs CD141⁺ » et « amT_{effs} – amT_{regs} ». Cela signifie que pour ces cancers, respectivement, les NK sont davantage associés à la survie que les amT_{regs}, les cDCs sont toutes deux davantage associées à la survie que les pDCs (mais les cDCs CD1c⁺ le sont davantage que les cDCs CD141⁺), et les amT_{effs} sont plus associés à la survie que les amT_{regs}. Pour résumer, dans ces cancers, les mécanismes immunitaires effecteurs (amT_{effs} et NK) corrèlent avec un meilleur pronostic que les mécanismes immunitaires régulateurs (amT_{regs}). De plus, il semble que l'infiltration par les cDCs soit meilleure pour la survie que les pDCs, mais que parmi les cDCs, la survie est préférentiellement associée aux cDCs CD1c⁺.

Dans la grande majorité des cancers où l'infiltration immunitaire est de mauvais pronostic, les conclusions inverses peuvent être faites au regard des différences entre les mêmes paires de signatures : les fonctions immunitaires régulatrices semblent préférentiellement associées à une meilleure survie (ou une moindre association à un mauvais pronostic) par rapport aux fonctions effectrices. De plus, la présence de cDCs CD141⁺ par rapport aux cDCs CD1c⁺ est davantage associée à la survie, tandis que la présence de pDCs est préférable à celle de cDCs.

Ces résultats confirment que certains cancers ont besoin d'être infiltrés par les cellules immunitaires afin que le pronostic soit bon, et dans lesquels les amT_{effs}, les NK et les cDCs CD1c⁺ sont globalement plus associés à la survie que les amT_{regs}, les pDCs et dans une moindre mesure les cDCs CD141⁺. D'autres cancers, et notamment ceux d'organes immuno-privilegiés (UVM, LGG, GBM et TGCT), doivent en revanche être faiblement infiltrés par les cellules du SI, et montrent une association de la survie avec les amT_{regs}, les pDCs et les cDCs CD141⁺ par rapport aux amT_{effs}, aux NK et aux cDCs CD1c⁺. En conclusion, chaque cancer possède ses propres spécificités : l'infiltration des cellules du SI n'est pas toujours associée à un bon pronostic chez les patients, mais dépend de la localisation du cancer.

En compilant les résultats obtenus dans les précédentes figures (**Figure 4C** et **Figure 4D**), nous avons montré que certains cancers sont hautement infiltrés en cellules immunitaires et que cette infiltration est plutôt de bon pronostic, comme BRCA, CESC, HNSC, LUAD, NBL, PRAD, SKCM et THCA. En revanche, d'autres cancers sont faiblement infiltrés par les cellules du SI, et une telle infiltration est de toute façon de mauvais pronostic, comme BLCA, GBM, KIRP, LGG et UVM. De manière intéressante, d'autres cancers peuvent être fortement infiltrés par les cellules du SI mais ne le devraient pas, car cette infiltration est plutôt associée à une survie amoindrie, comme LUSC, PAAD, STAD, TGCT et THYM. Au contraire, certains autres sont faiblement infiltrés mais devraient l'être, car cette infiltration est associée à la survie, comme ACC, AML, COAD, LIHC, SARC et UCEC. Malgré le fait que l'effet sur la survie de cette infiltration de la tumeur par les cellules du SI soit unique à chaque cancer, nous avons observé que cet effet tend à être plus souvent délétère pour la survie dans les cancers de sites immuno-privilegiés.

D. Identification d'une dysrégulation immunitaire dans les cancers d'organes immuno-privilegiés à partir de données transcriptomiques

Ensuite, nous avons calculé pour les cancers BRCA et LGG les PCCs entre chacune des signatures géniques précédemment utilisées et certains des *pathways* les plus dysrégulés entre LTS et STS, et avons affiché toutes ces corrélations sur deux *heatmaps* distinctes (une pour chaque cancer) en utilisant une échelle colorée pour mieux observer les variations fines de PCCs (**Figure 5A**).

Nous avons observé dans le BRCA que certains *pathways* corrélaient de manière très importante avec certaines populations cellulaires spécifiques. Notamment, les *pathways* « signalisation TCR », « activation des lymphocytes T », « co-stimulation des lymphocytes T » et « régulation positive de l'activation des lymphocytes T » sont très fortement corrélés à la fois aux

NK et aux CTL. Même si cela paraît attendu pour les CTL, le fait que les NK soient très associés à de tels *pathways* est intéressant, montrant alors une réelle relation entre NK et lymphocytes T, probablement *via* des interactions directes (contact cellulaire) ou indirectes (cytokines/chimiokines). De plus, les NK sont les cellules les plus associées aux *pathways* « signalisation des récepteurs de surface », « réponse inflammatoire », « chimiotactisme » et « régulation positive de la signalisation des récepteurs de surface », confirmant les précédentes observations et prouvant alors le rôle important des NK dans ce cancer.

D'autres corrélations plutôt attendues sont également observées, comme celle unissant les CTL et le *pathway* « production d'IFN- γ », confirmant encore plus la robustesse de ce type de représentation graphique. Beaucoup d'autres résultats peuvent être extraits de telles *heatmaps*, simplement en regardant chaque *pathway* et en trouvant la signature cellulaire la plus fortement associée. Par exemple, pour le *pathway* « signalisation médiée par les cytokines », ce sont les amT_{effs}, les NK et les cMo qui sont les plus fortement corrélés. Même si cela semble attendu pour les amT_{effs} et les NK, le fait que les cMo soient également fortement associés à ce *pathway* met en lumière leur potentielle activité de sécrétion cytokinique, pouvant être liée à leur fonction déjà connue, à savoir le recrutement cellulaire lors du développement tumoral précoce et la promotion du chimiotactisme d'autres cellules du SI, afin de lancer des réponses immunitaires adaptatives efficaces. Nous avons également observé que les cDCs CD141⁺ sont préférentiellement associées (par rapport aux cDCs CD1c⁺) à plusieurs *pathways* importants pour l'activation des lymphocytes T, soulignant leur rôle dans la génération de réponses anti-tumorales efficaces. En résumé, nous avons montré que pour BRCA, presque toutes les signatures géniques sont associées à au moins un *pathway* immun (mais très souvent bien plus), confirmant que l'infiltration globale du SI a un rôle important, voire essentiel, dans le contrôle de la survie des patients pour ce cancer.

Nous avons réalisé les mêmes opérations pour le cancer LGG, et avons observé que seules certaines populations cellulaires sont impliquées dans la modulation de la survie : les NK, les cMo, les ncMo, les cDCs CD1c⁺, les cDCs CD141⁺ et les lymphocytes B, les autres montrant des PCCs bien moindres pour les *pathways* présentés. Ceci met en avant la réduction drastique du nombre de populations cellulaires immunitaires potentiellement impliquées dans le contrôle de la survie des patients par rapport au cancer BRCA. En particulier, les signatures géniques associées aux lymphocytes T dans le LGG présentent des corrélations bien plus faibles avec les *pathways* immuns par rapport au cancer BRCA. De plus, nous avons observé que le *pathway* « réponse inflammatoire » est fortement associé aux lymphocytes NK et les cMo/ncMo, tandis que le *pathway* « régulation positive de l'activation/prolifération des lymphocytes T » est fortement associé aux deux sous-types de cDCs, laissant penser que les signatures NK et cDCs sont ici

associées à des réponses immunitaires accrues, et donc délétères chez ces patients. Curieusement, dans ce cancer, le *pathway* de production de l'IFN- γ n'est plus associé aux CTL, mais aux NK, aux ncMo et aux cDCs CD1c⁺.

Pour résumer, nous avons montré que ce cancer présentait un ensemble réduit de cellules immunitaires fortement associées à des *pathways* immuns par rapport au BRCA. En outre, ces cellules associées à de tels *pathways* immuns sont très différentes par rapport au BRCA, soulignant que dans LGG, il semble exister une forte dégénérescence (ou une « reprogrammation ») de l'association entre cellule infiltrante et fonction cellulaire. Ensemble, ces résultats confirment que notre méthode permet d'identifier les populations cellulaires immunitaires qui sont grandement impliquées (négativement ou positivement) dans la survie des patients, et que les *pathways* et fonctions cellulaires fortement associés à ces cellules sont ceux qui sont le plus à même d'être impliqués dans le processus de tumorigenèse, dans la réponse immunitaire anti-tumorale et dans le contrôle de la survie des patients atteints de différents cancers.

En synthétisant les *pathways* et/ou les fonctions cellulaires communs entre LGG et BRCA (**Figure 5B**), nous avons montré que ces deux cancers partagent beaucoup de *pathways* liés au SI (que ce soit au niveau des lymphocytes T, B ou des cytokines/chimiokines, etc.). Néanmoins, comme exposé précédemment, les associations de ces *pathways* avec les cellules immunitaires sont radicalement différentes entre les deux cancers, indiquant clairement un changement majeur dans les fonctions associées au SI en fonction de la localisation du cancer et de sa classification comme cancer de site immuno-privilegié. BRCA et LGG présentent également des *pathways* immuns uniques associés à des cellules du SI, impliquant différentes sous-parties du SI. Par exemple, les *pathways* impliquant les lymphocytes T sont enrichis dans LGG, tandis que ceux impliquant les lymphocytes B sont davantage présents dans BRCA. Cependant, les deux cancers montrent une implication importante des cytokines/chimiokines et d'autres *pathways* liés au SI potentiellement prometteurs.

Pris ensemble, la perte de corrélation observée entre les signatures cellulaires et les *pathways* immuns indique qu'une « reprogrammation globale » pourrait être la réponse à pourquoi l'infiltration immunitaire est parfois délétère dans la survie face au cancer, alors que dans d'autres cas elle est associée à un bon pronostic.

Tumor infiltration by immune cells favors patient survival in some cancers but is highly detrimental in immune-privileged sites

Paul Régnier^{1,2}, Nicolas Cagnard³, Katrina Podsypanina^{4,5}, Guillaume Darrasse-Jèze^{1,2,6}

1: U1151 UMRS8253, Institut Necker Enfants Malades, Paris France.

2: Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité Paris, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France.

3: Structure Fédérative de Recherche (SFR) Necker, Université Paris Descartes, Paris France

4: Institut Curie, PSL Research University, CNRS, UMR3664, Paris, France.

5: Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, CNRS, UMR3664, Paris, France.

6: Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, INSERM, U959, Paris, France.

Corresponding author email : guillaume.darrasse-jeze@inserm.fr

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death throughout the world. Tumor development is enabled by anarchic cell proliferation following malignant transformation, but also by tolerogenic immune response favoring tumor growth. Immunotherapies help some patients, while others remain refractory. Transcriptomic data from patient samples contain wealth of prognostic information, but only a few standardized methods are available for examining their immunobiology using tumor transcriptome to unravel effects of individual genes, immune cell populations, and functional pathways on patient survival. To better characterize immune responses in patients, we designed a new R analysis workflow called AMOCATI to classify 35 cancer types from 10,046 patients according to the degree of infiltration by 18 distinct immune cell subsets and calculated its effect on survival. We confirmed that immune-related pathways are critically involved in the control of survival, and that tumor location often determines whether immune infiltration has beneficial or adverse effect. Importantly, we identified classes of immune cells associated with cytokine/chemokine secretion in different cancers, suggesting novel targets for future therapeutic exploration. We found that in cancers affecting organs without immune privilege, immune cell infiltration, regardless of subset, has largely beneficial effect. In contrast, immune cell infiltration in cancers of immuno-privileged organs (like eye, testis and brain) confers poor prognosis. This trend may be explained by the decreased and/or altered correlations between cell signatures and immune-related pathways observed in the latter category. Thus, AMOCATI revealed that immunopathological reprogramming of infiltrating lymphocytes may be a general feature of tumors with poor prognosis.

ABBREVIATIONS

ACC: adrenocortical carcinoma

AML: acute myeloid leukemia

amT_{effs}: activated/memory CD4⁺ T effector cells

amT_{regs}: activated/memory CD4⁺ T regulatory cells

BLCA: bladder urothelial carcinoma

BRCA: breast invasive carcinoma

CESC: cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma

CHOL: cholangiocarcinoma

cDCs: Flt3⁺ Zbtb46⁺ conventional dendritic cells

cDC1: CD141⁺ cDCs

cDC2: CD1c⁺ cDCs

cMo: CD14⁺⁺ CD16^{neg} classical monocytes

COAD: colon adenocarcinoma

CS: clinical score

CTL: cytotoxic CD8⁺ T lymphocytes

DLBC: lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma

ESCA: esophageal carcinoma

GBM: glioblastoma multiforme

HNSC: head and neck squamous cell carcinoma

HSC: hematopoietic stem cells

IS: immune system

KICH: kidney chromophobe
KIRC: kidney renal clear cell carcinoma
KIRP: kidney renal papillary cell carcinoma
LGG: brain lower grade glioma
LIHC: liver hepatocellular carcinoma
LTS: long-term survivors
LUAD: lung adenocarcinoma
LUSC: lung squamous cell carcinoma
MESO: mesothelioma
NBL: neuroblastoma
neMo: CD14⁺CD16⁺⁺ nonclassical monocytes
NK: natural killer cells
nT_{effs}: naïve CD4⁺ T effector cells
nT_{regs}: naïve CD4⁺ T regulatory cells
OV: ovarian serous cystadenocarcinoma
PAAD: pancreatic adenocarcinoma
PCPG: pheochromocytoma and paraganglioma
pDCs: plasmacytoid dendritic cells
PRAD: prostate adenocarcinoma
QS: quantitative score
READ: rectum adenocarcinoma
SARC: sarcoma
SKCM: skin cutaneous melanoma

STAD: stomach adenocarcinoma

STS: short-term survivors

TGCT: testicular germ cell tumors

THCA: thyroid carcinoma

THYM: thymoma

UCEC: uterine corpus endometrial carcinoma

UCS: uterine carcinosarcoma

UVM: uveal melanoma

WT: high-risk Wilms tumor

INTRODUCTION

Immunotherapy has revolutionized treatment of cancer and the immune checkpoint blockade is one of the greatest recent advances in the field of clinical oncology. It rests on the observation that anti-tumor immune cells may persist in the tumor at all stages of malignant disease but need to be properly disinhibited. Tumor-infiltrating immune cells have been extensively studied, especially in murine models (1), and several studies have addressed immune infiltration of human tumors cancer by cancer. Systems bioinformatics can help enriching these informations to a new level thanks to thousands of patients data in public databases and help to assess the precise role of each class of immune cells in the survival of patients in a variety of human cancers.

Historically, immune infiltration has been ascribed widely opposing roles in the appearance and growth of cancer. Rudolph Virchow, the first to report that leukocytes frequently infiltrate tumors, thought that immune infiltrates facilitate cancer progression (2). Instead, Paul Erlich argued that the immune system protects the host from neoplastic diseases (3). Experimental evidence for anti-cancer immune surveillance, on one hand (4), and for pro-cancer inflammation {Mantovani, 2008 #1880} and immune tolerance {Willimsky, 2005 #73; Willimsky, 2007 #1148; Terme, 2008 #1722; Darrasse-Jeze, 2009 #881}, on the other, mirroring the complexity of the tumor-immune system interaction observed in the clinic. This immune tolerance can be broken even at late point of tumor development (10-14), and immune cell infiltration can be beneficial to patient survival (15-19). But in some cases, tumor infiltration has been shown to be detrimental {Barnes, 2017 #1895} {Man, 2013 #1937}. Reasons are unclear but IS may favor an immunoselection of more resilient tumor clones {Shankaran, 2001 #261} or even favor tumor dissemination and metastasis {Man, 2013 #1937}. Blocking immune checkpoints in these cases may not improve patient survival. Thus, a better understanding of the links between cell infiltration and patient survival may be very important for making real-life treatment decisions.

Over the years, clinicians noted that infiltrations by specific immune cell subsets, their extent and location could vary substantially between different cancer types. For instance, Zhang et al. showed that intra-tumoral T CD3⁺ cells were associated with increased survival in ovarian cancer (16). In breast cancer cohorts, Kohrt et al. showed other immune subsets, such as CD4⁺ lymphocytes, CTL and CD1a⁺ DC2DCs, to be associated with increased survival (20). Other studies focused on the impact of a precise cell subset in a given cancer, like NK cells infiltration in colorectal cancers (CRC), their positive role (directly or by cooperation with DCs and CTLs) being still debated (21).

The story becomes more complicated when relative proportions of infiltrating immune cells are considered. It is clear that some cells are more critical for tumor growth than others (CTL (22), DCs (23) or

T_{regs} (24)). However their relative ratio can affect prognosis differently, as shown for CD4/CD8 ratio in colorectal cancer (25), or CD8/T_{reg} ratio in ovarian cancer (26). Moreover, the site of immune infiltration within the tumor microenvironment (in the stroma, the tumor nest, or the invasive margin) can also influence patient outcome (19) (27).

Profiling particular immune cell subset might be useful, but this approach has been taken one cancer and/or one cell type at a time (20). Thus there is no broad overview of the individual immune cell populations in every cancer. Broader analyses have tried to look for prognostic value of gene expression in various cancers, using transcriptomic and clinical data coming from TCGA repository (28). Such work suggests that biological pathways of good prognosis in some cancers can be totally deleterious in others, illustrating the need for a robust and reliable analysis method to paint a comprehensive picture of the forces responsible for tumor development and regression.

Here, we developed a novel computational method, called AMOCATI (*Algorithmic Meta-analysis Of Clinical And Transcriptomic Information*). As a standalone R package, AMOCATI centralizes algorithms to study the impact of individual genes or gene signatures on cancer patient survival. We applied AMOCATI to RNA-Seq transcriptomic and clinical data from GDC repository and measured presence of 18 different immune population-specific signatures in tumor gene expression data from 35 different cancer types. By evaluating these signatures and their correlation to biological functions as determined by gene expression pathway analysis, we identified unique cell subset combinations correlating positively or negatively with patient survival. We discovered that any immune infiltration in tumors from immune-privileged organs confers poor clinical prognosis. Our data show that cell subset-specific signatures in such cancers no longer correlate with the appropriate immune pathways, suggesting that “immunopathological reprogramming” may be the hallmark of high-risk tumors.

MATERIAL AND METHODS

Generation of immune cell population-specific gene signatures

We generated immune cell population-specific gene signatures using publicly available GEO transcriptomic datasets (**Supplementary Table 1**) and cross-comparing results between them, with the method depicted in **Supplementary Figure 1A**. We defined 18 unique gene signatures, each one as specific as possible for a defined immune cell population (**Supplementary Table 1**). To illustrate the specificity of our signatures, we created four Venn diagrams coupling several signatures together, as displayed in the **Supplementary Figure 1B**. In the top-left diagram we compared signatures from seven myeloid cell populations (pDCs, cDC1, cDC2, cMo and ncMo) and in the top-right signatures from five lymphoid cell populations (T_{regs} , T_{effs} , B, NK and CTL). Some datasets allowed us to further delineate naïve and activated/memory subsets of T_{regs} and T_{effs} .

Bioinformatic analysis of cancer patient data:

“All-in-one” .data file format

This file format is used to compile all transcriptomic and clinical data about one cancer. Each row contains information about one patient. The first column “CaseUUID” contains a unique patient identifier. The second column “vitalStatus” contains the current vital status of a patient (“Alive” or “Dead”). The third column “survivedDays” contains the number of days survived from tumor diagnosis to last patient clinical follow-up. Finally, all subsequent columns contain information on absolute expression of about 60,000 gene transcripts as determined by RNA-Seq (one per column) with the name of each column uniquely identifying each gene (using ENSG identifiers). In the presented results, the end of the survival analysis was manually fixed to five years (1825 days), implying that (i) every patient alive after this threshold has his survival days defined to 1825 and (ii) every patient succumbing after this threshold is considered alive before this point.

metaResults generation algorithm

For every gene, the algorithm first determines two percentile values that optimally separate patients into low-, intermediate- and high-expressing patients. Then, it uses the final survival curves constructed using the previously determined percentile values to classify each gene in a predefined category (“correlation”, “inverseCorrelation”, “paradox” or “inverseParadox”) according to its effect on patient overall survival. Finally, the algorithm calculates a metric used to quantify the impact of each gene on survival: $\sum \Delta AUC = |AUC_{\text{INTER}} - AUC_{\text{LOW}}| + |AUC_{\text{INTER}} - AUC_{\text{HIGH}}|$ ($AUC = \text{“Area Under the Curve”}$). The fully detailed method is described in the **Supplementary Material and Methods** and the **Figure 1B**. The results for each gene are then concatenated and exported as a tabulation-delimited txt file with a .meta extension.

Clinical Score computation algorithm

This algorithm is used to compute a Clinical Score (CS) for each given patient and gene signature. This CS represents the propensity of a signature to be expressed in a manner that is favorable to a patient survival: the higher, the better for the survival, and vice versa. The full detailed method illustrated by a simple example is presented in the **Supplementary Material and Methods**.

RESULTS

Development of algorithmic tools for meta-analysis of clinical and transcriptomic data

AMOCATI package provides a workflow for easy analysis of TCGA and TARGET cancer projects coming from GDC repository (**Table S1**). As shown in **Figure 1A**, the first function of AMOCATI is to download all RNA-Seq and Clinical data for a given cancer, normalize and pool them in a single “data” text file (called “all-in-one” file, see both **Material and Methods** and **Supplementary Material and Methods** sections).

AMOCATI also implements an algorithm to measure the impact of each gene on patient survival, called “metaResults generation algorithm” (**Figure 1B**, **Material and Methods** and **Supplementary Material and Methods** sections). Each *.meta* file can be used to generate a classification signature that best separates long-term- and short-term survivors (LTS and STS respectively): the lines (genes) of the “meta” file are reordered by the column $\sum \Delta_{AUC}$ from highest to lowest values, placing the genes having a strong impact on survival on the top of the list. Here, we defined classification signature as the first 150 genes of the ordered *.meta* file.

AMOCATI also works with gene signatures and can compute for each patient and each signature two different scores. The first one, called “Quantitative Score” (QS) is an estimator of gene signature abundance and is defined as the arithmetic mean of all the gene expressions contained in a signature. A second score can also be computed for each patient and signature, named “Clinical Score” (CS) (**Figure 2**, **Material and Methods** and **Supplementary Material and Methods** sections). CS is used to estimate whether a given signature is associated with survival or death in a patient cohort.

Altogether, the aforementioned methods and algorithms help to create novel indexes that estimate 1) the qualitative and quantitative impact of any gene on survival, 2) the relative abundance of any gene signature in a given dataset and 3) the relative impact of any gene signature on survival. Of note, the QS and CS should be compared only between patients, and not between signatures.

Comparison of AMOCATI with the only other classifier algorithm (29) designed to establish gene signatures related to patient survival shows that our method is at least equally efficient and often more so (**Figure S2A**) than that described by Hallett et al. Of note, we observed that final signatures of the same length ($n = 150$) obtained using the two algorithms had very different genes, with almost null overlap (0 or 1 gene maximum) between the two (data not shown).

We then sought to investigate how AMOCATI-generated prognostic gene signature compares to gene signatures that appear to have an impact on breast cancer survival (30). We calculated a CS associated with each of these signatures and then applied AMOCATI to separate LTS and STS based only on the computed CS values. To compare the efficiency of the different signatures, we performed ten independent extraction of the χ^2 value associated with the log-rank test done on survival curves separating LTS and STS. The **Figure S2B** shows that in BRCA cancer dataset, the AMOCATI-generated classification signature was one of the best that efficiently separates LTS and STS, far more than true random signatures. Thus, AMOCATI algorithm can help eliminate the false-positive associations arising with the use of random or poorly determined signatures.

Finally, we wanted to determine if AMOCATI method allows to establish classification signatures that can predict survival on an unknown dataset. To do this, we used the BRCA dataset and split it into two subdatasets A and B of equivalent size using 4 in-a-row random shuffling. For each subdataset, we generated the metaResults (MR_A and MR_B) files and determined the classification signatures (Sign_A and Sign_B). Then, we applied Sign_A and Sign_B on each subdataset, using either MR_A or MR_B files, and presented the obtained survival curves separating LTS and STS on the **Figure S2C**. We observed that efficient separation of LTS and STS can be only achieved when applying Sign_A or Sign_B on a dataset using the matching MR. Thus, AMOCATI is defined as a descriptive tool for cohort analysis, that allows to separate LTS and STS in each cohort, but not as an independent prognostic tool.

Pathway analysis of AMOCATI-generated signatures detects immune system effect on survival

We used AMOCATI to separate patients of six selected cancers (SKCM, BRCA, LGG, KIRC, COAD and LUSC) into two groups according to their CS for the associated classification signature (**Table S1**) and plotted their survival curves. We observed a very efficient separation of LTS and STS (**Figure 3A**). Then, we wanted to investigate the biological underpinnings of this separation. To do this, we performed pathway enrichment analysis using custom gene sets directly recovered from Gene Ontology database and created network graphs involving the most dysregulated pathways between LTS and STS. We found that immune system-related pathways were prominent in each of these cancers, but conferred vastly different outcomes (**Figure 3B**), highlighting the complexity of tumor-immune system interactions.

For SKCM and BRCA (top graphs), the immune-related pathways were associated with survival, as they were enriched in LTS. We found common clusters between these two cancers, such as TLR/PRR signaling pathways, cytokine/chemokine production/secretion and immune cells chemotaxis. We also found non-immune pathways associated with survival, including cell adhesion, cell apoptosis and protein catabolism

pathways. Such functions, even if not uniquely activated in immune response contexts, are tightly related with the anti-tumoral immune response. Those results show that in BRCA and SKCM cancers, immune cells infiltration and related immune processes like apoptosis and antigen presentation are associated with good prognosis.

On the other hand, in LGG and KIRC (middle graphs), immune-related pathways were enriched in STS. Several immunobiological pathways that have a direct or indirect role in immune responses (like phagocytosis/endocytosis, cell adhesion and homeostasis, cell response to damage/stress and apoptosis/necrosis) were associated with poor survival in these patients. Intriguingly, some pathways were shared with SKCM and BRCA cancers, indicating that the same immune functions may have a good or a bad impact on survival dependent on the tumor origin.

Finally, in COAD and LUSC cancers (bottom graphs), we noticed mixed organization of immune-related clusters (COAD), or their paucity (LUSC), as compared to other cancers, indicating that signature analysis in these cancers do not reveal any contribution of immune processes on survival.

Altogether, unsupervised analysis of AMOCATI-generated signatures reveals that immune involvement is important in the control of patient survival, but can have mixed consequences, ranging from highly beneficial to highly deleterious effects, dependent on cancer type.

Analysis of tumor transcriptomes identifies immune cell subsets preferentially associated with survival in different cancers, but having a negative impact in tumors from immune-privileged sites

We reasoned that immune cells infiltrating the tumor would leave a transcriptional footprint that may be detected and measured by AMOCATI. To test this assumption, we selected 18 immune cell subsets based on previously published works (Supplementary Table 1). Using the algorithm described in Supplementary Figure 1A, we defined 18 unique gene signatures specific for a defined immune cell population (Supplementary Figure 1B). Then, we used AMOCATI to compute QS for each immune subset and each cancer and plotted them in a row-normalized heatmap that permits comparisons between different tumor types (**Figure 4A**). We noticed that cancers display a very broad range of QS: some cancers are infiltrated with low amounts of immune cells (UVM, ACC, UCEC and LIHC), whereas others are highly infiltrated with immune cells (BRCA, PAAD, LUSC, LUAD, ESCA, STAD and KIRC). The remaining cancers display high or low QS dependent on the cell type, suggesting heterogeneous infiltration in these tumors (GBM, LGG, WT or DLBC).

To determine if some of these cell subsets were individually associated with survival, we computed the Pearson's coefficient of correlation (PCC) between QS and CS of every cell population signature in the whole cohort of each cancer and plotted them on a single heatmap (**Figure 4B**, left). PCCs reflect the correlation between a cell population relative abundance (QS) and its association with survival (CS). Confirming the results of unsupervised analysis, we observed that cancers can be classified into three groups: cancers in which immune infiltration is significantly associated with survival (green), with death (red), or not statistically associated (black).

To determine the precise immunological parameters that are associated with the outcome, as well as the consequences of the interaction of distinct pairs of cell subsets together, we then selected biologically relevant immune subset pairs and calculated their PCC ratios (**Figure 4B**, right). We observed that cancers in which immune infiltration was associated with good survival showed positive values (blue-colored) for the following pairs of cell subsets: "NK – amT_{regs}" ('am' standing for activated /memory), "cDC1 – pDCs", "cDC2 – pDCs", "cDC2 – cDC1" and "amT_{effs} – amT_{regs}" (T_{effs} standing for effector T cells), indicating that the first subset of the pair is more linked to survival than the second. Specifically, NK and amT_{effs} signatures were dominant over that of amT_{regs}, and cDC1 and cDC2 were dominant over that of pDCs (while cDC2 were more associated with survival than cDC1), suggesting that, in these cancers, immune effector cells (represented by amT_{effs} and NK cells) and cDC2 were responsible for the extended survival. Furthermore, tumor infiltration by cDCs had a superior effect on survival compared to pDC infiltration, and among cDCs, a higher presence of cDC2 was preferentially associated with survival rather than cDC1. In contrast, in the majority of cancers in which immune infiltration is associated with poor survival, and notably in tumors of the immune-privileged sites (UVM, LGG, GBM and TGCT), we observed that the immune regulatory subsets were dominant in the long-term survivors. Furthermore, in these cancer types, the cDC1 signature was dominant over that of cDC2, and pDCs over cDCs in patients with more favorable outcomes.

The global level and impact of immune infiltration on survival is summarized in Figure 4, presenting for each cancer (Figure 4C) the level of immune cell infiltration (high or low) and the positive, negative or inconclusive association of immune cell infiltration with patient survival. This shows that some cancers are globally highly infiltrated with immune cells and that this infiltration is rather associated with a good survival of patients (BRCA, CESC, HNSC, LUAD, NBL, PRAD, SKCM and THCA). On the other hand, some cancers are poorly infiltrated with immune cells, but infiltration is fortunately associated with a poor prognosis (BLCA, GBM, KIRP, LGG and UVM). Interestingly, other cancers can be highly infiltrated with immune cells but

should better not be (LUSC, PAAD, STAD, TGCT and THYM). Finally, some other cancers are poorly infiltrated but should better be (ACC, AML, COAD, LIHC, SARC and UCEC).

We conclude that tumor transcriptomic data may be used to estimate and compare the extent of immune infiltration in different cancers and its impact on survival. The effect of the tumor infiltration by immune cells is unique to each cancer and each primary tumor site (Figure 4D), but tends to be more often detrimental on patient survival for cancers of immune-privileged organs, whom have favorable outcomes associated with immunoregulatory cell infiltration and/or low level of immune infiltration.

Identification of immune dysregulation in immune-privileged cancer sites from transcriptomic data

Next, we wanted to test the correlation between the 18 cell subset signatures previously defined and biological pathways expression. As a proof-of-principle, we selected two tumor types, BRCA, as an example where immune infiltration is beneficial, and LGG, in which immune infiltration is detrimental to patient survival. We calculated the PCCs between each cell signature and the biological pathways differentially expressed in LTS and STS and presenting a minimum PCC of 90% with at least one cell subset (**Figure 5**). In BRCA (top heatmap), we observed that specific cell populations displayed robust correlation with several immune functional pathways. For example, NK cell signature was tightly linked to general immune response pathways, consistent with the central role of NK cells in breast cancer. Pathways linked to TCR/T-cell activation were tightly correlated with both CTL and NK cell transcriptional presence. Although expected for CTL, such association with NK cell signature is a new confirmation of their close kinship as they share several biological mechanisms for activation and function. Our analysis also confirmed that cytokine-mediated signaling pathway was strongly associated with NK and amT_{effs} signatures, and also with cMo signature. This may be linked to their role in recruitment of other immune cell types at the early stages of tumor development and in promotion of chemotaxis for initiation of the adaptive immune responses. We also found that cDC1 were preferentially associated (over cDC2) with several important T-cell activation pathways, highlighting their role in generation of potent and efficient anti-tumor immune responses. Several other prominent links, such as CTL signature and “IFN- γ production” pathway were consistent with the known biological activity of this immune subset. In summary, we detected robust associations between immune cell subsets and their anticipated immune pathways in the transcriptomes of breast tumors. This strongly argues that beneficial association between immune infiltration and patient prognosis in BRCA, and perhaps in other types of cancers, is mediated by a functional immune system. We predict that boosting immune infiltration in cancers with similar transcriptomic profile may improve outcomes and extend survival.

In LGG cancer (bottom heatmap), we observed that only some cell populations were still highly correlated with immune biological pathways: NK cells, cMo, ncMo, cDC2, cDC1 and B-cells, while all other immune subset signatures lost correlation with immunological pathways. For example, the PCCs of gene signatures representing T-cells were substantially lower in LGG than those in BRCA. Importantly, the IFN- γ production pathway was no longer associated with CTL, but rather with NK, ncMo and cDC2 subsets. Thus, only some subsets remain correlated to immune-related pathways in LGG, while others appear pathologically “reprogrammed”. It remains to be determined whether the reprogrammed subsets are responsible for the poor prognosis of the immune infiltration in LGG.

Taken together, AMOCATI-based analysis of these two cancer types revealed important differences in the associations between biological pathways and individual immune subsets, pointing out pathological dysregulations of immune-related functions that may be responsible for poor outcomes in patients with LGG and other tumors in immune-privileged sites (**Figure 5B**). Moreover, BRCA and LGG display distinct unique associations, perhaps reflecting involvement of different branches of immune response to tumors of different origin. For instance, T-cell-related pathways are more enriched in LGG, whereas B-cell-related pathways are more present in BRCA. On the other hand, some immune pathways and/or functions were shared between the transcriptomes of LGG and BRCA. In particular, both cancers showed important involvement of cytokines/chemokines and other immune signaling pathways with promising translational potential.

DISCUSSION AND PERSPECTIVES

Our new analysis workflow, AMOCATI, helps find meaningful associations between immune-infiltrating cells and immune-related pathways in many types of transcriptomic data. In this study, we show that the overall immune infiltration within tumors can have different impact on patient survival dependent on cancer type and localization. We found that some cancers contain robust immune cells signatures, whereas others have no transcriptional evidence of immune infiltration. Importantly, low or high infiltration *per se* is not a good or bad prognostic marker, it depends of other parameters like the type and localization of the tumor. Some cancers are poorly infiltrated but should be for improved outcome, while other ones are inappropriately infiltrated, so that reducing immune cells numbers may reduce risk. The new approach to gene expression analysis in cancer allowed us to discover new aspects of cancer immunobiology, and to draft a novel layout of immune cell signatures and functions involved in patient survival.

We first showed that in six selected cancers, AMOCATI was able to clearly distinguish LTS and STS, and that immune-related pathways are differentially regulated between them. For BRCA and SKCM, immune-related pathways were positively and strongly associated with survival, whereas for LGG and KIRC, they were associated with poor prognosis. In other cancers, such as COAD and LUSC, immune-related pathways were less prominent and had weak influence on survival.

We showed that cancers can be classified into two main categories: the ones that are poorly (UVM, ACC, UCEC, LIHC, READ and COAD) or highly (like BRCA, PAAD, LUSC, LUAD, ESCA, STAD and KIRC) infiltrated with immune cells. Next, we observed that cancers can be further categorized according to the propensity of the tumor IS infiltration to be associated with survival or not. We showed that in most cancers of immune-privileged sites (brain, eye, testis) and in a lesser measure kidney, immune infiltration associated to a bad prognosis. In cancers in which IS infiltration is of good prognosis, the positive players are the effector cellular actors (amT_{effs} and NK cells) and cDCs, whereas cancers in which IS infiltration is of bad prognosis show a survival more associated with regulatory actors (amT_{regs}) and pDCs.

Our results support and refine recent works in the field of tumors immune infiltration effect on patient survival: Barnes et al. for example, reviewed the association between immune cells infiltration and negative or positive outcome in several selected cancers and reported results very similar to ours, especially in melanoma, hepatocellular carcinoma and head and neck cancers, where we showed that any immune cell infiltration was associated with a better outcome (31). On the other hand, We found a negative effect of

immune infiltration in LGG and GBM, in partial accordance with studies showing that heterogenous ratio of Th and CTLs are predictor of poor survival {Han, 2014 #1939}. But, if authors reviewing this result suggest that methodological issues such as small sample sizes and heterogeneous study designs preclude definite conclusions {Bienkowski, 2015 #1938}, it is still interesting to compare results obtained by immune-histochemical staining of tissue and our transcriptomic analyses.

Most of the published works in the field are based on immuno-histochemistry or flow cytometry, and relatively few reports look at the biological pathways or cell signatures (18, 32, 33). We evaluated both relative abundance and effect on survival of 18 distinct immune cell signatures, expanding and refining earlier works that used only a few 'cell differentiation profiles'. Our study is the first to focus entirely on RNA-seq transcriptomic data, and takes this approach to a new level by evaluating defined cell subsets and not overall infiltration (33), and by examining all possible tumor types and not only a small number of cancers (34).

We also analyzed individual DC subsets instead of looking at them as a whole, as was the case with most recent works on the subject (34). DC1 (CD141+ DCs in humans and CD103+ DCs in mice) are very often depicted as the driver of good anti-tumoral immune responses (35), whereas other DCs like cDC2 (CD1c+ DCs in human and CD11b+ DCs in mice) are sometimes more associated with cancer tolerance (36). Our results led us to conclude that DCs impact on survival greatly depends on cancer type: for example, DC2 positively impact patient survival in KIRP, but negatively in KIRC, while pDCs have low impact on these cancers.

By analyzing 18 cell subsets in all these cancers, we were able to paint the 'big picture' of tumor-immune system interactions, and to propose that detrimental effects of immune cell infiltration are more prevalent in tumors originating from immune-privileged sites (eye, testis, brain).

Moreover, by comparing one of these cancers from immune-privileged site (LGG) with a 'non-privileged' cancer in which immune infiltration is positive (BRCA), we observed profound differences in the correlations between immunological pathways impacting survival and distinct cell subsets: in BRCA, very tight associations linking the most dysregulated immune pathways between LTS and STS with some immune cell populations infiltration were observed, that were profoundly altered in LGG. This is notably the case for T-cells-related signatures. This de-correlation might be a key in understanding why immune infiltration is detrimental in term of survival for this cancer. One might envision that inflammation pathways might be beneficial for the spreading of tumor cells in this case while having less effect on T-cells homing and anti-tumor function. We speculate that this discrepancy may be a result of an immune reprogramming of the

infiltrating cells that explains the poor outcome following immune cell infiltration in this cancer type. This immune reprogramming might also happen in immunotherapy-refractory patients with other cancers and should be investigated further in the future. Furthermore, some unique pathways are present in each depicted cancer, allowing us to think that specific and different immune functions can be preferentially associated with a given cancer.

We consider AMOCATI as a promising tool to decipher tumor immunobiology, that will certainly help to elaborate new immunotherapies targeting the most involved cell populations in the control of survival, notably by boosting cells that are positively associated with survival while removing/inhibiting cells that are negatively associated with survival. We hope that AMOCATI method could further be used by researchers in other diseases or experimental settings.

REFERENCES

1. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 2001;410:1107-11.
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539-45.
3. Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1909;5:273-90.
4. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3:991-8.
5. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
6. Willimsky G, Blankenstein T. Sporadic immunogenic tumours avoid destruction by inducing T-cell tolerance. *Nature*. 2005;437:141-6.
7. Willimsky G, Blankenstein T. The adaptive immune response to sporadic cancer. *Immunological reviews*. 2007;220:102-12.
8. Terme M, Chaput N, Combadiere B, Ma A, Ohteki T, Zitvogel L. Regulatory T cells control dendritic cell/NK cell cross-talk in lymph nodes at the steady state by inhibiting CD4⁺ self-reactive T cells. *J Immunol*. 2008;180:4679-86.
9. Darrasse-Jeze G, Bergot AS, Durgeau A, Billiard F, Salomon BL, Cohen JL, et al. Tumor emergence is sensed by self-specific CD44hi memory Tregs that create a dominant tolerogenic environment for tumors in mice. *J Clin Invest*. 2009;119:2648-62.
10. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271:1734-6.
11. Shrikant P, Khoruts A, Mescher MF. CTLA-4 blockade reverses CD8⁺ T cell tolerance to tumor by a CD4⁺ T cell- and IL-2-dependent mechanism. *Immunity*. 1999;11:483-93.
12. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:12293-7.
13. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol*. 2005;17:133-44.
14. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28:3167-75.
15. Clemente CG, Mihm MC, Jr., Bufalino R, Zurrada S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77:1303-10.
16. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:203-13.
17. Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2654-66.
18. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Page C, et al. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science*. 2006;313:1960-4.
19. Spurrrell EL, Lockley M. Adaptive immunity in cancer immunology and therapeutics. *Ecancermedalscience*. 2014;8:441.
20. Kohrt HE, Nouri N, Nowels K, Johnson D, Holmes S, Lee PP. Profile of immune cells in axillary lymph nodes predicts disease-free survival in breast cancer. *PLoS medicine*. 2005;2:e284.
21. Coppola A, Arriga R, Lauro D, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al. NK Cell Inflammation in the Clinical Outcome of Colorectal Carcinoma. *Frontiers in medicine*. 2015;2:33.
22. Gabitass RF, Annels NE, Stocken DD, Pandha HA, Middleton GW. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60:1419-30.
23. Daud AI, Mirza N, Lenox B, Andrews S, Urbas P, Gao GX, et al. Phenotypic and functional analysis of dendritic cells and clinical outcome in patients with high-risk melanoma treated with adjuvant granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2008;26:3235-41.
24. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med*. 2004;10:942-9.
25. Diederichsen AC, Hjelmberg J, Christensen PB, Zeuthen J, Fenger C. Prognostic value of the CD4⁺/CD8⁺ ratio of tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expression on tumour cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2003;52:423-8.

26. Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, et al. Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:18538-43.
27. Jiang W, Liu K, Guo Q, Cheng J, Shen L, Cao Y, et al. Tumor-infiltrating immune cells and prognosis in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:62312-29.
28. Anaya J, Reon B, Chen WM, Bekiranov S, Dutta A. A pan-cancer analysis of prognostic genes. *PeerJ*. 2015;3:e1499.
29. Hallett RM, Dvorkin A, Gabardo CM, Hassell JA. An algorithm to discover gene signatures with predictive potential. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2010;29:120.
30. Venet D, Dumont JE, Detours V. Most random gene expression signatures are significantly associated with breast cancer outcome. *PLoS computational biology*. 2011;7:e1002240.
31. Barnes TA, Amir E. HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer*. 2017;117:451-60.
32. Knaack SA, Siahpirani AF, Roy S. A pan-cancer modular regulatory network analysis to identify common and cancer-specific network components. *Cancer informatics*. 2014;13:69-84.
33. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity*. 2018;48:812-30 e14.
34. Michea P, Noel F, Zakine E, Czerwinska U, Sirven P, Abouzid O, et al. Adjustment of dendritic cells to the breast-cancer microenvironment is subset specific. *Nat Immunol*. 2018;19:885-97.
35. Broz ML, Binnewies M, Boldajipour B, Nelson AE, Pollack JL, Erle DJ, et al. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity. *Cancer Cell*. 2014;26:638-52.
36. Kenkel JA, Tseng WW, Davidson MG, Tolentino LL, Choi O, Bhattacharya N, et al. An Immunosuppressive Dendritic Cell Subset Accumulates at Secondary Sites and Promotes Metastasis in Pancreatic Cancer. *Cancer Res*. 2017;77:4158-70.
37. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med*. 2015;21:938-45.
38. Racle J, de Jonge K, Baumgaertner P, Speiser DE, Gfeller D. Simultaneous enumeration of cancer and immune cell types from bulk tumor gene expression data. *eLife*. 2017;6.

SUPPLEMENTARY MATERIAL AND METHODS

metaResults algorithm details

First, patients whose survival days are empty or equal to zero are removed from the analysis. On the remaining data, the algorithm iterates over each gene available in the dataset. Following the next presented steps, the principle here is to find two percentile values that will be used to separate patients into three groups: low-, intermediate- and high-expressing patients for the gene X :

- 1) Determination of the best percentile value to separate the low-expressing patients from the remaining ones in the dataset. To realize this, the algorithm tests every percentile value between 1% and 33% (up to 1/3 of the dataset). For each cut-off value, two patient groups are therefore generated (the lowest-expressing patients and the remaining ones) for which the survival curves are computed and the Log-rank (Mantel-Haensze) test is performed. At the end, this gives a table containing all the Log-rank test results and several additional statistics for every percentile value between 1% and 33%. Then, the algorithm excludes percentiles leading to very unbalanced groups and selects the percentile value leading to the best separation between the survival curves (that is to say when the χ^2 value given by the Log-rank test is maximum). This best percentile gives the cut-off value to use to separate low-expressing patients versus the remaining ones for the gene X . The exact same operation is repeated but this time to determine the cut-off value to use to separate high-expressing patients versus the remaining ones, always for the same gene X . Finally, we obtain two percentile values (and therefore two gene expression cut-off values) that are used to separate the patients into the final three groups for the gene X expression.
- 2) Using the final separated low-, intermediate- and high-expressing patients for the gene X , the final survival curves are then constructed and the three areas under the curves (AUCs) are computed. According to the order of these three values, the gene is classified into a predefined category (also named “setting”):
 - “correlation” when $AUC_{LOW} < AUC_{INTER} < AUC_{HIGH}$
 - “inverseCorrelation” when $AUC_{HIGH} < AUC_{INTER} < AUC_{LOW}$
 - “paradox” when $AUC_{INTER} < AUC_{LOW} < AUC_{HIGH}$ or when $AUC_{INTER} < AUC_{HIGH} < AUC_{LOW}$
 - “inverseParadox” when $AUC_{LOW} < AUC_{HIGH} < AUC_{INTER}$ or when $AUC_{HIGH} < AUC_{LOW} < AUC_{INTER}$

Then, in order to have a quantification of the individual gene’s impact on survival, another metric is calculated as following: $\sum \Delta AUC = |AUC_{INTER} - AUC_{LOW}| + |AUC_{INTER} - AUC_{HIGH}|$

Clinical Score algorithm details

To best explain the algorithm, the easiest way is to take an example gene signature composed of 2 genes, say A and B . After the use of the previous metaResults algorithm, the gene A was classified as

“correlation” and B as “inverseCorrelation”. To calculate the CS, the algorithm takes the first gene of the signature, A , and looks in the associated *.meta* table the setting for this gene, here “correlation”. The algorithm also exports the associated percentile cut-offs in order to create the three groups previously mentioned. Then, for every patient, the algorithm looks the expression of the gene A and decides to increment or decrement the score of a $\pm \alpha E$ element given the verity table presented in the **Figure 2**. E represents the current gene expression and α the current gene weight. α is calculated by ordering the genes present in the *.meta* file by the $\Sigma \Delta AUC$ column (from highest to lowest values), then basically finding the rank of the current gene from the top of the list, leading to mathematically define α as $\frac{total\ genes\ number - current\ gene\ rank}{total\ gene\ number}$. In the present example, if the patient is expressing the gene A in a “high” fashion, this is favorable to his survival, so the CS is incremented by αE . If another patient expresses the gene A in a “low” fashion, this is not favorable to his survival, so the CS is decremented by αE . And so on for every patient. Then, the algorithm switches to gene B and does the same operations, summing every subscore for each patient until all the genes of the signatures are treated. Finally, the algorithm divides each patient’s CS by the sum of all weights α used for each gene of the signature, making the final CS looks like a weighted average of the subscores for each patient.

Custom gene sets enrichment analysis

We first thought to do pathway enrichment analysis only on signatures (like the classification signature) in order to find the enriched pathways within a specific list of genes, using freely available tools like DAVID or GSEA. But, we quickly realized that we had to change our methodology, for two main reasons: 1) doing pathway enrichment analysis is difficult in this case because of the low number of input genes ($n = 150$) and 2) such tools work in routine with gene sets databases that are often outdated or show significant delay regarding updates. To overcome these problems, we decided to focus on the Gene Ontology (GO) database that is constantly kept up to date. To be sure to get the most recent gene sets from this database, we wrote a R function which contacts directly the Gene Ontology servers via the biomaRt R package, allowing us to construct our own gene sets database that we can fully update at any time on our own. The whole gene sets and their gene contents is stored in a fresh text file, so we can use it offline.

Generation of network graphs and meta-clustering of pathways

Using gene sets from Gene Ontology database (see **Supplementary Material and Methods** for the detailed description), we used the GSAR R package to compute, using an implementation of the Kolmogorov-Smirnov test, a statistical enrichment of each given gene set between two distributions (typically LTS and STS). Next, we filtered the gene sets according to their KS test p-value (usually less than 0.05 or 0.01), and used both GOSemSim and igraph R packages to, respectively, quantify the proximity/connectivity (semantic

similarity) of pairs of pathways and create network graphs. On a final graph, nodes represent a gene set, which are connected if the semantic similarity value between two of them is greater than a defined threshold (typically 0.5 or 0.6). Next, we removed the nodes which were not connected to any other one. Finally, we determined clusters of pathways (called “meta-pathways”) around highly connected and dense nodes clouds and extracted their contents in gene sets. We then used this information to manually annotate every meta-pathway for each selected cancer, leading to the graphs presented in the **Figure 4B**.

Construction of Kaplan-Meyer survival curves

Here is presented the general method used to create Kaplan-Meyer survival curves allowing to best distinguish low- and high-QS/CS patients. AMOCATI performs every construction of the two survival curves for each possible value of the desired score (either QS or CS), and then selects the best score cut-off to use to separate the two groups of patients. Importantly, this generic method is based on the creation of two random subdatasets of patients, one “training” and the other one “validation”. The determination of the best score cut-off value to use is made in the “training” patients, whereas this value is confirmed after in the other subdataset. This was made to eliminate any bias or pseudo-classification already present within the data. More precisely, if the signature used is the classification signature for a given cancer (like in **Figure 4A**, **Figure S1A** and **Figure S1D**), the score used to construct the survival curves is therefore the CS. In this fashion, the patients whom the CS is under the cut-off are classified as STS and the other ones are classified as LTS. On the other hand, the QS can also be used to construct survival curves, like in **Figure 1A**.

FIGURES LEGENDS

Figure 1 – Collection of GDC Portal cancer data into “all-in-one” file and presentation of the metaResults algorithm. (A) UML diagram describing the process used for the generation of “all-in-one” “data” files for a given cancer project from GDC Portal repository. (B) UML diagram describing the full algorithm used to generate the metaResults *.meta* file for each cancer analysis.

Figure 2 – Description of the Clinical Score computation algorithm. UML diagram describing the algorithm used to compute the Clinical Score of each patient for a given gene signature.

Figure 3 – Predominance of immunological functions among biological pathways distinguishing LTS v.s. STS groups in 6 cancers. (A) Kaplan-Meier plots for six different cancers showing separation between LTS (green) and STS (red) groups of patients determined using the classification signatures obtained using AMOCATI. Δ_{AUC} is defined as the absolute difference between the areas under the curves of LTS and STS. Log-rank tests were used to compute the significance of the difference between the two groups (****: p-value ≤ 0.0001). (B) Network representation of pathway enrichment analysis from the list of genes differentially expressed between LTS and STS for each depicted cancer. Two thresholds were used to construct each graph: the p-value threshold for individual nodes (pathways) to keep, and the SemSim (semantic similarity) threshold to connect the remaining nodes. A color scale is applied to each node, using for each pathway the difference of the means between LTS and STS as metric. Negative values (associated with LTS) increasingly go from blue to white, whereas positive values (associated with STS) increasingly go from white to red. A second color scheme is used, allowing to categorize each cluster (meta-pathway) automatically found during graph construction. IS-related pathways are highlighted in orange, general cell metabolism and global homeostasis are in purple and division, mitosis and nucleic-acids-related are in grey.

Figure 4 – Quantification and correlation with overall patient survival of 18 cell subsets transcriptomic signatures in 35 cancers reveals negative impact of immune cell infiltration in tumors from immune-privileged sites. (A) Heatmap shows QS for each cell signature in each cancer. Unsupervised clustering analysis separates low-infiltrated (blue) from high-infiltrated (red) tumors. (B) Heatmap shows the Pearson’s coefficient of correlation (PCC) between QS and CS reflecting positive correlation to survival of each cell signature in each cancer (left). A red-black-green color scale is used going from -1 to +1, according to each PCC value (left). Differences between two signatures PCCs ($PCC(\text{subset}_1) - PCC(\text{subset}_2)$) were computed for each cancer to compare the relative influence of the indicated cell subset pairs on the overall survival in a given cancer and the final value was added to the right of the heatmap. Yellow-black-blue color scale is used for these data, going from negative (effect on survival depend more on subset₂) to positive (effect on survival

depend more on subset₁) difference values. Dendrogram classification was then computed on both rows and columns of the heatmap. White cross marks non-significant PCC values ($p\text{-value} > 0.05$). (C) Table classifying cancers according to their low (blue column) or high (red column) immune cells infiltration and to their positive (green row), negative (red row) or inconclusive (white row) association of immune infiltration with survival. The table uses cancers TCGA or TARGET projects acronyms from GDC Portal repository. (D), the table summarize the effect of tumor cell infiltration in different primary sites. Adrenal Gland¹ = PCPG, Adrenal Gland² = ACC, Brain¹ = GBM, Brain² = LGG, Kidney¹ = KIRP, Kidney² = KICH, Kidney³ = KIRC, Kidney⁴ = WT, Lung¹ = LUSC, Lung² = LUAD, Uterus¹ = UCS, Uterus² = UCEC.

Figure 5 – Correlations between functional pathways distinguishing LTS and STS and cell signatures are altered in LGG compared to BRCA, evoking an immunopathological reprogramming of infiltrating cells in immune-privileged cancer sites. (A) Heatmap representation of the PCCs computed between cell populations gene signatures QS and the most dysregulated biological pathways QS between LTS and STS in the BRCA cancer (top) or the LGG cancer (bottom). As the number of pathways significantly dysregulated ($p\text{-value} \leq 0.05$) between LTS and STS in these cancers was above 2 000, only the pathways that are highly correlated ($PCC > 0.9$) with at least one cell signature are shown. Dendrogram classification was realized for both rows and columns. Black to yellow colors represent PCCs between 0 and 0.6, yellow to orange between 0.6 and 0.7, orange to red between 0.7 and 0.8, red to blue between 0.8 and 0.9, and blue to white between 0.9 and 1. (B) Overall synthesis of the common pathways found in the (A) subfigure between BRCA and LGG cancers, classified by their cellular function type.

Figure S1 – Generation of immune cells-specific gene signatures using publicly available transcriptomic data. (A) UML diagram showing the general method used to extract a highly-specific gene signatures using literature-published transcriptomic data. (B) Venn diagrams showing the overlap between the final gene signatures obtained using the method used in (A). Myeloid cell-related gene signatures (pDCs, cDC1, cDC2, neMo and cMo) are shown in the top-left diagram and lymphoid cell-related gene signatures (NK, CTL, B-cells, total T_{regs} and total T_{effs}) in the top-right one. Further insight about T_{effs} and T_{regs} subsets are given in the bottom-left and bottom-right diagrams, respectively. Numbers inside each case indicate the number of genes that are common between the depicted signatures.

Figure S2 – Comparison of AMOCATI with another algorithm used to determine prognosis gene signatures, and benchmarking of AMOCATI's determined classification signature and prediction performance for BRCA cancer. (A) Kaplan-Meyer plots showing the overall survival of the LTS and STS groups for six selected cancers determined using two different algorithms, AMOCATI and Hallett et al.

method. Each plot displays AUC values obtained for both pairs of survival curves. (B) Venn diagrams showing the overlap between the gene signatures (classification signatures) obtained using the two previously mentioned algorithms. (C) Bar plot showing the efficiency of AMOCATI classification signature determination in BRCA cancer compared to previously published prognosis signatures by several authors and teams. (D) Kaplan-Meyer plots showing in BRCA the impossibility of prediction use of AMOCATI's determined classification signature. BRCA patients were randomly split into two equal subdatasets A and B, and respective metaResults and classification signatures were determined independently for each. Then, each classification signature was applied on each dataset using each possible metaResults file, leading to 8 different combinations that are presented on this subfigure.

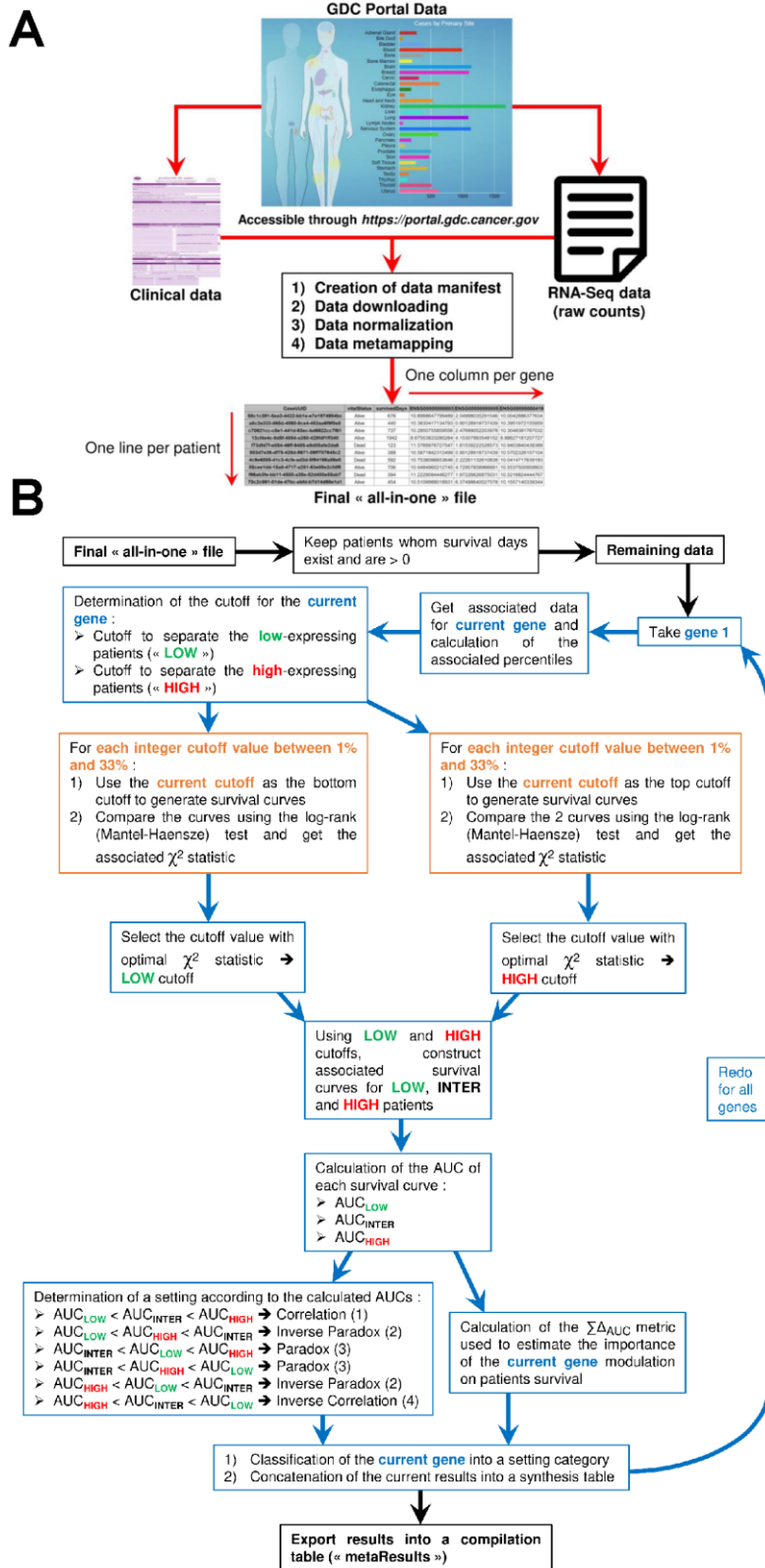


Figure 1

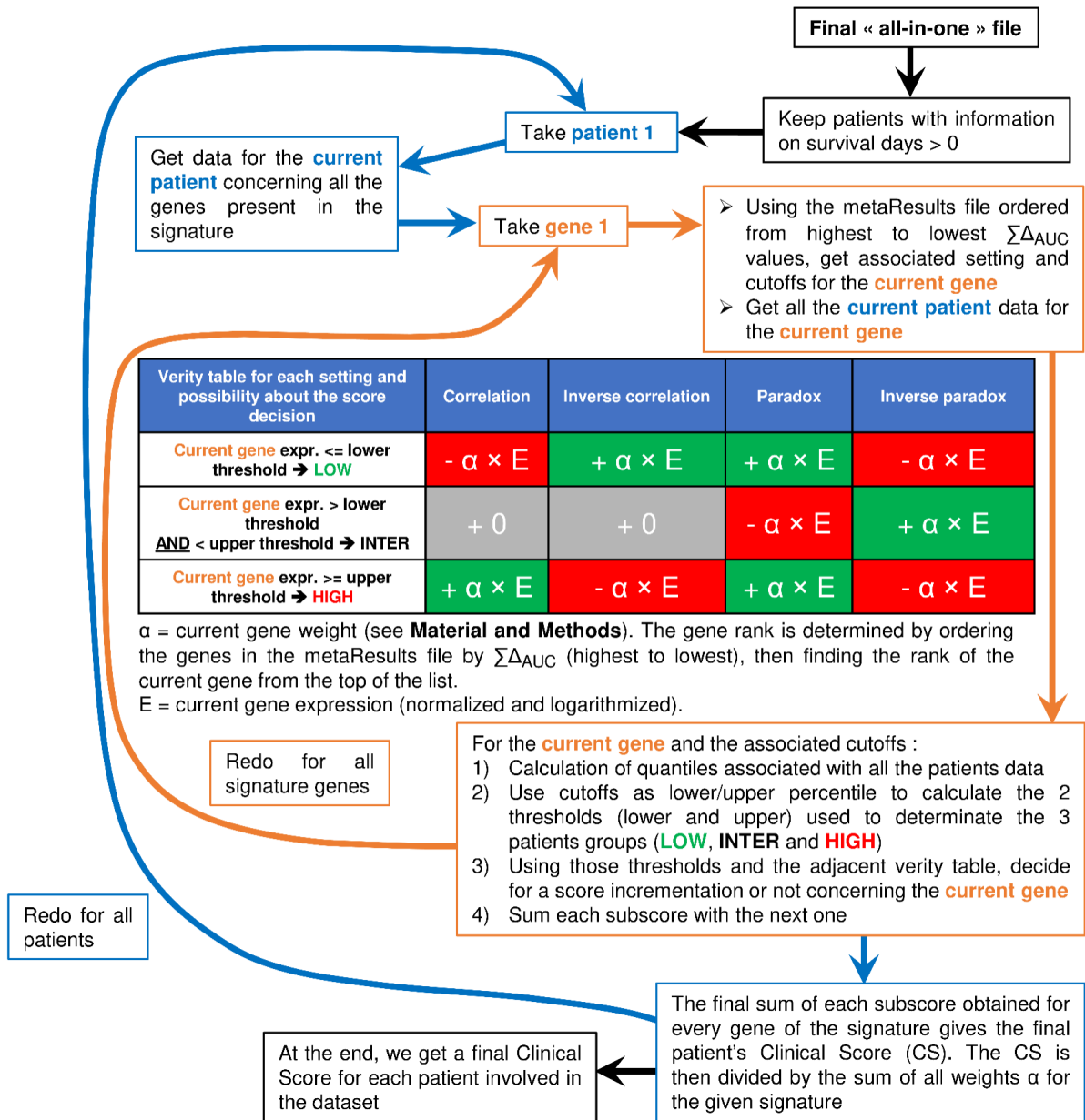
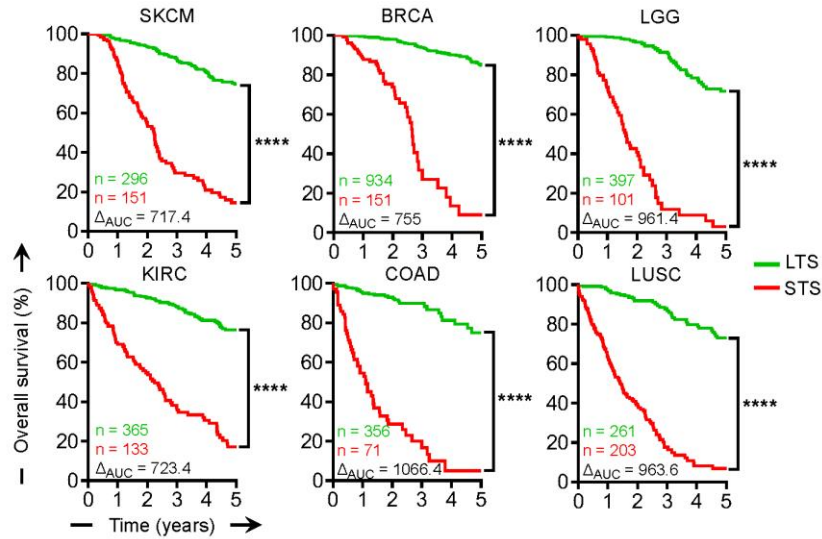
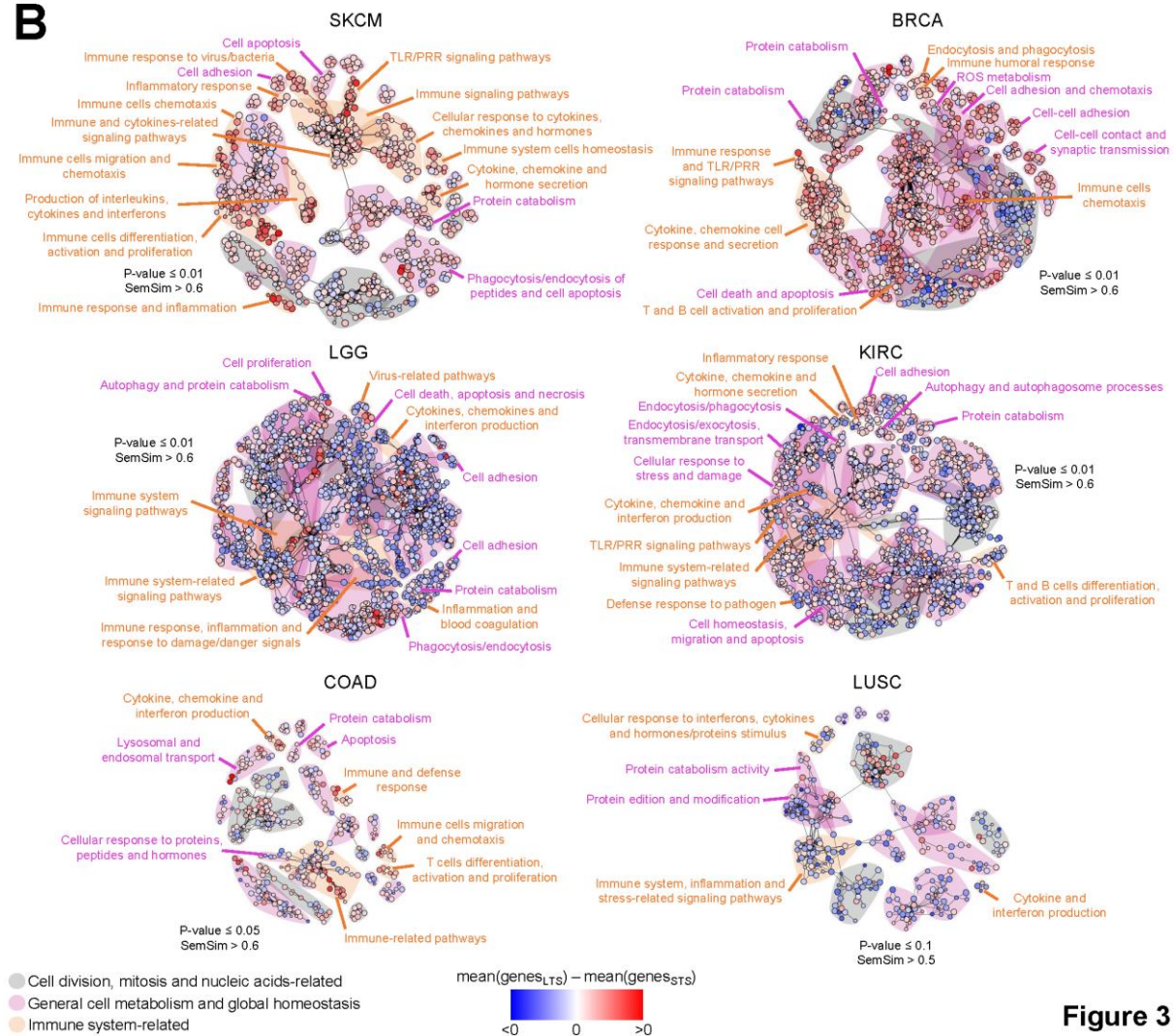
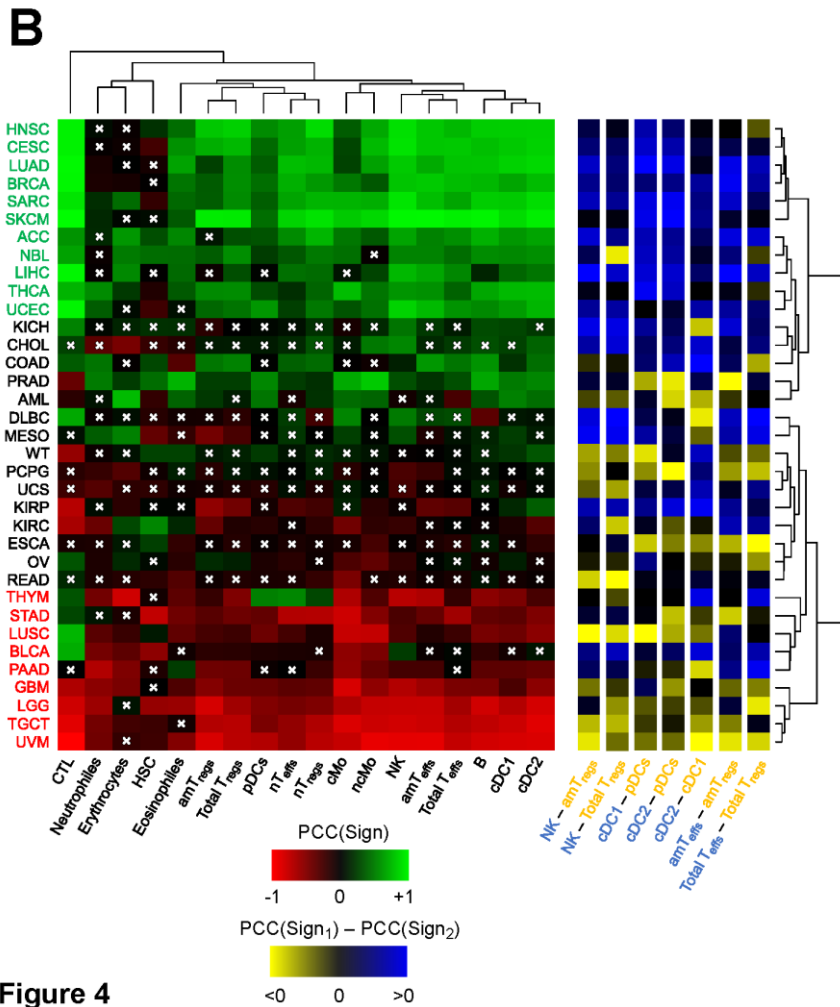
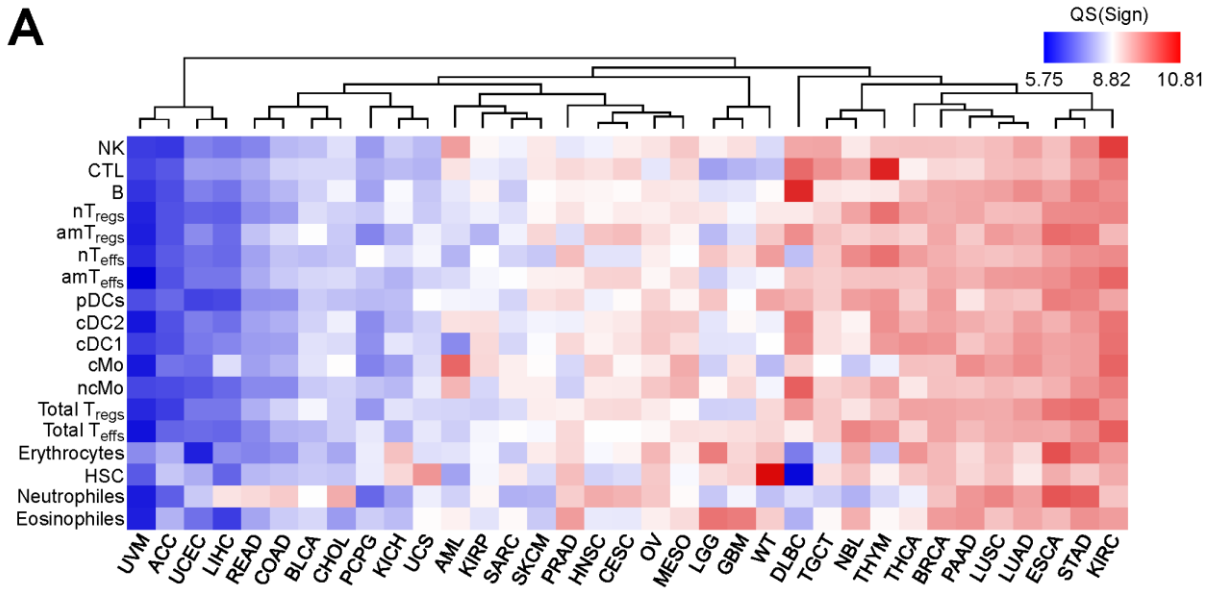


Figure 2

A**B****Figure 3**



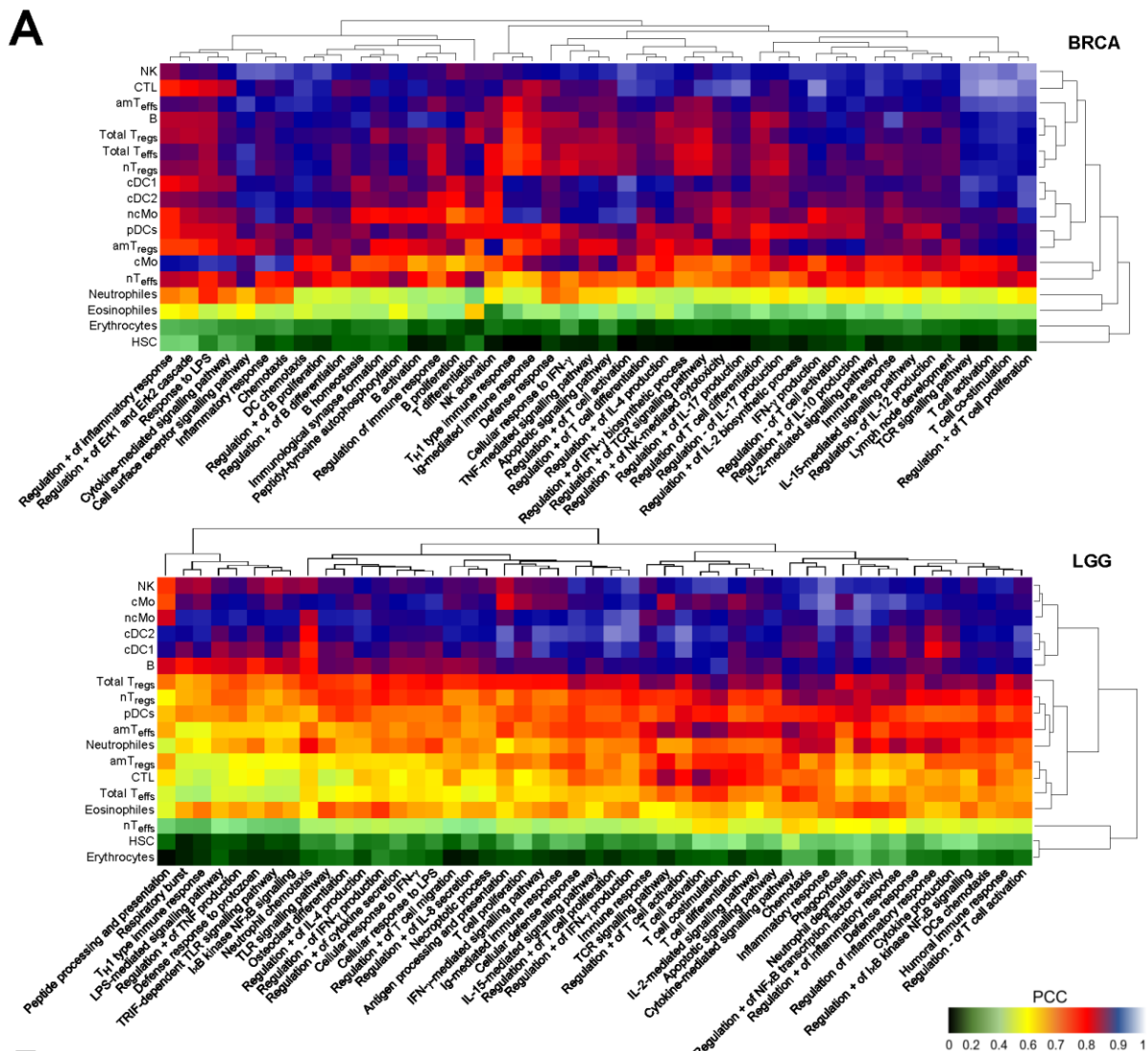
C

		Immune cells infiltration	
		Low	High
Immune infiltration: correlation with survival	Negative	BLCA	LUSC
		GBM	PAAD
		KIRP	STAD
		LGG	TGCT
		UVM	THYM
Inconclusive	CHOL	DLBC	
	KICH	ESCA	
	PCPG	KIRC	
	READ	MESO	
	UCS	OV	
Positive	ACC	BRCA	
	AML	CESC	
	COAD	HNSC	
	LIHC	LUAD	
	SARC	NBL	
UCEC	PRAD		
		SKCM	
		THCA	

D

		Primary site	
Immune infiltration: correlation with survival	Negative	Bladder	Pancreas
		Brain ^{1,2}	Stomach
		Eye	Testis
		Kidney ¹	Thymus
Inconclusive	Adrenal gland ¹	Esophagus	
	Bile duct	Kidney ^{3,4}	
	Kidney ²	Lymph node	
	Rectum	Ovary	
	Uterus ¹	Pleura	
Positive	Adrenal gland ²	Breast	
	Blood	Cervix	
	Colon	Head and neck	
	Liver	Lung ²	
	Soft tissue	Prostate	
	Uterus ²	Skin	
Nervous system	Thyroid		

Figure 4



B

	BRCA	BRCA U LGG	LGG
T cell-related		(Positive regulation of) T differentiation Positive regulation of T cell proliferation (Regulation of) T cell activation T cell co-stimulation (Positive regulation of) TCR signaling pathway T _H 1 type immune response	TRIF-dependent TLR signaling pathway Positive regulation of T cell migration
B cell-related	(Positive regulation of) B proliferation Positive regulation of B differentiation B homeostasis B activation	Ig-mediated immune response	
Cytokine/chemokine-related	(Regulation of) IL-17 production Positive regulation of IL-2 biosynthetic process Positive regulation of IL-10 production Negative regulation of IL-12 production TNF-mediated signaling pathway (Positive regulation of) IFN- γ production	Cytokine-mediated signalling pathway IL-15-mediated signalling pathway IL-2-mediated signalling pathway Positive regulation of IL-4 production Cellular response to IFN- γ Chemotaxis	Positive regulation of IL-8 secretion (Regulation of) IFN- γ production IFN- γ -mediated signalling pathway Positive regulation of TNF production Positive regulation of cytokine secretion Cytokine production
Immune response-related	Positive regulation of NK-mediated cytotoxicity NK activation Regulation of immune response Immunological synapse formation Lymph node development	Immune response (Cellular) defense response DCs chemotaxis (Cellular) response to LPS (Positive regulation of) inflammatory response	Antigen/peptide processing and presentation Phagocytosis Humoral immune response TLR signalling pathway LPS-mediated signalling pathway Defense response to protozoan Neutrophil chemotaxis Neutrophil degranulation
Other	Positive regulation of Erk1 and Erk2 cascade Cell surface receptor signaling pathway Peptidyl-tyrosine autophosphorylation	Apoptotic signalling pathway	Positive regulation of NF- κ B transcription factor activity (Positive regulation of) I κ B kinase NF- κ B signalling Necroptotic process Respiratory burst Osteoclast differentiation

Figure 5

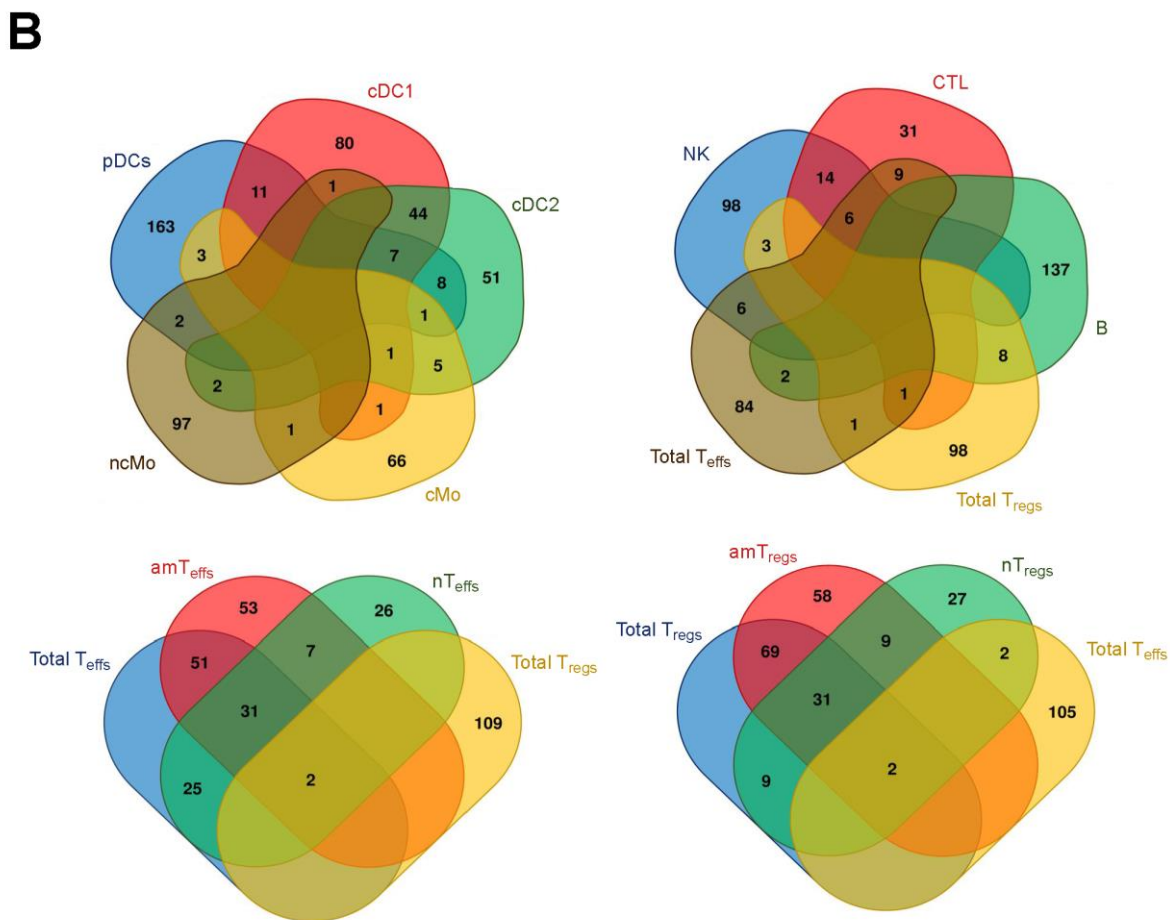
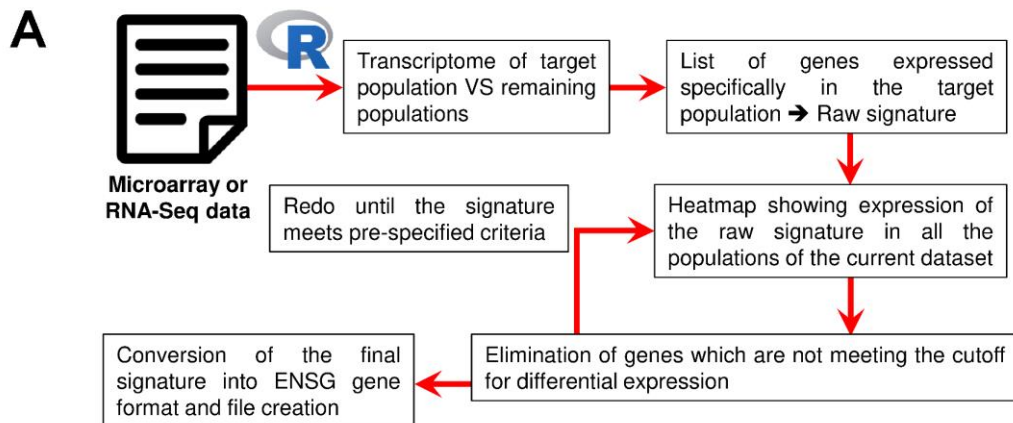


Figure S1

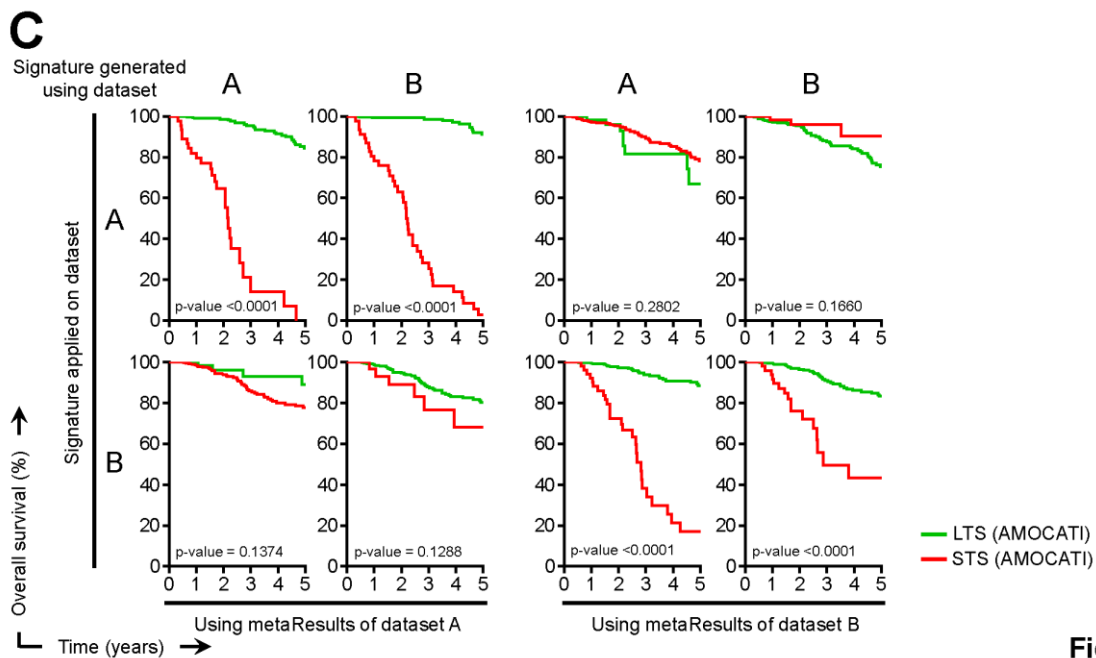
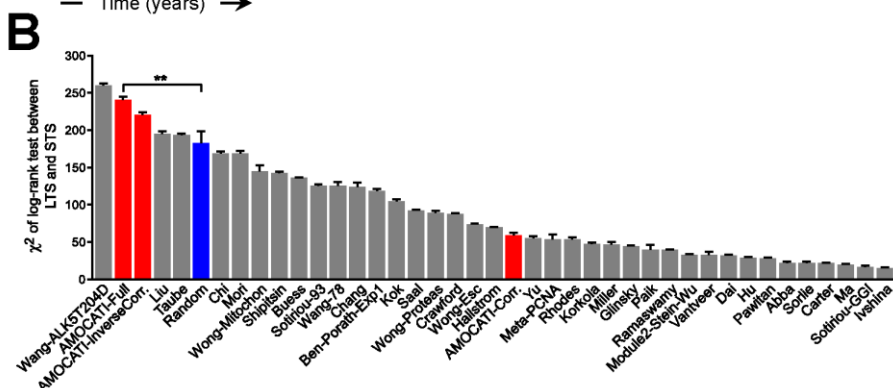
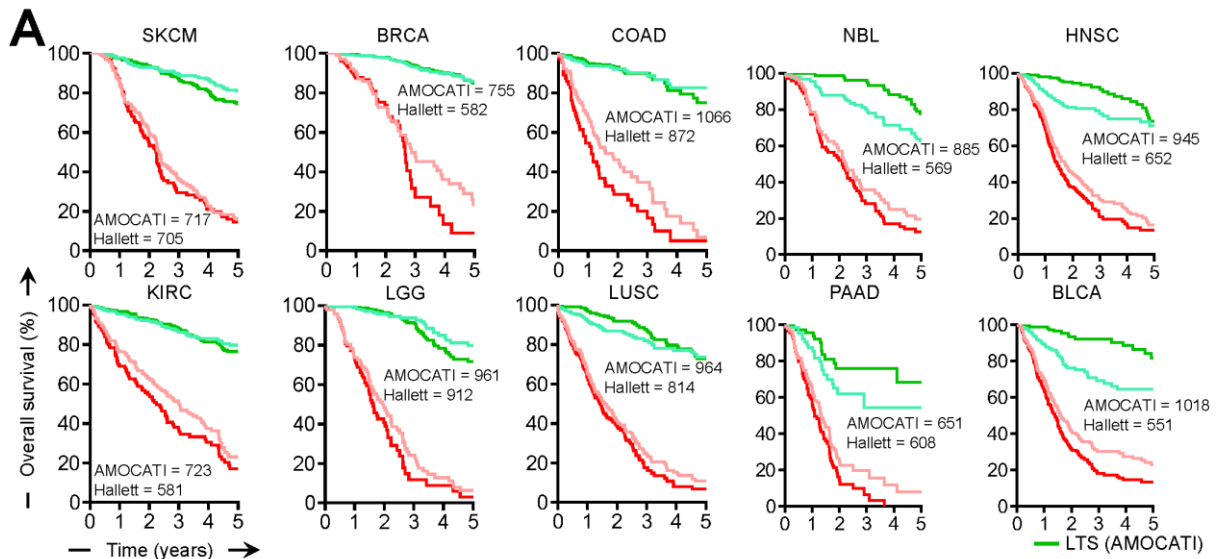


Figure S2

Supplementary_Table_1 - GEO_Datasets_Signatures - 1/44

GEO Accession Number	Cell populations used	Organ	Treatment	Replicates	Platform description	PMID of citing papers	Publication date	Expression profiling by
GSE6887	B cells CD4 ⁺ T cells CD8 ⁺ T cells NK cells	Blood	Untreated	6 5 6	Agilent-012097 Human 1A Microarray (V2) (G4110B)	17488192	May 09, 2007	Array
GSE65010	CD4 ⁺ naive effector T cells CD4 ⁺ memory effector T cells CD4 ⁺ naive regulatory T cells CD4 ⁺ memory/regulatory T cells Mature B cells	Blood	Untreated	6 6 6 6 5	Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array (HG-U133_Plus_2)	26314565	Sep 05, 2015	Array
GSE24759	Mature B cells switched Mature CD86 ⁺ CD16 ⁺ NK cells CD8 ⁺ effector memory T cells CD8 ⁺ central memory T cells CD4 ⁺ effector memory T cells CD4 ⁺ central memory T cells CD4 ⁺ naive effector T cells CD4 ⁺ memory effector T cells CD4 ⁺ naive regulatory T cells CD4 ⁺ memory/regulatory T cells	Blood	Untreated	5 6 7 7 7 6 6 7	Affymetrix GeneChip HT-HG_U133A Early Access Array (U133AopAv2)	21241896	Jan 21, 2011	Array
GSE76588	Mature NK cells	Blood	Untreated	6	Affymetrix Human Genome U133A 2.0 Array (HG-U133A_2)	26786322	Jan 19, 2016	Array
GSE60448	Mature NK cells	Cord Blood	Untreated	4	Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array [transcript (gene) version] (HuGene-1_0-st)	N/A	Sep 01, 2015	Array
GSE28490	Eosinophiles	Blood	Untreated	4	Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array (HG-U133_Plus_2)	22276136	Jan 31, 2012	Array
GSE28491	Eosinophiles Neutrophiles Neutrophiles cDCs CD1c ⁺	Blood	Untreated	3 5 5 6	Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array (HG-U133_Plus_2)	22276136	Jan 31, 2012	Array
GSE35457	cDCs CD141 ⁺ Classical monocytes Non classical monocytes	Blood	Untreated	5 5 4	illumina HumanHT-12 V4.0 expression beadchip	22795876 28614294	Jul 12, 2012	Array
GSE89232	pDCs cDCs CD1c ⁺ cDCs CD141 ⁺ cDCs CD1c ⁺	Blood	Untreated	77 87 192 192	illumina HiSeq 2500	27864467	Nov 15, 2016	High throughput sequencing
GSE94820	cDCs CD141 ⁺ Classical monocytes Non classical monocytes pDCs	Blood	Untreated	124 124 192	illumina HiSeq 2500	28428369	Apr 21, 2017	High throughput sequencing

Supplementary_Table_1 - HSC - 2/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000007062	PROM1	prominin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9454]
ENSG00000024422	EHD2	EH domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3243]
ENSG00000046604	DSG2	desmoglein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3049]
ENSG00000064115	TM7SF3	transmembrane 7 superfamily member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23049]
ENSG00000066382	MPPED2	metallophosphoesterase domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1180]
ENSG00000078399	HOXA9	homeobox A9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5109]
ENSG00000081913	PHLPP1	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20610]
ENSG00000099219	ERMP1	endoplasmic reticulum metalloproteinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23703]
ENSG00000102024	PLS3	plastin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9091]
ENSG00000102048	ASB9	ankyrin repeat and SOCS box containing 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17184]
ENSG00000102098	SCML2	Scm polycomb group protein like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10581]
ENSG00000104341	LAPTM4B	lysosomal protein transmembrane 4 beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13646]
ENSG00000106236	NPTX2	neuronal pentraxin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7953]
ENSG00000106484	MEST	mesoderm specific transcript [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7028]
ENSG00000108924	HLF	HLF, PAR bZIP transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4977]
ENSG00000109321	AREG	amphiregulin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:651]
ENSG00000109586	GALNT7	polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4129]
ENSG00000111110	PPM1H	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18583]
ENSG00000113389	NPR3	natriuretic peptide receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7945]
ENSG00000114107	CEP70	centrosomal protein 70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29972]
ENSG00000117632	STMN1	stathmin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6510]
ENSG00000118762	PKD2	polycystin 2, transient receptor potential cation channel [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9009]
ENSG00000120833	SOCS2	suppressor of cytokine signaling 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19382]
ENSG00000121570	DPPA4	developmental pluripotency associated 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19200]
ENSG00000124019	FAM124B	family with sequence similarity 124 member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26224]
ENSG00000124766	SOX4	SRY-box 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11200]
ENSG00000126947	ARMCX1	armadillo repeat containing, X-linked 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18073]
ENSG00000128040	SPINK2	serine peptidase inhibitor, Kazal type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11245]
ENSG00000130508	PXDN	peroxidasin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14966]
ENSG00000130635	COL5A1	collagen type V alpha 1 chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2209]
ENSG00000132640	BTBD3	BTB domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15854]
ENSG00000132749	TESMIN	testis expressed metallothionein like protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7446]
ENSG00000133019	CHRM3	cholinergic receptor muscarinic 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1952]
ENSG00000133142	TCEAL4	transcription elongation factor A like 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26121]
ENSG00000133401	PDZD2	PDZ domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18486]
ENSG00000134901	KDEL1	KDEL motif containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19350]
ENSG00000145687	SSBP2	single stranded DNA binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15831]
ENSG00000145708	CRHBP	corticotropin releasing hormone binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2356]
ENSG00000146733	PSPH	phosphoserine phosphatase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9577]
ENSG00000149948	HMGA2	high mobility group AT-hook 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5009]
ENSG00000152953	STK32B	serine/threonine kinase 32B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14217]
ENSG00000153132	CLGN	calmegin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2060]
ENSG00000153707	PTPRD	protein tyrosine phosphatase, receptor type D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9668]
ENSG00000153904	DDAH1	dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2715]
ENSG00000154059	IMPACT	impact RWD domain protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20387]
ENSG00000154188	ANGPT1	angiopoietin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:484]
ENSG00000157404	KIT	KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6342]
ENSG00000157554	ERG	ERG, ETS transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3446]
ENSG00000162694	EXTL2	exostosin like glycosyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3516]
ENSG00000163106	HPGDS	hematopoietic prostaglandin D synthase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17890]
ENSG00000163430	FSTL1	folliculin like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3972]
ENSG00000164929	BAALC	BAALC, MAP3K1 and KLF4 binding [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14333]
ENSG00000164930	FZD6	frizzled class receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4044]
ENSG00000165995	CACNB2	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1402]
ENSG00000169855	ROBO1	roundabout guidance receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10249]
ENSG00000170891	CYTL1	cytokine like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24435]
ENSG00000170899	GSTA4	glutathione S-transferase alpha 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4629]
ENSG00000174059	CD34	CD34 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1662]

Supplementary_Table_1 - HSC - 3/44

ENSG00000176714	CCDC121	coiled-coil domain containing 121 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25833]
ENSG00000180530	NRIP1	nuclear receptor interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8001]
ENSG00000185442	FAM174B	family with sequence similarity 174 member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:34339]
ENSG00000185875	THNSL1	threonine synthase like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26160]
ENSG00000188070	C11orf95	chromosome 11 open reading frame 95 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28449]
ENSG00000196345	ZKSCAN7	zinc finger with KRAB and SCAN domains 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12955]
ENSG00000196368	NUDT11	nudix hydrolase 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18011]
ENSG00000197563	PIGN	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class N [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8967]
ENSG00000205978	NYNRIN	NYN domain and retroviral integrase containing [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20165]
ENSG00000213160	KLHL23	kelch like family member 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27506]
ENSG00000231160	KLF3-AS1	KLF3 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25796]
ENSG00000235109	ZSCAN31	zinc finger and SCAN domain containing 31 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14097]
ENSG00000239672	NME1	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7849]
ENSG00000253293	HOXA10	homeobox A10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5100]
ENSG00000275896	PRSS2	serine protease 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9483]
ENSG00000283154	IQCJ-SCHIP1	IQCJ-SCHIP1 readthrough [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:38842]

Supplementary_Table_1 - Total Teffs - 4/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000000971	CFH	complement factor H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4883]
ENSG00000005513	SOX8	SRY-box 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11203]
ENSG00000007264	MATK	megakaryocyte-associated tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6906]
ENSG00000008283	CYB561	cytochrome b561 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2571]
ENSG0000010610	CD4	CD4 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1678]
ENSG0000018189	RUFY3	RUN and FYVE domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30285]
ENSG00000026751	SLAMF7	SLAM family member 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21394]
ENSG00000035720	STAP1	signal transducing adaptor family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24133]
ENSG00000041353	RAB27B	RAB27B, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9767]
ENSG00000055732	MCOLN3	mucopolipin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13358]
ENSG00000064886	CHI3L2	chitinase 3 like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1933]
ENSG00000065485	PDIA5	protein disulfide isomerase family A member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24811]
ENSG00000070526	ST6GALNAC1	ST6 N-acetylgalactosamide alpha-2,6-sialyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23614]
ENSG00000085563	ABCB1	ATP binding cassette subfamily B member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:40]
ENSG00000100450	GZMH	granzyme H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4710]
ENSG00000100453	GZMB	granzyme B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4709]
ENSG00000101265	RASSF2	Ras association domain family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9883]
ENSG00000102245	CD40LG	CD40 ligand [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11935]
ENSG00000104093	DMXL2	Dmx like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2938]
ENSG00000105374	NKG7	natural killer cell granule protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7830]
ENSG00000106070	GRB10	growth factor receptor bound protein 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4564]
ENSG00000113448	PDE4D	phosphodiesterase 4D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8783]
ENSG00000113658	SMAD5	SMAD family member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6771]
ENSG00000114948	ADAM23	ADAM metalloproteinase domain 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:202]
ENSG00000115232	ITGA4	integrin subunit alpha 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6140]
ENSG00000115523	GNLY	granulysin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4414]
ENSG00000115738	ID2	inhibitor of DNA binding 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5361]
ENSG00000116574	RHOU	ras homolog family member U [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17794]
ENSG00000119147	C2orf40	chromosome 2 open reading frame 40 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24642]
ENSG00000121989	ACVR2A	activin A receptor type 2A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:173]
ENSG00000129422	MTUS1	microtubule associated scaffold protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29789]
ENSG00000133818	RRAS2	RAS related 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17271]
ENSG00000134107	BHLHE40	basic helix-loop-helix family member e40 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1046]
ENSG00000134198	TSPAN2	tetraspanin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20659]
ENSG00000134765	DSC1	desmocollin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3035]
ENSG00000135047	CTSL	cathepsin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2537]
ENSG00000135362	PRR5L	proline rich 5 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25878]
ENSG00000136636	KCTD3	potassium channel tetramerization domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21305]
ENSG00000136854	STXBP1	syntaxin binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11444]
ENSG00000136960	ENPP2	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3357]
ENSG00000137441	FGFBP2	fibroblast growth factor binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29451]
ENSG00000137501	SYTL2	synaptotagmin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15585]
ENSG00000137959	IFI44L	interferon induced protein 44 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17817]
ENSG00000138449	SLC40A1	solute carrier family 40 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10909]
ENSG00000139187	KLRG1	killer cell lectin like receptor G1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6380]
ENSG00000142546	NOSIP	nitric oxide synthase interacting protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17946]
ENSG00000143110	C1orf162	chromosome 1 open reading frame 162 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28344]
ENSG00000146285	SCML4	Scm polycomb group protein like 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21397]
ENSG00000146674	IGFBP3	insulin like growth factor binding protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5472]
ENSG00000147180	ZNF711	zinc finger protein 711 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13128]
ENSG00000150637	CD226	CD226 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16961]
ENSG00000151150	ANK3	ankyrin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:494]
ENSG00000151914	DST	dystonin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1090]
ENSG00000153250	RBMS1	RNA binding motif single stranded interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9907]
ENSG00000153898	MCOLN2	mucopolipin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13357]
ENSG00000156395	SORCS3	sortilin related VPS10 domain containing receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16699]
ENSG00000161381	PLXDC1	plexin domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20945]
ENSG00000163508	EOMES	eomesodermin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3372]

Supplementary_Table_1 - Total Teffs - 5/44

ENSG00000163606	CD200R1	CD200 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24235]
ENSG00000164136	IL15	interleukin 15 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5977]
ENSG00000164221	CCDC112	coiled-coil domain containing 112 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28599]
ENSG00000164398	ACSL6	acyl-CoA synthetase long chain family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16496]
ENSG00000164484	TMEM200A	transmembrane protein 200A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21075]
ENSG00000164512	ANKRD55	ankyrin repeat domain 55 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25681]
ENSG00000164930	FZD6	frizzled class receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4044]
ENSG00000165071	TMEM71	transmembrane protein 71 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26572]
ENSG00000165617	DACT1	dishevelled binding antagonist of beta catenin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17748]
ENSG00000167094	TTC16	tetratricopeptide repeat domain 16 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26536]
ENSG00000167851	CD300A	CD300a molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19319]
ENSG00000168229	PTGDR	prostaglandin D2 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9591]
ENSG00000168685	IL7R	interleukin 7 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6024]
ENSG00000169252	ADRB2	adrenoceptor beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:286]
ENSG00000169413	RNASE6	ribonuclease A family member k6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10048]
ENSG00000170486	KRT72	keratin 72 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28932]
ENSG00000171617	ENC1	ectodermal-neural cortex 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3345]
ENSG00000172292	CERS6	ceramide synthase 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23826]
ENSG00000172673	THEMIS	thymocyte selection associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21569]
ENSG00000173114	LRRN3	leucine rich repeat neuronal 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17200]
ENSG00000173198	CYSLTR1	cysteinyl leukotriene receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17451]
ENSG00000173482	PTPRM	protein tyrosine phosphatase, receptor type M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9675]
ENSG00000174125	TLR1	toll like receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11847]
ENSG00000174500	GCSAM	germinal center associated signaling and motility [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20253]
ENSG00000174837	ADGRE1	adhesion G protein-coupled receptor E1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3336]
ENSG00000174946	GPR171	G protein-coupled receptor 171 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30057]
ENSG00000182463	TSHZ2	teashirt zinc finger homeobox 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13010]
ENSG00000183690	EFHC2	EF-hand domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26233]
ENSG00000184014	DENND5A	DENN domain containing 5A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19344]
ENSG00000184613	NELL2	neural EGFL like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7751]
ENSG00000185697	MYBL1	MYB proto-oncogene like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7547]
ENSG00000188452	CERKL	ceramide kinase like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21699]
ENSG00000188820	CALHM6	calcium homeostasis modulator family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33391]
ENSG00000189060	H1F0	H1 histone family member 0 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4714]
ENSG00000189283	FHIT	fragile histidine triad [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3701]
ENSG00000196284	SUPT3H	SPT3 homolog, SAGA and STAGA complex component [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11466]
ENSG00000197275	RAD54B	RAD54 homolog B (S. cerevisiae) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17228]
ENSG00000198513	ATL1	atlastin GTPase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11231]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000211695	TRGV9	T cell receptor gamma variable 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12295]
ENSG00000211772	TRBC2	T cell receptor beta constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12157]
ENSG00000227051	C14orf132	chromosome 14 open reading frame 132 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20346]
ENSG00000227191	TRGC2	T cell receptor gamma constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12276]
ENSG00000240204	SMKR1	small lysine rich protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:43561]
ENSG00000243836	WDR86-AS1	WDR86 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:41186]
ENSG00000244414	CFHR1	complement factor H related 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4888]
ENSG00000245105	A2M-AS1	A2M antisense RNA 1 (head to head) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27057]
ENSG00000265817	FSBP	fibrinogen silencer binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:43653]
ENSG00000275302	CCL4	C-C motif chemokine ligand 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10630]
ENSG00000277586	NEFL	neurofilament light [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7739]
ENSG00000277734	TRAC	T cell receptor alpha constant [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12029]

Supplementary_Table_1 - nTeffs - 6/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000005513	SOX8	SRY-box 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11203]
ENSG00000007264	MATK	megakaryocyte-associated tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6906]
ENSG00000009694	TENM1	teneurin transmembrane protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8117]
ENSG00000010610	CD4	CD4 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1678]
ENSG00000034053	APBA2	amyloid beta precursor protein binding family A member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:579]
ENSG00000035720	STAP1	signal transducing adaptor family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24133]
ENSG00000047634	SCML1	Scm polycomb group protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10580]
ENSG00000064886	CHI3L2	chitinase 3 like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1933]
ENSG00000070081	NUCB2	nucleobindin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8044]
ENSG00000070087	PFN2	profilin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8882]
ENSG00000072110	ACTN1	actinin alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:163]
ENSG00000081059	TCF7	transcription factor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11639]
ENSG00000085563	ABCB1	ATP binding cassette subfamily B member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:40]
ENSG00000099139	PCSK5	proprotein convertase subtilisin/kexin type 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8747]
ENSG00000102245	CD40LG	CD40 ligand [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11935]
ENSG00000104093	DMXL2	Dmx like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2938]
ENSG00000106070	GRB10	growth factor receptor bound protein 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4564]
ENSG00000106484	MEST	mesoderm specific transcript [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7028]
ENSG00000111863	ADTRP	androgen dependent TFPI regulating protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21214]
ENSG00000113319	RASGRF2	Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9876]
ENSG00000114812	VIPR1	vasoactive intestinal peptide receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12694]
ENSG00000117643	MAN1C1	mannosidase alpha class 1C member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19080]
ENSG00000118200	CAMSAP2	calmodulin regulated spectrin associated protein family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29188]
ENSG00000119147	C2orf40	chromosome 2 open reading frame 40 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24642]
ENSG00000119514	GALNT12	polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19877]
ENSG00000120915	EPHX2	epoxide hydrolase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3402]
ENSG00000123612	ACVR1C	activin A receptor type 1C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18123]
ENSG00000124766	SOX4	SRY-box 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11200]
ENSG00000129422	MTUS1	microtubule associated scaffold protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29789]
ENSG00000133818	RRAS2	RAS related 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17271]
ENSG00000134602	STK26	serine/threonine kinase 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18174]
ENSG00000134709	HOOK1	hook microtubule tethering protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19884]
ENSG00000134765	DSC1	desmocollin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3035]
ENSG00000136014	USP44	ubiquitin specific peptidase 44 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20064]
ENSG00000136636	KCTD3	potassium channel tetramerization domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21305]
ENSG00000136960	ENPP2	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3357]
ENSG00000137501	SYTL2	synaptotagmin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15585]
ENSG00000138449	SLC40A1	solute carrier family 40 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10909]
ENSG00000140443	IGF1R	insulin like growth factor 1 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5465]
ENSG00000142192	APP	amyloid beta precursor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:620]
ENSG00000142546	NOSIP	nitric oxide synthase interacting protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17946]
ENSG00000143110	C1orf162	chromosome 1 open reading frame 162 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28344]
ENSG00000145287	PLAC8	placenta specific 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19254]
ENSG00000146285	SCML4	Scm polycomb group protein like 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21397]
ENSG00000147180	ZNF711	zinc finger protein 711 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13128]
ENSG00000151150	ANK3	ankyrin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:494]
ENSG00000151715	TMEM45B	transmembrane protein 45B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25194]
ENSG00000153250	RBMS1	RNA binding motif single stranded interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9907]
ENSG00000156395	SORCS3	sortilin related VPS10 domain containing receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16699]
ENSG00000161381	PLXDC1	plexin domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20945]
ENSG00000162496	DHR3	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000164221	CCDC112	coiled-coil domain containing 112 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28599]
ENSG00000164398	ACSL6	acyl-CoA synthetase long chain family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16496]
ENSG00000164512	ANKRD55	ankyrin repeat domain 55 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25681]
ENSG00000165071	TMEM71	transmembrane protein 71 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26572]
ENSG00000165617	DACT1	dishevelled binding antagonist of beta catenin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17748]
ENSG00000167094	TTC16	tetratricopeptide repeat domain 16 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26536]
ENSG00000168685	IL7R	interleukin 7 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6024]
ENSG00000170486	KRT72	keratin 72 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28932]
ENSG00000172005	MAL	mal, T cell differentiation protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6817]
ENSG00000172292	CERS6	ceramide synthase 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23826]
ENSG00000172673	THEMIS	thymocyte selection associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21569]

Supplementary_Table_1 - nTeffs - 7/44

ENSG00000173114	LRRN3	leucine rich repeat neuronal 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17200]
ENSG00000173482	PTPRM	protein tyrosine phosphatase, receptor type M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9675]
ENSG00000173890	GPR160	G protein-coupled receptor 160 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23693]
ENSG00000174125	TLR1	toll like receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11847]
ENSG00000174500	GCSAM	germinal center associated signaling and motility [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20253]
ENSG00000181690	PLAG1	PLAG1 zinc finger [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9045]
ENSG00000182463	TSHZ2	teashirt zinc finger homeobox 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13010]
ENSG00000183690	EFHC2	EF-hand domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26233]
ENSG00000184014	DENND5A	DENN domain containing 5A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19344]
ENSG00000184613	NELL2	neural EGFL like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7751]
ENSG00000186088	GSAP	gamma-secretase activating protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28042]
ENSG00000186310	NAP1L3	nucleosome assembly protein 1 like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7639]
ENSG00000188452	CERKL	ceramide kinase like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21699]
ENSG00000188820	CALHM6	calcium homeostasis modulator family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33391]
ENSG00000189060	H1F0	H1 histone family member 0 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4714]
ENSG00000189283	FHIT	fragile histidine triad [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3701]
ENSG00000196284	SUPT3H	SPT3 homolog, SAGA and STAGA complex component [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11466]
ENSG00000197275	RAD54B	RAD54 homolog B (S. cerevisiae) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17228]
ENSG00000198513	ATL1	atlastin GTPase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11231]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000204472	AIF1	allograft inflammatory factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:352]
ENSG00000211695	TRGV9	T cell receptor gamma variable 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12295]
ENSG00000211772	TRBC2	T cell receptor beta constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12157]
ENSG00000227051	C14orf132	chromosome 14 open reading frame 132 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20346]
ENSG00000227191	TRGC2	T cell receptor gamma constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12276]
ENSG00000244414	CFHR1	complement factor H related 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4888]
ENSG00000261371	PECAM1	platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]
ENSG00000265817	FSBP	fibrinogen silencer binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:43653]
ENSG00000277734	TRAC	T cell receptor alpha constant [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12029]

Supplementary_Table_1 - amTeffs - 8/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG0000000971	CFH	complement factor H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4883]
ENSG00000005513	SOX8	SRY-box 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11203]
ENSG00000008283	CYB561	cytochrome b561 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2571]
ENSG00000010610	CD4	CD4 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1678]
ENSG00000018189	RUFY3	RUN and FYVE domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30285]
ENSG00000026103	FAS	Fas cell surface death receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11920]
ENSG00000026751	SLAMF7	SLAM family member 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21394]
ENSG000000041353	RAB27B	RAB27B, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9767]
ENSG00000052126	PLEKHA5	pleckstrin homology domain containing A5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30036]
ENSG00000055732	MCOLN3	mucoilin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13358]
ENSG00000057657	PRDM1	PR/SET domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9346]
ENSG00000065485	PDI5	protein disulfide isomerase family A member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24811]
ENSG00000066294	CD84	CD84 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1704]
ENSG00000070526	ST6GALNAC1	ST6 N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23614]
ENSG00000073861	TBX21	T-box 21 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11599]
ENSG00000081059	TCF7	transcription factor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11639]
ENSG00000085563	ABCB1	ATP binding cassette subfamily B member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:40]
ENSG00000100385	IL2RB	interleukin 2 receptor subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6009]
ENSG00000100450	GZMH	granzyme H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4710]
ENSG00000100453	GZMB	granzyme B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4709]
ENSG00000101265	RASSF2	Ras association domain family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9883]
ENSG00000102245	CD40LG	CD40 ligand [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11935]
ENSG00000105374	NGK7	natural killer cell granule protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7830]
ENSG00000106070	GRB10	growth factor receptor bound protein 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4564]
ENSG00000108924	HLF	HLF, PAR bZIP transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4977]
ENSG00000109189	USP46	ubiquitin specific peptidase 46 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20075]
ENSG00000111537	IFNG	interferon gamma [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5438]
ENSG00000111728	ST8SIA1	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminidase alpha-2,8-sialyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10869]
ENSG00000111796	KLRB1	killer cell lectin like receptor B1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6373]
ENSG00000112419	PHACTR2	phosphatase and actin regulator 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20956]
ENSG00000112486	CCR6	C-C motif chemokine receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1607]
ENSG00000113088	GZMK	granzyme K [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4711]
ENSG00000113319	RASGRF2	Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9876]
ENSG00000113448	PDE4D	phosphodiesterase 4D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8783]
ENSG00000113658	SMAD5	SMAD family member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6771]
ENSG00000114541	FRMD4B	FERM domain containing 4B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24886]
ENSG00000114948	ADAM23	ADAM metallopeptidase domain 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:202]
ENSG00000115232	ITGA4	integrin subunit alpha 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6140]
ENSG00000115523	GNLY	granulysin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4414]
ENSG00000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG00000115607	IL18RAP	interleukin 18 receptor accessory protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5989]
ENSG00000115738	ID2	inhibitor of DNA binding 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5361]
ENSG00000115956	PLEK	pleckstrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9070]
ENSG00000116574	RHOU	ras homolog family member U [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17794]
ENSG00000116815	CD58	CD58 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1688]
ENSG00000119147	C2orf40	chromosome 2 open reading frame 40 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24642]
ENSG00000120875	DUSP4	dual specificity phosphatase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3070]
ENSG00000121858	TNFSF10	TNF superfamily member 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11925]
ENSG00000121989	ACVR2A	activin A receptor type 2A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:173]
ENSG00000123612	ACVR1C	activin A receptor type 1C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18123]
ENSG00000124762	CDKN1A	cyclin dependent kinase inhibitor 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1784]
ENSG00000124788	ATXN1	ataxin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10548]
ENSG00000128656	CHN1	chimerin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1943]
ENSG00000131981	LGALS3	galectin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6563]
ENSG00000132718	SYT11	synaptotagmin 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19239]
ENSG00000133818	RRAS2	RAS related 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17271]
ENSG00000134107	BHLHE40	basic helix-loop-helix family member e40 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1046]
ENSG00000134198	TSPAN2	tetraspanin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20659]
ENSG00000134602	STK26	serine/threonine kinase 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18174]
ENSG00000135046	ANXA1	annexin A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:533]

Supplementary_Table_1 - amTeffs - 9/44

ENSG00000135047	CTSL	cathepsin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2537]
ENSG00000135074	ADAM19	ADAM metalloproteinase domain 19 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:197]
ENSG00000135114	OASL	2'-5'-oligoadenylate synthetase like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8090]
ENSG00000135362	PRR5L	proline rich 5 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25878]
ENSG00000135842	FAM129A	family with sequence similarity 129 member A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16784]
ENSG00000136854	STXBP1	syntaxin binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11444]
ENSG00000137441	FGFBP2	fibroblast growth factor binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29451]
ENSG00000137501	SYTL2	synaptotagmin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15585]
ENSG00000137959	IFI44L	interferon induced protein 44 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17817]
ENSG00000138166	DUSP5	dual specificity phosphatase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3071]
ENSG00000138449	SLC40A1	solute carrier family 40 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10909]
ENSG00000139187	KLRG1	killer cell lectin like receptor G1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6380]
ENSG00000139289	PLRDA1	pleckstrin homology like domain family A member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8933]
ENSG00000141682	PMALP1	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9108]
ENSG00000142192	APP	amyloid beta precursor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:620]
ENSG00000142546	NOSIP	nitric oxide synthase interacting protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17946]
ENSG00000143110	C1orf162	chromosome 1 open reading frame 162 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28344]
ENSG00000143153	ATP1B1	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:804]
ENSG00000145649	GZMA	granzyme A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4708]
ENSG00000146285	SCML4	Scm polycomb group protein like 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21397]
ENSG00000146674	IGFBP3	insulin like growth factor binding protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5472]
ENSG00000148175	STOM	stomatin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3383]
ENSG00000150093	ITGB1	integrin subunit beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6153]
ENSG00000150637	CD226	CD226 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16961]
ENSG00000151150	ANK3	ankyrin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:494]
ENSG00000151715	TMEM45B	transmembrane protein 45B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25194]
ENSG00000151914	DST	dystonin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1090]
ENSG00000153250	RBMS1	RNA binding motif single stranded interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9907]
ENSG00000153898	MCOLN2	mucopolip 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13357]
ENSG00000158321	AUTS2	AUTS2, activator of transcription and developmental regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14262]
ENSG00000160683	CXCR5	C-X-C motif chemokine receptor 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1060]
ENSG00000163508	EOMES	eomesodemin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3372]
ENSG00000163568	AIM2	absent in melanoma 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:357]
ENSG00000163606	CD200R1	CD200 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24235]
ENSG00000164136	IL15	interleukin 15 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5977]
ENSG00000164221	CCDC112	coiled-coil domain containing 112 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28599]
ENSG00000164398	ACSL6	acyl-CoA synthetase long chain family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16496]
ENSG00000164484	TMEM200A	transmembrane protein 200A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21075]
ENSG00000164930	FZD6	frizzled class receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4044]
ENSG00000165071	TMEM71	transmembrane protein 71 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26572]
ENSG00000166483	WEE1	WEE1 G2 checkpoint kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12761]
ENSG00000167094	TTC16	tetratricopeptide repeat domain 16 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26536]
ENSG00000167851	CD300A	CD300a molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19319]
ENSG00000168229	PTGDR	prostaglandin D2 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9591]
ENSG00000169252	ADRB2	adrenoceptor beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:286]
ENSG00000169413	RNASE6	ribonuclease A family member k6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10048]
ENSG00000170017	ALCAM	activated leukocyte cell adhesion molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:400]
ENSG00000171617	ENC1	ectodermal-neural cortex 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3345]
ENSG00000172673	THEMIS	thymocyte selection associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21569]
ENSG00000173198	CYSLTR1	cysteinyl leukotriene receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17451]
ENSG00000173482	PTPRM	protein tyrosine phosphatase, receptor type M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9675]
ENSG00000173890	GPR160	G protein-coupled receptor 160 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23693]
ENSG00000174500	GCSAM	germinal center associated signaling and motility [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20253]
ENSG00000174837	ADGRE1	adhesion G protein-coupled receptor E1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3336]
ENSG00000174946	GPR171	G protein-coupled receptor 171 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30057]
ENSG00000178573	MAF	MAF bZIP transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6776]
ENSG00000182718	ANXA2	annexin A2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:537]
ENSG00000184014	DENND5A	DENN domain containing 5A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19344]
ENSG00000184613	NELL2	neural EGFL like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7751]
ENSG00000185697	MYBL1	MYB proto-oncogene like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7547]
ENSG00000186594	MIR22HG	MIR22 host gene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28219]

Supplementary_Table_1 - amTeffs - 10/44

ENSG00000186810	CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4540]
ENSG00000188452	CERKL	ceramide kinase like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21699]
ENSG00000188820	CALHM6	calcium homeostasis modulator family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33391]
ENSG00000196126	HLA-DRB1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4948]
ENSG00000196154	S100A4	S100 calcium binding protein A4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10494]
ENSG00000196839	ADA	adenosine deaminase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:186]
ENSG00000197275	RAD54B	RAD54 homolog B (S. cerevisiae) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17228]
ENSG00000198513	ATL1	atlastin GTPase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11231]
ENSG00000198846	TOX	thymocyte selection associated high mobility group box [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18988]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000211695	TRGV9	T cell receptor gamma variable 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12295]
ENSG00000211772	TRBC2	T cell receptor beta constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12157]
ENSG00000227191	TRGC2	T cell receptor gamma constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12276]
ENSG00000240204	SMKR1	small lysine rich protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:43561]
ENSG00000243836	WDR86-AS1	WDR86 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:41186]
ENSG00000244414	CFHR1	complement factor H related 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4888]
ENSG00000245105	A2M-AS1	A2M antisense RNA 1 (head to head) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27057]
ENSG00000265817	FSBP	fibrinogen silencer binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:43653]
ENSG00000271503	CCL5	C-C motif chemokine ligand 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10632]
ENSG00000273749	CYFIP1	cytoplasmic FMR1 interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13759]
ENSG00000275302	CCL4	C-C motif chemokine ligand 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10630]
ENSG00000277586	NEFL	neurofilament light [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7739]
ENSG00000277734	TRAC	T cell receptor alpha constant [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12029]

Supplementary_Table_1 - Total Tregs - 11/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000003147	ICA1	islet cell autoantigen 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5343]
ENSG00000010319	SEMA3G	semaphorin 3G [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30400]
ENSG00000010610	CD4	CD4 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1678]
ENSG00000028137	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11917]
ENSG00000030419	IKZF2	IKAROS family zinc finger 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13177]
ENSG00000048052	HDAC9	histone deacetylase 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14065]
ENSG00000049247	UTS2	urotensin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12636]
ENSG00000049249	TNFRSF9	TNF receptor superfamily member 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11924]
ENSG00000049768	FOXP3	forkhead box P3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6106]
ENSG00000056736	IL17RB	interleukin 17 receptor B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18015]
ENSG00000066675	PRKCQ	protein kinase C theta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9410]
ENSG00000071282	LMCD1	LIM and cysteine rich domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6633]
ENSG00000074657	ZNF532	zinc finger protein 532 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30940]
ENSG00000081913	PHLPP1	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20610]
ENSG00000085871	MGST2	microsomal glutathione S-transferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7063]
ENSG00000089127	OAS1	2'-5'-oligoadenylate synthetase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8086]
ENSG00000100368	CSF2RB	colony stimulating factor 2 receptor beta common subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2436]
ENSG00000102055	PPP1R2C	PPP1R2C family member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16324]
ENSG00000103056	SMPD3	sphingomyelin phosphodiesterase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14240]
ENSG00000104626	ER11	exoribonuclease 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23994]
ENSG00000104783	KCNK4	potassium calcium-activated channel subfamily N member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6293]
ENSG00000105352	CEACAM4	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1816]
ENSG00000106415	GLCC11	glucocorticoid induced 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18713]
ENSG00000107242	PIP5K1B	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 1 beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8995]
ENSG00000109684	LNK	cytokine dependent hematopoietic cell linker [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17438]
ENSG00000110660	SLC35F2	solute carrier family 35 member F2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23615]
ENSG00000110777	POU2AF1	POU class 2 associating factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9211]
ENSG00000111424	VDR	vitamin D receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12679]
ENSG00000112312	GMNN	geminin, DNA replication inhibitor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17493]
ENSG00000112394	SLC16A10	solute carrier family 16 member 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17027]
ENSG00000115590	IL1R2	interleukin 1 receptor type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5994]
ENSG00000115594	IL1R1	interleukin 1 receptor type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5993]
ENSG00000117318	ID3	inhibitor of DNA binding 3, HLH protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5362]
ENSG00000118520	ARG1	arginase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:663]
ENSG00000119326	CTNNA1	catenin alpha like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2512]
ENSG00000119917	IFIT3	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5411]
ENSG00000121594	CD80	CD80 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1700]
ENSG00000121742	GJB6	gap junction protein beta 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4288]
ENSG00000122952	ZWINT	ZW10 interacting kinetochore protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13195]
ENSG00000123411	IKZF4	IKAROS family zinc finger 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13179]
ENSG00000124196	GTSE1L	gametocyte specific factor 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16198]
ENSG00000124721	DNAH8	dynein axonemal heavy chain 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2952]
ENSG00000125430	H3ST3B1	heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 3B1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5198]
ENSG00000126787	DLGAP5	DLG associated protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16864]
ENSG00000128833	MYO5C	myosin VC [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7604]
ENSG00000133789	SWAP70	switching B cell complex subunit SWAP70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17070]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]
ENSG00000134460	IL2RA	interleukin 2 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6008]
ENSG00000134594	RAB33A	RAB33A, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9773]
ENSG00000136111	TBC1D4	TBC1 domain family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19165]
ENSG00000136738	STAM	signal transducing adaptor molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11357]
ENSG00000137265	IRF4	interferon regulatory factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6119]
ENSG00000137507	LRRC32	leucine rich repeat containing 32 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4161]
ENSG00000137731	FXRD2	FXRD domain containing ion transport regulator 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4026]
ENSG00000138185	ENTPD1	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3363]
ENSG00000138376	BARD1	BRCA1 associated RING domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:952]
ENSG00000138604	GLCE	glucuronic acid epimerase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17855]
ENSG00000138764	CCNG2	cyclin G2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1593]
ENSG00000139531	SUOX	sulfite oxidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11460]
ENSG00000140199	SLC12A6	solute carrier family 12 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10914]
ENSG00000140848	CPNE2	copine 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2315]
ENSG00000141469	SLC14A1	solute carrier family 14 member 1 (Kidd blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10918]
ENSG00000143179	UCK2	uridine-cytidine kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12562]
ENSG00000143341	HMCN1	hemicentin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19194]
ENSG00000143367	TUFT1	tuftelin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12422]

Supplementary_Table_1 - Total Tregs - 12/44

ENSG00000143507	DUSP10	dual specificity phosphatase 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3065]
ENSG00000144642	RBMS3	RNA binding motif single stranded interacting protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13427]
ENSG00000145391	SETD7	SET domain containing lysine methyltransferase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30412]
ENSG00000147044	CASK	calcium/calmodulin dependent serine protein kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1497]
ENSG00000148848	ADAM12	ADAM metalloproteinase domain 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:190]
ENSG00000149177	PTPRJ	protein tyrosine phosphatase, receptor type J [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9673]
ENSG00000153094	BCL2L11	BCL2 like 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:994]
ENSG00000154451	GBP5	guanylate binding protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19895]
ENSG00000155657	TTN	titin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12403]
ENSG00000156011	PSD3	pleckstrin and Sec7 domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19093]
ENSG00000156299	TIAM1	T cell lymphoma invasion and metastasis 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11805]
ENSG00000158869	FCER1G	Fc fragment of IgE receptor Ig [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3611]
ENSG00000160856	FCRL3	Fc receptor like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18506]
ENSG00000162645	GBP2	guanylate binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4183]
ENSG00000163599	CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2505]
ENSG00000164120	HPGD	15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5154]
ENSG00000165409	TSHR	thyroid stimulating hormone receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12373]
ENSG00000165996	HACD1	3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9639]
ENSG00000167618	LAIR2	leukocyte associated immunoglobulin like receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6478]
ENSG00000170819	BFSP2	beaded filament structural protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1041]
ENSG00000171604	CXXC5	CXXC finger protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26943]
ENSG00000171777	RASGRP4	RAS guanyl releasing protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18958]
ENSG00000172215	CXCR6	C-X-C motif chemokine receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16647]
ENSG00000173334	TRIB1	tribbles pseudokinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16891]
ENSG00000174175	SELP	selectin P [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10721]
ENSG00000179344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000182010	RTKN2	rotectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19364]
ENSG00000182199	SHMT2	serine hydroxymethyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10852]
ENSG00000183150	GPR19	G protein-coupled receptor 19 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4473]
ENSG00000183395	PMCH	pro-melanin concentrating hormone [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9109]
ENSG00000184451	CCR10	C-C motif chemokine receptor 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4474]
ENSG00000185432	METTL7A	methyltransferase like 7A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24550]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]
ENSG00000196914	ARHGEF12	Rho guanine nucleotide exchange factor 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14193]
ENSG00000198673	FAM19A2	family with sequence similarity 19 member A2, C-C motif chemokine like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21589]
ENSG00000198734	F5	coagulation factor V [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3542]
ENSG00000198814	GK	glycerol kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4289]
ENSG00000198825	INPP5F	inositol polyphosphate-5-phosphatase F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17054]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000198964	SGMS1	sphingomyelin synthase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29799]
ENSG00000203780	FANK1	fibronectin type III and ankyrin repeat domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23527]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204381	LAYN	layilin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29471]
ENSG00000241978	AKAP2	A-kinase anchoring protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:372]
ENSG00000260314	MRC1	mannose receptor C-type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7228]
ENSG00000265185	SNORD3B-1	small nucleolar RNA, C/D box 3B-1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10168]

Supplementary_Table_1 - nTregs - 13/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000003147	ICA1	islet cell autoantigen 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5343]
ENSG00000010610	CD4	CD4 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1678]
ENSG00000010818	HIVEP2	human immunodeficiency virus type 1 enhancer binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4921]
ENSG00000030419	IKZF2	IKAROS family zinc finger 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13177]
ENSG00000034053	APBA2	amyloid beta precursor protein binding family A member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:579]
ENSG00000047634	SCML1	Scm polycomb group protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10580]
ENSG00000049768	FOXP3	forkhead box P3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6106]
ENSG00000065357	DGKA	diacylglycerol kinase alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2849]
ENSG00000065675	PRKCQ	protein kinase C theta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9410]
ENSG00000070081	NUCB2	nucleobindin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8044]
ENSG00000074657	ZNF532	zinc finger protein 532 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30940]
ENSG00000081059	TCF7	transcription factor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11639]
ENSG00000081913	PHLPP1	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20610]
ENSG00000090104	RGS1	regulator of G protein signaling 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9991]
ENSG00000099139	PCKS5	proprotein convertase subtilisin/kexin type 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8747]
ENSG00000100162	CENPM	centromere protein M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18352]
ENSG00000100385	IL2RB	interleukin 2 receptor subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6009]
ENSG00000103056	SMPD3	sphingomyelin phosphodiesterase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14240]
ENSG00000105352	CEACAM4	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1816]
ENSG00000110324	IL10RA	interleukin 10 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5964]
ENSG00000112394	SLC16A10	solute carrier family 16 member 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17027]
ENSG00000115392	FANCL	Fanconi anemia complementation group L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20748]
ENSG00000115896	PLCL1	phospholipase C like 1 (inactive) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9063]
ENSG00000116299	KIAA1324	KIAA1324 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29618]
ENSG00000116717	GADD45A	growth arrest and DNA damage inducible alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4095]
ENSG00000117318	ID3	inhibitor of DNA binding 3, HLH protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5362]
ENSG00000117643	MAN1C1	mannosidase alpha class 1C member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19080]
ENSG00000118520	ARG1	arginase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:663]
ENSG00000119917	IFIT3	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5411]
ENSG00000120915	EPHX2	epoxide hydrolase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3402]
ENSG00000123411	IKZF4	IKAROS family zinc finger 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13179]
ENSG00000128833	MYO5C	myosin VC [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7604]
ENSG00000133789	SWAP70	switching B cell complex subunit SWAP70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17070]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]
ENSG00000134352	IL6ST	interleukin 6 signal transducer [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6021]
ENSG00000134460	IL2RA	interleukin 2 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6008]
ENSG00000134594	RAB33A	RAB33A, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9773]
ENSG00000134602	STK26	serine/threonine kinase 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18174]
ENSG00000136111	TBC1D4	TBC1 domain family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19165]
ENSG00000136738	STAM	signal transducing adaptor molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11357]
ENSG00000137265	IRF4	interferon regulatory factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6119]
ENSG00000137507	LRRC32	leucine rich repeat containing 32 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4161]
ENSG00000137731	FXRD	FXRD domain containing ion transport regulator 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4026]
ENSG00000139531	SUOX	sulfite oxidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11460]
ENSG00000140199	SLC12A6	solute carrier family 12 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10914]
ENSG00000141469	SLC14A1	solute carrier family 14 member 1 (Kidd blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10918]
ENSG00000143367	TUFT1	tuftelin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12422]
ENSG00000143507	DUSP10	dual specificity phosphatase 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3065]
ENSG00000144642	RBMS3	RNA binding motif single stranded interacting protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13427]
ENSG00000145287	PLAC8	placenta specific 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19254]
ENSG00000147044	CASK	calcium/calmodulin dependent serine protein kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1497]
ENSG00000154027	AK5	adenylate kinase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:365]
ENSG00000156299	TIAM1	T cell lymphoma invasion and metastasis 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11805]
ENSG00000157978	LDLRAP1	low density lipoprotein receptor adaptor protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18640]
ENSG00000158869	FCER1G	Fc fragment of IgE receptor Ig [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3611]
ENSG00000160185	UBASH3A	ubiquitin associated and SH3 domain containing A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12462]
ENSG00000162496	DHRS3	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000162645	GBP2	guanylate binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4183]
ENSG00000163564	PYHIN1	pyrin and HIN domain family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28894]
ENSG00000163599	CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2505]
ENSG00000168685	IL7R	interleukin 7 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6024]

Supplementary_Table_1 - nTregs - 14/44

ENSG00000172005	MAL	mal, T cell differentiation protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6817]
ENSG00000173559	NABP1	nucleic acid binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26232]
ENSG00000174175	SELP	selectin P [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10721]
ENSG00000182199	SHMT2	serine hydroxymethyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10852]
ENSG00000182230	FAM153B	family with sequence similarity 153 member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27323]
ENSG00000182568	SATB1	SATB homeobox 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10541]
ENSG00000184014	DENND5A	DENN domain containing 5A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19344]
ENSG00000185432	METTL7A	methyltransferase like 7A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24550]
ENSG00000186088	GSAP	gamma-secretase activating protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28042]
ENSG00000186310	NAP1L3	nucleosome assembly protein 1 like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7639]
ENSG00000187554	TLR5	toll like receptor 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11851]
ENSG00000188404	SELL	selectin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10720]
ENSG00000197093	GAL3ST4	galactose-3-O-sulfotransferase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24145]
ENSG00000197329	PELI1	pellino E3 ubiquitin protein ligase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8827]
ENSG00000198825	INPP5F	inositol polyphosphate-5-phosphatase F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17054]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000204681	GABBR1	gamma-aminobutyric acid type B receptor subunit 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4070]
ENSG00000241978	AKAP2	A-kinase anchoring protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:372]
ENSG00000260314	MRC1	mannose receptor C-type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7228]

Supplementary_Table_1 - amTregs - 15/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000003147	ICA1	islet cell autoantigen 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5343]
ENSG00000010319	SEMA3G	semaphorin 3G [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30400]
ENSG00000010610	CD4	CD4 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1678]
ENSG00000019582	CD74	CD74 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1697]
ENSG00000028137	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11917]
ENSG00000030419	IKZF2	IKAROS family zinc finger 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13177]
ENSG00000048052	HDAC9	histone deacetylase 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14065]
ENSG00000049247	UTS2	urotensin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12636]
ENSG00000049249	TNFRSF9	TNF receptor superfamily member 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11924]
ENSG00000049768	FOXP3	forkhead box P3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6106]
ENSG00000051108	HERPUD1	homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13744]
ENSG00000056736	IL17RB	interleukin 17 receptor B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18015]
ENSG00000057657	PRDM1	PR/SET domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9346]
ENSG00000065675	PRKQC	protein kinase C theta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9410]
ENSG00000066279	ASPM	abnormal spindle microtubule assembly [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19048]
ENSG00000071282	LMCD1	LIM and cysteine rich domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6633]
ENSG00000074657	ZNF532	zinc finger protein 532 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30940]
ENSG00000080986	NDC80	NDC80, kinetochore complex component [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16909]
ENSG00000081913	PHLPP1	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20610]
ENSG00000081985	IL12RB2	interleukin 12 receptor subunit beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5972]
ENSG00000085871	MGST2	microsomal glutathione S-transferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7063]
ENSG00000089127	OAS1	2'-5'-oligoadenylate synthetase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8086]
ENSG00000090104	RGS1	regulator of G protein signaling 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9991]
ENSG00000100162	CENPM	centromere protein M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18352]
ENSG00000100365	NCF4	neutrophil cytosolic factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7662]
ENSG00000100368	CSF2RB	colony stimulating factor 2 receptor beta common subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2436]
ENSG00000100385	IL2RB	interleukin 2 receptor subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6009]
ENSG00000100526	CDKN3	cyclin dependent kinase inhibitor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1791]
ENSG00000101773	RBBP8	RB binding protein 8, endonuclease [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9891]
ENSG00000102055	PPP1R2C	PPP1R2C family member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16324]
ENSG00000103056	SMPD3	sphingomyelin phosphodiesterase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14240]
ENSG00000104427	ZC2HC1A	zinc finger C2HC-type containing 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24277]
ENSG00000104432	IL7	interleukin 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6023]
ENSG00000104626	ERI1	exoribonuclease 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23994]
ENSG00000104783	KCNN4	potassium calcium-activated channel subfamily N member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6293]
ENSG00000105352	CEACAM4	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1816]
ENSG00000106415	GLCC1	glucocorticoid induced 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18713]
ENSG00000107242	PIP5K1B	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 1 beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8995]
ENSG00000109684	CLNK	cytokine dependent hematopoietic cell linker [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17438]
ENSG00000109805	NCAPG	non-SMC condensin I complex subunit G [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24304]
ENSG00000109854	HTATIP2	HIV-1 Tat interactive protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16637]
ENSG00000110324	IL10RA	interleukin 10 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5964]
ENSG00000110660	SLC35F2	solute carrier family 35 member F2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23615]
ENSG00000110777	POU2AF1	POU class 2 associating factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9211]
ENSG00000111266	DUSP16	dual specificity phosphatase 16 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17909]
ENSG00000111424	VDR	vitamin D receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12679]
ENSG00000111728	ST8SIA1	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10869]
ENSG00000112312	GMNN	geminin, DNA replication inhibitor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17493]
ENSG00000112394	SLC16A10	solute carrier family 16 member 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17027]
ENSG00000115392	FANCL	Fanconi anemia complementation group L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20748]
ENSG00000115590	IL1R2	interleukin 1 receptor type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5994]
ENSG00000115594	IL1R1	interleukin 1 receptor type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5993]
ENSG00000115896	PLCL1	phospholipase C like 1 (inactive) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9063]
ENSG00000118200	CAMSAP2	calmodulin regulated spectrin associated protein family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29188]
ENSG00000119326	CTNNA1	catenin alpha like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2512]
ENSG00000120875	DUSP4	dual specificity phosphatase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3070]
ENSG00000121594	CD80	CD80 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1700]
ENSG00000121742	GJB6	gap junction protein beta 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4288]
ENSG00000122952	ZWINT	ZW10 interacting kinetochore protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13195]
ENSG00000123411	IKZF4	IKAROS family zinc finger 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13179]
ENSG00000123975	CKS2	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2000]
ENSG00000124126	PREX1	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate dependent Rac exchange factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:32594]
ENSG00000124145	SDC4	syndecan 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10661]
ENSG00000124191	TOX2	TOX high mobility group box family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16095]
ENSG00000124196	GTSF1L	gametocyte specific factor 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16198]
ENSG00000124721	DNAH8	dynein axonemal heavy chain 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2952]

Supplementary_Table_1 - amTregs - 16/44

ENSG00000124766	SOX4	SRY-box 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11200]
ENSG00000125430	HS3ST3B1	heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 3B1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5198]
ENSG00000126787	DLGAP5	DLG associated protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16864]
ENSG00000127951	FGL2	fibrinogen like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3696]
ENSG00000128656	CHN1	chimerin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1943]
ENSG00000131981	LGALS3	galectin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6563]
ENSG00000132718	SYT11	synaptotagmin 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19239]
ENSG00000133789	SWAP70	switching B cell complex subunit SWAP70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17070]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]
ENSG00000134460	IL2RA	interleukin 2 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6008]
ENSG00000134594	RAB33A	RAB33A, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9773]
ENSG00000135074	ADAM19	ADAM metalloproteinase domain 19 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:197]
ENSG00000136111	TBC1D4	TBC1 domain family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19165]
ENSG00000136738	STAM	signal transducing adaptor molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11357]
ENSG00000137070	IL11RA	interleukin 11 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5967]
ENSG00000137265	IRF4	interferon regulatory factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6119]
ENSG00000137507	LRRC32	leucine rich repeat containing 32 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4161]
ENSG00000137804	NUSAP1	nucleolar and spindle associated protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18538]
ENSG00000138180	CEP55	centrosomal protein 55 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11611]
ENSG00000138185	ENTPD1	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3363]
ENSG00000138376	BARD1	BRCA1 associated RING domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:952]
ENSG00000138604	GLCE	glucuronic acid epimerase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17855]
ENSG00000138764	CCNG2	cyclin G2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1593]
ENSG00000138778	CENPE	centromere protein E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1856]
ENSG00000139318	DUSP6	dual specificity phosphatase 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3072]
ENSG00000139531	SUOX	sulfite oxidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11460]
ENSG00000140199	SLC12A6	solute carrier family 12 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10914]
ENSG00000140848	CPNE2	copine 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2315]
ENSG00000141682	PMAIP1	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9108]
ENSG00000142347	MYO1F	myosin 1F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7600]
ENSG00000143153	ATP1B1	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:804]
ENSG00000143179	UCK2	uridine-cytidine kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12562]
ENSG00000143341	HMCN1	hemicentin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19194]
ENSG00000143367	TUFT1	tuftelin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12422]
ENSG00000143507	DUSP10	dual specificity phosphatase 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3065]
ENSG00000145391	SETD7	SET domain containing lysine methyltransferase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30412]
ENSG00000147044	CASK	calcium/calmodulin dependent serine protein kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1497]
ENSG00000147119	CHST7	carbohydrate sulfotransferase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13817]
ENSG00000148848	ADAM12	ADAM metalloproteinase domain 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:190]
ENSG00000149177	PTPRJ	protein tyrosine phosphatase, receptor type J [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9673]
ENSG00000150093	ITGB1	integrin subunit beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6153]
ENSG00000153094	BCL2L11	BCL2 like 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:994]
ENSG00000154451	GBP5	guanylate binding protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19895]
ENSG00000155657	TTN	titin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12403]
ENSG00000156011	PSD3	pleckstrin and Sec7 domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19093]
ENSG00000156299	TIAM1	T cell lymphoma invasion and metastasis 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11805]
ENSG00000160856	FCRL3	Fc receptor like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18506]
ENSG00000162645	GBP2	guanylate binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4183]
ENSG00000163564	PYHIN1	pyrin and HIN domain family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28894]
ENSG00000163599	CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2505]
ENSG00000163600	ICOS	inducible T cell costimulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5351]
ENSG00000164120	HPGD	15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5154]
ENSG00000164611	PTTG1	pituitary tumor-transforming 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9690]
ENSG00000165304	MELK	maternal embryonic leucine zipper kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16870]
ENSG00000165409	TSHR	thyroid stimulating hormone receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12373]
ENSG00000165996	HACD1	3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9639]
ENSG00000166483	WEE1	WEE1 G2 checkpoint kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12761]
ENSG00000166803	PCLAF	PCNA clamp associated factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28961]
ENSG00000167257	RNF214	ring finger protein 214 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25335]
ENSG00000167618	LAIR2	leukocyte associated immunoglobulin like receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6478]
ENSG00000170819	BFSP2	beaded filament structural protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1041]
ENSG00000171310	CHST11	carbohydrate sulfotransferase 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17422]
ENSG00000171604	CXXC5	CXXC finger protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26943]
ENSG00000171735	CAMTA1	calmodulin binding transcription activator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18806]
ENSG00000171777	RASGRP4	RAS guanyl releasing protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18958]
ENSG00000171848	RRM2	ribonucleotide reductase regulatory subunit M2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10452]
ENSG00000172215	CXCR6	C-X-C motif chemokine receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16647]

Supplementary_Table_1 - amTregs - 17/44

ENSG00000173334	TRIB1	tribbles pseudokinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16891]
ENSG00000173559	NABP1	nucleic acid binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26232]
ENSG00000173585	CCR9	C-C motif chemokine receptor 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1610]
ENSG00000173757	STAT5B	signal transducer and activator of transcription 5B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11367]
ENSG00000176890	TYMS	thymidylate synthetase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12441]
ENSG00000179344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000179934	CCR8	C-C motif chemokine receptor 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1609]
ENSG00000181847	TIGIT	T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26838]
ENSG00000182010	RTKN2	rhotekin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19364]
ENSG00000182199	SHMT2	serine hydroxymethyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10852]
ENSG00000183150	GPR19	G protein-coupled receptor 19 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4473]
ENSG00000183395	PMCH	pro-melanin concentrating hormone [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9109]
ENSG00000183508	FAM46C	family with sequence similarity 46 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24712]
ENSG00000183813	CCR4	C-C motif chemokine receptor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1605]
ENSG00000184451	CCR10	C-C motif chemokine receptor 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4474]
ENSG00000184731	FAM110C	family with sequence similarity 110 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33340]
ENSG00000185432	METTL7A	methyltransferase like 7A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24550]
ENSG00000186891	TNFRSF18	TNF receptor superfamily member 18 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11914]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]
ENSG00000196914	ARHGEF12	Rho guanine nucleotide exchange factor 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14193]
ENSG00000197329	PELL1	pellino E3 ubiquitin protein ligase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8827]
ENSG00000198673	FAM19A2	family with sequence similarity 19 member A2, C-C motif chemokine like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21589]
ENSG00000198734	F5	coagulation factor V [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3542]
ENSG00000198814	GK	glycerol kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4289]
ENSG00000198825	INPP5F	inositol polyphosphate-5-phosphatase F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17054]
ENSG00000198846	TOX	thymocyte selection associated high mobility group box [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18988]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000198901	PRC1	protein regulator of cytokinesis 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9341]
ENSG00000198964	SGMS1	sphingomyelin synthase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29799]
ENSG00000203780	FANK1	fibronectin type III and ankyrin repeat domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23527]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204381	LAYN	layilin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29471]
ENSG00000234883	MIR155HG	MIR155 host gene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:35460]
ENSG00000241978	AKAP2	A-kinase anchoring protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:372]
ENSG00000260314	MRC1	mannose receptor C-type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7228]
ENSG00000265185	SNORD3B-1	small nucleolar RNA, C/D box 3B-1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10168]

Supplementary_Table_1 - CTL - 18/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000008517	IL32	interleukin 32 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16830]
ENSG00000013725	CD6	CD6 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1691]
ENSG00000054654	SYNE2	spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17084]
ENSG00000073861	TBX21	T-box 21 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11599]
ENSG00000077984	CST7	cystatin F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2479]
ENSG00000100385	IL2RB	interleukin 2 receptor subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6009]
ENSG00000100450	GZMH	granzyme H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4710]
ENSG00000100453	GZMB	granzyme B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4709]
ENSG00000105374	NKG7	natural killer cell granule protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7830]
ENSG00000107485	GATA3	GATA binding protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4172]
ENSG00000109943	CRTAM	cytotoxic and regulatory T cell molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24313]
ENSG00000113088	GZMK	granzyme K [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4711]
ENSG00000113263	ITK	IL2 inducible T cell kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6171]
ENSG00000113758	DBN1	drebrin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2695]
ENSG00000115085	ZAP70	zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12858]
ENSG00000115523	GNLY	granulysin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4414]
ENSG00000117281	CD160	CD160 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17013]
ENSG00000118402	ELOVL4	ELOVL fatty acid elongase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14415]
ENSG00000124181	PLCG1	phospholipase C gamma 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9065]
ENSG00000127152	BCL11B	B cell CLL/lymphoma 11B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13222]
ENSG00000134539	KLRD1	killer cell lectin like receptor D1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6378]
ENSG00000139187	KLRG1	killer cell lectin like receptor G1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6380]
ENSG00000145649	GZMA	granzyme A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4708]
ENSG00000145819	ARHGAP26	Rho GTPase activating protein 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17073]
ENSG00000148468	FAM171A1	family with sequence similarity 171 member A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23522]
ENSG00000150045	KLRF1	killer cell lectin like receptor F1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13342]
ENSG00000152270	PDE3B	phosphodiesterase 3B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8779]
ENSG00000153563	CD8A	CD8a molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1706]
ENSG00000154229	PRKCA	protein kinase C alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9393]
ENSG00000160654	CD3G	CD3g molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1675]
ENSG00000163519	TRAT1	T cell receptor associated transmembrane adaptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30698]
ENSG00000167286	CD3D	CD3d molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1673]
ENSG00000168229	PTGDR	prostaglandin D2 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9591]
ENSG00000168685	IL7R	interleukin 7 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6024]
ENSG00000168824	NSG1	neuronal vesicle trafficking associated 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18790]
ENSG00000169252	ADRB2	adrenoceptor beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:286]
ENSG00000172116	CD8B	CD8b molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1707]
ENSG00000172543	CTSW	cathepsin W [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2546]
ENSG00000173114	LRRN3	leucine rich repeat neuronal 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17200]
ENSG00000174946	GPR171	G protein-coupled receptor 171 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30057]
ENSG00000178562	CD28	CD28 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1653]
ENSG00000178573	MAF	MAF bZIP transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6776]
ENSG00000180644	PRF1	perforin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9360]
ENSG00000182230	FAM153B	family with sequence similarity 153 member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27323]
ENSG00000182253	SYNM	synemin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24466]
ENSG00000182866	LCK	LCK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6524]
ENSG00000183542	KLRC4	killer cell lectin like receptor C4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6377]
ENSG00000183918	SH2D1A	SH2 domain containing 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10820]
ENSG00000184613	NELL2	neural EGFL like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7751]
ENSG00000185920	PATCH1	patched 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9585]
ENSG00000196586	MYO6	myosin VI [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7605]
ENSG00000197635	DPP4	dipeptidyl peptidase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3009]
ENSG00000198851	CD3E	CD3e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1674]
ENSG00000205809	KLRC2	killer cell lectin like receptor C2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6375]
ENSG00000211695	TRGV9	T cell receptor gamma variable 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12295]
ENSG00000211772	TRBC2	T cell receptor beta constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12157]
ENSG00000213658	LAT	linker for activation of T cells [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18874]
ENSG00000213809	KLRK1	killer cell lectin like receptor K1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18788]

Supplementary_Table_1 - CTL - 19/44

ENSG00000227191	TRGC2	T cell receptor gamma constant 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12276]
ENSG00000271503	CCL5	C-C motif chemokine ligand 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10632]
ENSG00000277734	TRAC	T cell receptor alpha constant [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12029]

Supplementary_Table_1 - NK - 20/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000000938	FGR	FGR proto-oncogene, Src family tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3697]
ENSG00000005844	ITGAL	integrin subunit alpha L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6148]
ENSG00000007237	GAS7	growth arrest specific 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4169]
ENSG00000007350	TKTL1	transketolase like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11835]
ENSG00000011600	TYROBP	TYRO protein tyrosine kinase binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12449]
ENSG00000020633	RUNX3	runt related transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10473]
ENSG00000026652	AGPAT4	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20885]
ENSG00000026751	SLAMF7	SLAM family member 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21394]
ENSG00000028137	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11917]
ENSG00000034053	APBA2	amyloid beta precursor protein binding family A member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:579]
ENSG000000064383	HIPK2	homeodomain interacting protein kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14402]
ENSG000000069702	TGFBR3	transforming growth factor beta receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11774]
ENSG00000070540	WIP1	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25471]
ENSG000000072786	SKT10	serine/threonine kinase 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11388]
ENSG000000073861	TBX21	T-box 21 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11599]
ENSG000000074966	TXK	TXK tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12434]
ENSG000000075234	TTC38	tetratricopeptide repeat domain 38 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26082]
ENSG000000077984	CST7	cystatin F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2479]
ENSG000000086288	NME8	NME/NM23 family member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16473]
ENSG000000100385	IL2RB	interleukin 2 receptor subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6009]
ENSG000000100450	GZMH	granzyme H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4710]
ENSG000000100453	GZMB	granzyme B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4709]
ENSG000000101474	APMAP	adipocyte plasma membrane associated protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13238]
ENSG000000104043	ATPB84	ATPase phospholipid transporting 8B4 (putative) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13536]
ENSG000000105374	NKG7	natural killer cell granule protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7830]
ENSG000000107317	PTGDS	prostaglandin D2 synthase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9592]
ENSG000000107679	PLEKHA1	pleckstrin homology domain containing A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14335]
ENSG000000108370	RGS9	regulator of G protein signaling 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10004]
ENSG000000109956	B3GAT1	beta-1,3-glucuronyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:921]
ENSG000000110876	SELP.LG	selectin P ligand [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10722]
ENSG000000110934	BIN2	bridging integrator 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1053]
ENSG000000111670	GNPTAB	N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase alpha and beta subunits [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29670]
ENSG000000111859	NEDD9	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7733]
ENSG000000115085	ZAP70	zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12858]
ENSG000000115523	GNLY	granulysin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4414]
ENSG000000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG000000115607	IL18RAP	interleukin 18 receptor accessory protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5989]
ENSG000000115738	ID2	inhibitor of DNA binding 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5361]
ENSG000000115956	PLEK	pleckstrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9070]
ENSG000000117281	CD160	CD160 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17013]
ENSG000000117560	FASLG	Fas ligand [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11936]
ENSG000000122223	CD244	CD244 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18171]
ENSG000000122862	SRGN	serglycin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9361]
ENSG000000125498	KIR2DL1	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and long cytoplasmic tail 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6329]
ENSG000000127947	PTPN12	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9645]
ENSG000000128294	TPST2	tyrosylprotein sulfotransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12021]
ENSG000000131018	SYNE1	spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17089]
ENSG000000133067	LGR6	leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19719]
ENSG000000134539	KLRD1	killer cell lectin like receptor D1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6378]
ENSG000000134996	OSTF1	osteoclast stimulating factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8510]
ENSG000000136250	AOAH	acyloxyacyl hydrolase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:548]
ENSG000000137501	SYTL2	synaptotagmin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15585]
ENSG000000140030	GPR65	G protein-coupled receptor 65 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4517]
ENSG000000140678	ITGAX	integrin subunit alpha X [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6152]
ENSG000000141458	NPC1	NPC intracellular cholesterol transporter 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7897]
ENSG000000142347	MYO1F	myosin 1F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7600]
ENSG000000142634	EFHD2	EF-hand domain family member D2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28670]
ENSG000000143185	XCL2	X-C motif chemokine ligand 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10646]
ENSG000000145649	GZMA	granzyme A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4708]
ENSG000000145819	ARHGAP26	Rho GTPase activating protein 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17073]
ENSG000000149294	NCAM1	neural cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7656]
ENSG000000150045	KLRF1	killer cell lectin like receptor F1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13342]
ENSG000000150637	CD226	CD226 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16961]
ENSG000000150656	CNDP1	carnosine dipeptidase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20675]
ENSG000000150687	PRSS23	serine protease 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14370]
ENSG000000154217	PITPNC1	phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21045]
ENSG000000157927	RADIL	Rap associating with DIL domain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:22226]
ENSG000000158869	FCER1G	Fc fragment of IgE receptor Ig [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3611]
ENSG000000159674	SPON2	spondin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11253]
ENSG000000160255	ITGB2	integrin subunit beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6155]

Supplementary_Table_1 - NK - 21/44

ENSG00000162496	DHRS3	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000162747	FCGR3B	Fc fragment of IgG receptor IIIb [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3620]
ENSG00000162777	DENN2D2	DENN domain containing 2D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26192]
ENSG00000163564	PYHIN1	pyrin and HIN domain family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28894]
ENSG00000165061	ZMAT4	zinc finger matrin-type 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25844]
ENSG00000166831	RBPM52	RNA binding protein, mRNA processing factor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19098]
ENSG00000167633	KIR3DL1	killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains and long cytoplasmic tail 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6338]
ENSG00000167851	CD300A	CD300a molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19319]
ENSG00000168229	PTGDR	prostaglandin D2 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9591]
ENSG00000168329	CX3CR1	C-X3-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2558]
ENSG00000168995	SIGLEC7	sialic acid binding Ig like lectin 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10876]
ENSG00000169252	ADRB2	adrenoceptor beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:286]
ENSG00000169583	CLIC3	chloride intracellular channel 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2064]
ENSG00000169744	LD2	LIM domain binding 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6533]
ENSG00000169896	ITGAM	integrin subunit alpha M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6149]
ENSG00000170962	PDGFD	platelet derived growth factor D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30620]
ENSG00000171476	HOPX	HOP homeobox [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24961]
ENSG00000171596	NMUR1	neuromedin U receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4518]
ENSG00000171604	CXXC5	CXXC finger protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26943]
ENSG00000171860	C3AR1	complement C3a receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1319]
ENSG00000172543	CTSW	cathepsin W [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2546]
ENSG00000173930	SLC04C1	solute carrier organic anion transporter family member 4C1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23612]
ENSG00000174482	LINGO2	leucine rich repeat and Ig domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21207]
ENSG00000175029	CTBP2	C-terminal binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2495]
ENSG00000175040	CHST2	carbohydrate sulfotransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1970]
ENSG00000176485	PLA2G16	phospholipase A2 group XVI [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17825]
ENSG00000179241	LDLRAD3	low density lipoprotein receptor class A domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27046]
ENSG00000180871	CXCR2	C-X-C motif chemokine receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6027]
ENSG00000181104	F2R	coagulation factor II thrombin receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3537]
ENSG00000183542	KLRC4	killer cell lectin like receptor C4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6377]
ENSG00000184730	APOBR	apolipoprotein B receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24087]
ENSG00000189013	KIR2DL4	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and long cytoplasmic tail 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6332]
ENSG00000189430	NCR1	natural cytotoxicity triggering receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6731]
ENSG00000196139	AKR1C3	aldo-keto reductase family 1 member C3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:386]
ENSG00000196924	FLNA	filamin A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3754]
ENSG00000198574	SH2D1B	SH2 domain containing 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30416]
ENSG00000198756	COLGALT2	collagen beta(1-O)galactosyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16790]
ENSG00000198821	CD247	CD247 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1677]
ENSG00000205336	ADGRG1	adhesion G protein-coupled receptor G1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4512]
ENSG00000205809	KLRC2	killer cell lectin like receptor C2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6375]
ENSG00000205810	KLRC3	killer cell lectin like receptor C3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6376]
ENSG00000213809	KLRK1	killer cell lectin like receptor K1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18788]
ENSG00000221869	CEBPD	CCAAT/enhancer binding protein delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1835]
ENSG00000221957	KIR2DS4	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and short cytoplasmic tail 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6336]
ENSG00000221963	APOL6	apolipoprotein L6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14870]
ENSG00000229807	XIST	X inactive specific transcript (non-protein coding) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12810]
ENSG00000230657	PRB4	proline rich protein BstI subfamily 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9340]
ENSG00000239713	APOBEC3G	apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3G [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17357]
ENSG00000240403	KIR3DL2	killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains and long cytoplasmic tail 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6339]
ENSG00000242019	KIR3DL3	killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains and long cytoplasmic tail 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16312]
ENSG00000257335	MGAM	maltase-glucoamylase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7043]
ENSG00000271503	CCL5	C-C motif chemokine ligand 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10632]
ENSG00000274438	KIR2DS2	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and short cytoplasmic tail 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6334]
ENSG00000275302	CCL4	C-C motif chemokine ligand 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10630]
ENSG00000276177	KIR2DL5A	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and long cytoplasmic tail 5A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16345]
ENSG00000277163	KIR2DS3	killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and short cytoplasmic tail 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6335]
ENSG00000277632	CCL3	C-C motif chemokine ligand 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10627]

Supplementary_Table_1 - B - 22/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000005471	ABC84	ATP binding cassette subfamily B member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:45]
ENSG00000007312	CD79B	CD79b molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1699]
ENSG00000007516	BAIAP3	BAI1 associated protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:948]
ENSG00000010671	BTK	Bruton tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1133]
ENSG00000012124	CD22	CD22 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1643]
ENSG00000019582	CD74	CD74 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1697]
ENSG00000023445	BIRC3	baculoviral IAP repeat containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:591]
ENSG00000042980	ADAM28	ADAM metallopeptidase domain 28 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:206]
ENSG00000048052	HDAC9	histone deacetylase 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14065]
ENSG00000048462	TNFRSF17	TNF receptor superfamily member 17 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11913]
ENSG00000051108	HERPUD1	homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13744]
ENSG00000058091	CDK14	cyclin dependent kinase 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8883]
ENSG00000063127	SLC6A16	solute carrier family 6 member 16 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13622]
ENSG00000068305	MEF2A	myocyte enhancer factor 2A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6993]
ENSG00000074657	ZNF532	zinc finger protein 532 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30940]
ENSG00000076554	TPD52	tumor protein D52 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12005]
ENSG00000077232	DNAJC10	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24637]
ENSG00000079931	MOXD1	monooxygenase DBH like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21063]
ENSG00000081052	COL4A4	collagen type IV alpha 4 chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2206]
ENSG00000082438	COBL1	cordon-bleu WH2 repeat protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23571]
ENSG00000083454	P2RX5	purinergic receptor P2X 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8536]
ENSG00000091490	SEL1L3	SEL1L family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29108]
ENSG00000092820	EZR	ezrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12691]
ENSG00000095585	BLNK	B cell linker [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14211]
ENSG00000100473	COCH	cochlin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2180]
ENSG00000101017	CD40	CD40 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11919]
ENSG00000101160	CTSZ	cathepsin Z [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2547]
ENSG00000102445	RUBCNL	RUN and cysteine rich domain containing beclin 1 interacting protein like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20420]
ENSG00000103811	CTSH	cathepsin H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2535]
ENSG00000104894	CD37	CD37 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1666]
ENSG00000105369	CD79A	CD79a molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1698]
ENSG00000107438	PDLIM1	PDZ and LIM domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2067]
ENSG00000108639	SYNGR2	synaptogyrin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11499]
ENSG00000109436	TBC1D9	TBC1 domain family member 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21710]
ENSG00000110777	POU2AF1	POU class 2 associating factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9211]
ENSG00000110851	PRDM4	PR/SET domain 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9348]
ENSG00000111817	DSE	dermatan sulfate epimerase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21144]
ENSG00000112149	CD83	CD83 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1703]
ENSG00000112182	BACH2	BTB domain and CNC homolog 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14078]
ENSG00000112486	CCR6	C-C motif chemokine receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1607]
ENSG00000112799	LY86	lymphocyte antigen 86 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16837]
ENSG00000114013	CD86	CD86 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1705]
ENSG00000114446	IFT57	intraflagellar transport 57 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17367]
ENSG00000115919	KYNU	kynureninase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6469]
ENSG00000116191	RALGPS2	Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30279]
ENSG00000116741	RGS2	regulator of G protein signaling 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9998]
ENSG00000117009	KMO	kynurenine 3-monooxygenase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6381]
ENSG00000117322	CR2	complement C3d receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2336]
ENSG00000118308	LRMP	lymphoid restricted membrane protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6690]
ENSG00000119729	RHOQ	ras homolog family member Q [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17736]
ENSG00000120162	MOB3B	MOB kinase activator 3B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23825]
ENSG00000121064	SCPEP1	serine carboxypeptidase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29507]
ENSG00000121895	TMEM156	transmembrane protein 156 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26260]
ENSG00000123095	BHLHE41	basic helix-loop-helix family member e41 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16617]
ENSG00000123096	SSPN	sarcospan [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11322]
ENSG00000124151	NCOA3	nuclear receptor coactivator 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7670]
ENSG00000124762	CDKN1A	cyclin dependent kinase inhibitor 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1784]
ENSG00000126821	SGPP1	sphingosine-1-phosphate phosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17720]
ENSG00000130787	HIP1R	huntingtin interacting protein 1 related [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18415]
ENSG00000132465	JCHAIN	joining chain of multimeric IgA and IgM [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5713]
ENSG00000132704	FCRL2	Fc receptor like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14875]
ENSG00000133789	SWAP70	switching B cell complex subunit SWAP70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17070]
ENSG00000133818	RRAS2	RAS related 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17271]
ENSG00000134061	CD180	CD180 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6726]
ENSG00000135318	NT5E	5'-nucleotidase ecto [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8021]
ENSG00000136244	IL6	interleukin 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6018]
ENSG00000137502	RAB30	RAB30, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9770]
ENSG00000137842	TMEM62	transmembrane protein 62 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26269]

Supplementary_Table_1 - B - 23/44

ENSG00000138639	ARHGAP24	Rho GTPase activating protein 24 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25361]
ENSG00000138756	BMP2K	BMP2 inducible kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18041]
ENSG00000141682	BMP1	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9108]
ENSG00000144645	OSBPL10	oxysterol binding protein like 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16395]
ENSG00000145416	MARCH1	membrane associated ring-CH-type finger 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26077]
ENSG00000147408	CSGALNACT1	chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24290]
ENSG00000148429	USP6NL	USP6 N-terminal like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16858]
ENSG00000150625	GP M6A	glycoprotein M6A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4460]
ENSG00000152689	RASGRP3	RAS guanyl releasing protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14545]
ENSG00000152894	PTPRK	protein tyrosine phosphatase, receptor type K [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9674]
ENSG00000153064	BANK1	B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18233]
ENSG00000154589	LY96	lymphocyte antigen 96 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17156]
ENSG00000156110	ADK	adenosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:257]
ENSG00000156738	MS4A1	membrane spanning 4-domains A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7315]
ENSG00000157654	PALM2-AKAP2	PALM2-AKAP2 readthrough [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33529]
ENSG00000158481	CD1C	CD1c molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1636]
ENSG00000158517	NCF1	neutrophil cytosolic factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7660]
ENSG00000159128	IFNGR2	interferon gamma receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5440]
ENSG00000162924	REL	REL proto-oncogene, NF-kB subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9954]
ENSG00000163029	SMC6	structural maintenance of chromosomes 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20466]
ENSG00000163568	AIM2	absent in melanoma 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:357]
ENSG00000163694	RBM47	RNA binding motif protein 47 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30358]
ENSG00000165168	CYBB	cytochrome b-245 beta chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2578]
ENSG00000165959	CLMN	calmin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19972]
ENSG00000167748	KLK1	kallikrein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6357]
ENSG00000168081	PNOC	prepronociceptin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9163]
ENSG00000168461	RAB31	RAB31, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9771]
ENSG00000168502	MTCL1	microtubule crosslinking factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29121]
ENSG00000168734	PKIG	cAMP-dependent protein kinase inhibitor gamma [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9019]
ENSG00000168994	PXDC1	PX domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21361]
ENSG00000169031	COL4A3	collagen type IV alpha 3 chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2204]
ENSG00000169047	IRS1	insulin receptor substrate 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6125]
ENSG00000169116	PARM1	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24536]
ENSG00000169413	RNASE6	ribonuclease A family member k6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10048]
ENSG00000170456	DENND5B	DENN domain containing 5B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28338]
ENSG00000171316	CHD7	chromodomain helicase DNA binding protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20626]
ENSG00000172071	EIF2AK3	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3255]
ENSG00000174469	CNTNAP2	contactin associated protein like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13830]
ENSG00000175048	ZDHHC14	zinc finger DHHC-type containing 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20341]
ENSG00000175895	PLEKHF2	pleckstrin homology and FYVE domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20757]
ENSG00000176533	GNG7	G protein subunit gamma 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4410]
ENSG00000177455	CD19	CD19 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1633]
ENSG00000178075	GRAMD1C	GRAM domain containing 1C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25252]
ENSG00000178344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000181026	AEN	apoptosis enhancing nuclease [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25722]
ENSG00000182022	CHST15	carbohydrate sulfotransferase 15 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18137]
ENSG00000182240	BACE2	beta-site APP-cleaving enzyme 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:934]
ENSG00000182487	NCF1B	neutrophil cytosolic factor 1B pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:32522]
ENSG00000183060	LYSMD4	LysM domain containing 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26571]
ENSG00000183508	FAM46C	family with sequence similarity 46 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24712]
ENSG00000196092	PAX5	paired box 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8619]
ENSG00000196126	HLA-DRB1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4948]
ENSG00000196628	TCF4	transcription factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11634]
ENSG00000196664	TLR7	toll like receptor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15631]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]
ENSG00000197329	PELI1	pellino E3 ubiquitin protein ligase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8827]
ENSG00000198353	HOXC4	homeobox C4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5126]
ENSG00000198382	UVRAG	UV radiation resistance associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12640]
ENSG00000198502	HLA-DRB5	major histocompatibility complex, class II, DR beta 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4953]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204681	GABBR1	gamma-aminobutyric acid type B receptor subunit 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4070]
ENSG00000205302	SNX2	sorting nexin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11173]
ENSG00000206066	IGLL3P	immunoglobulin lambda like polypeptide 3, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5872]
ENSG00000211592	IGKC	immunoglobulin kappa constant [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5716]
ENSG00000211675	IGLC1	immunoglobulin lambda constant 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5855]
ENSG00000211678	IGLJ3	immunoglobulin lambda joining 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5865]
ENSG00000211898	IGHD	immunoglobulin heavy constant delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5480]
ENSG00000211899	IGHM	immunoglobulin heavy constant mu [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5541]
ENSG00000223865	HLA-DPB1	major histocompatibility complex, class II, DP beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4940]

Supplementary_Table_1 - B - 24/44

ENSG00000227357	HLA-DRB4	major histocompatibility complex, class II, DR beta 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4952]
ENSG00000231389	HLA-DPA1	major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4938]
ENSG00000241106	HLA-DOB	major histocompatibility complex, class II, DO beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4937]
ENSG00000241978	AKAP2	A-kinase anchoring protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:372]
ENSG00000242265	PEG10	paternally expressed 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14005]
ENSG00000242574	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4935]
ENSG00000243156	MICAL3	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24694]
ENSG00000269404	SPIB	Spi-B transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11242]
ENSG00000272398	CD24	CD24 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1645]
ENSG00000276566	IGKV1D-13	immunoglobulin kappa variable 1D-13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5747]

Supplementary_Table_1 - cDC1 - 25/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000004468	CD38	CD38 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1667]
ENSG00000004866	ST7	suppression of tumorigenicity 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11351]
ENSG00000012660	ELOVL5	ELOVL fatty acid elongase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21308]
ENSG00000018189	RUFY3	RUN and FYVE domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30285]
ENSG00000019582	CD74	CD74 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1697]
ENSG00000026751	SLAMF7	SLAM family member 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21394]
ENSG00000041880	PARP3	poly(ADP-ribose) polymerase family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:273]
ENSG00000043514	TRIT1	tRNA isopentenyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20286]
ENSG00000046651	OFD1	OFD1, centriole and centriolar satellite protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2567]
ENSG00000050405	LIMA1	LIM domain and actin binding 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24636]
ENSG00000059588	TARBP1	TAR (HIV-1) RNA binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11568]
ENSG00000070669	ASNS	asparagine synthetase (glutamine-hydrolyzing) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:753]
ENSG00000070718	AP3M2	adaptor related protein complex 3 mu 2 subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:570]
ENSG00000079263	SP140	SP140 nuclear body protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17133]
ENSG00000079462	PAFAH1B3	platelet activating factor acetylhydrolase 1b catalytic subunit 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8576]
ENSG00000085719	CPNE3	copine 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2316]
ENSG00000091490	SEL1L3	SEL1L family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29108]
ENSG00000096092	TMEM14A	transmembrane protein 14A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21076]
ENSG00000099284	H2AFY2	H2A histone family member Y2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14453]
ENSG00000099337	KCNK6	potassium two pore domain channel subfamily K member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6281]
ENSG00000100079	LGALS2	galectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6562]
ENSG00000100600	LGMN	legumain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9472]
ENSG00000100814	CCNB1IP1	cyclin B1 interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19437]
ENSG00000101439	CST3	cystatin C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2475]
ENSG00000102409	BEX4	brain expressed X-linked 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25475]
ENSG00000103202	NME4	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7852]
ENSG00000104490	NCALD	neurocalcin delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7655]
ENSG00000105854	PON2	paraoxonase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9205]
ENSG00000106066	CPVL	carboxypeptidase, vitellogenic like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14399]
ENSG00000107438	PDLIM1	PDZ and LIM domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2067]
ENSG00000108091	CCDC6	coiled-coil domain containing 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18782]
ENSG00000108561	C1QBP	complement C1q binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1243]
ENSG00000109083	IFT20	intraflagellar transport 20 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30989]
ENSG00000109684	CLNK	cytokine dependent hematopoietic cell linker [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17438]
ENSG00000110092	CCND1	cyclin D1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1582]
ENSG00000110104	CCDC86	coiled-coil domain containing 86 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28359]
ENSG00000110756	HPS5	HPS5, biogenesis of lysosomal organelles complex 2 subunit 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17022]
ENSG00000111110	PPM1H	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent 1H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18583]
ENSG00000111716	LDHB	lactate dehydrogenase B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6541]
ENSG00000112335	SNX3	sorting nexin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11174]
ENSG00000114942	EEF1B2	eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3208]
ENSG00000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG00000116031	CD207	CD207 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17935]
ENSG00000117859	OSBPL9	oxysterol binding protein like 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16386]
ENSG00000119471	HSDL2	hydroxysteroid dehydrogenase like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18572]
ENSG00000121310	ECHDC2	enoyl-CoA hydratase domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23408]
ENSG00000122025	FLT3	fms related tyrosine kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3765]
ENSG00000123685	BATF3	basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28915]
ENSG00000125245	GPR18	G protein-coupled receptor 18 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4472]
ENSG00000126249	PDCC2L	programmed cell death 2 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28194]
ENSG00000128284	APOL3	apolipoprotein L3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14868]
ENSG00000128815	WDFY4	WDFY family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29323]
ENSG00000130147	SH3BP4	SH3 domain binding protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10826]
ENSG00000130649	CYP2E1	cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2631]
ENSG00000131203	IDO1	indoleamine 2,3-dioxygenase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6059]
ENSG00000131238	PPT1	palmitoyl-protein thioesterase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9325]
ENSG00000131400	NAPSA	napsin A aspartic peptidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13395]
ENSG00000131401	NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13396]
ENSG00000132334	PTPRE	protein tyrosine phosphatase, receptor type E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9669]
ENSG00000132386	SERPINF1	serpin family F member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8824]
ENSG00000133142	TCEAL4	transcription elongation factor A like 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26121]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]

Supplementary_Table_1 - cDC1 - 26/44

ENSG00000135905	DOCK10	dedicator of cytokinesis 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23479]
ENSG00000136717	BIN1	bridging integrator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1052]
ENSG00000136732	GYPC	glycophorin C (Gerbich blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4704]
ENSG00000137364	TPMT	thiopurine S-methyltransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12014]
ENSG00000137502	RAB30	RAB30, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9770]
ENSG00000138744	NAAA	N-acylglutamine acid amidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:736]
ENSG00000139508	SLC46A3	solute carrier family 46 member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27501]
ENSG00000140678	ITGAX	integrin subunit alpha X [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6152]
ENSG00000145247	OCIAD2	OCIA domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28685]
ENSG00000148908	RGS10	regulator of G protein signaling 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9992]
ENSG00000155367	PPM1J	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent 1J [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20785]
ENSG00000155962	CLIC2	chloride intracellular channel 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2063]
ENSG00000157303	SUSD3	sushi domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28391]
ENSG00000157404	KIT	KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6342]
ENSG00000158321	AUTS2	AUTS2, activator of transcription and developmental regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14262]
ENSG00000158457	TSPAN33	tetraspanin 33 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28743]
ENSG00000158710	TAGLN2	transgelin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11554]
ENSG00000158714	SLAMF8	SLAM family member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21391]
ENSG00000159176	CSRP1	cysteine and glycine rich protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2469]
ENSG00000160789	LMNA	lamin A/C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6636]
ENSG00000162373	BEND5	BEN domain containing 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25668]
ENSG00000162496	DHR33	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000162836	ACP6	acid phosphatase 6, lysophosphatidic [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29609]
ENSG00000163568	AIM2	absent in melanoma 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:357]
ENSG00000163667	DNASE1L3	deoxyribonuclease 1 like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2959]
ENSG00000164253	WDR41	WD repeat domain 41 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25601]
ENSG00000164342	TLR3	toll like receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11849]
ENSG00000165280	VCP	valosin containing protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12666]
ENSG00000165795	NDRG2	NDRG family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14460]
ENSG00000166123	GPT2	glutamic-pyruvic transaminase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18062]
ENSG00000166900	STX3	syntaxin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11438]
ENSG00000167107	ACSF2	acyl-CoA synthetase family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26101]
ENSG00000167642	SPINT2	serine peptidase inhibitor, Kunitz type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11247]
ENSG00000167711	SERPINF2	serpin family F member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9075]
ENSG00000168394	TAP1	transporter 1, ATP binding cassette subfamily B member [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:43]
ENSG00000169116	PARM1	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24536]
ENSG00000169398	PTK2	protein tyrosine kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9611]
ENSG00000169567	HINT1	histidine triad nucleotide binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4912]
ENSG00000173578	XCR1	X-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1625]
ENSG00000173848	NET1	neuroepithelial cell transforming 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14592]
ENSG00000174123	TLR10	toll like receptor 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15634]
ENSG00000175567	UCP2	uncoupling protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12518]
ENSG00000176533	GNG7	G protein subunit gamma 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4410]
ENSG00000176788	BASP1	brain abundant membrane attached signal protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:957]
ENSG00000178175	ZNF366	zinc finger protein 366 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18316]
ENSG00000178726	THBD	thrombomodulin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11784]
ENSG00000179344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000179583	CIITA	class II major histocompatibility complex transactivator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7067]
ENSG00000179958	DCTPP1	dCTP pyrophosphatase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28777]
ENSG00000180817	PPA1	pyrophosphatase (inorganic) 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9226]
ENSG00000181804	SLC9A9	solute carrier family 9 member A9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20653]
ENSG00000182985	CADM1	cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5951]
ENSG00000184292	TACSTD2	tumor associated calcium signal transducer 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11530]
ENSG00000184574	LPAR5	lysophosphatidic acid receptor 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13307]
ENSG00000184992	BRI3BP	BRI3 binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14251]
ENSG00000186265	BTLA	B and T lymphocyte associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21087]
ENSG00000186625	KATNA1	katanin catalytic subunit A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6216]
ENSG00000186810	CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4540]
ENSG00000187091	PLCD1	phospholipase C delta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9060]
ENSG00000187239	FNBP1	formin binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17069]
ENSG00000188676	IDO2	indoleamine 2,3-dioxygenase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27269]
ENSG00000189369	GSPT2	G1 to S phase transition 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4622]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]

Supplementary_Table_1 - cDC1 - 27/44

ENSG00000197594	ENPP1	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3356]
ENSG00000197635	DPP4	dipeptidyl peptidase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3009]
ENSG00000197992	CLEC9A	C-type lectin domain containing 9A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26705]
ENSG00000198286	CARD11	caspase recruitment domain family member 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16393]
ENSG00000198382	UVRAG	UV radiation resistance associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12640]
ENSG00000198589	LRBA	LPS responsive beige-like anchor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1742]
ENSG00000198846	TOX	thymocyte selection associated high mobility group box [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18988]
ENSG00000204219	TCEA3	transcription elongation factor A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11615]
ENSG00000204252	HLA-DOA	major histocompatibility complex, class II, DO alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4936]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204267	TAP2	transporter 2, ATP binding cassette subfamily B member [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:44]
ENSG00000205581	HMG1	high mobility group nucleosome binding domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4984]
ENSG00000214022	REPIN1	replication initiator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17922]
ENSG00000215252	GOLGA8B	golgin A8 family member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:31973]
ENSG00000223865	HLA-DPB1	major histocompatibility complex, class II, DP beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4940]
ENSG00000227357	HLA-DRB4	major histocompatibility complex, class II, DR beta 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4952]
ENSG00000229391	HLA-DRB6	major histocompatibility complex, class II, DR beta 6 (pseudogene) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4954]
ENSG00000231389	HLA-DPA1	major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4938]
ENSG00000239672	NME1	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7849]
ENSG00000241106	HLA-DOB	major histocompatibility complex, class II, DO beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4937]

Supplementary_Table_1 - cDC2 - 28/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000005448	WDR54	WD repeat domain 54 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25770]
ENSG00000010818	HIVEP2	human immunodeficiency virus type 1 enhancer binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4921]
ENSG00000012660	ELOVL5	ELOVL fatty acid elongase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21308]
ENSG00000019582	CD74	CD74 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1697]
ENSG00000042980	ADAM28	ADAM metalloproteinase domain 28 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:206]
ENSG00000043514	TRIT1	tRNA isopentenyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20286]
ENSG00000048052	HDAC9	histone deacetylase 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14065]
ENSG00000049089	COL9A2	collagen type IX alpha 2 chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2218]
ENSG00000072694	FCGR2B	Fc fragment of IgG receptor IIb [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3618]
ENSG00000072818	ACAP1	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16467]
ENSG00000079263	SP140	SP140 nuclear body protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17133]
ENSG00000079739	PGM1	phosphoglucomutase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8905]
ENSG00000089220	PEBP1	phosphatidylethanolamine binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8630]
ENSG00000089327	FXYD5	FXYD domain containing ion transport regulator 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4029]
ENSG00000099284	H2AFY2	H2A histone family member Y2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14453]
ENSG00000099337	KCNK6	potassium two pore domain channel subfamily K member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6281]
ENSG00000099910	KLHL22	kelch like family member 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25888]
ENSG00000100079	LGALS2	galectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6562]
ENSG00000102409	BEX4	brain expressed X-linked 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25475]
ENSG00000102524	TNFSF13B	TNF superfamily member 13b [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11929]
ENSG00000103064	SLC7A6	solute carrier family 7 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11064]
ENSG00000103811	CTSH	cathepsin H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2535]
ENSG00000104043	ATP8B4	ATPase phospholipid transporting 8B4 (putative) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13536]
ENSG00000105854	PON2	paraoxonase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9205]
ENSG00000107438	PDLIM1	PDZ and LIM domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2067]
ENSG00000107551	RASSF4	Ras association domain family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20793]
ENSG00000108091	CCDC6	coiled-coil domain containing 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18782]
ENSG00000108561	C1QB	complement C1q binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1243]
ENSG00000110031	LPXN	leupaxin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14061]
ENSG00000110108	TMEM109	transmembrane protein 109 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28771]
ENSG00000110660	SLC35F2	solute carrier family 35 member F2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23615]
ENSG00000110917	MLEC	malectin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28973]
ENSG00000111371	SLC38A1	solute carrier family 38 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13447]
ENSG00000111716	LDHB	lactate dehydrogenase B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6541]
ENSG00000111729	CLEC4A	C-type lectin domain family 4 member A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13257]
ENSG00000112137	PHACTR1	phosphatase and actin regulator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20990]
ENSG00000112486	CCR6	C-C motif chemokine receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1607]
ENSG00000113387	SUB1	SUB1 homolog, transcriptional regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19985]
ENSG00000114923	SLC4A3	solute carrier family 4 member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11029]
ENSG00000115355	CCDC88A	coiled-coil domain containing 88A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25523]
ENSG00000115590	IL1R2	interleukin 1 receptor type 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5994]
ENSG00000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG00000116824	CD2	CD2 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1639]
ENSG00000117228	GBP1	guanylate binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4182]
ENSG00000118971	CCND2	cyclin D2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1583]
ENSG00000122025	FLT3	fms related tyrosine kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3765]
ENSG00000123685	BATF3	basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28915]
ENSG00000124813	RUNX2	runt related transcription factor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10472]
ENSG00000125245	GPR18	G protein-coupled receptor 18 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4472]
ENSG00000126759	CFP	complement factor properdin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8864]
ENSG00000128731	HERC2	HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4868]
ENSG00000130147	SH3BP4	SH3 domain binding protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10826]
ENSG00000131401	NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13396]
ENSG00000131724	IL13RA1	interleukin 13 receptor subunit alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5974]
ENSG00000132514	CLEC10A	C-type lectin domain containing 10A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16916]
ENSG00000134215	VAV3	vav guanine nucleotide exchange factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12659]
ENSG00000134242	PTPN22	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9652]
ENSG00000135218	CD36	CD36 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1663]
ENSG00000135905	DOCK10	dedicator of cytokinesis 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23479]
ENSG00000136717	BIN1	bridging integrator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1052]
ENSG00000137752	CASP1	caspace 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1499]
ENSG00000140455	USP3	ubiquitin specific peptidase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12626]

Supplementary_Table_1 - cDC2 - 29/44

ENSG00000140678	ITGAX	integrin subunit alpha X [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6152]
ENSG00000140749	IGSF6	immunoglobulin superfamily member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5953]
ENSG00000143153	ATP1B1	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:804]
ENSG00000143179	UCK2	uridine-cytidine kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12562]
ENSG00000143226	FCGR2A	Fc fragment of IgG receptor IIa [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3616]
ENSG00000144218	AFF3	AF4/FMR2 family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6473]
ENSG00000148908	RGS10	regulator of G protein signaling 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9992]
ENSG00000149418	ST14	suppression of tumorigenicity 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11344]
ENSG00000151651	ADAM8	ADAM metallopeptidase domain 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:215]
ENSG00000155962	CLIC2	chloride intracellular channel 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2063]
ENSG00000157017	GHRL	ghrelin and obestatin prepropeptide [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18129]
ENSG00000157303	SUSD3	sushi domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28391]
ENSG00000157557	ETS2	ETS proto-oncogene 2, transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3489]
ENSG00000158481	CD1C	CD1c molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1636]
ENSG00000158485	CD1B	CD1b molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1635]
ENSG00000158488	CD1E	CD1e molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1638]
ENSG00000158710	TAGLN2	transgelin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11554]
ENSG00000158714	SLAMF8	SLAM family member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21391]
ENSG00000160789	LMNA	lamin A/C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6636]
ENSG00000162373	BEND5	BEN domain containing 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25668]
ENSG00000162496	DHRS3	dehydrogenase/reductase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17693]
ENSG00000164253	WDR41	WD repeat domain 41 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25601]
ENSG00000165795	NDRG2	NDRG family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14460]
ENSG00000166900	STX3	syntaxin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11438]
ENSG00000167107	ACSF2	acyl-CoA synthetase family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26101]
ENSG00000167600	CYP2S1	cytochrome P450 family 2 subfamily S member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15654]
ENSG00000168028	RPSA	ribosomal protein SA [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6502]
ENSG00000168329	CX3CR1	C-X3-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2558]
ENSG00000168913	ENHO	energy homeostasis associated [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24838]
ENSG00000169116	PARM1	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24536]
ENSG00000169442	CD52	CD52 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1804]
ENSG00000169896	ITGAM	integrin subunit alpha M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6149]
ENSG00000170017	ALCAM	activated leukocyte cell adhesion molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:400]
ENSG00000174944	P2RY14	purinergic receptor P2Y14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16442]
ENSG00000175857	GAPT	GRB2 binding adaptor protein, transmembrane [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26588]
ENSG00000179344	HLA-DQB1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4944]
ENSG00000179583	CIITA	class II major histocompatibility complex transactivator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7067]
ENSG00000179639	FCER1A	Fc fragment of IgE receptor Ia [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3609]
ENSG00000180817	PPA1	pyrophosphatase (inorganic) 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9226]
ENSG00000184574	LPAR5	lysophosphatidic acid receptor 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13307]
ENSG00000184992	BRI3BP	BRI3 binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14251]
ENSG00000188042	ARL4C	ADP ribosylation factor like GTPase 4C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:698]
ENSG00000189369	GSPT2	G1 to S phase transition 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4622]
ENSG00000196735	HLA-DQA1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4942]
ENSG00000198053	SIRPA	signal regulatory protein alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9662]
ENSG00000198589	LRBA	LPS responsive beige-like anchor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1742]
ENSG00000204219	TCEA3	transcription elongation factor A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11615]
ENSG00000204252	HLA-DOA	major histocompatibility complex, class II, DO alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4936]
ENSG00000204257	HLA-DMA	major histocompatibility complex, class II, DM alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4934]
ENSG00000204482	LST1	leukocyte specific transcript 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14189]
ENSG00000205846	CLEC6A	C-type lectin domain containing 6A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14556]
ENSG00000214022	REPIN1	replication initiator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17922]
ENSG00000221869	CEBPD	CCAAT/enhancer binding protein delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1835]
ENSG00000223865	HLA-DPB1	major histocompatibility complex, class II, DP beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4940]
ENSG00000227357	HLA-DRB4	major histocompatibility complex, class II, DR beta 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4952]
ENSG00000229391	HLA-DRB6	major histocompatibility complex, class II, DR beta 6 (pseudogene) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4954]
ENSG00000231389	HLA-DPA1	major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4938]

Supplementary_Table_1 - pDCs - 30/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG0000005448	WDR54	WD repeat domain 54 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25770]
ENSG00000008869	HEATR5B	HEAT repeat containing 5B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29273]
ENSG00000043514	TRIT1	tRNA isopentenyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20286]
ENSG00000046651	OFD1	OFD1, centriole and centriolar satellite protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2567]
ENSG00000048991	R3HDM1	R3H domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9757]
ENSG00000051108	HERPUD1	homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13744]
ENSG00000058262	SEC61A1	Sec61 translocon alpha 1 subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18278]
ENSG00000059588	TARBP1	TAR (HIV-1) RNA binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11568]
ENSG00000066933	MYO9A	myosin IXA [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7609]
ENSG00000070081	NUCB2	nucleobindin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8044]
ENSG00000070501	POLB	DNA polymerase beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9174]
ENSG00000071073	MGAT4A	mannosyl (alpha-1,3-)-glycoprotein beta-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase, isozyme A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7047]
ENSG00000072121	ZFYVE26	zinc finger FYVE-type containing 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20761]
ENSG00000072818	ACAP1	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16467]
ENSG00000072858	SIDT1	SID1 transmembrane family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25967]
ENSG00000073060	SCARB1	scavenger receptor class B member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1664]
ENSG00000076003	MCM6	minichromosome maintenance complex component 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6949]
ENSG00000076043	REXO2	RNA exonuclease 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17851]
ENSG00000082438	COBL1	cordons-bleu WH2 repeat protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23571]
ENSG00000083457	ITGAE	integrin subunit alpha E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6147]
ENSG00000084652	TXLNA	taxilin alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30685]
ENSG00000086062	B4GALT1	beta-1,4-galactosyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:924]
ENSG00000086475	SEPHS1	selenophosphate synthetase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19685]
ENSG00000087274	ADD1	adducin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:243]
ENSG00000089220	PEBP1	phosphatidylethanolamine binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8630]
ENSG00000091490	SEL1L3	SEL1L family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29108]
ENSG00000095564	BTAF1	B-TFIIID TATA-box binding protein associated factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17307]
ENSG00000100219	XBP1	X-box binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12801]
ENSG00000100453	GZMB	granzyme B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4709]
ENSG00000100612	DHRS7	dehydrogenase/reductase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21524]
ENSG00000100721	TCL1A	T cell leukemia/lymphoma 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11648]
ENSG00000100767	PAPLN	papilin, proteoglycan like sulfated glycoprotein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19262]
ENSG00000100823	APEX1	apurinic/aprimidinic endodeoxyribonuclease 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:587]
ENSG00000101361	NOP56	NOP56 ribonucleoprotein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15911]
ENSG00000101440	ASIP	agouti signaling protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:745]
ENSG00000101444	AHCY	adenosylhomocysteinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:343]
ENSG00000101445	PPP1R16B	protein phosphatase 1 regulatory subunit 16B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15850]
ENSG00000102007	PLP2	proteolipid protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9087]
ENSG00000102226	USP11	ubiquitin specific peptidase 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12609]
ENSG00000103257	SLC7A5	solute carrier family 7 member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11063]
ENSG00000103365	GGA2	golgi associated, gamma adaptin ear containing, ARF binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16064]
ENSG00000105251	SHD	Src homology 2 domain containing transforming protein D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30633]
ENSG00000106537	TSPAN13	tetraspanin 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21643]
ENSG00000106624	AEBP1	AE binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:303]
ENSG00000106903	SEC61B	Sec61 translocon beta subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16993]
ENSG00000106988	SUSD1	sushi domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25413]
ENSG00000107317	PTGDS	prostaglandin D2 synthase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9592]
ENSG00000108551	RASD1	ras related dexamethasone induced 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15828]
ENSG00000110031	LPXN	leupaxin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14061]
ENSG00000110063	DCPS	decapping enzyme, scavenger [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29812]
ENSG00000110108	TMEM109	transmembrane protein 109 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28771]
ENSG00000110917	MLEC	malectin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28973]
ENSG00000111249	CUX2	cut like homeobox 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19347]
ENSG00000111716	LDHB	lactate dehydrogenase B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6541]
ENSG00000112137	PHACTR1	phosphatase and actin regulator 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20990]
ENSG00000114423	CBLB	Cbl proto-oncogene B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1542]
ENSG00000114902	SPCS1	signal peptidase complex subunit 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23401]
ENSG00000115365	LANCL1	LanC like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6508]
ENSG00000115604	IL18R1	interleukin 18 receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5988]
ENSG00000115758	ODC1	ornithine decarboxylase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8109]
ENSG00000115806	GORASP2	golgi reassembly stacking protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17500]
ENSG00000116157	GPX7	glutathione peroxidase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4559]
ENSG00000116604	MEF2D	myocyte enhancer factor 2D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6997]
ENSG00000117016	RIMS3	regulating synaptic membrane exocytosis 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21292]
ENSG00000117054	ACADM	acyl-CoA dehydrogenase medium chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:89]
ENSG00000117394	SLC2A1	solute carrier family 2 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11005]
ENSG00000117592	PRDX6	peroxiredoxin 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16753]
ENSG00000118513	MYB	MYB proto-oncogene, transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7545]
ENSG00000118705	RPN2	ribophorin II [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10382]
ENSG00000119866	BCL11A	B cell CLL/lymphoma 11A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13221]
ENSG00000121570	DPPA4	developmental pluripotency associated 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19200]
ENSG00000122025	FLT3	fms related tyrosine kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3765]

Supplementary_Table_1 - pDCs - 31/44

ENSG00000124507	PACSN1	protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8570]
ENSG00000124767	GLO1	glyoxalase I [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4323]
ENSG00000125166	GOT2	glutamic-oxaloacetic transaminase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4433]
ENSG00000125457	MIF4GD	MIF4G domain containing [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24030]
ENSG00000125912	NCLN	nicalin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26923]
ENSG00000128815	WDFY4	WDFY family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29323]
ENSG00000129472	RAB2B	RAB2B, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20246]
ENSG00000130147	SH3BP4	SH3 domain binding protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10826]
ENSG00000130684	ZNF337	zinc finger protein 337 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15809]
ENSG00000131400	NAPSA	napsin A aspartic peptidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13395]
ENSG00000131401	NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13396]
ENSG00000131778	CHD1L	chromodomain helicase DNA binding protein 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1916]
ENSG00000132185	FCRLA	Fc receptor like A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18504]
ENSG00000132383	RPA1	replication protein A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10289]
ENSG00000132386	SERPINF1	serpin family F member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8924]
ENSG00000132463	GRSF1	G-rich RNA sequence binding factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4610]
ENSG00000132965	ALOX5AP	arachidonate 5-lipoxygenase activating protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:436]
ENSG00000134285	FKBP11	FK506 binding protein 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18624]
ENSG00000134294	SLC38A2	solute carrier family 38 member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13448]
ENSG00000134954	ETS1	ETS proto-oncogene 1, transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3488]
ENSG00000135535	CD164	CD164 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1632]
ENSG00000135541	AH1I	Abelson helper integration site 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21575]
ENSG00000135916	ITM2C	integral membrane protein 2C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6175]
ENSG00000136088	FLNB	filamin B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3755]
ENSG00000136213	CHST12	carbohydrate sulfotransferase 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17423]
ENSG00000136243	NUPL2	nucleoporin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17010]
ENSG00000136478	TEX2	testis expressed 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30884]
ENSG00000136856	SLC2A8	solute carrier family 2 member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13812]
ENSG00000137133	HINT2	histidine triad nucleotide binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18344]
ENSG00000137478	FCHSD2	FCH and double SH3 domains 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29114]
ENSG00000138134	STAMBPL1	STAM binding protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24105]
ENSG00000138182	KIF20B	kinesin family member 20B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7212]
ENSG00000138363	ATIC	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:794]
ENSG00000138604	GLCE	glucuronic acid epimerase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17855]
ENSG00000138785	INTS12	integrator complex subunit 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25067]
ENSG00000138796	HADH	hydroxyacyl-CoA dehydrogenase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4799]
ENSG00000139370	SLC15A4	solute carrier family 15 member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23090]
ENSG00000140968	IRF8	interferon regulatory factor 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5358]
ENSG00000141458	NPC1	NPC intracellular cholesterol transporter 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7897]
ENSG00000141543	EIF4A3	eukaryotic translation initiation factor 4A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18683]
ENSG00000142494	SLC47A1	solute carrier family 47 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25588]
ENSG00000144589	STK11IP	serine/threonine kinase 11 interacting protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19184]
ENSG00000145287	PLAC8	placenta specific 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19254]
ENSG00000145685	LHFPL2	LHFPL tetraspan subfamily member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6588]
ENSG00000146072	TNFRSF21	TNF receptor superfamily member 21 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13469]
ENSG00000147526	TACC1	transforming acidic coiled-coil containing protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11522]
ENSG00000148154	UGCG	UDP-glucose ceramide glucosyltransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12524]
ENSG00000149084	HSD17B12	hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18646]
ENSG00000151092	NGLY1	N-glycanase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17646]
ENSG00000151552	QDPR	quinoid dihydropteridine reductase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9752]
ENSG00000152061	RABGAP1L	RAB GTPase activating protein 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24663]
ENSG00000152217	SETBP1	SET binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15573]
ENSG00000152642	GPD1L	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28956]
ENSG00000153071	DAB2	DAB2, clathrin adaptor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2662]
ENSG00000154928	EPHB1	EPH receptor B1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3392]
ENSG00000158006	PAFAH2	platelet activating factor acetylhydrolase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8579]
ENSG00000158321	AUTS2	AUTS2, activator of transcription and developmental regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14262]
ENSG00000158710	TAGLN2	transgelin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11554]
ENSG00000160190	SLC37A1	solute carrier family 37 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11024]
ENSG00000160299	PCNT	pericentrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16068]
ENSG00000162302	RPS6KA4	ribosomal protein S6 kinase A4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10433]
ENSG00000162402	USP24	ubiquitin specific peptidase 24 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12623]
ENSG00000163161	ERCC3	ERCC excision repair 3, TFIIH core complex helicase subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3435]
ENSG00000165512	ZNF22	zinc finger protein 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13012]
ENSG00000165609	NUDT5	nudix hydrolase 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8052]
ENSG00000166265	CYYR1	cysteine and tyrosine rich 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16274]
ENSG00000166411	IDH3A	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD(+)) alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5394]
ENSG00000166562	SEC11C	SEC11 homolog C, signal peptidase complex subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23400]
ENSG00000166598	HSP90B1	heat shock protein 90 beta family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12028]
ENSG00000166963	MAP1A	microtubule associated protein 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6835]
ENSG00000167085	PHB	prohibitin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8912]
ENSG00000167483	FAM129C	family with sequence similarity 129 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24130]
ENSG00000167543	TP53H13	tumor protein p53 inducible protein 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25102]

Supplementary_Table_1 - pDCs - 32/44

ENSG00000167641	PPP1R14A	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14871]
ENSG00000167977	KCTD5	potassium channel tetramerization domain containing 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21423]
ENSG00000168792	ABHD15	abhydrolase domain containing 15 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26971]
ENSG00000169413	RNASE6	ribonuclease A family member k6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10048]
ENSG00000169567	HINT1	histidine triad nucleotide binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4912]
ENSG00000169583	CLIC3	chloride intracellular channel 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2064]
ENSG00000170113	NIPA1	non imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17043]
ENSG00000171055	FEZ2	fasciculation and elongation protein zeta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3660]
ENSG00000171421	MRPL36	mitochondrial ribosomal protein L36 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14490]
ENSG00000171604	CXXC5	CXXC finger protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26943]
ENSG00000173457	PPP1R14B	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9057]
ENSG00000174106	LEMD3	LEM domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28887]
ENSG00000174353	STAG3L3	stromal antigen 3-like 3 (pseudogene) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33845]
ENSG00000175455	CCDC14	coiled-coil domain containing 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25766]
ENSG00000175957	GAPT	GRB2 binding adaptor protein, transmembrane [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26598]
ENSG00000176533	GNNG7	G protein subunit gamma 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4410]
ENSG00000177169	ULK1	unc-51 like autophagy activating kinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12558]
ENSG00000177200	CHD9	chromodomain helicase DNA binding protein 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25701]
ENSG00000177485	ZBTB33	zinc finger and BTB domain containing 33 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16682]
ENSG00000179639	FCER1A	Fc fragment of IgE receptor 1a [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3609]
ENSG00000180879	SSR4	signal sequence receptor subunit 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11326]
ENSG00000180891	CUEDC1	CUE domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:31350]
ENSG00000181061	HIGD1A	HIG1 hypoxia inducible domain family member 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29527]
ENSG00000182158	CREB3L2	cAMP responsive element binding protein 3 like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23720]
ENSG00000182657	SPNS3	sphingolipid transporter 3 (putative) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28433]
ENSG00000184709	LRRRC26	leucine rich repeat containing 26 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:31409]
ENSG00000185291	IL3RA	interleukin 3 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6012]
ENSG00000185507	IRF7	interferon regulatory factor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6122]
ENSG00000185624	P4HB	prolyl 4-hydroxylase subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8548]
ENSG00000186810	CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4540]
ENSG00000186908	ZDHHC17	zinc finger DHHC-type containing 17 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18412]
ENSG00000188404	SELL	selectin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10720]
ENSG00000196235	SUPT5H	SPT5 homolog, DSIF elongation factor subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11469]
ENSG00000196367	TRRAP	transformation/transcription domain associated protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12347]
ENSG00000196562	SULF2	sulfatase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20392]
ENSG00000196628	TCF4	transcription factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11634]
ENSG00000196664	TLR7	toll like receptor 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15631]
ENSG00000198178	CLEC4C	C-type lectin domain family 4 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13258]
ENSG00000198286	CARD11	caspase recruitment domain family member 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16393]
ENSG00000198467	TPM2	tropomyosin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12011]
ENSG00000198677	TTC37	tetratricopeptide repeat domain 37 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23639]
ENSG00000198794	SCAMP5	secretory carrier membrane protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30386]
ENSG00000198833	UBE2J1	ubiquitin conjugating enzyme E2 J1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17598]
ENSG00000203896	LIME1	Lck interacting transmembrane adaptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26016]
ENSG00000204301	NOTCH4	notch 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7884]
ENSG00000213465	ARL2	ADP ribosylation factor like GTPase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:693]
ENSG00000213551	DNAJC9	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19123]
ENSG00000213977	TAX1BP3	Tax1 binding protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30684]
ENSG00000227507	LTB	lymphotoxin beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6711]
ENSG00000239961	LILRA4	leukocyte immunoglobulin like receptor A4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15503]

Supplementary_Table_1 - cMo - 33/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000002586	CD99	CD99 molecule (Xg blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7082]
ENSG00000004809	SLC22A16	solute carrier family 22 member 16 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20302]
ENSG00000008394	MGST1	microsomal glutathione S-transferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7061]
ENSG00000010327	STAB1	stabilin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18628]
ENSG00000038427	VCAN	versican [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2464]
ENSG00000042493	CAPG	capping actin protein, gelsolin like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1474]
ENSG00000049860	HEXB	hexosaminidase subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4879]
ENSG00000059804	SLC2A3	solute carrier family 2 member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11007]
ENSG00000069974	RAB27A	RAB27A, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9766]
ENSG00000072818	ACAP1	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16467]
ENSG00000084234	APLP2	amyloid beta precursor like protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:598]
ENSG00000086730	LAT2	linker for activation of T cells family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12749]
ENSG00000089159	PXN	paxillin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9718]
ENSG0000100079	LGALS2	galectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6562]
ENSG0000102007	PLP2	proteolipid protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9087]
ENSG0000103196	CRISPLD2	cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25248]
ENSG0000109743	BST1	bone marrow stromal cell antigen 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1118]
ENSG0000110077	MS4A6A	membrane spanning 4-domains A6A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13375]
ENSG0000110203	FOLR3	folate receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3795]
ENSG0000111275	ALDH2	aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:404]
ENSG0000112303	VNN2	vanin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12706]
ENSG0000115828	QPCT	glutaminyl-peptide cyclotransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9753]
ENSG0000119535	CSF3R	colony stimulating factor 3 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2439]
ENSG0000121807	CCR2	C-C motif chemokine receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1603]
ENSG0000122694	GLIPR2	GLI pathogenesis related 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18007]
ENSG0000123405	NFE2	nuclear factor, erythroid 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7780]
ENSG0000124491	F13A1	coagulation factor XIII A chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3531]
ENSG0000124731	TREM1	triggering receptor expressed on myeloid cells 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17760]
ENSG0000131724	IL13RA1	interleukin 13 receptor subunit alpha 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5974]
ENSG0000132334	PTPRE	protein tyrosine phosphatase, receptor type E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9669]
ENSG0000132965	ALOX5AP	arachidonate 5-lipoxygenase activating protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:436]
ENSG0000134755	DSC2	desmocollin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3036]
ENSG0000135218	CD36	CD36 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1663]
ENSG0000135636	DYSF	dysferlin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3097]
ENSG0000135929	CYP27A1	cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2605]
ENSG0000136026	CKAP4	cytoskeleton associated protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16991]
ENSG0000136630	HLX	H2.0 like homeobox [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4978]
ENSG0000136689	IL1RN	interleukin 1 receptor antagonist [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6000]
ENSG0000137331	IER3	immediate early response 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5392]
ENSG0000138061	CYP1B1	cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2597]
ENSG0000138639	ARHGAP24	Rho GTPase activating protein 24 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25361]
ENSG0000140368	PSTPIP1	proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9580]
ENSG0000143546	S100A8	S100 calcium binding protein A8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10498]
ENSG0000143891	GALM	galactose mutarotase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24063]
ENSG0000146592	CREB5	cAMP responsive element binding protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16844]
ENSG0000147576	ADHFE1	alcohol dehydrogenase, iron containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16354]
ENSG0000151651	ADAM8	ADAM metallopeptidase domain 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:215]
ENSG0000151948	GLT1D1	glycosyltransferase 1 domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26483]
ENSG0000158473	CD1D	CD1d molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1637]
ENSG0000159339	PADI4	peptidyl arginine deiminase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18368]
ENSG0000161638	ITGA5	integrin subunit alpha 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6141]
ENSG0000161944	ASGR2	asialoglycoprotein receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:743]
ENSG0000162711	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16400]
ENSG0000163220	S100A9	S100 calcium binding protein A9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10499]
ENSG0000163221	S100A12	S100 calcium binding protein A12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10489]
ENSG0000163823	CCR1	C-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1602]
ENSG0000165092	ALDH1A1	aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:402]
ENSG0000165178	NCF1C	neutrophil cytosolic factor 1C pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:32523]

Supplementary_Table_1 - cMo - 34/44

ENSG00000166527	CLEC4D	C-type lectin domain family 4 member D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14554]
ENSG00000169385	RNASE2	ribonuclease A family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10045]
ENSG00000169403	PTAFR	platelet activating factor receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9582]
ENSG00000169896	ITGAM	integrin subunit alpha M [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6149]
ENSG00000170345	FOS	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3796]
ENSG00000170458	CD14	CD14 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1628]
ENSG00000175294	CATSPER1	cation channel sperm associated 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17116]
ENSG00000177575	CD163	CD163 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1631]
ENSG00000178789	CD300LB	CD300 molecule like family member b [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30811]
ENSG00000181826	RELL1	RELT like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27379]
ENSG00000182621	PLCB1	phospholipase C beta 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15917]
ENSG00000186815	TPCN1	two pore segment channel 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18182]
ENSG00000186918	ZNF395	zinc finger protein 395 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18737]
ENSG00000188404	SELL	selectin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10720]
ENSG00000197006	METTL9	methyltransferase like 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24586]
ENSG00000198053	SIRPA	signal regulatory protein alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9662]
ENSG00000198734	F5	coagulation factor V [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3542]
ENSG00000198848	GES1	carboxylesterase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1863]
ENSG00000258227	CLEC5A	C-type lectin domain containing 5A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2054]
ENSG00000258818	RNASE4	ribonuclease A family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10047]

Supplementary_Table_1 - ncMo - 35/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000005844	ITGAL	integrin subunit alpha L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6148]
ENSG00000007312	CD79B	CD79b molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1699]
ENSG00000020633	RUNX3	runt related transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10473]
ENSG00000023516	AKAP11	A-kinase anchoring protein 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:369]
ENSG00000054967	RELT	RELT, TNF receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13764]
ENSG00000055163	CYFIP2	cytoplasmic FMR1 interacting protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13760]
ENSG00000068831	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9879]
ENSG00000069849	ATP1B3	ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit beta 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:806]
ENSG00000073849	ST6GAL1	ST6 beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10860]
ENSG00000076641	PAG1	phosphoprotein membrane anchor with glycosphingolipid microdomains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30043]
ENSG00000096370	SH2D3C	SH2 domain containing 3C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16884]
ENSG00000100055	CYTH4	cytohesin 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9505]
ENSG00000100292	HMOX1	heme oxygenase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5013]
ENSG00000105374	NKG7	natural killer cell granule protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7830]
ENSG00000105887	MTFN	myotrophin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15667]
ENSG00000107954	NEURL1	neuralized E3 ubiquitin protein ligase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7761]
ENSG00000108219	TSPAN14	tetraspanin 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23303]
ENSG00000108405	P2RX1	purinergic receptor P2X 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8533]
ENSG00000108622	ICAM2	intercellular adhesion molecule 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5345]
ENSG00000108798	ABI3	ABI family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29859]
ENSG00000109103	UNC119	unc-119 lipid binding chaperone [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12565]
ENSG00000109861	CTSC	cathepsin C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2528]
ENSG00000110079	MS4A4A	membrane spanning 4-domains A4A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13371]
ENSG00000111679	PTPN6	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9658]
ENSG00000115539	PDCL3	phosducin like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28860]
ENSG00000119403	PHF19	PHD finger protein 19 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24566]
ENSG00000120949	TNFRSF8	TNF receptor superfamily member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11923]
ENSG00000123416	TUBA1B	tubulin alpha 1b [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18809]
ENSG00000125898	FAM110A	family with sequence similarity 110 member A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16188]
ENSG00000126003	PLAGL2	PLAG1 like zinc finger 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9047]
ENSG00000127314	RAP1B	RAP1B, member of RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9857]
ENSG00000129007	CALML4	calmodulin like 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18445]
ENSG00000129353	SLC44A2	solute carrier family 44 member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17292]
ENSG00000129757	CDKN1C	cyclin dependent kinase inhibitor 1C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1786]
ENSG00000131355	ADGRE3	adhesion G protein-coupled receptor E3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23647]
ENSG00000135047	CTSL	cathepsin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2537]
ENSG00000135899	SP110	SP110 nuclear body protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5401]
ENSG00000137757	CASP5	caspace 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1506]
ENSG00000138119	MYOF	myoferlin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3656]
ENSG00000138172	CALHM2	calcium homeostasis modulator family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23493]
ENSG00000138744	NAAA	N-acyl ethanolamine acid amidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:736]
ENSG00000140105	WARS	tryptophanyl-tRNA synthetase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12729]
ENSG00000141524	TMCC6	transmembrane channel like 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18021]
ENSG00000142089	IFITM3	interferon induced transmembrane protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5414]
ENSG00000142168	SOD1	superoxide dismutase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11179]
ENSG00000142512	SIGLEC10	sialic acid binding Ig like lectin 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15620]
ENSG00000142765	SYTL1	synaptotagmin like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15584]
ENSG00000145287	PLAC8	placenta specific 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19254]
ENSG00000146426	TIAM2	T cell lymphoma invasion and metastasis 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11806]
ENSG00000147119	CHST7	carbohydrate sulfotransferase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13817]
ENSG00000149577	SIDT2	SID1 transmembrane family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24272]
ENSG00000149591	TAGLN	transgelin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11553]
ENSG00000150347	ARID5B	AT-rich interaction domain 5B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17362]
ENSG00000152217	SETBP1	SET binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15573]
ENSG00000155366	RHOC	ras homolog family member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:669]
ENSG00000155629	PIK3AP1	phosphoinositide-3-kinase adaptor protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30034]
ENSG00000160326	SLC2A6	solute carrier family 2 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11011]
ENSG00000160932	LY6E	lymphocyte antigen 6 family member E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6727]
ENSG00000162711	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16400]
ENSG00000162747	FCGR3B	Fc fragment of IgG receptor IIIb [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3620]
ENSG00000162783	IER5	immediate early response 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5393]
ENSG00000163344	PMVK	phosphomevalonate kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9141]
ENSG00000166927	MS4A7	membrane spanning 4-domains A7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13378]
ENSG00000167083	GNGT2	G protein subunit gamma transducin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4412]
ENSG00000167851	CD300A	CD300a molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19319]

Supplementary_Table_1 - ncMo - 36/44

ENSG00000168067	MAP4K2	mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6864]
ENSG00000168329	CX3CR1	C-X3-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2558]
ENSG00000170873	MTSS1	MTSS1, I-BAR domain containing [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20443]
ENSG00000171130	ATP6V0E2	ATPase H+ transporting V0 subunit e2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21723]
ENSG00000171522	PTGER4	prostaglandin E receptor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9596]
ENSG00000171798	KNDC1	kinase non-catalytic C-lobe domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29374]
ENSG00000171860	C3AR1	complement C3a receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1319]
ENSG00000172663	TMEM134	transmembrane protein 134 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26142]
ENSG00000173207	CKS1B	CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19083]
ENSG00000173369	C1QB	complement C1q B chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1242]
ENSG00000173706	HEG1	heart development protein with EGF like domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29227]
ENSG00000174837	ADGRE1	adhesion G protein-coupled receptor E1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3336]
ENSG00000175040	CHST2	carbohydrate sulfotransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1970]
ENSG00000175130	MARCKSL1	MARCKS like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7142]
ENSG00000175463	TBC1D10C	TBC1 domain family member 10C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24702]
ENSG00000175489	LRRC25	leucine rich repeat containing 25 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29806]
ENSG00000175550	DRAP1	DR1 associated protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3019]
ENSG00000179604	CDC42EP4	CDC42 effector protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17147]
ENSG00000179921	GPBAR1	G protein-coupled bile acid receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19680]
ENSG00000182578	CSF1R	colony stimulating factor 1 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2433]
ENSG00000182853	VMO1	vitelline membrane outer layer 1 homolog [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30387]
ENSG00000185201	IFITM2	interferon induced transmembrane protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5413]
ENSG00000186469	GN2G	G protein subunit gamma 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4404]
ENSG00000186480	INSIG1	insulin induced gene 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6083]
ENSG00000187109	NAP1L1	nucleosome assembly protein 1 like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7637]
ENSG00000188820	CALHM6	calcium homeostasis modulator family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33391]
ENSG00000196405	EVL	Enah/Vasp-like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20234]
ENSG00000196776	CD47	CD47 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1682]
ENSG00000196839	ADA	adenosine deaminase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:186]
ENSG00000197321	SVIL	supervillin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11480]
ENSG00000197471	SPN	sialophorin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11249]
ENSG00000198574	SH2D1B	SH2 domain containing 1B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30416]
ENSG00000203747	FCGR3A	Fc fragment of IgG receptor IIIa [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3619]
ENSG00000204472	AIF1	allograft inflammatory factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:352]
ENSG00000204482	LST1	leukocyte specific transcript 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14189]
ENSG00000232810	TNF	tumor necrosis factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11892]
ENSG00000254087	LYN	LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6735]
ENSG00000261371	PECAM1	platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]

Supplementary_Table_1 - Neutrophils - 37/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000072952	MRV11	murine retrovirus integration site 1 homolog [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7237]
ENSG00000074660	SCARF1	scavenger receptor class F member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16820]
ENSG00000100985	MMP9	matrix metalloproteinase 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7176]
ENSG00000101457	DNTTIP1	deoxynucleotidyltransferase terminal interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16160]
ENSG00000101596	SMCHD1	structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29090]
ENSG00000108244	KRT23	keratin 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6438]
ENSG00000111802	TDP2	tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17768]
ENSG00000111837	MAK	male germ cell associated kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6816]
ENSG00000113303	BTNL8	butyrophilin like 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26131]
ENSG00000116299	KIAA1324	KIAA1324 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29618]
ENSG00000116991	SIPA1L2	signal induced proliferation associated 1 like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23800]
ENSG00000117151	CTBS	chitinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2496]
ENSG00000119917	IFIT3	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5411]
ENSG00000119922	IFIT2	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5409]
ENSG00000123700	KCNJ2	potassium voltage-gated channel subfamily J member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6263]
ENSG00000124102	PI3	peptidase inhibitor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8947]
ENSG00000124107	SLPI	secretory leukocyte peptidase inhibitor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11092]
ENSG00000124875	CXCL6	C-X-C motif chemokine ligand 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10643]
ENSG00000133048	CHI3L1	chitinase 3 like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1932]
ENSG00000140199	SLC12A6	solute carrier family 12 member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10914]
ENSG00000147454	SLC25A37	solute carrier family 25 member 37 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29786]
ENSG00000148572	NRBF2	nuclear receptor binding factor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19692]
ENSG00000153179	RASSF3	Ras association domain family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14271]
ENSG00000163464	CXCR1	C-X-C motif chemokine receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6026]
ENSG00000163739	CXCL1	C-X-C motif chemokine ligand 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4602]
ENSG00000164251	F2RL1	F2R like trypsin receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3538]
ENSG00000170956	CEACAM3	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1815]
ENSG00000173535	TNFRSF10C	TNF receptor superfamily member 10c [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11906]
ENSG00000173559	NABP1	nucleic acid binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26232]
ENSG00000174130	TLR6	toll like receptor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16711]
ENSG00000174132	FAM174A	family with sequence similarity 174 member A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24943]
ENSG00000180871	CXCR2	C-X-C motif chemokine receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6027]
ENSG00000182923	CEP63	centrosomal protein 63 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25815]
ENSG00000186115	CYP4F2	cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2645]
ENSG00000186529	CYP4F3	cytochrome P450 family 4 subfamily F member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2646]
ENSG00000196549	MME	membrane metalloendopeptidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7154]
ENSG00000196663	TECPR2	tectonin beta-propeller repeat containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19957]
ENSG00000196668	LINC00173	long intergenic non-protein coding RNA 173 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33791]
ENSG00000197081	IGF2R	insulin like growth factor 2 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5467]
ENSG00000198814	GK	glycerol kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4289]
ENSG00000198858	R3HDM4	R3H domain containing 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28270]
ENSG00000225611	LINC02158	long intergenic non-protein coding RNA 2158 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:53019]
ENSG00000228278	ORM2	orosomucoid 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8499]
ENSG00000229314	ORM1	orosomucoid 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8498]
ENSG00000230257	NFE4	nuclear factor, erythroid 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29902]
ENSG00000244115	DNAJC25-GNG10	DNAJC25-GNG10 readthrough [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:37501]
ENSG00000269220	LINC00528	long intergenic non-protein coding RNA 528 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26875]
ENSG00000277443	MARCKS	myristoylated alanine rich protein kinase C substrate [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6759]

Supplementary_Table_1 - Eosinophiles - 38/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG0000010278	CD9	CD9 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1709]
ENSG00000055118	KCNH2	potassium voltage-gated channel subfamily H member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6251]
ENSG00000072134	EPN2	epsin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18639]
ENSG00000075142	SRI	sorcin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11292]
ENSG00000075413	MARK3	microtubule affinity regulating kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6897]
ENSG00000076555	ACACB	acetyl-CoA carboxylase beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:85]
ENSG00000091181	IL5RA	interleukin 5 receptor subunit alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6017]
ENSG00000092067	CEBPE	CCAAT/enhancer binding protein epsilon [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1836]
ENSG00000105205	CLC	Charcot-Leyden crystal galectin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2014]
ENSG00000105366	SIGLEC8	sialic acid binding Ig like lectin 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10877]
ENSG00000106003	LFNG	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6560]
ENSG00000113296	THBS4	thrombospondin 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11788]
ENSG00000115602	IL1RL1	interleukin 1 receptor like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5998]
ENSG00000119943	PYROXD2	pyridine nucleotide-disulphide oxidoreductase domain 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23517]
ENSG00000120279	MYCT1	MYC target 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23172]
ENSG00000121933	TMIGD3	transmembrane and immunoglobulin domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:51375]
ENSG00000129675	ARHGEF6	Rac/Cdc42 guanine nucleotide exchange factor 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:685]
ENSG00000133317	LGALS12	galectin 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15788]
ENSG00000134138	MEIS2	Meis homeobox 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7001]
ENSG00000134489	HRH4	histamine receptor H4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17383]
ENSG00000138623	SEMA7A	semaphorin 7A (John Milton Hagen blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10741]
ENSG00000138801	PAPSS1	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8603]
ENSG00000141068	KSR1	kinase suppressor of ras 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6465]
ENSG00000151689	INPP1	inositol polyphosphate-1-phosphatase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6071]
ENSG00000161905	ALOX15	arachidonate 15-lipoxygenase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:433]
ENSG00000163053	SLC16A14	solute carrier family 16 member 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26417]
ENSG00000171657	GPR82	G protein-coupled receptor 82 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4533]
ENSG00000183386	FHL3	four and a half LIM domains 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3704]
ENSG00000259479	SORD2P	sorbitol dehydrogenase 2, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:49919]
ENSG00000274736	CCL23	C-C motif chemokine ligand 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10622]
ENSG00000282608	ADORA3	adenosine A3 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:268]

Supplementary_Table_1 - Erythrocytes - 39/44

ENSG ID	HGNC Symbol	Gene description
ENSG00000001084	GCLC	glutamate-cysteine ligase catalytic subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4311]
ENSG00000005238	FAM214B	family with sequence similarity 214 member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25666]
ENSG00000006007	GDE1	glycerophosphodiester phosphodiesterase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29644]
ENSG00000008441	NFIX	nuclear factor I X [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7788]
ENSG00000013561	RNF14	ring finger protein 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10058]
ENSG00000013583	HEBP1	heme binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17176]
ENSG00000022840	RNF10	ring finger protein 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10055]
ENSG00000029534	ANK1	ankyrin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:492]
ENSG00000043093	DCUN1D1	defective in cullin neddylation 1 domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18184]
ENSG00000063854	HAGH	hydroxyacylglutathione hydrolase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4805]
ENSG00000071967	CYBRD1	cytochrome b reductase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20797]
ENSG00000072274	TFRC	transferrin receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11763]
ENSG00000076770	MBNL3	muscleblind like splicing regulator 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20564]
ENSG00000079308	TNS1	tensin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11973]
ENSG00000080819	CPOX	coproporphyrinogen oxidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2321]
ENSG00000090013	BLVRB	biliverdin reductase B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1063]
ENSG00000010054	ATP6V1D	ATPase H+ transporting V1 subunit D [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13527]
ENSG000000100897	DCAF11	DDB1 and CUL4 associated factor 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20258]
ENSG000000101577	LPIN2	lipin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14450]
ENSG000000101782	RIOK3	RIO kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11451]
ENSG000000101928	MOSPD1	motile sperm domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25235]
ENSG000000103257	SLC7A5	solute carrier family 7 member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11063]
ENSG000000103342	GSPT1	G1 to S phase transition 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4621]
ENSG000000104765	BNIP3L	BCL2 interacting protein 3 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1085]
ENSG000000105610	KLF1	Kruppel like factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6345]
ENSG000000105701	FKBP8	FK506 binding protein 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3724]
ENSG000000107242	PIP5K1B	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 1 beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8995]
ENSG000000107262	BAG1	BCL2 associated athanogene 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:937]
ENSG000000108309	RUNC3A	RUN domain containing 3A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16984]
ENSG000000109572	CLCN3	chloride voltage-gated channel 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2021]
ENSG000000111666	CHPT1	choline phosphotransferase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17852]
ENSG000000111726	CMAS	cytidine monophosphate N-acetylneuraminic acid synthetase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18290]
ENSG000000120777	RHAG	Rh associated glycoprotein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10006]
ENSG00000012294	ALDH5A1	aldehyde dehydrogenase 5 family member A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:408]
ENSG000000141166	KAT2B	lysine acetyltransferase 2B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8638]
ENSG00000015649	CNPPD1	cyclin Pas1/PHO80 domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25220]
ENSG00000015993	TRAK2	trafficking kinesin protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13206]
ENSG000000161199	FAM20B	FAM20B, glycosaminoglycan xylosylkinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23017]
ENSG00000017394	SLC2A1	solute carrier family 2 member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11005]
ENSG00000018520	ARG1	arginase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:663]
ENSG00000018777	ABCG2	ATP binding cassette subfamily G member 2 (Junior blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:74]
ENSG00000019326	CTNNA1	catenin alpha like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2512]
ENSG00000019636	BBOF1	basal body orientation factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19855]
ENSG00000019820	YIPF4	Yip1 domain family member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28145]
ENSG00000022644	ARL4A	ADP ribosylation factor like GTPase 4A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:695]
ENSG00000023240	OPTN	optineurin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17142]
ENSG00000023405	NFE2	nuclear factor, erythroid 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7780]
ENSG00000024120	TTPAL	alpha tocopherol transfer protein like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16114]
ENSG00000029244	ATP1B2	ATPase Na+/K+ transporting subunit beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:805]
ENSG00000030227	XPO7	exportin 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14108]
ENSG00000030560	UBA1	UBA domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30221]
ENSG00000030821	SLC6A8	solute carrier family 6 member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11055]
ENSG00000032471	WBP2	WW domain binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12738]
ENSG00000032819	RBM38	RNA binding motif protein 38 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15818]
ENSG00000033742	CA1	carbonic anhydrase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1368]
ENSG00000033816	MICAL2	microtubule associated monoxygenase, calponin and LIM domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24693]
ENSG00000035045	C9orf40	chromosome 9 open reading frame 40 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23433]
ENSG00000035047	CTSL	cathepsin L [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2537]
ENSG00000035838	NPL	N-acetylneuraminic acid pyruvate lyase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16781]
ENSG00000035924	DNAJB2	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5228]
ENSG00000036732	GYPC	glycophorin C (Gerbich blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4704]
ENSG00000036842	TMOD1	tropomodulin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11871]
ENSG00000037198	GMFR	guanosine monophosphate reductase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4376]
ENSG00000039112	GABARAPL1	GABA type A receptor associated protein like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4068]
ENSG00000040564	FURIN	furin, paired basic amino acid cleaving enzyme [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8568]
ENSG00000041084	RANBP10	RAN binding protein 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29285]
ENSG00000041562	NARF	nuclear prelamin A recognition factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29916]
ENSG00000043162	CREG1	cellular repressor of E1A stimulated genes 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2351]

Supplementary_Table_1 - Erythrocytes - 40/44

ENSG00000143224	PPOX	protoporphyrinogen oxidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9280]
ENSG00000143774	GUK1	guanylate kinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4693]
ENSG00000152484	USP12	ubiquitin specific peptidase 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20485]
ENSG00000153561	RMND5A	required for meiotic nuclear division 5 homolog A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25850]
ENSG00000158856	DMTN	dematin actin binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3382]
ENSG00000159346	ADIPOR1	adiponectin receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24040]
ENSG00000164010	ERMAP	erythroblast membrane associated protein (Scianna blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15743]
ENSG00000164398	ACSL6	acyl-CoA synthetase long chain family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16496]
ENSG00000164611	PTTG1	pituitary tumor-transforming 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9690]
ENSG00000164733	CTSB	cathepsin B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2527]
ENSG00000165406	MARCH8	membrane associated ring-CH-type finger 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23356]
ENSG00000166510	CCDC68	coiled-coil domain containing 68 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24350]
ENSG00000167377	ZNF23	zinc finger protein 23 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13023]
ENSG00000168785	TSPAN5	tetraspanin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17753]
ENSG00000170832	USP32	ubiquitin specific peptidase 32 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19143]
ENSG00000171552	BCL2L1	BCL2 like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:992]
ENSG00000171840	NINJ2	ninjurin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7825]
ENSG00000172270	BSG	basigin (Ok blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11116]
ENSG00000173064	HECTD4	HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26611]
ENSG00000174891	RSRC1	arginine and serine rich coiled-coil 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24152]
ENSG00000175931	UBE2O	ubiquitin conjugating enzyme E2 O [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29554]
ENSG00000177144	NUDT4B	nudix hydrolase 4B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18012]
ENSG00000177156	TALDO1	transaldolase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11559]
ENSG00000178694	NSUN3	NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26208]
ENSG00000179262	RAD23A	RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9812]
ENSG00000180667	YOD1	YOD1 deubiquitinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25035]
ENSG00000181704	YIPF6	Yip1 domain family member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28304]
ENSG00000181788	SIAH2	siah E3 ubiquitin protein ligase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10858]
ENSG00000182512	GLRX5	glutaredoxin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20134]
ENSG00000183508	FAM46C	family with sequence similarity 46 member C [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24712]
ENSG00000184481	FOXO4	forkhead box O4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7139]
ENSG00000186591	UBE2H	ubiquitin conjugating enzyme E2 H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12484]
ENSG00000186594	MIR22HG	MIR22 host gene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28219]
ENSG00000187010	RHD	Rh blood group D antigen [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10009]
ENSG00000188672	RHCE	Rh blood group CcEe antigens [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10008]
ENSG00000196188	CTSE	cathepsin E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2530]
ENSG00000196914	ARHGEF12	Rho guanine nucleotide exchange factor 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14193]
ENSG00000197208	SLC22A4	solute carrier family 22 member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10968]
ENSG00000197312	DDI2	DNA damage inducible 1 homolog 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24578]
ENSG00000198176	TFDP1	transcription factor Dp-1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11749]
ENSG00000198805	PNP	purine nucleoside phosphorylase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7892]
ENSG00000198836	OPA1	OPA1, mitochondrial dynamin like GTPase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8140]
ENSG00000198858	R3HDM4	R3H domain containing 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28270]
ENSG00000204613	TRIM10	tripartite motif containing 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10072]
ENSG00000205726	ITSN1	intersectin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6183]
ENSG00000213088	ACKR1	atypical chemokine receptor 1 (Duffy blood group) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4035]
ENSG00000213931	HBE1	hemoglobin subunit epsilon 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4830]
ENSG00000214253	FIS1	fission, mitochondrial 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21689]
ENSG00000214517	PPME1	protein phosphatase methylesterase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30178]
ENSG00000221823	PPP3R1	protein phosphatase 3 regulatory subunit B, alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9317]
ENSG00000258102	MAP1LC3B2	microtubule associated protein 1 light chain 3 beta 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:34390]
ENSG00000266028	SRGAP2	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19751]

Supplementary_Table_1 - Cancer Datasets - 41/44

Cancer Abbreviation	Cancer Full Name	n	GDC Data Version
ACC	Adenocortical Carcinoma (Adrenal Gland Carcinoma)	79	11
AML	Acute Myeloid Leukemia	258	12
BLCA	Bladder Urothelial Carcinoma	411	10
BRCA	Breast Invasive Carcinoma	1085	11
CESC	Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (Cervix Carcinoma)	288	12
CHOL	Cholangiocarcinoma (Bile Duct Carcinoma)	32	12
COAD	Colon Adenocarcinoma	427	12
DLBC	Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma (Lymph Node Lymphoma)	46	12
ESCA	Esophageal Carcinoma	153	12
GBM	Glioblastoma Multiforme (Brain Blastoma)	152	12
HNSC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	483	12
KICH	Kidney Chromophobe (Kidney Cancer)	59	12
KIRC	Kidney Renal Clear Cell Carcinoma	498	12
KIRP	Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma	250	12
LGG	Brain Lower Grade Glioma	498	12
LIHC	Liver Hepatocellular Carcinoma	342	12
LUAD	Lung Adenocarcinoma	472	12
LUSC	Lung Squamous Cell Carcinoma	464	12
MESO	Mesothelioma (Pleura Carcinoma)	81	12
NBL	Neuroblastoma (Nervous System Blastoma)	147	12
OV	Ovarian Serous Cystadenocarcinoma	370	12
PAAD	Pancreatic Adenocarcinoma	169	12
PCPG	Pheochromocytoma and Paraganglioma (Adrenal Gland Carcinoma)	160	12
PRAD	Prostate Adenocarcinoma	479	12
READ	Rectum Adenocarcinoma	145	12
SARC	Sarcoma (Soft Tissues Carcinoma)	235	12
SKCM	Skin Cutaneous Melanoma	447	12
STAD	Stomach Adenocarcinoma	342	12
TGCT	Testicular Germ Cell Tumors	118	12
THCA	Thyroid Carcinoma	484	12
THYM	Thymoma	111	12
UCEC	Uterine Corpus Endometrial Carcinoma	522	12
UCS	Uterine Carcinosarcoma	47	12
UVM	Uveal Melanoma (Eye Melanoma)	77	12
WT	High-Risk Wilms Tumor (Kidney Carcinoma)	115	12

Supplementary_Table_1 - Classification Signatures - 42/44

SKCM	BRCA	COAD	KIRC	LGG	LUSC
ENSG00000249269	ENSG00000252526	ENSG00000259223	ENSG00000224640	ENSG00000272398	ENSG00000212022
ENSG00000278255	ENSG00000103978	ENSG00000252510	ENSG00000248440	ENSG00000211626	ENSG00000271328
ENSG00000255352	ENSG00000165029	ENSG00000114948	ENSG00000281247	ENSG00000253742	ENSG00000266665
ENSG00000280318	ENSG00000177570	ENSG00000269437	ENSG00000236292	ENSG00000249428	ENSG00000268711
ENSG00000221602	ENSG00000159685	ENSG00000254722	ENSG00000196715	ENSG00000186952	ENSG00000222413
ENSG00000199831	ENSG00000270749	ENSG00000267066	ENSG00000128050	ENSG00000227121	ENSG00000201301
ENSG00000244031	ENSG00000105617	ENSG00000248192	ENSG00000197646	ENSG00000199701	ENSG00000277618
ENSG00000199845	ENSG00000187051	ENSG00000252562	ENSG00000115648	ENSG00000177994	ENSG00000186092
ENSG00000276457	ENSG00000204590	ENSG00000225222	ENSG00000273988	ENSG00000237297	ENSG00000255069
ENSG00000281331	ENSG00000132016	ENSG00000230764	ENSG00000236897	ENSG00000228334	ENSG00000264574
ENSG00000249515	ENSG00000240215	ENSG00000265538	ENSG00000249891	ENSG00000261213	ENSG00000248128
ENSG00000226716	ENSG00000197586	ENSG00000099377	ENSG00000220745	ENSG00000043143	ENSG00000268335
ENSG00000207360	ENSG00000231212	ENSG00000180803	ENSG00000133606	ENSG00000249909	ENSG00000240458
ENSG00000232895	ENSG00000105486	ENSG00000217314	ENSG00000276556	ENSG00000227120	ENSG00000222357
ENSG00000176895	ENSG00000137486	ENSG00000264212	ENSG00000233787	ENSG00000169126	ENSG00000230543
ENSG00000223136	ENSG00000165458	ENSG00000223883	ENSG00000198787	ENSG00000267664	ENSG000002067148
ENSG00000253038	ENSG00000130159	ENSG00000217179	ENSG00000254954	ENSG00000263253	ENSG00000207428
ENSG00000199892	ENSG00000211835	ENSG00000200685	ENSG00000263746	ENSG00000253703	ENSG00000278851
ENSG00000223428	ENSG00000207458	ENSG00000272685	ENSG00000232235	ENSG00000109771	ENSG00000261129
ENSG00000253643	ENSG00000105467	ENSG00000264005	ENSG00000198876	ENSG00000150403	ENSG00000234304
ENSG00000238457	ENSG00000145247	ENSG00000139292	ENSG00000123684	ENSG00000207962	ENSG00000274279
ENSG00000184616	ENSG00000142552	ENSG00000248308	ENSG00000268967	ENSG00000147894	ENSG00000274637
ENSG00000261763	ENSG00000152404	ENSG00000232740	ENSG00000124207	ENSG00000201386	ENSG00000261710
ENSG00000117305	ENSG00000105514	ENSG00000254330	ENSG00000187173	ENSG00000277097	ENSG00000230599
ENSG00000248338	ENSG00000275068	ENSG00000169325	ENSG00000058804	ENSG00000276659	ENSG00000222626
ENSG00000225923	ENSG00000267274	ENSG00000255415	ENSG00000183837	ENSG00000207714	ENSG00000260780
ENSG00000242794	ENSG00000199702	ENSG00000178586	ENSG00000281338	ENSG00000187151	ENSG00000252343
ENSG00000221286	ENSG00000123737	ENSG00000273872	ENSG00000251746	ENSG00000250091	ENSG00000231557
ENSG00000252816	ENSG00000131650	ENSG00000188399	ENSG00000067601	ENSG00000112237	ENSG00000250494
ENSG00000280875	ENSG00000199730	ENSG00000131721	ENSG00000102241	ENSG00000272519	ENSG00000279276
ENSG000002200102	ENSG00000229025	ENSG00000147027	ENSG00000205809	ENSG00000270073	ENSG00000256221
ENSG00000221373	ENSG00000202254	ENSG00000269792	ENSG00000260004	ENSG00000152465	ENSG00000277206
ENSG00000212581	ENSG00000277739	ENSG00000136463	ENSG00000176244	ENSG00000217128	ENSG00000236919
ENSG00000248911	ENSG00000188158	ENSG00000168582	ENSG0000010292	ENSG00000174844	ENSG00000186458
ENSG00000207071	ENSG00000114378	ENSG00000266230	ENSG00000147650	ENSG00000164690	ENSG00000252184
ENSG00000271397	ENSG00000226814	ENSG00000276683	ENSG00000171867	ENSG00000236104	ENSG00000205439
ENSG00000243155	ENSG00000261274	ENSG00000254647	ENSG00000133106	ENSG00000280439	ENSG00000201850
ENSG00000201470	ENSG00000227293	ENSG00000226804	ENSG00000234590	ENSG00000118420	ENSG00000261689
ENSG00000271459	ENSG00000007306	ENSG00000228953	ENSG00000171865	ENSG00000228611	ENSG00000222334
ENSG00000232563	ENSG00000277640	ENSG00000236823	ENSG00000274127	ENSG00000072133	ENSG00000275799
ENSG00000257737	ENSG00000099949	ENSG00000254514	ENSG00000238950	ENSG00000197437	ENSG00000275277
ENSG00000281672	ENSG00000248173	ENSG00000126952	ENSG00000243896	ENSG00000231575	ENSG00000181325
ENSG00000127022	ENSG00000233464	ENSG00000270762	ENSG00000207283	ENSG00000257915	ENSG00000236950
ENSG00000264377	ENSG00000208772	ENSG00000234578	ENSG00000104415	ENSG00000161634	ENSG00000250411
ENSG00000106615	ENSG00000061656	ENSG00000255138	ENSG00000223096	ENSG00000281544	ENSG00000230598
ENSG00000251433	ENSG00000169228	ENSG00000249785	ENSG00000207321	ENSG00000252319	ENSG00000264173
ENSG00000241397	ENSG00000144591	ENSG00000230015	ENSG00000259225	ENSG00000201884	ENSG00000250949
ENSG00000257510	ENSG00000169439	ENSG00000226250	ENSG00000232390	ENSG00000100350	ENSG00000253137
ENSG00000228375	ENSG00000138172	ENSG00000143882	ENSG00000180525	ENSG00000205090	ENSG00000265362
ENSG00000252091	ENSG00000093010	ENSG00000230331	ENSG00000147955	ENSG00000173559	ENSG00000199971
ENSG00000258215	ENSG00000221249	ENSG00000226366	ENSG00000121297	ENSG00000183914	ENSG00000238842
ENSG00000233978	ENSG00000068028	ENSG00000203498	ENSG00000091127	ENSG00000132259	ENSG00000263957

Supplementary_Table_1 - Classification Signatures - 43/44

ENSG00000230860	ENSG00000120327	ENSG00000050130	ENSG00000266074	ENSG00000146221	ENSG00000253179
ENSG00000270200	ENSG00000254916	ENSG00000240364	ENSG00000227467	ENSG00000180432	ENSG00000275934
ENSG00000280766	ENSG00000221432	ENSG00000249568	ENSG00000183305	ENSG00000225868	ENSG00000207503
ENSG00000249637	ENSG00000213846	ENSG00000250409	ENSG00000116574	ENSG00000188039	ENSG00000238808
ENSG00000259968	ENSG00000107816	ENSG00000273846	ENSG00000184009	ENSG00000161328	ENSG00000223351
ENSG00000241261	ENSG00000132518	ENSG00000123360	ENSG00000223637	ENSG00000214628	ENSG00000202398
ENSG00000239992	ENSG00000277671	ENSG00000222796	ENSG00000234730	ENSG00000103199	ENSG00000253707
ENSG00000183773	ENSG00000272344	ENSG00000251112	ENSG00000257142	ENSG00000103126	ENSG00000181282
ENSG00000257373	ENSG00000206583	ENSG00000278589	ENSG00000183671	ENSG00000253936	ENSG00000265682
ENSG00000229063	ENSG00000200889	ENSG00000171877	ENSG00000229662	ENSG00000137486	ENSG00000201075
ENSG00000239454	ENSG00000173852	ENSG00000198261	ENSG00000203930	ENSG00000204501	ENSG00000281778
ENSG00000231032	ENSG00000214376	ENSG00000280742	ENSG00000198363	ENSG00000223746	ENSG00000206978
ENSG00000197448	ENSG00000214013	ENSG00000266355	ENSG00000035115	ENSG00000277784	ENSG00000225006
ENSG00000265135	ENSG00000264764	ENSG00000229313	ENSG00000174032	ENSG00000271653	ENSG00000223036
ENSG00000226663	ENSG00000279702	ENSG00000251621	ENSG00000181773	ENSG00000179088	ENSG00000227616
ENSG00000259177	ENSG00000199020	ENSG00000264081	ENSG00000185739	ENSG00000270754	ENSG00000234519
ENSG00000240201	ENSG00000281329	ENSG00000241861	ENSG00000270333	ENSG00000179055	ENSG00000231583
ENSG00000270855	ENSG00000162458	ENSG00000236359	ENSG00000213747	ENSG00000115295	ENSG00000278525
ENSG00000233819	ENSG00000243075	ENSG00000224233	ENSG00000080986	ENSG00000101199	ENSG00000254580
ENSG00000280010	ENSG00000206703	ENSG00000270131	ENSG00000236634	ENSG00000244235	ENSG00000276431
ENSG00000183318	ENSG00000222784	ENSG00000255298	ENSG00000106536	ENSG00000114904	ENSG00000228042
ENSG00000158435	ENSG00000274805	ENSG00000253002	ENSG00000236914	ENSG00000131264	ENSG00000227209
ENSG00000237016	ENSG00000202048	ENSG00000259452	ENSG00000252290	ENSG00000257125	ENSG00000253195
ENSG00000232353	ENSG00000201950	ENSG00000228083	ENSG00000244479	ENSG00000229345	ENSG00000239293
ENSG00000168515	ENSG00000236436	ENSG00000187569	ENSG00000241227	ENSG00000233138	ENSG00000200036
ENSG00000104442	ENSG00000215386	ENSG00000263490	ENSG00000005893	ENSG00000042286	ENSG00000230891
ENSG00000251907	ENSG00000201715	ENSG00000221954	ENSG00000252486	ENSG00000277388	ENSG00000221093
ENSG00000201489	ENSG00000223001	ENSG00000228198	ENSG00000055130	ENSG00000087460	ENSG00000254819
ENSG00000275588	ENSG00000135457	ENSG00000201843	ENSG00000189057	ENSG00000257021	ENSG00000281355
ENSG00000244662	ENSG00000254697	ENSG00000162757	ENSG00000252279	ENSG00000137473	ENSG00000201502
ENSG00000227880	ENSG00000212186	ENSG00000270654	ENSG00000105707	ENSG00000251588	ENSG00000255209
ENSG00000267311	ENSG00000260238	ENSG00000218107	ENSG00000100934	ENSG00000174903	ENSG00000266616
ENSG00000267610	ENSG00000141384	ENSG00000237283	ENSG00000163581	ENSG00000163815	ENSG00000164485
ENSG00000148719	ENSG00000238485	ENSG00000124275	ENSG00000138769	ENSG00000096093	ENSG00000136839
ENSG00000227721	ENSG00000244565	ENSG00000277388	ENSG00000265127	ENSG00000182580	ENSG00000260596
ENSG00000228013	ENSG00000215418	ENSG00000262952	ENSG00000181722	ENSG00000087008	ENSG00000250888
ENSG00000244089	ENSG00000276094	ENSG00000281131	ENSG00000125430	ENSG00000263615	ENSG00000169484
ENSG00000164740	ENSG00000199291	ENSG00000159202	ENSG00000221336	ENSG00000106665	ENSG00000279014
ENSG00000249927	ENSG00000237759	ENSG00000228027	ENSG00000143374	ENSG00000079313	ENSG00000106789
ENSG00000226297	ENSG00000201065	ENSG00000148606	ENSG00000188976	ENSG00000204019	ENSG00000203733
ENSG00000136856	ENSG00000271101	ENSG00000184220	ENSG00000254087	ENSG00000253573	ENSG00000271373
ENSG00000222770	ENSG00000253413	ENSG00000141577	ENSG00000222842	ENSG00000233862	ENSG00000227423
ENSG00000253073	ENSG00000280598	ENSG00000249887	ENSG00000250612	ENSG00000135297	ENSG00000258426
ENSG00000235583	ENSG00000165181	ENSG00000151876	ENSG00000228278	ENSG00000154781	ENSG00000252766
ENSG00000271795	ENSG00000241943	ENSG00000230361	ENSG00000143257	ENSG00000226773	ENSG00000201847
ENSG00000197930	ENSG00000200151	ENSG00000212398	ENSG00000076003	ENSG00000156042	ENSG00000228587
ENSG00000139679	ENSG00000207123	ENSG00000239533	ENSG00000179750	ENSG00000231356	ENSG00000226973
ENSG00000261710	ENSG00000254255	ENSG00000100227	ENSG00000109084	ENSG00000130714	ENSG00000255316
ENSG00000164944	ENSG00000223118	ENSG00000254182	ENSG00000236283	ENSG00000278997	ENSG00000213431
ENSG00000237655	ENSG00000131143	ENSG00000251545	ENSG00000135069	ENSG00000222101	ENSG00000263927
ENSG00000253320	ENSG00000227607	ENSG00000181977	ENSG00000090776	ENSG00000229237	ENSG00000176752
ENSG00000270362	ENSG00000212368	ENSG00000216753	ENSG00000011422	ENSG00000084112	ENSG00000230864
ENSG00000139631	ENSG00000142675	ENSG00000164414	ENSG00000253845	ENSG00000171724	ENSG00000225055

Supplementary_Table_1 - Classification Signatures - 44/44

ENSG00000250205	ENSG00000273610	ENSG00000270751	ENSG00000252005	ENSG00000169836	ENSG00000201465
ENSG00000269787	ENSG00000231595	ENSG00000170364	ENSG00000253889	ENSG00000265023	ENSG00000238705
ENSG00000252562	ENSG00000237940	ENSG00000248271	ENSG00000100065	ENSG00000237408	ENSG00000202269
ENSG00000249688	ENSG00000239580	ENSG00000108179	ENSG00000126550	ENSG00000279979	ENSG00000256138
ENSG00000225138	ENSG00000158435	ENSG00000127863	ENSG00000143379	ENSG00000107554	ENSG00000143553
ENSG00000234173	ENSG00000253613	ENSG00000237514	ENSG00000248636	ENSG00000062194	ENSG00000223565
ENSG00000196248	ENSG00000199308	ENSG00000184613	ENSG00000176945	ENSG00000231967	ENSG00000168924
ENSG00000222334	ENSG00000224848	ENSG00000228725	ENSG00000268584	ENSG00000242293	ENSG00000185385
ENSG00000226344	ENSG00000224594	ENSG00000257915	ENSG00000234349	ENSG00000070423	ENSG00000180386
ENSG00000172016	ENSG00000144827	ENSG00000275291	ENSG00000073849	ENSG00000128536	ENSG00000201990
ENSG00000270287	ENSG00000250074	ENSG00000187912	ENSG00000137745	ENSG00000253276	ENSG00000279638
ENSG00000215807	ENSG00000240891	ENSG00000074527	ENSG00000062282	ENSG00000180881	ENSG00000269588
ENSG00000232150	ENSG00000270631	ENSG00000156234	ENSG00000270855	ENSG00000125780	ENSG00000181961
ENSG00000174353	ENSG00000075234	ENSG00000254138	ENSG00000229302	ENSG00000048342	ENSG00000212157
ENSG00000273188	ENSG00000121542	ENSG00000243486	ENSG00000147509	ENSG00000250665	ENSG00000279324
ENSG00000240281	ENSG00000240545	ENSG00000275919	ENSG00000136982	ENSG00000267658	ENSG00000251176
ENSG00000170037	ENSG00000258861	ENSG00000255257	ENSG00000249943	ENSG00000200812	ENSG00000241174
ENSG00000227109	ENSG00000207345	ENSG00000254825	ENSG00000161929	ENSG00000148248	ENSG00000250636
ENSG00000124209	ENSG00000165905	ENSG00000260142	ENSG00000249992	ENSG00000268606	ENSG00000242326
ENSG00000257230	ENSG00000274111	ENSG00000279534	ENSG00000078142	ENSG00000253709	ENSG00000272804
ENSG00000258654	ENSG00000252861	ENSG00000271563	ENSG00000251137	ENSG00000205084	ENSG00000216067
ENSG00000154957	ENSG00000256986	ENSG00000118197	ENSG00000087116	ENSG00000201968	ENSG00000273978
ENSG00000077150	ENSG00000248343	ENSG00000249045	ENSG00000121671	ENSG00000207364	ENSG00000232215
ENSG00000229842	ENSG00000256806	ENSG00000258463	ENSG00000276812	ENSG00000163618	ENSG00000253231
ENSG00000155858	ENSG00000264468	ENSG00000177721	ENSG00000128656	ENSG00000153558	ENSG00000253845
ENSG00000204695	ENSG00000129925	ENSG00000254874	ENSG00000254292	ENSG00000163359	ENSG00000125877
ENSG00000235742	ENSG00000072201	ENSG00000117280	ENSG00000181007	ENSG00000238054	ENSG00000279666
ENSG00000273008	ENSG00000231175	ENSG00000138092	ENSG00000123191	ENSG00000164164	ENSG00000207420
ENSG00000267617	ENSG00000144589	ENSG00000134453	ENSG00000245573	ENSG00000177189	ENSG00000256465
ENSG00000206596	ENSG00000256813	ENSG00000250048	ENSG00000123130	ENSG00000233373	ENSG00000145936
ENSG00000158156	ENSG00000202001	ENSG00000198911	ENSG00000164879	ENSG00000121316	ENSG00000101199
ENSG00000268663	ENSG00000139597	ENSG00000134363	ENSG00000003137	ENSG00000185681	ENSG00000270347
ENSG00000279438	ENSG00000222924	ENSG00000164638	ENSG00000179041	ENSG00000213016	ENSG00000262048
ENSG00000164933	ENSG00000123352	ENSG00000167981	ENSG00000121904	ENSG00000197594	ENSG00000254279
ENSG00000258271	ENSG00000260832	ENSG00000185483	ENSG00000201796	ENSG00000112640	ENSG00000261801
ENSG00000104320	ENSG00000250782	ENSG00000277704	ENSG00000119862	ENSG00000044524	ENSG00000228902
ENSG00000270791	ENSG00000269957	ENSG00000265404	ENSG00000246763	ENSG00000013619	ENSG00000232975
ENSG00000161265	ENSG00000270255	ENSG00000178115	ENSG00000189064	ENSG00000059728	ENSG00000230142
ENSG00000269475	ENSG00000221473	ENSG00000260996	ENSG00000228708	ENSG00000126804	ENSG00000276721
ENSG00000236863	ENSG00000143799	ENSG00000131910	ENSG00000232859	ENSG00000278611	ENSG00000242423
ENSG00000200049	ENSG00000223030	ENSG00000255216	ENSG00000240476	ENSG00000034152	ENSG00000278100
ENSG00000269313	ENSG00000200890	ENSG00000239783	ENSG00000259981	ENSG00000253143	ENSG00000224805
ENSG00000255430	ENSG00000095015	ENSG00000213115	ENSG00000216629	ENSG00000274933	ENSG00000231590
ENSG00000262628	ENSG00000266510	ENSG00000151208	ENSG00000110075	ENSG00000103150	ENSG00000196782
ENSG00000105851	ENSG00000202270	ENSG00000240677	ENSG00000155792	ENSG00000166246	ENSG00000200480

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Durant cette thèse, nous avons montré que la manipulation artificielle du nombre de DCs grâce à l'utilisation de la cytokine FL ou grâce à divers modèles de déplétion conditionnels ou constitutifs des DCs peut se traduire par un effet paradoxal sur la survie des souris. En effet, chez des souris porteuses de mélanomes B16, l'absence de DCs dépendantes de FL (cDCs et pDCs) ou leur plus grande abondance permet d'accroître leur survie par rapport aux souris contrôles. En revanche, les mécanismes impliqués dans ce paradoxe diffèrent en fonction du modèle étudié. Chez les souris déficientes en FL, c'est le SI adaptatif qui prend le contrôle de la croissance de la tumeur, notamment *via* une levée du microenvironnement tumoral médiée par la chute du pourcentage et du nombre de T_{regs} intra-tumoraux. En conséquence, ceci mène à une plus grande activation des acteurs lymphocytaires effecteurs, et notamment des T_{H} et des CTL. En revanche, chez les souris surexprimant FL, malgré la présence significativement accrue de T_{regs} au niveau de la tumeur, ce sont les NK activés qui se trouvent fortement augmentés et qui parviennent à « contrebalancer » ce surplus de T_{regs} . Nos résultats montrent clairement que dans cette situation, c'est davantage l'immunité innée qui prend en charge le contrôle de la pousse tumorale, malgré la sensibilité des T_{regs} aux variations positives des quantités de DCs.

Tout ceci nous a permis de démontrer l'existence d'un axe DCs \leftrightarrow NK *in vivo*, intriqué avec l'axe DCs \leftrightarrow T_{regs} . Il était déjà connu que le nombre de DCs influait fortement sur le nombre de T_{regs} ^{Darrasse-Jèze, 2009a}, tout comme certaines équipes ont déjà prouvé *in vitro* ^{Fernandez, 1999} et fortement suggéré *in vivo* ^{Guimond, 2010} la présence d'un contrôle de l'homéostasie des NK par les DCs, mais nos travaux en apportent la preuve claire grâce à l'utilisation du modèle chimérique *Zbtb46^{DTR}*, dans lequel l'injection de DT permet la déplétion spécifique des cDCs (dépendantes du facteur de transcription *Zbtb46*). Dans ce modèle de souris chimériques, la déplétion des cDCs entraîne la quasi-disparition des lymphocytes NK, de manière complémentaire à ce que nous avons montré grâce au modèle FL. À notre connaissance, il s'agit de la première démonstration claire d'un tel axe DCs \leftrightarrow NK *in vivo* chez la souris, même si de nombreuses publications scientifiques ont depuis longtemps prouvé son existence *in vitro* et déjà suggéré/discuté à l'époque de sa véracité *in vivo*, sans toutefois réussir à le prouver réellement ^{Fernandez, 1999}. L'ensemble de nos résultats suggère donc qu'il existe un certain équilibre entre réaction et tolérance immunitaire qui est potentiellement incarné par la balance DCs \leftrightarrow T_{regs} et DCs \leftrightarrow NK., où FL serait l'élément faisant pencher cette balance d'un côté ou de l'autre.

Comme le présente la **Figure 14**, au repos, un équilibre existe entre T_{effs} , T_{regs} , NK et cDCs. Les T_{regs} sont capables d'inhiber les trois autres, tandis que les NK interagissent avec les cDCs de manière réciproque. Dans une situation de faible quantité de FL, les cDCs disparaissent, réduisant d'autant la proportion de T_{regs} localement. Ceci résulte également en une contraction du

compartiment NK. Néanmoins, cela permet de diminuer les signaux inhibiteurs qui empêchaient les T_{effs} d'agir au niveau de la tumeur, débloquant alors la réaction immunitaire anti-tumorale grâce à un *boost* de l'immunité adaptative. Dans le cas où FL est présent en grandes concentrations, les proportions de cDCs augmentent, menant également à l'augmentation du *pool* général de T_{regs} et de NK de manière directe. On pourrait penser que cela ne va pas aider à induire une réponse immunitaire efficace à cause de l'augmentation de l'influence des T_{regs} sur les T_{effs} , mais en réalité, l'augmentation des NK et de leur activation est telle qu'elle outrepassait totalement celle des T_{regs} , prenant alors le contrôle du devenir des réponses immunitaires anti-tumorales, alors majoritairement innées et dominées par ces NK activés. Indirectement, la forte concentration de FL fait accroître les interactions entre cDCs et NK de manière réciproque. Enfin, si la concentration de FL est élevée et que les T_{regs} sont déplétés (typiquement en injectant un anticorps anti-CD25), plus aucun frein immunitaire (incarné par les T_{regs}) n'est disponible, ce qui, couplé à la très forte augmentation des NK médiée par celle des cDCs, permet des réponses immunes innées et adaptatives optimales contre la tumeur, menant alors aux résultats précédemment observés, à savoir une augmentation intense et durable de la survie des souris ayant reçu le double traitement.

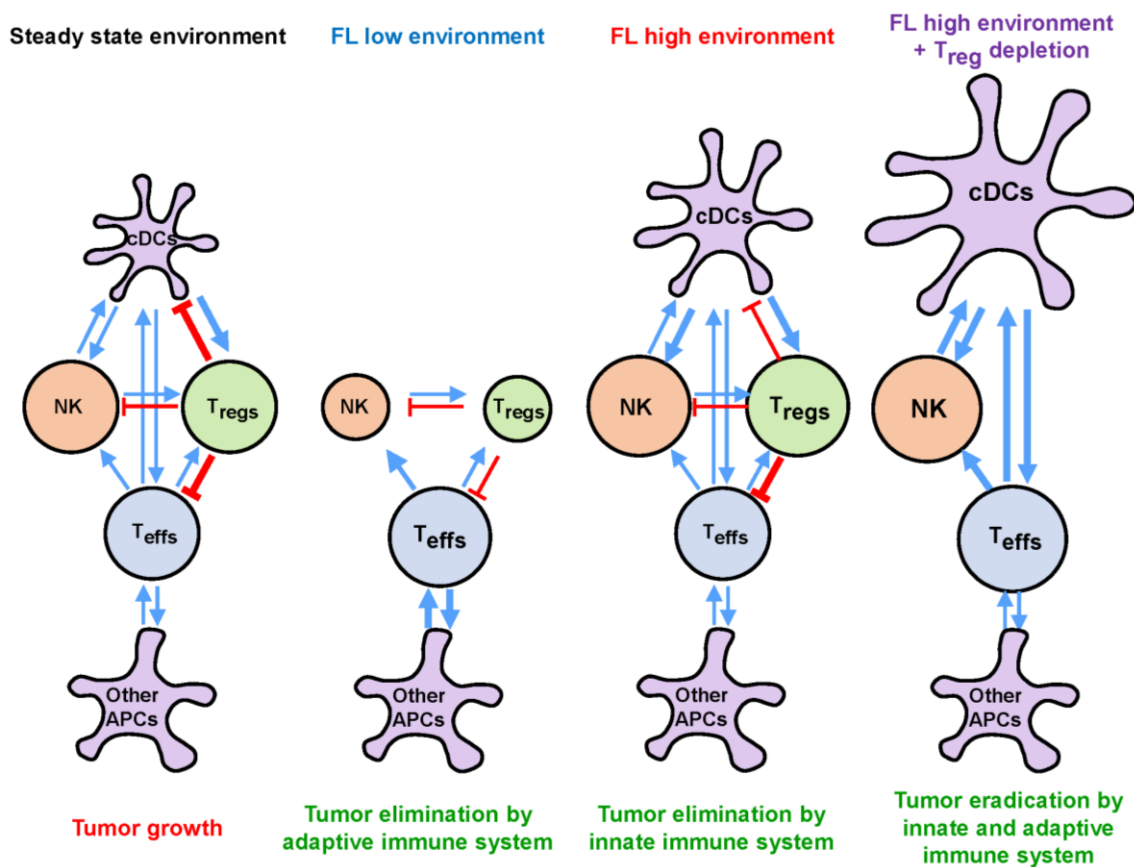


Figure 14 – Modèle de l'influence de FL sur les interactions homéostatiques entre DCs, T_{regs} , T_{effs} et NK.

Représentation schématique des interactions existantes entre acteurs lymphocytaires et dendritiques à l'état basal et dans différentes conditions d'expression de la cytokine FL.

Ensuite, grâce à l'étude de données transcriptomiques et cliniques de patients atteints de 35 types de cancers différents, nous avons pu mettre en évidence la présence chez l'Homme du paradoxe de FL sur la survie, au moins dans certains cancers. Parmi les conclusions essentielles de ces analyses humaines, il ressort que l'expression du gène *FLT3LG* a un rôle significatif sur la survie des patients, tantôt bénéfique, délétère ou paradoxal en fonction du site primaire. De même, l'analyse de différentes signatures géniques spécifiques de DCs (cDCs CD1c⁺, cDCs CD141⁺ et pDCs) m'a permis de démontrer que celles-ci peuvent avoir un effet différent, très souvent fort, sur la survie, et ce dans un très grand nombre de cancers. De plus, nous avons également confirmé la corrélation précédemment observée chez la souris entre DCs, NK et T_{regs} chez les patients atteints de mélanomes.

Pendant la seconde partie de cette thèse, nous avons créé un ensemble de scripts en langage R permettant l'analyse approfondie de l'immunobiologie des cancers humains, grâce aux données provenant du consortium GDC. Cette nouvelle méthode, nommée AMOCATI, inclue diverses fonctions permettant entre autres de récupérer les données transcriptomiques et cliniques de 35 types de cancers différents, de les normaliser et de les incorporer dans un unique fichier « tout-en-un » par cancer. De plus, AMOCATI permet d'évaluer l'impact sur la survie de gènes individuels, mais également de signatures géniques spécifiques d'une population ou d'une fonction cellulaire précise. En outre, AMOCATI est capable de séparer pour chacun des cancers les patients survivant longtemps (LTS) de ceux qui vont succomber rapidement face à leur cancer (STS). À partir de ces deux groupes, AMOCATI est capable d'extraire les fonctions cellulaires et les *pathways* qui sont fortement dysrégulés et/ou surreprésentés entre ces deux groupes de patients.

Grâce à des scores de signature personnalisés, nous avons pu établir la liste des cancers qui sont faiblement ou fortement infiltrés par les cellules du SI, et aussi démontrer que cet infiltrat immunitaire pouvait être de bon ou de mauvais pronostic en fonction des cancers. Nous avons pu identifier les cancers où cet infiltrat est faible mais pourtant associé positivement à la survie, et également ceux où l'infiltrat est fort mais pourtant associé négativement à la survie des patients. Ces deux derniers groupes représentent donc les cancers où la modulation globale de l'infiltration du SI pourrait être une piste pour accroître la survie des patients sans intervention immunothérapeutique ciblant une population cellulaire particulière. Nous avons également montré que l'infiltration du SI dans les cancers d'organes dits immuno-privilegiés est de mauvais pronostic. De plus, nos résultats suggèrent que la quantification globale de l'infiltration immunitaire des tumeurs, prise seule, n'est ni un bon ni un mauvais marqueur pronostique : il est

seulement inadapté, et cela nécessite donc d'aller plus loin dans la caractérisation détaillée de cet infiltrat.

De plus, nous avons également étudié dans tous les cancers l'impact individuel de signatures géniques spécifiques de populations cellulaires du SI sur la survie des patients. Nous avons pu qualifier et quantifier cet impact grâce au calcul des coefficients de corrélations entre deux scores de signatures distincts (QS et CS) calculés par AMOCATI pour chacune des signatures géniques à étudier. Ces coefficients de corrélation permettent de voir si la quantité relative d'une population cellulaire particulière corrèle positivement ou négativement (ou ne corrèle pas) avec sa propension à être associée à la survie. Outre ces résultats, nous avons pu montrer que de tels coefficients de corrélation avaient de réelles répercussions sur les courbes de survie des patients, démontrant alors l'efficacité et la robustesse de notre méthode. Nous avons montré que les populations cellulaires immunitaires impliquées dans la survie diffèrent en fonction des cancers, mais que l'effet combiné de plusieurs de ces populations pouvait aboutir à des différences fortement significatives dans la survie des patients, ce qui démontre le rôle prédominant du SI, qu'il soit négatif ou positif, dans le contrôle de la survie face au cancer.

Enfin, nous avons étudié dans deux cancers particuliers (l'un où l'infiltration immunitaire est globalement de bon pronostic, et l'autre où c'est l'inverse) les corrélations pouvant unir les *pathways* significativement dysrégulés entre LTS et STS et l'infiltration de populations immunitaires précises. Nous avons montré qu'il existait effectivement des populations cellulaires dont la présence est fortement corrélée à des *pathways* impliqués dans l'activation des réponses immunitaires. Toutefois, de telles associations n'aboutissent pas toujours à une bonne survie chez les patients, car cela dépend du cancer étudié. Nous avons notamment montré que dans le cas d'un cancer cérébral (le cerveau faisant partie des organes immuno-privilegiés, où nous avons montré que l'infiltrat immunitaire est de mauvais pronostic), il existait une réduction drastique du nombre de populations cellulaires immunitaires impliquées dans le contrôle de la survie des patients, ainsi qu'une altération des corrélations entre ces populations et les *pathways* immuns associés, par opposition au cancer du sein, où l'infiltrat immunitaire est quoi qu'il arrive favorable à la survie. Au travers des résultats présentés, notre méthode permet d'atteindre une meilleure compréhension de l'immunobiologie des cancers ainsi que de leurs spécificités propres, et permettra certainement à terme d'identifier précisément les populations cellulaires les plus impliquées dans le contrôle de la survie des patients, et donc de développer des idées d'immunothérapies permettant de booster les populations cellulaires impliquées favorablement dans la survie des patients, tout en limitant la présence de celles défavorablement impliquées dans la survie.

I. La cytokine Flt3-L : ses origines, son rôle complexe dans les réponses immunitaires anti-tumorales et ses perspectives d'utilisation en immunothérapie

Nous avons pu montrer que la cytokine FL était impliquée de manière essentielle dans la génération d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace ou tolérogène. On a longtemps cru que seules les cellules épithéliales étaient capables de produire la cytokine FL en périphérie. Or, un très récent papier de Barry *et al.* montre de façon non-équivoque que ce sont les lymphocytes NK qui produisent cette cytokine de manière majoritaire au sein des tumeurs de type mélanome, que ce soit chez l'Homme ou chez la souris^{Barry, 2018}. Les auteurs ont prouvé qu'il existait une interaction directe au niveau intra-tumoral entre les cDCs CD141⁺ et les lymphocytes NK, mais pas avec d'autres types cellulaires. De plus, ils montrent que les patients ayant une quantité de lymphocytes NK (et donc de cDCs CD141⁺) élevée dans la tumeur sont ceux qui vont répondre le mieux à l'immunothérapie de type *checkpoint blockade* anti-PD-1. Ces données sont en parfaite concordance avec ce que nous avons présenté au cours de cette thèse. En effet, chez les souris porteuses de tumeurs B16-FL, nous avons constaté une augmentation intense de la présence de DCs, mais également de lymphocytes NK, et ce d'une manière non-dépendante des traitements ou d'autres effets indirects. De plus, la déplétion spécifique des cDCs dans le modèle *Zbtb46*^{DTR} que nous avons utilisé reproduit le même résultat pour les NK, à savoir la diminution de leur proportion et de leur nombre lors de l'ajout de DT.

On peut donc affirmer qu'il existe un véritable axe DCs↔NK dans la tumeur (ou au moins dans les tumeurs de type mélanome), et que la sécrétion de FL par les NK suite à leur activation permet l'induction de la prolifération des DCs intra-tumorales bénéfiques pour la réponse anti-tumorale, c'est-à-dire des cDCs CD141⁺ chez l'Homme ayant pour analogues les mDCs CD103⁺ chez la souris. Ceci mène alors à une stimulation efficace de la réponse immunitaire anti-tumorale, en permettant la levée de l'inhibition induite par le micro-environnement tumoral et les T_{regs} qui se sont accumulés en son sein (et qui se trouvent augmentés chez les souris porteuses de tumeurs surexprimant FL). Tout ceci résulte logiquement en une survie augmentée des souris de notre étude, appuyée par une survie améliorée des patients dans le papier présentement décrit.

Au contraire, chez les souris FL^{-/-} porteuses de tumeurs B16, on constate également une survie améliorée par rapport aux souris contrôles. Ceci peut s'expliquer par le même axe DCs↔NK que les auteurs exposent, car dans notre cas, le manque de FL mène à déficit de DCs, menant à son tour à une diminution drastique des NK au niveau intra-tumoral. Ceci devrait pourtant mener à une survie réduite, mais il faut garder en tête que les T_{regs} sont également fortement impactés chez ces souris, ce qui permet de lever malgré tout le micro-environnement

tumoral inhibiteur chez elles. Ceci résulte alors en une plus grande infiltration immunitaire « classique » de ces tumeurs, menant alors à son contrôle, voire à son rejet. On constate alors que ce papier et nos résultats concordent parfaitement, car le premier démontre un lien fort entre les NK qui induisent le recrutement et/ou la prolifération des cDCs CD141⁺, tandis que nos résultats montrent plutôt un lien fort entre les DCs et les NK, soit la relation réciproque, notamment *via* nos expériences chez les souris *Zbtb46^{DTR}*, où la déplétion des cDCs mène à une forte déplétion des NK dans les LNs et la rate.

Il est alors aisé de conclure que des boucles de rétroaction positives existent véritablement entre DCs et NK, notamment au niveau des tumeurs, et que booster la présence de NK ou de DCs en leur sein permettrait certainement d'améliorer l'efficacité des réponses anti-tumorales ainsi que le ciblage des traitements immunothérapeutiques.

Malgré le manque global de compréhension des mécanismes à l'origine de la présence et/ou du recrutement de DCs potentiellement capables d'initier des réponses immunitaires anti-tumorales efficaces et durables, certaines études, et notamment celle de Salmon *et al.*, montrent clairement que ce sont les mDCs CD103⁺ qui sont les CPAs essentielles permettant de telles réponses^{Salmon, 2016}. En effet, les auteurs montrent ici que ce sont ces DCs chez la souris qui possèdent la capacité unique de transporter des antigènes intacts de la tumeur vers les tdLNs pour les cross-présenter aux lymphocytes T CD8⁺, permettant ainsi l'initiation d'une réponse immunitaire anti-tumorale spécifique. Toutefois, cette population est présente en temps normal à de très faibles fréquences au sein de la tumeur, et surtout est phénotypiquement immature. Les auteurs montrent que le traitement couplé par injection de FL et de PolyI:C permet 1) l'expansion artificielle quasi-spécifique des DCs CD103⁺ et 2) leur maturation artificielle *via* la stimulation de TLR3 exprimé par ces DCs. Cette combinaison de traitements permet alors l'accumulation de DCs CD103⁺ matures au sein de la tumeur, induisant de fortes réponses anti-tumorales T CD8⁺ spécifiques de la tumeur, dont la médiation passe de manière essentielle par ces DCs CD103⁺ et non par les DCs CD11b⁺.

Les auteurs ont également montré que la déplétion des NK dans ces souris doublement traitées par FL et PolyI:C n'influe pas significativement sur le développement tumoral, ce qui est en revanche à l'opposé de nos propres résultats. En effet, nous avons clairement montré que la déplétion des NK chez des souris porteuses de tumeurs B16-FL permettait d'abroger partiellement (mais significativement) l'effet anti-tumoral des NK sur la pousse tumorale ainsi que sur la survie. Dans leurs expériences, dépléter les lymphocytes T CD4⁺ permet cependant de réduire l'effet bénéfique du double traitement FL/PolyI:C sur les réponses immunitaires anti-

tumorales. Il y a probablement du vrai dans ces deux résultats : en effet, les réponses anti-tumorales passent par le développement de réponses T spécifiques de la tumeur, étant initiées par les DCs intra-tumorales (notamment les DCs CD103⁺), mais également par la présence de NK intra-tumoraux, qui sont d'ailleurs reconnus depuis longtemps comme étant des acteurs majeurs de l'éradication des tumeurs dans bon nombre de cancers murins et humains.

On peut par ailleurs imaginer que les NK viennent contrôler dans un premier temps le développement tumoral de manière précoce, car faisant partie des cellules de l'immunité innée et n'ayant pas besoin de spécificité antigénique particulière pour pouvoir agir. Les divers facteurs qu'ils peuvent produire (et notamment la cytokine FL que seuls ceux-ci semblent pouvoir sécréter au niveau intra-tumoral) permettent par la suite le recrutement de DCs au niveau de la tumeur (et notamment des DCs CD103⁺, préférentiellement induites par la présence excédentaire de FL), promouvant alors des réponses immunitaires fortes, durables et spécifiques.

De plus, les auteurs montrent que leur double traitement FL/PolyI:C est capable d'entrer en synergie avec un traitement d'inhibition du point de contrôle immunologique PD-L1 (grâce à l'utilisation d'anticorps anti-PD-L1), augmentant d'autant plus la présence intra-tumorale de lymphocytes T CD8⁺ spécifiques de la tumeur potentiellement très efficaces dans le contrôle de la croissance tumorale, notamment grâce à leur sécrétion d'IFN- γ .

En conclusion, les auteurs pensent que le développement de traitements immunothérapeutiques permettant l'induction du recrutement de DCs CD103⁺ matures et activées, notamment grâce à l'utilisation combinée de FL et de PolyI:C au niveau de la tumeur pourrait permettre de rendre les patients beaucoup plus répondeurs aux immunothérapies de type *checkpoint blockade* « classiques » anti-PD-L1 (voire anti-CTLA-4 ou anti-PD-1) qu'en temps normal, où les taux de réponse sont plutôt faibles. Ceci a tendance à apparaître comme une réalité de plus en plus indubitable, car on s'est aperçu très rapidement suite à leur développement que les traitements immunothérapeutiques de type *checkpoint blockade* avaient certes du potentiel, mais manquaient cruellement d'efficacité sur une grande proportion de patients, à tel point qu'ils perdent peu à peu de l'intérêt en clinique pour le traitement de certaines pathologies et certains cancers. Favoriser une infiltration immunitaire intra-tumorale permettant à ces traitements d'agir plus efficacement renforcerait à coup sûr leur utilité et leur prescription dans un plus grand nombre de cancers et de patients. Ceci met en lumière l'avenir des immunothérapies dites « personnalisées », adaptées en fonction de chaque tumeur et de chaque patient.

Toutefois, d'autres équipes montrent que les T_{regs} sont capables de contrôler la fonctionnalité des NK, en les empêchant de s'activer^{Ghiringhelli, 2005b}. Ceci pourrait expliquer le fait

que la présence in situ de T_{regs} activés/mémoires au niveau du lieu d'apparition de la tumeur soit capable pratiquement à elle seule d'empêcher le développement d'une immunité anti-tumorale efficace : les $\text{am}T_{\text{regs}}$ déjà présents bloquent l'activation des NK, qui ne peuvent ni détruire les cellules tumorales de manière précoce, ni alerter efficacement le reste du SI afin de monter des réponses efficaces et durables. On pourrait donc aisément penser que les cellules du SI présentes sur le lieu primaire du développement tumoral (et ce dès les étapes de tumorigenèse les plus précoces) « scellent » en quelque sorte le destin de la réponse immunitaire à venir : s'il y a davantage de NK que d' $\text{am}T_{\text{regs}}$, alors des DCs sont bien recrutées, qui permettent d'induire des réponses immunitaires efficaces et fortes, tandis que s'il y a davantage d' $\text{am}T_{\text{regs}}$ que de NK, alors ces derniers se retrouvent inhibés, et ne peuvent faciliter le lancement d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace, menant à une tolérance immunitaire intense. Ceci reste une vision encore un peu simpliste, mais qui a le mérite de faire interagir DCs, T_{regs} , et NK lors de l'apparition d'un cancer. Mais il est certain que d'autres facteurs cellulaires et moléculaires sont à l'œuvre pour l'induction (ou non) de réponses immunitaires anti-tumorales fortes.

Lors de nos analyses des transcriptomes intra-tumoraux de cancers humains, nous avons découvert que les DCs et FL ont un rôle fort dans la survie des patients, mais que ce rôle peut être bénéfique ou non, voire paradoxal, en fonction des cancers. Certains cancers comme AML, PAAD et WT présentent une survie paradoxalement affectée par les variations d'expression de du gène *FLT3LG*, tout comme observé chez la souris lors de nos expériences. Toutefois, chez l'Homme, regarder l'impact de la variation d'expression d'un seul gène sur la survie n'est pas suffisamment précis pour permettre une réelle conclusion, c'est pour cela que regarder l'impact d'une signature (un ensemble de gènes) sur la survie est une bonne alternative. Nous avons donc regardé l'effet sur la survie de l'expression de signatures géniques spécifiques de cDCs CD1c^+ , cDCs CD141^+ et pDCs. Les résultats ainsi obtenus montrent clairement que certains cancers présentent une survie paradoxalement affectée par les signatures cDCs humaines, c'est-à-dire que de faibles ou fortes expressions de ces signatures permettent une survie plus importante des patients par rapport à ceux ayant une expression de ces signatures dans la moyenne. En revanche, la majorité des cancers (plus de 27 sur les 35 cancers étudiés) ne montrent pas une telle association paradoxale, mais une plus classiquement bénéfique ou délétère. D'autres papiers concluent également que les DCs peuvent avoir un rôle bénéfique, délétère ou bien nul sur la survie de patients, et notamment celui très récent de Michea *et al.*, qui démontre que l'effet des différents sous-types de DCs (cDC1, cDC2 et pDCs) sur la survie diffère en fonction du sous-type de cancer du sein chez les patients^{Michea, 2018}. Ceci va de pair avec nos résultats qui montrent

que les sous-types de DCs n'ont pas le même impact sur la survie, notamment en fonction des cancers.

De telles analyses transcriptomiques sont très intéressantes, notamment grâce à la quantité d'informations qu'elles peuvent fournir, contre un coût autant pécuniaire que biologique de plus en plus faible. C'est pourquoi il pourrait être complémentaire de réaliser des expériences identiques à celles présentées dans la première partie la section Résultats, mais en réalisant l'acquisition et l'analyse des transcriptomes des tdLNs et de la tumeur dans les trois groupes de souris faisant varier artificiellement la quantité de FL (modèles WT_{B16} , WT^{+rFL}_{B16} , WT_{B16-FL} et $FL^{-/-}_{B16}$), voire sur les autres modèles murins également présentés. Ceci permettrait de se focaliser sur les marqueurs d'activation et de fonctionnalité (expression de LAMP-1, $IFN-\gamma$, etc.) par exemple, et de voir si leurs expressions relatives augmentent ou diminuent en fonction des groupes, voire d'éventuellement les associer à des signatures géniques spécifiques de cellules précises (NK, T_{regs} , T_H , CTL, etc.). Des analyses de *pathways* pourraient également être pratiquées de manière complémentaire, afin de déterminer les fonctions cellulaires les plus affectées entre ces groupes et les plus à même d'être impliquées dans le paradoxe du FL sur la survie précédemment évoqué et résolu. De plus, de telles données transcriptomiques permettent de s'affranchir de manière très robuste d'autres techniques plus lourdes à réaliser et comportant potentiellement des biais expérimentaux, comme la cytométrie en flux et le dosage de cytokines par ELISA. En effet, beaucoup d'équipes ont démontré une corrélation pouvant être très forte entre la quantité d'ARNm codant pour des protéines diverses et la véritable concentration de celles-ci dans les cellules ou dans le milieu extracellulaire (au moins pour certaines catégories de protéines)^{Greenbaum, 2003 | Gry, 2009 | Koussounadis, 2015 | Edfors, 2016}, ce qui fait donc du transcriptome une source relativement fiable d'information, notamment si l'on souhaite étudier les cytokines et/ou les marqueurs présents à la surface de cellules particulières. Toutefois, il convient, en fonction du but recherché, soit d'extraire les ARNm d'un tissu total (tumeur, LNs, etc.) ou bien de populations cellulaires préalablement triées par FACS grâce à des marqueurs de surface connus, afin d'avoir des informations détaillées sur des populations seules et non sur un tissu entier.

II. Les cellules dendritiques dans les réponses anti-tumorales : amies ou ennemies ?

Il existe une quantité pharaonique de publications scientifiques étudiant l'impact des DCs sur les réponses immunitaires, et notamment anti-tumorales. Depuis longtemps, les scientifiques pensent que certaines sous-populations de DCs sont capables d'induire des réponses anti-tumorales efficaces, tandis que d'autres sont plutôt impliquées dans la génération d'une forte tolérance immunitaire face aux tumeurs^{Willimsky, 2005 | Willimsky, 2007 | Terme, 2008 | Darrasse-Jèze, 2009b}. Mais il apparaît que certaines de ces sous-populations de DCs ont un rôle bien plus complexe que ce qui a été envisagé initialement, remettant alors en cause ce que nous savons de l'immunologie des cancers, notamment lors de sa phase précoce.

Les pDCs sont connues comme étant les principales cellules produisant d'importantes quantités d'IFN de type 1 (notamment d'IFN- α et d'IFN- β), pouvant alors aider à la constitution de réponses CTL efficaces. Mais de récentes études, et notamment le travail de Harvas-Stabbs *et al.*, montre clairement que la réalité pourrait être bien plus complexe que cela^{Hervas-Stabbs, 2014}. En effet, l'utilisation d'un modèle CD11c^{DTR} permettant de dépléter les cDCs de manière spécifique montre que ces dernières sont indispensables pour la sécrétion d'IFN de type 1 en réaction à certaines infections virales, et non les pDCs. Un problème majeur ici est que les auteurs utilisent le modèle CD11c^{DTR}, où il a déjà été prouvé que même si les cDCs sont pratiquement toutes déplétées lors de l'adjonction de DT, certaines autres cellules se trouvent aussi supprimées en partie, comme par exemple les pDCs, les NK et certaines sous-populations de macrophages, et ce de manière non-négligeable. Néanmoins, dans ce même papier, l'utilisation d'anticorps déplétant anti-mPDCA-1 spécifique des pDCs permet de contourner ce problème et de prouver que les pDCs ne sont absolument pas indispensables pour la sécrétion d'IFN de type 1 en réponse aux virus. Ceci autorise à penser que les cDCs sont certainement impliquées dans les réponses anti-tumorales d'une manière beaucoup plus forte qu'attendue, et qu'au moins dans certains cancers, booster les cDCs ainsi que leur sécrétion d'IFN de type 1 pourrait permettre de rompre la tolérance immunitaire aux tumeurs et ainsi d'induire des réponses immunitaires anti-tumorales plus fortes et durables. Mais nous allons voir juste après que le rôle de ces cellules dans la génération de réponses immunitaires anti-tumorales fortes est encore sujet à caution et bien plus complexe qu'il n'y paraît.

Malgré l'importance que beaucoup d'études accordent aux cDCs dans les réponses anti-tumorales, certaines d'entre elles, comme celle de Diao *et al.*, soulignent l'importance d'autres populations intra-tumorales de DCs indépendantes des précurseurs de cDCs standards (pré-cDCs)^{Diao, 2018}. Cette étude montre clairement que la déplétion des DC1 et DC2 chez des souris

chimériques $Zbtb46^{DTR} \rightarrow WT$ porteuses de tumeurs B16-OVA n'induit aucune modification dans la prolifération de lymphocytes T $CD8^+$ OT-I intra-tumoraux spécifiques d'un peptide dérivé de l'OVA (SIINFEKL) par rapport aux souris chimériques $WT \rightarrow WT$ contrôles. En revanche, dans les mêmes conditions expérimentales mais en regardant dans les tdLNs, les auteurs voient un effet de la déplétion des DCs $Zbtb46^+$: les CTL OT-I perdent leur capacité de prolifération chez ces souris par rapport au groupe contrôle. Ceci montre que les DCs dérivées des pré-DCs sont cruciales pour l'induction de réponses lymphocytaires dans les tdLNs, notamment grâce à leurs capacités de présentation des TAAs. En revanche, dans le microenvironnement tumoral, ces DCs semblent devenir facultatives, leur déplétion ne jouant pas du tout sur la capacité de CTL spécifiques de la tumeur à proliférer, ce qui indique que ce ne sont pas les cDCs $Zbtb46^+$ qui présentent les TAAs au sein de la tumeur, mais plutôt les « DC3 » comme les appellent les auteurs.

Ces DC3 sont en réalité plus connues sous le nom de moDCs (pour *monocyte-derived DCs*), un sous-type de DCs particulier qui apparaît préférentiellement lors d'événements inflammatoires, où des monocytes stimulés de façon adéquate vont pouvoir acquérir une forte capacité d'internalisation des antigènes ainsi qu'une amélioration de leur capacité de présentation, mais restent malgré tout en deçà des DCs classiques pour ce qui est de ce dernier point. Les auteurs concluent de leurs expériences que ce sont les DC3 qui sont majoritairement responsables de la stimulation des lymphocytes (et particulièrement des CTL) au niveau de la tumeur, et que les autres DCs classiques provenant des pré-DCs ne jouent qu'un rôle mineur dans cela.

Toutefois, il faut garder à l'esprit que l'utilisation d'un modèle tel que la souris $Zbtb46^{DTR}$ n'est pas sans conséquences sur les interprétations des résultats. Même si les auteurs ont parfaitement conclu des leurs, il faut également tenir compte des potentiels effets de compensation chez ces souris génétiquement modifiées. La déplétion des DCs $Zbtb46^+$ par l'adjonction de DT est certes réelle, mais ce traitement pourrait tout à fait à lui seul provoquer une augmentation compensatoire d'autres sous-types de DCs, profitant alors du vide homéostatique laissé par l'absence des DCs initialement visées pour se développer et enrichir le sang et les différents organes cibles, comme cela semble être le cas pour les DC3 qui sont présentes en grande proportion chez les souris chimères $Zbtb46^{DTR}$ traitées par DT. Conclure alors que ces DC3 sont vitales et potentiellement les seules responsables de la présentation antigénique aux CTL dans le microenvironnement tumoral pourrait alors être surévalué, ce qui nécessite encore d'autres études pour tirer cela au clair. Une manière de contourner ce problème serait de réaliser des expériences similaires en déplaçant spécifiquement les moDCs grâce à

l'utilisation d'anticorps déplétants, mais à notre connaissance cela semble plutôt difficile actuellement, les scientifiques n'ayant pas encore défini de phénotype consensus pour ces cellules. En utilisant les mêmes souris et les mêmes tumeurs que les auteurs du papier présentement décrit, nous avons en revanche montré que la déplétion spécifique des cDCs induisait une croissance tumorale des mélanomes B16-OVA plus faible et une survie augmentée par rapport aux animaux non traités, ce qui suggère que les cDCs semblent plutôt jouer un rôle tolérogène dans les réponses anti-tumorales. Cette dualité des cDCs sur les réponses immunitaires face à la tumeur rend l'interprétation de leur rôle particulièrement difficile et peu intuitif. Toutefois, cet impact observé sur la survie concorde tout à fait avec les résultats obtenus chez nos souris déficientes en FL, qui présentent une survie plus importante et une pousse tumorale ralentie par rapport aux animaux contrôles.

Malgré la controverse que cela peut encore susciter, l'accumulation de T_{regs} au voisinage de la tumeur est une réalité, qui permet à cette dernière d'échapper au SI, au moins dans un certain nombre de cancers. Il a été démontré très récemment dans la publication de Chaoul *et al.*, que les T_{regs} intra-tumoraux possèdent un répertoire TCR particulier, tout à fait différent de celui des T_{effs} , indiquant qu'ils ne proviennent pas de ces derniers (ce ne sont donc pas des pT_{regs}) mais qu'ils proviennent bien du thymus et sont donc « sélectionnés » pour s'accumuler dans la tumeur, *via* un mécanisme dépendant de l'antigène^{Malchow, 2013b | Chaoul, 2018}. De manière très intéressante, ces nT_{regs} sont également capables de s'accumuler dans la tumeur chez des souris CMH II^{-/-} qui présentent une absence quasi-totale de CPAs fonctionnelles ainsi que de lymphocytes T CD4⁺. Or, dans ce modèle de souris, on retrouve malgré tout des T_{regs} dans les LNs et la rate, fortement activés, et qui sont également capables de s'accumuler au niveau de la tumeur. Ceci montre que les T_{regs} peuvent se développer et exprimer CD4 en l'absence de CMH II (et qu'ils sont peut-être sélectionnés par la reconnaissance d'antigènes dans un contexte CMH I), mais suggère aussi que ces T_{regs} pourraient aussi migrer vers la tumeur *via* un mécanisme indépendant des CPAs qui apportent habituellement le contexte CMH II requis pour leur activation et l'initiation de leur recrutement. Cette découverte est très importante car elle montre clairement que nous avons encore beaucoup à apprendre sur la physiologie des T_{regs} et leurs fonctionnalités, mais elle est peu compatible avec la notion que ce sont les T_{regs} spécifiques du Soi qui sont les plus protecteurs de la tumeur^{Darrasse-Jèze, 2009b | Darrasse-Jèze, 2013 | Malchow, 2013b}. Certains de ces travaux ont montré que les T_{regs} activés/mémoires disparaissaient en l'absence de CMH II dans les *tdLNs*^{Darrasse-Jèze, 2009b}. Mieux comprendre les modalités précises du recrutement des T_{regs} au niveau de la tumeur, qu'elles soient dépendantes ou non de CPAs et du contexte CMH II, permettrait certainement de développer des immunothérapies anti-cancer plus efficaces. Nos résultats montrent clairement que la

déplétion en cDCs induite chez les souris FL^{-/-} mène à une diminution du recrutement de T_{regs} au niveau de la tumeur ainsi qu'à l'altération importante de leur fonctionnalité. Toutefois, cette perte de recrutement et de fonctionnalité des T_{regs}, relativement importante, n'est pas totale (au contraire de la déplétion des DCs qui est, elle, drastique voire quasi-totale), ce qui peut être mis en relation avec la publication décrite ici, qui montre que l'absence de DCs permet tout de même le maintien d'un *pool* de T_{regs} intra-tumoraux. Se pose cependant la question de leur efficacité dans ce contexte, étant donné qu'il a été montré que les T_{regs} agissent en forte interaction avec les DCs *in vivo*^{Darrasse-Jèze, 2009a | Liu, 2015}.

Enfin, les publications de Salmon *et al.* ainsi que de Sánchez-Paulete *et al.* montrent sans trop le discuter que sans intervention immunothérapeutique, les souris *Batf3*^{-/-}, déficientes en cDCs CD8⁺ et en mDCs CD103⁺, présentent une pousse tumorale ainsi qu'une survie inchangées par rapport à des souris contrôles WT injectées avec les mêmes tumeurs^{Salmon, 2016 | Sánchez-Paulete, 2016} : malgré le fait que les modèles tumoraux soient différents entre ces deux papiers, la conclusion reste la même. Ceci entre en parfaite concordance avec une expérience que nous avons réalisée (mais non-présentée) dans laquelle des souris chimères B6 WT→WT ou *Batf3*^{-/-}→WT injectées avec des tumeurs B16-F10 ou B16-FL ont été sacrifiées à J₁₁ *post* injection pour étudier les compartiments lymphoïdes et myéloïdes dans les tdLNs et la tumeur par cytométrie en flux. Une des premières constatations fut que les tumeurs B16-F10 et B16-FL ne poussent pas différemment chez les chimères *Batf3*^{-/-}→WT par rapport aux souris contrôles, ce qui va de concert avec les deux papiers précédemment présentés. Ceci a tendance à montrer que les cDCs CD8⁺ et les mDCs CD103⁺, pourtant capables de cross-présenter les TAAs aux lymphocytes T CD8⁺ dans les tdLNs, ne sont pas indispensables à la génération d'une réponse immunitaire anti-tumorale, car leur absence n'altère ni négativement ni positivement le développement tumoral chez les souris. Cela paraît étrange, mais pourrait tout à fait s'expliquer par l'expansion compensatoire d'autres DCs, dans le cas présent des cDCs CD11b⁺ voire d'autres mDCs ou encore de moDCs, provenant du lignage monocytaire. De manière très intéressante, la même équipe semble montrer que ces cDCs CD8⁺ et mDCs CD103⁺ (*Batf3*-dépendantes) sont en revanche davantage impliquées dans la génération de réponses immunitaires face à des infections parasitaires à *Leishmania major*^{Martínez-López, 2015}, suggérant en effet que leur rôle dans les réponses immunitaires anti-tumorales puisse être faible, voire négligeable, *a contrario* de leur implication forte dans l'immunité antiparasitaire. Ces résultats peuvent être rapprochés avec ceux précédemment évoqués de Diao *et al.* qui montrent en substance que les DCs dépendantes de zDC (les cDCs) ne sont pas indispensables à la génération d'une réponse immunitaire CTL spécifique de l'antigène OVA au niveau de la tumeur^{Diao, 2018}. En revanche, leur déplétion empêche

une telle réponse CTL dans les *tdLNs*, ce qui montre qu'autant les cDCs sont cruciales pour l'induction des réponses immunitaires CTL spécifiques de l'antigène au niveau des organes lymphoïdes secondaires, autant au niveau de la tumeur elles deviennent facultatives, où d'autres mécanismes probablement portés par d'autres DCs ou *ersatz* de DCs (moDCs, macrophages, monocytes, etc.) sont présents pour contrebalancer leur absence.

III. L'axe homéostatique NK↔cellules dendritiques

Nous avons montré au cours de cette thèse qu'il existait un lien étroit entre les DCs et les lymphocytes NK dans un contexte tumoral, car la variation des quantités de DCs dans les différents modèles que nous avons utilisés (souris présentant des variations de FL ou bien souris *Zbtb46^{DTR}*, à chaque fois porteuses de tumeurs) mène également à la variation des quantités de NK dans le même sens. Un certain nombre d'équipes montrent certes des phénomènes équivalents, mais d'autres études, et notamment le travail très récent de Barry *et al.* et Böttcher *et al.*, ont en revanche démontré que la relation réciproque existait également^{Barry, 2018 | Böttcher, 2018}, ce qui est tout à fait remarquable et complémentaire de nos résultats. Dans cette dernière étude, les auteurs ont montré que les NK intra-tumoraux sont capables de sécréter des chimiokines (CCL5 et XCL1/XCL2) dont le rôle premier est l'attraction d'autres cellules du SI au sein des tumeurs, et plus particulièrement des cDC1, ces dernières jouant un rôle clé dans l'initiation de réponses immunitaires anti-tumorales efficaces et durables. En effet, les cDC1 sont capables 1) d'internaliser des TAAs et de migrer vers les tdLNs où elles vont pouvoir initier des réponses lymphocytaires spécifiques, 2) de produire des chimiokines permettant le recrutement de lymphocytes T au sein du microenvironnement tumoral et 3) de sécréter de l'IL-12 permettant de restimuler efficacement les lymphocytes T présents au sein de la tumeur. L'ensemble de toutes ces fonctions font souvent des cDC1 des marqueurs de bon pronostic dans les cancers, notamment chez l'Homme. Booster la présence de ces cDC1 permettrait alors d'améliorer certainement les réponses immunitaires anti-tumorales et donc la survie : c'est par ailleurs ce que nous avons montré dans l'analyse des cancers humains, au moins pour certains d'entre eux.

Néanmoins, les auteurs suggèrent aussi, au vu de leurs résultats, que la simple stimulation du recrutement de NK au sein de la tumeur, au-delà de l'effet cytotoxique sur les cellules malignes, permettrait d'induire directement le recrutement de cDC1, favorisant encore davantage l'élimination de la tumeur. Enfin, les auteurs ont également montré que cet axe NK↔cDC1 peut être totalement perverti par certaines molécules sécrétées par les tumeurs, et notamment la Prostaglandine E2 (PGE2). Cette molécule, dont la synthèse se réalise grâce aux enzymes COX-1 et COX-2 (pour cyclo-oxygénases 1 et 2) est capable d'agir à deux niveaux distincts pour inhiber totalement cet axe pro-immunité. Elle est en effet capable d'induire l'inhibition de la sécrétion par les NK des chimiokines CCL5 et XCL1/XCL2 permettant l'attraction des cDC1 au sein de la tumeur, mais également d'induire la répression de l'expression (*downregulation* en anglais) des récepteurs à ces chimiokines, à savoir CCR5 et XCR1, exprimés par les cDC1. Tout le travail de cette équipe montre clairement que l'homéostasie des DCs est médiée au moins en partie par les NK, ce qui va parfaitement avec nos résultats, qui eux montrent l'existence d'une homéostasie

dans le sens inverse (c'est-à-dire que l'absence de cDCs induit directement l'absence de NK). Ils apportent même une excellente base mécanistique à ce phénomène, au moins dans un contexte tumoral. En croisant les résultats obtenus dans les LNs concernant les NK avec nos souris chimères $\mathcal{Z}DC^{DTR}$, dans lesquelles la quasi-totalité des NK disparaît par rapport aux souris contrôles, avec ceux obtenus dans les souris chimères $Batf3^{-/-}$, où la déplétion des NK par rapport aux souris contrôles n'est pas drastique, quoi que significative, on peut imaginer que ce ne sont pas les cDC1 ni les mDC1 qui interagissent préférentiellement avec les NK, mais plutôt les cDC2 (voire les mDC2, ou éventuellement d'autres sous-types de DCs ?).

Toutefois, cet axe doit certainement également exister en temps normal sans présence de tumeur, et permet probablement une boucle de régulation entre les cDCs (cDCs1 ? cDC2 ?) et les NK, deux acteurs majeurs de l'immunité innée. On peut aisément imaginer que cette inter-régulation a un rôle homéostatique, en empêchant le développement exacerbé d'une de ces populations lorsqu'aucun « danger » n'est présent. En effet, diverses études tendent à aller dans ce sens, en montrant que les DCs peuvent « recycler » et trans-présenter l'IL-15 (cytokine indispensable à la génération et à l'homéostasie des NK) aux cellules voisines *via* leur propre IL-15R α ^{Dubois, 2002 | Burkett, 2004 | Sandau, 2004 | Mortier, 2008}, ce qui conforte tout à fait nos résultats, en proposant les DCs comme une source « mobile » d'IL-15 permettant le maintien et la prolifération des NK en périphérie, à un niveau basal lorsqu'aucune infection ou tumeur n'est détectée, et à des niveaux bien plus forts lors de leur présence. De manière complémentaire, Terme et al. montrent qu'à l'état basal, les T_{regs} sont capables d'altérer l'homéostasie et les fonctionnalités des DCs et des NK ^{Terme, 2008}. Les auteurs montrent que dans les LNs, les T_{regs} sont capables d'inhiber la production des ligands du récepteur à la chimiokine CCR5, bloquant *de facto* le recrutement des DCs au sein des LNs. Mais ils montrent également que ces T_{regs} sont capables d'empêcher les DCs de s'activer complètement et d'exprimer à leur surface le récepteur IL-15R α , ce qui se traduit finalement par une inhibition du recrutement et de la prolifération des NK *in vivo*. Ceci est très intéressant, puisque cela montre clairement qu'il existe des relations particulières entre DCs, T_{regs} et NK qui permettent de façonner à l'état basal l'induction ou la répression des réponses immunitaires. Afin de mieux comprendre l'implication de telles interactions dans les processus de réponse immunitaire, il pourrait être intéressant d'étudier de la même façon cet axe DCs \leftrightarrow NK (voire T_{regs} \leftrightarrow DCs \leftrightarrow NK) dans des pathologies autres que le cancer (par exemple les infections virales, bactériennes ou bien parasitaires, ou encore diverses maladies auto-immunes), de façon à confirmer si ce comportement est naturellement présent entre ces populations, ce qui semble extrêmement probable selon moi.

De plus, de très récentes publications, et notamment celle de Terra *et al.*, sont en parfait accord avec nos résultats concernant l'existence d'interactions homéostatiques entre DCs et NK. En effet, les auteurs ont démontré l'impact fort des pDCs sur la réponse anti-tumorale globale et notamment sur le recrutement de NK activés au sein de la tumeur^{Terra, 2018}. Leurs résultats montrent clairement que les pDCs sont capables d'infiltrer efficacement la tumeur chez la souris et qu'elles sont davantage activées que les pDCs spléniques, que ce soit par mesure de marqueurs à leur surface ou bien par analyse transcriptomique. Un de leurs résultats majeurs est que le mode d'action principal des pDCs, à savoir la sécrétion dans le milieu extracellulaire de cytokines et chimiokines telles que les IFN de type 1, est drastiquement abolit au sein des tumeurs. Ils ont montré que ce sont des facteurs solubles sécrétés par les cellules tumorales elles-mêmes, et notamment le TGF- β , qui sont capables, éventuellement en agissant en synergie, de modifier le profil d'activation et de fonctionnalité des pDCs infiltrant la tumeur, menant alors entre autres à l'inhibition de leur sécrétion d'IFN de type 1. Cette inhibition semble par ailleurs non-réversible selon les auteurs, ce qui confirme encore une fois l'incroyable potentiel du microenvironnement tumoral à inhiber l'action et la fonctionnalité des cellules du SI infiltrant la tumeur. Enfin, ils ont également démontré de manière remarquable que la déplétion des pDCs dans leurs modèles de souris induit une augmentation majeure du recrutement de NK fortement activés au sein de la tumeur, menant alors à un meilleur contrôle de la croissance tumorale chez ces souris déficientes en pDCs. Ceci entre en opposition avec le rôle démontré des cDCs dans le recrutement des NK. En effet, si la plupart des publications sur le sujet s'accordent à dire qu'il existe un axe homéostatique DCs \leftrightarrow NK, où les deux populations covarient dans le même sens, les auteurs démontrent ici clairement que les pDCs ont un rôle inverse sur l'homéostasie des NK par rapport aux cDCs, car leur déplétion entraîne l'augmentation intense de leur recrutement au niveau tumoral. Encore une fois, il y a confirmation que certaines sous-populations de DCs (ici les pDCs) sont capables d'interagir avec les NK (que ce soit directement ou indirectement), voire de moduler négativement leur homéostasie. Même si nous avons montré que l'homéostasie des NK est positivement corrélée à celle des cDCs, nous avons ici la preuve que d'autres populations de DCs sont également impliquées, ici dans un sens contraire. Selon moi, ceci reflète le fait que les interactions entre cellules du SI (que ce soit en temps normal ou bien lors d'événements tumoraux) sont bien plus complexes qu'il n'y paraît, et que la somme de toutes ces interactions, qu'elles soient positives ou négatives, mène à une incroyable complexité du microenvironnement tumoral, le rendant par conséquent extrêmement difficile à appréhender et pouvant potentiellement expliquer pourquoi les immunothérapies utilisant les DCs semblent peu efficaces ou présentent un taux de réponse souvent faible.

IV. L'impact du système immunitaire sur la survie face aux cancers humains

Depuis le début des années 2000, de plus en plus d'études se sont focalisées sur la caractérisation de l'infiltrat immunitaire au sein de différentes tumeurs humaines. Par exemple, Zhang *et al.* ont montré que l'infiltration de lymphocytes T CD3⁺ est associée à une meilleure survie dans le cancer de l'ovaire^{Zhang, 2003}. Dans le cancer du sein, Kohrt *et al.* ont également montré que la présence de plusieurs cellules immunitaires (notamment les lymphocytes T CD4⁺, les CTL et les DCs CD1a⁺) est significativement associée à un bon pronostic, indépendamment du sous-type de cancer du sein^{Kohrt, 2005}. D'autres études se sont focalisées sur l'impact d'une population cellulaire précise dans un cancer particulier, comme Coppola *et al.* qui font la synthèse de ce qui est connu à propos de l'infiltration de lymphocytes NK et de leur impact sur la survie face aux cancers colorectaux (CRC)^{Coppola, 2015}. Malgré cela, leur rôle dans le CRC est encore débattu, car certaines études affirment qu'ils ont un rôle bénéfique sur la survie, tandis que d'autres concluent qu'ils n'ont aucun effet significatif. Coppola *et al.* ont fini par proposer un mécanisme d'action pour les NK, capables selon eux de coopérer avec les CTL pour induire un effet anti-tumoral fort et un impact favorable sur la survie. En revanche, les NK seuls n'auraient pas d'effet particulier sur la survie selon les auteurs.

En ce qui concerne les DCs, les récents travaux de Michea *et al.* montrent que les DCs peuvent avoir un impact différent sur la survie en fonction du sous-type de DCs (cDC1, cDC2 ou pDCs), mais également en fonction du sous-type du cancer du sein étudié^{Michea, 2018}. Chaque type de tumeur semble donc infiltrée de manière différente par les DCs, et donc potentiellement par d'autres acteurs cellulaires du SI. De plus, ces auteurs montrent que le tissu tumoral (par rapport au tissu sain) est à même de moduler les profils transcriptomiques des DCs infiltrantes, et ce de manière propre à chaque sous-population de DCs, ce qui met d'autant plus en valeur l'incroyable impact du microenvironnement tumoral sur les populations immunitaires infiltrant la tumeur.

De même, Spurrell *et al.* ont publié une revue dans laquelle ils compilent l'effet de l'infiltration intra-tumorale des lymphocytes sur la survie dans différents types de tumeurs^{Spurrell, 2014}. Ils montrent que l'infiltration globale des mélanomes en lymphocytes T CD4⁺ est associée à une survie améliorée et une régression spontanée des tumeurs. De manière générale, une infiltration de lymphocytes T effecteurs (CD4⁺ ou CD8⁺) est plutôt associée à une meilleure survie et/ou une régression du stade clinique des tumeurs de l'ovaire, du sein et de certains sous-types de cancers du poumon. Au contraire, l'infiltration forte de T_{regs} est associée de manière

délétère à la survie ainsi qu'à l'augmentation du taux de récurrence dans les quatre cancers précédemment évoqués.

Actuellement, de plus en plus de publications sont des « méta-analyses » qui synthétisent les résultats de dizaines d'essais cliniques et d'études, en se focalisant généralement sur un cancer particulier. Par exemple, Jiang *et al.* ont récemment fait le point sur l'effet de l'infiltration de cellules immunitaires sur la survie face aux cancers gastriques^{Jiang, 2017}. Ils ont montré que l'infiltration immunitaire dans ces cancers pouvait être autant délétère que bénéfique, dépendant principalement des cellules immunitaires mais aussi de la localisation de ces cellules au sein du microenvironnement tumoral et de la tumeur. Par exemple, ils montrent que l'infiltration en lymphocytes T CD3⁺ est globalement de bon pronostic, tandis que l'impact d'autres populations immunitaires (comme les lymphocytes T CD4⁺ effecteurs ou régulateurs ainsi que les CTL) semble hautement dépendant du microenvironnement tumoral infiltré. Le problème est qu'ils compilent des résultats différents provenant d'autres études portant sur des cohortes de patients différentes. Notre approche a au contraire le mérite d'adresser le rôle de 18 populations cellulaires différentes sur les mêmes cohortes et dans de nombreux cancers.

L'autre problème majeur des articles scientifiques sus-mentionnés, malgré leur grande précision et fiabilité, est en effet qu'elles ne s'intéressent qu'à un seul cancer, ou bien à une seule population immunitaire. Ceci ne permet pas d'avoir une vision globale de l'immunobiologie des tumeurs. Cependant, certaines études tendent à combler ce manque, telle que celle d'Anaya *et al.*, qui se veut plus générale et cherche à découvrir des mécanismes impliqués dans le contrôle de la survie dans plusieurs cancers, en utilisant les données transcriptomiques et cliniques provenant du consortium TCGA^{Anaya, 2015}. Ici, les auteurs montrent que chaque cancer diffère dans les listes de gènes délétères et bénéfiques pour la survie des patients. De plus, ils n'arrivent pas à déterminer des gènes impliqués collectivement et de la même manière dans le contrôle de la survie pour tous les cancers. En revanche, ils montrent de manière intéressante que les cancers partagent entre eux des *pathways* (des listes de gènes) plutôt que des gènes individuels, qui varient dans le même sens entre des cancers, laissant à penser que des fonctions cellulaires identiques (et notamment celles liées au SI) peuvent avoir un impact similaire sur la survie, au moins pour certains cancers.

Grâce à l'utilisation de la méthode AMOCATI que nous avons développée, nous avons pu décortiquer de manière systématique et précise l'impact de différentes populations du SI sur la survie des patients dans 35 cancers différents. Nous avons notamment montré que les *pathways* et fonctions cellulaires liées au SI sont ceux qui permettent de distinguer de manière préférentielle les patients survivant longtemps de ceux succombant rapidement. En d'autres termes, cela

signifie que le SI contrôle dans la plupart des cancers la survie à long terme des patients. Ceci concorde avec les publications scientifiques précédemment présentées, qui tendent à démontrer que les cellules du SI peuvent être fortement impliquées dans la modulation négative ou positive de la survie des patients atteints de différents cancers. Au vu de tout ce que nous avons pu évoquer jusqu'ici, il semble plus qu'évident que le SI possède un rôle majeur dans la biologie et le développement des cancers. Toutefois, ce rôle est plus complexe qu'attendu, comme nous allons le voir ci-après.

Dans la suite de nos analyses, nous avons montré que l'infiltration de cellules du SI au sein des tumeurs pouvait avoir un effet autant bénéfique que délétère, en fonction de la localisation de la tumeur et du site primaire atteint. En outre, nous avons montré de manière inédite que dans les organes dits immuno-privilégiés tels que le cerveau, les yeux ou les testicules, la moindre infiltration de cellules du SI lors d'événements tumoraux est de mauvais pronostic. En revanche, dans la plupart des cancers d'organes « classiques » tels que la peau, les seins, le foie, les tissus mous, les poumons, la prostate, le colon, *etc.*, une telle infiltration est bienvenue et a un effet bénéfique sur la survie. Les précédentes publications évoquées confortent cela en présentant des résultats similaires.

En outre, il est important de noter qu'une autre étude très récente de Barnes *et al.*, faisant la revue de l'association entre infiltration de cellules immunitaires et évolution favorable ou non du pronostic face à divers cancers sélectionnés, montre des résultats tout à fait similaires aux miens, surtout en ce qui concerne le mélanome, le carcinome hépatocellulaire et les cancers du cou et de la tête, où nous avons montré que l'infiltration de n'importe quelle cellule du SI était plutôt bénéfique pour la survie^{Barnes, 2017}. De plus, cette publication montre que le SI est globalement associé négativement à la survie dans les cancers rénaux, ce que nous retrouvons également dans nos résultats. Même des observations plutôt inattendues sont communes : par exemple, nous avons montré que les CTL sont une des seules populations immunitaires à être associées à une bonne survie dans le cancer de la vessie, ce que la *review* de Barnes *et al.* montre également de manière plutôt claire.

En revanche, il existe quelques différences majeures entre les résultats listés par cette *review* et ceux que nous avons produits avec notre méthode. En effet, Barnes *et al.* montrent que les lymphocytes T CD8⁺ sont fortement associés à la survie, alors que nous trouvons le contraire, pour les deux cancers cérébraux GBM et LGG analysés (respectivement glioblastome multiforme et gliome de bas grade). Il est possible que les cohortes utilisées soient différentes et/ou n'incluent pas les patients au même stade de développement tumoral. Afin de pouvoir comparer

correctement les résultats, il faut s'assurer que les cohortes utilisées soient homogènes et représentatives d'une seule et unique maladie (et non de divers sous-types comme par exemple le glioblastome, l'astrocytome et les tumeurs oligodendrogiales dans le cas du papier de Barnes *et al.*). Malgré quelques divergences entre la littérature et nos résultats, il existe une certaine homogénéité entre les résultats de toutes ces publications et ceux produits par AMOCATI, ce qui confirme d'une part que la relation entre cancer et SI est réelle et bien plus complexe qu'on aurait pu le penser, et d'autre part démontre que notre méthode est suffisamment robuste pour que les résultats produits soient considérés comme fiables et dignes d'intérêt.

D'une manière générale, il existe peu de publications scientifiques utilisant les *pathways* de manière intensive pour élucider une question biologique relative au cancer ou bien comme un outil permettant de mieux comprendre un phénotype tumoral particulier. En effet, un certain nombre de publications montrent que l'infiltration tumorale par les cellules du SI est souvent prédictive d'une bonne réponse du patient aux traitements chimiothérapeutiques et immunothérapeutiques, au moins dans le cancer du sein^{Andre, 2013}, mais également dans d'autres cancers. De même, d'autres *reviems* mettent en lumière l'existence de nouveaux agents immunothérapeutiques actuellement en phase de test, donc l'objectif est l'activation de voies de signalisation immunologiques, et notamment celles impliquant les senseurs de l'immunité innée, comme les TLRs, MDA-5, RIG-I (et les RLR, pour *RIG-I-like receptors*) ou encore STING (pour *stimulator of interferon genes*)^{Li, 2017}. L'idée derrière cela est l'activation des voies de signalisation en aval de ces récepteurs, afin d'induire des signaux de danger menant *in fine* à la génération d'une réponse immunitaire innée, permettant alors un meilleur contrôle immunitaire de la tumeur et une amélioration de la sensibilité des patients aux traitements immunothérapeutiques conventionnels. En effet, les voies de signalisation immunitaires innées sont fortement inhibées lors du développement tumoral, menant alors à l'évasion des tumeurs de la surveillance par le SI. Stimuler artificiellement ces voies de signalisation pourrait permettre de « réveiller » un peu plus le SI, endormi de force au voisinage de la tumeur, afin d'induire des réponses immunitaires efficaces. La combinaison de ces traitements avec des immunothérapies plus conventionnelles (vaccins utilisant des DCs, inhibiteurs des points de contrôles immunologiques, *etc.*) pourrait mener à une synergie thérapeutique, induisant alors des réponses immunitaires anti-tumorales fortes et surtout durables.

Néanmoins, l'identification de *pathways* potentiellement impliqués dans le contrôle des réponses immunitaires anti-tumorales est souvent un travail de longue haleine, que certaines équipes cherchent à rendre plus facile, ou au moins plus abordable, *via* l'utilisation de méthodes mathématiques et bio-informatiques parfois très complexes. Par exemple, Knaack *et al.* ont

exposé une nouvelle méthode permettant l'analyse des réseaux de régulation d'expression génique grâce à leur algorithme nommé MERLIN^{Knaack, 2014}. Cet algorithme est capable de déterminer dans des données de type transcriptomique les modules de gènes co-régulés dans différentes conditions ainsi que d'identifier les potentiels facteurs géniques permettant leur régulation. Leur algorithme n'utilise pas la moindre information provenant de bases de données de *pathways* (comme Gene Ontology ou KEGG). Malgré cela, ils ont réussi à identifier dans les cancers utilisés une forte surreprésentation ainsi qu'une *uprégulation* des *pathways* immuns chez les patients, ce qui est tout à fait en accord avec nos propres résultats, d'autant plus que certains des cancers qu'ils ont analysés sont communs aux miens (BRCA, COAD et KIRC). Ils n'ont toutefois pas réellement lié leurs résultats à la survie finale des patients, mais leur méthode permet néanmoins de mieux comprendre les différentes régulations géniques mises en place au niveau des tumeurs, et d'identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques afin d'inhiber les *pathways* délétères mis en place de manière commune à tous les cancers humains.

Dans une autre étude très récente, Thorsson *et al.* ont décrit un nouveau *pipeline* d'analyse permettant d'identifier des modules dysrégulés de manière commune à tous les cancers, ainsi que les régulateurs intervenant dans leur expression, et les éventuelles cellules immunitaires impliquées dans ces processus^{Thorsson, 2018}. Cette étude remarquable ressemble dans l'esprit à AMOCATI, dont un des rôles majeurs est d'identifier les fonctions cellulaires et les cellules immunitaires les plus impliquées dans le contrôle de la survie des patients. Ici, les auteurs ont découvert six modules (associables à des cellules particulières du SI) permettant de décrire pratiquement tous les cancers étudiés, et ayant un impact fort (qu'il soit négatif ou positif) sur la survie et l'expression génique générale des patients. Leur méthode, bien que conceptuellement et mathématiquement très compliquée et peu abordable pour un scientifique non-spécialisé dans l'analyse bio-informatique, permet néanmoins d'extraire une multitude de résultats, qui ont tendance à conforter ceux émanant de notre méthode. En effet, ils trouvent également que les cancers diffèrent de façon très importante en fonction de leur infiltration en cellules du SI (et de la composition de cet infiltrat), mais aussi en fonction de l'impact de ces différentes populations sur la survie : chaque cancer semble donc relativement unique. Les auteurs ont également essayé de prédire les potentiels facteurs régulateurs de leurs modules « pan-cancers », afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour favoriser les populations immunitaires de bon pronostic tout en éliminant celles de mauvais pronostic.

Sans rentrer dans les détails méthodologiques ni dans la description des quantités incroyables de résultats produites par de telles méthodes d'analyse bio-informatique, on se rend bien compte que l'avenir de la compréhension de l'immunobiologie des cancers réside dans ce

genre d'études-là, et en particulier dans l'analyse au niveau des *pathways* et des modules de gènes co-régulés ou impliqués dans une même fonction cellulaire. En effet, comme le signalent souvent les auteurs de tels papiers méthodologiques, l'analyse gène par gène des données transcriptomiques apporte certes beaucoup de résultats d'un coup, mais dont la pertinence est très difficile à évaluer directement, étant donné le chemin qu'il reste encore à parcourir pour finaliser l'annotation totale du génome humain. Les analyses par *pathway*/module/fonction cellulaire et l'intégration des résultats obtenus avec d'autres informations biologiques (telles que les données cliniques, le méthylome, les répertoires TCR/BCR, les mutations génétiques, *etc.*) représentent donc sans aucun doute la clef qui permettra à terme une bien meilleure compréhension de l'immunobiologie des cancers et la détermination *in fine* de moyens efficaces pour contrecarrer leur apparition et leur développement chez l'Homme.

V. L'approche bio-informatique dans l'étude des cancers, succès et limites

Depuis de nombreuses années, un certain nombre d'équipes se sont attelées à débusquer au sein des données de *microarrays* (bien avant l'apparition de la RNA-Seq) les gènes potentiellement les plus intéressants et caractéristiques d'un phénotype particulier. Les algorithmes présentés dès le début des années 2000 par Bagirov *et al.* et Park *et al.* ont permis la construction de ce qui n'est qu'une ébauche d'analyse bio-informatique robuste pour des données de *microarrays* relatives aux cancers, automatisée et permettant d'extraire certains gènes particuliers parmi la multitude de données générées par les techniques de puces à ADN^{Park, 2001 | Bagirov, 2003}. Très rapidement, les auteurs se sont rendu compte de la difficulté à intégrer autant de gènes et d'échantillons dans leurs analyses. C'est pour cela que leurs algorithmes sont davantage orientés pour réduire la dimensionnalité des données, permettant une analyse plus rapide et accessible aux ressources matérielles de l'époque. En effet, il ne faut pas oublier qu'il y a 15 ans en arrière, les puissances de calcul moyennes des processeurs étaient souvent très insuffisantes – de l'ordre de 2,5 à 3 Tflop/s au tout début des années 2000, contre jusqu'à 25 Pflop/s de nos jours pour les plus puissants supercalculateurs, ce qui représente tout de même un facteur d'environ 8330 – pour que n'importe quel chercheur puisse s'intéresser à ce type de données sans avoir recours à des structures de type serveur ou « super-ordinateur ». Dorénavant, grâce aux limites matérielles sans cesse repoussées et à l'apparition de langages informatiques permettant un apprentissage relativement aisé (R, Python, C, Java, Julia, *etc.*), un nombre croissant de scientifiques peut acquérir, analyser et intégrer toutes ces données, à moindre coût et avec une efficacité remarquable.

Toutefois, malgré les progrès techniques, peu de publications existent proposant une méthode permettant d'analyser de telles données (*microarrays* ou RNA-Seq) dans les cancers, avec pour objectif d'extraire des informations relevant du domaine biologique et plus particulièrement immunologique. La plupart des algorithmes qui sont dévoilés et éprouvés encore de nos jours se concentrent sur la réduction de dimensionnalité des données, afin d'extraire des listes de gènes spécifiques d'un cancer particulier par exemple, ou alors dont l'expression est retrouvée dans tous les cancers. En 2015, Alshamlan *et al.* ont proposé une nouvelle méthode permettant d'extraire à partir d'un jeu de données les gènes « les plus prédictifs et informatifs pour la classification des cancers » qui, même si elle apporte des résultats intéressants en permettant d'attribuer de manière efficace des patients à certains cancers en fonction de leur transcriptome, ne permet pas de comprendre davantage l'immunobiologie des cancers^{Alshamlan, 2015}. De nos jours, les scientifiques sont de plus en plus confrontés à l'échec (ou bien à la faible proportion de patients « répondeurs ») de certains traitements immunothérapeutiques (et notamment des inhibiteurs des

points de contrôle immunologiques pour ne citer qu'eux), que seule une analyse approfondie et rigoureuse du microenvironnement tumoral permettrait d'améliorer.

En outre, l'établissement d'une énorme base de données (GDC Portal) rendue publique dès 2016, centralisant pour plus de 35 types de cancers et plus de 10 000 patients leurs données cliniques et biologiques (transcriptomes et méthylomes notamment, mais également coupes histologiques de tissus depuis peu) a permis la diffusion de jeux de données très contrôlés et surtout standardisés à un très grand nombre de scientifiques, permettant alors de faciliter le développement de nouvelles techniques d'analyse et la production d'une quantité de résultats tout simplement prodigieuse. Depuis peu, de nouvelles méthodes sont apparues, se focalisant davantage sur des signatures géniques plutôt que sur des gènes particuliers, dans l'espoir de mieux comprendre ce qu'il se passe au niveau biologique et immunologique chez les patients par rapport à d'autres situations pathologiques ou des témoins.

Très récemment, Danaher *et al.* ont généré une signature de 18 gènes nommée *Tumor Inflammation Signature* (TIS) permettant de détecter ou non chez les patients atteints de différents cancers la présence d'une réponse immunitaire anti-tumorale inhibée au sein des tumeurs^{Danaher, 2018}. La détermination des patients présentant une forte inhibition de leurs réponses immunitaires anti-tumorales apparaît depuis peu comme un véritable enjeu pour le ciblage des traitements immunothérapeutiques, notamment ceux visant à lever les points de contrôles immunologiques impliquant PD-1, PD-L1, CTLA-4 et d'autres molécules. En effet, les traitements actuellement développés et testés présentent très souvent un taux de réponse ridiculement bas, proche de l'effet du hasard ou de l'effet placebo. Ce qui est certain, c'est que les patients qui répondent aux traitements y répondent fortement, ce qui implique qu'une immunothérapie ciblée et personnalisée permettrait d'augmenter l'efficacité globale de ces traitements pourtant prometteurs.

De plus en plus de chercheurs se focalisent sur la génération de signatures géniques potentiellement fortement impliquées dans la survie des patients. Malgré de nombreuses publications à ce sujet, et notamment très récemment par Li *et al.* et Han *et al.*, la compréhension globale de l'immunobiologie des tumeurs reste encore plutôt obscure. Dans ces publications, les auteurs s'intéressent à un cancer particulier (respectivement carcinome hépatocellulaire et carcinome mammaire) et démontrent l'existence de signatures géniques spécifiques permettant d'influer fortement sur la survie à long terme des patients^{Han, 2018 | Li, 2018}. De telles signatures pronostiques dans différents cancers fleurissent de plus en plus au sein des publications scientifiques, démontrant l'engouement suscité par de telles recherches.

Néanmoins, il faut garder en tête que par le passé, des erreurs ont certainement été commises, notamment à cause de l'absence de méthodes d'analyses standardisées et contrôlées, ce qui a mené à des publications de revues qui ont remis en question un certain nombre de signatures géniques « pronostiques », notamment dans le cancer du sein^{Venet, 2011}. En effet, les auteurs montrent ici que la plupart des signatures géniques décrites précédemment dans la littérature comme ayant un fort impact sur la survie de patients atteints de cancers du sein (et pouvant être utilisées comme marqueurs biologiques et pronostiques dans ce cancer) sont en réalité beaucoup moins efficaces que des signatures géniques composées de gènes choisis aléatoirement. Ces conclusions ont largement remis en question beaucoup de choses par rapport aux analyses transcriptomiques dans le cancer, démontrant indubitablement la nécessité d'introduire des méthodes d'analyse fiables et robustes pour les transcriptomes intra-tumoraux.

C'est en partant du constat généré par les précédents paragraphes que nous avons eu l'idée de construire une nouvelle méthode algorithmique permettant d'évaluer l'impact de gènes individuels ou de signatures géniques sur la survie des patients, dans tous les cancers disponibles *via* la base de données GDC Portal. Il fallait que cette méthode tienne compte des précédents impairs et permette d'aller plus loin dans la compréhension de l'immunobiologie des tumeurs, qu'elle soit simple à utiliser et relativement abordable en termes de concepts mathématiques et informatiques. C'est pourquoi nous avons choisi d'implémenter cette méthode, nommée AMOCATI pour *Algorithmic Meta-analysis Of Clinical And Transcriptomic Information*, en utilisant des scripts écrits en langage R, permettant son partage entre toutes les plateformes existantes (Windows, MacOS et GNU/Linux) et facilitant le travail d'analyse et d'extraction des informations d'intérêt ainsi que son adaptation aux besoins de chacun.

Même si AMOCATI a permis de mieux comprendre ce qu'il se passe au niveau intra-tumoral pour un certain nombre de populations cellulaires immunitaires, cette approche systématique d'identification et d'analyse des gènes et fonctions cellulaires impliqués dans le contrôle de la survie des patients comporte quelques limites qu'il convient d'énoncer, afin d'éviter toute erreur d'interprétation et de conserver un esprit critique sur les résultats obtenus. En premier lieu, l'une des fonctions basiques d'AMOCATI est de générer une table classifiant chaque gène en fonction de son type d'impact sur la survie (bénéfique, délétère, paradoxal ou anti-paradoxal). Cette table, appelée *metaResults* est propre à un jeu de données (ici un cancer) particulier, ce qui empêche son application à d'autres jeux de données, même proches. Nous avons en effet observé qu'on ne pouvait pas classer correctement les patients en LTS et STS d'un jeu de données B à partir d'un fichier *metaResults* préalablement calculé à partir d'un jeu de données A, même si les cohortes A et B sont des patients présentant la même maladie. Ceci

résulte en l'impossibilité d'utiliser AMOCATI pour générer des signatures géniques prédictives de la survie sur un autre jeu de données.

En revanche, plus la cohorte servant à générer le fichier *metaResults* est grande et représentative du cancer à étudier, plus les résultats obtenus sont fiables, robustes et applicables à d'autres patients atteints du même cancer. D'une manière générale, AMOCATI reste évidemment sensible au nombre de patients qu'on lui transmet lors des analyses. Par exemple, certains cancers présents dans la base de données GDC n'ont que peu de patients à analyser (notamment le cancer CHOL avec 36 patients comportant à la fois des données cliniques et transcriptomiques exploitables). Ceci rend les analyses pour ce cancer potentiellement moins fiables et robustes. De même, les cancers dont la mortalité globale est très faible, comme c'est le cas pour les cancers THYM et TGCT, font que la séparation entre LTS et STS peut être moins précise et fiable que pour les cancers où la proportion de patients décédés est bien plus importante. Ceci renforce encore l'intérêt d'augmenter la taille des cohortes afin de maximiser la force et la reproductibilité des résultats obtenus, quelle que soit la méthode utilisée.

De plus, AMOCATI travaille avec des signatures géniques, pouvant être spécifiques d'une population cellulaire particulière ou éventuellement d'une fonction cellulaire d'intérêt. De telles signatures, surtout si elles représentent une population cellulaire, doivent être absolument spécifiques de la population cible. En effet, plus il y aura de collisions (c'est-à-dire de gènes en commun) entre plusieurs signatures étudiées, plus les résultats obtenus (au niveau des QS et CS notamment) seront proches et intriqués. Pour diminuer ce risque et obtenir des résultats les plus précis possibles, on peut augmenter le nombre de réplicats ou de jeux de données utilisés pour générer ces signatures, et s'assurer manuellement qu'aucune collision n'existe, dans la mesure du possible, en fonction de la proximité phénotypique et fonctionnelle des populations d'intérêt. Il faut également veiller à ce que les gènes présents dans les signatures soient fortement exprimés par les populations cellulaires d'intérêt, en éliminant éventuellement ceux qui sont spécifiques mais dont le différentiel d'expression reste faible, typiquement en prenant des seuils de LFC (pour *logarithmic fold-change* en anglais) supérieurs à 2, voire plus.

AMOCATI est capable de générer deux scores différents par signature analysée : le QS et le CS. Si le QS est simplement défini comme la moyenne arithmétique de l'expression de tous les gènes contenus dans la signature, le CS est lui beaucoup plus sophistiqué dans sa méthode de calcul. En revanche, il est très simple à définir : il s'agit d'un estimateur de la propension d'une signature génique à être exprimée d'une manière favorable ou non à la survie d'un patient. Pour résumer, si le CS est grand, cela signifie que le patient exprime les gènes de cette signature d'une

manière favorable à sa survie : par exemple, le patient exprime fortement les gènes classés comme « corrélation » et faiblement ceux classés comme « corrélation inverse ». Si le CS est petit, le patient maximise l'expression des gènes de la signature d'une manière défavorable à sa survie. Évidemment, plus la cohorte étudiée est grande, plus les estimateurs QS et CS seront précis et comparables entre patients.

Toutefois, il faut garder à l'esprit que ces scores ne sont absolument pas comparables entre plusieurs signatures différentes. Un QS d'une signature A plus grand qu'un QS d'une signature B pour un même patient ne signifie pas du tout que la population A est présente de manière plus importante que la population B, ce qui empêche totalement l'utilisation d'AMOCATI pour estimer des proportions de populations cellulaires au sein d'un échantillon. Pour réaliser une telle opération, il faut effectuer ce que l'on appelle en jargon mathématique une « déconvolution de signaux », classiquement réalisée à l'aide de transformées de Fourier successives. Quelques équipes ont tenté de s'intéresser à la création de techniques de déconvolution appliquées à des transcriptomes provenant de tissus entiers, afin de retrouver les proportions originales des populations cellulaires dans l'échantillon. Ces techniques sont encore extrêmement expérimentales et présentent une très grande sensibilité à la qualité des données, et produisent malgré tout des résultats souvent inexploitable car incohérents. C'est effectivement ce à quoi nous nous sommes retrouvés confrontés lorsque nous avons souhaité analyser les transcriptomes de patients humains avec des outils tels que MCP-Counter, EPIC ou CIBERSORT^{Becht, 2016 | Racle, 2017 | Chen, 2018}. En effet, pour maximiser les chances de réussites de telles techniques basées uniquement sur des outils mathématiques, il faut fournir aux algorithmes les données transcriptomiques issues des populations cellulaires triées individuellement, de manière analogue aux algorithmes utilisés pour calculer les matrices de compensation inter-fluorochromes en cytométrie en flux. Ces données supplémentaires sont très rarement réalisées en parallèle des transcriptomes sur tissus entiers, et *vice versa*.

Ensuite, les méthodes que nous avons développées pour l'étude systématique des *pathways* les plus fortement impliqués et/ou dysrégulés entre LTS et STS, même si elles apportent des résultats satisfaisants et robustes, comportent également quelques limites techniques et optimisations possibles. La méthode de représentation que nous avons choisie pour les analyses de *pathways* (des graphiques en réseaux où chaque nœud correspond à un *pathway*) est intéressante pour rendre les résultats plus digestes et faciles à interpréter, notamment grâce aux *clusters* qui sont automatiquement déterminés lors de la génération du graphique. Du calcul de l'enrichissement des *pathways* (grâce au test de Kolmogorov-Smirnov) à leur représentation finale,

de nombreux paramètres, tous ajustables, peuvent légèrement modifier les résultats obtenus, surtout pour les *pathways* « à la limite » des seuils de tolérance préalablement définis.

Toutefois, toutes les précautions ont été prises pour faire en sorte que les *pathways* les plus touchés entre LTS et STS soient systématiquement conservés, de façon que l'information principale et robuste de chaque graphique ne soit jamais altérée. Afin de calculer la connectivité de chaque nœud lors de la création du graphique, j'utilise un *package* développé par Chen *et al.* qui génère une métrique calculée entre deux *pathways* différents, appelée *Semantic Similarity* (similarité sémantique), permettant d'estimer de manière robuste la distance entre deux *pathways* provenant de la base de données Gene Ontology^{Chen, 2010}. Cette distance permet à nos algorithmes de décider en fonction d'un seuil préalablement défini quels *pathways* doivent être reliés ensemble dans le réseau et lesquels sont à déconnecter. Plus le seuil est haut, moins les *pathways* vont être connectés les uns aux autres, et plus les *clusters* associés seront nombreux mais peu denses. Au contraire, un seuil bas favorise les connexions inter-nœuds, mais diminuant d'autant plus le nombre de *clusters* et augmentant leur densité. Un changement de valeur pour ce seuil permet de faire varier considérablement l'aspect final du graphique, c'est pourquoi il est essentiel de le choisir judicieusement afin d'obtenir un bon équilibre entre nombre de *clusters*, densité des *clusters* et nombre de connexions inter-nœuds et inter-*clusters*.

De plus, un des résultats exportés lors de la génération de ces graphiques est une table récapitulant tous les *clusters* trouvés et listant leur contenu en *pathways*. Mais il reste un gros travail à faire une fois ces graphiques générés : annoter les *clusters* en regardant la liste des *pathways* inclus dedans, afin de donner un nom à ce *cluster* et le résumer par une fonction cellulaire particulière. La similarité sémantique a également été choisie pour cela, car les *clusters* obtenus sont généralement facilement résumables en quelques mots, et représentent très souvent une fonction cellulaire précise et relativement distincte des autres *clusters*. Actuellement, il ne semble pas envisageable de réaliser cette opération de manière totalement automatisée, car cela nécessiterait des techniques dites de *deep learning* (apprentissage approfondi) ou bien d'intelligence artificielle pour pouvoir annoter convenablement chacun des *clusters* avec un risque d'erreur négligeable. De telles technologies sont encore assez compliquées à mettre en œuvre, et nécessitent de toute façon un apprentissage à partir de données connues, qui ne sont pas encore suffisamment robustes (notamment dans le cadre de la biologie et de l'immunologie) pour pouvoir être utilisées comme telles.

En effet, un autre point faible de ces analyses de *pathways*, et qui est cette fois partagé par toutes les analyses utilisant des bases de données similaires à celle du consortium Gene Ontology,

est que l'intégralité du génome humain est encore très loin d'avoir été annoté. Pour résumer, nous sommes encore loin d'avoir compris la fonction de chacun des gènes de l'espèce humaine, si tant est que tous ces gènes soient déjà connus et identifiés. Une fois que l'annotation du génome humain sera complète et éprouvée, la précision et la spécificité des *pathways* et des bases de données associées seront grandement améliorées, rendant de telles analyses plus fiables, robustes et informatives.

VI. Perspectives

Depuis longtemps, beaucoup d'équipes se sont focalisées sur la vaccination anti-cancer, notamment à l'aide de DCs, par exemple chargées avec des peptides spécifiques de la tumeur. Mais l'efficacité clinique de telles interventions immunothérapeutiques est pour l'instant extrêmement faible, avec un taux de réponse moyen d'environ 3% des patients, ce qui est trop peu pour véritablement affirmer l'efficacité de tels traitements dans l'éradication des cancers^{Rosenberg, 2004}. La cause principale de l'échec de telles thérapies est avant tout l'immunosuppression très intense médiée par les cellules tumorales elles-mêmes ainsi que par les T_{regs} infiltrant la tumeur. Même si le vaccin est capable (au moins en théorie) d'induire de véritables réponses *in vitro* ou dans certains modèles murins contrôlés, la suppression immunitaire au voisinage de la tumeur est telle que les effets de ces vaccins sont faibles, voire inexistantes, ce qui explique le très faible pourcentage de réponse au traitement chez les patients. Pour lutter efficacement contre des tumeurs déjà établies et vascularisées, il est indispensable de tenir compte du microenvironnement tumoral : c'est-à-dire soit d'apporter des effecteurs lymphocytaires déjà fortement activés, soit de lever cette immunosuppression localisée, par exemple en déplaçant les T_{regs} intra-tumoraux, majoritairement responsables de cela, ou bien en démontrant l'existence d'autres mécanismes inconnus permettant de déverrouiller la réponse immunitaire anti-tumorale.

Par ailleurs, nous avons montré que la combinaison d'injections de FL avec un traitement par anticorps anti-CD25 (permettant de dépléter les T_{regs}) permet une amélioration très nette de la survie des souris porteuses de tumeurs B16, par rapport à chaque traitement isolé. Entre nos mains, jusqu'à 90% des souris survivent à 100 jours après injection de la tumeur, contre 0% à 30 jours sans traitement et environ 40% à 60 jours avec un seul des deux traitements. Cette combinaison permet à la fois de dépléter les populations de T_{regs} responsables de la tolérance immunitaire aux tumeurs, mais aussi d'augmenter artificiellement la quantité de DCs, permettant alors l'induction du recrutement et de l'activation des NK au niveau intra-tumoral ainsi qu'une meilleure réponse lymphocytaire T globale spécifique de la tumeur. Au vu de ces très bons résultats, il serait tout à fait pertinent de réaliser des études similaires en combinant le traitement par FL avec d'autres *immune checkpoints inhibitors* plus conventionnels (comme les anticorps anti-PD-1 ou anti-CTLA-4). En effet, il y a quelques années déjà, James Allison et Tasuku Honjo ont démontré avec brio l'efficacité de ces traitements isolés dans le cancer^{Leach, 1996 | Iwai, 2005}. Malgré les nombreuses études suivantes ayant pointé du doigt leur faible efficacité dans certains cancers, ou bien chez un nombre limité de patients d'une même cohorte, les améliorations réalisées et les connaissances emmagasinées depuis positionnent à nouveau ce type de traitement sur le devant

de la scène, permettant même à Allison et Honjo de se voir décerner le Prix Nobel de Physiologie/Médecine 2018 pour leurs travaux respectifs sur les *immune checkpoints inhibitors*.

En ce qui concerne les analyses bio-informatiques, une perspective envisageable serait de réaliser des cohortes comparables à celles réalisées chez l'Homme, mais avec des souris, notamment sur différents fonds génétiques et/ou avec diverses tumeurs. L'idéal serait même de ne plus travailler du tout avec des souris consanguines, ce qui permettrait aux résultats obtenus d'être beaucoup plus représentatifs de ce qui se passe chez l'Homme. En effet, la consanguinité des souris amène inéluctablement à produire des résultats et générer des conclusions à partir de clones murins, et non d'une population hétérogène en termes de génome, ce qui peut éventuellement conduire à des conclusions non-extrapolables à l'ensemble de la population. Pour remédier à ce problème, il faudrait évidemment des cohortes bien plus grandes que celles qui sont couramment utilisées avec des souris consanguines, mais cela permettrait certainement d'étudier de manière beaucoup plus globale l'immunobiologie des cancers murins. Les gènes, signatures géniques et fonctions cellulaires extraits pourront permettre de focaliser les recherches ultérieures sur les points intéressants, plutôt que de parfois chercher à l'aveuglette un mécanisme ou un résultat qu'on n'aurait pas initialement envisagé. On peut également imaginer d'utiliser les résultats produits à l'origine chez l'Homme *via* des méthodes comparables à AMOCATI, afin de construire de nouvelles hypothèses de travail, que l'on pourra ensuite tester chez la souris de manière « traditionnelle » avant de retourner chez l'Homme pour valider les résultats et tester les éventuelles nouvelles immunothérapies développées.

Afin de faciliter l'accès à AMOCATI, une de nos perspectives à court terme est de finaliser le développement d'un *package* R permettant la diffusion gratuite, large et facile de nos algorithmes au plus grand nombre. Nous avons pour idée de confier la diffusion de ce *package* au CRAN (*The Comprehensive R Archive Network*) qui héberge les *packages* développés par les fondateurs du langage R, mais également par d'autres développeurs désireux de partager leur code à quiconque le souhaite. Ceci permettrait de faire évaluer la qualité du code par d'autres pairs, afin de corriger les éventuelles erreurs, d'intégrer de nouvelles fonctionnalités, ou bien d'optimiser le temps d'exécution du code déjà existant.

En effet, surtout dans les premières versions d'AMOCATI, nous avons eu beaucoup de difficultés à réduire le temps de calcul et/ou les ressources matérielles utilisées par nos scripts. Malgré nos compétences en programmation, il est probable que nos scripts ne soient pas autant optimisés qu'ils pourraient l'être : le style de programmation met plutôt l'accent sur la clarté du code et sur une modification ultérieure aisée et rapide, même après un long moment passé à

l'écart du code. À cet effet, pour accélérer le plus possible le temps de calcul, nous avons directement intégré à la plupart de nos fonctions (et notamment celles qui nécessitent le plus de ressources) le traitement parallèle des données sur tous les cœurs du ou des processeurs (CPU, pour *central processing unit*) disponibles. De nos jours, la quasi-totalité des ordinateurs utilisés (et surtout dans le domaine scientifique) possèdent au moins deux cœurs par processeur, voire quatre, et parfois huit (comme ce fut le cas pour moi). Distribuer les calculs à effectuer sur différents processeurs logiques à l'avantage d'être applicable à tout ordinateur, quel que soit son processeur ou son système d'exploitation (Windows, MacOS ou GNU/Linux), et permet de réduire considérablement le temps de calcul, en contrepartie des ressources système consommées pour justement contrôler cette répartition. Pour les opérations les plus lourdes, le gain de temps est non-négligeable.

Néanmoins, nous sommes toujours à la recherche d'une simplification des lignes de codes les plus chronophages, dans le but de rendre AMOCATI le plus rapide possible, notamment concernant l'algorithme de génération des *metaResults*, et également celui chargé du calcul de l'enrichissement des *pathways* entre deux groupes de patients. Depuis quelques années, la communauté R cherche à développer des *packages* spécialisés dans le traitement des opérations sur les données par la carte graphique (GPU, pour *graphics processing unit*) en lieu et place du classique CPU. Ceci permet de réduire d'une manière incroyable le temps de calcul (bien plus efficacement que le calcul parallèle précédemment évoqué), surtout si les opérations consistent à manipuler de grandes matrices de nombres, ce qui est souvent le cas lors de l'analyse de données transcriptomiques. Si de tels *packages* existent déjà, ils nécessitent soit d'attendre que le développeur du *package* réécrive (on appelle cela un portage) des fonctions intéressantes d'autres développeurs en instructions GPU efficaces (ce qui est en pratique impossible pour le développeur, étant donné le nombre immense de fonctions R déjà codées), soit d'apprendre directement un autre langage (comme le langage CUDA) permettant de donner des instructions de calcul directement aux GPU. Toutefois, pour l'instant, seuls les GPU de marque Nvidia sont supportés par de tels *packages* R, ce qui implique que les utilisateurs de GPU d'autres marques (comme AMD et bientôt Intel) ne peuvent pas bénéficier de telles optimisations, diminuant donc l'intérêt potentiel de ces technologies d'amélioration de la vitesse de calcul. En parallèle, afin d'expliquer le fonctionnement complet du *package* AMOCATI et de compléter sa diffusion, l'écriture d'une documentation est en cours, car selon nous indispensable. Néanmoins, beaucoup de développeurs R créent en plus de cela une page Web dédiée à leur *package* (que nous avons l'intention de créer), qui expose notamment des exemples concrets et réutilisables, voire des *templates* d'analyse ou encore des jeux de données de test, des publications scientifiques liées, *etc.*,

ce qui permet aux futurs utilisateurs de vraiment comprendre le fonctionnement du *package*, et de pouvoir plus facilement l'adapter à leurs besoins.

À terme, ces *pipelines* d'analyse, tels qu'AMOCATI, permettront de faciliter le développement d'immunothérapies anti-cancer plus précises et plus efficaces. Toutefois, l'ensemble des publications récentes et des résultats associés concernant les immunothérapies anti-cancer (surtout utilisant les DCs ou bien de type *immune checkpoint blockade*) soulignent le fait que l'avenir de ces traitements réside dans la « personnalisation », également appelée « médecine personnalisée ». En effet, si les effets globaux (à l'échelle d'une cohorte) montrent que de tels traitements sont peu efficaces, les patients qui répondent au traitement le font de manière forte et durable. Cela implique donc nécessairement d'adapter le traitement immunothérapeutique anti-cancer à chaque individu, en tenant compte par exemple de son transcriptome intra-tumoral, lorsqu'il est collectable. Il pourrait être intéressant d'établir une ou plusieurs signatures géniques permettant d'estimer ou de quantifier à un moment donné l'état d'inhibition du SI du patient, l'état d'inflammation des tissus autour de la tumeur, ou encore l'infiltration par les T_{regs}, de manière à comprendre quels traitements seront les plus susceptibles d'agir chez un patient particulier. Toutefois, cela nécessiterait, au moins au début, des moyens considérables pour traiter un seul patient, ce qui peut évidemment poser des problèmes économiques et/ou sociétaux divers. Malgré tous les obstacles qu'il reste à franchir, le développement de la « médecine personnalisée » reste selon moi la piste la plus sérieuse et robuste pour vaincre le fléau que représente le cancer à travers le monde.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adams, 2008 Adams, S., *et al.* (2008). "Immunization of malignant melanoma patients with full-length NY-ESO-1 protein using TLR7 agonist imiquimod as vaccine adjuvant." *J Immunol* 181(1): 776-784.
- Ahmed, 2012 Ahmed, K. A., *et al.* (2012). "A new dynamic model of three cell interactions for CTL responses." *Oncoimmunology* 1(8): 1430-1432.
- Ahrends, 2017 Ahrends, T., *et al.* (2017). "CD4(+) T Cell Help Confers a Cytotoxic T Cell Effector Program Including Coinhibitory Receptor Downregulation and Increased Tissue Invasiveness." *Immunity* 47(5): 848-861 e845.
- Allison, 1995 Allison, J. P., *et al.* (1995). "Manipulation of costimulatory signals to enhance antitumor T-cell responses." *Curr Opin Immunol* 7(5): 682-686.
- Alshamlan, 2015 Alshamlan, H. M., *et al.* (2015). "Genetic Bee Colony (GBC) algorithm: A new gene selection method for microarray cancer classification." *Comput Biol Chem* 56: 49-60.
- Amarnath, 2010 Amarnath, S., *et al.* (2010). "Regulatory T cells and human myeloid dendritic cells promote tolerance via programmed death ligand-1." *PLoS Biol* 8(2): e1000302.
- Amarnath, 2011 Amarnath, S., *et al.* (2011). "The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells." *Sci Transl Med* 3(111): 111ra120.
- Anaya, 2015 Anaya, J., *et al.* (2015). "A pan-cancer analysis of prognostic genes." *PeerJ* 3: e1499.
- Andre, 2013 Andre, F., *et al.* (2013). "Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer." *Clin Cancer Res* 19(1): 28-33.
- Anguille, 2017 Anguille, S., *et al.* (2017). "Dendritic cell vaccination as postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia." *Blood* 130(15): 1713-1721.
- Ansell, 2009 Ansell, S. M., *et al.* (2009). "Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma." *Clin Cancer Res* 15(20): 6446-6453.
- Antoine, 2012 Antoine, P., *et al.* (2012). "Functional exhaustion of CD4+ T lymphocytes during primary cytomegalovirus infection." *J Immunol* 189(5): 2665-2672.
- Arce Vargas, 2017 Arce Vargas, F., *et al.* (2017). "Fc-Optimized Anti-CD25 Depletes Tumor-Infiltrating Regulatory T Cells and Synergizes with PD-1 Blockade to Eradicate Established Tumors." *Immunity* 46(4): 577-586.
- Arce Vargas, 2018 Arce Vargas, F., *et al.* (2018). "Fc Effector Function Contributes to the Activity of Human Anti-CTLA-4 Antibodies." *Cancer Cell* 33(4): 649-663 e644.
- Baerenwaldt, 2016 Baerenwaldt, A., *et al.* (2016). "Flt3 Ligand Regulates the Development of Innate Lymphoid Cells in Fetal and Adult Mice." *J Immunol* 196(6): 2561-2571.
- Bagirov, 2003 Bagirov, A. M., *et al.* (2003). "New algorithms for multi-class cancer diagnosis using tumor gene expression signatures." *Bioinformatics* 19(14): 1800-1807.
- Balkwill, 2001 Balkwill, F. and A. Mantovani (2001). "Inflammation and cancer: back to Virchow?" *Lancet* 357(9255): 539-545.
- Banchereau, 1998 Banchereau, J. and R. M. Steinman (1998). "Dendritic cells and the control of immunity." *Nature* 392(6673): 245-252.
- Banchereau, 2000 Banchereau, J., *et al.* (2000). "Immunobiology of dendritic cells." *Annu Rev Immunol* 18: 767-811.
- Bando, 2016 Bando, J. K. and M. Colonna (2016). "Innate lymphoid cell function in the context of adaptive immunity." *Nat Immunol* 17(7): 783-789.
- Barnes, 2017 Barnes, T. A. and E. Amir (2017). "HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer." *Br J Cancer* 117(4): 451-460.
- Barry, 2018 Barry, K. C., *et al.* (2018). "A natural killer-dendritic cell axis defines checkpoint therapy-responsive tumor microenvironments." *Nat Med* 24(8): 1178-1191.
- Becht, 2016 Becht, E., *et al.* (2016). "Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression." *Genome Biol* 17(1): 218.
- Beckeredjian-Ding, 2009 Beckeredjian-Ding, I., *et al.* (2009). "Tumour-derived prostaglandin E and transforming growth factor-beta synergize to inhibit plasmacytoid dendritic cell-derived interferon-alpha." *Immunology* 128(3): 439-450.
- Bevan, 2006 Bevan, M. J. (2006). "Cross-priming." *Nat Immunol* 7(4): 363-365.

- Bigley, 2011 Bigley, V., *et al.* (2011). "The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency." *J Exp Med* 208(2): 227-234.
- Bilir, 2017 Bilir, C. and C. Sarisozen (2017). "Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): Only an enzyme or a checkpoint controller?" *Journal of Oncological Sciences* 3(2): 52-56.
- Blankenstein, 2013 Blankenstein, T., *et al.* (2012). "The determinants of tumour immunogenicity." *Nat Rev Cancer* 12(4): 307-313.
- Bos, 2013 Bos, P. D., *et al.* (2013). "Transient regulatory T cell ablation deters oncogene-driven breast cancer and enhances radiotherapy." *J Exp Med* 210(11): 2435-2466.
- Böttcher, 2018 Bottcher, J. P., *et al.* (2018). "NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control." *Cell* 172(5): 1022-1037 e1014.
- Boudreau, 2011 Boudreau, J. E., *et al.* (2011). "Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy." *Mol Ther* 19(5): 841-853.
- Bour-Jordan, 2009 Bour-Jordan, H. and J. A. Bluestone (2009). "Regulating the regulators: costimulatory signals control the homeostasis and function of regulatory T cells." *Immunol Rev* 229(1): 41-66.
- Brahmer, 2010 Brahmer, J. R., *et al.* (2010). "Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates." *J Clin Oncol* 28(19): 3167-3175.
- Breton, 2015 Breton, G., *et al.* (2015). "Defining human dendritic cell progenitors by multiparametric flow cytometry." *Nat Protoc* 10(9): 1407-1422.
- Bretscher, 1970 Bretscher, P. and M. Cohn (1970). "A theory of self-nonsel self discrimination." *Science* 169(3950): 1042-1049.
- Brocker, 1997 Brocker, T., *et al.* (1997). "Targeted Expression of Major Histocompatibility Complex (MHC) Class II Molecules Demonstrates that Dendritic Cells Can Induce Negative but Not Positive Selection of Thymocytes In Vivo." *J Exp Med* 185(3): 541-550.
- Broz, 2014 Broz, M. L., *et al.* (2014). "Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity." *Cancer Cell* 26(5): 638-652.
- Bubeník, 2003 Bubenik, J. (2003). "Tumour MHC class I downregulation and immunotherapy (Review)." *Oncol Rep* 10(6): 2005-2008.
- Bubeník, 2004 Bubenik, J. (2004). "MHC class I down-regulation: tumour escape from immune surveillance? (review)." *Int J Oncol* 25(2): 487-491.
- Buonaguro, 2011 Buonaguro, L., *et al.* (2011). "Translating tumor antigens into cancer vaccines." *Clin Vaccine Immunol* 18(1): 23-34.
- Burkett, 2004 Burkett, P. R., *et al.* (2004). "Coordinate expression and trans presentation of interleukin (IL)-15Ralpha and IL-15 supports natural killer cell and memory CD8+ T cell homeostasis." *J Exp Med* 200(7): 825-834.
- Burmeister, 2008 Burmeister, Y., *et al.* (2008). "ICOS controls the pool size of effector-memory and regulatory T cells." *J Immunol* 180(2): 774-782.
- Burnet, 1957 Burnet, M. (1957). "Cancer: a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications." *Br Med J* 1(5023): 841-847.
- Butte, 2007 Butte, M. J., *et al.* (2007). "Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses." *Immunity* 27(1): 111-122.
- Cabel, 2017 Cabel, L., *et al.* (2017). "Long-term complete remission with Ipilimumab in metastatic castrate-resistant prostate cancer: case report of two patients." *J Immunother Cancer* 5: 31.
- Carrier, 2006 Carrier, Y., *et al.* (2006). "Th3 Cells in Peripheral Tolerance. I. Induction of Foxp3-Positive Regulatory T Cells by Th3 Cells Derived from TGF- T Cell-Transgenic Mice." *The Journal of Immunology* 178(1): 179-185.
- Chaoul, 2018 Chaoul, N., *et al.* (2018). "Lack of MHC class II molecules favors CD8(+) T-cell infiltration into tumors associated with an increased control of tumor growth." *Oncimmunology* 7(3): e1404213.
- Chaput, 2007 Chaput, N., *et al.* (2007). "Regulatory T Cells Prevent CD8 T Cell Maturation by Inhibiting CD4 Th Cells at Tumor Sites." *The Journal of Immunology* 179(8): 4969-4978.
- Cheever, 2011 Cheever, M. A. and C. S. Higano (2011). "PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine." *Clin Cancer Res* 17(11): 3520-3526.
- Chen, 2013 Chen, L. and D. B. Flies (2013). "Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-

- inhibition." *Nat Rev Immunol* 13(4): 227-242.
- Chen, 2018 Chen, B., *et al.* (2018). "Profiling Tumor Infiltrating Immune Cells with CIBERSORT." *Methods Mol Biol* 1711: 243-259.
- Christensen, 2001 Christensen, J. L. and I. L. Weissman (2001). "Flk-2 is a marker in hematopoietic stem cell differentiation: a simple method to isolate long-term stem cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(25): 14541-14546.
- Clemente, 1996 Clemente, C. G., *et al.* (1996). "Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma." *Cancer* 77(7): 1303-1310.
- Collin, 2011 Collin, M., *et al.* (2011). "Human dendritic cell deficiency: the missing ID?" *Nat Rev Immunol* 11(9): 575-583.
- Conrad, 2012 Conrad, C., *et al.* (2012). "Plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression in ovarian cancer via ICOS costimulation of Foxp3(+) T-regulatory cells." *Cancer Res* 72(20): 5240-5249.
- Contreras-Sandoval, 2016 Contreras-Sandoval, A. M., *et al.* (2016). "Correlation between anti-PD-L1 tumor concentrations and tumor-specific and nonspecific biomarkers in a melanoma mouse model." *Oncotarget* 7(47): 76891-76901.
- Cooper, 2002 Cooper, M. A., *et al.* (2002). "In vivo evidence for a dependence on interleukin 15 for survival of natural killer cells." *Blood* 100(10): 3633-3638.
- Coppola, 2015 Coppola, A., *et al.* (2015). "NK Cell Inflammation in the Clinical Outcome of Colorectal Carcinoma." *Front Med (Lausanne)* 2: 33.
- Coventry, 2015 Coventry, B. J., *et al.* (2015). "Long-term survival in advanced melanoma patients using repeated therapies: successive immunomodulation improving the odds?" *Cancer Manag Res* 7: 93-103.
- Criscitello, 2012 Criscitello, C. (2012). "Tumor-associated antigens in breast cancer." *Breast Care (Basel)* 7(4): 262-266.
- Croft, 2009 Croft, M. (2009). "The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases." *Nat Rev Immunol* 9(4): 271-285.
- Curiel, 2004 Curiel, T. J., *et al.* (2004). "Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival." *Nat Med* 10(9): 942-949.
- Curran, 2009 Curran, M. A. and J. P. Allison (2009). "Tumor vaccines expressing flt3 ligand synergize with ctla-4 blockade to reject preimplanted tumors." *Cancer Res* 69(19): 7747-7755.
- D'Amico, 2003 D'Amico, A. and L. Wu (2003). "The early progenitors of mouse dendritic cells and plasmacytoid predendritic cells are within the bone marrow hemopoietic precursors expressing Flt3." *J Exp Med* 198(2): 293-303.
- Danaher, 2018 Danaher, P., *et al.* (2018). "Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the Tumor Inflammation Signature (TIS): results from The Cancer Genome Atlas (TCGA)." *J Immunother Cancer* 6(1): 63.
- Darrasse-Jèze, 2009a Darrasse-Jeze, G., *et al.* (2009). "Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells in vivo." *J Exp Med* 206(9): 1853-1862.
- Darrasse-Jèze, 2009b Darrasse-Jeze, G., *et al.* (2009). "Tumor emergence is sensed by self-specific CD44hi memory Tregs that create a dominant tolerogenic environment for tumors in mice." *J Clin Invest* 119(9): 2648-2662.
- Darrasse-Jèze, 2013 Darrasse-Jeze, G. and K. Podsypanina (2013). "How numbers, nature, and immune status of foxp3(+) regulatory T-cells shape the early immunological events in tumor development." *Front Immunol* 4: 292.
- Daud, 2008 Daud, A. I., *et al.* (2008). "Phenotypic and functional analysis of dendritic cells and clinical outcome in patients with high-risk melanoma treated with adjuvant granulocyte macrophage colony-stimulating factor." *J Clin Oncol* 26(19): 3235-3241.
- de Velasco, 2017 De Velasco, G., *et al.* (2017). "Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients." *Cancer Immunol Res* 5(4): 312-318.
- del Rio, 2010 del Rio, M. L., *et al.* (2010). "HVEM/LIGHT/BTLA/CD160 cosignaling pathways as targets for immune regulation." *J Leukoc Biol* 87(2): 223-235.
- deLeeuw, 2012 deLeeuw, R. J., *et al.* (2012). "The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature." *Clin Cancer Res* 18(11): 3022-3029.

- den Haan, 2000 den Haan, J. M., *et al.* (2000). "CD8(+) but not CD8(-) dendritic cells cross-prime cytotoxic T cells in vivo." *J Exp Med* 192(12): 1685-1696.
- Denoeud, 2011 Denoeud, J. and M. Moser (2011). "Role of CD27/CD70 pathway of activation in immunity and tolerance." *J Leukoc Biol* 89(2): 195-203.
- Diao, 2018 Diao, J., *et al.* (2018). "Tumor Dendritic Cells (DCs) Derived from Precursors of Conventional DCs Are Dispensable for Intratumor CTL Responses." *J Immunol* 201(4): 1306-1314.
- Diederichsen, 2003 Diederichsen, A. C., *et al.* (2003). "Prognostic value of the CD4+/CD8+ ratio of tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expression on tumour cells." *Cancer Immunol Immunother* 52(7): 423-428.
- Dika, 2017 Dika, E., *et al.* (2017). "Cutaneous adverse effects during ipilimumab treatment for metastatic melanoma: a prospective study." *Eur J Dermatol* 27(3): 266-270.
- Doebel, 2017 Doebel, T., *et al.* (2017). "Langerhans Cells - The Macrophage in Dendritic Cell Clothing." *Trends Immunol* 38(11): 817-828.
- Drobits, 2012 Drobits, B., *et al.* (2012). "Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells." *J Clin Invest* 122(2): 575-585.
- Dubois, 2002 Dubois, S., *et al.* (2002). "IL-15Ralpha recycles and presents IL-15 In trans to neighboring cells." *Immunity* 17(5): 537-547.
- Dudziak, 2007 Dudziak, D., *et al.* (2007). "Differential antigen processing by dendritic cell subsets in vivo." *Science* 315(5808): 107-111.
- Dunn, 2002 Dunn, G. P., *et al.* (2002). "Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape." *Nat Immunol* 3(11): 991-998.
- Durai, 2018 Durai, V., *et al.* (2018). "Altered compensatory cytokine signaling underlies the discrepancy between Flt3(-/-) and Flt3l(-/-) mice." *J Exp Med* 215(5): 1417-1435.
- Edfors, 2016 Edfors, F., *et al.* (2016). "Gene-specific correlation of RNA and protein levels in human cells and tissues." *Mol Syst Biol* 12(10): 883.
- Efremova, 2017 Efremova, M., *et al.* (2017). "Neoantigens Generated by Individual Mutations and Their Role in Cancer Immunity and Immunotherapy." *Front Immunol* 8: 1679.
- Elster, 2016 Elster, J. D., *et al.* (2016). "Dendritic cell vaccines: A review of recent developments and their potential pediatric application." *Hum Vaccin Immunother* 12(9): 2232-2239.
- Enk, 1997 Enk, A. H., *et al.* (1997). "Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma." *Int J Cancer* 73(3): 309-316.
- Ehrlich, 1909 Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1909;5:273-290.
- Faget, 2012 Faget, J. (2012). Les lymphocytes T CD4 régulateurs dans le cancer du sein, recrutement, enrichissement par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et impact de l'axe de co-stimulation ICOS/ICOSL. *Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français.* <NNT:2012LYO10310>. <tel-00981636>
- Faget, 2013 Faget, J., *et al.* (2013). "ICOS is associated with poor prognosis in breast cancer as it promotes the amplification of immunosuppressive CD4(+) T cells by plasmacytoid dendritic cells." *Oncoimmunology* 2(3): e23185.
- Fan, 2005 Fan, Z. and Q. Zhang (2005). "Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity." *Cell Mol Immunol* 2(4): 259-264.
- Fang, 2014 Fang, M., *et al.* (2014). "Collagen as a double-edged sword in tumor progression." *Tumour Biol* 35(4): 2871-2882.
- Fecher, 2013 Fecher, L. A., *et al.* (2013). "Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach." *Oncologist* 18(6): 733-743.
- Fehniger, 2001 Fehniger, T. A., *et al.* (2001). "Fatal leukemia in interleukin 15 transgenic mice follows early expansions in natural killer and memory phenotype CD8+ T cells." *J Exp Med* 193(2): 219-231.
- Fernandez, 1999 Fernandez, N. C., *et al.* (1999). "Dendritic cells directly trigger NK cell functions: cross-talk relevant in innate anti-tumor immune responses in vivo." *Nat Med* 5(4): 405-411.
- Fessas, 2017 Fessas, P., *et al.* (2017). "A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab." *Semin Oncol* 44(2): 136-140.

- Foreman, 1999 Foreman, K. E., *et al.* (1999). "Expression of costimulatory molecules CD80 and/or CD86 by a Kaposi's sarcoma tumor cell line induces differential T-cell activation and proliferation." *Clin Immunol* 91(3): 345-353.
- Fourcade, 2012 Fourcade, J., *et al.* (2012). "CD8(+) T cells specific for tumor antigens can be rendered dysfunctional by the tumor microenvironment through upregulation of the inhibitory receptors BTLA and PD-1." *Cancer Res* 72(4): 887-896.
- Franceschini, 2009 Franceschini, D., *et al.* (2009). "PD-L1 negatively regulates CD4+CD25+Foxp3+ Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV." *J Clin Invest* 119(3): 551-564.
- Francisco, 2009 Francisco, L. M., *et al.* (2009). "PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells." *J Exp Med* 206(13): 3015-3029.
- Franco, 2005 Franco, E. L. and D. M. Harper (2005). "Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control." *Vaccine* 23(17-18): 2388-2394.
- Fruci, 2012 Fruci, D., *et al.* (2012). "Major histocompatibility complex class I and tumour immunoevasion: how to fool T cells and natural killer cells at one time." *Curr Oncol* 19(1): 39-41.
- Fu, 2004 Fu, S., *et al.* (2004). "TGF-beta induces Foxp3 + T-regulatory cells from CD4 + CD25 - precursors." *Am J Transplant* 4(10): 1614-1627.
- Gabitass, 2011 Gabitass, R. F., *et al.* (2011). "Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13." *Cancer Immunol Immunother* 60(10): 1419-1430.
- Galon, 2006 Galon, J., *et al.* (2006). "Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome." *Science* 313(5795): 1960-1964.
- Garrido, 2016 Garrido, F., *et al.* (2016). "The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy." *Curr Opin Immunol* 39: 44-51.
- Ghiringhelli, 2005a Ghiringhelli, F., *et al.* (2005). "Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation." *J Exp Med* 202(7): 919-929.
- Ghiringhelli, 2005b Ghiringhelli, F., *et al.* (2005). "CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner." *J Exp Med* 202(8): 1075-1085.
- Goldberg, 2011 Goldberg, M. V. and C. G. Drake (2011). "LAG-3 in Cancer Immunotherapy." *Curr Top Microbiol Immunol* 344: 269-278.
- Graff, 2015 Graff, J. N. and E. D. Chamberlain (2015). "Sipuleucel-T in the treatment of prostate cancer: an evidence-based review of its place in therapy." *Core Evid* 10: 1-10.
- Greenbaum, 2003 Greenbaum, D., *et al.* (2003). "Comparing protein abundance and mRNA expression levels on a genomic scale." *Genome Biol* 4(9): 117.
- Gross, 1989 Gross, G., *et al.* (1989). "Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity." *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(24): 10024-10028.
- Gry, 2009 Gry, M., *et al.* (2009). "Correlations between RNA and protein expression profiles in 23 human cell lines." *BMC Genomics* 10: 365.
- Guimond, 2010 Guimond, M., *et al.* (2010). "In vivo role of Flt3 ligand and dendritic cells in NK cell homeostasis." *J Immunol* 184(6): 2769-2775.
- Handy, 2018 Handy, C. E. and E. S. Antonarakis (2018). "Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions." *Future Oncol* 14(10): 907-917.
- Hao, 2017 Hao, C., *et al.* (2017). "Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Medicine (Baltimore)* 96(26): e7325.
- Halle, 2017 Halle, S., *et al.* (2017). "Mechanisms and Dynamics of T Cell-Mediated Cytotoxicity In Vivo." *Trends Immunol* 38(6): 432-443.
- Hallett, 2010 Hallett, R. M., *et al.* (2010). "An algorithm to discover gene signatures with predictive potential." *J Exp Clin Cancer Res* 29: 120.
- Han, 2018 Han, J., *et al.* (2018). "Inference of patient-specific subpathway activities reveals a functional signature associated with the prognosis of patients with breast cancer." *J Cell Mol Med* 22(9): 4304-4316.

- Harris, 2008 Harris, T. J., *et al.* (2008). "Radiotherapy augments the immune response to prostate cancer in a time-dependent manner." *Prostate* 68(12): 1319-1329.
- Hathcock, 1994 Hathcock, K. S., *et al.* (1994). "Comparative analysis of B7-1 and B7-2 costimulatory ligands: expression and function." *J Exp Med* 180(2): 631-640.
- Hawiger, 2004 Hawiger, D., *et al.* (2004). "Immunological unresponsiveness characterized by increased expression of CD5 on peripheral T cells induced by dendritic cells in vivo." *Immunity* 20(6): 695-705.
- Hankart, 1985 Henkart, P. A. (1985). "Mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity." *Annu Rev Immunol* 3: 31-58.
- Herberman, 1986 Herberman, R. B., *et al.* (1986). "Mechanism of cytotoxicity by natural killer (NK) cells." *Annu Rev Immunol* 4: 651-680.
- Hervas-Stubbs, 2014 Hervas-Stubbs, S., *et al.* (2014). "Conventional but not plasmacytoid dendritic cells foster the systemic virus-induced type I IFN response needed for efficient CD8 T cell priming." *J Immunol* 193(3): 1151-1161.
- Hildner, 2008 Hildner, K., *et al.* (2008). "Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8alpha+ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity." *Science* 322(5904): 1097-1100.
- Hodi, 2010 Hodi, F. S., *et al.* (2010). "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma." *N Engl J Med* 363(8): 711-723.
- Humbert, 2018 Humbert, M., *et al.* (2018). "Intratumoral CpG-B Promotes Antitumoral Neutrophil, cDC, and T-cell Cooperation without Reprogramming Tolerogenic pDC." *Cancer Res* 78(12): 3280-3292.
- Ilyas, 2015 Ilyas, S. and J. C. Yang (2015). "Landscape of Tumor Antigens in T Cell Immunotherapy." *J Immunol* 195(11): 5117-5122.
- Inaba, 1994 Inaba, K., *et al.* (1994). "The tissue distribution of the B7-2 costimulator in mice: abundant expression on dendritic cells in situ and during maturation in vitro." *J Exp Med* 180(5): 1849-1860.
- Ingram, 2018 Ingram, J. R., *et al.* (2018). "Anti-CTLA-4 therapy requires an Fc domain for efficacy." *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(15): 3912-3917.
- Inzkiweli, 2007 Inzkiweli, N., *et al.* (2007). "Antigen loading of dendritic cells with apoptotic tumor cell-preparations is superior to that using necrotic cells or tumor lysates." *Anticancer Res* 27(4B): 2121-2129.
- Ito, 2008 Ito, T., *et al.* (2008). "Two functional subsets of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus and periphery." *Immunity* 28(6): 870-880.
- Ivanova, 2015 Ivanova, E. A. and A. N. Orekhov (2015). "T Helper Lymphocyte Subsets and Plasticity in Autoimmunity and Cancer: An Overview." *Biomed Res Int* 2015: 327470.
- Ivashko, 2016 Ivashko, I. N. and J. M. Kolesar (2016). "Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma." *Am J Health Syst Pharm* 73(4): 193-201.
- Iwai, 2002 Iwai, Y., *et al.* (2002). "Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade." *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(19): 12293-12297.
- Iwai, 2005 Iwai, Y., *et al.* (2005). "PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells." *Int Immunol* 17(2): 133-144.
- Jiang, 2017 Jiang, W., *et al.* (2017). "Tumor-infiltrating immune cells and prognosis in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis." *Oncotarget* 8(37): 62312-62329.
- Jin, 2016 Jin, F., *et al.* (2016). "The anti-tumor role of NK cells in vivo pre-activated and re-stimulated by interleukins in acute lymphoblastic leukemia." *Oncotarget* 7(48): 79187-79202.
- John, 2013 John, L. B., *et al.* (2013). "Anti-PD-1 antibody therapy potently enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells." *Clin Cancer Res* 19(20): 5636-5646.
- June, 1987 June, C. H., *et al.* (1987). "T-cell proliferation involving the CD28 pathway is associated with cyclosporine-resistant interleukin 2 gene expression." *Mol Cell Biol* 7(12): 4472-4481.
- Juneja, 2017 Juneja, V. R., *et al.* (2017). "PD-L1 on tumor cells is sufficient for immune evasion in immunogenic tumors and inhibits CD8 T cell cytotoxicity." *J Exp Med* 214(4): 895-904.
- Kaiko, 2008 Kaiko, G. E., *et al.* (2008). "Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response?" *Immunology* 123(3): 326-338.

- Kane, 2010 Kane, L. P. (2010). "T cell Ig and mucin domain proteins and immunity." *J Immunol* 184(6): 2743-2749.
- Keir, 2008 Keir, M. E., et al. (2008). "PD-1 and its ligands in tolerance and immunity." *Annu Rev Immunol* 26: 677-704.
- Kenkel, 2017 Kenkel, J. A., et al. (2017). "An Immunosuppressive Dendritic Cell Subset Accumulates at Secondary Sites and Promotes Metastasis in Pancreatic Cancer." *Cancer Res* 77(15): 4158-4170.
- Kennedy, 2000 Kennedy, M. K., et al. (2000). "Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice." *J Exp Med* 191(5): 771-780.
- Kim, 2017 Kim, A., et al. (2017). "Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in tumour cell and tumour infiltrating lymphocytes of HER2-positive breast cancer and its prognostic value." *Sci Rep* 7(1): 11671.
- Klose, 2016 Klose, C. S. and D. Artis (2016). "Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis." *Nat Immunol* 17(7): 765-774.
- Knaack, 2014 Knaack, S. A., et al. (2014). "A pan-cancer modular regulatory network analysis to identify common and cancer-specific network components." *Cancer Inform* 13(Suppl 5): 69-84.
- Kohrt, 2005 Kohrt, H. E., et al. (2005). "Profile of immune cells in axillary lymph nodes predicts disease-free survival in breast cancer." *PLoS Med* 2(9): e284.
- Koussounadis, 2015 Koussounadis, A., et al. (2015). "Relationship between differentially expressed mRNA and mRNA-protein correlations in a xenograft model system." *Sci Rep* 5: 10775.
- Kroschinsky, 2017 Kroschinsky, F., et al. (2017). "New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management." *Crit Care* 21(1): 89.
- Kumai, 2014 Kumai, T., et al. (2014). "Tumor-derived TGF-beta and prostaglandin E2 attenuate anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma treated with EGFR inhibitor." *J Transl Med* 12: 265.
- Kuwano, 1993 Kuwano, K., et al. (1993). "Antiviral effect of TNF-alpha and IFN-gamma secreted from a CD8+ influenza virus-specific CTL clone." *Viral Immunol* 6(1): 1-11.
- Lampe, 1998 Lampe, M. F., et al. (1998). "Gamma interferon production by cytotoxic T lymphocytes is required for resolution of Chlamydia trachomatis infection." *Infect Immun* 66(11): 5457-5461.
- Laouar, 2005 Laouar, Y., et al. (2005). "Transforming growth factor-beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-gamma." *Nat Immunol* 6(6): 600-607.
- Lázár-Molnár, 2008 Lazar-Molnar, E., et al. (2008). "Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(30): 10483-10488.
- Lazzeroni, 2018 Lazzeroni, M., et al. (2018). "Evaluation of third treatment week as temporal window for assessing responsiveness on repeated FDG-PET-CT scans in Non-Small Cell Lung Cancer patients." *Phys Med* 46: 45-51.
- Le Mercier, 2013 Le Mercier, I., et al. (2013). "Tumor promotion by intratumoral plasmacytoid dendritic cells is reversed by TLR7 ligand treatment." *Cancer Res* 73(15): 4629-4640.
- Leach, 1996 Leach, D. R., et al. (1996). "Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade." *Science* 271(5256): 1734-1736.
- Lee, 2015 Lee, J., et al. (2015). "Restricted dendritic cell and monocyte progenitors in human cord blood and bone marrow." *J Exp Med* 212(3): 385-399.
- Levings, 2002 Levings, M. K., et al. (2002). "The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells." *Int Arch Allergy Immunol* 129(4): 263-276.
- Li, 2017 Li, K., et al. (2017). "Promising Targets for Cancer Immunotherapy: TLRs, RLRs, and STING-Mediated Innate Immune Pathways." *Int J Mol Sci* 18(2).
- Li, 2018 Li, N., et al. (2018). "The Identification of Core Gene Expression Signature in Hepatocellular Carcinoma." *Oxid Med Cell Longev* 2018: 3478305.
- Lin, 2008 Lin, D. Y., et al. (2008). "The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(8): 3011-3016.
- Linterman, 2009 Linterman, M. A., et al. (2009). "Roquin differentiates the specialized functions of duplicated T cell costimulatory receptor genes CD28 and ICOS." *Immunity* 30(2): 228-241.
- Liu, 2007 Liu, K., et al. (2007). "Origin of dendritic cells in peripheral lymphoid organs of mice."

- Nat Immunol* 8(6): 578-583.
- Liu, 2008 Liu, C., *et al.* (2008). "Plasmacytoid dendritic cells induce NK cell-dependent, tumor antigen-specific T cell cross-priming and tumor regression in mice." *J Clin Invest* 118(3): 1165-1175.
- Liu, 2009 Liu, K., *et al.* (2009). "In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis." *Science* 324(5925): 392-397.
- Liu, 2015 Liu, Z., *et al.* (2015). "Immune homeostasis enforced by co-localized effector and regulatory T cells." *Nature* 528(7581): 225-230.
- Liyanaige, 2002 Liyanaige, U. K., *et al.* (2002). "Prevalence of Regulatory T Cells Is Increased in Peripheral Blood and Tumor Microenvironment of Patients with Pancreas or Breast Adenocarcinoma." *The Journal of Immunology* 169(5): 2756-2761.
- Lodolce, 1998 Lodolce, J. P., *et al.* (1998). "IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation." *Immunity* 9(5): 669-676.
- Lopez-Lastra, 2017 Lopez-Lastra, S., *et al.* (2017). "A functional DC cross talk promotes human ILC homeostasis in humanized mice." *Blood Adv* 1(10): 601-614.
- Loschko, 2016 Loschko, J., *et al.* (2016). "Inducible targeting of cDCs and their subsets in vivo." *J Immunol Methods* 434: 32-38.
- Lu, 2011 Lu, Y., *et al.* (2011). "Induction of self-antigen-specific Foxp3+ regulatory T cells in the periphery by lymphodepletion treatment with anti-mouse thymocyte globulin in mice." *Immunology* 134(1): 50-59.
- Lyman, 1993 Lyman, S. D., *et al.* (1993). "Molecular cloning of a ligand for the flt3/flk-2 tyrosine kinase receptor: a proliferative factor for primitive hematopoietic cells." *Cell* 75(6): 1157-1167.
- Lyman, 1994 Lyman, S. D., *et al.* (1994). "Cloning of the human homologue of the murine flt3 ligand: a growth factor for early hematopoietic progenitor cells." *Blood* 83(10): 2795-2801.
- Lyman, 1995 Lyman, S. D., *et al.* (1995). "Identification of soluble and membrane-bound isoforms of the murine flt3 ligand generated by alternative splicing of mRNAs." *Oncogene* 10(1): 149-157.
- Malchow, 2013a Malchow, S., *et al.* (2013). "Organ-specific regulatory T cells of thymic origin are expanded in murine prostate tumors." *Oncoimmunology* 2(7): e24898.
- Malchow, 2013b Malchow, S., *et al.* (2013). "Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells." *Science* 339(6124): 1219-1224.
- Mandal, 2015 Mandal, A. and C. Viswanathan (2015). "Natural killer cells: In health and disease." *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 8(2): 47-55.
- Mantegazza, 2013 Mantegazza, A. R., *et al.* (2013). "Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II." *Traffic* 14(2): 135-152.
- Mantovani, 2008 Mantovani, A., *et al.* (2008). "Cancer-related inflammation." *Nature* 454(7203): 436-444.
- Martínez-López, 2015 Martínez-López, M., *et al.* (2015). "Batf3-dependent CD103+ dendritic cells are major producers of IL-12 that drive local Th1 immunity against Leishmania major infection in mice." *Eur J Immunol* 45(1): 119-129.
- Mathan, 2013 Mathan, T. S., *et al.* (2013). "Human plasmacytoid dendritic cells: from molecules to intercellular communication network." *Front Immunol* 4: 372.
- Matthews, 1991 Matthews, W., *et al.* (1991). "A receptor tyrosine kinase specific to hematopoietic stem and progenitor cell-enriched populations." *Cell* 65(7): 1143-1152.
- McEllan, 1999 McLellan, A. D., *et al.* (1999). "Induction of dendritic cell costimulator molecule expression is suppressed by T cells in the absence of antigen-specific signalling: role of cluster formation, CD40 and HLA-class II for dendritic cell activation." *Immunology* 98(2): 171-180.
- McGranahan, 2017 McGranahan, N., *et al.* (2017). "Allele-Specific HLA Loss and Immune Escape in Lung Cancer Evolution." *Cell* 171(6): 1259-1271 e1211.
- McKenna, 2000 McKenna, H. J., *et al.* (2000). "Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells." *Blood* 95(11): 3489-3497.
- Menezes, 2016 Menezes, S., *et al.* (2016). "The Heterogeneity of Ly6C(hi) Monocytes Controls Their Differentiation into iNOS(+) Macrophages or Monocyte-Derived Dendritic Cells." *Immunity* 45(6): 1205-1218.

- Merad, 2002 Merad, M., *et al.* (2002). "Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions." *Nat Immunol* 3(12): 1135-1141.
- Merad, 2013 Merad, M., *et al.* (2013). "The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting." *Annu Rev Immunol* 31: 563-604.
- Meredith, 2012a Meredith, M. M., *et al.* (2012). "Zinc finger transcription factor zDC is a negative regulator required to prevent activation of classical dendritic cells in the steady state." *J Exp Med* 209(9): 1583-1593.
- Meredith, 2012b Meredith, M. M., *et al.* (2012). "Expression of the zinc finger transcription factor zDC (Zbtb46, Btbd4) defines the classical dendritic cell lineage." *J Exp Med* 209(6): 1153-1165.
- Meylan, 2011 Meylan, F., *et al.* (2011). "IL1A and DR3, a TNF family ligand-receptor pair that promotes lymphocyte costimulation, mucosal hyperplasia, and autoimmune inflammation." *Immunol Rev* 244(1): 188-196.
- Michea, 2018 Michea, P., *et al.* (2018). "Adjustment of dendritic cells to the breast-cancer microenvironment is subset specific." *Nat Immunol* 19(8): 885-897.
- Miliotou, 2018 Miliotou, A. N. and L. C. Papadopoulou (2018). "CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy." *Curr Pharm Biotechnol* 19(1): 5-18.
- Moon, 2015 Moon, Y. W., *et al.* (2015). "Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer." *J Immunother Cancer* 3: 51.
- Mortier, 2008 Mortier, E., *et al.* (2008). "IL-15/Ralpha chaperones IL-15 to stable dendritic cell membrane complexes that activate NK cells via trans presentation." *J Exp Med* 205(5): 1213-1225.
- Munn, 2004 Munn, D. H., *et al.* (2004). "Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4+ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells." *J Immunol* 172(7): 4100-4110.
- Murphy, 2016 Murphy K., *et al.* (2016). "Janeway's Immunobiology, Ninth Edition." *Garland Science: New York, New York.*
- Naik, 2007 Naik, S. H., *et al.* (2007). "Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo." *Nat Immunol* 8(11): 1217-1226.
- Nolte, 2009 Nolte, M. A., *et al.* (2009). "Timing and tuning of CD27-CD70 interactions: the impact of signal strength in setting the balance between adaptive responses and immunopathology." *Immunol Rev* 229(1): 216-231.
- Norian, 2009 Norian, L. A., *et al.* (2009). "Tumor-infiltrating regulatory dendritic cells inhibit CD8+ T cell function via L-arginine metabolism." *Cancer Res* 69(7): 3086-3094.
- Nossal, 1980 Nossal, G. J. and B. L. Pike (1980). "Clonal anergy: persistence in tolerant mice of antigen-binding B lymphocytes incapable of responding to antigen or mitogen." *Proc Natl Acad Sci U S A* 77(3): 1602-1606.
- Okazaki, 2013 Okazaki, T., *et al.* (2013). "A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application." *Nat Immunol* 14(12): 1212-1218.
- Onai, 2007 Onai, N., *et al.* (2007). "Identification of clonogenic common Flt3+M-CSFR+ plasmacytoid and conventional dendritic cell progenitors in mouse bone marrow." *Nat Immunol* 8(11): 1207-1216.
- Onizuka, 1999 Onizuka, S., *et al.* (1999). "Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody." *Cancer Res* 59(13): 3128-3133.
- Pagès, 2005 Pages, F., *et al.* (2005). "Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer." *N Engl J Med* 353(25): 2654-2666.
- Paluka, 2013 Palucka, K. and J. Banchereau (2013). "Human dendritic cell subsets in vaccination." *Curr Opin Immunol* 25(3): 396-402.
- Park, 2001 Park, P. J., *et al.* (2001). "A nonparametric scoring algorithm for identifying informative genes from microarray data." *Pac Symp Biocomput*: 52-63.
- Park, 2010 Park, J. J., *et al.* (2010). "B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance." *Blood* 116(8): 1291-1298.
- Paul, 2017 Paul, S. and G. Lal (2017). "The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy." *Front Immunol* 8: 1124.
- Paulson, 2014 Paulson, K. G., *et al.* (2014). "Downregulation of MHC-I expression is prevalent but reversible in Merkel cell carcinoma." *Cancer Immunol Res* 2(11): 1071-1079.

- Pilon-Thomas, 2010 Pilon-Thomas, S., *et al.* (2010). "Blockade of programmed death ligand 1 enhances the therapeutic efficacy of combination immunotherapy against melanoma." *J Immunol* 184(7): 3442-3449.
- Platt, 2010 Platt, C. D., *et al.* (2010). "Mature dendritic cells use endocytic receptors to capture and present antigens." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(9): 4287-4292.
- Povoleri, 2013 Povoleri, G. A., *et al.* (2013). "Thymic versus induced regulatory T cells - who regulates the regulators?" *Front Immunol* 4: 169.
- Puhr, 2015 Puhr, S., *et al.* (2015). "Dendritic cell development-History, advances, and open questions." *Semin Immunol* 27(6): 388-396.
- Pyzer, 2014 Pyzer, A. R., *et al.* (2014). "Clinical trials of dendritic cell-based cancer vaccines in hematologic malignancies." *Hum Vaccin Immunother* 10(11): 3125-3131.
- Qu, 2014 Qu, C., *et al.* (2014). "Monocyte-derived dendritic cells: targets as potent antigen-presenting cells for the design of vaccines against infectious diseases." *Int J Infect Dis* 19: 1-5.
- Racle, 2017 Racle, J., *et al.* (2017). "Simultaneous enumeration of cancer and immune cell types from bulk tumor gene expression data." *Elife* 6.
- Raglow, 2015 Raglow, Z. and S. M. Thomas (2015). "Tumor matrix protein collagen XIalpha1 in cancer." *Cancer Lett* 357(2): 448-453.
- Rangachari, 2012 Rangachari, M., *et al.* (2012). "Bat3 promotes T cell responses and autoimmunity by repressing Tim-3-mediated cell death and exhaustion." *Nat Med* 18(9): 1394-1400.
- Restifo, 1999 Restifo, N. P. and S. A. Rosenberg (1999). "Developing recombinant and synthetic vaccines for the treatment of melanoma." *Curr Opin Oncol* 11(1): 50-57.
- Ribas, 2007 Ribas, A. (2007). "Anti-CTLA4 Antibody Clinical Trials in Melanoma." *Update Cancer Ther* 2(3): 133-139.
- Ribatti, 2017 Ribatti, D. (2017). "The concept of immune surveillance against tumors. The first theories." *Oncotarget* 8(4): 7175-7180.
- Roberts, 2016 Roberts, E. W., *et al.* (2016). "Critical Role for CD103(+)/CD141(+) Dendritic Cells Bearing CCR7 for Tumor Antigen Trafficking and Priming of T Cell Immunity in Melanoma." *Cancer Cell* 30(2): 324-336.
- Rock, 2010 Rock, K. L., *et al.* (1990). "Presentation of exogenous antigen with class I major histocompatibility complex molecules." *Science* 249(4971): 918-921.
- Rosenberg, 2003 Rosenberg, S. A., *et al.* (2003). "Recombinant fowlpox viruses encoding the anchor-modified gp100 melanoma antigen can generate antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma." *Clin Cancer Res* 9(8): 2973-2980.
- Rosenberg, 2004 Rosenberg, S. A., *et al.* (2004). "Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines." *Nat Med* 10(9): 909-915.
- Rosnet, 1991 Rosnet, O., *et al.* (1991). "Murine Flt3, a gene encoding a novel tyrosine kinase receptor of the PDGFR/CSF1R family." *Oncogene* 6(9): 1641-1650.
- Rosnet, 1993 Rosnet, O., *et al.* (1993). "Human FLT3/FLK2 gene: cDNA cloning and expression in hematopoietic cells." *Blood* 82(4): 1110-1119.
- Rosser, 2015 Rosser, E. C. and C. Mauri (2015). "Regulatory B cells: origin, phenotype, and function." *Immunity* 42(4): 607-612.
- Sakaguchi, 2009 Sakaguchi, S., *et al.* (2009). "Regulatory T cells: how do they suppress immune responses?" *Int Immunol* 21(10): 1105-1111.
- Sakuishi, 2011 Sakuishi, K., *et al.* (2011). "Emerging Tim-3 functions in antimicrobial and tumor immunity." *Trends Immunol* 32(8): 345-349.
- Salmon, 2016 Salmon, H., *et al.* (2016). "Expansion and Activation of CD103(+) Dendritic Cell Progenitors at the Tumor Site Enhances Tumor Responses to Therapeutic PD-L1 and BRAF Inhibition." *Immunity* 44(4): 924-938.
- Sánchez-Paulete, 2016 Sanchez-Paulete, A. R., *et al.* (2016). "Cancer Immunotherapy with Immunomodulatory Anti-CD137 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Requires BATF3-Dependent Dendritic Cells." *Cancer Discov* 6(1): 71-79.
- Sandau, 2004 Sandau, M. M., *et al.* (2004). "Cutting edge: transpresentation of IL-15 by bone marrow-derived cells necessitates expression of IL-15 and IL-15R alpha by the same cells." *J Immunol* 173(11): 6537-6541.

- Sansom, 2000 Sansom, D. M. (2000). "CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom?" *Immunology* 101(2): 169-177.
- Sasada, 2003 Sasada, T., *et al.* (2003). "CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression." *Cancer* 98(5): 1089-1099.
- Sato, 2005 Sato, E., *et al.* (2005). "Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(51): 18538-18543.
- Satpathy, 2012 Satpathy, A. T., *et al.* (2012). "Zbtb46 expression distinguishes classical dendritic cells and their committed progenitors from other immune lineages." *J Exp Med* 209(6): 1135-1152.
- Schiller, 2010 Schiller, J. T. and D. R. Lowy (2010). "Vaccines to prevent infections by oncoviruses." *Annu Rev Microbiol* 64: 23-41.
- Schleicher, 2005 Schleicher, U., *et al.* (2005). "Minute numbers of contaminant CD8+ T cells or CD11b+CD11c+ NK cells are the source of IFN-gamma in IL-12/IL-18-stimulated mouse macrophage populations." *Blood* 105(3): 1319-1328.
- Schmid, 2012 Schmid, M., *et al.* (2012). "Characteristics of "Tip-DCs and MDSCs" and Their Potential Role in Leishmaniasis." *Front Microbiol* 3: 74.
- Schwartz, 1997 Schwartz, R. H. (1997). "T cell clonal anergy." *Curr Opin Immunol* 9(3): 351-357.
- Schwartz, 2003 Schwartz, R. H. (2003). "T cell anergy." *Annu Rev Immunol* 21: 305-334.
- Serbina, 2003 Serbina, N. V., *et al.* (2003). "TNF/iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection." *Immunity* 19(1): 59-70.
- Shahinian, 1993 Shahinian, A., *et al.* (1993). "Differential T cell costimulatory requirements in CD28-deficient mice." *Science* 261(5121): 609-612.
- Shankaran, 2001 Shankaran, V., *et al.* (2001). "IFN-gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity." *Nature* 410(6832): 1107-1111.
- Sharma, 2007 Sharma, M. D., *et al.* (2007). "Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase." *J Clin Invest* 117(9): 2570-2582.
- Shevach, 2014 Shevach, E. M. and A. M. Thornton (2014). "tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences." *Immunol Rev* 259(1): 88-102.
- Shimizu, 1999 Shimizu, J., *et al.* (1999). "Induction of tumor immunity by removing CD25+CD4+ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity." *J Immunol* 163(10): 5211-5218.
- Shrikant, 1999 Shrikant, P., *et al.* (1999). "CTLA-4 blockade reverses CD8+ T cell tolerance to tumor by a CD4+ T cell- and IL-2-dependent mechanism." *Immunity* 11(4): 483-493.
- Sia, 2017 Sia, J. K., *et al.* (2017). "Engaging the CD40-CD40L pathway augments T-helper cell responses and improves control of Mycobacterium tuberculosis infection." *PLoS Pathog* 13(8): e1006530.
- Sierro, 2011 Sierro, S., *et al.* (2011). "The CD4-like molecule LAG-3, biology and therapeutic applications." *Expert Opin Ther Targets* 15(1): 91-101.
- Simpson, 2010 Simpson, T. R., *et al.* (2010). "Regulation of CD4 T cell activation and effector function by inducible costimulator (ICOS)." *Curr Opin Immunol* 22(3): 326-332.
- Sisirak, 2012 Sisirak, V., *et al.* (2012). "Impaired IFN-alpha production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression." *Cancer Res* 72(20): 5188-5197.
- Slingluff, 2001 Slingluff, C. L., Jr., *et al.* (2001). "Phase I trial of a melanoma vaccine with gp100(280-288) peptide and tetanus helper peptide in adjuvant: immunologic and clinical outcomes." *Clin Cancer Res* 7(10): 3012-3024.
- Sotomayor, 2001 Sotomayor, E. M., *et al.* (2001). "Cross-presentation of tumor antigens by bone marrow-derived antigen-presenting cells is the dominant mechanism in the induction of T-cell tolerance during B-cell lymphoma progression." *Blood* 98(4): 1070-1077.
- Spits, 2016 Spits, H., *et al.* (2016). "NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense." *Nat Immunol* 17(7): 758-764.
- Spurrell, 2014 Spurrell, E. L. and M. Lockley (2014). "Adaptive immunity in cancer immunology and therapeutics." *Ecancermedicalscience* 8: 441.

- Stadhouders, 2018 Stadhouders, R., *et al.* (2018). "A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity." *J Autoimmun* 87: 1-15.
- Steinman, 2002 Steinman, R. M. and M. C. Nussenzweig (2002). "Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance." *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(1): 351-358.
- Steinman, 2012 Steinman, R. M. (2012). "Decisions about dendritic cells: past, present, and future." *Annu Rev Immunol* 30: 1-22.
- Stevenson, 2010 Stevenson, P. G., *et al.* (2010). "Vaccination against a hit-and-run viral cancer." *J Gen Virol* 91(Pt 9): 2176-2185.
- Suzuki, 2004 Suzuki, S., *et al.* (2004). "Critical roles of interferon regulatory factor 4 in CD11bhighCD8alpha- dendritic cell development." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(24): 8981-8986.
- Takahashi, 1998 Takahashi, T., *et al.* (1998). "Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state." *Int Immunol* 10(12): 1969-1980.
- Tanaka, 2014 Tanaka, T., *et al.* (2014). "IL-6 in inflammation, immunity, and disease." *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6(10): a016295.
- Terme, 2008 Terme, M., *et al.* (2008). "Regulatory T Cells Control Dendritic Cell/NK Cell Cross-Talk in Lymph Nodes at the Steady State by Inhibiting CD4+ Self-Reactive T Cells." *The Journal of Immunology* 180(7): 4679-4686.
- Terra, 2018 Terra, M., *et al.* (2018). "Tumor-Derived TGFbeta Alters the Ability of Plasmacytoid Dendritic Cells to Respond to Innate Immune Signaling." *Cancer Res* 78(11): 3014-3026.
- Thomas, 1982 Thomas, L. (1982). "On immunosurveillance in human cancer." *Yale J Biol Med* 55(3-4): 329-333.
- Thornton, 1998 Thornton, A. M. and E. M. Shevach (1998). "CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production." *J Exp Med* 188(2): 287-296.
- Thorsson, 2018 Thorsson, V., *et al.* (2018). "The Immune Landscape of Cancer." *Immunity* 48(4): 812-830 e814.
- Timmerman, 1999 Timmerman, J. M. and R. Levy (1999). "Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy." *Annu Rev Med* 50: 507-529.
- Turner, 2009 Turner, M. S., *et al.* (2009). "Dominant role of antigen dose in CD4+Foxp3+ regulatory T cell induction and expansion." *J Immunol* 183(8): 4895-4903.
- van den Broek, 1995 van den Broek, M. F., *et al.* (1995). "Perforin dependence of natural killer cell-mediated tumor control in vivo." *Eur J Immunol* 25(12): 3514-3516.
- Varol, 2007 Varol, C., *et al.* (2007). "Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells." *J Exp Med* 204(1): 171-180.
- Venet, 2011 Venet, D., *et al.* (2011). "Most random gene expression signatures are significantly associated with breast cancer outcome." *PLoS Comput Biol* 7(10): e1002240.
- Vigneron, 2015 Vigneron, N. (2015). "Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy." *Biomed Res Int* 2015: 948501.
- Virchow, 1863 Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Verlag von August Hirschwald; Berlin: 1863. Aetologie der neoplastischen Geschwulste/Pathogenie der neoplastischen Geschwulste.
- Vivier, 2008 Vivier, E., *et al.* (2008). "Functions of natural killer cells." *Nat Immunol* 9(5): 503-510.
- Waithman, 2013 Waithman, J., *et al.* (2013). "Resident CD8(+) and migratory CD103(+) dendritic cells control CD8 T cell immunity during acute influenza infection." *PLoS One* 8(6): e66136.
- Walker, 2011 Walker, L. S. and D. M. Sansom (2011). "The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses." *Nat Rev Immunol* 11(12): 852-863.
- Walker, 2013 Walker, L. S. (2013). "Treg and CTLA-4: two intertwining pathways to immune tolerance." *J Autoimmun* 45: 49-57.
- Walzer, 2005 Walzer, T., *et al.* (2005). "Natural killer cell-dendritic cell crosstalk in the initiation of immune responses." *Expert Opin Biol Ther* 5 Suppl 1: S49-59.
- Wang, 2000 Wang, S., *et al.* (2000). "Costimulation of T cells by B7-H2, a B7-like molecule that binds ICOS." *Blood* 96(8): 2808-2813.

- Wang, 2008 Wang, L., *et al.* (2008). "Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp3+CD4+ regulatory T cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(27): 9331-9336.
- Wang, 2009 Wang, C., *et al.* (2009). "Immune regulation by 4-1BB and 4-1BBL: complexities and challenges." *Immunol Rev* 229(1): 192-215.
- Waskow, 2008 Waskow, C., *et al.* (2008). "The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues." *Nat Immunol* 9(6): 676-683.
- Wherry, 2011 Wherry, E. J. (2011). "T cell exhaustion." *Nat Immunol* 12(6): 492-499.
- Wieczorek, 2017 Wieczorek, M., *et al.* (2017). "Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation." *Front Immunol* 8: 292.
- Willimsky, 2005 Willimsky, G. and T. Blankenstein (2005). "Sporadic immunogenic tumours avoid destruction by inducing T-cell tolerance." *Nature* 437(7055): 141-146.
- Willimsky, 2007 Willimsky, G. and T. Blankenstein (2007). "The adaptive immune response to sporadic cancer." *Immunol Rev* 220: 102-112.
- Wing, 2008 Wing, K., *et al.* (2008). "CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function." *Science* 322(5899): 271-275.
- Wing, 2010 Wing, K. and S. Sakaguchi (2010). "Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity." *Nat Immunol* 11(1): 7-13.
- Wohleber, 2012 Wohleber, D., *et al.* (2012). "TNF-induced target cell killing by CTL activated through cross-presentation." *Cell Rep* 2(3): 478-487.
- Wolf, 2003 Wolf, J. K., *et al.* (2003). "Innovations in understanding the biology of cervical cancer." *Cancer* 98(9 Suppl): 2064-2069.
- Woo, 2001 Woo, E. Y., *et al.* (2001). "Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer." *Cancer Res* 61(12): 4766-4772.
- Worbs, 2017 Worbs, T., *et al.* (2017). "Dendritic cell migration in health and disease." *Nat Rev Immunol* 17(1): 30-48.
- Workman, 2009 Workman, C. J., *et al.* (2009). "The development and function of regulatory T cells." *Cell Mol Life Sci* 66(16): 2603-2622.
- Xiao, 2012 Xiao, X., *et al.* (2012). "New insights on OX40 in the control of T cell immunity and immune tolerance in vivo." *J Immunol* 188(2): 892-901.
- Yamazaki, 2008 Yamazaki, S., *et al.* (2008). "CD8+ CD205+ splenic dendritic cells are specialized to induce Foxp3+ regulatory T cells." *J Immunol* 181(10): 6923-6933.
- Yao, 2011 Yao, S., *et al.* (2011). "B7-h2 is a costimulatory ligand for CD28 in human." *Immunity* 34(5): 729-740.
- Yoshinaga, 1999 Yoshinaga, S. K., *et al.* (1999). "T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS." *Nature* 402(6763): 827-832.
- Yu, 1998 Yu, H., *et al.* (1998). "Flt3 ligand promotes the generation of a distinct CD34(+) human natural killer cell progenitor that responds to interleukin-15." *Blood* 92(10): 3647-3657.
- Yu, 2010 Yu, G., *et al.* (2010). "GOSemSim: an R package for measuring semantic similarity among GO terms and gene products." *Bioinformatics* 26(7): 976-978.
- Yu, 2017 Yu, D. P., *et al.* (2017). "Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review." *Oncol Lett* 14(2): 1568-1580.
- Zamai, 2007 Zamai, L., *et al.* (2007). "NK cells and cancer." *J Immunol* 178(7): 4011-4016.
- Zeiser, 2007 Zeiser, R., *et al.* (2007). "Early CD30 signaling is critical for adoptively transferred CD4+CD25+ regulatory T cells in prevention of acute graft-versus-host disease." *Blood* 109(5): 2225-2233.
- Zeng, 2015 Zeng, H., *et al.* (2015). "Type 1 regulatory T cells: a new mechanism of peripheral immune tolerance." *Cell Mol Immunol* 12(5): 566-571.
- Zhang, 2003 Zhang, L., *et al.* (2003). "Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer." *N Engl J Med* 348(3): 203-213.
- Zhao, 2017 Zhao, T., *et al.* (2017). "Prognostic value of PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells in cancers: A meta-analysis." *PLoS One* 12(4): e0176822.
- Zhou, 2007 Zhou, G. and H. I. Levitsky (2007). "Natural regulatory T cells and de novo-induced

regulatory T cells contribute independently to tumor-specific tolerance." *J Immunol* 178(4): 2155-2162.

Zhu, 2010 Zhu, J., *et al.* (2010). "Differentiation of effector CD4 T cell populations (*)." *Annu Rev Immunol* 28: 445-489.

Zook, 2016 Zook, E. C. and B. L. Kee (2016). "Development of innate lymphoid cells." *Nat Immunol* 17(7): 775-782.

REMERCIEMENTS

Pour leur participation de près ou de loin à la réalisation et la bonne conduite de cette thèse, je remercie chaleureusement :

- ✓ Nathalie Chaput et Vassili Soumelis, pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse ;
- ✓ Pierre Guermonprez, David Klatzmann, Claude Leclerc et Éric Tartour, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ;
- ✓ Guillaume Darrasse-Jèze, pour son encadrement et les discussions scientifiques endiablées que nous avons pu avoir ensemble, que ce soit au laboratoire, par téléphone, par mail, ou autour d'un verre ou d'un repas ;
- ✓ Katrina Podsypanina, pour ses nombreuses suggestions d'expériences et d'analyses à réaliser, ainsi que pour les corrections qu'elle a apportées à mes manuscrits scientifiques ;
- ✓ Bénédicte Manoury, Clarissa Nascimento, Rafael Cardoso Maciel Costa Silva, Luiz Vasconcellos, Adèle Bansard, Mohamed Zerara, Éméranne Pierre et Julien Campagne, pour le soutien qu'ils ont pu m'apporter, leur aide dans les expériences réalisées et pour les diverses collaborations que nous avons effectuées ensemble ;
- ✓ L'Institut Necker Enfants Malades (INSERM U1151 CNRS UMR 8253), et plus particulièrement le site Necker pour leur soutien en général et pour les liens que j'ai pu tisser avec chercheurs et étudiants ;
- ✓ Le plateau technique de cytométrie de la SFR Necker (et plus particulièrement Jérôme Mégret et Corinne Cordier), pour leur aide dans la réalisation de nos nombreux tris cellulaires (« C'est pour la même chose que la dernière fois, Jérôme ! ») ;
- ✓ La plateforme bio-informatique de la SFR Necker (et plus particulièrement Nicolas Cagnard), pour l'accès qu'il m'a donné au logiciel *Ingenuity Pathway Analysis* et les normalisations casse-tête de données transcriptomiques que j'ai pu lui donner à faire ;
- ✓ *Janvier Laboratories* et l'Institut Pasteur de Paris, pour les divers modèles de souris utilisés ;
- ✓ Olivier Lantz et Thiago Maciel, pour les diverses lignées de mélanomes B16 utilisées ;
- ✓ La Ligue Nationale Contre le Cancer, pour le financement des trois années de mon contrat doctoral ;
- ✓ Toute ma famille (incluant la belle-famille !), mes amis, ainsi que ma compagne pour leur soutien indéfectible ainsi que leur patience (et il leur en a fallu de la patience !) dans cette aventure qu'a été ma thèse ;
- ✓ Ainsi que toutes les personnes que j'ai pu oublier mais qui ont quand même joué un rôle, de près ou de loin, volontairement ou non, à l'aboutissement de ce projet.

Je dédie cette thèse à Jean Alibert, *alias* « Papi Jeannot », emporté par un cancer du pancréas le mardi 16 novembre 1999.

« Un jour, je deviendrai Docteur et je guérirai le cancer ».