



Université de Sherbrooke

Les isoformes P1 et P2 du récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  ont des fonctions différentes dans  
le cancer colorectal

Par

Jean-Philippe Babeu

Programme de biologie cellulaire

Mémoire/Thèse présenté(e) à la Faculté de médecine et des sciences de la santé  
en vue de l'obtention du grade de philosophiae doctor (Ph.D.) en biologie cellulaire

Sherbrooke, Québec, Canada

Août, 2016

Membres du jury d'évaluation

François Boudreau, Dépt. ABC, programme de biologie cellulaire

Julie Carrier, Dépt. Médecine, programme de biologie cellulaire

Luc Gaudreau, Dépt. biologie, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke

Marjorie Brand, Dépt. médecine, Faculté de médecine, University of Ottawa

© Jean-Philippe Babeu, 2016

**À MON ÉPOUSE CLAUDINE,**  
Qui m'a attendu, soutenu, aimé et encouragé.

**À MES PARENTS, MARCEL ET PASQUALINA,**  
Qui n'ont jamais cessé de m'encourager.

**À DIEU,**  
Qui m'a donné de connaître ces choses.

**UN HOMME NE PEUT RECEVOIR QUE  
CE QUI LUI A ÉTÉ DONNÉE DU CIEL**

Jean-Baptiste  
(Jean 3 :27, LSG)

## RÉSUMÉ

### **Les isoformes P1 et P2 du récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$ ont des fonctions différentes dans le cancer colorectal**

Par  
Jean-Philippe Babeu  
Programme de biologie cellulaire

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de philosophiae doctor (Ph.D.) en biologie cellulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4.

Le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  est un facteur de transcription qui contrôle l'expression des gènes au niveau de l'épithélium de l'intestin et du côlon. Récemment associé au cancer colorectal, HNF4 $\alpha$  pourrait réguler des processus importants pour la survie des cellules cancéreuses. Son rôle dans le cancer colorectal est toutefois controversé, ce qui compromet son utilisation en tant que cible thérapeutique. Par contre, les fonctions de HNF4 $\alpha$  au côlon sont accomplies par deux différentes classes d'isoformes (P1 et P2) qui ont été très peu caractérisées jusqu'à présent. Pour clarifier le rôle de HNF4 $\alpha$ , nous avons donc évalué les fonctions spécifiques de ses isoformes P1 et P2 dans le cancer colorectal.

Nous avons observé que l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  est localisée dans la région supérieure différenciée des cryptes du côlon alors que celle des isoformes P2 dans la région inférieure proliférative. Au cours du cancer colorectal, l'expression des isoformes P1 est inhibée au niveau de leur ARNm par l'activation de la  $\beta$ -caténine alors que l'expression des isoformes P2 est maintenue. Pour vérifier si ces isoformes ont des fonctions spécifiques dans le cancer colorectal, nous avons déterminé par ChIP-seq et RNA-seq leur gènes cibles spécifiques chez les Caco2/15. Les résultats suggèrent que les isoformes de HNF4 $\alpha$  régulent des réseaux de gènes distincts permettant aux isoformes P1 d'influencer le métabolisme énergétique et aux isoformes P2 les mécanismes moléculaires associés au développement du cancer colorectal. De plus, plusieurs des partenaires protéiques des isoformes P2 identifiés par GFP-Trap et BioID chez les cellules cancéreuses sont associés aux mécanismes de réparation des dommages à l'ADN suggérant un nouveau rôle pour HNF4 $\alpha$ .

Notre étude suggère donc que les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  régulent des réseaux de gènes différents dans le cancer colorectal. L'inhibition des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine pourrait permettre d'adapter le métabolisme aux besoins des cellules cancéreuses alors que le maintien de l'expression des isoformes P2, favoriser l'activité des voies oncogéniques et contribuer à la réponse aux dommages à l'ADN.

Mots clés : HNF4 $\alpha$ , isoformes, régulation des gènes, cancer colorectal, récepteur nucléaire,  $\beta$ -caténine, réparation de l'ADN.

## TABLE DES MATIÈRES

<i>Résumé</i> .....	<i>IV</i>
<i>Table des matières</i> .....	<i>V</i>
<i>Liste des figures</i> .....	<i>X</i>
<i>Liste des tableaux</i> .....	<i>XII</i>
<i>Liste des abréviations</i> .....	<i>XIII</i>
<b>Introduction</b> .....	<b>18</b>
<b>1. Préambule</b> .....	<b>18</b>
<b>2. L'expression des gènes</b> .....	<b>19</b>
2.1. Le mécanisme de la transcription .....	20
2.2. Les facteurs de transcription .....	22
2.3. Les récepteurs nucléaires .....	24
<b>3. Le récepteur nucléaire HNF4<math>\alpha</math></b> .....	<b>26</b>
3.1. Structure et caractéristiques générales de HNF4 $\alpha$ .....	26
3.2. Les isoformes de HNF4 $\alpha$ .....	28
3.3. Les mécanismes de régulation transcriptionnelle utilisés par HNF4 $\alpha$ .....	31
3.4. Les rôles de HNF4 $\alpha$ .....	36
3.5. La régulation de l'activité de HNF4 $\alpha$ .....	39
<b>4. HNF4<math>\alpha</math> et le cancer</b> .....	<b>43</b>
4.1. HNF4 $\alpha$ et le cancer du foie.....	43
4.2. HNF4 $\alpha$ et le cancer du pancréas.....	44
4.3. HNF4 $\alpha$ et le cancer du rein.....	45
4.4. HNF4 $\alpha$ et le cancer gastrique .....	46
<b>5. HNF4<math>\alpha</math> et le cancer colorectal</b> .....	<b>47</b>
5.1. L'épithélium colique.....	47

5.2.	L'étiologie du cancer colorectal.....	49
5.3.	Les mutations génétiques associées au cancer colorectal .....	49
5.4.	La voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal .....	50
5.5.	Évidences de l'implication de HNF4 $\alpha$ dans le cancer colorectal .....	52
5.6.	La controverse sur le rôle de HNF4 $\alpha$ dans le cancer colorectal .....	54
5.7.	Hypothèse de recherche et objectifs .....	55
	<b><i>Matériel et Méthodes</i>.....</b>	<b>57</b>
<b>1.</b>	<b>Matériel.....</b>	<b>57</b>
1.1.	Plasmides et vecteurs .....	57
1.2.	Anticorps.....	58
1.3.	Amorces.....	59
1.5.	Réactifs .....	60
1.6.	Culture cellulaire.....	62
<b>2.</b>	<b>Méthodes.....</b>	<b>63</b>
2.1.	Lignées, modèles et culture cellulaire.....	63
2.2.	Échantillons de tumeurs colorectales et de côlon fœtal humain .....	65
2.3.	Production et infections lentivirales.....	67
2.4.	Immunofluorescences .....	68
2.4.1.	Tumeurs, marges de résection et polypes de souris APC <sup>min</sup> .....	68
2.4.2.	Cellules en culture .....	69
2.4.3.	Scores d'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$ .....	69
2.5.	PCR conventionnel et quantitatif.....	70
2.6.	Immunobuvardage .....	71
2.7.	Immunoprécipitation de la chromatine .....	73
2.8.	Mesure de la stabilité des ARNm .....	74
2.9.	Analyse du nombre de copies de gènes de HNF4 $\alpha$ chez les tumeurs colorectales.....	74
2.10.	Séquençage des ARNm .....	75
2.11.	Prédiction des gènes cibles directs des isoformes P1 et P2 par intégration des données en CHIP-seq et RNA-seq.....	75
2.12.	Identification des fonctions associées aux gènes cibles des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ .....	76
2.13.	Identification des partenaires protéiques des isoformes de HNF4 $\alpha$ par GFP-TRAP couplé à la spectrométrie de masse quantitative.....	77

2.13.1. Culture cellulaire en milieu SILAC .....	77
2.13.2. Immunoprécipitation GFP-TRAP .....	78
2.13.3. Préparation des échantillons pour la spectrométrie de masse .....	78
2.13.4. Analyse des échantillons par LC-MS/MS .....	79
2.14. Identification des protéines à proximité des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ in vivo par BioID .....	81
2.15. Essais de dommages à l'ADN.....	82
2.16. Analyse des éléments de réponse aux promoteurs P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ .....	83
2.17. Analyse statistique .....	83
<b>Résultats.....</b>	<b>84</b>
<b>1. Déterminer les isoformes de HNF4<math>\alpha</math> impliquées dans le cancer colorectal .....</b>	<b>84</b>
1.1. L'expression des isoformes P1 est associée aux cellules différenciées et l'expression des isoformes P2 aux cellules prolifératives de la crypte normale du côlon.....	84
1.2. Le cancer colorectal est associé à l'inhibition de l'expression des isoformes P1 et au maintien des isoformes P2 dans les cellules cancéreuses .....	89
<b>2. Identifier les mécanismes de régulation responsables de l'expression distincte des isoformes P1 et P2 dans le cancer colorectal .....</b>	<b>95</b>
2.1. L'expression des isoformes P1 est inhibée par la $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal .....	95
2.2. La $\beta$ -caténine réprime l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ par un mécanisme n'impliquant pas la stabilité des ARNm ni le contexte épigénétique au promoteur .....	100
2.3. L'amplification du gène HNF4A est impliquée dans l'augmentation de l'expression des isoformes P2 chez certaines tumeurs colorectales .....	104
<b>3. Définir les rôles spécifiques des isoformes P1 et P2 de HNF4<math>\alpha</math> dans le cancer colorectal.....</b>	<b>105</b>
3.1. Identification des réseaux de gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ ..	106
3.1.1. Validation du modèle d'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$ chez la lignée Caco2/15 .....	106
3.1.2. Les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ régulent différents réseaux de gènes cibles .....	109
3.1.3. Les isoformes P1 régulent le métabolisme des cellules cancéreuses alors que les isoformes P2 régulent des mécanismes associés à la carcinogénèse .....	116
3.2. Identifications des partenaires protéiques spécifiques aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ ..	119
3.2.1. Identification de partenaires protéiques pour les isoformes de HNF4 $\alpha$ par immunoprécipitation GFP-TRAP .....	119

3.2.1.1. Caractérisation des modèles d'expression HNF4 $\alpha$ -GFP .....	122
3.2.1.2. HNF4 $\alpha$ interagit avec le suppresseur de tumeur p53 et est associé aux mécanismes de réponse aux dommages à l'ADN .....	123
3.2.2. Identification par BioID des protéines pouvant interagir avec les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ in vivo chez les cellules 293T et HCT116 .....	129
3.3. HNF4 $\alpha$ colocalise avec les régions de dommages à l'ADN in cellulo .....	133

## ***Discussion*..... 136**

<b>1. L'expression différentielle des isoformes P1 et P2 au côlon suggère des rôles différents.....</b>	<b>137</b>
<b>2. Le cancer colorectal est associé à l'inhibition des isoformes P1 et le maintien des isoformes P2.....</b>	<b>139</b>
<b>3. La <math>\beta</math>-caténine réprime spécifiquement l'expression des isoformes P1 de HNF4<math>\alpha</math> dans le cancer colorectal.....</b>	<b>142</b>
<b>4. Les isoformes P1 : des inhibiteurs de la voie Wnt/<math>\beta</math>-caténine dans le cancer colorectal?.....</b>	<b>145</b>
<b>5. L'augmentation de l'expression des isoformes P2 dans les tumeurs colorectales semble provenir de différents mécanismes dont l'amplification du gène <i>HNF4A</i>.....</b>	<b>149</b>
<b>6. Les isoformes P1 et P2 de HNF4<math>\alpha</math> régulent différents réseaux de gènes chez les cellules cancéreuses colorectales. ....</b>	<b>150</b>
<b>7. L'inhibition des isoformes P1 dans le cancer colorectal modifie le métabolisme énergétique des cellules cancéreuses alors que les isoformes P2 permettent de soutenir la signalisation associée au cancer. ....</b>	<b>154</b>
<b>8. Les analyses protéomiques suggèrent de nouveaux mécanismes de régulation pour les isoformes P2 de HNF4<math>\alpha</math>.....</b>	<b>162</b>
8.1. Les isoformes P2 pourraient modifier le contexte de la chromatine chez les cellules cancéreuses. ....	164
8.2. Les molécules des jonctions serrées pourraient réguler l'activité des isoformes P2. ....	165
<b>9. Les isoformes P2 de HNF4<math>\alpha</math> impliquées dans la régulation de p53. ....</b>	<b>166</b>

<b>10. Les isoformes P2 de HNF4<math>\alpha</math> impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN chez les cellules cancéreuses colorectales.....</b>	<b>167</b>
<b>11. Conclusions.....</b>	<b>171</b>
<b><i>Remerciements</i>.....</b>	<b>173</b>
<b><i>Liste des Références</i> .....</b>	<b>175</b>
<b><i>Annexes</i>.....</b>	<b>203</b>
<b>Annexe 1. La <math>\beta</math>-caténine ne réprime pas les isoformes P1 de HNF4<math>\alpha</math> par un mécanisme épigénétique.....</b>	<b>203</b>
<b>Annexe 2. Validation de la fiabilité des données obtenues en RNA-seq .....</b>	<b>204</b>
<b>Annexe 3. Liste des gènes ayant des transcrits modulés en RNA-seq chez les Caco2/15 shP1, shP2 et shHNF4.....</b>	<b>205</b>
<b>Annexe 4. Justification de l'utilisation de la valeur p comme unique critère pour l'identification de gènes cibles par RNA-seq.....</b>	<b>329</b>
<b>Annexe 5. Liste des gènes cibles identifiés pour HNF4<math>\alpha</math> et ses isoformes par le logiciel d'intégration BETA.....</b>	<b>331</b>
<b>Annexe 6. Fonctions biologiques associées aux gènes cibles spécifiques des isoformes P1 et P2 de HNF4<math>\alpha</math> (Ingenuity Pathway Analysis).....</b>	<b>400</b>
<b>Annexe 7. Analyse des caractéristiques génomiques associées aux sites de liaison de HNF4<math>\alpha</math> identifiés par CHIP-seq chez la lignée Caco2.....</b>	<b>407</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure des récepteurs nucléaires. ....	25
Figure 2 : Les isoformes de HNF4 $\alpha$ . ....	29
Figure 3 : Les mécanismes de régulation transcriptionnelle de HNF4 $\alpha$ . ....	32
Figure 4 : L'épithélium colique. ....	48
Figure 5 : La voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine dans l'épithélium colique. ....	51
Figure 6 : Les isoformes P1 sont associées à la région différenciée des cryptes et les isoformes P2 à la région proliférative. ....	85
Figure 7 : L'expression des isoformes P1 est associée à la différenciation épithéliale intestinale en culture. ....	87
Figure 8 : Le cancer colorectal est associé à l'inhibition des isoformes P1 et le maintien des isoformes P2. ....	91
Figure 9 : Les lignées cancéreuses colorectales expriment majoritairement les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ . ....	94
Figure 10 : L'inhibition de la $\beta$ -caténine stimule l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ chez les lignées cancéreuses colorectales. ....	97
Figure 11 : L'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ est diminuée dans les polypes du côlon chez les souris APCmin. ....	99
Figure 12 : L'activité du promoteur P1 et la stabilité de ses ARNm ne sont pas influencés par la $\beta$ -caténine. ....	101
Figure 13 : L'amplification du gènes <i>HNF4A</i> dans les tumeurs colorectales n'est pas l'unique cause de l'augmentation de l'expression des isoformes P2. ....	105
Figure 14 : Stratégie utilisée pour identifier les gènes cibles directs des isoformes P1 et P2 par la combinaison d'analyses transcriptomique et ChIP-seq chez les Caco2/15. ....	107
Figure 15 : Distribution des gènes modulés chez les Caco2/15 par l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$ . ....	110
Figure 16 : Les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ régulent différents réseaux de gènes chez les Caco2/15. ....	114

Figure 17 : Les isoformes P1 sont associées à la régulation du métabolisme énergétique et les isoformes P2 aux mécanismes associés au cancer. ....	117
Figure 18 : Validation des modèles d'expressions HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP pour l'identification de partenaires protéiques par immunoprécipitation. ....	120
Figure 19 : L'immunoprécipitation des partenaires de HNF4 $\alpha$ par GFP-TRAP révèle un grand nombre de protéines impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN. ....	124
Figure 20 : Fonctions cellulaires associées aux partenaires protéiques des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ chez les 293T et Caco2/15. ....	127
Figure 21 : Identification in vivo des protéines à proximité des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ par BioID. ....	130
Figure 22 : HNF4 $\alpha$ migre aux régions de dommages à l'ADN chez les Caco2/15 traitées à l'étoposide. ....	134
Figure 23 : Stratégies pour identifier l'importance de l'inhibition des isoformes P1 dans la voie $\beta$ -caténine. ....	147
Figure 24 : Régulation de gènes cibles de HNF4 $\alpha$ par le ratio d'expression de ses isoformes. ....	160

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Milieux de culture des lignées cellulaires.....	65
Tableau 2 : Caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs colorectales analysées.....	66
Tableau 3 : Conditions pour la sélection des lignées cellulaires .....	68

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACSL1 .....	<i>Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1</i>
ACSS1 .....	<i>Acyl-CoA synthetase short-chain family member 1</i>
AFP.....	<i>Alpha-fetoprotein</i>
ALB .....	<i>Albumine / Albumin</i>
AMPK .....	<i>5'AMP-activated protein kinase</i>
APC .....	<i>Adenomatous polyposis coli protein</i>
APOA1 .....	<i>Apolipoprotéine A-I</i>
APOB .....	<i>Apolipoprotéine B</i>
APOC3 .....	<i>Apolipoprotéine C-III</i>
AF-1/AF-2 .....	<i>Activating function-1 / Activating function-2</i>
AR .....	<i>Récepteur aux androgènes / Androgen receptor</i>
ARGLU1 .....	<i>Arginine and glutamate-rich protein 1</i>
ASS1.....	<i>Arginosuccinate synthase</i>
BMP.....	<i>Bone morphogenetic protein</i>
BRE .....	<i>B recognition elements</i>
BRG1 .....	<i>Brahma homolog 1 transcription activator</i>
BSA .....	<i>Albumine de sérum bovin / Bovine serum albumin</i>
CAR.....	<i>Coxsackievirus and adenovirus receptor</i>
CBP/P300 .....	<i>CREB-binding protein / Histone acetyltransferase p300</i>
CCR.....	<i>Carcinome à cellules rénales</i>
Cdx2 .....	<i>Caudal-type homeobox protein 2</i>
C/EBP.....	<i>CCAAT enhancer-binding protein</i>
ChIP .....	<i>Immunoprécipitation de la chromatine / Chromatin immunoprecipitation</i>
CHKA.....	<i>Choline kinase alpha</i>
Cited2 .....	<i>CBP/p300-interacting transactivator 2</i>
CKDN1A.....	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (p21)</i>
CKDN1B .....	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27)</i>

CK1 .....	<i>Casein kinase 1</i>
CK2 $\beta$ .....	<i>Casein kinase 2, subunit beta</i>
COUPTFII .....	<i>COUP transcription factor 2</i>
DBD.....	Domaine de liaison à l'ADN / <i>DNA binding domain</i>
DEN.....	Diéthylnitrosamine / <i>Diethylnitrosamine</i>
DPE .....	<i>Downstream promoter element</i>
DR1 .....	Séquences répétées directes séparées d'un nucléotide / <i>One nucleotide spaced direct repeats sequences</i>
DSIF .....	<i>DRB-sensitivity sensing factor</i>
EGF .....	<i>Epidermal growth factor</i>
EMT.....	Transition épithélio-mésenchymateuse
ER $\alpha$ .....	Récepteur des oestrogènes, alpha / <i>Estrogen receptor, alpha</i>
ERK.....	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FDR .....	<i>False discovery rate</i>
FTF .....	<i>Fetoprotein transcription factor</i>
FOXO6 .....	<i>Forkhead box protein O6</i>
FXR .....	<i>Farnesoid X-activated receptor</i>
GATA-4.....	<i>GATA binding factor 4</i>
GFP/eGFP .....	<i>(enhanced) Green fluorescent protein</i>
GR .....	Récepteur aux glucocorticoïdes / <i>Glucocorticoid receptor</i>
GSK3 $\beta$ .....	<i>Glycogen synthase kinase-3, beta</i>
GTF .....	Facteurs de transcription généraux / <i>General transcription factors</i>
HBB.....	Hémoglobine, sous-unité bêta / <i>hemoglobin, beta</i>
HBE .....	Hémoglobine, sous-unité epsilon / <i>hemoglobin, epsilon</i>
HDAC.....	Histone déacétylase / <i>Histone deacetylase</i>
HLFT .....	<i>Helicase-like transcription factor</i>
HNF1alpha .....	<i>Hepatocyte nuclear factor 1, alpha</i>
HNF3 .....	<i>Hepatocyte nuclear factor 3</i>
HNF4 $\alpha$ .....	<i>Hepatocyte nuclear factor 4, alpha</i>
HNF6.....	<i>Hepatocyte nuclear factor 6</i>
HSPA9.....	<i>Heat shock 70 kDa protein 9</i>

IBD .....	Maladie inflammatoire de l'intestin / <i>Inflammatory bowel disease</i>
IDH.....	<i>Isocitrate dehydrogenase</i>
IgG.....	Immunoglobuline G / <i>Immunoglobulin G</i>
IHCC .....	Cholangiocarcinome intrahépatique / <i>Intrahepatic cholangiocarcinoma</i>
IL-6.....	Interleukine-6 / <i>Interleukin-6</i>
Inr .....	<i>Initiator sequence</i>
IPA.....	Logiciel <i>Ingenuity Pathway Analysis</i>
LBD .....	Domaine de liaison du ligand / <i>Ligand binding domain</i>
LEF1 .....	<i>Lymphoid enhancer-binding factor 1</i>
LXR.....	<i>Liver X receptor</i>
MAPK .....	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MED .....	<i>Mediator</i>
MODY .....	<i>Maturity-onset diabetes of the young</i>
MRPL19 .....	<i>39S ribosomal protein L19, mitochondrial</i>
MTE.....	<i>Motif ten element</i>
MSH2 .....	<i>MutS protein homolog 2</i>
MSH6 .....	<i>DNA mismatch repair protein Msh6</i>
NCOA.....	<i>Nuclear receptor coactivator</i>
NCOR.....	<i>Nuclear receptor corepressor</i>
NELF .....	Facteur négatif d'élongation / <i>Negative elongation factor</i>
NKRF .....	<i>NF-kappa-B-repressing factor</i>
NONO .....	<i>Non-POU domain-containing octamer-binding protein</i>
NTD.....	Domaine N-terminal / <i>N-terminal domain</i>
OAT .....	<i>Ornithine aminotransferase</i>
OC-2 .....	<i>Onecut-2 transcription factor</i>
PCA .....	Analyse en composantes principales / <i>Principal component analysis</i>
PCNA .....	<i>Proliferating cell nuclear antigen</i>
PC4 .....	<i>Positive cofactor 4</i>
PDX1 .....	<i>Pancreas/duodenum homeobox protein 1</i>

PGC-1alpha ...	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha</i>
PIC.....	Complexe de pré-initiation de la transcription / <i>Pre-initiation complex</i>
PKA.....	<i>cAMP-dependent protein kinase</i>
PKC.....	<i>Protein kinase C</i>
PMRT1.....	<i>Protein arginine N-methyltransferase 1</i>
PolII.....	ARN polymérase II
pRB.....	<i>Retinoblastoma-associated protein</i>
PARP1.....	<i>Poly(ADP-ribose) polymerase 1</i>
PRC2.....	<i>Polycomb repressive complex 2</i>
P-TEFb.....	<i>Positive transcription elongation factor-b</i>
PRKDC.....	<i>DNA-dependent protein kinase catalytic subunit</i>
PUM1.....	<i>Pumilio homolog 1</i>
qPCR.....	PCR quantitatif / <i>Quantitative PCR</i>
PXR.....	<i>Pregnane X receptor</i>
RAD50.....	<i>DNA repair protein RAD50</i>
RALBP1.....	<i>RalA-binding protein 1</i>
RBM14.....	<i>RNA-binding motif protein 14</i>
RPS3.....	<i>40S Ribosomal protein S3</i>
RXR.....	<i>Retinoid acid receptor</i>
SDHA.....	<i>Succinate dehydrogenase flavoprotein subunit</i>
SFPQ.....	<i>Splicing factor, proline and glutamine-rich</i>
SILAC.....	<i>Stable Isotope Labelling of Amino acid in Culture</i>
SMAD3.....	<i>Mothers against decapentaplegic homolog 3</i>
SMILE.....	<i>Small heterodimer partner-interacting leucine zipper protein</i>
SREBP.....	<i>Sterol regulatory element-binding protein</i>
STAT3.....	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
ST5.....	<i>Suppression of tumorigenicity 5</i>
TAF.....	<i>TBP-associated factors</i>
TADA2A.....	<i>Transcriptional adapter 2-alpha</i>
TBP.....	<i>TATA-binding protein</i>

TCF4.....	<i>Transcription factor 4</i>
TGF $\beta$ .....	<i>Transforming growth factor, beta</i>
TNF $\alpha$ .....	<i>Tumor necrosis factor, alpha</i>
TRIP3 .....	<i>Thyroid receptor-interacting protein 3</i>
TSS .....	<i>Site d'initiation de la transcription /Transcription start site</i>
TTR .....	<i>Transthyretin</i>
USP7.....	<i>Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 7</i>
VDR.....	<i>Vitamin D3 receptor</i>
VIL1 .....	<i>Villin-1</i>
WEE1 .....	<i>Wee1-like protein kinase</i>
XRCC6 .....	<i>X-ray repair cross-complementing protein 6</i>
YAP1 .....	<i>Yes-associated protein 1</i>
ZO-1 .....	<i>Zona occludens protein 1</i>

## INTRODUCTION

### 1. Préambule

L'ensemble des caractéristiques et fonctions biologiques d'une cellule est encodé dans son génome. Les gènes renferment sous la forme de séquences d'ADN toute l'information nécessaire pour permettre la synthèse d'ARNs et de protéines qui assurent les diverses fonctions biologiques de la cellule. Cependant, l'information contenue dans le génome doit être étroitement contrôlée afin que les cellules expriment uniquement les gènes nécessaires à leurs fonctions. La régulation de l'expression génique est donc d'une importance cruciale chez la cellule et son dérèglement est associé à diverses pathologies dont le cancer. Bien que très complexe et impliquant plusieurs niveaux de régulation, l'expression des gènes est régulée à la base par un groupe de protéines appelé « facteurs de transcription ». Ces protéines contrôlent l'expression des gènes en se liant sur la chromatine pour activer ou inhiber la transcription et déterminer ainsi le comportement cellulaire. Cette régulation des fonctions cellulaires par les facteurs de transcription explique qu'ils sont souvent impliqués dans le cancer. D'ailleurs, plusieurs d'entre eux figurent comme des cibles thérapeutiques chez plusieurs types de cancer (ex. : p53 chez les tumeurs solides, AR chez le cancer de la prostate, ER $\alpha$  chez le cancer du sein).

Au niveau de l'intestin, HNF4 $\alpha$  est un facteur de transcription exprimé spécifiquement dans l'épithélium où il participe au développement et à l'homéostasie épithéliale (J.-P. Babeu, Darsigny, Lussier, & Boudreau, 2009; M Darsigny et al., 2009; Garrison et al., 2006). Suppresseur de tumeurs au foie (Maria Hatzia Apostolou et al., 2011; Saha et al., 2014; Chad Walesky et al., 2013), il a été récemment associé au cancer colorectal (Chellappa et al., 2012; Mathieu Darsigny et al., 2010; Schwartz et al., 2009; Tanaka et al., 2006). À l'instar de plusieurs autres facteurs de transcription, HNF4 $\alpha$  est une cible thérapeutique intéressante pour le cancer du côlon puisque son activité peut être modulée par des agents pharmacologiques (S. Lee et al., 2013; S.-H. Lee, Piran, Keinan, Pinkerton, & Levine, 2013; Schwartz et al., 2009). Cependant, bien qu'il y ait des

évidences pour un rôle suppresseur de tumeurs dans le cancer colorectal, plusieurs études démontrent en contrepartie un rôle oncogénique pour HNF4 $\alpha$ . Cette controverse qui perdure au sujet de son rôle dans le cancer colorectal fait partie des obstacles qui empêchent la progression de HNF4 $\alpha$  comme cible thérapeutique. L'objectif de cette thèse est donc de clarifier le rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal et d'élucider cette controverse en étudiant pour la première fois les fonctions spécifiques que ses isoformes pourraient avoir au niveau du côlon.

Au cours de cette introduction, j'expliquerai brièvement les principes généraux de la transcription et de la régulation des gènes ainsi que les caractéristiques de la superfamille des récepteurs nucléaires; une famille de facteurs de transcription à laquelle appartient HNF4 $\alpha$ . Les caractéristiques particulières de HNF4 $\alpha$  seront ensuite détaillées en mettant l'emphase sur les différences chez ses isoformes et sur les mécanismes utilisés pour la régulation de ses gènes cibles. Ses rôles dans différents types de cancers seront énumérés pour en venir finalement au cancer colorectal où règne une controverse quant à sa fonction. Je terminerai en exposant mon hypothèse de recherche ainsi que les objectifs de cette thèse.

## **2. L'expression des gènes**

Les différentes cellules composant le corps humain possèdent toutes le même génome. Toutefois, elles parviennent à se spécialiser en différents types cellulaires ayant des fonctions spécifiques. Ce phénomène s'explique par le fait que chaque type cellulaire n'utilise que certains gènes à la fois et maintient les autres gènes du génome dans un état inactif. Un gène est dit « actif » ou « exprimé » lorsque sa séquence est activement transcrite en une molécule d'ARNm qui permet la synthèse d'une protéine fonctionnelle dans la cellule. Pour déterminer les gènes qui seront actifs ou inactifs dans la cellule, les facteurs de transcription lient l'ADN au niveau des promoteurs des gènes et des séquences régulatrices (*enhancer* et *silencer*) pour favoriser ou empêcher leur transcription (Heinz, Romanoski, Benner, & Glass, 2015; Trzyna, Duleba, Faryna, & Majka, 2012).

## ***2.1. Le mécanisme de la transcription***

La transcription est l'ensemble du processus permettant de synthétiser une molécule d'ARNm à partir de la séquence d'un gène. Chez les eucaryotes, la transcription des gènes est effectuée par l'ARN polymérase II (PolII), un complexe protéique comportant 12 sous-unités (Sainsbury, Bernecky, & Cramer, 2015). Pour qu'un gène soit transcrit, donc exprimé, la PolII doit d'abord être recrutée au niveau du promoteur et former le complexe de pré-initiation de la transcription (PIC). Le recrutement de la PolII au promoteur peut s'effectuer de diverses façons selon les promoteurs et le contexte cellulaire (Espinosa, Verdun, & Emerson, 2003). Elle peut être recrutée entre autre à l'aide d'un groupe de protéines appelé « facteurs de transcription généraux » (GTF) malgré qu'elle est également retrouvée au promoteur de certains gènes en leur absence (Shen et al., 2003; Zeitlinger et al., 2007). L'action des GTF se déroule de façon séquentielle et commence par la liaison du promoteur du gène à transcrire par le complexe TFIID. Ce complexe lie les promoteurs grâce à ses sous-unités qui reconnaissent certaines séquences spécifiques (boîte TATA, Inr, BRE, DPE, MTE) ou qui sont recrutées par des facteurs liant certaines régions GC-riche (Sainsbury et al., 2015; Trzyna et al., 2012). Cette interaction de TFIID avec l'ADN du promoteur sera stabilisée ensuite par les facteurs TFIIA et TFIIB. Puis, par son domaine N-terminal, TFIIB pourra recruter la PolII ainsi que le facteur TFIIF. Finalement, les facteurs TFIIIE et TFIIF se joindront au complexe pour créer une ouverture dans l'ADN double brin par l'activité ATPase de TFIIF. Le complexe PIC est alors formé au niveau du promoteur où la PolII est prête à amorcer la synthèse d'un ARNm (Sainsbury et al., 2015).

Toutefois, l'assemblage du PIC au promoteur nécessite que la chromatine soit d'abord décondensée dans cette région. La chromatine joue effectivement un rôle majeur dans le contrôle de la transcription en compactant l'ADN de façon à le rendre inaccessible au complexe de la PolII. Pour rendre un promoteur accessible au mécanisme de la transcription, les nucléosomes sont déstabilisés et déplacés pour former une région ouverte qui en est dépourvue. L'activité des protéines de remodelage de la chromatine et des chaperonnes d'histones est responsable de cette modification locale de la chromatine. Les histones des nucléosomes en bordure de cette région ouverte sont souvent remplacées par

des variants, dont H2A.Z et H3.3, qui pourraient former des nucléosomes moins stables favorisant l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription (Venkatesh & Workman, 2015). Cette hypothèse est toutefois controversée car bien que le variant H2A.Z est retrouvé fréquemment aux promoteurs des gènes activement transcrits (Maze, Noh, Soshnev, & Allis, 2014), il est également impliqué dans la répression de la transcription selon le contexte (Creyghton et al., 2008; Gévy, Chan, Laflamme, Livingston, & Gaudreau, 2007; Marques & Laflamme, 2010). Quoiqu'il en soit, il demeure que la transcription des gènes nécessite un remodelage des nucléosomes par les protéines de remodelages et les chaperonnes d'histones. L'ensemble de ces changements au promoteur s'accompagne aussi de modifications post-traductionnelles des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation, ubiquitinylation, sumoylation) qui favoriseront l'ouverture de la chromatine et serviront de sites d'ancrage pour les protéines de remodelage et les chaperonnes d'histones. En outre, l'acétylation des queues d'histones ainsi que la di- et triméthylation des lysines H3K4 (H3K4me2 et H3K4me3) sont associées à l'activation des promoteurs (V. W. Zhou, Goren, & Bernstein, 2011).

L'ouverture de la chromatine au niveau du promoteur et l'assemblage subséquent du complexe PIC permet l'initiation de la transcription. Toutefois, l'intervention de signaux supplémentaires peut être nécessaire pour permettre la transcription active chez certains gènes. En effet, la PolIII peut arrêter sa transcription après 30 à 60 nucléotides et s'accumuler en aval du site d'initiation de la transcription. Cette « pause » dans la transcription est induite par la présence d'un complexe d'arrêt comprenant le facteur négatif d'élongation (NELF) et le *DRB-sensitivity sensing factor* (DSIF). Ces facteurs interagissent avec la PolIII et stabilisent sa structure en arrêt sur l'ADN. Certaines évidences suggèrent que le premier nucléosome en aval du site d'initiation de la transcription participe aussi à l'arrêt de la PolIII en bloquant physiquement son passage. Pour permettre à la PolIII de quitter cette phase d'arrêt et reprendre une transcription active, un complexe positif d'élongation contenant le facteur P-TEFb sera recruté au promoteur. Celui-ci phosphorylera le domaine carboxy-terminal de la PolIII, le facteur NELF et le facteur DSIF pour modifier leur fonction. La PolIII est alors relâchée de la région proximale du promoteur et la transcription active du gène peut continuer (Jonkers & Lis, 2015).

## 2.2. Les facteurs de transcription

Les facteurs de transcription sont une classe de protéine ayant pour rôle la régulation de l'expression des gènes. Ces protéines présentent deux composantes essentielles; soit de pouvoir lier spécifiquement l'ADN et de pouvoir moduler l'activité transcriptionnelle des gènes (Ma, 2011). Les facteurs de transcription parviennent à se lier à des séquences spécifiques de l'ADN grâce à des structures protéiques tridimensionnelles particulières (ex. : doigts de zinc, leucine zipper, hélice-boucle-hélice, homéodomaine, etc) regroupées sous le nom de « domaine de liaison à l'ADN » (DBD). Ces domaines DBD sont responsables de la spécificité d'action des facteurs de transcription en dirigeant leur activité transcriptionnelle vers des séquences spécifiques de l'ADN, donc vers des gènes spécifiques (Ma, 2011). En interagissant spécifiquement sur des promoteurs ou des régions régulatrices, les facteurs de transcription déterminent les gènes qui seront transcrits de ceux qui sont maintenus inactifs. La combinaison de l'activité des différents facteurs de transcription présents dans chaque type cellulaire du corps humain est donc en grande partie responsable de leur programme transcriptionnel spécifique.

Pour activer la transcription d'un gène cible, les facteurs de transcription peuvent influencer les différentes étapes du mécanisme transcriptionnel. Tout d'abord, les facteurs de transcription peuvent favoriser la décondensation de la chromatine au niveau du promoteur des gènes pour permettre au complexe de la PolII de s'y lier. Certains facteurs de transcription, appelés pionniers (*Pioneer factor*), semblent effectivement capables d'interagir avec leur élément de réponse même dans le contexte d'une chromatine fermée. Cette interaction permet à d'autres facteurs de transcription d'être recrutés simultanément ou séquentiellement pour ouvrir la chromatine et créer une région dépourvue de nucléosomes devenant accessible à la PolII (Heinz et al., 2015; Voss & Hager, 2013). De plus, plusieurs facteurs de transcription peuvent recruter des cofacteurs qui modifient la structure de la chromatine pour favoriser la transcription tels que des protéines de modification des histones (ex. : histone acétylase, méthyltransférase), des protéines de remodelage de la chromatine et des chaperonnes d'histones (Albert et al., 2015; Venkatesh & Workman, 2015). Quoique les facteurs de transcription soient incapables de lier

directement la PolII, ils peuvent la recruter au promoteur des gènes en liant le complexe Mediator. Mediator est un immense complexe protéique servant de pont reliant les facteurs de transcription avec les GTF et la PolII. Les facteurs de transcription interagissent avec les sous-unités du complexe Mediator qui interagissent à leur tour avec la PolII ainsi que certains GTF pour recruter et stabiliser le complexe PIC au promoteur (Albert et al., 2015; Allen & Taatjes, 2015). Le complexe Mediator recruté peut aussi activer la transcription des gènes en rapprochant physiquement des régions activatrices de l'ADN (*enhancers*) vers les promoteurs, en favorisant ainsi le maintien de la structure ouverte de la chromatine, en participant au redémarrage de la PolII après sa phase d'arrêt et en activant l'élongation (Allen & Taatjes, 2015). Finalement, les facteurs de transcription peuvent également favoriser la transcription en activant directement la phase d'élongation par le recrutement du complexe positif d'élongation ou de protéines de remodelage de la chromatine qui déplaceront les nucléosomes bloquant ainsi la PolII (Albert et al., 2015; Jonkers & Lis, 2015).

En contre partie, les facteurs de transcription peuvent inhiber spécifiquement l'expression de certains gènes en agissant comme répresseurs. Tout d'abord, les facteurs de transcription liés à l'ADN peuvent recruter des complexes de répression tels que NCOR1 et NCOR2. Ceux-ci recrutent à leur tour des histones déacétylases, des histones- et ADN-méthyltransférases ainsi que des protéines de remodelage de la chromatine qui ont pour effet de compacter la chromatine et empêcher la transcription par la PolII (Albert et al., 2015; Watson, Fairall, & Schwabe, 2012; Wong, Guo, & Zhang, 2014). Ensuite, les facteurs de transcription peuvent aussi réprimer l'expression des gènes en bloquant l'action de facteurs activateurs. Ce blocage peut être réalisé par une interaction directe avec l'activateur ou une compétition pour la liaison de son élément de réponse sur l'ADN (Albert et al., 2015). Par ces différents mécanismes, les facteurs de transcription peuvent donc réprimer l'expression des gènes au besoin.

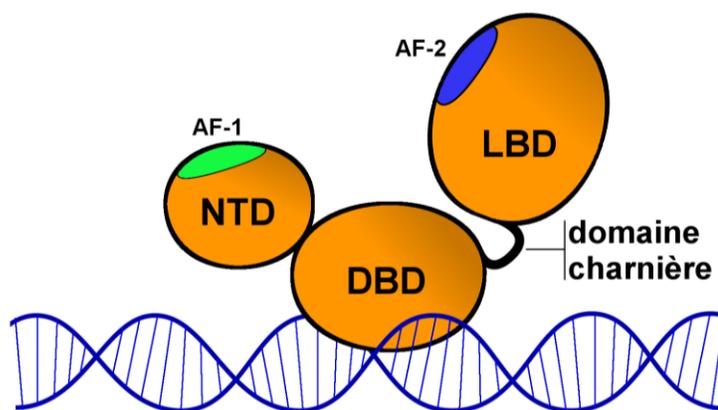
Les facteurs de transcription peuvent avoir une expression limitée à certains types cellulaires ou encore être présent de façon ubiquitaire. Certains possèdent une activité constitutive alors que d'autres sont uniquement activés par un signal ou un stress. Plusieurs

sont continuellement présents dans les cellules alors que d'autres sont uniquement actifs durant certaines phases du développement ou du cycle cellulaire (Heinz et al., 2015; Trzyna et al., 2012). De plus, les facteurs de transcription sont régulés en permanence par des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, acétylation, sumoylation, méthylation, ubiquitinylation) qui influencent leur localisation, leur capacité de liaison à l'ADN, leur activité et leurs interactions. Ainsi, les facteurs de transcription présents dans les cellules contrôlent le transcriptome et forment un réseau très dynamique déterminant l'ensemble des fonctions cellulaires à un moment précis.

### ***2.3. Les récepteurs nucléaires***

Les facteurs de transcription sont divisés en différentes classes selon leur structure et leur type de DBD. Parmi ces classes se trouve celle des récepteurs nucléaires qui est impliquée dans un grand nombre de processus cellulaires tels que le métabolisme, le développement, la reproduction, l'inflammation et la signalisation des lipides (Helsen & Claessens, 2014; Mullican, Dispirito, & Lazar, 2013). Les récepteurs nucléaires partagent une structure commune et sont caractérisés par leur activation via la liaison d'un ligand. Leur structure se divise en quatre principaux domaines : Le domaine N-terminal, le domaine de liaison à l'ADN (DBD), le domaine charnière (*hinge region*) et le domaine de liaison au ligand (LBD) (Figure 1). Le domaine N-terminal (NTD) est un domaine de régulation. Il contient la région activatrice de la transcription AF-1 possédant une fonction indépendante de la liaison du ligand mais une faible activité transcriptionnelle. Toutefois, cette région AF-1 permet chez plusieurs récepteurs nucléaires une synergie d'activation avec la seconde région activatrice AF-2 située dans leur LBD (Gadaleta & Magnani, 2014; Mullican et al., 2013). Le NTD varie beaucoup en terme de taille et de séquence faisant en sorte qu'il est peu conservé entre les différents membres des récepteurs nucléaires. En contre partie, le DBD est le domaine le plus conservé chez les récepteurs nucléaires. Il contient deux régions en doigt de zinc responsables de la reconnaissance et la liaison de leur élément de réponse sur l'ADN. Dû à la grande conservation de ce domaine, les récepteurs nucléaires partagent des éléments de réponse similaires constitués de deux séquences hexamériques séparées par un nombre variable de nucléotides. Le DBD est

également impliqué via son deuxième doigt de zinc dans la dimérisation des récepteurs nucléaires. Le domaine charnière, qui relie le DBD au LBD, est quant à lui une région flexible contenant un signal de localisation nucléaire et est la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles. Finalement, le domaine LBD est responsable de la liaison du ligand grâce à une poche hydrophobique. La liaison d'un ligand (généralement un métabolite) engendre un changement de conformation permettant à des cofacteurs d'interagir avec la région activatrice AF-2 pour stimuler la transcription. Ainsi, l'activité de la région AF-2 est considérée ligand-dépendante. Chez certains récepteurs nucléaires, l'absence de ligand permet plutôt l'interaction avec des corépresseurs qui sont alors recrutés aux promoteurs ou régions régulatrices (*enhancers*) pour bloquer la transcription. Outre son activité de transactivation, le domaine LBD est aussi impliqué dans la dimérisation des récepteurs nucléaires. Cette dimérisation est nécessaire à bien des récepteurs nucléaires pour la reconnaissance de leur élément de réponse sur l'ADN (Gadaleta & Magnani, 2014; Helsen & Claessens, 2014; Mullican et al., 2013).



**Figure 1 : Structure des récepteurs nucléaires.**

Les récepteurs nucléaires partagent une structure modulaire conservée comprenant quatre principaux domaines. Le domaine N-terminal (NTD), de séquence et longueur variable, contient la région activatrice AF-1 qui permet l'interaction avec des cofacteurs. Le domaine de liaison à l'ADN (DBD) est hautement conservé et contient deux doigts de zinc permettant l'interaction du récepteur avec son élément de réponse sur l'ADN. Le domaine charnière, qui varie en longueur, relie le domaine DBD au domaine C-terminal de liaison du ligand (LBD). Le domaine LBD contient une poche de liaison du ligand ainsi qu'une région activatrice AF-2 permettant également l'interaction de cofacteurs.

Les récepteurs nucléaires sont exprimés chez un large éventail de tissus et de types cellulaires différents. Alors que certains sont ubiquitaires tels que le récepteur à l'acide rétinoïque RARalpha, d'autres sont exprimés que chez des types cellulaires précis où ils régulent des programmes transcriptionnels spécifiques. Au niveau de l'épithélium intestinal, plusieurs facteurs de transcription collaborent ensemble pour l'établissement et le maintien d'un programme transcriptionnel spécifique à chaque type cellulaire. Parmi ceux-ci, le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  s'avère particulièrement important pour le développement et l'homéostasie de l'épithélium intestinal.

### **3. Le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$**

Le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  (Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha) a été identifié pour la première fois comme un facteur liant le promoteur de gènes spécifiques au foie (Sladek, Zhong, Lai, & Darnell, 1990). Depuis, son expression a été identifiée dans les épithéliums de l'estomac, de l'intestin, du côlon, du foie, du pancréas, des reins et de l'épididyme (Tanaka et al., 2006). HNF4 $\alpha$  est donc un facteur de transcription épithélial qui est considéré comme un régulateur clé de l'expression des gènes chez le foie, le pancréas et l'intestin (Odom et al., 2004; Stegmann et al., 2006).

#### ***3.1. Structure et caractéristiques générales de HNF4 $\alpha$***

HNF4 $\alpha$  fait parti de la superfamille des récepteurs nucléaires à cause de sa structure contenant les domaines caractéristiques à cette classe de facteurs de transcription (NTD, DBD, domaine charnière, LBD). Il peut contenir une ou deux régions activatrices de la transcription selon les isoformes; soit la région AF-1 située dans le NTD et la région AF-2 située dans le LBD (Hadzopoulou-Cladaras et al., 1997). Son domaine de liaison à l'ADN (DBD) est formé de deux doigts de zinc impliqués dans la liaison de son élément de réponse sur l'ADN et dans sa dimérisation (G. Jiang & Sladek, 1997). En plus de la région AF-2, le domaine LBD contient quant à lui une poche pour la liaison d'un ligand et une région impliquée dans la dimérisation du récepteur (G. Jiang & Sladek, 1997). HNF4 $\alpha$

possède également un long domaine C-terminal dont la fonction est peu comprise. Certaines évidences suggèrent toutefois que ce domaine serait impliqué dans la régulation de son activité transcriptionnelle (Chellappa et al., 2012; Hadzopoulou-Cladaras et al., 1997; Suaud, Formstecher, & Laine, 1999).

Pour transactiver ses gènes cibles, HNF4 $\alpha$  lie un élément de réponse constitué d'une répétition de la séquence AGGTCA séparée par un nucléotide (séquence de type DR1) (G. Jiang & Sladek, 1997). Il a été montré toutefois que HNF4 $\alpha$  peut lier des variantes de cette séquence consensus (E Bolotin et al., 2010). Cette souplesse dans la séquence de son élément de réponse concorde avec le fait qu'il lie un très grand nombre de sites dans le génome (Eugene Bolotin et al., 2011; Verzi, Shin, San Roman, Liu, & Shivdasani, 2013). Pour lier son élément de réponse, HNF4 $\alpha$  doit être absolument sous la forme d'un dimère où chaque molécule du dimère interagit avec l'une des répétitions du site DR1. HNF4 $\alpha$  se distingue des autres récepteurs nucléaires par le fait qu'il ne forme pas d'hétérodimères avec ceux-ci même si sa structure partage une grande similitude à celle du récepteur RXR $\alpha$  (G. Jiang, Nepomuceno, Hopkins, & Sladek, 1995).

Ce qui distingue également HNF4 $\alpha$  des autres récepteurs nucléaires est qu'il possède une activité constitutive dans les cellules. En effet, l'activité de HNF4 $\alpha$  est indépendante de la liaison d'un ligand à son domaine LBD (Yuan et al., 2009). Originellement identifié comme un récepteur nucléaire orphelin, plusieurs études ont suggéré que des acides gras de 14 à 18 carbones peuvent néanmoins se trouver à l'intérieur de sa poche de liaison du ligand. Une controverse demeure toutefois quant à l'identité et la contribution réelle du ligand de HNF4 $\alpha$  à son activité puisque la majorité des études ont été réalisées avec des protéines recombinantes produites chez des bactéries et non chez des cellules de mammifères (Bogan et al., 2000; Vikas Chandra et al., 2013; Dhe-Paganon, Duda, Iwamoto, Chi, & Shoelson, 2002; Hertz, Magenheimer, Berman, & Bar-Tana, 1998; Yuan et al., 2009). De plus, une étude par cristallographie suggère que la présence d'un acide gras dans le domaine LBD n'est pas suffisante pour que l'homodimère de HNF4 $\alpha$  adopte une structure fermée et active sur l'ADN. Cette étude suggère que c'est la liaison d'un cofacteur plutôt que celle d'un ligand qui permettrait une conformation active à HNF4 $\alpha$  (Duda, Chi,

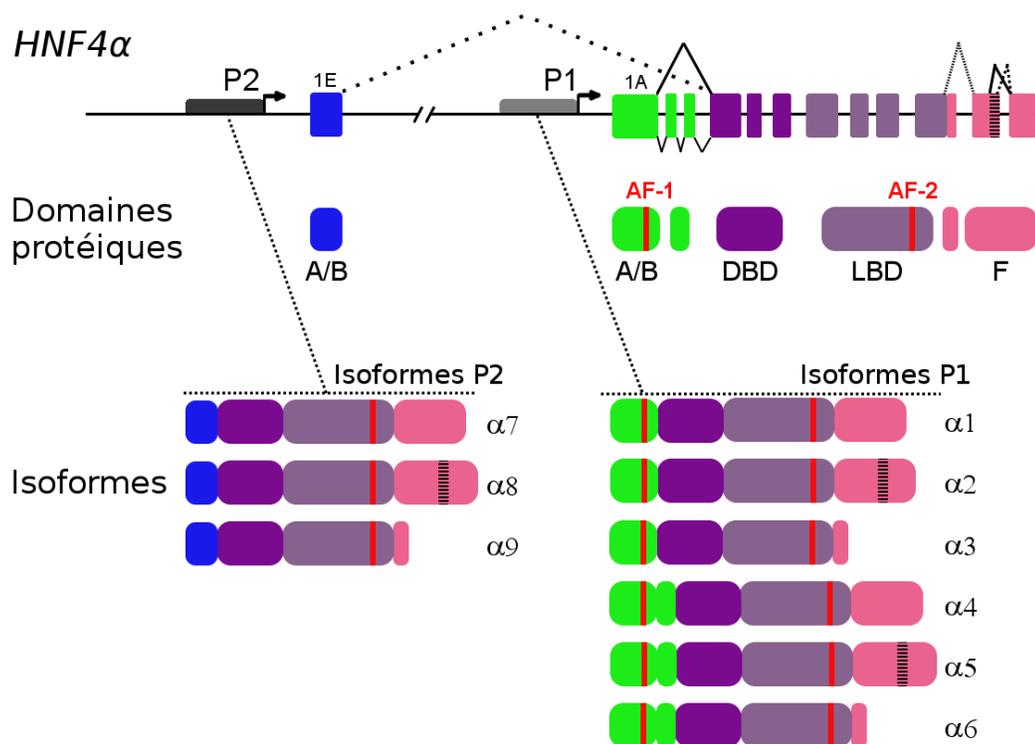
& Shoelson, 2004). Quoiqu'il en soit, plusieurs études ont démontré que l'activité transcriptionnelle de HNF4 $\alpha$  peut être modulée par des agonistes ou des antagonistes (Kiselyuk et al., 2012; Le Guevel et al., 2009; S. Lee et al., 2013; S.-H. Lee et al., 2013; Schwartz et al., 2009). Cette possibilité de moduler l'activité de HNF4 $\alpha$  par des composés synthétiques en fait une cible thérapeutique intéressante surtout qu'il est impliqué dans diverses pathologies dont le diabète de type MODY, l'hémophilie et le cancer.

### **3.2. Les isoformes de HNF4 $\alpha$**

HNF4 $\alpha$  est encodé par un gène situé sur le chromosome 20 chez l'Homme et le chromosome 2 chez la souris. Son gène possède deux promoteurs différents ainsi que 12 et 13 exons respectivement. La combinaison de l'épissage alternatif et des différents promoteurs permet la synthèse de neuf isoformes distinctes bien que chez la souris, seulement quatre ont été démontrées jusqu'à ce jour (Figure 2). Les isoformes de HNF4 $\alpha$  se regroupent en deux classes distinctes selon le promoteur responsable de leur transcription. Ainsi, la classe des isoformes P1 (HNF4 $\alpha$ 1 à HNF4 $\alpha$ 6) contient toutes les isoformes transcrites à partir du promoteur proximal et la classe des isoformes P2 (HNF4 $\alpha$ 7 à HNF4 $\alpha$ 9) contient celles transcrites à partir du promoteur distal. Les événements d'épissages modifient surtout la région C-terminale de la protéine en permettant l'ajout de 10 acides aminés supplémentaires ou en créant un codon stop tronquant sa fin. Chez les isoformes P1, un événement d'épissage alternatif supplémentaire permet aussi l'ajout de 30 acides aminés en N-terminal pour créer un domaine NTD plus long. Toutefois, la grande distinction entre les isoformes P1 et P2 est la présence de domaines NTD différents. Effectivement, l'utilisation de promoteurs alternatifs engendre l'incorporation d'un premier exon codant pour le domaine NTD différent entre les transcrits des isoformes P1 et P2. Cette différence se traduit par des protéines isoformes P1 ayant un long NTD contenant la région activatrice AF-1 alors que les protéines isoformes P2 ont un domaine NTD écourté, de séquence différente et dépourvu de la région AF-1.

L'impact engendré par l'épissage alternatif sur la fonction des isoformes de HNF4 $\alpha$

n'est pas connu. Toutefois, le fait que de nombreux récepteurs nucléaires subissent des évènements d'épissage alternatif similaires suggère un phénomène qui n'est pas restreint à HNF4 $\alpha$ . De même, la différence de fonction entre les classes d'isoformes P1 et P2 demeure encore peu comprise. Des expériences basées sur l'activation de gènes rapporteurs ont montré que généralement, les isoformes P1 sont de meilleurs transactivateurs que les isoformes P2 (Maria Elena Torres-Padilla & Weiss, 2003). Cette différence a été attribuée à l'absence de la région activatrice AF-1 chez les isoformes P2; région connue pour permettre une synergie d'activation avec AF-2 chez les récepteurs nucléaires. Aussi, la



**Figure 2 : Les isoformes de HNF4 $\alpha$ .**

Le gène *HNF4A* permet la production de 9 isoformes distinctes grâce à la combinaison d'épissage alternatif et de promoteurs alternatifs. Les isoformes de HNF4 $\alpha$  se divisent en deux classes, selon le promoteur responsable de leur transcription. La classe d'isoformes P1 contient les isoformes  $\alpha 1$  à  $\alpha 6$  qui proviennent des transcrits produit par le promoteur proximal P1. La classe d'isoformes P2 contient les isoformes  $\alpha 7$  à  $\alpha 9$  qui proviennent des transcrits produit par le promoteur distal P2, situé à 45 kb en amont du promoteur P1. Les différentes isoformes de chaque classe se distinguent par l'épissage alternatif de certains exons. L'épissage alternatif en 3' du gène participe aux isoformes de chaque classe alors que l'épissage en 5' affecte uniquement les isoformes P1. Ce qui distingue principalement les isoformes des classes P1 et

P2 est le domaine N-terminal de leur protéine qui diffère complètement, suite à l'utilisation d'exons différents. Chez les isoformes P1, ce domaine contient la région activatrice AF-1 alors que les isoformes P2 en sont dépourvues.

région AF-1 peut interagir avec certains facteurs de transcription généraux et cofacteurs permettant d'expliquer la plus grande force de transactivation des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  (Green, Kokkotou, & Ladas, 1998; Kistanova et al., 2001). Malgré tout, les deux classes d'isoformes partagent le même domaine de liaison à l'ADN ainsi que la même région activatrice AF-2 qui recrute les cofacteurs. Ces évidences ont suggéré que les isoformes P1 et P2 partagent les mêmes fonctions dans les cellules malgré leur efficacité de transactivation différente puisque leurs gènes cibles et leurs cofacteurs seraient les mêmes due au même DBD et à la même région d'interaction AF-2 (E Bolotin et al., 2010).

Néanmoins, certaines évidences suggèrent que les isoformes P1 et P2 pourraient posséder des rôles différents. Premièrement, l'expression des isoformes P1 et P2 varie selon les organes et le stade de développement. Chez l'adulte, les isoformes P1 sont exprimées au niveau du foie et des reins alors que les isoformes P2 sont au niveau de l'estomac et du pancréas. L'intestin et le côlon, quant à eux, sont les seuls organes où les deux classes d'isoformes sont exprimées simultanément chez l'adulte. Au niveau fœtal chez la souris, le foie exprimera les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ . À la naissance par contre, l'expression des isoformes P2 diminuera graduellement pour devenir complètement absente chez la souris adulte (M E Torres-Padilla, Fougere-Deschatrette, & Weiss, 2001). Cette spécificité d'expression selon les organes et le stade de développement suggère des fonctions différentes pour les isoformes de HNF4 $\alpha$ . Deuxièmement, l'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  au pancréas (exprimant les isoformes P2) et au foie (exprimant les isoformes P1) n'affecte pas les mêmes processus biologiques. L'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  chez les hépatocytes conduit à une différenciation cellulaire anormale entraînant la mort des souris (G P Hayhurst, Lee, Lambert, Ward, & Gonzalez, 2001; Parviz et al., 2003) alors que son invalidation dans les îlots pancréatiques influence principalement la prolifération cellulaire et induit que des conséquences modérées sur la différenciation (Gupta et al., 2005, 2007; S Rieck et al., 2012). Troisièmement, des souris transgéniques exprimant les isoformes P2 à la place des isoformes P1 présentent une

dyslipidémie alors que des souris exprimant les isoformes P1 à la place des isoformes P2 ne démontrent qu'une intolérance légère au glucose (Briançon, Weiss, Briançon, & Weiss, 2006). Finalement, une étude révèle que la région activatrice AF-1 chez l'isoforme HNF4 $\alpha$ 1 (classe P1) permet aux coactivateurs de créer une synergie de transactivation; un mécanisme absent chez l'isoforme HNF4 $\alpha$ 7 (classe P2) qui n'a pas de région AF-1 (M E Torres-Padilla, Sladek, & Weiss, 2002).

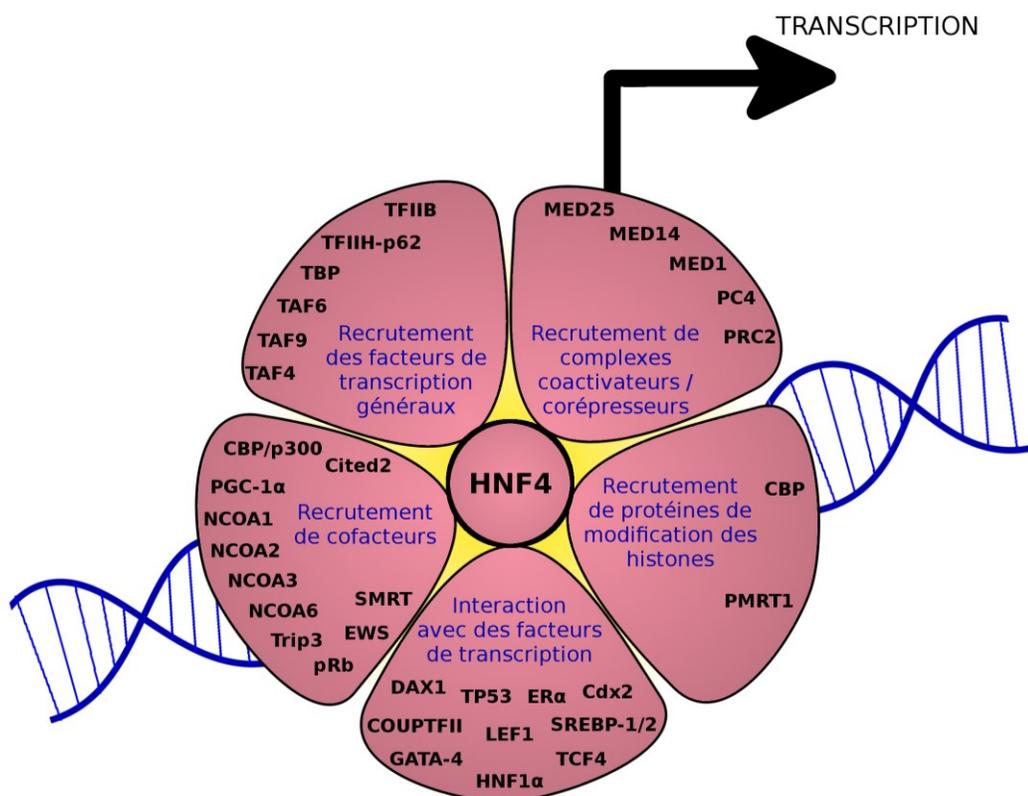
En somme, bien qu'une redondance de fonctions entre les isoformes P1 et P2 est attendue étant donné leur structure similaire, des rôles spécifiques pour chacune de ces classes semblent néanmoins exister. Ces rôles spécifiques restent toutefois à être clarifiés.

### ***3.3. Les mécanismes de régulation transcriptionnelle utilisés par HNF4 $\alpha$***

HNF4 $\alpha$  agit principalement en tant qu'activateur de la transcription des gènes bien qu'en certaines occasions, il peut également agir comme répresseur. Pour moduler l'expression de ses gènes cibles, HNF4 $\alpha$  recrute au niveau de l'ADN différents partenaires qui agiront sur les diverses étapes de la transcription (Figure 3).

En premier lieu, il a été montré que HNF4 $\alpha$  interagit directement avec certaines sous-unités du complexe transcriptionnel Mediator pour stimuler la transcription; un mécanisme répandu chez la superfamille des récepteurs nucléaires (W. Chen & Roeder, 2011). Des essais de transcription *in vitro* combinés à des essais d'interaction par *GST pull-down* ont démontré que HNF4 $\alpha$  interagit avec les sous-unités MED1 et MED14 pour activer la transcription (Sohail Malik, Wallberg, Kang, & Roeder, 2002). De plus, HNF4 $\alpha$  interagit avec la sous-unité MED25 dans le contexte d'une lignée hépatique ou pancréatique pour activer l'expression de gènes spécifiques (Englert, Luo, Goldstein, & Surapureddi, 2015; Han, Rha, & Chi, 2012; Rana, Surapureddi, Kam, Ferguson, & Goldstein, 2011). Outre le complexe Mediator, HNF4 $\alpha$  interagit aussi avec le coactivateur transcriptionnel PC4 qui relie les facteurs de transcription avec le complexe de la PolIII (Green et al., 1998; Marroquin, Wai, Kuo, & Guo, 2005). En deuxième lieu, HNF4 $\alpha$  peut également interagir

directement avec certains facteurs de transcription généraux tels que TFIID. Au niveau du foie, l'interaction entre TAF4 (sous-unité du complexe TFIID) et HNF4 $\alpha$  est autant nécessaire pour la formation du PIC que pour le positionnement de HNF4 $\alpha$  sur ses sites de régulation dans les promoteurs (Alpern et al., 2014). Aussi, TFIIB peut être recruté par HNF4 $\alpha$  sur un site *enhancer* du gène *APOA1 in vitro* (S Malik & Karathanasis, 1996). Une étude de Green et coll. révèle également que les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  peuvent interagir avec un grand nombre de facteurs de transcription généraux (TBP, TFIIB, TAF6, TAF9, TADA2A, TFIIH-p62) par leur région activatrice AF-1 (Green et al., 1998). Ensemble, ces évidences démontrent qu'un des mécanismes utilisés par HNF4 $\alpha$  pour activer la transcription est de favoriser la formation ou la stabilisation du PIC par le recrutement direct du complexe Mediator, du coactivateur PC4 ou de certains GTF.



**Figure 3 : Les mécanismes de régulation transcriptionnelle de HNF4 $\alpha$ .**

Le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  active la transcription des gènes en recrutant différents cofacteurs et partenaires protéiques. Ceux-ci permettent de modifier la chromatine et favoriser la transcription par l'ARN polymérase II.

À l'instar de la grande majorité des récepteurs nucléaires, HNF4 $\alpha$  stimule également la transcription de gènes en recrutant des coactivateurs qui modifieront l'état de la chromatine ou formeront des complexes de régulation (Perissi & Rosenfeld, 2005). Un grand nombre de coactivateurs ont été identifiés jusqu'à ce jour pour HNF4 $\alpha$  dont NCOA1 (SRC-1), NCOA2 (GRIP-1), NCOA3 (SRC-3), NCOA6, PGC-1alpha, CBP/p300, Cited2, TRIP3, pRb et EWS. Ces coactivateurs permettent à HNF4 $\alpha$  d'exercer son activité transcriptionnelle et peuvent également diriger cette activité vers des fonctions spécifiques dans la cellule. Par exemple, PGC-1alpha agit comme coactivateur de HNF4 $\alpha$  dans la gluconéogenèse (Rhee et al., 2003) et Cited2, dans le développement du foie (Qu et al., 2007). En plus de permettre la transcription, le recrutement de coactivateurs par HNF4 $\alpha$  permet également d'ajuster le niveau d'expression de ses gènes cibles selon le contexte. Ainsi les coactivateurs NCOA1 et CBP/p300, qui peuvent chacun activer à un certain niveau le promoteur de *APOA1* en liant HNF4 $\alpha$ , vont l'activer d'une manière synergique dans un contexte où ils sont conjointement exprimés avec HNF4 $\alpha$  (Maria Elena Torres-Padilla & Weiss, 2003). De plus, l'activation du promoteur de *CYP2C9* par HNF4 $\alpha$  sera grandement augmentée dans un contexte où NCOA6 est présent pour permettre une synergie avec le récepteur nucléaire CAR (Surapureddi, Rana, Reddy, & Goldstein, 2008). En plus d'influencer son activité, le recrutement de coactivateurs par HNF4 $\alpha$  influence aussi sa régulation post-traductionnelle. Tel que mentionné précédemment, des évidences obtenues par cristallographie suggèrent que l'interaction du cofacteur NCOA1 avec HNF4 $\alpha$  permet son activation en bloquant sa conformation dans une forme active comme le ferait un ligand (Duda et al., 2004). PGC-1alpha quant à lui influence l'activité de HNF4 $\alpha$  permettant qu'il demeure actif en présence de cytokines qui normalement inhiberaient sa fonction en diminuant sa capacité de liaison à l'ADN (Z Wang & Burke, 2008). Finalement, une étude publiée par Torres-Padilla et Weiss suggère que certains coactivateurs permettent de préciser les gènes cibles qui seront activés par HNF4 $\alpha$  (Maria Elena Torres-Padilla & Weiss, 2003). En effet, ils ont observé par essais luciférase que NCOA2 active spécifiquement le promoteur de *APOA1* lorsque HNF4 $\alpha$  est présent mais pas ceux de *APOC3* et *APOB*. En contre partie, p300 active sans distinction les trois promoteurs de ces apolipoprotéines en présence de HNF4 $\alpha$ . Ainsi, p300 pourrait agir

comme un activateur général pour HNF4 $\alpha$  alors que NCOA2 pourrait plutôt agir comme un activateur spécifique de certains gènes cibles.

Un autre mécanisme par lequel HNF4 $\alpha$  peut activer l'expression des gènes est via une interaction directe avec des enzymes de modification des histones. Par exemple, la régulation des gènes *APOA1* et *SERPINA1* (alpha1-antitrypsine) par HNF4 $\alpha$  au cours de la différenciation des cellules Caco2 dépend de son interaction avec l'arginine méthyltransférase PMRT1. Celle-ci va méthyler HNF4 $\alpha$  pour augmenter son affinité de liaison à l'ADN et elle permet la méthylation de l'histone H4 une fois rendue au promoteur pour favoriser la transcription (Barrero & Malik, 2006). De plus, il a été montré à plusieurs reprises que HNF4 $\alpha$  peut recruter CBP, une histone acétyltransférase, qui permet l'activation de ses gènes cibles en acétylant les histones (Dell & Hadzopoulou-Cladaras, 1999).

L'ensemble du transcriptome régulé par HNF4 $\alpha$  dépend également de ses interactions avec d'autres facteurs de transcription. L'analyse à grande échelle des sites de liaison sur le génome par ChIP-seq a démontré que HNF4 $\alpha$  est fréquemment lié près de certains autres facteurs de transcription suggérant une interaction. D'ailleurs, plusieurs facteurs de transcription interagissent avec HNF4 $\alpha$  dont Cdx2, GATA-4, HNF1alpha, ER $\alpha$ , p53, COUPTFII, SREBP-1, SREBP-2, LEF1, TCF4 et DAX1. Certaines de ces interactions permettent à HNF4 $\alpha$  d'aller lier des sites spécifiques sur l'ADN. Entre autre, le facteur de transcription Cdx2, spécifique à l'épithélium intestinal, agit comme un facteur pionnier (*Pioneer factor*) en ouvrant la chromatine au niveau des régions activatrices (*enhancers*) que HNF4 $\alpha$  lie pour activer ses gènes cibles (Verzi et al., 2013). Au cours de la différenciation de la lignée épithéliale intestinale Caco2, plusieurs gènes de différenciation sont conjointement régulés par l'interaction de Cdx2 et de HNF4 $\alpha$  sur leurs régions activatrices (Verzi et al., 2010); un phénomène également observé *in vivo* chez la souris (San Roman, Aronson, Krasinski, Shivdasani, & Verzi, 2014). Dans un autre contexte, il a été démontré que HNF4 $\alpha$  lie le facteur de transcription GATA-4 via son domaine AF-2 pour réguler conjointement certains de ses gènes cibles dans la lignée d'hépatocarcinome

HepG2 (Sumi et al., 2007). De façon similaire, HNF4 $\alpha$  et GATA-4 pourraient aussi collaborer dans les cellules Caco2 puisque les régions activatrices liées par HNF4 $\alpha$  dans leur génome sont enrichies en motifs GATA (Weltmeier & Borlak, 2011). HNF4 $\alpha$  peut également réguler l'expression de gènes ne possédant pas son élément de réponse en interagissant avec d'autres facteurs de transcription. Par exemple, HNF4 $\alpha$  peut induire l'expression des gènes cibles de HNF1 $\alpha$  en interagissant physiquement avec lui par son LBD en permettant le recrutement du coactivateur p300 (Eeckhoute, Formstecher, & Laine, 2004). En contre partie, HNF1 $\alpha$  peut inhiber l'expression des gènes cibles de HNF4 $\alpha$  en le liant pour bloquer le recrutement de ses coactivateurs aux promoteurs (Ktistaki & Talianidis, 1997). Ce genre de mécanisme d'inhibition de l'activité de HNF4 $\alpha$  sur ses gènes cibles a également été observé avec les facteurs p53, SREBP-1, SREBP-2, ER $\alpha$  et DAX1 (Inoue, Yoshinari, Sugawara, & Yamazoe, 2011; Maeda, Seidel, Wei, Liu, & Sladek, 2002; Nedumaran et al., 2009; Ponugoti, Fang, & Kemper, 2007; S. H. Wang et al., 2012; Yamamoto et al., 2004). Ainsi, l'interaction de HNF4 $\alpha$  avec tous ces facteurs de transcription module selon le contexte cellulaire son activité transcriptionnelle, ses gènes cibles et, en bout de ligne, les voies cellulaires qui seront influencées.

Quoique HNF4 $\alpha$  agit principalement comme activateur de la transcription, il demeure qu'il peut également réprimer l'expression de ses gènes cibles. Dans ces cas particuliers, HNF4 $\alpha$  peut recruter le corépresseur NCOR2 (anciennement connu sous le nom SMRT) qui inhibera la transcription via une activité histones déacétylases (HDAC) (Ruse, Privalsky, & Sladek, 2002; M E Torres-Padilla et al., 2002). De manière similaire, le corépresseur SMILE peut être recruté par HNF4 $\alpha$  pour inhiber la transcription de ses gènes cibles par des HDACs ou en bloquant la liaison de ses coactivateurs (Xie, Nedumaran, & Choi, 2009). Finalement, une étude a démontré que l'inhibition du complexe Mediator par interférence à l'ARN engendre le recrutement du complexe de répression PRC2 par HNF4 $\alpha$ . Le complexe PRC2 réprimera alors la transcription des gènes cibles de HNF4 $\alpha$  en méthylant les histones limiter l'accessibilité à la chromatine (Englert et al., 2015).

En somme, HNF4 $\alpha$  utilise plusieurs mécanismes distincts pour réguler l'expression des gènes. La vaste gamme de cofacteurs et de facteurs de transcription avec lesquels HNF4 $\alpha$  peut interagir démontre la complexité et l'étendue de son action dans les cellules. Il demeure toutefois que l'interaction des isoformes de HNF4 $\alpha$  avec des partenaires est centrale à leurs fonctions.

### ***3.4. Les rôles de HNF4 $\alpha$***

L'activité de HNF4 $\alpha$  permet de contrôler précisément l'expression des gènes et de réguler ainsi les fonctions cellulaires. Toutefois, HNF4 $\alpha$  influence un grand nombre de gènes qui appartiennent à des voies métaboliques et des processus cellulaires différents. Ainsi, de nombreuses fonctions différentes ont été associées à HNF4 $\alpha$  dont les mieux caractérisées sont la morphogénèse, le développement, la différenciation, la prolifération, le métabolisme et l'inflammation.

Tout d'abord, HNF4 $\alpha$  est un régulateur important des gènes associés au développement embryonnaire et à la morphogénèse de l'intestin et du foie. Son invalidation totale chez la souris conduit à un défaut au niveau de l'endoderme viscéral entraînant la mort embryonnaire au jour E7,5 (W. S. Chen et al., 1994). Pour étudier la fonction de HNF4 $\alpha$  au-delà de ce stade, plusieurs stratégies d'invalidation conditionnelle chez la souris ont été développées. Entre autre, l'invalidation conditionnelle au niveau du foie embryonnaire a montré que l'absence de HNF4 $\alpha$  cause une perte de l'architecture de l'organe, une différenciation incomplète des hépatocytes et des défauts majeurs dans l'organisation épithéliale (Parviz et al., 2003). Lorsque l'invalidation conditionnelle embryonnaire de HNF4 $\alpha$  survient au niveau du côlon, un défaut tout aussi majeur du développement survient. Celui-ci est caractérisé par la perte de l'architecture des cryptes, une prolifération cellulaire altérée, une différenciation incomplète des cellules à mucus et la perturbation de l'expression de nombreux gènes associés à des fonctions cruciales du côlon (Garrison et al., 2006). Ainsi, HNF4 $\alpha$  joue un rôle crucial dans le développement et la morphogénèse chez la souris.

Chez l'adulte, HNF4 $\alpha$  est impliqué dans les processus de la différenciation et du métabolisme cellulaire. De nombreuses études réalisées avec des lignées cellulaires hépatiques ou intestinales ont démontré que l'expression de HNF4 $\alpha$  contribue à la différenciation cellulaire (Chiba et al., 2006; Lussier, Babeu, Auclair, Perreault, & Boudreau, 2008; Späth & Weiss, 1997). D'ailleurs, son introduction chez des cellules d'origine fibroblastique permet un début de différenciation épithéliale (Parviz et al., 2003) qui peut être dirigée vers un phénotype intestinal lorsqu'il y a combinaison avec les facteurs intestinaux Cdx2 et GATA-4 (J.-P. Babeu et al., 2009). En plus de la différenciation cellulaire, HNF4 $\alpha$  joue un rôle dans le métabolisme des lipides et des glucides. Son rôle au niveau du métabolisme des lipides a été mis en évidence par l'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  chez le foie de la souris adulte. Contrairement à l'inactivation embryonnaire, la structure du foie demeure conservée mais le métabolisme des lipides est profondément altéré engendrant une dyslipidémie qui entrainera la mort dans les 2 à 4 semaines suivant l'inactivation (Graham P Hayhurst et al., 2001). Au niveau intestinal, HNF4 $\alpha$  est aussi impliqué dans le métabolisme des lipides puisqu'il régule l'expression d'apolipoprotéines (Antes & Levy-Wilson, 2001; Archer et al., 2005) et qu'il est prédit pour affecter un grand nombre d'autres gènes de cette voie (Stegmann et al., 2006). HNF4 $\alpha$  régule également le métabolisme des glucides en activant l'expression de plusieurs enzymes liées à la gluconéogenèse (Sakamaki et al., 2012; Stoffel & Duncan, 1997). De plus, sa mutation chez l'homme engendre le diabète juvénile de type MODY2 suite à une dysfonction des cellules bêta du pancréas (Gupta et al., 2005; Yamagata et al., 1996). Outre les glucides et les lipides, HNF4 $\alpha$  régule aussi le métabolisme des xénobiotiques et du stress oxydatif. Un grand nombre de gènes de la classe des cytochromes P450 sont des cibles connues de HNF4 $\alpha$  (Jover, Moya, & Gomez-Lechon, 2009) ainsi que plusieurs enzymes du contrôle de l'activité rédox des cellules (Mathieu Darsigny et al., 2010). En somme, HNF4 $\alpha$  contrôle le métabolisme et la différenciation cellulaire par la régulation de l'expression de nombreux gènes cibles de ces voies.

L'inflammation constitue un autre processus où HNF4 $\alpha$  joue un rôle au niveau du foie et de l'intestin. Tout d'abord, HNF4 $\alpha$  régule un grand nombre de gènes associés à la

phase aigüe de l'inflammation (*acute phase response*) au niveau du foie (Zhongyan Wang & Burke, 2007) et fait partie d'une boucle de rétro-inhibition de la voie inflammatoire IL-6/STAT3 (M Hatziapostolou et al., 2011). Ensuite, l'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  au niveau de l'épithélium colique chez la souris adulte entraîne à long terme une inflammation spontanée menant à un phénotype similaire aux maladies inflammatoires intestinales chez l'homme (M Darsigny et al., 2009). Ce phénotype corrèle avec la diminution de l'expression de HNF4 $\alpha$  dans les cas de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn's chez l'homme (Ahn et al., 2008; M Darsigny et al., 2009). D'ailleurs HNF4 $\alpha$  a été identifié par le UK IBD Genetics Consortium comme un gène de susceptibilité à la colite ulcéreuse (Consortium et al., 2009). Donc globalement, l'activité transcriptionnelle de HNF4 $\alpha$  est impliquée dans les processus de l'inflammation au niveau du foie, de l'intestin et du côlon.

Enfin, HNF4 $\alpha$  influence aussi la prolifération en régulant et en interagissant avec différentes voies de signalisation cellulaire. D'un part, l'expression de HNF4 $\alpha$  a été associée avec l'arrêt de la prolifération cellulaire. Son expression forcée dans les cellules embryonnaires de rein HEK293 active un réseau de gènes associés à une diminution de prolifération (Grigo, Wirsing, Lucas, Klein-Hitpass, & Ryffel, 2008). Aussi, HNF4 $\alpha$  peut induire directement l'expression de l'inhibiteur du cycle cellulaire p21 pour inhiber la prolifération (Chiba et al., 2005), un mécanisme qui corrèle avec son rôle dans la différenciation cellulaire. Au niveau de l'épithélium intestinal de la souris, HNF4 $\alpha$  régule aussi la prolifération des cellules de la crypte en liant le facteur TCF4 pour diminuer la signalisation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine (Cattin et al., 2009). Par contre au niveau du pancréas, qui exprime uniquement les isoformes P2, la situation semble différente pour HNF4 $\alpha$ . Effectivement, son expression est nécessaire pour la prolifération des cellules bêta des îlots pancréatiques lors d'une augmentation de la demande métabolique. Dans ce contexte, l'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  engendre la diminution d'expression de ST5, un régulateur de la voie de signalisation ERK/MAPK qui est nécessaire à la prolifération de ces cellules (Gupta et al., 2007). De plus, en contexte normal, la surexpression de l'isoforme HNF4 $\alpha$ 8 engendre l'entrée des cellules bêta dans le cycle

cellulaire (S Rieck et al., 2012). Donc la régulation de la prolifération cellulaire constitue un autre rôle de HNF4 $\alpha$  au sein de l'organisme.

### ***3.5. La régulation de l'activité de HNF4 $\alpha$***

Contrairement à la majorité des récepteurs nucléaires, l'activation de HNF4 $\alpha$  ne nécessite pas la présence d'un ligand particulier dans son environnement. Plusieurs études ont démontré en effet qu'il transactive ses gènes cibles dès qu'il est exprimé dans les cellules (Hadzopoulou-Cladaras et al., 1997; S Malik & Karathanasis, 1996; Sladek et al., 1990). Cette activité constitutive retrouvée chez HNF4 $\alpha$  serait due à la présence d'un acide gras lié en permanence dans sa pochette de liaison du ligand (Dhe-Paganon et al., 2002; Hertz et al., 1998; Petrescu, Hertz, Bar-Tana, Schroeder, & Kier, 2002; Wisely et al., 2002). Malgré cette particularité, HNF4 $\alpha$  est loin d'être un facteur de transcription statique dans la cellule. Bien au contraire, de nombreux mécanismes de régulation transcriptionnelle, post-transcriptionnelle et post-traductionnelle viennent influencer son activité et son expression. Ces mécanismes sont responsables entre autre de la modulation de l'activité de HNF4 $\alpha$  dans l'inflammation (J. P. Babeu & Boudreau, 2014), le développement (M E Torres-Padilla et al., 2001) et la carcinogénèse (Tanaka et al., 2006) ainsi que sa modulation par la nutrition (Dietrich et al., 2007; Hanniman, Lambert, Inoue, Gonzalez, & Sinal, 2006), l'alcool (Wei Zhong, McClain, Cave, Kang, & Zhou, 2010) et le cycle diurne (Y. Zhang, Bonzo, Gonzalez, & Wang, 2011).

Au niveau transcriptionnel, les isoformes de HNF4 $\alpha$  sont produits à partir de deux promoteurs alternatifs (Figure 2). Un très grand nombre de facteurs de transcription ont été identifiés pour réguler ces promoteurs tant chez l'homme que la souris. Toutefois, une étude de Hatzis et Talianidis basée sur la comparaison génétique des régions d'hypersensibilité à la DNaseI des promoteurs humain et murin suggère que la régulation est probablement différente entre les espèces (Hatzis & Talianidis, 2001). Au niveau hépatique, l'expression des isoformes à partir du promoteur P1 chez l'homme est le résultat d'une synergie d'activation entre plusieurs facteurs de transcription. Au stade embryonnaire, les facteurs

GATA-6, HNF3 et HNF1beta activeraient le promoteur P1 au niveau de sa région proximale et d'une région activatrice située 7 kb en amont du site d'initiation de la transcription (TSS). Chez l'adulte, l'activation du promoteur P1 serait plutôt engendrée par les facteurs HNF6, HNF1alpha, C/EBP et GR (Bailly, Torres-Padilla, Tinel, & Weiss, 2001; Hatzis & Talianidis, 2001; W Zhong, Mirkovitch, & Darnell, 1994). Sous l'effet de l'acide rétinoïque, l'hétérodimère RXR/RARalpha pourrait également activer l'expression du promoteur P1; un phénomène contrecarré par COUPTFII qui agit comme répresseur en déplaçant ces facteurs de leur élément de réponse sur l'ADN (Hatzis & Talianidis, 2001). Chez la souris, il a été démontré que le facteur FTF participe aussi à réguler l'activité transcriptionnelle du promoteur P1 (Paré, Roy, Galarneau, & Bélanger, 2001). Certaines évidences suggèrent également que les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  exercent une rétro-inhibition sur l'activité de leur propre promoteur. Cette rétro-inhibition se fait par un mécanisme indirect où les isoformes P1 interagissent avec le facteur Sp1 qui lie un élément de réponse dans la région proximale du promoteur (Magenheim, Hertz, Berman, Nousbeck, & Bar-Tana, 2005). En ce qui concerne le promoteur P2 de HNF4 $\alpha$ , deux études ont mis en évidence la présence d'une région régulatrice en amont du TSS chez l'homme et la souris. Cette région permet l'activation du promoteur par une synergie d'activation via HNF1alpha, HNF1beta, HNF6 et OC-2 (Briançon et al., 2004; Thomas et al., 2001). Au niveau du pancréas, un organe exprimant que les isoformes P2, le facteur PDX1 transactive également le promoteur P2 de HNF4 $\alpha$ . Ce facteur semble particulièrement important chez l'homme puisqu'une mutation de son élément de réponse dans le promoteur P2 est associé au développement du diabète de type MODY2 (Thomas et al., 2001). Chez la souris, il a été aussi démontré au niveau du foie que l'expression du promoteur P2 est réprimé par les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ . Cette répression du promoteur P2 par les isoformes P1 pourrait expliquer leur diminution dans le foie après la naissance lorsque les isoformes P1 apparaissent. (Briançon et al., 2004).

La régulation transcriptionnelle des promoteurs de HNF4 $\alpha$  dépend également du contexte cellulaire et environnemental. Le contrôle de l'expression de HNF4 $\alpha$  par ses promoteurs pourrait expliquer la distribution différente des isoformes entre les organes (P1 : foie, reins, intestin et côlon; P2 : pancréas, estomac, intestin et côlon). Par exemple, le

facteur de transcription intestinal Cdx2 régule le promoteur P1 chez l'homme et est nécessaire à son expression au cours du développement chez la souris (Boyd et al., 2010; Gao, White, & Kaestner, 2009). De même, le promoteur P2 pourrait aussi être régulé par Cdx2 au niveau intestinal selon une étude faite dans les Caco2 (Verzi et al., 2010). Bien que cette dernière publication ne le mentionne pas directement, Cdx2 se lie autant sur le promoteur P2 que sur celui de P1 selon leurs données de ChIP-seq. Ainsi, l'expression de HNF4 $\alpha$  au niveau intestinal semble régie par Cdx2 qui agit comme un régulateur tissu-spécifique de ses promoteurs. Dans un contexte inflammatoire, le promoteur P1 de HNF4 $\alpha$  peut être réprimé par le facteur de transcription NF- $\kappa$ B suite à son activation par le TNF $\alpha$  (Simo et al., 2012). De même, l'antibiotique rifampicine favorise la migration d'une lignée cancéreuse hépatique par la répression directe du promoteur P1 au travers l'activation du récepteur nucléaire PXR (Kodama, Yamazaki, & Negishi, 2015). Un autre exemple du contrôle transcriptionnel des isoformes de HNF4 $\alpha$  est la transition épithélio-mésenchymateuse chez les hépatocytes. L'induction de cette transition par la voie Wnt/ $\beta$ -caténine ou la voie du TGF $\beta$  nécessite l'inhibition des isoformes P1 par Snail (SNAI1) et Slug (SNAI2) qui répriment son promoteur (Cicchini et al., 2006; M. Yang et al., 2013). Ainsi, l'expression de HNF4 $\alpha$  peut être contrôlée de façon transcriptionnelle par ses promoteurs selon le contexte cellulaire ou de stimulus particulier.

Au niveau post-transcriptionnel, de nombreuses études ont rapporté que HNF4 $\alpha$  est la cible de plusieurs micro-ARN. Parmi ceux-ci se trouvent les micro-ARNs miR-21 (Ning et al., 2014), miR-24 (Takagi et al., 2010), miR-34a (Takagi et al., 2010), miR-34c-5p (Wang et Burke 2013) et miR-449a (Ramamoorthy et al., 2012). Encore une fois, cette régulation de HNF4 $\alpha$  par un mécanisme post-transcriptionnel semble être en réponse au contexte cellulaire. Par exemple, l'induction de miR-24 et miR-34a suite à des stress cellulaires engendre l'inhibition de HNF4 $\alpha$  au niveau hépatique (Takagi et al., 2010). Le contrôle post-transcriptionnel de HNF4 $\alpha$  est d'autant plus important qu'il peut entraîner la transformation cellulaire au foie. En effet, l'inhibition soutenue de HNF4 $\alpha$  par miR-24 l'empêche d'exercer son rétro-contrôle sur la voie IL-6/STAT3 conduisant à la transformation des hépatocytes (M Hatziapostolou et al., 2011).

Finalement, l'activité de HNF4 $\alpha$  dans les cellules est régulée par de nombreuses modifications post-traductionnelles. Ces modifications vont affecter l'activité, la liaison à l'ADN, la localisation, la stabilité et les interactions de HNF4 $\alpha$ . La modification post-traductionnelle la plus fréquente pour HNF4 $\alpha$  est la phosphorylation. Plusieurs kinases ont été identifiées pour phosphoryler HNF4 $\alpha$  dont PKA, PKC, AMPK, MAPKp38, Akt, ERK, GSK3 $\beta$  et Src (Vivek Chandra et al., 2011; Chellappa et al., 2012; Cozzolino et al., 2013; Hong, Varanasi, Yang, & Leff, 2003; N. Roy et al., 2001; Viollet, Kahn, & Raymondjean, 1997; Xu et al., 2007). La plupart des études ne spécifient pas si ces phosphorylations sont communes à toutes les isoformes de HNF4 $\alpha$ . Toutefois, une étude a mis en évidence que Src phosphoryle spécifiquement les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  dans le contexte du cancer colorectal pour favoriser leur dégradation (Chellappa et al., 2012). La phosphorylation pourrait donc permettre un contrôle global ou isoforme-spécifique de HNF4 $\alpha$  pour une régulation précise de ses fonctions selon le contexte. L'acétylation de HNF4 $\alpha$  est également une modification importante pour sa fonction. L'acétylation par le cofacteur CBP est entre autre nécessaire à la rétention nucléaire de HNF4 $\alpha$  et augmente son affinité à l'ADN (Soutoglou, Katrakili, & Talianidis, 2000). Deux études ont d'ailleurs rapporté que certaines voies métaboliques inhibent l'activité de HNF4 $\alpha$  sur ses gènes cibles en diminuant son niveau d'acétylation (Shi et al., 2014; J. Yang et al., 2009). Finalement, HNF4 $\alpha$  peut aussi être modifié par SUMOylation. La polySUMOylation de HNF4 $\alpha$  conduit à sa dégradation mais certaines évidences suggèrent qu'elle pourrait également favoriser son activité au cours de la différenciation hépatique (W. Zhou et al., 2012).

En résumé, le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  est contrôlé au niveau de la transcription de ses promoteurs pour déterminer les classes d'isoformes exprimées dans la cellule. Ensuite, son activité peut être régulée via l'action de micro-ARN et de modifications post-traductionnelles qui adaptent sa fonction au contexte cellulaire. La régulation de l'expression et de la fonction de HNF4 $\alpha$  est d'une importance cruciale pour la cellule considérant entre autre que son inhibition par miR-24 conduit à la transformation cellulaire.

#### 4. HNF4 $\alpha$ et le cancer

Les fonctions cellulaires régulées par HNF4 $\alpha$  telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme sont largement impliquées dans le processus de la carcinogénèse. Cela a conduit plusieurs groupes de recherche à investiguer le rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer. Bien que ces recherches ont démontré que HNF4 $\alpha$  est impliqué dans le cancer du pancréas, des reins et de l'estomac, c'est au niveau du cancer du foie qu'il a été principalement étudié.

##### *4.1. HNF4 $\alpha$ et le cancer du foie*

HNF4 $\alpha$  est exprimé chez les hépatocytes du foie où il régule le développement, la différenciation et le métabolisme des glucides, lipides et xénobiotiques. Au cours du développement chez la souris, le foie fœtal exprime les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  mais avec une forte prédominance des isoformes P2. À la naissance, l'expression des isoformes P2 diminuera graduellement alors que celle des isoformes P1 augmentera pour devenir éventuellement les seules isoformes présentes chez l'adulte (Briançon et al., 2004; Lazarevich et al., 2010; M E Torres-Padilla et al., 2001). Au cours de la carcinogénèse hépatique, les cellules cancéreuses retrouvent l'expression des isoformes P2 en phases précoces. Toutefois, l'expression globale de HNF4 $\alpha$  diminue graduellement pendant la carcinogénèse pour devenir très faible ou absente dans les stades avancés où les cellules se dédifférencient (Lazarevich et al., 2010; Ning et al., 2010).

Plusieurs évidences suggèrent que HNF4 $\alpha$  exerce un rôle de suppresseur de tumeur au niveau du foie. Premièrement, l'expression de HNF4 $\alpha$  bloque la prolifération et stimule la différenciation hépatique. En effet, l'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  au foie entraîne la réactivation de la prolifération des hépatocytes chez la souris par l'induction de nombreux signaux mitogéniques (Bonzo, Ferry, Matsubara, Kim, & Gonzalez, 2012; C Walesky et al., 2013). De plus, l'introduction de HNF4 $\alpha$  chez des lignées d'hépatocarcinomes ralentit leur prolifération et engendre leur différenciation (Späth &

Weiss, 1997; Yin et al., 2008), deux processus associés à la suppression de tumeur. Deuxièmement, l'expression de HNF4 $\alpha$  protège les rongeurs contre la carcinogénèse hépatique induite par le diethylnitrosamine (DEN) (Ning et al., 2010; Chad Walesky et al., 2013). Troisièmement, HNF4 $\alpha$  empêche le processus de l'EMT chez les hépatocytes en inhibant directement la transcription des facteurs Snail (SNAI1) et Slug (SNAI2). De plus, sa surexpression dans des lignées d'hépatocarcinomes renverse l'EMT (Santangelo et al., 2011; M. Yang et al., 2013). Finalement, HNF4 $\alpha$  prévient l'initiation de la carcinogénèse hépatique chez l'humain. En effet, HNF4 $\alpha$  maintient sous contrôle l'activité des voies inflammatoires IL6/STAT3 et NF- $\kappa$ B chez des lignées cancéreuses humaines en exerçant une boucle de rétro-inhibition. Son inactivation engendre la signalisation aberrante de ces voies conduisant à la transformation cellulaire (M Hatziapostolou et al., 2011; Ning et al., 2014). L'inhibition de HNF4 $\alpha$  est aussi impliquée dans le développement du cholangiocarcinome intrahépatique (IHCC), un cancer prenant naissance dans le revêtement des canaux biliaires. L'activité aberrante de deux enzymes fréquemment mutées dans ce cancer, IDH1 et IDH2, inhibe l'expression de HNF4 $\alpha$ . Cette inhibition de HNF4 $\alpha$  empêche le déclenchement du programme de différenciation hépatocytaire chez les cellules progénitrices permettant alors un état favorable à la transformation cellulaire (Saha et al., 2014).

En somme, HNF4 $\alpha$  agit au foie comme suppresseur de tumeur puisqu'il empêche la prolifération, induit la différenciation, maintient le phénotype épithélial et prévient la transformation cellulaire. La diminution de son expression au cours du cancer permettrait donc l'initiation et la progression de la carcinogénèse.

#### ***4.2. HNF4 $\alpha$ et le cancer du pancréas***

Peu d'informations sont disponibles quant à l'implication de HNF4 $\alpha$  dans le cancer pancréatique. Le pancréas exprime uniquement les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  dans ses différents compartiments comprenant les îlots de Langerhans, les acini et les canaux. Dans les tumeurs pancréatiques, l'expression de HNF4 $\alpha$  semble généralement maintenue bien

que peu de cas ont été évalués jusqu'à présent (Tanaka et al., 2006). Toutefois, il est rapporté que certaines lignées d'adénocarcinomes pancréatiques n'expriment pas HNF4 $\alpha$ , suggérant que son expression pourrait être perdue au cours de la carcinogénèse (Lazarevich et al., 2010; Tanaka et al., 2006).

Bien qu'aucune information sur son rôle dans le cancer ne soit disponible, l'expression de HNF4 $\alpha$  est toutefois impliquée dans la prolifération cellulaire des cellules du pancréas. En effet, l'inactivation de HNF4 $\alpha$  au pancréas empêche la prolifération des cellules bêta des îlots de Langerhans induite par une demande métabolique accrue (Gupta et al., 2007). De plus, la surexpression de HNF4 $\alpha$ 8 (isoforme de la classe P2) dans les cellules bêta provoque leur entrée dans le cycle cellulaire sans toutefois permettre une prolifération active (Sebastian Rieck et al., 2012). Ces évidences suggèrent que l'activité de HNF4 $\alpha$  favoriserait la carcinogénèse dans le contexte pancréatique puisqu'il permet la prolifération des cellules bêta et que son expression est maintenue dans les tumeurs pancréatiques. Le rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer pancréatique semble ainsi à l'opposé du rôle de suppresseur de tumeur observé au foie. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour établir clairement le rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer pancréatique.

### ***4.3. HNF4 $\alpha$ et le cancer du rein***

Les reins expriment les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  dans les cellules épithéliales des tubules proximaux (S. Jiang et al., 2003; Tanaka et al., 2006). Bien qu'aucun modèle d'inactivation conditionnelle n'a été généré pour ces organes, l'expression précoce de HNF4 $\alpha$  pendant le développement embryonnaire des reins suggère qu'il pourrait être impliqué dans la morphogénèse (Duncan et al., 1994; T. Kanazawa, Konno, Hashimoto, & Kon, 2009; Tomonori Kanazawa, Konno, Hashimoto, & Kon, 2010). Au cours de ce processus, ce sont également les isoformes P1 qui sont exprimées. Toutefois, une étude suggère que l'ARNm des isoformes P2 peut être également détecté de façon transitoire au début de la morphogénèse des reins (Dean, Tang, Seckl, & Nyirenda, 2010; T. Kanazawa et al., 2009).

Tout comme pour le pancréas, le rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer du rein n'est pas clairement démontré. D'ailleurs, son niveau d'expression dans les tumeurs de carcinomes à cellules rénales (CCR) varie selon les études réalisées. Néanmoins, ces études dans leur ensemble suggèrent que l'expression de HNF4 $\alpha$  diminue fréquemment dans les CCR mais sans disparaître totalement (Fritz et al., 2015; Sel, Ebert, Ryffel, & Drewes, 1996; Tanaka et al., 2006). De plus, plusieurs lignées cellulaires rénales transformées ou cancéreuses n'expriment pas HNF4 $\alpha$  appuyant ainsi le fait que son expression diminue dans le cancer (Hagos et al., 2014; Lucas et al., 2005; Ogata et al., 2002). Cette diminution d'expression de HNF4 $\alpha$  dans les CCR est d'autant plus logique que la surexpression de HNF4 $\alpha$ 2 (isoforme P1) dans la lignée rénale embryonnaire HEK293 induit un arrêt de prolifération (Grigo et al., 2008; Lucas et al., 2005). Les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  semblent donc jouer un rôle de suppresseur de tumeur aux reins puisque leur expression diminue dans les CCR et leur ré-introduction dans une lignée en culture induit un arrêt de prolifération.

#### ***4.4. HNF4 $\alpha$ et le cancer gastrique***

L'estomac exprime les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  au niveau des cellules épithéliales de sa muqueuse (Dean et al., 2010; S. Jiang et al., 2003; Tanaka et al., 2006). Alors que son rôle exact dans ce tissu n'est pas connu, son expression dans les lignées cancéreuses gastriques est nécessaire à leur prolifération (Chang et al., 2014; Chia et al., 2015). En effet, HNF4 $\alpha$  permet la transactivation du promoteur de cMYC chez ces cellules par le recrutement du facteur de transcription FOXO6 (Qinyu et al., 2013). Cette dépendance à HNF4 $\alpha$  corrèle avec le maintien de l'expression des isoformes P2 dans les tumeurs primaires gastriques et leurs métastases aux seins (Koyama et al., 2011; Tanaka et al., 2006; van der Post et al., 2014). Cependant, certaines tumeurs peuvent également exprimer les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ . Toutefois, l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  corrèle avec les sous-types de néoplasie ou de tumeurs associés à une différenciation intestinale et non gastrique (Takano et al., 2009). En somme, au niveau du cancer gastrique, l'expression

des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  semble promouvoir la tumorigénèse en permettant la prolifération des cellules cancéreuses.

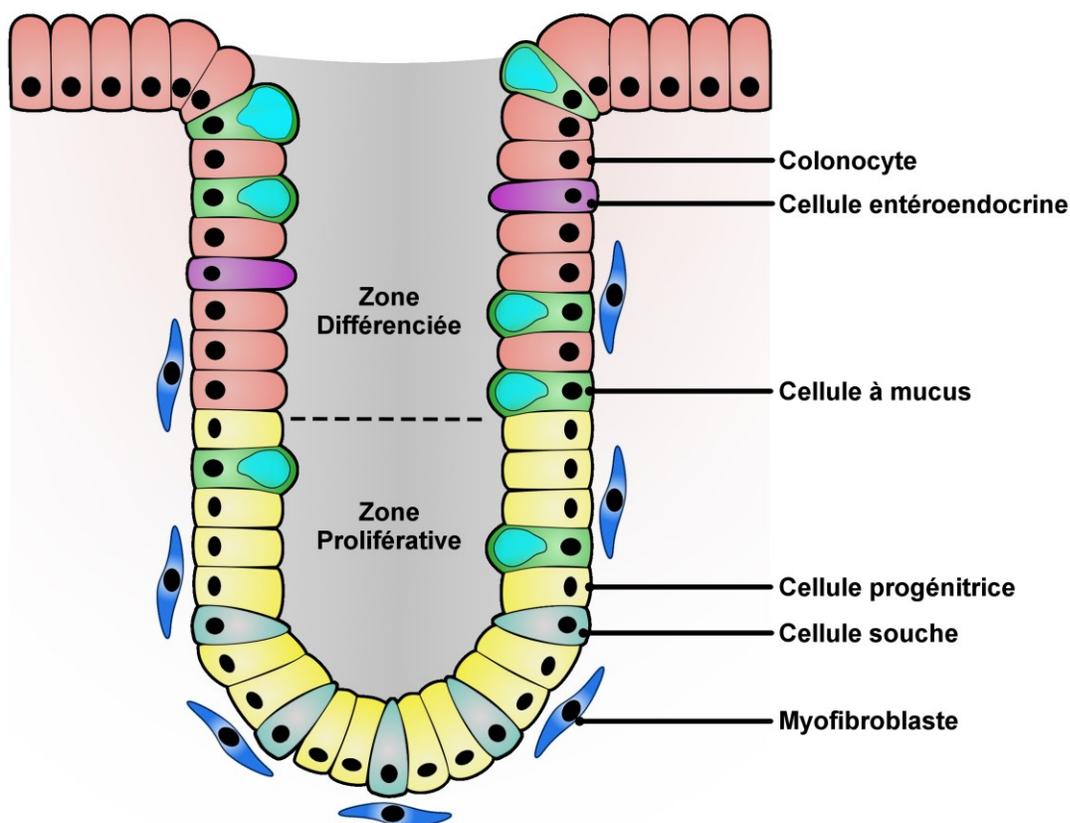
## **5. HNF4 $\alpha$ et le cancer colorectal**

Au cours des dernières années, HNF4 $\alpha$  a été également associé au cancer colorectal; la deuxième cause de cancer en incidence chez les hommes au Canada et la troisième chez les femmes (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2015). Contrairement au cancer du foie où HNF4 $\alpha$  agit clairement comme un suppresseur de tumeur, son rôle dans le cancer colorectal demeure controversé. Le cancer colorectal présente toutefois des divergences importantes face au cancer du foie puisqu'il provient d'un tissu en constant renouvellement et où les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  sont exprimées simultanément. L'objectif de cette thèse étant d'identifier les rôles des isoformes de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal, la physiologie du côlon ainsi que les caractéristiques de cette pathologie seront abordées au cours des sections suivantes.

### ***5.1. L'épithélium colique***

L'épithélium du côlon, ou épithélium colique, est formé d'une monocouche de cellules épithéliales cylindriques qui forme une barrière physique entre le contenu intestinal et la muqueuse sous-jacente. La surface lisse de la muqueuse colique est parsemée d'invaginations formant les cryptes de Lieberkühn. Au fond de ces cryptes se situent les cellules souches qui permettent le renouvellement continu de l'épithélium. En se divisant, les cellules souches produisent les cellules progénitrices qui prolifèrent rapidement tout en amorçant une migration vers le haut de la crypte. Une fois migrées à la moitié de la crypte, les cellules progénitrices cessent de proliférer et, sous l'influence de différents signaux, se différencient en l'un des trois types cellulaires principaux; le colonocyte, la cellule caliciforme ou la cellule entéroendocrine (Figure 4). La cellule différenciée continue sa migration vers la surface de la muqueuse colique pour être éventuellement éliminée par anoïkose. L'épithélium repose sur une mince couche de matrice extracellulaire nommée

lame basale. Sous cette lame basale se trouve les myofibroblastes qui sont en contact étroit avec l'épithélium et qui participent au maintien de l'homéostasie par la sécrétion de nombreux facteurs solubles (Barker, 2014; Humphries & Wright, 2008; Kosinski et al., 2007).



**Figure 4 : L'épithélium colique.**

La muqueuse colique est recouverte d'un épithélium simple cylindrique formant une surface lisse à la surface du côlon. Cette surface est parsemée d'invaginations formant les cryptes de Lieberkühn, responsables du renouvellement de l'épithélium colique. Au fond des cryptes sont situées les cellules souches épithéliales qui se divisent pour générer les cellules progénitrices. Ces cellules progénitrices indifférenciées amorcent une migration ascendante le long de la crypte tout en se divisant rapidement. Sous l'influence de différents signaux dont les voies Wnt, Notch et BMP, les cellules progénitrices cesseront de proliférer à la mi-hauteur de la crypte pour entâmer leur différenciation en colonocytes, cellules à mucus ou cellules entéroendocrines. L'épithélium colique repose sur une mince lame basale et est en contact étroit avec les myofibroblastes sous-jacents qui participent à l'homéostasie épithéliale.

## ***5.2. L'étiologie du cancer colorectal***

Le cancer colorectal prend naissance des cellules épithéliales du côlon. Les connaissances actuelles suggèrent que le cancer colorectal origine des cellules souches épithéliales suite à l'accumulation de mutations perturbant l'équilibre entre la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire programmée. Toutefois, il demeure que des mutations survenant dans des cellules plus différenciées de la crypte peuvent également conduire sporadiquement à la formation d'adénomes. Ce processus est par contre considéré comme peu impliqué dans la carcinogénèse colorectale laissant actuellement la théorie des cellules souches comme étant la plus acceptée (Vermeulen & Snippert, 2014). Le développement du cancer colorectal suit une progression d'évènements allant de l'adénome au carcinome. Tout d'abord, une première altération génétique au sein d'une cellule souche conduira à la formation d'un foyer de cryptes aberrantes dans la muqueuse. Sous l'effet d'autres mutations, les cryptes aberrantes formeront un adénome, aussi appelé polype, à la surface de la muqueuse. Ce type de tumeur bénigne peut évoluer par l'accumulation de mutations subséquentes en tumeur maligne envahissante donnant naissance au cancer colorectal. Le cancer colorectal évoluera par la suite selon différents stades et grades qui caractérisent respectivement son étendue et son état de différenciation.

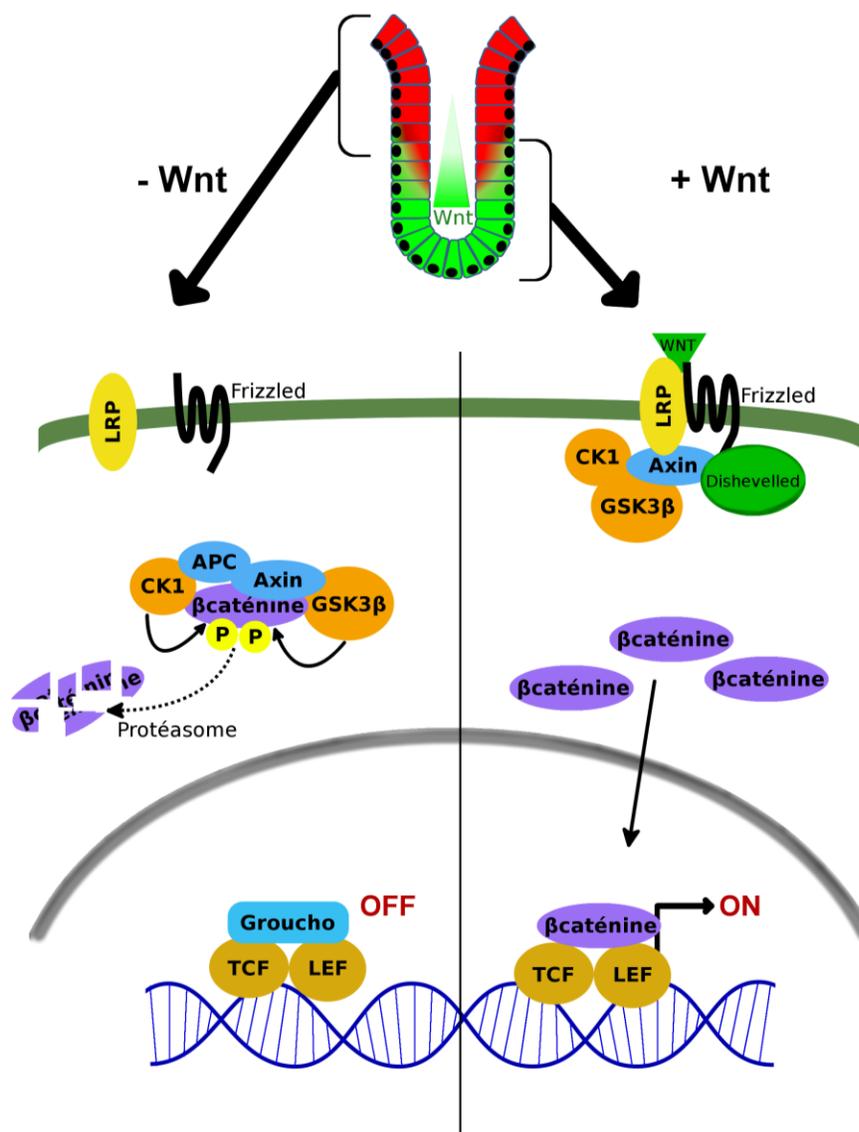
## ***5.3. Les mutations génétiques associées au cancer colorectal***

Le cancer colorectal est une pathologie très complexe faisant intervenir les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses sous-jacentes, le microbiote intestinal et le système immunitaire. Toutefois, le cancer colorectal se caractérise toujours par la présence d'une instabilité génétique et épigénétique chez les cellules épithéliales cancéreuses (Grady & Markowitz, 2015). Cette instabilité permet l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur agissant comme force motrice de la carcinogénèse. Différents types d'instabilité génétique ou épigénétique ont été identifiés dont les plus fréquents sont l'instabilité chromosomique, l'instabilité des microsatellites, le phénotype hyperméthylateur et l'hypométhylation globale de l'ADN (Grady & Markowitz, 2015). Chacun de ces sous-types d'instabilité s'accompagne d'un phénotype et de mutations

particulières expliquant entre autre l'hétérogénéité des tumeurs entre les patients. Cette hétérogénéité empêche l'établissement d'un modèle commun d'évènements expliquant la progression tumorale chez les patients. Bien qu'aucun modèle ne semble s'appliquer à tous les cas, il demeure que plusieurs voies métaboliques sont mutées de façon récurrente au cours de la carcinogénèse colorectale (Markowitz & Bertagnolli, 2009). Par exemple, l'activation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine survient fréquemment et conduit à une hyperprolifération permettant la formation d'adénomes. De même, la suractivation fréquente de la voie des MAPKs par une mutation activant Braf ou Kras permettrait la progression vers de plus gros adénomes. Des mutations dans le gène suppresseur de tumeur *TP53* ou des facteurs associés sont également récurrents dans le cancer colorectal et permettraient la transition de l'adénome vers le carcinome. À ces altérations s'ajoutent aussi la suractivation de la voie de l'EGF, l'inactivation de la voie du TGF $\beta$ , l'activation de la voie PI3K/Akt et la dérégulation de la voie Notch. En somme, l'ensemble des diverses mutations accumulées par les cellules épithéliales permet la formation d'adénomes et leur progression vers l'adénocarcinome colorectal.

#### ***5.4. La voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal***

Malgré l'hétérogénéité des différentes mutations associées au cancer colorectal, l'activation précoce de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans l'épithélium colique est considérée comme l'étape commune à l'ensemble des cas de cancers colorectaux sporadiques (Novellademunt, Antas, & Li, 2015). Dans un contexte normal, la voie de la  $\beta$ -caténine est activée chez les cellules épithéliales situées au fond des cryptes grâce aux facteurs Wnts sécrétés par les compartiments épithéliaux et mésenchymateux (Krausova & Korinek, 2014). En absence de facteurs Wnts, un complexe de destruction comprenant CK1, GSK3 $\beta$ , Axin et APC va phosphoryler la  $\beta$ -caténine au cytoplasme et conduire à sa dégradation par le protéasome (Figure 5). Toutefois, lorsque les cellules épithéliales sont en présence de facteurs Wnts, ceux-ci vont lier et activer leurs récepteurs Frizzled et LRP5/6 à la surface des cellules. Le complexe de destruction de la  $\beta$ -caténine sera alors inhibé en étant recruté à la membrane par Dishevelled. La  $\beta$ -caténine libre peut donc s'accumuler dans la cellule et transloquer au noyau pour déplacer le répresseur Groucho interagissant avec les facteurs de



**Figure 5 : La voie de signalisation Wnt/β-caténine dans l'épithélium colique.**

La voie de signalisation Wnt/β-caténine contrôle la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales coliques le long des cryptes de Lieberkühn. Dans la région inférieure des cryptes, la concentration en facteurs Wnt est élevée et permet l'activation de ses récepteurs Frizzled et LRP5/6. Cette activation engendre le recrutement à la membrane d'un complexe comprenant les facteurs Dishevelled, Axin et GSK3β. Ainsi sequestré à la membrane, GSK3β ne déstabilise plus la β-caténine par phosphorylation, permettant ainsi son accumulation dans la cellule. La β-caténine transloque alors au noyau pour interagir avec ses partenaires TCF/LEF et activer ses gènes cibles stimulant la prolifération cellulaire. Dans la région supérieure des cryptes, la concentration en facteurs Wnt diminue et n'est plus suffisante pour permettre l'activation de ses récepteurs. Un complexe de destruction formé de l'Axin, APC, CK1 et la

GSK3 $\beta$  peut alors se former et phosphoryler la  $\beta$ -caténine pour entraîner sa dégradation par le protéasome. En absence de  $\beta$ -caténine au noyau, le répresseur Groucho peut lier les facteurs TCF/LEF et inhiber l'expression des gènes de la voie Wnt pour arrêter la prolifération cellulaire.

transcription TCF/LEF liés sur l'ADN. La  $\beta$ -caténine formera ainsi un complexe de transactivation avec les facteurs TCF/LEF permettant l'expression des gènes cibles de la voie Wnt. Par contre, au fur et à mesure que les cellules épithéliales migrent vers le haut de la crypte, l'intensité du signal Wnt dans l'environnement immédiat diminuera graduellement. Le complexe de destruction CK1/GSK3 $\beta$ /APC/Axin pourra alors recommencer à phosphoryler la  $\beta$ -caténine pour engendrer sa dégradation et l'arrêt de la transcription des gènes cibles de la voie Wnt (Krausova & Korinek, 2014). La prolifération des cellules épithéliales ralentira donc pour éventuellement cesser complètement à partir du milieu de la crypte.

Dans le contexte du cancer colorectal, cette voie est maintenue activée par diverses mutations pour engendrer la formation d'adénomes. Parmi ces mutations se retrouvent celles de APC, Axin et  $\beta$ -caténine (Cancer Genome Atlas Network, 2012; Krausova & Korinek, 2014). La mutation du gène *APC* est entre autre associée à la polypose familiale adénomateuse chez l'humain et à la formation de polypes intestinales chez le modèle murin APC<sup>min</sup> (Galiatsatos & Foulkes, 2006; Su et al., 1992).

### ***5.5. Évidences de l'implication de HNF4 $\alpha$ dans le cancer colorectal***

L'intestin grêle et le colon sont les seuls organes exprimant simultanément les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  chez l'adulte (S. Jiang et al., 2003; Tanaka et al., 2006). Des études par immunohistochimie et immunofluorescence ont démontré que l'expression de HNF4 $\alpha$  est présente chez l'ensemble des cellules épithéliales de l'intestin et du côlon (J.-P. Babeu et al., 2009; Garrison et al., 2006; Tanaka et al., 2006). La majorité des études sur le rôle de HNF4 $\alpha$  ont été réalisées au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle où il est impliqué dans la différenciation, la prolifération, le métabolisme des lipides et le stress

oxydatif. Des rôles similaires sont toutefois soupçonnés pour HNF4 $\alpha$  au côlon étant donné la similitude physiologique entre l'épithélium de l'intestin grêle et du colon. Différents modèles d'inactivation conditionnelle ont démontré un rôle pour HNF4 $\alpha$  dans la morphogénèse et l'inflammation du côlon (Ahn et al., 2008; M Darsigny et al., 2009; Garrison et al., 2006).

Plusieurs évidences suggèrent l'implication de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal. Tout d'abord, plusieurs études ont démontré que l'expression de HNF4 $\alpha$  varie dans les tumeurs colorectales. En effet, l'expression des isoformes P1 diminue dans les tumeurs malgré que le niveau global d'expression de HNF4 $\alpha$  (tout isoforme confondue) est maintenu ou augmenté chez la majorité des cas (Chellappa et al., 2012; Mathieu Darsigny et al., 2010; Oshima et al., 2007; Tanaka et al., 2006). Bien que l'augmentation de l'expression de HNF4 $\alpha$  est difficile à expliquer face à la diminution des isoformes P1, elle corrèle du moins avec l'amplification de son locus chromosomique dans le cancer colorectal (B. Zhang et al., 2014). Elle corrèle également avec le fait que son expression est nécessaire à la survie des cellules cancéreuses colorectales. L'inhibition de HNF4 $\alpha$  chez des lignées cancéreuses colorectales entraîne un arrêt de prolifération et l'activation de l'apoptose (Schwartz et al., 2009; B. Zhang et al., 2014). Une étude à l'échelle génomique chez la lignée cancéreuse colorectale Caco-2 suggère d'ailleurs que HNF4 $\alpha$  exerce un rôle majeur dans le contrôle de l'expression génétique, puisqu'il régule un grand nombre de régions activatrices (*enhancers*) dans ce contexte (Weltmeier & Borlak, 2011). Ainsi, HNF4 $\alpha$  semble être un facteur de transcription très impliqué dans les fonctions des cellules cancéreuses colorectales tout comme il l'est pour les fonctions de l'épithélium intestinal normal. En plus de ces études menées dans le contexte de lignées cellulaires, des évidences chez la souris témoignent de l'implication de HNF4 $\alpha$  dans la tumorigénèse intestinale *in vivo*. En effet, l'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  dans le contexte du modèle murin de polyposse intestinale APC<sup>min</sup> entraîne une réduction du nombre de polypes chez les souris (Mathieu Darsigny et al., 2010). L'expression de HNF4 $\alpha$  favorise donc le développement de polypes *in vivo*. Ensemble, ces évidences démontrent clairement un rôle pour HNF4 $\alpha$  dans le processus de la carcinogénèse colorectale.

### ***5.6. La controverse sur le rôle de HNF4 $\alpha$ dans le cancer colorectal***

Les évidences obtenues sur le rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal suggèrent qu'il est un joueur important dans la maladie. Son expression restreinte à quelques tissus et son activité pouvant être contrôlée par des agents pharmacologiques en fait une excellente cible thérapeutique. Toutefois, le rôle exercé par HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal est controversé puisque certaines évidences lui suggèrent une fonction de suppresseur de tumeur alors que d'autres évidences lui soutiennent une fonction oncogénique. Cette controverse limite la progression de la recherche visant à utiliser HNF4 $\alpha$  comme cible thérapeutique dans le cancer colorectal.

Plusieurs études suggèrent un rôle de suppresseur de tumeur pour HNF4 $\alpha$  dans le côlon. Premièrement, l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  est clairement associée à un rôle suppresseur de tumeur au foie. L'expression de ces mêmes isoformes se trouve diminuée dans les tumeurs colorectales ce qui cadre avec leur fonction de suppresseur de tumeur (Chellappa et al., 2012; Tanaka et al., 2006). Deuxièmement, HNF4 $\alpha$  joue un rôle prédominant dans la différenciation cellulaire chez les organes où il est exprimé. Or, la différenciation cellulaire est un mécanisme généralement perçu comme étant suppresseur de tumeur puisqu'elle est associée à un arrêt de prolifération. Troisièmement, l'inactivation conditionnelle de HNF4 $\alpha$  dans l'épithélium intestinal de la souris engendre une augmentation de la prolifération des cellules de la crypte par l'activation de la voie Wnt (Cattin et al., 2009). Cette voie de signalisation étant considérée comme la première étape menant à la néoplasie intestinale, l'expression de HNF4 $\alpha$  agirait donc en tant que suppresseur de tumeur en la restreignant. Ainsi, ces évidences pointent vers un rôle de suppresseur de tumeur pour HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal.

Par contre, son augmentation dans le cancer colorectal ainsi que sa contribution à la polypose du modèle murin APC<sup>min</sup> et à la survie des lignées cancéreuses colorectales suggèrent plutôt un rôle oncogénique au colon. De plus, l'expression de HNF4 $\alpha$  est

associée à la diminution du stress oxydatif chez les lignées cancéreuses (Mathieu Darsigny et al., 2010); un processus contribuant à la survie des cellules cancéreuses. Ces caractéristiques suggèrent donc un rôle oncogénique pour HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal qui est en contradiction avec ses effets suppresseurs de tumeur décrits précédemment.

### ***5.7. Hypothèse de recherche et objectifs***

Les études sur la fonction de HNF4 $\alpha$  au niveau du cancer du côlon ont été réalisées jusqu'à ce jour sans tenir compte de la contribution spécifique que pourraient avoir les isoformes P1 et P2 dans ce contexte. Quoique ces deux classes d'isoformes partagent une très grande homologie, ils possèdent une région N-terminale complètement différente. Cette région N-terminale contient chez les isoformes P1 la région activatrice AF-1 qui est absente des isoformes P2. Puisque la fonction de HNF4 $\alpha$  dépend de ses interactions avec des partenaires et que la région AF-1 médie une partie de ces interactions, il est envisageable que les isoformes P1 et P2 puissent avoir des fonctions différentes. Plusieurs évidences soutiennent d'ailleurs l'hypothèse d'un rôle différent pour les isoformes P1 et P2 *in vivo* : 1) L'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  varie en fonction des organes et des stades du développement. 2) L'inactivation de HNF4 $\alpha$  au foie (isoformes P1) conduit à une altération majeure dans la différenciation alors que l'inactivation au pancréas (isoformes P2) affecte principalement la prolifération cellulaire. 3) Des souris transgéniques exprimant uniquement des isoformes P2 via les deux promoteurs de HNF4 $\alpha$  souffrent d'une dyslipidémie alors que des souris n'exprimant que les isoformes P1 souffrent plutôt que d'une légère intolérance au glucose.

Mon hypothèse de recherche est que les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  possèdent des fonctions différentes dans l'épithélium colique qui pourraient expliquer la contradiction apparente de son rôle dans le cancer colorectal. Plus précisément, la régulation d'un réseau de gènes spécifiques aux isoformes P1 permettrait à HNF4 $\alpha$  une fonction suppresseur de tumeur alors que le réseau spécifique aux isoformes P2 soutiendrait le développement tumoral.

Les objectifs de mon projet recherche sont : 1) Déterminer les isoformes de HNF4 $\alpha$  impliquées dans le cancer colorectal; 2) Identifier le ou les mécanismes responsables de l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  dans le cancer; 3) Définir les rôles des isoformes P1 et P2 dans les cellules cancéreuses colorectales en identifiant leurs réseaux de gènes cibles spécifiques et leurs partenaires protéiques spécifiques.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1. Matériel

#### 1.1. Plasmides et vecteurs

Le vecteur lentiviral pLKO-Tet-On *β-catenin* shRNA-35 (sh $\beta$ cat) permettant l'expression inductible d'un shARN contre la  $\beta$ -caténine ainsi que le vecteur contrôle associé (shCtl) ont été donnés par Michael Schlabach du Novartis Institutes for Biomedical Research (Scholer-Dahirel et al., 2011).

Les vecteurs lentiviraux pLKO.1-puro shHNF4 $\alpha$  et shP1 ciblant l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  ou spécifiquement la classe d'isoformes P1 ont été obtenus de Sigma-Aldrich (clone ID : NM\_000457.3-362s1c1 et NM\_000457.3-1489s1c1). Le vecteur lentiviral shP2 ciblant spécifiquement les isoformes de la classe P2 de HNF4 $\alpha$  a été cloné dans le vecteur pLKO.1-puro (Addgene, #8453) en insérant la séquence CAGTGGA-GAGTTCTTACGACTCGAGTGTGTAAGAACTCTCCACTGTTTTT entre les sites *AgeI* et *EcoRI* de manière identique aux vecteurs commerciaux shHNF4 $\alpha$  et shP1. Le vecteur pLKO.1 contrôle contenant un shARN ne ciblant aucun gène connu (shCtl) a été obtenu de Sigma-Aldrich (Cat.# SHC016).

Les vecteurs d'expression lentiviraux pLentiHNF4 $\alpha$ P1-GFP et pLentiHNF4 $\alpha$ P2-GFP ont été clonés par la compagnie Feldan Inc. dans le vecteur pLenti6/V5-Adaptateur (version modifiée du vecteur pLenti6/V5, Invitrogen). Brièvement, une séquence d'ADN correspondant à l'ARNm des isoformes  $\alpha$ 1 (NM\_000457.3) ou  $\alpha$ 5 (NM\_001030003.1) fusionnée à l'extrémité 3' avec celle de l'ARNm de eGFP (GenBank AF188479) par la séquence adaptateur TTCACTAGTTCAGAATTC a été synthétisée. Ce fragment d'ADN

codant pour les protéines de fusion et contenant une séquence Kozak a été ensuite inséré entre les sites *BamHI* et *EcoRV* du vecteur pLenti6/V5-Adapteur.

Le vecteur d'expression pLentiHNF4 $\alpha$ P2-BirA pour l'essai d'interaction BioID a été cloné à partir du vecteur pLentiHNF4 $\alpha$ P2-GFP dans le vecteur lentiviral pLenti6/V5-Adapteur. Brièvement, la séquence de HNF4 $\alpha$ 5 a été amplifiée par PCR et insérée dans les sites *BamHI* et *XhoI* du vecteur lentiviral pLenti6/V5-Adapteur pour générer le vecteur pLentiHNF4 $\alpha$ P2 où l'étiquette GFP a été éliminée. La séquence BirA-myc-tag a été amplifiée du vecteur pGLAP5 (gracieuseté du laboratoire du Pr François-Michel Boisvert, Département d'anatomie et de biologie cellulaire, Université de Sherbrooke) par PCR et insérée dans le vecteur pLentiHNF4 $\alpha$ P2 en C-terminal de HNF4 $\alpha$  par ligation entre les sites *SpeI* et *SacII*. Le vecteur permet l'expression de l'isoforme  $\alpha$ 5 de HNF4 $\alpha$  fusionnée en C-terminal avec l'enzyme BirA(mut R118G) contenant une séquence Myc-tag à son extrémité C-terminale.

## 1.2. Anticorps

Anticorps	Source	Numéro catalogue	Conditions expérimentales
HNF4 $\alpha$	Santa Cruz Biotechnology, Inc.	sc-6556	Immunobuvardage – PBST 0,1%, 1 :4000 Immunofluorescence – 1 : 200
HNF4 $\alpha$ P1	R&D Systems	K9218	Immunofluorescence – 1 :150
HNF4 $\alpha$ P2	R&D Systems	H6939	Immunofluorescence – 1 : 4000
PCNA	Cell Signaling	13110	Immunofluorescence – 1 :1000
P-H2A.X (Ser139)	Cell Signaling	9718	Immunobuvardage- TBST 0,1%, 1 :5000 Immunofluorescence – 1 :400
GFP	Santa Cruz Biotechnology, Inc.	sc-8334	Immunobuvardage – PBST 0,1%, 1 :1500
Non-Phos. $\beta$ -caténine	Cell Signaling	8814S	Immunobuvardage – TBST 0,1%, 1 :1000
Actine	Millipore	MAB1501R	Immunobuvardage – PBST 0,1%, 1 :10 000
H3K27Ac	Abcam	ab4729	ChIP – 2 ug
H3K27me3	Millipore	07-449	ChIP – 2 ug
H3K4me3	Abcam	ab8580	ChIP – 2 ug
Rabbit IgG	Millipore	PP64	ChIP – 2 ug
Ac-goat-HRP	Santa Cruz Biotechnology, Inc.	sc-2056	Immunobuvardage – PBST 0,1%, 1 :3000
Ac-mouse-HRP	Millipore	7076S	Immunobuvardage – PBST 0,1%, 1 :10 000
Ac-rabbit-HRP	Millipore	7074S	Immunobuvardage – PBST 0,1%, 1 :10 000
Ac-mouse-FITC	Vector	FI-2000	Immunofluorescence – 1 :200
Ac-rabbit-Rhodamine	Chemicon	AQ301R	Immunofluorescence – 1 :200

Anticorps	Source	Numéro catalogue	Conditions expérimentales
Ac-goat-Alexa 555	Invitrogen	A21432	Immunofluorescence – 1 :400
Ac-mouse-Alexa 488	Invitrogen	A11017	Immunofluorescence – 1 :400
Ac-goat-Alexa 488	Molecular Probes	A11055	Immunofluorescence – 1 :400

### 1.3. Amorces

Cibles	Séquence sens	Séquence anti-sens
<b>Expression des ARNm</b>		
SI	TGCCAGAATAAAGTTACCTTCT GACCC	TGGGGTGGTTGGAATGTTAACGG
HNF4 $\alpha$	ACGGGCAAACACTACGGTGC	CGGAAGCATTCTTGAGCCTGC
HNF4 $\alpha$ P1	AGCCTACACCACCCTGGAATTT	CCTTCTGATGGGGACGTGTCAT
HNF4 $\alpha$ P2	GCTCCAGTGGAGAGTTCTTACGAC	AGTACATGTGGTTCTTCCGCAC
$\beta$ -catenin	CATCTACACAGTTTGATGCTGCT	GCAGTTTTGTCAGTTCAGGGA
HNF1 $\alpha$	GCACAGCTTGGAGCAGACAT	GTTGATGACCGGCACACTCT
Villin1	AGCCAGATCACTGCTGAGGT	AGGTGTTCCCTCCTCCTGCT
MRPL19	AAGGAGAAAAGTACTCCACATTC CAGAG	TGGGTCAGCTGTAGTAACACGA
PUM1	TGAGGTGTGCACCATGAAC	CAGAATGTGCTTGCCATAGG
RPL13A	CCTGGAGGAGAAGAGGAAAGAGA	TTGAGGACCTCTGTGTATTGTCAA
SDHA	TGTTGATGGGAACAAGAGGGCA	GCCTACCACCACTGCATCAAAT
TBP	GGGGAGCTGTGATGTGAAGT	GGAGAACAATTCTGGGTTTGA
<b>ChIP</b>		
promoteur P1	CAAATGAGTGCCCGTGAGT	TGGCTGTTTGTGGTTTCTG
promoteur P2	CCTCCCCGTGTGTTTCTTAC	TTAGGGAAGCGGTCACATTG
<b>Gène <i>HNF4A</i></b>		
exon 4	ATGCCTAGCCCTCCAAGCCA	AAAGACTGTGCCCCATCGGC
exon 5	CAGGGAGTGAGGAGCGAGACT	TACCCACCTCCACTGCGTGT
exon 6	TCGGAGCTGAGCTGATCGCA	CACATGGCCAGTTTGCAGC
HBG1	CGGCGGCGGGCGGGCGGGCTGGGC GGCTTCATCCACGTTACCTTG	GCCCGGCCCGCCGCGCCCGTCCCGCC GGAGGAGAAGTCTGCCGTT
ALB1	CGGCGGCGGGCGGGCGGGCTGGGC GGAAATGCTGCACAGAATCCTTG	GCCCGGCCCGCCGCGCCCGTCCCGCC GGAAAAGCATGGTCGCCTGTT
HBB	GCTTCTGACACAACACTGTGTTCA CTAGC	CACCAACTTCATCCACGTTACC

### ***1.5. Réactifs***

- Acétonitrile (Sigma-Aldrich, cat. # 34967)
- Acide formique (Fisher, cat. # A117-50)
- Acide Trifluoroacétique (Sigma-Aldrich, cat. # T6508)
- Actinomycine D (Lundbeck)
- Ammonium Bicarbonate (Fluka, cat. # 09830)
- Biotine (Sigma-Aldrich, cat.# B4501)
- Bovine Serum Albumine (Sigma-Aldrich, cat. # B4287)
- Bromure Éthidium solution (Sigma-Aldrich, cat. # E1510)
- Chlorure de magnésium ( $MgCl_2$ ) (Sigma-Aldrich, cat. # M8266)
- Chlorure de potassium (KCl) (Fisher Scientific, cat. # P217-500)
- Doxycycline Hyclate (Sigma-Aldrich, cat. # D9891)
- EDTA (Sigma-Aldrich, cat. # E5134)
- EGTA (Fisher Scientific, cat. #02783-100)
- Éthanol (Les Alcools de Commerce, cat. # P025EAAN)
- Glycine (Sigma-Aldrich, cat. # G7126)
- Hepes (Fisher Scientific, cat. # BP310-100)
- HiSpeed Plasmid Midi kit (QIAGEN, cat. # 12643)
- Iodoacétamide (Sigma-Aldrich, cat. # I1149)
- NP-40 10% (Roche, cat. #11 432 373 001)
- Phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) (Acros Organics, cat. # 215740010)
- Protease Inhibitor Cocktail (Sigma-Aldrich, cat. # P8340)
- RNeasy kit (QIAGEN, cat. # 74106)
- Seringue 23G1 (BD, cat. # 305145)
- Sodium Chloride (Fisher Scientific, cat. # S271-3)
- Sodium Deoxycholate (Sigma-Aldrich, cat. # D6750)
- Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) (Fisher Scientific, cat. # BP166-500)
- Sucrose (Calbiochem, cat. # 8510)
- Tris (Fisher Scientific, cat. #T395-1)

- Tween 20 (Fisher Scientific, cat. # BP337-500)

### **Production de virus et infections lentivirales**

- Hexadimethrine bromide (Polybrène) (Sigma-Aldrich, cat. # 107689)
- Accrodisc 25 mm Syringe Filter; w/0,45 µm (Pall Corporation, cat. # PN4184)

### **Immunofluorescences**

- Lames Superfrost/Plus (Fisher Scientific, cat. # 12-550-15)
- Lamelles (VWR, cat. # 48393 092)
- Formaldéhyde 37% (Fisher Scientific, cat. # F79-1)
- DAPI (4'6-diamidino-2-phenylindole) (Sigma-Aldrich, cat.# D9542)
- Immu-Mount (Thermo Scientific, cat. # 9990402)

### **PCR conventionnel et qPCR**

- AMV-RT (Roche, cat. # 10109118001)
- RNase Inhibitor (Roche, cat. # 03335399001)
- dNTPs 25 mM (Fermentas, cat. #R0181)
- *Taq* Polymerase (New England Biolabs, cat. # M0267)
- FastStart Essential DNA Green Master (Roche, cat. # 11664000)

### **Immunobuvardage**

- Acrylamide: Bis Solution, 40% W/V 19:1 (Calbiochem, cat. # 1300)
- Amersham Hyperfilm ECL (GE Healthcare, cat. # 28906839)
- ECL Prime Detection Reagent (GE Healthcare, cat. # RPN2232)
- Laemmli Sample Buffer (Bio-Rad, cat. # 161-0737)
- NuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel (Life Technologies, cat. # NP0322)
- NuPAGE LDS sample buffer (Invitrogen, cat. # NP0007)
- NuPAGE sample reducing agent (Invitrogen, cat. # NP0009)
- Ponceau S (Sigma-Aldrich, cat. # P3504)
- PVDF membrane (Roche, cat. # 03010040001)
- SimplyBlue SafeStain (Invitrogen, cat. # LC6060)

### **Immunoprécipitation de la chromatine**

- Formaldehyde 16% (Thermo Scientific, cat. # 28906)
- Magna CHIP Protein G magnetic beads (Millipore, cat. # 16-662)

- RNase A (Roche, cat. # 10 109 169 001)
- Protéinase K (Roche, cat. # 03 115 828 001)
- QIAquick PCR Purification kit (QIAGEN, cat. # 28104)

#### **Protéomique**

- Eau, LC-MS grade (Fluka, cat. # 39253)
- GFP-Trap\_A agarose beads (Chromotek , cat. #gta-100)
- Protein LoBind tube 1,5 ml (Eppendorf, cat. #022431081)
- Trypsin Gold (Promega corp. cat. #V5280)
- ZipTip C18 (EMD Millipore, cat. # R4SA47931)
- Streptavidin Sepharose HiPerformance beads (GE Healthcare, cat. # 17-5113-01)

#### **Essais de dommage à l'ADN**

- Etoposide (Sandoz)

#### ***1.6. Culture cellulaire***

- DMEM (Wisent, cat. # 319-015-CL)
- DMEM/F12 (Wisent, cat. # 379-075-CL)
- RPMI (Wisent, cat. # 350-000-CL)
- F12K (Wisent, cat. # 312-250-CL)
- McCoy's (Wisent, cat. # 317-010-CL)
- 1X-L15 (Wisent, cat. # 323-050-CL)
- OptiMEM (Gibco, cat. # 31985088)
- Fetal bovine serum (Wisent,
- HEPES 1M (Wisent, cat. # 330-050-EL)
- GlutaMAX (Gibco, cat. # 35050-061)
- Penicillin-Streptomycin solution (Wisent, cat. # 450-201-EL)
- Trypsine 0,05% (Gibco, cat. # 25300-054)

- SILAC: 500 ml DMEM –L-Arg, -L-Lys, -L-Glutamine (Invitrogen, A14431-01)  
5 ml GlutaMAX (Gibco, 35050-061)  
50 ml FBS triple dialyzed (Invitrogen, 26400-044)  
500 µl L-Arginine 84 mg/ml  
500 µl L-Lysine 146 mg/ml  
Pénicilline/Streptavidine, Hepes, Sodium pyruvate au besoin.

Pour le milieu **SILAC léger** :

L-Arginine, R0 (Sigma A6969)

L-Lysine, K0 (Sigma A8662)

Pour le milieu **SILAC moyen**:

L-Arginine, R6 (Cambridge Isotope Laboratories, inc., CLM-2265)

L-Lysine, K4 (Cambridge Isotope Laboratories, inc., DLM-2640)

Pour le milieu **SILAC lourd** :

L-Arginine, R10 (Cambridge Isotope Laboratories, inc., CNLM-539)

L-Lysine, K8 (Cambridge Isotope Laboratories, inc., CNLM-291)

- Lipofectamine 2000 (Life Technologies, cat. #11668-019)
- Pétris 100 mm (Corning, cat. # 353003)
- Pétris 150 mm (Falcon, cat. # 353025)
- Plaque 6 puits (Falcon, cat. # 353046)
- Lamelles de verre, no. 1.5 (VWR, cat. # 48366-227)
- Blastidine (Sigma-Aldrich, cat. # 15205)
- Puromycine (Sigma-Aldrich, cat. # P9620)

## 2. Méthodes

### 2.1. Lignées, modèles et culture cellulaire

Les lignées cancéreuses colorectales et la lignée 293T ont été obtenues de l'*American Type Culture Collection* (ATCC) alors que la lignée IEC6/L1 est un don du Dr. P.G. Traber

(E. Suh & Traber, 1996). Ces lignées ont été cultivées à 37°C dans une atmosphère de CO<sub>2</sub> à 5%. Elles ont été cultivées en présence de 2 mM de L-glutamine (Glutamax-I, Gibco) et 100 mM d'HEPES (Wisent) dans des milieux de culture contenant du sérum fœtal bovin tel que décrit dans le tableau 1. Les cellules ont généralement été cultivées sans antibiotiques et maintenues à sous-confluence. Pour effectuer les passages cellulaires, les cellules ont été incubées 5 minutes à 37°C dans une solution de trypsine 0,05% (Gibco), après avoir été préalablement rincées avec cette solution. Suite à leur détachement, les cellules ont été resuspendues dans leur milieu de culture respectif (Tableau 1) etensemencées dans de nouveaux Pétris à la dilution appropriée.

Pour la cinétique de différenciation des Caco2/15, les cellules ont d'abord étéensemencées à une confluence d'environ 20% dans des Pétris de 100 mm, puis laissées croître jusqu'à post-confluence en changeant le milieu à tous les deux ou trois jours. Pour la condition sous-confluente, les cellules ont été extraites le lendemain de l'ensemencement. Le jour 0 de la cinétique a été déterminé dès qu'une confluence de 90% ou plus était observée. Les analyses effectuées avec le modèle de différenciation IEC6/L1 en coculture ont été réalisées à partir d'extraits cellulaires provenant des expérimentations de Carine Lussier telles que publiées précédemment (Lussier et al., 2008).

Le modèle d'inhibition des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  chez les Caco2/15 a été réalisé par une infection transitoire de shARNs afin de favoriser l'identification des gènes cibles directs et éviter la mort cellulaire causée par une inhibition à long terme de HNF4 $\alpha$ . Les cellules ont étéensemencées dans des plaques 6 puits de façon à obtenir une confluence de 60% le lendemain de l'ensemencement. À ce moment, les cellules ont été infectées avec 350  $\mu$ l de virus shP1, shP2, shHNF4 $\alpha$  ou shNT pendant 48 heures, puis les virus ont été retirés et les cellules incubées pendant 24 heures supplémentaires dans leur milieu régulier. Au moment de l'extraction des ARNm (72 heures post-infection), les cellules avaient atteint la confluence depuis un à deux jours de façon à ce que l'expression des isoformes P1 soit équivalente à celles des isoformes P2.

Les modèles cellulaires d'inhibition de la  $\beta$ -caténine ont été réalisés en infectant les lignées cancéreuses colorectales avec 700  $\mu$ l de lentivirus sh $\beta$ cat ou shNT dans des puits de 35 mm pendant 48 heures. Les cellules ont ensuite été sélectionnées pendant 48 heures avec une concentration d'antibiotique deux fois moindre que la normale (Tableau 3) qui a été rétablie à une concentration normale les jours suivants. Au moment d'effectuer l'induction des shARN, 250 000 à 800 000 cellules ont étéensemencées dans des plaques 6 puits et induites le lendemain avec 50 ng/ml de doxycycline (Sigma-Aldrich) pendant 48 heures. Des cellules contrôles ont été traitées en parallèle avec un volume équivalent de PBS 1X.

**Tableau 1 : Milieux de culture des lignées cellulaires**

<b>Lignées</b>	<b>Milieu de culture</b>
Caco2/15	DMEM, 10% FBS
T84	DMEM/F12, 10% FBS
Colo205	RPMI, 10% FBS
Lovo	F12K, 10% FBS
DLD-1	RPMI, 10% FBS
HT-29	McCoy's, 10% FBS
HCT116	McCoy's, 10% FBS
SW480	1X-L1, 10% FBS
IEC6/L1	DMEM, 5% FBS
293T	DMEM, 10% FBS

## ***2.2. Échantillons de tumeurs colorectales et de côlon fœtal humain***

Les échantillons de tumeurs colorectales ainsi que les marges de résection associées ont été obtenus de la banque de tumeurs colorectales de l'Université de Sherbrooke. Ces échantillons ont été prélevés de résections chirurgicales obtenues de 71 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante. Les tissus ont été obtenus suite à l'obtention d'un

consentement écrit selon un protocole approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en santé de l'humain du Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke. Les tissus ont été congelés à l'azote liquide dans un intervalle de 15 minutes suite à leur prélèvement, tel que recommandé par le Réseau canadien de banques de tissus (CTRNet). Les tissus ont été ensuite inclus dans des blocs de paraffine et les régions adjacentes ont servies à l'extraction de l'ARN et de l'ADNg en utilisant respectivement les kits RNeasy et QIAamp DNA FFPE Tissue (QIAGEN). Les caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs analysées sont décrites au tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs colorectales analysées**

<b>Stade</b>	<b>Nb</b>	<b>%</b>
Adénome	5	7
1	6	8
2	19	27
3	22	31
4	11	15
N/A	8	11
<b>Grade</b>	<b>Nb</b>	<b>%</b>
1	0	0
2	37	56
3	14	21
4	7	11
N/A	8	12
<b>Sexe</b>	<b>Nb</b>	<b>%</b>
H	40	56
F	31	44
Total	71	100
<b>Âge</b>	<b>ans</b>	<b>Écart-type</b>
Moyenne	69	± 12
Médiane	67	

L'échantillon de côlon fœtal humain a été prélevé à partir d'un fœtus de 20 semaines avorté légalement et dont l'utilisation des tissus à des fins de recherche avait été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche en santé de l'humain du Centre Hospitalier de

l'Université de Sherbrooke. Après avoir été isolé, le côlon a été fixé et inclus en un bloc de paraffine pour obtenir des coupes histologiques.

### ***2.3. Production et infections lentivirales***

La production de lentivirus a été réalisée en ensemencant 8 millions de cellules 293T dans des Pétris de 100 mm pour les transfecter le lendemain avec 6 µg de chacun des vecteurs lentiviraux (plp1, plp2 et plpVSVG) et 6 µg du vecteur d'expression désiré (total de 24 µg d'ADN). La transfection a été réalisée pendant 4 heures dans du milieu OptiMEM (Gibco) avec la lipofectamine 2000 (Life Technologies) selon les recommandations du fabricant. Le milieu de transfection a été ensuite changé pour 7 ml de milieu de culture DMEM 10% FBS et les cellules conservées 48 heures à 37°C avant de récolter les virus par filtration au travers de filtre 0,45 µm (Pall Corporation). Le titre relatif des virus fraîchement récoltés a été évalué par dilution sur des cellules 293T. Les virus ont été conservés en aliquotes à -80°C et décongelés rapidement à 37°C avant leur utilisation.

Les infections lentivirales ont été réalisées sur 200 000 à 800 000 cellules ensemencées dans des plaques 6 puits et infectées le lendemain avec environ 350 µl de lentivirus (volume ajusté selon le titre viral) contenant du polybrène (Sigma-Aldrich) à une concentration finale de 4 µg/ml. Les cellules ont été incubées 1 heure à 37°C en présence des virus avant que le volume soit complété à 2 ml avec du milieu de culture contenant 4 µg/ml de polybrène. Après 48 heures d'incubation, le milieu a été changé et la sélection débutée pour 3 à 7 jours selon le temps nécessaire pour tuer entièrement les cellules d'un Pétri contrôle non-infecté. Pour l'infection des lignées cancéreuses avec le shARN inducible shβcat et son contrôle, la sélection a été débutée avec la moitié de la concentration régulière d'antibiotique pour revenir à une concentration normale après 2 jours de sélection.

**Tableau 3 : Conditions pour la sélection des lignées cellulaires**

Lignée	Puromycine ( $\mu\text{g/ml}$ )	Blasticidine ( $\mu\text{g/ml}$ )
Caco2/15	4,0	5,0
293T	1,0	5,0
Colo205	1,0	-
DLD-1	4,0	-
Lovo	2,0	-
T84	2,0	-

## 2.4. Immunofluorescences

### 2.4.1. Tumeurs, marges de résection et polypes de souris *APC<sup>min</sup>*

Des coupes de 5  $\mu\text{m}$  des échantillons ont été mises sur lame à partir de bloc de paraffine par la plateforme d'histologie et de microscopie électronique du Département d'anatomie et de biologie cellulaire de l'Université de Sherbrooke. Les lames ont été déparaffinées par une circulation successive dans des bains de xylène et d'éthanol dilué selon le protocole en usage à la plateforme d'histologie. La révélation des antigènes a été effectuée en bouillant les lames 15 minutes avec un presto pour micro-onde dans une solution de Tris-EDTA pH 9,0 pour les immunofluorescences de HNF4 $\alpha$ P1, HNF4 $\alpha$ P2 et HNF4 $\alpha$  total ou d'acide citrique 10 mM pH 6,0 pour l'immunofluorescence de PCNA. Après refroidissement et circulation à l'eau courante, les lames ont été bloquées 45 minutes à la température de la pièce avec du BSA 2% et incubées avec les anticorps primaires toute une nuit à 4°C dans une chambre humide. Les lames ont ensuite été lavées au PBS 1X et incubées avec les anticorps secondaires pendant 45 minutes à la température de la pièce. Après lavage, les lames ont été colorées avec une solution de DAPI (Sigma-Aldrich) diluée 1 : 7500 dans le PBS 1X pendant 10 à 15 minutes pour marquer les noyaux, si nécessaire. Les lames ont été ensuite montées avec le milieu de montage Immu-Mount (Thermo Scientific), séchées à l'abri de la lumière et observées le jour même. Les images ont été

prises avec un microscope Leica DFC300X couleur CCD à un grossissement de 400X ou un microscope Zeiss AxioCam HRm CCD à un grossissement de 1000X.

#### **2.4.2. Cellules en culture**

L'immunofluorescence de cellules en culture a été réalisée en ensemençant les cellules sur des lamelles de verre No. 1.5 (VWR, 48366-227) dans des plaques 6 puits. Au moment de réaliser l'immunofluorescence, les cellules ont été fixées 15 minutes à 37°C en ajoutant du formaldéhyde (Fisher Scientific) directement au milieu de culture jusqu'à une concentration finale de 1 ou 2%. Les cellules ont été perméabilisées 5 minutes avec du PBS-Triton X-100 0,1% puis bloquées en incubant les lamelles avec du BSA 2% durant 30 minutes à la température de la pièce. L'incubation avec les anticorps, la coloration au DAPI et le montage des lames ont été réalisés tel que décrit précédemment.

#### **2.4.3. Scores d'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$**

Les tumeurs colorectales de 36 patients ainsi que leurs marges de résections ont été analysées par immunofluorescence pour mesurer l'expression des isoformes P1 et P2 de HNF $\alpha$ . Pour chaque patient, l'expression des isoformes P1 ou P2 a été visualisée sur des coupes sériées à l'aide d'anticorps spécifiques (K9218 et H6939, R&D Systems) et co-marquée avec un anticorps reconnaissant toutes les isoformes (sc-6556, Santa Cruz Biotechnology) pour contrôler l'expression de HNF4 $\alpha$  dans les tissus. Les coupes ont également été colorées au DAPI pour vérifier que l'ensemble des noyaux pouvait être marqué. Pour chaque tumeur et marge de résection associée, trois à cinq zones ont été photographiées en conservant les paramètres d'exposition constants. À partir des photos obtenues, l'expression des isoformes P1 et P2 a été déterminée en fonction du pourcentage de cellules épithéliales ou tumorales marquées et de l'intensité du marquage dans les noyaux. Une échelle de score de 0 à 2 a été établie selon les critères suivants : score 0 = absence de marquage dans le tissu ou présence d'un marquage très faible et diffus; score 1 = marquage clair des noyaux, plus ou moins intense, et ne marquant pas toutes les cellules

épithéliales ou tumorales; score 2 = marquage clair des noyaux avec une très forte intensité ou marquage avec une faible intensité mais présent chez toutes les cellules épithéliales ou tumorales. Le score d'expression de chaque patient a été évalué par deux observateurs indépendants qui ont obtenus des résultats similaires. La probabilité statistique d'une différence entre la marge de résection et la tumeur des patients a été calculée par un test signé des rangs de Wilcoxon.

### ***2.5. PCR conventionnel et quantitatif***

L'ARNm des cellules a été extrait avec le kit RNeasy (QIAGEN) pour en convertir ensuite deux microgrammes en ADNc par transcription inverse avec 30 unités d'enzyme AMV-RT (Roche), 1,2 µg d'oligo polydT, 24 unités d'inhibiteur de RNase (Roche) et 1 mM de dNTPs (Fermentas) dans un volume final de 20 µl. L'ADNc ainsi produit a été ensuite dilué dans de l'eau stérile pour obtenir une concentration de 5 ng/ul. Les réactions PCR conventionnelles ont été effectuées avec un appareil S1000 Thermal Cycler de Bio-Rad en utilisant 2 µl d'ADNc, 1 unité de *Taq* polymérase (New England Biolabs), 200 nM de dNTPs (Fermentas) et 500 nM de chacune des amorces. Les résultats ont été visualisés sur gel d'agarose coloré avec 0,25 µg/ml de bromure d'éthidium (Sigma-Aldrich) et observé à l'aide d'un système Infinity VX2 (Vilber Lourmat). Les analyses par PCR quantitatif (qPCR) ont été réalisées sur les instruments Lightcycler 2.0 ou Lightcycler 96 (Roche). Chaque réaction a été effectuée avec 2 µl d'ADNc, 500 nM de chaque amorce et 10 µl de FastStart Essential DNA Green Master (Roche) dans un volume final de 20 µl. Les réactions ont été effectuées en duplicata pour les échantillons expérimentaux et en triplicata pour les courbes standard. Les amplifications ont été planifiées de façon à obtenir des amplicons d'environ 100 paires de bases en suivant des cycles d'amplification de 95°C pour 10 secondes, 60°C pour 10 secondes et 72°C pour 15 secondes. Chaque réaction qPCR a été ensuite vérifiée par l'analyse des courbes d'amplification et de fusion. L'expression relative des gènes a été calculée par comparaison à celle du gène de référence avec la formule  $Eff_{\text{cible}}^{(Cq_{\text{Calibrateur}} - Cq_{\text{Échantillon}})} \times Eff_{\text{référence}}^{(Cq_{\text{Échantillon}} - Cq_{\text{Calibrateur}})}$ . Les gènes de références TBP et MRPL19 ont été choisis en fonction de leur stabilité dans les conditions expérimentales et de leur niveau d'expression similaire à celui des gènes cibles.

Les analyses de PCR quantitatif pour l'expression des isoformes P1 et P2 chez les tumeurs et marges de résection des patients, chez les polypes de côlon de souris APC<sup>min</sup> et au cours de la cinétique de différenciation des Caco2/15 ont été réalisées par la plateforme d'analyse du transcriptome de l'Université de Sherbrooke. Les réactions qPCR ont été réalisées en plaque 96 puits dans un volume final de 10 µl avec un appareil CFX-96 Thermocycler (Bio-Rad) et comprenait 10 ng d'ADNc, 200 nM d'amorces et 5 µl de iTaq Universal SYBR Green Supermix (Bio-Rad). Les conditions d'amplifications utilisées comprenaient une dénaturation initiale de 3 minutes à 95°C suivi de 50 cycles du programme suivant : 15 secondes à 95°C, 30 secondes à 60°C et 30 secondes à 72°C. L'expression relative des gènes a été calculée à partir de l'algorithme qBASE (Hellemans, Mortier, De Paepe, Speleman, & Vandesompele, 2007) et des gènes de références MRPL19, PUM1 et SDHA. Chaque essai qPCR comprenait un contrôle sans ADN pour chaque paire d'amorces utilisé. Toutes les réactions ont été effectuées en triplicata.

## ***2.6. Immunobuvardage***

Les immunobuvardages ont été réalisés avec des extraits de protéines totales ou nucléaires, selon le cas. Pour l'extraction des protéines totales, les cellules ont été rincées deux fois avec du PBS 1X pour être ensuite récoltées directement dans le tampon de lyse (50 mM Tris-Cl, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0,5% Na-deoxycholate, pH 7,4). Les extraits ont été ensuite incubés sur glace pendant 10 minutes, soniqués au besoin et centrifugés 10 minutes à 13 000 rpm à 4°C pour culoter les débris. Le surnageant contenant les protéines a été ensuite mis en aliquote et conservé à -80°C. Pour l'extraction des protéines nucléaires, les cellules ont été trypsinisées, lavées avec du PBS 1X froid et resuspendues dans le tampon hypotonique A (10 mM Hepes, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM KCl, 0,5 mM DTT, pH 7,9). Après une incubation de 5 minutes sur glace, les cellules ont été brisées avec un homogénéiseur de Dounce (40 coups) en utilisant un piston étroit et l'homogénat a été centrifugé à 1000 rpm pendant 5 minutes à 4°C. Le surnageant contenant la fraction cytoplasmique a été mis en aliquote et conservé à -80°C. Le culot contenant les noyaux a été resuspendu dans un tampon de sucrose de faible densité (0,25 mM sucrose, 10 mM

MgCl<sub>2</sub>) et recouvert d'un tampon de sucrose de forte densité (0,88 mM sucrose, 0,5 mM MgCl<sub>2</sub>). Les noyaux ont ensuite été isolés à partir des culots obtenus en centrifugeant à 3500 rpm pendant 10 minutes à 4°C. Les noyaux ont été lysés dans du tampon RIPA (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0,5% Na-Deoxycholate, pH 7,5), soniqués cinq fois pendant dix secondes à une intensité de 12% (Sonic Dismembrator model 500, Fisher Scientific) et le surnageant contenant les protéines a été récolté après une centrifugation à 3500 rpm pendant 10 minutes à 4°C. Les protéines nucléaires ainsi isolées ont été mises en aliquote et conservées à -80°C. Toutes les solutions utilisées pour l'extraction des protéines ont été additionnées de 10 µM de PMSF (Acros Organics) et 10 µM de Protease cocktail inhibitor (Sigma-Aldrich).

Pour l'immunobuvardage de HNF4α et de ses isoformes, 10 à 40 µg de protéines ont été dénaturés à 95°C dans du tampon Laemmli (Bio-Rad) et séparées sur de grands gels SDS-PAGE à 10% d'acrylamide. Les protéines ont été ensuite transférées sur une membrane de PVDF (Roche) et la qualité du transfert vérifiée par coloration avec une solution de Ponceau S (Sigma-Aldrich). La membrane a été bloquée une heure à l'aide d'une solution de lait en poudre écrémé à 5% dilué dans du tampon PBS Tween 0,01%, puis incubée toute une nuit à 4°C avec les anticorps primaires dilués dans la solution de blocage. Après plusieurs lavages dans le tampon PBS Tween 0,01%, la membrane a été incubée 45 minutes à la température de la pièce avec l'anticorps secondaire avant d'être révélée par chimiluminescence en utilisant le kit ECL plus ou ECL prime (GE Healthcare) ainsi que les films Amersham Hyperfilm ECL (GE Healthcare) ou le système d'imagerie ChemiDoc MP (Bio-Rad). Pour les immunobuvardages ne nécessitant pas une séparation élevée des protéines, les échantillons ont été chauffés à 95°C pendant 10 minutes dans du tampon NuPAGE LDS 4X additionné de NuPAGE reducing agent. Les échantillons ont été ensuite migrés sur des gels NuPAGE Bis-Tris 4-12% ou 10% à l'aide du système d'électrophorèse XCell SureLock (Invitrogen) selon les directives du fabricant. Le transfert des protéines, l'incubation des anticorps et la révélation ont été ensuite effectués tel que décrit précédemment. La densitométrie des immunobuvardages a été calculée à l'aide du logiciel de traitement des images ImageJ (Schneider, Rasband, & Eliceiri, 2012).

## ***2.7. Immunoprécipitation de la chromatine***

Pour vérifier les modifications des histones aux promoteurs de HNF4 $\alpha$  en fonction de l'activité de la  $\beta$ -caténine, les lignées cancéreuses colorectales Colo205 et DLD-1 exprimant un shARN inductible contre la  $\beta$ -caténine ou un shARN contrôle ont été induites 24 heures avec 50 ng/ml de doxycycline. Les cellules ont été ensuite fixées en remplaçant le milieu de culture par du PBS 1X contenant 1% de formaldéhyde (Thermo Scientific) et en incubant les Pétris 10 minutes à la température de la pièce. Le formaldéhyde a été neutralisé par l'ajout de tampon glycine 1,25 M et les cellules ont été récoltées par grattage dans du PBS 1X froid. Pour isoler la chromatine, les cellules ont été successivement incubées sur glace dans le tampon I (0,25% Triton X-100, 10 mM EDTA, 0,5 mM EGTA, 10 mM Hepes, pH 6,5) et le tampon II (200 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,5 mM EGTA, 10 mM Hepes, pH 6,5) pendant 10 minutes et centrifugées chaque fois à 4 000 rpm pendant 6 minutes. Les cellules ont été lysées en ajoutant du tampon de lyse SDS (1% SDS, 10 mM EDTA, 50 mM Tris, pH 8,1) à un ratio de 100  $\mu$ l par 2 millions de cellules. Les échantillons ont été homogénéisés avec une seringue 23G1 (BD) et laissés une heure sur glace pour compléter la lyse. L'ADN génomique a été ensuite fragmenté par sonication jusqu'à ce que la taille moyenne des fragments évaluée sur gel d'agarose soit de 300 paires de bases. Entre 15 et 20  $\mu$ g d'ADN génomique a été ensuite dilué dans le tampon d'immunoprécipitation (0,01% SDS, 1,1% Triton X-100, 1,2 mM EDTA, 16,7 mM Tris pH 8,1, 167 mM NaCl) et incubé toute une nuit à 4°C sous agitation avec 2  $\mu$ g d'anticorps ou d'IgG contrôle et 20  $\mu$ l de billes magnétiques (Millipore). Les billes ont été ensuite récoltées à l'aide d'un support magnétique et lavées successivement avec du tampon TSE-150 (0,1% SDS, 1% Triton X-100, 2 mM EDTA, 20 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 8,1), TSE-500 (0,1% SDS, 1% Triton X-100, 2 mM EDTA, 20 mM Tris, 500 mM NaCl, pH 8,1), LiCl (0,25 M LiCl, 1% NP-40, 1% DOC, 1 mM EDTA, 10 mM Tris, pH 8,1) et TE (10 mM Tris-Cl, 1 mM EDTA, pH 8,0). L'ADN immunoprécipité a été élué et les pontages au formaldéhyde renversés en chauffant les billes à 65°C pendant 4 heures dans le tampon d'éluion (0,5% SDS, 300 mM NaCl, 5 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl, pH 8,0). Les échantillons ont été ensuite traités à la RNase A et à la protéinase K avant de purifier les fragments d'ADN immunoprécipités avec le kit PCR Purification Kit (QIAGEN) dans un

volume final de 50  $\mu$ l. L'enrichissement des modifications d'histones aux promoteurs de HNF4 $\alpha$  a été ensuite mesuré par PCR quantitatif à partir de 2  $\mu$ l d'échantillon et calculé en fonction de la quantité de chromatine utilisée au départ (*input*) selon la formule :

$$2^{-(Cq \text{ Cible} - Cq \text{ input } 1\%)} \_ 2^{-(Cq \text{ IgG Ctl} - Cq \text{ input } 1\%)}$$

### **2.8. Mesure de la stabilité des ARNm**

Les lignées Colo205 contenant un shARN inductible contre la  $\beta$ -caténine ou un shARN contrôle ont été ensemencées dans des plaques 6 puits à une densité d'un million de cellules par puit. Le lendemain, l'expression des shARNs a été induite avec 50 ng/ml de doxycycline (Sigma-Aldrich) pendant 48 heures de façon à augmenter l'expression des isoformes P1 chez les cellules contenant le shARN contre la  $\beta$ -caténine. La transcription des ARN a été ensuite inhibée avec 5  $\mu$ g/ml d'actinomycine D (Lundbeck) et les ARNm extraits après 0, 15, 30, 60, 120, 240 et 360 minutes à l'aide du kit RNeasy (QIAGEN). L'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  a été ensuite mesurée par PCR quantitatif et normalisée à celle de MRPL19 qui demeurerait stable au cours de la cinétique. La probabilité statistique d'une différence dans la stabilité des isoformes P1 a été calculée par un test F via le logiciel GraphPad Prism 6.0.

### **2.9. Analyse du nombre de copies de gènes de HNF4 $\alpha$ chez les tumeurs colorectales**

Le nombre de copies du gène *HNF4A* dans les tumeurs colorectales a été déterminé par PCR quantitatif à l'aide de trois paires d'amorces ciblant différentes régions du gène. L'ADNg des tumeurs colorectales a été extrait par la banque de tumeurs colorectales de l'Université de Sherbrooke avec le kit QIAamp DNA FFPE Tissue (QIAGEN) et les analyses qPCR réalisées par la plateforme d'analyse du transcriptome de l'Université de Sherbrooke. Brièvement, trois paires d'amorces ciblant les introns 4, 5 et 6 du gène *HNF4A* ont été utilisés pour évaluer sa quantité relative dans les tumeurs en comparaison avec les gènes de références *ALB*, *HBB* et *HBE1* à l'aide de l'algorithme qBASE (Hellemans et al.,

2007). Le nombre de copies du gène *HNF4α* a été déduit à partir de l'amplification obtenue pour la lignée Caco2/15 qui possède quatre copies du gène *HNF4A* selon le Cancer Cell Line Encyclopedia (Barretina et al., 2012). La moyenne des résultats obtenus pour les trois paires d'amorces ciblant le gène *HNF4A* a été utilisée pour le calcul du nombre de copies de gènes.

### **2.10. Séquençage des ARNm**

L'ARNm de cellules Caco2/15 infectées avec les shARNs shNT, shP1, shP2 et shHNF4α a été extrait avec le kit RNeasy (QIAGEN) et analysé par Bioanalyser (Agilent) pour s'assurer de leur intégrité. Les échantillons des expériences réalisées en triplicata ont été envoyés sur glace sèche au Centre d'Innovation Génome Québec et Université McGill pour le séquençage des ARNm. Les bibliothèques ont été préparées avec le kit TrueSeq mRNA (Illumina) à partir de 250 ng d'ARN total et le séquençage réalisé avec un séquenceur Illumina HiSeq 2000/2500. L'identification des bases a été réalisée avec la suite de logiciel CASAVA de Illumina. Les séquences obtenues ont été trimées avec le logiciel Trimmomatic (Bolger, Lohse, & Usadel, 2014) et alignées à la banque génomique humaine GRCh37 par la combinaison des logiciels Tophat et Bowtie (Trapnell, Pachter, & Salzberg, 2009). L'abondance des transcrits a été calculée par le logiciel Cufflinks (Roberts, Pimentel, Trapnell, & Pachter, 2011) et les comptes brutes (*raw reads*) par HTseq (Anders, Pyl, & Huber, 2015). L'expression différentielle des gènes a été ensuite obtenue en utilisant les logiciels DESeq (Anders & Huber, 2010) et edgeR (Robinson, McCarthy, & Smyth, 2010) pour comparer les conditions expérimentales (shP1, shP2 et shHNF4α) à la condition contrôle (shNT).

### **2.11. Prédiction des gènes cibles directs des isoformes P1 et P2 par intégration des données en ChIP-seq et RNA-seq**

L'identification des gènes cibles directs des isoformes P1 et P2 de *HNF4α* dans la lignée Caco2/15 a été effectuée en comparant les gènes ayant le potentiel d'être régulés par

HNF4 $\alpha$  en ChIP-seq au changement d'expression de leur transcrits en RNA-seq lorsque les isoformes de HNF4 $\alpha$  sont inhibées. Les sites de liaison de HNF4 $\alpha$  chez la lignée Caco2 ont été obtenus à partir des données du ChIP-seq réalisé par Verzi et coll. (Verzi et al., 2010) qui ont été téléchargées de la banque GEO de NCBI (série GSE23436, échantillon GSM575229). Les sites de liaisons de HNF4 $\alpha$  dans le génome (*peak calling*) ont été identifiés à l'aide du logiciel MACS (Y. Zhang et al., 2008) et les résultats convertis à la version hg19 de l'assemblage du génome humain à l'aide de la plateforme web Cistrome (Liu et al., 2011). Les gènes dont l'expression des transcrits varie avec l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$  chez les Caco2/15 ont été identifiés à partir de nos analyses de RNA-seq, tel que décrit précédemment. L'identification de gènes cibles potentiels à partir des données en ChIP-seq et en RNA-seq a été effectuée avec le logiciel BETA (S. Wang et al., 2013) à partir de la plateforme web Cistrome (Liu et al., 2011). L'analyse a été réalisée en considérant uniquement les sites de liaison (*peaks*) en ChIP-seq ayant un FDR inférieur 0,2% et les résultats en RNA-seq avec une valeur p inférieure ou égale à 0,01. Les paramètres de BETA ont été ajustés de façon à ce que les sites de liaison considérés par l'analyse soient situés dans un intervalle de 20 kb autour du TSS des gènes et que l'influence des sites isolateurs CTCF soit prise en compte sur l'action des régions activatrices ou inhibitrices.

Les gènes cibles directs des isoformes P1 ou P2 ont été obtenus en utilisant les données de RNA-seq provenant des cellules Caco2/15 shP1 et shP2, respectivement. Ces gènes cibles ont été ensuite filtrés pour conserver uniquement ceux retrouvés aussi lorsque l'analyse BETA est effectuée avec les données de RNA-seq provenant des cellules Caco2/15 shHNF4 $\alpha$  où toutes les isoformes sont inhibées. Les diagrammes de Venn pour la comparaison des résultats ont été générés par Venn Diagram Online (<http://www.bioinformatics.lu/venn.php>, consulté le 20 janvier 2016) ainsi que par le logiciel VennDIS (Ignatchenko, Ignatchenko, Sinha, Boutros, & Kislinger, 2015).

## ***2.12. Identification des fonctions associées aux gènes cibles des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$***

Les fonctions associées aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  dans la lignée Caco2/15 ont été obtenues en analysant leurs réseaux de gènes cibles potentiels avec le logiciel Ingenuity Pathway Analysis (IPA) (QIAGEN). L'analyse a été effectuée en utilisant l'expression différentielle des gènes obtenue en RNA-seq avec le logiciel DESeq et leur valeur p ajustée pour comparaison multiple par la procédure de Benjamini-Hochberg. Les analyses IPA ont été effectuées avec les paramètres suivants : Référence = Ingenuity Knowledge Base, Data source = All, Confidence = Experimentally Observed only, Species = Mammal (Human, Rat, Mouse), Tissues and Cell Lines = All Tissues and Primary Cells + Colon cancer cell lines + Hepatoma cell lines + Kidney cancer cell lines + Pancreatic cancer cell lines. Les voies de signalisation (*Canonical Pathways*) associées aux gènes cibles identifiés pour les isoformes P1 ou P2 ont été filtrées pour considérer uniquement celles dont la valeur p d'un test exact de Fisher unilatéral est inférieure à 0,05.

### ***2.13. Identification des partenaires protéiques des isoformes de HNF4 $\alpha$ par GFP-TRAP couplé à la spectrométrie de masse quantitative***

#### ***2.13.1. Culture cellulaire en milieu SILAC***

Les lignées 293T ou Caco2/15 ont été infectées pendant 48 heures avec des lentivirus contenant les vecteurs pLentiHNF4 $\alpha$ P1-GFP, pLentiHNF4 $\alpha$ P2-GFP ou le vecteur contrôle pLentiGFP, puis sélectionnées avec 5  $\mu$ g/ml de blasticidine pendant 5 à 7 jours. Les cellules ont été ensuite cultivées et amplifiées dans du milieu SILAC en effectuant un minimum de quatre passages de façon à ce que l'ensemble du protéome soit marqué. Les cellules contrôles GFP ont été cultivées dans le milieu léger (R0, K0), les cellules HNF4 $\alpha$ P1-GFP dans le milieu moyen (R6, K4) et les cellules HNF4 $\alpha$ P2-GFP dans le milieu lourd (R10, K8). Les passages ont été effectués à partir de Pétris ayant une confluence de 80% et dilués de façon à obtenir une confluence d'environ 25% après passage. Les cellules ont été amplifiées au cours des passages de façon à ce que chaque condition ait au final 4 Pétris de 100 mm (293T) ou 2 Pétris de 150 mm (Caco2/15). Les

protéines nucléaires ont été extraites tel que décrit précédemment et conservées à  $-80^{\circ}\text{C}$  jusqu'au moment de l'immunoprécipitation.

### ***2.13.2. Immunoprécipitation GFP-TRAP***

Les protéines nucléaires extraites de chaque condition (HNF4 $\alpha$ P1-GFP, HNF4 $\alpha$ P2-GFP et GFP seul) ont été diluées à un volume final de 10 ml avec du tampon de lyse (RIPA 1X) et ont été incubées une heure sous agitation à  $4^{\circ}\text{C}$  avec 20  $\mu\text{l}$ /Pétris de billes d'agarose GFP-Trap (Chromotek). Les billes ont été ensuite lavées trois fois avec le tampon de lyse et 2 fois avec du PBS 1X contenant tous deux 10  $\mu\text{M}$  de PMSF (Acros Organics) et 10  $\mu\text{M}$  de PIC (Sigma-Aldrich). Les protéines immunoprécipitées ont été ensuite éluées en bouillant 10 minutes les billes dans 80  $\mu\text{l}$  de SDS 1%. Les billes ont été ensuite rincées avec 320  $\mu\text{l}$  d'eau ultra-pure qui a été combiné au 80  $\mu\text{l}$  précédent afin de récolter le maximum de protéines.

### ***2.13.3. Préparation des échantillons pour la spectrométrie de masse***

Les échantillons obtenus des différentes conditions expérimentales (HNF4 $\alpha$ P1-GFP, HNF4 $\alpha$ P2-GFP et GFP seul) ont été mis ensemble dans un seul tube et le volume total diminué à 60  $\mu\text{l}$  par SpeedVac. Les protéines ont été réduites en bouillant les échantillons pendant deux minutes après avoir ajouté du DTT à une concentration finale de 10 mM. Par après, les protéines ont été alkylées en ajoutant de l'iodoacétamide (Sigma-Aldrich) à une concentration finale de 50 mM et en les incubant 30 minutes dans le noir à la température de la pièce. Les protéines ont ensuite séparées par SDS-PAGE en ajoutant 10  $\mu\text{l}$  de tampon NuPAGE LDS 4X aux échantillons qui ont été migrés sur un gel NuPAGE Bis-Tris 4-12% 1,5 mm d'épaisseur (Invitrogen). Après la séparation des protéines par SDS-PAGE, le gel a été coloré au Bleu de Coomassie avec la solution SimplyBlue SafeStain (Invitrogen) et coupé en huit bandes contenant les protéines immunoprécipitées. Les bandes de gel ont été émincées avec une lame de rasoir, transférées dans des microtubes LoBind (Eppendorf) et décolorées avec des lavages successifs à l'acétonitrile (Sigma-Aldrich) et à l'ammonium

bicarbonate 20 mM jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de trace de colorant. Les bandes ont été ensuite complètement déshydratées en les incubant 5 minutes dans 100 µl d'acétonitrile et asséchées au SpeedVac. Les protéines ont été digérées par la suite directement dans le gel en ajoutant de la trypsine (Trypsin Gold, Promega) diluée à 12,5 ng/ml dans 20 mM d'ammonium bicarbonate et en incubant à 30°C durant une nuit. Les peptides ainsi obtenus ont été extraits des morceaux de gel en les incubant successivement 30 minutes à 30°C avec de l'acétonitrile et deux fois 20 minutes avec une solution d'acide formique 1%. À chaque étape, les surnageants contenant les peptides ont été récupérés et mis en commun dans un microtube LoBind. Finalement, les peptides restant dans les morceaux de gel ont été récupérés en les déshydratant complètement par une incubation de 10 minutes en présence d'acétonitrile. Avant d'être analysés par spectrométrie de masse, les échantillons ont été purifiés par chromatographie sur ZipTip C18 (EMD Millipore) selon les directives du fabricant et resuspendus dans 25 µl d'acide formique 1% après avoir été asséchés au Speedvac.

#### ***2.13.4. Analyse des échantillons par LC-MS/MS***

Les peptides obtenus suite à la digestion avec la trypsine ont été séparés par chromatographie avec le système Ultimate 3000 nanoHPLC (Dionex Corporation). Un total de 10 µl des échantillons dilués dans de l'acide formique 1% a été chargé à un flot constant de 4 µl/min sur une colonne Acclaim PepMap100 C18 (Dionex Corporation). Après concentration, les peptides ont été élués sur une colonne PepMap C18 nano (Dionex Corporation) à un débit de 200 nl/min par un gradient linéaire de 5% à 35% de solvant B (90% acétonitrile avec 1% acide formique) pendant 240 minutes. Le système HPLC était couplé à un spectromètre de masse Orbitrap QExactive (Thermo Fisher Scientific Inc.) via une source EasySpray. Le voltage du vaporisateur a été programmé à 2,0 kV et la température de la colonne réglée à 40°C. Un aperçu de spectre complet ( $m/z$  350-1600) a été acquis dans l'Orbitrap avec une résolution de 70 000 après l'accumulation de 1 000 000 d'ions. Les dix peptides ayant la plus forte intensité à partir de l'aperçu du spectre dans l'Orbitrap ont subi une dissociation induite par collision (énergie de collision normalisée de 35% et résolution de 17 500) après accumulation de 50 000 ions. Le temps maximal

d'accumulation était de 250 ms pour les balayages MS et de 60 ms pour les balayages MS/MS. Les données ont été acquises avec le logiciel Xcalibur (Thermo Fisher Scientific Inc.).

Les données obtenues du spectromètre de masse ont été analysées avec la version 1.5.0.0 du logiciel MaxQuant (Cox & Mann, 2008) et comparées à la banque de protéines humaines Uniprot (25 mai 2014). L'analyse par MaxQuant a été réalisée avec les paramètres suivant : Multiplicity = 3, Medium labels = Lys4 et Arg6, Heavy labels = Lys8 et Arg10, Max.miscleavage allowed = 2, Fixed modifications = Carbamidométhylation sur cystéine, enzyme = Trypsin/P, Variable modifications = oxydation des méthionines et acétylation des protéines en N-terminal. La correction FDR pour l'identification des peptides et protéines a été ajustée à 5%. Les ratios d'enrichissement des protéines par les constructions HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP ont été obtenus par la comparaison des spectres Moyen/Léger et Lourd/Léger respectivement.

Les protéines co-immunoprécipitées avec les constructions HNF4 $\alpha$ P1-GFP ou HNF4 $\alpha$ P2-GFP ont été triées à l'aide du logiciel Perseus version 1.4.1.3 (Jürgen Cox, Max Planck Institute of Biochemistry, Allemagne). Seules les protéines identifiées par deux peptides différents ou plus ont été conservées. Les protéines identifiées pour être des contaminants connus, identifiées seulement par un site de modifications ou encore dérivées de séquences inverses ont été exclues. La comparaison graphique entre l'intensité des peptides et le ratio d'enrichissement a été générée par Perseus et illustrée à l'aide du logiciel GraphPad Prism. Seules les protéines enrichies de 1,5 fois et plus avec les immunoprécipitations des constructions HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP ont été conservées pour les analyses subséquentes. Les résultats obtenus ont été analysés à l'aide de PANTHER (Mi, Poudel, Muruganujan, Casagrande, & Thomas, 2016), pour identifier les classes de protéines auxquelles appartiennent les partenaires immunoprécipités avec HNF4 $\alpha$ P2-GFP et par DAVID (Dennis et al., 2003), pour identifier leurs fonctions. Seulement les fonctions ayant un score de 2,00 et plus ont été considérées au cours de l'analyse DAVID.

#### ***2.14. Identification des protéines à proximité des isoformes P1 et P2 de HNF4α in vivo par BioID***

Les lignées 293T et HCT116 ont été infectées 48 heures avec des lentivirus exprimant la construction HNF4αP2-BirA ou un vecteur vide contrôle. Les cellules ont été sélectionnées avec 8 µg/ml de blasticidine jusqu'à ce que celles d'un Pétri contrôle non-infecté soient complètement éliminées. Les cellules ont été par la suite cultivées et amplifiées dans du milieu SILAC léger (R0, K0) pour le contrôle et SILAC lourd (R10, K8) pour les cellules HNF4αP2-BirA, jusqu'à l'obtention de trois Pétris de 150 mm par condition selon la procédure décrite précédemment. Les cellules ont été ensuite cultivées 24 heures dans du milieu contenant 50 µM de biotine (Sigma-Aldrich) pour permettre à l'enzyme BirA de biotinyler les protéines situées à proximité de la construction HNF4αP2-BirA. Suite à cette incubation, les protéines nucléaires ont été extraites dans du tampon de lyse RIPA tel que décrit précédemment. Les protéines biotinylées ont été immunoprécipitées en ajoutant aux extraits nucléaires 50 µl de billes couplées à la streptavidine (GE Healthcare) suivi d'une incubation de 2 heures à 4°C avec agitation. Les interactions non-spécifiques ont été éliminées en lavant les billes trois fois dans le tampon de lyse RIPA et cinq fois avec une solution de 20 mM de bicarbonate d'ammonium.

Les protéines ont été ensuite directement digérées sur billes selon la méthode suivante. Après le dernier lavage avec le bicarbonate d'ammonium, les billes des différentes conditions ont été mises en commun et les protéines ont été réduites en incubant les billes 30 minutes à 60°C dans un volume de DTT 10 mM dilué dans la solution 20 mM d'ammonium bicarbonate. Après refroidissement, les protéines ont été alkylées en les incubant une heure dans le noir à la température de la pièce avec un volume d'iodoacétamide 20 mM dilué dans la solution 20 mM d'ammonium bicarbonate. La réaction d'alkylation a été arrêtée en ajoutant aux billes du DTT à une concentration de 15 mM et incubé 10 minutes. Les protéines ainsi réduites et alkylées ont été digérées avec 1 µg de trypsine à 37°C toute une nuit. La digestion a été arrêtée en ajoutant de l'acide formique jusqu'à une concentration finale de 1% et le surnageant contenant les peptides transférés dans un microtube LoBind (Eppendorf). Les billes ont été lavées cinq minutes à la

température de la pièce avec une solution d'acétonitrile 60%- acide formique 0,1% pour ensuite transférer le surnageant dans le microtube précédent. Les échantillons ont été séchés au SpeedVac et resuspendus dans 20 µl d'acide trifluoroacétique 0,1% (Sigma-Aldrich). Les peptides obtenus ont été purifiés par chromatographie sur ZipTip (EMD Millipore) selon les directives du fabricant et analysés par spectrométrie de masse tel que décrit précédemment. Les résultats ont été triés et filtrés à l'aide du logiciel Perseus tel que décrit précédemment.

### ***2.15. Essais de dommages à l'ADN***

Les essais de dommages à l'ADN ont été réalisés sur des cellules Caco2/15 ensemencées à 50% de confluence. Les cellules ont été incubées 15 minutes à 37°C avec du milieu de culture contenant des concentrations d'etoposide (Sandoz) de 0 à 50 µM. Après ce temps, le milieu a été changé et les cellules incubées 30 minutes dans du milieu de culture régulier avant de procéder à l'extraction des protéines totales tel que décrit précédemment. Pour les essais où l'expression des isoformes de HNF4α a été inhibée par shARNs, les Caco2/15 ont été incubées 15 minutes à 37°C avec du milieu contenant 20 µM d'etoposide 48 heures après leur infection. Les cellules contrôles ont été incubées avec un volume équivalent de la solution véhicule (EtOH 0,06%). Après cette incubation, les cellules ont été remises dans du milieu de culture régulier pendant 30 minutes avant de procéder à l'extraction des protéines.

Pour la visualisation de HNF4α par immunofluorescence en réponse aux dommages à l'ADN, les cellules Caco2/15 ont été ensemencées à une confluence approximative de 20% sur des lamelles de verre dans des plaques 6 puits. Les cellules ont été ensuite incubées 15 minutes à 37°C dans du milieu DMEM 10% FBS contenant 20 µM d'etoposide (Sandoz) ou d'un volume équivalent d'EtOH 0,06%, puis remises dans du milieu régulier pour un second 15 minutes. Les cellules ont été alors fixées en ajoutant du formaldéhyde à une concentration finale de 1% et l'immunofluorescence réalisée tel que décrit précédemment.

### ***2.16. Analyse des éléments de réponse aux promoteurs P1 et P2 de HNF4a***

Les séquences des promoteurs P1 et P2 du gène *HNF4A* ont été obtenues de l'assemblage du génome humain GRCh38 à partir de Genbank (NCBI). La séquence de -1500 à +200 autour du TSS de chaque promoteur a été analysée par le logiciel MatInspector (Genomatix) pour identifier les sites de liaison potentiels des facteurs TCF/LEF1. L'analyse a été effectuée à partir des groupes de matrices « General Core Promoter Elements » et « Vertebrates ».

### ***2.17. Analyse statistique***

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels GraphPad Prism et PASW 18.0. Les tests statistiques appropriés pour les analyses sur les échantillons de tumeurs colorectales ont été validés auprès des services de biostatistique du Centre de Recherche du CHUS (Sherbrooke, Québec, Canada).

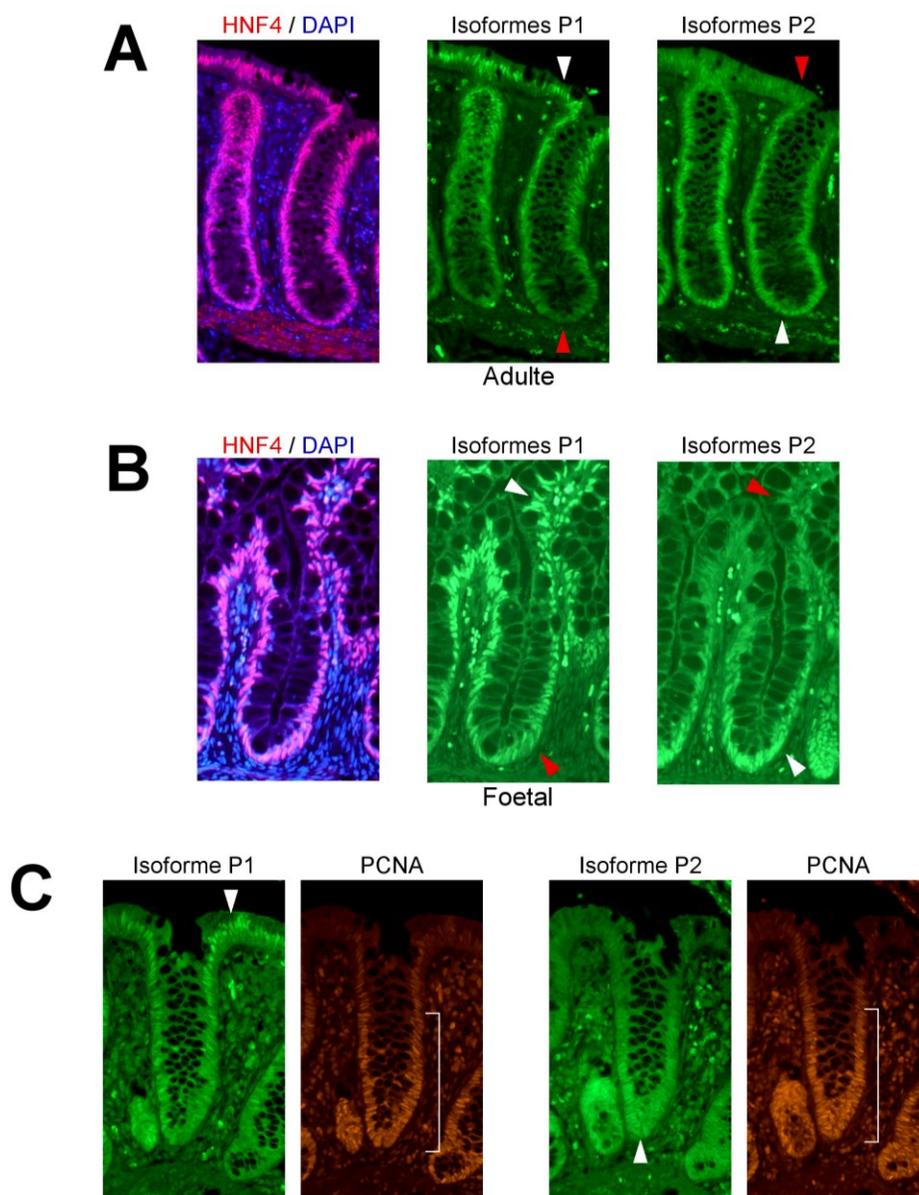
## RÉSULTATS

### 1. Déterminer les isoformes de HNF4 $\alpha$ impliquées dans le cancer colorectal

#### *1.1. L'expression des isoformes P1 est associée aux cellules différenciées et l'expression des isoformes P2 aux cellules prolifératives de la crypte normale du côlon*

L'intestin et le côlon sont les seuls organes connus pour exprimer simultanément les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  chez l'adulte (Briançon et al., 2006; Takano et al., 2009). Afin de déterminer leur localisation exacte au niveau de l'épithélium colique, des immunofluorescences contre les isoformes de HNF4 $\alpha$  ont été effectuées sur des marges de résection saines provenant de patients opérés pour le cancer du côlon. L'utilisation d'un anticorps reconnaissant toutes les isoformes de HNF4 $\alpha$  révèle son expression dans l'ensemble des noyaux des cellules épithéliales de la crypte (Figure 6A) comme précédemment démontré (M Darsigny et al., 2009; Tanaka et al., 2006). Toutefois, l'utilisation d'anticorps spécifiques aux isoformes P1 ou P2 montre une localisation différente de ceux-ci le long de la crypte (Figure 6A). L'expression des isoformes P1 est majoritairement située dans la région supérieure différenciée des cryptes et diminue graduellement en allant vers la base des cryptes. À l'opposé, l'expression des isoformes P2 est majoritairement située dans la région inférieure proliférative des cryptes et diminue graduellement en allant vers le sommet des cryptes (Figure 6A). Ainsi, bien que toutes les cellules épithéliales du côlon expriment HNF4 $\alpha$ , les isoformes exprimées varient selon leur position le long de la crypte.

Toutefois, puisque ces échantillons proviennent de patients atteints du cancer colorectal, il demeure possible que le patron d'expression observé pour les isoformes de HNF4 $\alpha$  soit le reflet de la maladie (inflammation, facteurs circulants, etc..) plutôt que de la normalité. Ainsi, pour confirmer la localisation distincte des isoformes P1 et P2 dans les



**Figure 6 : Les isoformes P1 sont associées à la région différenciée des cryptes et les isoformes P2 à la région proliférative.**

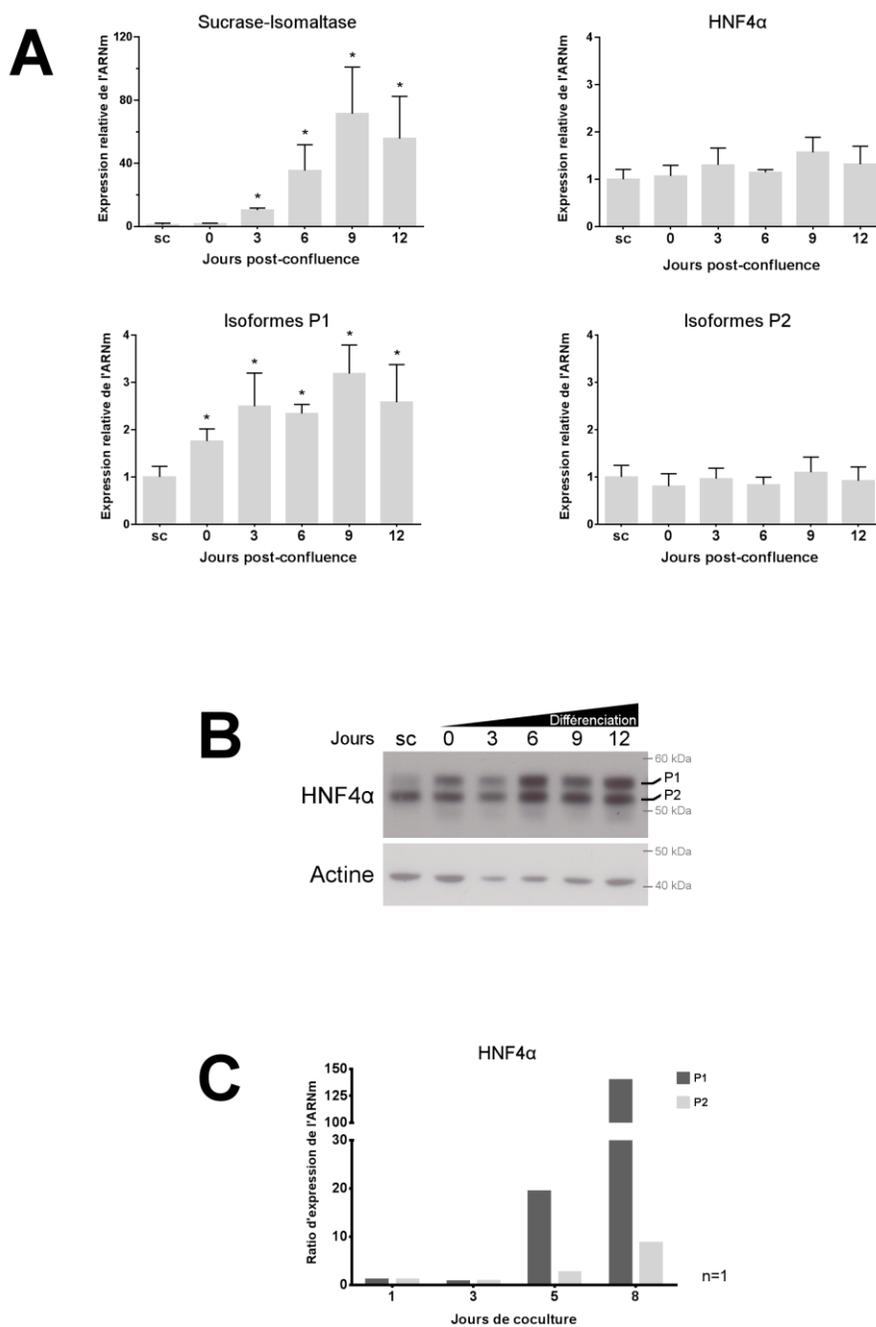
Localisation des isoformes de HNF4 $\alpha$  chez le côlon adulte et fœtal humain par immunofluorescence. A) Immunofluorescence de HNF4 $\alpha$  chez le côlon adulte humain. La colocalisation entre HNF4 $\alpha$  (anticorps contre toutes les isoformes; en rouge) et le noyau des cellules (DAPI; en bleu) montre que l'ensemble des cellules épithéliales de la crypte expriment HNF4 $\alpha$ . L'utilisation d'anticorps spécifiques dirigés contre chaque classe d'isoformes montre toutefois une expression en gradient pour P1 et P2. Flèche blanche, cellules exprimant fortement les isoformes; Flèche rouge, cellules exprimant faiblement les isoformes. B) Immunofluorescence de HNF4 $\alpha$  chez le côlon fœtal humain. C) Les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$

sont localisées dans la région proliférative des cryptes. Les isoformes de HNF4 $\alpha$  et le marqueur de prolifération PCNA ont été observés par immunofluorescence chez des cryptes de côlons humains adultes. Les cellules ayant une forte expression pour les isoformes P1 (flèche blanche) sont situées à l'extérieur de la zone de prolifération (crochet blanc) où sont principalement situées les cellules ayant une forte expression pour les isoformes P2.

cryptes, des immunofluorescences ont été également réalisées au niveau du côlon fœtal humain. Encore une fois, les isoformes P1 sont localisées majoritairement dans la région supérieure différenciée des cryptes alors que les isoformes P2 demeurent majoritairement localisées dans la région inférieure proliférative (Figure 6B). Ces résultats confirment donc que les isoformes de HNF4 $\alpha$  possèdent des patrons d'expression distincts le long des cryptes qui apparaissent au niveau fœtal et sont conservés chez l'adulte.

L'expression des isoformes P2 dans la région inférieure des cryptes suggère qu'elles soient associées aux cellules prolifératives du côlon. Pour vérifier cette hypothèse, la localisation des isoformes de HNF4 $\alpha$  a été comparée à celle des cellules prolifératives des cryptes marquées par l'immunofluorescence de PCNA (Figure 6C). Les cellules marquées pour PCNA sont situées dans la moitié inférieure des cryptes et cette localisation chevauche celle des cellules exprimant les isoformes P2. À l'inverse, les cellules exprimant majoritairement les isoformes P1 se retrouvent à l'extérieur de la région des cellules marquées pour PCNA. Ainsi, les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  sont spécifiquement associées aux cellules prolifératives de la crypte colique en condition normale.

La localisation des isoformes P1 dans la crypte colique suggère quant à elle une association avec les cellules différenciées. Pour vérifier cette hypothèse, l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  a été évaluée par qPCR chez le modèle de différenciation épithéliale intestinale Caco2/15 (Figure 7A). Cette lignée cancéreuse colorectale a la propriété de demeurer indifférenciée à sous-confluence mais de se différencier spontanément en un phénotype épithélial intestinal lors de l'atteinte de la confluence en culture (Beaulieu & Quaroni, 1991). Pour réaliser une cinétique de différenciation et vérifier l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$ , les cellules Caco2/15 ont étéensemencées à sous-confluence et



**Figure 7: L'expression des isoformes P1 est associée à la différenciation épithéliale intestinale en culture.**

A) Les cellules Caco2/15ensemencées à sous-confluence ont été laissées en culture jusqu'à l'atteinte de la confluence (jour 0) et conservées 12 jours supplémentaires pour réaliser une cinétique de différenciation. Les ARNm ont été extraits à différents jours de la cinétique et l'expression de la *SI*, de *HNF4A* (toutes les isoformes) et des isoformes P1 et P2 a été analysée

par qPCR. Expression relative aux gènes de références MRPL19 et SDHA. \*:  $p < 0,05$  Test t païré,  $n = 3$ . B) Immunobuvardage de HNF4 $\alpha$  au cours de la différenciation des Caco2/15. Les protéines totales ont été extraites à différents jours au cours de la cinétique de différenciation et ont été analysées par immunobuvardage avec un anticorps ciblant une région commune à toutes les isoformes. sc, sous-confluence. C) Ratio d'expression des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  au cours de la différenciation des cellules IEC6/L1 en coculture. Les cellules IEC6/L1 ont été ensemencées à confluence sur une monocouche de cellules intestinales mésenchymateuses humaines (jour 0) et conservées en culture pendant 8 jours. L'ARN total a été extrait à différents jours et analysé pour l'expression des isoformes P1 et P2 par qPCR. Expression relative au gène de référence TBP et normalisée au jour 1;  $n = 1$ .

laissées en culture jusqu'à 12 jours post-confluence. L'expression du marqueur de différenciation sucrase-isomaltase a été ensuite quantifiée par qPCR à différents temps (Figure 7A). À sous-confluence, le niveau d'expression de la sucrase-isomaltase détecté par qPCR est très faible. Par contre, à partir du 3<sup>e</sup> jour post-confluence, son expression augmente de façon exponentielle jusqu'au jour 9 démontrant une différenciation des cellules vers un phénotype épithélial intestinal. Au cours de cette différenciation, l'expression globale des ARNm de HNF4 $\alpha$  (mesurée avec des amorces ciblant une région commune à toutes les isoformes) ne varie pas en qPCR (Figure 7A). Toutefois, l'expression spécifique des isoformes P1 augmente dès l'initiation de la différenciation à l'atteinte de la confluence (jour 0) et demeure conservée tout au long de ce processus. Cette induction d'expression est spécifique aux isoformes P1 puisque l'expression de l'ARNm des isoformes P2 demeure stable au cours de la différenciation des Caco2/15. Ces résultats sont également observés au niveau des protéines de HNF4 $\alpha$  analysées par immunobuvardage (Figure 7B). Les cellules Caco2/15 expriment principalement les isoformes P2 à sous-confluence alors qu'en comparaison les isoformes P1 sont faiblement exprimées (Figure 7B). Par contre, au moment de l'initiation de la différenciation (jour 0), l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  augmente fortement et demeure élevée les jours suivant. À l'inverse, l'expression des isoformes P2 demeure relativement stable entre les cellules indifférenciées (sous-confluence) et différenciées. Ces résultats suggèrent donc que l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  est associée à la différenciation intestinale.

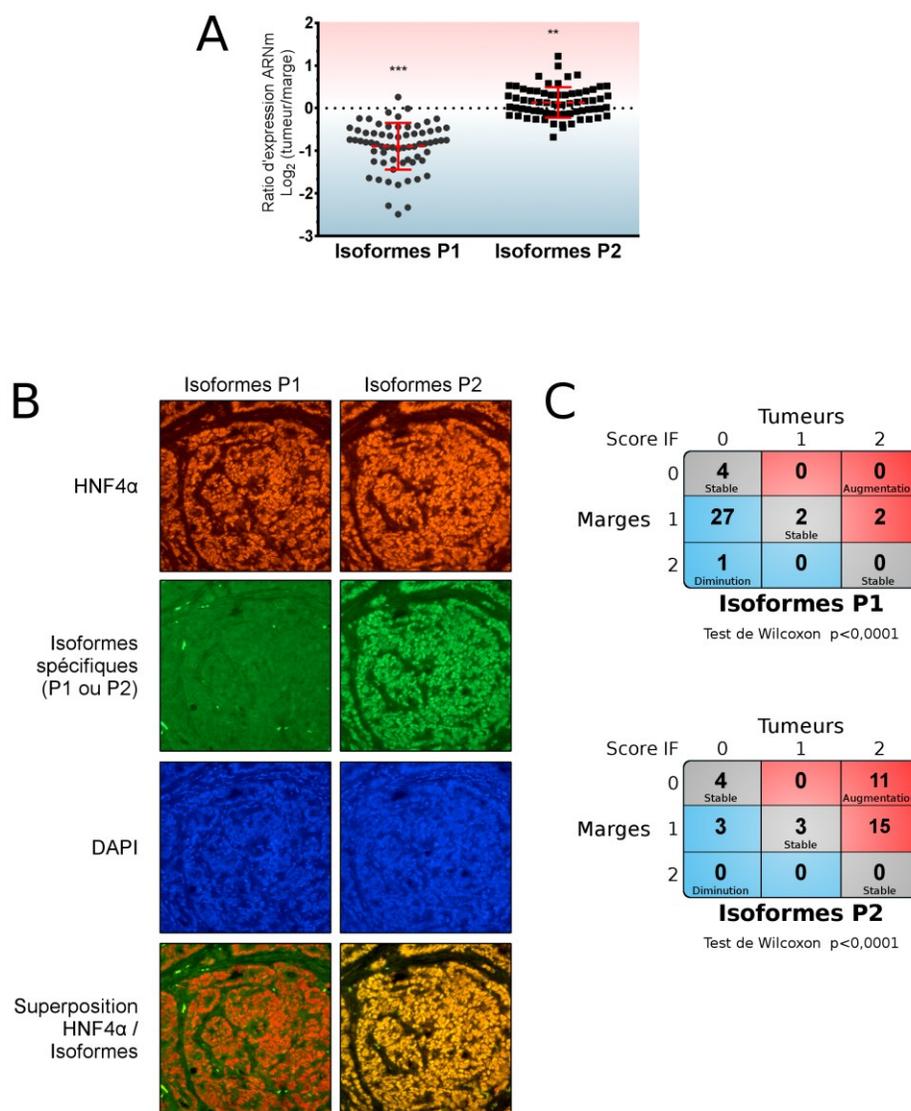
Bien que la lignée Caco2/15 soit un modèle de différenciation largement utilisé, son origine cancéreuse pourrait influencer l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  déjà connue pour varier chez certains cancers (Tanaka et al., 2006). Ainsi, pour confirmer les résultats obtenus avec les Caco2/15, l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  a également été vérifiée dans le contexte de la différenciation épithéliale intestinale des cellules IEC-6/L1 en coculture. Les cellules IEC6/L1 sont des cellules épithéliales intestinales normales de rat non différenciées. Lorsqu'elles sont cultivées en coculture sur une monocouche de cellules intestinales mésenchymateuses humaines, elles amorcent un processus de différenciation épithéliale intestinale s'intensifiant avec le nombre de jour en coculture (Lussier et al., 2008). L'ARNm des cellules IEC6/L1 en coculture a été extrait et l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  analysée par qPCR à différents temps (Figure 7C). Alors que l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  est très faible au départ de la coculture, l'expression des isoformes P1 augmente fortement après 5 jours et atteint une augmentation de 139 fois après 8 jours. L'expression des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  semblent également être induite au cours de la différenciation mais de façon beaucoup moins importante puisqu'une augmentation de 9 fois seulement est détectée après 8 jours de coculture. Puisque la différenciation des IEC6/L1 s'amorce entre le 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jour de coculture (Lussier et al., 2008), l'induction de l'expression des isoformes P1 coïncide encore une fois avec ce processus. En somme, les différents modèles cellulaires utilisés ainsi que la localisation *in vivo* dans la crypte colique suggèrent que les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  sont associées à la différenciation épithéliale intestinale.

### ***1.2. Le cancer colorectal est associé à l'inhibition de l'expression des isoformes P1 et au maintien des isoformes P2 dans les cellules cancéreuses***

Les résultats précédents démontrent que l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  varie le long des cryptes du côlon. Dans le cancer colorectal, l'expression de HNF4 $\alpha$  est également connue pour varier. Les tumeurs colorectales présentent fréquemment une induction de l'expression de HNF4 $\alpha$  au niveau de l'ARNm et de la protéine (Mathieu Darsigny et al., 2010). Étrangement, plusieurs études d'immunohistochimie rapportent

toutefois une diminution des isoformes P1 dans les tumeurs colorectales (Chellappa et al., 2012; Tanaka et al., 2006). Afin de clarifier cette situation et d'identifier les isoformes de HNF4 $\alpha$  impliquées dans le cancer colorectal, les niveaux d'expression de leur ARNm ont été comparés par qPCR entre les tumeurs et les marges de résection obtenues de 67 patients atteints du cancer colorectal (Figure 8A). La majorité des patients (91%) ont une diminution de plus de 2 fois des niveaux d'expression des isoformes P1 dans leur tumeur. Parmi ceux-ci, 68% ont même une réduction de plus de 5 fois des niveaux d'ARNm des isoformes P1. L'expression des isoformes P1 est donc fortement inhibée dans les tumeurs colorectales comparativement à la marge saine. En contrepartie, le niveau d'expression des ARNm des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  dans les tumeurs demeure stable (variation de moins de 0,5 fois) ou augmente (> 1,5 fois) chez 82% des patients. Ainsi donc, le cancer colorectal est associé à l'inhibition des isoformes P1 et au maintien ou encore une augmentation des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  dans les tumeurs.

Pour valider ces résultats au niveau protéique, l'expression de HNF4 $\alpha$  et de ses isoformes a été évaluée par immunofluorescence dans les tumeurs colorectales de 36 patients. Bien que l'ensemble des cellules cancéreuses des tumeurs expriment HNF4 $\alpha$  (anticorps polyclonal reconnaissant toutes les isoformes), la co-immunofluorescence avec des anticorps spécifiques révèle que seulement les isoformes de la classe P2 sont présentes (Figure 8B). L'expression des isoformes P1 au niveau protéique est très faible voire non détectable chez la majorité des tumeurs colorectales. L'expression des isoformes a été ensuite comparée entre les tumeurs et les marges de résection chez les 36 patients pour valider leur inhibition ou leur augmentation dans le cancer (Figure 8C). L'expression de chaque classe d'isoformes a été évaluée de manière qualitative à partir d'un score basé sur l'intensité du signal de fluorescence et sur la proportion de cellules (épithéliales ou cancéreuses) marquées dans l'ensemble du tissu. Conformément aux résultats précédents, l'expression protéique des isoformes P1 est diminuée chez la majorité (78%) des tumeurs colorectales. Par contre, 92% des tumeurs présentent un maintien ou une augmentation de l'expression des isoformes P2 comparativement à leur marge de résection. L'ensemble de ces résultats démontre que l'expression des isoformes P1 est inhibée dans le cancer colorectal alors que celle des isoformes P2 est maintenue ou augmentée.



**Figure 8 : Le cancer colorectal est associé à l'inhibition des isoformes P1 et le maintien des isoformes P2.**

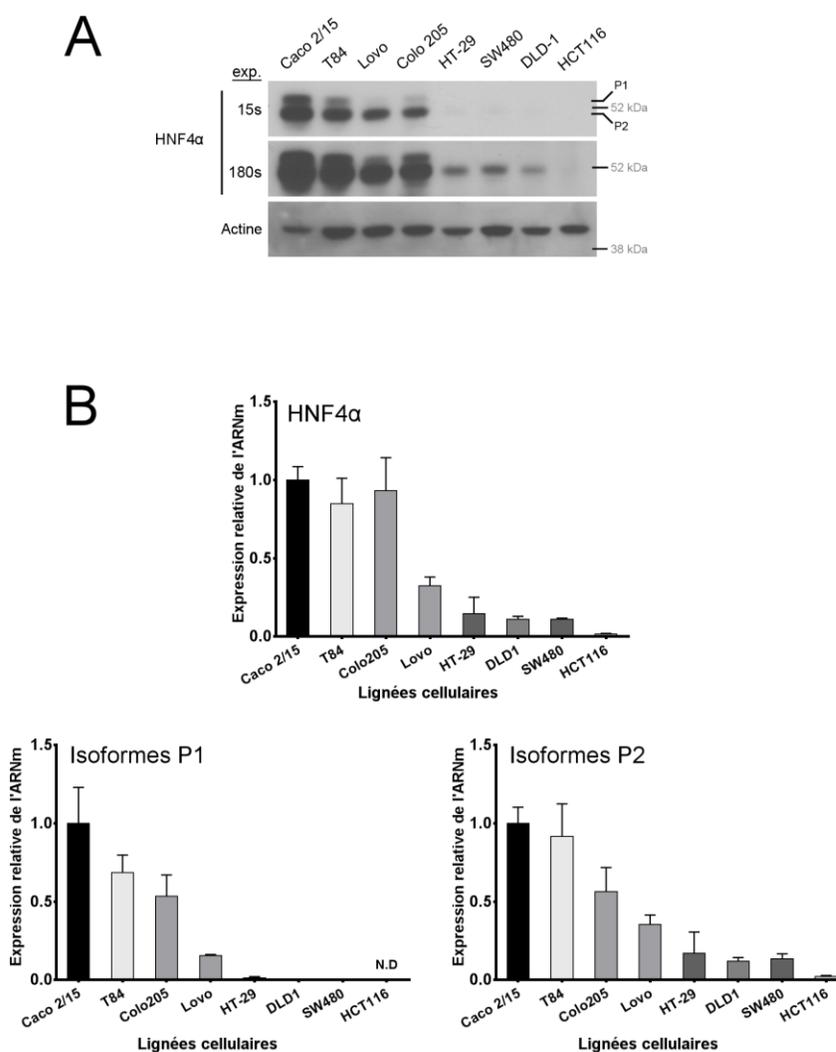
A) Modulation des niveaux d'ARNm des isoformes de HNF4α dans les tumeurs colorectales. Le ratio d'expression des isoformes P1 et P2 a été mesuré par qPCR chez les tumeurs et les marges de résection de chaque patient. L'expression de l'ARNm des isoformes P1 diminue dans les tumeurs chez la majorité des patients alors que l'expression des isoformes P2 demeure stable ou est augmentée. Section rouge = augmentation dans les tumeurs; Section bleue = diminution dans les tumeurs. En rouge apparaît la moyenne ± SD (n = 67); \*\*\*, p < 0,001; \*\*, p < 0,01; \*, p < 0,05.

$p < 0,01$ . B) Co-immunofluorescence de HNF4 $\alpha$  et de ses isoformes chez les tumeurs colorectales. L'expression et la localisation de HNF $\alpha$  dans les tumeurs ont été observées à l'aide d'un anticorps reconnaissant l'ensemble de ses isoformes (HNF4 $\alpha$ ; orange) ou seulement la classe P1 ou P2 (Isoformes spécifiques; vert). Bien que l'ensemble des cellules tumorales exprime HNF4 $\alpha$ , seulement les isoformes P2 contribuent à son expression (cellules apparaissant jaune-orange en colocalisation) puisque les isoformes P1 ne sont pas détectées. Illustration d'un exemple représentatif de la majorité des tumeurs analysées. C) Comparaison de l'expression protéique des isoformes de HNF4 $\alpha$  entre les tumeurs et leur marge de résection chez les patients atteints du cancer colorectal. L'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  a été évaluée par immunofluorescence et classée selon un score de 0 à 2 définissant l'intensité de fluorescence et la proportion de cellules marquées dans le tissu (0 = absence ou faible expression, 1 = expression intermédiaire, 2 = expression forte). Les cases bleues correspondent aux patients ayant une diminution d'expression dans la tumeur et les cases rouges une augmentation d'expression dans la tumeur. L'expression protéique des isoformes P1 dans la tumeur est diminuée chez la majorité des patients alors que celle des isoformes P2 augmente chez la majorité des patients.  $n = 36$ .

Plusieurs lignées cancéreuses colorectales ont été par la suite analysées pour vérifier le patron d'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$ . L'expression de HNF4 $\alpha$  a été vérifiée tout d'abord dans un éventail de lignées cancéreuses colorectales par immunobuvardage sur des extraits totaux. L'expression de HNF4 $\alpha$  a été détectée chez toutes les lignées analysées à l'exception des HCT116 (Figure 9A). La vérification subséquente des données disponibles par le *Cancer Cell Line Encyclopedia project* (Barretina et al., 2012) suggère toutefois que cette lignée possède une délétion dans le gène *HNF4A* expliquant son absence d'expression. Les autres lignées se classent en deux groupes selon le niveau d'expression de HNF4 $\alpha$  détecté en immunobuvardage (Figure 9A). Les lignées Caco2/15, T84, Colo205 et Lovo font parties d'un groupe exprimant fortement HNF4 $\alpha$  alors que les lignées DLD1, HT-29 et SW480 font parties d'un groupe l'exprimant plus faiblement. Toutefois, peu importe le niveau d'expression de HNF4 $\alpha$ , les isoformes P2 sont les isoformes majoritairement exprimées par toutes les lignées colorectales (Figure 9A). Les isoformes P1 quant à elles sont plus faiblement exprimées et détectables uniquement chez les lignées exprimant fortement HNF4 $\alpha$ . De manière intéressante, les deux principales lignées exprimant des isoformes P1 sont les Caco2/15 et T84 qui conservent respectivement la

capacité de se différencier ou de se polariser en culture. En second lieu, les ARNm des classes d'isoformes P1 et P2 ont été quantifiés par qPCR pour déterminer l'origine de leur expression différente dans les lignées cancéreuses colorectales (Figure 9B). À l'image des résultats obtenus par immunobuvardage, l'ARNm de *HNF4A* est exprimé à différents niveaux chez les lignées cancéreuses. Les lignées ayant une forte expression de HNF4 $\alpha$  en protéine (Caco2/15, T84, Colo205 et Lovo) sont également celles avec les niveaux les plus élevés d'ARNm. De plus, l'expression de l'ARNm des isoformes P1 est détectée que chez les lignées qui expriment la protéine par immunobuvardage, soit les Caco2/15, T84 et Colo205. Finalement, le niveau d'expression des ARNm des isoformes P2 corrèle également avec le niveau de protéine dans les lignées cancéreuses. En effet, les Caco2/15 et T84 qui ont la plus forte expression en immunobuvardage ont également la plus forte expression en qPCR (Figure 9A et 9B). À l'inverse, les DLD1, HT-29 et SW480 ont la plus faible expression en immunobuvardage et en qPCR. Ainsi, la grande corrélation observée entre les niveaux d'expression de la protéine et de l'ARNm dans les lignées cancéreuses colorectales suggère que c'est au niveau de l'ARNm que les isoformes de HNF4 $\alpha$  sont principalement régulées.

En somme, les résultats des analyses effectuées chez les tumeurs colorectales et les lignées cancéreuses démontrent que l'expression des isoformes P1 est inhibée dans le cancer colorectal alors que celle des isoformes P2 est maintenue ou augmentée. Ce patron d'expression se présente comme une caractéristique récurrente dans le cancer colorectal et les lignées cellulaires associées. Il diverge de la normalité où l'expression des isoformes P2 dans les cellules prolifératives de la crypte est graduellement remplacée par celle des isoformes P1 chez les cellules différenciées. Cette différence d'expression entre les isoformes suggère donc des rôles distincts pour celles-ci ainsi que des mécanismes de régulation de leur expression distincts dans le cancer.



**Figure 9 : Les lignées cancéreuses colorectales expriment majoritairement les isoformes P2 de HNF4α.**

A) Expression protéique de HNF4α chez les lignées cancéreuses colorectales. Des extraits de protéines totales ont été récoltés de différentes lignées cancéreuses colorectales sous-confluentes et analysés par immunobuvardage à l'aide d'un anticorps reconnaissant toutes les isoformes de HNF4α. Deux temps d'exposition (15 et 180 secondes) ont été utilisés pour couvrir les différents niveaux d'expression de HNF4α entre les lignées. Toutes les lignées cancéreuses colorectales expriment majoritairement les isoformes P2 de HNF4α bien que les Caco2/15, T84 et Colo205 expriment aussi les isoformes P1 à des niveaux plus faibles. La lignée HCT116 qui porte une délétion dans le gène *HNF4A* n'exprime quant à elle aucune isoforme. B) Expression relative de l'ARNm de *HNF4A* et de ses isoformes dans les lignées cancéreuses colorectales. L'ARN de différentes lignées cancéreuses colorectales sous-

confluentes a été extrait et analysé par qPCR pour quantifier l'expression globale de *HNF4A* ou l'expression spécifique des classes d'isoformes P1 ou P2. Expression relative aux gènes de référence MRPL19, RPL13A et SDHA. Moyenne  $\pm$  SD; n=3 (sauf SW480 où n=2); N.D, expression non détectée.

## **2. Identifier les mécanismes de régulation responsables de l'expression distincte des isoformes P1 et P2 dans le cancer colorectal**

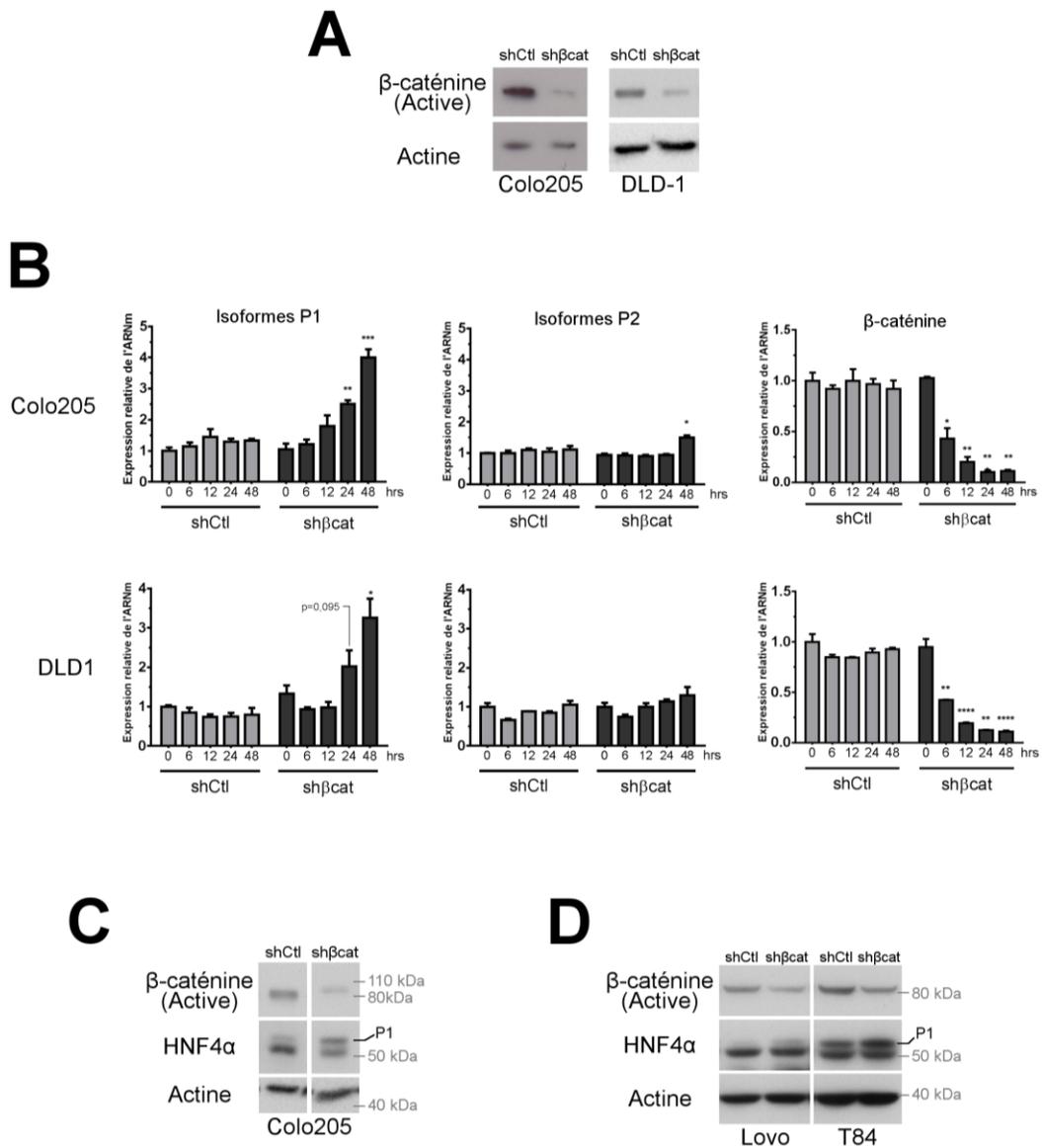
Les isoformes P1 et P2 de *HNF4 $\alpha$*  sont régulées de façon différente dans les cellules épithéliales du côlon ainsi que dans le cancer colorectal. Effectivement, leur expression est différente le long des cryptes du côlon tout comme dans les cellules cancéreuses colorectales. Nous avons donc investigué les mécanismes responsables de l'inhibition des isoformes P1 et de l'augmentation des isoformes P2 afin de comprendre la raison de cette différence dans le cancer.

### ***2.1. L'expression des isoformes P1 est inhibée par la $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal***

Les résultats précédents ont suggéré que l'expression des isoformes de *HNF4 $\alpha$*  dans les tumeurs et les lignées cancéreuses soit modulée principalement au niveau de leur ARNm. Cette observation suggère que la régulation des isoformes puisse s'effectuer par un mécanisme transcriptionnel et/ou post-transcriptionnel. Cependant, les facteurs de transcription et les micro-ARNs actuellement connus pour réguler *HNF4 $\alpha$*  de façon transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle ne permettent pas d'expliquer la régulation distincte de ses isoformes dans le cancer. Plusieurs de ces facteurs de transcription peuvent en effet réguler les deux promoteurs de *HNF4 $\alpha$*  et leur changement d'expression dans le cancer colorectal survient à une fréquence différente de celle des isoformes P1. De façon similaire, les micro-ARNs régulant *HNF4 $\alpha$*  ciblent des régions communes aux transcrits des isoformes P1 et P2. D'autres facteurs pourraient donc intervenir au niveau du côlon pour réguler leur expression. Les analyses faites précédemment ont montré que l'expression des isoformes P1 est réduite chez les cellules épithéliales au bas des cryptes coliques ainsi

que chez les cellules des tumeurs colorectales. Dans ces deux contextes cellulaires, l'activation de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine est connue pour jouer un rôle crucial (Krausova & Korinek, 2014). L'influence possible de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine sur l'inhibition des isoformes P1 a donc été investiguée.

Pour déterminer si cette voie est impliquée dans l'inhibition des isoformes P1, l'expression de la  $\beta$ -caténine a été inhibée dans les lignées colorectales Colo205 et DLD-1 à l'aide d'un shARN inductible (Scholer-Dahirel et al., 2011). L'induction du shARN entraîne une diminution presque complète des niveaux de  $\beta$ -caténine active chez les deux lignées après 48 heures (Figure 10A). Cette inhibition de la  $\beta$ -caténine s'accompagne d'une augmentation de l'expression des ARNm des isoformes P1 après 24 heures et atteignant à 48 heures une induction de 4,0 fois et 3,3 fois chez les Colo205 et les DLD-1, respectivement (Figure 10B). En contrepartie, l'expression des isoformes P2 n'est pas influencée par l'inhibition de la  $\beta$ -caténine à l'exception d'une modeste augmentation de 1,5 fois à 48 heures chez les Colo205. Ainsi, l'inhibition de la  $\beta$ -caténine engendre l'augmentation spécifique des niveaux d'ARNm des isoformes P1 chez les lignées colorectales Colo205 et DLD-1. Afin de déterminer si cette augmentation de l'ARNm permet la réexpression des isoformes P1 au niveau protéique, l'immunobuvardage de HNF4 $\alpha$  a été effectué après l'induction pendant 48 heures du shARN. Pour la lignée Colo205, la réduction des niveaux de  $\beta$ -caténine active s'accompagne d'une réexpression protéique des isoformes P1 sans influencer le niveau des isoformes P2 (Figure 10C). Cette réexpression des isoformes P1 ne s'aperçoit pas toutefois chez la lignée DLD-1 malgré la réduction des niveaux de la  $\beta$ -caténine active (résultat non montré). Cette lignée à la base exprime par contre de faibles niveaux de HNF4 $\alpha$  comparativement aux Colo205 (Figure 9). Ainsi, il est possible que l'augmentation des isoformes P1 observée par qPCR ne conduise pas à des niveaux suffisants d'ARNm après 48 heures pour permettre leur détection par immunobuvardage. Pour vérifier cette hypothèse, l'expression de la  $\beta$ -caténine a été inhibée chez deux autres lignées (Lovo et T84) ayant une expression basale de HNF4 $\alpha$  plus élevée que les DLD-1. Bien que le shARN ne réduise pas aussi efficacement les niveaux de  $\beta$ -caténine chez ces lignées, une réexpression ou une augmentation des isoformes P1 est notable par immunobuvardage après 48 heures chez ces lignées (Figure 10D). Ces résultats



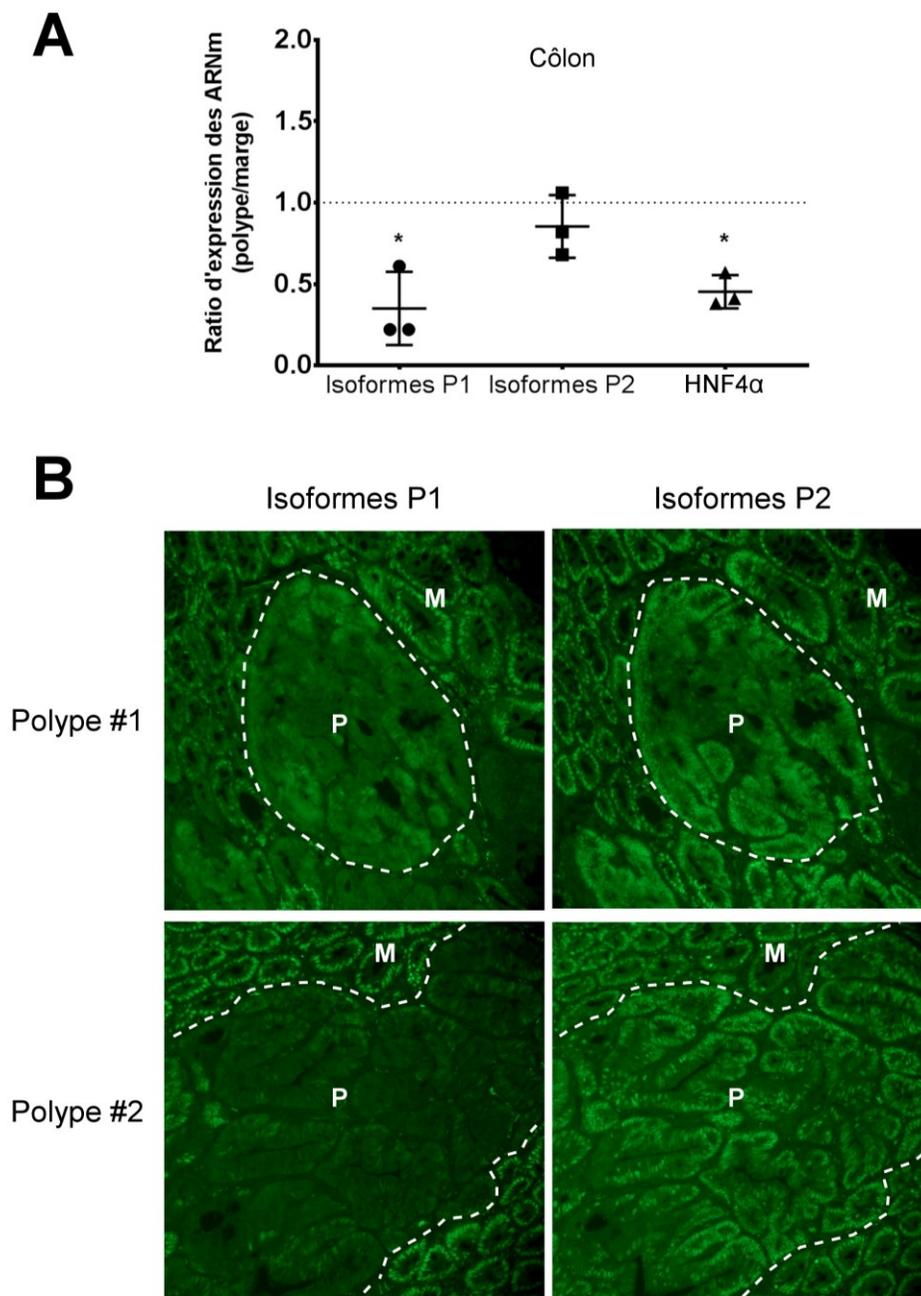
**Figure 10 : L'inhibition de la  $\beta$ -caténine stimule l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  chez les lignées cancéreuses colorectales.**

Les lignées cancéreuses colorectales Colo205 et DLD-1 ont été infectées par des shARN inductibles contre la  $\beta$ -caténine (sh $\beta$ cat) ou une séquence non-spécifique (shCtl) pour produire des lignées stables. A) Les protéines totales de cellules induites 48 heures avec 50 ng/ml de doxycycline ont été extraites et analysées par immunobuvardage. L'expression de la  $\beta$ -caténine active (non-phosphorylée sur Ser33, Ser37 et Thr41) est diminuée chez les cellules exprimant un shARN contre la  $\beta$ -caténine comparativement aux cellules contrôles. B) L'expression de l'ARNm de la  $\beta$ -caténine et des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  a été mesurée par qPCR au cours d'une cinétique d'induction des sh $\beta$ cat et shCtl pendant 48 heures. L'expression de

l'ARNm des isoformes P1 est induite 24 heures après le début de l'inhibition de la  $\beta$ -caténine alors que celle des isoformes P2 demeure stable. L'expression en qPCR a été normalisée aux gènes de référence SDHA et YWHAZ. \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,01$ ; \*\*\*,  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*,  $p < 0,0001$ ; test t pour échantillons appariés mesuré entre les conditions shCtl et sh $\beta$ cat;  $n = 3$ . C) Les protéines totales provenant de Colo205 induite pendant 48 heures avec 50 ng/ml de doxycycline ont été extraites et analysées par immunobuvardage pour visualiser l'expression de la  $\beta$ -caténine active et de HNF4 $\alpha$ . La diminution des niveaux de  $\beta$ -caténine active engendre une augmentation des niveaux d'expression des isoformes P1. Résultat représentatif de quatre essais indépendants. D) Les lignées cancéreuses colorectales Lovo et T84 ont été infectées avec le sh $\beta$ cat ou le shCtl puis induites 48 heures avec 50 ng/ml de doxycycline. Les protéines totales ont été extraites et analysées par immunobuvardage pour l'expression de la  $\beta$ -caténine active et de HNF4 $\alpha$ . L'inhibition partielle de la  $\beta$ -caténine engendre un début d'augmentation de l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  chez ces lignées colorectales.

démontrent dans leur ensemble que la  $\beta$ -caténine est responsable de l'inhibition des isoformes P1 chez les lignées colorectales et que son inactivation est suffisante pour permettre leur réexpression.

Pour établir si l'inhibition des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine peut également se produire chez les cellules épithéliales *in vivo*, leur expression a été mesurée dans le contexte des polypes de souris APC<sup>min</sup>. Ce modèle murin de polyposse intestinale porte une mutation dans un allèle du gène *Apc*. Lorsque les cellules épithéliales intestinales perdent de façon spontanée le second allèle de type sauvage, la voie de la  $\beta$ -caténine est suractivée et entraîne l'apparition de polypes intestinaux chez la souris. L'expression de HNF4 $\alpha$  et de ses isoformes a donc été comparée par qPCR entre les polypes isolés du côlon et leur marge saine adjacente (Figure 11A). Cette analyse révèle que l'expression des isoformes P1 est diminuée de 2,9 fois dans les polypes du côlon alors que celle des isoformes P2 demeure stable. De plus, l'ensemble des transcrits de HNF4 $\alpha$  (mesurés par des amorces communes à toutes les isoformes) diminue également d'environ 2,0 fois chez les polypes du côlon. Cette diminution de HNF4 $\alpha$  corrèle avec la perte de l'expression des isoformes P1 dans les polypes. Ainsi, l'activation de la  $\beta$ -caténine conduit également à l'inhibition spécifique des isoformes P1 *in vivo*. Pour vérifier si cette inhibition se reflète au niveau protéique, l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  a été visualisée par immunofluorescence chez les



**Figure 11 : L'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  est diminuée dans les polypes du côlon chez les souris APCmin.**

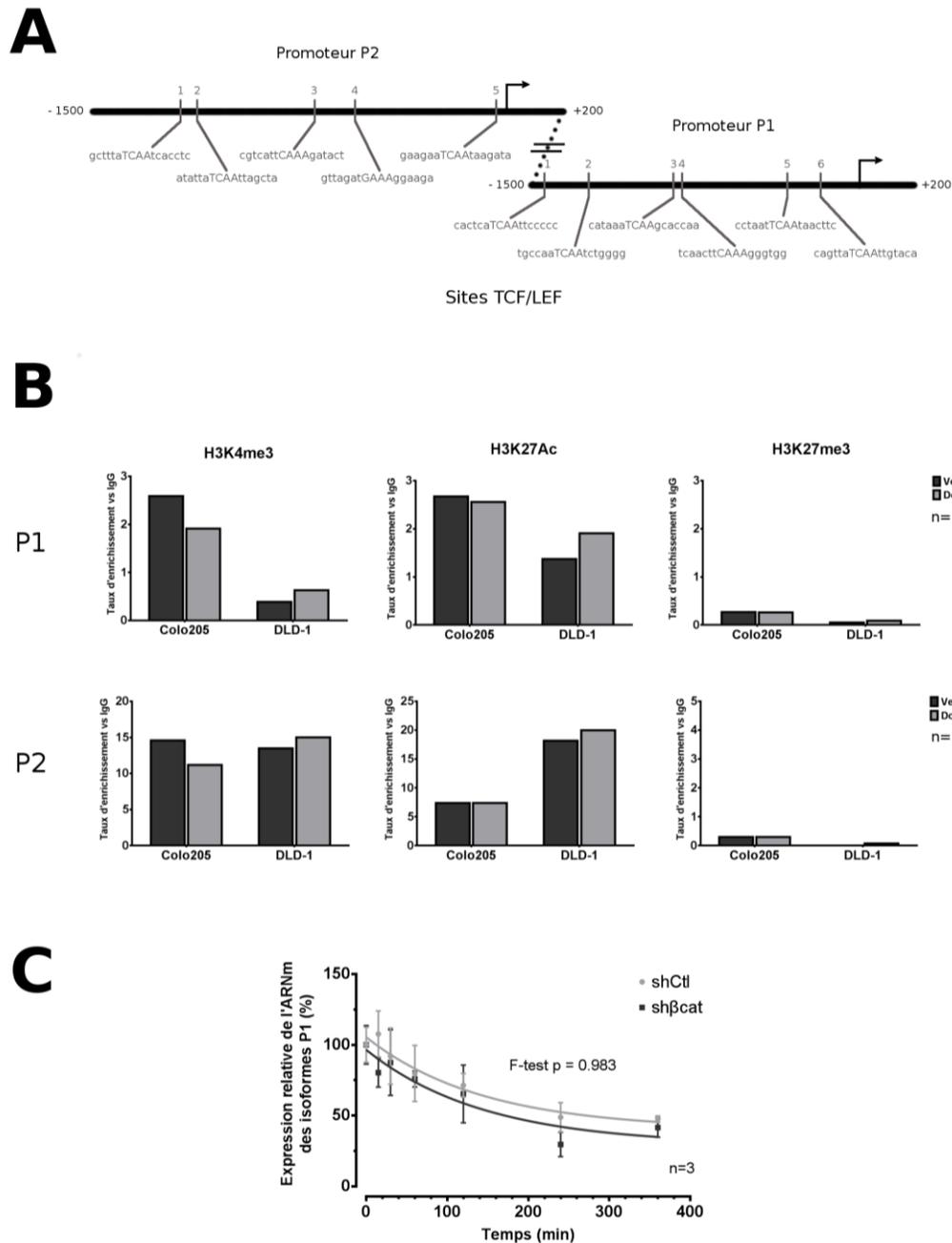
A) Ratio de l'expression de l'ARNm de HNF4 $\alpha$  et de ses isoformes calculé entre les polypes isolées du côlon de souris APCmin et leur marge de résection. \*,  $p < 0,05$  sur un test t pour échantillon unique;  $n = 3$  polypes isolés de 3 souris différentes. B) Immunofluorescence des isoformes P1 et P2 sur des polypes de côlons de souris APCmin. P, polype; M, marge saine.

polypes du côlon (Figure 11B). Alors que les cellules épithéliales de la marge expriment les deux classes d'isoformes, seulement l'expression de P2 est maintenue dans les cellules épithéliales des polypes. L'expression des isoformes P1 est diminuée ou absente chez la majorité des cellules composant les polypes confirmant les résultats obtenus en qPCR. Ainsi, l'activation de la voie de la  $\beta$ -caténine dans le contexte des polypes de souris APC<sup>min</sup> engendre l'inhibition de l'expression des isoformes P1.

***2.2. La  $\beta$ -caténine réprime l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  par un mécanisme n'impliquant pas la stabilité des ARNm ni le contexte épigénétique au promoteur***

Les résultats obtenus jusqu'à présent démontrent que la  $\beta$ -caténine réprime spécifiquement l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ . Or, la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine est principalement connue pour activer l'expression de ses gènes cibles. Quelques études récentes rapportent toutefois que l'activation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine peut également conduire à la répression de certains gènes cibles (Choi, Estaras, Moresco, Yates, & Jones, 2013; Nishiyama, Skoultschi, & Nakayama, 2012; Smartt et al., 2012). Cette répression peut s'effectuer par différents mécanismes transcriptionnels ou encore post-transcriptionnels selon les gènes cibles.

Pour identifier le mécanisme impliqué dans la répression spécifique des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine, les promoteurs de *HNF4A* ont tout d'abord été analysés par le logiciel MatInspector (Cartharius et al., 2005) afin de prédire la présence de sites de liaison potentiels pour ses partenaires LEF/TCF. L'analyse des régions -1500 à +200 des TSS suggère la présence de nombreux sites potentiels pour la liaison des facteurs LEF/TCF autant dans le promoteur des isoformes P1 que celui des isoformes P2 (Figure 12A). Cet enrichissement en sites potentiels de liaison suggère que la  $\beta$ -caténine pourrait effectivement réguler l'expression de HNF4 $\alpha$  de façon transcriptionnelle. Toutefois, seulement les isoformes P1 sont réprimées par la  $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal alors que les deux promoteurs de HNF4 $\alpha$  ont des sites de liaison potentiels. Ainsi, la  $\beta$ -caténine pourrait se lier aux deux promoteurs mais pourrait être uniquement active dans le contexte



**Figure 12 : L'activité du promoteur P1 et la stabilité de ses ARNm ne sont pas influencés par la  $\beta$ -caténine.**

A) Sites potentiels de liaison des facteurs TCF et LEF dans les promoteurs P1 et P2 de *HNF4A* tel que prédit par le logiciel MatInspector. B) Analyse ChIP des marques d'histones H3K4me3, H3K27Ac et H3K27me3 au niveau des promoteurs P1 et P2 de *HNF4A* chez les cellules Colo205 et DLD1. Les cellules ont été induites (Dox.) ou non (Veh.) avec 50 ng/ml de

doxycycline pendant 48 heures pour induire ou non l'expression d'un shARN contre la  $\beta$ -caténine. L'activité des promoteurs pour chaque condition a été ensuite évaluée par ChIP des marques activatrices H3K4me3 et H3K27Ac ou inhibitrice H3K27me3 à l'aide d'amorces situées dans la région du TSS. C) Analyse de la stabilité des ARNm des isoformes P1 chez les cellules Colo205 en fonction de l'activité de la  $\beta$ -caténine. La synthèse des ARNm a été bloquée par l'actinomycine D chez les cellules Colo205 exprimant un shARN contre la  $\beta$ -caténine (sh $\beta$ cat) ou contre une séquence non-spécifique (shCtl). Le niveau des ARNm des isoformes P1 a été ensuite mesuré par qPCR à différents temps au cours de la cinétique pour évaluer leur stabilité en fonction de la présence ou l'absence de la  $\beta$ -caténine. L'expression des isoformes P1 a été illustrée en terme de pourcentage relatif au temps 0 de chaque condition. n=3.

du promoteur P1 pour bloquer sa transcription. Afin de vérifier cette hypothèse, l'impact de la perte de la  $\beta$ -caténine sur l'activité de chacun des promoteurs de HNF4 $\alpha$  a été déterminé chez les lignées colorectales Colo205 et DLD-1. Pour évaluer l'activité des promoteurs, le patron des modifications d'histones H3K4me3, H3K27Ac et H3K27me3 a été déterminé autour de la région des TSS par essais ChIP. Les promoteurs actifs sont normalement associés à un enrichissement en H3K4me3 et H3K27Ac ainsi qu'à l'absence de H3K27me3 (V. W. Zhou et al., 2011). Les lignées Colo205 et DLD-1 contenant un shARN inducible contre la  $\beta$ -caténine ont été induites 48 heures avec ou sans doxycycline et l'enrichissement des marques H3K4me3, H3K27Ac et H3K27me3 aux promoteurs de HNF4 $\alpha$  a été ensuite évalué par ChIP (Figure 12B). Bien que l'inhibition de la  $\beta$ -caténine a engendré l'augmentation attendue des isoformes P1 (résultat non montré), aucun changement majeur dans le patron des modifications d'histones aux promoteurs de HNF4 $\alpha$  n'a été observé. À l'état basal (en présence de  $\beta$ -caténine), les promoteurs P1 et P2 sont associés à un état actif puisque les marques H3K4me3 et H3K27Ac sont enrichies avec une absence presque complète de H3K27me3. Toutefois, l'inhibition de la  $\beta$ -caténine par shARN ne change pas les niveaux d'enrichissement de ces marques aux promoteurs P1 ou P2. Ainsi, l'inhibition spécifique des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine ne semble pas s'expliquer par un changement dans l'ouverture de la chromatine au promoteur P1. Il est néanmoins possible que la  $\beta$ -caténine régule l'activité de ce promoteur par un autre mécanisme épigénétique faisant intervenir la méthylation de l'ADN ou la modification des histones sur des régions activatrices en amont (*enhancers*). Pour vérifier si la  $\beta$ -caténine agit par un tel mécanisme, l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  a été mesurée par RT-PCR chez les lignées

cancéreuses colorectales DLD-1 et Colo205 traitées ou non avec des inhibiteurs d'histones déacétylases et d'ADN méthyltransférases (Annexe 1). La réexpression du promoteur de *CDXI* normalement méthylé chez la lignée DLD-1 démontre que le traitement avec les inhibiteurs a permis de modifier le contexte épigénétique des lignées colorectales, tel que rapporté précédemment dans la littérature (E. R. Suh, Ha, Rankin, Toyota, & Traber, 2002). L'expression des isoformes P1 n'augmente toutefois que très peu chez les Colo205 suite à l'incubation avec les inhibiteurs et pas du tout chez les DLD-1. La lignée T84 utilisée comme contrôle pour l'expression des isoformes P1 subit quant à elle une faible augmentation similaire à celle des cellules Colo205. Puisque l'inhibition de la  $\beta$ -caténine engendre une forte augmentation de l'expression de l'ARNm des isoformes P1 (Figure 10B), ces résultats semblent insuffisants pour suggérer qu'un mécanisme épigénétique soit en cause.

La possibilité qu'un mécanisme post-transcriptionnel soit responsable du contrôle de l'expression des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine a donc été investiguée par la suite. Il est connu que plusieurs voies de signalisation peuvent réguler *HNF4 $\alpha$*  par l'action de micro-ARNs. Entre autre, l'activation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans le foie conduit à l'inhibition de *HNF4 $\alpha$*  par l'induction de mir-34a (Gougelet et al., 2015). Outre l'induction de micro-ARNs, la  $\beta$ -caténine peut aussi contrôler directement la stabilité des ARNm de certaines cibles en s'y liant (Kim, Kwak, Lee, Hyun, & Jeong, 2012). L'ensemble de ces observations suggère donc que la  $\beta$ -caténine pourrait réprimer l'expression des isoformes P1 en affectant la stabilité de leur ARNm. Pour vérifier cette hypothèse, la stabilité des ARNm des isoformes P1 a été mesurée chez la lignée Colo205 en fonction de la présence ou de l'absence de la  $\beta$ -caténine. Des cellules exprimant pendant 48 heures un shARN contre la  $\beta$ -caténine ou contre une séquence non-spécifique (contrôle) ont été exposées à l'actinomycine D pendant 6 heures pour arrêter la transcription des ARNm. Le niveau des ARNm des isoformes de *HNF4 $\alpha$*  a été ensuite quantifié par qPCR à différents temps pour déterminer leur stabilité en fonction de la  $\beta$ -caténine (Figure 12C). Bien que l'expression des isoformes P1 soit augmentée suite à l'inhibition de la  $\beta$ -caténine, aucune différence significative dans la vitesse de dégradation de leur ARNm n'a été observée. Ainsi,

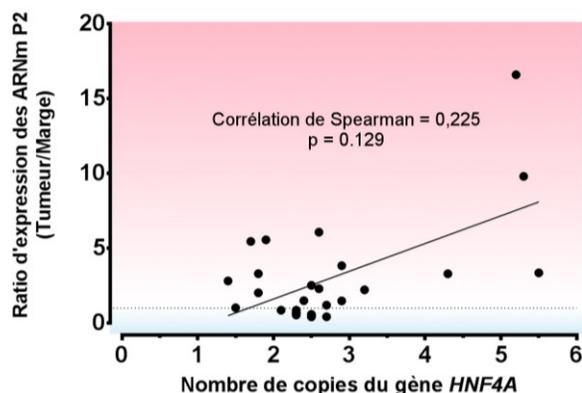
l'inhibition des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine n'implique pas un changement dans la stabilité de leur ARNm.

En somme, l'ensemble de ces résultats n'a pu permettre d'identifier le mécanisme précis par lequel la  $\beta$ -caténine inhibe l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ . Par contre, ces résultats suggèrent que ce mécanisme n'implique pas la stabilité de l'ARNm ou un changement dans l'état de la chromatine au promoteur comme pour plusieurs de ses cibles. La  $\beta$ -caténine inhibe donc l'expression des isoformes P1 par un mécanisme particulier qui demeure à être élucidé.

### ***2.3. L'amplification du gène HNF4A est impliquée dans l'augmentation de l'expression des isoformes P2 chez certaines tumeurs colorectales***

L'analyse des isoformes de HNF4 $\alpha$  exprimées dans les tumeurs colorectales a démontré que l'expression des isoformes P2 est conservée chez la majorité des patients. Par ailleurs, une proportion importante de ces patients présente même une augmentation de l'expression des isoformes P2 dans leur tumeur (Figure 8A). Afin de clarifier ce phénomène, le mécanisme responsable de l'augmentation de l'expression des isoformes P2 dans le cancer colorectal a été investigué. Une récente étude a révélé que l'expression de l'ARNm de HNF4 $\alpha$  (toutes isoformes confondues) corrèle avec le niveau d'amplification de son gène dans le cancer colorectal (B. Zhang et al., 2014). Puisque que nos résultats démontrent que l'expression de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal est principalement celle des isoformes P2, il est possible que l'amplification du gène *HNF4A* soit responsable de leur augmentation chez certaines tumeurs. Pour vérifier cette hypothèse, le nombre de copie du gène *HNF4A* a été déterminé par qPCR chez 27 tumeurs et corrélé ensuite à l'augmentation d'expression des isoformes P2 dans les tumeurs (Figure 13). Bien qu'une tendance soit observée chez les patients qui ont une amplification de 4 copies et plus, aucune corrélation significative n'a toutefois été trouvée dans l'ensemble des patients. Bien que préliminaire, ces résultats suggèrent que l'amplification du gène *HNF4A* n'est pas le seul facteur impliqué dans l'augmentation des isoformes P2 observé chez certains cancers colorectaux. De plus amples investigations seront nécessaires pour déterminer les autres

causes en jeu dans l'augmentation des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  chez les tumeurs colorectales.



**Figure 13 : L'amplification du gène *HNF4A* dans les tumeurs colorectales n'est pas l'unique cause de l'augmentation de l'expression des isoformes P2.**

L'expression de l'ARNm des isoformes P2 dans les tumeurs (ratio tumeur/marge) de 27 patients a été corrélée au nombre de copies du gène *HNF4A* mesuré par qPCR chez ces mêmes tumeurs. Région bleue, patients avec une diminution de l'ARNm des isoformes P2 dans leur tumeur; Région rouge, patients avec une augmentation de l'ARNm des isoformes P2 dans leur tumeur.

### 3. Définir les rôles spécifiques des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ dans le cancer colorectal

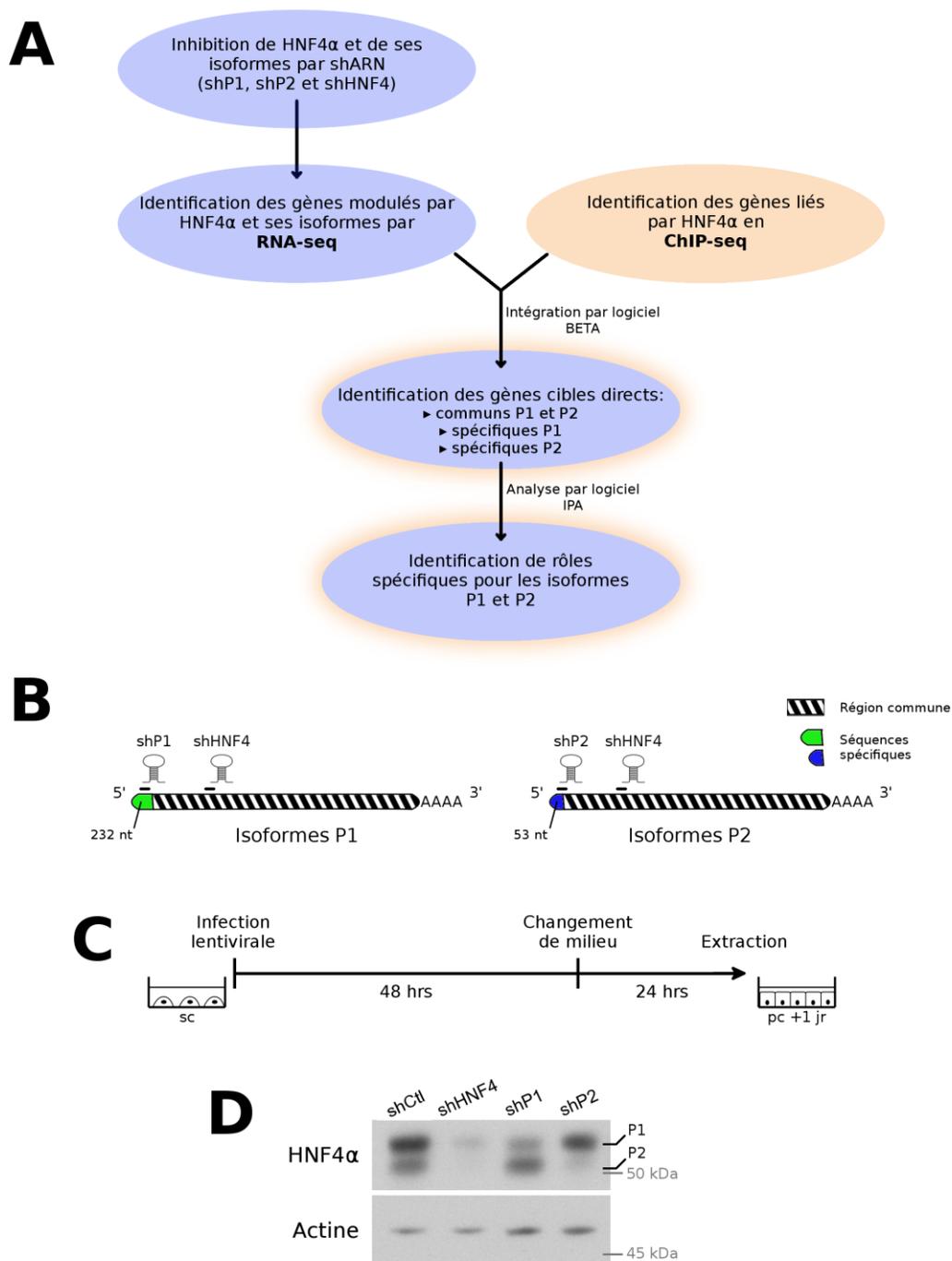
Les évidences obtenues jusqu'à présent sur la localisation, l'expression et la régulation des isoformes de HNF4 $\alpha$  suggèrent qu'elles possèdent des fonctions différentes chez les cellules épithéliales du côlon. Cette différence dans leurs fonctions pourrait contribuer significativement à la carcinogénèse colorectale. En effet, l'expression des isoformes P1 est systématiquement réprimée dans le cancer colorectal alors que celle des isoformes P2 est maintenue. L'existence de fonctions spécifiques pour les isoformes P1 ou P2 demeure toutefois inconnue. Puisque les récepteurs nucléaires exercent leur fonction en liant des gènes cibles pour y recruter des cofacteurs, les rôles spécifiques des isoformes P1 et P2 dans le cancer colorectal ont été investigués en identifiant leurs gènes cibles et leurs cofacteurs spécifiques.

### ***3.1. Identification des réseaux de gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$***

Pour identifier les réseaux de gènes cibles régulés spécifiquement par les isoformes P1 ou P2, une approche combinant l'analyse du transcriptome par séquençage de l'ARN (RNA-seq) avec l'analyse des sites de liaison de HNF4 $\alpha$  par immunoprécipitation de la chromatine couplée au séquençage à haut débit de l'ADN (ChIP-seq) a été utilisée (Figure 14A). Cette approche est basée sur le concept qu'un gène cible direct des isoformes P1 ou P2 doit: 1) être modulé lorsque l'expression des isoformes P1 ou P2 est inhibée dans les cellules et, 2) être lié par ces mêmes isoformes au niveau de son promoteur ou d'une région régulatrice de son gène. Pour réaliser cette analyse, l'expression des classes d'isoformes P1 ou P2 a été inhibée par shARN dans la lignée cancéreuse colorectale Caco2/15. La modification de l'expression des gènes engendrée par la diminution de P1 ou de P2 a été ensuite mesurée par RNA-seq. Les gènes dont les transcrits ont été modulés par l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$  ont été ensuite comparés aux gènes liés par HNF4 $\alpha$  en ChIP-seq dans les Caco2 (Verzi et al., 2010). Des gènes cibles directs sont alors identifiés pour chaque classe d'isoformes de HNF4 $\alpha$  en intégrant ces données à l'aide de la bio-informatique. À partir des réseaux de gènes cibles identifiés pour chaque classe d'isoformes, des fonctions spécifiques peuvent être déduites pour celles-ci.

#### ***3.1.1. Validation du modèle d'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$ chez la lignée Caco2/15***

Pour déterminer les différentes fonctions des isoformes de HNF4 $\alpha$ , leur expression a été inhibée dans la lignée Caco2/15 à l'aide de shARN ciblant uniquement les isoformes P1 ou uniquement les isoformes P2 (Figure 14B). Les cellules Caco2/15 ont été choisies comme modèle d'étude puisqu'il s'agit de la seule lignée cancéreuse colorectale pouvant exprimer des niveaux élevés et comparables des isoformes P1 et P2 (voir figure 7B et 9A). De plus, pour favoriser l'identification de gènes cibles directs, une infection lentivirale



**Figure 14 : Stratégie utilisée pour identifier les gènes cibles directs des isoformes P1 et P2 par la combinaison d'analyses transcriptomique et CHIP-seq chez les Caco2/15.**

A) Diagramme de la méthode expérimentale pour l'identification de gènes cibles directs aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ . L'expression de l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  ou des

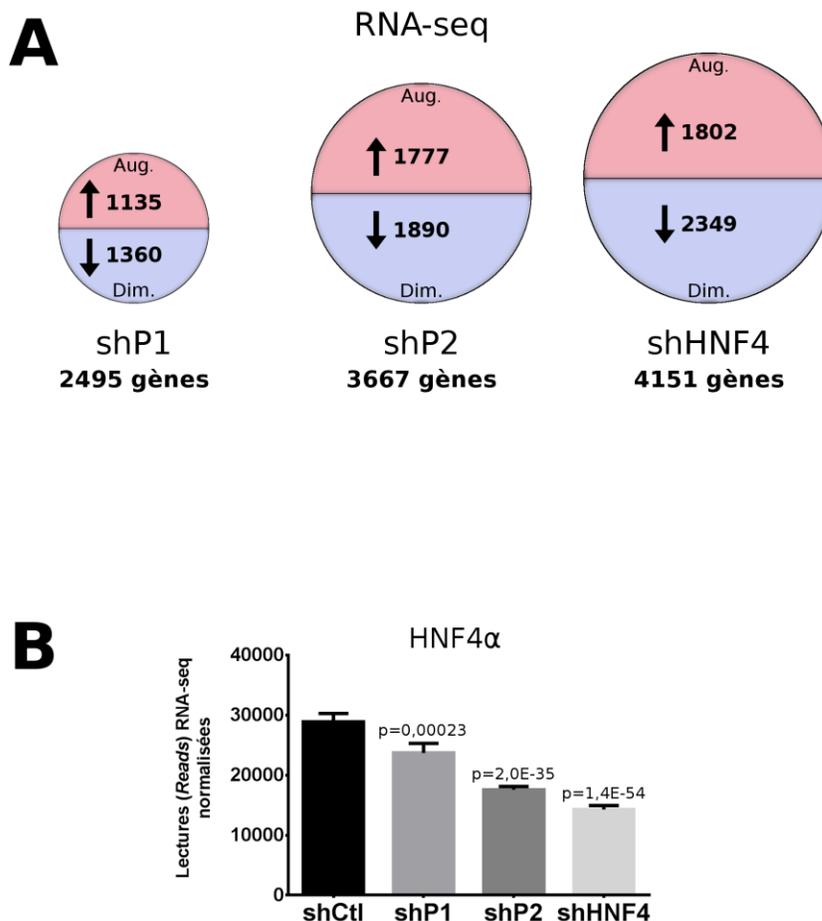
classes spécifiques P1 ou P2 a été inhibée chez les cellules cancéreuses colorectales Caco2/15 par infection de shARNs. Les gènes dont l'expression varie en fonction de HNF4 $\alpha$  ou d'une classe spécifique d'isoformes ont été ensuite identifiés à partir des modifications dans le transcriptome des cellules quantifiées par RNA-seq. Ces gènes modulés ont été ensuite comparés aux gènes liés par HNF4 $\alpha$  en CHIP-seq (Verzi et al., Dev. Cell, 2010) à l'aide du logiciel BETA. Les gènes prédits pour être régulés par HNF4 $\alpha$  en CHIP-seq et retrouvés modulés avec les différents shARN ont été identifiés et classés selon leur probabilité d'être des cibles communes aux isoformes P1 et P2 ou spécifiques à l'une des classes d'isoformes. Les gènes ainsi identifiés comme cibles des isoformes P1 ou P2 ont été ensuite analysés par le logiciel d'interprétation biologique IPA pour identifier les fonctions biologiques qui leur sont associées. B) Conception des shARNs utilisés pour l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$ . Un shARN ciblant la région 5' spécifique à chaque classe d'isoformes a été conçu pour inhiber sélectivement l'expression des isoformes P1 ou P2 (shP1 et shP2 respectivement). Un troisième shARN ciblant une région interne commune à tous les isoformes de HNF4 $\alpha$  a été utilisé comme contrôle. C) Méthode expérimentale pour l'identification de gènes cibles directs par infection transitoire. Les cellules Caco2/15ensemencées à sous-confluence (sc) ont été infectées pendant une période de 48 heures avec les lentivirus shCtl, shP1, shP2 ou shHNF4. Après 48 heures, les virus ont été retirés par changement du milieu de culture. Les cellules ont été cultivées pour un autre 24 heures avant d'en extraire les ARNm. Au moment de l'extraction, les cellules Caco2/15 avaient atteint l'état de confluence depuis un jour permettant ainsi une expression similaire des isoformes P1 et P2 chez les cellules contrôles. D) Validation de l'inhibition spécifique des isoformes de HNF4 $\alpha$  par infection transitoire des Caco2/15. Les protéines totales de cellules infectées selon la méthode exposée en C ont été analysées par immunobuvardage pour déterminer l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$ . Les shARNs shP1 et shP2 permettent de réduire efficacement l'expression des isoformes P1 et P2 respectivement.

transitoire a été réalisée chez les Caco2/15 pour permettre d'identifier les gènes dont l'expression variera rapidement après l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$  (Figure 14C). Suite à des limitations techniques, un seul shARN n'a pu être utilisé pour inhiber l'expression de chaque classe d'isoformes (shP1 et shP2) bien que les standards actuels recommandent l'utilisation de plusieurs séquences pour les essais d'interférence à l'ARN. En effet, la courte séquence (53 nucléotides) différenciant les isoformes P2 des isoformes P1 n'a permis de générer qu'un seul shARN fonctionnel spécifique aux isoformes P2 (Figure 14B). Pour contourner cette limitation, un second shARN ciblant les deux classes d'isoformes simultanément (shHNF4) a été utilisé en parallèle pour augmenter le degré de confiance sur la nature réelle des gènes cibles identifiés à partir des shARNs shP1 et shP2.

Afin de valider l'inhibition spécifique de l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$ , les cellules Caco2/15 ont été infectées avec les différents shARNs et l'expression des isoformes évaluée 72 heures post-infection par immunobuvardage (Figure 14D). Bien que l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  est détectable chez les cellules infectées avec un shARN contrôle, l'infection avec les shP1 et shP2 engendre une diminution spécifique des isoformes P1 et P2 respectivement. Par contre, l'utilisation d'un shARN ciblant les deux classes d'isoformes P1 et P2 (shHNF4) conduit à l'inhibition presque complète des deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ . Le système d'inhibition par infection lentivirale de shARN permet donc de moduler efficacement l'expression de HNF4 $\alpha$  dans son ensemble ou encore d'isoformes spécifiques dans le contexte des cellules Caco2/15.

### ***3.1.2. Les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ régulent différents réseaux de gènes cibles***

Pour trouver de potentiels gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 ou P2 de HNF4 $\alpha$ , les transcrits des gènes affectés par l'inhibition des isoformes P1 ou P2 ont tout d'abord été mesurés. Le transcriptome des cellules Caco2/15 exprimant les shARNs shP1, shP2 ou shHNF4 a été analysé par RNA-seq et comparé à celui des cellules exprimant un shARN contrôle (shCtl) pour identifier les gènes dont l'expression est modulée. Les transcrits associés à environ 15 000 gènes ont été détectés par RNA-seq et filtrés pour conserver uniquement les gènes dont le ratio d'expression de leur transcrite a une valeur associée à un  $p \leq 0,01$ . Cette analyse révèle que 2495 gènes ont été modulés chez les cellules shP1, 3667 gènes chez les cellules shP2 et 4151 gènes chez les cellules shHNF4 (Figure 15A) (voir Annexe 2 pour le contrôle de qualité du RNA-seq et Annexe 3 pour la liste des gènes). Le nombre de lectures en RNA-seq (*reads*) correspondant aux transcrits de *HNF4A* est diminué significativement pour tous les shARNs comparativement au contrôle confirmant l'inhibition de HNF4 $\alpha$  (Figure 15B). Toutefois, l'ampleur de l'inhibition de *HNF4A* varie selon les différents shARNs. Les cellules infectées avec le shHNF4 présentent la plus forte diminution des transcrits de HNF4 $\alpha$  puisque ce shARN cible toutes les isoformes contrairement aux shP1 et shP2 qui sont spécifiques à une classe. Les cellules



**Figure 15 : Distribution des gènes modulés chez les Caco2/15 par l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$ .**

A) Distribution des gènes dont les transcrits sont modulés chez le transcriptome des cellules Caco2/15 suite à l'inhibition de HNF4 $\alpha$  ou des classes spécifiques P1 et P2. Pour chaque condition expérimentale, les gènes dont les transcrits sont modulés en RNA-seq ont été distribués en fonction de leur changement d'expression. En rose, nombre de gènes dont l'expression est augmentée; En bleu, nombre de gènes dont l'expression est diminuée. B) Expression des transcrits de HNF4 $\alpha$  mesurés chez les différentes conditions expérimentales par RNA-seq. Expression calculée par DESeq en terme du nombre de lectures normalisées (normalized raw reads).

infectées avec le shP1 ont quant à elles la plus faible diminution des transcrits de HNF4 $\alpha$  ce qui concorde avec les résultats obtenus en immunobuvardage où l'efficacité du shP1 semblait effectivement plus faible que celle des autres shARNs (Figure 14D). Cette différence dans l'efficacité des shARNs combinée au fait que les isoformes P1 et P2 n'ont pas la même force de transactivation (Maria Elena Torres-Padilla & Weiss, 2003) pourrait donc entraîner des changements d'expression différents parmi les gènes cibles communs tous isoformes confondus lors des comparaisons entre les conditions shP1 et shP2. Il est donc impossible de filtrer les gènes identifiés en RNA-seq selon le changement de leur ratio d'expression (*fold change*) sans introduire un grand nombre de faux-positifs dans l'identification de gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 ou P2 (voir annexe 4). Pour cette raison, les gènes modulés par l'inhibition de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes ont été retenus uniquement en fonction de la probabilité statistique (valeur  $p < 0,01$ ) du changement d'expression de leur transcrits.

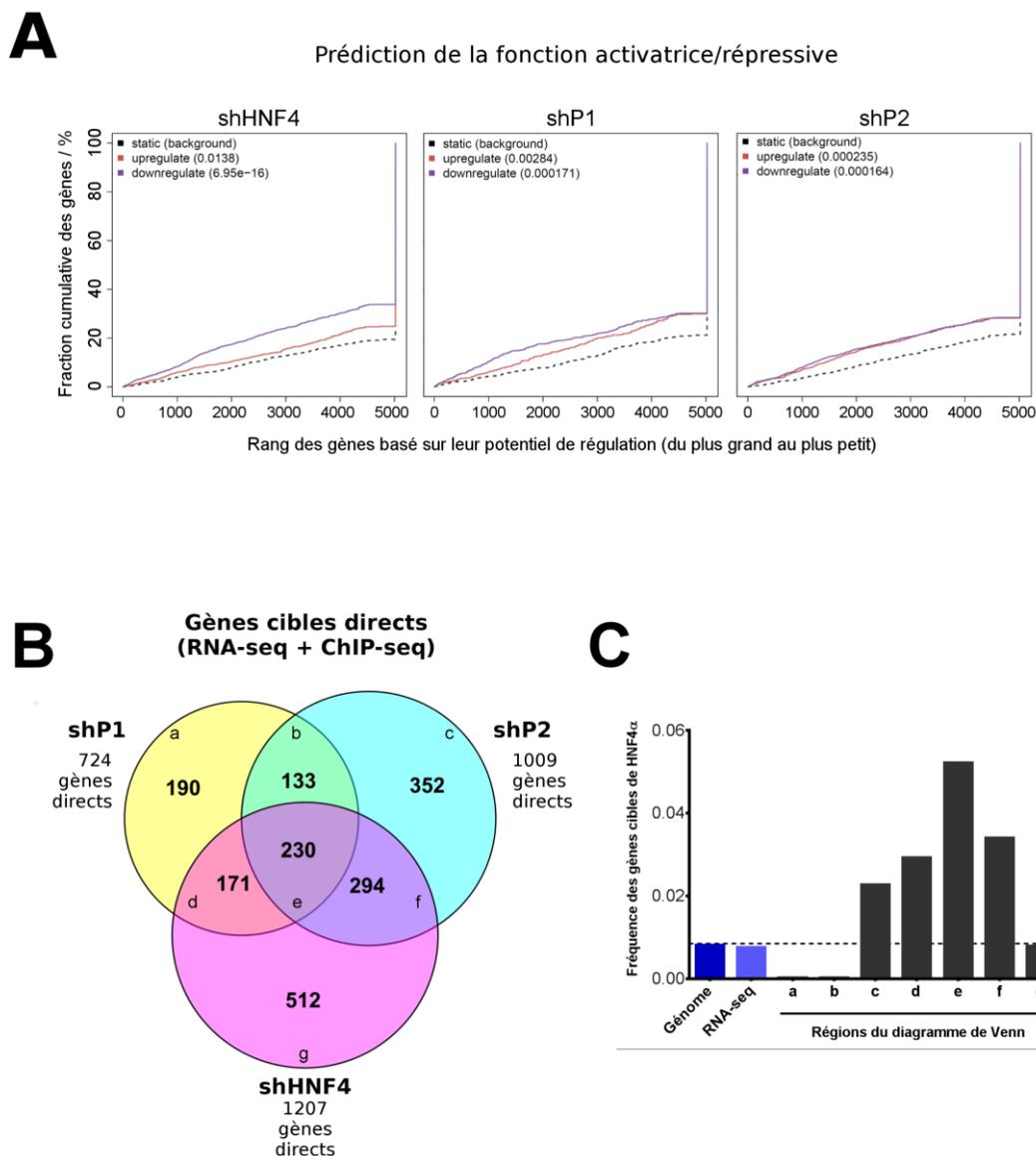
Pour identifier les gènes cibles directs des isoformes P1 et P2, nous avons corrélié la capacité de liaison de HNF4 $\alpha$  dans le promoteur des gènes identifiés pour être modulés en RNA-seq. La distribution de la liaison de HNF4 $\alpha$  sur le génome a été visualisée à partir des résultats d'une analyse ChIP-seq réalisée sur des cellules Caco2 différenciés tel que publiée par le laboratoire de Ramesh A. Shivdasani (Verzi et al., 2010). La lignée Caco2/15 est un clone dérivé de la lignée Caco2 et fut caractérisé comme ayant une plus forte expression de la sucrase-isomaltase (Beaulieu & Quaroni, 1991). Mis à part cette différence, les cellules Caco2/15 sont similaires aux cellules Caco2 ce qui permet d'appliquer les résultats de ChIP-seq à notre étude. L'intégration des données de ChIP-seq et de RNA-seq pour l'identification des gènes cibles a été réalisée par le logiciel BETA (S. Wang et al., 2013). Brièvement, ce logiciel calcule premièrement le potentiel de chaque gène individuel d'être régulé par HNF4 $\alpha$  à partir de ses sites de liaison dans le génome tel que déterminé par ChIP-seq. Ce potentiel est calculé en fonction du nombre de sites de liaison dans l'entourage du TSS de chacun des gènes et de la distance séparant ces sites du TSS. Pour valider que ces gènes sont des cibles réelles dans le contexte cellulaire, le logiciel BETA vérifie ensuite si leur expression est modulée en RNA-seq lorsque la liaison de HNF4 $\alpha$  à ces sites est compromise suite aux expériences d'inhibition par shARN. Les gènes cibles

directs sont ensuite prédits par la méthode du calcul du produit des rangs (*rank product* (Breitling, Armengaud, Amtmann, & Herzyk, 2004)) qui permet de relier le potentiel de régulation directe d'un gène (ChIP-seq) à son niveau de changement d'expression (RNA-seq). Le calcul du produit des rangs permet d'établir un indice de pertinence (*score*) décrivant la probabilité pour chaque gène candidat d'être réellement une cible directe de HNF4 $\alpha$ .

Suite à cette analyse, 724 gènes cibles directs ont été identifiés pour les isoformes P1, 1009 pour les isoformes P2 et 1207 pour l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  (voir annexe 3 pour la liste complète des gènes cibles). Pour déterminer si les isoformes P1 et P2 agissent principalement comme activateurs ou répresseurs de la transcription, une analyse incluant l'ensemble des gènes cibles identifiés pour chaque isoforme a été effectuée à l'aide du logiciel BETA. Tout d'abord, pour chaque condition expérimentale (shP1, shP2, shHNF4), les gènes cibles ont été divisés en deux groupes selon que leur expression est augmentée ou diminuée lors de l'inhibition de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes. Ensuite, le potentiel des gènes de chaque groupe à être régulé par HNF4 $\alpha$  a été calculé à partir des données du ChIP-seq pour déterminer si ce potentiel de régulation est meilleur chez les gènes dont l'expression est augmentée ou diminuée (S. Wang et al., 2013). Pour s'assurer de la valeur statistique de ces résultats, le potentiel de régulation de HNF4 $\alpha$  retrouvé chez les gènes non modulés par les shARN a été utilisé comme référence (*background*). La distribution graphique du potentiel de régulation des gènes en fonction de leur groupe d'appartenance (augmenté ou diminué) permet alors d'évaluer si HNF4 $\alpha$  et ses isoformes agissent comme activateurs ou répresseurs chez les Caco2/15 (Figure 16A). Il apparaît tout d'abord que les gènes cibles dont l'expression diminue chez les cellules shHNF4 sont ceux avec le meilleur potentiel de régulation (i.e. : enrichis en sites de liaisons pour HNF4 $\alpha$ ). Ainsi, HNF4 $\alpha$  se révèle être principalement un activateur de ses gènes cibles ce qui concorde avec son rôle d'activateur de la transcription dans les tissus (Garrison et al., 2006; Odom et al., 2004). Les isoformes P1 semblent aussi agir majoritairement comme activateurs de la transcription mais les isoformes P2 démontrent cependant un rôle autant activateur que répresseur de leurs gènes cibles (Figure 16A). Les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  effectueraient donc en partie leurs fonctions en réprimant l'expression des gènes. Cette

différence inattendue dans le rôle transcriptionnel des isoformes P2 suggère que les isoformes de HNF4 $\alpha$  pourraient ne pas agir nécessairement de façon redondante dans les cellules cancéreuses.

Pour déterminer si certains gènes cibles directs sont spécifiques aux isoformes P1 ou P2, les gènes cibles identifiés avec les différents shARN ont été distribués dans un diagramme de Venn (Figure 16B). Étonnamment, environ 70% des cibles directes identifiées sont uniquement associées à l'une ou l'autre des classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  suggérant que les isoformes P1 et P2 régulent des réseaux de gènes différents (régions a, c, d et f vs. régions b et e; figure 16B). Toutefois, plusieurs gènes cibles identifiés avec le shP1 ou shP2 ne sont pas confirmés avec le shHNF4 (régions a, b et c; Figure 16B) permettant de croire que certaines cibles identifiées résultent d'effets non-spécifiques des shARN (effet *off-target*). Pour vérifier cette hypothèse, une liste de 170 gènes cibles de HNF4 $\alpha$  déjà décrits dans la littérature a été comparée à chaque groupe de gènes du diagramme de Venn. La fréquence à laquelle ces cibles connues sont retrouvées dans chaque région du diagramme a été calculée et comparée à la fréquence théorique de retrouver ces mêmes 170 gènes cibles aléatoirement dans le génome (Figure 16C). Bien que la fréquence de ces gènes identifiés par RNA-seq soit similaire à celle retrouvée dans le génome, un enrichissement est présent dans la catégorie commune aux trois shARN (région e) ou celles des combinaisons shP1/shHNF4 (région d) et shP2/shHNF4 (région f). Cet enrichissement confirme que les gènes identifiés par plusieurs shARN ont de fortes probabilités d'être des cibles réelles de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes. À l'inverse, aucun enrichissement n'est retrouvé dans les régions des gènes identifiés par un seul shARN (régions a et g) ou communes aux shARN shP1 et shP2 qui ciblent des transcrits différents (région b). Par contre, la catégorie des gènes modulés uniquement par le shP2 (région c) fait exception à cette règle puisque la fréquence d'y retrouver des cibles connues de HNF4 $\alpha$  est similaire à celle de la catégorie shP1/shHNF4. Il demeure donc difficile de déterminer si les gènes identifiés à partir d'un seul shARN sont des cibles réelles de HNF4 $\alpha$  par un mécanisme de régulation particulier ou simplement des cibles non-spécifiques. Toutefois, afin d'éviter d'inclure un biais avec de potentiels gènes cibles non-spécifiques, seuls les gènes cibles identifiés à partir des combinaisons de shARN ont été considérés pour les



**Figure 16 : Les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  régulent différents réseaux de gènes chez les Caco2/15.**

L'identification des gènes cibles directs aux isoformes P1 et P2 à partir des cellules Caco2/15 shP1, shP2 et shHNF4 a été réalisée en intégrant le potentiel de régulation des gènes par HNF4 $\alpha$  obtenu en CHIP-seq avec la modulation du transcriptome en RNA-seq. A) Prédiction de la fonction activatrice ou répressive des isoformes de HNF4 $\alpha$  par le logiciel BETA. Les gènes cibles directs identifiés par les différents shARN ont été séparés en trois groupes selon leur patron d'expression (augmenté, diminué ou inchangé). Leurs gènes ont été ensuite classés en fonction de leur potentiel à être directement régulé par HNF4 $\alpha$  selon les données de CHIP-seq. Une distribution cumulative des gènes de ces groupes en fonction de leur potentiel de

régulation est ensuite générée (gènes augmentés = courbe rouge, gènes diminués = courbe bleu) et comparée au groupe inchangé (courbe en tirets noirs) pour déterminer s'il y a une différence significative selon un test de Kolmogorov-Smirnov. Les gènes dont l'expression est inhibée par le shHNF4 tendent à être également ceux avec les plus hauts potentiels de régulation, suggérant que HNF4 $\alpha$  est globalement un activateur de la transcription. Un résultat similaire mais moins prononcé se retrouve également pour les isoformes P1 analysées à partir des gènes modulés avec le shP1. Les isoformes P2 toutefois semblent être autant activateurs que répresseurs de leurs gènes cibles. B) Diagramme de Venn des gènes cibles identifiés par le logiciel BETA chez les cellules Caco2/15 shP1, shP2 et shHNF4. Un grand nombre de gènes cibles semblent spécifiques aux isoformes P1 (régions a et d) ou aux isoformes P2 (régions c et f). C) Fréquence des gènes cibles connus de HNF4 $\alpha$  et retrouvés dans les différentes régions du diagramme de Venn. Les gènes connus dans la littérature pour être des cibles directs de HNF4 $\alpha$  ont été dénombrés dans chaque catégorie du diagramme de Venn et leur fréquence déterminée en divisant ce nombre par la quantité totale de gènes dans cette catégorie.

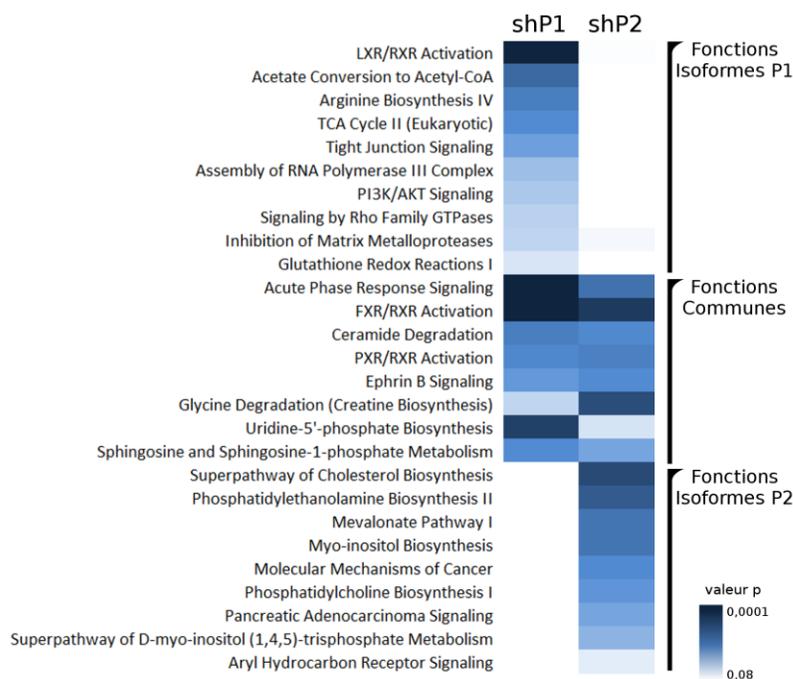
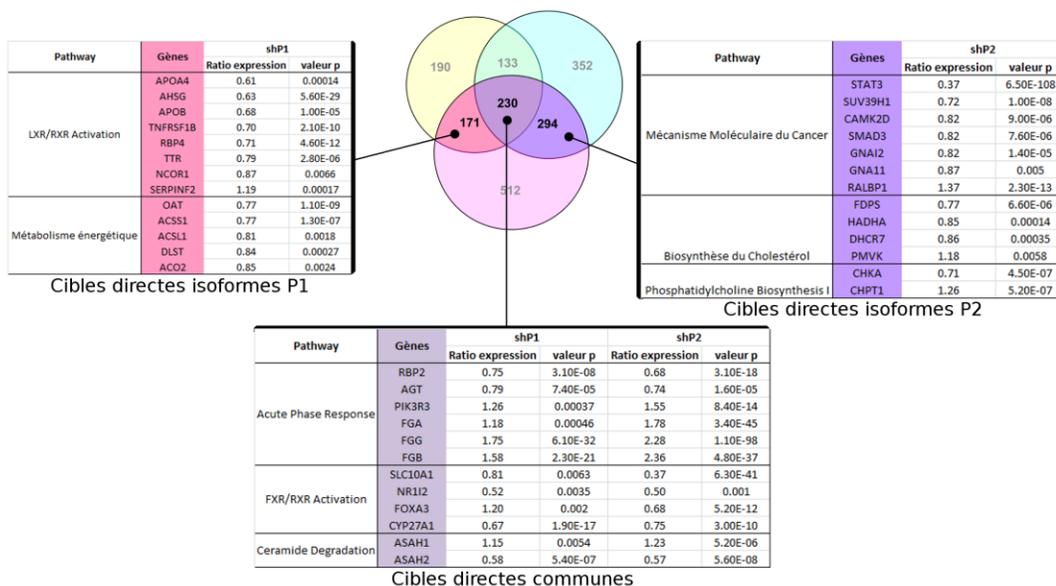
analyses subséquentes visant à identifier les rôles spécifiques des isoformes de HNF4 $\alpha$  (régions d, e et f; Figure 16B).

En considérant donc uniquement les gènes cibles validés par deux différents shARN, il demeure que seulement 30% des gènes cibles directs sont communs entre les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ . Ainsi, les isoformes P1 et P2 régulent principalement des réseaux de gènes différents chez la lignée Caco2/15. De façon intéressante, certains gènes cibles connus de HNF4 $\alpha$  au foie (*AFP*, *TTR*, *APOA4* et *APOB*) figurent parmi les gènes cibles spécifiques aux isoformes P1. À l'inverse, le gène cible *ST5* régulé par HNF4 $\alpha$  lors de la division des cellules  $\beta$  du pancréas (Gupta et al., 2007) figure comme un gène cible spécifique des isoformes P2 dans les cellules Caco2/15. Étant donné que le foie exprime principalement les isoformes P1 et le pancréas les isoformes P2, ces résultats supportent que le modèle d'étude utilisé puisse permettre l'identification de véritables gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 ou P2 de HNF4 $\alpha$ .

### ***3.1.3. Les isoformes P1 régulent le métabolisme des cellules cancéreuses alors que les isoformes P2 régulent des mécanismes associés à la carcinogénèse***

Dans le but d'élucider les rôles des isoformes de HNF4 $\alpha$  chez les cellules Caco2/15, les gènes cibles identifiés pour les isoformes P1 et P2 ont été analysés à l'aide du logiciel d'interprétation de données biologiques Ingenuity Pathway Analysis (IPA). Ce logiciel classe les gènes cibles en fonction des voies de signalisation ou fonctions biologiques qui leur sont associées. Ensuite, la probabilité que chacune de ces voies ou fonctions biologiques soit influencées par les isoformes P1 ou P2 est calculée afin d'identifier leurs fonctions. Suite à cette analyse, de nombreuses fonctions communes ont été identifiées pour les isoformes P1 et P2 mais également plusieurs fonctions spécifiques (Figure 17A). Entre autre, la réponse de phase aiguë (*Acute Phase Response*) ainsi que les voies FXR et PXR figurent parmi les fonctions communes les plus probables d'être influencées par les isoformes P1 ou P2. Ces fonctions correspondent bien aux rôles connus de HNF4 $\alpha$  dans l'expression des gènes associés à la réponse de phase aiguë, le métabolisme des lipides et le métabolisme des xénobiotiques. Toutefois, bien que ces fonctions soient associées aux deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ , plusieurs gènes de ces voies sont des cibles spécifiques des isoformes P1 ou P2 (résultats non montrés). Donc, bien que les isoformes P1 et P2 sont impliquées dans les mêmes voies de signalisation, il demeure qu'elles pourraient avoir néanmoins des rôles complémentaires en activant différents gènes parmi ces voies.

Les résultats obtenus par l'analyse IPA révèlent également des rôles spécifiques pour les isoformes P1 et P2 chez les Caco2/15. Entre autres, la réduction d'expression des isoformes P1 influencent spécifiquement la voie de LXR/RXR qui est fréquemment inactivée dans les cancers pour favoriser la prolifération cellulaire (Figure 17A). De plus, plusieurs voies métaboliques et énergétiques sont spécifiquement influencées par la réduction d'expression des isoformes P1 incluant le cycle de Krebs, la conversion de l'acétate en acétyl-CoA et la biosynthèse de l'arginine. Des gènes clés de ces voies sont des cibles directes des isoformes P1 dont *OAT*, *ACSS1* et *ACSL1*. La réduction de l'expression des isoformes P1 chez les cellules Caco2/15 influence donc plusieurs voies métaboliques

**A****B**

**Figure 17: Les isoformes P1 sont associées à la régulation du métabolisme énergétique et les isoformes P2 aux mécanismes associés au cancer.**

A) Heatmap des fonctions associées aux gènes cibles prédits pour les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ . Les gènes cibles directs identifiés pour les isoformes P1 et P2 ont été analysés par IPA

pour déterminer les fonctions associées à chaque classe d'isoformes. Les fonctions ont été triées selon leur probabilité d'être influencées par les isoformes P1 ou P2. B) Listes des gènes cibles directs associés aux fonctions biologiques identifiées pour les isoformes P1 et P2 par IPA. Le ratio d'expression correspond à celui déterminé en RNA-seq chez les cellules Caco2/15 shP1 et shP2.

cruciales aux cellules cancéreuses. Les isoformes P2 quant à elles sont prédites pour jouer un rôle important dans le processus de la carcinogénèse. L'analyse IPA associe le réseau de gènes cibles contrôlé par les isoformes P2 aux mécanismes moléculaires du cancer ainsi qu'à la signalisation des adénocarcinomes pancréatiques (Figure 17A). Certains des gènes cibles spécifiques aux isoformes P2 tels que *SMAD3*, *STAT3* et *RALBP1* sont des facteurs impliqués dans le processus de la carcinogénèse. De plus, plusieurs voies métaboliques influencées spécifiquement par les isoformes P2 sont associées au cancer telles que la biosynthèse du cholestérol et la biosynthèse de la phosphatidylcholine. La régulation spécifique de la choline kinase A (*CHKA*) et de la farnésyl phosphate synthase (*FDPS*) par les isoformes P2 pourrait leur permettre de contrôler l'activité de ces voies chez les cellules cancéreuses.

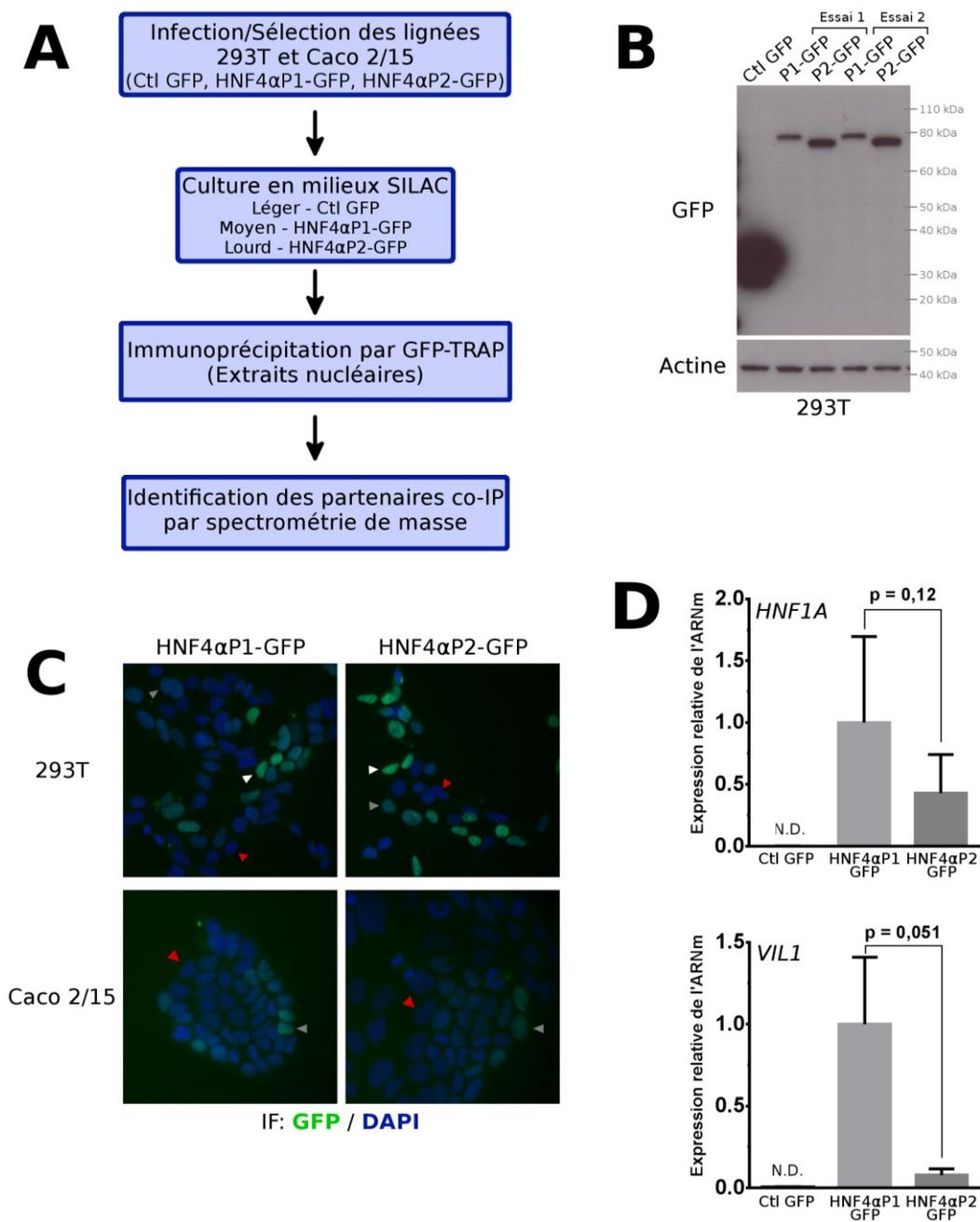
En somme, l'analyse des gènes cibles directs des isoformes de HNF4 $\alpha$  confirme les rôles préalablement identifiés pour celui-ci dans la réponse de phase aiguë et le métabolisme des lipides et des xénobiotiques. Toutefois, cette analyse révèle une différence importante dans les fonctions des isoformes P1 et P2 chez les cellules cancéreuses Caco2/15. Alors que les isoformes P1 pourraient contrôler spécifiquement le métabolisme énergétique et l'activation de la voie LXR, les isoformes P2 réguleraient des gènes clés dans la signalisation du cancer et dans des voies métaboliques contribuant à la carcinogénèse.

### ***3.2. Identifications des partenaires protéiques spécifiques aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$***

Le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  régule l'expression de ses gènes cibles en interagissant avec différents cofacteurs qui lui permet de recruter la PolII ou de modifier la structure de la chromatine (Figure 3). Ces cofacteurs interagissent avec HNF4 $\alpha$  via ses régions AF-1 et AF-2 situées respectivement en N- et C-terminal de la protéine (Figure 3). Or, en plus d'être dépourvu de la région d'interaction AF-1, le domaine N-terminal des isoformes P2 diffère complètement de celui des isoformes P1. Cette variation suggère que les isoformes P1 et P2 pourraient interagir différemment avec les cofacteurs de HNF4 $\alpha$ . Puisque les fonctions de HNF4 $\alpha$  dépendent de ses interactions avec les cofacteurs, les isoformes P1 et P2 pourraient lier différents partenaires protéiques et exercer ainsi des rôles distincts dans les cellules. Pour élucider des rôles distincts pour les isoformes P1 et P2, leurs partenaires d'interaction ont été identifiés par spectrométrie de masse quantitative.

#### ***3.2.1. Identification de partenaires protéiques pour les isoformes de HNF4 $\alpha$ par immunoprécipitation GFP-TRAP***

Pour déterminer les partenaires protéiques interagissant avec les isoformes de HNF4 $\alpha$ , ceux-ci ont été co-immunoprécipités (Co-IP) avec les isoformes P1 et P2 et ensuite identifiés par spectrométrie de masse quantitative (Figure 18A). Brièvement, des vecteurs lentiviraux contenant la séquence codante de HNF4 $\alpha$ 2 (classe P1) ou HNF4 $\alpha$ 7 (classe P2) fusionnée en C-terminal à une étiquette GFP ont été générés et surexprimés dans les lignées 293T et Caco2/15. La lignée rénale embryonnaire humaine 293T a été choisie comme modèle étant donné sa facilité à être infectée et à exprimer de hauts niveaux de protéines recombinantes. Bien qu'elle n'exprime pas HNF4 $\alpha$ , son origine épithéliale rénale offre néanmoins un contexte pertinent à sa fonction. La lignée Caco2/15 quant à elle exprime les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  offrant un contexte favorable à l'identification de cofacteurs spécifiques aux isoformes P1 et P2 dans le cancer colorectal. Après génération de lignées stables, les cellules ont été cultivées dans des milieux de culture permettant le marquage de leur protéome avec des arginines et lysines de différents poids moléculaires



**Figure 18 : Validation des modèles d'expressions HNF4αP1-GFP et HNF4αP2-GFP pour l'identification de partenaires protéiques par immunoprécipitation.**

A) Organigramme de la stratégie expérimentale utilisée pour l'identification des partenaires protéiques aux isoformes P1 et P2 de HNF4α. Des cellules 293T et Caco2/15 infectées pour exprimer les constructions HNF4αP1-GFP, HNF4αP2-GFP ou l'étiquette GFP ont été sélectionnées afin d'obtenir des lignées stables. Les lignées ont été ensuite cultivées dans du milieu contenant les isotopes SILAC en fonction de leur condition expérimentale (GFP seul =

milieu isotopes légers, HNF4 $\alpha$ P1-GFP = milieu isotopes moyens, HNF4 $\alpha$ P2-GFP = milieu isotopes lourds). Après le marquage complet des protéines cellulaires avec les isotopes, les protéines nucléaires ont été extraites et les constructions HNF4-GFP immunoprécipitées avec des billes GFP-TRAP. Les protéines co-immunoprécipitées dans les différentes conditions ont été ensuite éluées, combinées et analysées simultanément par spectrométrie de masse en tandem. B) Analyse de l'expression des protéines HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez la lignée 293T par immunobuvardage. Des extraits de protéines totales provenant de deux infections différentes avec les constructions HNF4 $\alpha$ -GFP (P1-GFP ou P2-GFP) ou avec le vecteur contrôle GFP (Ctl GFP) ont été analysés par immunobuvardage à l'aide d'un anticorps anti-GFP. Les protéines de fusion HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP sont visibles à 80 kDa et 76 kDa respectivement. Chez les cellules contrôles une bande à la hauteur du poids moléculaire de l'étiquette GFP seule (27 kDa) est visible. C) Analyse de l'expression des protéines HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les lignées 293T et Caco2/15 par immunofluorescence. L'expression des constructions HNF4 $\alpha$ -GFP a été visualisée à l'aide d'un anticorps dirigé contre l'étiquette GFP (en vert) et les noyaux ont été colorés au DAPI (en bleu). Flèche blanche, forte expression; flèche grise, expression faible; flèche rouge, absence d'expression. D) Expression relative des gènes cibles *HNF1A* et *VIL1* par qPCR chez les cellules 293T exprimant les constructions HNF4 $\alpha$ -GFP ou un vecteur contrôle GFP. Expression relative au gène de référence MRPL19. N.D, expression non-détectée; n = 3 pour HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP, n= 2 pour Ctl GFP.

selon la méthode SILAC (*Stable Isotope Labelling with Amino Acid in Culture*). Chaque condition expérimentale a été marquée avec des acides aminés de différents poids moléculaires de façon à pouvoir les distinguer par spectrométrie de masse. Les protéines nucléaires ont été ensuite extraites et HNF4 $\alpha$  immunoprécipité par l'étiquette GFP à l'aide d'un fragment d'anticorps de lama immobilisés sur des billes de sepharose. Cette approche, désignée GFP-TRAP, offre deux avantages pour l'identification des partenaires spécifiques aux isoformes de HNF4 $\alpha$ . Premièrement, elle permet d'immunoprécipiter avec une affinité similaire les constructions P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ , ce qui est nécessaire afin de comparer les résultats entre eux. Deuxièmement, l'utilisation d'un fragment d'anticorps de lama permet de réduire considérablement les interactions non-spécifiques détectées en spectrométrie de masse puisque celui-ci est dépourvu des chaînes lourdes et légères communes aux immunoglobulines (Rothbauer et al., 2008). Les protéines qui ont été ainsi co-immunoprécipitées avec les isoformes de HNF4 $\alpha$  ont ensuite été identifiées par

spectrométrie de masse et leur enrichissement comparé de façon quantitative grâce au marquage SILAC.

### ***3.2.1.1. Caractérisation des modèles d'expression HNF4 $\alpha$ -GFP***

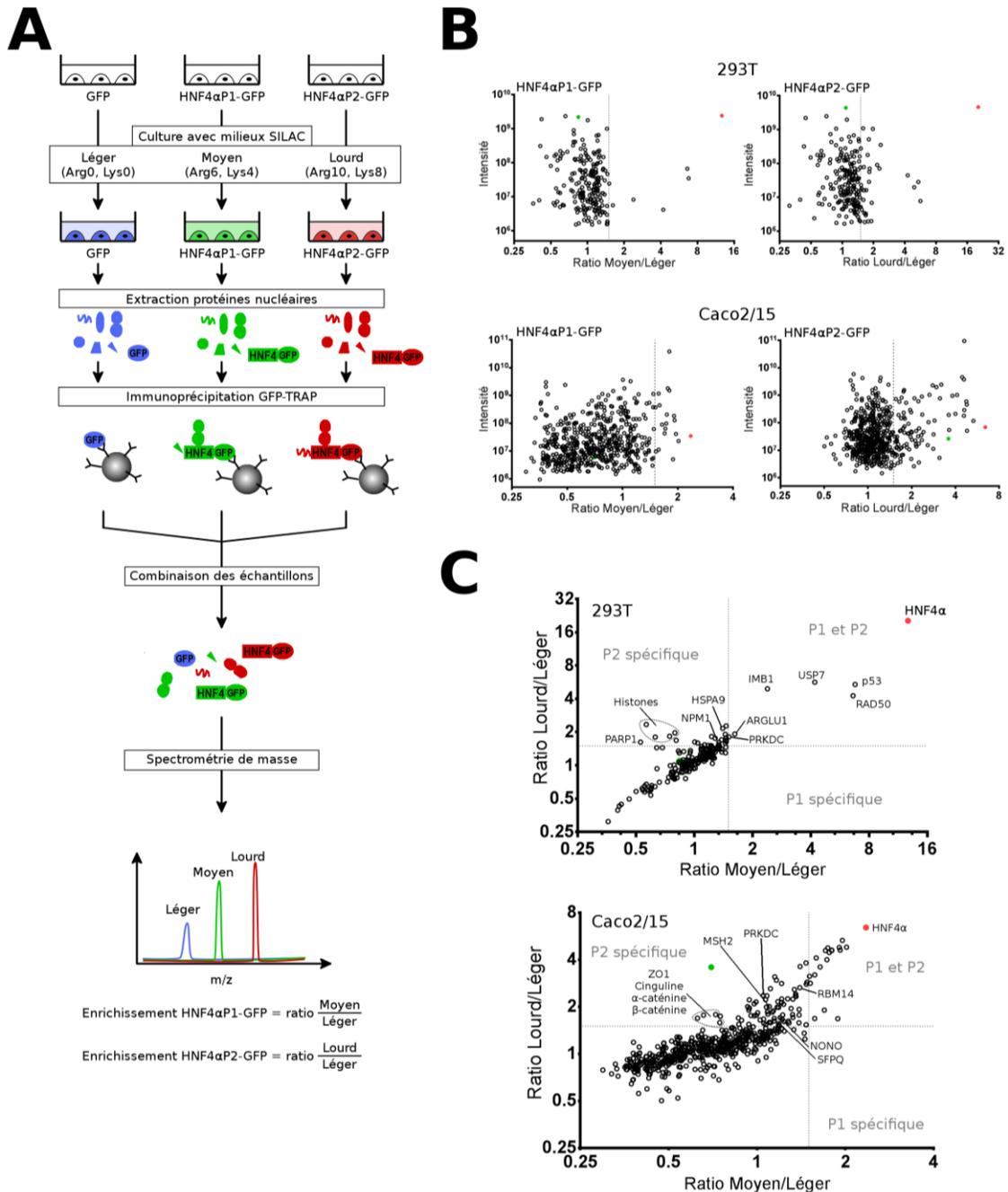
Pour valider les modèles d'études, les protéines totales des lignées 293T et Caco2/15 exprimant les constructions HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP ont été extraites et analysées par immunobuvardage à l'aide d'un anticorps anti-GFP. Chez la lignée 293T, les deux constructions ont été détectées par immunobuvardage bien que l'expression de HNF4 $\alpha$ P2-GFP est deux fois plus forte que celle de HNF4 $\alpha$ P1-GFP selon la densitométrie (Figure 18B; ratio densitométrie =  $2,2 \pm 0,1$  (non montré), n=3). Toutefois, l'expression globale des constructions HNF4 $\alpha$ -GFP est relativement faible chez les 293T lorsqu'elle est comparée à celle du vecteur contrôle GFP. Au niveau de la lignée Caco2/15, l'expression des protéines de fusion est encore plus faible que chez les cellules 293T prévenant la détection d'expression par immunobuvardage (résultats non-montrés). Ainsi, pour valider l'expression des protéines de fusion et déterminer leur localisation nucléaire, une immunofluorescence dirigée contre l'étiquette GFP a été réalisée (Figure 18C). Les résultats montrent une expression hétérogène des constructions HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les deux lignées cellulaires. Bien que certaines cellules montrent un signal relativement fort en immunofluorescence, d'autres sont associées à un marquage faible ou encore nul. Cependant, les deux constructions sont détectées par immunofluorescence chez la lignée Caco2/15. L'intensité plus faible du signal chez les Caco2/15 confirme que l'expression des constructions dans cette lignée est moins élevée que chez les 293T et donc possiblement difficile à détecter par immunobuvardage. De plus, l'intensité globale de l'immunofluorescence de HNF4 $\alpha$ P1-GFP est plus faible que celle de HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les deux lignées cellulaires confirmant la différence d'expression observée en immunobuvardage. Dans tous les cas, l'expression des protéines HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP est majoritairement nucléaire ce qui correspond à la localisation normale de HNF4 $\alpha$  chez les cellules. En somme, bien que faible, l'expression des constructions HNF4 $\alpha$ -GFP semble suffisante pour permettre la détection d'interactions en spectrométrie de masse tout en limitant les interactions qui pourraient être jugées non-

spécifiques suite à une surexpression atteignant des niveaux bien au delà de ceux normalement retrouvées dans une situation biologique.

Pour vérifier que les protéines de fusion soient toujours aptes à transactiver les gènes, l'expression endogène de gènes connus pour être des cibles directes de HNF4 $\alpha$  a été mesurée par qPCR chez les cellules 293T. L'infection par HNF4 $\alpha$ P1-GFP ou HNF4 $\alpha$ P2-GFP engendre une induction des transcrits des gènes *HNF1A* et *VIL1* qui sont normalement non-exprimés chez les cellules 293T (Figure 18D). De plus, l'induction des gènes *HNF1A* et *VIL1* semble plus élevée chez les cellules exprimant HNF4 $\alpha$ P1-GFP que chez celles exprimant HNF4 $\alpha$ P2-GFP. Bien que cette différence ne soit pas significative, elle concorde toutefois avec l'activité transcriptionnelle plus élevée reconnue aux isoformes P1 dans la littérature et ce, même si la construction HNF4 $\alpha$ P1-GFP est moins exprimée que HNF4 $\alpha$ P2-GFP dans les 293T. L'ensemble de ces résultats supporte donc que les protéines de fusion HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP reproduisent la fonction de la protéine HNF4 $\alpha$  endogène et constitue un système valide pour l'identification de partenaires protéiques par immunoprécipitation.

### ***3.2.1.2. HNF4 $\alpha$ interagit avec le suppresseur de tumeur p53 et est associé aux mécanismes de réponse aux dommages à l'ADN***

Pour identifier les partenaires protéiques spécifiques aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ , les lignées 293T et Caco2/15 ont été infectées avec des lentivirus permettant l'expression des constructions HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP en comparaison avec un vecteur contrôle menant à l'expression de la GFP seule. Après sélection, les cellules ont été cultivées avec du milieu SILAC afin de marquer le protéome de chaque condition expérimentale avec des acides aminés de différents poids moléculaires (isotopes) pouvant ainsi être différenciés en spectrométrie de masse (Figure 19A). Les protéines nucléaires ont été extraites par une lyse douce pour favoriser le maintien des interactions protéiques et les constructions HNF4 $\alpha$ -GFP ont été immunoprécipitées par GFP-TRAP. Les protéines co-immunoprécipitées dans chaque condition expérimentale ont ensuite été regroupées en un



**Figure 19 : L'immunoprécipitation des partenaires de HNF4α par GFP-TRAP révèle un grand nombre de protéines impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN.**

A) Schéma expérimental de l'immunoprécipitation des constructions HNF4α-GFP par GFP-TRAP. Des lignées cellulaires exprimant les constructions HNF4αP1-GFP, HNF4αP2-GFP ou GFP seul ont été cultivées dans du milieu de culture contenant des lysines et arginines marquées avec des isotopes de poids moléculaires différents. Les protéines nucléaires ont été

extraites et utilisées pour immunoprécipiter les constructions par l'étiquette GFP à l'aide de billes de sépharose couplées à des fragments d'anticorps de lama. Les protéines co-immunoprécipitées dans chaque condition ont été ensuite mélangées ensemble et analysées simultanément par spectrométrie de masse pour pouvoir comparer l'enrichissement entre les conditions (spectrométrie quantitative). B) Protéines immunoprécipitées avec HNF4 $\alpha$ P1-GFP ou HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les cellules 293T et Caco2/15. Graphiques représentant le ratio d'enrichissement chez les constructions HNF4 $\alpha$ -GFP par rapport au GFP seul. L'intensité en abscisse représente la quantité de protéines enrichies dans l'échantillon. En rouge, HNF4 $\alpha$ ; En vert, GFP. C) Comparaison des protéines enrichies par HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les cellules 293T et Caco2/15. Ratio Lourd/Léger = HNF4 $\alpha$ P2-GFP; Ratio Moyen/Léger = HNF4 $\alpha$ P1-GFP. En rouge = HNF4 $\alpha$ ; En vert = GFP.

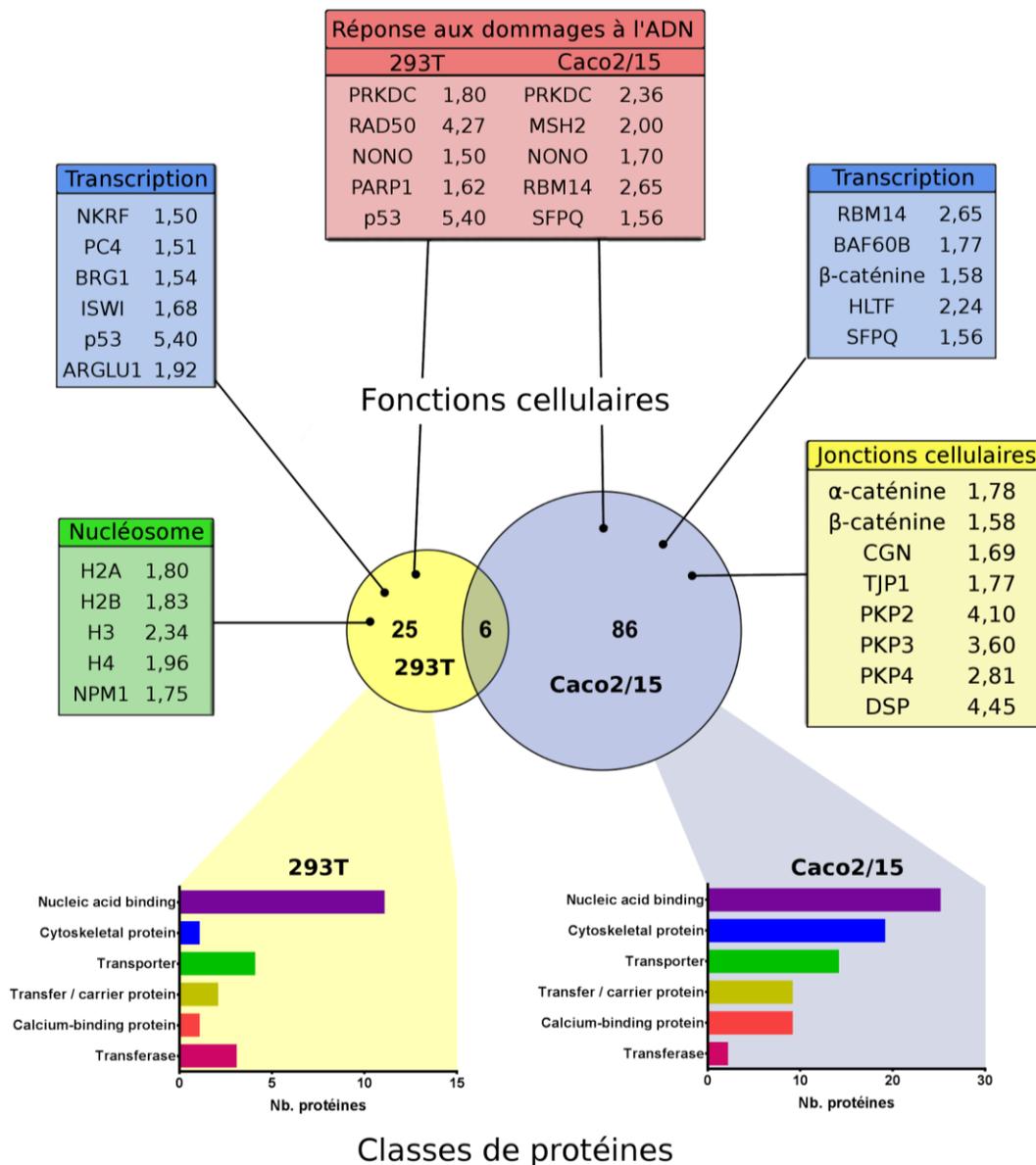
seul échantillon pour être analysées simultanément par spectrométrie de masse. Les peptides détectés ont alors été comptabilisés en fonction de leur provenance (Ctl GFP, HNF4 $\alpha$ P1-GFP, HNF4 $\alpha$ P2-GFP) grâce au marquage des acides aminés pour permettre ensuite la comparaison des protéines enrichies dans les immunoprécipitations de façon quantitative.

L'analyse en spectrométrie de masse a détecté 219 protéines dans les échantillons immunoprécipités à partir des cellules 293T et 590 protéines dans ceux immunoprécipités à partir des cellules Caco2/15. Pour distinguer parmi ces protéines celles qui ont été immunoprécipitées spécifiquement par les constructions HNF4 $\alpha$ -GFP, leur ratio d'enrichissement a été calculé pour chaque immunoprécipitation par rapport au contrôle GFP. En considérant uniquement les protéines enrichies de 1,5 fois et plus, 7 protéines ont été identifiées par Co-IP avec HNF4 $\alpha$ P1-GFP chez la lignée 293T et 19 protéines chez la lignée Caco2/15. Pour les protéines co-immunoprécipitées avec HNF4 $\alpha$ P2-GFP, 32 ont été identifiées chez la lignée 293T et 95 chez la lignée Caco2/15 (Figure 19B). HNF4 $\alpha$  a été identifié comme la protéine la plus enrichie dans tous les cas confirmant que les immunoprécipitations ont bien fonctionné.

Pour identifier parmi ces protéines de potentiels partenaires d'interactions spécifiques aux isoformes P1 ou P2, l'enrichissement des protéines co-immunoprécipitées avec HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP a été comparé (Figure 19C). De façon inattendue, aucun

partenaire spécifique n'a été identifié pour HNF4 $\alpha$ P1-GFP quoique plusieurs partenaires communs ou spécifiques à HNF4 $\alpha$ P2-GFP furent identifiés dans les deux lignées. Cette observation combinée au fait que davantage de partenaires ont été co-immunoprécipités avec HNF4 $\alpha$ P2-GFP qu'avec HNF4 $\alpha$ P1-GFP suggère un biais expérimental. D'ailleurs, l'enrichissement de HNF4 $\alpha$  est supérieur chez les immunoprécipitations de HNF4 $\alpha$ P2-GFP comparativement à celles de HNF4 $\alpha$ P1-GFP (1,7 fois plus chez les 293T et 2,9 fois plus chez les Caco2/15). Ainsi, l'expression plus faible de la construction HNF4 $\alpha$ P1-GFP dans les lignées cellulaires (voir figure 18B et C) semble avoir défavorisé l'immunoprécipitation de ses partenaires. Ce biais technique permet difficilement d'utiliser les résultats obtenus avec cette construction et rends impossible l'identification de partenaires spécifiques tel que prévu initialement. Toutefois, puisque les isoformes P2 sont celles majoritairement exprimées dans le cancer colorectal et que l'immunoprécipitation de la construction HNF4 $\alpha$ P2-GFP semble avoir bien fonctionnée, nous avons poursuivi notre étude dans le but d'identifier leurs partenaires d'interactions.

Afin d'identifier les rôles potentiels des isoformes P2, l'ensemble des protéines co-immunoprécipitées par la construction HNF4 $\alpha$ P2-GFP a été analysé avec les logiciels PANTHER (Mi, Muruganujan, & Thomas, 2013) et DAVID (Huang, Sherman, & Lempicki, 2009) pour déterminer leurs fonctions biologiques (Figure 20). Chez les deux lignées cellulaires, le tiers des partenaires identifiés sont des protéines liant les acides nucléiques. Parmi ceux-ci, plusieurs facteurs de transcription ou cofacteurs ont été identifiés dont p53,  $\beta$ -caténine, NKRF, RBM14, PC4, HLTF, BRG1, ISWI et ARGLU1. À ce titre, le facteur de transcription p53 et le cofacteur PC4 sont des protéines connues pour interagir avec HNF4 $\alpha$  (Green et al., 1998; Maeda et al., 2002). De plus, les protéines nucléophosmine (NPM1) et HSPA9 qui ont été co-immunoprécipitées avec HNF4 $\alpha$  sont des partenaires connus de p53 pouvant moduler son activité. Les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  semblent donc associées à la régulation de p53 par interaction directe ou indirecte via la nucléophosmine ou HSPA9. Chez la lignée 293T, les isoformes P2 interagissent également avec un groupe de protéines histones enrichies de façon similaire (Figure 19C et Figure 20). Cet enrichissement d'histones, incluant H2A, H2B, H3 et H4, suggère que les isoformes P2



**Figure 20 : Fonctions cellulaires associées aux partenaires protéiques des isoformes P2 de HNF4α chez les 293T et Caco2/15.**

Les protéines co-immunoprécipitées avec la construction HNF4αP2-GFP ont été analysées par les logiciels PANTHER et DAVID pour identifier respectivement leurs classes et leurs fonctions. Les partenaires protéiques des isoformes P2 sont associés à la réponse aux dommages à l'ADN et à la transcription chez les deux lignées cellulaires. Chez les 293T, les isoformes P2 interagissent avec les nucléosomes alors qu'une interaction avec de nombreuses molécules de jonctions a été identifiée chez les Caco2/15. Les encadrés correspondent aux protéines identifiées dans chaque catégorie avec leur ratio d'enrichissement.

pourraient interagir avec les nucléosomes. Au niveau de la lignée Caco2/15, un grand nombre de molécules de jonctions ont été co-immunoprécipitées dont l' $\alpha$ -caténine, la  $\beta$ -caténine, la cinguline et ZO-1 (Figure 19C et 20). La présence de ces protéines, ainsi que de plusieurs plakophilines, est surprenante étant donné que HNF4 $\alpha$  est normalement localisé au noyau et que les immunoprécipitations ont été effectuées sur des extraits nucléaires. Ces interactions pourraient néanmoins révéler un nouveau mode de régulation pour les isoformes P2 puisque l' $\alpha$ -caténine, ZO-1 et les plakophilines ont tous été rapportés pour pouvoir influencer l'activité de divers facteurs de transcription par des interactions directes (Balda & Matter, 2000; McCrea & Gottardi, 2016; Munoz et al., 2014; Remue et al., 2010).

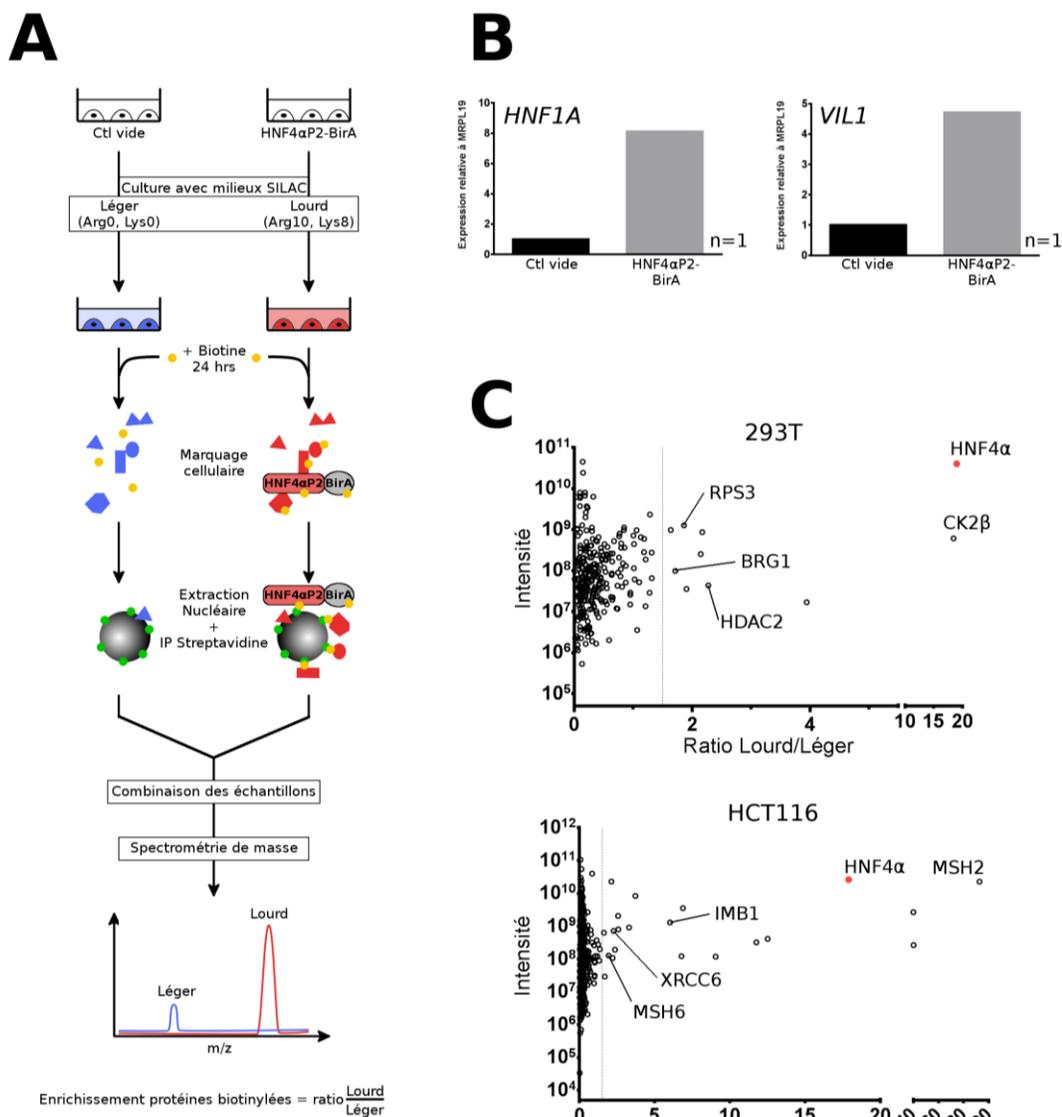
En plus de ces interactions, un grand nombre de protéines associées aux dommages à l'ADN ont été co-immunoprécipitées avec les isoformes P2 chez les deux lignées cellulaires. En effet, PARP1, RAD50 et USP7 ont été identifiés chez les cellules 293T ainsi que MSH2, SFPQ et RBM14 chez les cellules Caco2/15. De plus, chez les deux lignées cellulaires la protéine PRKDC, considérée comme un détecteur moléculaire des dommages à l'ADN, et la protéine NONO, impliquée dans la réparation des dommages double brin de l'ADN, ont été co-immunoprécipitées avec HNF4 $\alpha$ P2-GFP. Ces interactions retrouvées chez les deux lignées cellulaires suggèrent un rôle inattendu des isoformes P2 dans les mécanismes de réponse aux dommages à l'ADN.

En somme, bien que des limitations techniques ont empêché de comparer les partenaires spécifiques des classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ , de nouveaux partenaires ont toutefois été identifiées pour les isoformes P2. Ces découvertes suggèrent que le changement d'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal pourrait influencer la fonction du suppresseur de tumeur p53 ainsi que les mécanismes de réponse aux dommages à l'ADN nécessaires à la survie des cellules cancéreuses.

### **3.2.2. Identification par BioID des protéines pouvant interagir avec les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ *in vivo* chez les cellules 293T et HCT116**

Les résultats précédents ont identifié de nouveaux rôles potentiels pour les isoformes P2 dans la réponse aux dommages à l'ADN et dans l'activité de p53; deux processus jouant des rôles majeurs dans la carcinogénèse colorectale. Cependant, aucun des principaux cofacteurs de HNF4 $\alpha$  n'a été identifié avec la méthode GFP-TRAP. Cela suggère que les conditions d'extraction pour l'immunoprécipitation n'ont pas permis de conserver les interactions plus faibles des isoformes P2 avec certains de leurs partenaires. Pour contourner cette limitation expérimentale, les partenaires interagissant avec les isoformes P2 ont été analysés avec la méthode de marquage *in vivo* BioID où les interactions protéiques ne dépendent pas des conditions d'extraction.

Cette méthode permet d'identifier les protéines interagissant ou situées à proximité des isoformes P2 dans les cellules contrairement aux immunoprécipitations classiques qui doivent obligatoirement maintenir le plus fidèlement possible les interactions naturelles lors des premières étapes de préparation des extraits protéiques. Cette méthode repose sur le marquage *in vivo* à la biotine des protéines venant en contact à un moment ou à un autre avec les isoformes P2 pour être ensuite isolées et identifiées par spectrométrie de masse (Figure 21A). Brièvement, un vecteur lentiviral contenant la séquence codante de HNF4 $\alpha$ 7 (classe P2) fusionnée en C-terminal avec la biotine ligase BirA de *E. coli* a été généré (HNF4 $\alpha$ P2-BirA). Des cellules infectées par HNF4 $\alpha$ P2-BirA ou un vecteur vide ont été ensuite cultivées en milieu SILAC. Après sélection, les cellules ont été incubées 24 heures en présence de biotine pour permettre à l'enzyme BirA de marquer les protéines situées à proximité de HNF4 $\alpha$ P2-BirA *in vivo*. Cette enzyme convertit la biotine en biotinoyl-5'-AMP réactive qui peut interagir alors avec les lysines des protéines avoisinantes. Puisque la molécule biotinoyl-5'-AMP est instable, la biotinylation a lieu principalement sur les protéines situées à proximité de l'enzyme; c'est-à-dire les protéines interagissant directement ou indirectement avec HNF4 $\alpha$ P2-BirA. Les protéines marquées sont ensuite immunoprécipitées à partir d'extraits nucléaires par des billes couplées à la streptavidine et finalement identifiées par spectrométrie de masse. Les partenaires *in vivo* des isoformes P2



**Figure 21 : Identification *in vivo* des protéines à proximité des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  par BioID.**

A) Schéma expérimental de la méthode BioID pour l'identification des protéines voisines aux isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  *in vivo*. Les lignées 293T ou HCT116 ont été infectées pour exprimer une construction de HNF4 $\alpha$ P2 fusionnée en C-terminal à l'enzyme biotine ligase BirA (HNF4 $\alpha$ P2-BirA) ou un vecteur vide contrôlé. Pour différencier en spectrométrie de masse les protéines provenant des différentes conditions, les cellules ont été cultivées dans du milieu de culture contenant des lysines et arginines de poids moléculaires différents (SILAC). Les cellules ont été alors incubées 24 heures en présence de biotine pour permettre la biotinylation des protéines par l'enzyme BirA. Les protéines nucléaires ont été ensuite extraites et incubées avec des billes couplées à la streptavidine pour isoler l'ensemble du protéome nucléaire qui a

été biotinylé. Les échantillons des cellules contrôles ou exprimant HNF4 $\alpha$ P2-BirA ont été mélangés pour être analysés simultanément par spectrométrie de masse quantitative. L'enrichissement en protéines marquées à la biotine chez les cellules HNF4 $\alpha$ P2-BirA a été ensuite calculé à partir du marquage moléculaire des lysines et arginines. B) Validation du modèle HNF4 $\alpha$ P2-BirA par qPCR. Des cellules 293T exprimant la construction HNF4 $\alpha$ P2-BirA ou un vecteur vide ont été analysées par qPCR pour vérifier l'induction des gènes cibles *HNF1A* et *VILI*. Expression relative au gène de référence MRPL19. n =1. C) Distribution des protéines marquées à la biotine et IP par les billes de streptavidine chez les cellules 293T et HCT116 HNF4 $\alpha$ P2-BirA. Graphique représentant l'enrichissement des protéines pour HNF4 $\alpha$ P2-BirA comparativement aux cellules contrôles (vecteur vide) et illustré en fonction de leur intensité en spectrométrie de masse. Les protéines enrichies de 1,5 fois et plus (ligne pointillée) sont considérées comme spécifiquement marquées par HNF4 $\alpha$ P2-BirA.

peuvent alors être déterminés en comparant de façon quantitative (SILAC) leur enrichissement chez les cellules HNF4 $\alpha$ P2-BirA comparativement aux cellules contrôles.

Pour réaliser l'essai BioID, les lignées 293T et HCT116 ont été infectées avec le vecteur HNF4 $\alpha$ P2-BirA ou un vecteur vide contrôle. La lignée HCT116 a été utilisée comme modèle cancéreux colorectal humain puisque les expériences précédentes ont démontré que les protéines de fusion ne sont que faiblement exprimées chez la lignée Caco2/15. De plus, la lignée HCT116 a l'avantage d'exprimer un p53 sauvage comme les cellules 293T où l'interaction entre HNF4 $\alpha$  et p53 a été détectée précédemment. Pour valider la fonctionnalité de la construction HNF4 $\alpha$ P2-BirA, l'expression des gènes cibles *HNF1A* et *VILI* a été vérifiée par qPCR chez des cellules 293T transfectées (Figure 21B). De façon similaire à ce qui a été obtenu pour la construction HNF4 $\alpha$ P2-GFP, l'expression des gènes *HNF1A* et *VILI* est induite suite à la transfection de HNF4 $\alpha$ P2-BirA. Cette protéine de fusion reproduit donc l'activité transcriptionnelle de HNF4 $\alpha$ .

Les cellules 293T et HCT116 exprimant HNF4 $\alpha$ P2-BirA ou un vecteur vide ont été incubées 24 heures en présence de biotine puis les protéines nucléaires ont été extraites. À partir de ces extraits, les protéines marquées à la biotine ont été isolées par immunoprécipitation avec la streptavidine et analysées par spectrométrie de masse

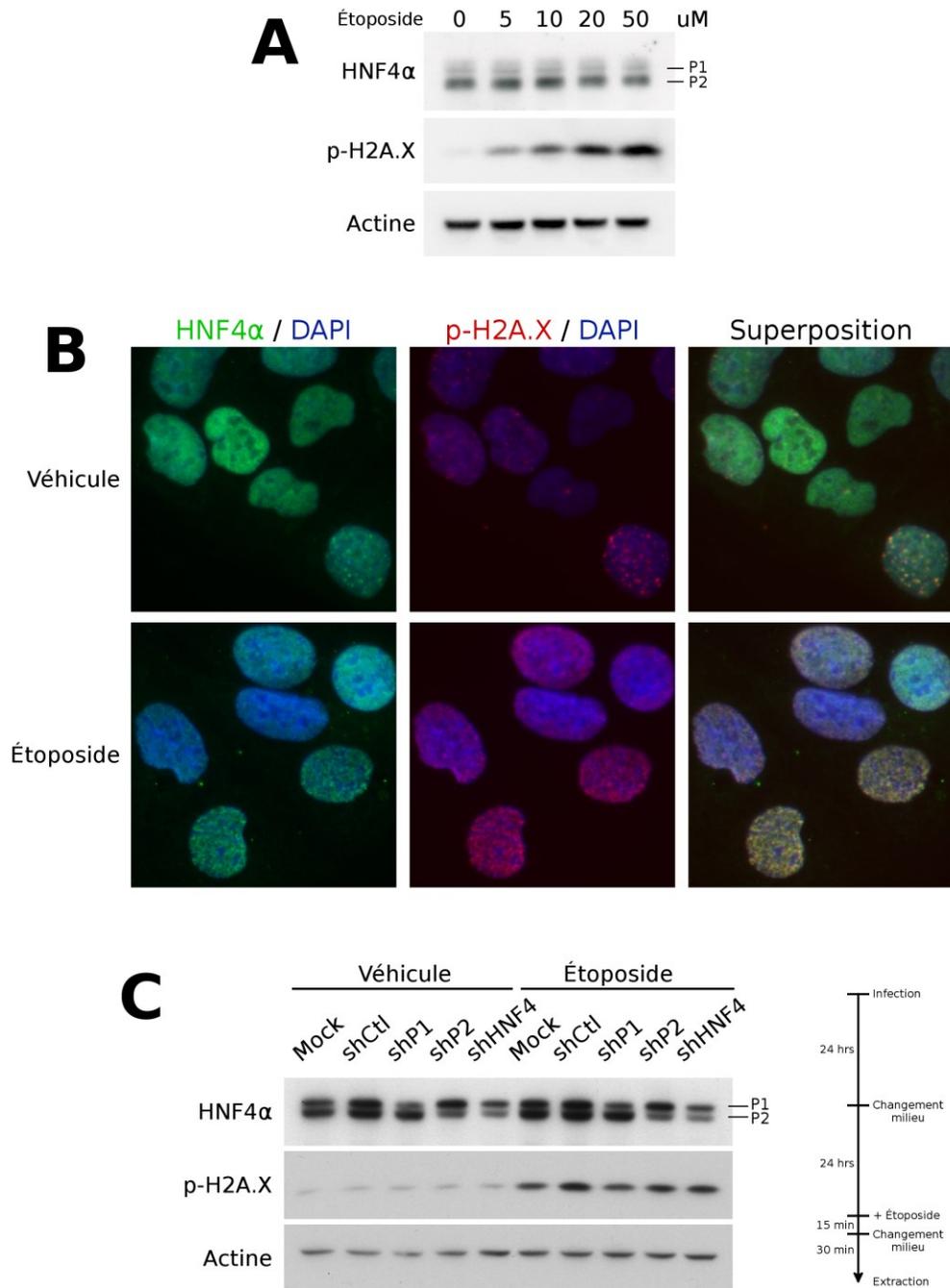
quantitative. Au total, 294 protéines immunoprécipitées ont été détectées chez les cellules 293T et 573 chez les cellules HCT116. Pour identifier les protéines qui ont été marquées spécifiquement par HNF4 $\alpha$ P2-BirA, les résultats ont été filtrés pour considérer uniquement les protéines enrichies de 1,5 fois et plus dans cette condition (Figure 21C). Suivant ce critère de sélection, 10 et 21 protéines ont été identifiées respectivement chez les 293T et HCT116. Plusieurs de ces protéines marquées sont associées à la régulation de la transcription dont BRG1, HDAC2, RPS3 et CK2 $\beta$  chez les 293T ainsi que TBP1 chez les HCT116. Ces protéines situées à proximité de HNF4 $\alpha$  dans les cellules pourraient être de nouveaux partenaires participant à son activité. En outre, la protéine BRG1 pourrait possiblement être un nouveau cofacteur de HNF4 $\alpha$  puisqu'elle a également été détectée chez les cellules 293T par l'essai GFP-TRAP. En ce qui concerne la protéine p53, elle n'a pas été détectée parmi les cibles marquées par HNF4 $\alpha$ P2-BirA au cours de l'essai BioID. Par contre, la protéine RPS3 qui a été enrichie chez les 293T est connue pour interagir avec le complexe MDM2-p53 (Yadavilli et al., 2009) suggérant à nouveau la présence de HNF4 $\alpha$  au sein d'un complexe de régulation de p53.

Chez les cellules HCT116, l'essai BioID supporte que les protéines MSH2, MSH6 et XRCC6 étaient toutes situées à proximité de HNF4 $\alpha$ P2-BirA. Ces protéines participent au mécanisme de réparation des mésappariements de l'ADN (*mismatch-repair*) ou à la réparation des cassures double-brin par jonction des extrémités non homologues (*non-homologous end joining*). Ainsi donc, les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  sont encore une fois associées aux mécanismes de la réponse aux dommages à l'ADN qui est étroitement associé au développement et à la survie des cellules cancéreuses colorectales. Ces résultats, combinés à ceux obtenus par l'analyse GFP-TRAP, suggèrent que les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  soient associées aux mécanismes de contrôle des dommages à l'ADN. Ainsi, les isoformes P2 pourraient contribuer au cancer colorectal en régulant d'une part un réseau spécifique de gènes cibles et en interagissant d'autre part avec les facteurs de la réponse aux dommages à l'ADN.

### ***3.3. HNF4 $\alpha$ colocalise avec les régions de dommages à l'ADN in cellulo***

L'ensemble des résultats obtenus précédemment suggère que HNF4 $\alpha$  puisse interagir avec plusieurs protéines impliquées dans les mécanismes de réponse aux dommages à l'ADN. Ces résultats sont particulièrement surprenant étant donné que HNF4 $\alpha$  est connu pour agir en tant que facteur de transcription régulant la différenciation, le métabolisme et l'inflammation. Pour vérifier si HNF4 $\alpha$  pourrait être effectivement impliqué avec ce mécanisme, son comportement en réponse à l'induction d'un dommage à l'ADN a été étudié.

Des cellules cancéreuses colorectales Caco2/15 ont été traitées pendant 15 minutes avec diverses concentrations d'étoposide pour induire des dommages à l'ADN. Les protéines totales ont été récoltées et l'expression de HNF4 $\alpha$  a été ensuite mesurée par immunobuvardage (Figure 22A). Alors que des doses croissantes d'étoposide augmentent les dommages à l'ADN mesurés par la phosphorylation de l'histone H2A.X, l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  demeure stable. Pour vérifier si la localisation nucléaire de HNF4 $\alpha$  est influencée suite à l'induction d'un dommage à l'ADN, les cellules Caco2/15 ont été observées par immunofluorescence 30 minutes après le traitement à l'étoposide (Figure 22B). En l'absence de dommage à l'ADN induit par l'étoposide, HNF4 $\alpha$  est localisé de façon diffuse dans le noyau des cellules conformément à ce qui est attendu pour un facteur de transcription. Toutefois, lors de l'induction de dommages à l'ADN, une relocalisation de HNF4 $\alpha$  vers des points focaux précis est observée dans le noyau des cellules. Le marquage en immunofluorescence de phospho-H2A.X révèle une colocalisation entre les points focaux de HNF4 $\alpha$  et les régions de dommage à l'ADN. Ainsi, HNF4 $\alpha$  se déplace vers les régions de dommages à l'ADN lors d'un stress à l'étoposide. Cette colocalisation de HNF4 $\alpha$  et phospho-H2A.X est également visible chez quelques cellules Caco2/15 non-traitées et qui pourraient présenter des dommages spontanés à leur ADN. Ces résultats suggèrent donc que HNF4 $\alpha$  pourrait participer à la réponse aux dommages à l'ADN chez les cellules cancéreuses colorectales même en l'absence d'un stress exogène.



**Figure 22 : HNF4 $\alpha$  migre aux régions de dommages à l'ADN chez les Caco2/15 traitées à l'étoposide.**

A) Immunobuvardage de HNF4 $\alpha$  et phospho-histone H2A.X (Ser139) chez les cellules Caco2/15 30 minutes après une exposition de 15 minutes à des doses croissantes d'étoposide.

L'induction de dommages à l'ADN mesurés par l'apparition de phospho-histone H2A.X n'engendre pas de modification dans l'expression protéique de HNF4 $\alpha$ . B) Immunofluorescence de HNF4 $\alpha$  et phospho-H2A.X (Ser139) chez des cellules Caco2/15 traitées ou non avec 20  $\mu$ M d'Étoposide pendant 15 minutes. En présence d'Étoposide, HNF4 $\alpha$  se redistribue dans des points focaux qui co-localisent avec le marquage de phospho-H2A.X. Vert, HNF4 $\alpha$ ; Rouge, phospho-H2A.X; Bleu, noyaux marqués au DAPI. C) Impact de l'inhibition de HNF4 $\alpha$  et de ses isoformes chez les Caco2/15 sur l'apparition de dommages à l'ADN. Des cellules Caco2/15 infectées pendant 24 heures avec les shP1, shP2, shHNF4 et shCtl ont été traitées 15 minutes avec 20  $\mu$ M d'Étoposide ou la solution véhicule (EtOH 0,06%). Les protéines totales ont été extraites 30 minutes après le traitement des cellules et analysées par immunobuvardage. La réduction de l'expression de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes P1 et P2 n'affecte pas le niveau de phospho-H2AX chez les cellules traitées ou non à l'Étoposide. Mock, cellules non infectées.

Puisque HNF4 $\alpha$  semble participer au mécanisme de réponse aux dommages à l'ADN, l'impact de son inhibition sur les niveaux de phospho-H2A.X a été évalué. Les cellules Caco2/15 ont été infectées avec le shP1, shP2 ou shHNF4 $\alpha$  pour être ensuite traitées ou non avec 20  $\mu$ M d'Étoposide après 48 heures (Figure 22 C). Les protéines totales ont été extraites et le niveau de dommage à l'ADN évalué par immunobuvardage. Les résultats démontrent que l'inhibition de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes n'altère pas les niveaux de base de phospho-H2A.X après 48 heures. De même, chez les cellules exposées à l'Étoposide, l'inhibition de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes ne modifie pas l'induction de phospho-H2A.X.

En somme, ces résultats suggèrent que HNF4 $\alpha$  soit impliqué dans la réponse aux dommages à l'ADN chez les cellules cancéreuses colorectales puisqu'il colocalise avec la marque phospho-H2A.X, une localisation qui normalement est associée avec des régions d'ADN endommagées. Son rôle exact demeure néanmoins à être clarifié puisque son inhibition dans les cellules n'engendre pas d'augmentation du niveau de dommages à l'ADN.

## DISCUSSION

Les différentes études menées sur le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$  ont démontré son implication dans le cancer colorectal. Par contre, ces études ont également soulevé une controverse quant à sa fonction. En effet, les évidences actuelles suggèrent qu'il joue à la fois un rôle de suppresseur de tumeur et un rôle d'oncogène au côlon. Cette confusion qui demeure freine la possibilité d'utiliser HNF4 $\alpha$  comme une cible thérapeutique malgré son grand potentiel à être modulé par des agents pharmacologiques. Toutefois, les résultats accumulés au cours de cette thèse permettront de clarifier le rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal en plus d'apporter une explication concrète à la controverse actuelle.

Nous avons tout d'abord démontré que l'expression différente des classes d'isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  le long des cryptes du côlon suggère qu'elles ont des fonctions distinctes. Les isoformes P1 semblent en effet être associées aux cellules différenciées et les isoformes P2 aux cellules prolifératives de l'épithélium. Au cours de la carcinogenèse, l'expression des isoformes P1 est fortement réprimée alors que celle des isoformes P2 est conservée. La répression spécifique des isoformes P1 semble être la conséquence de la suractivation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine qui survient très tôt et très fréquemment dans le cancer colorectal. Ce changement dans l'expression des classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  influencera le développement tumoral puisqu'elles régulent des réseaux de gènes cibles différents dans les cellules. Selon l'analyse des gènes cibles identifiés pour les isoformes P1, leur inhibition pourrait altérer le métabolisme énergétique et la voie LXR de façon à favoriser la progression tumorale. Combiné à un rôle potentiel dans la différenciation, les isoformes P1 agiraient donc comme suppresseurs de tumeur au côlon et leur inhibition favoriserait la tumorigenèse. En parallèle, les isoformes P2 dont l'expression est conservée dans le cancer semblent réguler un réseau de gènes favorisant la signalisation oncogénique ainsi que la synthèse de métabolites actifs dans la carcinogenèse colorectale. De plus, la présence de ces isoformes pourrait aider les cellules cancéreuses à résister aux stress génotoxiques en contribuant aux mécanismes de réponse aux dommages à l'ADN. L'expression des isoformes P2 jouerait donc un rôle oncogénique en favorisant la

tumorigenèse. L'ensemble de ces résultats suggère donc que l'inhibition spécifique des isoformes P2 ou la réexpression des isoformes P1 dans le cancer colorectal pourraient constituer de nouvelles approches thérapeutiques.

### **1. L'expression différentielle des isoformes P1 et P2 au côlon suggère des rôles différents.**

HNF4 $\alpha$  est un facteur de transcription exprimé dans un nombre restreint d'organes où il participe à la morphogenèse et au maintien de leurs fonctions. Normalement, ces organes vont exprimer qu'une seule classe d'isoformes à l'âge adulte à l'exception de l'intestin grêle et du côlon qui expriment les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ . Malgré cette particularité pour l'intestin et le côlon, peu est dit dans la littérature quant à la possibilité que ces isoformes puissent avoir des fonctions différentes. Cela s'explique par le fait que les isoformes P1 et P2 sont généralement considérées comme ayant des fonctions redondantes étant donné que leurs différences semblent essentiellement résider dans leur force de transactivation et leur régulation post-traductionnelle (Chellappa et al., 2012; M E Torres-Padilla et al., 2002). Toutefois, la localisation distincte des isoformes P1 et P2 observée en immunofluorescence le long des cryptes du côlon suggère qu'elles ont des fonctions différentes. Un gradient d'expression inverse est en effet observé le long de l'axe de la crypte où les isoformes P1 sont associées à la région supérieure différenciée et les isoformes P2 à la région inférieure proliférative. Le fait que ce gradient d'expression soit également retrouvé au niveau fœtal suggère qu'il s'agit d'un phénomène important dans la fonction de HNF4 $\alpha$  au côlon. De plus, l'induction de l'expression des isoformes P1 au cours de la différenciation épithéliale intestinale des modèles cellulaires Caco2/15 et IEC6/L1 en co-culture semble confirmer les observations histologiques.

L'existence de ce gradient d'expression le long des cryptes du côlon pourrait toutefois être contesté puisqu'il repose uniquement sur des résultats d'immunofluorescence. En effet, les observations faites par immunofluorescence sont généralement qualitative et dépendent de la concentration d'anticorps ainsi que de la qualité des coupes. Cependant, plusieurs raisons permettent de croire que le gradient d'expression observé pour les

isoformes P1 et P2 est réel. Premièrement, ces résultats ont été observés avec deux anticorps différents (Ac-P1 et Ac-P2) et à des stades différents (fœtal et adulte). La probabilité que le gradient d'expression soit un artéfact expérimental s'en trouve donc diminuée. Deuxièmement, le gradient d'expression des isoformes P1 et P2 est aussi visible chez des immunohistochimies de côlon publiées par une autre étude bien que le phénomène ne soit pas explicitement rapporté par la publication (Tanaka et al., 2006). Ainsi donc, l'existence du gradient d'expression des isoformes P1 et P2 dans les cryptes du côlon semble être un phénomène réel que nous avons rapporté pour la première fois. Pour valider ces résultats, un traitement à l'EDTA pourrait être réalisé sur des côlons prélevés fraîchement afin de séparer les cellules de la zone inférieure et supérieure des cryptes et ainsi visualiser l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  par immunobuvardage.

Nos résultats suggèrent donc que les isoformes P1 sont associées à la différenciation et les isoformes P2 à la prolifération de l'épithélium intestinal. Ces fonctions semblent d'ailleurs concorder avec les rôles attribués aux isoformes de HNF4 $\alpha$  dans les autres organes. Les isoformes P1 sont en effet associées à la différenciation des hépatocytes (Chiba et al., 2006; Spath & Weiss, 1998) alors que les isoformes P2 sont associées à la prolifération des cellules bêta du pancréas (Gupta et al., 2007; S Rieck et al., 2012). Toutefois, plusieurs évidences suggèrent que les résultats obtenus pour les isoformes de HNF4 $\alpha$  au côlon devraient néanmoins être interprétés avec prudence. Tout d'abord, les résultats en immunofluorescence ne permettent pas de conclure que les cellules indifférenciées prolifératives de la crypte n'expriment pas les isoformes P1. Il semblerait plutôt que son expression est plus élevée chez les cellules différenciées et que les cellules prolifératives peuvent également en exprimer sans pour autant être différenciées. Aussi, l'inactivation conditionnelle de l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  à un stade embryonnaire tardif chez la souris n'altère que peu la différenciation de l'épithélium du côlon suggérant que la fonction des isoformes P1 dans la différenciation est limitée chez l'adulte (M Darsigny et al., 2009). De plus, les analyses de RNA-seq et CHIP-seq chez les Caco2/15 ont révélées que plusieurs gènes cibles associés aux processus de la différenciation tels que les gènes *APOA4*, *CDKN1A* et *CDKN1B* sont des gènes cibles communs aux isoformes P1 et P2. L'absence de modèles cellulaires normaux qui

permettraient de discriminer les rôles des isoformes P1 et P2 limite grandement la possibilité de clarifier la situation. Toutefois, la récente mise au point de cultures d'organoïdes récapitulant *in vitro* la physiologie de l'épithélium du côlon pourrait permettre de valider les fonctions des isoformes de HNF4 $\alpha$  en contexte normal (Sato et al., 2011).

## **2. Le cancer colorectal est associé à l'inhibition des isoformes P1 et le maintien des isoformes P2.**

L'analyse de l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  dans les tumeurs a démontré que l'expression des isoformes P1 est inhibée dans le cancer colorectal alors que celle des isoformes P2 est maintenue. Certaines études avaient déjà rapporté une diminution de l'expression des isoformes P1 dans les tumeurs colorectales (Chellappa et al., 2012; Oshima et al., 2007; Tanaka et al., 2006). Ces résultats paraissaient toutefois contradictoires avec la hausse globale de l'expression de HNF4 $\alpha$  rapportée en qPCR et en immunobuvardage par notre laboratoire (Mathieu Darsigny et al., 2010). Nos résultats permettent donc de clarifier la situation en démontrant que l'expression de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal est essentiellement celle des isoformes P2. De plus, l'expression des isoformes P2 est augmentée chez environ 30% des tumeurs colorectales expliquant l'augmentation globale de HNF4 $\alpha$  malgré la diminution des isoformes P1 rapportée.

L'expression différentielle des isoformes de HNF4 $\alpha$  observée chez les tumeurs est également observée chez les lignées cancéreuses colorectales qui expriment majoritairement les isoformes P2. L'expression des isoformes P1 se limite principalement aux deux lignées colorectales qui conservent un potentiel de différenciation ou de polarisation (Caco2/15 (Beaulieu & Quaroni, 1991) et T84 (Dharmathaphorn, McRoberts, Mandel, Tisdale, & Masui, 1984), respectivement), suggérant à nouveau une association entre cette classe d'isoformes et la différenciation. Par contre, toutes les lignées cancéreuses colorectales analysées expriment les isoformes P2, à l'exception des HCT116 où le gène *HNF4A* serait muté (donnée accessible CCLE, DNA Copy Number Affy SNP, consulté le 16 octobre 2014). Nous avons toutefois observé que certaines lignées cancéreuses semblent exprimer des niveaux relativement faibles des isoformes P2 (HT-29, DLD-1 et SW480).

Bien que cette faible expression suggère une importance moindre des isoformes P2 chez ces lignées colorectales, certaines évidences démontrent au contraire qu'elles ont un rôle crucial dans leur survie. En effet, l'inhibition de l'activité de HNF4 $\alpha$  chez la lignée HT-29 engendre leur apoptose (Schwartz et al., 2009). De plus, les résultats du projet Achille, une étude collaborative visant l'identification des gènes de vulnérabilité tumorale chez 216 lignées cancéreuses par l'analyse à haut-débit de pools de shARN ciblant 11 000 gènes, suggèrent que l'inhibition de HNF4 $\alpha$  engendre une diminution de la prolifération chez 90% des lignées cancéreuses colorectales (Cowley et al., 2014) (B. Zhang et al. 2014). Entre autre, l'inhibition de HNF4 $\alpha$  chez les SW480 et DLD-1 engendre une diminution de leur prolifération bien que l'expression des isoformes P2 est relativement faible chez ces lignées selon nos observations. Bref, l'ensemble des résultats obtenus chez les tumeurs et les lignées cancéreuses démontre qu'un changement d'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  survient dans le cancer colorectal où les isoformes P2 demeurent les seules majoritairement exprimées et nécessaires à la survie des cellules cancéreuses.

De façon intéressante, nos résultats montrent pour la première fois que l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  semble régulée au niveau de leur ARNm dans les tumeurs colorectales. En effet, l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  avait été rapportée précédemment qu'au niveau protéique par des expériences d'immunohistochimie. Nous avons cependant pu montrer par qPCR que les ARNm des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  sont également modulés dans le cancer colorectal et qu'ils suivent la même tendance que celle observée en protéine. Toutefois, nous n'avons pu obtenir de corrélation significative entre le ratio d'expression des isoformes P2 en ARNm et en protéine chez les patients. Bien qu'une tendance soit présente (coefficient Pearson  $r = 0,195$ ), certains patients démontrent étrangement une augmentation des isoformes P2 en immunofluorescence malgré une diminution de leur expression en qPCR. Dans d'autres cas, la situation inverse semble se produire. Une étude récente avait pourtant démontré que l'expression de la protéine HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal concorde généralement avec celle de leur ARNm (coefficient de corrélation Spearman  $r = 0,43$ ; B. Zhang et al. 2014). Bien que cette étude ne visait pas spécifiquement les isoformes P2, l'inhibition généralisée des isoformes P1 dans les tumeurs permet de penser que leurs résultats s'appliquent aux isoformes de la classe P2. Cette

différence entre leurs résultats et les nôtres pourrait toutefois s'expliquer par la taille de l'échantillon (n=28 comparé à n=85 pour l'étude de Zhang et coll.) ainsi que par la méthode utilisée pour déterminer l'expression protéique de HNF4 $\alpha$ . Effectivement, nous avons évalué l'expression des isoformes P2 de manière qualitative par immunofluorescence contrairement à l'étude de Zhang et coll. où l'expression a été évaluée de manière plus précise et de façon quantitative par spectrométrie de masse. L'absence de corrélation significative dans notre étude pourrait donc provenir de l'impossibilité d'évaluer précisément l'expression protéique des isoformes P2 par une méthode qualitative comme l'immunofluorescence. Ainsi, bien que l'expression des isoformes P1 semble régulée au niveau de leur ARNm dans le cancer colorectal, les résultats actuels ne permettent pas de déterminer comment l'expression des isoformes P2 est régulée. Puisque l'étude de Zhang et coll. ne porte pas spécifiquement sur les isoformes P2 et que nos analyses ne permettent pas d'évaluer leur expression de façon précise, d'autres expérimentations devront être réalisées pour clarifier la façon dont cette classe d'isoformes est régulée dans le cancer colorectal.

Collectivement, ces résultats démontrent que l'expression des ARNm des isoformes de HNF4 $\alpha$  est modifiée au cours de la tumorigénèse. Cette modification se traduit par la diminution de l'expression des isoformes P1 et le maintien de celle des isoformes P2 dans le cancer colorectal. L'origine de ce patron d'expression demeure toutefois à clarifier. Il est probable que ce phénotype s'établisse rapidement au cours de la carcinogenèse puisque le changement d'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  ne semble pas associé à un stade particulier du cancer et qu'il est retrouvé chez les quelques adénomes analysés (n = 5) au cours de notre étude. Il est donc possible que le patron d'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  reflète en fait l'origine du cancer, soit les cellules souches situées au fond des cryptes (Vermeulen & Snippert, 2014). Il serait toutefois nécessaire de vérifier par immunofluorescence si ces cellules expriment uniquement les isoformes P2 à l'aide du modèle murin *Lgr5*-GFP. Ce modèle murin contient le gène *EGFP* inséré par knock-in dans le premier exon du gène *Lgr5* permettant son expression uniquement dans les cellules souches situées au fond des cryptes (Barker et al., 2007). Par immunofluorescence, il serait alors possible de vérifier si l'expression des isoformes P1 et P2 est retrouvée dans les cellules souches marquées par EGFP.

### **3. La $\beta$ -caténine réprime spécifiquement l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ dans le cancer colorectal.**

La diminution spécifique dans les tumeurs de l'expression des isoformes de la classe P1 de HNF4 $\alpha$  semble être une caractéristique récurrente dans le cancer colorectal. En effet, l'expression de leur ARNm diminue de plus de 2 fois chez 90% des tumeurs colorectales analysées. Ce phénomène résulte en une diminution des niveaux protéiques des isoformes P1 chez environ 75% des tumeurs; un pourcentage similaire à ce qui a été rapporté dans une autre étude (Tanaka et al., 2006). Ces données suggèrent donc qu'il y a une répression systématique de l'expression des isoformes P1 dans le cancer colorectal et que celle-ci se fait au niveau de leur ARNm. Une étude précédente a suggéré que l'inhibition des isoformes P1 dans le cancer colorectal est causée par l'activation de la kinase Src pouvant phosphoryler spécifiquement ces isoformes et engendrer leur dégradation (Chellappa et al., 2012). Dans cette étude toutefois, l'expression de l'ARNm des isoformes P1 dans les tumeurs n'a pas été vérifiée. Ainsi, bien que Src puisse contribuer à l'inhibition des isoformes P1 dans le cancer colorectal, la diminution systématique de l'ARNm que nous avons observée dans les tumeurs suggère qu'un mécanisme différent, en amont de la synthèse et stabilité des protéines, soit majoritairement responsable de leur répression. Il est d'ailleurs peu probable que la diminution en ARNm des isoformes P1 soit causée par leur dégradation via l'activité de Src. En effet, les isoformes P1 ne sont pas connues pour activer leur transcription mais plutôt pour exercer une rétro-inhibition sur leur propre promoteur (Magenheim et al., 2005; Schwartz et al., 2009). Il serait donc plus cohérent que la dégradation des isoformes P1 causée par Src produise une augmentation de l'expression de leur ARNm dans les tumeurs, ce qui n'est clairement pas le cas. Donc, bien que Src puisse participer à l'inhibition des isoformes P1, les données obtenues suggèrent qu'il ne s'agit pas du principal mécanisme responsable de leur inhibition dans le cancer colorectal.

Plusieurs évidences obtenues au cours de cette étude appuient par contre l'idée que l'activité de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine puisse être responsable de l'inhibition systématique des isoformes P1 dans le cancer colorectal. Premièrement, la localisation des isoformes P1 dans la région supérieure des cryptes du côlon correspond très bien avec une inhibition de leur

expression dans la région inférieure par l'activité de la voie Wnt (Krausova & Korinek, 2014). Deuxièmement, la fréquence de l'activation aberrante de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal corrèle très bien avec celle de la diminution des ARNm des isoformes P1 (Cancer Genome Atlas Network, 2012; Krausova & Korinek, 2014; Novellademunt et al., 2015). Troisièmement, l'expression des isoformes P1 est diminuée dans les polypes de côlon des souris APC<sup>min</sup> où la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est suractivée. Dernièrement, l'expression des isoformes P1 est rétablie chez les lignées cancéreuses colorectales lorsque la  $\beta$ -caténine est inhibée avec un shARN.

Ensemble, ces évidences permettent de conclure que les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  sont de nouvelles cibles de la  $\beta$ -caténine. Le mécanisme exact par lequel la  $\beta$ -caténine inhibe spécifiquement l'expression des isoformes P1 demeure toutefois inconnu. Les expériences réalisées suggèrent que le mécanisme serait transcriptionnel puisque l'activité de la  $\beta$ -caténine n'influence pas la stabilité des ARNm des isoformes P1. Bien qu'on ne peut exclure un mécanisme post-transcriptionnel où la traduction des messagers plutôt que leur stabilité serait influencée, il s'agirait d'un mécanisme toutefois inhabituel pour la  $\beta$ -caténine. Il semble donc davantage logique que celle-ci régule de façon directe ou indirecte la transcription du promoteur P1 de *HNF4A*. Une régulation directe pourrait être plausible sur la base que plusieurs sites potentiels de liaison des facteurs TCF/LEF sont présents dans le promoteur P1 de *HNF4A*. Par contre, le promoteur P2 contient également de nombreux sites potentiels de liaisons pour les facteurs TCF/LEF. De plus, le facteur Tcf-4 semble interagir autant avec le promoteur P1 que le promoteur P2 au niveau du foie chez la souris (données accessibles de NCBI GEO datasets (Gougelet et al., 2013), accession GSE35213). Donc, il semble difficile d'expliquer une régulation directe et spécifique des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine si celle-ci pourrait interagir de la même manière avec le promoteur des isoformes P2 sans influencer leur expression. Également, la  $\beta$ -caténine est principalement connue pour activer la transcription de ses gènes cibles et non les réprimer comme dans le cas des isoformes P1. L'ensemble de ces évidences suggère donc que l'inhibition des isoformes P1 par la  $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal s'effectuerait par un mécanisme transcriptionnel indirect.

Plusieurs études ont déjà démontré la possibilité pour la voie Wnt/ $\beta$ -caténine de réguler l'expression de HNF4 $\alpha$  de façon indirecte. Entre autre, la  $\beta$ -caténine peut réprimer indirectement l'expression de HNF4 $\alpha$  au foie par le facteur de transcription Snail qui interagit avec le promoteur P1 (Gougelet et al., 2015; M. Yang et al., 2013). Au niveau intestinal, Snail est connu pour être exprimé chez les cellules épithéliales des cryptes intestinales où la voie Wnt/ $\beta$ -caténine contrôle son expression et sa localisation (Horvay et al., 2015; Horvay, Casagrande, Gany, Hime, & Abud, 2011). Son expression est d'ailleurs augmentée chez une majorité de tumeurs colorectales (H. K. Roy, Smyrk, Koetsier, Victor, & Wali, 2005). Nous avons également observé en laboratoire que l'expression de Snail est diminuée chez les lignées Colo205 et DLD-1 lorsque la  $\beta$ -caténine est inhibée par shARN (résultats non montrés). Snail serait donc un candidat à investiguer pour élucider le mécanisme par lequel la  $\beta$ -caténine inhibe spécifiquement l'expression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal.

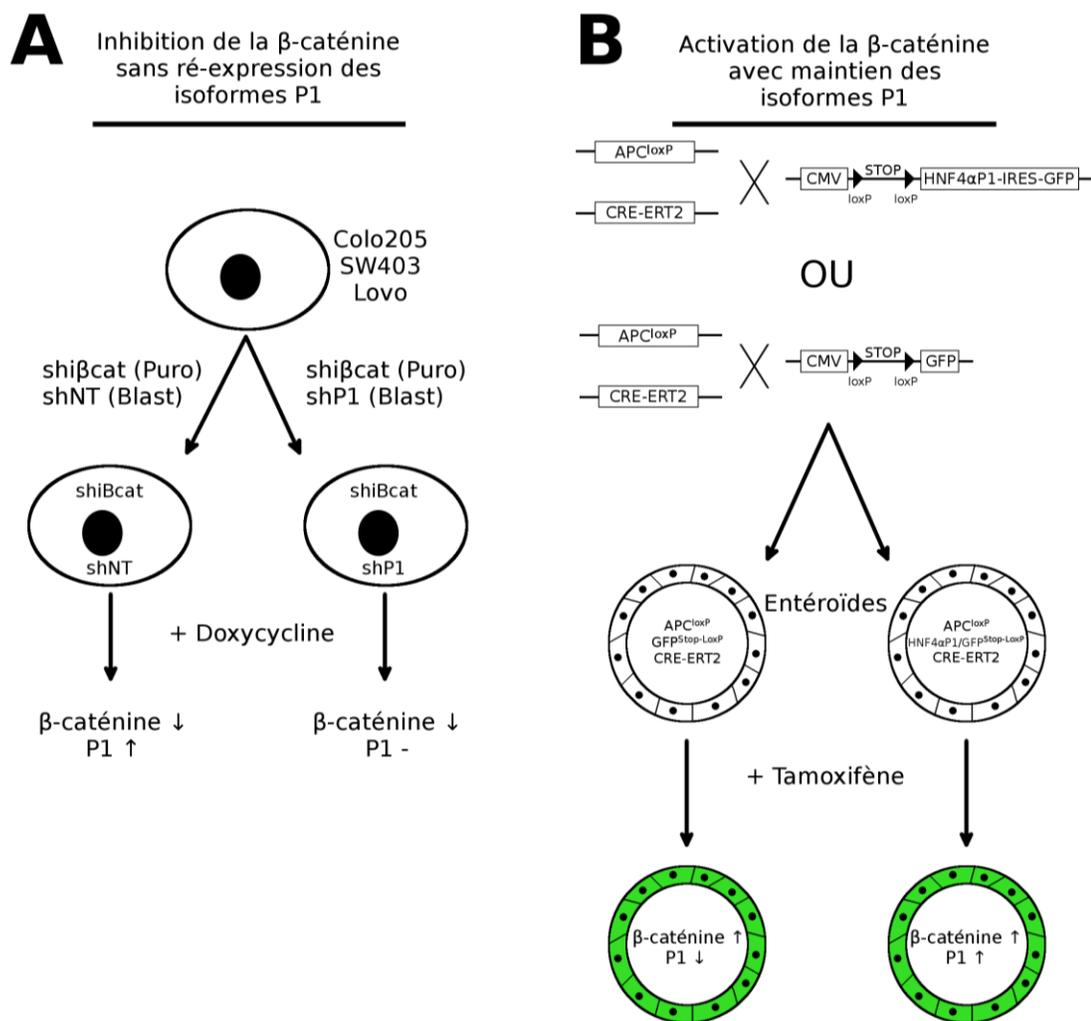
Dans l'hypothèse où la  $\beta$ -caténine régulerait de façon transcriptionnelle le promoteur P1, il est surprenant de voir que la signature des histones H3K4me3, H3K27Ac et H3K27me3 n'est pas altérée lorsque la  $\beta$ -caténine est inhibée chez les lignées Colo205 et DLD-1. Toutefois, ce résultat ne signifie pas nécessairement que l'activité du promoteur P1 n'est pas modifiée lors de l'inhibition de la  $\beta$ -caténine. Il est possible que la région ciblée par les amorces utilisées lors de l'essai ChIP soit simplement à l'extérieure de la région affectée. Il est entre autre connu que l'expression du promoteur P1 est régulée par une région activatrice située à 7 kb en amont du gène (Bailly et al., 2001; W Zhong et al., 1994). Donc, la  $\beta$ -caténine pourrait réguler l'expression des isoformes P1 en influençant cette région activatrice plutôt que la région proximale du promoteur. Il serait alors nécessaire de vérifier si l'inhibition de la  $\beta$ -caténine affecte le patron des modifications des histones dans une région beaucoup plus large qui inclurait la région activatrice en amont du promoteur P1. De plus, pour vérifier plus directement si la  $\beta$ -caténine affecte la transcription du promoteur P1, il serait possible de quantifier l'expression des pré-messagers par qPCR en fonction de l'activité de la  $\beta$ -caténine dans les lignées Colo205 et DLD-1 (Singh & Padgett, 2009).

#### **4. Les isoformes P1 : des inhibiteurs de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal?**

L'identification des isoformes P1 comme des cibles spécifiques de la  $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal soulève de nombreuses questions. Premièrement, il est pertinent de se questionner sur la place que joue la répression des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  sur la fonction de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal? Plusieurs scénarios semblent possibles selon l'état actuel des connaissances. Premièrement, il est envisageable que la voie Wnt/ $\beta$ -caténine réprime l'expression des isoformes P1 afin de permettre la prolifération des cellules cancéreuses. Il est en effet connu que l'expression de HNF4 $\alpha$  permet la différenciation des cellules en activant l'expression de p21 pour inhiber la prolifération cellulaire (Chiba et al., 2005). Nos analyses chez la lignée Caco2/15 suggèrent que les inhibiteurs p21 et p27 sont effectivement des cibles directes des isoformes P1 en contexte intestinal. De plus, l'analyse du réseau de gènes spécifiques aux isoformes P1 dans les Caco2/15 suggère qu'elles régulent spécifiquement la voie LXR dont l'activation inhibe la prolifération des cellules cancéreuses colorectales (Lo Sasso et al., 2013; Vedin, Gustafsson, & Steffensen, 2013). Ainsi, il est possible que les gènes régulés par les isoformes P1 soient en opposition avec la fonction proliférative de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. La voie Wnt/ $\beta$ -caténine pourrait donc cibler spécifiquement les isoformes P1 pour les inhiber et permettre la prolifération cellulaire chez les cellules cancéreuses tout comme chez les cellules normales de la crypte du côlon. La co-localisation des isoformes P1 avec les cellules non prolifératives de la crypte du côlon corrèle d'ailleurs très bien avec cette hypothèse. Deuxièmement, les isoformes P1 semblent jouer un rôle important dans le contrôle du métabolisme énergétique selon les gènes cibles identifiés chez les Caco2/15. Il est donc également possible que la voie Wnt/ $\beta$ -caténine inhibe spécifiquement les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  pour adapter le métabolisme énergétique des cellules à la prolifération active retrouvée dans le cancer. Troisièmement, il a été démontré que HNF4 $\alpha$  peut interagir physiquement avec TCF4 et LEF1 afin de réprimer l'activation des gènes cibles de la  $\beta$ -caténine (Colletti et al., 2009; Gougelet et al., 2014; M. Yang et al., 2013). L'inhibition spécifique des isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  pourrait donc servir à empêcher ces interactions pour favoriser la pleine activation de la voie de la  $\beta$ -caténine.

Pour clarifier la contribution que l'inhibition des isoformes P1 pourrait apporter à la fonction de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine chez les cellules cancéreuses colorectales, différentes stratégies pourraient être utilisées (Figure 23). Tout d'abord, il serait possible d'évaluer la contribution des isoformes P1 sur l'effet engendré par l'inhibition de la  $\beta$ -caténine dans les cellules cancéreuses. Pour ce faire, des lignées cancéreuses colorectales mutées pour le gène *APC* (Colo205, Lovo, SW403) pourraient être infectées pour exprimer simultanément un shARN inductible contre la  $\beta$ -caténine (sh $\beta$ cat) et un shARN standard dirigé contre les isoformes P1 (shP1) ou contrôle (Figure 23A). Dans ces cellules, la mutation du gène *APC* engendre l'activation de la  $\beta$ -caténine qui leur confère des fonctions tumorigéniques pouvant être abolies par l'induction du sh $\beta$ Cat (Scholer-Dahirel et al., 2011). L'inhibition de la  $\beta$ -caténine engendrera également l'expression des isoformes P1 qui demeureront cependant inhibées chez les cellules ayant un shARN contre les isoformes P1. Il sera donc possible de mesurer les conséquences de la réexpression ou non des isoformes P1 sur l'impact de la perte de la  $\beta$ -caténine par essais *in vitro* ou en xénogreffe chez la souris. À l'inverse, il serait possible à l'aide d'entéroïdes d'examiner l'impact du maintien de l'expression des isoformes P1 dans un contexte où la voie  $\beta$ -caténine est activée. Pour ce faire, des entéroïdes de côlon pourraient être mis en culture à partir de souris *APC<sup>loxP/loxP</sup>/Cre-ERT2* croisées avec des souris transgéniques *HNF4 $\alpha$ P1-GFP* dont l'expression dépend d'une recombinaison loxP-Stop-loxP (Figure 23B). L'induction de la Cre recombinase chez ces entéroïdes engendrera l'activation de la voie de la  $\beta$ -caténine avec l'expression simultanée de la construction *HNF4 $\alpha$ P1-GFP* de manière à contourner l'inhibition des isoformes P1. Le phénotype de ces entéroïdes pourrait ensuite être comparé à celui d'entéroïdes contrôles où l'expression des isoformes P1 demeure inhibée par l'activation de la  $\beta$ -caténine pour déterminer l'importance de l'inhibition des isoformes P1 dans la voie Wnt/ $\beta$ -caténine.

Il est deuxièmement pertinent de s'interroger sur les raisons pour lesquelles la voie de la  $\beta$ -caténine cible uniquement les isoformes P1 sans influencer l'expression des isoformes



**Figure 23 : Stratégies pour identifier l'importance de l'inhibition des isoformes P1 dans la voie  $\beta$ -caténine.**

Les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$  sont réprimées par l'activité de la  $\beta$ -caténine dans le cancer colorectal. Certaines évidences suggèrent que cette répression a également lieu dans les cryptes intestinales pour limiter l'expression des isoformes P1 aux cellules différenciées. Afin de comprendre pourquoi la voie Wnt/ $\beta$ -caténine semble devoir inhiber spécifiquement les isoformes P1 pour accomplir sa fonction, deux stratégies complémentaires pourraient être utilisées. A) Blocage de la ré-expression des isoformes P1 lors de l'inhibition de la  $\beta$ -caténine chez les cellules cancéreuses colorectales. Des lignées cancéreuses colorectales (Colo205, SW480 et Lovo) pouvant exprimer un shARN inductible contre la  $\beta$ -caténine (shiBcat) et un shARN standard contre les isoformes P1 (shP1) ou contrôle (shNT) seront générées par infections successives. En condition normale, la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est continuellement activée chez ces lignées étant donné leur mutation dans le gène APC. En induisant les cellules

avec la doxycycline, la  $\beta$ -caténine sera inhibée pour engendrer une diminution de la prolifération et l'augmentation de l'expression des isoformes P1 chez les cellules sh $\beta$ cat + shNT. Toutefois, l'expression des isoformes P1 restera réprimée malgré l'inhibition de la  $\beta$ -caténine chez les cellules sh $\beta$ cat + shP1. Il sera alors possible d'évaluer la contribution apportée par les isoformes P1 à la diminution de la prolifération engendrée par l'inhibition de la  $\beta$ -caténine en comparant les deux lignées ( $\beta$ cat-,P1+;  $\beta$ cat-,P1-). B) Impact du maintien de l'expression des isoformes P1 sur la fonction de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. Des souris APCloxP/loxP exprimant une Cre recombinase inducible au tamoxifène (Cre-ERT2) seront croisées avec des souris transgéniques contenant une construction bicistronique permettant l'expression d'une isoforme de classe P1 et du gène GFP ou avec des souris contrôles exprimant uniquement le gène GFP. L'expression de ces transgènes chez les souris sera empêchée par la présence en amont d'un codon stop flanqué de séquences loxP (HNF4 $\alpha$ P1/GFPStop-loxP ou GFPStop-loxP respectivement). Des organoïdes de côlon seront ensuite générés à partir de ces souris et la voie Wnt/ $\beta$ -caténine pourra être activée de façon inducible par le tamoxifène. Chez les organoïdes HNF4 $\alpha$ P1/GFPStop-LoxP, l'induction au tamoxifène engendrera également l'expression du transgène HNF4 $\alpha$ P1 de façon à contourner l'inhibition des isoformes P1 normalement engendrée par la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. Les organoïdes où l'expression de l'isoforme P1 est activée pourront être identifiés par l'expression simultanée du GFP et comparés ensuite avec les organoïdes contrôles (GFPStop-loxP). L'importance de l'inhibition des isoformes P1 par la voie Wnt/ $\beta$ -caténine pourra alors être évaluée en comparant les phénotypes des différents organoïdes.

P2? Clairement, cette spécificité de la  $\beta$ -caténine démontre une différence de fonctions entre les classes d'isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ . Il est possible que les isoformes P1 soient incompatibles avec les fonctions de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine au côlon alors que les isoformes P2 ne le soient pas. Nos résultats suggèrent que les isoformes P1 et P2 ont des fonctions différentes chez les cellules cancéreuses, appuyant donc cette hypothèse. Aussi, l'interaction qui existe entre HNF4 $\alpha$  et TCF4 et/ou LEF1 pourrait être différente selon les classes d'isoformes. Il est possible que les isoformes P2 bloquent ces facteurs moins fortement que les isoformes P1 ce qui nécessiterait une rétro-inhibition de la  $\beta$ -caténine que sur ces dernières. Quoi qu'il en soit, beaucoup reste à explorer afin de comprendre pourquoi les isoformes P1 et P2 ne semblent pas interagir de la même façon avec la voie Wnt/ $\beta$ -caténine.

## **5. L'augmentation de l'expression des isoformes P2 dans les tumeurs colorectales semble provenir de différents mécanismes dont l'amplification du gène *HNF4A*.**

Nous avons observé au cours de notre étude que l'expression des isoformes P2 est maintenue dans le cancer colorectal où elle serait, selon la littérature, nécessaire à la survie des cellules cancéreuses colorectales. Chez un petit groupe de patients (35% des cas), cette expression est même augmentée de plus de 2 fois au niveau des ARNm. Il est difficile d'évaluer si cette augmentation d'expression pourrait procurer un avantage aux cellules cancéreuses. Néanmoins, nous avons tenté d'identifier la cause de cette augmentation chez certains patients. L'hypothèse la plus probable semblait être l'amplification du gène *HNF4A* tel que rapportée récemment par l'analyse protéogénomique de tumeurs colorectales (B. Zhang et al., 2014). En effet, cette étude a démontré que l'expression de l'ARNm de *HNF4 $\alpha$*  dans les tumeurs colorectales humaines corrèle avec l'amplification du gène *HNF4A*. Puisque l'expression de *HNF4 $\alpha$*  dans les tumeurs colorectales est majoritairement celle des isoformes P2, l'hypothèse que l'amplification du gène *HNF4A* soit responsable de l'augmentation des isoformes P2 chez certaines tumeurs semblait raisonnable. Toutefois, la comparaison entre le nombre de copie de *HNF4A* déterminé par qPCR et le ratio d'expression des isoformes P2 chez les tumeurs n'a démontré aucune corrélation claire. Bien que l'expression des isoformes P2 semble systématiquement augmenter chez les tumeurs ayant quatre copies ou plus du gène *HNF4A*, plusieurs tumeurs ont toutefois une augmentation de l'expression en ARNm des isoformes P2 sans l'amplification du gène.

Cette différence entre nos résultats et ceux de Zhang et coll. pourrait être due à des différences expérimentales. Tout d'abord, la taille de notre échantillon est plus petite que celle de Zhang et coll. (27 vs. 85 patients) faisant en sorte que la puissance de notre étude n'est peut-être pas suffisante pour obtenir une corrélation. De plus, peu d'information est disponible concernant l'origine de leurs échantillons de sorte qu'il est difficile de déterminer si nos études portent sur tumeurs similaires en terme de stade, grade, traitement et origine. Ensuite, la méthode utilisée pour mesurer l'amplification de *HNF4A* diffère entre les deux études. Nous avons quantifié spécifiquement l'amplification du gène de *HNF4A*

par qPCR alors que dans l'étude de Zhang et coll. le nombre de copies de *HNF4A* est déduit de l'amplification de son locus sur le chromosome 20q. Cette différence pourrait influencer les résultats puisque 72% des tumeurs présentent une amplification du locus 20q (Cancer Genome Atlas Network, 2012) alors que par qPCR l'amplification de *HNF4A* est détectée chez seulement 50% des tumeurs. Cette fréquence est d'ailleurs similaire à celle retrouvée lors de l'analyse de 59 lignées cancéreuses colorectales par le Cancer Cell Line Encyclopedia (données accessibles CCLE, DNA Copy Number Affy SNP, consulté le 16 octobre 2014). L'ensemble de ces facteurs permet d'expliquer que nous n'avons pas observé de corrélation entre l'augmentation de l'expression des isoformes P2 dans les tumeurs colorectales et l'amplification du gène *HNF4*.

La présence de plusieurs cas où l'expression des isoformes P2 augmente en absence d'amplification du gène suggère que des mécanismes autres que l'amplification de *HNF4A* pourraient réguler ces isoformes dans le cancer colorectal. Un mécanisme possible pourrait être l'activation de l'expression des isoformes P2 par la voie du TGF- $\beta$ . Il a été en effet démontré chez la lignée d'hépatome Fao que l'expression spécifique de *HNF4 $\alpha$ 7* est induite suite à l'ajout de TGF- $\beta$  dans le milieu de culture (M E Torres-Padilla et al., 2001). L'analyse du promoteur P2 de *HNF4 $\alpha$*  par le logiciel MatInspector révèle la présence de deux éléments de réponse pour les SMAD alors que le promoteur P1 en est dépourvu. L'activation de la voie du TGF- $\beta$  pourrait donc être impliquée dans l'augmentation de l'expression des isoformes P2 observée chez certaines tumeurs. Des analyses de corrélation entre le statut des isoformes P2 et l'activation de la voie du TGF- $\beta$  dans les tumeurs ainsi que la validation de la régulation des isoformes P2 par le TGF- $\beta$  chez les lignées colorectales cancéreuses permettraient de clarifier la situation.

## **6. Les isoformes P1 et P2 de *HNF4 $\alpha$* régulent différents réseaux de gènes chez les cellules cancéreuses colorectales.**

Les deux classes d'isoformes de *HNF4 $\alpha$*  ont longtemps été considérées comme ayant des fonctions redondantes étant donné leur grande homologie. Les quelques études *in vitro* et *in cellulo* réalisées sur les isoformes ont surtout mis en lumière leur différente force à

transactiver certains promoteurs. Malgré qu'il est connu que les isoformes régulent des gènes cibles différents selon l'organe où elles sont exprimées, il n'était pas clairement établi que les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  puissent réguler différents gènes cibles lorsqu'elles sont exprimées conjointement dans un même contexte. Nous démontrons pour la première fois que chez les cellules cancéreuses colorectales, les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  régulent des réseaux de gènes cibles différents leur conférant des fonctions spécifiques.

La démonstration que les isoformes P1 et P2 peuvent réguler différents réseaux de gènes est une tâche particulièrement difficile étant donné l'absence de modèles d'études adéquats. En effet, aucun modèle cellulaire normal n'exprime HNF4 $\alpha$  et l'utilisation de modèles animaux permet difficilement d'observer les changements d'expression des gènes au niveau d'un type cellulaire précis. Les lignées cancéreuses quant à elles expriment la plupart du temps que les isoformes P2 et leur invalidation conduit généralement à la mort cellulaire. De plus, peu d'outils sont disponibles pour étudier indépendamment les classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ . En effet, la grande similitude entre les isoformes P1 et P2 permet difficilement l'utilisation d'interférence à l'ARN et la modification de lignées cellulaires par la technique CRISPR pourrait engendrer des problèmes au niveau de la survie cellulaire. La plupart des études ont donc utilisé des techniques de surexpression dans des lignées cellulaires pour analyser les fonctions des isoformes de HNF4 $\alpha$ . Toutefois, la surexpression de facteurs de transcription peut entraîner une activation aberrante de gènes cibles engendrée par des niveaux d'expression non physiologiques. L'utilisation d'une telle approche dans le but de comparer les réseaux de gènes régulés par les isoformes P1 et P2 pourrait générer de faux gènes cibles ou encore masquer les différences normalement retrouvées en contexte endogène.

En considérant ces diverses limitations, la meilleure stratégie pour identifier de potentiels gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  nous a donc semblé être d'inhiber leur expression chez la lignée Caco2/15. Cette lignée cancéreuse colorectale est la seule à notre connaissance qui peut exprimer des niveaux similaires des isoformes P1 et P2. Contre toute attente, nous avons pu générer un shARN ciblant spécifiquement les

isoformes P2. Il a donc été possible d'étudier les fonctions des isoformes en inhibant spécifiquement leur expression endogène. Bien que cette approche semble la meilleure disponible pour étudier les rôles des isoformes P1 et P2, elle comporte plusieurs limitations. Premièrement, elle repose essentiellement sur une seule lignée cellulaire qui a la particularité d'exprimer les deux classes d'isoformes. Il est donc possible que les résultats obtenus reflètent uniquement le contexte des Caco2/15. Toutefois, même si certains gènes cibles identifiés sont spécifiques aux Caco2/15, il demeure que la démonstration que les isoformes P1 et P2 peuvent réguler différents réseaux de gènes demeure valide peu importe le contexte cellulaire. Deuxièmement, notre approche est limitée par l'utilisation d'un seul shARN spécifique contre chacune des classes d'isoformes. Il est possible que les résultats obtenus soient donc influencés par un effet « off-target » des shARNs qui est normalement contrôlé par l'utilisation de plusieurs séquences. Toutefois, nous estimons que l'ajout d'un shARN ciblant l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  permettra de contrôler cet effet en retenant pour notre étude que les cibles validées par ce shARN et celui d'un des shARN spécifiques. De plus, l'utilisation des données de CHIP-seq pour déterminer les gènes cibles directs des isoformes vient grandement limiter les cibles non-spécifiques issues d'un effet « off-target ». Troisièmement, pour limiter l'effet à long terme de l'inhibition de HNF4 $\alpha$  sur la prolifération et la survie cellulaire des lignées cancéreuses colorectales, nous avons dû effectuer une infection transitoire. Bien que cette stratégie favorise l'identification de gènes cibles directs, l'inhibition des isoformes est toutefois moins efficace puisqu'une proportion des cellules ne sera pas infectée. Cette efficacité réduite de l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$  engendrera des changements d'expression moins élevés de leurs gènes cibles qui seront donc plus difficiles à détecter par RNA-seq. De plus, une inhibition inégale de l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  pourrait engendrer l'identification de faux gènes cibles spécifiques à une classe d'isoformes. Pour pallier à cette possibilité, les gènes cibles ont été identifiés non sur la base de leur modulation d'expression par les shARN mais uniquement sur la base de la valeur statistique de leur modulation. En somme, l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$  par shARN chez la lignée Caco2/15 constitue un modèle valide pour l'identification des réseaux de gènes contrôlés spécifiquement par les isoformes P1 ou P2.

Les résultats obtenus par l'analyse simultanée de la localisation de HNF4 $\alpha$  dans le génome par ChIP-seq et des gènes modulés en RNA-seq a permis de démontrer que les isoformes P1 et P2 régulent des réseaux de gènes différents. Dépendamment des critères de sélection utilisés, entre 40% et 60% des gènes cibles identifiés sont spécifiques à la classe d'isoformes P1 ou P2 de HNF4 $\alpha$ . Il est très surprenant d'observer un si grand nombre de gènes cibles différents entre les isoformes P1 et P2 car leur domaine de liaison à l'ADN est identique. Deux phénomènes pourraient toutefois expliquer ce résultat. Premièrement, il est possible que les isoformes P1 et P2 interagissent de façon indirecte avec une grande partie de leur gènes cibles spécifiques en liant d'autres facteurs de transcription. Dans de tel cas, la régulation des gènes est indépendante de la liaison de HNF4 $\alpha$  à l'ADN mais dépendante de son interaction avec des partenaires situés sur les promoteurs des gènes. Deuxièmement, il est possible les isoformes P1 et P2 aient des sites de liaison différents dans le génome qui sont dictés par une interaction avec d'autres facteurs de transcription. Il a été démontré en effet que les facteurs Cdx2, GATA-4 et SMAD2/3 peuvent dans certaines mesures coopérer avec HNF4 $\alpha$  pour déterminer sa localisation au niveau des promoteurs et des régions activatrices des gènes (Mizutani et al., 2011; San Roman et al., 2014; Verzi et al., 2010, 2013; Weltmeier & Borlak, 2011). Peu importe le scénario, la capacité des isoformes P1 et P2 de réguler des gènes cibles différents proviendrait essentiellement de leur interaction spécifique avec des partenaires différents potentiellement via leur domaine N-terminal. Il serait intéressant de générer par CRISPR des lignées cellulaires comportant des mutations à l'intérieur de ces domaines pour vérifier leur rôle dans la sélection des gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 ou P2 de HNF4 $\alpha$ .

L'analyse des gènes cibles modulés par l'inhibition spécifique des isoformes P2 a révélé que ces isoformes agissent autant comme activateur que répresseur de l'expression des gènes. Ce résultat est inattendu étant donné que HNF4 $\alpha$  est principalement considéré comme un activateur de la transcription des gènes. D'ailleurs, l'analyse des gènes cibles modulés suite à l'inhibition complète de HNF4 $\alpha$  par le shHNF4 confirme cette activité d'activateur de la transcription chez les Caco2/15 (Figure 16A). L'inhibition spécifique des isoformes P1 conclue également a une fonction principale d'activateur de l'expression de ses gènes cibles. Cette propriété des isoformes P2 de réprimer un grand nombre de gènes

cibles serait donc une caractéristique particulière de cette classe d'isoformes. Il est intéressant de constater que HDAC2 a d'ailleurs été identifié comme une protéine située dans l'entourage des isoformes P2 par l'essai BioID chez les 293T. Il est très difficile par contre de concilier la fonction activatrice globale perçue pour l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  avec la fonction bivalente (activateur/répresseur) des isoformes P2. En effet, le tiers des gènes cibles réprimés par les isoformes P2 sont pourtant considérés activés par HNF4 $\alpha$  lors de l'essai avec le shHNF4. Il serait tentant de proposer que dans ces cas les isoformes P1 agissent à titre d'activateur et les isoformes P2 de répresseur. Bien que cette situation soit possible pour certains gènes cibles, 30% des cas ne se conforme pas à cette hypothèse lorsque l'on considère les résultats obtenus avec le shP1. Étant donné que l'inhibition des isoformes de HNF4 $\alpha$  n'est pas totale dans notre modèle, que les interactions entre les isoformes P1 et P2 pourraient être complexes d'un point de vue fonctionnel et qu'il n'est pas exclu que certains gènes cibles soient aussi influencés par des effets indirects découlant de l'inhibition de HNF4 $\alpha$  et de ses isoformes, il serait inapproprié de tirer des conclusions hâtives en tentant d'établir des corrélations entre ces résultats. Il demeure toutefois que ces résultats démontrent à nouveau que les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  ont des fonctions différentes.

#### **7. L'inhibition des isoformes P1 dans le cancer colorectal modifie le métabolisme énergétique des cellules cancéreuses alors que les isoformes P2 permettent de soutenir la signalisation associée au cancer.**

L'analyse des gènes cibles identifiés pour les isoformes P1 et P2 chez les Caco2/15 suggère que ces isoformes partagent plusieurs fonctions communes, mais également certaines fonctions spécifiques. Plusieurs des fonctions classiques attribuées à HNF4 $\alpha$  dont l'inflammation (*Acute phase response signaling*), le métabolisme des lipides (*FXR/RXR Activation*) et le métabolisme des xénobiotiques (*PXR/RXR Activation*), figurent parmi les activités biologiques communes entre les classes d'isoformes. La redondance de ces fonctions entre les deux classes d'isoformes suggère qu'il s'agit probablement des rôles principaux de HNF4 $\alpha$  dans les cellules. Toutefois, il a été impossible de déterminer par le logiciel IPA si l'expression des isoformes P1 ou P2 active ou réprime ces fonctions. Ainsi,

plusieurs scénarios semblent possibles concernant le rôle des isoformes dans les fonctions communes qui leur sont associées. Tout d'abord, il pourrait y avoir une redondance dans les fonctions des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$ . En effet, plusieurs gènes de ces voies sont en fait des gènes cibles communs aux deux classes d'isoformes. Par contre, plusieurs autres gènes semblent spécifiquement régulés par l'une ou l'autre des classes d'isoformes P1 et P2 suggérant qu'elles pourraient exercer des rôles complémentaires dans ces fonctions. À l'inverse, le gène cible FoxA3 associé au métabolisme est réprimé par les isoformes P1 et activé par les isoformes P2, suggérant que les isoformes de HNF4 $\alpha$  pourraient avoir des effets opposés sur ces fonctions. Des essais physiologiques seront toutefois nécessaires pour déterminer la relation exacte qui existe entre les isoformes P1 et P2 et ces fonctions biologiques.

Bien que les fonctions communes entre les deux classes d'isoformes puissent illustrer les rôles principaux de HNF4 $\alpha$  dans les cellules, les fonctions spécifiques identifiées semblent quant à elles expliquer leur patron d'expression dans le cancer colorectal. En effet, la diminution de l'expression des isoformes P1 semble permettre aux cellules cancéreuses de modifier leur métabolisme cellulaire pour l'adapter à leurs besoins énergétiques. Selon l'analyse des gènes cibles des isoformes P1 dans les Caco2/15, son expression participe à l'activité de la voie LXR qui régule l'homéostasie du cholestérol (Figure 17A et Annexe 6). L'activation de cette voie chez les cellules cancéreuses colorectales inhibe leur prolifération (Lo Sasso et al., 2013; Vedin et al., 2013). Ainsi, l'inhibition des isoformes P1 contribue à diminuer l'activité de la voie LXR pour favoriser la prolifération des cellules cancéreuses. D'autre part, l'inhibition des isoformes P1 chez les Caco2/15 est prédite pour affecter le métabolisme de l'acétate et du cycle de l'acide citrique. Ces deux voies métaboliques sont souvent altérées chez les cellules cancéreuses qui adaptent leur métabolisme à leur prolifération rapide (DeBerardinis, Lum, Hatzivassiliou, & Thompson, 2008; Desideri, Vegliante, & Ciriolo, 2015; Jaworski, Namboodiri, & Moffett, 2016). Plusieurs enzymes impliquées dans ces voies métaboliques sont des gènes cibles des isoformes P1, suggérant que l'inhibition de ces isoformes dans le cancer altère leur métabolisme énergétique. Par exemple, l'inhibition des isoformes P1 chez les Caco2/15 entraîne une diminution spécifique de l'expression de l'aconitase 2. La

diminution de l'activité de cette enzyme pourrait favoriser l'accumulation du citrate qui fournit aux cellules cancéreuses une source alternative pour la production d'acetyl-CoA (Desideri et al., 2015). En parallèle, l'inhibition des isoformes P1 est associée à la diminution de l'expression de plusieurs enzymes clés (OAT, ASS1) pour la biosynthèse de l'arginine. Cette voie métabolique se retrouve fréquemment inhibée dans les cellules cancéreuses de façon à favoriser l'utilisation de l'arginine extracellulaire qui est un processus beaucoup moins énergivore que la synthèse *de novo* (Fultang, Vardon, De Santo, & Mussai, 2016). Ainsi, l'inhibition des isoformes P1 pourrait réduire la biosynthèse de l'arginine pour déplacer l'équilibre métabolique vers l'import d'arginine exogène. Bref, les fonctions spécifiques identifiées pour les isoformes P1 suggèrent que leur inhibition contribue à l'adaptation métabolique des cellules cancéreuses colorectales nécessaire à leur survie.

D'un autre côté, le maintien de l'expression des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  chez les cellules cancéreuses colorectales semble nécessaire pour permettre une pleine activation de la signalisation reliée au cancer. Le résultat de l'analyse des gènes cibles des isoformes P2 par le logiciel IPA suggère leur implication dans les mécanismes moléculaires du cancer et les voies de signalisation du cancer pancréatique. Plusieurs gènes cibles spécifiques des isoformes P2 tels que STAT3, IL6R, SMAD3, YAP1, VDR, CHKA, WEE1 et ST5 sont effectivement impliqués dans des voies de signalisation associées à la tumorigenèse. De plus, l'expression des isoformes P2 semble soutenir la synthèse de plusieurs métabolites qui activent les voies de signalisation du cancer. En effet, les gènes cibles des isoformes P2 sont spécifiquement associés à la biosynthèse du cholestérol; un processus dont les métabolites influencent la croissance cellulaire et favorisent l'activation de voies oncogéniques (Casey et al., 2015; Gorin, Gabitova, & Astsaturov, 2012). Également, les isoformes P2 semblent être impliquées dans les voies métaboliques de la sphingosine-1-phosphate et de la céramide qui agissent comme lipides activant un grand nombre de voies cellulaires (García-Barros, Coant, Truman, Snider, & Hannun, 2014). La signalisation par la sphingosine-1-phosphate est d'ailleurs associée à la progression du cancer du côlon chez la souris (Kawamori et al., 2009). Bien que selon l'analyse IPA ces voies seraient

communes aux deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ , les isoformes P2 seraient responsables de leur activation dans le cancer puisque l'expression des isoformes P1 est inhibée.

L'ensemble de ces résultats permet donc d'émettre l'hypothèse que l'expression différentielle des isoformes P1 et P2 dans le cancer colorectal favorise la tumorigenèse. L'inhibition des isoformes P1 pourrait premièrement engendrer une modification dans le métabolisme énergétique des cellules pour permettre la croissance tumorale. Les fonctions cruciales de HNF4 $\alpha$  au niveau du métabolisme des lipides et des xénobiotiques seraient alors assurées par le maintien de l'expression des isoformes P2. Deuxièmement, l'expression des isoformes P2 permettrait un contexte favorable à la tumorigenèse en régulant l'expression de gènes impliqués dans les voies de signalisation du cancer et en permettant la synthèse de métabolites lipidiques ayant une activité oncogénique.

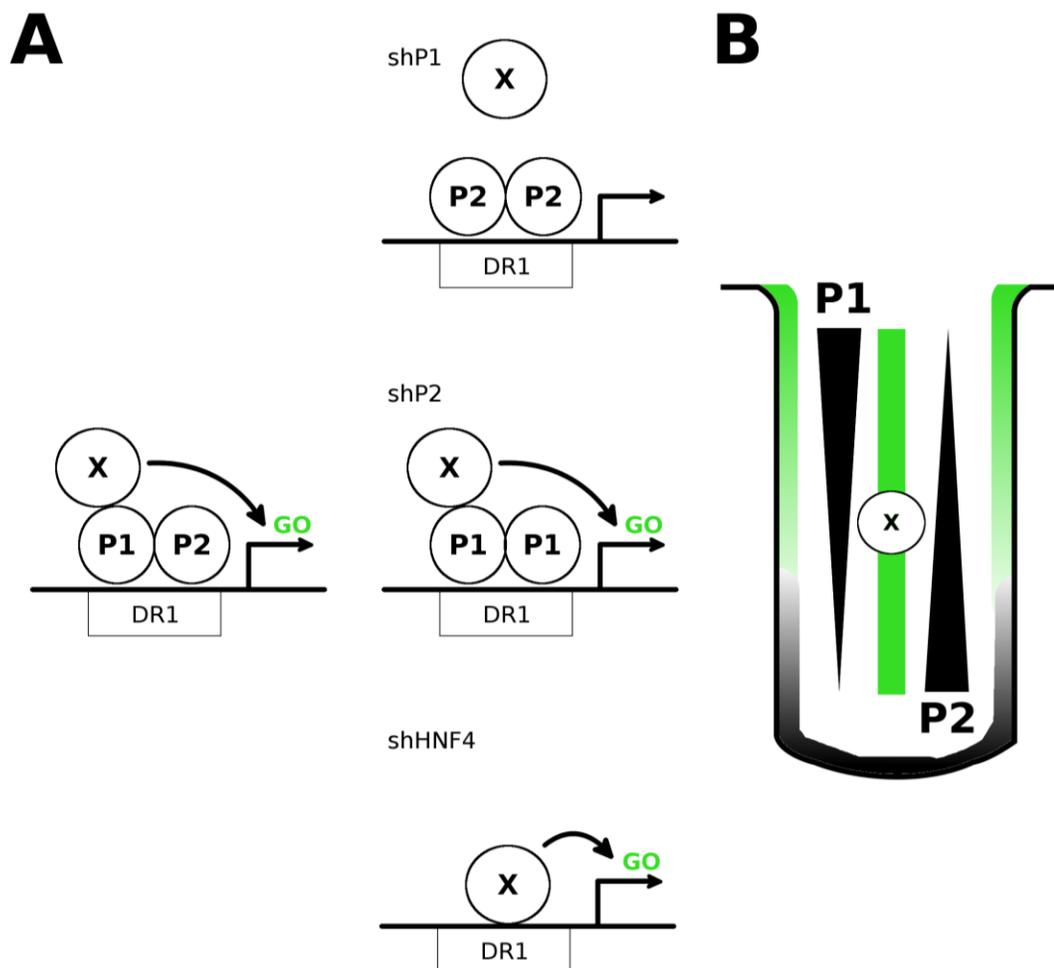
Une équipe de recherche a récemment publié une étude sur le rôle des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal par une stratégie de surexpression dans la lignée cancéreuse colorectale HCT116 (Vuong et al., 2015). Bien que leur méthodologie soit différente de la nôtre, plusieurs de leurs résultats sont similaires à nos observations. Tout d'abord, ils rapportent que les isoformes  $\alpha 2$  (P1) et  $\alpha 8$  (P2) peuvent effectivement réguler des réseaux de gènes différents puisque près de 60% des gènes modulés par leur surexpression sont différents; une fréquence similaire à celle que nous avons obtenue. De plus, ils observent que l'isoforme  $\alpha 8$  réprime un plus grand nombre de gènes que l'isoforme  $\alpha 2$ . Cette observation corréle avec nos analyses qui suggèrent étonnement une fonction répressive plus importante pour les isoformes P2 chez les Caco2/15. Finalement, les rôles qu'ils identifient pour les isoformes P1 et P2 correspondent en partie à ceux que nous avons pu identifier. En effet, leur analyse suggère que les isoformes  $\alpha 2$  et  $\alpha 8$  possèdent des fonctions communes au niveau du métabolisme des xénobiotiques et de la réparation des blessures ce qui est similaire aux voies métaboliques de la réponse de phase aiguë et de PXR/RXR identifiées dans nos analyses. Ils soulignent également que les isoformes P1 semblent agir comme suppresseurs de tumeur en activant des gènes associés à l'inhibition de croissance et la mort cellulaire alors que les isoformes P2 activeraient plutôt des gènes associés à la prolifération cellulaire ou ayant un effet anti-apoptotique. Ainsi, nos résultats

corrèlent bien avec les conclusions de leur étude. Toutefois, leur méthodologie ne permet pas de tenir compte de la contribution des interactions entre les isoformes P1 et P2 sur leur fonctions. Cela pourrait expliquer pourquoi nous avons globalement obtenus un plus grand nombre de gènes cibles potentiels pour les isoformes P1 et P2 ainsi qu'une description plus détaillée des rôles qui leur sont associés.

Le modèle que nous avons utilisé présente cependant certaines limites en ce qui concerne l'identification des rôles des isoformes de HNF4 $\alpha$ . Tout d'abord, l'identification des gènes cibles associés aux isoformes P1 et P2 est biaisée par les critères de sélection choisis. Un des critères consistait en la présence d'un site de liaison de HNF4 $\alpha$  en CHIP-seq dans un intervalle de 20 kb autour de leur site d'initiation de la transcription. Bien que ce critère permette probablement d'identifier une grande partie des gènes régulés par HNF4 $\alpha$ , il ne permet pas d'identifier toutefois les gènes cibles qui seraient régulés par la liaison de HNF4 $\alpha$  à des régions activatrices (*enhancers*) éloignées des promoteurs. Selon l'analyse des sites de liaison de HNF4 $\alpha$  dans le génome par CHIP-seq, 35% des sites sont situés dans des régions intergéniques situées à plus de 10 kb des gènes chez les Caco2/15 (Annexe 7). Il est donc évident que plusieurs gènes cibles de HNF4 $\alpha$  ne seront pas détectés par la méthode utilisée dans cette étude. La récente mise au point des techniques de capture de la conformation de la chromatine (*Chromosome Conformation Capture, 3C*) pourrait permettre d'augmenter la puissance de notre analyse en incluant les gènes cibles régulés par la liaison de HNF4 $\alpha$  aux régions activatrices. Toutefois, malgré cette limitation, la puissance de notre analyse demeure adéquate pour démontrer que les isoformes P1 et P2 régulent différents réseaux de gènes conduisant à différentes fonctions.

Une seconde limitation de notre étude provient du choix de considérer uniquement les gènes cibles dont l'expression est modulée à la fois par un des shARNs isoforme-spécifique et par le shARN ciblant l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  (shP1 + shHNF4 et shP2 + shHNF4). Cette approche a été utilisée pour contourner la limitation technique empêchant de contrôler les résultats par l'utilisation de plusieurs shARN spécifiques aux isoformes P2. Bien que ce choix diminue les risques d'identifier des gènes cibles faux-positifs, il pourrait entraîner cependant un grand nombre de faux-négatifs influençant les résultats. En effet,

une grande quantité de gènes liés par HNF4 $\alpha$  en ChIP-seq a été exclue de l'étude étant donné que leurs transcrits étaient modulés que par un seul shARN (voir régions a, c et g de la figure 16B). Il semble peu probable que ces gènes qui représentent environ 50% des cibles modulés par les shARN et liés par HNF4 $\alpha$  soient uniquement le résultat d'effets non-spécifiques (*off-target effects*) ou soient des cibles indirectes. Plusieurs raisons permettent de croire que ces gènes cibles modulés par un seul shARN pourraient être de véritables cibles directes de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes. Premièrement, près de 20% des gènes cibles modulés par un seul shARN auraient pu être validés par un second shARN si les résultats auraient été filtrés sur la base d'une valeur statistique de 0,05 plutôt que de 0,01. Il semble donc que l'exclusion d'une partie de ces gènes cibles soit due à la stringence de notre étude. Deuxièmement, il est très probable que les gènes modulés uniquement par la condition shHNF4 soient de vrais gènes cibles (Figure 16B; région g). En effet, à cause de leur activité similaire et de leur site identique de liaison à l'ADN, beaucoup de gènes cibles communs devraient être redondant entre les isoformes P1 et P2. Dans ces cas, l'invalidation d'une classe d'isoformes pourrait n'avoir aucun impact sur l'expression de son gène cible à cause de la compensation générée par l'autre classe d'isoformes. Seule une réduction complète de l'expression de l'ensemble des isoformes de HNF4 $\alpha$  (shHNF4) permettrait alors de percevoir un changement d'expression. Troisièmement, les gènes cibles modulés uniquement dans les conditions shP1 ou shP2 (Figure 16B; régions a et c, respectivement) pourraient être des cibles dont l'expression est déterminée par le ratio des isoformes P1 et P2. Une telle situation pourrait permettre l'expression différentielle de gènes cibles d'un tiers facteur le long de la crypte du côlon par le ratio des isoformes de HNF4 $\alpha$  (Figure 24). En effet, l'élément de réponse de HNF4 $\alpha$  est similaire à celui de plusieurs autres facteurs de transcription importants au côlon ce qui permet une collaboration ou une compétition dans la régulation de leurs gènes cibles communs (Colletti et al., 2009; Fang, Mane-Padros, Bolotin, Jiang, & Sladek, 2012; Vuong et al., 2015). L'absence complète de HNF4 $\alpha$  n'empêcherait pas ces facteurs de transcription de lier leur élément de réponse (donc aucun effet dans la condition shHNF4), mais le ratio des isoformes pourrait influencer cette liaison si les deux classes d'isoformes n'ont pas la même capacité à collaborer avec eux. Dans ce cas, seule l'inhibition de la classe d'isoformes permettant la collaboration produirait un changement d'expression (Figure 24). Bien que ce scénario reste à prouver, il



**Figure 24 : Régulation de gènes cibles de HNF4 $\alpha$  par le ratio d'expression de ses isoformes.**

Les résultats obtenus par l'analyse des gènes cibles de HNF4 $\alpha$  chez les Caco2/15 indiquent que certaines cibles sont modulées par un seul shARN (shP1 ou shP2) sans être modulées par le shHNF4. Ces résultats pourraient révéler un mode de régulation particulier de certains gènes cibles de HNF4 $\alpha$  par le contrôle du ratio de ses isoformes. A) Les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  sont exprimées simultanément chez les cellules Caco2/15 où elles peuvent lier leur élément de réponse de type DR-1. Ce même élément de réponse peut être lié par un autre facteur de transcription (X) pour activer l'expression du gène. Cependant, la présence de HNF4 $\alpha$  bloque sa liaison à l'élément de réponse et son activation du promoteur dépend de son interaction avec les isoformes P1. Lorsque les isoformes P1 sont inhibées par le shP1, les sites DR-1 sont uniquement occupés par les isoformes P2 qui ne peuvent recruter le facteur X. L'expression du gène est alors diminuée. Par contre, l'inhibition des isoformes P2 n'influence pas la capacité des isoformes P1 à recruter le facteur X qui peut continuer d'activer le

promoteur. Lorsque les deux classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  sont invalidées par le shHNF4, le site DR-1 n'est plus bloqué par HNF4 $\alpha$  et le facteur X peut s'y lier directement pour activer l'expression du gène. Aucune modulation de l'expression n'est donc perçue avec le shHNF4.

B) Exemple où la régulation de gènes cibles par le ratio des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  permettrait de contrôler leur localisation dans la crypte du côlon. Les isoformes de HNF4 $\alpha$  sont exprimées sous forme d'un gradient inverse où les isoformes P1 sont majoritairement localisées dans la région supérieure et les isoformes P2 dans la région inférieure de la crypte. Le facteur X qui active l'expression du gène cible (vert) est exprimé tout le long de la crypte. Selon le modèle proposé en A, l'absence des isoformes P1 et la présence des isoformes P2 au bas de la crypte bloque l'expression du gène cible du facteur X. Par contre, vers le haut de la crypte, la présence des isoformes P2 diminue permettant graduellement aux isoformes P1 de recruter le facteur X pour activer l'expression du gène. Ainsi, HNF4 $\alpha$  pourrait servir de régulateur pour l'expression de gènes cibles de d'autres facteurs de transcription.

concorde toutefois avec de récentes données suggérant que les isoformes P1 et P2 peuvent lier l'élément de réponse du facteur TCF4 sur l'ADN mais coopérer différemment avec celui-ci (Vuong et al., 2015). De plus, la fréquence élevée de gènes cibles connus de HNF4 $\alpha$  présents parmi les gènes uniques à la condition shP2 suggère qu'ils ne sont pas le résultat d'effets non-spécifiques du shARN mais réellement des gènes cibles (Figure 16C).

La possibilité que le ratio des isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  le long de la crypte serve à réguler les gènes cibles d'un tiers facteur de transcription (Figure 24) semble être une option intéressante. Les limitations techniques rencontrées avec nos approches en protéomique empêche toutefois d'identifier des facteurs potentiellement régulés de la sorte par le ratio des isoformes de HNF4 $\alpha$ . Toutefois, l'analyse préliminaire des éléments de réponse présents autour des sites liés par HNF4 $\alpha$  en ChIP-seq chez les gènes cibles prédits pour les isoformes P1 ou P2 suggère un enrichissement pour les sites des facteurs RXR, ERR-alpha, COUP-TF1 et NR2C2. Ces facteurs reconnaissent tous un élément de réponse similaire à celui de HNF4, faisant d'eux des candidats potentiels à un mode de régulation par le ratio des isoformes P1 et P2. D'ailleurs, ERR-alpha, COUP-TF1 et NR2C2 ont été identifiés comme étant à proximité de HNF4 $\alpha$  lors de l'essai BioID chez les 293T et HCT116. Il serait intéressant de vérifier chez les lignées cellulaires colorectales si la

régulation de gènes cibles par ces facteurs peut effectivement être influencée par le ratio d'expression des isoformes P1 et P2.

En somme, il est très probable que plusieurs gènes identifiés par un seul shARN et exclus de notre étude soient des gènes cibles réels de HNF4 $\alpha$ . Les différentes catégories de gènes cibles mis en lumière par l'utilisation de différents shARN illustrent en fait la complexité qui existe dans la régulation des gènes de HNF4 $\alpha$  par ses différentes isoformes. Néanmoins, notre approche de choisir uniquement les gènes cibles modulés par deux shARN différents demeure valable dans le contexte où des rôles distincts pour les isoformes de HNF4 $\alpha$  restaient à démontrer. Il est en effet plus important dans la démonstration des rôles distincts des isoformes P1 et P2 de s'assurer de la validité des gènes cibles identifiés que d'éviter d'en rejeter. Il demeurerait toutefois intéressant d'étudier la régulation de certains de ces gènes cibles identifiés par un seul shARN pour déterminer si effectivement le ratio des isoformes P1 et P2 est impliqué dans leur régulation.

#### **8. Les analyses protéomiques suggèrent de nouveaux mécanismes de régulation pour les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ .**

Les facteurs de transcription accomplissent leur fonction en interagissant avec des partenaires qui modifieront la chromatine ou influenceront les diverses étapes de la transcription. Puisque l'unique différence entre les isoformes de classe P1 et P2 réside dans leur domaine N-terminal d'interactions protéiques, il est logique de croire que leurs différentes fonctions pourraient provenir d'une affinité différente avec leurs partenaires. L'objectif initial de cette étude était donc de comparer par spectrométrie de masse quantitative les partenaires interagissant avec les isoformes P1 et P2 pour comprendre leurs rôles dans le cancer colorectal. Toutefois, nous n'avons pu atteindre cet objectif suite à l'incapacité d'obtenir des lignées cellulaires stables exprimant des niveaux adéquats des isoformes P1.

Il est surprenant en effet de constater la différence d'expression des protéines de fusion HNF4 $\alpha$ P1-GFP et HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les lignées cellulaires étant donné qu'elles sont très similaires et insérées dans le même vecteur d'expression. La raison de cette faible expression de la construction HNF4 $\alpha$ P1-GFP serait donc reliée à la protéine elle-même plutôt qu'à une différence expérimentale. Cette difficulté à générer des lignées stables exprimant la construction HNF4 $\alpha$ P1-GFP pourrait s'expliquer par le rôle anti-prolifératif des isoformes P1. En effet, il a été démontré que la surexpression des isoformes P1 dans la lignée cellulaire 293T modifie l'expression d'un réseau de gènes conduisant à l'inhibition de la prolifération (Grigo et al., 2008). Ainsi, les cellules exprimant de hauts niveaux de HNF4 $\alpha$ P1-GFP dans nos modèles cellulaires ont probablement cessé de proliférer et ont été éliminées au cours des passages réalisés pour le marquage SILAC. Bien que ce problème nous a empêchés de pouvoir comparer les partenaires protéiques entre les deux classes d'isoformes, il semble appuyer toutefois l'idée que les isoformes P1 et P2 n'ont pas les mêmes fonctions dans les cellules. Afin de pouvoir comparer les partenaires protéiques des isoformes P1 et P2, il serait possible d'utiliser un système d'expression inductible des constructions HNF4 $\alpha$ -GFP. Dans ce cas, l'expression de HNF4 $\alpha$ P1-GFP pourrait être induite après les multiples passages nécessaires au marquage des protéines en SILAC.

Malgré l'impossibilité technique de comparer les partenaires protéiques entre les classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$ , il a été toutefois possible d'investiguer les protéines interagissant avec les isoformes P2. Cette information est d'autant plus pertinente que ce sont les isoformes P2 qui sont exprimées dans les cellules cancéreuses colorectales et qui sont donc responsables du rôle de HNF4 $\alpha$  dans leur survie (Schwartz et al., 2009; B. Zhang et al., 2014). Toutefois, nos analyses ont permis d'identifier qu'un seul cofacteur connu de HNF4 $\alpha$ ; PC4. De façon surprenante, les principaux cofacteurs de HNF4 $\alpha$ , tel que CBP/P300, SRC-1, SRC-2 et PGC-1 $\alpha$ , n'ont pas été immunoprécipités par GFP-TRAP ou identifiés par BioID bien que la plupart d'entre eux semblent exprimés dans les lignées cellulaires utilisées selon la banque de données *Human Protein Atlas* ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org), consulté le 12 mars 2016). Toutefois, les informations contenues dans cette banque de données suggèrent que leur expression est relativement faible comparée à celle du cofacteur PC4 qui a été immunoprécipité avec HNF4 $\alpha$ P2-GFP. Il est

donc possible que ces cofacteurs ne soient que faiblement exprimés et donc difficiles à détecter en co-immunoprécipitation. Il est d'ailleurs important de noter que l'interaction entre HNF4 $\alpha$  et ces cofacteurs a toujours été démontré que par des techniques de surexpression de protéine de fusion (GST, FLAG) et non par l'immunoprécipitation de la protéine endogène. De plus, une étude précédente qui a tenté d'identifier les partenaires immunoprécipités avec HNF4 $\alpha$  dans la lignée HepG2 par spectrométrie de masse de type « shotgun » n'a également retrouvé que PC4 comme cofacteur (Daigo et al., 2011). Ainsi, il est possible que les techniques d'immunoprécipitation ne soient pas adéquates pour conserver les interactions de HNF4 $\alpha$  avec plusieurs de ses cofacteurs. Cependant, il est étonnant que la technique BioID où les partenaires sont marqués *in vivo* n'ait pas permis d'identifier les cofacteurs connus de HNF4 $\alpha$  parmi les protéines de son entourage. La faible quantité de partenaires biotinylés obtenus chez les lignées 293T et HCT116 (30 partenaires au total) suggère par contre que l'efficacité de l'essai n'a pas été optimale. En effet, l'utilisation de la même technique pour le facteur de transcription c-MYC dans la lignée 293 a permis d'identifier plus d'une centaine de partenaires incluant plusieurs cofacteurs connus (Dingar et al., 2015). Donc, la faible expression de ces cofacteurs combinée à une efficacité sub-optimale de l'essai BioID pourraient expliquer leur absence au cours de cet essai. Certaines modifications au protocole expérimental, dont une expression plus forte de la construction HNF4 $\alpha$ P2-BirA, une concentration plus élevée en biotine ainsi qu'un temps d'incubation plus long, pourraient permettre d'obtenir une meilleure efficacité dans l'identification de partenaires protéiques. Quoiqu'il en soit, les protéines associées aux isoformes P2 par la méthode BirA demeurent valides pour l'étude de ses fonctions car, malgré l'absence de cofacteurs connus, plusieurs de celles-ci ont été également identifiées par l'étude de Daigo et coll. (Daigo et al., 2011).

### ***8.1. Les isoformes P2 pourraient modifier le contexte de la chromatine chez les cellules cancéreuses.***

Parmi les protéines immunoprécipitées avec la construction HNF4 $\alpha$ P2-GFP dans la lignée 293T, les histones H2A, H2B, H3 et H4 ont été identifiées avec un ratio stœchiométrique équivalent, laissant croire que des nucléosomes entiers ont pu être

immunoprécipités. En plus de ces histones, les protéines de modification des histones BRG1, ISWI et HDAC2 ont été également identifiées comme partenaires potentiels des isoformes P2 chez les 293T. L'ensemble de ces résultats suggèrent que les isoformes P2 pourraient réguler l'expression des gènes par une interaction directe ou indirecte avec la chromatine pour en modifier la structure. Ce phénomène est particulièrement intéressant dans le contexte où l'expression des isoformes P2 se concentre dans les cellules épithéliales du bas des cryptes du côlon. À ce niveau, il a été démontré que BRG1 est particulièrement important pour le maintien des cellules souches et de l'homéostasie intestinale tout comme HDAC2 (Holik et al., 2013; Turgeon et al., 2013; Zimberlin et al., 2015). Il pourrait donc être possible que les isoformes P2, localisées au fond des cryptes, participent au maintien d'un programme d'expression génique associé aux cellules souches et/ou prolifératives. Les isoformes P2 pourraient également servir au développement et maintien des cellules cancéreuses colorectales par leur capacité à modifier le contexte épigénétique de certains gènes. Il serait donc intéressant de vérifier par immunoprécipitation si ces interactions avec BRG1 et HDAC2 sont des caractéristiques spécifiques aux isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  et l'impact de l'inhibition spécifique des isoformes P2 sur la signature épigénétique du génome des cellules cancéreuses colorectales.

### ***8.2. Les molécules des jonctions serrées pourraient réguler l'activité des isoformes P2.***

L'immunoprécipitation de la construction HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les Caco2/15 par GFP-TRAP a conduit à l'identification de plusieurs molécules associées aux jonctions cellulaires. Bien que ces interactions pourraient sembler à première vue non-spécifiques ou encore provenir de contaminations, la quantité de ces protéines retrouvées en spectrométrie de masse suggère qu'il s'agit d'interactions réelles. En effet, puisque les immunoprécipitations ont été réalisées sur des extraits nucléaires, il est peu probable qu'une telle quantité de protéines puisse provenir d'une contamination par la fraction cytoplasmique. De plus, plusieurs de ces molécules de jonctions sont connues pour pouvoir aller au noyau où elles influencent l'activité de facteurs de transcription (Balda & Matter, 2000; Gonzalez-Mariscal et al., 2014; Munoz et al., 2014; Remue et al., 2010). Il apparaît

donc que HNF4 $\alpha$  pourrait également être un facteur de transcription dont l'activité est régulée par des molécules de jonctions. Le rôle joué par une telle régulation des isoformes P2 chez les cellules épithéliales du côlon demeure à explorer. Toutefois, le fait que la localisation nucléaire de certaines molécules de jonctions varie en fonction de la confluence suggère qu'il pourrait s'agir d'un mécanisme permettant d'adapter la transcription de certains gènes cibles des isoformes P2 au contexte cellulaire (Islas, Vega, Ponce, & Gonzalez-Mariscal, 2002). De plus, des évidences suggèrent que les membres de la famille des caténine, dont l' $\alpha$ -caténine, peuvent influencer l'activité de la  $\beta$ -caténine au noyau (McCrea & Gottardi, 2016). Or, la  $\alpha$ -caténine, la  $\beta$ -caténine et la  $\gamma$ -caténine ont toutes été immunoprécipitées avec les isoformes P2 par GFP-TRAP chez les cellules Caco2/15. Puisque HNF4 $\alpha$  est connu pour inhiber l'activité de la  $\beta$ -caténine en liant TCF4 (Cattin et al., 2009), il est possible que ces caténines puissent interagir avec les isoformes P2 sous certaines conditions pour bloquer leur action sur cette voie.

### **9. Les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ impliquées dans la régulation de p53.**

Le facteur de transcription p53 est un suppresseur de tumeur important au niveau du côlon et est souvent muté au cours du développement du cancer colorectal (Markowitz & Bertagnolli, 2009). La protéine p53 régule un grand nombre de processus cellulaires incluant le cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation des dommages à l'ADN et le métabolisme (Bensaad & Vousden, 2007; Meek, 2009; Menendez, Inga, & Resnick, 2009). Il est connu également que p53 peut interagir avec HNF4 $\alpha$  pour moduler l'expression de ses gènes cibles. En effet, il peut interagir directement avec la région AF-2 de l'isoforme  $\alpha 1$  (classe P1) pour inhiber l'expression de ses gènes cibles en recrutant un complexe de répression (Maeda et al., 2002).

Nous avons observé par immunoprécipitation que la protéine p53 peut également interagir avec les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  qui possèdent également la région AF-2. Toutefois, plusieurs autres protéines connues pour interagir avec p53 ont également été immunoprécipitées avec HNF4 $\alpha$ P2-GFP chez les cellules 293T au cours de nos essais GFP-TRAP. Parmi celles-ci, l'ubiquitine hydrolase USP7, la nucleophosmine (NPM1), la

nucleoline (NCL) et la mortaline (HSPA9) sont toutes impliquées dans la régulation de la stabilité et de la fonction de p53 (Colombo, Marine, Danovi, Falini, & Pelicci, 2002; Li et al., 2002; Saxena, Rorie, Dimitrova, Daniely, & Borowiec, 2006; Wadhwa et al., 1998). Ces résultats suggèrent que les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  pourraient se trouver impliquées dans des complexes protéiques contenant p53 pour participer à sa régulation. D'ailleurs, des expériences d'immunofluorescence ont suggéré que l'expression de HNF4 $\alpha$  dans les tumeurs colorectales corrèle avec la stabilisation de p53 (Mathieu Darsigny, 2010). Puisque l'expression de HNF4 $\alpha$  dans les tumeurs est principalement celle des isoformes P2, il pourrait exister un dialogue entre ces isoformes et la voie de p53 dans les cellules. Un tel dialogue ferait beaucoup de sens puisque ces deux facteurs de transcription sont impliqués dans des processus similaires, soient la prolifération, la différenciation, le métabolisme et le stress oxydatif. Il serait donc intéressant d'investiguer plus en détail cette relation entre p53 et les isoformes P2 pour comprendre la nature de leurs interactions. Non seulement p53 pourrait moduler l'expression des gènes cibles des isoformes P2, tout comme il le fait avec les isoformes P1 (Maeda et al., 2002), mais les isoformes P2 pourraient influencer l'activité ou la stabilité de p53.

Puisque nos observations ont été obtenues chez la lignée 293T exprimant un p53 de type sauvage, il serait intéressant de vérifier par immunoprécipitation si les isoformes P2 peuvent également interagir avec les formes mutées de p53 dans les lignées cancéreuses colorectales. De plus, il serait intéressant de vérifier si l'inhibition des isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  par siRNA chez les lignées colorectales affecte les niveaux de p53 ou son induction suite à un stress génotoxique. Ces expériences permettraient de déterminer comment les isoformes P2 pourraient participer à la carcinogenèse colorectale en influençant le suppresseur de tumeur p53.

#### **10. Les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN chez les cellules cancéreuses colorectales.**

L'instabilité génomique est une caractéristique commune à l'ensemble des cancers. Les cellules cancéreuses, particulièrement vulnérables à l'accumulation de dommages à

l'ADN, dépendent des mécanismes de réparation pour leur survie. La plupart des agents chimiothérapeutiques agissent d'ailleurs en induisant des dommages à l'ADN pour engendrer un arrêt du cycle cellulaire et induire la mort des cellules cancéreuses (Helleday, Petermann, Lundin, Hodgson, & Sharma, 2008). Les mécanismes de réponse aux dommages à l'ADN sont donc cruciaux pour la survie des cellules cancéreuses. De façon surprenante, plusieurs facteurs associés à ces mécanismes ont été identifiés comme des partenaires interagissant avec les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$ , et ce dans toutes les lignées cellulaires étudiées. À notre connaissance, HNF4 $\alpha$  n'a jamais été rapporté pour être impliqué dans la réponse aux dommages à l'ADN. Seule une étude de ChIP-chip avait révélé la présence de sites de liaison pour HNF4 $\alpha$  aux promoteurs de certains gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (E Bolotin et al., 2010). Les interactions que nous avons identifiées entre les isoformes P2 et des molécules de la réponse aux dommages à l'ADN laissent croire à son implication dans le processus. Bien que l'expression de HNF4 $\alpha$  ne varie pas lors de l'induction de dommage à l'ADN avec l'etoposide, sa localisation est toutefois affectée. En effet, une partie du pool nucléaire de HNF4 $\alpha$  chez les Caco2/15 traitées à l'etoposide semble se redistribuer dans les foyers de dommages à l'ADN identifiés par la phosphorylation de l'histone H2A.X. Cette évidence explique comment des protéines impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN ont pu être détectées avec les isoformes P2 dans nos analyses protéomiques. Par contre, l'inhibition de HNF4 $\alpha$  ou de ses isoformes ne semble pas engendrer une accumulation des dommages à l'ADN selon le marqueur phospho- $\gamma$ H2A.X chez la lignée Caco2/15. La contribution potentielle de HNF4 $\alpha$  et de ses isoformes dans la réponse aux dommages à l'ADN reste donc à être élucidée.

L'identité des partenaires associés aux isoformes P2 permet toutefois d'émettre plusieurs hypothèses quant à leurs rôles dans la réponse aux dommages à l'ADN. Premièrement, la majorité des partenaires identifiés (PRKDC, XRCC6, NONO, SFPQ et RBM14) sont impliqués dans la réparation par jonction des extrémités non-homologues de l'ADN (NHEJ) suggérant que les isoformes P2 agiraient principalement dans ce processus. En même temps, le complexe MSH2/MSH6 a été identifié dans la lignée HCT116 pour être à proximité des isoformes P2 suggérant également leur participation à la réparation des mésappariements de l'ADN (*mismatch repair*). Toutefois, si les isoformes P2 sont

associées à la réparation par NHEJ, il est surprenant de constater que les protéines RAD50 et PARP-1, médian la réparation par recombinaison homologue, soient également identifiées comme partenaires des isoformes P2. Il est donc possible que les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  soient plutôt associées à la réponse aux dommages à l'ADN en général plutôt qu'à un mécanisme de réparation particulier de l'ADN. L'éventail de partenaires identifiés pourraient illustrer en fait l'interaction des isoformes P2 avec les différents mécanismes de réparation qui ont lieu dans chaque phase du cycle cellulaire. En effet, la recombinaison homologue est active uniquement en phase S et G2 alors que la NHEJ l'est surtout en phase G1. Ainsi, ce genre de résultat serait normal pour des cultures de cellules asynchrones où les isoformes P2 réagissent à la réponse aux dommages à l'ADN en général. Il est d'ailleurs difficile de concevoir le facteur HNF4 $\alpha$  comme participant directement à un mécanisme particulier de réparation des bris de l'ADN. Contrairement aux protéines impliquées dans ces processus, HNF4 $\alpha$  n'a pas d'activité enzymatique intrinsèque, ne lie l'ADN qu'à des séquences définies et n'est pas connu pour agir comme protéine d'échafaudage. Il semble davantage logique que les isoformes P2 soient recrutées aux sites de dommages à l'ADN pour être dirigées d'une façon quelconque à activer la transcription de gènes impliqués dans la réponse aux dommages à l'ADN. D'ailleurs, parmi les gènes cibles que nous avons identifiés pour les isoformes P2 chez les Caco2/15, certains sont associés à la régulation de l'apoptose ou sont des effecteurs de la réponse aux dommages à l'ADN. Ainsi, à l'image du facteur de transcription p53, les isoformes P2 de HNF4 $\alpha$  pourraient agir comme senseurs des stress génotoxiques et adapter l'expression des gènes en conséquence.

Outre ce rôle, il serait possible que les isoformes P2 interagissent avec les protéines de la réponse aux dommages à l'ADN afin de favoriser certains mécanismes particuliers de réparation. En effet, certains des cofacteurs connus de HNF4 $\alpha$  ou identifiés dans nos analyses protéomiques contribuent aux mécanismes de réparation de l'ADN. En outre, HDAC2 est retrouvé aux sites de dommages à l'ADN pour modifier le patron d'acétylation des histones (Miller et al., 2010) et BRG1 aide à la recombinaison homologue en facilitant l'échange de RPA1 avec RAD51 sur l'ADN simple brin (Qi et al., 2015). Il est donc possible que la présence de HNF4 $\alpha$  dans les régions de dommage serve à recruter ces cofacteurs pour favoriser l'efficacité de la réparation de l'ADN. Ainsi, les isoformes P2

présentes chez les cellules prolifératives de la crypte permettraient non seulement d'établir un programme transcriptionnel particulier mais également de protéger l'intégrité du génome en aidant la réponse aux dommages à l'ADN. Par contre, lors de la carcinogenèse colorectale, l'expression des isoformes P2 pourrait aider à la survie des cellules cancéreuses et contribuer à leur résistance aux agents génotoxiques utilisés en chimiothérapie.

Bien que nos résultats suggèrent indirectement une association entre HNF4 $\alpha$  et la réponse aux dommages à l'ADN, plusieurs questions demeurent à répondre. Premièrement, il serait pertinent de savoir si cette interaction entre HNF4 $\alpha$  et les facteurs de la réponse aux dommages à l'ADN est une caractéristique unique aux isoformes P2. Des expériences d'immunoprécipitation chez les lignées cancéreuses colorectales seraient donc nécessaires pour valider les interactions obtenues et vérifier leur spécificité avec les isoformes P2. Pour ce faire, la co-immunoprécipitation de HNF4 $\alpha$  avec certains partenaires identifiés (ex. : PARP-1, PRKDC, XRCC6) pourrait être réalisée à partir des lignées Caco2/15 ou T84 qui expriment les deux classes d'isoformes. Deuxièmement, la localisation des isoformes de HNF4 $\alpha$  dans les régions de dommages à l'ADN suite à un traitement à l'etoposide ou une micro-irradiation laser pourrait être vérifiée par immunofluorescence dans ces mêmes lignées à l'aide d'anticorps spécifiques. En utilisant la microscopie confocale, il serait également possible de déterminer si l'interaction entre les isoformes de HNF4 $\alpha$  et les partenaires identifiés ont effectivement lieu dans ces régions de dommages à l'ADN. Troisièmement, il serait intéressant de vérifier l'importance des isoformes P2 dans la réponse aux dommages à l'ADN. Pour ce faire, l'expression des isoformes P2 pourrait être inhibée chez les lignées cancéreuses colorectales DLD-1, LS180 et HCT15 et leur viabilité mesurée suite à un traitement au 5-fluorouracile. Ces lignées cellulaires sont normalement résistantes à cet agent chimiothérapeutique qui engendre des dommages à l'ADN (Bracht, Nicholls, Liu, & Bodmer, 2010). Une diminution de leur survie suite à l'inhibition des isoformes P2 pourrait démontrer leur implication dans la réponse aux dommages à l'ADN. À l'inverse, des cellules cancéreuses colorectales surexprimant une isoforme de la classe P2 pourraient être traitées à l'etoposide pour vérifier si leur survie est augmentée. Finalement, pour vérifier si les isoformes P2 influencent un mécanisme particulier de réparation de l'ADN, leur impact sur la recombinaison homologue ou le NHEJ pourrait être évalué à

l'aide de systèmes rapporteurs GFP. Dans ces systèmes, les cellules sont transfectées avec un vecteur où un dommage double-brin peut être simulé dans le gène rapporteur GFP par l'expression d'une enzyme de restriction. Selon la configuration du vecteur, le dommage double-brin sera réparé uniquement par recombinaison homologue ou par NHEJ et l'efficacité mesurée par l'expression de GFP (Weinstock, Nakanishi, Helgadottir, & Jasin, 2006). L'implication des isoformes P2 dans ces mécanismes pourrait donc être évaluée en comparant l'efficacité de la recombinaison homologue ou NHEJ chez des lignées cancéreuses exprimant ou non les isoformes P2.

## 11. Conclusions

Le cancer colorectal est une maladie dont l'incidence élevée engendre un grand nombre de décès chaque année au Canada. Les conséquences économiques, sociales et familiales de cette pathologie justifient les efforts déployés en recherche pour mieux la comprendre. Bien que le cancer soit une maladie complexe qui ne peut être réduite qu'à un seul facteur ou gène défectueux, chaque découverte fait avancer la possibilité de trouver un traitement. Les résultats obtenus au cours de cette thèse ont permis de démystifier la controverse régnant autour du rôle de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal.

Nos résultats ont suggéré que les classes d'isoformes de HNF4 $\alpha$  ne participent pas de la même manière au cancer colorectal, un fait peu étudié jusqu'à présent et responsable de la controverse au sein de la littérature. Les évidences que nous avons accumulées suggèrent que les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  régulent vraisemblablement des réseaux de gènes cibles différents, bien que la mécanistique derrière cette différence reste un mystère. Au cours du cancer colorectal, l'expression des isoformes P1 est fréquemment inhibée pour laisser place uniquement aux isoformes P2. Selon les fonctions que nous avons pu identifier pour ses isoformes, il pourrait être avantageux d'inhiber spécifiquement l'expression des isoformes P2 ou rétablir celle des isoformes P1 dans le cancer colorectal. Bien que cette dernière option semble plus difficile, elle demeure néanmoins possible puisque nos résultats suggèrent que leur expression peut être rétablie en inhibant la voie Wnt/ $\beta$ -caténine.

L'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  dans le cancer colorectal pourrait également servir d'indicateur pronostique et influencer les traitements à donner. L'amplification de *HNF4A* a d'ailleurs été récemment associée à un sous-type particulier de cancer colorectal par deux études différentes (Guinney et al., 2015; B. Zhang et al., 2014). Ces sous-types de cancers pourraient particulièrement bien répondre à une thérapie basée sur l'inhibition de l'activité des isoformes P2 ou des voies métaboliques qu'il contrôle.

Finalement, bien que notre étude se concentre que sur le récepteur nucléaire HNF4 $\alpha$ , nos découvertes pourraient également s'appliquer aux autres membres de cette famille de facteurs de transcription. En effet, nombre d'entre eux possèdent également des promoteurs alternatifs influençant la région N-terminale de leurs isoformes. Il est possible que cette étude sur HNF4 $\alpha$  ait identifié en fait un mécanisme très complexe où les récepteurs nucléaires peuvent adapter leur réseaux de gènes cibles selon le contexte cellulaire. La régulation de l'expression des gènes pourrait donc s'avérer un sujet encore plus complexe que prévu, mais également des plus passionnants.

## REMERCIEMENTS

J'aimerais souligner la contribution de tous ceux et celles qui, de près ou de loin, m'ont apporté une aide inestimable dans l'accomplissement de cette thèse qui n'aurait autrement pu voir le jour.

J'aimerais remercier tout d'abord les membres de mon comité d'encadrement, les professeurs Julie Carrier et Luc Gaudreau, pour leur temps, leurs conseils et leurs encouragements. J'aimerais également remercier mon directeur de thèse, le professeur François Boudreau, pour sa confiance, son temps, sa générosité, son mentorat et son intégrité. Ma passion pour la biologie, ma persévérance dans les difficultés et la confiance que j'ai développée sont les fruits de son encadrement bienveillant; merci beaucoup.

J'aimerais remercier la banque de tumeurs colorectales de l'Université de Sherbrooke pour la qualité et la disponibilité des échantillons humains utilisés au cours de cette thèse. J'aimerais remercier particulièrement la professeure Julie Carrier et M. Gérald Bernatchez pour leur temps et leur dévouement. J'aimerais aussi remercier la plateforme de protéomique de l'Université de Sherbrooke pour l'assistance avec les techniques de GFP-Trap, BioID et spectrométrie de masse quantitative. Je remercie spécialement le professeur François-Michel Boisvert pour son temps et le partage de ses connaissances et installations. Un remerciement particulier à M. Dominique Lévesque et Dominique Jean pour leur aide technique et leur précieuse collaboration. Je remercie également la plateforme de RNomique de l'Université de Sherbrooke pour leur aide avec les analyses qPCR et la détermination du nombre de copies de gènes dans les tumeurs. Je tiens aussi à souligner l'aide précieuse du service de biostatistique du Centre de Recherche Clinique du CHUS pour les conseils au niveau des analyses statistiques.

J'aimerais remercier Michael Schlabach du Novartis Institutes for Biomedical Research de nous avoir fourni les vecteurs shARN contre la  $\beta$ -caténine ainsi que l'équipe de la professeure X. Shirley Liu du Dana-Farber Cancer Institute pour tout le support disponible avec leur logiciel BETA.

Finalement, j'aimerais remercier les étudiants passés du laboratoire qui ont contribué à cette thèse par leur travail, soit Mathieu Darsigny, Carine Lussier et David Lepage. Je remercie également les stagiaires Yuxi Li et Samuel Wilson dont le travail a aussi contribué à l'avancement de ma thèse. Je remercie spécialement Christine Jones, assistante de recherche, pour sa collaboration, son aide précieuse et son soutien au laboratoire. Je tiens à souligner la collaboration et l'aide apporté par l'équipe de la professeur Nathalie Rivard au niveau des immunobuvardages sur grands gels. Finalement, je tiens à remercier l'ensemble du département d'anatomie et biologie cellulaire pour les discussions, conseils et encouragements obtenus tout au long de ma thèse.

## LISTE DES RÉFÉRENCES

- Ahn, S.-H. H., Shah, Y. M., Inoue, J., Morimura, K., Kim, I., Yim, S., ... Inoue, Y. (2008). Hepatocyte nuclear factor 4alpha in the intestinal epithelial cells protects against inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, *14*(7), 908-920.
- Albert, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). Molecular Biology of the Cell. Dans N. Wolfe (Éd.), *Molecular biology of the cell* (Sixth, p. 380-392). New York: Garland Science Taylor & Francis Group LLC.
- Allen, B. L., & Taatjes, D. J. (2015). The Mediator complex: a central integrator of transcription. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *16*(3), 155-166.
- Alpern, D., Langer, D., Ballester, B., Le Gras, S., Romier, C., Mengus, G., & Davidson, I. (2014). TAF4, a subunit of transcription factor II D, directs promoter occupancy of nuclear receptor HNF4A during post-natal hepatocyte differentiation. *eLife*, *3*, e03613.
- Anders, S., & Huber, W. (2010). Differential expression analysis for sequence count data. *Genome Biology*, *11*(10), 1-12.
- Anders, S., Pyl, P. T., & Huber, W. (2015). HTSeq—a Python framework to work with high-throughput sequencing data. *Bioinformatics*, *31* (2), 166-169.
- Antes, T. J., & Levy-Wilson, B. (2001). HNF-3 beta, C/EBP beta, and HNF-4 act in synergy to enhance transcription of the human apolipoprotein B gene in intestinal cells. *DNA and Cell Biology*, *20*(2), 67-74.
- Archer, A., Sauvaget, D., Chauffeton, V., Bouchet, P. E., Chambaz, J., Pincon-Raymond, M., ... Lacasa, M. (2005). Intestinal apolipoprotein A-IV gene transcription is controlled by two hormone-responsive elements: a role for hepatic nuclear factor-4 isoforms. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *19*(9), 2320-2334.
- Babeu, J. P., & Boudreau, F. (2014). Hepatocyte nuclear factor 4-alpha involvement in liver and intestinal inflammatory networks. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(1), 22-30.
- Babeu, J.-P., Darsigny, M., Lussier, C. R., & Boudreau, F. (2009). Hepatocyte nuclear factor 4alpha contributes to an intestinal epithelial phenotype in vitro and plays a

- partial role in mouse intestinal epithelium differentiation. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 297(1), G124-G134.
- Bailly, A., Torres-Padilla, M. E., Tinel, A. P., & Weiss, M. C. (2001). An enhancer element 6 kb upstream of the mouse HNF4alpha1 promoter is activated by glucocorticoids and liver-enriched transcription factors. *Nucleic Acids Research*, 29(17), 3495-3505.
- Balda, M. S., & Matter, K. (2000). The tight junction protein ZO-1 and an interacting transcription factor regulate ErbB-2 expression. *The EMBO Journal*, 19(9), 2024-2033.
- Barker, N. (2014). Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 15(1), 19-33.
- Barker, N., van Es, J. H., Kuipers, J., Kujala, P., van den Born, M., Cozijnsen, M., ... Clevers, H. (2007). Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*, 449(7165), 1003-1007.
- Barrero, M. J., & Malik, S. (2006). Two Functional Modes of a Nuclear Receptor-Recruited Arginine Methyltransferase in Transcriptional Activation. *Molecular Cell*, 24, 233-243.
- Barretina, J., Caponigro, G., Stransky, N., Venkatesan, K., Margolin, A. A., Kim, S., ... Garraway, L. A. (2012). The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature*, 483(7391), 603-607.
- Beaulieu, J. F., & Quaroni, A. (1991). Clonal analysis of sucrase-isomaltase expression in the human colon adenocarcinoma Caco-2 cells. *The Biochemical Journal*, 280 ( Pt 3, 599-608.
- Bensaad, K., & Vousden, K. H. (2007). P53: New Roles in Metabolism. *Trends in Cell Biology*, 17(6), 286-291.
- Bogan, A. A., Dallas-Yang, Q., Ruse, M. D. J., Maeda, Y., Jiang, G., Nepomuceno, L., ... Sladek, F. M. (2000). Analysis of protein dimerization and ligand binding of orphan receptor HNF4alpha. *Journal of Molecular Biology*, 302(4), 831-851.
- Bolger, A. M., Lohse, M., & Usadel, B. (2014). Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 30(15), 2114-2120.
- Bolotin, E., Chellappa, K., Hwang-Verslues, W., Schnabl, J. M., Yang, C., & Sladek, F. M.

- (2011). Nuclear Receptor HNF4 $\alpha$  Binding Sequences are Widespread in Alu Repeats. *BMC Genomics*, 12(1), 560.
- Bolotin, E., Liao, H., Ta, T. C., Yang, C., Hwang-Verslues, W., Evans, J. R., ... Sladek, F. M. (2010). Integrated approach for the identification of human hepatocyte nuclear factor 4alpha target genes using protein binding microarrays. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(2), 642-653.
- Bonzo, J. A., Ferry, C. H., Matsubara, T., Kim, J. H., & Gonzalez, F. J. (2012). Suppression of hepatocyte proliferation by hepatocyte nuclear factor 4alpha in adult mice. *The Journal of biological chemistry*, 287(10), 7345-7356.
- Boyd, M., Hansen, M., Jensen, T. G. K., Perearnau, A., Olsen, A. K., Bram, L. L., ... Troelsen, J. T. (2010). Genome-wide analysis of CDX2 binding in intestinal epithelial cells (Caco-2). *Journal of Biological Chemistry*, 285(33), 25115-25125.
- Bracht, K., Nicholls, A. M., Liu, Y., & Bodmer, W. F. (2010). 5-Fluorouracil response in a large panel of colorectal cancer cell lines is associated with mismatch repair deficiency. *British Journal of Cancer*, 103(3), 340-346.
- Breitling, R., Armengaud, P., Amtmann, A., & Herzyk, P. (2004). Rank products: a simple, yet powerful, new method to detect differentially regulated genes in replicated microarray experiments. *FEBS Letters*, 573(1-3), 83-92.
- Briançon, N., Bailly, A., Clotman, F., Jacquemin, P., Lemaigre, F. P., & Weiss, M. C. (2004). Expression of the  $\alpha 7$  isoform of hepatocyte nuclear factor (HNF) 4 is activated by HNF6/OC-2 and HNF1 and repressed by HNF4 $\alpha 1$  in the liver. *Journal of Biological Chemistry*, 279(32), 33398-33408.
- Briançon, N., Weiss, M. C., Briancon, N., & Weiss, M. C. (2006). In vivo role of the HNF4alpha AF-1 activation domain revealed by exon swapping. *The EMBO journal*, 25(6), 1253-1262.
- Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, 487(7407), 330-337.
- Cartharius, K., Frech, K., Grote, K., Klocke, B., Haltmeier, M., Klingenhoff, A., ... Werner, T. (2005). MatInspector and beyond: promoter analysis based on transcription factor binding sites. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 21(13), 2933-2942.

- Casey, S. C., Amedei, A., Aquilano, K., Azmi, A. S., Benencia, F., Bhakta, D., ... Felsher, D. W. (2015). Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment. *Seminars in Cancer Biology*, 35, Supple, S199 - S223.
- Cattin, A.-L. L., Le Beyec, J., Barreau, F., Saint-Just, S., Houllier, A., Gonzalez, F. J., ... Ribeiro, A. (2009). Hepatocyte nuclear factor 4alpha, a key factor for homeostasis, cell architecture, and barrier function of the adult intestinal epithelium. *Molecular and cellular biology*, 29(23), 6294-6308.
- Chandra, V., Holla, P., Ghosh, D., Chakrabarti, D., Padigar, M., & Jameel, S. (2011). The hepatitis E virus ORF3 protein regulates the expression of liver-specific genes by modulating localization of hepatocyte nuclear factor 4. *PloS one*, 6(7), e22412.
- Chandra, V., Huang, P., Potluri, N., Wu, D., Kim, Y., & Rastinejad, F. (2013). Multidomain integration in the structure of the HNF-4 $\alpha$  nuclear receptor complex. *Nature*, 495, 394-8.
- Chang, H. R., Nam, S., Kook, M.-C., Kim, K.-T., Liu, X., Yao, H., ... Kim, Y. H. (2014). HNF4alpha is a therapeutic target that links AMPK to WNT signalling in early-stage gastric cancer. *Gut*.
- Chellappa, K., Jankova, L., Schnabl, J. M., Pan, S., Brelivet, Y., Fung, C. L., ... Sladek, F. M. (2012). Src tyrosine kinase phosphorylation of nuclear receptor HNF4alpha correlates with isoform-specific loss of HNF4alpha in human colon cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(7), 2302-2307.
- Chen, W., & Roeder, R. G. (2011). Mediator-dependent nuclear receptor function. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 22(7), 749-758.
- Chen, W. S., Manova, K., Weinstein, D. C., Duncan, S. A., Plump, A. S., Prezioso, V. R., ... Darnell, J. E. J. (1994). Disruption of the HNF-4 gene, expressed in visceral endoderm, leads to cell death in embryonic ectoderm and impaired gastrulation of mouse embryos. *Genes & Development*, 8(20), 2466-2477.
- Chia, N.-Y., Deng, N., Das, K., Huang, D., Hu, L., Zhu, Y., ... Tan, P. (2015). Regulatory crosstalk between lineage-survival oncogenes KLF5, GATA4 and GATA6 cooperatively promotes gastric cancer development. *Gut*, 64(5), 707-719.

- Chiba, H., Itoh, T., Satohisa, S., Sakai, N., Noguchi, H., Osanai, M., ... Sawada, N. (2005). Activation of p21CIP1/WAF1 gene expression and inhibition of cell proliferation by overexpression of hepatocyte nuclear factor-4alpha. *Experimental Cell Research*, 302(1), 11-21.
- Chiba, H., Sakai, N., Murata, M., Osanai, M., Ninomiya, T., Kojima, T., & Sawada, N. (2006). The nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4alpha acts as a morphogen to induce the formation of microvilli. *The Journal of cell biology*, 175(6), 971-80.
- Choi, S. H., Estaras, C., Moresco, J. J., Yates, J. R. 3rd, & Jones, K. A. (2013). alpha-Catenin interacts with APC to regulate beta-catenin proteolysis and transcriptional repression of Wnt target genes. *Genes & Development*, 27(22), 2473-2488.
- Cicchini, C., Filippini, D., Coen, S., Marchetti, A., Cavallari, C., Laudadio, I., ... Tripodi, M. (2006). Snail controls differentiation of hepatocytes by repressing HNF4alpha expression. *Journal of Cellular Physiology*, 209(1), 230-238.
- Colletti, M., Cicchini, C., Conigliaro, A., Santangelo, L., Alonzi, T., Pasquini, E., ... Amicone, L. (2009). Convergence of Wnt Signaling on the HNF4??-Driven Transcription in Controlling Liver Zonation. *Gastroenterology*, 137(2), 660-672.
- Colombo, E., Marine, J.-C., Danovi, D., Falini, B., & Pelicci, P. G. (2002). Nucleophosmin regulates the stability and transcriptional activity of p53. *Nature Cell Biology*, 4(7), 529-533.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. (2015). Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto (Ontario).
- Consortium, U. K. I. B. D. G., Barrett, J. C., Lee, J. C., Lees, C. W., Prescott, N. J., Anderson, C. A., ... Strachan, D. P. (2009). Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nature genetics*, 41(12), 1330-1334.
- Cowley, G. S., Weir, B. A., Vazquez, F., Tamayo, P., Scott, J. A., Rusin, S., ... Hahn, W. C. (2014). Parallel genome-scale loss of function screens in 216 cancer cell lines for the identification of context-specific genetic dependencies. *Scientific Data*, 1, 140035.
- Cox, J., & Mann, M. (2008). MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification.

- Nat Biotech*, 26(12), 1367-1372.
- Cozzolino, A. M., Alonzi, T., Santangelo, L., Mancone, C., Conti, B., Steindler, C., ... Marchetti, A. (2013). TGFbeta overrides HNF4alpha tumor suppressing activity through GSK3beta inactivation: implication for hepatocellular carcinoma gene therapy. *Journal of hepatology*, 58(1), 65-72.
- Creyghton, M. P., Markoulaki, S., Levine, S. S., Hanna, J., Lodato, M. A., Sha, K., ... Boyer, L. A. (2008). H2AZ is enriched at polycomb complex target genes in ES cells and is necessary for lineage commitment. *Cell*, 135(4), 649-661.
- Daigo, K., Kawamura, T., Ohta, Y., Ohashi, R., Katayose, S., Tanaka, T., ... Hamakubo, T. (2011). Proteomic analysis of native hepatocyte nuclear factor-4?? (HNF4??) isoforms, phosphorylation status, and interactive cofactors. *Journal of Biological Chemistry*, 286(1), 674-686.
- Darsigny, M. (2010). *Les facteurs transcriptionnels CUX1 et HNF4alpha sont impliqués dans le renouvellement de l'épithélium intestinal, les maladies inflammatoires intestinales et le cancer colorectal*. Université de Sherbrooke.
- Darsigny, M., Babeu, J. P., Dupuis, A. A., Furth, E. E., Seidman, E. G., Levy, E., ... Boudreau, F. (2009). Loss of hepatocyte-nuclear-factor-4alpha affects colonic ion transport and causes chronic inflammation resembling inflammatory bowel disease in mice. *PloS one*, 4(10), e7609.
- Darsigny, M., Babeu, J.-P. P., Seidman, E. G., Gendron, F.-P. P., Levy, E., Carrier, J., ... Boudreau, F. (2010). Hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  promotes gut neoplasia in mice and protects against the production of reactive oxygen species. *Cancer research*, 70(22), 9423-9433.
- Dean, S., Tang, J. I., Seckl, J. R., & Nyirenda, M. J. (2010). Developmental and tissue-specific regulation of hepatocyte nuclear factor 4-alpha (HNF4-alpha) isoforms in rodents. *Gene Expression*, 14(6), 337-344.
- DeBerardinis, R. J., Lum, J. J., Hatzivassiliou, G., & Thompson, C. B. (2008). The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metabolism*, 7(1), 11-20.
- Dell, H., & Hadzopoulou-Cladaras, M. (1999). CREB-binding protein is a transcriptional

- coactivator for hepatocyte nuclear factor-4 and enhances apolipoprotein gene expression. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(13), 9013-9021.
- Dennis, G., Sherman, B. T., Hosack, D. A., Yang, J., Gao, W., Lane, H. C., & Lempicki, R. A. (2003). DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biol*, 4.
- Desideri, E., Vegliante, R., & Ciriolo, M. R. (2015). Mitochondrial dysfunctions in cancer: genetic defects and oncogenic signaling impinging on TCA cycle activity. *Cancer Letters*, 356(2 Pt A), 217-223.
- Dharmasathaphorn, K., McRoberts, J. A., Mandel, K. G., Tisdale, L. D., & Masui, H. (1984). A human colonic tumor cell line that maintains vectorial electrolyte transport. *The American Journal of Physiology*, 246(2 Pt 1), G204-8.
- Dhe-Paganon, S., Duda, K., Iwamoto, M., Chi, Y.-I., & Shoelson, S. E. (2002). Crystal structure of the HNF4 alpha ligand binding domain in complex with endogenous fatty acid ligand. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(41), 37973-37976.
- Dietrich, C. G., Martin, I. V., Porn, A. C., Voigt, S., Gartung, C., Trautwein, C., & Geier, A. (2007). Fasting induces basolateral uptake transporters of the SLC family in the liver via HNF4alpha and PGC1alpha. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 293(3), G585-90.
- Dingar, D., Kalkat, M., Chan, P.-K., Srikumar, T., Bailey, S. D., Tu, W. B., ... Raught, B. (2015). BioID identifies novel c-MYC interacting partners in cultured cells and xenograft tumors. *Journal of Proteomics*, 118, 95-111.
- Duda, K., Chi, Y.-I., & Shoelson, S. E. (2004). Structural basis for HNF-4alpha activation by ligand and coactivator binding. *The Journal of biological chemistry*, 279(22), 23311-6.
- Duncan, S. A., Manova, K., Chen, W. S., Hoodless, P., Weinstein, D. C., Bachvarova, R. F., & Darnell, J. E. J. (1994). Expression of transcription factor HNF-4 in the extraembryonic endoderm, gut, and nephrogenic tissue of the developing mouse embryo: HNF-4 is a marker for primary endoderm in the implanting blastocyst. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(16), 7598-7602.

- Eeckhoutte, J., Formstecher, P., & Laine, B. (2004). Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  enhances the hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ -mediated activation of transcription. *Nucleic Acids Research*, 32(8), 2586-2593.
- Englert, N. A., Luo, G., Goldstein, J. A., & Surapureddi, S. (2015). Epigenetic modification of histone 3 lysine 27: mediator subunit MED25 is required for the dissociation of polycomb repressive complex 2 from the promoter of cytochrome P450 2C9. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(4), 2264-2278.
- Espinosa, J. M., Verdun, R. E., & Emerson, B. M. (2003). p53 functions through stress- and promoter-specific recruitment of transcription initiation components before and after DNA damage. *Molecular Cell*, 12(4), 1015-1027.
- Fang, B., Mane-Padros, D., Bolotin, E., Jiang, T., & Sladek, F. M. (2012). Identification of a binding motif specific to HNF4 by comparative analysis of multiple nuclear receptors. *Nucleic Acids Research*, 40(12), 5343-5356.
- Fritz, H. K., Gustafsson, A., Ljungberg, B., Ceder, Y., Axelson, H., & Dahlback, B. (2015). The Axl-Regulating Tumor Suppressor miR-34a Is Increased in ccRCC but Does Not Correlate with Axl mRNA or Axl Protein Levels. *PLoS One*, 10(8), e0135991.
- Fultang, L., Vardon, A., De Santo, C., & Mussai, F. (2016). Molecular basis and current strategies of therapeutic arginine depletion for cancer. *International Journal of Cancer*, n/a-n/a.
- Gadaleta, R. M., & Magnani, L. (2014). Nuclear receptors and chromatin: an inducible couple. *Journal of molecular endocrinology*, 52(2), R137-49.
- Galiatsatos, P., & Foulkes, W. D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(2), 385-398.
- Gao, N., White, P., & Kaestner, K. H. (2009). Establishment of intestinal identity and epithelial-mesenchymal signaling by Cdx2. *Developmental Cell*, 16(4), 588-599.
- García-Barros, M., Coant, N., Truman, J.-P., Snider, A. J., & Hannun, Y. A. (2014). Sphingolipids in colon cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1841(5), 773-782.
- Garrison, W. D., Battle, M. A., Yang, C., Kaestner, K. H., Sladek, F. M., & Duncan, S. A. (2006). Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  is essential for embryonic development of

- the mouse colon. *Gastroenterology*, 130(4), 1207-1220.
- Gévry, N., Chan, H. M., Laflamme, L., Livingston, D. M., & Gaudreau, L. (2007). p21 transcription is regulated by differential localization of histone H2A.Z. *Genes & Development*, 21(15), 1869-1881.
- Gonzalez-Mariscal, L., Dominguez-Calderon, A., Raya-Sandino, A., Ortega-Olvera, J. M., Vargas-Sierra, O., & Martinez-Revollar, G. (2014). Tight junctions and the regulation of gene expression. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 36, 213-223.
- Gorin, A., Gabitova, L., & Astsaturov, I. (2012). Regulation of cholesterol biosynthesis and cancer signaling. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(6), 710-716.
- Gougelet, A., Sartor, C., Bachelot, L., Godard, C., Marchiol, C., Renault, G., ... Colnot, S. (2015). Antitumour activity of an inhibitor of miR-34a in liver cancer with beta-catenin-mutations. *Gut*.
- Gougelet, A., Torre, C., Veber, P., Sartor, C., Bachelot, L., Denechaud, P.-D., ... Colnot, S. (2014). T-cell factor 4 and beta-catenin chromatin occupancies pattern zonal liver metabolism in mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 59(6), 2344-2357.
- Grady, W. M., & Markowitz, S. D. (2015). The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Digestive Diseases and Sciences*, 60(3), 762-772.
- Green, V. J., Kokkotou, E., & Ladas, J. A. a. (1998). Critical structural elements and multitarget protein interactions of the transcriptional activator AF-1 of hepatocyte nuclear factor 4. *The Journal of biological chemistry*, 273(45), 29950-29957.
- Grigo, K., Wirsing, A., Lucas, B., Klein-Hitpass, L., & Ryffel, G. U. (2008). HNF4 $\alpha$  orchestrates a set of 14 genes to down-regulate cell proliferation in kidney cells. *Biological Chemistry*, 389(February), 179-187.
- Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reynies, A., Schlicker, A., Sonesson, C., ... Tejpar, S. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21(11), 1350-1356.
- Gupta, R. K., Gao, N., Gorski, R. K., White, P., Hardy, O. T., Rafiq, K., ... Kaestner, K. H. (2007). Expansion of adult beta-cell mass in response to increased metabolic demand is dependent on HNF-4 $\alpha$ . *Genes & development*, 21(7), 756-769.

- Gupta, R. K., Vatamaniuk, M. Z., Lee, C. S., Flaschen, R. C., Fulmer, J. T., Matschinsky, F. M., ... Kaestner, K. H. (2005). The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *The Journal of clinical investigation*, *115*(4), 1006-1015.
- Hadzopoulou-Cladaras, M., Kistanova, E., Evagelopoulou, C., Zeng, S., Cladaras, C., & Ladias, J. A. (1997). Functional domains of the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4. *The Journal of biological chemistry*, *272*(1), 539-550.
- Hagos, Y., Wegner, W., Kuehne, A., Floerl, S., Marada, V. V. V. R., Burckhardt, G., & Henjakovic, M. (2014). HNF4alpha induced chemosensitivity to oxaliplatin and 5-FU mediated by OCT1 and CNT3 in renal cell carcinoma. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *103*(10), 3326-3334.
- Han, E. H., Rha, G. B., & Chi, Y.-I. (2012). MED25 is a mediator component of HNF4alpha-driven transcription leading to insulin secretion in pancreatic beta-cells. *PloS One*, *7*(8), e44007.
- Hanniman, E. A., Lambert, G., Inoue, Y., Gonzalez, F. J., & Sinal, C. J. (2006). Apolipoprotein A-IV is regulated by nutritional and metabolic stress: involvement of glucocorticoids, HNF-4 alpha, and PGC-1 alpha. *Journal of Lipid Research*, *47*(11), 2503-2514.
- Hatzia Apostolou, M., Polytarchou, C., Aggelidou, E., Drakaki, A., Poultsides, G. A., Jaeger, S. A., ... Iliopoulos, D. (2011). An HNF4alpha-miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell*, *147*(6), 1233-1247.
- Hatzia Apostolou, M., Polytarchou, C., Aggelidou, E., Drakaki, A., Poultsides, G. a., Jaeger, S. a., ... Iliopoulos, D. (2011). An HNF4-miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell*, *147*(6), 1233-1247.
- Hatzis, P., & Talianidis, I. (2001). Regulatory mechanisms controlling human hepatocyte nuclear factor 4alpha gene expression. *Molecular and cellular biology*, *21*(21), 7320-7330.
- Hayhurst, G. P., Lee, Y. H., Lambert, G., Ward, J. M., & Gonzalez, F. J. (2001). Hepatocyte nuclear factor 4alpha (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. *Molecular and cellular biology*,

21(4), 1393-1403.

- Hayhurst, G. P., Lee, Y., Lambert, G., Ward, M., Gonzalez, F. J., & Ward, J. M. (2001). Hepatocyte Nuclear Factor 4  $\alpha$  ( Nuclear Receptor 2A1 ) Is Essential for Maintenance of Hepatic Gene Expression and Lipid Homeostasis Hepatocyte Nuclear Factor 4  $\alpha$  ( Nuclear Receptor 2A1 ) Is Essential for Maintenance of Hepatic Gene Expression and Lipid H. *Molecular and cellular biology*, 21(4), 1393-1403.
- Heinz, S., Romanoski, C. E., Benner, C., & Glass, C. K. (2015). The selection and function of cell type-specific enhancers. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 16(3), 144-154.
- Helleday, T., Petermann, E., Lundin, C., Hodgson, B., & Sharma, R. A. (2008). DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 8(3), 193-204.
- Hellemans, J., Mortier, G., De Paepe, A., Speleman, F., & Vandesompele, J. (2007). qBase relative quantification framework and software for management and automated analysis of real-time quantitative PCR data. *Genome Biology*, 8(2), R19.
- Helsen, C., & Claessens, F. (2014). Looking at nuclear receptors from a new angle. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 382(1), 97-106.
- Hertz, R., Magenheim, J., Berman, I., & Bar-Tana, J. (1998). Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4 $\alpha$ . *Nature*, 392(6675), 512-516.
- Holik, A. Z., Krzystyniak, J., Young, M., Richardson, K., Jarde, T., Chambon, P., ... Clarke, A. R. (2013). Brg1 is required for stem cell maintenance in the murine intestinal epithelium in a tissue-specific manner. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 31(11), 2457-2466.
- Hong, Y. H., Varanasi, U. S., Yang, W., & Leff, T. (2003). AMP-activated protein kinase regulates HNF4 $\alpha$  transcriptional activity by inhibiting dimer formation and decreasing protein stability. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(30), 27495-27501.
- Horvay, K., Casagrande, F., Gany, A., Hime, G. R., & Abud, H. E. (2011). Wnt signaling regulates Snai1 expression and cellular localization in the mouse intestinal epithelial stem cell niche. *Stem Cells and Development*, 20(4), 737-745.
- Horvay, K., Jarde, T., Casagrande, F., Perreau, V. M., Haigh, K., Nefzger, C. M., ... Abud, H. E. (2015). Snai1 regulates cell lineage allocation and stem cell maintenance in the

- mouse intestinal epithelium. *The EMBO Journal*, 34(10), 1319-1335.
- Huang, D. W., Sherman, B. T., & Lempicki, R. A. (2009). Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature Protocols*, 4(1), 44-57.
- Humphries, A., & Wright, N. A. (2008). Colonic crypt organization and tumorigenesis. *Nature Reviews. Cancer*, 8(6), 415-424.
- Ignatchenko, V., Ignatchenko, A., Sinha, A., Boutros, P. C., & Kislinger, T. (2015). VennDIS: a JavaFX-based Venn and Euler diagram software to generate publication quality figures. *Proteomics*, 15(7), 1239-1244.
- Inoue, S., Yoshinari, K., Sugawara, M., & Yamazoe, Y. (2011). Activated sterol regulatory element-binding protein-2 suppresses hepatocyte nuclear factor-4-mediated Cyp3a11 expression in mouse liver. *Molecular Pharmacology*, 79(1), 148-156.
- Islas, S., Vega, J., Ponce, L., & Gonzalez-Mariscal, L. (2002). Nuclear localization of the tight junction protein ZO-2 in epithelial cells. *Experimental Cell Research*, 274(1), 138-148.
- Jaworski, D. M., Namboodiri, A. M. A., & Moffett, J. R. (2016). Acetate as a Metabolic and Epigenetic Modifier of Cancer Therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117(3), 574-588.
- Jiang, G., Nepomuceno, L., Hopkins, K., & Sladek, F. M. (1995). Exclusive homodimerization of the orphan receptor hepatocyte nuclear factor 4 defines a new subclass of nuclear receptors. *Molecular and Cellular Biology*, 15(9), 5131-5143.
- Jiang, G., & Sladek, F. M. (1997). The DNA binding domain of hepatocyte nuclear factor 4 mediates cooperative, specific binding to DNA and heterodimerization with the retinoid X receptor alpha. *The Journal of biological chemistry*, 272(2), 1218-1225.
- Jiang, S., Tanaka, T., Iwanari, H., Hotta, H., Yamashita, H., Kumakura, J., ... Naito, M. (2003). Expression and localization of P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha (HNF4alpha) isoforms in human and rats. *Nuclear receptor*, 1, 5.
- Jonkers, I., & Lis, J. T. (2015). Getting up to speed with transcription elongation by RNA polymerase II. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 16(3), 167-177.
- Jover, R., Moya, M., & Gomez-Lechon, M. J. (2009). Transcriptional regulation of

- cytochrome p450 genes by the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4-alpha. *Current Drug Metabolism*, 10(5), 508-519.
- Kanazawa, T., Konno, a., Hashimoto, Y., & Kon, Y. (2009). Expression of hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  in developing mice. *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*, 38, 34-41.
- Kanazawa, T., Konno, A., Hashimoto, Y., & Kon, Y. (2010). Hepatocyte nuclear factor 4 alpha is related to survival of the condensed mesenchyme in the developing mouse kidney. *Developmental Dynamics*, 239(March), 1145-1154.
- Kawamori, T., Kaneshiro, T., Okumura, M., Maalouf, S., Uflacker, A., Bielawski, J., ... Obeid, L. M. (2009). Role for sphingosine kinase 1 in colon carcinogenesis. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(2), 405-414.
- Kim, I., Kwak, H., Lee, H. K., Hyun, S., & Jeong, S. (2012). beta-Catenin recognizes a specific RNA motif in the cyclooxygenase-2 mRNA 3'-UTR and interacts with HuR in colon cancer cells. *Nucleic Acids Research*, 40(14), 6863-6872.
- Kiselyuk, A., Lee, S.-H. H., Farber-Katz, S., Zhang, M., Athavankar, S., Cohen, T., ... Levine, F. (2012). HNF4 $\alpha$  antagonists discovered by a high-throughput screen for modulators of the human insulin promoter. *Chemistry and Biology*, 19(7), 806-818.
- Kistanova, E., Dell, H., Tsantili, P., Falvey, E., Cladaras, C., & Hadzopoulou-Cladaras, M. (2001). The activation function-1 of hepatocyte nuclear factor-4 is an acidic activator that mediates interactions through bulky hydrophobic residues. *Biochemical Journal*, 356(2), 635-642.
- Kodama, S., Yamazaki, Y., & Negishi, M. (2015). Pregnane X Receptor Represses HNF4alpha Gene to Induce Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein IGFBP1 that Alters Morphology of and Migrates HepG2 Cells. *Molecular Pharmacology*, 88(4), 746-757.
- Kosinski, C., Li, V. S. W., Chan, A. S. Y., Zhang, J., Ho, C., Tsui, W. Y., ... Chen, X. (2007). Gene expression patterns of human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(39), 15418-15423.

- Koyama, T., Sekine, S., Taniguchi, H., Tsuda, H., Ikegami, M., Hano, H., & Kushima, R. (2011). Hepatocyte nuclear factor 4A expression discriminates gastric involvement by metastatic breast carcinomas from primary gastric adenocarcinomas. *Human Pathology*, *42*(11), 1777-1784.
- Krausova, M., & Korinek, V. (2014). Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cellular Signalling*, *26*(3), 570-579.
- Ktistaki, E., & Talianidis, I. (1997). Modulation of hepatic gene expression by hepatocyte nuclear factor 1. *Science (New York, N.Y.)*, *277*(5322), 109-112.
- Lazarevich, N. L., Shavochkina, D. a, Fleishman, D. I., Kustova, I. F., Morozova, O. V, Chuchuev, E. S., & Patyutko, Y. I. (2010). Deregulation of hepatocyte nuclear factor 4 (HNF4) as a marker of epithelial tumors progression. *Experimental oncology*, *32*(3), 167-171.
- Le Guevel, R., Oger, F., Lecorgne, A., Dudasova, Z., Chevance, S., Bondon, A., ... Salbert, G. (2009). Identification of small molecule regulators of the nuclear receptor HNF4alpha based on naphthofuran scaffolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *17*(19), 7021-7030.
- Lee, S., Athavankar, S., Cohen, T., Piran, R., Kiselyuk, A., & Levine, F. (2013). Identification of Alverine and Benfl uorex as HNF4  $\alpha$  Activators.
- Lee, S.-H., Piran, R., Keinan, E., Pinkerton, A., & Levine, F. (2013). Induction of beta-cell replication by a synthetic HNF4alpha antagonist. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, *31*(11), 2396-2407.
- Li, M., Chen, D., Shiloh, A., Luo, J., Nikolaev, A. Y., Qin, J., & Gu, W. (2002). Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization. *Nature*, *416*(6881), 648-653.
- Liu, T., Ortiz, J. A., Taing, L., Meyer, C. A., Lee, B., Zhang, Y., ... Liu, X. S. (2011). Cistrome: an integrative platform for transcriptional regulation studies. *Genome Biology*, *12*(8), 1-10.
- Lo Sasso, G., Bovenga, F., Murzilli, S., Salvatore, L., Di Tullio, G., Martelli, N., ... Moschetta, A. (2013). Liver X receptors inhibit proliferation of human colorectal cancer cells and growth of intestinal tumors in mice. *Gastroenterology*, *144*(7), 1497-

507, 1507.e1-13.

- Lucas, B., Grigo, K., Erdmann, S., Lausen, J., Klein-Hitpass, L., & Ryffel, G. U. (2005). HNF4alpha reduces proliferation of kidney cells and affects genes deregulated in renal cell carcinoma. *Oncogene*, *24*(42), 6418-6431.
- Lussier, C. R., Babeu, J.-P., Auclair, B. A., Perreault, N., & Boudreau, F. (2008). Hepatocyte nuclear factor-4alpha promotes differentiation of intestinal epithelial cells in a coculture system. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *294*(2), G418-G428.
- Ma, J. (2011). Transcriptional activators and activation mechanisms. *Protein & Cell*, *2*(11), 879-888.
- Maeda, Y., Seidel, S. D., Wei, G., Liu, X., & Sladek, F. M. (2002). Repression of hepatocyte nuclear factor 4alpha tumor suppressor p53: involvement of the ligand-binding domain and histone deacetylase activity. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *16*(2), 402-410.
- Magenheim, J., Hertz, R., Berman, I., Nousbeck, J., & Bar-Tana, J. (2005). Negative autoregulation of HNF-4alpha gene expression by HNF-4alpha1. *The Biochemical Journal*, *388*(Pt 1), 325-332.
- Malik, S., & Karathanasis, S. K. (1996). TFIIB-directed transcriptional activation by the orphan nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4. *Molecular and Cellular Biology*, *16*(4), 1824-1831.
- Malik, S., Wallberg, A. E., Kang, Y. K., & Roeder, R. G. (2002). TRAP/SMCC/mediator-dependent transcriptional activation from DNA and chromatin templates by orphan nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4. *Molecular and Cellular Biology*, *22*(15), 5626-5637.
- Markowitz, S. D., & Bertagnolli, M. M. (2009). Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*, *361*(25), 2449-2460.
- Marques, M., & Laflamme, L. (2010). Reconciling the positive and negative roles of histone H2A. Z in gene transcription. *Epigenetics*, *5*(October), 267-272.
- Marroquin, C. E., Wai, P. Y., Kuo, P. C., & Guo, H. (2005). Redox-mediated upregulation of hepatocyte iNOS transcription requires coactivator PC4. *Surgery*, *138*(1), 93-99.

- Maze, I., Noh, K.-M., Soshnev, A. A., & Allis, C. D. (2014). Every amino acid matters: essential contributions of histone variants to mammalian development and disease. *Nature Reviews. Genetics*, *15*(4), 259-271.
- McCrea, P. D., & Gottardi, C. J. (2016). Beyond beta-catenin: prospects for a larger catenin network in the nucleus. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *17*(1), 55-64.
- Meek, D. W. (2009). Tumour suppression by p53: a role for the DNA damage response? *Nature reviews. Cancer*, *9*(10), 714-723.
- Menendez, D., Inga, A., & Resnick, M. a. (2009). The expanding universe of p53 targets. *Nature reviews. Cancer*, *9*(10), 724-737.
- Mi, H., Muruganujan, A., & Thomas, P. D. (2013). PANTHER in 2013: modeling the evolution of gene function, and other gene attributes, in the context of phylogenetic trees. *Nucleic Acids Research*, *41*(Database issue), D377-86.
- Mi, H., Poudel, S., Muruganujan, A., Casagrande, J. T., & Thomas, P. D. (2016). PANTHER version 10: expanded protein families and functions, and analysis tools. *Nucleic Acids Research*, *44*(D1), D336-42.
- Miller, K. M., Tjeertes, J. V, Coates, J., Legube, G., Polo, S. E., Britton, S., & Jackson, S. P. (2010). Human HDAC1 and HDAC2 function in the DNA-damage response to promote DNA nonhomologous end-joining. *Nat Struct Mol Biol*, *17*(99), 1144-1151.
- Mizutani, A., Koinuma, D., Tsutsumi, S., Kamimura, N., Morikawa, M., Suzuki, H. I., ... Aburatani, H. (2011). Cell type-specific target selection by combinatorial binding of Smad2/3 proteins and hepatocyte nuclear factor 4alpha in HepG2 cells. *The Journal of biological chemistry*, *286*(34), 29848-29860.
- Mullican, S. E., Dispirito, J. R., & Lazar, M. A. (2013). The orphan nuclear receptors at their 25-year reunion. *Journal of Molecular Endocrinology*, *51*(3), T115-40.
- Munoz, W. A., Lee, M., Miller, R. K., Ahmed, Z., Ji, H., Link, T. M., ... McCrea, P. D. (2014). Plakophilin-3 catenin associates with the ETV1/ER81 transcription factor to positively modulate gene activity. *PloS One*, *9*(1), e86784.
- Nedumaran, B., Hong, S., Xie, Y.-B., Kim, Y.-H., Seo, W.-Y., Lee, M.-W., ... Choi, H.-S. (2009). DAX-1 acts as a novel corepressor of orphan nuclear receptor HNF4alpha and negatively regulates gluconeogenic enzyme gene expression. *The Journal of*

- Biological Chemistry*, 284(40), 27511-27523.
- Ning, B.-F., Ding, J., Liu, J., Yin, C., Xu, W.-P., Cong, W.-M., ... Xie, W.-F. (2014). Hepatocyte nuclear factor 4alpha-nuclear factor-kappaB feedback circuit modulates liver cancer progression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 60(5), 1607-1619.
- Ning, B.-F., Ding, J., Yin, C., Zhong, W., Wu, K., Zeng, X., ... Xie, W.-F. (2010). Hepatocyte nuclear factor 4 alpha suppresses the development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Research*, 70(19), 7640-7651.
- Nishiyama, M., Skoultschi, A. I., & Nakayama, K. I. (2012). Histone H1 recruitment by CHD8 is essential for suppression of the Wnt-beta-catenin signaling pathway. *Molecular and cellular biology*, 32(2), 501-512.
- Novellademunt, L., Antas, P., & Li, V. S. W. (2015). Targeting Wnt signaling in colorectal cancer. A Review in the Theme: Cell Signaling: Proteins, Pathways and Mechanisms. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 309(8), C511-21.
- Odom, D. T., Zizlsperger, N., Gordon, D. B., Bell, G. W., Rinaldi, N. J., Murray, H. L., ... Young, R. A. (2004). Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5662), 1378-1381.
- Ogata, M., Awaji, T., Iwasaki, N., Miyazaki, S., Bell, G. I., & Iwamoto, Y. (2002). Nuclear translocation of SHP and visualization of interaction with HNF-4alpha in living cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 292(1), 8-12.
- Oshima, T., Kawasaki, T., Ohashi, R., Hasegawa, G., Jiang, S., Umezu, H., ... Naito, M. (2007). Downregulated P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha expression in human colorectal carcinoma is a new prognostic factor against liver metastasis. *Pathology international*, 57(2), 82-90.
- Paré, J. F., Roy, S., Galarneau, L., & Bélanger, L. (2001). The Mouse Fetoprotein Transcription Factor (FTF) Gene Promoter Is Regulated by Three GATA Elements with Tandem E Box and Nkx Motifs, and FTF in Turn Activates the Hnf3 $\beta$ , Hnf4 $\alpha$ , and Hnf1 $\alpha$  Gene Promoters. *Journal of Biological Chemistry*, 276(16), 13136-13144.
- Parviz, F., Matullo, C., Garrison, W. D., Savatski, L., Adamson, J. W., Ning, G., ... Duncan, S. A. (2003). Hepatocyte nuclear factor 4alpha controls the development of a hepatic epithelium and liver morphogenesis. *Nature genetics*, 34(3), 292-296.

- Perissi, V., & Rosenfeld, M. G. (2005). Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 6(7), 542-554.
- Petrescu, A. D., Hertz, R., Bar-Tana, J., Schroeder, F., & Kier, A. B. (2002). Ligand specificity and conformational dependence of the hepatic nuclear factor-4alpha (HNF-4alpha). *The Journal of Biological Chemistry*, 277(27), 23988-23999.
- Ponugoti, B., Fang, S., & Kemper, J. K. (2007). Functional interaction of hepatic nuclear factor-4 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha in CYP7A1 regulation is inhibited by a key lipogenic activator, sterol regulatory element-binding protein-1c. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 21(11), 2698-2712.
- Qi, W., Wang, R., Chen, H., Wang, X., Xiao, T., Boldogh, I., ... Zeng, X. (2015). BRG1 promotes the repair of DNA double-strand breaks by facilitating the replacement of RPA with RAD51. *Journal of Cell Science*, 128(2), 317-330.
- Qinyu, L., Long, C., Zhen-Dong, D., Min-Min, S., Wei-Ze, W., Wei-Ping, Y., & Cheng-Hong, P. (2013). FOXO6 promotes gastric cancer cell tumorigenicity via upregulation of C-myc. *FEBS Letters*, 587(14), 2105-2111.
- Qu, X., Lam, E., Doughman, Y.-Q., Chen, Y., Chou, Y.-T., Lam, M., ... Yang, Y.-C. (2007). Cited2, a coactivator of HNF4alpha, is essential for liver development. *The EMBO journal*, 26(21), 4445-4456.
- Ramamoorthy, A., Li, L., Gaedigk, A., Bradford, L. D., Benson, E. a., Flockhart, D. a., & Skaar, T. C. (2012). In silico and in vitro identification of microRNAs that regulate hepatic nuclear factor 4alpha expression. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 40(4), 726-733.
- Rana, R., Surapureddi, S., Kam, W., Ferguson, S., & Goldstein, J. A. (2011). Med25 is required for RNA polymerase II recruitment to specific promoters, thus regulating xenobiotic and lipid metabolism in human liver. *Molecular and Cellular Biology*, 31(3), 466-481.
- Remue, E., Meerschaert, K., Oka, T., Boucherie, C., Vandekerckhove, J., Sudol, M., & Gettemans, J. (2010). TAZ interacts with zonula occludens-1 and -2 proteins in a PDZ-1 dependent manner. *FEBS Letters*, 584(19), 4175-4180.

- Rhee, J., Inoue, Y., Yoon, J. C., Puigserver, P., Fan, M., Gonzalez, F. J., & Spiegelman, B. M. (2003). Regulation of hepatic fasting response by PPARgamma coactivator-1alpha (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4alpha in gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(7), 4012-4017.
- Rieck, S., Zhang, J., Li, Z., Liu, C., Naji, A., Takane, K. K., ... Kaestner, K. H. (2012). Overexpression of Hepatocyte Nuclear Factor-4alpha Initiates Cell Cycle Entry, but Is not Sufficient to Promote beta-Cell Expansion in Human Islets. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*.
- Rieck, S., Zhang, J., Li, Z., Liu, C., Naji, A., Takane, K. K., ... Kaestner, K. H. (2012). Overexpression of hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  initiates cell cycle entry, but is not sufficient to promote  $\beta$ -cell expansion in human islets. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *26*(September), 1590-602.
- Roberts, A., Pimentel, H., Trapnell, C., & Pachter, L. (2011). Identification of novel transcripts in annotated genomes using RNA-Seq. *Bioinformatics* , *27* (17 ), 2325-2329.
- Robinson, M. D., McCarthy, D. J., & Smyth, G. K. (2010). edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. *Bioinformatics* , *26* (1 ), 139-140.
- Rothbauer, U., Zolghadr, K., Muyldermans, S., Schepers, A., Cardoso, M. C., & Leonhardt, H. (2008). A versatile nanotrap for biochemical and functional studies with fluorescent fusion proteins. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*, *7*(2), 282-289.
- Roy, H. K., Smyrk, T. C., Koetsier, J., Victor, T. A., & Wali, R. K. (2005). The transcriptional repressor SNAIL is overexpressed in human colon cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, *50*(1), 42-46.
- Roy, N., Guruprasad, M. R., Kondaiah, P., Mann, E. A., Giannella, R. A., & Visweswariah, S. S. (2001). Protein kinase C regulates transcription of the human guanylate cyclase C gene. *European journal of biochemistry / FEBS*, *268*(7), 2160-2171.
- Ruse, M. D. J., Privalsky, M. L., & Sladek, F. M. (2002). Competitive cofactor recruitment by orphan receptor hepatocyte nuclear factor 4alpha1: modulation by the F domain.

*Molecular and Cellular Biology*, 22(6), 1626-1638.

- Saha, S. K., Parachoniak, C. a., Ghanta, K. S., Fitamant, J., Ross, K. N., Najem, M. S., ... Bardeesy, N. (2014). Mutant IDH inhibits HNF-4alpha to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. *Nature*, 513(7516), 110-114.
- Sainsbury, S., Bernecky, C., & Cramer, P. (2015). Structural basis of transcription initiation by RNA polymerase II. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 16(3), 129-143.
- Sakamaki, J., Daitoku, H., Kaneko, Y., Hagiwara, A., Ueno, K., & Fukamizu, A. (2012). GSK3 $\beta$  regulates gluconeogenic gene expression through HNF4 $\alpha$  and FOXO1. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 32(September 2011), 96-101.
- San Roman, A. K., Aronson, B. E., Krasinski, S. D., Shivdasani, R. a, & Verzi, M. P. (2014). Transcription Factors GATA4 and HNF4A Control Distinct Aspects of Intestinal Homeostasis in Conjunction With the Transcription Factor CDX2. *The Journal of biological chemistry*, 290(3), 1850-1860.
- Santangelo, L., Marchetti, A., Cicchini, C., Conigliaro, A., Conti, B., Mancone, C., ... Tripodi, M. (2011). The stable repression of mesenchymal program is required for hepatocyte identity: A novel role for hepatocyte nuclear factor 4?? *Hepatology*, 53, 2063-2074.
- Sato, T., Stange, D. E., Ferrante, M., Vries, R. G. J., van Es, J. H., van den Brink, S., ... Clevers, H. (2011). Long-term Expansion of Epithelial Organoids From Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett's Epithelium. *Gastroenterology*, 141(5), 1762-1772.
- Saxena, A., Rorie, C. J., Dimitrova, D., Daniely, Y., & Borowiec, J. A. (2006). Nucleolin inhibits Hdm2 by multiple pathways leading to p53 stabilization. *Oncogene*, 25(55), 7274-7288.
- Schneider, C. A., Rasband, W. S., & Eliceiri, K. W. (2012). NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, 9(7), 671-675.
- Scholer-Dahirel, a., Schlabach, M. R., Loo, a., Bagdasarian, L., Meyer, R., Guo, R., ... McLaughlin, M. E. (2011). Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/ -catenin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(41), 17135-17140.

- Schwartz, B., Algamas-Dimantov, A., Hertz, R., Nataf, J., Kerman, A., Peri, I., & Bar-Tana, J. (2009). Inhibition of colorectal cancer by targeting hepatocyte nuclear factor-4alpha. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, *124*(5), 1081-1089.
- Sel, S., Ebert, T., Ryffel, G. U., & Drewes, T. (1996). Human renal cell carcinogenesis is accompanied by a coordinate loss of the tissue specific transcription factors HNF4 alpha and HNF1 alpha. *Cancer Letters*, *101*(2), 205-210.
- Shen, W.-C., Bhaumik, S. R., Causton, H. C., Simon, I., Zhu, X., Jennings, E. G., ... Green, M. R. (2003). Systematic analysis of essential yeast TAFs in genome-wide transcription and preinitiation complex assembly. *The EMBO Journal*, *22*(13), 3395-3402.
- Shi, X., Cheng, Q., Xu, L., Yan, J., Jiang, M., He, J., ... Xie, W. (2014). Cholesterol sulfate and cholesterol sulfotransferase inhibit gluconeogenesis by targeting hepatocyte nuclear factor 4alpha. *Molecular and Cellular Biology*, *34*(3), 485-497.
- Shin, H., Liu, T., Manrai, A. K., & Liu, X. S. (2009). CEAS: cis-regulatory element annotation system. *Bioinformatics (Oxford, England)*, *25*(19), 2605-2606.
- Simo, R., Barbosa-Desongles, A., Saez-Lopez, C., Lecube, A., Hernandez, C., & Selva, D. M. (2012). Molecular Mechanism of TNFalpha-Induced Down-Regulation of SHBG Expression. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *26*(3), 438-446.
- Singh, J., & Padgett, R. A. (2009). Rates of in situ transcription and splicing in large human genes. *Nature Structural & Molecular Biology*, *16*(11), 1128-1133.
- Sladek, F. M., Zhong, W. M., Lai, E., & Darnell, J. E. J. (1990). Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. *Genes & Development*, *4*(12B), 2353-2365.
- Smartt, H. J., Greenhough, A., Ordonez-Moran, P., Talero, E., Cherry, C. A., Wallam, C. A., ... Paraskeva, C. (2012). Beta-Catenin Represses Expression of the Tumour Suppressor 15-Prostaglandin Dehydrogenase in the Normal Intestinal Epithelium and Colorectal Tumour Cells. *Gut*, *61*(9), 1306-1314.
- Soutoglou, E., Ktrakili, N., & Talianidis, I. (2000). Acetylation regulates transcription factor activity at multiple levels. *Molecular cell*, *5*(4), 745-751.

- Spath, G. F., & Weiss, M. C. (1998). Hepatocyte nuclear factor 4 provokes expression of epithelial marker genes, acting as a morphogen in dedifferentiated hepatoma cells. *The Journal of Cell Biology*, 140(4), 935-946.
- Späth, G. F., & Weiss, M. C. (1997). Hepatocyte nuclear factor 4 expression overcomes repression of the hepatic phenotype in dedifferentiated hepatoma cells. *Molecular and cellular biology*, 17(4), 1913-22.
- Stegmann, A., Hansen, M., Wang, Y., Larsen, J. B., Lund, L. R., Ritte, L., ... Olsen, J. (2006). Metabolome, transcriptome, and bioinformatic cis-element analyses point to HNF-4 as a central regulator of gene expression during enterocyte differentiation. *Physiological genomics*, 27(2), 141-155.
- Stoffel, M., & Duncan, S. A. (1997). The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(24), 13209-13214.
- Su, L. K., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Preisinger, C., Moser, R., Luongo, C., ... Dove, W. F. (1992). Multiple intestinal neoplasia caused by a mutation in the murine homolog of the APC gene. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5057), 668-670.
- Suaud, L., Formstecher, P., & Laine, B. (1999). The activity of the activation function 2 of the human hepatocyte nuclear factor 4 (HNF-4alpha) is differently modulated by F domains from various origins. *The Biochemical journal*, 340 ( Pt 1(Pt 1), 161-169.
- Suh, E. R., Ha, C. S., Rankin, E. B., Toyota, M., & Traber, P. G. (2002). DNA Methylation Down-regulates CDX1 Gene Expression in Colorectal Cancer Cell Lines. *Journal of Biological Chemistry*, 277 (39), 35795-35800.
- Suh, E., & Traber, P. G. (1996). An intestine-specific homeobox gene regulates proliferation and differentiation. *Molecular and Cellular Biology*, 16(2), 619-625.
- Sumi, K., Tanaka, T., Uchida, A., Magoori, K., Urashima, Y., Ohashi, R., ... Sakai, J. (2007). Cooperative interaction between hepatocyte nuclear factor 4 alpha and GATA transcription factors regulates ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8. *Molecular and cellular biology*, 27(12), 4248-4260.
- Surapureddi, S., Rana, R., Reddy, J. K., & Goldstein, J. A. (2008). Nuclear receptor

- coactivator 6 mediates the synergistic activation of human cytochrome P-450 2C9 by the constitutive androstane receptor and hepatic nuclear factor-4alpha. *Molecular Pharmacology*, 74(3), 913-923.
- Takagi, S., Nakajima, M., Kida, K., Yamaura, Y., Fukami, T., & Yokoi, T. (2010). MicroRNAs regulate human hepatocyte nuclear factor 4alpha, modulating the expression of metabolic enzymes and cell cycle. *The Journal of biological chemistry*, 285(7), 4415-4422.
- Takano, K., Hasegawa, G., Jiang, S., Kurosaki, I., Hatakeyama, K., Iwanari, H., ... Naito, M. (2009). Immunohistochemical staining for P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha may complement mucin phenotype of differentiated-type early gastric carcinoma. *Pathology International*, 59(7), 462-470.
- Tanaka, T., Jiang, S., Hotta, H., Takano, K., Iwanari, H., Sumi, K., ... Kodama, T. (2006). Dysregulated expression of P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha in the pathogenesis of human cancer. *The Journal of pathology*, 208(5), 662-672.
- Thomas, H., Jaschowitz, K., Bulman, M., Frayling, T. M., Mitchell, S. M., Roosen, S., ... Hattersley, a T. (2001). A distant upstream promoter of the HNF-4alpha gene connects the transcription factors involved in maturity-onset diabetes of the young. *Human molecular genetics*, 10(19), 2089-2097.
- Torres-Padilla, M. E., Fougere-Deschattre, C., & Weiss, M. C. (2001). Expression of HNF4alpha isoforms in mouse liver development is regulated by sequential promoter usage and constitutive 3' end splicing. *Mechanisms of development*, 109(2), 183-193.
- Torres-Padilla, M. E., Sladek, F. M., & Weiss, M. C. (2002). Developmentally regulated N-terminal variants of the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4 alpha mediate multiple interactions through coactivator and corepressor-histone deacetylase complexes. *Journal of Biological Chemistry*, 277(47), 44677-44687.
- Torres-Padilla, M. E., & Weiss, M. C. (2003). Effects of interactions of hepatocyte nuclear factor 4alpha isoforms with coactivators and corepressors are promoter-specific. *FEBS Letters*, 539(1-3), 19-23.
- Trapnell, C., Pachter, L., & Salzberg, S. L. (2009). TopHat: discovering splice junctions

- with RNA-Seq. *Bioinformatics*, 25 (9), 1105-1111.
- Trzyna, E., Duleba, M., Faryna, M., & Majka, M. (2012). Regulation of transcription in cancer. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 17, 316-330.
- Turgeon, N., Blais, M., Gagne, J.-M., Tardif, V., Boudreau, F., Perreault, N., & Asselin, C. (2013). HDAC1 and HDAC2 restrain the intestinal inflammatory response by regulating intestinal epithelial cell differentiation. *PloS One*, 8(9), e73785.
- van der Post, R. S., Bult, P., Vogelaar, I. P., Ligtenberg, M. J. L., Hoogerbrugge, N., & van Krieken, J. H. (2014). HNF4A immunohistochemistry facilitates distinction between primary and metastatic breast and gastric carcinoma. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 464(6), 673-679.
- Vedin, L.-L., Gustafsson, J.-A., & Steffensen, K. R. (2013). The oxysterol receptors LXRalpha and LXRbeta suppress proliferation in the colon. *Molecular Carcinogenesis*, 52(11), 835-844.
- Venkatesh, S., & Workman, J. L. (2015). Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 16(3), 178-189.
- Vermeulen, L., & Snippert, H. J. (2014). Stem cell dynamics in homeostasis and cancer of the intestine. *Nature Reviews. Cancer*, 14(7), 468-480.
- Verzi, M. P., Shin, H., He, H. H., Sulahian, R., Meyer, C. a., Montgomery, R. K., ... Shivdasani, R. a. (2010). Differentiation-Specific Histone Modifications Reveal Dynamic Chromatin Interactions and Partners for the Intestinal Transcription Factor CDX2. *Developmental Cell*, 19(5), 713-726.
- Verzi, M. P., Shin, H., San Roman, A. K., Liu, X. S., & Shivdasani, R. A. (2013). Intestinal master transcription factor CDX2 controls chromatin access for partner transcription factor binding. *Molecular and cellular biology*, 33(2), 281-292.
- Viollet, B., Kahn, A., & Raymondjean, M. (1997). Protein kinase A-dependent phosphorylation modulates DNA-binding activity of hepatocyte nuclear factor 4. *Molecular and cellular biology*, 17(8), 4208-4219.
- Voss, T. C., & Hager, G. L. (2013). Dynamic regulation of transcriptional states by chromatin and transcription factors. *Nature Reviews Genetics*, 15(2), 69-81.
- Vuong, L. M., Chellappa, K., Dhahbi, J. M., Deans, J. R., Fang, B., Bolotin, E., ... Sladek,

- F. M. (2015). Differential Effects of Hepatocyte Nuclear Factor 4alpha Isoforms on Tumor Growth and T-Cell Factor 4/AP-1 Interactions in Human Colorectal Cancer Cells. *Molecular and Cellular Biology*, 35(20), 3471-3490.
- Wadhwa, R., Takano, S., Robert, M., Yoshida, A., Nomura, H., Reddel, R. R., ... Kaul, S. C. (1998). Inactivation of tumor suppressor p53 by mot-2, a hsp70 family member. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(45), 29586-29591.
- Walesky, C., Edwards, G., Borude, P., Gunewardena, S., O'Neil, M., Yoo, B., & Apte, U. (2013). Hepatocyte nuclear factor 4 alpha deletion promotes diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rodents. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(6), 2480-2490.
- Walesky, C., Gunewardena, S., Terwilliger, E. F., Edwards, G., Borude, P., & Apte, U. (2013). Hepatocyte-specific deletion of hepatocyte nuclear factor-4alpha in adult mice results in increased hepatocyte proliferation. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 304(1), G26-37.
- Wang, S. H., Yeh, S. H., Lin, W. H., Yeh, K. H., Yuan, Q., Xia, N. S., ... Chen, P. J. (2012). Estrogen receptor ?? represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4?? *Gastroenterology*, 142(4), 989-998.e4.
- Wang, S., Sun, H., Ma, J., Zang, C., Wang, C., Wang, J., ... Liu, X. S. (2013). Target analysis by integration of transcriptome and ChIP-seq data with BETA. *Nature protocols*, 8(12), 2502-15.
- Wang, Z., & Burke, P. A. (2007). Effects of hepatocyte nuclear factor-4alpha on the regulation of the hepatic acute phase response. *Journal of Molecular Biology*, 371(2), 323-335.
- Wang, Z., & Burke, P. A. (2008). Modulation of hepatocyte nuclear factor-4alpha function by the peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1alpha in the acute-phase response. *The Biochemical journal*, 415(2), 289-296.
- Wang, Z., & Burke, P. A. (2013). The role of microRNAs in hepatocyte nuclear factor-4alpha expression and transactivation. *Biochimica et biophysica acta*, 1829(5), 436-442.
- Watson, P. J., Fairall, L., & Schwabe, J. W. R. (2012). Nuclear hormone receptor co-

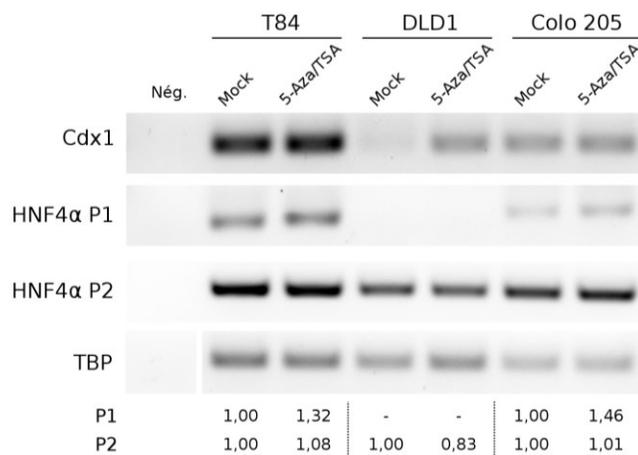
- repressors: structure and function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 348(2), 440-449.
- Weinstock, D. M., Nakanishi, K., Helgadottir, H. R., & Jasin, M. (2006). Assaying Double-Strand Break Repair Pathway Choice in Mammalian Cells Using a Targeted Endonuclease or the RAG Recombinase. Dans B. T.-M. in *Enzymology (Éd.), DNA Repair, Part B* (Vol. Volume 409, p. 524-540). Academic Press.
- Weltmeier, F., & Borlak, J. (2011). A high resolution genome-wide scan of HNF4alpha recognition sites infers a regulatory gene network in colon cancer. *PLoS ONE*, 6(7), e21667.
- Wisely, G. B., Miller, A. B., Davis, R. G., Thornquest, A. D. J., Johnson, R., Spitzer, T., ... Williams, S. P. (2002). Hepatocyte nuclear factor 4 is a transcription factor that constitutively binds fatty acids. *Structure (London, England : 1993)*, 10(9), 1225-1234.
- Wong, M. M., Guo, C., & Zhang, J. (2014). Nuclear receptor corepressor complexes in cancer: mechanism, function and regulation. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, 2(3), 169-187.
- Xie, Y.-B., Nedumaran, B., & Choi, H.-S. (2009). Molecular characterization of SMILE as a novel corepressor of nuclear receptors. *Nucleic Acids Research*, 37(12), 4100-4115.
- Xu, Z., Tavares-Sanchez, O. L., Li, Q., Fernando, J., Rodriguez, C. M., Studer, E. J., ... Gil, G. (2007). Activation of bile acid biosynthesis by the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK): hepatocyte nuclear factor-4alpha phosphorylation by the p38 MAPK is required for cholesterol 7alpha-hydroxylase expression. *The Journal of biological chemistry*, 282(34), 24607-24614.
- Yadavilli, S., Mayo, L. D., Higgins, M., Lain, S., Hegde, V., & Deutsch, W. A. (2009). Ribosomal protein S3: A multi-functional protein that interacts with both p53 and MDM2 through its KH domain. *DNA Repair*, 8(10), 1215-1224.
- Yamagata, K., Furuta, H., Oda, N., Kaisaki, P. J., Menzel, S., Cox, N. J., ... Bell, G. I. (1996). Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*, 384(6608), 458-460.
- Yamamoto, T., Shimano, H., Nakagawa, Y., Ide, T., Yahagi, N., Matsuzaka, T., ...

- Yamada, N. (2004). SREBP-1 interacts with hepatocyte nuclear factor-4 alpha and interferes with PGC-1 recruitment to suppress hepatic gluconeogenic genes. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(13), 12027-12035.
- Yang, J., Kong, X., Martins-Santos, M. E. S., Aleman, G., Chaco, E., Liu, G. E., ... Hanson, R. W. (2009). Activation of SIRT1 by resveratrol represses transcription of the gene for the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) by deacetylating hepatic nuclear factor 4alpha. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(40), 27042-27053.
- Yang, M., Li, S.-N., Anjum, K. M., Gui, L.-X., Zhu, S.-S., Liu, J., ... Li, B.-A. (2013). A double-negative feedback loop between Wnt-beta-catenin signaling and HNF4alpha regulates epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Journal of Cell Science*, 126(Pt 24), 5692-5703.
- Yin, C., Lin, Y., Zhang, X., Chen, Y.-X., Zeng, X., Yue, H.-Y., ... Xie, W.-F. (2008). Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma in mice with recombinant adenovirus carrying hepatocyte nuclear factor-4alpha gene. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 48(5), 1528-1539.
- Yuan, X., Ta, T. C., Lin, M., Evans, J. R., Dong, Y., Bolotin, E., ... Sladek, F. M. (2009). Identification of an endogenous ligand bound to a native orphan nuclear receptor. *PLoS One*, 4(5), e5609.
- Zeitlinger, J., Stark, A., Kellis, M., Hong, J.-W., Nechaev, S., Adelman, K., ... Young, R. A. (2007). RNA polymerase stalling at developmental control genes in the *Drosophila melanogaster* embryo. *Nature Genetics*, 39(12), 1512-1516.
- Zhang, B., Wang, J., Wang, X., Zhu, J., Liu, Q., Shi, Z., ... Liebler, D. C. (2014). Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*.
- Zhang, Y., Bonzo, J. A., Gonzalez, F. J., & Wang, L. (2011). Diurnal regulation of the early growth response 1 (Egr-1) protein expression by hepatocyte nuclear factor 4alpha (HNF4alpha) and small heterodimer partner (SHP) cross-talk in liver fibrosis. *The Journal of biological chemistry*, 286(34), 29635-29643.
- Zhang, Y., Liu, T., Meyer, C. A., Eeckhoute, J., Johnson, D. S., Bernstein, B. E., ... Liu, X. S. (2008). Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS). *Genome Biol*, 9.

- Zhong, W., McClain, C. J., Cave, M., Kang, Y. J., & Zhou, Z. (2010). The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 298, G625-G633.
- Zhong, W., Mirkovitch, J., & Darnell, J. E. J. (1994). Tissue-specific regulation of mouse hepatocyte nuclear factor 4 expression. *Molecular and Cellular Biology*, 14(11), 7276-7284.
- Zhou, V. W., Goren, A., & Bernstein, B. E. (2011). Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nature Reviews. Genetics*, 12(1), 7-18.
- Zhou, W., Hannoun, Z., Jaffray, E., Medine, C. N., Black, J. R., Greenhough, S., ... Hay, D. C. (2012). SUMOylation of HNF4 regulates protein stability and hepatocyte function. *Journal of Cell Science*, 125, 3630-3635.
- Zimberlin, C. D., Lancini, C., Sno, R., Rosekrans, S. L., McLean, C. M., Vlaming, H., ... Dannenberg, J.-H. (2015). HDAC1 and HDAC2 collectively regulate intestinal stem cell homeostasis. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(5), 2070-2080.

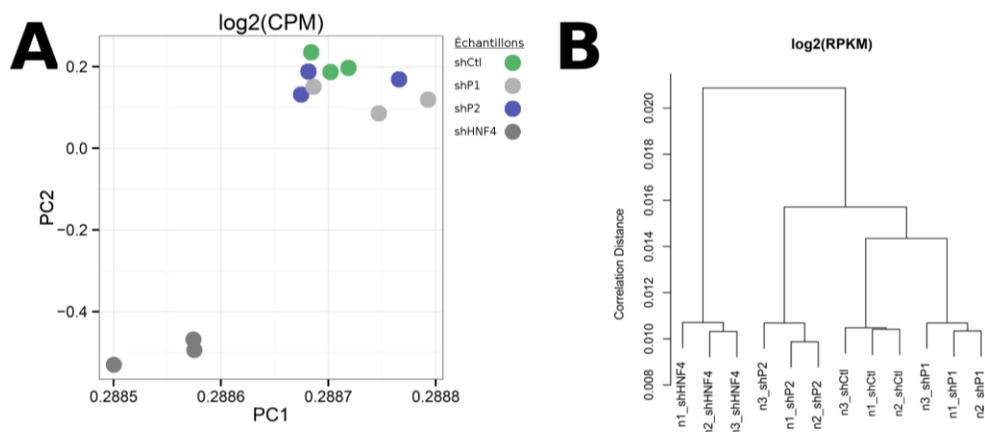
## ANNEXES

### Annexe 1. La $\beta$ -caténine ne réprime pas les isoformes P1 de HNF4 $\alpha$ par un mécanisme épigénétique



Les lignées cancéreuses colorectales T84, DLD1 et Colo205 ont été incubées en présence de 5-azacytidine pendant 72 heures et en présence de trichostatine A durant les dernières 24 heures. Leur ARNm a ensuite été extrait et l'expression des isoformes de HNF4 $\alpha$  analysée par PCR. L'expression de Cdx1 a été utilisée comme contrôle positif pour valider la réactivation des gènes suite à l'inhibition des histones déacétylases et des ADN méthyltransférases (E. R. Suh et al., 2002). Le traitement 5-Aza/TSA augmente peu l'expression des isoformes P1 chez les T84 et Colo205 et pas du tout chez les DLD1. Puisque l'inhibition de la  $\beta$ -caténine induit quant à elle l'expression des isoformes P1 de 3 à 4 fois après seulement 48 heures, ces résultats suggèrent qu'il est peu probable qu'un mécanisme épigénétique en soit la cause. L'expression des isoformes P1 et P2 a été normalisée à celle du gène de référence TBP par densitométrie. n= 1.

## Annexe 2. Validation de la fiabilité des données obtenues en RNA-seq



Pour s'assurer de la fiabilité biologique des résultats obtenus en RNA-seq, plusieurs analyses et mesures ont tout d'abord été effectuées sur les données brutes. Pour vérifier la relation et les variations entre les différents échantillons, une analyse en composantes principales (PCA) a été effectuée sur le nombre de lectures par gènes (*reads*) obtenu dans chaque cas (Figure A). Dans cette analyse, les échantillons se retrouvent groupés selon leur condition expérimentale (shCtl, shP1, shP2 et shHNF4) démontrant que dans l'ensemble, les triplicatas expérimentaux sont comparables. De plus, les échantillons des cellules shHNF4 sont très éloignés des autres suggérant que cette condition se distingue fortement d'un point de vue biologique des conditions shCtl, shP1 et shP2. Toutefois, l'analyse PCA suggère un chevauchement entre certains échantillons des triplicatas shP1 et shP2 suggérant une variation pouvant possiblement introduire un biais expérimental. Pour s'assurer donc que les échantillons provenant d'une même condition expérimentale soient comparables, l'expression des transcrits a été corrélée entre les différents échantillons pour obtenir un classement hiérarchique illustrant leur similitude (Figure B). Cette analyse montre que les triplicatas de chaque condition ont une plus grande similitude entre eux qu'avec les échantillons des autres conditions. Ainsi, le chevauchement observé entre certains échantillons shP1 et shP2 dans l'analyse PCA n'est pas dû à une différence dans l'expression des gènes entre les triplicatas. Les triplicatas des différentes conditions expérimentales peuvent donc être comparés entre eux. En somme, l'ensemble de ces analyses supporte que les données obtenues par RNA-seq sont biologiquement valables et cohérentes.

**Annexe 3. Liste des gènes ayant des transcrits modulés en RNA-seq chez les Caco2/15 shP1, shP2 et shHNF4**

**Caco2/15 shP1**

<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>	<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>
CPN2	0.124	0.0019	C19orf69	0.451	2.90E-12
LOC100289255	0.137	0.00036	PIPOX	0.451	0.0022
DENND2A	0.227	5.00E-06	SGK196	0.453	0.0051
TNS4	0.245	8.40E-11	COL17A1	0.455	3.70E-06
CEACAM18	0.253	0.0024	NOXO1	0.464	0.00045
TBX10	0.290	1.60E-06	SPHK1	0.465	5.70E-10
GBA3	0.295	7.80E-08	VSTM2L	0.471	0.0026
TUBA3E	0.302	1.30E-07	C3orf32	0.472	0.0019
S100A9	0.304	1.40E-07	XPNPEP2	0.473	8.50E-18
PGLYRP2	0.314	0.0028	ALB	0.476	1.20E-21
SARDH	0.334	3.00E-10	ALOX5AP	0.478	0.0023
NOX1	0.339	5.30E-34	KCNA7	0.479	3.80E-08
PDE2A	0.349	3.00E-05	PTPRB	0.483	0.0074
ITGB2	0.353	0.0075	ATP11B	0.483	1.50E-66
FRMD3	0.353	0.0016	CUBN	0.486	2.50E-08
ASPDH	0.370	0.0092	ATP8B2	0.487	6.30E-14
EVPL	0.371	3.50E-06	PPP1R14C	0.488	9.80E-13
SULF2	0.372	1.80E-41	LAPTM5	0.489	0.0025
ENPP7	0.382	0.0019	DUSP6	0.493	3.00E-06
PPAT	0.387	1.10E-88	HPR	0.496	6.50E-08
IL10RB	0.391	5.50E-57	KIAA0754	0.498	2.60E-05
PPP6C	0.395	3.30E-89	AHNAK2	0.498	0.0035
LRRC15	0.398	0.00066	ST3GAL1	0.498	5.20E-07
MGLL	0.405	1.90E-21	EFHD1	0.501	9.10E-10
FAM101B	0.406	5.80E-38	MS4A10	0.503	5.00E-10
UPK3A	0.408	8.50E-12	MFSD2A	0.503	2.10E-07
DKK4	0.410	0.0074	KANK4	0.506	8.30E-37
SHH	0.412	8.80E-06	EMP1	0.506	7.30E-05
FOSL1	0.416	2.30E-08	KIAA1199	0.512	0.00011
SERPINE1	0.418	0.0053	TEX30	0.513	1.90E-19
SLC2A5	0.419	8.30E-37	SERPINC1	0.514	6.90E-05
SIGLEC6	0.420	2.30E-05	CDKN1A	0.517	3.60E-08
GNB5	0.421	1.10E-50	FMNL1	0.517	0.0085
AFP	0.426	4.40E-40	NR1I2	0.518	0.0035
MTTP	0.449	6.50E-07	SH3RF3	0.518	3.80E-07
RASGEF1A	0.450	0.0068	UMODL1	0.518	0.00033

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
IGFBP4	0.521	1.60E-34	TMEM194A	0.571	3.20E-20
KIAA1274	0.522	0.0045	B7H6	0.571	3.60E-10
TRIL	0.525	0.0057	PYGO1	0.572	3.30E-07
DYSF	0.527	2.10E-06	PRKCI	0.573	1.70E-38
DUSP5	0.531	2.00E-05	KATNAL1	0.574	4.10E-05
ZC3H12D	0.532	8.00E-06	SHBG	0.575	0.0023
SERPIND1	0.533	2.90E-13	SUSD2	0.576	1.20E-12
CRIP1	0.533	1.30E-30	RASGRP2	0.578	4.10E-07
ANKRD33B	0.536	1.10E-16	ASAH2	0.580	5.40E-07
SERPINA11	0.536	0.00025	SERPINE2	0.581	0.0024
GSTM4	0.536	3.40E-31	ITGAV	0.586	6.80E-18
CCRL2	0.538	0.00094	BEND7	0.588	2.20E-05
SLC39A4	0.541	0.0016	MAFF	0.588	3.10E-12
AQP10	0.541	1.00E-05	ID1	0.589	2.20E-15
LCT	0.542	3.60E-16	GJB2	0.590	0.0025
GNAZ	0.543	9.90E-06	SEC11A	0.591	1.10E-34
TSPAN13	0.544	9.40E-49	HSD3B1	0.591	3.10E-16
CYP2S1	0.546	8.00E-21	VWCE	0.592	7.60E-20
NR1I3	0.547	0.0038	PIK3AP1	0.593	3.00E-05
TMEM151A	0.548	0.007	EFCAB4B	0.595	6.70E-12
CISH	0.549	0.0074	YIPF6	0.595	1.40E-29
SPRY4	0.551	8.70E-06	HOXB9	0.596	0.0043
NKPD1	0.551	5.90E-05	UBASH3B	0.597	5.00E-12
SLC22A18AS	0.553	0.0015	SPIB	0.600	0.0038
GNG4	0.555	2.10E-21	WIPF3	0.602	1.50E-12
TRPC1	0.556	4.80E-13	SSTR2	0.603	0.0069
DDIT4L	0.557	3.10E-08	OCIAD1	0.604	2.30E-30
CISD2	0.558	1.10E-33	CAPZA1	0.604	6.10E-30
HLF	0.561	0.00011	SLC34A2	0.604	0.0098
B3GALT5	0.561	0.0018	MPZL3	0.604	3.80E-22
DNAH2	0.562	5.80E-10	SH3TC2	0.604	4.20E-10
SLC6A4	0.562	3.30E-17	ZNF629	0.606	4.20E-26
ACSL5	0.563	1.30E-41	ETV5	0.608	9.80E-08
KCTD12	0.563	0.009	MIR614	0.608	0.00055
PPARGC1B	0.564	3.50E-14	ADCY5	0.609	1.70E-05
MINOS1	0.564	8.50E-30	MTHFD1L	0.609	3.10E-23
KLHL11	0.564	6.70E-07	C12orf66	0.609	4.40E-08
MYO1C	0.567	2.10E-33	KDSR	0.610	7.30E-20
GPD1	0.567	4.20E-11	NOS2	0.610	2.60E-20
AOX1	0.568	0.0096	TBX4	0.610	0.0093
C11orf86	0.569	0.00072	SPOCK2	0.611	0.0043
PMAIP1	0.570	0.0056	PLAU	0.611	0.0014

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PARP11	0.613	4.50E-07	C12orf36	0.646	0.0069
APOA4	0.615	0.00014	ICAM3	0.647	1.10E-07
MAOB	0.615	0.00037	SLC43A2	0.647	5.00E-12
ETV4	0.619	5.70E-10	MED12L	0.648	7.40E-05
BTNL8	0.621	1.10E-22	AGMAT	0.649	3.10E-15
PNLIPRP2	0.622	0.00011	ABCG2	0.649	4.00E-13
DDX21	0.623	2.40E-13	SLC5A11	0.649	3.90E-05
MDN1	0.623	1.50E-11	GPRC5A	0.650	8.90E-06
LOC348761	0.624	1.80E-06	ARAP2	0.650	0.00022
TRIM71	0.625	1.70E-17	PAICS	0.650	3.40E-25
MICAL1	0.625	4.20E-10	MED14	0.651	1.90E-21
HADHB	0.625	6.70E-28	TIAM2	0.651	0.00016
UBIAD1	0.625	6.10E-14	MUC13	0.652	0.00021
HMX2	0.626	0.00014	TCOF1	0.652	6.00E-23
ABTB2	0.627	2.20E-05	PLOD2	0.653	6.60E-07
BLCAP	0.628	2.60E-24	PNCK	0.654	0.0016
SAMD5	0.629	8.20E-05	MALL	0.655	8.60E-13
EPT1	0.630	1.30E-26	MAN1C1	0.655	1.50E-07
MYBL1	0.630	2.00E-04	PARD6G	0.655	0.0054
GPA33	0.632	0.0072	ACAD11	0.656	0.00012
ANPEP	0.632	8.10E-13	VCAN	0.657	3.00E-04
TNS1	0.632	3.10E-10	SLC6A19	0.657	6.00E-04
CCDC78	0.632	0.0056	ANKRD32	0.657	4.40E-08
C8orf80	0.633	4.00E-04	GPR114	0.658	2.80E-06
AHSG	0.633	5.60E-29	KIAA0226L	0.659	1.90E-08
DCAF7	0.633	1.90E-26	MACF1	0.660	3.30E-12
SLCO4A1	0.634	1.20E-06	RAB31	0.660	2.90E-06
GFI1B	0.635	6.20E-10	ZNF678	0.660	1.10E-10
CLMN	0.635	1.70E-05	C13orf15	0.661	1.30E-05
TIAM1	0.636	0.0022	CMTM7	0.662	6.60E-13
ACOX2	0.636	2.70E-06	SNAI1	0.662	1.50E-10
NT5DC3	0.639	0.0078	GOLGA7B	0.662	0.0078
VPS4B	0.639	3.90E-19	FRAT2	0.663	4.50E-13
DGKE	0.640	2.00E-10	CDA	0.663	2.60E-05
SACS	0.641	6.70E-05	NCS1	0.664	1.00E-12
KCNJ14	0.641	0.0046	CYB561D1	0.664	1.80E-07
ZNF768	0.642	6.60E-19	MUC20	0.664	0.0062
E2F7	0.642	3.30E-13	PTGER2	0.665	2.40E-09
ICOSLG	0.643	8.10E-13	CYCS	0.666	1.70E-21
HKDC1	0.645	6.90E-24	SNHG15	0.666	2.10E-08
GPRIN1	0.645	1.10E-12	UPP1	0.666	0.0027
ASGR1	0.646	5.00E-11	ITPRIP	0.666	0.0031

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PLAUR	0.666	0.0015	ISCA1	0.686	3.80E-11
C16orf95	0.667	0.0036	CPN1	0.686	8.50E-09
NUPL1	0.668	1.30E-13	SLC6A9	0.686	4.20E-06
ECE2	0.669	2.00E-11	MRS2	0.687	9.80E-16
FAM105A	0.669	8.60E-06	URB2	0.687	6.90E-06
HK2	0.669	9.60E-13	GNAL	0.688	7.90E-08
ITPRIPL1	0.670	0.0012	CTGF	0.689	0.0026
TNFRSF10A	0.670	4.40E-08	LEAP2	0.689	0.0083
GPR133	0.671	0.0018	TMEM150B	0.689	2.10E-05
CDCP1	0.672	1.10E-11	WRAP73	0.690	4.40E-10
HSD17B4	0.673	1.10E-20	CSRNP1	0.690	2.50E-08
CYP27A1	0.673	1.90E-17	SHANK3	0.691	9.70E-06
MDM2	0.673	1.20E-05	GCH1	0.692	7.40E-12
TSPAN14	0.674	1.40E-19	WDR36	0.692	6.00E-11
TMEM170A	0.675	3.90E-07	GATM	0.693	0.00018
EPHA2	0.675	1.10E-13	IDH3A	0.693	1.60E-13
SLC16A3	0.675	2.60E-05	CPSF4	0.693	4.30E-13
KIAA1462	0.675	0.00049	HSPA12A	0.693	1.90E-12
CD3EAP	0.675	4.60E-12	SP8	0.693	6.20E-05
L1CAM	0.675	1.30E-05	SLC27A4	0.696	1.20E-09
TNFRSF12A	0.676	5.00E-11	SH2D5	0.697	0.0018
SPTBN2	0.677	2.30E-12	DKC1	0.698	7.20E-09
APOB	0.677	1.00E-05	WNT11	0.698	1.30E-05
ISOC1	0.678	1.40E-16	IFFO2	0.698	0.0074
PDSS2	0.680	1.50E-11	RNF19B	0.698	4.00E-09
BAZ1B	0.680	2.30E-07	EPPK1	0.698	0.0027
PUS10	0.680	9.90E-06	FECH	0.699	9.60E-09
FADS6	0.680	0.0022	TNNC1	0.699	0.00054
PDZK1IP1	0.680	0.0098	SOWAHA	0.700	1.70E-09
BRI3BP	0.681	5.10E-12	GP2	0.700	9.20E-05
SLC6A8	0.681	8.90E-07	ZDHHC23	0.700	4.80E-07
RAD54L2	0.682	0.0074	LOC100128881	0.700	7.10E-06
SLC4A7	0.682	1.40E-09	CLSPN	0.700	9.70E-05
SLC25A11	0.683	6.50E-09	NR1D1	0.701	6.70E-06
GIPC2	0.683	4.00E-12	SMPD3	0.703	0.0018
TM4SF5	0.684	7.70E-09	LRP8	0.703	2.20E-09
GRAMD1B	0.684	1.80E-05	CYB5R1	0.704	5.00E-05
UCHL5	0.684	4.00E-13	STK32C	0.704	0.0077
TPST2	0.684	1.30E-09	CDC42EP1	0.705	2.20E-12
ESYT3	0.684	4.90E-06	TNFRSF1B	0.705	2.10E-10
PDE10A	0.686	8.00E-09	CD68	0.705	0.00026
SPTBN1	0.686	5.30E-06	C17orf96	0.706	5.20E-10

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SH2B3	0.706	4.30E-07	URB1	0.719	4.20E-08
TRPM6	0.706	0.0012	CORO2A	0.719	1.00E-13
CGREF1	0.707	0.00061	PRDM11	0.719	4.80E-07
IL28RA	0.708	2.30E-08	CDKL5	0.719	0.00049
USP31	0.709	1.70E-05	FNBP1	0.720	5.00E-10
DEPDC7	0.709	0.0093	FZD4	0.720	2.90E-06
SUPT6H	0.709	4.00E-07	TRIB1	0.720	0.00016
PLK3	0.709	0.0024	NR4A1	0.720	0.0012
MYBBP1A	0.710	5.60E-10	SLC7A11	0.722	3.90E-05
PJA2	0.711	3.80E-14	HMBOX1	0.722	0.0078
FERMT1	0.711	2.20E-12	LIN54	0.722	9.60E-12
PDXP	0.711	1.60E-08	TXNDC5	0.722	0.00025
OTUD6B	0.711	1.10E-07	ACTR2	0.723	2.50E-14
MARS2	0.712	5.10E-07	DAB2	0.723	1.10E-11
PTMA	0.713	7.30E-16	IQGAP2	0.723	2.40E-12
E2F1	0.713	1.50E-13	SOAT2	0.723	7.20E-10
C1orf226	0.713	7.50E-05	TAF4B	0.724	0.00098
PRKDC	0.713	5.20E-15	TIMP3	0.724	1.70E-13
DAP3	0.714	3.50E-14	LRP4	0.724	4.90E-10
RBP4	0.714	4.60E-12	IYD	0.724	1.30E-07
FYTTD1	0.714	8.20E-12	IRF9	0.724	7.30E-06
BTN1A1	0.714	3.00E-09	RAPGEF5	0.724	1.50E-05
C11orf20	0.714	1.50E-05	NOLC1	0.725	2.00E-13
AEN	0.714	1.90E-07	PRADC1	0.725	9.50E-05
NIP7	0.715	7.90E-12	TRPM4	0.726	4.90E-06
CISD3	0.715	2.20E-05	CBFB	0.726	8.40E-07
AFF4	0.715	2.20E-08	NES	0.726	0.0015
CCDC163P	0.715	0.00055	SPRY1	0.727	0.00059
PLEKHA1	0.716	1.80E-12	FAM60A	0.727	2.20E-13
UTP20	0.716	1.30E-11	C21orf91	0.727	0.0014
MORC4	0.716	1.40E-07	JPH2	0.728	0.00043
PPTC7	0.716	3.30E-09	FAM102B	0.731	1.10E-05
NEURL2	0.717	0.00065	ETS2	0.731	1.90E-08
RNPS1	0.717	5.40E-14	XKRX	0.731	2.60E-05
WDR13	0.717	3.90E-09	PRLR	0.732	0.0045
MAN1A1	0.718	1.70E-14	FAM76A	0.732	0.0063
TUBG1	0.718	5.50E-13	CCDC90A	0.732	2.10E-11
DSCC1	0.718	3.90E-08	HSPA13	0.732	3.90E-06
KIAA1958	0.718	6.40E-06	CA12	0.732	5.60E-06
NOP16	0.718	4.20E-09	MLF1IP	0.732	1.60E-05
TLR2	0.718	4.00E-08	FAM98A	0.733	2.50E-08
CSDA	0.719	1.70E-09	MAN1A2	0.733	0.00094

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
IMPAD1	0.734	1.30E-10	ZBTB46	0.744	0.006
MYO1B	0.734	2.40E-12	CORO1C	0.744	1.90E-11
MAP7D3	0.734	0.00011	GSR	0.744	8.10E-11
MAP6D1	0.734	0.0023	ADCY9	0.744	0.00028
GNA13	0.735	7.70E-11	KIAA2018	0.744	0.0015
CALML4	0.735	2.60E-09	CCNY	0.745	4.60E-11
UBXN7	0.735	5.80E-05	TACC1	0.745	1.50E-07
IFRD2	0.735	0.00025	C11orf84	0.745	4.80E-05
GMCL1	0.736	5.30E-10	FAM53B	0.745	0.00036
SORL1	0.736	7.80E-06	CHN2	0.745	0.0023
IL32	0.736	0.00011	APOA1	0.746	6.70E-06
MB21D1	0.737	2.20E-06	CORO7	0.746	0.0031
LYAR	0.737	0.0039	QKI	0.746	8.60E-10
DEK	0.737	1.30E-12	RBP2	0.746	3.10E-08
FUT10	0.737	2.50E-06	BDP1	0.746	6.50E-05
PTPRS	0.737	0.00038	MOCOS	0.746	8.50E-05
LEF1	0.738	2.00E-05	P2RY2	0.747	4.40E-07
SLC37A2	0.738	2.90E-05	POLR3A	0.747	3.00E-09
ARL5A	0.738	7.50E-11	SIK1	0.747	6.40E-08
XPO4	0.738	5.80E-10	CYTH3	0.747	0.00033
SETD7	0.738	1.90E-08	NPM1	0.748	7.40E-12
COX17	0.738	3.30E-06	DENR	0.748	1.30E-07
C2CD2L	0.738	1.70E-05	BHLHE40	0.748	0.0038
RRAGD	0.738	0.004	PNPT1	0.748	5.80E-08
TCP11L2	0.739	0.00067	SLC35G1	0.748	5.50E-06
ALMS1	0.739	2.00E-06	HSPH1	0.749	1.20E-05
UHMK1	0.739	4.60E-05	RPIA	0.749	5.30E-08
AGPAT9	0.740	3.30E-06	PTPRG	0.749	1.50E-07
DDI2	0.740	6.30E-05	CREB3L3	0.749	0.0014
KLF16	0.740	0.0078	C1QBP	0.750	8.20E-10
NUDT15	0.740	9.20E-10	STK39	0.750	3.60E-08
NDUFAF4	0.741	2.90E-06	HTR1D	0.750	0.00037
WNK2	0.741	5.30E-08	ZMAT3	0.751	2.30E-05
MKRN2	0.741	6.50E-08	SYNM	0.751	0.0066
HIPK2	0.741	0.005	PLSCR1	0.751	2.30E-08
LOC388796	0.742	1.10E-09	HOXA13	0.751	3.30E-05
HAUS6	0.742	4.00E-05	SDC1	0.752	8.70E-06
FOXO1	0.743	9.50E-08	CDK5R1	0.752	0.00023
FAM83G	0.743	7.00E-07	SSR3	0.752	6.90E-11
ACTL8	0.743	0.00011	GTPBP10	0.752	3.20E-07
YOD1	0.744	0.00011	ASNS	0.752	1.80E-06
KHDRBS3	0.744	0.00029	TTLL12	0.752	0.00018

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ACOT4	0.752	0.0023	DLC1	0.762	1.80E-06
KALRN	0.753	1.10E-08	E2F2	0.762	3.60E-06
LOXL3	0.753	9.10E-05	EIF2C2	0.762	0.00099
TRAPPC10	0.753	9.90E-09	LOC643837	0.762	0.0078
SMCR7L	0.754	1.20E-09	HSPA9	0.762	2.90E-10
TFRC	0.754	2.30E-08	TMEM181	0.762	9.90E-08
C3orf58	0.754	1.60E-05	TEAD4	0.763	2.20E-07
N4BP3	0.754	0.0093	ANKLE1	0.763	1.60E-05
USP37	0.755	1.80E-08	METTL16	0.763	6.70E-08
FAM175A	0.755	9.90E-08	CENPV	0.763	8.00E-08
STMN3	0.755	1.90E-05	PRPS2	0.764	2.00E-07
DCHS1	0.755	0.00034	METTL11A	0.764	0.00015
TFF1	0.755	0.01	AFG3L2	0.764	4.00E-09
DRD2	0.755	1.30E-07	C11orf24	0.764	4.20E-09
HPS5	0.755	1.40E-06	BTG3	0.764	3.60E-06
DDN	0.755	0.0028	CD151	0.764	9.60E-06
PARVB	0.756	3.80E-07	TMEM33	0.764	1.50E-05
FOXQ1	0.756	7.60E-05	CHCHD4	0.764	2.00E-05
SEH1L	0.757	2.80E-09	PYGL	0.765	8.40E-10
SHPK	0.757	9.20E-08	FAM105B	0.765	9.60E-08
SLC2A3	0.758	5.60E-11	PHAX	0.765	2.00E-04
GPR35	0.758	1.90E-08	AFMID	0.766	1.10E-07
NFATC3	0.758	3.20E-08	ATP6VOA2	0.766	6.40E-06
HIRA	0.758	1.70E-05	KIAA0889	0.766	0.00012
ALG10B	0.758	3.60E-05	AXIN2	0.766	0.0051
FEM1B	0.759	8.00E-07	MAP2K3	0.766	0.00026
TNFAIP2	0.759	0.00032	RBPM2	0.766	0.0049
ZNF114	0.759	0.002	OAT	0.767	1.10E-09
LOC90784	0.759	0.0043	PEPD	0.767	4.80E-09
DLAT	0.759	5.80E-10	LYN	0.767	1.10E-06
ALDH6A1	0.759	1.10E-07	PNO1	0.767	2.80E-05
ATAD5	0.759	0.0012	GATAD2A	0.767	3.90E-05
YRDC	0.759	0.0033	RYR1	0.767	7.30E-05
SLC25A25	0.760	3.90E-05	EFR3B	0.767	0.00054
TUBB1	0.760	0.00067	SLC31A1	0.767	5.60E-09
CHAC2	0.760	0.007	SLC5A6	0.767	4.40E-08
FAM84B	0.761	9.60E-05	MALT1	0.767	1.20E-07
MAP3K14	0.761	0.00077	PRNP	0.767	3.00E-06
SLC35F2	0.762	1.40E-08	KLHL18	0.768	3.10E-05
USP36	0.762	7.00E-08	SPTLC2	0.768	0.00011
UGGT1	0.762	5.00E-07	SEPT11	0.768	4.70E-09
NUDCD1	0.762	1.40E-06	C7orf49	0.768	3.50E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PI4K2B	0.769	4.80E-07	SIKE1	0.775	1.40E-05
RABGAP1L	0.769	0.0081	ZNF749	0.775	0.0023
CLPB	0.770	1.60E-06	MLL2	0.775	0.006
BOD1L	0.770	0.0027	FGL1	0.775	0.0068
MRPS10	0.770	9.90E-07	FRK	0.775	0.009
NAB2	0.770	1.40E-06	NUP155	0.775	1.80E-07
IL22RA1	0.770	1.70E-06	ULBP2	0.775	0.00017
NEDD1	0.770	2.20E-06	INO80D	0.776	5.20E-06
SPRY2	0.770	0.00034	RIF1	0.776	2.50E-05
ATAD3B	0.771	1.60E-05	ANKS4B	0.776	6.30E-05
SLC2A9	0.771	0.0017	FAM135A	0.776	0.0028
MICAL3	0.771	8.60E-07	PHLDA1	0.776	0.00017
PNPO	0.772	2.20E-08	S100PBP	0.776	0.00032
RMI1	0.772	1.80E-05	BOP1	0.776	0.0012
QTRTD1	0.772	5.60E-05	WDR12	0.777	4.30E-07
RRP12	0.772	8.20E-05	TET3	0.777	4.80E-07
FARP2	0.772	0.00054	KIAA0930	0.778	1.00E-05
PPFIA3	0.772	0.0028	NRARP	0.778	4.80E-05
SLC2A14	0.772	1.70E-08	RFFL	0.778	0.00099
GALNT2	0.772	7.00E-06	ZNF808	0.778	0.0054
TAGLN2	0.773	1.60E-08	TRRAP	0.778	5.70E-06
SLC35D1	0.773	1.60E-06	RPF2	0.778	1.40E-05
DUSP18	0.773	0.00076	GLRX2	0.778	0.005
CRAT	0.773	4.90E-07	TIMM23	0.779	1.90E-07
PTPRJ	0.773	1.60E-06	RASSF3	0.779	5.10E-07
VPS37B	0.773	3.20E-06	LAP3	0.779	5.40E-07
PSAPL1	0.773	4.10E-06	RRP9	0.779	4.20E-05
ZBTB39	0.773	7.30E-06	ADM2	0.779	0.0038
EFNB1	0.773	9.60E-06	PLCB3	0.779	1.30E-07
SPRYD7	0.773	1.50E-05	CDC6	0.779	2.60E-07
HEATR5A	0.773	1.60E-05	FAM208B	0.780	1.90E-07
IL1R2	0.773	1.70E-05	LPCAT1	0.780	1.20E-05
PRMT3	0.773	3.00E-05	SEC24A	0.780	1.00E-04
IFNAR2	0.773	9.80E-05	PPFIBP2	0.780	2.30E-06
SLC45A4	0.773	0.0015	OTUD3	0.780	0.0048
GHITM	0.774	8.00E-09	YES1	0.781	0.00026
YTHDF1	0.774	3.10E-06	PTGES3	0.781	1.90E-08
SLC41A1	0.774	2.80E-05	SOD2	0.781	2.20E-07
C3orf64	0.774	5.00E-05	FBXO45	0.781	5.80E-07
SLC25A22	0.774	0.0057	TUBGCP4	0.781	1.50E-05
ACSS1	0.775	1.30E-07	FNIP1	0.781	9.70E-05
GYG2	0.775	1.90E-07	DUSP9	0.781	0.00011

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
KIAA0284	0.781	0.0069	ALG10	0.788	0.00054
CLCN5	0.782	1.40E-07	MIB1	0.789	4.40E-07
PARVA	0.782	1.80E-05	FAM210A	0.789	3.80E-06
LUZP1	0.782	1.90E-05	ASTE1	0.789	4.10E-05
RELT	0.782	0.00045	ASAP1	0.789	4.90E-05
NDUFS1	0.782	7.30E-08	TMPRSS4	0.789	0.00012
HNRNPK	0.783	2.00E-08	HSPD1	0.789	5.00E-08
TESK2	0.783	1.10E-05	SLC6A6	0.789	1.90E-07
DMD	0.783	5.40E-05	NOP2	0.789	4.90E-07
PCK2	0.783	0.0046	FARSB	0.789	5.20E-07
DARS2	0.784	1.50E-07	PDHX	0.789	1.70E-06
APOL6	0.784	5.30E-06	SNX24	0.789	6.00E-05
AK4	0.785	5.80E-08	FAM213B	0.789	6.90E-05
ZNF488	0.785	6.60E-06	SUDS3	0.790	1.30E-06
ADAM15	0.785	1.40E-05	SLC45A3	0.790	0.00011
TSPAN18	0.785	0.00021	LOC389906	0.790	0.0056
SLC9B2	0.785	0.00091	GFER	0.791	8.60E-06
DUSP7	0.785	0.0019	GNE	0.791	6.70E-05
DLG1	0.785	1.30E-07	TCP11L1	0.791	0.00023
MICAL2	0.785	2.50E-07	C16orf62	0.791	0.0015
ABCB10	0.785	6.10E-07	SPAG9	0.791	2.00E-07
C11orf82	0.785	1.40E-05	TGFBR3	0.791	8.70E-07
GABPA	0.785	0.00021	PWP2	0.791	2.60E-05
AGTPBP1	0.785	0.002	AGT	0.791	7.40E-05
UMPS	0.786	7.90E-07	CRLF3	0.791	0.00044
ADCY3	0.786	1.10E-06	CLASP2	0.792	9.00E-06
C17orf51	0.786	0.0013	GRID1	0.792	0.0011
DISP2	0.786	0.0076	LRPPRC	0.792	1.10E-07
SEPT9	0.786	3.60E-06	GEMIN5	0.792	4.20E-06
RHBDF2	0.786	0.00035	NETO2	0.793	5.40E-06
AVPI1	0.787	1.90E-05	ARL5B	0.793	0.00052
MSI1	0.787	0.00012	XPO5	0.793	1.10E-06
SH3PXD2B	0.787	0.00019	AXIN1	0.793	4.10E-06
RARRES1	0.787	0.0078	CAMKK2	0.793	6.60E-06
MAX	0.787	1.30E-05	SIAH2	0.793	6.90E-06
MTOR	0.788	1.70E-06	CHSY1	0.793	4.40E-05
TTR	0.788	2.80E-06	PARP12	0.793	0.00016
C9orf64	0.788	4.90E-06	PDSS1	0.793	0.00034
SMC1A	0.788	1.20E-05	DPP8	0.793	0.00076
GALE	0.788	2.00E-06	CCDC86	0.793	0.0015
MCM8	0.788	5.50E-06	TMEM201	0.793	0.0081
RIN1	0.788	0.00051	PDPK1	0.794	8.30E-07

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
USP13	0.794	2.50E-06	KIAA2013	0.801	0.00019
IRS1	0.794	5.00E-05	RABGGTB	0.801	0.00025
EIF6	0.794	1.30E-06	DUSP14	0.801	0.00041
SENP2	0.794	1.50E-06	SNX7	0.801	0.00077
ZNF592	0.794	4.70E-06	PRRC1	0.801	2.00E-06
ACER3	0.794	0.00013	APPL1	0.801	7.20E-06
NPR2	0.794	0.003	SLC43A1	0.801	3.60E-05
SMEK1	0.795	1.20E-06	SLC25A32	0.801	0.00064
SARM1	0.795	9.00E-06	ZNF525	0.801	0.0033
FAM86C1	0.795	0.001	PPM1H	0.802	1.60E-06
TULP4	0.795	0.0062	MYO10	0.802	8.10E-06
PDCD11	0.796	6.30E-05	ANKS6	0.802	2.10E-05
FLNA	0.796	0.00034	TRIM35	0.802	0.00021
KLF10	0.796	0.00035	LSM11	0.802	0.0026
CCDC41	0.796	0.00082	RPL23AP53	0.802	0.0069
MTX3	0.796	0.0049	DHX36	0.802	2.80E-06
HIP1	0.796	0.0052	GCNT1	0.802	6.10E-06
IKZF4	0.796	0.006	SWAP70	0.802	2.30E-05
NT5DC2	0.797	4.80E-07	ZNF275	0.802	0.0028
SOCS7	0.797	0.00011	SLC4A8	0.803	0.0055
DPH2	0.797	0.0026	GOT1	0.803	6.90E-06
TTC39B	0.797	0.0075	LIG3	0.803	0.00014
AMOTL2	0.797	6.60E-07	TGS1	0.803	0.00027
IL13RA1	0.797	3.70E-06	NUMBL	0.803	0.0017
ISG20L2	0.797	3.90E-05	GNPDA1	0.804	5.20E-06
AP1AR	0.797	4.90E-05	FAM108C1	0.804	5.50E-05
EGLN1	0.798	2.20E-06	EXO1	0.804	0.00011
DNAJC22	0.798	1.80E-05	DHX33	0.804	0.00022
TOMM40L	0.798	3.00E-05	FBXO6	0.804	0.00028
PRDM10	0.798	0.00048	MYO19	0.804	5.60E-06
DYNC1H1	0.798	0.0028	VMA21	0.804	0.006
TNFRSF10D	0.798	0.0074	FOXC1	0.804	0.0078
KIF13B	0.798	7.90E-06	SERPINA5	0.804	0.0086
DIP2B	0.798	2.70E-05	TGFBRAP1	0.805	0.00018
GOLT1B	0.798	0.00011	TTC7A	0.805	0.00026
KLHL8	0.798	0.00016	GPR172A	0.805	8.00E-04
CDC45	0.798	0.00022	POLR1A	0.805	0.0019
NAA50	0.799	7.90E-07	OPA1	0.806	3.30E-06
RPP14	0.799	2.90E-05	TMEM185B	0.806	5.00E-06
PIGW	0.799	1.00E-04	ZFYVE21	0.806	7.30E-05
HLTF	0.799	0.0017	HMOX2	0.806	8.70E-05
DCTN4	0.801	5.50E-06	AIFM2	0.806	0.00019

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
RALGAPB	0.806	5.20E-06	XYLB	0.812	8.80E-05
RNF7	0.806	1.10E-05	ASS1	0.812	0.00039
HSPA4L	0.806	0.00054	GTF2H3	0.812	0.00072
LCOR	0.806	0.0011	MYO5C	0.812	0.0012
TTI2	0.806	0.0022	SEMA6C	0.812	0.01
GFPT1	0.807	3.60E-06	HNRNPAB	0.812	5.60E-06
RAP1GAP2	0.807	2.20E-05	BACH1	0.812	2.40E-05
EXOC8	0.807	0.00017	IL4R	0.812	3.30E-05
VCPIP1	0.807	3.00E-04	EEF2K	0.812	7.80E-05
HSD17B12	0.807	3.10E-06	KIAA1430	0.812	8.50E-05
TOMM34	0.807	9.20E-06	ACSL1	0.812	0.0018
MRE11A	0.807	0.00041	THAP6	0.812	0.0082
SLC10A1	0.807	0.0063	CCDC99	0.813	4.70E-05
MGAT4A	0.808	4.50E-06	MCM10	0.813	7.40E-05
C16orf57	0.808	4.80E-05	NUDT19	0.813	0.00028
NLE1	0.808	0.00093	LDLRAD3	0.813	0.00057
PURB	0.808	0.0011	ETNK2	0.813	0.002
OGG1	0.808	0.0012	URI1	0.813	2.00E-05
PLEKHB2	0.809	3.40E-06	PLXND1	0.813	0.00011
QSOX2	0.809	1.70E-05	SPRED2	0.813	3.00E-04
STAT5B	0.809	2.10E-05	SPECC1L	0.813	0.00033
ASB7	0.809	0.00043	NUP188	0.814	1.40E-05
CRY1	0.809	7.00E-04	MOB1A	0.814	3.50E-05
SGPP1	0.809	0.0045	LRP11	0.814	5.00E-05
NSUN2	0.809	8.70E-06	SEC16A	0.815	1.60E-05
PARP3	0.809	0.0049	RAB11FIP3	0.815	6.90E-05
MCM2	0.810	3.40E-06	PRPF8	0.815	8.40E-05
EP400	0.810	2.30E-05	PFKFB2	0.815	0.00011
SHOC2	0.810	6.40E-05	POM121C	0.815	0.00044
ROCK2	0.810	7.30E-05	LTN1	0.815	0.0014
SNAPC4	0.810	0.00058	NINJ1	0.815	0.002
HEG1	0.810	0.0037	PBRM1	0.815	0.0026
C20orf24	0.810	0.0049	ZNF792	0.815	0.0033
WDR44	0.810	0.0077	ELOVL5	0.816	8.20E-06
DENND5B	0.811	1.60E-05	NUS1	0.816	1.90E-05
HIVEP1	0.811	0.0014	SLC23A2	0.816	0.00013
MAST3	0.811	0.01	ABHD11	0.816	0.001
PYCR2	0.811	4.20E-05	SDHD	0.816	1.00E-05
KIAA0664	0.811	0.00013	NFE2L2	0.816	1.90E-05
ATP10D	0.811	0.00022	NOC2L	0.816	1.00E-04
RAD18	0.811	0.00075	OIP5-AS1	0.816	0.00014
MPV17L2	0.811	0.0068	BNIP2	0.816	0.00084

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
DNAJC16	0.816	0.0015	WDR43	0.821	4.40E-05
OXNAD1	0.816	0.0048	CRK	0.821	5.30E-05
HOOK1	0.817	7.30E-05	SLC7A8	0.821	0.00021
NAA25	0.817	0.00013	ZNF770	0.821	0.0068
HNF4A	0.817	0.00023	GPI	0.822	1.00E-05
STARD4	0.817	0.0013	WWC2	0.822	5.10E-05
CAP1	0.817	1.80E-05	KLF13	0.822	7.40E-05
OSBPL3	0.817	4.70E-05	TMEM87B	0.822	0.00011
MTPAP	0.817	0.00014	CCNT1	0.822	0.00042
EIF4G1	0.818	1.90E-05	SOX13	0.822	0.00033
UBE2D1	0.818	7.40E-05	RRP1B	0.822	0.0039
TRNP1	0.818	0.00032	LARP1B	0.823	0.0011
HAUS7	0.818	0.0015	SLC25A24	0.823	0.0012
VDAC2	0.818	1.20E-05	SURF4	0.824	1.60E-05
ABCE1	0.818	9.60E-05	PTPN11	0.824	3.60E-05
B3GNT2	0.818	1.00E-04	TBK1	0.824	0.00037
DFFA	0.818	0.00012	IRX2	0.824	0.0031
GRPEL2	0.818	5.00E-04	CACNA2D4	0.824	0.0076
ABHD12	0.819	3.50E-05	SRFBP1	0.824	0.0055
KIAA0564	0.819	6.00E-04	PXDC1	0.824	0.0098
PPRC1	0.819	0.00082	MTRF1L	0.825	0.00046
MTMR10	0.819	0.0026	ESPN	0.825	0.0025
KIAA0430	0.819	0.0056	CHRNA5	0.825	0.006
DDHD1	0.819	0.0071	KIAA0100	0.825	3.30E-05
ACOX1	0.820	6.30E-05	XPC	0.825	0.00025
DNAJA2	0.820	6.70E-05	ZNF142	0.825	0.0055
ANKRD28	0.820	0.00021	EXOC5	0.826	7.70E-05
ARHGAP18	0.820	0.00094	ATP11C	0.826	0.00045
RDH13	0.820	0.0015	NCBP2	0.826	4.00E-05
C6orf132	0.820	0.0081	GRPEL1	0.826	0.00046
GOT2	0.820	2.60E-05	TPMT	0.826	0.00048
TET1	0.820	0.00098	DIMT1	0.826	0.0014
JAG2	0.820	0.0025	USP38	0.826	0.0017
CYB5D1	0.820	0.0026	FAM40B	0.826	0.0093
ALYREF	0.820	0.0039	UCK2	0.827	0.00012
LRRC58	0.820	0.0074	RPS6KA1	0.827	2.00E-04
MYO18A	0.821	0.00015	MXI1	0.827	0.00056
CYC1	0.821	0.00038	PANK4	0.827	0.0021
CIB1	0.821	4.00E-04	ZNF562	0.827	0.0074
PRRG4	0.821	0.0059	NIPA2	0.828	1.00E-04
AGPS	0.821	1.80E-05	CNDP2	0.828	0.00038
RCC2	0.821	2.70E-05	SRPK1	0.828	5.70E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MYO5B	0.828	0.00011	TIMM17A	0.832	0.00031
KIAA1715	0.828	0.00083	FAT1	0.832	0.0015
C14orf21	0.828	0.0067	NQO2	0.833	0.0011
ZSWIM3	0.828	0.01	GADD45A	0.833	0.0038
NUP160	0.829	7.60E-05	RSF1	0.833	0.0047
PI4K2A	0.829	1.00E-04	ICMT	0.834	0.00019
PPP1R15B	0.829	0.00012	B3GALNT2	0.834	0.00098
QSER1	0.829	0.00013	GCN1L1	0.834	0.0015
RBBP5	0.829	0.0025	UTP14A	0.834	0.0025
SMG1	0.829	0.0074	PGAM1	0.835	6.30E-05
TMEM177	0.829	0.0079	USP7	0.835	0.00011
PRRC2B	0.829	0.01	NUP205	0.835	0.00011
CTNNB1	0.829	5.80E-05	GART	0.835	0.00021
ZFP106	0.829	0.00023	TGFBR1	0.835	0.00033
NEK6	0.829	0.00026	MRPL42	0.835	0.00053
NOC3L	0.829	0.001	SVIL	0.835	0.00082
PAK1IP1	0.829	0.0024	EBNA1BP2	0.835	0.00092
GRAMD4	0.829	0.0038	PRR14L	0.835	0.00094
ZMIZ1	0.829	0.0079	KDELR3	0.835	0.001
FOXM1	0.830	4.60E-05	GTF3A	0.835	0.0019
ELL2	0.830	0.00012	RAPGEF6	0.835	0.0027
TBRG4	0.830	0.00018	EIF2C1	0.835	0.0032
METTL7B	0.830	0.00023	BRCA1	0.835	0.0047
ZBED4	0.830	0.00026	SLC25A19	0.835	0.0066
OAS3	0.830	0.00046	DNAJA3	0.835	0.00026
HERC2	0.830	0.0027	SMCHD1	0.835	3.00E-04
PCGF6	0.830	0.0049	MFHAS1	0.835	0.00061
ATP5G3	0.830	5.30E-05	TRAP1	0.835	0.0019
ATIC	0.830	5.90E-05	BRD3	0.835	0.0087
TRIM8	0.830	0.0011	CLDN7	0.836	0.00022
SERTAD2	0.830	0.0015	TXLNA	0.836	7.00E-04
ADRBK2	0.830	0.002	LRRC59	0.836	0.00086
FMNL3	0.830	0.0023	TRAF4	0.836	0.0012
NFXL1	0.830	0.0037	ZHX3	0.836	0.0022
WIPI1	0.830	0.0097	ORC1	0.836	0.001
TNFRSF10B	0.831	6.30E-05	DOT1L	0.836	0.0025
RANBP2	0.831	7.70E-05	FAM46A	0.836	0.0028
STK40	0.832	0.0012	COMMD8	0.836	0.0067
MYCBP2	0.832	0.0074	MYBL2	0.837	0.00012
CCNA2	0.832	0.00012	PXMP4	0.837	0.00035
C1orf115	0.832	0.00012	ACBD5	0.837	0.00042
PIKFYVE	0.832	0.00023	CHUK	0.837	0.0014

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
NPHP4	0.837	0.0058	PTPN9	0.843	0.0015
PFKP	0.837	0.00085	GTF3C4	0.843	0.0029
MED20	0.837	0.0014	ITGA6	0.843	0.006
KIAA0355	0.837	0.0014	ENC1	0.843	0.009
SLC20A1	0.838	0.00015	MCM4	0.843	0.00025
TPD52L2	0.838	0.00018	SMCR8	0.843	0.00092
VPS41	0.838	0.00092	COBL	0.843	0.0011
TTF2	0.838	0.0026	HBS1L	0.843	0.0014
C18orf25	0.838	0.0053	PM20D2	0.843	0.0028
DLST	0.839	0.00027	JMJD6	0.843	0.003
TCF20	0.839	0.00035	NUFIP1	0.843	0.0057
AMMECR1L	0.839	0.00096	IDH3B	0.844	0.00078
CLEC16A	0.839	0.0018	SLU7	0.844	0.0014
PLOD3	0.839	0.002	MGA	0.844	0.0015
C1orf174	0.839	0.0052	MARVELD3	0.844	0.0021
C17orf61	0.839	0.0065	ZZEF1	0.844	0.0061
MTCH2	0.839	0.00024	HECTD1	0.844	0.00041
HMGCS1	0.839	0.0011	PPT1	0.844	5.00E-04
ZWILCH	0.839	0.0011	CDCA5	0.844	0.00075
CLMP	0.839	0.0028	PGK1	0.844	0.0066
SHROOM3	0.839	0.0033	FLNB	0.845	0.00043
COMT	0.839	0.0075	DNMT1	0.845	0.00046
LAPTM4B	0.840	0.00051	RFWD3	0.845	0.00061
POLR1B	0.840	0.00084	ILVBL	0.845	0.00095
FAM169A	0.840	0.0032	MRTO4	0.845	0.0016
C1orf55	0.840	0.0039	CASP7	0.845	0.0026
POLR3D	0.840	0.0083	STC2	0.846	0.00046
HSP90AA1	0.840	0.00013	TPRG1L	0.846	0.00099
CDCA7L	0.840	0.0038	FAM126B	0.846	0.0069
CPSF2	0.840	0.0041	BICD2	0.846	0.0071
HEPH	0.841	0.00028	WDR85	0.846	0.01
ZYX	0.841	0.00049	TGOLN2	0.846	0.00031
DPP9	0.841	0.00067	WASF2	0.846	0.00048
ATAD2B	0.841	0.0023	FKBP4	0.846	0.00066
WDR77	0.841	0.0024	PIK3CB	0.846	0.0014
VDAC1	0.841	0.00016	PHLPP1	0.846	0.0028
NUP153	0.841	0.00035	UBR4	0.846	0.0084
POLR2F	0.841	0.0027	EPAS1	0.847	0.00056
NDE1	0.842	0.0015	GLYCK	0.847	0.00082
GLA	0.842	0.0024	PITPNA	0.847	0.0013
ZBTB43	0.842	0.0077	ACO2	0.847	0.0024
C17orf53	0.842	0.0079	EPB41L4A-AS1	0.847	0.0046

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CBWD2	0.847	0.0088	BMS1	0.853	0.0026
MCFD2	0.848	0.00044	POLR3E	0.853	0.0033
TSR1	0.848	0.00091	R3HDM4	0.853	0.0047
FAM118A	0.848	0.001	SLC5A3	0.853	0.0075
SDHB	0.848	0.0014	PATL1	0.853	0.0012
ARHGAP32	0.848	0.0052	BIRC6	0.853	0.0014
TBC1D22B	0.848	0.0072	WDHD1	0.853	0.0025
NAMPT	0.849	0.00067	SESTD1	0.853	0.0026
JAK1	0.849	0.0025	NANS	0.853	0.0036
CCNE1	0.849	0.0061	BCAP31	0.853	0.0043
KIF5B	0.849	0.00041	DPY19L1	0.853	0.006
PPME1	0.849	0.00074	ZNF646	0.853	0.0078
CBX2	0.849	0.001	TRIP13	0.854	0.0039
LMTK2	0.849	0.0047	LPGAT1	0.854	0.0069
ACTR8	0.849	0.0059	ATL2	0.854	0.0015
FEM1A	0.849	0.0066	TRIM14	0.854	0.0017
EI24	0.850	0.00073	TAOK1	0.855	0.0016
PROS1	0.850	0.00076	DPP3	0.855	0.0017
CMIP	0.850	0.0012	SETX	0.855	0.0023
C16orf53	0.850	0.0012	EIF3B	0.856	0.0011
AGPAT6	0.850	0.0027	RNF44	0.856	0.0015
CCDC88C	0.850	0.0055	LRIG1	0.856	0.0017
CCNH	0.850	0.0064	DHRS11	0.856	0.0028
F2RL1	0.850	0.00079	RFC5	0.856	0.0047
MRPL19	0.850	0.0012	CSNK2A1	0.856	0.0015
HELLS	0.850	0.002	PPFIA1	0.856	0.0016
TFB2M	0.850	0.0077	GPT2	0.856	0.0019
DHX9	0.851	0.00058	CCT7	0.856	0.002
LSM14B	0.851	0.0011	SDCCAG3	0.856	0.0038
SMC2	0.851	0.0011	MRPS30	0.856	0.006
NF1	0.851	0.0013	BLM	0.856	0.0063
DGKD	0.851	0.0016	TRAPPC8	0.856	0.0085
DSP	0.851	0.0025	EIF4B	0.857	0.00082
RNF123	0.851	0.0026	CDH17	0.857	9.00E-04
BCOR	0.851	0.0045	SLC46A1	0.857	0.0012
CAD	0.851	0.0071	NCBP1	0.857	0.0022
GLUD1	0.851	0.00046	SDHAF2	0.857	0.01
HMGA1	0.852	0.00061	PIIF	0.857	0.0015
TMEM167A	0.852	0.00098	EFTUD2	0.857	0.0015
NCAPD3	0.852	0.001	RHOF	0.857	0.0031
DDX27	0.852	0.0011	SLC25A39	0.857	0.0082
CPPED1	0.852	0.0025	AHCTF1	0.858	0.0027

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SUPV3L1	0.858	0.0037	ENOPH1	0.865	0.0054
STIL	0.858	0.0044	GNG12	0.865	0.0064
SCML2	0.858	0.0086	DERL1	0.865	0.0079
ATP6V1C1	0.859	0.0044	GINS1	0.866	0.0054
VPRBP	0.859	0.0053	GCSH	0.866	0.0055
CHD1	0.859	0.0064	TMEM48	0.866	0.0057
PIGX	0.859	0.0069	TEAD3	0.866	0.0063
SAR1B	0.859	0.0031	CRSL1	0.866	0.0078
FAM177A1	0.859	0.0056	RRP7A	0.866	0.0082
PIK3R4	0.859	0.0061	PARG	0.866	0.01
GNL2	0.860	0.0069	EIF4G2	0.867	0.0023
PGAP2	0.860	0.0072	ADAR	0.867	0.0028
MCM7	0.860	0.0016	UQCRC2	0.867	0.003
MRPL16	0.860	0.0045	BRIX1	0.867	0.0092
FN1	0.861	0.0011	NAT10	0.868	0.0052
NID1	0.862	0.0021	KANK1	0.868	0.0077
ATP11A	0.862	0.0033	CDK12	0.868	0.008
MRPS25	0.862	0.0072	NELF	0.868	0.0061
PDE12	0.862	0.0087	DIS3	0.868	0.0072
SYNCRIP	0.862	0.0019	NIPA1	0.868	0.0086
ADAM17	0.862	0.0048	SERBP1	0.869	0.003
CD2BP2	0.862	0.0051	MFN2	0.869	0.0045
WSB2	0.862	0.0055	XPOT	0.869	0.0053
OSBPL10	0.862	0.0063	DCTN2	0.869	0.0061
APAF1	0.862	0.0084	CPNE3	0.869	0.0064
GNL3	0.863	0.003	PPID	0.869	0.0093
ZDHHC9	0.863	0.0032	IVNS1ABP	0.869	0.0056
TSC22D2	0.863	0.0038	CDC123	0.869	0.006
PAPD7	0.863	0.0054	NCOR1	0.869	0.0066
DNAJB11	0.863	0.0026	PPPDE1	0.869	0.0078
FASTKD5	0.863	0.0091	PCSK7	0.869	0.01
PSEN1	0.864	0.0028	NOP58	0.870	0.0058
SIAE	0.864	0.0038	PATZ1	0.870	0.0088
TJP2	0.864	0.005	RCC1	0.870	0.0088
E2F4	0.864	0.0055	SNRNP200	0.871	0.0035
MAP3K2	0.864	0.0081	RHPN2	0.871	0.0051
DNA2	0.865	0.004	SNX30	0.871	0.0071
FUBP3	0.865	0.004	ATG13	0.871	0.0078
STOML2	0.865	0.0045	ACAA2	0.871	0.0049
PHF5A	0.865	0.009	DHX30	0.871	0.0089
SF3B3	0.865	0.0023	SLC39A14	0.872	0.004
RBM14	0.865	0.0051	TMEM92	0.872	0.0086

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
IFNGR1	0.872	0.01	IDH1	1.142	0.0039
SBNO1	0.872	0.0092	NPTN	1.142	0.005
HDAC2	0.873	0.0054	DCAF6	1.142	0.0059
TMEM214	0.873	0.0083	FXC1	1.142	0.0085
SLC27A2	0.873	0.0088	TDRD7	1.142	0.01
RBM17	0.874	0.0075	TCTN3	1.143	0.0068
WAPAL	0.874	0.0078	SMAP1	1.144	0.009
PTTG1IP	0.874	0.0056	MBTD1	1.144	0.0097
GNB1	0.874	0.0061	MFGE8	1.145	0.0046
FAF2	0.874	0.0083	ZDHHC7	1.145	0.0056
SERP1	0.875	0.0064	C5orf24	1.145	0.0079
TMX1	0.875	0.0094	SIRPA	1.146	0.007
PPA1	0.875	0.0071	FAM127A	1.146	0.0097
ARFGEF2	0.875	0.0077	DST	1.147	0.0097
ETF1	0.875	0.01	PLAGL2	1.148	0.0033
C22orf13	0.876	0.0086	GSTK1	1.148	0.0056
SNRPD1	0.876	0.0097	MED29	1.148	0.009
GFM1	0.876	0.01	RNASE4	1.149	0.0049
TBL1XR1	0.877	0.0074	OCRL	1.149	0.0071
PKP2	0.877	0.0075	LIPG	1.149	0.0034
KIAA1147	0.877	0.0082	FAM8A1	1.149	0.0045
SF3A1	0.877	0.0088	TIA1	1.149	0.0045
ACTB	0.877	0.0055	BRCC3	1.149	0.0082
TMEM123	0.877	0.0064	RDH11	1.150	0.0027
NDUFA9	0.878	0.01	LMO7	1.150	0.003
ST6GAL1	0.879	0.0086	NAB1	1.150	0.0032
F11R	0.881	0.009	PTK7	1.151	0.0029
ARCN1	0.882	0.0095	ASAH1	1.151	0.0054
TRPC4AP	1.132	0.0095	WIBG	1.151	0.0079
PRKAR1A	1.132	0.01	LYRM2	1.151	0.008
IL6ST	1.133	0.0078	MRPS9	1.152	0.0054
SLC11A2	1.135	0.0082	LRRC41	1.152	0.0069
SEMA4G	1.136	0.0095	RNF121	1.152	0.0069
CEBPA	1.137	0.007	SH2B1	1.152	0.0085
TM7SF3	1.137	0.0091	REEP5	1.153	0.003
PNKD	1.137	0.01	FKBP11	1.153	0.0048
POFUT1	1.138	0.0058	PLOD1	1.153	0.0049
SPATS2L	1.138	0.0065	TUG1	1.154	0.0021
CALM3	1.139	0.0077	LRRC42	1.154	0.0073
FAM117A	1.139	0.0078	ATP5G2	1.155	0.0025
JOSD1	1.140	0.0081	AGBL5	1.155	0.0056
GMNN	1.141	0.0092	JAGN1	1.156	0.0088

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MAGED1	1.157	0.0017	RPS6KC1	1.165	0.0074
FUNDC2	1.157	0.0098	QPR1	1.166	0.00083
EXOC7	1.157	0.0024	CFDP1	1.166	0.002
KIAA0319L	1.157	0.005	TONSL	1.166	0.0059
ZFAND6	1.157	0.0054	GOLGA1	1.166	0.0068
C1R	1.157	0.0079	HDAC10	1.166	0.0078
BSDC1	1.157	0.0085	PNRC2	1.166	0.00096
TTC39A	1.157	0.0099	TMBIM4	1.166	0.0043
TMBIM6	1.158	0.0011	PLD3	1.167	0.0016
BCKDHB	1.158	0.0052	CDX2	1.167	0.0019
DEF8	1.158	0.0064	MGAT2	1.167	0.0022
MRPS6	1.159	0.0095	R3HDM1	1.167	0.0024
CDV3	1.160	0.0014	APBB1	1.167	0.0049
S100A11	1.160	0.0026	LDB1	1.168	0.003
TRAPPC6A	1.160	0.0063	HOOK2	1.168	0.0033
MRPS14	1.160	0.0078	METTL3	1.168	0.0043
PAH	1.160	0.0083	PLA2G15	1.168	0.0057
STRADB	1.161	0.0024	MED9	1.168	0.0075
MAN2A2	1.161	0.0048	ADAM9	1.169	0.001
PRMT2	1.161	0.0052	FKBP10	1.169	0.0011
CLSTN1	1.162	0.0012	SLC35B3	1.169	0.0032
MAN2B1	1.162	0.0027	PIGS	1.169	0.0044
CTSD	1.162	0.0068	TOM1L2	1.169	0.0052
ZBTB5	1.162	0.0078	CDC42SE2	1.170	0.0015
LOC729852	1.162	0.0097	RAB5B	1.170	0.00069
REXO2	1.162	0.0098	HN1	1.170	0.00094
MORF4L1	1.162	0.00099	SUOX	1.170	0.0046
CDC23	1.162	0.0018	CERS2	1.171	0.00048
DEGS1	1.162	0.0082	RTN3	1.171	0.00053
ST14	1.162	0.0085	ORMDL3	1.171	0.0015
ZNF248	1.162	0.0088	CASP4	1.171	0.004
C1orf43	1.163	0.0013	SCMH1	1.171	0.0046
SSFA2	1.163	0.0017	MOCS2	1.171	0.0061
ABCA2	1.163	0.0024	OBSL1	1.172	0.00097
UBL3	1.163	0.0026	IP6K2	1.172	0.0013
TMEM129	1.163	0.0079	DRAM1	1.172	0.0018
ENTPD4	1.164	0.0034	MAP7D2	1.173	0.0082
C6orf72	1.164	0.0062	ZNF444	1.174	0.0039
CD59	1.165	0.0015	CCDC125	1.174	0.0086
ERGIC2	1.165	0.0028	LMTK3	1.174	0.0098
CIC	1.165	0.0029	DPY30	1.174	0.0046
TNRC6A	1.165	0.003	C22orf32	1.174	0.0065

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PDDC1	1.175	0.0016	TPGS2	1.187	0.001
SH3RF2	1.175	0.0019	TMEM55B	1.187	0.0012
ASB8	1.175	0.0046	TRIOBP	1.187	0.0014
CIR1	1.176	0.0027	ICA1	1.187	0.002
PDGFC	1.176	0.0077	BCAT2	1.187	0.0031
MICU1	1.177	0.00086	TJP3	1.188	0.0011
SGSM2	1.177	0.0011	TCEA3	1.188	0.0047
CD276	1.177	0.0021	SYNGR1	1.188	0.0087
FAM127B	1.177	0.0022	CBY1	1.188	0.0093
PRSS16	1.177	0.0096	SPINT1	1.188	0.00026
H1FO	1.178	0.00025	MED25	1.188	0.00058
RASL11A	1.178	0.0036	FGFR4	1.189	0.00015
ITM2C	1.179	0.00064	CADM1	1.189	0.00052
CSTF3	1.179	0.0014	TMEM194B	1.189	0.0019
DNAJC15	1.179	0.002	TMEM106C	1.189	0.0064
FGA	1.179	0.00046	S100A14	1.190	0.00013
GPR126	1.179	0.0011	ABHD4	1.190	0.00066
PIGC	1.179	0.0037	ZER1	1.190	0.00097
PHLDB2	1.180	0.0015	GNPTAB	1.191	0.00046
S100A16	1.180	0.01	OAZ2	1.191	6.00E-04
GGT7	1.181	0.001	BTBD2	1.191	0.005
MIEN1	1.181	0.007	DYNC2H1	1.191	0.0055
ARL6IP5	1.182	0.00084	RFNG	1.192	0.0038
PHGDH	1.182	0.003	UBE2L6	1.192	0.0057
RIPK1	1.182	0.004	PON2	1.193	0.00015
UROS	1.182	0.0074	HMGN2	1.193	0.0039
CAT	1.183	0.00034	HS6ST2	1.193	0.00035
STK16	1.183	0.0021	C15orf17	1.193	0.00039
PAQR5	1.183	0.0017	BRK1	1.193	0.00076
SIGIRR	1.183	0.0031	SERPINF2	1.194	0.00017
TMEM50B	1.183	0.0054	C15orf44	1.194	0.00054
WFS1	1.183	0.0081	C1RL	1.194	0.00054
DDB2	1.184	0.0019	SORBS2	1.194	0.0012
HOXA7	1.184	0.0036	GNPTG	1.194	0.0016
ADD1	1.185	0.00025	FGFBP3	1.195	0.0092
KIF22	1.185	0.00066	EAPP	1.195	0.01
SH3BGRL2	1.186	0.00019	HNF1B	1.196	0.00031
SIRT2	1.186	0.00077	ATP6AP1	1.196	0.00051
C19orf42	1.186	0.0013	TNKS1BP1	1.196	0.0011
C6orf130	1.186	0.0015	TMEM125	1.196	0.0022
RBFOX2	1.187	0.00032	DEPDC1B	1.197	0.00016
NOTCH3	1.187	0.00043	NUDCD2	1.197	0.00048

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
RAP2B	1.197	0.0013	LOC401397	1.210	0.0017
PCMTD2	1.197	0.00026	CDS1	1.211	0.00025
ARHGEF10L	1.197	4.00E-04	C5orf41	1.211	0.002
SLC27A3	1.197	0.001	ATN1	1.211	0.0099
MST1R	1.197	0.0017	HSD17B14	1.212	2.00E-04
HK1	1.197	0.0099	TCEAL8	1.212	0.00023
NR1D2	1.198	0.00099	ZNF226	1.212	0.0018
RABEP2	1.198	0.0069	FGFR3	1.213	3.70E-05
FAM3C	1.199	0.00042	RALGPS1	1.213	0.00011
FAM115A	1.199	0.0014	VWA1	1.213	0.00019
RNF115	1.200	0.0014	ZNF589	1.213	0.0035
BCAS3	1.200	0.0017	RPGRIP1L	1.213	0.007
ASPHD1	1.200	0.0023	FIG4	1.213	0.0071
COPS7A	1.200	0.0083	MBNL2	1.213	0.0025
C17orf56	1.202	0.002	KLHL35	1.213	0.005
FOXA3	1.202	0.002	RGL1	1.214	0.00013
MATN3	1.202	0.01	FLJ90757	1.214	0.0013
RFX5	1.202	0.00031	ARFGAP2	1.215	6.10E-05
CAMTA2	1.202	0.0064	LAMA5	1.215	0.00029
YPEL3	1.202	0.0069	TPD52L1	1.216	4.80E-05
ANKMY2	1.203	0.00026	SPTSSA	1.217	2.70E-05
CRYZ	1.204	0.0013	FLYWCH1	1.217	0.0031
MFAP2	1.204	0.0039	ENDOV	1.217	0.0067
TROVE2	1.204	0.0086	PTOV1	1.218	2.40E-05
COA5	1.205	0.00041	UCP2	1.218	2.70E-05
GAA	1.205	0.00067	SOX12	1.218	0.00054
ACTR10	1.205	0.00072	SPAG7	1.218	0.00092
GPN2	1.205	0.0058	C1orf63	1.218	0.00095
FAM69A	1.206	0.0028	ACADS	1.218	0.0016
STYXL1	1.206	0.0088	SLC39A13	1.218	0.0022
PRCP	1.207	3.30E-05	NPEPPS	1.219	1.50E-05
PSD4	1.207	0.0024	SCPEP1	1.219	9.90E-05
HSBP1L1	1.207	0.01	DOLK	1.219	0.00037
SUN2	1.207	9.40E-05	SPPL2B	1.219	0.0034
UBXN6	1.207	0.0028	FAM46B	1.219	0.0071
MSMO1	1.208	2.30E-05	HIRIP3	1.220	4.00E-04
PCSK9	1.208	2.50E-05	PLCD1	1.220	0.0068
CCNYL1	1.208	0.00019	C11orf83	1.221	0.0036
PPP1R13L	1.208	0.00075	OSGEPL1	1.221	0.0093
CAMK1	1.208	0.0031	ASPH	1.222	8.80E-06
RNF130	1.209	2.00E-04	SLC19A2	1.222	3.00E-05
PI4KAP2	1.209	0.0069	C14orf159	1.222	0.00042

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SPRYD4	1.222	0.0013	ISYNA1	1.232	0.00032
TMEM44	1.222	0.0014	FOXO4	1.232	0.00048
CLN5	1.222	0.0016	PLCH1	1.232	0.0022
TCTA	1.222	0.0051	C7orf11	1.233	0.00054
LRRC23	1.222	0.0092	ZC4H2	1.233	0.0092
SELENBP1	1.223	9.60E-05	C11orf95	1.234	4.00E-05
FAM18B1	1.223	0.00019	ZNF738	1.234	0.0065
C22orf39	1.223	0.00061	CYBRD1	1.234	0.0069
MYCN	1.224	0.00013	ULK1	1.235	6.50E-05
EPHB3	1.224	0.0028	SUSD1	1.235	7.10E-06
ATP13A3	1.225	3.60E-06	KDM3A	1.235	2.00E-05
APPL2	1.225	2.80E-05	LOC729678	1.235	0.0014
PHF6	1.225	7.60E-05	ZNF286A	1.235	0.0037
ORAI3	1.225	0.0015	SLC1A1	1.236	1.10E-05
SH3TC1	1.225	0.0015	P2RX4	1.236	3.00E-05
KIAA0895	1.225	0.0048	SGCE	1.236	0.00011
FBXO9	1.226	2.90E-05	FBLN5	1.236	0.00012
ENGASE	1.226	8.00E-04	FAM173B	1.236	0.0017
C19orf46	1.226	0.0017	SPATA7	1.236	0.0044
C20orf96	1.226	0.0037	C4BPB	1.237	0.0021
CNKSR1	1.226	0.0037	TMEM136	1.237	0.0061
DENND3	1.226	0.0064	ABHD8	1.237	0.0092
FAM32A	1.227	7.00E-06	YPEL5	1.238	1.20E-05
PLBD1	1.227	1.20E-05	C2orf68	1.238	4.80E-05
TP53INP1	1.227	0.0042	REEP1	1.238	8.10E-05
PDCD4	1.229	4.90E-06	ATHL1	1.238	0.00015
PDGFRA	1.229	4.80E-05	TSPAN6	1.239	1.80E-06
COL1A1	1.229	5.60E-05	SP6	1.239	0.00043
PHLPP2	1.229	5.60E-05	LSS	1.240	1.00E-06
MFSD10	1.229	0.0023	MTIF3	1.240	6.50E-05
METTL21D	1.229	0.0077	RNF170	1.241	0.00012
CYB5A	1.229	0.0048	PPP2R3A	1.241	0.0011
S100A10	1.230	1.60E-06	DENND1B	1.241	0.0053
CREBL2	1.230	5.00E-05	LIMA1	1.241	1.50E-06
C11orf51	1.230	2.00E-04	ARL2BP	1.241	1.70E-05
MEIS2	1.230	0.00041	ZSWIM1	1.241	0.00029
HABP2	1.230	0.003	CRTC1	1.241	0.00041
C11orf58	1.231	4.20E-06	ZNF853	1.241	0.0053
USH1C	1.231	7.10E-06	SOWAHB	1.241	0.0071
C7orf59	1.231	0.00035	GXYLT1	1.242	0.00031
NUDT4	1.231	0.007	MBD2	1.242	6.00E-04
ARL4A	1.231	0.0098	SALL2	1.242	0.0095

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ZNF33B	1.243	1.50E-05	ARHGEF40	1.251	0.00023
GABARAP	1.243	0.00043	CYP4X1	1.252	3.10E-06
POLR3GL	1.243	0.0027	ARGLU1	1.252	0.00032
FAM111A	1.244	0.00014	MNS1	1.252	0.0065
KDELC1	1.244	0.00019	C9orf37	1.252	0.007
APLP1	1.244	0.0013	TSC22D4	1.252	0.0079
EIF2D	1.245	1.10E-05	CDC42EP3	1.253	0.00012
TSPAN15	1.245	1.30E-05	PIGB	1.253	0.00081
BCKDHA	1.245	0.00015	EFNA4	1.253	0.0012
PARP16	1.245	0.00022	DBN1	1.253	0.002
FGD3	1.245	0.00089	SEMA6A	1.254	7.60E-07
CGN	1.246	7.90E-07	TSPYL2	1.254	1.60E-05
ALAD	1.246	1.20E-05	C1orf210	1.254	0.00021
PGAP3	1.246	0.00016	MFSD3	1.254	0.0072
TOR2A	1.246	0.0011	CDKN1B	1.254	8.10E-07
ATG2B	1.247	6.40E-05	HBP1	1.254	1.00E-05
LOC100507203	1.247	7.30E-05	SPAG16	1.254	2.60E-05
SUPT3H	1.247	0.00015	PRPF40B	1.254	4.70E-05
ABCC9	1.247	0.00081	MRPL53	1.254	0.0073
CABLES2	1.247	0.0023	ATF5	1.254	0.0074
CHST12	1.247	0.0054	C7orf60	1.255	0.00015
DCP2	1.247	1.40E-06	RFXAP	1.255	0.0061
LAMB2	1.247	4.70E-06	NPNT	1.256	4.80E-07
NRBP1	1.247	0.00011	EPS8L2	1.256	6.30E-07
PPA2	1.247	0.00032	NHLRC3	1.256	2.30E-06
HPDL	1.247	0.00034	KRTCAP3	1.256	4.50E-05
RNASEH2C	1.248	5.40E-05	NBR2	1.256	0.0012
CEP70	1.248	6.50E-05	WDR5B	1.256	0.0029
IFT46	1.248	3.00E-04	MVD	1.257	5.30E-06
PON3	1.248	0.00039	FYCO1	1.257	3.90E-05
HEMK1	1.248	0.0013	C15orf57	1.257	0.0014
NIPAL3	1.248	0.0014	MID1IP1	1.257	0.0039
CHST13	1.248	0.0042	PHF21A	1.258	0.00022
FAM214A	1.248	0.0059	PPM1M	1.258	0.0012
NLRX1	1.248	0.008	EPHB2	1.259	2.00E-04
FAM198B	1.249	4.40E-05	RWDD2B	1.259	0.00032
RAB13	1.250	0.00041	PPOX	1.259	5.00E-04
GNG10	1.250	0.0012	BBS4	1.259	0.0024
LOC728643	1.250	0.0095	HSDL1	1.260	3.20E-05
PGBD5	1.251	4.20E-06	MARCH9	1.260	8.50E-05
DHRS3	1.251	3.30E-05	EZH1	1.261	3.00E-04
GPRC5B	1.251	5.20E-05	IL17RC	1.261	5.00E-04

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
INPP5J	1.261	0.0067	ZNF428	1.277	0.0014
EPB41L1	1.262	4.40E-07	PPP1R37	1.278	0.00012
FAM120A	1.262	1.30E-06	HMGN3	1.279	3.30E-08
EPB49	1.262	3.00E-06	KCTD21	1.279	2.00E-05
FBXO17	1.262	1.10E-05	ZNF302	1.279	5.20E-05
LOC100506334	1.262	0.0046	RCCD1	1.280	3.30E-06
MED15	1.263	1.20E-06	IRF7	1.280	5.00E-04
TLCD2	1.263	0.00054	FAM63A	1.280	0.00057
SLC27A1	1.263	0.0036	LTBP3	1.280	0.00083
PIK3R3	1.265	0.00037	C17orf65	1.280	0.002
STK31	1.266	3.60E-06	DCBLD1	1.282	4.30E-06
GATS	1.266	0.0077	C19orf76	1.282	0.0055
SLC40A1	1.267	1.10E-07	SGSM3	1.283	2.70E-07
AKAP8L	1.267	1.10E-06	ZNF687	1.283	5.30E-07
EPHX2	1.267	1.30E-06	ACSM3	1.283	0.00017
SPEG	1.267	0.00032	TBC1D17	1.283	2.70E-07
FRMD4A	1.267	0.0023	SNHG7	1.283	6.80E-07
STIM2	1.267	0.0062	SERPINF1	1.283	2.60E-05
SCGN	1.268	1.90E-06	SPIN3	1.283	8.80E-05
ARL2	1.268	0.00061	IFT81	1.283	0.0016
FLRT3	1.268	0.0033	CMTM3	1.283	0.0035
PRUNE2	1.268	0.0024	EPM2AIP1	1.284	6.00E-04
LEPREL1	1.269	1.00E-05	SPA17	1.284	0.003
BCAM	1.270	2.40E-06	STAG3L2	1.284	0.009
ABCC3	1.270	0.0013	ZNF532	1.285	2.30E-05
NGFRAP1	1.271	0.0082	TMSB4X	1.285	0.00074
SLC44A2	1.272	1.20E-07	FAM64A	1.285	0.00088
TM4SF4	1.272	0.003	GLCE	1.286	9.40E-07
SLC19A3	1.273	8.80E-08	C3orf23	1.286	6.10E-05
LOC100131067	1.273	0.007	MED7	1.286	7.60E-05
PDGFA	1.274	1.10E-06	C7orf50	1.287	0.00017
ARMCX5	1.274	7.50E-05	GAS6	1.288	0.00046
NRP1	1.274	0.00038	MAPRE3	1.288	0.002
KCNK5	1.275	4.70E-07	REG4	1.288	0.0072
LMAN2L	1.275	7.10E-07	C18orf56	1.288	0.0089
IGDCC4	1.275	1.20E-05	FSD1	1.289	0.0074
HOXA3	1.275	0.00081	DKK3	1.290	1.10E-06
LGSN	1.275	0.0012	CUEDC2	1.290	7.00E-04
FAM200B	1.275	0.0021	POU4F1	1.290	0.0018
SPTLC3	1.275	1.90E-06	MBNL1	1.291	1.20E-08
AGRN	1.275	0.0016	GDA	1.291	1.20E-07
LAMA3	1.276	1.30E-06	ERMAP	1.291	0.0014

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SFT2D3	1.291	2.70E-06	CLCN4	1.303	0.00021
PRSS8	1.291	4.20E-06	VEZT	1.304	4.30E-09
HYI	1.291	0.00049	FAM193B	1.304	3.60E-07
KCTD7	1.292	7.30E-06	ZNF251	1.304	0.0048
TRIM23	1.292	6.60E-05	HECTD2	1.304	0.0074
SLC37A1	1.292	0.00021	SYBU	1.305	1.10E-05
LINC00263	1.292	6.00E-04	ANK2	1.305	2.00E-05
AMOT	1.293	4.10E-08	NR5A2	1.307	6.90E-08
ANXA13	1.293	0.00052	EGFL7	1.307	0.00034
KIAA0922	1.294	1.90E-05	NSUN5P2	1.307	0.0011
SNX16	1.294	0.0021	TCTEX1D2	1.307	0.0039
FOXA1	1.295	2.20E-06	PDAP1	1.308	2.90E-06
RSL24D1	1.295	0.00016	SEMA3A	1.308	4.20E-06
KCNJ11	1.295	0.0024	NSUN5P1	1.308	0.00035
INHBB	1.295	0.0027	LOC254128	1.309	0.0053
RNF128	1.296	4.90E-09	HGD	1.309	1.90E-08
WASF1	1.296	5.20E-05	COL5A1	1.309	0.0066
FLJ31306	1.296	0.01	PFN2	1.310	1.00E-09
SESN1	1.297	4.70E-08	MTERFD3	1.310	0.00066
STAG3L4	1.297	0.00067	TMEM87A	1.311	9.60E-09
ARMCX6	1.298	4.10E-06	PBLD	1.311	1.10E-05
SIX5	1.298	0.00084	TAF12	1.311	0.003
TRAF3IP2-AS1	1.298	0.0058	SRPK2	1.312	3.30E-07
ACBD4	1.299	3.80E-05	ST6GALNAC3	1.312	1.70E-06
STX1A	1.299	0.00043	DTNB	1.312	3.00E-05
DHDH	1.299	0.0059	EPN1	1.312	0.00039
TSHZ1	1.300	0.0038	SEC16B	1.313	1.20E-05
CRNDE	1.300	1.50E-05	STOML1	1.313	0.0065
PMEL	1.300	2.90E-05	ATP2A3	1.314	1.80E-06
SESN2	1.300	3.00E-05	GPR115	1.314	3.10E-06
LOC147727	1.300	0.00023	HCFC1R1	1.314	0.00025
LOC100129550	1.300	0.0021	ZNF254	1.315	1.40E-06
BCL2L10	1.300	0.0063	C11orf49	1.315	2.50E-06
CACHD1	1.301	2.40E-08	B3GNT1	1.315	0.00037
FAM213A	1.301	4.20E-07	AKR1C1	1.316	5.00E-05
TSPAN5	1.301	9.20E-06	OPN3	1.316	2.00E-04
TMC4	1.301	2.00E-05	EPSTI1	1.317	4.30E-07
ABHD14B	1.302	1.10E-05	CDKN3	1.318	2.70E-05
TMEM82	1.302	0.00042	ARL6IP4	1.318	0.00026
BRP44	1.303	1.10E-09	LOC100506469	1.318	0.0022
RAB40B	1.303	6.30E-05	ERP27	1.318	0.0063
C11orf68	1.303	9.40E-05	WDR54	1.319	0.00021

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
WDR19	1.319	0.00074	PITX2	1.343	3.80E-08
PIF1	1.319	0.0018	LOC643650	1.343	0.00096
SPATA20	1.320	1.10E-10	C17orf28	1.344	4.20E-06
SNAPIN	1.320	9.90E-08	GPR128	1.344	4.20E-05
SCRN2	1.320	3.20E-07	CCDC159	1.344	0.0086
NAT14	1.320	3.60E-06	SCD5	1.344	2.50E-09
FRMD4B	1.321	3.50E-07	CCDC106	1.344	4.70E-05
RHBDD3	1.321	8.20E-06	VASN	1.344	0.01
NAIP	1.321	0.002	SGSM1	1.345	0.00037
C20orf151	1.322	7.60E-07	CHRD	1.345	0.00095
TRIM66	1.322	0.007	TM7SF2	1.346	2.30E-11
COBLL1	1.323	2.60E-09	ZNF789	1.346	0.0065
FBN3	1.323	2.20E-07	GEMIN8	1.347	0.00019
AKD1	1.324	0.00015	RDX	1.348	7.40E-12
ACPP	1.325	0.0021	CADPS2	1.348	1.20E-05
CREB3L1	1.325	0.0033	MXD4	1.349	6.20E-08
LAMB3	1.327	2.50E-11	ENTPD8	1.349	0.0082
ODZ3	1.327	2.90E-06	TBCK	1.350	3.50E-08
SP100	1.328	4.30E-06	SESN3	1.350	5.30E-05
CECR7	1.328	0.00015	NRBP2	1.350	0.0041
HOXC4	1.329	0.01	PARD6A	1.350	0.0059
LIN28B	1.331	9.00E-09	ADAM19	1.350	0.0086
THAP2	1.331	0.0056	LOC170425	1.351	0.0025
PARD3B	1.332	4.10E-08	LINC00338	1.351	0.008
NUDT13	1.332	0.0028	ACCN2	1.353	1.80E-08
TTC30B	1.332	0.0029	LMX1B	1.354	0.00055
GRAMD3	1.333	0.00045	ZNF204P	1.354	0.0041
LOC729970	1.333	0.0011	EXPH5	1.356	0.0054
N4BP2L1	1.333	0.0036	TRAPPC5	1.357	1.80E-05
RECK	1.333	0.0075	PAQR6	1.357	1.00E-04
EVI5L	1.334	0.00015	DPYSL3	1.357	0.00019
ECE1	1.335	3.20E-11	ATP8A1	1.358	7.60E-10
LOC100506233	1.335	3.30E-05	SCYL3	1.358	9.50E-05
NPDC1	1.336	0.0056	LYRM5	1.358	0.00031
CCDC28A	1.337	4.70E-05	KLHL22	1.358	4.10E-06
ATPIF1	1.339	9.50E-10	HMGCS2	1.359	1.10E-10
GALNT5	1.339	2.50E-06	FREM2	1.359	0.00059
OSBPL7	1.341	1.00E-07	MTHFSD	1.360	3.70E-06
UNC93A	1.341	8.40E-07	LTBP2	1.360	0.00072
HPN	1.341	1.30E-05	LUC7L3	1.360	0.0026
SYAP1	1.342	2.20E-11	SCN1B	1.360	0.0059
DUSP22	1.342	0.00016	MRPL45P2	1.360	0.0078

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
DCP1B	1.361	0.0013	STARD10	1.386	4.80E-05
C5orf63	1.361	0.0038	STS	1.387	4.50E-11
IL1R1	1.362	6.80E-05	CCDC92	1.387	1.80E-05
PDGFRB	1.363	2.00E-09	BTN2A2	1.387	1.90E-05
DBP	1.363	1.10E-06	C17orf108	1.387	0.00022
CPOX	1.364	5.30E-11	DAPK2	1.387	0.0023
F2R	1.364	2.20E-08	AKTIP	1.388	5.10E-10
TMEM219	1.364	1.30E-06	C14orf167	1.388	2.40E-06
SLC35D2	1.365	3.70E-12	FLJ42627	1.388	5.70E-05
HEXDC	1.365	4.00E-07	C6orf147	1.388	0.0097
TMEM106A	1.365	0.0038	CALCOCO1	1.390	3.40E-06
NICN1	1.367	1.60E-05	SEC31B	1.390	0.00047
C6orf120	1.368	5.30E-11	HRASLS5	1.390	0.0016
PADI2	1.368	0.00044	PAQR8	1.391	1.90E-10
GSTA4	1.369	4.70E-07	PPAPDC1B	1.391	5.60E-08
PITX1	1.370	0.0011	EPN3	1.391	1.10E-07
FAM171A2	1.370	0.0085	EPHA10	1.391	7.10E-06
ACOT13	1.372	1.70E-12	TSPAN7	1.391	0.00074
DERL3	1.372	5.20E-05	FAM149A	1.391	0.00091
PRKACB	1.373	0.00052	EMP3	1.391	0.0021
CAV1	1.374	0.00019	ELFN2	1.392	0.0018
POLR2J4	1.376	0.0067	HIST1H2BD	1.392	0.004
C12orf56	1.376	0.0084	SOSTDC1	1.394	0.0024
CDKN2C	1.376	0.001	PCMTD1	1.395	6.00E-11
C10orf140	1.377	5.10E-06	CPM	1.395	3.00E-05
C6orf70	1.377	1.10E-05	THSD7B	1.395	9.70E-05
WDR72	1.378	4.40E-11	LPP-AS2	1.395	0.00023
KLC3	1.379	0.0049	HIST2H2BC	1.395	0.0061
BTN3A1	1.380	0.00011	TMEM79	1.396	3.40E-05
CCDC102A	1.380	0.00019	LOC400604	1.396	0.0011
LOC202781	1.381	0.00023	SLC44A3	1.397	2.80E-10
SRP14	1.383	1.20E-10	CTSO	1.397	0.0035
LOC100505761	1.383	8.30E-08	CBX1	1.398	2.10E-15
LOC645212	1.383	2.60E-06	GRIK4	1.398	6.60E-08
PIP5K1B	1.383	9.80E-05	ZNF688	1.398	5.20E-05
LDHD	1.383	0.00018	C5orf45	1.398	0.00032
GDPD1	1.383	0.0047	HHLA2	1.399	0.00082
TNFRSF19	1.384	3.90E-05	ING4	1.400	3.00E-10
DPM3	1.384	0.0053	CA11	1.400	3.60E-07
ZCRB1	1.385	1.80E-09	ANKRD29	1.400	0.0051
LOC80054	1.385	2.80E-07	CYS1	1.401	3.60E-07
ARSA	1.386	1.10E-05	HPX	1.401	1.60E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SCAND1	1.402	0.0011	LGALS2	1.436	2.20E-14
SHC2	1.402	0.0058	MCM3AP-AS1	1.438	0.00011
MECOM	1.402	3.70E-13	FURIN	1.440	2.40E-06
SCFD1	1.402	1.70E-12	FBXW4	1.441	3.30E-09
ARHGAP5-AS1	1.402	0.00068	VAMP2	1.441	4.30E-07
GALNT11	1.403	1.30E-12	MXD3	1.442	2.30E-07
CCDC80	1.403	0.00012	LOC439994	1.442	0.0011
BEX2	1.404	9.80E-07	LYPD5	1.442	0.0048
KIAA1467	1.404	4.90E-06	DKFZP686I15217	1.443	0.00019
OSR1	1.404	0.0056	EMID2	1.443	0.002
AGR2	1.405	6.30E-13	HNRNPU-AS1	1.443	0.0048
FAM134B	1.405	0.00019	AKR1C3	1.444	2.20E-11
ISX	1.407	3.70E-11	SLC46A3	1.446	0.0026
PHTF2	1.408	6.60E-11	C21orf58	1.447	1.30E-07
PEX11B	1.408	1.10E-08	MITF	1.447	1.90E-05
ZNF608	1.408	2.00E-06	ATXN7L3B	1.449	1.60E-17
PPDPF	1.409	0.00029	PRKG2	1.451	7.00E-04
C2orf63	1.409	0.00075	CARHSP1	1.452	1.70E-17
A1CF	1.410	3.50E-14	KIF12	1.452	5.10E-10
ADAM8	1.411	2.50E-05	EPHA4	1.452	6.00E-04
CROT	1.413	6.10E-09	JOSD2	1.452	0.0013
HECW2	1.413	0.0095	CSGALNACT1	1.452	0.0018
HULC	1.414	0.0011	FRRS1	1.454	8.90E-08
NAALAD2	1.416	1.90E-16	EBF4	1.454	0.0063
SUMF1	1.418	4.40E-07	HPGD	1.456	1.20E-12
RABL2A	1.418	0.00013	SPEF2	1.456	0.0015
HOXC5	1.418	0.00078	LHPP	1.457	2.80E-08
LOC84989	1.418	0.0018	SLC2A2	1.458	1.90E-05
ABCC6P2	1.418	0.0045	GPR56	1.459	8.80E-08
CAPN5	1.422	2.50E-13	LINC00261	1.461	3.80E-07
TMEM160	1.424	0.0043	MAFIP	1.461	0.0043
SMPD1	1.426	8.10E-07	SUZ12P	1.462	0.00011
DLL1	1.429	3.30E-06	MAPRE2	1.462	0.0086
NXPH3	1.429	0.0031	ECEL1	1.463	0.00032
SNAI3	1.430	0.00097	TUBB4A	1.463	0.0053
KCNIP2	1.430	0.0022	BCAS1	1.463	0.0064
EPOR	1.431	5.60E-10	TULP3	1.464	2.70E-16
SCNN1A	1.432	6.00E-16	MLLT4-AS1	1.464	0.0044
ARHGAP28	1.432	3.40E-12	RINL	1.464	0.0052
RHPN1	1.432	0.00046	H2AFJ	1.465	2.90E-07
PRSS22	1.434	2.70E-15	CEBPD	1.465	0.00046
SULT1A1	1.435	4.40E-05	PDGFRL	1.466	1.30E-07

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ZNF233	1.466	0.00014	TMEM175	1.513	6.50E-08
C6orf226	1.466	6.00E-04	LOC100506207	1.514	0.0073
APH1B	1.467	7.40E-15	CTF1	1.516	4.20E-05
PPAP2A	1.467	6.30E-06	TMPRSS13	1.518	5.40E-14
ICAM4	1.468	1.70E-11	ENPEP	1.518	0.0024
LOC143666	1.471	0.0082	LINC00479	1.520	5.50E-13
SLC25A21	1.472	1.70E-05	MIA2	1.520	5.10E-09
CACNA1H	1.473	0.0011	ITIH1	1.523	0.0056
PRR15L	1.474	4.20E-11	ARRDC3	1.524	8.90E-13
XCL1	1.475	0.0048	LOC401093	1.524	3.50E-07
C1QL4	1.476	2.70E-05	SLC29A4	1.526	2.60E-19
KNDC1	1.478	0.00012	LOC644656	1.527	0.003
IL1RAP	1.480	1.70E-15	PKIB	1.528	5.50E-13
MMP11	1.480	1.10E-07	SFXN2	1.528	2.80E-12
TMSB15B	1.485	5.30E-05	ARHGAP33	1.528	0.00026
C11orf71	1.486	0.00011	COL4A4	1.534	1.90E-05
PTPRR	1.486	0.0081	RASD1	1.535	1.00E-14
CA2	1.487	3.50E-14	NRXN3	1.535	1.00E-06
DYNC2LI1	1.487	2.20E-09	MACROD1	1.538	1.20E-06
KIAA1908	1.488	9.20E-05	TIMP2	1.540	6.70E-23
PTPRM	1.490	6.20E-20	LOC729013	1.540	0.00013
MZF1	1.490	2.70E-05	LOC100302401	1.540	0.0056
AMT	1.491	0.008	C19orf60	1.540	0.0074
SLC38A11	1.494	0.0078	GSTA2	1.543	4.80E-13
ZCWPW1	1.496	0.01	LYPD6B	1.544	3.70E-12
NOXA1	1.497	4.40E-05	SLC44A5	1.544	6.70E-06
AP4S1	1.498	1.90E-11	IQCK	1.546	0.00086
NDP	1.498	0.00049	FLJ39653	1.548	0.00066
ACCS	1.499	1.20E-09	SLC38A4	1.557	7.50E-19
LOC440905	1.500	2.00E-04	TSTD1	1.557	9.50E-11
MYLIP	1.505	4.70E-15	ITGB8	1.559	3.00E-04
CAPRN2	1.506	8.80E-14	KRCC1	1.563	2.30E-11
IKZF2	1.506	0.00067	RIMS4	1.563	4.00E-08
HOXA4	1.506	0.0057	CCKBR	1.563	1.10E-07
LIPC	1.507	1.90E-11	THBS3	1.564	9.90E-09
SEMA4D	1.508	1.50E-10	SPIN2B	1.566	2.00E-04
FAM35B2	1.508	6.60E-05	NTN4	1.567	1.40E-14
HERPUD1	1.509	1.70E-16	CLDN4	1.569	6.40E-26
GATA4	1.510	3.80E-05	MGAT3	1.569	8.40E-13
TUBA4A	1.512	4.00E-11	GSTA1	1.570	5.30E-11
HAPLN3	1.512	4.20E-06	LOC100130673	1.572	0.0035
DLL4	1.512	2.60E-05	QSOX1	1.575	1.10E-13

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
FOXJ1	1.575	5.40E-05	SQRDL	1.643	8.90E-14
GAS2	1.576	0.0028	GLI4	1.643	5.60E-05
C1QTNF6	1.577	2.60E-12	LOC100270804	1.645	0.0077
SPINK5	1.577	0.0017	AKR1C2	1.646	4.30E-11
FKBP1B	1.578	9.40E-06	OLFM2	1.649	2.00E-04
FGB	1.580	2.30E-21	CLDN3	1.652	2.40E-05
RAB26	1.582	0.00082	CCR10	1.653	0.0036
LOC100505933	1.583	0.0018	CYMP	1.655	2.60E-11
CLIC3	1.584	9.10E-08	VAMP1	1.655	1.40E-10
SPINK4	1.584	0.008	CATSPERB	1.657	0.0044
COL4A5	1.589	6.60E-24	LOC100506394	1.667	0.00074
GAL3ST1	1.589	4.00E-12	SPTSSB	1.668	3.20E-32
OVCA2	1.589	0.00093	CELF3	1.668	6.00E-13
PARM1	1.595	2.30E-21	KIAA0513	1.671	3.10E-11
ZNF580	1.595	7.80E-14	DLK2	1.672	0.0029
CCDC90B	1.599	3.00E-22	COL2A1	1.675	3.00E-12
LOC730101	1.600	6.70E-24	PIGZ	1.684	3.10E-23
LOC338799	1.600	7.80E-05	LCN12	1.684	3.00E-06
HMG5	1.600	0.0057	FAM124A	1.684	0.01
DNAH3	1.602	4.70E-10	LRRC31	1.710	0.0024
DGCR6	1.602	4.40E-06	C8orf44	1.712	0.0091
COL5A2	1.604	1.80E-30	PPCS	1.714	2.10E-26
CDH6	1.604	0.0074	LOC100132352	1.714	0.0065
FLJ22184	1.611	8.80E-07	EVL	1.720	4.10E-08
MAP3K12	1.611	0.00081	C11orf54	1.721	3.10E-23
MSMB	1.613	0.00011	NFATC4	1.728	0.0081
LOC100129722	1.613	0.00041	FGG	1.747	6.10E-32
KIAA0319	1.614	4.40E-05	COL4A6	1.750	1.90E-16
ZEB1-AS1	1.617	0.0017	BTG2	1.756	1.50E-32
GRB14	1.618	4.30E-20	MGAT4B	1.762	8.30E-34
SMOC2	1.620	1.70E-07	VRTN	1.764	0.00021
GPX8	1.620	0.00055	GCNT2	1.765	4.70E-22
RAB15	1.623	2.00E-25	BASP1	1.768	3.00E-11
LOC201651	1.623	0.0091	EXOC3L4	1.773	5.40E-12
LOC284440	1.626	0.0048	EXD3	1.780	4.70E-06
HIST2H2BE	1.632	3.00E-07	OSR2	1.784	1.70E-12
TMEM80	1.636	2.00E-18	C14orf132	1.785	0.0061
IGSF10	1.636	0.0046	GUCY1B2	1.788	1.50E-06
C9orf86	1.637	2.60E-31	PBXIP1	1.796	1.20E-39
EIF4E2	1.638	2.40E-22	SLCO1A2	1.801	0.00085
GPR146	1.639	7.20E-05	PPP1R1C	1.801	0.0053
SLC5A12	1.639	0.0049	WDR96	1.805	0.0069

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MRPS24	1.809	0.0066	ATP10B	2.042	6.30E-08
GIPR	1.810	1.30E-05	CLDN9	2.049	0.0024
LOC255512	1.811	0.0026	HEPACAM2	2.058	6.30E-07
CATSPERG	1.813	6.90E-07	ERVFRD-1	2.076	0.00064
ARHGEF38	1.815	0.0062	MYLPF	2.082	0.0084
CHST7	1.824	3.30E-15	LOC554206	2.135	0.00088
WBSCR27	1.828	0.0021	SSTR3	2.144	0.00012
MFI2-AS1	1.834	1.10E-05	KLHL7-AS1	2.148	0.0019
DEGS2	1.835	1.70E-06	SLC10A5	2.157	0.0054
LCN10	1.840	0.0055	TMEM150C	2.167	0.00082
LOC100129716	1.840	0.0077	C1orf228	2.216	0.0082
LOC100129794	1.842	3.10E-05	ANGPT1	2.291	1.70E-13
MN1	1.844	0.0072	LOC730091	2.297	1.90E-07
SKA2	1.848	5.70E-45	PID1	2.349	1.70E-29
ENPP5	1.856	0.00022	SCN9A	2.355	2.90E-05
SOX6	1.870	8.40E-34	TMEM229B	2.365	3.00E-04
COX7C	1.873	2.10E-41	CYP4A11	2.400	0.0037
LOC100506123	1.873	9.20E-06	XKR5	2.407	0.0068
KYNU	1.876	1.00E-06	AGR3	2.415	4.20E-19
KLB	1.880	8.20E-15	FLJ23867	2.418	0.00026
PRRT2	1.891	0.00019	GPC5	2.433	1.30E-05
GPR37	1.895	0.00011	SYTL5	2.454	1.90E-21
LUM	1.900	5.40E-27	KCNJ16	2.528	0.00019
NEAT1	1.912	3.00E-05	SLC8A1	2.654	7.20E-11
LOC100131564	1.913	0.0021	PPP1R32	2.659	0.0035
SEMA3C	1.917	6.30E-28	GTF2IRD2B	2.832	0.0064
GPR162	1.919	0.00011	C9orf139	2.868	0.0013
TMEM163	1.952	3.10E-10	ATP13A4	2.965	0.0015
C9orf66	1.955	0.0032	TGM3	3.231	2.80E-05
PTH1R	1.970	1.80E-05	LINC00173	3.294	2.60E-12
BIN1	1.974	1.00E-51	LPHN3	3.891	5.80E-07
ANGPTL3	1.977	0.0014	MIR31HG	3.891	0.004
ARPC3	1.996	2.30E-60	KCNJ13	4.429	5.60E-05
PAPLN	2.007	5.70E-24	WDR78	4.488	0.002
SERPINI1	2.007	9.60E-13	KRT16P2	5.074	0.0065
LOC100130855	2.028	0.00072			

**Caco2/15 shP2**

<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>	<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>
TNS4	0.235	1.00E-11	SLC18A1	0.387	2.90E-05
DRD2	0.244	2.20E-69	ZNF765	0.387	2.90E-17
TUBA3E	0.247	6.90E-10	DENND2A	0.389	0.0012
B3GNT6	0.249	2.50E-05	ZDHHC23	0.390	1.60E-44
TUBA3D	0.258	9.70E-06	SPIB	0.397	7.70E-08
TNFAIP8L3	0.258	0.0028	PDE2A	0.399	2.20E-05
CYP4B1	0.260	2.20E-09	TK1	0.400	8.80E-35
COL4A2	0.272	1.80E-24	TAL1	0.401	4.70E-50
NDNF	0.273	1.20E-178	DDIT4L	0.402	4.80E-18
PRKAR2B	0.283	2.10E-05	TAX1BP3	0.403	3.60E-17
SPATA9	0.283	0.0026	PAAF1	0.406	9.20E-73
CXCR4	0.287	5.00E-16	CUBN	0.406	6.70E-11
FAM101B	0.298	4.60E-64	DHX33	0.408	2.70E-59
SFXN1	0.301	4.80E-167	C14orf182	0.410	0.008
EVPL	0.303	3.80E-07	LOC100652730	0.411	0.00048
ZNF468	0.304	3.20E-45	IL27RA	0.412	8.70E-40
TRPC3	0.318	4.60E-06	MTTP	0.415	2.10E-08
SLC47A1	0.318	0.00047	APOF	0.418	7.30E-06
C3orf37	0.323	6.30E-127	MS4A10	0.418	1.60E-15
MBL2	0.338	0.00021	EPDR1	0.419	0.0027
B3GALT5	0.339	5.00E-09	VPS4A	0.420	4.50E-83
SIGLEC6	0.339	9.40E-08	TNFRSF11A	0.420	0.00024
TBC1D5	0.346	1.30E-102	GLRX5	0.421	9.80E-84
ANKRD52	0.346	8.80E-35	MYBPC2	0.423	4.90E-11
PLIN4	0.346	3.30E-10	UPK3A	0.423	2.30E-07
SERTAD4	0.347	0.0019	C19orf69	0.424	2.10E-13
OSBPL6	0.348	2.90E-13	ERVFRD-1	0.425	0.0065
SHISA6	0.360	4.60E-05	FMNL1	0.426	0.00041
SLC13A5	0.362	0.00036	GOLT1B	0.426	1.80E-42
STAT3	0.369	6.50E-108	NOXO1	0.427	5.60E-05
SLC10A1	0.370	6.30E-41	DKK4	0.430	0.0076
C3orf32	0.372	0.00073	KLK6	0.431	0.007
BTBD16	0.374	0.0088	STC2	0.433	8.50E-91
ZDHHC16	0.374	5.80E-86	CLMN	0.433	4.40E-22
SLC6A8	0.375	1.50E-29	DNAL4	0.433	1.60E-16
ASPDH	0.377	0.0074	ALOX5AP	0.433	0.00041
VSTM2L	0.380	6.90E-05	TERF1	0.434	2.00E-35
C1orf105	0.382	0.005	ZNF845	0.435	3.10E-40
RGAG1	0.387	0.006	SLC2A5	0.436	2.50E-35

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
LCN15	0.437	0.0076	NPHP3-		
SH3TC2	0.439	7.20E-25	ACAD11	0.493	0.00034
CCDC56	0.439	7.10E-59	FUT11	0.494	8.70E-26
ZBTB9	0.440	0.00041	COL17A1	0.495	1.50E-05
NKPD1	0.443	3.40E-08	BMS1	0.497	4.20E-31
HYAL3	0.443	8.80E-35	NR1I2	0.497	0.001
SEPT3	0.447	6.30E-18	NAA60	0.498	6.20E-58
C11orf41	0.448	0.0022	SLC17A4	0.501	3.10E-08
TMEM123	0.448	1.40E-93	LGALS14	0.501	4.30E-12
YAP1	0.448	1.60E-69	SCN3B	0.501	8.50E-10
LINC00240	0.450	0.0048	PTPRB	0.502	0.0048
DCAF4	0.451	1.60E-40	SOD2	0.504	3.50E-56
THSD4	0.452	0.0038	RPL36AL	0.504	3.10E-43
KIT	0.454	3.70E-25	SGK196	0.504	0.0091
ZNF813	0.457	8.30E-24	HSPA12A	0.505	7.30E-43
GRAMD1B	0.457	1.20E-19	RPRD1B	0.506	1.30E-57
SLC6A10P	0.458	0.0012	HOXB9	0.507	8.80E-06
CELP	0.459	5.80E-09	MIR3653	0.507	0.01
ST3GAL1	0.459	7.60E-09	UNG	0.508	3.20E-51
DCTD	0.459	3.10E-61	RIN3	0.509	8.70E-23
COX4I1	0.461	3.50E-56	CNGA4	0.509	0.0061
THAP7-AS1	0.461	0.01	EDEM1	0.512	4.40E-50
SERPINB8	0.463	1.90E-05	KCNJ14	0.512	6.60E-06
EFHD1	0.465	3.80E-12	SYVN1	0.512	1.10E-46
WT1-AS	0.465	0.0029	SCN2B	0.513	3.00E-04
GPN3	0.466	6.90E-40	NPR2	0.513	5.20E-21
SAMD5	0.470	4.90E-11	CSF1	0.514	0.0088
LOC100505483	0.476	0.00023	FAM213B	0.514	5.50E-34
LOC219347	0.477	3.60E-05	PDE6A	0.515	2.30E-21
CDK19	0.479	8.40E-24	RASGRP2	0.515	1.60E-07
RHOD	0.480	7.20E-21	TBCA	0.515	1.10E-34
SCN4B	0.482	8.00E-12	C6orf99	0.515	0.0054
ENPP7	0.482	0.0035	FOXJ2	0.516	5.50E-22
PPP1R14C	0.486	1.30E-13	C8orf80	0.517	7.70E-11
LRG1	0.487	5.30E-05	ZFAND3	0.517	6.40E-48
USP22	0.488	1.60E-47	ASAP1	0.520	9.50E-48
LOC100133612	0.488	0.001	TRMT61A	0.522	2.10E-29
LOC100130899	0.488	1.10E-21	C2orf54	0.523	1.30E-15
FAM78A	0.489	0.0087	HLF	0.524	6.80E-06
HAUS4	0.490	4.60E-44	ZNF600	0.525	2.80E-14
RGAG4	0.491	0.0027	EIF4G2	0.527	8.20E-61
C2orf15	0.491	1.90E-22	LOC348761	0.528	1.90E-11

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
AOX1	0.528	0.0021	SIX2	0.558	0.00061
ANKRD40	0.529	1.90E-22	LOC440894	0.560	9.30E-09
PRR18	0.529	0.0024	SLC36A1	0.560	2.20E-45
ICOSLG	0.530	2.20E-26	CEACAM19	0.561	2.60E-06
ADAM10	0.530	5.80E-54	C19orf48	0.561	9.90E-35
C5orf30	0.530	1.60E-12	KCND3	0.561	0.0016
BTG3	0.531	1.00E-31	B7H6	0.562	1.70E-36
SLC30A3	0.531	4.00E-04	CEACAM22P	0.563	0.0026
WHAMMP2	0.532	0.00075	MPP6	0.563	9.30E-10
DPPA3	0.533	0.00068	AFMID	0.564	1.80E-35
SCML2	0.534	9.20E-36	ATP8B2	0.564	3.50E-09
EGR2	0.535	0.008	FAM123B	0.565	4.50E-16
CACNA1B	0.536	1.50E-05	DNAH2	0.565	2.00E-10
UMODL1	0.536	0.00037	SARM1	0.565	4.30E-34
C1orf55	0.538	7.50E-23	PTH2R	0.565	0.0066
C15orf62	0.538	4.60E-06	MXI1	0.566	1.20E-27
NKX3-1	0.539	6.00E-07	GNG12	0.567	1.10E-36
MAFF	0.540	7.60E-19	ASAH2	0.567	5.60E-08
PAQR7	0.542	7.00E-39	RALGDS	0.568	8.20E-25
PRICKLE2	0.542	0.00045	SLC25A19	0.568	5.50E-22
NFKB1	0.543	1.80E-36	PRKAR1B	0.570	4.80E-13
SLC5A11	0.543	1.60E-09	RASSF5	0.570	0.00034
FAM86DP	0.545	1.30E-14	EPAS1	0.571	3.30E-41
FERMT1	0.546	9.50E-40	KIAA0319	0.572	1.80E-05
ZNF714	0.546	6.40E-25	SLC15A1	0.572	3.10E-15
CISH	0.547	0.0047	C8orf55	0.573	1.80E-13
PRKAA2	0.547	5.10E-08	ADRBK1	0.575	2.90E-40
NKD1	0.548	6.30E-05	LOC100499466	0.576	4.80E-31
SERPINE2	0.549	0.00054	LOC553103	0.576	0.00091
HPR	0.549	1.40E-06	DNAH12	0.577	1.90E-08
CHM	0.550	4.10E-35	FOSL1	0.578	1.30E-06
GNAZ	0.551	6.60E-06	CLSPN	0.578	1.60E-09
NEURL1B	0.551	1.40E-16	LOC401321	0.578	0.0011
GFI1B	0.551	4.70E-17	UBIAD1	0.579	2.40E-16
LRP3	0.552	2.50E-10	PDE5A	0.579	1.40E-05
SFXN3	0.554	3.60E-43	TGM1	0.579	0.00074
TSPAN18	0.554	1.70E-22	SMAD5-AS1	0.579	0.00035
SPRY1	0.555	6.20E-20	MAOB	0.580	2.80E-05
PLB1	0.556	9.20E-07	ADH6	0.580	1.80E-21
SDC3	0.556	2.30E-10	RAP2A	0.581	5.30E-27
PYGO1	0.556	2.30E-08	LMAN2L	0.582	8.10E-31
DYSF	0.558	6.00E-06	PIK3AP1	0.582	6.60E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PAR6G	0.582	0.00016	ID1	0.600	1.10E-22
MADD	0.582	1.00E-34	DBNDD1	0.600	1.40E-20
SHBG	0.582	0.0057	MAP4K3	0.600	1.20E-15
INPP5A	0.583	1.50E-19	PPARGC1B	0.600	6.30E-26
POLDIP2	0.584	2.70E-41	LGI4	0.601	2.10E-18
C18orf56	0.584	8.10E-08	PTGIS	0.601	1.40E-12
HSP90AB1	0.584	1.30E-43	RAB21	0.603	9.90E-11
XPNPEP2	0.584	6.50E-11	LOC100190938	0.603	2.10E-08
ABCG2	0.585	6.40E-21	GATM	0.603	2.30E-06
C1orf126	0.585	7.80E-08	KHNYN	0.604	2.50E-29
IFRD2	0.585	5.10E-13	SNX12	0.604	1.40E-29
GOLGA7B	0.586	0.0024	PCDHGB5	0.605	5.80E-06
PIP4K2B	0.586	4.20E-35	GLUL	0.605	1.90E-37
LOXL3	0.586	3.20E-15	GPR114	0.606	1.50E-08
C13orf15	0.586	3.50E-09	HSD11B2	0.606	1.30E-11
SCML4	0.588	1.60E-10	C1orf226	0.606	6.40E-10
STAG2	0.588	1.40E-37	ZNF860	0.606	1.10E-05
NUP155	0.589	1.60E-32	MCM5	0.607	3.10E-32
CYP4X1	0.589	2.60E-31	SERPIND1	0.607	1.50E-09
GCH1	0.590	7.30E-25	KIAA1804	0.608	1.20E-08
PRELID2	0.590	1.50E-18	EFHD2	0.610	7.90E-24
TLR2	0.590	9.40E-19	RPIA	0.610	1.00E-23
LOC151009	0.591	1.70E-09	LEF1	0.610	1.50E-13
TBCCD1	0.593	8.50E-26	EFR3B	0.610	9.20E-10
HCN3	0.593	2.10E-10	CSPG5	0.610	0.0054
KCNMA1	0.595	4.40E-06	NOS1AP	0.610	0.006
TMEM185B	0.595	1.80E-34	HNF4A	0.612	2.00E-35
PCDP1	0.595	0.0067	TGFBI	0.613	1.70E-35
TRUB2	0.595	7.30E-26	ASS1	0.613	8.30E-23
UNC119B	0.596	1.00E-31	NOX1	0.613	5.70E-14
TPD52L1	0.597	5.10E-31	KIFAP3	0.613	1.60E-11
CD3EAP	0.597	2.70E-17	IDI1	0.613	4.60E-16
POLR2E	0.597	2.40E-24	ZNF611	0.613	8.50E-08
GNAQ	0.597	4.90E-10	PPP1R3B	0.614	2.40E-27
CAMK2N2	0.597	0.00013	SERINC5	0.614	3.20E-06
ETV5	0.598	1.40E-19	ZNRF3	0.615	2.50E-09
DCHS1	0.598	2.30E-12	CMIP	0.616	4.40E-29
EI24	0.599	1.10E-35	KIAA2013	0.616	4.60E-21
CHCHD4	0.599	2.20E-18	FAM59B	0.616	2.20E-18
ZNF525	0.600	9.40E-13	PRDM11	0.616	1.80E-13
ZC3HAV1L	0.600	8.90E-10	L1CAM	0.616	2.70E-11
AQP10	0.600	7.70E-05	PDE10A	0.617	5.60E-16

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ZCCHC3	0.617	1.00E-26	ORAI3	0.631	9.90E-14
UBASH3B	0.617	2.30E-15	DUT	0.631	3.90E-21
PAQR4	0.618	4.80E-11	CDC23	0.632	5.30E-27
PIGW	0.619	4.00E-20	ICMT	0.632	4.10E-23
AIP	0.619	3.10E-08	HNRNPH2	0.632	2.10E-07
TMEM200B	0.619	0.00017	ROCK1P1	0.632	3.40E-05
LDHD	0.619	4.20E-07	PGRMC1	0.632	6.90E-30
CPLX1	0.619	1.10E-06	PRLR	0.632	3.90E-07
WDR37	0.620	2.40E-21	TRPV1	0.632	7.10E-05
SP8	0.621	5.70E-08	FEM1A	0.632	1.50E-18
C5orf51	0.622	2.30E-25	HIPK3	0.633	7.70E-17
AIM1	0.622	2.60E-14	TMEM97	0.634	1.90E-31
CXorf40B	0.622	2.80E-07	C9orf96	0.634	2.40E-06
IGSF23	0.622	1.00E-04	AMOTL2	0.634	1.80E-28
DUSP6	0.622	0.009	CASZ1	0.634	1.90E-08
SPATA25	0.622	0.00018	PNPLA3	0.635	4.50E-22
PP7080	0.623	2.50E-17	SLC26A2	0.636	1.90E-22
ANKS4B	0.623	8.90E-11	TGM2	0.636	6.30E-20
SLC25A23	0.623	4.10E-30	MAK16	0.636	4.00E-10
CDCA7L	0.624	2.00E-19	CHST12	0.636	1.80E-08
FRMD5	0.624	1.30E-09	CYFIP2	0.636	1.20E-07
SH3RF3	0.624	0.00012	FAM86EP	0.636	8.80E-05
UTP20	0.624	8.50E-17	FAM86B1	0.636	0.00034
C17orf79	0.625	7.10E-20	GYG1	0.637	8.40E-19
MYL5	0.625	3.70E-07	FO XK1	0.637	0.0024
E2F1	0.625	7.90E-26	AEN	0.637	6.90E-21
LOC100131691	0.625	0.00025	EPHB2	0.638	1.10E-12
PAPSS2	0.625	1.60E-14	BHLHE40	0.638	0.0092
OGG1	0.626	3.00E-15	MAN1A1	0.638	1.20E-28
TRIB3	0.626	9.30E-11	FBXL19-AS1	0.638	0.0014
LEAP2	0.626	0.0089	FRMD8	0.639	2.10E-18
RAB35	0.627	9.60E-23	C19orf57	0.640	1.40E-11
CRTC3	0.627	2.80E-16	CD109	0.640	0.0055
GNG4	0.628	6.20E-15	NASP	0.640	4.30E-11
URB2	0.628	3.70E-09	HOXA13	0.641	5.40E-12
GNA13	0.628	1.00E-25	PARM1	0.643	5.60E-17
ATP6V1E2	0.628	0.0057	PCYT1B	0.643	1.60E-15
CD46	0.629	1.10E-12	ZNF320	0.643	1.10E-07
TUBGCP4	0.629	6.00E-19	TMEM171	0.644	0.00018
BRCA1	0.629	3.50E-21	LRP11	0.645	5.60E-22
P2RY2	0.631	1.00E-17	ANKLE1	0.645	4.00E-14
TMEM54	0.631	1.60E-15	TUFT1	0.645	1.10E-10

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
GAS2L3	0.645	3.00E-09	ZNF280C	0.657	0.00089
RPL23AP53	0.645	1.50E-07	ASTE1	0.657	1.30E-15
MLXIPL	0.645	2.90E-06	DAB2	0.658	7.60E-21
NRGN	0.645	0.00016	MCM4	0.658	4.60E-25
GPD1	0.646	1.50E-08	NOTCH3	0.658	1.40E-19
SHANK3	0.646	3.60E-08	TUBG1	0.658	6.00E-17
EPN2	0.647	5.00E-20	SLC6A4	0.658	2.90E-13
RAD51D	0.647	2.20E-11	NPLOC4	0.659	7.40E-22
ZNF808	0.647	1.40E-07	BMP8B	0.659	1.90E-09
GTDC1	0.647	3.30E-05	AGPAT9	0.659	6.50E-12
LOC729970	0.648	3.70E-06	PHLPP1	0.660	1.70E-17
LOC148709	0.648	2.60E-09	RARRES1	0.660	4.20E-07
ZNF594	0.649	9.20E-06	AP2B1	0.661	2.30E-24
DDN	0.650	6.70E-07	ISPD	0.661	3.90E-06
LINC00087	0.650	0.00031	UBE2O	0.662	2.10E-20
LOC100505876	0.651	1.10E-22	CHST13	0.662	7.70E-14
RASL10B	0.651	0.0037	AP5B1	0.662	1.60E-08
ABCA5	0.651	5.40E-07	EWSR1	0.662	1.50E-24
ZNF252	0.651	9.10E-07	MBD6	0.662	7.80E-20
ARHGAP19	0.652	3.20E-16	CHSY1	0.662	1.30E-15
EIF2B1	0.652	1.40E-17	KLHDC7A	0.662	1.30E-05
MARK2	0.652	1.70E-13	LINC00261	0.663	8.10E-07
BOD1L	0.652	6.30E-07	PCBD2	0.663	3.60E-06
C3orf80	0.652	1.20E-05	LDLRAD3	0.663	2.50E-14
LTBR	0.653	3.10E-12	ADCY5	0.663	0.00021
LOC646762	0.653	1.10E-06	HIF1AN	0.664	9.10E-08
LOC100329109	0.653	0.0012	SLC25A11	0.664	1.20E-14
ZNF160	0.654	5.80E-18	TNS1	0.664	4.60E-08
KCNA7	0.654	0.00086	CCRN4L	0.664	3.40E-05
C6orf141	0.654	0.0043	LIN54	0.665	1.00E-19
DENND5B	0.654	2.10E-22	SH2D4A	0.665	4.60E-14
PMFBP1	0.654	9.20E-05	RPS6KL1	0.665	0.00039
LOC100506054	0.655	1.60E-08	SPAG4	0.665	0.0058
ZNF485	0.655	5.30E-06	MALL	0.665	9.40E-13
CISD3	0.656	1.40E-08	WRNIP1	0.666	1.10E-19
DEPDC7	0.656	0.00012	PRSS35	0.666	2.80E-06
CDKN1A	0.656	0.0084	USP38	0.666	4.40E-14
KEAP1	0.656	1.90E-21	UCK1	0.667	1.80E-13
SERPINB9	0.656	4.10E-16	PEX12	0.667	1.00E-07
PREX1	0.656	0.00019	RAB33B	0.668	2.10E-07
SLC6A19	0.656	3.00E-04	ZNF480	0.668	1.40E-09
ERLIN2	0.657	4.10E-19	PARS2	0.668	1.80E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
TMEM200A	0.669	2.20E-17	HEATR5A	0.681	2.30E-12
SULF2	0.669	7.10E-10	PTPRU	0.681	4.30E-12
MCM10	0.669	1.10E-17	DMD	0.681	4.70E-12
HIF3A	0.669	0.0019	ADPRH	0.681	0.00035
DUSP8	0.671	0.0034	LOC729603	0.682	0.0015
IMPA2	0.672	1.40E-18	SPRY4	0.682	1.70E-06
DDX21	0.672	5.50E-11	HCAR1	0.683	2.90E-06
EMILIN2	0.672	3.80E-12	LOC284023	0.683	3.90E-06
TTN	0.673	0.00078	ADAMTS9	0.683	0.0011
KCNC4	0.673	0.0013	ANKS6	0.684	7.90E-16
L2HGDH	0.674	1.40E-18	XPO7	0.684	8.50E-19
WSB2	0.674	2.80E-18	FAM111B	0.684	1.80E-17
PEA15	0.675	2.10E-17	THNSL1	0.684	2.50E-11
SIM2	0.675	7.00E-06	SYNE1	0.684	2.50E-09
ARAP2	0.675	0.00087	TMEM201	0.684	3.40E-06
STMN3	0.675	0.0029	PSMD11	0.685	4.80E-19
TMEM81	0.675	0.0085	ACSL5	0.685	2.20E-11
POLR3A	0.675	8.30E-18	MCM7	0.686	1.10E-20
NANOG	0.675	0.0022	MMS22L	0.686	1.00E-10
ROR1	0.675	2.60E-11	NIPAL1	0.686	7.70E-08
TMEM154	0.675	0.0067	SLC39A8	0.687	0.0035
CALML4	0.676	6.20E-16	AFG3L2	0.688	6.30E-19
LIF	0.676	1.80E-11	NDE1	0.688	3.50E-15
KCNAB2	0.676	2.10E-11	ZSWIM5	0.688	6.00E-08
CABLES2	0.676	2.50E-09	ZNF367	0.688	8.70E-11
RHOU	0.676	1.30E-07	CHRAC1	0.689	1.40E-14
SACS	0.676	0.00025	MACF1	0.689	2.70E-12
ANKRD54	0.677	8.00E-10	PTPN21	0.689	3.90E-12
RBP2	0.677	3.10E-18	LOC100128881	0.689	7.00E-07
PDXP	0.677	2.20E-10	SLC2A14	0.690	8.90E-19
SH2B3	0.678	2.80E-09	ZNF761	0.690	1.60E-07
NUP62CL	0.678	0.0017	MRPS26	0.690	3.40E-07
MRPL16	0.678	6.80E-18	HACE1	0.691	4.30E-09
NUP43	0.678	3.50E-12	LINC00294	0.692	6.30E-06
FOXA3	0.678	5.20E-12	E2F2	0.692	1.50E-11
FAM122B	0.679	3.70E-10	CDC6	0.693	1.10E-16
BTBD2	0.680	3.20E-10	BROX	0.693	1.20E-09
NR4A1	0.680	5.20E-07	ENOX2	0.693	1.80E-07
IL6R	0.680	4.20E-06	CYCS	0.693	2.20E-19
GMEB1	0.680	0.00088	ZNF331	0.693	3.70E-10
BICD2	0.680	1.10E-12	IKZF4	0.693	8.60E-06
LOC100506013	0.681	0.0045	NMNAT1	0.693	7.10E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
STXBP6	0.694	1.40E-09	FGFRL1	0.703	4.30E-11
LOC100506190	0.694	9.70E-07	MCM2	0.704	5.80E-18
DHFR	0.694	5.70E-19	CTDSP2	0.704	8.30E-18
LINC00526	0.694	6.00E-06	DIO1	0.704	1.50E-08
PUS10	0.694	2.00E-05	SLC2A3	0.704	2.70E-19
ACAD11	0.694	0.00054	TIGD2	0.704	1.60E-07
POM121C	0.695	1.30E-12	PLIN2	0.704	8.20E-06
GALNT6	0.695	4.30E-10	LOC440925	0.704	0.0011
JDP2	0.695	1.10E-09	VDR	0.705	2.80E-10
C2orf68	0.696	5.00E-13	XYLB	0.705	3.00E-13
SERPINA10	0.696	2.30E-10	FAM54B	0.705	1.70E-11
ACOT7	0.696	1.50E-17	WNT11	0.706	7.10E-05
RORA	0.696	0.00058	LOC90784	0.706	0.0074
ZNF721	0.697	3.30E-08	IKBKE	0.707	4.00E-05
MTHFD1L	0.697	4.80E-12	FAM91A1	0.708	1.10E-14
SVIL	0.697	2.00E-10	APOL6	0.708	2.10E-12
MAST3	0.698	5.20E-09	TRRAP	0.708	1.40E-10
CIB1	0.698	1.60E-07	NOTCH1	0.708	9.00E-05
CLRN3	0.698	7.80E-06	FANCI	0.709	3.00E-16
ASB9	0.698	1.70E-10	MMAB	0.709	9.10E-14
ASGR1	0.698	2.00E-08	TCOF1	0.710	4.80E-17
SLCO4C1	0.698	3.50E-08	GATAD2A	0.710	2.00E-10
COMMD7	0.699	7.70E-16	FBXO17	0.710	6.00E-14
MAML2	0.699	1.30E-05	ACAT2	0.710	6.50E-12
EXPH5	0.699	0.0027	HEG1	0.710	2.50E-08
IYD	0.700	8.40E-09	XRCC2	0.710	3.40E-06
LYAR	0.700	0.0033	GIN52	0.711	2.90E-14
FRY	0.700	0.00042	ZFP64	0.711	1.10E-11
SCAF4	0.701	1.40E-14	CHKA	0.711	4.50E-07
LOC728643	0.701	4.00E-05	BMP8A	0.711	0.0057
PEPD	0.701	4.10E-13	C1QTNF1	0.712	0.00044
FMNL3	0.701	5.00E-11	AMFR	0.712	1.50E-15
FAM109B	0.702	1.30E-11	UBE2Q1	0.712	1.10E-14
TENC1	0.702	8.90E-05	DDX10	0.712	4.80E-11
LOC100506746	0.702	0.00059	ATIC	0.713	7.30E-17
CENPN	0.703	1.00E-15	NOLC1	0.713	1.20E-16
SLC25A32	0.703	2.40E-09	HAVCR1	0.713	6.50E-13
PDK3	0.703	4.40E-09	LIN9	0.713	3.30E-05
HSPA4	0.703	9.40E-09	APITD1	0.713	0.00018
GFOD2	0.703	0.00035	DDX23	0.713	3.00E-16
BEND7	0.703	0.0012	ETNK2	0.713	3.50E-09
RAE1	0.703	3.40E-16	FAM195A	0.713	3.40E-08

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SF3B3	0.714	5.10E-17	BAX	0.721	3.00E-13
PPFIA1	0.714	1.50E-15	TMEM51	0.721	1.30E-10
FTSJ3	0.714	3.40E-07	HMGGA2	0.721	2.90E-08
AXIN2	0.714	5.90E-05	FZD4	0.721	1.10E-06
AIFM1	0.714	1.20E-14	SUPT16H	0.722	1.40E-15
GLIS2	0.714	8.60E-10	PYCRL	0.722	6.40E-06
CACNA2D4	0.714	2.10E-07	LRP4	0.723	3.90E-11
DNLZ	0.714	0.00099	SUV39H1	0.723	1.00E-08
GBE1	0.714	0.0034	TMLHE	0.723	3.30E-07
C1orf144	0.715	1.60E-15	ZNF181	0.723	2.60E-05
NUPL1	0.715	4.40E-14	RNF219	0.723	9.10E-08
CIC	0.715	3.80E-13	ZNF100	0.723	1.90E-05
SLC5A3	0.716	8.20E-12	SLC25A13	0.724	8.20E-14
SYNM	0.716	0.00022	C15orf61	0.724	0.00046
LOC100506730	0.716	0.0032	NRARP	0.724	9.30E-09
DISP2	0.717	9.90E-05	PRRC2B	0.724	1.80E-06
C12orf66	0.717	0.00013	SLC2A9	0.724	2.90E-05
ABCC9	0.717	0.00018	TSEN15	0.725	3.60E-10
C1orf233	0.717	9.00E-04	TSR1	0.725	1.50E-13
FAM131B	0.717	0.0012	RABEPK	0.725	1.50E-08
MCL1	0.717	1.10E-09	PTPRJ	0.726	1.20E-10
LOC100128191	0.717	1.10E-06	NPTXR	0.726	7.70E-10
FAM156A	0.717	7.20E-05	MATL2963	0.726	4.00E-07
TMEM145	0.717	2.00E-04	ZNF302	0.726	5.80E-05
RHOBTB3	0.718	1.50E-15	LAGE3	0.726	1.10E-06
C6orf211	0.718	6.10E-14	ARHGAP23	0.726	8.00E-04
CNOT6	0.718	1.20E-07	KDELC2	0.727	5.00E-15
VGLL3	0.718	0.0057	XPO4	0.727	5.20E-12
EXO1	0.718	1.00E-10	HSD17B7	0.727	9.30E-12
CCDC165	0.718	3.70E-07	LTBP3	0.727	8.10E-12
SLC25A44	0.719	1.60E-11	ADNP2	0.727	3.40E-11
ZNF142	0.719	6.10E-07	C11orf95	0.727	1.30E-06
RLF	0.719	1.40E-06	HDAC4	0.727	1.60E-06
SNHG3	0.719	9.90E-06	CHORDC1	0.727	4.90E-06
FOXM1	0.719	3.10E-16	IGFBP4	0.727	5.50E-06
C22orf13	0.719	5.10E-15	MOB3C	0.727	2.30E-05
MFAP1	0.720	5.20E-13	DENND1C	0.728	6.30E-10
CEBPG	0.720	1.90E-15	GRINA	0.728	9.30E-10
CCNJ	0.720	1.20E-11	FARP2	0.728	5.50E-06
ALG12	0.720	7.40E-08	ZNF616	0.728	7.80E-06
USP31	0.720	3.20E-05	LSS	0.728	5.70E-15
TYMS	0.721	3.40E-15	MYO19	0.728	3.00E-13

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MRPS22	0.728	2.10E-12	MGC12982	0.736	5.20E-05
ADAM15	0.728	4.50E-07	LOC100506990	0.736	1.90E-08
SLC38A3	0.729	3.80E-09	E2F3	0.736	2.60E-08
LOC100131193	0.729	0.0071	NDUFAF1	0.736	4.50E-06
ORC2	0.730	1.10E-11	DUSP3	0.737	2.40E-13
LYRM2	0.730	3.20E-11	PPPDE1	0.737	7.50E-12
ADORA2B	0.730	4.80E-05	TCTN2	0.737	8.30E-07
FMO4	0.730	0.00012	SLC7A9	0.737	2.40E-05
GPR157	0.730	0.00077	LIN7C	0.737	3.00E-07
C1RL	0.730	3.80E-11	IP6K1	0.738	2.60E-10
CHML	0.730	2.00E-08	RAB7L1	0.738	1.30E-07
HOGA1	0.730	0.0033	ZNF623	0.738	2.40E-06
ISOC1	0.731	3.40E-12	AGT	0.738	1.60E-05
C2CD2	0.731	2.30E-06	C22orf40	0.738	6.50E-05
C1orf51	0.731	1.60E-05	OR7D2	0.738	0.00095
VCAN	0.731	0.00072	TP53I11	0.738	0.0014
SNHG7	0.731	1.20E-06	GDPD5	0.738	8.10E-10
SRCAP	0.732	0.00056	IRS2	0.738	4.90E-06
ALDH4A1	0.732	0.0026	CSGALNACT2	0.738	0.00066
SSFA2	0.732	5.00E-13	C1QL4	0.738	0.007
SMTNL2	0.732	2.30E-08	USP49	0.738	0.007
SMYD2	0.733	7.90E-13	C9orf172	0.738	0.01
CDADC1	0.733	7.10E-05	NAMPT	0.739	8.80E-13
LINC00086	0.733	0.00093	PHGDH	0.739	9.20E-12
MALT1	0.733	2.50E-11	EIF5A2	0.739	5.90E-07
TRIM9	0.733	5.00E-08	CYP2W1	0.739	0.0027
C14orf119	0.734	2.00E-11	WWC2	0.740	4.90E-12
PDSS2	0.734	1.60E-08	SEC22C	0.740	7.80E-09
ATG14	0.734	3.30E-08	AGMAT	0.740	7.00E-07
FBXO27	0.734	6.10E-06	UBE2E3	0.741	2.30E-09
MSH6	0.734	2.90E-13	CAMK1	0.741	6.40E-06
GAR1	0.734	0.00024	ZNF701	0.741	1.40E-05
ZNF193	0.734	0.001	CXorf40A	0.741	0.00076
USP14	0.735	4.90E-14	FAM60A	0.741	2.70E-13
ABHD4	0.735	8.10E-11	ABCA17P	0.741	0.00097
VPS72	0.735	9.40E-10	XPNPEP3	0.741	0.0017
AXIN1	0.735	2.20E-09	FOXDI	0.741	0.0057
AP1S2	0.735	0.00028	ALKBH5	0.742	1.10E-08
NUP188	0.735	1.20E-11	GIN3	0.742	8.30E-08
ANP32A	0.735	5.20E-09	DHX37	0.742	0.00063
BGN	0.735	3.50E-07	ING5	0.742	5.40E-07
CDON	0.735	0.003	CIDEB	0.742	0.00016

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
EML1	0.743	3.60E-07	MGC45800	0.749	6.80E-07
U2AF2	0.743	6.60E-13	TSC22D2	0.750	6.30E-11
NHEJ1	0.743	6.80E-10	MICAL3	0.750	5.50E-09
IL18BP	0.743	4.10E-06	FBXL18	0.750	0.00021
RAI14	0.743	6.40E-06	BRIP1	0.751	1.50E-08
LINC00341	0.743	0.00047	CBX2	0.751	6.50E-11
C18orf25	0.744	1.50E-07	TCP11L1	0.751	7.20E-08
C5orf54	0.744	0.0014	KLHL11	0.751	0.0076
RPAP1	0.744	9.30E-12	KLF10	0.751	0.0079
UBR4	0.744	1.50E-08	MRTO4	0.752	9.90E-10
ZNF673	0.744	0.00012	RAPGEF5	0.752	1.40E-07
BLOC1S1	0.744	0.00049	GLS2	0.752	2.90E-07
SLC35A4	0.745	5.50E-12	SRFBP1	0.752	4.60E-06
FOXN3	0.745	7.70E-11	BCL9L	0.753	2.50E-07
LIMD1	0.745	3.40E-09	BRCA2	0.753	1.90E-06
CREG2	0.745	1.10E-08	FAM86A	0.753	2.30E-06
MMGT1	0.745	6.00E-09	RRP12	0.753	4.90E-06
TRIM71	0.745	4.00E-08	PVRL1	0.753	0.00055
ATF1	0.745	4.10E-08	NELF	0.753	1.20E-10
ZNF358	0.745	2.10E-05	C9orf69	0.753	6.70E-09
KDM2B	0.746	3.90E-09	MGC2752	0.753	3.70E-08
NAB2	0.746	1.40E-08	ABL2	0.753	3.80E-06
SLC12A6	0.746	2.20E-07	HILPDA	0.753	0.0025
ZFP41	0.746	1.40E-05	MAPKAPK2	0.754	5.60E-11
CAMKK2	0.746	5.70E-10	CYP27A1	0.754	3.00E-10
C11orf67	0.746	1.50E-09	RMND1	0.754	6.00E-09
TAF8	0.746	8.40E-06	CDT1	0.754	3.40E-07
CHEK2	0.747	8.40E-10	SNX7	0.754	3.00E-06
MRPS17	0.747	3.90E-06	SMCR7L	0.754	1.00E-10
LINC00263	0.747	0.00018	CASKIN2	0.754	4.10E-08
CNKS3	0.747	1.30E-06	DTYMK	0.754	2.00E-07
IPO4	0.747	2.20E-05	IL28RA	0.754	2.10E-06
PTPLB	0.748	1.40E-09	MORC4	0.754	4.40E-06
ZNF317	0.748	1.10E-08	RASL12	0.754	0.00031
PELI3	0.748	9.20E-06	GPR133	0.754	0.0082
STOX1	0.748	1.70E-05	CHD1	0.755	2.30E-10
C4orf42	0.748	4.50E-06	HMGCS1	0.755	3.80E-08
ATAD5	0.748	2.80E-05	FAM127B	0.755	5.50E-07
AGL	0.749	2.70E-10	PXMP2	0.755	1.10E-05
TTC7A	0.749	1.90E-07	PRKDC	0.755	1.10E-11
LZTFL1	0.749	3.20E-06	CDC25C	0.755	4.60E-09
PRSS23	0.749	2.40E-12	PHLPP2	0.755	9.90E-08

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
FOXO1	0.755	1.00E-07	LARP7	0.759	0.00027
ZNF766	0.755	1.20E-06	COL2A1	0.759	0.0021
PGK1	0.755	2.70E-05	GCSH	0.759	4.80E-10
SEC14L2	0.755	0.00012	ARHGAP35	0.759	0.0011
FBXO10	0.755	0.00013	MPP3	0.759	0.0057
LMCD1	0.755	0.00049	CHAF1B	0.760	2.50E-07
PXMP4	0.756	2.20E-10	NXT1	0.760	1.70E-05
LPIN1	0.756	3.50E-07	SLC20A1	0.760	4.70E-11
SLMO1	0.756	0.0015	FAM210A	0.760	7.80E-09
ETV4	0.756	3.40E-11	INVS	0.761	1.20E-05
STX5	0.756	2.40E-07	HSD3B1	0.761	1.30E-05
LAMP3	0.756	1.30E-05	RYBP	0.762	2.80E-09
CSRNP1	0.756	0.0054	NFATC3	0.762	8.00E-09
ACTL6A	0.757	6.50E-11	PHEX	0.762	6.00E-05
FAM49B	0.757	9.60E-10	RAB6A	0.762	4.20E-11
ERVMER34-1	0.757	1.10E-09	KIAA1191	0.762	1.00E-10
WDR76	0.757	8.00E-08	MYO18A	0.762	1.20E-09
C17orf96	0.757	2.30E-07	RAB2B	0.762	7.30E-06
C22orf45	0.757	5.00E-07	ORAI2	0.762	1.60E-05
ABHD11	0.757	6.10E-07	CNO	0.763	3.80E-05
LYSMD4	0.757	5.30E-06	LOC283335	0.763	0.0015
WIPF3	0.757	6.50E-05	NEK3	0.763	0.0019
SGPP1	0.757	0.00014	BTBD7	0.763	3.60E-08
ISM2	0.757	0.0014	TRIM68	0.763	0.0011
ZNF789	0.757	0.0058	SMYD5	0.764	1.50E-09
HSD17B12	0.757	3.10E-11	PLAGL2	0.764	4.10E-09
MINK1	0.757	4.90E-10	LOC339290	0.764	9.30E-07
TGS1	0.757	6.80E-06	KIAA0895	0.764	0.00017
TAF4B	0.757	0.0031	HUWE1	0.764	0.00035
POU2F1	0.757	0.0037	CYR61	0.764	0.0027
LOC643650	0.757	0.0044	ZNF783	0.764	6.60E-07
NOM1	0.757	0.0075	ESPN	0.764	3.10E-06
ARHGEF26	0.758	1.20E-08	BBX	0.764	1.40E-05
POMT2	0.758	1.10E-06	GATA3	0.764	0.00029
CGREF1	0.758	0.0045	TRIM35	0.765	1.00E-06
C17orf110	0.758	0.0077	DHRS11	0.765	4.80E-09
C3orf58	0.759	5.40E-09	GRID1	0.765	4.90E-05
GPR180	0.759	1.30E-07	MOCOS	0.765	0.00015
GPS2	0.759	3.90E-07	SYBU	0.766	1.90E-05
ZNF473	0.759	5.60E-07	XXYLT1	0.766	5.70E-05
C22orf39	0.759	1.50E-06	AVPI1	0.766	0.00057
CCNB1IP1	0.759	7.70E-05	ANK2	0.766	3.00E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
LIN52	0.766	4.80E-05	WSB1	0.773	0.00032
RBPMS2	0.766	0.0035	CYP2S1	0.773	0.0022
NAP1L1	0.767	4.90E-11	TTC22	0.773	0.0025
NES	0.767	0.00067	LOC642852	0.774	8.00E-07
SLC41A2	0.767	0.0047	SLC25A22	0.774	5.50E-06
NUP160	0.767	5.70E-10	TMEM86B	0.774	1.40E-05
DENND4B	0.767	1.50E-08	BARD1	0.774	2.20E-05
EGFR	0.767	6.70E-07	E2F8	0.774	9.80E-05
PSD3	0.767	1.10E-05	PTGER2	0.774	0.00012
FAM13B	0.767	0.0084	EFCAB2	0.774	0.00016
TNFRSF10B	0.768	2.20E-10	SLC25A25	0.774	0.0057
USP51	0.768	0.00016	PATL1	0.774	2.60E-09
BBS10	0.768	0.00017	UTP15	0.774	4.60E-06
TTC12	0.768	2.00E-04	NPHP4	0.774	9.70E-06
MYO1C	0.768	6.40E-10	TMEM184C	0.774	1.10E-05
MTMR12	0.768	9.70E-09	SVEP1	0.774	5.30E-05
FDPS	0.768	6.60E-06	TIMM8A	0.774	0.00011
LOC645249	0.768	0.0026	HCG11	0.775	7.80E-06
SLCO4A1	0.769	3.60E-06	OXER1	0.775	1.50E-05
MYBBP1A	0.769	3.70E-06	TCFL5	0.775	6.40E-05
GINS4	0.769	3.30E-05	KIAA0226L	0.775	0.00044
TCF20	0.770	1.90E-09	NR2F2	0.776	3.80E-09
PLEKHA2	0.770	5.70E-08	USP37	0.776	9.10E-08
VPS37A	0.770	4.30E-06	RPP14	0.776	3.40E-07
METTL11A	0.770	4.50E-06	HMG20A	0.776	4.70E-07
PARVB	0.770	7.40E-05	CNNM3	0.776	9.90E-05
C1QTNF6	0.770	5.00E-04	KHDRBS3	0.776	0.0011
DDTL	0.770	0.0011	TTC30A	0.776	0.0014
CRLS1	0.770	1.50E-08	TIGD3	0.776	0.0039
DTL	0.771	1.40E-07	ZNF202	0.777	4.40E-06
TRIB1	0.771	0.01	USP42	0.777	5.30E-06
UBXN7	0.771	3.40E-05	SPIN4	0.777	7.30E-06
ZBED6	0.771	0.00027	JAG2	0.777	2.50E-05
NEURL2	0.771	0.0082	WDSUB1	0.777	3.50E-05
ZNF212	0.772	9.90E-06	ATG2A	0.777	0.00013
E2F6	0.772	4.40E-08	PLEKHG6	0.778	4.90E-09
SOCS7	0.773	1.30E-06	TMEM41A	0.778	6.10E-09
MND1	0.773	4.20E-05	KANK4	0.778	1.80E-06
MAP3K11	0.773	9.50E-05	ZNF529	0.778	4.70E-05
SRSF10	0.773	0.00091	ZNF841	0.778	0.00017
FANCA	0.773	1.00E-08	KLHDC8B	0.778	0.0052
WDHD1	0.773	2.50E-08	TSPAN14	0.778	3.80E-09

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
RAD51C	0.778	1.90E-05	CYB5R3	0.784	2.00E-06
RASL11A	0.778	2.20E-05	TOE1	0.784	1.30E-05
SOAT2	0.779	1.00E-07	C17orf103	0.784	2.00E-05
IRS1	0.779	2.20E-07	RNF44	0.785	2.00E-08
PDE8A	0.779	6.30E-07	USP36	0.785	4.60E-07
AADAT	0.779	6.50E-05	CENPM	0.785	9.60E-06
PLD6	0.779	0.0044	MAN1A2	0.785	0.002
HSPD1	0.779	4.40E-10	LYPLA1	0.785	5.70E-08
TMEM43	0.779	3.00E-08	POLR2D	0.785	2.10E-07
FAM125B	0.779	1.30E-06	AFG3L1P	0.786	8.90E-05
RNF19A	0.779	0.0084	ARMC6	0.786	7.60E-05
TMEM98	0.780	2.50E-09	ACSS2	0.787	5.00E-08
ZNF395	0.780	7.80E-09	PRPS2	0.787	1.00E-06
BRPF3	0.780	2.10E-08	PDE12	0.787	1.10E-05
SMCR8	0.780	6.10E-08	SNAI1	0.787	0.00014
SAP30L	0.780	6.90E-07	SNHG15	0.787	0.00016
CDC45	0.780	9.60E-06	E2F4	0.787	1.60E-07
TRIM25	0.780	8.00E-09	TATDN2	0.787	5.50E-05
TMEM170B	0.780	2.00E-04	RASGRF2	0.787	0.00037
ARFGF2	0.781	6.00E-09	LOC147727	0.787	0.0015
C10orf26	0.781	4.90E-07	MCM6	0.788	9.00E-09
ACTR8	0.781	2.40E-06	RYK	0.788	6.00E-08
VPS53	0.781	0.0013	SETD1A	0.788	7.70E-07
ASH1L	0.781	1.20E-07	ITPKC	0.788	1.40E-06
NLE1	0.781	2.70E-05	DARS2	0.788	3.90E-08
PHYHIPL	0.782	1.30E-08	STIL	0.788	4.20E-07
KPNA1	0.782	3.70E-08	NUDCD1	0.788	2.80E-06
LOC100289019	0.782	0.0013	TTF2	0.788	6.50E-06
SCFD2	0.782	0.002	C11orf20	0.788	0.0032
PFAS	0.782	1.00E-06	UBQLN4	0.789	5.80E-08
ZZEF1	0.782	8.30E-06	RFWD3	0.789	5.90E-08
HELLS	0.783	3.50E-06	ORC6	0.789	6.10E-06
POLA1	0.783	5.10E-06	TRIT1	0.789	9.90E-05
FARS2	0.783	0.00035	ARHGEF25	0.789	0.00071
PPP2R3C	0.783	5.20E-06	TMEM186	0.789	0.00073
LOC439990	0.783	1.20E-05	GNAL	0.789	0.0013
SHQ1	0.783	2.50E-05	MAP7D3	0.789	0.0023
C14orf43	0.783	0.0021	DCAF12	0.790	2.80E-07
ROCK2	0.784	1.70E-08	PFKFB4	0.790	6.80E-06
PPRC1	0.784	1.10E-07	NSMCE1	0.790	3.40E-05
ATP6V1C1	0.784	1.80E-07	PARP12	0.790	4.20E-05
KIAA1522	0.784	7.30E-07	DDX56	0.791	1.30E-07

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
C6orf89	0.791	1.40E-07	HIVEP1	0.796	4.50E-05
EEF2K	0.791	8.60E-06	EXOSC5	0.796	9.30E-05
BACH1	0.791	1.40E-05	FAM86C1	0.796	0.00045
DOCK8	0.791	0.00086	RIF1	0.797	2.20E-07
SLC23A3	0.791	0.0057	MRPL36	0.797	0.00073
MFN2	0.791	3.50E-08	PARP4	0.797	4.20E-07
ZMIZ2	0.791	1.20E-06	AP1B1	0.797	2.50E-06
CEBPB	0.791	2.20E-05	RABGEF1	0.797	2.50E-05
POLR3D	0.791	8.20E-05	DIEXF	0.797	6.50E-05
CTIF	0.791	0.00082	ALMS1	0.798	6.00E-05
SNAPC1	0.791	0.0067	ENPP1	0.798	0.0016
GSK3A	0.792	3.90E-07	WDFY1	0.798	8.90E-08
GJC1	0.792	0.00043	SHPK	0.798	5.60E-06
FAM64A	0.792	0.0035	ESRP2	0.799	6.80E-07
TOP3A	0.792	1.00E-06	TBC1D24	0.799	2.50E-05
FOXA2	0.792	2.10E-06	FLNC	0.799	0.00067
SPC25	0.792	4.50E-06	TULP4	0.799	0.0014
MKNK1	0.792	1.70E-05	AGTPBP1	0.799	0.0024
MAP3K14	0.792	0.0027	IGF1R	0.799	0.0024
CERS1	0.792	0.01	ZNF696	0.799	0.0047
TBRG4	0.793	2.40E-07	DNAJA3	0.799	5.50E-07
DFNA5	0.793	4.90E-06	INTS7	0.799	4.30E-06
DPH2	0.793	5.00E-05	STON2	0.799	0.007
THAP8	0.793	0.0028	LCN12	0.799	0.0099
USP12	0.794	1.70E-07	ATP11B	0.800	1.20E-07
MYO7A	0.794	2.80E-05	MYBL2	0.800	4.40E-07
CRABP1	0.794	3.60E-05	MED24	0.800	7.60E-07
PLEKHG3	0.794	0.00018	TRIM8	0.800	1.40E-05
IRAK2	0.794	0.00075	CSNK1G1	0.800	6.30E-05
CREB3L2	0.795	1.90E-07	ZADH2	0.800	9.60E-05
ATG12	0.795	2.30E-06	PEX6	0.800	1.00E-04
IQSEC1	0.795	0.00073	MESDC1	0.800	0.00032
LRFN1	0.795	0.0023	CHDH	0.801	1.30E-06
KIAA1147	0.796	8.10E-08	ZNF629	0.801	2.20E-06
RAP1GAP2	0.796	1.10E-06	C9orf100	0.801	2.30E-05
RIOK1	0.796	1.10E-05	SLC25A10	0.801	3.00E-05
PNPLA2	0.796	0.0031	HHEX	0.801	0.00011
MAPK6	0.796	7.00E-08	PTPRA	0.801	0.00011
PCYT2	0.796	1.30E-07	SLC29A1	0.801	4.10E-07
FAM208B	0.796	3.80E-07	RAB3GAP1	0.801	5.70E-07
MTPAP	0.796	2.60E-06	TGFBRAP1	0.801	3.80E-05
NOC2L	0.796	2.70E-06	CASP10	0.801	0.001

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
GNPAT	0.802	3.40E-07	EP400	0.806	3.10E-06
CDCA5	0.802	7.70E-07	CLMP	0.806	4.60E-05
CPPED1	0.802	2.30E-06	SLC9B2	0.806	0.0018
MLH3	0.802	2.20E-05	WWC1	0.806	0.0047
C1orf116	0.802	9.50E-05	SMEK1	0.807	3.30E-05
CXorf69	0.802	0.0018	SMC1A	0.807	5.10E-05
IPO11	0.802	5.20E-06	GSTM4	0.807	5.40E-05
PHF5A	0.802	5.50E-06	SPICE1	0.807	2.00E-04
IL22RA1	0.802	2.10E-05	PSMG3	0.807	0.00057
FLVCR2	0.802	0.00021	HKDC1	0.807	7.50E-07
ISY1	0.802	0.0012	ALAS1	0.807	1.30E-06
CASC3	0.803	5.80E-07	VAV2	0.807	1.30E-06
MSI1	0.803	0.00018	TDP2	0.807	3.10E-06
SMPD3	0.803	0.0049	ASCC3	0.808	1.00E-06
NSDHL	0.803	5.20E-07	NCBP1	0.808	1.60E-06
FAF2	0.803	6.10E-07	NUP214	0.808	4.70E-06
DDX11	0.803	2.60E-06	PSMD10	0.808	1.80E-05
IL17RB	0.803	4.60E-06	SETD6	0.808	0.00057
RBFA	0.803	0.00069	EDC3	0.808	9.20E-06
ZAK	0.803	0.00083	MAT1A	0.808	1.20E-05
HCN2	0.803	0.0012	C5orf62	0.808	4.90E-05
PPIF	0.804	2.90E-07	KANK2	0.808	0.00018
NAT10	0.804	7.30E-07	ICAM3	0.808	0.0094
SNRNP48	0.804	5.30E-06	CNN3	0.809	9.80E-07
FAM89A	0.804	0.00015	GABARAPL1	0.809	0.00058
SPTLC2	0.804	6.00E-04	KNTC1	0.809	0.0012
KAT5	0.804	1.50E-05	CAMLG	0.809	0.0035
SSTR1	0.804	0.00081	GSG2	0.809	0.0045
SLC35E1	0.804	0.00094	HOMEZ	0.809	0.0046
UBR5	0.805	9.30E-07	CRLF3	0.809	0.00077
BIRC5	0.805	1.30E-06	KCTD6	0.809	0.0016
ATAD3B	0.805	0.00016	DLAT	0.810	6.60E-07
TCP11L2	0.805	0.0084	PHACTR4	0.810	3.90E-05
SPRED2	0.806	1.40E-06	OSBPL1A	0.810	5.80E-05
ARHGEF7	0.806	3.70E-06	BCL10	0.810	0.00063
ZYG11B	0.806	1.90E-05	CUEDC1	0.810	0.0011
ANGEL2	0.806	3.40E-05	RG9MTD1	0.811	2.60E-05
PKMYT1	0.806	5.00E-05	GCA	0.811	0.00011
C6orf108	0.806	8.70E-05	GUSBP11	0.811	0.0011
POLR1A	0.806	0.0021	DUSP7	0.811	0.0023
FAM83F	0.806	0.004	LRPPRC	0.811	3.70E-07
PYGL	0.806	2.40E-07	AMH	0.811	0.01

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ZNF253	0.811	0.01	C20orf27	0.816	0.00015
HK2	0.812	2.10E-06	THNSL2	0.816	0.00077
BRIX1	0.812	1.30E-05	ATMIN	0.816	5.90E-06
SRSF4	0.812	5.90E-05	CERK	0.816	8.40E-06
TOMM70A	0.812	1.30E-06	TMEM168	0.816	0.00012
KANSL2	0.812	1.40E-05	FAM168B	0.816	0.00045
VPRBP	0.812	1.80E-05	TRMT61B	0.816	0.00051
SOX13	0.812	3.40E-05	HMHA1	0.816	0.0083
ACADM	0.813	3.80E-05	SMAD3	0.817	7.60E-06
UAP1L1	0.813	4.90E-05	VGLL4	0.817	1.20E-05
PTMS	0.813	5.40E-05	RCOR1	0.817	1.90E-05
NOS2	0.813	9.50E-05	PRMT2	0.817	3.90E-05
ZNF239	0.813	0.0039	GRPEL1	0.817	5.10E-05
PXN	0.813	2.30E-06	DMWD	0.817	0.00086
ADSS	0.813	4.60E-06	TSPYL1	0.817	2.80E-05
FAM210B	0.813	9.90E-06	FAM204A	0.817	0.00039
NEK8	0.813	0.0017	GNAI2	0.818	1.40E-05
SQLE	0.814	7.50E-07	DENND1A	0.818	0.00014
TMPO	0.814	1.10E-06	ZNF614	0.818	0.0058
GYG2	0.814	9.60E-06	RRM1	0.818	2.40E-06
HECA	0.814	0.00032	NAA25	0.818	4.30E-05
MARS2	0.814	0.0035	OSBP2	0.818	0.00031
TRAM2	0.815	2.40E-06	NANP	0.818	0.00048
PTER	0.815	3.20E-05	PRRC2C	0.818	0.0026
GALE	0.815	8.90E-05	CYP51A1	0.819	2.70E-05
HAUS7	0.815	0.00045	NOP2	0.819	7.00E-05
ZNF431	0.815	0.0011	TJP1	0.819	0.0022
MAP2K3	0.815	0.0013	DCLRE1B	0.819	0.0051
PGAM5	0.815	0.0017	NUP98	0.820	3.10E-06
ASXL1	0.815	1.30E-06	POLD2	0.820	5.30E-06
SKP2	0.815	1.50E-06	BOD1	0.820	9.70E-06
TMEM181	0.815	1.00E-05	ADSL	0.820	1.20E-05
AMOT	0.815	1.30E-05	AKT1S1	0.820	0.00049
EEFSEC	0.815	0.00037	C1orf109	0.820	0.0044
RPUSD2	0.815	0.0013	CSDE1	0.820	2.30E-06
C12orf35	0.815	0.0095	DOT1L	0.820	2.40E-05
PGD	0.816	1.10E-06	CSK	0.820	5.00E-05
UQCRC2	0.816	1.20E-06	PLXND1	0.820	5.90E-05
STK24	0.816	1.50E-06	DERA	0.820	7.50E-05
TRIM14	0.816	5.20E-06	ECE2	0.820	0.00023
CAMK2D	0.816	9.00E-06	WDR43	0.820	0.0014
PIGX	0.816	4.40E-05	TTI1	0.821	1.30E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
WDR62	0.821	7.50E-05	BAG3	0.825	8.10E-05
SEMA4C	0.821	0.00014	ALDH6A1	0.825	0.00012
MDN1	0.821	0.00022	FAM102B	0.825	0.0064
LPAR2	0.821	0.00025	TRPM7	0.826	1.40E-05
IFT172	0.821	0.0013	HEATR1	0.826	2.70E-05
CRYL1	0.821	0.0029	PCNT	0.826	0.00022
SLC30A7	0.821	0.0056	MEPCE	0.826	0.00076
TCTA	0.821	0.0065	DPH1	0.826	0.0024
NDUFV1	0.821	3.30E-06	TMEM65	0.826	0.0025
SMG7	0.821	7.70E-06	UTP23	0.826	0.0037
WDR82	0.821	4.70E-05	GGA2	0.826	1.10E-05
ATG4D	0.821	0.0056	C20orf72	0.826	5.30E-05
PTPN18	0.822	2.00E-05	NYNRIN	0.826	7.60E-05
BLM	0.822	0.00012	NETO2	0.826	8.00E-05
EPC1	0.822	0.00046	FAM83B	0.826	0.00098
ADAM22	0.822	0.0089	AMOTL1	0.827	1.20E-05
HAT1	0.822	1.10E-05	PLCB3	0.827	2.60E-05
USP11	0.822	1.10E-05	SHROOM1	0.827	0.0012
NADSYN1	0.822	2.20E-05	ORAOV1	0.827	0.0015
FAM192A	0.822	3.50E-05	B3GALT6	0.827	0.0017
GOSR2	0.822	5.20E-05	KDM3B	0.828	1.20E-05
PRMT7	0.822	1.00E-04	CNPPD1	0.828	8.90E-05
CCDC69	0.822	0.00021	UBE2G2	0.828	9.30E-05
C7orf49	0.822	0.00034	ZNF646	0.828	0.00046
PDP2	0.822	0.00071	LOC152217	0.828	0.00088
ZER1	0.822	0.001	MAVS	0.828	0.0089
RNF19B	0.822	0.0012	NUP205	0.828	1.20E-05
C6orf115	0.823	4.20E-05	PATZ1	0.828	5.90E-05
FAM127C	0.823	0.00046	FMNL2	0.828	0.00036
AKIP1	0.823	0.0046	PARVA	0.828	0.0013
ERAP2	0.823	0.0077	DHX34	0.829	0.00052
ANXA5	0.824	4.00E-06	EBP	0.829	0.00076
PITPNA	0.824	3.00E-05	DSCC1	0.829	0.0016
IGSF3	0.824	3.80E-05	NDUFAF4	0.829	0.0026
EARS2	0.824	4.80E-05	CEP44	0.829	0.0033
CES2	0.824	7.10E-05	SLC16A13	0.829	0.0053
ANKRD10	0.824	0.00019	C1orf135	0.829	0.0094
SMPD4	0.824	7.70E-06	SEH1L	0.829	6.30E-05
SAP130	0.824	1.80E-05	OGFOD1	0.829	6.90E-05
PGAP2	0.824	0.00011	THOC2	0.829	0.0051
NCOA7	0.824	0.00017	HN1L	0.830	1.10E-05
TMEM159	0.824	0.0035	ALDH18A1	0.830	9.20E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
C1orf115	0.830	2.70E-05	DCAF16	0.835	0.00049
PDRG1	0.830	0.00044	SPRY2	0.835	0.0017
KIAA0040	0.830	0.0012	PDCD11	0.835	0.0053
PSMA6	0.830	0.0027	TFB1M	0.835	0.01
ZNF37BP	0.830	0.005	ESPL1	0.836	0.00011
TIMM21	0.830	0.0063	DNAJC22	0.836	0.00014
DNMT1	0.831	2.40E-05	TLN1	0.836	0.00044
TBC1D14	0.831	4.00E-05	LACTB2	0.836	0.00076
POLR3E	0.831	0.00015	SLC5A9	0.836	0.00094
ANKH	0.831	0.00019	TAF1B	0.836	0.0015
D2HGDH	0.831	0.00096	ENOPH1	0.836	0.0019
MLLT6	0.832	7.20E-05	CACNA1D	0.836	0.0041
COL4A3BP	0.832	9.80E-05	FANCD2	0.836	0.0045
NFIL3	0.832	0.001	NAF1	0.836	0.0057
SIPA1L3	0.832	0.008	PDK1	0.836	6.30E-05
ERVK13-1	0.832	0.01	ACD	0.836	0.00077
RALGAPB	0.832	3.60E-05	SNAPC4	0.836	0.0022
FXC1	0.832	7.20E-05	CTTNBP2NL	0.836	0.0076
TESK1	0.832	0.0052	ACLY	0.837	2.10E-05
TSPAN9	0.833	5.80E-05	SMAGP	0.837	0.00047
TEAD4	0.833	0.00028	TFB2M	0.837	0.002
DONSON	0.833	0.00033	THG1L	0.837	0.0023
PASK	0.833	0.0015	PKP2	0.838	3.90E-05
MB21D1	0.833	0.004	ASAP2	0.838	0.00057
MRPS16	0.833	3.30E-05	UPRT	0.838	0.0032
ACOT2	0.833	0.0083	TNFAIP8L1	0.838	0.0097
YWHAE	0.834	1.20E-05	PMPCA	0.839	0.00013
ZNF740	0.834	9.30E-05	LSG1	0.839	0.00024
UMPS	0.834	9.70E-05	MVK	0.839	0.00031
FN3KRP	0.834	0.00013	PANK2	0.839	0.00054
C19orf54	0.834	0.00019	YEATS4	0.839	0.00076
FBXO5	0.834	0.00032	NEDD9	0.839	0.007
DIAPH2	0.834	0.003	SLC1A5	0.839	3.10E-05
PIK3C3	0.834	0.0033	TMEM194A	0.839	1.00E-04
TRAF7	0.835	5.60E-05	EPS15	0.839	0.00042
CSDA	0.835	9.80E-05	ACACB	0.839	0.0021
LANCL1	0.835	0.00018	GRPEL2	0.839	0.0022
KREMEN1	0.835	0.0017	NDRG2	0.839	0.0038
MOCS3	0.835	0.0022	HSPE1	0.840	5.50E-05
WDR36	0.835	0.0026	SIRT5	0.840	0.005
CCDC93	0.835	0.00014	HERC1	0.840	0.0052
TFDP2	0.835	0.00046	FOXQ1	0.840	0.006

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ATAD2	0.840	8.00E-05	PWP2	0.845	0.0018
GART	0.840	0.00011	RNASEH2C	0.845	0.0027
TGFBR3	0.840	0.00013	ARMC10	0.845	0.0029
NUDCD3	0.840	0.00032	SFN	0.845	0.005
PIK3R4	0.840	0.00047	PRPF8	0.846	5.00E-04
DNAJA1	0.840	0.00055	PCF11	0.846	0.00057
RPF2	0.840	0.0018	FLRT3	0.846	0.0026
MTFP1	0.840	0.0033	NSUN2	0.846	0.0046
SGMS2	0.840	0.0086	RRP1B	0.846	0.0054
LPCAT2	0.841	5.00E-04	FAM127A	0.846	0.0067
DLG1	0.841	8.60E-05	SLC5A6	0.846	0.00023
GTF3C3	0.841	0.00018	HMBS	0.846	0.00039
MACC1	0.841	0.00021	NARG2	0.846	0.00082
PFKFB2	0.841	0.00055	EFTUD1	0.846	0.0019
USP21	0.841	0.00082	CLASP2	0.846	0.0044
CENPI	0.841	0.0038	HPS3	0.847	0.00053
NCAPD3	0.842	9.40E-05	PLSCR1	0.847	0.001
RNF41	0.842	0.00092	CDCP1	0.847	0.0011
PRKCA	0.842	0.0014	WDR55	0.847	0.0013
ADRBK2	0.842	0.0022	SOWAHA	0.847	0.0052
HNMT	0.842	0.0031	ZNF200	0.847	0.008
NUPL2	0.842	0.0045	BIVM	0.847	0.0092
CASP2	0.842	0.0079	GLE1	0.847	0.00038
LDHB	0.843	3.60E-05	NLN	0.847	0.00047
FRYL	0.843	0.0016	C15orf42	0.847	0.00054
ECSIT	0.843	0.0027	IDH3A	0.847	0.00085
CPSF2	0.843	0.0044	USP7	0.848	0.00014
B3GALNT1	0.843	0.0067	PPP2R2A	0.848	0.00025
TTI2	0.843	0.01	ATXN1L	0.848	0.00042
RFC1	0.843	0.00016	LMNB1	0.848	0.00051
IMP3	0.843	0.00049	HINFP	0.848	0.0014
CENPH	0.843	8.00E-04	DDB2	0.848	0.002
NDST1	0.843	0.0097	MGA	0.849	0.00049
ATL2	0.844	0.00015	ZNF511	0.849	0.0012
MAP2K1	0.844	0.00027	SIGIRR	0.849	0.0014
COX15	0.844	0.00032	GTPBP4	0.849	0.0018
ACACA	0.844	0.00037	ALDH1B1	0.849	0.0022
AMZ2	0.844	0.00095	ACTR5	0.849	0.0038
EIF1AD	0.844	0.0015	C17orf53	0.849	0.0067
CYB5D1	0.844	0.0069	POLR1E	0.849	0.0071
ATP6V1B2	0.844	0.00017	XYLT1	0.849	0.0098
TSEN54	0.845	0.00099	TACC2	0.850	0.00033

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PDGFRA	0.850	0.0035	APEX1	0.854	0.00026
KIAA0182	0.850	0.00029	NSMCE4A	0.854	0.00078
GTF2F1	0.850	0.00043	LEMD3	0.854	0.00088
INTS3	0.850	0.00064	SIK1	0.854	0.0032
SLC26A6	0.850	0.0029	C11orf83	0.854	0.0092
TAF5L	0.850	0.0034	BRPF1	0.854	0.0093
C2orf44	0.850	0.0058	SLC29A2	0.855	0.00066
TCEA3	0.850	0.0075	ADCY3	0.855	0.0011
MSX2	0.850	0.01	ANKRD28	0.855	0.0023
HADHA	0.851	0.00014	KIAA0664	0.855	0.0031
RAB22A	0.851	0.0012	ARHGAP18	0.855	0.0039
MYO9B	0.851	0.0014	PROM1	0.856	0.00033
RIMKLA	0.851	0.0019	BIRC6	0.856	0.00067
LRCH1	0.851	0.0022	BFAR	0.856	0.00097
PDCD7	0.851	0.004	PITHD1	0.856	0.0049
FBXO6	0.851	0.005	SMYD4	0.856	0.0081
SLC46A1	0.851	0.00021	CHEK1	0.856	0.00065
ESRRA	0.851	0.0016	DMKN	0.856	0.00075
ANGEL1	0.851	0.0075	FCF1	0.856	0.0029
CLDN7	0.852	0.00038	ZNF37A	0.856	0.0076
NRCAM	0.852	0.00057	CTDSP1	0.857	0.00048
GYLTL1B	0.852	0.0012	GINS1	0.857	0.00086
DIP2A	0.852	0.0013	GGCT	0.857	0.0012
OSBPL11	0.852	0.0017	FAM111A	0.857	0.0013
CREBZF	0.852	0.0026	SELO	0.857	0.0046
AP3M2	0.852	0.0069	PALB2	0.857	0.0049
TMX1	0.853	0.00047	THAP4	0.857	0.0069
LIG1	0.853	0.00053	UBA1	0.858	4.00E-04
THAP11	0.853	0.0011	SDHD	0.858	0.00045
NIP7	0.853	0.0012	DCBLD2	0.858	0.00077
INTS5	0.853	0.0033	ZNF259	0.858	0.00077
PRIM2	0.853	0.0037	PCID2	0.858	0.0022
ASCC2	0.853	0.0012	RFC5	0.858	0.0025
CSTF2	0.853	0.0043	LRIG3	0.858	0.0026
KBTBD11	0.853	0.0049	DHTKD1	0.858	0.0026
HSD17B4	0.854	0.00025	WDR77	0.858	0.0038
SCARB1	0.854	0.00035	TRNP1	0.858	0.0043
CLCN5	0.854	0.00052	INO80D	0.858	0.0052
FBXO45	0.854	0.001	EIF4G1	0.858	0.0089
PYCR2	0.854	0.0011	FAM32A	0.859	0.00066
RABGGTB	0.854	0.0028	DVL2	0.859	0.0027
GPI	0.854	0.00017	MCM8	0.859	0.0028

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MOAP1	0.859	0.009	HSPA14	0.866	0.0057
RMI2	0.859	0.0022	STAT2	0.866	0.009
GFER	0.859	0.003	DIP2B	0.866	0.0015
COQ9	0.859	0.0032	DENND4C	0.866	0.0039
LPIN2	0.860	0.0013	SLU7	0.866	0.01
LSM4	0.860	0.0021	MARC1	0.867	0.0014
SLC23A2	0.860	0.0031	INSR	0.867	0.0037
DHCR7	0.860	0.00035	ARHGEF11	0.867	0.0043
NUP50	0.860	0.00087	WDR74	0.867	0.0047
PKP4	0.860	0.0025	GNA11	0.867	0.005
GGA1	0.860	0.0032	FAT1	0.868	0.0019
INTS2	0.860	0.0042	SLC25A46	0.868	0.006
WNK2	0.860	0.0062	IPO7	0.868	0.0011
METTL7A	0.860	0.0095	RRP36	0.868	0.0065
BAG5	0.861	0.002	NOP58	0.869	0.0058
XPO5	0.861	0.0023	SDAD1	0.869	0.0065
KIAA1161	0.861	0.0025	MSMO1	0.869	0.0014
MTHFR	0.861	0.0046	FAM113A	0.869	0.0046
GRB7	0.862	0.0017	GEMIN5	0.869	0.0046
HAUS1	0.862	0.0071	TRAPPC10	0.869	0.0048
PPP1R15A	0.862	0.0026	BNIP2	0.869	0.0085
C3orf17	0.862	0.0027	TIMM9	0.869	0.0099
PSMD8	0.862	0.0073	DSP	0.870	0.0012
YWHAB	0.863	0.0034	EPT1	0.870	0.002
UVRAG	0.863	0.004	B3GNT2	0.870	0.0054
TCAM1P	0.863	0.0057	MUDENG	0.870	0.0074
GMPR2	0.864	0.0018	GALM	0.871	0.0021
UPF1	0.864	0.0019	RFC3	0.871	0.005
MASTL	0.864	0.0033	ZNF639	0.871	0.0074
CRCP	0.864	0.0057	PNMA1	0.871	0.0078
MYL9	0.864	0.0094	MIOS	0.871	0.0093
VAMP3	0.865	0.0013	C9orf64	0.871	0.0077
CCNT1	0.865	0.0021	TPCN1	0.871	0.01
PRIM1	0.865	0.0042	ARF1	0.872	0.0015
SRPK1	0.865	0.0011	CMAS	0.872	0.0034
ESYT1	0.865	0.0013	AMD1	0.872	0.0062
LGALS1	0.865	0.0053	PEX3	0.872	0.0091
RCAN1	0.865	0.0075	LAPTM4B	0.872	0.0021
SAV1	0.865	0.0081	THUMP3	0.872	0.0053
KAT7	0.866	0.0017	C1orf96	0.872	0.0089
TUBGCP5	0.866	0.0031	MARVELD1	0.872	0.009
RECQL4	0.866	0.0033	PSME1	0.873	0.0028

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
RASSF3	0.873	0.0065	PPME1	0.886	0.0088
EIF3B	0.873	0.0068	SLC39A14	0.887	0.0061
HSPA9	0.874	0.0016	CORO2A	0.887	0.0094
SLC35C2	0.874	0.0049	CRKL	0.888	0.0086
EDC4	0.874	0.0055	HNRPDL	0.890	0.01
GNS	0.874	0.0022	SRSF2	0.891	0.01
ANKRD27	0.874	0.0051	JUP	0.892	0.0093
ZC3H7B	0.875	0.0038	ILF2	1.124	0.01
CTNNB1	0.876	0.0031	ITPR3	1.127	0.0087
OSBPL3	0.876	0.006	C2orf72	1.129	0.009
UCK2	0.877	0.0054	COPS2	1.129	0.01
DPP9	0.877	0.0063	CDH3	1.130	0.0092
CELSR3	0.877	0.0064	SREBF2	1.131	0.0072
DEK	0.877	0.0027	PDXDC1	1.131	0.0075
ACVR1B	0.877	0.0031	COPB2	1.131	0.0076
SON	0.877	0.0032	HNRNPA0	1.131	0.0069
CAMSAP3	0.877	0.0074	IBTK	1.131	0.0091
GGA3	0.877	0.0081	GMFB	1.131	0.0097
TRA2A	0.877	0.0086	RDH11	1.132	0.0067
ATP5G3	0.878	0.0029	GPR107	1.132	0.0084
KIAA1143	0.878	0.0088	NCK2	1.132	0.01
SUPV3L1	0.878	0.0087	SEC23IP	1.133	0.0082
ARID2	0.878	0.0092	MOGS	1.133	0.0089
CCDC50	0.879	0.006	CHCHD8	1.133	0.01
TMEM164	0.879	0.0083	RAB1A	1.134	0.0057
YLPM1	0.879	0.0085	USO1	1.134	0.0077
CENPF	0.880	0.0045	DDX42	1.134	0.0067
EZH2	0.880	0.0094	DDX24	1.135	0.0067
RCC2	0.880	0.0049	AIMP1	1.135	0.0099
KCTD20	0.880	0.008	PAK2	1.136	0.0048
CCND1	0.881	0.0038	TRPC4AP	1.136	0.0053
NMT1	0.881	0.0053	POLDIP3	1.136	0.0075
SSR1	0.882	0.0051	PSMD3	1.138	0.0057
H2AFV	0.882	0.0073	KRT19	1.138	0.0037
FDFT1	0.883	0.005	ESRP1	1.138	0.0049
SAMM50	0.883	0.0096	CD276	1.138	0.0059
PSMA1	0.883	0.0076	HES1	1.138	0.0067
C21orf33	0.883	0.01	TM9SF3	1.139	0.0033
GMPS	0.885	0.0064	SOD1	1.139	0.0061
YEATS2	0.885	0.0075	EPHX1	1.139	0.0092
PIK3C2A	0.885	0.0071	PLXNB2	1.140	0.0036
MSH2	0.886	0.0071	AFTPH	1.140	0.0073

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ATP1B3	1.141	0.0038	FBXO21	1.151	0.0054
TMEM66	1.141	0.0049	NADKD1	1.151	0.0086
CAT	1.141	0.005	CRTC2	1.151	0.0099
RBBP9	1.141	0.0084	GLO1	1.152	0.0013
TM9SF2	1.142	0.0033	DAG1	1.152	0.0018
HAX1	1.142	0.008	SLC39A10	1.152	0.0018
METAP2	1.142	0.0033	RNF149	1.152	0.002
MPHOSPH10	1.142	0.0068	ATP13A1	1.153	0.0028
ADAM17	1.142	0.0069	MKRN1	1.153	0.0028
YME1L1	1.144	0.0027	DCAF5	1.153	0.0033
SLC39A5	1.144	0.0037	NDUFS5	1.153	0.0036
ATRN	1.144	0.0042	LMBRD1	1.153	0.0048
MAN2A1	1.144	0.0042	ULK1	1.153	0.005
TTC14	1.144	0.0093	ST6GALNAC6	1.153	0.0054
PCCB	1.145	0.0049	SLC44A1	1.153	0.0015
SEC13	1.145	0.0049	NBR1	1.153	0.0017
CTAGE5	1.145	0.0056	ADH5	1.153	0.0019
CISD1	1.146	0.0037	SYAP1	1.153	0.0019
ARMCX3	1.146	0.0055	CMBL	1.153	0.0026
DNMT3B	1.146	0.0063	ANAPC13	1.153	0.0049
COPG1	1.146	0.0028	LAMA3	1.153	0.0065
PSMB7	1.146	0.0035	HIGD1A	1.153	0.0068
SLC33A1	1.146	0.0073	PLEKHA6	1.153	0.007
SRI	1.146	0.0093	ACBD5	1.154	0.0028
FBRS	1.146	0.0099	SCAMP1	1.154	0.0037
DAZAP2	1.147	0.002	SHISA5	1.154	0.0039
NUCB1	1.147	0.0067	SLC23A1	1.154	0.0073
TXNDC11	1.147	0.0088	VPS37B	1.154	0.0088
ABLIM1	1.148	0.0028	ACSL4	1.155	0.0025
PLS1	1.148	0.0044	ABCA2	1.155	0.0026
C20orf112	1.149	0.0024	BPNT1	1.155	0.003
TYK2	1.149	0.0053	PPP1R12C	1.155	0.0038
ATP6V1E1	1.149	0.0063	CYB561	1.155	0.0087
PSMD13	1.149	0.0035	RAB18	1.156	0.0023
MFF	1.149	0.0046	FAM35A	1.156	0.0026
ECT2	1.150	0.0028	CPVL	1.156	0.0027
GPR126	1.150	0.0053	FAM20C	1.156	0.0055
CHD9	1.150	0.006	HSPA13	1.156	0.0065
LEPROTL1	1.150	0.0071	TMEM45B	1.157	0.0014
ZFP36L2	1.151	0.0013	COX7A2L	1.157	0.0018
CDC27	1.151	0.0032	AGPAT5	1.157	0.0028
ITGB4	1.151	0.0035	CDC42SE1	1.157	0.0055

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SLC25A33	1.157	0.0072	UGT8	1.164	0.0034
NR1D2	1.157	0.0079	GOLGA1	1.164	0.0052
CCDC47	1.157	0.0012	CDK8	1.164	0.0084
PTK7	1.157	0.0013	PPP1R21	1.164	0.01
CD55	1.157	0.0023	SNX5	1.165	0.00052
ACTR1A	1.157	0.0025	KDM3A	1.165	0.00073
RRAS2	1.157	0.0029	SMARCB1	1.165	0.00094
RAB11B	1.157	0.0034	ITSN2	1.165	0.0025
GRHL2	1.157	0.007	STUB1	1.165	0.0034
HCCS	1.157	0.0076	SLC27A3	1.165	0.005
DCAF15	1.157	0.0098	PRDM4	1.165	0.0064
TNKS2	1.158	0.0013	CERS2	1.166	0.00047
NEDD4L	1.159	0.0017	UBE2D3	1.166	0.00052
DCTN4	1.159	0.002	LASP1	1.166	0.0011
TSG101	1.159	0.0024	CHD7	1.166	0.0014
TAB1	1.159	0.0057	DOCK6	1.166	0.0018
SUMO2	1.160	0.00074	PELO	1.166	0.0036
DSTN	1.160	0.00079	HEBP2	1.166	0.0038
SAE1	1.160	0.00088	PRDM2	1.166	0.01
ENAH	1.160	0.0011	MLF2	1.166	0.00056
NIPA1	1.160	0.0024	MBTPS1	1.166	0.00073
VAMP8	1.160	0.0032	OTUB1	1.166	0.0011
MAPK8IP3	1.160	0.0033	H3F3B	1.167	0.00036
PTBP3	1.160	0.007	MPZL1	1.167	4.00E-04
CXorf26	1.160	0.0076	TSPAN13	1.167	4.00E-04
PFDN4	1.160	0.01	POFUT1	1.167	0.00045
UBE2K	1.161	0.00082	PRR13	1.167	0.00049
MBTPS2	1.161	0.0037	MRPS9	1.167	0.0013
MST4	1.161	0.0071	DECR1	1.167	0.0022
ATP5G2	1.162	0.001	BTBD10	1.167	0.0025
GNPDA1	1.162	0.0013	RAP1A	1.167	0.0034
SYTL2	1.162	0.0017	FKBP2	1.167	0.0037
AKAP10	1.162	0.0056	GPR108	1.167	0.0042
FKBP15	1.162	0.007	SAMHD1	1.167	0.005
SMPDL3A	1.162	0.0094	PSMA3	1.167	0.0078
SPIRE1	1.162	0.01	SQSTM1	1.168	0.00047
RAB5B	1.162	0.00076	STX17	1.168	0.0012
CDS2	1.162	0.0015	SEC61B	1.168	0.0013
RNF115	1.162	0.0084	HNF1B	1.168	0.0014
SPATS2L	1.163	0.00075	GPS1	1.168	0.0019
CHMP2B	1.164	0.0012	AK3	1.168	0.0067
ICAM1	1.164	0.0029	PHKB	1.169	0.001

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
YIPF2	1.169	0.0048	APIP	1.174	0.0097
RALGAPA1	1.169	0.0048	AHCYL1	1.174	0.00073
KIAA0146	1.169	0.0068	CLPX	1.174	0.00095
SEC23A	1.170	0.00033	TRAPPC12	1.174	0.0037
NFYA	1.170	0.0013	LRRC40	1.174	0.0067
MTIF2	1.170	0.0015	AGPAT3	1.174	0.0091
RP2	1.170	0.0024	MESDC2	1.175	0.00044
RPS6KA6	1.170	0.0086	ELMO3	1.175	0.0041
TMED2	1.170	0.00042	ANO10	1.175	0.0047
NRBP1	1.170	0.00048	METTL7B	1.175	0.0081
ARL6IP5	1.170	0.0013	PMVK	1.176	0.0058
UBXN6	1.170	0.0067	M6PR	1.177	2.00E-04
CMTM6	1.171	0.00054	SEC31A	1.177	0.00026
PRKAG1	1.171	0.0019	SLC9A6	1.177	0.0015
ZNF644	1.171	0.0025	MYO6	1.177	0.0029
TBC1D22A	1.171	0.0038	SH3BGRL3	1.177	0.0032
HOXA7	1.171	0.0053	COQ10B	1.177	0.0034
ZFPL1	1.171	0.0064	PDZD3	1.177	0.0047
PGAM1	1.172	0.00024	COIL	1.177	0.0051
HM13	1.172	0.00039	MFSD10	1.177	0.0083
RAPGEF1	1.172	0.00057	ORMDL3	1.178	0.00057
ABCC4	1.172	0.00061	STRN3	1.178	8.00E-04
SPTLC1	1.172	0.00086	GPR39	1.178	0.0024
SH3KBP1	1.172	0.0014	WDR18	1.178	0.0037
ZNF267	1.172	0.0019	TMEM85	1.179	0.00083
IAH1	1.172	0.0034	CLTB	1.179	0.0064
THOP1	1.172	0.0035	GPR115	1.179	0.0067
SLCO2B1	1.173	0.00023	TMEM14A	1.179	0.0014
PEBP1	1.173	0.00063	SORBS2	1.179	0.0019
SNX4	1.173	0.00064	NIT1	1.179	0.0025
TMED4	1.173	0.0013	FBXW7	1.179	0.01
SPTY2D1	1.173	0.0014	C6orf120	1.180	0.00094
PLA2G12A	1.173	0.0029	RNF146	1.180	0.0037
BAG4	1.173	0.004	NRAS	1.181	0.00045
HPCAL1	1.173	0.0044	SCYL2	1.181	0.00047
BCAP29	1.173	0.0052	TMBIM4	1.181	0.0012
SRD5A3	1.173	0.0076	SREK1IP1	1.181	0.0015
MTA3	1.174	0.0011	SCAPER	1.181	0.0038
MRFAP1L1	1.174	0.0014	BBS4	1.181	0.0083
RSPRY1	1.174	0.002	ALG10	1.181	0.01
KIAA1609	1.174	0.0032	XRCC5	1.182	1.00E-04
GPSM1	1.174	0.0077	ERLIN1	1.182	0.00024

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
KLC4	1.182	0.00037	FAM188A	1.187	0.0037
ZNF268	1.182	0.00094	AGPS	1.188	7.60E-05
DOLK	1.182	0.0026	CARHSP1	1.188	0.00019
NSFL1C	1.183	0.00056	NUDT9	1.188	7.00E-04
KIAA0319L	1.183	6.00E-04	CASP4	1.188	0.00094
R3HDM4	1.183	0.001	PSMD9	1.188	0.0027
FBXO44	1.183	0.0028	BCL2L11	1.188	0.00061
AGXT2L2	1.183	0.0048	SLC16A5	1.188	0.0037
CPD	1.183	8.70E-05	PARP16	1.188	0.0037
TPM4	1.183	1.00E-04	COL6A1	1.189	0.00021
LPCAT3	1.183	0.00011	MBD4	1.189	0.00054
MCU	1.183	0.00065	HS2ST1	1.189	0.0055
DOLPP1	1.183	0.00069	CD74	1.189	0.0076
ATP6V1D	1.183	0.0011	IER3IP1	1.190	0.00075
SELK	1.183	0.0023	ZFP36L1	1.190	0.0017
PIGO	1.183	0.0086	DIP2C	1.190	0.0025
NDUFV2	1.184	0.00018	CMPK1	1.191	7.00E-05
FRS2	1.184	0.00039	SLC6A6	1.191	7.00E-05
KCTD21	1.184	0.0044	STK35	1.191	4.00E-04
POT1	1.184	0.0084	CBLB	1.191	0.0027
MRPS18A	1.185	0.00092	E4F1	1.191	0.0027
RAB9A	1.185	0.0037	ZNF254	1.191	0.0037
PEF1	1.185	0.01	NTHL1	1.191	0.0045
P4HA1	1.186	0.00014	PROS1	1.192	0.00021
DPAGT1	1.186	0.00018	MED29	1.192	0.00035
WEE1	1.186	0.00018	CNNM2	1.192	0.0018
PPP3R1	1.186	0.00021	HSPB11	1.192	0.0035
UNC13B	1.186	0.00042	TMX4	1.192	0.0068
RAB8B	1.186	0.00048	TWF1	1.193	4.30E-05
FAM48A	1.186	0.00048	BIRC2	1.193	1.00E-04
ANXA11	1.186	0.0012	STRADB	1.193	0.00013
TBCEL	1.186	0.0028	UBE2D1	1.193	0.00021
FCHO2	1.186	0.0029	VTI1B	1.193	0.00046
GRAMD4	1.186	0.0037	EAPP	1.193	8.00E-04
DAP3	1.187	0.00012	RPS19BP1	1.193	0.00081
SLC39A9	1.187	0.00013	ZNF764	1.193	0.0033
ATP2B4	1.187	0.00035	ZFC3H1	1.193	0.0036
ZNRF1	1.187	0.00045	DTX2	1.193	0.009
XRCC1	1.187	0.00047	CMTM4	1.193	4.20E-05
CTSL1	1.187	0.00073	TPP1	1.193	5.40E-05
ADRM1	1.187	0.0011	C2orf69	1.193	4.00E-04
SUGP1	1.187	0.0018	AP2A1	1.193	0.00095

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PAPSS1	1.194	1.00E-04	IFIH1	1.201	0.0096
KCTD3	1.194	0.00014	VMP1	1.202	3.80E-05
TXN2	1.194	0.00019	ANLN	1.202	4.10E-05
ATP6V1G1	1.194	3.00E-04	CTR9	1.202	7.20E-05
COPS8	1.194	0.00071	REV3L	1.202	0.00029
MRPL52	1.194	0.00082	LPCAT1	1.202	0.00056
ODC1	1.195	3.60E-05	KLHL15	1.202	0.0016
SH3RF2	1.195	0.00028	HOMER3	1.202	0.0021
MTF2	1.195	0.00073	KLHL13	1.202	0.005
UTP3	1.195	0.0076	ERGIC3	1.202	1.70E-05
NBEAL2	1.196	8.80E-05	FAM168A	1.202	0.0015
ENTPD6	1.196	0.00011	EML2	1.202	0.0016
DBT	1.196	0.00088	RPAIN	1.202	0.0021
MPPE1	1.196	0.0029	ZNF580	1.202	0.0099
PACS1	1.196	0.0034	C5orf15	1.203	3.40E-05
NDUFS4	1.196	0.0045	PRCC	1.203	0.00045
PTRHD1	1.196	0.0073	KIAA1797	1.203	0.00083
VPS54	1.196	0.0082	TMEM242	1.203	0.002
EPRS	1.197	3.90E-05	ALDH16A1	1.203	0.0035
SPCS2	1.197	5.20E-05	PPOX	1.203	0.0054
HDAC7	1.197	0.00015	ATP13A2	1.203	0.0058
LINC00479	1.197	0.0052	SLC37A4	1.204	1.70E-05
ABCB6	1.197	6.50E-05	HSDL2	1.204	1.90E-05
CYB5A	1.197	0.0023	PPAP2B	1.204	0.00036
INTS12	1.197	0.0044	FUNDC2	1.204	4.00E-04
ACSM3	1.197	0.0076	GALNT2	1.204	0.00045
OTUD4	1.198	0.00019	ATPAF2	1.204	0.0016
SSH2	1.198	0.001	FECH	1.204	0.0019
HDHD2	1.198	0.0023	VEGFA	1.204	0.0038
ATXN7L3B	1.199	5.70E-05	KIAA0895L	1.204	0.0057
SLC17A9	1.199	5.80E-05	ANO8	1.204	0.0074
OTUD7B	1.199	0.00052	HTATIP2	1.205	6.30E-05
ABL1	1.199	0.0035	TMEM117	1.205	0.00025
FAM107B	1.200	2.70E-05	ZNF444	1.205	0.00032
C2orf47	1.200	0.00056	ZNF260	1.205	0.0097
C5orf41	1.200	0.0012	GALNT12	1.206	0.0019
SLC12A9	1.200	0.0015	TESK2	1.206	0.0032
TMEM68	1.200	0.0019	CDKL5	1.206	0.0092
GAB2	1.200	0.0084	CPNE1	1.207	1.20E-05
PSMC2	1.201	7.00E-05	LAPTM4A	1.207	1.50E-05
SHROOM3	1.201	7.10E-05	DNAJB11	1.207	1.60E-05
TET2	1.201	0.0012	CFDP1	1.207	4.80E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MAPK3	1.207	5.10E-05	CD44	1.213	1.70E-05
PLCB1	1.207	7.40E-05	GTF3C6	1.213	3.90E-05
GPC3	1.207	0.00017	SGSM3	1.213	5.40E-05
ICA1	1.207	0.00035	MARCH5	1.213	5.80E-05
SLC19A3	1.207	0.0055	C11orf51	1.213	0.00011
MORF4L1	1.207	9.10E-06	FAM190B	1.213	0.00012
STARD3NL	1.207	0.00043	CARM1	1.213	0.00027
RAB3B	1.207	0.001	NAGK	1.213	0.00028
CD99L2	1.207	0.0033	RWDD1	1.213	0.00029
LMF1	1.207	0.0054	SMYD3	1.213	0.00065
EIF2AK3	1.208	0.00011	MAP2K2	1.213	0.0026
C14orf159	1.208	0.00063	OS9	1.214	4.40E-06
FAM63A	1.208	0.0026	PPP2R4	1.214	8.20E-05
C17orf58	1.208	0.0088	DDRGK1	1.215	9.50E-05
SCMH1	1.209	0.0011	PLEKHA7	1.215	0.00013
KLHL20	1.209	0.0029	ARHGDI1	1.215	0.00029
PIGB	1.209	0.0044	RBM42	1.215	0.00034
DENND3	1.209	0.0093	PPAPDC1B	1.215	0.0022
ATP6V1F	1.210	5.90E-05	C4orf43	1.215	0.0027
SNAPC3	1.210	0.0021	SREBF1	1.216	1.40E-05
BRWD3	1.210	0.007	UBE2H	1.216	1.50E-05
ZNF217	1.211	1.40E-05	FAM129B	1.216	2.10E-05
XPR1	1.211	2.20E-05	HECTD3	1.216	0.00016
C15orf17	1.211	5.00E-05	CYB5R4	1.216	4.00E-04
RFWD2	1.211	6.90E-05	KLB	1.216	0.0012
GALNT11	1.211	1.00E-04	IFT122	1.217	0.00011
C11orf31	1.211	0.0024	AGFG2	1.217	0.0013
NUAK2	1.211	0.0028	PLEKHA3	1.217	0.0013
DPY19L3	1.211	0.0051	EPOR	1.217	0.0014
ZNF720	1.211	0.0082	AGPAT4	1.218	0.0057
COMMD8	1.212	0.0016	USP47	1.218	0.00035
MPG	1.212	0.0097	STX4	1.218	0.00092
NIPSNAP1	1.213	8.80E-06	CCBL2	1.218	0.0016
KIAA0195	1.213	1.10E-05	C12orf75	1.219	3.00E-05
CSTB	1.213	2.20E-05	CCDC125	1.219	0.00043
MAP4K5	1.213	4.70E-05	ZMYND11	1.219	0.0013
GGCX	1.213	6.30E-05	ZCCHC17	1.219	0.0014
TMEM129	1.213	0.00025	SLC10A7	1.219	0.0034
AKTIP	1.213	0.00043	ZNF608	1.219	0.0037
C14orf133	1.213	0.00074	HRSP12	1.219	0.0037
SELT	1.213	0.0017	ERBB2IP	1.220	7.90E-06
NEMF	1.213	0.0038	PREPL	1.220	1.60E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MINPP1	1.220	3.70E-05	CD97	1.229	2.40E-05
TXNL1	1.220	4.10E-05	PPP1R37	1.229	3.50E-05
ANKRD39	1.220	0.0069	TRIOBP	1.229	3.60E-05
PLS3	1.221	2.80E-06	CDC42EP2	1.229	0.00012
RDH10	1.221	0.00011	SEL1L3	1.229	0.00012
GALNT7	1.221	0.00018	TYW5	1.229	0.00022
GDF11	1.221	4.00E-04	NGFRAP1	1.229	2.20E-06
SEMA3A	1.221	0.00072	NMD3	1.229	2.30E-06
FLYWCH2	1.221	0.0022	MMADHC	1.229	3.50E-06
SMARCD3	1.221	0.0083	MED13L	1.229	4.50E-06
BLOC1S2	1.222	4.10E-05	DHRS7B	1.229	0.00035
PAIP2B	1.222	7.40E-05	PPP3CC	1.229	0.0086
PLEKHA4	1.222	0.00013	SEMA6A	1.230	2.60E-06
KIFC2	1.222	0.00052	SENP2	1.230	3.60E-06
B4GALT5	1.223	6.60E-06	WWOX	1.230	0.00027
LRPAP1	1.223	8.60E-05	C7orf60	1.230	0.00041
CAV2	1.223	0.00054	TMEM147	1.230	0.00064
CGN	1.223	2.60E-06	C4BPA	1.230	0.0052
RFK	1.223	0.00049	GRTP1	1.230	0.0072
CBY1	1.223	0.0012	SPSB3	1.230	0.0074
C1orf43	1.224	5.40E-06	MGAT4B	1.231	5.00E-06
OCRL	1.224	1.40E-05	BOLA1	1.231	0.0023
ANKIB1	1.224	2.30E-05	SLC38A6	1.231	0.0098
HEXA	1.224	0.00044	NDUFB4	1.232	3.00E-06
TSPAN4	1.224	0.0016	PGBD5	1.232	9.50E-06
CACNA1G	1.224	0.0032	PHF6	1.232	2.00E-05
C7orf44	1.224	0.0043	DCXR	1.232	0.00011
SPATA7	1.224	0.005	SMURF1	1.232	0.00019
CCDC104	1.225	0.00021	ZNF286A	1.232	0.0031
BST2	1.225	0.00026	FUCA2	1.233	1.30E-06
STXBP4	1.225	0.0014	CHMP2A	1.233	4.70E-06
IDS	1.226	4.80E-05	LBH	1.233	2.70E-05
CPA2	1.226	0.0053	BAMBI	1.233	0.00041
PEMT	1.226	0.0089	LAMA1	1.233	0.00042
KIAA0528	1.227	2.40E-06	ARHGAP33	1.233	0.0012
LHFPL2	1.227	1.10E-05	ZNF329	1.233	0.01
CNTN4	1.227	3.40E-05	ASAH1	1.234	5.20E-06
GPRC5B	1.227	0.00016	PANX1	1.234	1.70E-05
ADA	1.227	0.00038	AZI1	1.234	2.00E-04
GABARAP	1.228	7.10E-05	FAM114A2	1.234	0.0012
FAM98C	1.228	0.0094	BCL7A	1.234	0.0037
EAF1	1.229	2.10E-05	ACADSB	1.235	2.70E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
TMEM9B	1.235	4.50E-05	BCL2L12	1.241	0.0041
SLC35A1	1.235	7.40E-05	MYO5A	1.241	0.0081
GSTM3	1.235	0.00019	C4orf34	1.242	1.20E-06
PRPF18	1.235	0.00029	CASP7	1.242	1.00E-05
OSTC	1.235	0.00078	MYEF2	1.242	0.00036
EML6	1.235	0.0037	NMNAT2	1.242	0.0011
CTSZ	1.235	5.70E-07	PIGU	1.243	1.30E-06
ARF4	1.235	7.30E-07	RALGAPA2	1.243	1.10E-05
MST1R	1.235	9.00E-05	RPS6KC1	1.243	2.80E-05
LTBP4	1.235	0.00056	CC2D1B	1.243	4.50E-05
FUT8	1.236	3.00E-06	MIEN1	1.243	0.00014
SMURF2	1.236	0.00013	C11orf54	1.243	4.00E-04
SPEG	1.236	0.001	TMEM184B	1.244	1.90E-06
CLN5	1.236	0.0074	LMO4	1.244	1.10E-05
MED20	1.237	1.40E-05	SLC35D1	1.244	1.10E-05
PAFAH1B3	1.237	5.60E-05	PRDX4	1.244	0.00044
WDR20	1.237	6.40E-05	NFAT5	1.245	0.00074
CAMKV	1.237	3.00E-04	REEP3	1.245	0.0034
SRM	1.237	0.00078	CACNB3	1.246	0.00021
SH2D3A	1.237	0.0092	MAN2A2	1.246	0.0013
ATF6	1.238	3.50E-05	ULBP2	1.246	0.0064
CRIP1	1.238	0.00042	ENO2	1.247	0.0023
APLP2	1.239	1.90E-07	LAMB3	1.247	1.20E-07
ABHD12	1.239	1.40E-06	FRAS1	1.247	2.30E-06
SORT1	1.239	1.50E-06	CLCN3	1.247	2.50E-06
OSBPL8	1.239	2.60E-06	WRB	1.247	4.90E-05
FAM46A	1.239	6.60E-06	PIIP5K2	1.247	7.60E-05
TMPRSS2	1.239	2.40E-05	LMTK3	1.247	8.50E-05
SALL4	1.239	5.40E-05	C11orf49	1.247	0.00061
PDZD8	1.239	0.00062	TMEM206	1.247	0.00087
LOC388152	1.239	0.0034	ARMC8	1.247	0.0014
VDAC1	1.240	2.30E-07	C15orf44	1.248	3.40E-06
ANXA7	1.240	9.90E-07	STAP2	1.248	4.70E-06
HBP1	1.240	1.60E-05	WFS1	1.248	5.70E-05
ATP6V0C	1.240	0.00021	PEX14	1.248	0.00034
CCPG1	1.240	0.00042	IP6K2	1.249	7.90E-07
TMEM63B	1.241	9.10E-06	PDAP1	1.249	2.00E-06
PPP1R3D	1.241	0.0031	TMC4	1.249	1.60E-05
MORC3	1.241	0.0073	TMEM41B	1.249	2.70E-05
ALDH2	1.241	9.20E-07	GALNT10	1.249	0.00018
DCK	1.241	3.40E-05	SEMA6C	1.249	0.0015
LOC550643	1.241	0.00088	C14orf167	1.249	0.002

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CGRRF1	1.249	0.0067	PODXL2	1.259	1.30E-05
RG9MTD2	1.249	0.0078	PPP1R14B	1.259	0.00011
TMCO3	1.250	9.50E-07	ROGDI	1.259	0.00015
STARD10	1.250	2.40E-05	ZNF211	1.259	0.00037
TMX3	1.250	3.00E-05	PIGN	1.260	3.50E-06
SEC11C	1.250	0.00043	TAB3	1.260	7.30E-06
GCDH	1.250	0.00045	PITX1	1.260	0.0058
XYLT2	1.251	4.60E-07	ECE1	1.261	7.40E-08
MAN2B1	1.251	6.80E-07	CTSH	1.261	1.10E-07
TMED5	1.252	4.20E-07	RAB2A	1.261	4.60E-07
IFT20	1.252	1.30E-05	GIPC1	1.261	1.50E-06
ERMP1	1.252	3.00E-05	AFAP1	1.261	1.30E-05
IMPACT	1.252	5.30E-05	CPQ	1.261	1.30E-05
UCP2	1.252	7.70E-05	SH3RF1	1.261	1.60E-05
RHBDD3	1.252	4.00E-04	VAMP4	1.261	0.0033
AP3D1	1.253	2.60E-06	RAF1	1.261	1.10E-07
MTIF3	1.253	1.20E-05	VILL	1.261	5.30E-06
ATP8B1	1.253	2.20E-05	SUCLG1	1.261	9.70E-06
VPS28	1.253	4.00E-05	S100A14	1.262	3.50E-08
KLHDC5	1.253	1.00E-04	HEPH	1.262	5.00E-08
CCDC53	1.253	0.00021	ACTR10	1.262	6.10E-06
HOXB13	1.253	0.00064	PPA2	1.262	3.80E-05
OPTN	1.253	0.00095	DYNLRB1	1.262	4.50E-05
SMPDL3B	1.254	7.60E-05	UBE2W	1.262	6.50E-05
C9orf89	1.254	0.008	ISCU	1.262	0.00015
FAM120A	1.254	1.10E-06	TUBA4A	1.262	0.00082
DCPS	1.254	6.60E-06	C11orf58	1.263	4.80E-08
GATS	1.254	0.0084	TRAK1	1.263	2.20E-07
KIF12	1.255	0.00024	CHPT1	1.263	5.20E-07
PFN2	1.256	1.60E-07	C1GALT1C1	1.263	1.20E-05
SSBP4	1.256	2.70E-06	FKRP	1.263	2.20E-05
MOCS2	1.256	1.50E-05	HOXC13	1.263	0.00076
GEMIN2	1.256	0.00091	DYNLL1	1.264	4.90E-08
PLOD3	1.257	5.00E-06	TMEM30B	1.264	1.70E-07
NCK1	1.257	5.40E-06	TMC6	1.264	1.30E-05
ADD1	1.257	8.40E-06	FAM73A	1.265	6.50E-05
BCL2L14	1.257	0.00025	FNIP2	1.266	4.30E-06
IDH2	1.257	0.0025	CHFR	1.266	1.60E-05
C10orf35	1.258	0.0011	NAALAD2	1.267	2.10E-08
SWT1	1.258	0.0013	PLRG1	1.267	2.20E-07
ERP29	1.259	5.20E-08	SH3BP4	1.267	4.10E-07
TMEM179B	1.259	5.70E-06	MAT2B	1.267	1.20E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
DYNLT3	1.267	4.60E-06	GRAMD1A	1.275	6.30E-08
IGSF8	1.267	7.90E-06	SPTLC3	1.275	7.50E-07
PRKAA1	1.268	3.50E-06	SHROOM2	1.275	5.90E-06
SLC35C1	1.268	1.60E-05	SLC26A11	1.275	2.20E-05
PCSK5	1.268	2.70E-05	UBTD2	1.276	5.40E-08
DCUN1D4	1.268	0.00014	PLA2G16	1.276	5.40E-07
TRAPPC5	1.268	0.0055	TMEM219	1.276	9.60E-07
ZNF287	1.268	0.0087	APLP1	1.276	0.00015
RBM47	1.268	2.50E-08	ATP13A3	1.277	3.40E-09
THRB	1.268	2.30E-05	SEC22B	1.277	2.80E-07
C7orf70	1.268	3.30E-05	ADD3	1.277	3.80E-05
UBTD1	1.268	0.0093	BNIP1	1.277	0.00031
RBM38	1.269	3.70E-06	METTL21D	1.277	0.00065
NAT14	1.269	5.70E-05	KDELRL1	1.278	3.20E-09
HSPG2	1.269	0.00017	EPHX2	1.278	1.40E-07
YIPF3	1.270	9.40E-08	SKA1	1.278	3.50E-07
INTS6	1.270	4.20E-07	CUEDC2	1.278	3.70E-06
COQ5	1.270	5.30E-05	ATP11C	1.279	7.90E-07
BCAT2	1.270	5.80E-05	PON3	1.279	3.60E-05
ABHD14A	1.270	0.00094	CHCHD5	1.279	4.00E-05
ALS2CL	1.270	0.0018	DGKA	1.279	5.00E-05
LOC100507412	1.270	0.0037	MRPL53	1.279	7.10E-05
CD63	1.271	7.30E-09	MEIS3	1.279	0.0011
GAMT	1.271	6.20E-07	PPP1R16A	1.279	0.0058
UNKL	1.271	2.00E-05	NAPB	1.280	0.00019
C10orf118	1.271	7.20E-05	PLCB4	1.280	0.00034
TMEM126A	1.271	0.00051	CDKN2A	1.280	0.0018
TMBIM6	1.272	3.90E-09	MON1A	1.280	0.0021
MAPKAPK5	1.272	1.50E-06	MCFD2	1.281	2.70E-09
RAB17	1.272	4.30E-06	MRPL42	1.281	1.70E-05
RTCD1	1.272	1.50E-05	GTF2B	1.281	8.20E-05
MAP4K4	1.272	0.0015	CSRNP2	1.282	1.10E-06
NCOA4	1.273	4.20E-09	ARMCX5	1.282	2.40E-05
CD59	1.273	3.20E-08	SMPD1	1.282	0.0074
GPR56	1.273	0.00042	SORD	1.283	3.60E-09
NKIRAS1	1.273	0.0012	OSBPL7	1.283	4.60E-06
CCDC28B	1.273	0.0094	B4GALT7	1.283	3.00E-05
CYTH1	1.274	1.50E-06	PPAP2C	1.283	0.00014
PRPF40B	1.274	1.70E-05	HOXC6	1.283	0.00018
TROVE2	1.274	0.00019	IMPA1	1.283	0.00028
POLR3GL	1.274	0.00042	WDR91	1.283	0.00047
AP2M1	1.275	8.20E-09	TMEM30A	1.283	2.90E-09

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CHID1	1.283	3.90E-06	ANKRD46	1.293	7.40E-06
CNKSR1	1.283	0.00011	CA11	1.293	0.00035
BAD	1.283	0.00018	GDE1	1.294	4.00E-09
HNRPLL	1.284	1.40E-07	SCARA3	1.294	5.50E-08
AASDHPPT	1.284	9.70E-06	C16orf87	1.294	1.20E-05
IPPK	1.284	0.0016	SCOC	1.294	6.50E-05
GDA	1.284	0.0042	VASP	1.295	4.30E-08
CTH	1.284	0.008	GALNS	1.295	1.60E-07
C20orf96	1.285	0.00011	ACCN2	1.295	1.10E-06
YIPF6	1.286	1.80E-08	ARNTL2	1.295	1.60E-05
RIN2	1.286	4.30E-08	PQLC3	1.295	7.60E-05
DECR2	1.286	1.20E-06	ZNF821	1.295	0.00016
CADM4	1.286	7.00E-06	OSGIN1	1.295	0.002
FAM122A	1.286	0.0073	TCN2	1.295	0.0034
SSR2	1.287	2.10E-05	KIAA1432	1.296	7.10E-07
MRPL54	1.287	2.80E-05	C1R	1.296	0.00091
TBPL1	1.287	1.00E-04	HLA-A	1.296	0.0011
DNASE1	1.287	0.0028	FKBP9	1.297	1.70E-09
CLN3	1.288	4.70E-08	PTPN6	1.297	1.60E-07
PDCD2L	1.288	2.20E-05	ASF1A	1.297	2.30E-07
ACADS	1.288	2.60E-05	TOR2A	1.297	3.90E-05
ITM2B	1.289	1.10E-09	C6orf70	1.297	0.00041
ERLEC1	1.289	7.80E-09	HHAT	1.297	0.0019
DCTN3	1.289	9.20E-06	KIAA1279	1.298	5.20E-09
UEVLD	1.289	1.00E-05	GLCE	1.298	1.20E-07
IDH1	1.290	4.30E-10	FAM98A	1.298	9.00E-06
TDRD7	1.290	1.90E-08	SLC9A2	1.298	1.20E-05
CNPY3	1.290	6.10E-08	SCAMP5	1.298	7.00E-05
ABCB9	1.290	0.0049	CALU	1.299	2.00E-10
GDI1	1.291	2.80E-08	LAMB1	1.299	2.20E-10
PLA2G15	1.291	4.00E-07	ABAT	1.299	5.50E-08
LOC729852	1.291	6.80E-07	UGCG	1.299	2.30E-06
SGSH	1.291	1.30E-06	CSTF3	1.299	9.20E-05
MAP7D2	1.291	5.70E-05	COG6	1.300	6.20E-08
FAM207A	1.291	3.00E-04	FAM3B	1.300	4.80E-07
NOSTRIN	1.291	0.00031	SPPL2B	1.300	4.80E-08
ANKRD33B	1.291	0.01	ALPK2	1.300	0.00035
BTN3A2	1.291	8.10E-06	PPM1B	1.301	3.60E-09
TM6SF2	1.291	0.0026	TMEM87A	1.301	7.10E-09
SUMF2	1.292	1.20E-09	ZNF146	1.301	8.90E-07
NMNAT3	1.292	7.60E-05	GOLIM4	1.301	2.20E-06
ATF2	1.293	7.70E-09	SLC39A11	1.301	5.40E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ARRB1	1.302	6.60E-10	C15orf57	1.311	5.10E-05
BSG	1.302	4.50E-06	CCDC61	1.311	0.00012
RAB12	1.302	4.80E-05	CUL5	1.312	4.40E-10
ZNF165	1.302	0.00014	LOC100128338	1.312	1.60E-06
FRMD4A	1.302	0.0032	ATG2B	1.313	1.30E-07
BCL2L10	1.302	0.0046	ISX	1.313	1.30E-05
FXR1	1.303	2.00E-10	GPD1L	1.314	3.60E-05
RNASET2	1.303	5.40E-08	SEMA7A	1.314	5.00E-05
RARG	1.304	9.10E-05	LAMP1	1.315	2.70E-10
SLC25A21	1.304	0.005	UFL1	1.315	9.10E-09
REEP5	1.305	4.90E-10	RAB13	1.315	1.70E-08
UBE2J1	1.305	3.90E-09	MAN2B2	1.315	1.70E-07
MFAP2	1.305	5.20E-06	POLB	1.315	4.30E-06
KLHL28	1.306	0.00053	ARSA	1.315	0.00023
DNAH3	1.306	0.001	NQO1	1.316	6.40E-11
HOXC10	1.306	0.0012	CEBPD	1.316	4.20E-05
KIAA1377	1.306	0.006	FAAH2	1.316	0.00055
ANO6	1.307	7.70E-11	ITGA9	1.317	7.20E-05
PYGB	1.308	1.70E-09	ZFPM1	1.317	0.00077
VWA1	1.308	1.80E-08	CLSTN1	1.318	2.70E-11
SNAPIN	1.308	1.10E-07	EDEM2	1.318	3.20E-09
CCDC102A	1.308	7.00E-04	CAB39L	1.318	1.00E-07
TMEM175	1.308	0.00087	S100A16	1.318	4.90E-07
CCDC124	1.308	0.0014	STAG3L4	1.318	5.10E-05
NDFIP1	1.309	3.30E-10	GNPTG	1.318	0.00022
WIPF1	1.309	5.30E-06	AK1	1.319	2.70E-05
FAM173B	1.309	1.70E-05	ATP5D	1.319	9.40E-05
NUDT4	1.309	2.00E-04	LGSN	1.320	8.60E-07
UNC5CL	1.309	0.00055	CNNM4	1.320	2.80E-10
MED27	1.309	0.00094	C4orf52	1.320	1.20E-06
VEZT	1.309	5.40E-10	PLEKHB2	1.322	1.50E-11
CBX6	1.309	5.80E-05	LMLN	1.322	0.0011
TECPR1	1.309	0.00072	GXYLT1	1.323	9.00E-09
MXD3	1.309	0.0024	CIDEC	1.323	0.0037
HLA-C	1.309	0.0028	GLT25D1	1.324	2.10E-11
FAM173A	1.309	0.0031	CD2AP	1.324	2.50E-11
ERAP1	1.310	2.90E-10	UBE2D4	1.324	7.20E-05
OTUD6B	1.310	2.60E-06	RNF128	1.325	3.20E-11
CLPTM1	1.310	1.50E-05	GATA6	1.325	3.80E-11
S100A10	1.311	2.10E-11	ST3GAL2	1.325	1.10E-09
STT3A	1.311	4.90E-11	CD300LF	1.325	0.00046
TC2N	1.311	6.70E-10	FAM35B2	1.325	0.0097

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
YIF1B	1.326	3.20E-06	TSC22D4	1.338	3.10E-05
GCAT	1.327	2.50E-06	SPINT2	1.339	4.20E-10
U2AF1L4	1.327	0.00024	MCAM	1.339	1.10E-05
ANKRD42	1.327	0.0093	KISS1R	1.339	0.0011
TBCB	1.328	2.40E-09	PPT1	1.340	4.90E-12
RWDD4	1.328	2.30E-07	STX12	1.340	8.90E-09
NTN4	1.329	6.90E-05	ATPBD4	1.340	2.70E-06
SNX16	1.330	0.00031	MZT2A	1.340	0.0018
CHRD	1.330	0.0011	TFRC	1.341	2.60E-13
PLA2G2A	1.330	0.0079	CADM1	1.341	1.20E-06
PLLP	1.331	2.10E-10	UGDH	1.342	8.00E-12
SNX13	1.331	3.10E-10	AMACR	1.342	2.20E-09
P2RX4	1.331	1.50E-09	LRCH4	1.342	3.70E-09
MRS2	1.331	1.50E-08	SLC25A20	1.342	1.20E-08
GSTO1	1.331	2.10E-06	IFI27L1	1.342	0.00047
MEX3A	1.331	7.10E-05	FBXO9	1.343	5.20E-11
SEPHS2	1.331	1.50E-11	PPIC	1.343	6.90E-07
CNPY2	1.331	8.10E-11	PMEL	1.343	0.00013
DHRS3	1.332	7.40E-10	PMM1	1.343	4.00E-04
PKIB	1.332	1.50E-09	ITM2C	1.344	1.60E-12
CENPQ	1.332	3.10E-05	DNAJB5	1.344	0.01
HCFC1R1	1.332	4.10E-05	UXS1	1.344	1.50E-11
REEP4	1.332	5.90E-05	AQP11	1.344	8.40E-09
LOC440905	1.332	0.0012	CTSL2	1.345	8.00E-13
KCNK6	1.332	0.0094	LAMB2	1.345	8.40E-12
CAMSAP2	1.333	7.10E-09	F10	1.345	8.80E-10
MBNL2	1.333	5.50E-07	VAMP1	1.345	0.00045
LINC00116	1.333	0.0012	TSPAN6	1.346	1.00E-12
FSD1	1.333	0.0013	ATP10D	1.346	1.00E-06
PIGT	1.334	3.50E-12	TBC1D7	1.346	2.60E-06
B4GALT1	1.334	6.10E-12	GLB1	1.347	4.00E-13
FMO5	1.334	0.00031	EBPL	1.347	3.20E-11
MYO1A	1.334	0.00038	PHF15	1.347	7.00E-11
EPCAM	1.335	6.60E-13	ADI1	1.347	4.20E-09
ARL2BP	1.335	4.40E-10	STRADA	1.347	1.10E-05
PKDCC	1.335	3.30E-08	SFRP5	1.348	6.70E-07
ZFAND4	1.335	0.0032	ABCC10	1.349	2.30E-08
HS6ST2	1.336	1.10E-10	MED15	1.350	2.70E-11
SEMA3C	1.336	9.80E-06	KDM4A	1.350	7.00E-11
CA13	1.336	2.10E-05	RAB37	1.350	1.10E-09
FBXW2	1.338	7.70E-12	FKBP11	1.350	1.20E-07
TXNDC15	1.338	1.00E-09	RCN2	1.351	8.60E-13

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
LAMC2	1.351	0.00044	CHRM3	1.367	0.0016
OSTBETA	1.352	0.0051	CYSTM1	1.368	5.40E-12
TMEM161A	1.353	2.60E-10	LOC145783	1.368	0.0045
KIF3C	1.353	1.40E-08	EDNRB	1.369	0.00036
CTSB	1.354	1.20E-13	FKBP10	1.370	1.40E-13
ACP2	1.354	7.80E-11	NPNT	1.371	7.60E-14
PLD3	1.354	1.10E-07	HERPUD1	1.371	5.50E-13
RNF122	1.354	0.00048	MAP2K6	1.371	4.30E-07
TAF12	1.356	0.00043	SEPW1	1.371	0.00088
CAPRIN2	1.357	6.90E-07	TMSB10	1.372	3.40E-05
SPRYD3	1.357	5.70E-06	MYLIP	1.372	0.00037
PLEKHB1	1.357	7.40E-05	RALBP1	1.373	2.30E-13
NID1	1.358	1.80E-13	TOMM5	1.373	3.40E-12
ELL2	1.358	7.90E-13	NPC1L1	1.373	4.80E-09
CRELD1	1.358	9.70E-09	SH3BGR2	1.374	1.20E-14
ITIH4	1.358	0.0086	SLC35D2	1.374	2.10E-13
ITFG3	1.359	2.20E-10	C20orf151	1.374	7.90E-12
EPN1	1.359	6.20E-06	SEC24D	1.375	2.40E-11
ATP2C2	1.360	2.00E-08	LRRC8A	1.375	4.60E-11
MDK	1.360	9.90E-07	B3GAT3	1.375	6.10E-09
CTBS	1.360	3.20E-06	NR5A2	1.376	9.10E-12
TSPAN12	1.360	9.50E-06	UBE2L6	1.376	9.40E-09
VIPR1	1.360	0.0029	C9orf25	1.376	4.70E-06
ISL2	1.360	0.0075	STX6	1.376	8.20E-13
PLTP	1.361	3.40E-12	MMP15	1.378	1.50E-12
RUFY2	1.361	0.00013	SYTL1	1.378	0.00022
PHF21A	1.363	5.90E-08	CTSC	1.379	3.00E-15
BTN3A1	1.363	1.00E-06	HSDL1	1.379	3.40E-10
RCN1	1.363	2.70E-06	HEXB	1.380	3.30E-15
PPM1F	1.364	9.20E-09	NCOA3	1.380	3.80E-14
CCDC28A	1.364	5.30E-06	ADIPOR1	1.380	8.40E-14
MXD4	1.365	3.00E-10	CPOX	1.380	1.40E-12
FAM89B	1.365	8.70E-08	WDR72	1.380	2.00E-06
LOC338799	1.365	0.0016	CNTNAP1	1.380	2.50E-05
RPN1	1.366	1.30E-14	SIX4	1.380	0.0015
LYSMD3	1.366	1.30E-09	NCSTN	1.381	8.70E-15
PGAP3	1.366	5.80E-09	FAM69A	1.382	6.10E-09
NECAP1	1.367	1.40E-11	SLC25A29	1.382	0.00017
APPL2	1.367	7.30E-10	SPTSSB	1.383	7.90E-14
SFXN2	1.367	4.50E-07	AGRN	1.383	6.70E-11
TAPBPL	1.367	8.70E-07	CCDC68	1.383	6.60E-07
PRKCDPB	1.367	0.00017	COL4A4	1.383	0.0016

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MAGED1	1.387	9.90E-16	CDHR5	1.404	2.30E-09
NOSIP	1.387	5.40E-09	KIAA1107	1.404	0.0051
DYNC2LI1	1.387	8.40E-07	C1orf85	1.405	1.60E-15
MMP11	1.387	2.80E-06	ZC4H2	1.405	1.50E-06
RECK	1.387	0.0011	CCNYL1	1.406	5.10E-14
TNKS1BP1	1.388	1.60E-07	ARRDC4	1.406	4.60E-05
MCOLN1	1.388	2.30E-05	SUSD1	1.407	2.70E-15
ERP44	1.389	1.20E-14	MAN1B1	1.407	1.40E-14
KLF5	1.389	6.60E-11	RSL24D1	1.407	1.70E-07
CEP170	1.389	6.40E-10	KPNA5	1.407	5.60E-06
FBLN5	1.390	5.10E-11	TCEB2	1.407	1.60E-05
ATP6V0E2	1.390	9.30E-05	TGFB1I1	1.407	1.60E-05
FLJ22184	1.390	0.0013	ZNF774	1.407	0.00049
YOD1	1.392	3.30E-09	DEPDC1B	1.408	1.30E-15
MYO9A	1.393	1.60E-11	ZNHIT2	1.408	0.0057
MICALL2	1.393	5.40E-06	OMA1	1.410	0.0011
OSTF1	1.393	0.00067	ATP2A3	1.411	5.60E-09
TXNDC16	1.394	1.40E-10	ARRDC3	1.411	0.00018
ARG2	1.394	1.40E-07	SCARB2	1.412	1.40E-17
GNPDA2	1.394	1.20E-06	GGH	1.412	7.80E-10
FLT3LG	1.394	0.0081	ITIH2	1.412	2.00E-09
SDF4	1.395	3.30E-10	MMAA	1.412	0.0025
CREB3L3	1.395	8.10E-06	FKBP7	1.412	0.0039
FOXA1	1.396	9.50E-10	POLD4	1.412	0.0076
CLCN4	1.396	5.50E-07	P4HB	1.413	3.30E-15
TSPAN33	1.396	0.0017	ATP8A1	1.413	2.90E-13
SOAT1	1.397	3.60E-15	ERGIC2	1.413	4.90E-13
APH1B	1.397	4.60E-12	S100A6	1.413	3.30E-05
SLC9A3R2	1.397	1.70E-08	LGALS3BP	1.413	6.10E-05
CBX1	1.398	1.80E-16	CLSTN2	1.413	0.0014
C12orf56	1.398	0.0037	FZD6	1.414	6.30E-13
FOSL2	1.399	1.40E-15	CCDC112	1.414	3.00E-04
APOA2	1.399	0.00011	TGOLN2	1.415	6.30E-18
HOXC4	1.399	0.0011	IL1RAP	1.415	7.10E-13
SLC35B1	1.400	5.60E-15	C7orf50	1.417	3.60E-08
ACTR6	1.401	6.00E-12	BTF3L4	1.419	7.30E-16
BTN2A2	1.401	4.60E-06	MZT2B	1.419	9.30E-05
LOC100130691	1.401	0.0026	UGGT2	1.420	3.70E-12
RBP1	1.401	0.0034	DRAM1	1.420	3.00E-10
PDLIM7	1.402	8.40E-10	ADORA1	1.420	2.50E-06
TNFRSF14	1.402	0.0026	USP18	1.420	0.00047
TMTC3	1.404	8.10E-14	TXNDC12	1.421	3.10E-16

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MLLT11	1.421	1.50E-06	CYBA	1.442	1.40E-05
SERPINH1	1.422	1.00E-17	S100A11	1.443	4.10E-16
MIA3	1.422	3.70E-15	F3	1.443	4.70E-09
FILIP1L	1.424	8.30E-07	CNTD2	1.443	0.0015
FGFR4	1.426	3.10E-18	FAM213A	1.444	3.80E-14
LAMA5	1.427	8.70E-19	ADAM23	1.444	1.50E-08
GMDS	1.428	1.20E-12	GALC	1.445	9.20E-18
NIPAL3	1.428	9.00E-09	CEP70	1.445	2.50E-13
ARL4A	1.428	9.40E-08	APP	1.446	2.70E-20
VASN	1.428	0.00093	UNC93B1	1.446	5.10E-11
RAP2B	1.429	2.60E-13	FSCN1	1.446	8.80E-08
CPEB4	1.429	7.40E-12	LIN28B	1.447	3.10E-15
IHH	1.429	2.50E-08	MLEC	1.447	4.10E-09
SGCB	1.430	2.50E-09	PRCP	1.449	1.40E-19
GPR111	1.430	7.10E-07	C17orf28	1.449	2.20E-06
SECISBP2L	1.431	4.90E-15	ARMC9	1.449	0.00043
EVI5L	1.431	9.20E-07	DPP4	1.450	7.60E-21
AKR1B10	1.431	0.003	SLC7A2	1.450	3.70E-18
CAPN5	1.432	9.00E-15	NR1H2	1.450	1.60E-07
UCHL1	1.432	1.40E-06	DUSP4	1.450	0.0021
SESN3	1.433	2.00E-08	PGM2L1	1.451	6.70E-08
ZNF280A	1.433	5.00E-04	FNDC4	1.451	4.30E-06
NUDT12	1.434	3.80E-08	RGS11	1.452	6.30E-05
OSR2	1.434	4.00E-05	NMB	1.453	0.00024
CFTR	1.435	1.20E-18	TGIF1	1.454	4.40E-17
GDPD1	1.435	0.00077	TMPRSS13	1.454	7.50E-12
C19orf21	1.436	1.00E-10	AKAP9	1.454	2.10E-10
SERPINA5	1.436	1.90E-09	POLK	1.454	6.10E-10
CAMKMT	1.436	2.80E-08	UHRF1BP1L	1.456	1.10E-16
B4GALNT3	1.436	6.10E-07	SCFD1	1.456	2.60E-16
HPX	1.436	0.00094	FBLN2	1.456	1.90E-09
MID1IP1	1.437	8.60E-13	OPHN1	1.456	4.30E-08
BRP44	1.438	2.30E-18	MMP14	1.457	5.80E-19
CDKN1B	1.439	7.60E-18	TTC13	1.458	2.60E-10
TMEM55A	1.439	1.80E-05	ARL4C	1.458	6.70E-05
ARL2	1.440	5.30E-14	GRB14	1.459	5.40E-13
TJP3	1.440	1.80E-07	CCDC106	1.459	2.30E-08
CCDC64B	1.440	0.003	ALS2CR8	1.459	6.60E-06
PPAP2A	1.441	5.80E-18	SRPK2	1.460	1.70E-14
GALNT3	1.442	7.80E-19	DCP2	1.460	2.40E-13
GPCPD1	1.442	3.50E-08	NAGLU	1.460	2.80E-13
PALM3	1.442	9.90E-07	DENND1B	1.460	7.30E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PLBD1	1.461	4.00E-19	RDH5	1.487	4.70E-06
ATP1B1	1.462	5.60E-21	TFEC	1.487	7.60E-05
PSAPL1	1.462	3.60E-15	PDIA3	1.488	7.90E-24
TM4SF4	1.462	4.70E-07	TMEM107	1.488	0.0035
NHLRC3	1.463	5.60E-18	ST14	1.489	1.90E-23
SCPEP1	1.463	7.30E-17	PAQR5	1.491	9.30E-18
SEPSECS	1.463	5.50E-05	WDPCP	1.491	0.00089
GGT1	1.463	0.0022	GAA	1.492	7.40E-16
AGR2	1.464	9.20E-06	FAM151A	1.492	4.00E-08
SRP14	1.468	4.20E-20	SPON1	1.493	2.70E-23
MBD5	1.468	1.50E-08	ATP6V0E1	1.493	3.20E-21
KCNK5	1.469	3.10E-18	DCAF6	1.494	1.80E-22
HRASLS5	1.470	7.40E-05	SHC2	1.494	0.00037
DDOST	1.471	3.50E-22	LAMC1	1.495	3.50E-24
TUBB3	1.471	6.80E-07	C15orf24	1.496	3.90E-19
ACAA2	1.473	1.10E-21	NTF3	1.496	4.20E-06
C9orf86	1.474	1.30E-20	PPP1R14A	1.497	9.90E-05
ATG4A	1.474	1.10E-07	SUMF1	1.498	1.50E-15
FURIN	1.475	1.10E-10	NME2	1.499	4.80E-05
AUH	1.476	4.30E-08	GLT8D1	1.501	2.30E-19
ST3GAL4	1.476	6.10E-07	ST6GALNAC4	1.501	3.20E-09
ATP1A3	1.476	0.0028	NOMO3	1.501	3.80E-09
MAPRE2	1.476	0.005	WDR19	1.501	3.40E-08
KIAA0090	1.477	1.00E-19	TATDN3	1.502	1.30E-07
IGFBP7	1.477	4.40E-05	ZNF775	1.504	0.00016
C19orf63	1.478	1.20E-08	A1CF	1.505	3.10E-21
PON2	1.479	4.60E-21	GPX7	1.507	8.70E-18
SOX4	1.479	7.90E-08	CKAP4	1.508	4.20E-22
RDX	1.480	1.70E-21	DEPTOR	1.509	5.80E-16
ADAM8	1.480	3.80E-07	CPEB3	1.509	6.90E-06
DYNC1I1	1.480	0.00016	SLC2A2	1.510	9.70E-07
RPN2	1.481	3.30E-23	THBS1	1.510	8.10E-06
N6AMT2	1.481	0.00083	C19orf60	1.512	3.10E-07
TNFRSF19	1.482	4.30E-06	NUCB2	1.513	3.10E-20
ADAM9	1.483	2.30E-21	PCYOX1L	1.513	2.70E-10
SPAG7	1.483	5.10E-14	FAM46B	1.514	3.60E-11
FREM2	1.483	1.60E-06	TERF2IP	1.515	4.50E-18
CLCF1	1.483	2.10E-05	HSD17B2	1.515	1.50E-06
ELFN2	1.486	3.90E-06	PIGK	1.516	2.10E-18
ENPP4	1.486	9.90E-05	CCDC90B	1.516	2.20E-18
PGF	1.487	1.50E-10	ITGA5	1.516	6.00E-04
HPGD	1.487	6.50E-09	LMBR1L	1.517	4.30E-18

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
EXT2	1.518	4.90E-23	MANF	1.565	2.30E-17
STS	1.518	7.10E-19	SPCS1	1.566	5.20E-14
PPDPF	1.518	2.60E-12	FBXO16	1.566	0.00022
STK31	1.518	6.50E-05	SLC46A3	1.568	6.40E-05
TSPAN15	1.519	3.20E-20	BPGM	1.569	1.10E-12
DCBLD1	1.520	1.80E-17	CD320	1.569	1.50E-11
CTSA	1.520	5.30E-15	SCAND1	1.570	3.30E-06
N4BP2L1	1.520	1.90E-06	CDH26	1.570	0.0063
SEPP1	1.521	3.70E-15	SLC3A1	1.574	3.80E-06
FAM162A	1.521	3.90E-09	ST5	1.576	1.20E-22
ITFG1	1.522	1.20E-21	INHBB	1.576	1.10E-09
EPN3	1.522	5.20E-13	SLC39A6	1.577	4.40E-23
PDGFRB	1.524	2.40E-18	RASSF2	1.578	9.40E-06
FOLR1	1.525	3.70E-19	PCMTD1	1.580	4.20E-22
TULP3	1.527	2.70E-21	MAPRE3	1.582	1.10E-10
TUBB4A	1.529	0.00088	EIF4E2	1.584	2.90E-20
SPINT1	1.530	4.70E-26	TTC7B	1.584	5.10E-11
FUCA1	1.532	4.20E-22	LEPRE1	1.586	4.10E-19
RHOV	1.532	7.70E-06	CCDC159	1.586	2.40E-06
C6orf72	1.534	5.20E-20	NOMO1	1.590	3.90E-27
HN1	1.537	4.70E-25	PORCN	1.591	1.50E-05
ITGA7	1.537	4.80E-24	FAM174A	1.592	6.50E-07
FAM18B1	1.540	1.40E-19	PIP4K2C	1.593	6.70E-28
CDC37L1	1.542	1.10E-08	PRR15L	1.594	7.80E-11
LOC100499489	1.543	4.40E-05	PEX11B	1.595	5.80E-17
WDR25	1.544	0.0044	TACSTD2	1.601	4.30E-07
PIK3R3	1.545	8.40E-14	NRP1	1.602	2.60E-15
ATP6AP1	1.546	4.80E-25	ZCCHC24	1.605	3.80E-12
DZIP1L	1.549	2.30E-06	NPDC1	1.611	2.10E-15
PDIA5	1.551	2.40E-24	GNPTAB	1.613	6.40E-22
SEC16B	1.551	1.40E-15	ATP9A	1.619	3.70E-33
HGD	1.552	3.20E-23	C19orf10	1.620	5.50E-27
DNAJC10	1.553	1.40E-24	TMEM163	1.627	1.40E-05
TRAK2	1.555	1.10E-24	CLDN4	1.630	9.00E-13
SGSM1	1.555	3.50E-09	TMEM132A	1.631	7.30E-28
COL5A1	1.555	1.50E-07	MFSD3	1.631	1.10E-09
PCGF3	1.557	7.30E-21	C12orf76	1.632	2.30E-07
EXD3	1.559	0.00066	ZCRB1	1.635	6.00E-27
AADAC	1.559	0.0053	TMED9	1.636	2.40E-34
CFL2	1.563	1.10E-25	TMEM50B	1.636	1.60E-08
CHIC1	1.563	6.70E-11	FRRS1	1.639	2.50E-13
PIGS	1.564	1.40E-27	SYTL5	1.644	2.30E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PAQR8	1.646	4.20E-25	IFI30	1.716	1.80E-20
LPPR3	1.646	9.30E-06	PIWIL2	1.717	6.60E-08
CSGALNACT1	1.647	0.00024	PCDH7	1.720	0.0014
NRP2	1.649	1.40E-16	HYOU1	1.725	3.00E-16
PPIB	1.651	3.30E-29	TFF2	1.725	2.60E-05
CERCAM	1.652	5.20E-17	PLAU	1.727	1.20E-06
SERPINA4	1.653	4.20E-16	FAM113B	1.727	0.00031
OVCA2	1.653	0.0062	CAPG	1.730	2.80E-06
CSF1R	1.654	4.00E-15	AKR1C3	1.734	1.40E-18
HSP90B1	1.655	6.20E-36	SLC4A11	1.735	3.30E-09
LIPG	1.655	8.40E-22	CDK6	1.739	7.20E-15
SLC13A2	1.656	2.10E-09	LEPREL2	1.740	1.20E-22
LGMN	1.659	1.90E-33	BTD	1.741	6.40E-23
ICK	1.661	2.10E-32	LOC730091	1.741	0.00091
TFF1	1.661	0.0011	COL4A5	1.742	6.20E-30
CLIP2	1.662	6.90E-18	FAM198B	1.745	1.00E-31
KDELC1	1.664	9.60E-24	CTSO	1.745	1.40E-08
NOMO2	1.667	2.40E-23	CXCL17	1.745	0.0083
RASD1	1.670	3.60E-14	SKA2	1.747	4.20E-39
APOD	1.670	5.70E-12	TRIM23	1.748	1.20E-23
RFTN1	1.670	0.0011	TNRC6A	1.754	2.30E-18
IGF2BP3	1.675	9.10E-20	PHLDA3	1.754	0.00047
FAM171A2	1.675	5.60E-07	PNPLA6	1.762	1.30E-27
MGAT3	1.676	8.00E-18	ZNF532	1.763	4.90E-28
PROCR	1.677	0.00026	GSTA1	1.772	6.50E-16
GOLM1	1.679	5.10E-38	TMED3	1.781	8.30E-31
TMEM160	1.679	4.00E-06	FGA	1.783	3.40E-45
PPCS	1.683	1.10E-25	ETV7	1.783	0.0046
IL1R1	1.683	9.50E-08	TAC3	1.788	9.30E-07
DEGS2	1.684	0.00011	ASPH	1.793	9.50E-48
TPGS1	1.684	0.0076	GSTA2	1.793	2.00E-16
SEMA5A	1.685	0.001	SLC8A1	1.795	0.00073
ENTPD5	1.688	8.00E-19	LMX1B	1.798	3.10E-13
CD82	1.691	0.00084	TIMP4	1.800	6.90E-21
SCNN1A	1.693	2.60E-36	MANSC1	1.808	1.10E-41
PLBD2	1.693	1.40E-30	COL5A2	1.811	1.80E-50
FAM3C	1.695	4.30E-18	GALNT5	1.811	1.20E-27
C15orf48	1.695	0.00099	OSTM1	1.815	1.80E-22
LPPR2	1.697	5.80E-07	TFF3	1.815	7.50E-06
LIPH	1.703	2.30E-07	BAAT	1.818	0.00022
CYB5R1	1.712	1.30E-15	DOCK4	1.819	0.0016
S100A4	1.714	2.40E-15	MAP3K12	1.824	4.20E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
BASP1	1.826	1.60E-24	GCNT2	1.964	4.30E-27
LUM	1.826	2.20E-24	PTPRN2	1.966	1.00E-04
GIPR	1.826	4.30E-06	PRSS22	1.972	1.00E-41
ABHD2	1.830	3.20E-49	C9orf152	1.978	0.0092
SCEL	1.830	3.30E-05	BTG2	1.988	2.80E-51
ALPI	1.831	7.40E-38	COX7C	1.997	1.40E-53
GSTA4	1.833	1.10E-41	LINC00173	2.000	0.00067
CYP3A5	1.834	2.00E-07	CROT	2.007	1.50E-39
HLA-B	1.845	2.60E-05	TLR5	2.008	9.10E-11
SERPINA6	1.848	0.0043	MAP1A	2.010	4.30E-07
TNNC1	1.849	1.30E-09	SDF2L1	2.017	6.50E-21
SIL1	1.853	3.80E-19	PHTF2	2.017	2.40E-16
MRPS24	1.854	0.0046	CXCR7	2.020	3.00E-05
SBK1	1.858	3.70E-16	ACPP	2.029	1.00E-21
PDGFRL	1.863	9.30E-22	KIAA0513	2.045	7.90E-24
SUSD4	1.867	7.00E-34	SLC37A1	2.051	1.00E-35
PTPRR	1.869	3.90E-07	EXOC3L4	2.056	2.70E-26
HNF4G	1.869	0.0069	FAM134B	2.063	1.40E-21
FN1	1.870	6.10E-59	AQP4	2.072	0.0081
GOLGA2P5	1.873	8.60E-33	CCKAR	2.075	0.0035
KCNK15	1.873	2.10E-06	PANX2	2.076	2.10E-06
LINC00085	1.873	0.0055	HABP2	2.078	8.90E-13
GPC2	1.878	1.40E-07	DKK1	2.081	3.90E-06
CFD	1.883	0.0057	RAB15	2.086	1.90E-62
HSPA5	1.893	7.60E-34	MFGE8	2.091	2.20E-76
FIGNL2	1.900	4.10E-22	HAPLN3	2.097	1.10E-21
SLC14A2	1.900	0.0074	B3GNT1	2.098	1.50E-48
RALGPS1	1.901	7.00E-35	OLFML2A	2.105	3.50E-05
CREBL2	1.903	1.30E-47	ZNF540	2.108	0.0065
HK1	1.903	3.90E-31	COL4A6	2.117	2.40E-32
PRTG	1.913	7.00E-36	GLDN	2.117	9.40E-06
AS3MT	1.915	5.30E-05	FKBP1B	2.132	1.90E-17
RABAC1	1.923	0.00013	ATP10B	2.132	2.00E-09
GAL3ST1	1.927	7.80E-29	CACNA1H	2.136	2.70E-30
DLL4	1.928	2.70E-14	LIPC	2.139	1.30E-43
GP2	1.929	1.60E-11	BIN1	2.145	3.10E-81
TIMP2	1.936	1.60E-56	RPS6KA2	2.157	0.0034
HMGCS2	1.939	8.40E-56	MATN3	2.164	9.30E-18
ACER2	1.939	3.30E-07	TSPAN8	2.178	2.60E-29
PDIA4	1.948	1.30E-64	RARRES3	2.178	5.20E-05
EREG	1.957	1.40E-24	MECOM	2.186	1.00E-37
KLHDC9	1.957	0.0016	AKR1C1	2.193	5.40E-26

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SQRDL	2.201	1.50E-36	NOX5	2.683	0.00015
ARPC3	2.207	1.50E-81	CAPN14	2.696	6.40E-09
SSTR5	2.207	1.20E-05	IPW	2.711	8.00E-45
TRERF1	2.256	4.30E-07	REG4	2.770	2.80E-73
FGG	2.277	1.10E-98	SNORD116-4	2.811	0.00049
ALDH1A1	2.286	5.30E-93	GCKR	3.057	7.50E-21
KCNN4	2.286	1.40E-49	EHF	3.104	3.50E-09
PKD1L1	2.309	9.40E-15	CAPN8	3.112	1.00E-48
SMOC2	2.338	1.30E-26	ITIH1	3.136	1.20E-05
FGB	2.360	4.80E-37	NXPH1	3.156	0.0055
FAM46C	2.383	1.50E-23	ANO2	3.173	0.0022
PBXIP1	2.422	2.90E-96	PLA2G10	3.187	1.70E-09
PLA2G4F	2.455	8.10E-18	GPX2	3.224	2.40E-22
DKK3	2.473	2.30E-35	SERPINI1	3.396	1.10E-49
PID1	2.481	3.70E-28	EVL	3.519	3.80E-38
KIAA1467	2.512	2.80E-51	SPON2	3.538	0.0026
CA2	2.540	2.50E-42	TDO2	3.678	0.001
ENPP5	2.544	4.80E-11	PRSS33	3.959	0.0054
LOC730102	2.544	2.30E-10	PROKR1	3.964	0.0021
BCAS1	2.546	1.20E-18	ST6GALNAC1	4.380	5.30E-14
LOC255411	2.551	2.50E-11	ATP13A4	4.560	3.80E-08
QSOX1	2.560	8.00E-68	CSF3R	4.790	7.30E-05
TMEM229B	2.579	1.80E-05	RUFY4	5.116	0.00093
CHI3L1	2.581	5.40E-25	KRT16P3	5.119	0.00092
RARB	2.586	0.0015	DUSP13	5.692	9.40E-14
AKR1C2	2.588	2.70E-44	ATP6V0D2	5.708	3.40E-05
AGR3	2.601	4.90E-08	KCNJ13	5.776	2.60E-09
LPHN3	2.608	0.0037	UGT1A6	6.325	0.00012
NCEH1	2.639	1.20E-101	SNORD116-20	6.667	0.0064
LOC100288077	2.659	6.30E-05	CLDN18	6.883	1.30E-18
KCNJ16	2.683	2.50E-05			
MSMB	7.568	3.50E-149			

**Caco2/15 shHNF4 $\alpha$** 

<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>	<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>
ASPDH	0.062	4.90E-08	GSTM1	0.310	0.0042
CEACAM20	0.119	0.00013	SERPINC1	0.311	3.90E-11
SARDH	0.128	1.30E-22	SOAT2	0.312	9.90E-80
SLC18A2	0.150	0.0019	C8orf80	0.313	2.00E-21
BEGAIN	0.166	1.10E-05	TRPM6	0.313	4.50E-33
C19orf69	0.166	2.70E-42	RGAG1	0.319	0.0011
VSTM2L	0.172	1.70E-10	AFP	0.321	8.50E-47
HPR	0.180	4.00E-31	NOXO1	0.322	2.60E-07
CPN2	0.183	0.0048	SULF2	0.324	8.40E-57
SLC13A5	0.186	4.20E-07	BTNL8	0.326	2.80E-114
ENPP7	0.187	1.90E-07	C19orf10	0.327	2.00E-104
PGLYRP2	0.190	2.90E-05	CYP4F12	0.327	0.0022
MS4A10	0.191	2.70E-34	ARF5	0.328	5.50E-99
GBA3	0.200	7.20E-12	ADH4	0.334	8.80E-19
XPNPEP2	0.204	5.80E-61	ALB	0.334	1.10E-28
ACOT7	0.215	5.50E-196	TMEM98	0.339	2.60E-146
SUMF2	0.216	8.10E-268	UPK3A	0.340	1.10E-19
ACSM2B	0.219	4.20E-10	GPD1	0.344	1.70E-37
LOC100289255	0.225	0.0026	CUBN	0.347	8.10E-13
NR1I2	0.228	3.60E-10	ASAH2	0.347	3.30E-21
FETUB	0.229	2.30E-05	ADCY5	0.350	5.50E-19
HAO2	0.229	0.00012	AGFG2	0.351	4.90E-34
AFM	0.229	0.001	GABRA4	0.352	6.60E-10
OSBPL6	0.234	1.80E-15	AOC4	0.355	0.0095
DENND2A	0.239	4.40E-06	EVPL	0.358	4.80E-07
FMO3	0.245	6.80E-07	COPS2	0.362	6.20E-62
ADH6	0.246	8.70E-107	SERPINA11	0.363	2.80E-09
PIPOX	0.267	6.60E-07	ITGAL	0.363	0.0021
SLC2A5	0.280	5.80E-66	TBX4	0.365	7.30E-08
SGK196	0.281	2.00E-05	S100A9	0.366	1.10E-06
SLC2A7	0.283	0.00092	C7orf23	0.368	4.30E-41
MTTP	0.292	1.20E-13	ST3GAL1	0.369	9.20E-13
MT1F	0.294	4.30E-11	PRDX3	0.370	5.40E-128
NAT2	0.295	1.50E-09	EPO	0.370	1.30E-05
CYP8B1	0.297	0.0046	GPR133	0.371	3.00E-16
TBX10	0.300	1.30E-06	SLC30A10	0.372	1.90E-10
NR1I3	0.300	1.50E-08	PNLIPRP2	0.382	5.50E-15
SERPIND1	0.306	7.50E-39	ANKRD55	0.383	0.0031
SLC6A4	0.307	6.00E-59	PKLR	0.383	0.0044

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
C1orf115	0.388	1.90E-106	ASPA	0.441	0.0041
FAM49B	0.391	1.60E-90	RBKS	0.442	7.30E-43
AHSG	0.391	6.50E-65	TMEM171	0.443	1.90E-11
NFIX	0.392	0.0024	ASTE1	0.444	4.80E-50
TTN	0.393	3.60E-19	KIAA2013	0.444	1.90E-39
TSSC1	0.394	6.70E-71	RARRES1	0.445	2.10E-21
DIRAS1	0.394	3.80E-16	C6orf97	0.448	6.00E-10
CCND2	0.395	1.10E-07	GNG4	0.449	2.00E-16
CYP27A1	0.396	2.70E-90	ASS1	0.451	1.10E-63
RBP2	0.397	2.90E-88	C12orf59	0.451	7.70E-06
ALOX5AP	0.397	2.00E-04	GALNTL1	0.452	4.30E-17
SLC25A20	0.403	9.80E-58	USH1G	0.452	8.50E-05
SMAD5-AS1	0.403	4.70E-09	ESPN	0.453	1.10E-29
C3orf32	0.404	0.00011	LDHD	0.453	6.70E-16
MAT1A	0.404	2.40E-76	TFEC	0.453	1.50E-07
MLN	0.405	0.00038	TTBK1	0.454	5.90E-08
CMTM4	0.406	4.90E-50	SMPD3	0.456	5.90E-13
GCHFR	0.406	1.70E-30	ASGR1	0.456	2.10E-24
MAOB	0.408	3.50E-11	SERPINA3	0.457	8.60E-09
CCDC141	0.408	6.70E-47	MYD88	0.458	1.30E-53
CABLES2	0.411	5.80E-36	GLUD1	0.458	2.40E-86
LRMP	0.412	7.50E-09	SLC5A11	0.459	5.90E-14
ADAMTS15	0.412	1.00E-08	ST3GAL5	0.459	7.00E-09
RPL30	0.413	1.50E-31	METTL7A	0.459	2.20E-40
NENF	0.416	4.30E-47	SLC22A9	0.459	0.00026
NMB	0.417	1.30E-11	DIO1	0.461	1.50E-29
VWCE	0.418	7.80E-51	TMEM150B	0.461	6.30E-11
P2RY2	0.418	4.50E-54	TAF5L	0.462	1.50E-46
ADSS	0.419	1.70E-84	RDH16	0.463	6.00E-08
GNAZ	0.422	3.40E-09	CFL2	0.464	2.00E-64
COMT	0.423	1.00E-39	TMED8	0.466	1.40E-07
PCDP1	0.426	1.30E-05	CETN2	0.466	3.30E-28
TUBA3E	0.427	5.30E-05	ATOX1	0.467	4.30E-31
SLC22A18AS	0.428	3.20E-06	TMEM86B	0.467	1.00E-27
CELP	0.429	1.00E-08	TIAM2	0.468	9.00E-12
S100G	0.429	0.00075	ANKS4B	0.469	7.40E-49
GLUD2	0.431	3.60E-07	RAPGEF1	0.470	1.70E-46
HLF	0.433	1.30E-08	FGL1	0.471	2.30E-10
ITGAM	0.437	0.0024	SPG21	0.473	1.10E-60
SLC39A14	0.437	1.30E-93	DISP2	0.473	3.80E-16
NYNRIN	0.440	1.70E-33	EPDR1	0.475	0.0097
RIN3	0.440	1.80E-26	WIPF3	0.475	1.60E-21

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PARD6G	0.476	3.80E-07	SLC2A9	0.508	7.50E-18
C1orf122	0.476	1.00E-08	YY2	0.508	9.80E-08
TM4SF20	0.476	1.30E-05	ALDH3B1	0.508	1.50E-19
APOB	0.477	8.70E-35	APOA4	0.508	4.60E-05
SLC6A19	0.477	5.10E-10	MR1	0.509	1.40E-23
SCML4	0.478	5.90E-18	ISY1	0.509	1.70E-23
PDZD7	0.478	8.70E-15	SLC22A4	0.510	0.0026
FAM186B	0.479	0.0035	TTC7A	0.510	6.50E-26
CALML4	0.479	2.60E-49	FAM101B	0.511	3.00E-23
SLC35G1	0.479	5.80E-33	NPR2	0.511	9.50E-21
KIAA0754	0.480	1.00E-05	GSTM4	0.513	2.50E-36
LEAP2	0.480	5.30E-08	RASSF4	0.513	4.40E-35
SP8	0.480	2.50E-16	CLRN3	0.513	4.50E-16
COL17A1	0.481	8.00E-06	ALDH3A1	0.513	3.20E-06
AOC3	0.485	5.20E-05	DAB2	0.514	5.80E-48
EFHD1	0.486	6.40E-11	ALDH6A1	0.515	1.30E-41
NOX1	0.487	1.30E-14	CNKSR3	0.515	5.40E-24
VDR	0.488	2.70E-36	CORO7	0.517	2.00E-12
BMP8B	0.488	1.50E-23	C12orf34	0.517	7.40E-07
EFCAB4B	0.488	1.10E-21	TRMT2B	0.517	1.40E-20
HIF1AN	0.488	1.50E-17	C2orf54	0.517	3.70E-12
CDKN1A	0.489	3.40E-06	HMOX1	0.519	1.10E-34
YIPF4	0.490	6.90E-47	CACNA2D4	0.519	3.30E-13
SAMD15	0.490	0.0078	LAPTM5	0.519	0.0046
SUSD2	0.492	7.00E-15	CORO2A	0.520	2.00E-46
SMTNL2	0.494	2.70E-31	ITPKA	0.523	3.40E-12
GPR114	0.495	2.00E-15	PTPN11	0.523	5.40E-53
HNF4A	0.496	1.40E-54	CPS1	0.524	1.30E-11
GNA11	0.496	2.60E-46	FADS6	0.524	4.30E-09
DDIT4L	0.496	1.20E-11	PLEKHJ1	0.524	2.50E-27
JPH2	0.496	4.40E-16	HSD3B1	0.524	2.60E-24
RUNDC3B	0.497	0.0031	GADD45G	0.524	3.50E-05
DHRS11	0.498	1.50E-38	NPHP3-		
TRIM14	0.499	3.40E-56	ACAD11	0.524	5.50E-05
ST6GAL1	0.502	3.90E-63	ORM1	0.525	7.40E-08
RASL10B	0.502	2.60E-06	CREB3L2	0.526	3.00E-25
CYP4B1	0.502	0.00094	ANKRD52	0.526	4.00E-17
NPTXR	0.504	1.70E-28	REEP5	0.526	2.50E-50
PRLR	0.505	1.50E-13	RBP4	0.526	1.10E-56
NKD1	0.505	1.40E-05	WNK2	0.527	1.50E-20
DEK	0.507	1.00E-62	MALL	0.528	1.40E-24
IYD	0.508	5.50E-27	ANPEP	0.529	4.40E-24

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CPSF4	0.529	2.60E-38	ACAD11	0.556	3.00E-08
LOC154761	0.529	0.0047	GALNT6	0.556	5.70E-29
DDI2	0.530	2.10E-18	CGREF1	0.556	1.40E-09
ARL15	0.531	1.20E-43	AP5B1	0.556	6.10E-12
URM1	0.531	3.20E-27	OLR1	0.556	0.0019
ROR1	0.531	7.10E-24	SRCRB4D	0.557	0.0046
HSPA12A	0.533	1.50E-35	C15orf41	0.557	1.70E-21
SH3RF3	0.533	4.70E-07	C9orf96	0.558	2.60E-09
PEPD	0.535	4.30E-49	BCRP2	0.558	2.90E-06
KANK4	0.536	4.90E-32	PRICKLE2	0.558	0.00089
TSPAN9	0.536	7.00E-45	UNG	0.559	4.60E-37
DPYSL5	0.536	0.00029	ZNF488	0.559	8.00E-31
KIAA1161	0.536	8.80E-33	NOS1AP	0.559	0.0012
KIAA1804	0.538	7.80E-11	P2RY6	0.559	6.20E-18
SLC25A32	0.540	1.80E-24	GFI1B	0.559	6.80E-16
GPA33	0.541	0.01	B3GALT5	0.559	0.001
LCT	0.541	5.50E-13	CASP10	0.560	9.10E-17
TLR2	0.541	3.40E-26	CCDC85C	0.562	1.10E-25
LOC387646	0.542	2.90E-07	AHCYL2	0.562	4.70E-28
TMCO1	0.544	6.50E-44	IRF5	0.563	1.30E-06
PRMT2	0.544	9.30E-36	WRAP53	0.564	1.10E-20
GALNT2	0.545	1.70E-27	SNX11	0.565	2.90E-32
STAU1	0.545	1.20E-49	AMPD2	0.566	1.30E-25
FBXL18	0.546	6.60E-14	KCND3	0.566	0.0019
FAM127C	0.546	5.40E-23	LOC100507334	0.566	0.0044
FSIP1	0.546	0.0061	ICAM3	0.567	1.30E-12
HOXC8	0.547	1.20E-13	MST1P2	0.567	9.00E-05
MGRN1	0.547	2.20E-17	DGAT1	0.568	3.50E-40
FRY	0.547	3.40E-09	AVPI1	0.568	3.70E-20
TNFRSF1B	0.548	2.80E-29	UMODL1	0.569	0.0013
C2orf72	0.549	5.70E-46	WDR69	0.569	0.0096
UBXN6	0.551	6.90E-15	MOCOS	0.570	1.80E-15
SYT2	0.551	0.0022	PLEKHG6	0.570	7.60E-33
SLC5A9	0.552	2.20E-29	MREG	0.570	4.60E-31
VPS33A	0.552	4.50E-25	PDP2	0.571	2.20E-25
MACF1	0.554	6.60E-19	CLSTN2	0.572	9.60E-05
HOGA1	0.554	5.50E-07	LRRC8B	0.572	3.30E-20
LOC100131691	0.554	5.40E-06	AP2A2	0.572	4.30E-30
ZFAND3	0.555	1.20E-24	PPP1R3F	0.572	6.00E-06
SCAMP4	0.555	1.50E-18	PEX19	0.573	2.60E-34
XYLB	0.556	2.70E-33	PNPLA3	0.573	5.70E-31
TRIB3	0.556	6.90E-17	APOL6	0.573	6.40E-29

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
NT5DC3	0.573	0.00075	RSC1A1	0.592	1.40E-07
VAMP3	0.573	1.30E-38	NDNF	0.593	1.10E-31
TIMP3	0.574	1.60E-40	VOPP1	0.593	1.30E-28
C20orf30	0.574	1.70E-37	FZD4	0.593	5.60E-17
GRAMD1B	0.574	8.30E-11	EI24	0.594	4.40E-35
LITAF	0.575	2.70E-18	SERPINA10	0.594	3.60E-19
IFFO2	0.575	1.40E-06	ADAM23	0.595	2.10E-11
SHBG	0.575	9.00E-04	ABCA5	0.595	3.00E-11
SLC35A4	0.576	1.70E-37	OAT	0.595	2.60E-37
PLD2	0.576	3.90E-22	FTCD	0.595	0.0014
DDX54	0.576	3.10E-19	DENND5B	0.596	4.30E-31
SLC25A44	0.576	1.40E-28	AGMAT	0.596	4.40E-17
PRR18	0.576	0.0089	SPIB	0.596	0.0021
ETNK2	0.577	4.30E-20	FAM117A	0.597	1.60E-32
C13orf15	0.578	2.30E-09	MSRA	0.597	4.00E-04
GALM	0.578	7.90E-38	TMEM132B	0.597	5.20E-09
ITGB5	0.579	4.80E-23	KATNAL1	0.597	3.20E-08
RAPH1	0.580	1.20E-05	SLC23A1	0.599	8.80E-21
MCM2	0.580	1.40E-39	CDS2	0.599	3.60E-30
TRIM35	0.580	7.30E-23	MYBPC2	0.599	6.90E-05
SFXN3	0.582	4.10E-35	ADSSL1	0.599	0.00067
SEC14L2	0.582	2.40E-13	ENC1	0.600	6.70E-19
ATG13	0.582	6.50E-34	BEND7	0.600	3.00E-06
LINC00574	0.582	1.10E-08	PREB	0.601	1.40E-27
TMPRSS6	0.583	1.40E-06	KIAA0889	0.601	3.60E-14
TUBG1	0.584	1.50E-28	RAPGEFL1	0.602	2.60E-20
FAM160A1	0.585	1.30E-10	CASP9	0.602	8.20E-14
PPIF	0.585	3.30E-37	C2CD2	0.603	9.90E-13
CRAT	0.585	2.50E-24	SLC6A9	0.603	1.20E-07
SLC9A3R1	0.586	1.30E-30	MARC1	0.604	9.10E-33
PRRC1	0.586	8.80E-36	CHRNA4	0.604	9.80E-05
DMD	0.586	4.50E-21	GYG2	0.605	5.00E-28
NINJ1	0.588	1.10E-18	PDXP	0.605	3.50E-17
HCFC1R1	0.588	3.80E-23	ESRRA	0.605	1.30E-24
TTC38	0.589	1.20E-29	ZC3HAV1L	0.605	5.10E-09
GIPC2	0.590	6.30E-23	TMPPE	0.605	0.00029
C8orf55	0.590	7.50E-12	TMEM179B	0.606	7.60E-16
IL11RA	0.590	2.30E-06	BMP8A	0.606	7.90E-06
GMFB	0.591	2.20E-33	AGT	0.607	5.90E-13
IVD	0.591	1.80E-32	RAB8B	0.607	1.30E-25
APOBEC3C	0.591	1.60E-16	LOC285074	0.607	5.80E-15
PDZK1IP1	0.591	0.00019	NUDT8	0.607	2.30E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ZC3H12D	0.608	0.00065	PXMP4	0.623	2.00E-26
UNC45A	0.608	1.70E-23	EMX1	0.623	2.90E-10
PLA2G12B	0.609	1.20E-19	ZC3H15	0.624	2.10E-26
CACNA1D	0.609	1.90E-19	DBNL	0.624	1.30E-22
FAM168B	0.609	8.30E-14	C11orf67	0.624	7.40E-22
CCBL1	0.609	1.80E-10	NCS1	0.624	4.20E-17
DKK1	0.609	0.00062	ASL	0.624	2.40E-16
LOC100134868	0.609	0.0024	TBC1D9B	0.625	7.90E-28
BAIAP3	0.609	6.50E-09	FBXO6	0.625	1.80E-17
SMCR7L	0.610	2.80E-29	MYO18A	0.625	1.50E-25
MPP1	0.611	4.10E-18	C11orf24	0.626	1.00E-22
ANKRD54	0.611	2.40E-14	MBNL3	0.626	4.00E-16
F7	0.611	8.10E-24	TBC1D13	0.626	3.90E-22
DNM2	0.612	1.60E-18	FAM213B	0.626	5.10E-17
C19orf63	0.613	1.50E-10	EFR3B	0.626	2.10E-12
SLC45A3	0.613	7.60E-18	PUS10	0.626	9.30E-08
PSMG1	0.613	3.20E-23	LBR	0.627	1.30E-29
CPLX1	0.613	8.90E-07	PHYHIPL	0.627	3.20E-27
SEPT8	0.614	1.40E-28	ARHGAP18	0.627	3.40E-13
DROSHA	0.614	8.10E-28	SAMHD1	0.628	1.80E-18
TMEM120A	0.614	1.40E-19	PECR	0.629	2.00E-22
A1CF	0.615	3.40E-26	FRMD5	0.629	4.40E-09
C22orf45	0.615	2.70E-18	TTC22	0.629	3.30E-08
CPN1	0.615	1.30E-14	CEACAM19	0.629	0.00019
SNX12	0.615	2.20E-26	EPHX2	0.630	3.60E-22
HCN3	0.615	7.70E-08	CUL4A	0.630	3.30E-26
APOC3	0.616	5.10E-06	GNAL	0.630	1.30E-10
HAAO	0.616	2.90E-21	GINS2	0.631	8.20E-24
OIP5-AS1	0.618	4.10E-23	RASGEF1B	0.632	7.60E-06
MFSD9	0.618	3.50E-21	ADAR	0.632	1.10E-28
KIAA1109	0.619	7.50E-22	NR2F6	0.632	1.00E-22
MKMK2	0.619	4.70E-12	LRP3	0.632	3.50E-06
MFSD3	0.619	6.90E-07	QSOX2	0.632	3.50E-23
ACO2	0.619	1.10E-23	BTBD9	0.632	6.50E-14
SNTA1	0.619	2.60E-17	AIM1	0.632	1.20E-10
RRAGC	0.619	6.00E-11	PXMP2	0.633	5.80E-14
SPATA25	0.619	0.00012	MFSD2A	0.633	0.00035
RAVER1	0.620	1.70E-21	FTO	0.634	3.70E-19
ACSS2	0.620	4.30E-16	SEMA6C	0.634	7.50E-10
UBR4	0.622	2.00E-13	LINC00294	0.634	2.50E-06
ABCB9	0.622	1.20E-06	LIPE	0.634	4.10E-09
RNF208	0.623	4.90E-05	TMCC3	0.635	0.0081

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
IQSEC1	0.635	3.60E-12	SLC38A3	0.647	1.20E-15
PIK3AP1	0.635	0.0015	APOBEC2	0.647	0.007
SLC6A6	0.636	6.90E-27	LINC00242	0.648	1.00E-07
JAK1	0.636	3.60E-21	TMEM53	0.648	8.00E-06
RFC3	0.636	2.70E-22	MLXIPL	0.648	1.00E-05
PMS2P1	0.636	4.80E-08	MAPKAPK2	0.648	5.20E-20
NAGS	0.636	0.0019	NRP2	0.648	1.90E-09
RASSF5	0.636	0.0042	TRIM71	0.648	1.60E-15
VAV2	0.636	5.60E-25	GRK6	0.648	1.70E-15
TM4SF5	0.636	5.90E-12	HIPK2	0.648	0.00029
CSRP1	0.637	3.40E-12	SPAST	0.649	3.40E-16
DUS1L	0.638	1.50E-20	CPM	0.649	1.00E-06
LEF1	0.638	3.80E-11	C9orf103	0.649	0.0041
ABCC6P1	0.638	8.90E-10	NUCKS1	0.649	1.10E-20
TPRN	0.638	4.90E-08	C3orf37	0.650	2.40E-20
ZNF506	0.638	2.90E-05	ANKRD39	0.650	1.70E-07
STIM1	0.638	5.80E-22	SREBF2	0.650	2.70E-25
C17orf70	0.639	2.10E-14	RNF123	0.651	1.80E-19
CACYBP	0.639	1.90E-24	MSX2	0.652	2.10E-14
LRTOMT	0.639	9.50E-09	DNAH2	0.652	2.30E-06
USP9X	0.640	7.90E-26	ATE1	0.652	4.50E-20
EXOSC6	0.640	5.70E-16	KCNMA1	0.652	0.00018
LOC148709	0.640	1.60E-09	WDTC1	0.652	3.00E-16
GPR157	0.641	2.30E-06	TP53INP2	0.652	5.90E-08
AFMID	0.641	5.50E-21	GLYCTK	0.653	1.60E-19
POM121C	0.641	7.30E-16	PHLPP2	0.653	5.20E-18
HYAL2	0.642	1.50E-19	ERCC2	0.653	3.10E-19
ZHX3	0.642	2.40E-17	DCAF4	0.653	7.40E-13
BCL2L14	0.642	9.50E-13	C17orf103	0.653	2.60E-12
DQX1	0.642	0.00034	DUSP18	0.653	2.60E-09
SIDT2	0.643	1.30E-18	IPO11	0.654	1.00E-18
RASGRF2	0.643	8.30E-11	TSPAN18	0.654	4.40E-08
DDC	0.643	3.70E-23	ECSIT	0.654	2.20E-16
FAM86B1	0.643	0.00052	TMEM129	0.655	8.50E-16
GYS1	0.644	7.30E-12	SYNE1	0.655	6.30E-11
ABCB6	0.644	8.20E-24	FGA	0.655	2.90E-14
SHPK	0.645	8.30E-19	ZNF441	0.655	1.70E-05
SULT2A1	0.645	2.10E-17	SLC43A1	0.656	7.60E-16
RNF157	0.646	2.20E-14	GAPVD1	0.656	2.20E-15
PYGO1	0.646	3.60E-05	CDV3	0.656	1.10E-21
SHANK2	0.646	1.90E-07	PPP4R4	0.657	0.0013
LTBR	0.647	2.10E-12	GNAI2	0.657	4.40E-20

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ABCC6	0.657	2.70E-16	KLC1	0.666	8.60E-17
LINC00087	0.657	5.00E-04	RAB11FIP1	0.666	2.20E-21
TUSC2	0.657	4.50E-17	C2orf18	0.666	5.40E-05
KCNJ14	0.657	0.005	ERGIC1	0.667	3.40E-22
LOC100129534	0.657	0.0084	E2F2	0.667	1.10E-11
INTS9	0.658	4.50E-12	DLAT	0.668	8.80E-22
GBA2	0.658	5.60E-21	MON1B	0.668	1.10E-16
ZMAT5	0.658	3.80E-10	MYO5C	0.668	1.30E-15
CDK18	0.658	1.40E-09	RPA1	0.668	5.00E-21
ULBP2	0.658	7.70E-07	ABI2	0.668	2.70E-19
GATA4	0.658	0.0027	PSPH	0.668	2.80E-17
MOCS1	0.659	3.50E-18	NPHP4	0.668	3.60E-12
ZZEF1	0.659	1.00E-13	C1orf126	0.669	0.00024
SLC31A1	0.660	3.60E-22	RAB43	0.669	0.0056
XPO6	0.660	6.80E-21	RILPL1	0.669	4.80E-07
PEX6	0.660	6.00E-14	C6orf89	0.669	2.40E-19
RASSF3	0.660	1.70E-12	MYO5B	0.669	4.50E-17
ORM2	0.660	0.0014	LOC202181	0.669	3.80E-09
CD276	0.661	6.60E-22	ITPKC	0.670	2.40E-16
TGM2	0.661	3.90E-16	PRPF8	0.671	3.70E-15
FOXK1	0.661	0.0034	CLCN1	0.671	9.00E-04
FAM86FP	0.661	0.0044	SHMT1	0.672	1.10E-16
MSH3	0.661	1.40E-14	EEF2K	0.673	2.00E-14
EPHB2	0.661	8.10E-13	SEC24D	0.673	2.30E-11
PTGIS	0.661	1.50E-08	FAM127A	0.673	1.00E-10
LOC100506190	0.661	1.10E-06	FBXW9	0.673	8.50E-08
RHBDD2	0.662	5.60E-15	PPARGC1B	0.673	1.30E-07
UTRN	0.662	5.60E-07	TMEM82	0.673	4.50E-07
SLC38A4	0.663	3.40E-14	ACSL5	0.673	5.40E-06
LOC100506013	0.663	0.00014	HECTD1	0.673	2.20E-20
PECAM1	0.663	0.00036	SOX13	0.673	1.40E-15
TMEM104	0.663	7.00E-11	C20orf29	0.673	5.00E-05
LHPP	0.663	2.10E-07	LOC348761	0.674	3.90E-05
PNPO	0.663	4.50E-21	MRPL21	0.674	1.90E-13
ATP8B2	0.663	1.90E-05	TAL1	0.674	6.10E-11
SEPX1	0.664	2.60E-16	GATA5	0.674	0.003
BRMS1	0.664	4.20E-13	NLRP2	0.675	9.60E-20
TMEM150A	0.664	3.40E-11	SERPINA5	0.675	7.50E-09
KREMEN1	0.665	1.90E-11	C15orf57	0.675	7.70E-08
LIPA	0.665	1.20E-07	GATM	0.675	3.70E-06
F8A1	0.665	4.40E-05	SEC24C	0.675	3.20E-20
CAMK2N2	0.665	0.002	SMYD5	0.675	3.60E-18

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SOWAHA	0.675	9.00E-12	ZBED6	0.684	9.00E-06
RNH1	0.676	1.60E-12	B4GALNT2	0.684	2.00E-05
LSS	0.676	4.60E-21	SPTBN2	0.685	3.70E-12
APOA1	0.676	2.40E-07	CHDH	0.685	1.40E-16
FTSJD2	0.677	4.60E-17	B7H6	0.685	1.00E-15
ABCG2	0.677	2.30E-11	SIAH2	0.685	3.50E-15
FBP1	0.677	0.00065	CHSY1	0.685	1.80E-07
ADK	0.677	1.90E-19	C1orf233	0.685	0.00079
IFI27L1	0.677	0.0021	MTM1	0.686	6.10E-11
TBC1D4	0.678	8.80E-20	C17orf59	0.686	0.00047
PGAP2	0.678	2.40E-15	PYGL	0.686	1.20E-19
FAM217B	0.678	1.70E-11	CENPB	0.686	4.30E-11
ATIC	0.678	1.50E-20	DYSF	0.686	0.0041
PRELID2	0.679	2.50E-10	RIMS3	0.686	0.0071
MAVS	0.679	2.90E-09	NIPSNAP1	0.687	6.70E-19
COL12A1	0.679	7.20E-09	DLST	0.687	8.20E-18
URB1	0.679	4.30E-06	TEAD3	0.687	2.20E-16
HK2	0.679	4.60E-09	CA13	0.687	6.40E-12
ERP27	0.680	0.00036	C1orf55	0.687	2.10E-08
DGKK	0.680	0.0022	ANKRD16	0.687	9.30E-07
MAN1A1	0.680	3.50E-15	KLHL11	0.687	0.00027
SLC39A11	0.680	9.60E-10	PSMA1	0.687	8.20E-18
PCGF5	0.681	1.20E-12	ECE2	0.687	1.90E-12
MOB2	0.681	1.90E-09	SLC10A1	0.687	1.60E-07
ALG12	0.681	2.10E-09	GOLGA3	0.687	3.40E-05
INSIG1	0.682	3.60E-20	TLN1	0.688	5.20E-12
GCNT1	0.682	2.90E-17	CXCL16	0.688	7.70E-09
ARRDC4	0.682	5.50E-06	NEURL2	0.688	6.00E-05
FBXO17	0.682	7.20E-16	FGFR2	0.688	1.20E-18
PCGF2	0.682	8.00E-16	CNIH2	0.689	0.00031
TSC22D2	0.683	1.40E-17	GRID1	0.689	1.80E-08
SLC40A1	0.683	9.80E-19	MORN4	0.689	3.90E-08
FRMD8	0.683	4.00E-13	NPLOC4	0.690	1.10E-16
HECA	0.683	3.00E-09	SDC2	0.690	1.60E-16
SRPX2	0.683	0.0072	STK40	0.691	6.30E-13
ADCK3	0.684	4.30E-17	AIP	0.691	3.10E-07
TEAD1	0.684	1.30E-13	FOXO1	0.692	2.00E-11
LDLRAP1	0.684	1.00E-10	PAK4	0.692	1.70E-10
RASD1	0.684	6.00E-10	CLMN	0.692	1.60E-05
NLRX1	0.684	8.60E-06	MTCH1	0.692	5.40E-18
NDP	0.684	0.006	DYNC1LI2	0.693	5.50E-18
NDUFA11	0.684	1.10E-15	ST3GAL6	0.693	2.80E-13

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
EML1	0.693	5.00E-10	ABHD8	0.701	1.70E-05
IL18BP	0.693	1.50E-08	MYH9	0.701	4.20E-05
NMNAT2	0.693	3.70E-06	PLCB3	0.701	1.80E-15
HSD17B4	0.693	2.00E-18	SLC5A6	0.701	5.00E-14
DCPS	0.693	9.40E-13	PCYT1A	0.701	4.90E-13
TOMM34	0.694	2.10E-16	IL22RA1	0.701	7.30E-12
BDH1	0.694	5.80E-13	ENOX2	0.701	4.50E-07
RNGTT	0.694	6.10E-13	ISOC1	0.702	1.70E-14
THRAP3	0.694	7.10E-13	GFER	0.702	7.60E-13
PCBP4	0.694	2.60E-07	C1S	0.702	1.10E-07
DHRS4L2	0.694	9.70E-06	ATG9A	0.702	7.40E-12
PPPDE2	0.694	3.70E-13	LOC100130899	0.702	2.50E-06
RRP12	0.694	8.10E-12	ABCA3	0.703	3.90E-08
MAP3K11	0.694	1.40E-06	PVRL1	0.703	7.10E-06
XYLT1	0.695	2.50E-09	ASGR2	0.703	1.80E-15
XPNPEP3	0.695	7.90E-05	FBXW11	0.703	7.20E-15
ZDHHC9	0.696	1.60E-16	COBRA1	0.703	7.90E-13
GBF1	0.696	6.10E-16	COTL1	0.703	0.00017
NDFIP2	0.696	1.20E-14	IPMK	0.704	8.50E-16
OXER1	0.697	9.10E-10	NAGA	0.704	1.20E-14
TPST2	0.697	1.80E-05	ASCC2	0.704	1.80E-13
SLC7A9	0.697	0.00015	HIST3H2A	0.704	0.0061
ALG3	0.697	7.80E-16	NADSYN1	0.704	1.60E-14
DPM2	0.697	1.20E-10	ALG14	0.704	6.10E-05
POLD2	0.698	1.20E-16	HEATR1	0.705	1.00E-14
SLC25A22	0.698	4.20E-09	PTGES2	0.705	2.20E-13
TMEM92	0.698	8.20E-09	CGN	0.705	5.00E-15
TMEM97	0.698	1.20E-18	CLASP2	0.705	1.40E-12
TM9SF4	0.698	6.60E-18	PIGK	0.705	2.80E-11
PTGR1	0.699	5.70E-15	KIAA0664	0.705	2.60E-09
OSBP2	0.699	6.10E-11	SLC10A4	0.705	4.00E-04
TIPIN	0.699	1.50E-07	ARL17A	0.705	0.0037
GOS2	0.699	3.10E-07	MTA1	0.706	7.70E-15
GLDC	0.699	1.20E-05	SEC24A	0.706	7.00E-13
SLC35D1	0.699	2.00E-12	SLC12A8	0.706	3.30E-10
KATNB1	0.699	7.40E-10	PFKL	0.706	3.40E-10
KCNIP2	0.699	0.0078	MSI1	0.706	2.90E-09
NAA60	0.700	2.10E-15	POU2F1	0.706	0.001
HIPK1	0.700	6.30E-08	C9orf69	0.707	1.30E-11
FOXRED2	0.700	7.10E-07	NDUFV3	0.707	4.50E-11
TMEM231	0.700	0.00079	TULP4	0.707	0.00035
AP4E1	0.701	6.00E-10	CCM2	0.707	2.60E-09

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
FAHD2A	0.707	2.50E-07	LYPLA2	0.717	5.00E-13
MYH14	0.707	0.00016	SERTAD2	0.717	1.20E-11
ADCY9	0.708	4.60E-05	SLC5A3	0.717	3.30E-11
ATP10D	0.709	5.50E-11	CHN2	0.717	0.00026
FAM131B	0.709	2.80E-05	CST3	0.717	7.20E-09
CCDC163P	0.709	0.00013	MPV17L2	0.717	2.50E-06
SLC1A5	0.710	1.50E-16	WSB1	0.717	3.00E-05
FAM105B	0.710	6.60E-13	SLC35C2	0.718	3.50E-13
SHMT2	0.710	4.20E-15	EBP	0.718	1.40E-11
ALDH1A1	0.710	6.20E-15	MAP2K3	0.718	1.70E-06
CEBPA	0.710	2.00E-11	MYPOP	0.718	3.20E-05
FGD1	0.710	0.0028	DPF1	0.718	0.0044
IQGAP2	0.711	2.50E-14	RAB1B	0.719	1.70E-07
DEPTOR	0.711	2.40E-09	CHRDL2	0.719	0.00022
C5orf25	0.711	1.40E-07	LIN54	0.719	1.70E-12
COBL	0.711	4.70E-13	CDK16	0.719	4.30E-11
MYBBP1A	0.712	2.30E-10	FRYL	0.719	2.40E-08
TMEM52	0.712	0.00012	BOP1	0.719	1.40E-07
RIF1	0.712	1.50E-14	L2HGDH	0.720	1.80E-12
MFSD11	0.712	4.90E-11	ZDHHC12	0.720	5.70E-08
NUDT22	0.712	1.40E-07	ATP5G1	0.720	3.30E-06
FAM53B	0.712	4.20E-06	ZNF782	0.720	0.0011
SLC25A33	0.713	5.90E-11	TSPAN13	0.720	4.10E-15
GPD1L	0.713	3.20E-06	C22orf13	0.720	4.60E-14
WIBG	0.713	4.50E-11	RNF187	0.720	5.80E-13
C17orf53	0.713	5.90E-09	FAM210A	0.720	1.10E-11
ASPHD1	0.713	1.90E-06	CAMKK2	0.720	1.20E-11
KANK1	0.714	5.10E-13	GAMT	0.720	9.30E-08
MSX1	0.714	6.20E-07	PRDM5	0.720	2.40E-05
KHDRBS3	0.714	1.40E-05	OCLN	0.721	4.80E-09
OSTBETA	0.714	0.00025	TTI2	0.721	4.60E-07
TMEM185B	0.714	2.20E-14	DEXI	0.721	3.60E-08
FAM120AOS	0.714	1.90E-09	C18orf56	0.721	0.0015
TECPR1	0.714	0.00014	HHLA2	0.721	0.0043
FAM189B	0.714	5.70E-13	TPMT	0.722	6.40E-11
ABCC3	0.714	1.10E-12	SLC41A2	0.722	0.0013
SDHB	0.715	3.20E-13	NOM1	0.722	0.0017
SVIL	0.715	7.50E-10	SURF4	0.722	3.50E-15
PRRC2B	0.715	9.20E-06	C12orf32	0.722	1.10E-13
TMEM189	0.716	1.00E-09	GSTK1	0.722	6.70E-13
TUBB1	0.716	0.0016	UXS1	0.722	1.40E-12
CMIP	0.717	1.70E-13	PLIN3	0.722	1.40E-11

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SIK1	0.722	3.70E-10	HMGCS1	0.728	7.00E-12
TBC1D30	0.722	3.80E-08	AMOT	0.728	2.30E-09
ACOT2	0.722	1.10E-07	DENND1A	0.728	3.20E-08
CD68	0.722	0.009	NRIP1	0.728	2.00E-07
ATXN10	0.723	1.40E-13	HERC1	0.728	2.90E-07
PDPR	0.723	1.00E-12	SDC1	0.728	1.10E-06
SETD7	0.723	4.70E-10	PACS1	0.728	1.90E-06
SLC12A7	0.723	6.80E-12	CASC4	0.729	2.30E-09
ABHD4	0.723	3.10E-11	ICMT	0.730	2.90E-13
LYRM7	0.723	1.80E-09	PRADC1	0.730	3.20E-05
RPS6KA3	0.723	2.10E-09	GOT1	0.730	4.60E-12
COX8A	0.723	1.90E-07	CPPED1	0.730	3.00E-11
CISD2	0.724	2.20E-11	ACACB	0.730	1.90E-07
CMTM7	0.724	1.10E-08	ZNF142	0.730	2.10E-06
NDST1	0.724	2.50E-06	PDPK1	0.731	1.30E-12
ALDH4A1	0.724	0.0019	WDR41	0.731	4.30E-09
NSDHL	0.724	2.30E-13	TRAPPC9	0.731	1.30E-07
ASCC3	0.724	1.00E-10	ZNF678	0.731	8.50E-07
ABAT	0.724	1.90E-10	GALK1	0.731	2.60E-05
UBQLN1	0.725	2.60E-12	C3orf80	0.731	0.00081
DOCK5	0.725	1.00E-09	EEPD1	0.731	0.0017
BBX	0.725	3.30E-07	LRIG1	0.731	1.70E-12
ZNF673	0.725	3.80E-05	SEPN1	0.731	4.90E-09
GUCY2C	0.725	0.0016	FASN	0.731	1.20E-06
ACLY	0.726	8.80E-15	DENND1C	0.731	4.50E-06
SF3A1	0.726	1.70E-11	B3GNT5	0.731	0.00068
C7orf44	0.726	1.10E-07	PPP6R2	0.732	5.60E-12
HES6	0.726	3.60E-07	CLPB	0.732	1.90E-09
ADPRHL2	0.726	4.60E-07	DBNDD1	0.732	2.80E-08
HS3ST1	0.726	0.0067	ZNF141	0.732	0.0037
ANKS1A	0.727	4.80E-08	GFRA3	0.732	0.0038
CCT7	0.727	1.90E-14	KLHL13	0.732	9.00E-09
CES1	0.727	2.40E-14	SLC17A9	0.732	2.10E-07
ASAP2	0.727	1.40E-07	FXN	0.732	0.00055
GMPPB	0.727	1.30E-05	TSHZ1	0.732	0.0042
MGST1	0.728	1.80E-13	PRKCA	0.733	2.60E-08
TMEM214	0.728	1.10E-12	GPR143	0.733	0.0039
LPIN1	0.728	7.80E-10	TRAM2	0.733	1.10E-12
ENTPD7	0.728	9.50E-10	MGC2752	0.733	3.70E-09
PCYT1B	0.728	3.00E-08	HECTD3	0.733	4.20E-08
CCDC41	0.728	6.70E-07	SERINC5	0.733	0.002
PCBD2	0.728	8.00E-05	UBQLN2	0.734	5.40E-10

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PRR14L	0.734	6.10E-06	KIAA0664L3	0.740	0.0059
KIAA1958	0.734	9.30E-05	SEC22C	0.740	2.00E-08
ARF1	0.734	1.50E-13	SFT2D3	0.740	7.50E-08
CHEK1	0.734	3.10E-12	PRKDC	0.741	3.30E-12
ADAM22	0.734	8.60E-05	CHPT1	0.741	4.40E-10
SLC25A24	0.735	2.50E-10	INTS5	0.741	1.40E-08
CRYL1	0.735	2.70E-06	ZDHC14	0.741	4.40E-06
RILPL2	0.735	6.50E-05	TMEM201	0.741	0.00056
TMPRSS4	0.735	0.00046	TIGD3	0.741	0.00068
PRPSAP2	0.735	4.90E-10	DCAF7	0.742	4.30E-12
INPP5A	0.735	3.80E-08	PHKB	0.742	8.40E-11
DUSP7	0.735	1.20E-05	ITSN1	0.742	1.90E-10
ACACA	0.736	5.10E-10	APOL2	0.742	1.00E-05
PSKH1	0.736	1.60E-10	RHOBTB3	0.742	5.20E-12
BTBD2	0.736	5.60E-07	MLLT6	0.742	1.10E-10
ABCF2	0.737	1.50E-09	PITPNA	0.742	1.60E-10
CDK19	0.737	1.90E-07	KIAA0913	0.742	8.90E-10
HGSNAT	0.737	1.80E-05	DHRS3	0.742	1.60E-09
AKAP13	0.737	0.001	UBLCP1	0.742	1.40E-08
SLC27A2	0.737	2.00E-11	UNC93A	0.742	1.60E-06
PELP1	0.737	6.80E-11	MGAT3	0.742	4.00E-04
SERPINB6	0.737	7.60E-10	TRIB2	0.742	0.0044
MFSD5	0.737	1.70E-08	PTDSS1	0.743	2.70E-11
EIF3B	0.738	4.20E-11	LMO4	0.743	6.30E-09
TLE4	0.738	7.80E-06	TBC1D22A	0.743	2.60E-08
GLYR1	0.738	1.00E-11	SOD2	0.743	5.50E-11
KHNYN	0.738	8.90E-11	LLGL1	0.743	9.80E-11
JUP	0.738	2.70E-10	HSD17B12	0.744	6.50E-12
CYP2S1	0.738	3.40E-08	INF2	0.744	1.40E-10
FAM123B	0.738	5.60E-06	C11orf68	0.744	2.70E-06
LRP4	0.739	2.30E-08	SLC25A23	0.745	1.30E-11
LOC400643	0.739	7.00E-04	MEGF9	0.745	2.30E-07
ACOT4	0.739	0.0023	RNF19B	0.745	8.00E-05
TMEM180	0.739	1.90E-06	PMFBP1	0.745	0.0087
ZMAT3	0.739	3.40E-06	ERLIN1	0.745	3.50E-11
NAAA	0.739	7.40E-05	TRAF7	0.745	5.10E-11
PPM1K	0.739	0.00048	PHLPP1	0.745	6.70E-08
CAD	0.740	3.20E-08	TCP11L1	0.745	6.70E-08
UBE2G1	0.740	3.40E-07	ZDHC24	0.745	0.0026
ZNF100	0.740	1.00E-04	TMEM45B	0.746	1.90E-11
REEP6	0.740	0.00012	LRRC8D	0.746	3.30E-08
DTX2	0.740	0.00013	SSH1	0.746	6.80E-07

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MYH10	0.746	1.10E-10	PCYT2	0.751	7.30E-11
C9orf114	0.746	9.40E-09	PYCR1	0.751	2.50E-07
TBC1D24	0.746	5.70E-08	SERPINA4	0.751	0.00015
APEH	0.746	5.50E-07	ZBTB46	0.751	0.0057
NR2F2	0.747	4.20E-11	ARHGAP26	0.752	5.20E-10
LRRCS8	0.747	5.50E-06	NCOA2	0.752	2.80E-08
BATF2	0.747	0.0037	GATAD2A	0.752	7.40E-08
HMG1	0.747	8.10E-12	MDM2	0.752	0.001
BRI3BP	0.747	1.40E-07	SULT1A1	0.752	0.0054
ANGEL1	0.747	3.70E-07	SRPK1	0.752	4.50E-11
DNHD1	0.747	2.90E-05	RABGGTA	0.752	7.80E-05
TMPRSS2	0.747	3.70E-05	GLUL	0.753	8.00E-12
TRRAP	0.747	0.00028	UCK2	0.753	4.50E-10
C19orf24	0.748	0.00012	PRKACA	0.753	1.80E-09
SRCIN1	0.748	0.0043	KCTD9	0.753	1.20E-08
OAF	0.748	4.20E-10	GSDMD	0.753	1.40E-06
PPP1R16A	0.748	2.60E-05	RAPGEF5	0.753	2.80E-06
SNHG15	0.748	5.10E-05	YIF1A	0.753	5.60E-06
CISD3	0.748	0.00017	ADORA2B	0.753	0.00037
DTX4	0.749	6.10E-11	SCRN2	0.753	5.70E-07
TUFM	0.749	5.60E-10	COMMD8	0.753	2.00E-06
PDDC1	0.749	2.10E-09	NMNAT3	0.753	6.70E-05
CRTC3	0.749	4.30E-06	NDRG3	0.753	9.80E-05
GAR1	0.749	6.00E-04	SLC23A3	0.753	0.0028
CYP51A1	0.749	6.70E-10	TPRG1L	0.754	8.20E-10
AXIN1	0.749	1.40E-09	DHX34	0.754	1.80E-07
PCSK7	0.749	1.50E-09	LOC729852	0.754	2.60E-07
UBAC1	0.749	2.20E-09	UBIAD1	0.754	9.80E-07
C2CD2L	0.749	2.50E-05	HSPA4L	0.754	1.50E-06
DHX37	0.749	0.0012	TMEM222	0.754	2.10E-06
NFKBIZ	0.749	0.0014	DIAPH1	0.754	2.30E-06
EIF2AK2	0.749	0.01	PLXNC1	0.754	8.90E-06
ERBB2	0.750	1.70E-11	XKRX	0.754	0.0025
SKIV2L2	0.750	1.20E-10	KHK	0.754	0.0041
PP7080	0.750	7.00E-07	PPP1R14C	0.754	0.0044
ATP6V0D1	0.750	1.20E-06	ATP13A2	0.754	0.00024
SLCO4C1	0.750	1.90E-05	ATP1A1	0.755	1.20E-11
RPUSD1	0.750	7.70E-05	GMDS	0.755	4.40E-07
FAM160A2	0.751	2.90E-08	DUSP15	0.755	0.0045
ABL2	0.751	7.80E-05	TXNDC11	0.755	2.20E-08
HADHA	0.751	8.20E-12	LEPREL4	0.755	6.20E-08
TRPC4AP	0.751	2.50E-11	TGFBRAP1	0.755	2.80E-07

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
LOC654342	0.756	0.00067	DCAKD	0.763	0.0035
SLMO1	0.756	0.0019	AMFR	0.763	1.40E-09
SPAG9	0.756	7.80E-11	KALRN	0.763	2.20E-08
NUAK1	0.756	0.0056	LYN	0.763	2.50E-07
YIF1B	0.757	4.30E-06	DPH2	0.763	3.90E-06
ERC1	0.757	1.10E-05	MAN1C1	0.763	0.00072
NKIRAS2	0.757	1.50E-05	RAB3D	0.763	0.0045
YIPF5	0.757	2.20E-09	DHCR7	0.764	1.00E-10
WSB2	0.757	4.20E-09	BMPR1A	0.764	2.20E-08
PAFAH1B3	0.757	6.30E-09	GRHPR	0.764	3.90E-08
H6PD	0.757	0.00033	C6orf108	0.764	4.30E-07
SCYL1	0.758	9.70E-10	AKT1S1	0.764	4.70E-07
PTPLB	0.758	2.40E-08	UBN1	0.764	1.20E-05
ISOC2	0.758	4.40E-08	RAB14	0.764	1.50E-09
NDUFAF4	0.758	8.40E-06	CYSTM1	0.764	4.60E-09
CLPP	0.758	0.00041	STAT3	0.764	8.10E-09
NCBP1	0.759	1.10E-09	AKIRIN2	0.764	2.80E-07
METTL7B	0.759	3.40E-09	ZNF622	0.764	4.10E-07
SLIRP	0.759	4.30E-08	ZNF615	0.764	0.00043
KLHL26	0.759	0.00021	CYCS	0.765	4.20E-10
IFRD2	0.759	0.00049	FDPS	0.765	2.20E-06
MYL5	0.759	0.0042	KIAA1217	0.765	5.90E-05
LASP1	0.759	9.80E-08	TGFBI	0.765	1.60E-10
TMEM127	0.759	1.70E-07	NDUFB10	0.765	1.20E-08
GSTZ1	0.759	2.20E-06	VRK3	0.765	5.50E-07
PTPMT1	0.760	1.70E-08	ABHD14B	0.765	3.20E-05
GDPD5	0.760	8.10E-08	DEF6	0.765	8.00E-05
TUBGCP4	0.760	4.70E-07	TMEM120B	0.765	0.00093
LETM1	0.760	0.0021	CYFIP2	0.765	0.0026
CAST	0.760	1.80E-10	ATP11B	0.766	6.70E-10
IQCB1	0.760	2.20E-07	CSK	0.766	5.50E-07
UROS	0.760	3.70E-06	PAQR4	0.766	4.90E-05
PPM1H	0.761	5.60E-10	GPAM	0.766	1.10E-08
WWP2	0.761	5.00E-08	AP1B1	0.766	1.20E-07
CCNK	0.761	4.30E-06	LGALS14	0.766	0.0036
SYNCRIP	0.762	8.00E-10	NBR1	0.767	1.40E-09
S1PR2	0.762	0.00046	TONSL	0.767	4.40E-07
TMEM37	0.762	1.10E-06	TET1	0.767	1.50E-05
EIF2C1	0.762	1.30E-05	TNFAIP8L1	0.767	5.00E-05
TTYH3	0.762	0.0045	C19orf66	0.767	1.00E-04
GOSR2	0.763	2.90E-08	GORASP2	0.768	1.40E-09
AUTS2	0.763	0.00027	CIZ1	0.768	7.60E-07

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MPZL3	0.768	6.00E-06	HMOX2	0.773	1.70E-07
ZCCHC6	0.768	6.70E-05	ZDHC18	0.773	2.20E-06
NMNAT1	0.768	0.0059	RAB11FIP5	0.773	6.60E-06
EGFL7	0.768	0.0082	BCR	0.773	0.00015
COPA	0.768	9.70E-10	ZBTB7B	0.773	0.001
JMJD6	0.768	5.00E-07	MLL3	0.773	0.0064
HTR1D	0.768	1.00E-05	SLC23A2	0.774	3.60E-07
C19orf70	0.768	6.40E-05	ZFAND5	0.774	6.30E-06
IRAK2	0.768	0.00014	HOXA13	0.774	0.00014
SEMA4F	0.768	0.00023	MAP3K9	0.774	0.00016
PEX3	0.769	2.50E-07	VPS25	0.774	4.40E-08
LOC389641	0.769	0.0088	TUBB4B	0.774	1.80E-05
ANXA5	0.770	7.60E-10	TCOF1	0.775	5.10E-09
MYO1C	0.770	2.80E-09	LONP1	0.775	8.30E-09
GSPT1	0.770	3.40E-09	TRAPPC4	0.775	1.10E-07
TTI1	0.770	1.20E-08	CCND3	0.775	0.00035
VPS18	0.770	1.50E-05	CAMK2N1	0.775	0.00071
PIM2	0.770	5.30E-05	ZNF695	0.775	0.0013
ERAP2	0.770	0.00031	TIMELESS	0.775	1.70E-08
SCFD2	0.770	0.0012	GOLGB1	0.775	2.80E-08
GPX3	0.770	3.00E-09	AGBL5	0.775	1.60E-07
TMEM177	0.770	5.80E-06	C20orf27	0.775	2.50E-06
NEURL1B	0.770	7.50E-05	NR3C1	0.775	7.30E-05
C3orf33	0.771	6.30E-06	C15orf39	0.775	0.00082
C7orf42	0.771	8.30E-09	ELL2	0.776	2.30E-08
PARVB	0.771	1.10E-06	FAM63A	0.776	0.00011
GSTA1	0.771	2.10E-06	POLR3B	0.776	0.00049
GPHN	0.771	2.00E-05	PKM2	0.776	1.10E-09
POLR3A	0.772	7.00E-08	YY1AP1	0.776	4.80E-08
HPDL	0.772	2.50E-07	RIMKLA	0.776	4.80E-07
APOH	0.772	1.70E-06	PPIP5K1	0.776	2.20E-06
ARHGEF7	0.772	6.80E-08	TTC39A	0.776	2.30E-06
DFFA	0.772	1.40E-07	KLHL8	0.776	1.00E-05
NEK4	0.772	1.80E-06	TRAPPC6A	0.776	2.60E-05
DRD2	0.772	0.00061	CRELD2	0.776	0.00067
KIF3B	0.772	0.00061	ATP7B	0.777	3.50E-08
MTOR	0.773	1.30E-06	HIST1H2BK	0.777	9.50E-08
PRRC2C	0.773	0.00028	CIB1	0.777	1.30E-06
TGFB3	0.773	0.0029	LAMP3	0.777	0.0013
PACSIN2	0.773	7.20E-09	PARS2	0.777	0.0044
SLC37A4	0.773	1.50E-08	RANBP10	0.778	2.10E-06
OSBPL2	0.773	3.50E-08	SUV39H1	0.778	2.20E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
BRSK2	0.778	9.30E-05	MOSPD3	0.782	2.00E-04
PPME1	0.778	1.50E-08	PSMG4	0.782	0.0023
PPAT	0.778	1.60E-07	GLRX2	0.782	0.004
SFMBT1	0.778	2.70E-07	TM7SF2	0.782	7.10E-08
HERC2	0.778	1.50E-06	LOC100499466	0.782	1.10E-06
RIPK4	0.778	3.10E-06	ZFYVE27	0.782	1.60E-06
KSR1	0.778	4.70E-06	SNAP47	0.782	2.20E-05
TATDN2	0.778	1.00E-04	PLOD1	0.783	1.70E-08
MVD	0.778	0.00017	RPTOR	0.783	6.60E-07
APOBEC3F	0.778	0.00032	TMEM184C	0.783	5.40E-06
C22orf25	0.778	0.00098	POLR3D	0.783	5.80E-05
WDR45L	0.779	2.60E-08	UBA6	0.783	0.00064
EDC4	0.779	3.00E-08	KBTBD11	0.783	1.10E-05
CHML	0.779	2.40E-06	ATAD5	0.783	5.80E-05
UBE2S	0.779	4.90E-05	DOT1L	0.783	0.00016
DYNC1H1	0.779	0.00029	MYCBP2	0.783	7.00E-04
SEPT11	0.779	1.10E-08	E2F1	0.784	2.60E-07
CTNNAL1	0.779	1.40E-08	GPRC5C	0.784	3.00E-07
CCDC88C	0.779	3.40E-06	DOLPP1	0.784	9.60E-07
EIF5A2	0.779	7.50E-05	MLH1	0.784	9.80E-07
FOXM1	0.780	4.80E-09	DFNA5	0.784	3.20E-06
AP1M1	0.780	4.20E-05	TOM1L2	0.784	5.70E-06
LOC550643	0.780	0.00035	EEFSEC	0.784	3.20E-05
CUL7	0.780	7.90E-08	CIT	0.784	0.0014
KIAA0195	0.780	2.70E-07	ARFGEF2	0.785	4.10E-08
C22orf29	0.780	2.10E-05	PRKRIR	0.785	4.30E-08
HEG1	0.780	0.00048	SPECC1L	0.785	5.80E-05
DDAH1	0.780	0.0016	SLC25A40	0.785	9.40E-06
AK2	0.781	2.00E-08	MXD4	0.785	9.40E-06
AGFG1	0.781	5.70E-08	MAGI1	0.785	1.70E-05
ACO1	0.781	5.80E-08	NUP188	0.786	8.20E-08
CDR2	0.781	6.00E-07	NDUFA13	0.786	3.70E-07
ACOX2	0.781	0.00021	RPL7L1	0.786	4.30E-07
UBXN7	0.781	0.00042	MKNK1	0.786	1.40E-05
CELSR2	0.781	0.0028	USP20	0.786	0.00011
AK4	0.781	1.00E-08	DOCK8	0.786	0.00085
SGTA	0.781	1.10E-07	SH2D3A	0.786	0.0026
POLR1A	0.781	0.00029	STRADB	0.786	2.10E-07
SAMD10	0.781	0.0027	ACAT2	0.786	2.30E-06
KDELR2	0.782	3.40E-08	MON2	0.786	4.00E-06
FOXN3	0.782	2.20E-07	RNASEH1	0.786	3.70E-05
SHROOM1	0.782	3.00E-05	SNAPC4	0.786	4.00E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
UPRT	0.786	5.50E-05	GYG1	0.791	1.30E-05
SUSD4	0.786	0.00013	LOC654433	0.791	9.00E-05
INVS	0.786	0.00019	COQ4	0.791	0.00014
FBXL4	0.786	0.00048	CBS	0.791	9.70E-06
FAM114A1	0.786	0.0015	C1orf201	0.791	0.01
TRIM25	0.787	9.00E-08	FUCA2	0.792	1.20E-07
NEK8	0.787	0.00075	TEX261	0.792	3.00E-07
RABL2B	0.787	0.0022	HDHD3	0.792	1.10E-06
CUX1	0.787	7.00E-07	WDR83OS	0.792	3.20E-06
FBRSL1	0.787	6.60E-05	C16orf80	0.792	3.40E-06
HIRA	0.787	1.00E-04	OSGIN1	0.792	0.0076
TXNRD2	0.787	0.00017	ARCN1	0.792	4.30E-08
RBFA	0.787	0.00028	USP10	0.792	1.70E-07
ACSF2	0.788	2.20E-07	APBB1	0.792	9.80E-06
VASH2	0.788	0.00026	HMG20B	0.792	4.90E-05
GEMIN7	0.788	0.0019	LNX1	0.792	0.0012
SAE1	0.788	3.50E-08	CHKA	0.792	0.0027
BCL2L11	0.788	3.50E-06	HKDC1	0.793	2.00E-07
MICALL1	0.788	2.60E-05	GPT2	0.793	3.30E-07
EIF2B3	0.788	0.00014	MAPK9	0.793	5.90E-07
PDE6A	0.788	0.0011	KLC4	0.793	7.90E-07
HERC6	0.788	0.0096	HIBADH	0.793	1.10E-06
AMOTL2	0.789	7.00E-08	APAF1	0.793	3.00E-06
SMG5	0.789	8.00E-08	REEP4	0.793	0.0056
UPB1	0.789	4.80E-06	PCSK6	0.793	2.10E-07
EIF1AD	0.789	1.00E-05	PTPN18	0.793	8.70E-07
GTF3C1	0.789	8.20E-05	CNOT6L	0.793	3.80E-05
RAB27A	0.789	0.00027	AGXT2L2	0.793	0.00016
ANK2	0.789	0.00036	TSPYL4	0.793	0.00019
PTGFRN	0.789	0.001	PRMT7	0.794	1.60E-05
WNT11	0.789	0.008	MAPKBP1	0.794	2.00E-05
ORAI3	0.789	0.0092	TAF8	0.794	7.30E-05
TFG	0.789	5.50E-08	FTL	0.794	5.30E-06
SERINC1	0.789	6.50E-08	CHRAC1	0.794	7.30E-06
PAQR7	0.789	1.90E-06	RASL11A	0.794	2.60E-05
PARVA	0.789	2.20E-05	FAT1	0.794	7.00E-05
PIDD	0.789	0.00067	ABCC10	0.794	3.00E-04
CASK	0.790	1.30E-07	COQ6	0.794	0.00032
EIF4G1	0.790	8.50E-07	NDUFB7	0.794	0.00047
PLOD3	0.790	8.30E-06	ARV1	0.795	0.0011
RAD51D	0.790	0.00062	ARHGAP39	0.795	0.0025
CCDC167	0.790	0.0047	ALDH18A1	0.796	8.70E-08

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
HMGCR	0.796	2.90E-07	SLC19A1	0.800	0.001
NEK9	0.796	6.50E-07	USP7	0.801	3.90E-07
RAB11FIP3	0.796	3.40E-06	CCDC34	0.801	8.90E-05
FAM96B	0.796	9.70E-06	NEDD9	0.801	0.0012
KIAA0196	0.796	1.20E-05	CD99L2	0.801	0.0018
LRSAM1	0.796	9.00E-05	GPD2	0.801	9.50E-07
MAP4K2	0.796	0.00051	INTS4	0.801	6.10E-06
ACOX1	0.796	1.40E-06	MYO9B	0.801	1.30E-05
TMEM200A	0.797	6.50E-06	CC2D1A	0.801	2.10E-05
C2orf47	0.797	3.20E-05	LOC439990	0.801	0.00014
GLIS2	0.797	0.00053	FAM20C	0.801	0.00039
KLHL36	0.797	0.00058	FHL2	0.801	0.00051
PEMT	0.797	0.0066	IFT57	0.801	0.00052
GSR	0.797	5.40E-07	KIAA0922	0.801	6.00E-04
REG4	0.797	4.20E-06	MCTP2	0.801	6.00E-04
CYB5D1	0.797	0.00028	PHKA1	0.801	0.00077
C12orf51	0.797	0.00031	ARMC6	0.801	0.0012
FAM171A1	0.798	3.20E-05	ZNF275	0.801	0.0018
SEC61A2	0.798	0.0011	SPTLC3	0.801	0.0031
PRKAR1B	0.798	0.0018	ADRBK1	0.802	8.50E-07
ANP32B	0.798	0.0095	GJB1	0.802	9.90E-07
EIF6	0.798	2.90E-07	CENPM	0.802	0.00023
KIAA0368	0.798	8.10E-07	EP400	0.802	3.00E-04
RHOT1	0.798	3.30E-06	UHMK1	0.802	0.002
DUSP14	0.798	2.00E-04	C10orf88	0.802	0.002
MARS2	0.798	0.00029	PQLC2	0.802	0.0025
ITPR2	0.798	0.0016	OSBPL10	0.802	7.70E-06
LCP1	0.799	4.30E-07	NCKIPSD	0.802	0.0016
ANKFY1	0.799	9.80E-06	RAB21	0.802	0.0027
IPO4	0.799	0.0054	UBQLN4	0.803	1.50E-06
EPB41L5	0.799	1.10E-06	BCKDHB	0.803	1.10E-05
SLC35B2	0.799	2.00E-06	CCDC25	0.803	1.80E-05
GAB1	0.799	2.60E-06	CPQ	0.803	0.00012
GPR35	0.799	4.20E-06	ZNF446	0.803	0.0025
HPS6	0.799	1.00E-04	OSBPL3	0.803	3.50E-06
PDS5A	0.800	6.40E-07	TBC1D12	0.803	1.70E-05
VAC14	0.800	9.20E-06	KLHL25	0.803	7.00E-04
KNG1	0.800	1.10E-05	MDN1	0.803	0.0022
TMEM25	0.800	1.20E-05	ATP5G3	0.804	4.40E-07
LOC152217	0.800	0.00011	NF1	0.804	2.50E-06
DENND2D	0.800	0.00021	IGSF3	0.804	6.30E-06
MXI1	0.800	0.00042	URB2	0.804	0.0033

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SMAD3	0.804	3.00E-06	MTHFR	0.807	4.40E-05
CLCN6	0.804	9.00E-06	SEPT6	0.807	0.00022
SF3B5	0.804	0.00028	NAGPA	0.807	0.00047
ADCK4	0.804	0.0011	YIPF1	0.807	0.0013
CABIN1	0.804	0.0016	EPHX1	0.808	4.80E-06
C7orf10	0.804	0.0023	CSDA	0.808	2.90E-05
NCLN	0.804	0.0081	MTHFD1L	0.808	0.00018
COPG1	0.805	1.10E-06	SBNO2	0.808	2.00E-04
PPAP2A	0.805	2.50E-06	PTK2B	0.808	0.00035
MFHAS1	0.805	1.20E-05	HAUS8	0.808	0.0015
TTLL12	0.805	0.00013	SLC9B2	0.808	0.0075
PPARA	0.805	0.00036	FBXO41	0.808	5.30E-05
TTC12	0.805	0.0026	NPC1L1	0.808	0.00055
LRRC28	0.805	0.0042	PTRF	0.809	1.80E-06
DENND4B	0.806	1.00E-05	TTR	0.809	1.80E-05
POLR3E	0.806	1.60E-05	CEP104	0.809	0.00033
ADNP2	0.806	2.10E-05	OVOL1	0.809	0.0014
FAM127B	0.806	3.00E-05	TNS3	0.809	5.60E-06
KIAA0355	0.806	3.60E-05	ATP6V1A	0.809	6.60E-06
FPGS	0.806	1.00E-04	SIK2	0.809	8.30E-06
NOL6	0.806	0.00031	SLC25A17	0.809	0.00019
ITIH2	0.806	0.00085	FUK	0.809	0.00036
UQCRC2	0.806	7.30E-07	GTF3A	0.810	9.20E-06
UQCRC1	0.806	8.70E-07	TSTA3	0.810	3.00E-04
KDM5C	0.806	1.80E-06	TM2D3	0.810	0.00049
FN3KRP	0.806	9.40E-06	FKBP8	0.810	0.00066
GDA	0.806	1.50E-05	PPM1G	0.811	1.50E-05
PBX1	0.806	3.90E-05	CRLS1	0.811	1.60E-05
RGL1	0.806	0.00053	ARFIP1	0.811	4.10E-05
KIAA1549	0.806	0.0031	FBXO31	0.811	0.00011
IQCE	0.806	0.0058	CHFR	0.811	0.00042
TCEA1	0.807	1.50E-06	ENPP1	0.811	0.0047
LAP3	0.807	1.10E-05	ANXA9	0.811	0.0068
PIK3R4	0.807	2.10E-05	TRAPPC10	0.811	2.30E-05
LBH	0.807	4.40E-05	CLCN2	0.811	5.60E-05
NIPSNAP3A	0.807	0.0012	DDA1	0.811	0.00015
FGD3	0.807	0.0019	KDM1B	0.811	3.00E-04
PPP1CC	0.807	8.80E-07	LOC220906	0.812	5.90E-06
ANKRD17	0.807	2.50E-06	SHFM1	0.812	1.10E-05
ATP1B1	0.807	4.70E-06	WIPI2	0.812	1.20E-05
RCOR1	0.807	1.20E-05	NEK6	0.812	1.70E-05
CBLC	0.807	2.70E-05	ZYX	0.812	0.00067

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
HSF1	0.812	0.0012	TBC1D10B	0.816	2.90E-05
COQ10A	0.812	0.004	ACD	0.816	0.00019
MFSD10	0.812	0.0076	USP25	0.816	0.00028
MFN2	0.812	3.40E-06	DOPEY1	0.816	0.0016
MTMR4	0.812	7.30E-06	STXBP6	0.816	0.0017
IDI1	0.812	0.0011	ATG4D	0.816	0.0024
MAST3	0.812	0.0027	KAT2A	0.817	2.40E-05
CIDEC	0.812	0.0075	SH3D19	0.817	6.20E-05
ITGB1BP1	0.813	8.80E-05	UBE2R2	0.817	7.00E-05
SFXN4	0.813	0.00011	DENND4A	0.817	0.00078
PML	0.813	0.00031	LOC387647	0.817	0.0028
TBCD	0.813	2.40E-05	ACSL1	0.817	0.0016
LRP11	0.813	2.60E-05	UMPS	0.818	2.90E-05
RPIA	0.813	9.00E-05	ZFP106	0.818	3.30E-05
BRF1	0.813	3.00E-04	PEX13	0.818	6.20E-05
COX6B1	0.813	0.00047	RABL3	0.818	0.0016
CTC1	0.813	0.0022	CAMKV	0.818	0.0016
VPS53	0.813	0.01	MLYCD	0.818	0.0034
EPAS1	0.814	5.40E-06	RAD23B	0.818	4.40E-06
BIRC6	0.814	9.50E-06	HYOU1	0.818	5.60E-06
AIG1	0.814	3.90E-05	NUP43	0.818	7.90E-05
USP38	0.814	0.00036	DONSON	0.818	0.00013
NSUN5	0.814	0.0021	ARHGEF18	0.818	0.00014
USP22	0.815	2.50E-06	TXNL4B	0.818	0.00071
TNPO1	0.815	3.40E-06	SERPINF2	0.818	0.00076
CRY2	0.815	1.00E-04	IBA57	0.818	0.0018
SNRNP200	0.815	2.00E-06	CTNS	0.818	0.003
AP3B1	0.815	9.50E-06	EMID1	0.818	0.0047
ACTL8	0.815	1.20E-05	EIF2S2	0.819	5.70E-06
SHKBP1	0.815	3.10E-05	NNT	0.819	1.90E-05
MRPS25	0.815	5.60E-05	ATXN2	0.819	0.00024
OGG1	0.815	0.0012	CAMSAP3	0.819	0.0017
DPCD	0.815	0.0036	DDHD2	0.820	4.40E-05
ATP5S	0.815	0.0053	MPI	0.820	5.50E-05
RMND5A	0.816	5.20E-06	IDH3A	0.820	9.20E-05
TRIM24	0.816	5.20E-05	EEF2	0.820	0.00013
HPS4	0.816	9.10E-05	P2RX4	0.820	2.00E-04
SELO	0.816	0.00019	KPNA6	0.820	0.00039
SOWAHC	0.816	0.001	KIAA1468	0.820	0.0023
CNO	0.816	0.0033	MYO1D	0.820	0.0068
HNRNPK	0.816	2.20E-06	SON	0.820	7.90E-06
RALGAPB	0.816	1.00E-05	NCOA1	0.820	3.00E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SEC16A	0.820	4.30E-05	C1RL	0.824	0.00015
MAEA	0.820	5.50E-05	GORASP1	0.824	0.00024
MTFP1	0.820	0.00021	SLC16A13	0.824	0.0048
MUL1	0.820	0.00072	SNAPC2	0.824	0.0076
PDE12	0.820	0.00075	HAVCR1	0.824	3.10E-05
MRPL36	0.820	0.0011	GRINA	0.824	8.00E-05
ICOSLG	0.820	0.0019	BCKDHA	0.824	3.00E-04
PELI3	0.820	0.0065	ENDOV	0.824	0.01
LSM3	0.821	0.00013	SAP130	0.825	4.30E-05
TTF2	0.821	0.00036	ASAP1	0.825	8.00E-05
FAM82A2	0.821	0.00042	ATG5	0.825	0.00031
PGAM1	0.821	4.90E-06	RFNG	0.825	0.0044
SQLE	0.821	6.30E-06	PKP2	0.825	1.80E-05
MCM4	0.821	7.70E-06	ABHD12	0.825	3.90E-05
NAP1L4	0.821	1.20E-05	MTDH	0.825	4.00E-05
RANBP2	0.821	1.20E-05	AKR1A1	0.825	6.80E-05
GGA2	0.821	1.40E-05	RPS6KB1	0.825	9.00E-05
CHMP1A	0.821	2.10E-05	RAB2A	0.825	9.20E-05
NCOR1	0.821	4.60E-05	TUBBP5	0.825	0.0012
SRXN1	0.821	9.10E-05	TMEM143	0.825	0.0014
THOC2	0.821	0.00051	NADKD1	0.825	0.0028
TBC1D22B	0.821	0.00057	SEC22A	0.825	0.0056
UBE2W	0.821	0.0023	ABCC2	0.826	2.30E-05
FAM3B	0.821	0.01	CDCA5	0.826	5.10E-05
SETD2	0.822	5.40E-05	GIT1	0.826	0.00012
RNF31	0.822	3.00E-04	RAB5C	0.826	0.00013
NMT2	0.822	0.00032	MARVELD3	0.826	0.00023
ASB8	0.822	0.00048	B3GALNT2	0.826	0.00027
NGLY1	0.822	0.00092	AQP11	0.826	0.00097
HYAL3	0.822	0.0045	EXOSC5	0.826	0.0019
LMNB2	0.822	0.0012	CTNND1	0.826	0.004
SMG7	0.823	2.20E-05	WDYHV1	0.826	0.0079
MYO19	0.823	3.10E-05	AP2S1	0.826	5.60E-05
OGFOD1	0.823	7.30E-05	EFTUD1	0.826	0.00058
QDPR	0.823	0.00029	ENDOG	0.826	0.0032
AEN	0.823	0.00057	CHIC1	0.826	0.0036
C3orf39	0.823	0.0017	MED19	0.826	0.0039
LARP4B	0.824	2.10E-05	PTPN23	0.827	0.00015
CIAO1	0.824	2.30E-05	PRCC	0.827	0.0012
MAPK13	0.824	3.40E-05	BOLA3-AS1	0.827	0.0053
IPO8	0.824	4.60E-05	RRP8	0.827	0.0073
ZNF592	0.824	7.20E-05	SERGEF	0.827	0.0092

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
GNS	0.828	1.90E-05	RXRA	0.832	0.0042
LRRCS9	0.828	4.10E-05	UBE4A	0.832	3.40E-05
HDAC3	0.828	5.60E-05	EDF1	0.832	6.50E-05
MCRS1	0.828	5.80E-05	TXLNA	0.832	0.00028
TMF1	0.828	0.00011	SLC17A5	0.832	5.00E-04
NARS2	0.828	0.00029	CD74	0.832	0.00055
OBFC2B	0.828	0.00036	EML6	0.832	0.0053
NQO2	0.828	0.0011	OPA3	0.832	0.0084
PPARD	0.828	0.0013	TMEM185A	0.832	0.0095
NCK2	0.828	0.0018	RAB1A	0.833	3.80E-05
MAP3K3	0.828	0.0038	HMBS	0.833	0.00016
ERCC6	0.828	0.0023	ELF4	0.833	0.00022
EIF4A2	0.828	0.0058	CASP2	0.833	0.00065
SH3BGRL2	0.829	3.10E-05	YAF2	0.833	0.0017
EIF4G3	0.829	7.50E-05	C5orf42	0.833	0.0027
FNBP1	0.829	0.00052	OSGIN2	0.833	0.0039
CLMP	0.829	8.00E-04	KIAA1522	0.833	0.0063
AARSD1	0.829	0.0024	VDAC2	0.833	4.50E-05
SPG11	0.830	0.00021	UXT	0.833	0.00052
NECAB3	0.830	0.0023	POLRMT	0.833	0.0024
GRIK4	0.830	0.0092	TAOK3	0.833	0.0028
TM9SF3	0.830	2.20E-05	KLHL21	0.833	0.0051
RAB11FIP4	0.830	7.30E-05	ASXL1	0.834	4.80E-05
R3HDM4	0.830	0.00044	MRPL27	0.834	0.00012
DCXR	0.830	0.00047	MADD	0.834	0.00017
POLD1	0.830	0.00065	AIMP1	0.834	0.00018
AIFM2	0.830	0.0011	KIAA0319L	0.834	0.00033
NLE1	0.830	0.003	AMBRA1	0.834	0.0016
CHD2	0.831	7.10E-05	TRABD	0.834	0.0016
LRBA	0.831	9.30E-05	SDHAF1	0.834	0.0035
SREBF1	0.831	1.00E-04	DDX46	0.834	0.0074
C6orf115	0.831	0.00021	NUMBL	0.834	0.0082
METTL11A	0.831	0.0025	HS2ST1	0.835	0.00011
SNAI1	0.831	0.0056	LARP1B	0.835	0.0018
DLG1	0.832	5.30E-05	CD3EAP	0.835	0.0022
WDR59	0.832	8.80E-05	PEG10	0.835	3.80E-05
TBC1D5	0.832	0.00038	COPE	0.835	0.00012
KLHDC10	0.832	0.00046	GART	0.835	0.00012
FLNB	0.832	0.00054	FARSA	0.835	0.00026
LOC100507203	0.832	0.0017	ERVMER34-1	0.835	0.00028
CHCHD4	0.832	0.0036	PRDM10	0.835	0.005
ASTN2	0.832	0.0041	TBC1D16	0.835	0.0057

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
GCAT	0.835	0.0092	GATAD1	0.839	0.0022
MTUS1	0.836	7.00E-05	SLC25A39	0.839	0.00015
PRDX5	0.836	7.10E-05	RYK	0.839	0.00021
SLC25A13	0.836	0.00014	ANKRD13A	0.839	0.001
AIF1L	0.836	7.00E-04	AKT1	0.839	0.0015
PRKD2	0.836	0.00084	AP1G1	0.840	0.00012
PNPLA6	0.836	0.002	NUDCD3	0.840	0.00057
C11orf54	0.836	0.0073	SOCS7	0.840	0.0014
CCDC117	0.836	0.00016	FEM1B	0.840	0.0022
STXBP2	0.836	0.00019	E2F7	0.840	0.0025
ABCB10	0.836	0.00023	PGGT1B	0.840	0.0038
PEA15	0.836	0.00042	COPB2	0.840	1.00E-04
KDM2B	0.836	0.00098	SIGMAR1	0.840	2.00E-04
TRAPPC12	0.836	0.002	APRT	0.840	0.0022
PCSK5	0.836	0.0045	YWHAE	0.841	8.40E-05
BRP44L	0.836	0.005	SUCLG2	0.841	0.00018
STRN4	0.837	0.00012	PSMD2	0.841	0.00023
RPAP1	0.837	0.00016	FBXO18	0.841	0.00036
FAM122B	0.837	0.0022	TNFRSF21	0.841	0.00049
FAM168A	0.837	0.004	SFXN5	0.841	0.00076
OAS3	0.837	0.00062	ZFYVE9	0.841	0.00084
PRPS2	0.837	7.00E-04	LTK	0.841	0.0011
TEAD4	0.837	0.00076	MAN2B2	0.841	0.0022
SP2	0.837	0.00097	MCCC2	0.841	0.0036
CDCP1	0.837	0.0029	OAZ1	0.841	9.50E-05
LMBRD2	0.837	0.006	CHD6	0.841	0.00029
LPCAT3	0.838	6.90E-05	NFS1	0.841	0.00046
SCRN1	0.838	1.00E-04	PARP14	0.841	0.00046
RNF44	0.838	0.00014	PIEZO1	0.841	0.00067
SWAP70	0.838	0.00024	BTRC	0.841	0.0015
SBNO1	0.838	0.00027	ASAP3	0.841	0.0031
FDX1	0.838	0.00057	CDX2	0.842	0.0023
DGKZ	0.838	0.00085	DIMT1	0.842	0.0029
C7orf73	0.838	9.00E-04	CAMK1	0.842	0.01
YIPF2	0.838	0.0019	PDXDC1	0.843	0.00016
ACSL4	0.838	0.002	UGP2	0.843	0.00018
CNNM2	0.838	0.003	VMP1	0.843	0.00024
ECI1	0.838	0.0047	FAM8A1	0.843	3.00E-04
FAM177A1	0.839	0.00049	DNAJC13	0.843	0.00036
AQP3	0.839	0.00076	NANS	0.843	0.00088
TAB1	0.839	0.0012	THAP4	0.843	0.0015
FEM1A	0.839	0.002	TK1	0.843	0.0046

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CAND1	0.843	0.00016	NAPA	0.847	0.00093
PTPRJ	0.843	0.0022	EBPL	0.847	0.00096
SORBS2	0.843	0.0024	TBC1D17	0.847	0.0013
SLC25A38	0.843	0.0032	KIAA0930	0.847	0.0017
GPS2	0.843	0.0037	SLC35A3	0.847	0.0032
PPFIA1	0.844	0.00026	PINK1	0.847	0.0092
MKLN1	0.844	0.00042	CNN3	0.848	0.00041
GNA12	0.844	0.00071	SRP72	0.848	0.00046
GEMIN5	0.844	0.00081	HMGXB3	0.848	5.00E-04
USP36	0.844	0.00098	TSEN54	0.848	0.0021
WDR55	0.844	0.0015	CLEC16A	0.848	0.0026
SH3PXD2B	0.844	0.0024	HAUS7	0.848	0.0084
CYB5R3	0.844	0.00025	TMEM54	0.848	0.0096
RANGAP1	0.844	0.00031	PAFAH1B1	0.849	0.00042
SNX19	0.844	0.00049	PI4K2A	0.849	0.00056
ACOT8	0.844	0.01	MLL4	0.849	0.00062
GMPS	0.845	0.00022	BAZ2A	0.849	0.0039
PIP4K2B	0.845	0.00045	VANGL1	0.849	0.006
ENTPD6	0.845	0.00052	XBP1	0.849	0.00028
SARM1	0.845	0.0011	IMMT	0.849	0.00031
MRPL35	0.845	0.0018	C21orf33	0.849	0.00085
CRIM1	0.845	0.0042	FAM210B	0.849	0.0011
LUZP1	0.845	0.0092	ZNF687	0.849	0.0023
GAK	0.845	0.01	PDXK	0.849	0.0023
CTNNA1	0.846	0.00015	RAP2A	0.849	0.0033
TMEM135	0.846	0.00033	EEA1	0.849	0.0036
PPPDE1	0.846	6.00E-04	PITHD1	0.849	0.0042
IL28RA	0.846	0.0091	SGK223	0.849	0.0078
PSD3	0.846	0.01	SLC35B1	0.850	0.00078
AP1M2	0.846	0.00032	PDE4DIP	0.850	0.0012
XPC	0.846	0.0012	TTC31	0.850	0.0025
LMTK2	0.846	0.0014	PIGN	0.850	0.0033
ARHGEF26	0.846	0.0016	LPAR1	0.850	0.0065
ETFA	0.847	0.00024	EIF4A3	0.850	0.00052
HEPH	0.847	0.00033	NELF	0.850	0.00083
RNF26	0.847	0.00033	IMPA2	0.850	0.0013
PCCB	0.847	0.00055	SESTD1	0.850	0.0014
CLDN7	0.847	0.0013	PURB	0.850	0.0023
ORC1	0.847	0.0017	GATA6	0.850	0.0061
KIAA0564	0.847	0.0036	PPP2R2A	0.851	0.00062
NFE2L2	0.847	0.00041	DNAJA3	0.851	0.00085
ABCF3	0.847	0.00074	DCTN4	0.851	0.00099

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
RALGPS1	0.851	0.0018	ZC3H7B	0.854	0.00098
FCHSD2	0.851	0.0021	SNRPC	0.854	0.0013
SLC25A15	0.851	0.0022	BET1L	0.854	0.0019
ASNA1	0.851	0.0039	KIF13B	0.854	0.0021
DNAH14	0.851	0.0053	SLC25A43	0.854	0.0051
CDC14B	0.851	0.0066	RRAGA	0.854	0.0077
KIAA0556	0.851	0.007	CDC42EP2	0.854	0.0082
ATP6V0A2	0.851	0.0075	COG8	0.854	0.0095
PXDC1	0.851	0.0088	SPRYD7	0.854	0.0097
ZNF282	0.851	0.01	ACTB	0.855	0.00035
XPO5	0.851	0.00076	FGFR4	0.855	6.00E-04
CMAS	0.851	0.00081	TIMP2	0.855	0.0014
SLC35A2	0.851	0.0018	SLC20A2	0.855	0.0016
LRRC47	0.851	0.0024	RSF1	0.855	0.0024
PACSIN3	0.851	0.0061	DPH3	0.855	0.006
BCAR3	0.851	0.0081	LGR4	0.856	0.001
LRP8	0.851	0.0095	PEBP1	0.856	0.0014
PARP12	0.851	0.0095	S100A13	0.856	0.0016
SMAD1	0.851	0.0095	SYTL2	0.856	0.0017
QPRT	0.852	0.00041	ASB7	0.856	0.0099
ATP2B1	0.852	0.00074	GPI	0.856	0.00045
UNC119B	0.852	0.0011	KIAA1147	0.856	0.00083
HPS3	0.852	0.0016	FANCA	0.856	0.0016
FAM190B	0.852	0.0032	EXOC4	0.856	0.0021
CPNE2	0.852	0.0041	CPSF3L	0.856	0.0028
SHARPIN	0.852	0.0075	PROSC	0.856	0.0049
HMG2	0.853	0.00041	ANAPC2	0.856	0.0053
ASF1B	0.853	0.0011	TH1L	0.857	0.00077
GYLTL1B	0.853	0.0024	DVL3	0.857	0.00079
OSBPL11	0.853	0.0028	DDX19B	0.857	0.0036
CLIP1	0.853	0.0029	TBCCD1	0.857	0.0052
METTL13	0.853	0.0061	PHKA2	0.857	0.0021
CTNNBIP1	0.853	0.0079	FN3K	0.857	0.005
UBE2K	0.853	0.00053	XXYLT1	0.857	0.0054
PXN	0.853	0.00075	MTFR1	0.857	0.0062
GTF2F1	0.853	0.001	MYO7A	0.857	0.0096
ARFIP2	0.853	0.0011	HSPD1	0.858	0.00051
LN2	0.853	0.002	FGG	0.858	0.0023
CENPV	0.853	0.0021	ANKRD28	0.858	0.0043
ZXDC	0.853	0.0079	IL13RA1	0.858	0.005
DARS2	0.854	8.00E-04	RPL12	0.859	0.00058
SF3B2	0.854	5.00E-04	CDK12	0.859	0.0013

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
YIPF3	0.859	0.0022	KEAP1	0.862	0.003
PPID	0.859	0.0028	COX5A	0.863	0.0017
CDC25C	0.859	0.004	DPP3	0.863	0.0021
PGAM5	0.859	0.01	CIC	0.863	0.0042
DUSP3	0.859	0.0011	HINT3	0.863	0.0043
PDIA5	0.859	0.0025	MAF1	0.863	0.0045
STIL	0.859	0.0031	HAUS5	0.863	0.0086
SIRT2	0.859	0.0032	HM13	0.863	0.0016
ADAP1	0.859	0.0057	BAHD1	0.863	0.0037
SENP6	0.860	0.0021	SAP30L	0.863	0.0075
CDC25B	0.860	0.0027	RALGAPA2	0.863	0.0076
TBC1D20	0.860	0.0027	UAP1L1	0.863	0.0078
RNF220	0.860	0.003	SMARCC2	0.864	0.0021
DCTD	0.860	0.0038	YEATS2	0.864	0.0024
TTC13	0.860	0.004	SORBS1	0.864	0.0026
ARHGEF12	0.860	0.0043	NOA1	0.864	0.0053
PPAP2B	0.860	0.0049	NDUFB2	0.864	0.0072
METTL3	0.860	0.0067	EPT1	0.865	0.002
CASP6	0.860	0.0091	SCAF4	0.865	0.005
ATAD2	0.860	0.0014	MAGED1	0.865	0.0016
EHHADH	0.860	0.002	YKT6	0.865	0.0036
VTA1	0.860	0.0022	CTDSPL2	0.865	0.0045
GLE1	0.860	0.0023	ATP13A3	0.866	0.0016
ZBED4	0.860	0.0029	PATL1	0.866	0.0025
CBR1	0.860	0.005	GSS	0.866	0.0026
IP6K1	0.860	0.005	ERAP1	0.866	0.0028
MICAL3	0.860	0.006	TRIP12	0.866	0.0033
NRSN2	0.860	0.0064	WDR36	0.866	0.0043
PPP2R3C	0.860	0.01	ICK	0.866	0.0047
SMEK1	0.861	0.0019	CNDP2	0.866	0.0067
NUPL1	0.861	0.0025	STC2	0.866	0.01
RPS6KA1	0.861	0.0032	MYBL2	0.866	0.0018
PDE8A	0.861	0.0065	PSME4	0.866	0.0024
INPP4A	0.861	0.0084	MCM5	0.866	0.0029
DDB1	0.862	0.00093	BAG5	0.866	0.005
NMT1	0.862	0.0015	ATP11A	0.866	0.0067
C20orf112	0.862	0.0015	KLHL5	0.866	0.0072
USP11	0.862	0.0019	SNX33	0.866	0.0075
WDR12	0.862	0.0037	AGTRAP	0.866	0.0086
ECH1	0.862	0.0018	FAM118A	0.867	0.0039
ENOPH1	0.862	0.0027	ACSS1	0.867	0.0042
COMMD7	0.862	0.0029	HS1BP3	0.867	0.01

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
ACSL3	0.868	0.0017	PPRC1	0.875	0.009
TBC1D23	0.868	0.0062	PRDX6	0.875	0.0038
CASC5	0.868	0.0085	CEBPG	0.875	0.0048
UBE2Z	0.869	0.0023	CUL1	0.875	0.0064
LMO7	0.869	0.0029	CAMK2D	0.875	0.0089
SEC13	0.869	0.0043	TXN2	0.875	0.01
ENOSF1	0.869	0.0053	SCARB1	0.876	0.0055
GMPPA	0.869	0.0075	HSBP1	0.876	0.0058
BAG3	0.869	0.0084	ZCCHC14	0.876	0.01
UGGT1	0.869	0.01	CREBZF	0.877	0.0052
NEDD4L	0.869	0.0047	TMED9	0.877	0.0052
STARD7	0.869	0.005	MAN2A1	0.877	0.0077
ETV4	0.869	0.0063	FAM208B	0.877	0.0089
TBC1D2B	0.869	0.0071	CLSTN1	0.877	0.0051
UTP20	0.869	0.0081	MLF2	0.877	0.0055
IMP3	0.869	0.0085	BRP44	0.877	0.006
TRAP1	0.870	0.0029	MRPS5	0.877	0.0082
CRKL	0.871	0.003	CDC6	0.878	0.01
IRF3	0.871	0.0061	DGKD	0.878	0.01
ECHDC3	0.871	0.0076	GLRX5	0.878	0.01
SUV39H2	0.871	0.0082	CSNK2A1	0.878	0.0071
ELP3	0.871	0.0086	KDM3B	0.879	0.0068
PHF15	0.871	0.009	ATP6V1B2	0.879	0.0087
MRPL49	0.871	0.005	ATP5A1	0.880	0.0049
LPIN2	0.871	0.006	CCDC50	0.880	0.01
SYNRG	0.871	0.008	CCT4	0.880	0.006
RBM34	0.871	0.0094	PTTG1IP	0.880	0.0062
PTPRK	0.872	0.0035	SPON1	0.880	0.0064
MGAT4A	0.872	0.0042	CTNNB1	0.880	0.0071
ARHGEF17	0.872	0.0063	CDH17	0.881	0.0057
MAU2	0.872	0.0082	TACC2	0.881	0.01
G3BP1	0.873	0.0034	PPA1	0.881	0.0075
TUG1	0.873	0.0037	ECHS1	0.882	0.0075
COASY	0.873	0.0058	PCSK9	0.882	0.0078
ANAPC5	0.873	0.0064	COPB1	0.882	0.0084
THUMPD1	0.873	0.0082	MYO1E	0.882	0.01
RECQL4	0.873	0.0093	IST1	0.883	0.009
NOC2L	0.874	0.0072	NAP1L1	0.884	0.0075
TMEM164	0.874	0.0082	SLC36A1	0.884	0.01
IL17RB	0.874	0.01	ETF1	0.885	0.01
SEC61A1	0.874	0.0035	PTPLAD1	0.885	0.0093
UBA1	0.875	0.0041	SF3B3	0.886	0.0099

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CHD4	0.886	0.01	PAPSS1	1.137	0.0054
ERBB3	0.886	0.0099	ZDHHC6	1.137	0.0095
CYB5B	0.886	0.01	MRPS35	1.138	0.0036
HSPA8	0.887	0.0091	C1orf85	1.138	0.0053
PDIA6	1.121	0.008	AGL	1.138	0.0068
EIF3H	1.121	0.01	KIFC3	1.138	0.0088
KDELC2	1.122	0.0091	STAG1	1.138	0.0094
CD63	1.123	0.008	FNDC3A	1.138	0.0045
ESRP1	1.123	0.0099	RFC4	1.138	0.0065
CAPNS1	1.123	0.0092	GCLC	1.138	0.0082
YWHAZ	1.124	0.0069	BTBD7	1.138	0.0099
SLC3A2	1.124	0.0087	TGOLN2	1.139	0.0026
SEC23IP	1.124	0.0097	BCCIP	1.139	0.0049
CDC23	1.125	0.01	DHX40	1.139	0.0056
ARL6IP1	1.126	0.0061	IRF6	1.139	0.0057
HSP90B1	1.127	0.0052	ABCC4	1.140	0.0043
NQO1	1.127	0.0078	AQR	1.140	0.0067
HN1	1.127	0.0093	FAM120A	1.140	0.0067
TIA1	1.127	0.0098	TMEM199	1.141	0.0069
CNOT7	1.127	0.01	FBL	1.142	0.0024
SENP2	1.131	0.0078	PIGT	1.142	0.0025
CNNM4	1.131	0.0092	CCNT2	1.142	0.0095
TRAK1	1.131	0.0099	ANLN	1.142	0.0031
TBL1XR1	1.131	0.005	CUL4B	1.142	0.0033
STT3A	1.132	0.004	TPGS2	1.142	0.0078
JOSD1	1.132	0.007	METAP2	1.143	0.0023
C1orf198	1.132	0.0074	SYAP1	1.143	0.0028
SCNN1A	1.132	0.0081	GUSB	1.143	0.0038
ADIPOR1	1.132	0.0082	RBBP9	1.143	0.0053
FBXO9	1.132	0.01	FGFR1OP2	1.143	0.0071
PPP5C	1.133	0.0067	PAIP1	1.144	0.0028
SUN2	1.133	0.0084	RNF38	1.144	0.0052
RPL18A	1.134	0.0044	APOBEC3B	1.144	0.0059
DCUN1D1	1.134	0.0071	MRPS10	1.144	0.0087
ATP6AP2	1.134	0.0051	UBE2E3	1.144	0.0091
KIAA0947	1.134	0.008	C15orf23	1.145	0.0051
ERP29	1.135	0.0039	CNIH4	1.145	0.0081
ZNF292	1.135	0.0069	RIPK1	1.145	0.0082
RPS23	1.136	0.0028	TMEM30A	1.146	0.002
DUSP16	1.136	0.0045	ITGA7	1.146	0.0035
SIRT1	1.136	0.0083	TMTC4	1.146	0.0095
PDIA3	1.137	0.0025	AIDA	1.146	0.0032

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
MBD4	1.146	0.0067	FAM111A	1.153	0.0023
MED6	1.146	0.0075	LOC100507217	1.153	0.0059
CFTR	1.147	0.0018	MTF2	1.153	0.0069
UGDH	1.147	0.0021	PDIA4	1.154	0.00077
PRR11	1.147	0.0023	GLB1	1.154	0.00094
ANKRD27	1.147	0.003	APH1A	1.154	0.0011
BBS2	1.147	0.0082	RBM8A	1.154	0.0013
TM2D2	1.147	0.0097	SNX9	1.154	0.0018
FGFR3	1.148	0.0022	NDUFA5	1.154	0.0023
SERPINB9	1.148	0.01	AES	1.154	0.0029
CTSZ	1.149	0.0014	RCE1	1.154	0.0045
ZDHHC20	1.149	0.0017	TMEM176B	1.154	0.0054
ABHD3	1.149	0.0031	BIRC5	1.154	0.0058
PHF14	1.149	0.0035	DOPEY2	1.154	0.0072
PPP1R37	1.149	0.0059	HERPUD2	1.154	0.0076
GTF2F2	1.149	0.0067	TMEM41B	1.155	0.0011
C2orf29	1.149	0.0017	NUCB1	1.155	0.0014
GALC	1.149	0.0025	SUSD1	1.155	0.0018
CCDC51	1.149	0.007	YIPF6	1.155	0.0018
NCSTN	1.150	0.0015	RUVBL1	1.155	0.0026
MGEA5	1.150	0.0021	MARCH7	1.156	0.0013
ZNF322	1.150	0.0048	ASAH1	1.156	0.002
KIAA1524	1.150	0.0054	FTSJ1	1.156	0.0091
HSPA14	1.150	0.0056	DSG2	1.157	0.00094
ZBTB34	1.150	0.0062	VCL	1.157	0.00096
CWC27	1.150	0.0065	RAE1	1.157	0.0013
TARS2	1.150	0.0099	SOS1	1.157	0.0013
NEK2	1.151	0.0028	RPA2	1.157	0.0024
RNF169	1.151	0.0038	GTF2H1	1.157	0.0028
RNASEH2A	1.151	0.0049	ZDHHC13	1.157	0.0096
TMEM64	1.151	0.0053	BSG	1.157	0.00057
C1orf112	1.151	0.01	KDM5A	1.157	0.0014
XRCC5	1.152	0.00086	TSG101	1.157	0.0019
ZWILCH	1.152	0.004	ZNF33B	1.157	0.0029
RFX5	1.152	0.0043	ATP6V1G1	1.157	0.0039
WDR62	1.152	0.0049	FAM115A	1.158	0.00066
WWP1	1.152	0.0049	MED28	1.158	0.0024
ZNF248	1.152	0.0087	PLA2G12A	1.158	0.0049
NR1H2	1.152	0.0091	TAF1B	1.158	0.0073
CHURC1	1.153	0.0028	FOXA3	1.158	0.01
KDELRL1	1.153	0.00088	LZTS2	1.159	0.0025
UBE3C	1.153	0.0019	IFT80	1.159	0.0027

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
R3HDM2	1.159	0.0061	JAGN1	1.166	0.0025
WASH5P	1.159	0.0084	C3orf38	1.167	0.0033
CPVL	1.160	0.0015	STX12	1.167	0.0042
RRAS2	1.160	0.0017	SHROOM2	1.167	0.0054
GPR161	1.160	0.0032	CTSL2	1.168	0.00034
DCLRE1A	1.160	0.0062	CENPH	1.168	0.0018
AMICA1	1.160	0.008	CNTRL	1.168	0.0035
RBBP4	1.161	0.00073	PDGFC	1.168	0.0063
POLR2C	1.161	0.00099	BZW1	1.169	0.00022
NOL11	1.161	0.0015	MCL1	1.169	0.0015
KLHDC5	1.161	0.0036	CKAP4	1.169	0.0016
FAM116A	1.161	0.004	C1D	1.169	0.003
RHOQ	1.161	0.01	GPSM2	1.169	0.0037
EIF3E	1.162	0.00089	VEZT	1.170	0.00053
MBTD1	1.162	0.0016	CNTN4	1.170	0.0015
HOXB7	1.162	0.0026	OTUD7B	1.170	0.0025
MMGT1	1.162	0.0035	SIRPA	1.170	0.00061
BSDC1	1.162	0.0037	ADCY3	1.170	0.00078
ITGAV	1.162	0.00073	CSTF3	1.170	0.0011
MFF	1.162	0.0013	ST6GALNAC6	1.170	0.0011
CSNK1G3	1.162	0.0021	FGD6	1.170	0.0012
EDEM3	1.162	0.0032	AZI2	1.170	0.0022
EPS8L1	1.162	0.0033	PTRHD1	1.170	0.0055
KIAA1967	1.163	0.00074	CPNE8	1.170	0.0079
DDX47	1.163	0.00085	PPP2R5C	1.171	4.00E-04
ERCC3	1.163	0.0012	ELOVL1	1.171	0.00058
AKAP10	1.163	0.0036	ATF1	1.171	0.00088
HCCS	1.163	0.0039	LAMP1	1.171	0.00092
ATP2C2	1.163	0.01	SUPT3H	1.171	0.0058
IGF2BP3	1.164	0.00052	B3GALT6	1.171	0.0066
WDR76	1.164	0.0038	PJA1	1.171	0.0076
LTV1	1.164	0.01	E2F6	1.172	0.00088
NCOA7	1.165	0.0026	DCAF15	1.172	0.003
ICA1	1.165	0.0037	WDR13	1.172	0.0034
PCGF6	1.165	0.0098	OSTC	1.172	0.01
GM2A	1.166	5.00E-04	COA5	1.173	0.0015
TMEM194A	1.166	0.00061	LDLRAD3	1.173	0.0033
C12orf44	1.166	0.0026	PTPRM	1.174	0.00039
ELMOD2	1.166	0.0044	NAPG	1.174	0.0016
MRPL39	1.166	0.0054	VWA1	1.174	0.0028
CDC42EP3	1.166	0.0087	AFAP1	1.174	0.0031
NIPA1	1.166	0.0011	RNF115	1.174	0.0032

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
BTBD6	1.174	0.0036	TFE3	1.182	0.0013
SLC2A14	1.174	0.00025	SUV420H2	1.182	0.0069
CDC27	1.174	0.00038	PNKD	1.183	0.00019
PRIM1	1.174	0.00092	ZFAND1	1.183	0.0013
ZNF385A	1.174	0.0029	CHMP4C	1.183	0.0053
C17orf75	1.174	0.0081	PLEKHA3	1.183	0.0059
CD164	1.175	0.00012	PAQR3	1.183	0.0084
CLTA	1.175	0.00033	NBPF14	1.183	0.0086
MTAP	1.175	0.0041	DNAJC14	1.183	0.00045
OCRL	1.177	0.00051	TATDN1	1.183	0.0023
BRCC3	1.177	0.00065	CBX8	1.183	0.0029
TRMT112	1.177	0.0011	YAP1	1.184	5.40E-05
HOXA7	1.177	0.0027	MCFD2	1.184	7.00E-05
SIAH1	1.177	0.0027	XPR1	1.184	0.00015
PPFIBP1	1.177	0.0043	PPP3R1	1.184	0.00016
MIF4GD	1.178	0.0086	HS6ST2	1.184	0.00028
PRPF38A	1.179	0.00075	GALNT7	1.184	0.0015
PLA2G15	1.179	0.0016	FAM89B	1.184	0.01
TGDS	1.179	0.0019	CASP3	1.185	7.00E-04
MARCKSL1	1.179	0.00013	CEP63	1.185	0.0038
TSPAN6	1.179	0.00014	PCYOX1L	1.185	0.0046
SF3A3	1.179	0.00046	CENPL	1.185	0.0089
ZNF33A	1.179	0.00082	MANSC1	1.186	4.00E-04
SERTAD3	1.179	0.0027	DZIP3	1.186	0.00062
PSMG3	1.179	0.0063	PLEKHA1	1.187	0.00019
POGLUT1	1.179	0.0065	TOR1AIP1	1.187	0.00035
CENPBD1	1.179	0.0074	VPS37B	1.187	0.00085
KRT18	1.180	6.40E-05	BCL3	1.187	0.0092
APP	1.180	8.00E-05	ZFP62	1.188	0.00056
UBL4A	1.180	0.00093	PPP1R14B	1.188	0.0018
RAD52	1.180	0.0027	BAMBI	1.188	0.0036
ABHD13	1.180	0.0028	PRCP	1.188	9.00E-05
C12orf29	1.180	0.0078	ARL2BP	1.188	0.00033
SPIN3	1.180	0.0092	TNFRSF10B	1.188	0.00041
HNRNPH1	1.181	7.40E-05	TDP1	1.188	0.00078
AGGF1	1.181	0.00041	KRI1	1.189	0.0019
PPP1R26	1.181	0.00084	PAQR8	1.189	0.0026
RPS12	1.181	0.0024	DLEU1	1.189	0.0036
DNASE1	1.181	0.0037	LRRC57	1.189	0.0038
EFR3A	1.182	0.00027	MORF4L1	1.191	3.00E-05
TRUB1	1.182	0.00066	PRSS23	1.191	3.90E-05
ACAD8	1.182	0.0012	ALAS1	1.191	7.80E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
IL1RAP	1.191	0.00067	DDX39A	1.197	0.007
ARHGDI1	1.191	0.00075	MRPL10	1.197	3.00E-05
FBXL5	1.191	0.0012	CD2AP	1.197	3.00E-05
KCTD7	1.191	0.0022	SCARB2	1.197	3.80E-05
XRCC4	1.191	0.0048	MRPL45	1.197	6.10E-05
PTPN12	1.191	0.0099	CENPA	1.197	0.0013
CARHSP1	1.192	9.00E-05	USP32P1	1.197	0.0014
TBC1D10A	1.192	0.0082	BRK1	1.198	5.10E-05
TNPO3	1.193	9.30E-05	RICTOR	1.198	0.00018
CCDC97	1.193	0.00028	LOC100505687	1.198	0.00031
CRABP1	1.193	0.00085	C6orf72	1.198	0.00033
MOCS2	1.193	0.00091	BLVRA	1.198	0.0015
LSM6	1.193	0.0025	BCL9	1.199	0.00041
CEP41	1.193	0.0043	ANKRD13D	1.199	0.0012
POLB	1.193	0.0045	FLYWCH1	1.199	0.0036
ARPC1A	1.193	5.70E-05	UBE2D1	1.200	8.00E-05
ZNF276	1.193	0.0022	ABHD2	1.200	0.00051
TFF3	1.193	0.01	OTX1	1.200	0.0057
SLC7A7	1.194	2.00E-05	GTPBP8	1.200	0.0063
PIGO	1.194	2.00E-04	RPL27A	1.201	9.80E-06
LDB1	1.194	0.00021	ITFG1	1.201	9.00E-05
MRFAP1L1	1.194	0.00023	TIMMDC1	1.201	0.00047
DDX51	1.194	0.0023	FAM118B	1.201	0.001
ME3	1.194	0.0041	TMEM50B	1.201	0.001
WDR53	1.194	0.005	RBM41	1.201	0.0027
DUS4L	1.194	0.01	EPHB3	1.201	0.0044
PRSS8	1.195	4.50E-05	PROS1	1.202	1.90E-05
KLHL17	1.195	0.0033	APOA2	1.202	0.00013
RHPN2	1.196	3.60E-05	TBCB	1.202	0.00018
MMADHC	1.196	5.20E-05	PMVK	1.202	0.00035
GIGYF1	1.196	0.00018	THG1L	1.202	0.00075
ZNF281	1.196	0.00029	TWSG1	1.203	3.00E-05
CASP4	1.196	0.00039	RPRD1A	1.203	0.00025
CCDC137	1.196	0.00046	DPP7	1.203	0.00036
SHISA5	1.197	4.00E-05	KANK2	1.203	0.00069
ANAPC16	1.197	5.00E-05	MRPS23	1.203	0.0023
MTMR2	1.197	5.60E-05	PERP	1.204	8.70E-06
KLHL12	1.197	2.00E-04	LAPTM4B	1.204	1.40E-05
BTG3	1.197	0.00079	TMEM55B	1.204	0.00014
SP4	1.197	0.0011	BBS7	1.204	0.005
ANKRD13C	1.197	0.0016	PPFIBP2	1.205	0.00012
AASDH	1.197	0.0032	CACNB3	1.205	0.00046

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PBX3	1.205	0.0033	BORA	1.215	9.80E-05
PTER	1.206	1.00E-04	MYL12A	1.215	6.00E-04
CEP85	1.206	2.00E-04	RFK	1.215	6.00E-04
ZNF700	1.206	0.0031	IRF2BP1	1.215	0.0057
KCTD18	1.206	0.0032	C1orf51	1.215	0.0095
HDAC8	1.207	0.0027	OLFML3	1.215	0.01
TMBIM6	1.207	4.50E-06	GALNT3	1.216	5.50E-06
NFYA	1.207	4.90E-05	CD55	1.216	1.50E-05
ATAD1	1.207	0.00033	NFYB	1.216	6.10E-05
LGALS3BP	1.207	0.003	PLXNA3	1.216	0.0035
C1orf43	1.208	1.10E-05	SLC2A4RG	1.216	0.0052
TXNDC12	1.208	2.60E-05	PPP1R35	1.216	0.0058
FAM129B	1.208	2.90E-05	LOC100289019	1.216	0.006
IDH2	1.208	4.90E-05	B4GALNT3	1.217	3.00E-04
RPF1	1.208	0.0048	COQ2	1.218	0.00038
PON2	1.209	1.30E-05	CHIC2	1.218	0.0063
FKRP	1.209	0.00065	PFKFB3	1.218	0.0065
CLK2	1.210	9.20E-05	IPO7	1.218	1.80E-06
SLC9A6	1.210	1.00E-04	ANKMY2	1.218	3.80E-05
C1GALT1C1	1.210	0.00036	BRMS1L	1.218	0.00046
HSDL1	1.210	0.00039	GOLIM4	1.219	5.90E-05
NGDN	1.210	0.0047	ARL2	1.219	0.00025
SCOC	1.210	0.0067	PHF23	1.219	0.00039
GGH	1.210	0.01	RPS20	1.219	0.0032
CLCN3	1.211	4.50E-05	HNRNPA1L2	1.219	0.0065
CENPK	1.211	8.90E-05	WEE1	1.220	6.00E-06
TMEM242	1.211	0.00092	CFDP1	1.220	1.10E-05
DTWD2	1.211	0.0035	C2orf69	1.220	3.60E-05
CCDC66	1.211	0.0053	ARHGAP19	1.220	0.00012
POGK	1.213	3.10E-05	DRAM1	1.220	0.00013
TERF2IP	1.213	0.00018	ITFG2	1.220	0.00017
DCK	1.213	0.00019	ZCCHC10	1.220	0.00019
COQ5	1.213	0.0012	TOMM5	1.220	0.00083
RAB6B	1.213	0.0071	TROVE2	1.220	0.0023
MGAT1	1.213	1.10E-05	C5orf15	1.221	4.50E-06
FZD6	1.213	0.00013	CHMP2B	1.221	6.90E-06
ZBTB10	1.213	0.00033	KLF11	1.221	9.00E-06
IMPACT	1.213	0.00051	HEXIM2	1.221	0.0029
AMMECR1	1.213	0.0094	MTL5	1.221	0.0079
R3HDM1	1.214	2.70E-05	TULP3	1.222	2.30E-05
GNG10	1.214	0.0036	RCOR3	1.222	9.50E-05
KIAA0101	1.215	3.30E-05	ARHGEF40	1.222	0.00055

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
IMPA1	1.222	0.0014	NOL3	1.230	0.0011
SVIP	1.222	0.0068	LRCH4	1.230	0.0041
B3GALNT1	1.223	5.00E-04	FRMD4B	1.231	0.00011
TIGD2	1.223	0.0017	S100A16	1.232	2.40E-06
DSTYK	1.223	0.006	SREK1IP1	1.232	2.50E-05
SPRYD3	1.223	0.0077	UGGT2	1.232	7.80E-05
ANO8	1.223	9.00E-04	PLEKHG1	1.232	0.00012
FGB	1.223	0.0011	LCMT2	1.232	0.00057
CRNDE	1.223	0.0058	ZC2HC1A	1.232	0.01
ZNF354A	1.223	0.0089	PRKAR1A	1.233	8.10E-07
SNX13	1.224	1.30E-05	DAPK1	1.233	1.30E-05
SNAPIN	1.224	7.70E-05	ZNF644	1.233	2.00E-05
VILL	1.224	7.70E-05	ZNF260	1.233	0.002
TDRD3	1.224	0.0011	PCMTD2	1.234	4.20E-06
HRSP12	1.224	0.0014	STX7	1.234	7.90E-06
CSF1R	1.224	0.0054	MOSPD2	1.234	8.40E-05
GALNT11	1.225	2.30E-05	C11orf95	1.234	0.00012
USP40	1.225	7.40E-05	BGN	1.234	3.00E-04
PARM1	1.225	8.70E-05	HSD11B2	1.234	0.0028
SOCS6	1.225	1.00E-04	ZNF131	1.235	1.70E-05
NDC80	1.226	1.50E-05	ACTR10	1.235	3.80E-05
DDRGK1	1.226	0.00035	HMGXB4	1.235	0.00029
ZRANB3	1.226	0.00096	PKNOX1	1.235	3.00E-04
ANKRA2	1.226	0.0026	AP4S1	1.235	0.00084
MAGOHB	1.226	0.0043	MNS1	1.235	0.0032
SETD8	1.227	4.00E-05	TRIM41	1.235	3.70E-05
COG2	1.228	9.70E-06	CCDC76	1.235	0.0024
NOSIP	1.228	4.10E-05	LGMIN	1.237	1.70E-06
BFAR	1.229	4.50E-06	ATG2B	1.237	4.50E-05
SRD5A3	1.229	0.00021	BTN2A1	1.237	5.00E-05
TCFL5	1.229	0.00063	SGPP1	1.237	0.002
LMAN2L	1.229	0.0023	PGBD1	1.237	0.0092
DDOST	1.229	5.70E-07	PDGFA	1.238	7.70E-06
PLLP	1.229	5.80E-06	TUBD1	1.238	2.00E-04
FTSJD1	1.229	0.00024	ST3GAL2	1.238	0.00044
CDKN3	1.229	0.00033	TRNP1	1.238	0.0013
DCUN1D3	1.229	0.0011	ANKRD33B	1.238	0.0018
UPF3B	1.229	0.0012	MAP4K5	1.239	3.20E-06
C11orf49	1.229	0.0029	SMAGP	1.239	8.20E-06
CTSC	1.230	7.40E-07	LGSN	1.239	0.00018
LLGL2	1.230	3.90E-06	YRDC	1.239	0.0079
SIX5	1.230	0.00028	LAMB1	1.240	2.00E-07

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
RIC8A	1.240	2.30E-06	DEGS1	1.248	1.10E-05
THOC1	1.240	2.70E-06	RAB12	1.248	1.10E-05
IFRD1	1.240	0.0012	ANKRD10	1.249	5.70E-06
IER3IP1	1.241	1.20E-05	ACOT9	1.249	2.50E-05
SLC12A6	1.241	7.10E-05	BCL2L2	1.249	3.20E-05
RWDD4	1.241	0.00012	PKIG	1.249	0.00065
ZNF419	1.241	0.0028	TPM4	1.250	7.80E-08
MAPKAPK5	1.241	1.30E-05	C17orf63	1.250	3.80E-06
CHST3	1.241	2.80E-05	HSPA13	1.250	4.00E-06
FAM46B	1.241	0.0014	LOC389831	1.251	2.70E-07
CREM	1.241	0.0073	OAZ2	1.251	1.50E-06
ITPR3	1.242	1.90E-07	CEP120	1.251	2.20E-05
NEK7	1.242	1.90E-06	RAB7L1	1.251	4.90E-05
MTIF2	1.242	2.80E-06	PLA2G6	1.251	0.0011
CCNYL1	1.242	3.70E-06	LOC388152	1.251	0.0015
RAMP2	1.242	3.00E-04	NUCB2	1.252	1.70E-06
THAP5	1.242	0.00031	SCAMP5	1.252	6.00E-04
CKS1B	1.242	0.0025	GRN	1.253	4.80E-07
NAIF1	1.242	0.0043	NHLRC3	1.253	8.90E-07
KIAA0090	1.243	1.10E-06	SCGN	1.253	9.50E-07
TTC17	1.243	1.10E-06	MECOM	1.253	6.90E-06
MARCH8	1.243	0.0037	FUNDC2	1.253	7.00E-06
SLC2A3	1.244	7.20E-08	C14orf129	1.253	1.00E-05
KDM3A	1.244	2.80E-07	RCC2	1.254	1.00E-07
C14orf93	1.244	0.00051	REXO2	1.254	5.60E-07
C10orf46	1.245	7.90E-05	ASCC1	1.254	1.70E-06
STX6	1.246	1.60E-06	KIAA0240	1.254	0.00012
VPS4B	1.246	4.20E-06	EDNRB	1.254	0.00029
FHOD1	1.246	1.20E-05	SLC35A1	1.254	1.20E-05
NRBP2	1.246	0.00011	ZBTB6	1.254	0.00016
WIPF1	1.246	0.0029	RCN1	1.255	7.80E-08
LSR	1.246	0.0057	C12orf57	1.255	4.90E-05
SPTLC1	1.247	9.50E-07	LATS2	1.255	0.0026
AGR2	1.247	4.20E-06	PIK3CA	1.256	5.60E-06
PAN2	1.247	1.20E-05	TRAF5	1.256	4.50E-05
GSTO1	1.247	8.00E-05	CUEDC1	1.256	0.0033
ARMC7	1.247	0.00049	CDS1	1.257	2.10E-06
DPY19L4	1.247	3.50E-06	EMILIN2	1.257	3.20E-05
C5orf41	1.247	3.80E-05	TTC28-AS1	1.257	0.00052
MBD2	1.247	0.00031	GLTSCR2	1.257	0.00065
DENND3	1.247	0.0013	RFX2	1.257	0.0094
RND1	1.247	0.0028	UFL1	1.258	1.80E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
RPP25	1.258	2.90E-06	C9orf142	1.266	0.001
CSRNP2	1.258	5.60E-06	SEPP1	1.266	0.01
KIAA0895L	1.258	0.0016	LSM14B	1.267	3.90E-08
SOAT1	1.259	1.10E-07	STARD3NL	1.267	2.90E-06
MEX3C	1.259	3.00E-07	TMEM68	1.267	1.70E-05
BAZ2B	1.259	8.50E-06	ARMCX5	1.267	4.60E-05
LOC399744	1.259	0.0031	RCN2	1.268	2.60E-08
CBX1	1.260	2.60E-08	SCFD1	1.268	5.70E-07
HMGB3	1.260	6.60E-08	ST5	1.268	1.10E-06
NUDT12	1.260	1.20E-05	YWHAH	1.269	4.70E-08
STK17A	1.260	9.40E-05	HDAC5	1.269	3.00E-04
ZNF589	1.260	0.00012	SEMA4C	1.270	9.40E-07
EPS8L3	1.260	0.00014	RAB40B	1.270	0.00017
HEXB	1.261	2.80E-08	FAM46C	1.270	0.0014
LYSMD1	1.261	0.0057	CD44	1.271	3.30E-08
CETN3	1.261	1.20E-05	ETS2	1.271	2.40E-06
CCPG1	1.261	8.40E-05	WDR89	1.271	4.40E-06
PLA2G16	1.262	8.60E-07	MED7	1.271	1.20E-05
C19orf42	1.262	1.20E-06	LOC100288637	1.271	6.60E-05
GTPBP2	1.262	2.30E-05	NUF2	1.272	4.80E-07
FAM59A	1.262	0.0085	DPY19L1	1.272	7.40E-07
STK35	1.263	1.30E-07	SLC29A4	1.272	1.00E-04
CTSA	1.263	1.40E-07	EPOR	1.272	0.00023
APPL2	1.263	2.40E-07	STAG3L4	1.272	0.00043
LTBP1	1.263	9.50E-07	C19orf55	1.272	0.00062
TMEM125	1.263	8.90E-06	DDIT3	1.272	0.00066
TMEM206	1.263	0.00029	FAM200B	1.272	0.0012
GTF2H2B	1.263	0.00094	SRP14	1.273	1.90E-08
ZNF222	1.263	0.0089	KCNE3	1.273	5.40E-08
STMN1	1.264	1.80E-08	FNIP2	1.273	1.80E-06
EFCAB2	1.264	2.00E-04	HMGB2	1.274	4.70E-09
WDFY2	1.264	0.0039	TACC1	1.274	3.10E-08
RTN4IP1	1.264	0.0056	C11orf31	1.274	0.00011
CSTB	1.265	7.10E-08	DIXDC1	1.274	0.0015
RNASL	1.265	0.00088	SLC25A29	1.274	0.0065
ZNF853	1.265	0.001	LOC100507246	1.275	1.40E-07
TMEM132A	1.266	5.70E-07	PLEKHA6	1.275	4.60E-07
C3orf52	1.266	6.80E-07	MRPL43	1.275	1.40E-06
NEMF	1.266	1.20E-06	NEIL3	1.275	0.00065
ZNF614	1.266	1.00E-04	SYTL1	1.275	0.0065
BPGM	1.266	0.00057	ACOT13	1.275	2.80E-08
AMN1	1.266	0.00058	BCAS2	1.275	5.50E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
EEF1A2	1.275	0.0083	RPL13P5	1.289	0.0075
MZF1	1.276	0.0028	ZNF692	1.290	8.60E-07
SQSTM1	1.278	3.70E-09	FILIP1L	1.290	1.20E-05
CCDC84	1.278	6.90E-06	TRMT61A	1.290	1.70E-05
STXBP4	1.278	2.00E-04	SUN1	1.291	1.20E-09
DNMT3B	1.278	0.00025	C6orf130	1.291	1.30E-07
ZBTB8A	1.278	0.00099	SALL4	1.291	6.60E-07
GLCE	1.279	4.70E-07	FBN3	1.291	2.80E-06
U2SURP	1.279	1.80E-05	TOB1	1.291	3.10E-06
NPNT	1.281	6.10E-09	NDNL2	1.291	1.30E-05
FXR1	1.282	2.20E-09	CKAP2L	1.291	8.50E-08
DCBLD1	1.282	1.40E-06	PTPRS	1.291	2.00E-05
NAPB	1.282	0.00013	VSIG10L	1.291	7.30E-05
NT5C2	1.283	2.70E-08	MAMDC4	1.292	0.00096
RRAGB	1.283	9.70E-05	DSTNP2	1.293	0.00021
TGFBR3	1.283	2.70E-08	MAP3K8	1.294	0.00034
SLC39A6	1.283	2.30E-07	AP1S2	1.294	0.00074
TMEM44	1.283	1.30E-05	TBCK	1.294	0.00075
FAM213A	1.283	1.50E-05	ITGB3BP	1.294	0.00077
KLHL35	1.283	8.00E-05	NID1	1.296	5.30E-10
MFGE8	1.284	2.30E-09	BCAM	1.296	7.00E-10
SCPEP1	1.284	1.00E-07	NXT2	1.296	1.00E-05
ZNF428	1.284	3.20E-05	STX1A	1.296	0.00022
C11orf61	1.284	4.70E-05	SLC24A1	1.296	0.0014
PIGP	1.284	5.00E-05	SYNGR3	1.296	0.0085
ZNF624	1.284	0.0063	KIF3C	1.297	0.0018
ATF6	1.285	4.80E-07	PLCG2	1.297	0.0067
TMSB10	1.285	1.10E-05	RAB17	1.298	3.20E-07
PKIB	1.285	4.00E-05	DDX28	1.298	8.40E-06
NET1	1.286	1.30E-09	DBP	1.298	0.00044
TMEM43	1.286	1.70E-07	TCEB2	1.298	0.00078
SGCE	1.286	7.10E-07	CYTH2	1.299	2.10E-09
FADS3	1.286	1.20E-06	TMEM144	1.300	3.50E-07
SEPSECS	1.286	0.0011	IRF9	1.300	2.80E-05
LAMB2	1.287	7.60E-09	OCA2	1.300	3.40E-05
CDK4	1.287	5.00E-08	ATP7A	1.300	0.00017
PTPN3	1.287	1.60E-07	FAM55C	1.300	1.00E-05
KIAA1211	1.287	0.00079	CDR2L	1.300	0.00046
PSTK	1.287	0.0035	VLDLR	1.300	0.00054
RAB2B	1.288	7.90E-06	ITM2C	1.301	2.90E-10
SEPW1	1.288	0.00081	C5orf28	1.301	0.00023
COX11	1.289	3.10E-08	C7orf60	1.302	2.10E-06

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CARD8	1.302	4.00E-06	UCP2	1.316	2.20E-10
TPT1-AS1	1.302	0.0015	SESN2	1.316	0.00013
SOX30	1.302	0.0046	FAM32A	1.318	5.80E-11
MMP15	1.303	3.40E-07	PLEKHG3	1.318	4.80E-09
STX2	1.303	3.00E-05	ETAA1	1.319	4.20E-08
C4orf52	1.304	2.70E-06	AKD1	1.319	8.60E-05
MIS12	1.305	6.40E-06	SKA3	1.320	4.20E-09
PLEKHG2	1.305	3.00E-05	SPAG7	1.320	0.00014
LOC100505783	1.305	1.00E-04	FRRS1	1.320	0.0044
PLOD2	1.305	0.0057	C20orf96	1.320	1.00E-05
RIN2	1.306	3.50E-09	MPHOSPH6	1.320	5.70E-05
DNAJC24	1.306	0.00017	ERGIC2	1.321	6.80E-10
DMTF1	1.307	2.10E-07	CDC42SE1	1.321	3.60E-09
SOX12	1.307	2.30E-07	DCUN1D4	1.321	5.20E-06
GEMIN2	1.307	1.70E-05	PSMC3IP	1.321	1.20E-05
EFNA4	1.307	2.80E-05	DENND1B	1.322	3.40E-05
IFI6	1.308	0.0018	EPHA2	1.323	1.10E-09
KIF22	1.309	6.00E-11	ZNF323	1.323	0.0022
C15orf44	1.309	6.00E-09	FZD5	1.324	1.50E-11
ZNF187	1.309	0.00013	MAP3K10	1.324	0.001
UBASH3B	1.309	0.00015	AGPAT2	1.325	0.00013
FAAH2	1.309	0.00055	ERMAP	1.325	0.00013
DBN1	1.309	6.50E-06	RECK	1.325	0.0055
WNT5B	1.309	0.0018	COPS7A	1.326	2.80E-08
CSAD	1.309	0.0031	LENG1	1.326	9.40E-05
FURIN	1.310	3.20E-07	ZNF184	1.327	0.00083
CDKN2AIP	1.310	9.00E-05	CNTNAP1	1.327	0.0012
KRCC1	1.310	9.20E-05	STK10	1.327	0.01
LYSMD3	1.312	1.30E-07	COQ7	1.328	3.60E-07
PARP16	1.312	6.40E-07	POLK	1.329	3.00E-06
LHX6	1.312	2.10E-06	C1orf109	1.329	3.40E-06
ZSCAN16	1.312	0.00062	SGPL1	1.330	7.00E-12
H3F3B	1.313	1.80E-11	TMEM65	1.330	4.40E-07
RALBP1	1.313	3.40E-10	PEX11B	1.330	1.20E-06
LOC401397	1.314	5.70E-07	BMP7	1.330	1.40E-05
ZNF764	1.314	7.20E-07	GAD1	1.330	0.00023
BBS4	1.314	1.40E-06	C4orf32	1.330	0.0028
TSPAN15	1.315	4.20E-09	WNT5A	1.330	0.0043
CRY1	1.315	3.00E-07	KIF23	1.331	1.30E-09
TBX3	1.315	6.70E-07	OSGEPL1	1.331	0.00017
UBE3D	1.315	0.00026	ZNF181	1.332	3.20E-05
KLF5	1.315	4.00E-04	NBPF16	1.332	0.00013

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
PLK3	1.332	0.0022	RP2	1.347	2.00E-10
PNRC1	1.333	2.30E-05	ITGB4	1.347	0.00025
NEIL1	1.333	0.0037	GAL3ST1	1.347	0.001
RNF149	1.334	5.10E-12	RHBDF1	1.348	3.40E-09
OTUD3	1.334	4.40E-09	ZNF182	1.349	1.00E-05
DHRS2	1.334	0.0033	PRKCDBP	1.349	0.00025
MMP14	1.335	1.70E-11	TNFRSF19	1.349	0.0012
RBMS1	1.335	5.90E-11	CROT	1.350	2.40E-07
RTN2	1.335	3.50E-06	EPHA10	1.350	0.00062
RAB11FIP2	1.336	5.40E-09	ADPRH	1.350	0.0072
HOXB13	1.336	3.50E-06	HNRNPU-AS1	1.352	0.00016
LOC100527964	1.336	0.004	RAB23	1.353	2.80E-09
FAM107B	1.337	2.10E-12	ZDHHC8P1	1.353	0.00013
PHF6	1.337	5.40E-10	DYNC1I1	1.353	0.0011
WDR44	1.337	6.50E-06	LAMA3	1.354	9.50E-11
ATP6V0E1	1.338	2.00E-07	FAM172A	1.354	7.00E-07
MFAP2	1.338	3.00E-07	CCDC106	1.355	0.0019
AGA	1.338	2.80E-06	C16orf52	1.356	1.80E-07
KPNA5	1.338	6.30E-05	PLA2G2A	1.356	1.10E-06
BCDIN3D	1.339	8.60E-06	RASA3	1.356	0.0014
SERPINH1	1.340	3.70E-13	RAD51AP1	1.357	1.50E-08
MZT1	1.340	1.00E-09	POT1	1.358	2.10E-08
PIF1	1.340	1.40E-05	PPIL3	1.358	4.80E-07
SEMA6A	1.341	4.60E-12	IQCC	1.358	0.0039
CAMSAP2	1.342	5.40E-10	PLCD3	1.358	1.40E-11
SH3RF1	1.342	9.80E-09	PTBP2	1.358	3.30E-06
CYB5R1	1.342	5.80E-05	JHDM1D	1.358	0.0057
PPA2	1.342	8.80E-05	EPB41L2	1.359	2.00E-13
SESN3	1.342	0.0026	ADAMTSL5	1.359	1.70E-09
FAM174A	1.342	0.009	PLEKHA4	1.359	2.80E-09
FUT4	1.344	8.90E-11	CLCN4	1.359	3.50E-06
ZSWIM4	1.344	5.40E-05	TGFB1I1	1.359	0.0039
CSGALNACT2	1.344	0.00015	AASDHPPT	1.360	7.10E-06
DMRTA2	1.344	0.0052	B3GNT1	1.360	2.10E-05
CAPN5	1.344	2.60E-10	C2orf63	1.360	0.0018
IDS	1.345	4.30E-10	PIK3IP1	1.360	0.0036
HBP1	1.345	4.60E-10	ZHX2	1.360	0.0047
CEP170	1.345	2.50E-08	FAM135A	1.361	4.50E-09
GIPC1	1.345	4.50E-08	SNX25	1.362	1.30E-09
LOC254128	1.345	0.00082	GANC	1.363	3.80E-05
PAH	1.346	9.50E-10	MUTYH	1.364	4.80E-09
SGSM1	1.346	0.00016	NFKB2	1.364	0.004

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
EPM2A	1.365	0.00077	BCAP29	1.385	1.40E-10
CD300LF	1.368	4.90E-05	PLP2	1.385	9.20E-05
LAMA5	1.368	0.00043	CCDC28A	1.386	9.80E-07
ARHGAP5-AS1	1.368	0.0011	RPL23AP7	1.386	2.70E-05
KIFC2	1.369	4.80E-07	CDC37L1	1.386	3.20E-05
C10orf35	1.369	1.70E-06	TOX3	1.386	7.00E-04
FIGNL2	1.369	2.10E-05	PLCH1	1.387	5.20E-08
OBFC2A	1.370	1.60E-09	C12orf65	1.387	1.70E-07
SMC1B	1.370	2.80E-08	ELFN2	1.387	0.0019
UBXN8	1.371	5.70E-06	BBC3	1.387	0.002
ITGA6	1.371	0.0024	SERPINF1	1.388	1.60E-09
GNE	1.372	4.50E-10	EXOC3L4	1.388	1.90E-05
FNDC3B	1.372	1.50E-09	FBXO16	1.388	0.01
WNT10B	1.372	0.0019	CCDC88A	1.389	1.60E-11
TMEM99	1.374	1.00E-04	ECT2	1.390	1.60E-15
DNAJC10	1.375	3.80E-13	MST1R	1.390	2.00E-09
ARL6IP6	1.375	2.90E-12	APH1B	1.391	7.00E-12
ZDHHC21	1.375	2.60E-05	FGFR1	1.392	1.50E-09
ASRGL1	1.376	1.20E-11	LGI4	1.392	2.90E-05
C11orf58	1.376	2.00E-14	TMEM237	1.393	1.20E-07
ZDHHC7	1.376	4.10E-14	THBS3	1.393	2.50E-05
ZNF251	1.376	0.00019	LOC100129550	1.393	0.00017
NR1D2	1.377	4.80E-11	SHC1	1.394	1.50E-13
TSPAN4	1.377	5.20E-08	IER2	1.395	5.80E-05
TRIP10	1.378	3.70E-13	SLC7A2	1.396	9.20E-15
TRMT1L	1.378	2.90E-11	TPM2	1.396	1.30E-06
CADM4	1.378	2.10E-09	AGRN	1.396	0.00029
ZNF204P	1.378	0.00027	AUH	1.397	3.20E-06
HSD17B2	1.379	3.00E-06	JAG1	1.399	6.70E-12
UBTD2	1.380	1.50E-13	RGL3	1.400	7.20E-12
PHF21A	1.380	9.80E-09	CENPQ	1.400	1.20E-09
VEGFA	1.381	4.00E-04	HYAL1	1.400	8.50E-05
HERPUD1	1.382	2.00E-10	AGAP11	1.401	0.0028
EREG	1.382	8.40E-10	ZNF391	1.402	0.00039
RND3	1.382	1.40E-09	WNK4	1.402	0.002
CLDN4	1.382	1.20E-05	MYBL1	1.402	0.00076
FSD1	1.382	0.00014	KIF12	1.403	1.80E-11
SLC2A11	1.383	7.20E-07	ANXA3	1.403	2.20E-10
SPA17	1.383	2.00E-05	DUSP22	1.403	2.70E-06
POLD4	1.383	3.20E-05	C6orf70	1.405	7.20E-07
SHC2	1.383	0.005	ATP2A3	1.405	1.00E-06
PLEKHO2	1.384	3.20E-07	COL5A1	1.405	0.01

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
LOC100859930	1.406	9.50E-11	FOXJ1	1.424	0.0018
LOC338799	1.406	0.00034	MTMR11	1.425	0.0044
LINC00482	1.407	0.0015	GRIN2C	1.425	0.0053
ZNF146	1.408	5.30E-16	PDAP1	1.428	9.90E-16
C4BPA	1.408	3.70E-07	CTSL1	1.428	1.10E-14
RDX	1.410	1.60E-16	CREBL2	1.428	1.40E-14
TMCC1	1.410	1.60E-12	BTG2	1.428	1.70E-11
C8orf33	1.412	5.80E-08	TSPAN12	1.430	9.40E-08
KLF13	1.412	7.50E-07	MEX3A	1.431	7.50E-10
LOC170425	1.412	0.00016	RAB13	1.433	6.10E-15
FLJ20021	1.412	0.0018	ZNF254	1.433	7.20E-12
YOD1	1.413	7.30E-13	FASTKD1	1.434	1.40E-05
CYS1	1.413	3.70E-08	DNAJB5	1.434	0.00059
LOC100506368	1.413	0.0035	CRIP1	1.437	7.00E-11
RAP2B	1.414	1.00E-12	EFNB3	1.437	2.40E-06
FAM72D	1.414	1.90E-05	KIF1A	1.437	0.005
FBLIM1	1.414	0.0052	PPT1	1.438	1.70E-17
EDARADD	1.414	0.0083	B3GALT1	1.438	2.40E-11
RAB31	1.415	2.20E-06	PPP1R15A	1.438	5.10E-10
CDKN1B	1.416	2.10E-16	C9orf116	1.438	0.0043
PDP1	1.416	5.90E-13	CCDC165	1.439	2.90E-10
SLC29A3	1.416	4.10E-08	EIF4E3	1.439	7.80E-05
LOC100506686	1.416	5.60E-05	CCDC71L	1.439	0.0066
IGFBP7	1.416	0.00029	NAIP	1.440	1.60E-08
PTPN21	1.417	2.80E-12	HIRIP3	1.441	2.00E-13
LOC145783	1.417	0.00089	SEMA4B	1.441	2.60E-07
B4GALT1	1.418	2.70E-17	MMP11	1.442	8.80E-07
FKBP11	1.418	1.20E-15	PAG1	1.442	2.40E-05
TTC33	1.418	1.30E-10	OTUD1	1.443	1.60E-06
WDR72	1.418	1.60E-09	DPEP1	1.443	1.70E-05
SPEG	1.418	2.60E-06	B4GALT5	1.444	2.90E-18
C7orf31	1.419	5.80E-07	FAM76A	1.444	3.90E-05
ZNHIT2	1.419	0.0034	LOC257396	1.444	0.0016
UNC5B	1.421	1.30E-08	DSCR6	1.444	0.0064
PPL	1.422	2.80E-16	DYNC2LI1	1.445	7.20E-08
LIN28B	1.422	1.50E-12	ZNF774	1.445	1.00E-04
CPA6	1.422	0.00021	CNTD2	1.445	0.0032
EFCAB4A	1.423	4.30E-08	GKAP1	1.446	0.0049
CA11	1.423	5.90E-07	SRPK2	1.448	5.10E-14
SNX16	1.423	2.40E-06	SGMS1	1.449	1.80E-13
ANKRD40	1.424	6.40E-17	SPTBN5	1.449	4.00E-05
PAQR5	1.424	5.00E-14	HSPA2	1.450	1.50E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CDH16	1.450	0.00066	C10orf108	1.486	1.00E-04
SPRY2	1.451	2.00E-10	EPB41L1	1.487	6.70E-21
PIK3R3	1.451	2.90E-10	PDGFRB	1.488	2.30E-16
TMEM79	1.452	7.30E-07	GPR19	1.488	8.30E-05
MITF	1.452	3.90E-05	CELSR1	1.490	2.50E-05
O3FAR1	1.453	0.0045	GNPDA1	1.491	2.00E-13
TMCO3	1.454	5.40E-18	TNRC6A	1.491	4.30E-08
TUBB4A	1.454	0.0037	TNNT1	1.492	1.30E-06
PNMA2	1.454	0.0065	PCSK1N	1.492	0.0049
GOLM1	1.455	4.70E-20	FZD7	1.493	1.30E-20
DNAJB4	1.455	0.0065	C14orf167	1.494	5.10E-10
RARG	1.457	2.90E-09	ALG10B	1.495	1.20E-15
ISYNA1	1.458	8.90E-11	RAD51B	1.495	5.30E-07
FAM3C	1.459	1.20E-16	LINC00263	1.497	1.10E-09
VCAN	1.461	4.80E-09	SWT1	1.499	2.70E-10
ABCC5	1.462	6.40E-16	RNF145	1.500	9.80E-18
EIF4E2	1.464	5.10E-14	KCNK5	1.502	2.40E-20
HERC5	1.464	3.60E-05	SCYL3	1.502	1.00E-08
PCGF3	1.466	1.00E-15	C9orf46	1.503	4.60E-05
SEL1L3	1.466	8.70E-15	SUMF1	1.504	5.30E-16
TRIM23	1.466	4.20E-11	ALS2CR8	1.504	6.20E-07
LOC100505812	1.466	0.0072	APBB3	1.505	2.50E-06
FAM18B1	1.467	1.60E-15	GCNT3	1.505	0.00015
MTSS1L	1.468	2.10E-08	TMEM194B	1.506	1.50E-17
FLJ22184	1.468	0.00083	CCDC112	1.506	7.40E-06
ENO3	1.469	0.0057	CPT1B	1.506	0.0028
SERTAD1	1.471	4.30E-11	MVP	1.507	7.10E-23
CCND1	1.472	5.00E-17	CTSD	1.507	3.40E-22
FNDC4	1.472	2.40E-06	SLC19A3	1.509	3.90E-23
SBK1	1.473	2.40E-06	ANKRD29	1.510	0.00013
IFT81	1.476	7.60E-09	SPINK5	1.510	0.00063
COL2A1	1.477	1.80E-07	BIN1	1.514	4.30E-24
IRF7	1.477	3.30E-05	BIK	1.515	0.00046
ALG10	1.478	2.60E-06	S100A11	1.516	1.40E-22
TACSTD2	1.478	8.20E-06	KDELC1	1.516	7.10E-16
LOC400657	1.480	1.80E-05	ZCRB1	1.516	1.70E-09
SNX10	1.482	3.60E-08	FXD5	1.516	0.00063
SNN	1.485	2.90E-14	HOXD-AS2	1.516	0.0048
ARNTL2	1.485	6.10E-09	DLL3	1.518	8.30E-05
ATHL1	1.486	3.30E-19	BASP1	1.518	0.00073
ZNF165	1.486	4.40E-13	PRR15L	1.519	1.10E-19
FLJ42627	1.486	2.00E-07	C9orf86	1.520	6.60E-24

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
DYNLT3	1.520	5.10E-18	ITPR1	1.552	0.0024
SLC9A3R2	1.520	2.00E-12	CCNE2	1.554	9.70E-13
FHDC1	1.520	3.00E-04	AKAP7	1.554	1.40E-10
ERO1LB	1.520	0.00032	C12orf36	1.554	0.00095
LCA5	1.521	1.10E-12	ARHGEF19	1.555	2.60E-17
FAM134B	1.522	4.50E-07	GGT1	1.556	0.00018
ARRDC3	1.522	4.30E-06	COL5A2	1.557	6.20E-19
TK2	1.523	5.60E-11	GPR115	1.557	1.70E-17
EPN3	1.523	7.30E-05	WDR54	1.558	7.10E-05
GRB14	1.524	3.00E-13	PRICKLE4	1.560	5.40E-08
CRISPLD2	1.524	0.00016	CA2	1.560	3.90E-05
FRMD4A	1.525	2.30E-12	STARD9	1.560	0.0043
MARCH9	1.526	5.10E-16	IL6R	1.564	6.10E-17
SLC37A1	1.526	1.60E-08	AXL	1.564	2.70E-07
C19orf33	1.527	0.0018	GPR126	1.565	1.10E-27
ZNF608	1.528	4.70E-10	PMEL	1.566	1.10E-15
TSPYL2	1.529	1.10E-15	MIR22HG	1.566	0.0067
PPAP2C	1.529	1.10E-12	TMEM234	1.567	2.10E-05
THEM4	1.529	4.80E-09	LHX2	1.567	7.90E-05
FOXO4	1.530	3.30E-16	LOC100128338	1.568	2.30E-17
PLBD1	1.530	3.20E-10	SLC44A5	1.569	2.40E-07
WDR25	1.533	5.40E-05	CLIC5	1.569	0.00059
HRH1	1.536	1.30E-05	GCNT2	1.570	1.10E-16
BIRC3	1.536	0.00086	C3orf23	1.572	3.60E-16
PTPRH	1.536	0.006	GLYATL1	1.572	6.80E-10
F2R	1.537	2.30E-18	FAR2	1.572	0.0026
KIAA1407	1.538	0.0045	CCDC113	1.572	0.0067
PPCS	1.539	1.20E-17	LOC644656	1.574	0.0028
DKFZP686I152			DLK2	1.575	0.0072
17	1.541	7.00E-06	PCMTD1	1.576	7.90E-22
C5orf39	1.541	2.80E-05	KIF26A	1.577	2.40E-10
TNFRSF12A	1.542	3.40E-17	ICAM4	1.578	1.50E-10
PLD1	1.542	1.70E-05	RAG1	1.578	0.0037
PDLIM7	1.543	1.80E-08	TFAP2A	1.580	0.0084
HOXC5	1.543	4.40E-06	IL20RB	1.582	0.00028
CD82	1.543	0.0075	SCG5	1.582	0.01
SAP25	1.544	0.0027	THSD7B	1.583	5.90E-07
LOC282997	1.545	5.00E-06	PRKACB	1.584	1.40E-08
TRAF1	1.545	0.0025	IHH	1.586	1.10E-16
NES	1.546	1.00E-11	DCP1B	1.588	8.10E-06
LOC100499467	1.548	6.40E-12	LOC100506599	1.589	9.70E-07
LOC153684	1.552	0.0018	FAM43A	1.591	4.90E-09

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
SERPING1	1.592	2.40E-05	CDK6	1.634	5.90E-07
ZNF713	1.593	0.003	HOMER2	1.634	0.0042
CD47	1.595	1.70E-05	PTH1R	1.635	0.0029
CHI3L1	1.595	0.00027	BTF3L4	1.636	7.30E-31
HOXB6	1.598	2.50E-06	LOC100506123	1.637	0.00069
EDN1	1.598	4.50E-05	HAS3	1.638	0.0013
ICAM5	1.599	6.50E-05	ENPP5	1.638	0.0037
YPEL1	1.602	0.0014	ISX	1.639	1.10E-24
NPL	1.602	0.0097	SLC25A12	1.639	2.10E-06
ALS2CL	1.603	0.00017	DLG2	1.639	0.0015
WASF1	1.604	7.80E-17	S100A6	1.641	6.00E-28
DNAH6	1.604	0.004	KCNK15	1.641	0.00039
NCEH1	1.607	4.20E-23	CPOX	1.644	2.00E-29
HIGD1A	1.608	3.70E-30	FAM198B	1.645	3.30E-25
TMC6	1.608	2.10E-17	LRFN4	1.645	4.50E-06
COL4A4	1.608	3.70E-07	PRTG	1.647	2.00E-19
KLC3	1.609	6.10E-08	WDR52	1.648	7.90E-10
CCNG2	1.610	1.30E-17	SFRP5	1.656	1.60E-19
C10orf25	1.610	2.40E-13	SYT8	1.660	0.00058
MMP24	1.611	2.50E-09	FLJ32224	1.660	0.00082
MAP1A	1.612	0.0016	SLC7A8	1.663	3.10E-31
CCDC90B	1.613	2.90E-24	COL4A1	1.663	2.60E-06
CILP2	1.613	0.00024	SPRED1	1.664	1.40E-25
TGIF1	1.614	1.00E-27	FAM171A2	1.666	5.50E-06
TMEM45A	1.614	3.90E-10	SYDE1	1.666	3.90E-05
ANXA13	1.616	2.70E-11	RASGRP1	1.667	3.10E-06
A4GALT	1.616	4.40E-05	TMEM87A	1.669	1.50E-27
TNNI2	1.617	0.0012	KDM4D	1.669	2.20E-05
SPTSSB	1.618	1.60E-17	HMG5	1.669	0.0011
LGALS8-AS1	1.621	0.0014	FSCN1	1.671	5.50E-20
OPN3	1.623	7.40E-14	SOX4	1.675	1.60E-20
CREB3L3	1.623	1.70E-11	GPC2	1.676	0.0012
C17orf48	1.623	8.90E-05	LYPD6B	1.677	2.70E-18
ODC1	1.625	1.10E-32	MEIS3	1.677	8.60E-10
RAPGEF3	1.625	0.006	METAP1D	1.677	6.30E-07
SPSB2	1.626	2.30E-10	KLRAP1	1.679	6.10E-05
PPM1L	1.626	0.00038	GPRC5A	1.679	0.00058
TMEM139	1.630	1.20E-24	FLRT3	1.681	5.60E-21
NOTUM	1.631	0.00015	DLX1	1.682	2.00E-04
BCO2	1.631	0.0081	ERRFI1	1.683	6.30E-12
C1orf88	1.632	4.90E-08	RAB3B	1.685	2.80E-13
HPGD	1.634	7.10E-23	LOC100131096	1.686	1.80E-05

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
CAPRIN2	1.690	3.90E-24	ARHGAP23	1.759	1.50E-19
TEAD2	1.691	1.90E-11	B4GALT6	1.761	4.70E-35
NACAD	1.691	0.00045	ACPP	1.763	1.40E-13
KIAA1467	1.693	2.40E-15	NT5E	1.763	4.00E-04
SSR4P1	1.695	0.0043	TNFSF9	1.764	0.00037
CACNA1E	1.698	0.00011	SLC2A13	1.768	6.50E-09
ID1	1.699	3.60E-29	DZIP1L	1.770	4.30E-11
GIPR	1.702	0.00087	RHEBL1	1.773	1.70E-08
GPR162	1.703	0.0018	CYP3A5	1.778	8.40E-07
COL4A5	1.704	3.00E-33	IGFBP6	1.779	6.70E-08
SEMA4D	1.704	3.50E-17	PLAUR	1.781	1.90E-06
RINL	1.705	7.10E-06	STK31	1.783	1.80E-09
CCKBR	1.710	6.70E-12	CLEC2D	1.784	2.50E-07
SGK110	1.710	7.80E-05	MGAM	1.784	0.009
COL9A2	1.710	0.00036	TNFSF15	1.786	0.009
PCOLCE2	1.710	0.0076	ECEL1	1.788	1.30E-11
SAMD14	1.710	0.009	KCNN4	1.789	1.50E-06
FBLN2	1.712	6.50E-28	SLC1A3	1.790	2.80E-07
MBD5	1.712	1.20E-10	KIAA1045	1.790	0.0016
EMID2	1.712	8.80E-07	MIR614	1.793	0.00063
LAMC2	1.716	2.50E-07	SOCS3	1.796	2.60E-22
SLC25A21	1.720	2.20E-11	TUBA4A	1.796	1.90E-19
IGFBP4	1.724	0.0032	CYBRD1	1.798	1.10E-20
PSAPL1	1.725	2.70E-31	TOB2P1	1.798	0.0032
PLCB4	1.731	1.20E-19	C2CD4C	1.798	0.01
TNNC1	1.733	2.80E-13	CCDC80	1.799	1.70E-14
C9orf43	1.734	0.009	GNB4	1.799	0.0028
FGFBP3	1.735	7.60E-21	FAM22A	1.800	0.00012
NR4A2	1.737	0.00013	UCHL1	1.801	1.30E-17
CHST7	1.739	1.00E-12	N4BP3	1.805	3.40E-10
ARPC3	1.740	2.60E-40	FKBP7	1.808	1.30E-08
LINC00261	1.742	2.00E-16	ENPEP	1.809	0.0013
TFF1	1.744	2.90E-09	TFAP2C	1.810	6.70E-08
INHA	1.746	3.40E-05	CRLF1	1.810	1.30E-05
TM4SF4	1.748	3.40E-19	ADAMTSL4	1.811	8.40E-05
LOC100287314	1.748	2.90E-11	FKBP1B	1.813	1.90E-10
LOC201651	1.751	0.00087	PLAU	1.815	4.00E-08
C8orf83	1.752	2.10E-09	HMGCS2	1.816	9.40E-51
SLC38A11	1.752	1.80E-05	RFTN1	1.819	5.50E-05
TMEM163	1.753	1.60E-07	ZFYVE28	1.820	0.0041
SERPINB8	1.753	2.10E-05	LIMD2	1.826	7.70E-06
LOC284454	1.754	0.00059	GALNT5	1.829	1.10E-28

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
TMSB4X	1.830	2.60E-16	SLC6A20	1.939	0.0041
SLC5A12	1.830	0.00017	AKT3	1.941	3.00E-05
APOLD1	1.831	1.30E-15	ZNF214	1.941	0.0023
WDFY3-AS2	1.839	0.0032	KIAA0319	1.948	9.30E-06
AMIGO2	1.840	1.90E-07	OVOL2	1.951	1.90E-14
PBXIP1	1.842	7.80E-45	DLL4	1.952	3.70E-13
CLIC3	1.842	1.90E-13	IL2RG	1.952	2.70E-07
SKA2	1.843	2.50E-46	MSRB3	1.957	9.10E-14
FAM13C	1.844	0.0065	COX7C	1.959	1.50E-40
VWDE	1.845	0.0065	SERPINI1	1.960	1.80E-12
GDPD1	1.848	5.50E-10	PGM2L1	1.962	7.40E-27
OLFM2	1.851	4.50E-07	ITGA5	1.962	4.40E-10
IPW	1.856	1.80E-15	LOC644714	1.967	0.00053
KLRG1	1.863	0.0014	BHLHE41	1.967	0.0034
TMPRSS13	1.865	1.50E-33	CATSPERB	1.968	1.10E-05
SAMD5	1.865	2.90E-12	CLCF1	1.970	1.10E-09
CCNB3	1.866	0.0059	MATN3	1.972	2.10E-33
LOC100506178	1.867	6.60E-06	TAC3	1.982	1.20E-09
LOC440028	1.870	7.00E-11	RHOV	1.986	1.00E-15
LINC00471	1.870	0.0025	GRAMD1C	1.989	0.0012
FXD3	1.878	1.40E-15	CYP2W1	1.992	7.80E-09
SLC4A3	1.879	0.00011	GPR111	1.993	4.70E-30
LINC00173	1.880	0.0023	LOC730091	1.993	8.00E-06
HIVEP2	1.883	5.00E-04	SIGLEC6	1.994	2.90E-07
LUM	1.887	2.60E-27	MGAT4B	1.996	6.50E-63
NREP	1.889	2.60E-06	ATP6V1C2	2.000	0.00084
ADAM8	1.892	1.40E-19	CYP4F35P	2.000	0.00084
SLC16A3	1.893	6.50E-06	CLGN	2.001	3.30E-07
CREB3L1	1.896	6.50E-46	SCN1B	2.004	3.90E-15
ZNF532	1.908	1.00E-36	TMEM150C	2.004	0.0023
LOC100379224	1.909	0.0065	SLC26A9	2.006	0.0092
SLCO1A2	1.912	7.00E-05	CXCR7	2.021	2.40E-05
LMX1B	1.913	4.20E-14	ITLN2	2.022	5.80E-07
FLJ35946	1.915	0.0018	HES2	2.022	0.0012
VAX2	1.916	0.0046	SLC8A1	2.025	1.20E-05
PEAR1	1.920	2.00E-04	MAPK11	2.029	1.80E-10
CCBP2	1.928	7.00E-04	TATDN3	2.031	1.70E-17
INHBB	1.929	4.40E-21	MYL3	2.038	2.70E-20
RIMS4	1.931	6.30E-09	ARL14	2.038	9.90E-05
L1CAM	1.933	0.00011	KSR2	2.045	0.0014
RIMKLB	1.933	0.0014	INHBE	2.049	3.70E-08
PKD1L1	1.939	6.20E-09	FOLR1	2.051	3.00E-40

Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
FYN	2.056	0.0021	TUBA1A	2.222	4.60E-05
EMILIN1	2.056	0.0039	SMOC2	2.235	1.40E-23
FOXN1	2.058	1.10E-06	HK1	2.239	2.80E-50
B3GNT8	2.062	6.80E-19	CNGA1	2.242	1.60E-05
SOX8	2.063	0.00012	COL4A6	2.245	4.30E-38
PHTF2	2.066	3.60E-18	ENO2	2.247	3.50E-13
ENPP4	2.068	2.20E-16	MCTP1	2.249	0.0067
MAP3K12	2.076	1.70E-09	HRASLS5	2.252	1.70E-13
LOXL4	2.078	1.20E-10	PBX4	2.272	4.70E-09
PPP1R1C	2.079	0.00024	ARHGDIB	2.272	1.00E-07
LOC100505933	2.088	3.40E-07	DOCK11	2.278	2.30E-05
CD3G	2.088	1.50E-05	CMTM3	2.280	3.00E-12
TNFSF4	2.092	0.00066	PLXNA2	2.280	3.40E-09
ST3GAL4	2.095	1.70E-26	RAB15	2.283	3.80E-78
RASSF2	2.095	6.80E-16	FOXF2	2.296	0.0012
PHOSPHO1	2.098	0.0017	TESC	2.302	1.60E-15
CACNA1H	2.102	5.10E-17	IQSEC3	2.315	2.70E-06
CRABP2	2.118	1.60E-39	HOXB8	2.325	0.00061
RNF183	2.118	2.70E-06	OSTM1	2.352	4.80E-54
NPTX1	2.121	3.00E-07	ANGPT1	2.355	2.70E-15
ARHGEF38	2.129	7.20E-05	PRSS22	2.370	1.30E-92
S100A4	2.132	1.50E-20	IL11	2.387	4.80E-09
SLC4A4	2.135	2.40E-09	COL9A3	2.402	1.20E-07
FAM65B	2.141	7.40E-08	SPOCK2	2.412	4.40E-07
ANKDD1A	2.142	0.001	KIAA1462	2.415	4.90E-24
ACSM3	2.148	3.90E-44	LOC255411	2.420	1.80E-08
ZAP70	2.149	1.90E-08	UNC13A	2.432	0.0063
PLAC2	2.152	3.70E-14	SLC4A11	2.439	1.40E-26
MGC70870	2.166	0.0033	CRB2	2.439	9.40E-05
PRSS36	2.170	5.10E-06	CYP26A1	2.450	0.0011
IFITM3	2.170	0.0059	TFCP2L1	2.454	6.10E-07
TRERF1	2.172	2.40E-06	SPATA12	2.457	0.00036
ATP6V1B1	2.173	4.50E-06	CAMK2A	2.476	0.0042
GPX8	2.176	3.60E-16	PLA2G4D	2.486	0.0019
SATB2	2.178	0.00036	KCNJ16	2.490	0.00014
GPR37	2.180	1.60E-07	SCUBE3	2.495	0.00082
PID1	2.190	3.30E-11	OVGP1	2.498	1.90E-13
DSE	2.193	0.00033	GAL3ST4	2.512	8.90E-07
LOC100507564	2.195	0.0084	UCA1	2.518	1.10E-08
PLP1	2.202	0.0058	VRTN	2.521	4.60E-11
GULP1	2.204	4.80E-38	CATSPERG	2.528	3.90E-47
CEP112	2.215	0.0058	LOC146336	2.528	0.007

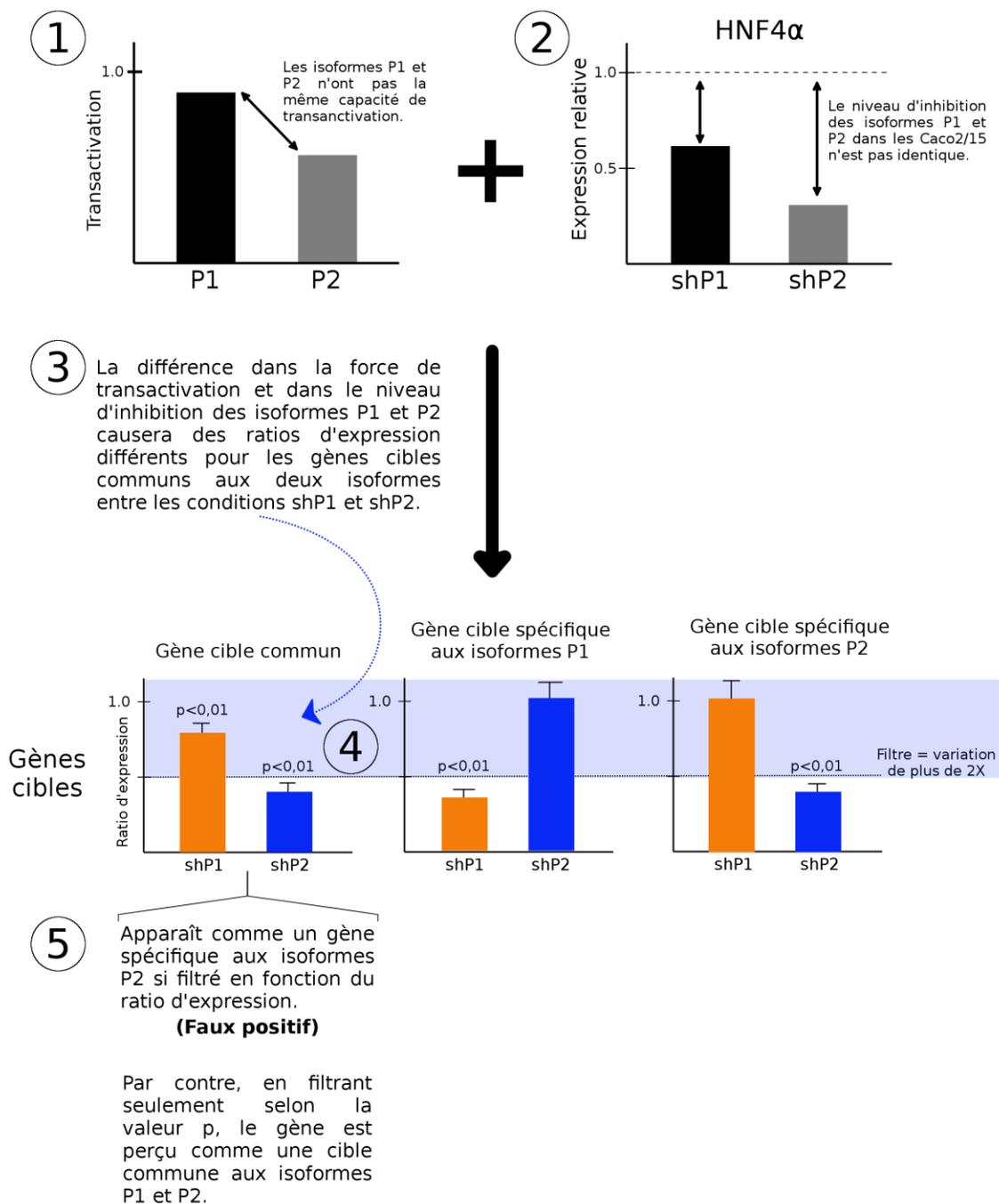
Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.	Gènes	Ratio Exp.	valeur p norm.
EML5	2.532	0.0045	MMP10	3.169	4.00E-04
SFTPD	2.554	0.0044	PODNL1	3.198	0.0017
TMC8	2.556	0.0043	UNC13D	3.202	8.90E-18
EHD2	2.563	1.20E-15	GTF2IRD2B	3.207	0.00021
IFITM2	2.574	0.00023	SNCG	3.272	3.20E-18
C2orf55	2.608	2.00E-04	H19	3.278	0.00081
LPAR6	2.608	2.00E-04	LCN10	3.290	3.70E-13
DES	2.615	0.00028	VASH1	3.290	0.0011
VGLL1	2.617	1.20E-05	AFAP1L2	3.297	2.60E-10
HNF4G	2.624	7.20E-07	ECM1	3.308	9.60E-05
HABP2	2.626	8.60E-14	FLJ23867	3.313	8.60E-09
EPHA4	2.634	1.60E-35	SLC39A2	3.320	2.00E-10
CACNB2	2.641	0.0056	KCNN1	3.345	0.0023
TIMP1	2.643	0.0097	ATP13A4	3.347	9.20E-05
DTNA	2.661	0.00064	LFNG	3.354	1.60E-28
ATP10B	2.667	0.00052	ALPPL2	3.371	6.20E-08
LSP1	2.678	0.0047	EMP3	3.444	7.60E-59
EXPH5	2.719	2.20E-25	FAM179A	3.451	4.90E-05
B3GNT3	2.736	0.0019	GPX2	3.477	1.70E-110
FAM83E	2.745	6.10E-06	SSTR5	3.485	1.80E-16
LPAR5	2.751	1.60E-05	ST6GALNAC5	3.504	0.0012
C11orf63	2.764	0.0056	ITLN1	3.509	5.50E-05
C14orf132	2.770	7.30E-10	VIM	3.523	5.30E-06
EHF	2.797	2.00E-07	CAPN8	3.555	6.20E-29
CLDN18	2.844	0.00055	KIAA0825	3.575	0.00017
ALPP	2.846	0.00055	HEPACAM2	3.578	6.60E-28
VASN	2.892	4.20E-31	SPINK4	3.595	1.60E-29
AGR3	2.896	1.80E-13	ANO2	3.615	0.0079
LCN15	2.902	1.40E-09	OLFML2A	3.630	1.30E-18
SQRDL	2.940	2.30E-106	RAB27B	3.648	0.00015
CPNE6	2.963	0.00053	NLRP9	3.671	0.01
PYROXD2	2.967	0.0028	MBOAT4	3.696	6.80E-09
EVL	3.002	9.90E-42	TDO2	3.706	0.00081
CCDC65	3.002	1.90E-18	ADAM28	3.722	3.20E-16
QSOX1	3.008	1.50E-95	SKAP1	3.771	3.70E-10
ITGB8	3.021	1.70E-28	SYTL5	3.856	5.10E-20
CEACAM5	3.027	3.40E-06	RASSF9	3.888	1.60E-08
FAM198A	3.078	0.0064	CEACAM6	3.893	3.90E-13
BIRC7	3.084	1.50E-10	ST6GALNAC1	3.939	1.30E-11
CNN1	3.084	0.0082	ZG16B	3.983	6.60E-05
CAPN9	3.123	0.00015	GRHL3	4.006	0.0016
DUSP4	3.162	1.60E-40	MUC4	4.028	5.50E-08

<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>	<b>Gènes</b>	<b>Ratio Exp.</b>	<b>valeur p norm.</b>
CEACAM7	4.144	7.80E-07	SCEL	6.088	3.20E-73
SLC24A3	4.281	0.01	CMKLR1	6.088	0.0015
TTYH1	4.281	0.01	PTPN13	6.118	0.0041
NCF2	4.284	0.002	KCNAB1	6.400	0.00085
LOC100288077	4.368	3.90E-12	FGFBP1	7.356	1.10E-09
UGT1A6	4.398	0.008	LRRC8C	7.408	0.0091
LPHN3	4.426	2.60E-09	ITGB7	7.879	0.00029
DUSP13	4.624	0.00023	KRT16P3	8.134	2.30E-07
LCK	4.959	4.00E-06	MMP19	8.545	9.50E-15
P2RX1	5.109	4.10E-05	AVPR2	8.634	3.20E-07
C1QTNF4	5.311	0.0057	LAMA2	8.889	0.002
NNMT	5.315	0.0057	ATP6V0D2	9.126	2.50E-10
MSMB	5.337	7.10E-89	KRT16P2	9.540	2.40E-07
TMIGD2	5.400	4.00E-04	AMHR2	9.707	3.60E-22
ZBTB16	5.404	9.10E-34	GJA10	9.925	5.10E-05
GNG2	5.533	2.90E-10	ASTL	10.541	0.0038
ADAMTS18	5.567	0.0089	KCNJ13	11.761	2.80E-18
PKIA	5.571	0.0089	ZFHX4	40.701	0.01
MARCH11	5.610	0.00024	GAST	40.729	0.01
GNAI1	5.934	0.0019	CORO2B	48.705	0.0051
MUC5B	6.013	1.10E-05	LOC100507421	51.304	0.0023
CALCR	6.046	0.00094			

#### **Annexe 4. Justification de l'utilisation de la valeur p comme unique critère pour l'identification de gènes cibles par RNA-seq**

L'utilisation des techniques de micropuce à ADN ou de RNA-seq pour l'identification de gènes cibles génère de grandes quantités de données. Pour identifier parmi ces données les gènes dont l'expression est réellement modifiée par les conditions expérimentales, plusieurs filtres (*cutoff*) sont appliqués pour retenir uniquement les valeurs ayant à la fois une pertinence physiologique et une validité statistique. Pour ce faire, les données sont filtrées en fonction de la probabilité statistique des changements d'expression obtenus (valeur-p) et en fonction d'un seuil minimum de modulation d'expression (*fold change*). Étant donnée la particularité de cette étude où deux isoformes d'un même gène sont comparés entre eux (et non simplement avec une condition contrôle) dans le but d'identifier des gènes cibles spécifiques, une procédure différente doit être utilisée pour éviter un biais dans l'analyse des résultats.

Premièrement, il est connu que les isoformes P1 et P2 de HNF4 $\alpha$  n'ont pas la même force de transactivation des gènes (voir point #1) (Maria Elena Torres-Padilla & Weiss, 2003). Deuxièmement, la différence d'efficacité entre les shARN shP1 et shP2 engendre nécessairement une expression résiduelle des isoformes P1 et P2 différente (voir point #2). Ces observations engendront inévitablement qu'un gène cible commun aux isoformes P1 et P2 obtiendra un niveau de modulation (*fold change*) différent pour les conditions shP1 et shP2 (voir points #3 et #4). En sélectionnant les gènes en fonction d'un seuil déterminé de modulation d'expression, tous les gènes cibles communs modulés près de ce seuil mais avec des niveaux différents seront faussement considérés spécifique à l'une ou l'autre des classes d'isoformes (voir point #5). Puisque l'objectif de cette expérimentation est la recherche de gènes cibles spécifiques aux isoformes P1 ou P2, de nombreux faux-positifs seront inclus engendrant un biais important dans l'analyse des résultats. Toutefois, en filtrant uniquement les données sur la base de la valeur statistique des modulations d'expression des gènes, la stringence est augmentée et ce biais contourné.



## Annexe 5. Liste des gènes cibles identifiés pour HNF4 $\alpha$ et ses isoformes par le logiciel d'intégration BETA

### GÈNES CIBLES PRÉDITS POUR LES ISOFORMES P1 (CACO2/15 SHP1 VS SHNT)

Gènes régulés à la baisse				
	Gènes	BETA rank product	LOG2_FC (RNA-seq)	Valeur p (RNA-seq)
1	ABHD11	6.39E-03	-0.294	0.001
2	ABHD12	5.84E-03	-0.288	3.50E-05
3	ACBD5	8.07E-03	-0.257	0.00042
4	ACO2	3.04E-03	-0.24	0.0024
5	ACOT4	9.50E-03	-0.411	0.0023
6	ACOX1	6.67E-03	-0.287	6.30E-05
7	ACSL1	6.32E-03	-0.3	0.0018
8	ACSL5	4.13E-06	-0.829	1.30E-41
9	ACSS1	8.98E-04	-0.368	1.30E-07
10	ACTB	2.18E-03	-0.189	0.0055
11	AEN	3.18E-03	-0.485	1.90E-07
12	AFF4	2.44E-03	-0.483	2.20E-08
13	AFG3L2	2.15E-03	-0.388	4.00E-09
14	AFMID	1.04E-03	-0.385	1.10E-07
15	AFP	5.96E-05	-1.231	4.40E-40
16	AGMAT	1.61E-04	-0.624	3.10E-15
17	AGPS	4.03E-03	-0.284	1.80E-05
18	AGT	6.76E-04	-0.338	7.40E-05
19	AHSG	6.84E-05	-0.659	5.60E-29
20	AIFM2	1.49E-03	-0.312	0.00019
21	AK4	2.52E-03	-0.35	5.80E-08
22	ALG10	2.24E-03	-0.343	0.00054
23	ALOX5AP	1.05E-02	-1.064	0.0023
24	ALYREF	1.26E-02	-0.286	0.0039
25	ANKS4B	1.50E-03	-0.366	6.30E-05
26	AP1AR	1.59E-03	-0.327	4.90E-05
27	APOA4	7.48E-03	-0.702	0.00014
28	APOB	8.97E-05	-0.562	1.00E-05
29	APOL6	3.47E-03	-0.351	5.30E-06
30	ARHGAP32	8.28E-03	-0.238	0.0052
31	ARL5A	4.06E-04	-0.438	7.50E-11
32	ARL5B	2.64E-03	-0.335	0.00052
33	ASAH2	3.44E-03	-0.786	5.40E-07
34	ASGR1	1.45E-03	-0.631	5.00E-11
35	ASPDH	7.19E-03	-1.433	0.0092

36	ASS1	6.41E-03	-0.301	0.00039
37	ASTE1	2.42E-03	-0.342	4.10E-05
38	ATG13	1.46E-02	-0.2	0.0078
39	AVPI1	1.16E-03	-0.346	1.90E-05
40	AXIN2	1.26E-02	-0.385	0.0051
41	BCOR	1.12E-02	-0.233	0.0045
42	BLCAP	5.99E-05	-0.671	2.60E-24
43	BMS1	2.71E-03	-0.23	0.0026
44	BRCA1	3.43E-03	-0.261	0.0047
45	BTN1A1	2.04E-03	-0.486	3.00E-09
46	C11orf24	7.97E-04	-0.388	4.20E-09
47	C11orf86	8.57E-04	-0.814	0.00072
48	C1orf115	2.96E-03	-0.265	0.00012
49	C1orf174	3.46E-03	-0.254	0.0052
50	C20orf24	6.77E-03	-0.304	0.0049
51	C2CD2L	3.86E-03	-0.438	1.70E-05
52	C9orf64	1.16E-03	-0.344	4.90E-06
53	CAD	1.15E-02	-0.233	0.0071
54	CALML4	7.18E-04	-0.444	2.60E-09
55	CAMKK2	1.52E-03	-0.334	6.60E-06
56	CBFB	2.35E-03	-0.461	8.40E-07
57	CCDC163P	2.12E-03	-0.483	0.00055
58	CCDC86	9.65E-03	-0.334	0.0015
59	CCNT1	2.28E-03	-0.283	0.00042
60	CCT7	1.13E-02	-0.224	0.002
61	CD2BP2	3.52E-03	-0.214	0.0051
62	CD3EAP	3.60E-04	-0.566	4.60E-12
63	CD68	1.84E-03	-0.505	0.00026
64	CDC42EP1	1.18E-03	-0.505	2.20E-12
65	CDC45	2.23E-03	-0.325	0.00022
66	CDC6	2.14E-03	-0.36	2.60E-07
67	CDCA5	8.99E-03	-0.244	0.00075
68	CDH17	6.44E-03	-0.223	9.00E-04
69	CDK12	3.38E-03	-0.205	0.008
70	CDKN1A	1.20E-03	-0.952	3.60E-08
71	CEACAM18	3.10E-04	-1.983	0.0024
72	CHCHD4	1.49E-03	-0.388	2.00E-05
73	CHN2	9.39E-03	-0.424	0.0023
74	CIB1	2.72E-03	-0.285	4.00E-04
75	CISD2	1.92E-04	-0.842	1.10E-33
76	CLCN5	1.08E-03	-0.355	1.40E-07
77	CLDN7	5.04E-03	-0.259	0.00022
78	CLEC16A	2.53E-03	-0.254	0.0018

79	CMIP	4.36E-03	-0.235	0.0012
80	CNDP2	8.72E-03	-0.273	0.00038
81	COMT	4.77E-03	-0.253	0.0075
82	CORO2A	3.76E-04	-0.475	1.00E-13
83	COX17	9.70E-04	-0.438	3.30E-06
84	CPPED1	2.77E-03	-0.231	0.0025
85	CPSF4	7.72E-04	-0.529	4.30E-13
86	CREB3L3	1.51E-03	-0.416	0.0014
87	CRK	2.30E-03	-0.284	5.30E-05
88	CRLS1	4.62E-03	-0.207	0.0078
89	CSRNP1	6.52E-04	-0.536	2.50E-08
90	CTGF	9.64E-03	-0.538	0.0026
91	CTNNB1	2.54E-03	-0.27	5.80E-05
92	CYC1	6.58E-03	-0.285	0.00038
93	CYCS	6.25E-05	-0.587	1.70E-21
94	CYP27A1	1.44E-04	-0.572	1.90E-17
95	CYP2S1	1.19E-04	-0.873	8.00E-21
96	DDI2	2.71E-03	-0.435	6.30E-05
97	DEPDC7	9.38E-03	-0.497	0.0093
98	DDFA	1.69E-03	-0.289	0.00012
99	DHRS11	4.69E-03	-0.225	0.0028
100	DLAT	5.28E-04	-0.397	5.80E-10
101	DLST	8.29E-03	-0.254	0.00027
102	DNAJA2	1.58E-03	-0.287	6.70E-05
103	DNAJB11	6.68E-03	-0.212	0.0026
104	DNAJC22	1.68E-03	-0.326	1.80E-05
105	DOT1L	8.17E-03	-0.258	0.0025
106	DPP3	1.02E-02	-0.226	0.0017
107	DSP	9.28E-03	-0.233	0.0025
108	DUSP18	3.06E-03	-0.372	0.00076
109	EGLN1	1.58E-03	-0.326	2.20E-06
110	EIF4B	7.02E-03	-0.223	0.00082
111	EIF6	1.78E-04	-0.332	1.30E-06
112	EMP1	1.86E-03	-0.983	7.30E-05
113	ENC1	3.39E-03	-0.247	0.009
114	ENPP7	1.04E-02	-1.39	0.0019
115	EPAS1	2.62E-03	-0.24	0.00056
116	EPHA2	7.98E-04	-0.567	1.10E-13
117	EPT1	7.68E-05	-0.666	1.30E-26
118	ETS2	1.90E-03	-0.452	1.90E-08
119	ETV4	1.53E-03	-0.692	5.70E-10
120	F11R	1.21E-02	-0.183	0.009
121	F2RL1	8.98E-03	-0.234	0.00079

122	FAM213B	6.16E-03	-0.341	6.90E-05
123	FAM60A	8.58E-04	-0.459	2.20E-13
124	FAM83G	3.66E-03	-0.428	7.00E-07
125	FARP2	9.19E-03	-0.374	0.00054
126	FBXO6	6.87E-03	-0.315	0.00028
127	FEM1A	3.48E-03	-0.236	0.0066
128	FKBP4	9.40E-03	-0.241	0.00066
129	FLNB	8.73E-03	-0.243	0.00043
130	FN1	9.68E-03	-0.216	0.0011
131	FNIP1	1.95E-03	-0.356	9.70E-05
132	FOXQ1	2.38E-03	-0.403	7.60E-05
133	FRMD3	7.30E-03	-1.503	0.0016
134	FZD4	3.88E-03	-0.474	2.90E-06
135	GALE	3.55E-03	-0.343	2.00E-06
136	GATM	6.27E-03	-0.53	0.00018
137	GBA3	2.75E-03	-1.76	7.80E-08
138	GFER	1.38E-03	-0.339	8.60E-06
139	GFM1	3.50E-03	-0.191	0.01
140	GHITM	1.87E-04	-0.37	8.00E-09
141	GLRX2	1.16E-02	-0.362	0.005
142	GLYCTK	4.43E-03	-0.24	0.00082
143	GNAL	6.33E-05	-0.539	7.90E-08
144	GNAZ	3.69E-03	-0.88	9.90E-06
145	GNB1	8.20E-03	-0.194	0.0061
146	GNG4	3.67E-05	-0.85	2.10E-21
147	GPD1	2.88E-04	-0.819	4.20E-11
148	GPR35	5.57E-04	-0.399	1.90E-08
149	GPRC5A	9.35E-04	-0.622	8.90E-06
150	GRAMD4	1.18E-02	-0.27	0.0038
151	GTF3A	1.11E-02	-0.261	0.0019
152	HADHB	7.25E-05	-0.677	6.70E-28
153	HEPH	1.91E-03	-0.25	0.00028
154	HIRA	1.67E-03	-0.399	1.70E-05
155	HK2	9.53E-04	-0.579	9.60E-13
156	HKDC1	5.32E-05	-0.633	6.90E-24
157	HMBOX1	3.98E-03	-0.47	0.0078
158	HNF4A	7.06E-04	-0.292	0.00023
159	HPS5	8.76E-04	-0.405	1.40E-06
160	HSD17B4	1.32E-04	-0.572	1.10E-20
161	HSD3B1	1.65E-04	-0.758	3.10E-16
162	HSPD1	6.85E-04	-0.341	5.00E-08
163	HSPH1	5.64E-04	-0.417	1.20E-05
164	ICMT	7.29E-03	-0.262	0.00019

165	ICOSLG	4.84E-04	-0.638	8.10E-13
166	ID1	3.49E-05	-0.763	2.20E-15
167	IDH3A	7.63E-04	-0.529	1.60E-13
168	IDH3B	2.18E-03	-0.245	0.00078
169	IFNGR1	3.66E-03	-0.198	0.01
170	IFRD2	1.91E-03	-0.444	0.00025
171	IKZF4	1.23E-02	-0.329	0.006
172	IL13RA1	1.36E-03	-0.327	3.70E-06
173	IL32	1.63E-03	-0.442	0.00011
174	IL4R	5.40E-03	-0.3	3.30E-05
175	IQGAP2	4.76E-04	-0.467	2.40E-12
176	ISG20L2	5.77E-03	-0.327	3.90E-05
177	IYD	6.73E-04	-0.465	1.30E-07
178	JAK1	1.13E-02	-0.237	0.0025
179	JPH2	1.22E-03	-0.457	0.00043
180	KANK1	4.35E-03	-0.205	0.0077
181	KATNAL1	6.15E-03	-0.801	4.10E-05
182	KIAA0100	3.62E-03	-0.277	3.30E-05
183	KIAA0226L	2.31E-03	-0.602	1.90E-08
184	KIAA0754	2.54E-03	-1.007	2.60E-05
185	KIAA1958	4.78E-03	-0.478	6.40E-06
186	KIAA2013	3.70E-03	-0.321	0.00019
187	KIF5B	5.06E-03	-0.236	0.00041
188	KLHL8	6.54E-03	-0.325	0.00016
189	L1CAM	3.32E-03	-0.566	1.30E-05
190	LAP3	3.32E-03	-0.361	5.40E-07
191	LAPTM5	1.09E-02	-1.032	0.0025
192	LIN54	3.24E-04	-0.469	9.60E-12
193	LOXL3	7.15E-03	-0.41	9.10E-05
194	LRIG1	1.10E-02	-0.225	0.0017
195	LSM14B	5.16E-03	-0.233	0.0011
196	MAFF	1.05E-03	-0.766	3.10E-12
197	MAN1A1	3.39E-04	-0.478	1.70E-14
198	MAST3	1.42E-02	-0.303	0.01
199	MCFD2	8.54E-03	-0.238	0.00044
200	MCM10	6.50E-03	-0.299	7.40E-05
201	MED14	3.20E-04	-0.62	1.90E-21
202	METTL7B	1.81E-03	-0.269	0.00023
203	MFN2	1.23E-03	-0.203	0.0045
204	MIB1	3.31E-03	-0.342	4.40E-07
205	MICAL2	6.52E-04	-0.349	2.50E-07
206	MIR614	8.65E-03	-0.717	0.00055
207	MOCOS	6.51E-03	-0.422	8.50E-05

208	MRPL16	7.75E-03	-0.217	0.0045
209	MRPS10	3.09E-03	-0.377	9.90E-07
210	MS4A10	4.41E-04	-0.992	5.00E-10
211	MTMR10	6.06E-03	-0.288	0.0026
212	MXI1	5.79E-03	-0.274	0.00056
213	MYBL2	3.52E-03	-0.257	0.00012
214	MYO1C	2.02E-04	-0.819	2.10E-33
215	NAB2	3.74E-03	-0.377	1.40E-06
216	NAMPT	6.78E-03	-0.237	0.00067
217	NCOR1	6.23E-03	-0.202	0.0066
218	NCS1	4.86E-04	-0.591	1.00E-12
219	NDUFAF4	3.97E-03	-0.433	2.90E-06
220	NDUFS1	7.09E-04	-0.354	7.30E-08
221	NEURL2	2.96E-03	-0.48	0.00065
222	NFATC3	8.23E-05	-0.399	3.20E-08
223	NFXL1	2.96E-03	-0.268	0.0037
224	NID1	4.09E-03	-0.215	0.0021
225	NIP7	1.31E-03	-0.484	7.90E-12
226	NKPD1	4.89E-03	-0.859	5.90E-05
227	NOLC1	9.08E-04	-0.463	2.00E-13
228	NOP16	5.35E-04	-0.477	4.20E-09
229	NOS2	2.83E-05	-0.712	2.60E-20
230	NOXO1	4.99E-03	-1.109	0.00045
231	NQO2	2.03E-03	-0.264	0.0011
232	NR1D1	2.13E-04	-0.513	6.70E-06
233	NR1I2	1.09E-02	-0.95	0.0035
234	NR1I3	2.26E-03	-0.87	0.0038
235	NR4A1	7.35E-03	-0.474	0.0012
236	NRARP	5.96E-03	-0.363	4.80E-05
237	NUDT15	1.05E-03	-0.434	9.20E-10
238	NUFIP1	3.10E-03	-0.246	0.0057
239	OAT	9.11E-04	-0.383	1.10E-09
240	OXNAD1	1.23E-02	-0.293	0.0048
241	P2RY2	3.27E-03	-0.421	4.40E-07
242	PARP12	7.52E-03	-0.334	0.00016
243	PATZ1	3.71E-03	-0.201	0.0088
244	PDHX	3.87E-03	-0.341	1.70E-06
245	PDPK1	3.62E-03	-0.333	8.30E-07
246	PDSS1	1.91E-03	-0.334	0.00034
247	PDXP	2.57E-04	-0.492	1.60E-08
248	PDZK1IP1	8.27E-03	-0.556	0.0098
249	PGAP2	9.27E-03	-0.218	0.0072
250	PHF5A	3.79E-03	-0.21	0.009

251	PIKFYVE	7.63E-03	-0.265	0.00023
252	PIPOX	6.47E-03	-1.149	0.0022
253	PJA2	2.58E-04	-0.493	3.80E-14
254	PKP2	3.62E-03	-0.19	0.0075
255	PLCB3	3.03E-03	-0.36	1.30E-07
256	PLEKHA1	4.32E-04	-0.482	1.80E-12
257	PLEKHB2	2.48E-03	-0.306	3.40E-06
258	PLK3	9.99E-03	-0.496	0.0024
259	PLOD3	1.11E-02	-0.254	0.002
260	PM20D2	1.19E-02	-0.246	0.0028
261	PNLI PRP2	1.84E-04	-0.684	0.00011
262	PNPO	4.11E-04	-0.374	2.20E-08
263	PNPT1	2.77E-03	-0.418	5.80E-08
264	PPFIA3	4.14E-03	-0.374	0.0028
265	PPFIBP2	9.45E-04	-0.358	2.30E-06
266	PPIF	9.88E-03	-0.222	0.0015
267	PPRC1	2.39E-03	-0.288	0.00082
268	PPTC7	3.82E-04	-0.481	3.30E-09
269	PRADC1	7.01E-03	-0.463	9.50E-05
270	PRDM10	1.00E-03	-0.326	0.00048
271	PRDM11	2.97E-03	-0.475	4.80E-07
272	PRR14L	9.82E-03	-0.261	0.00094
273	PSEN1	3.82E-03	-0.211	0.0028
274	PTPN9	1.01E-02	-0.247	0.0015
275	PTPRJ	3.76E-03	-0.371	1.60E-06
276	PUS10	1.66E-03	-0.557	9.90E-06
277	PXMP4	7.91E-04	-0.257	0.00035
278	PYGL	5.17E-04	-0.387	8.40E-10
279	RAB11FIP3	1.68E-03	-0.296	6.90E-05
280	RABGAP1L	1.34E-02	-0.379	0.0081
281	RABGGTB	1.84E-03	-0.321	0.00025
282	RAPGEF5	9.92E-04	-0.465	1.50E-05
283	RASGRP2	3.42E-03	-0.792	4.10E-07
284	RBBP5	2.92E-03	-0.271	0.0025
285	RBP2	2.04E-05	-0.422	3.10E-08
286	RBP4	1.13E-03	-0.486	4.60E-12
287	RDH13	2.77E-03	-0.287	0.0015
288	RFFL	1.72E-03	-0.363	0.00099
289	RHOF	1.62E-03	-0.222	0.0031
290	RHPN2	1.21E-02	-0.2	0.0051
291	RIN1	8.92E-03	-0.343	0.00051
292	RNF44	7.04E-03	-0.225	0.0015
293	RNF7	2.68E-03	-0.311	1.10E-05

294	RNPS1	7.90E-04	-0.479	5.40E-14
295	ROCK2	1.98E-03	-0.304	7.30E-05
296	RPS6KA1	1.38E-03	-0.274	2.00E-04
297	RSF1	1.29E-02	-0.263	0.0047
298	SAR1B	6.59E-03	-0.219	0.0031
299	SARM1	5.13E-04	-0.331	9.00E-06
300	SDC1	4.43E-03	-0.412	8.70E-06
301	SEC24A	6.42E-03	-0.359	1.00E-04
302	SEH1L	7.95E-04	-0.402	2.80E-09
303	SEMA6C	5.81E-03	-0.301	0.01
304	SEPT9	1.13E-03	-0.347	3.60E-06
305	SERPINA5	1.37E-02	-0.314	0.0086
306	SERTAD2	2.87E-03	-0.268	0.0015
307	SF3A1	1.05E-02	-0.19	0.0088
308	SHBG	2.87E-03	-0.799	0.0023
309	SIK1	2.69E-03	-0.42	6.40E-08
310	SLC10A1	1.29E-02	-0.309	0.0063
311	SLC20A1	3.21E-03	-0.255	0.00015
312	SLC25A19	1.60E-03	-0.261	0.0066
313	SLC25A22	1.24E-02	-0.37	0.0057
314	SLC25A25	6.20E-03	-0.395	3.90E-05
315	SLC39A14	1.65E-03	-0.198	0.004
316	SLC39A4	1.03E-02	-0.886	0.0016
317	SLC43A2	8.82E-04	-0.628	5.00E-12
318	SLC45A4	2.49E-03	-0.371	0.0015
319	SLC46A1	8.43E-03	-0.223	0.0012
320	SLC4A8	1.15E-02	-0.317	0.0055
321	SLC5A6	1.40E-03	-0.382	4.40E-08
322	SLC6A19	3.92E-03	-0.606	6.00E-04
323	SLC6A4	4.99E-04	-0.831	3.30E-17
324	SLCO4A1	3.43E-03	-0.658	1.20E-06
325	SMEK1	3.38E-03	-0.331	1.20E-06
326	SNX30	1.34E-02	-0.2	0.0071
327	SNX7	2.95E-03	-0.321	0.00077
328	SOAT2	5.02E-04	-0.467	7.20E-10
329	SOWAHA	7.38E-04	-0.515	1.70E-09
330	SOX13	3.91E-03	-0.282	0.00033
331	SPAG9	2.27E-03	-0.338	2.00E-07
332	SPHK1	1.83E-03	-1.105	5.70E-10
333	SPIB	1.03E-02	-0.736	0.0038
334	SPOCK2	1.12E-02	-0.711	0.0043
335	SPRY4	1.09E-03	-0.86	8.70E-06
336	SPRYD7	2.94E-03	-0.371	1.50E-05

337	SPTBN1	3.22E-03	-0.544	5.30E-06
338	SPTBN2	1.14E-03	-0.562	2.30E-12
339	SRPK1	2.65E-03	-0.272	5.70E-05
340	ST6GAL1	1.46E-02	-0.186	0.0086
341	STARD4	3.43E-03	-0.292	0.0013
342	STC2	3.73E-03	-0.242	0.00046
343	STMN3	3.98E-03	-0.406	1.90E-05
344	STOML2	2.92E-03	-0.21	0.0045
345	SUDS3	2.18E-03	-0.34	1.30E-06
346	SUPV3L1	3.27E-03	-0.221	0.0037
347	SURF4	1.92E-03	-0.28	1.60E-05
348	TAGLN2	2.00E-03	-0.372	1.60E-08
349	TBX10	3.63E-03	-1.786	1.60E-06
350	TBX4	2.34E-03	-0.712	0.0093
351	TCOF1	1.30E-04	-0.617	6.00E-23
352	TEAD4	2.77E-03	-0.391	2.20E-07
353	TEX30	3.15E-04	-0.962	1.90E-19
354	TFB2M	1.43E-02	-0.234	0.0077
355	TGOLN2	4.96E-03	-0.241	0.00031
356	TIMP3	7.28E-04	-0.465	1.70E-13
357	TM4SF5	5.29E-04	-0.548	7.70E-09
358	TMEM150B	7.26E-04	-0.537	2.10E-05
359	TMEM177	4.27E-03	-0.271	0.0079
360	TMEM181	7.92E-04	-0.392	9.90E-08
361	TMEM185B	3.57E-03	-0.312	5.00E-06
362	TMEM92	3.90E-03	-0.198	0.0086
363	TMPRSS4	1.01E-03	-0.342	0.00012
364	TNFRSF10B	1.28E-03	-0.267	6.30E-05
365	TNFRSF10D	1.42E-02	-0.326	0.0074
366	TNFRSF1B	1.69E-03	-0.505	2.10E-10
367	TNS1	1.05E-03	-0.661	3.10E-10
368	TOMM40L	1.27E-03	-0.326	3.00E-05
369	TPD52L2	3.17E-03	-0.255	0.00018
370	TRAF4	8.60E-04	-0.259	0.0012
371	TRIB1	7.80E-03	-0.474	0.00016
372	TRIL	6.83E-03	-0.93	0.0057
373	TRIM14	4.51E-04	-0.227	0.0017
374	TRIM35	1.73E-03	-0.319	0.00021
375	TRIM71	2.04E-04	-0.678	1.70E-17
376	TTC7A	8.00E-03	-0.313	0.00026
377	TTI2	2.94E-03	-0.311	0.0022
378	TTR	2.67E-03	-0.344	2.80E-06
379	TULP4	1.00E-02	-0.331	0.0062

380	TXLNA	3.60E-03	-0.259	7.00E-04
381	UBR4	1.21E-02	-0.241	0.0084
382	ULBP2	6.67E-03	-0.367	0.00017
383	UMODL1	8.52E-03	-0.948	0.00033
384	UMPS	8.41E-04	-0.348	7.90E-07
385	UPK3A	8.78E-04	-1.292	8.50E-12
386	UPP1	3.17E-03	-0.587	0.0027
387	USP13	3.57E-03	-0.333	2.50E-06
388	USP38	4.71E-03	-0.275	0.0017
389	VCPIP1	2.23E-03	-0.31	3.00E-04
390	VWCE	3.26E-04	-0.757	7.60E-20
391	WDR12	1.00E-03	-0.364	4.30E-07
392	WDR36	3.93E-04	-0.531	6.00E-11
393	WWC2	3.70E-03	-0.283	5.10E-05
394	XYLB	1.68E-04	-0.301	8.80E-05
395	YES1	8.33E-03	-0.357	0.00026
396	YIPF6	2.43E-04	-0.748	1.40E-29
397	ZBED4	2.75E-03	-0.269	0.00026
398	ZBTB39	3.38E-03	-0.371	7.30E-06
399	ZC3H12D	1.27E-03	-0.91	8.00E-06
400	ZMIZ1	1.06E-02	-0.27	0.0079
401	ZNF488	2.84E-03	-0.35	6.60E-06
402	ZNF592	3.67E-03	-0.332	4.70E-06
403	ZNF629	3.06E-04	-0.722	4.20E-26
404	ZNF646	3.29E-03	-0.229	0.0078
405	ZNF749	2.52E-03	-0.368	0.0023
406	ZNF768	4.67E-04	-0.64	6.60E-19
407	ZNF808	3.35E-03	-0.363	0.0054
408	ZSWIM3	3.93E-03	-0.272	0.01
409	ZYX	7.63E-03	-0.25	0.00049
410	ZZEF1	7.42E-03	-0.245	0.0061

### Gènes régulés à la hausse

	Gènes	BETA rank product	LOG2_FC (RNA-seq)	Valeur p (RNA-seq)
411	A1CF	1.12E-04	0.496	3.50E-14
412	ABCC3	5.62E-03	0.345	0.0013
413	ABCC9	4.62E-03	0.318	0.00081
414	ABHD14B	2.36E-03	0.381	1.10E-05
415	ACBD4	2.51E-03	0.377	3.80E-05
416	ACOT13	5.42E-05	0.456	1.70E-12
417	ADD1	5.33E-03	0.245	0.00025
418	AGR2	7.18E-04	0.491	6.30E-13
419	AGRN	7.33E-03	0.351	0.0016

420	AKR1C1	4.03E-03	0.396	5.00E-05
421	ALAD	3.28E-03	0.317	1.20E-05
422	AMOT	8.33E-04	0.371	4.10E-08
423	APBB1	3.20E-03	0.223	0.0049
424	APPL2	3.73E-03	0.293	2.80E-05
425	ARHGAP33	4.45E-03	0.612	0.00026
426	ARHGEF10L	2.37E-03	0.26	4.00E-04
427	ARL4A	2.39E-03	0.3	0.0098
428	ARL6IP4	3.77E-03	0.398	0.00026
429	ASAH1	2.16E-03	0.203	0.0054
430	ASPHD1	7.05E-03	0.263	0.0023
431	ATP13A3	2.38E-03	0.293	3.60E-06
432	BCAS1	5.63E-03	0.549	0.0064
433	BCAT2	8.68E-03	0.247	0.0031
434	BIN1	1.65E-05	0.981	1.00E-51
435	BTG2	8.20E-05	0.812	1.50E-32
436	C11orf49	4.59E-04	0.395	2.50E-06
437	C11orf54	5.19E-05	0.783	3.10E-23
438	C11orf95	2.17E-03	0.303	4.00E-05
439	C14orf159	1.67E-03	0.289	0.00042
440	C1orf210	1.13E-03	0.326	0.00021
441	C1orf43	7.23E-03	0.218	0.0013
442	C1QL4	2.11E-03	0.562	2.70E-05
443	C1QTNF6	6.93E-04	0.657	2.60E-12
444	C1R	1.09E-02	0.211	0.0079
445	C1RL	1.95E-03	0.256	0.00054
446	C22orf39	6.33E-03	0.291	0.00061
447	C2orf68	2.97E-03	0.308	4.80E-05
448	C4BPB	1.48E-03	0.307	0.0021
449	C6orf226	6.33E-03	0.552	6.00E-04
450	C8orf44	2.29E-03	0.776	0.0091
451	CA11	1.87E-03	0.485	3.60E-07
452	CABLES2	5.95E-03	0.318	0.0023
453	CALCOCO1	5.09E-04	0.475	3.40E-06
454	CALM3	5.10E-03	0.188	0.0077
455	CAMTA2	9.59E-03	0.266	0.0064
456	CARHSP1	1.69E-04	0.538	1.70E-17
457	CASP4	9.17E-03	0.228	0.004
458	CCDC106	3.82E-03	0.427	4.70E-05
459	CCDC159	3.44E-03	0.426	0.0086
460	CCDC90B	6.73E-05	0.677	3.00E-22
461	CD59	7.60E-03	0.22	0.0015
462	CDC42SE2	7.54E-03	0.226	0.0015

463	CDKN1B	7.37E-04	0.327	8.10E-07
464	CDKN3	3.20E-03	0.398	2.70E-05
465	CDX2	8.05E-04	0.223	0.0019
466	CEBPA	8.61E-03	0.185	0.007
467	CERS2	3.28E-03	0.228	0.00048
468	CGN	1.15E-04	0.317	7.90E-07
469	CHRD	6.85E-03	0.428	0.00095
470	CHST13	1.86E-03	0.32	0.0042
471	CIC	1.47E-03	0.22	0.0029
472	CLCN4	4.93E-03	0.382	0.00021
473	CLDN4	7.28E-06	0.65	6.40E-26
474	COL1A1	4.24E-03	0.297	5.60E-05
475	COL2A1	8.13E-04	0.744	3.00E-12
476	COPS7A	2.28E-03	0.263	0.0083
477	COX7C	9.07E-06	0.905	2.10E-41
478	CPM	2.84E-03	0.48	3.00E-05
479	CPOX	1.11E-03	0.448	5.30E-11
480	CREB3L1	4.84E-03	0.406	0.0033
481	CRYZ	7.17E-03	0.268	0.0013
482	CTSO	3.36E-03	0.482	0.0035
483	CUEDC2	2.85E-03	0.367	7.00E-04
484	DBP	1.14E-03	0.447	1.10E-06
485	DCAF6	2.87E-03	0.192	0.0059
486	DCBLD1	1.78E-03	0.358	4.30E-06
487	DCP1B	6.55E-03	0.445	0.0013
488	DDB2	7.94E-03	0.244	0.0019
489	DEGS1	1.08E-02	0.217	0.0082
490	DGCR6	2.97E-03	0.68	4.40E-06
491	DHRS3	2.61E-05	0.323	3.30E-05
492	DLK2	8.72E-03	0.742	0.0029
493	DPM3	8.37E-03	0.469	0.0053
494	ENGASE	2.43E-03	0.294	8.00E-04
495	ENTPD8	2.30E-03	0.432	0.0082
496	EPB41L1	1.51E-03	0.336	4.40E-07
497	EPHX2	1.19E-04	0.341	1.30E-06
498	EPN1	3.20E-03	0.392	0.00039
499	EPN3	1.60E-03	0.476	1.10E-07
500	EPS8L2	3.22E-04	0.329	6.30E-07
501	ERP27	9.78E-03	0.398	0.0063
502	ERVFRD-1	6.14E-03	1.054	0.00064
503	EXD3	2.96E-03	0.832	4.70E-06
504	EXOC3L4	6.18E-04	0.826	5.40E-12
505	FAM115A	3.70E-03	0.262	0.0014

506	FAM134B	4.76E-03	0.491	0.00019
507	FAM193B	1.02E-03	0.383	3.60E-07
508	FAM213A	6.26E-04	0.38	4.20E-07
509	FAM32A	2.96E-03	0.295	7.00E-06
510	FAM63A	4.18E-03	0.356	0.00057
511	FGA	4.81E-03	0.238	0.00046
512	FGB	1.53E-04	0.66	2.30E-21
513	FGFR3	1.86E-03	0.278	3.70E-05
514	FGG	6.66E-05	0.805	6.10E-32
515	FLYWCH1	8.40E-03	0.283	0.0031
516	FOXA1	2.14E-03	0.373	2.20E-06
517	FOXA3	2.34E-03	0.265	0.002
518	FURIN	2.51E-03	0.526	2.40E-06
519	GABARAP	5.88E-03	0.314	0.00043
520	GAL3ST1	3.40E-04	0.668	4.00E-12
521	GAS2	6.28E-03	0.656	0.0028
522	GAS6	3.45E-03	0.365	0.00046
523	GATA4	1.93E-03	0.595	3.80E-05
524	GATS	5.23E-03	0.34	0.0077
525	GDA	1.28E-03	0.368	1.20E-07
526	GDPD1	8.60E-03	0.468	0.0047
527	GGT7	2.97E-03	0.24	0.001
528	GNG10	7.15E-03	0.322	0.0012
529	GPR126	6.15E-03	0.238	0.0011
530	GPR56	9.90E-04	0.545	8.80E-08
531	GPX8	6.18E-03	0.696	0.00055
532	GRAMD3	2.80E-03	0.415	0.00045
533	GSTK1	1.72E-03	0.199	0.0056
534	H1F0	2.27E-03	0.236	0.00025
535	HABP2	4.47E-03	0.299	0.003
536	HBP1	4.58E-04	0.327	1.00E-05
537	HEPACAM2	1.55E-03	1.041	6.30E-07
538	HERPUD1	3.28E-04	0.594	1.70E-16
539	HIST2H2BE	1.88E-03	0.707	3.00E-07
540	HK1	3.50E-03	0.26	0.0099
541	HMGCS2	5.76E-04	0.443	1.10E-10
542	HMGN2	4.47E-03	0.254	0.0039
543	HNRNPU-AS1	8.90E-03	0.529	0.0048
544	HOOK2	1.52E-03	0.224	0.0033
545	HOXA3	3.46E-03	0.35	0.00081
546	HOXA4	8.35E-03	0.591	0.0057
547	HPDL	4.91E-03	0.319	0.00034
548	HPGD	2.93E-04	0.542	1.20E-12

549	HPN	1.01E-03	0.423	1.30E-05
550	HPX	2.52E-03	0.486	1.60E-06
551	HSD17B14	1.46E-03	0.277	2.00E-04
552	HULC	4.26E-03	0.5	0.0011
553	IDH1	1.81E-03	0.191	0.0039
554	IL17RC	6.02E-03	0.335	5.00E-04
555	IL1R1	2.75E-03	0.446	6.80E-05
556	ING4	2.36E-04	0.485	3.00E-10
557	IRF7	5.29E-03	0.356	5.00E-04
558	ISX	3.71E-05	0.493	3.70E-11
559	ITIH1	4.36E-03	0.607	0.0056
560	JAGN1	9.31E-03	0.209	0.0088
561	JOSD1	7.98E-03	0.189	0.0081
562	JOSD2	9.24E-04	0.538	0.0013
563	KCNK5	1.39E-03	0.35	4.70E-07
564	KDM3A	7.39E-04	0.305	2.00E-05
565	KIAA0319	3.97E-03	0.691	4.40E-05
566	KIF12	1.29E-03	0.538	5.10E-10
567	KNDC1	3.97E-03	0.564	0.00012
568	LAMA3	2.32E-03	0.352	1.30E-06
569	LAMB3	3.37E-04	0.408	2.50E-11
570	LDB1	8.22E-03	0.224	0.003
571	LDHD	2.44E-03	0.468	0.00018
572	LGALS2	1.04E-04	0.522	2.20E-14
573	LGSN	7.12E-03	0.35	0.0012
574	LHPP	1.27E-03	0.543	2.80E-08
575	LIMA1	7.71E-04	0.312	1.50E-06
576	LINC00479	1.16E-05	0.604	5.50E-13
577	LMO7	5.17E-04	0.202	0.003
578	LOC100130673	4.81E-03	0.653	0.0035
579	LOC143666	1.05E-02	0.557	0.0082
580	LPP-AS2	3.14E-03	0.48	0.00023
581	MAPRE2	1.14E-02	0.548	0.0086
582	MATN3	1.16E-02	0.265	0.01
583	MED15	4.40E-04	0.337	1.20E-06
584	MED29	7.55E-03	0.199	0.009
585	MFI2-AS1	3.07E-03	0.875	1.10E-05
586	MGAT2	4.58E-03	0.223	0.0022
587	MGAT3	6.92E-04	0.65	8.40E-13
588	MGAT4B	5.99E-05	0.817	8.30E-34
589	MIEN1	6.77E-03	0.24	0.007
590	MMP11	1.67E-03	0.566	1.10E-07
591	MRPL53	8.99E-03	0.327	0.0073

592	MSMB	4.55E-03	0.69	0.00011
593	MTIF3	3.49E-03	0.31	6.50E-05
594	MYLIP	2.06E-04	0.59	4.70E-15
595	MYLPF	1.14E-02	1.058	0.0084
596	NAT14	2.39E-03	0.4	3.60E-06
597	NBR2	1.52E-03	0.329	0.0012
598	NEAT1	3.19E-04	0.935	3.00E-05
599	NFATC4	1.07E-02	0.789	0.0081
600	NHLRC3	5.58E-04	0.329	2.30E-06
601	NLRX1	1.11E-02	0.32	0.008
602	NOXA1	3.99E-03	0.582	4.40E-05
603	NPNT	1.06E-03	0.329	4.80E-07
604	NR5A2	3.52E-04	0.386	6.90E-08
605	NRBP2	9.26E-03	0.433	0.0041
606	NTN4	5.15E-04	0.648	1.40E-14
607	NUDT13	1.75E-03	0.414	0.0028
608	ORMDL3	1.03E-03	0.228	0.0015
609	P2RX4	2.58E-03	0.306	3.00E-05
610	PADI2	3.30E-03	0.452	0.00044
611	PAPLN	8.41E-05	1.005	5.70E-24
612	PARD3B	4.48E-04	0.414	4.10E-08
613	PARP16	4.81E-03	0.316	0.00022
614	PBLD	3.04E-03	0.391	1.10E-05
615	PBXIP1	4.61E-05	0.845	1.20E-39
616	PCMTD2	5.00E-03	0.26	0.00026
617	PDCD4	2.88E-03	0.297	4.90E-06
618	PGAP3	3.26E-03	0.317	0.00016
619	PHGDH	7.83E-03	0.241	0.003
620	PHLPP2	4.10E-03	0.297	5.60E-05
621	PIGC	6.23E-03	0.238	0.0037
622	PIGZ	2.34E-04	0.752	3.10E-23
623	PIK3R3	4.43E-03	0.339	0.00037
624	PITX2	7.25E-04	0.425	3.80E-08
625	PKIB	6.89E-04	0.612	5.50E-13
626	PLOD1	7.25E-03	0.206	0.0049
627	PNKD	9.43E-04	0.185	0.01
628	PON2	1.71E-03	0.254	0.00015
629	PPAPDC1B	1.44E-03	0.476	5.60E-08
630	PPCS	1.49E-04	0.777	2.10E-26
631	PPDPF	5.34E-03	0.495	0.00029
632	PPM1M	5.72E-03	0.331	0.0012
633	PPP1R13L	1.76E-03	0.273	0.00075
634	PPP1R37	1.12E-03	0.354	0.00012

635	PRKG2	5.86E-03	0.537	7.00E-04
636	PRR15L	5.41E-06	0.56	4.20E-11
637	PRRT2	5.00E-03	0.919	0.00019
638	PRSS8	7.84E-04	0.369	4.20E-06
639	PSD4	7.41E-03	0.271	0.0024
640	QPRT	1.74E-03	0.221	0.00083
641	RAB26	5.84E-03	0.662	0.00082
642	RALGPS1	1.76E-03	0.278	0.00011
643	RAP2B	1.26E-03	0.259	0.0013
644	RASL11A	9.09E-03	0.236	0.0036
645	RDX	5.73E-04	0.431	7.40E-12
646	REG4	7.11E-03	0.365	0.0072
647	RINL	3.46E-03	0.55	0.0052
648	RNASE4	6.54E-04	0.2	0.0049
649	RNASEH2C	1.06E-03	0.32	5.40E-05
650	RNF121	1.65E-03	0.204	0.0069
651	RNF128	4.97E-04	0.374	4.90E-09
652	RNF170	4.69E-03	0.311	0.00012
653	RPGRIP1L	2.08E-03	0.278	0.007
654	S100A10	1.74E-03	0.299	1.60E-06
655	S100A14	3.59E-03	0.251	0.00013
656	S100A16	7.10E-03	0.239	0.01
657	SCAND1	1.30E-03	0.487	0.0011
658	SCGN	2.54E-03	0.342	1.90E-06
659	SCN1B	9.17E-03	0.444	0.0059
660	SCNN1A	4.19E-04	0.518	6.00E-16
661	SEC16B	7.17E-04	0.393	1.20E-05
662	SEMA3C	3.00E-06	0.939	6.30E-28
663	SEMA4G	2.13E-03	0.184	0.0095
664	SERPINF2	3.62E-03	0.256	0.00017
665	SERPINI1	7.52E-04	1.005	9.60E-13
666	SESN1	1.67E-03	0.375	4.70E-08
667	SGSM1	5.69E-03	0.428	0.00037
668	SH2B1	2.62E-03	0.204	0.0085
669	SH3BGRL2	1.12E-03	0.246	0.00019
670	SIRPA	1.07E-02	0.196	0.007
671	SLC10A5	2.34E-03	1.109	0.0054
672	SLC19A3	1.50E-03	0.348	8.80E-08
673	SLC1A1	2.57E-03	0.306	1.10E-05
674	SLC37A1	3.84E-03	0.37	0.00021
675	SLC39A13	8.22E-03	0.285	0.0022
676	SLC40A1	5.16E-04	0.341	1.10E-07
677	SLC46A3	7.05E-03	0.532	0.0026

678	SMPD1	2.24E-03	0.512	8.10E-07
679	SPA17	3.04E-03	0.361	0.003
680	SPATA20	7.56E-04	0.4	1.10E-10
681	SPATS2L	5.46E-04	0.187	0.0065
682	SPPL2B	4.17E-03	0.286	0.0034
683	SPTSSA	2.63E-03	0.283	2.70E-05
684	SSFA2	5.05E-03	0.218	0.0017
685	SSTR3	4.49E-03	1.1	0.00012
686	ST14	1.03E-02	0.217	0.0085
687	STARD10	2.21E-03	0.471	4.80E-05
688	STK31	5.39E-04	0.34	3.60E-06
689	STX1A	5.98E-03	0.377	0.00043
690	SUOX	9.00E-03	0.227	0.0046
691	TCEAL8	2.89E-03	0.277	0.00023
692	TDRD7	9.35E-03	0.192	0.01
693	TIA1	2.03E-03	0.201	0.0045
694	TJP3	2.02E-04	0.248	0.0011
695	TLCD2	2.83E-04	0.337	0.00054
696	TM7SF2	9.54E-04	0.429	2.30E-11
697	TMEM125	8.10E-03	0.258	0.0022
698	TMEM160	8.38E-03	0.51	0.0043
699	TMEM194B	7.44E-03	0.25	0.0019
700	TMEM219	2.37E-03	0.448	1.30E-06
701	TMEM79	4.53E-04	0.481	3.40E-05
702	TMEM80	3.41E-04	0.71	2.00E-18
703	TONSL	9.91E-03	0.221	0.0059
704	TP53INP1	9.01E-03	0.295	0.0042
705	TSHZ1	5.64E-03	0.378	0.0038
706	TSPAN6	2.17E-03	0.309	1.80E-06
707	TUG1	7.95E-03	0.207	0.0021
708	UNC93A	2.23E-03	0.423	8.40E-07
709	USH1C	1.00E-03	0.3	7.10E-06
710	VRTN	2.08E-03	0.819	0.00021
711	WASF1	9.91E-04	0.374	5.20E-05
712	WBSCR27	6.98E-03	0.87	0.0021
713	WDR54	4.32E-03	0.399	0.00021
714	WIBG	1.11E-02	0.203	0.0079
715	ZCWPW1	1.17E-02	0.581	0.01
716	ZNF226	1.42E-03	0.277	0.0018
717	ZNF233	9.34E-04	0.552	0.00014
718	ZNF302	3.07E-04	0.355	5.20E-05
719	ZNF444	2.49E-04	0.231	0.0039
720	ZNF580	4.41E-04	0.674	7.80E-14

721	ZNF608	2.19E-03	0.494	2.00E-06
722	ZNF687	2.13E-03	0.359	5.30E-07
723	ZNF688	3.99E-03	0.483	5.20E-05
724	ZSWIM1	4.80E-03	0.312	0.00029

### **GÈNES CIBLES PRÉDITS POUR LES ISOFORMES P2 (CACO2/15 SHP2 VS SHNT)**

#### **Gènes régulés à la baisse**

	<b>Gènes</b>	<b>BETA rank product</b>	<b>LOG2_FC (RNA-seq)</b>	<b>Valeur p (RNA-seq)</b>
1	AADAT	1.14E-02	-0.361	6.50E-05
2	ABCA5	3.16E-03	-0.619	5.40E-07
3	ABCC9	9.50E-03	-0.48	0.00018
4	ABHD11	4.99E-03	-0.402	6.10E-07
5	ABL2	7.94E-03	-0.409	3.80E-06
6	ACADM	5.11E-03	-0.299	3.80E-05
7	ACLY	6.33E-03	-0.256	2.10E-05
8	ACOT2	1.37E-02	-0.263	0.0083
9	ACSL5	2.37E-04	-0.545	2.20E-11
10	ACSS2	1.61E-03	-0.346	5.00E-08
11	ACVR1B	1.18E-02	-0.189	0.0031
12	AEN	1.63E-03	-0.65	6.90E-21
13	AFG3L2	1.91E-03	-0.54	6.30E-19
14	AFMID	2.27E-04	-0.827	1.80E-35
15	AGMAT	1.68E-03	-0.434	7.00E-07
16	AGT	1.01E-03	-0.439	1.60E-05
17	ALAS1	2.97E-03	-0.309	1.30E-06
18	ALKBH5	5.94E-03	-0.431	1.10E-08
19	ALOX5AP	1.30E-02	-1.206	0.00041
20	AMD1	9.01E-03	-0.198	0.0062
21	AMH	1.64E-02	-0.302	0.01
22	AMOT	5.72E-03	-0.295	1.30E-05
23	ANKRD27	1.32E-02	-0.194	0.0051
24	ANKRD40	1.39E-03	-0.919	1.90E-22
25	ANKS4B	9.39E-04	-0.683	8.90E-11
26	ANP32A	3.46E-03	-0.444	5.20E-09
27	AP1B1	5.03E-03	-0.327	2.50E-06
28	AP5B1	5.01E-03	-0.596	1.60E-08
29	APOL6	2.60E-03	-0.498	2.10E-12
30	ARHGAP19	2.31E-03	-0.618	3.20E-16
31	ARHGAP35	1.26E-02	-0.397	0.0011
32	ASAH2	6.22E-03	-0.818	5.60E-08
33	ASAP2	8.84E-03	-0.255	0.00057
34	ASGR1	5.78E-03	-0.518	2.00E-08

35	ASPDH	9.48E-03	-1.406	0.0074
36	ASS1	9.72E-04	-0.706	8.30E-23
37	ASTE1	9.92E-04	-0.605	1.30E-15
38	ASXL1	2.33E-03	-0.295	1.30E-06
39	ATAD2	9.96E-03	-0.251	8.00E-05
40	ATP6V1E2	1.92E-02	-0.671	0.0057
41	AVPI1	2.83E-03	-0.385	0.00057
42	AXIN2	1.16E-02	-0.487	5.90E-05
43	B3GALNT1	1.20E-02	-0.247	0.0067
44	BAG3	1.21E-02	-0.278	8.10E-05
45	BAX	2.84E-03	-0.472	3.00E-13
46	BLOC1S1	9.25E-03	-0.426	0.00049
47	BMP8B	4.15E-03	-0.602	1.90E-09
48	BMS1	1.93E-04	-1.01	4.20E-31
49	BOD1	2.41E-03	-0.287	9.70E-06
50	BRCA1	4.05E-04	-0.668	3.50E-21
51	BRPF3	1.98E-03	-0.359	2.10E-08
52	C11orf95	4.94E-03	-0.459	1.30E-06
53	C19orf48	7.38E-04	-0.833	9.90E-35
54	C19orf54	1.84E-03	-0.262	0.00019
55	C1orf105	8.75E-03	-1.388	0.005
56	C1orf109	1.45E-02	-0.287	0.0044
57	C1orf115	4.36E-03	-0.268	2.70E-05
58	C1orf116	6.07E-03	-0.319	9.50E-05
59	C1QL4	1.21E-02	-0.438	0.007
60	C1QTNF1	5.71E-03	-0.491	0.00044
61	C1QTNF6	1.26E-02	-0.378	5.00E-04
62	C1RL	1.45E-03	-0.454	3.80E-11
63	C22orf39	8.50E-03	-0.398	1.50E-06
64	C2orf54	2.63E-03	-0.934	1.30E-15
65	C2orf68	2.51E-03	-0.523	5.00E-13
66	C6orf211	6.90E-04	-0.478	6.10E-14
67	C9orf172	2.05E-02	-0.438	0.01
68	C9orf64	4.90E-03	-0.199	0.0077
69	CABLES2	3.93E-03	-0.564	2.50E-09
70	CACNA1D	1.18E-02	-0.259	0.0041
71	CALML4	8.80E-04	-0.565	6.20E-16
72	CAMK2D	5.52E-03	-0.294	9.00E-06
73	CAMKK2	1.50E-03	-0.422	5.70E-10
74	CAMSAP3	6.15E-03	-0.189	0.0074
75	CASP2	1.17E-02	-0.248	0.0079
76	CCDC93	3.40E-03	-0.26	0.00014
77	CCNJ	1.92E-03	-0.473	1.20E-11

78	CCNT1	4.19E-03	-0.21	0.0021
79	CD3EAP	6.15E-04	-0.744	2.70E-17
80	CDC45	2.66E-03	-0.359	9.60E-06
81	CDC6	1.53E-03	-0.53	1.10E-16
82	CDCA5	7.58E-03	-0.319	7.70E-07
83	CDKN1A	9.20E-03	-0.609	0.0084
84	CEBPG	2.24E-03	-0.473	1.90E-15
85	CELP	2.27E-03	-1.125	5.80E-09
86	CERK	7.61E-03	-0.293	8.40E-06
87	CES2	1.23E-02	-0.28	7.10E-05
88	CHCHD4	5.05E-04	-0.739	2.20E-18
89	CHDH	9.09E-04	-0.321	1.30E-06
90	CHKA	2.48E-03	-0.492	4.50E-07
91	CHML	4.73E-03	-0.454	2.00E-08
92	CHORDC1	8.77E-03	-0.459	4.90E-06
93	CHRAC1	6.46E-04	-0.538	1.40E-14
94	CHST13	7.02E-04	-0.596	7.70E-14
95	CIB1	2.11E-03	-0.519	1.60E-07
96	CIC	6.56E-04	-0.483	3.80E-13
97	CIDEB	7.77E-03	-0.43	0.00016
98	CLCN5	5.12E-03	-0.228	0.00052
99	CLDN7	8.78E-03	-0.231	0.00038
100	CLRN3	8.94E-04	-0.519	7.80E-06
101	CMAS	9.61E-03	-0.198	0.0034
102	CMIP	4.19E-04	-0.7	4.40E-29
103	CNGA4	1.69E-02	-0.974	0.0061
104	CNKSR3	3.61E-03	-0.42	1.30E-06
105	CNNM3	7.22E-03	-0.366	9.90E-05
106	CNPPD1	9.76E-03	-0.273	8.90E-05
107	COL2A1	1.64E-02	-0.398	0.0021
108	COQ9	1.75E-02	-0.219	0.0032
109	CORO2A	9.17E-03	-0.173	0.0094
110	CPPED1	1.98E-03	-0.319	2.30E-06
111	CREB3L2	6.35E-03	-0.331	1.90E-07
112	CRLS1	1.86E-03	-0.377	1.50E-08
113	CRTC3	2.42E-03	-0.674	2.80E-16
114	CSRNP1	4.70E-03	-0.403	0.0054
115	CTDSP1	1.06E-03	-0.223	0.00048
116	CTNNB1	6.78E-03	-0.191	0.0031
117	CYCS	2.64E-04	-0.529	2.20E-19
118	CYP27A1	1.04E-03	-0.408	3.00E-10
119	CYP2S1	4.08E-03	-0.371	0.0022
120	CYP2W1	1.26E-02	-0.436	0.0027

121	DDB2	1.70E-02	-0.238	0.002
122	DDX23	6.66E-04	-0.488	3.00E-16
123	DDX56	6.51E-03	-0.339	1.30E-07
124	DENND4B	4.33E-03	-0.382	1.50E-08
125	DEPDC7	7.89E-03	-0.609	0.00012
126	DHCR7	1.37E-02	-0.217	0.00035
127	DHFR	6.63E-04	-0.527	5.70E-19
128	DHRS11	2.18E-03	-0.386	4.80E-09
129	DIO1	5.73E-03	-0.507	1.50E-08
130	DLAT	2.15E-03	-0.304	6.60E-07
131	DNAJC22	3.74E-03	-0.259	0.00014
132	DOT1L	7.65E-03	-0.286	2.40E-05
133	DPPA3	1.09E-02	-0.909	0.00068
134	DSP	1.27E-02	-0.201	0.0012
135	DTL	2.00E-03	-0.376	1.40E-07
136	DUSP3	1.41E-03	-0.441	2.40E-13
137	EDC4	1.74E-02	-0.195	0.0055
138	EDEM1	1.16E-04	-0.967	4.40E-50
139	EEFSEC	6.15E-03	-0.295	0.00037
140	EFCAB2	9.32E-03	-0.37	0.00016
141	EIF1AD	3.74E-03	-0.245	0.0015
142	EML1	6.42E-03	-0.429	3.60E-07
143	ENOX2	1.51E-03	-0.53	1.80E-07
144	ENPP7	1.70E-02	-1.052	0.0035
145	EPAS1	1.24E-04	-0.808	3.30E-41
146	EPS15	5.43E-03	-0.253	0.00042
147	EPT1	4.06E-03	-0.201	0.002
148	ERVFRD-1	1.89E-02	-1.236	0.0065
149	ERVK13-1	1.81E-02	-0.266	0.01
150	ESRRA	1.37E-03	-0.232	0.0016
151	ESYT1	1.30E-02	-0.209	0.0013
152	ETV4	3.44E-03	-0.403	3.40E-11
153	FAM109B	3.31E-03	-0.511	1.30E-11
154	FAM131B	1.30E-02	-0.48	0.0012
155	FAM168B	1.21E-02	-0.293	0.00045
156	FAM213B	7.25E-04	-0.96	5.50E-34
157	FAM32A	1.46E-02	-0.22	0.00066
158	FAM60A	3.04E-03	-0.432	2.70E-13
159	FAM83F	1.20E-02	-0.312	0.004
160	FANCA	4.35E-03	-0.371	1.00E-08
161	FARP2	9.55E-03	-0.458	5.50E-06
162	FBXL19-AS1	4.95E-03	-0.648	0.0014
163	FBXO27	6.24E-03	-0.447	6.10E-06

164	FBXO6	1.55E-02	-0.233	0.005
165	FDPS	2.03E-03	-0.38	6.60E-06
166	FEM1A	4.81E-04	-0.661	1.50E-18
167	FGFRL1	4.23E-03	-0.508	4.30E-11
168	FLVCR2	1.29E-02	-0.318	0.00021
169	FN3KRP	1.21E-02	-0.262	0.00013
170	FOXA3	1.21E-03	-0.56	5.20E-12
171	FOXN3	4.28E-03	-0.425	7.70E-11
172	FOXQ1	6.57E-03	-0.252	0.006
173	FRMD8	7.95E-04	-0.647	2.10E-18
174	FZD4	7.55E-03	-0.471	1.10E-06
175	GALE	1.08E-02	-0.296	8.90E-05
176	GALM	4.71E-03	-0.2	0.0021
177	GALNT6	4.14E-03	-0.524	4.30E-10
178	GATA3	8.74E-03	-0.388	0.00029
179	GATM	6.92E-03	-0.729	2.30E-06
180	GFER	4.74E-03	-0.219	0.003
181	GGCT	1.48E-02	-0.222	0.0012
182	GINS2	2.68E-03	-0.492	2.90E-14
183	GINS3	1.67E-03	-0.431	8.30E-08
184	GMPR2	3.86E-03	-0.211	0.0018
185	GMPS	1.94E-02	-0.177	0.0064
186	GNA11	2.67E-03	-0.206	0.005
187	GNAI2	9.85E-03	-0.29	1.40E-05
188	GNAL	3.93E-04	-0.341	0.0013
189	GNAZ	6.89E-03	-0.861	6.60E-06
190	GNG4	2.18E-04	-0.672	6.20E-15
191	GNPAT	4.64E-03	-0.319	3.40E-07
192	GPD1	1.05E-03	-0.631	1.50E-08
193	GPR157	1.51E-02	-0.455	0.00077
194	GRB7	6.21E-04	-0.215	0.0017
195	GRINA	1.86E-03	-0.458	9.30E-10
196	GSK3A	4.89E-04	-0.337	3.90E-07
197	GTF2F1	1.28E-02	-0.234	0.00043
198	GTF3C3	3.10E-03	-0.249	0.00018
199	GTPBP4	9.68E-03	-0.237	0.0018
200	GYLTL1B	9.76E-03	-0.231	0.0012
201	HADHA	3.11E-03	-0.233	0.00014
202	HCAR1	7.82E-03	-0.551	2.90E-06
203	HCG11	7.62E-03	-0.368	7.80E-06
204	HECA	1.23E-02	-0.297	0.00032
205	HHEX	1.05E-02	-0.321	0.00011
206	HINFP	1.06E-02	-0.238	0.0014

207	HK2	7.68E-03	-0.301	2.10E-06
208	HKDC1	1.16E-03	-0.309	7.50E-07
209	HMBS	1.37E-02	-0.241	0.00039
210	HMGA2	1.99E-03	-0.472	2.90E-08
211	HMHA1	2.04E-02	-0.293	0.0083
212	HNFA4	5.64E-05	-0.709	2.00E-35
213	HNMT	3.88E-03	-0.248	0.0031
214	HSD17B4	3.56E-03	-0.228	0.00025
215	HSD3B1	2.43E-03	-0.394	1.30E-05
216	HSPD1	1.16E-03	-0.36	4.40E-10
217	HSPE1	2.70E-03	-0.252	5.50E-05
218	HYAL3	5.44E-04	-1.173	8.80E-35
219	ICMT	1.22E-03	-0.663	4.10E-23
220	ICOSLG	4.97E-04	-0.917	2.20E-26
221	ID1	7.61E-05	-0.737	1.10E-22
222	IDH3A	1.33E-02	-0.239	0.00085
223	IFRD2	7.44E-04	-0.773	5.10E-13
224	IGSF23	4.10E-05	-0.685	1.00E-04
225	IGSF3	1.16E-02	-0.28	3.80E-05
226	IKZF4	9.06E-03	-0.529	8.60E-06
227	IL17RB	1.09E-03	-0.316	4.60E-06
228	IL6R	8.80E-03	-0.557	4.20E-06
229	IMP3	4.11E-03	-0.246	0.00049
230	IMPA2	9.16E-04	-0.574	1.40E-18
231	INTS5	1.41E-02	-0.23	0.0033
232	INVS	2.31E-03	-0.394	1.20E-05
233	IQSEC1	8.23E-03	-0.331	0.00073
234	ISY1	4.01E-03	-0.318	0.0012
235	ITPKC	4.15E-03	-0.344	1.40E-06
236	IYD	1.22E-03	-0.515	8.40E-09
237	JDP2	5.12E-03	-0.524	1.10E-09
238	JUP	1.44E-02	-0.165	0.0093
239	KATS	9.00E-03	-0.314	1.50E-05
240	KAT7	4.32E-03	-0.208	0.0017
241	KCND3	1.59E-02	-0.833	0.0016
242	KCTD6	1.65E-02	-0.305	0.0016
243	KHNYN	4.97E-04	-0.728	2.50E-29
244	KIAA0226L	1.38E-02	-0.367	0.00044
245	KIAA0319	1.06E-02	-0.807	1.80E-05
246	KIAA1161	7.72E-03	-0.216	0.0025
247	KIAA1191	4.49E-03	-0.392	1.00E-10
248	KIAA1522	5.33E-03	-0.351	7.30E-07
249	KIAA2013	7.41E-04	-0.7	4.60E-21

250	KLHDC8B	1.23E-02	-0.363	0.0052
251	L1CAM	2.56E-03	-0.698	2.70E-11
252	LDHD	4.01E-03	-0.691	4.20E-07
253	LGI4	1.32E-03	-0.735	2.10E-18
254	LIF	1.08E-03	-0.565	1.80E-11
255	LIN54	3.87E-04	-0.589	1.00E-19
256	LINC00086	1.11E-02	-0.449	0.00093
257	LINC00294	9.41E-03	-0.532	6.30E-06
258	LINC00526	2.05E-03	-0.526	6.00E-06
259	LOC100130899	1.52E-03	-1.034	1.10E-21
260	LOC100506746	6.50E-03	-0.51	0.00059
261	LOC148709	6.10E-05	-0.626	2.60E-09
262	LOC283335	9.11E-03	-0.391	0.0015
263	LOXL3	2.82E-03	-0.771	3.20E-15
264	LPIN1	3.85E-03	-0.404	3.50E-07
265	LPIN2	1.52E-02	-0.218	0.0013
266	LRFN1	1.51E-02	-0.331	0.0023
267	LRIG3	2.38E-03	-0.221	0.0026
268	LSM4	7.66E-03	-0.218	0.0021
269	LTBR	3.35E-03	-0.615	3.10E-12
270	MADD	6.49E-04	-0.781	1.00E-34
271	MAFF	1.61E-03	-0.889	7.60E-19
272	MAN1A1	4.48E-04	-0.648	1.20E-28
273	MAP3K11	2.62E-03	-0.372	9.50E-05
274	MAPK6	2.27E-03	-0.329	7.00E-08
275	MAPKAPK2	2.13E-03	-0.408	5.60E-11
276	MARK2	7.41E-04	-0.617	1.70E-13
277	MAST3	5.24E-03	-0.519	5.20E-09
278	MAT1A	1.02E-02	-0.307	1.20E-05
279	MBL2	7.59E-03	-1.567	0.00021
280	MCM10	2.06E-03	-0.58	1.10E-17
281	MEPCE	1.49E-02	-0.276	0.00076
282	METTL7A	1.77E-02	-0.217	0.0095
283	MFN2	5.98E-04	-0.338	3.50E-08
284	MLLT6	5.11E-03	-0.266	7.20E-05
285	MLXIPL	8.30E-03	-0.632	2.90E-06
286	MOCOS	1.20E-02	-0.386	0.00015
287	MRPL16	1.29E-03	-0.56	6.80E-18
288	MRPS16	2.45E-03	-0.263	3.30E-05
289	MRPS22	8.30E-04	-0.457	2.10E-12
290	MS4A10	6.36E-04	-1.257	1.60E-15
291	MTFP1	1.08E-03	-0.251	0.0033
292	MXI1	6.36E-04	-0.821	1.20E-27

293	MYBL2	3.55E-03	-0.322	4.40E-07
294	MYO1C	4.87E-03	-0.38	6.40E-10
295	MYO7A	1.10E-02	-0.332	2.80E-05
296	NAA60	8.16E-05	-1.007	6.20E-58
297	NAB2	5.71E-03	-0.423	1.40E-08
298	NADSYN1	1.09E-02	-0.282	2.20E-05
299	NAMPT	2.44E-03	-0.436	8.80E-13
300	NCOA7	2.84E-03	-0.279	0.00017
301	NDNF	4.84E-06	-1.874	1.20E-178
302	NDST1	7.76E-03	-0.246	0.0097
303	NDUFAF4	1.64E-02	-0.271	0.0026
304	NEDD9	1.97E-02	-0.254	0.007
305	NEK8	1.60E-02	-0.298	0.0017
306	NEURL1B	2.43E-03	-0.86	1.40E-16
307	NEURL2	6.19E-03	-0.375	0.0082
308	NFATC3	1.96E-04	-0.393	8.00E-09
309	NIP7	1.53E-02	-0.23	0.0012
310	NIPAL1	7.78E-04	-0.543	7.70E-08
311	NKD1	1.15E-02	-0.868	6.30E-05
312	NKPD1	4.61E-03	-1.176	3.40E-08
313	NLN	1.46E-02	-0.239	0.00047
314	NOLC1	2.42E-03	-0.489	1.20E-16
315	NOS2	7.72E-04	-0.299	9.50E-05
316	NOXO1	6.56E-03	-1.228	5.60E-05
317	NPTXR	1.55E-03	-0.462	7.70E-10
318	NR1I2	1.39E-02	-1.008	0.001
319	NR2F2	1.19E-03	-0.366	3.80E-09
320	NR4A1	5.47E-03	-0.557	5.20E-07
321	NRARP	5.39E-03	-0.465	9.30E-09
322	NRCAM	6.99E-03	-0.231	0.00057
323	NUP98	5.98E-03	-0.287	3.10E-06
324	ORAOV1	1.30E-02	-0.274	0.0015
325	ORC2	3.96E-04	-0.455	1.10E-11
326	OSBP2	3.27E-03	-0.289	0.00031
327	P2RY2	2.06E-03	-0.665	1.00E-17
328	PAAF1	2.72E-05	-1.301	9.20E-73
329	PARP12	1.12E-02	-0.34	4.20E-05
330	PARP4	2.12E-03	-0.327	4.20E-07
331	PATZ1	2.83E-03	-0.272	5.90E-05
332	PCYT2	2.25E-03	-0.329	1.30E-07
333	PDE5A	1.02E-02	-0.789	1.40E-05
334	PDXP	4.87E-04	-0.562	2.20E-10
335	PGAP2	8.31E-03	-0.279	0.00011

336	PGD	7.46E-03	-0.294	1.10E-06
337	PHACTR4	3.17E-03	-0.304	3.90E-05
338	PHF5A	2.30E-03	-0.318	5.50E-06
339	PHGDH	3.45E-03	-0.436	9.20E-12
340	PHLPP2	6.63E-03	-0.405	9.90E-08
341	PKP2	2.78E-03	-0.255	3.90E-05
342	PKP4	7.16E-03	-0.217	0.0025
343	PLB1	7.70E-03	-0.848	9.20E-07
344	PLCB3	1.11E-02	-0.274	2.60E-05
345	PLEKHG3	7.46E-03	-0.332	0.00018
346	PLEKHG6	1.40E-03	-0.363	4.90E-09
347	PLIN4	3.01E-03	-1.532	3.30E-10
348	PNPLA2	1.56E-02	-0.33	0.0031
349	POLD2	7.79E-03	-0.287	5.30E-06
350	POLDIP2	3.78E-04	-0.777	2.70E-41
351	POLR2E	4.53E-05	-0.743	2.40E-24
352	PIIF	6.84E-03	-0.315	2.90E-07
353	PPRC1	1.61E-03	-0.351	1.10E-07
354	PRDM11	2.70E-03	-0.7	1.80E-13
355	PRELID2	5.04E-04	-0.761	1.50E-18
356	PRMT7	1.26E-02	-0.282	1.00E-04
357	PSMD8	4.20E-03	-0.214	0.0073
358	PSMG3	1.45E-02	-0.31	0.00057
359	PTMS	4.54E-03	-0.299	5.40E-05
360	PTPRJ	4.30E-03	-0.462	1.20E-10
361	PUS10	3.39E-03	-0.526	2.00E-05
362	PXMP2	4.75E-03	-0.406	1.10E-05
363	PXMP4	4.19E-04	-0.404	2.20E-10
364	PYGL	1.86E-03	-0.311	2.40E-07
365	RAB35	1.28E-03	-0.674	9.60E-23
366	RAB6A	3.06E-03	-0.392	4.20E-11
367	RABGGTB	3.76E-03	-0.228	0.0028
368	RALGDS	1.15E-03	-0.817	8.20E-25
369	RAPGEF5	1.21E-03	-0.412	1.40E-07
370	RASGRP2	7.08E-03	-0.958	1.60E-07
371	RASL11A	1.09E-02	-0.362	2.20E-05
372	RASL12	1.26E-02	-0.407	0.00031
373	RBP2	1.35E-05	-0.562	3.10E-18
374	RCAN1	1.79E-03	-0.209	0.0075
375	RIOK1	9.23E-03	-0.33	1.10E-05
376	RNASEH2C	4.87E-03	-0.243	0.0027
377	RNF219	1.92E-03	-0.467	9.10E-08
378	RNF41	1.32E-02	-0.248	0.00092

379	RNF44	4.06E-03	-0.35	2.00E-08
380	ROCK2	1.70E-03	-0.351	1.70E-08
381	RPL36AL	2.40E-04	-0.988	3.10E-43
382	RPRD1B	4.80E-05	-0.984	1.30E-57
383	RRP36	1.90E-02	-0.204	0.0065
384	RYBP	5.34E-03	-0.393	2.80E-09
385	SARM1	7.94E-05	-0.823	4.30E-34
386	SCARB1	1.30E-02	-0.228	0.00035
387	SCML4	9.67E-04	-0.767	1.60E-10
388	SEC14L2	1.29E-02	-0.405	0.00012
389	SEH1L	4.49E-03	-0.27	6.30E-05
390	SEMA4C	1.06E-02	-0.285	0.00014
391	SERINC5	5.42E-03	-0.704	3.20E-06
392	SFXN3	5.01E-05	-0.852	3.60E-43
393	SHBG	4.63E-03	-0.78	0.0057
394	SHROOM1	5.46E-03	-0.274	0.0012
395	SIK1	1.74E-02	-0.227	0.0032
396	SIPA1L3	6.13E-03	-0.266	0.008
397	SKP2	7.54E-03	-0.295	1.50E-06
398	SLC10A1	4.40E-04	-1.433	6.30E-41
399	SLC15A1	2.00E-03	-0.805	3.10E-15
400	SLC17A4	5.72E-03	-0.998	3.10E-08
401	SLC1A5	1.10E-02	-0.253	3.10E-05
402	SLC20A1	1.74E-03	-0.395	4.70E-11
403	SLC23A3	4.00E-03	-0.339	0.0057
404	SLC25A13	5.09E-04	-0.466	8.20E-14
405	SLC25A19	1.68E-04	-0.816	5.50E-22
406	SLC25A22	8.83E-03	-0.37	5.50E-06
407	SLC25A25	1.92E-02	-0.37	0.0057
408	SLC26A6	1.74E-02	-0.234	0.0029
409	SLC29A1	7.50E-03	-0.32	4.10E-07
410	SLC35A4	3.73E-03	-0.425	5.50E-12
411	SLC38A3	2.12E-03	-0.456	3.80E-09
412	SLC39A14	2.54E-03	-0.173	0.0061
413	SLC46A1	1.11E-02	-0.232	0.00021
414	SLC47A1	9.89E-03	-1.652	0.00047
415	SLC5A6	7.08E-03	-0.241	0.00023
416	SLC6A19	5.76E-03	-0.608	3.00E-04
417	SLC6A4	2.55E-03	-0.603	2.90E-13
418	SLCO4A1	8.07E-03	-0.379	3.60E-06
419	SMAD3	4.03E-03	-0.292	7.60E-06
420	SMAGP	3.82E-03	-0.256	0.00047
421	SMEK1	9.86E-03	-0.31	3.30E-05

422	SMG7	2.77E-03	-0.284	7.70E-06
423	SMYD5	1.18E-04	-0.389	1.50E-09
424	SNAPC1	1.86E-02	-0.338	0.0067
425	SNX7	2.65E-03	-0.408	3.00E-06
426	SOAT2	1.72E-03	-0.361	1.00E-07
427	SOWAHA	6.86E-03	-0.24	0.0052
428	SOX13	5.12E-03	-0.3	3.40E-05
429	SPATA25	7.63E-03	-0.684	0.00018
430	SPIB	5.52E-03	-1.333	7.70E-08
431	SPRY4	1.77E-03	-0.552	1.70E-06
432	SRPK1	6.33E-03	-0.209	0.0011
433	SRSF4	2.54E-03	-0.301	5.90E-05
434	SSFA2	2.29E-03	-0.45	5.00E-13
435	SSTR1	4.63E-03	-0.314	0.00081
436	STAT3	4.17E-05	-1.44	6.50E-108
437	STC2	3.22E-05	-1.208	8.50E-91
438	STMN3	1.23E-02	-0.568	0.0029
439	STX5	6.41E-03	-0.403	2.40E-07
440	SUPV3L1	5.17E-03	-0.187	0.0087
441	SUV39H1	5.86E-03	-0.468	1.00E-08
442	TACC2	3.00E-03	-0.235	0.00033
443	TAL1	2.84E-04	-1.318	4.70E-50
444	TBC1D14	9.12E-03	-0.267	4.00E-05
445	TBCCD1	2.57E-04	-0.755	8.50E-26
446	TCAM1P	1.87E-02	-0.213	0.0057
447	TCOF1	7.70E-04	-0.495	4.80E-17
448	TDP2	7.84E-04	-0.309	3.10E-06
449	TEAD4	1.15E-02	-0.264	0.00028
450	TFB2M	1.69E-02	-0.256	0.002
451	THUMPD3	1.69E-02	-0.197	0.0053
452	TIGD2	6.48E-03	-0.506	1.60E-07
453	TIGD3	1.10E-02	-0.365	0.0039
454	TIMM21	4.10E-03	-0.268	0.0063
455	TLN1	8.65E-03	-0.259	0.00044
456	TMEM171	8.96E-03	-0.634	0.00018
457	TMEM181	2.63E-03	-0.295	1.00E-05
458	TMEM185B	6.03E-04	-0.749	1.80E-34
459	TMEM200A	2.77E-04	-0.581	2.20E-17
460	TMEM41A	4.98E-03	-0.363	6.10E-09
461	TMEM43	1.63E-03	-0.36	3.00E-08
462	TMEM81	1.88E-02	-0.568	0.0085
463	TMEM86B	2.83E-03	-0.37	1.40E-05
464	TMEM97	7.89E-04	-0.658	1.90E-31

465	TMEM98	5.10E-03	-0.359	2.50E-09
466	TMPO	7.68E-03	-0.297	1.10E-06
467	TNFRSF10B	8.24E-04	-0.381	2.20E-10
468	TNS1	3.94E-03	-0.59	4.60E-08
469	TOE1	6.23E-03	-0.351	1.30E-05
470	TOMM70A	2.16E-03	-0.3	1.30E-06
471	TPCN1	9.37E-03	-0.199	0.01
472	TRAF7	6.02E-03	-0.261	5.60E-05
473	TRAM2	6.49E-03	-0.296	2.40E-06
474	TRIB1	2.11E-02	-0.376	0.01
475	TRIB3	3.79E-03	-0.676	9.30E-11
476	TRIM14	4.13E-04	-0.294	5.20E-06
477	TRIM35	1.67E-03	-0.387	1.00E-06
478	TRIM71	2.11E-03	-0.424	4.00E-08
479	TTC12	3.09E-03	-0.381	2.00E-04
480	TTC7A	6.92E-03	-0.417	1.90E-07
481	TTI2	5.18E-03	-0.247	0.01
482	TUFT1	2.91E-03	-0.632	1.10E-10
483	TULP4	1.18E-02	-0.324	0.0014
484	TYMS	6.50E-04	-0.472	3.40E-15
485	U2AF2	3.23E-03	-0.428	6.60E-13
486	UBQLN4	2.36E-03	-0.342	5.80E-08
487	UBR4	4.89E-03	-0.426	1.50E-08
488	UMODL1	1.41E-02	-0.899	0.00037
489	UMPS	2.69E-03	-0.262	9.70E-05
490	UNG	2.67E-04	-0.976	3.20E-51
491	UPK3A	4.56E-03	-1.241	2.30E-07
492	USP38	1.29E-03	-0.586	4.40E-14
493	VDR	2.75E-03	-0.505	2.80E-10
494	VGLL4	1.03E-02	-0.292	1.20E-05
495	VPS4A	1.09E-04	-1.251	4.50E-83
496	WDFY1	3.48E-03	-0.325	8.90E-08
497	WDR36	4.16E-03	-0.261	0.0026
498	WDR55	1.61E-02	-0.24	0.0013
499	WDR74	7.92E-03	-0.206	0.0047
500	WDR82	1.07E-02	-0.284	4.70E-05
501	WRNIP1	1.50E-03	-0.587	1.10E-19
502	WWC1	2.10E-03	-0.311	0.0047
503	WWC2	2.07E-03	-0.435	4.90E-12
504	XYLB	8.52E-05	-0.504	3.00E-13
505	YAP1	4.68E-05	-1.157	1.60E-69
506	YEATS4	3.92E-03	-0.254	0.00076
507	ZADH2	9.12E-03	-0.322	9.60E-05

508	ZDHHHC16	8.89E-05	-1.419	5.80E-86
509	ZNF181	3.56E-03	-0.468	2.60E-05
510	ZNF302	1.10E-03	-0.462	5.80E-05
511	ZNF320	5.18E-03	-0.637	1.10E-07
512	ZNF331	1.05E-03	-0.529	3.70E-10
513	ZNF358	1.09E-02	-0.424	2.10E-05
514	ZNF367	2.19E-03	-0.539	8.70E-11
515	ZNF473	7.54E-03	-0.398	5.60E-07
516	ZNF529	2.65E-03	-0.363	4.70E-05
517	ZNF629	8.10E-03	-0.321	2.20E-06
518	ZNF646	3.11E-03	-0.273	0.00046
519	ZNF701	2.27E-03	-0.433	1.40E-05
520	ZNF721	1.36E-03	-0.521	3.30E-08
521	ZNF761	6.96E-03	-0.536	1.60E-07
522	ZNF808	1.70E-03	-0.628	1.40E-07
523	ZNF813	9.32E-04	-1.13	8.30E-24
524	ZNF860	9.62E-03	-0.722	1.10E-05
525	ZNRF3	3.74E-03	-0.702	2.50E-09
526	ZYG11B	1.08E-02	-0.312	1.90E-05
527	ZZEF1	5.36E-03	-0.354	8.30E-06

### Gènes régulés à la hausse

	Gènes	BETA rank product	LOG2_FC (RNA-seq)	Valeur p (RNA-seq)
528	A1CF	2.87E-04	0.59	3.10E-21
529	ABCB6	3.53E-03	0.26	6.50E-05
530	ABCC10	3.45E-03	0.432	2.30E-08
531	ABHD12	6.31E-03	0.309	1.40E-06
532	ABHD14A	9.80E-03	0.345	0.00094
533	ACBD5	1.41E-02	0.207	0.0028
534	ACP2	1.39E-04	0.437	7.80E-11
535	ACTR1A	3.28E-03	0.211	0.0025
536	ACTR6	3.08E-03	0.486	6.00E-12
537	ADD1	7.80E-03	0.33	8.40E-06
538	ADD3	2.79E-03	0.353	3.80E-05
539	AGFG2	4.89E-03	0.283	0.0013
540	AGPAT3	8.07E-03	0.232	0.0091
541	AGPS	7.03E-03	0.248	7.60E-05
542	AGR2	7.90E-03	0.55	9.20E-06
543	AGRN	3.48E-03	0.468	6.70E-11
544	AKR1C1	8.41E-04	1.133	5.40E-26
545	ALDH1A1	5.38E-05	1.193	5.30E-93
546	ALDH2	5.14E-03	0.312	9.20E-07
547	ALG10	4.08E-03	0.24	0.01

548	ALPI	8.13E-05	0.873	7.40E-38
549	ALS2CL	1.46E-02	0.345	0.0018
550	AMACR	5.11E-04	0.424	2.20E-09
551	ANKRD39	1.12E-02	0.287	0.0069
552	ANO6	2.32E-03	0.386	7.70E-11
553	ANXA11	6.02E-03	0.246	0.0012
554	AP2A1	4.92E-03	0.255	0.00095
555	AP2M1	1.04E-03	0.35	8.20E-09
556	APOA2	9.84E-04	0.484	0.00011
557	APPL2	4.11E-03	0.451	7.30E-10
558	AQP11	1.16E-03	0.427	8.40E-09
559	AQP4	1.62E-02	1.051	0.0081
560	ARHGAP33	1.15E-02	0.302	0.0012
561	ARL4A	1.18E-03	0.514	9.40E-08
562	AS3MT	9.38E-03	0.937	5.30E-05
563	ASAH1	1.73E-03	0.303	5.20E-06
564	ATP13A3	3.83E-03	0.353	3.40E-09
565	ATP2B4	5.40E-03	0.247	0.00035
566	ATP2C2	5.02E-03	0.444	2.00E-08
567	ATP5D	9.38E-03	0.399	9.40E-05
568	ATP6VOC	1.01E-02	0.31	0.00021
569	ATP8B1	4.87E-03	0.325	2.20E-05
570	B4GALT1	1.29E-03	0.416	6.10E-12
571	BAD	1.06E-02	0.36	0.00018
572	BCAS1	9.47E-04	1.348	1.20E-18
573	BCAT2	9.56E-03	0.345	5.80E-05
574	BCL2L12	1.32E-02	0.312	0.0041
575	BCL2L14	1.04E-02	0.33	0.00025
576	BIN1	5.88E-05	1.101	3.10E-81
577	BIRC2	1.73E-03	0.254	1.00E-04
578	BOLA1	3.40E-03	0.3	0.0023
579	BTD	7.24E-04	0.8	6.40E-23
580	BTG2	1.77E-04	0.991	2.80E-51
581	C11orf31	3.09E-03	0.276	0.0024
582	C11orf49	2.35E-03	0.319	0.00061
583	C11orf54	2.79E-03	0.314	4.00E-04
584	C12orf75	8.47E-03	0.286	3.00E-05
585	C14orf159	3.76E-03	0.273	0.00063
586	C1orf43	7.53E-03	0.292	5.40E-06
587	C1R	1.31E-02	0.374	0.00091
588	C2orf72	1.77E-02	0.175	0.009
589	C4BPA	1.67E-02	0.299	0.0052
590	C5orf15	3.43E-03	0.267	3.40E-05

591	CA11	1.08E-02	0.371	0.00035
592	CACNA1G	1.58E-02	0.292	0.0032
593	CAMKV	6.81E-03	0.307	3.00E-04
594	CAPG	5.76E-03	0.791	2.80E-06
595	CARHSP1	4.79E-03	0.248	0.00019
596	CARM1	9.34E-03	0.279	0.00027
597	CASP4	1.33E-02	0.248	0.00094
598	CCDC106	4.82E-03	0.545	2.30E-08
599	CCDC159	2.17E-03	0.665	2.40E-06
600	CCDC68	5.80E-03	0.468	6.60E-07
601	CCDC90B	4.55E-04	0.6	2.20E-18
602	CCPG1	7.82E-03	0.31	0.00042
603	CD300LF	5.90E-03	0.406	0.00046
604	CD59	5.17E-03	0.348	3.20E-08
605	CD63	3.84E-03	0.346	7.30E-09
606	CD74	1.77E-02	0.25	0.0076
607	CDC42EP2	9.10E-03	0.297	0.00012
608	CDH26	1.69E-02	0.651	0.0063
609	CDHR5	9.59E-04	0.49	2.30E-09
610	CDKN1B	6.39E-04	0.525	7.60E-18
611	CERS2	6.70E-03	0.221	0.00047
612	CGN	3.36E-04	0.291	2.60E-06
613	CHD9	4.83E-03	0.202	0.006
614	CHI3L1	4.22E-04	1.368	5.40E-25
615	CHPT1	6.03E-03	0.337	5.20E-07
616	CHRD	1.36E-02	0.411	0.0011
617	CIDEC	3.23E-03	0.404	0.0037
618	CISD1	4.46E-03	0.196	0.0037
619	CLCN4	5.80E-03	0.481	5.50E-07
620	CLDN4	1.11E-04	0.705	9.00E-13
621	CLIP2	5.31E-04	0.733	6.90E-18
622	CNPY2	3.69E-03	0.413	8.10E-11
623	CNTN4	5.70E-03	0.295	3.40E-05
624	COQ5	1.88E-03	0.345	5.30E-05
625	COX7C	3.87E-05	0.998	1.40E-53
626	CPOX	3.11E-03	0.465	1.40E-12
627	CPQ	2.43E-04	0.334	1.30E-05
628	CREB3L3	9.55E-04	0.48	8.10E-06
629	CRTC2	1.56E-03	0.203	0.0099
630	CSF1R	2.11E-03	0.726	4.00E-15
631	CSF3R	5.89E-03	2.26	7.30E-05
632	CTAGE5	4.39E-03	0.195	0.0056
633	CTSA	5.66E-04	0.604	5.30E-15

634	CTSB	3.19E-04	0.437	1.20E-13
635	CTSO	1.87E-03	0.803	1.40E-08
636	CUEDC2	3.24E-03	0.354	3.70E-06
637	CYB561	1.46E-02	0.208	0.0087
638	CYP3A5	5.68E-03	0.875	2.00E-07
639	CYSTEM1	2.40E-03	0.452	5.40E-12
640	DCAF6	3.48E-04	0.579	1.80E-22
641	DCBLD1	1.24E-03	0.604	1.80E-17
642	DECR2	1.84E-03	0.363	1.20E-06
643	DHRS3	4.06E-05	0.414	7.40E-10
644	DNAJB11	4.42E-03	0.271	1.60E-05
645	DNAJB5	1.49E-02	0.426	0.01
646	DNASE1	6.53E-03	0.364	0.0028
647	DOCK6	8.21E-03	0.221	0.0018
648	DOLPP1	8.59E-03	0.243	0.00069
649	DPAGT1	2.10E-03	0.246	0.00018
650	DPP4	1.43E-03	0.536	7.60E-21
651	EDEM2	1.10E-03	0.398	3.20E-09
652	ENTPD5	1.48E-03	0.755	8.00E-19
653	EPCAM	2.40E-04	0.417	6.60E-13
654	EPHX2	2.52E-04	0.354	1.40E-07
655	EPN1	4.26E-03	0.443	6.20E-06
656	EPN3	2.60E-03	0.606	5.20E-13
657	ERLIN1	8.28E-03	0.241	0.00024
658	EXD3	1.29E-02	0.641	0.00066
659	EXOC3L4	5.82E-04	1.04	2.70E-26
660	F10	7.78E-04	0.428	8.80E-10
661	FAM107B	7.39E-03	0.263	2.70E-05
662	FAM134B	1.27E-03	1.045	1.40E-21
663	FAM162A	4.58E-03	0.605	3.90E-09
664	FAM213A	8.18E-04	0.53	3.80E-14
665	FAM63A	1.03E-02	0.273	0.0026
666	FBRS	1.34E-02	0.197	0.0099
667	FBXO44	1.54E-02	0.242	0.0028
668	FCHO2	4.22E-03	0.246	0.0029
669	FGA	2.33E-04	0.834	3.40E-45
670	FGB	2.22E-04	1.239	4.80E-37
671	FGG	2.05E-05	1.187	1.10E-98
672	FIGNL2	1.22E-03	0.926	4.10E-22
673	FLYWCH2	1.48E-02	0.288	0.0022
674	FN1	1.34E-04	0.903	6.10E-59
675	FNIP2	7.08E-03	0.34	4.30E-06
676	FOLR1	1.58E-03	0.609	3.70E-19

677	FOSL2	9.76E-04	0.484	1.40E-15
678	FOXA1	3.43E-03	0.481	9.50E-10
679	FURIN	3.57E-03	0.561	1.10E-10
680	GABARAP	9.91E-03	0.296	7.10E-05
681	GAL3ST1	2.72E-04	0.946	7.80E-29
682	GAMT	2.07E-03	0.346	6.20E-07
683	GATA6	3.13E-03	0.406	3.80E-11
684	GATS	8.90E-03	0.327	0.0084
685	GCAT	4.55E-03	0.408	2.50E-06
686	GDA	1.16E-02	0.361	0.0042
687	GDPD1	1.18E-02	0.521	0.00077
688	GEMIN2	1.24E-02	0.329	0.00091
689	GGT1	9.79E-03	0.549	0.0022
690	GPR108	3.50E-03	0.223	0.0042
691	GPR126	1.50E-02	0.202	0.0053
692	GPR39	1.26E-02	0.236	0.0024
693	GPR56	6.89E-03	0.348	0.00042
694	GRAMD1A	4.08E-03	0.35	6.30E-08
695	GRAMD4	1.53E-02	0.246	0.0037
696	GRTP1	4.63E-03	0.299	0.0072
697	GSTO1	2.36E-03	0.412	2.10E-06
698	H3F3B	7.74E-03	0.223	0.00036
699	HABP2	1.58E-03	1.055	8.90E-13
700	HAX1	3.64E-03	0.191	0.008
701	HBP1	1.34E-03	0.31	1.60E-05
702	HCCS	1.64E-02	0.211	0.0076
703	HDAC7	3.26E-03	0.259	0.00015
704	HEPH	1.07E-03	0.336	5.00E-08
705	HERPUD1	2.36E-03	0.455	5.50E-13
706	HES1	7.66E-03	0.187	0.0067
707	HEXB	9.42E-04	0.465	3.30E-15
708	HK1	1.91E-04	0.928	3.90E-31
709	HMGCS2	7.93E-05	0.955	8.40E-56
710	HOMER3	1.50E-02	0.265	0.0021
711	HOXC10	3.54E-03	0.385	0.0012
712	HPCAL1	6.78E-03	0.23	0.0044
713	HPGD	1.87E-03	0.572	6.50E-09
714	HPX	1.35E-02	0.522	0.00094
715	HSP90B1	1.32E-04	0.727	6.20E-36
716	HSPG2	8.98E-03	0.344	0.00017
717	ICAM1	1.37E-02	0.219	0.0029
718	IDH1	8.30E-04	0.367	4.30E-10
719	IDS	9.05E-03	0.294	4.80E-05

720	IFT122	7.79E-03	0.283	0.00011
721	IFT20	4.73E-04	0.324	1.30E-05
722	IL1R1	3.51E-03	0.751	9.50E-08
723	IMPA1	9.85E-03	0.359	0.00028
724	ISX	2.84E-04	0.393	1.30E-05
725	ITGA7	8.37E-04	0.62	4.80E-24
726	ITIH1	3.61E-03	1.649	1.20E-05
727	ITIH2	2.16E-03	0.498	2.00E-09
728	ITM2B	2.89E-03	0.366	1.10E-09
729	KCNK15	6.04E-03	0.905	2.10E-06
730	KCNK5	1.21E-03	0.555	3.10E-18
731	KCNK6	1.80E-02	0.414	0.0094
732	KDELR1	4.18E-03	0.354	3.20E-09
733	KDM3A	2.86E-03	0.22	0.00073
734	KIAA0195	6.36E-04	0.278	1.10E-05
735	KIF12	1.13E-02	0.328	0.00024
736	KLC4	2.65E-03	0.241	0.00037
737	KLHDC9	1.07E-02	0.969	0.0016
738	KLHL13	9.90E-03	0.265	0.005
739	KLHL20	3.29E-03	0.274	0.0029
740	KLHL28	2.44E-03	0.385	0.00053
741	KRT19	3.77E-03	0.187	0.0037
742	LAMA3	1.68E-02	0.206	0.0065
743	LAMB1	3.35E-03	0.377	2.20E-10
744	LAMB3	1.96E-03	0.319	1.20E-07
745	LAMC2	1.06E-02	0.434	0.00044
746	LAPTM4A	8.06E-03	0.271	1.50E-05
747	LASP1	5.42E-03	0.221	0.0011
748	LBH	8.50E-03	0.302	2.70E-05
749	LEPROTL1	1.13E-02	0.202	0.0071
750	LGALS3BP	9.75E-03	0.499	6.10E-05
751	LGSN	6.33E-03	0.4	8.60E-07
752	LINC00479	3.09E-04	0.259	0.0052
753	LIPH	4.30E-03	0.768	2.30E-07
754	LMBR1L	1.67E-03	0.601	4.30E-18
755	LOC100499489	1.31E-03	0.626	4.40E-05
756	LPPR2	5.44E-03	0.763	5.80E-07
757	LTBP4	3.60E-03	0.305	0.00056
758	MANSC1	1.24E-04	0.854	1.10E-41
759	MAP4K4	1.18E-02	0.347	0.0015
760	MAP4K5	2.48E-03	0.278	4.70E-05
761	MAPK3	2.33E-03	0.271	5.10E-05
762	MAPKAPK5	1.54E-03	0.347	1.50E-06

763	MAPRE2	1.69E-02	0.562	0.005
764	MATN3	1.94E-03	1.114	9.30E-18
765	MBD4	9.42E-03	0.25	0.00054
766	MCFD2	4.23E-03	0.357	2.70E-09
767	MCOLN1	8.30E-03	0.473	2.30E-05
768	MCU	1.17E-02	0.243	0.00065
769	MED15	6.73E-04	0.433	2.70E-11
770	MED29	7.75E-03	0.253	0.00035
771	METTL7B	3.55E-03	0.233	0.0081
772	MEX3A	1.06E-03	0.412	7.10E-05
773	MGAT3	1.85E-03	0.745	8.00E-18
774	MGAT4B	7.11E-03	0.3	5.00E-06
775	MIA3	5.12E-04	0.508	3.70E-15
776	MICALL2	2.13E-03	0.478	5.40E-06
777	MIEN1	6.88E-03	0.314	0.00014
778	MINPP1	5.27E-03	0.287	3.70E-05
779	MLEC	1.42E-03	0.533	4.10E-09
780	MLF2	2.39E-03	0.222	0.00056
781	MMADHC	1.86E-03	0.298	3.50E-06
782	MMP11	6.58E-03	0.472	2.80E-06
783	MMP14	1.57E-03	0.543	5.80E-19
784	MMP15	4.15E-04	0.463	1.50E-12
785	MOGS	1.63E-02	0.18	0.0089
786	MPHOSPH10	4.41E-03	0.192	0.0068
787	MRPL52	8.53E-03	0.256	0.00082
788	MRPL53	8.38E-03	0.355	7.10E-05
789	MSMB	1.07E-05	2.92	3.50E-149
790	MTA3	7.57E-03	0.231	0.0011
791	MTIF2	2.74E-03	0.226	0.0015
792	MTIF3	6.59E-03	0.325	1.20E-05
793	MYLIP	4.97E-03	0.456	0.00037
794	MYO1A	3.34E-03	0.416	0.00038
795	NAGLU	2.04E-03	0.546	2.80E-13
796	NAT14	8.31E-03	0.344	5.70E-05
797	NBR1	1.03E-02	0.206	0.0017
798	NCEH1	3.25E-06	1.4	1.20E-101
799	NCOA4	4.80E-04	0.348	4.20E-09
800	NDUFV2	9.73E-03	0.244	0.00018
801	NEDD4L	1.41E-02	0.213	0.0017
802	NFYA	1.05E-02	0.226	0.0013
803	NHLRC3	4.23E-04	0.549	5.60E-18
804	NID1	9.33E-04	0.441	1.80E-13
805	NMD3	5.07E-03	0.298	2.30E-06

806	NOSIP	9.55E-04	0.472	5.40E-09
807	NOSTRIN	2.58E-03	0.368	0.00031
808	NPNT	1.34E-03	0.455	7.60E-14
809	NQO1	1.81E-03	0.396	6.40E-11
810	NR1H2	1.04E-03	0.536	1.60E-07
811	NR5A2	7.18E-04	0.46	9.10E-12
812	NRAS	7.25E-03	0.24	0.00045
813	NRP2	1.18E-03	0.722	1.40E-16
814	NTF3	2.66E-03	0.581	4.20E-06
815	NTN4	9.34E-03	0.41	6.90E-05
816	NUAK2	1.50E-02	0.276	0.0028
817	NUCB1	1.44E-02	0.198	0.0067
818	NUCB2	1.52E-03	0.597	3.10E-20
819	NUDT9	6.03E-03	0.248	7.00E-04
820	ODC1	3.74E-03	0.257	3.60E-05
821	OPTN	1.12E-02	0.325	0.00095
822	ORMDL3	1.94E-03	0.236	0.00057
823	OTUD7B	1.14E-02	0.262	0.00052
824	P2RX4	2.95E-03	0.412	1.50E-09
825	PALM3	3.23E-03	0.528	9.90E-07
826	PARP16	1.48E-02	0.249	0.0037
827	PBXIP1	3.75E-05	1.276	2.90E-96
828	PDZD3	3.76E-03	0.235	0.0047
829	PEF1	4.43E-03	0.245	0.01
830	PEX14	5.54E-03	0.32	0.00034
831	PGAP3	3.17E-03	0.45	5.80E-09
832	PIGO	1.41E-02	0.243	0.0086
833	PIK3R3	2.12E-03	0.628	8.40E-14
834	PIP4K2C	6.70E-04	0.672	6.70E-28
835	PIWIL2	4.31E-03	0.78	6.60E-08
836	PKDCC	4.08E-03	0.417	3.30E-08
837	PKIB	4.27E-03	0.414	1.50E-09
838	PLA2G2A	7.02E-03	0.411	0.0079
839	PLA2G4F	1.95E-03	1.296	8.10E-18
840	PLEKHA6	1.65E-02	0.206	0.007
841	PLEKHB2	1.76E-03	0.403	1.50E-11
842	PLLP	5.02E-04	0.412	2.10E-10
843	PLOD3	7.44E-03	0.33	5.00E-06
844	PLRG1	5.18E-03	0.341	2.20E-07
845	PLXNB2	1.18E-02	0.189	0.0036
846	PMM1	5.34E-03	0.425	4.00E-04
847	PMVK	2.07E-03	0.234	0.0058
848	PNPLA6	1.82E-04	0.817	1.30E-27

849	POLDIP3	5.20E-03	0.184	0.0075
850	PON2	5.07E-04	0.565	4.60E-21
851	PPAP2B	1.12E-02	0.268	0.00036
852	PPAPDC1B	1.30E-02	0.281	0.0022
853	PPCS	7.69E-04	0.751	1.10E-25
854	PPDPF	3.05E-03	0.602	2.60E-12
855	PIIP5K2	2.49E-03	0.319	7.60E-05
856	PPP1R12C	3.93E-03	0.208	0.0038
857	PPP1R14A	2.34E-03	0.582	9.90E-05
858	PPP1R37	2.27E-03	0.297	3.50E-05
859	PRCC	2.74E-03	0.267	0.00045
860	PROCR	5.87E-03	0.746	0.00026
861	PRPF18	2.22E-03	0.304	0.00029
862	PRR13	2.89E-03	0.223	0.00049
863	PRR15L	3.03E-05	0.673	7.80E-11
864	PRSS33	1.42E-02	1.985	0.0054
865	PSMA3	3.87E-03	0.223	0.0078
866	PSMC2	2.22E-03	0.264	7.00E-05
867	PTBP3	1.06E-02	0.214	0.007
868	PYGB	4.01E-03	0.387	1.70E-09
869	RAB1A	3.88E-03	0.181	0.0057
870	RAB37	6.60E-04	0.433	1.10E-09
871	RAB9A	1.63E-02	0.245	0.0037
872	RALBP1	6.71E-04	0.457	2.30E-13
873	RALGPS1	2.03E-04	0.927	7.00E-35
874	RAP1A	1.61E-02	0.223	0.0034
875	RAP2B	5.26E-04	0.515	2.60E-13
876	RARB	1.06E-03	1.371	0.0015
877	RARRES3	9.06E-03	1.123	5.20E-05
878	RBM42	2.83E-03	0.281	0.00034
879	RBM47	1.03E-03	0.343	2.50E-08
880	RDH5	1.45E-03	0.572	4.70E-06
881	RDX	8.59E-04	0.566	1.70E-21
882	REG4	6.44E-05	1.47	2.80E-73
883	RIN2	2.06E-03	0.363	4.30E-08
884	RNF128	1.24E-03	0.406	3.20E-11
885	RPAIN	1.45E-02	0.266	0.0021
886	RSPRY1	4.95E-03	0.231	0.002
887	S100A10	2.38E-03	0.391	2.10E-11
888	S100A14	3.93E-03	0.336	3.50E-08
889	S100A16	3.67E-03	0.398	4.90E-07
890	S100A4	2.23E-03	0.777	2.40E-15
891	S100A6	4.88E-03	0.499	3.30E-05

892	SCAND1	1.41E-03	0.651	3.30E-06
893	SCARA3	5.42E-03	0.372	5.50E-08
894	SCNN1A	4.26E-04	0.76	2.60E-36
895	SCOC	8.90E-03	0.372	6.50E-05
896	SDF2L1	8.04E-04	1.012	6.50E-21
897	SEC13	9.48E-03	0.195	0.0049
898	SEC16B	5.29E-04	0.633	1.40E-15
899	SEC23A	3.46E-03	0.226	0.00033
900	SEC31A	5.89E-03	0.235	0.00026
901	SEMA3C	1.58E-04	0.418	9.80E-06
902	SEMA6C	5.08E-03	0.321	0.0015
903	SEMA7A	8.54E-03	0.394	5.00E-05
904	SEPHS2	1.43E-03	0.413	1.50E-11
905	SEPP1	5.68E-04	0.605	3.70E-15
906	SEPSECS	2.18E-03	0.549	5.50E-05
907	SERPINA5	3.98E-03	0.522	1.90E-09
908	SERPINI1	2.15E-04	1.764	1.10E-49
909	SGSM1	4.46E-03	0.637	3.50E-09
910	SH2D3A	1.81E-02	0.307	0.0092
911	SH3BGRL2	5.97E-04	0.458	1.20E-14
912	SH3RF1	3.59E-03	0.334	1.60E-05
913	SHISA5	3.35E-03	0.207	0.0039
914	SLC13A2	1.92E-03	0.728	2.10E-09
915	SLC16A5	1.44E-02	0.249	0.0037
916	SLC17A9	5.25E-03	0.262	5.80E-05
917	SLC19A3	1.48E-02	0.271	0.0055
918	SLC25A20	1.85E-03	0.424	1.20E-08
919	SLC33A1	3.78E-03	0.197	0.0073
920	SLC37A1	3.64E-04	1.036	1.00E-35
921	SLC37A4	2.91E-03	0.268	1.70E-05
922	SLC39A5	3.90E-03	0.194	0.0037
923	SLC39A9	2.27E-03	0.247	0.00013
924	SLC3A1	7.19E-03	0.654	3.80E-06
925	SLC46A3	8.23E-03	0.649	6.40E-05
926	SLCO2B1	1.49E-04	0.23	0.00023
927	SMARCB1	6.84E-03	0.22	0.00094
928	SMPD1	1.78E-02	0.358	0.0074
929	SMPDL3A	2.13E-03	0.216	0.0094
930	SNX5	9.73E-03	0.22	0.00052
931	SOAT1	1.56E-03	0.482	3.60E-15
932	SORT1	1.70E-03	0.309	1.50E-06
933	SPATS2L	6.66E-04	0.218	0.00075
934	SPINT2	1.97E-05	0.421	4.20E-10

935	SPON1	5.68E-04	0.578	2.70E-23
936	SPPL2B	2.49E-03	0.379	4.80E-08
937	SQSTM1	4.73E-03	0.224	0.00047
938	SREBF1	5.84E-03	0.282	1.40E-05
939	SREK1IP1	3.05E-03	0.24	0.0015
940	SSR2	5.23E-03	0.364	2.10E-05
941	SSTR5	7.58E-03	1.142	1.20E-05
942	ST14	9.75E-04	0.574	1.90E-23
943	ST5	1.14E-03	0.656	1.20E-22
944	ST6GALNAC1	2.38E-03	2.131	5.30E-14
945	STAP2	4.47E-03	0.32	4.70E-06
946	STARD10	4.81E-03	0.322	2.40E-05
947	STK31	2.02E-03	0.602	6.50E-05
948	STUB1	1.43E-02	0.22	0.0034
949	STX4	1.34E-02	0.285	0.00092
950	SUCLG1	1.59E-03	0.335	9.70E-06
951	SUGP1	3.04E-03	0.247	0.0018
952	SYTL2	1.45E-02	0.216	0.0017
953	TAC3	6.30E-03	0.838	9.30E-07
954	TATDN3	1.26E-03	0.587	1.30E-07
955	TBC1D22A	9.30E-03	0.228	0.0038
956	TBCEL	1.51E-02	0.246	0.0028
957	TCEB2	8.35E-03	0.493	1.60E-05
958	TDRD7	3.99E-03	0.367	1.90E-08
959	TFEC	9.71E-04	0.572	7.60E-05
960	TFF3	7.75E-03	0.86	7.50E-06
961	TGOLN2	1.04E-03	0.501	6.30E-18
962	TIMP4	1.23E-03	0.848	6.90E-21
963	TJP3	1.63E-04	0.526	1.80E-07
964	TMED4	1.41E-02	0.23	0.0013
965	TMEM117	1.07E-02	0.269	0.00025
966	TMEM160	6.58E-03	0.748	4.00E-06
967	TMEM219	6.32E-03	0.352	9.60E-07
968	TMEM45B	6.10E-03	0.21	0.0014
969	TMPRSS2	3.64E-03	0.309	2.40E-05
970	TMTC3	6.42E-04	0.49	8.10E-14
971	TNFRSF14	1.54E-02	0.487	0.0026
972	TOMM5	2.84E-03	0.457	3.40E-12
973	TPGS1	4.44E-03	0.752	0.0076
974	TPP1	9.50E-03	0.255	5.40E-05
975	TRAK1	5.84E-03	0.337	2.20E-07
976	TSPAN6	2.61E-03	0.429	1.00E-12
977	TSPAN8	9.80E-05	1.123	2.60E-29

978	TTC13	8.46E-04	0.544	2.60E-10
979	TXNL1	8.81E-03	0.287	4.10E-05
980	U2AF1L4	6.01E-03	0.408	0.00024
981	UBE2D3	1.25E-02	0.221	0.00052
982	UGT8	1.57E-02	0.219	0.0034
983	ULBP2	1.49E-02	0.317	0.0064
984	UNC5CL	4.63E-03	0.388	0.00055
985	UNKL	1.01E-03	0.346	2.00E-05
986	UTP3	3.63E-03	0.257	0.0076
987	VAMP8	1.21E-02	0.214	0.0032
988	VASP	4.17E-03	0.373	4.30E-08
989	VILL	2.12E-03	0.335	5.30E-06
990	VIPR1	1.30E-02	0.444	0.0029
991	VPS28	3.15E-03	0.325	4.00E-05
992	VPS54	1.28E-02	0.258	0.0082
993	WEE1	9.58E-04	0.246	0.00018
994	WRB	4.20E-03	0.319	4.90E-05
995	XYLT2	1.61E-03	0.323	4.60E-07
996	YIF1B	6.28E-03	0.407	3.20E-06
997	YIPF6	4.47E-03	0.363	1.80E-08
998	ZFP36L1	1.28E-02	0.251	0.0017
999	ZFPL1	1.64E-02	0.228	0.0064
1000	ZNF146	1.66E-03	0.38	8.90E-07
1001	ZNF165	2.61E-03	0.381	0.00014
1002	ZNF444	3.07E-04	0.269	0.00032
1003	ZNF580	1.39E-02	0.266	0.0099
1004	ZNF608	1.37E-02	0.286	0.0037
1005	ZNF764	3.34E-03	0.254	0.0033
1006	ZNF774	1.24E-02	0.493	0.00049
1007	ZNF775	4.07E-03	0.589	0.00016
1008	ZNF821	9.91E-03	0.373	0.00016
1009	ZNRF1	9.57E-03	0.247	0.00045

### **GÈNES CIBLES PRÉDITS POUR HNF4A (CACO2/15 SHHNF4 VS SHNT)**

#### **Gènes régulés à la baisse**

	<b>Gènes</b>	<b>BETA rank product</b>	<b>LOG2_FC (RNA-seq)</b>	<b>Valeur p (RNA-seq)</b>
1	A1CF	4.60E-04	-0.702	3.40E-26
2	ABCA5	2.82E-03	-0.75	3.00E-11
3	ABCB6	8.55E-04	-0.634	8.20E-24
4	ABCC10	1.33E-02	-0.332	3.00E-04
5	ABCC2	3.98E-03	-0.276	2.30E-05
6	ABCC3	4.54E-03	-0.485	1.10E-12

7	ABCF2	1.91E-03	-0.441	1.50E-09
8	ABCF3	1.91E-02	-0.239	0.00074
9	ABHD12	1.48E-02	-0.277	3.90E-05
10	ABHD14B	1.19E-02	-0.386	3.20E-05
11	ABL2	1.46E-02	-0.414	7.80E-05
12	ACLY	2.80E-03	-0.462	8.80E-15
13	ACO2	6.00E-04	-0.692	1.10E-23
14	ACOT2	7.12E-03	-0.469	1.10E-07
15	ACOT4	1.97E-02	-0.437	0.0023
16	ACOT8	8.42E-03	-0.244	0.01
17	ACOX1	1.22E-02	-0.329	1.40E-06
18	ACSF2	5.80E-03	-0.344	2.20E-07
19	ACSL1	1.28E-02	-0.291	0.0016
20	ACSL5	7.80E-04	-0.572	5.40E-06
21	ACSS1	7.77E-03	-0.206	0.0042
22	ACSS2	1.14E-03	-0.689	4.30E-16
23	ACTB	3.40E-03	-0.226	0.00035
24	ADCK3	1.66E-03	-0.548	4.30E-17
25	ADCK4	1.10E-02	-0.314	0.0011
26	ADH4	3.14E-03	-1.582	8.80E-19
27	ADSSL1	2.05E-02	-0.739	0.00067
28	AEN	2.00E-02	-0.281	0.00057
29	AFMID	9.94E-04	-0.641	5.50E-21
30	AFP	3.47E-04	-1.641	8.50E-47
31	AGFG1	9.91E-03	-0.357	5.70E-08
32	AGFG2	4.28E-04	-1.511	4.90E-34
33	AGMAT	8.98E-04	-0.746	4.40E-17
34	AGT	5.97E-04	-0.721	5.90E-13
35	AHCYL2	4.74E-04	-0.831	4.70E-28
36	AHSG	6.16E-05	-1.354	6.50E-65
37	AIFM2	4.33E-03	-0.268	0.0011
38	AIG1	1.72E-03	-0.297	3.90E-05
39	AK2	8.58E-03	-0.357	2.00E-08
40	AK4	8.27E-03	-0.356	1.00E-08
41	AKR1A1	1.38E-02	-0.277	6.80E-05
42	ALDH1A1	4.68E-03	-0.494	6.20E-15
43	ALDH3A1	1.19E-02	-0.962	3.20E-06
44	ALDH3B1	8.74E-04	-0.976	1.50E-19
45	ALOX5AP	1.66E-02	-1.332	2.00E-04
46	AMOT	4.70E-03	-0.457	2.30E-09
47	ANAPC5	6.30E-03	-0.196	0.0064
48	ANKRD39	7.12E-03	-0.622	1.70E-07
49	ANKS4B	1.27E-04	-1.092	7.40E-49

50	ANXA9	7.03E-03	-0.303	0.0068
51	AP1B1	6.04E-03	-0.384	1.20E-07
52	AP1G1	4.07E-03	-0.252	0.00012
53	AP1M1	8.20E-03	-0.359	4.20E-05
54	AP2A2	1.40E-03	-0.805	4.30E-30
55	AP5B1	5.15E-03	-0.846	6.10E-12
56	APBB1	5.30E-03	-0.336	9.80E-06
57	APEH	9.37E-03	-0.422	5.50E-07
58	APOA4	1.55E-02	-0.976	4.60E-05
59	APOB	2.10E-05	-1.069	8.70E-35
60	APOBEC2	1.43E-02	-0.628	0.007
61	APOL6	1.14E-03	-0.804	6.40E-29
62	AQP11	5.93E-03	-0.276	0.00097
63	AQP3	1.05E-02	-0.254	0.00076
64	ARFIP2	1.80E-02	-0.229	0.0011
65	ARHGEF12	1.79E-02	-0.218	0.0043
66	ARHGEF18	1.05E-02	-0.289	0.00014
67	ARV1	5.25E-03	-0.331	0.0011
68	ASAH2	2.52E-03	-1.525	3.30E-21
69	ASAP2	6.31E-03	-0.459	1.40E-07
70	ASGR1	1.94E-03	-1.132	2.10E-24
71	ASGR2	1.13E-03	-0.508	1.80E-15
72	ASL	1.63E-03	-0.68	2.40E-16
73	ASPA	1.30E-03	-1.182	0.0041
74	ASPDH	4.83E-03	-4.009	4.90E-08
75	ASPHD1	1.08E-02	-0.488	1.90E-06
76	ASS1	1.94E-04	-1.15	1.10E-63
77	ASTE1	1.85E-04	-1.171	4.80E-50
78	ASXL1	4.81E-03	-0.262	4.80E-05
79	ATAD2	1.79E-02	-0.217	0.0014
80	ATG13	1.13E-03	-0.781	6.50E-34
81	ATG9A	5.87E-03	-0.51	7.40E-12
82	ATOX1	7.62E-04	-1.099	4.30E-31
83	ATP13A3	1.92E-02	-0.208	0.0016
84	ATP1A1	5.84E-03	-0.406	1.20E-11
85	ATXN2	5.52E-03	-0.288	0.00024
86	AVPI1	6.31E-04	-0.815	3.70E-20
87	BAG3	2.66E-02	-0.203	0.0084
88	BCL2L14	5.22E-03	-0.639	9.50E-13
89	BDH1	5.46E-03	-0.527	5.80E-13
90	BMP8B	1.74E-03	-1.036	1.50E-23
91	BRMS1	4.17E-03	-0.59	4.20E-13
92	BTRC	5.28E-03	-0.249	0.0015

93	C11orf24	8.79E-04	-0.676	1.00E-22
94	C11orf54	7.35E-03	-0.259	0.0073
95	C15orf39	7.29E-03	-0.367	0.00082
96	C19orf24	1.27E-02	-0.419	0.00012
97	C19orf70	4.41E-03	-0.38	6.40E-05
98	C1orf115	3.44E-05	-1.367	1.90E-106
99	C1RL	6.33E-03	-0.28	0.00015
100	C22orf29	1.44E-02	-0.358	2.10E-05
101	C2CD2L	1.06E-02	-0.416	2.50E-05
102	C2orf54	6.03E-03	-0.951	3.70E-12
103	C2orf72	6.19E-04	-0.866	5.70E-46
104	CABLES2	7.27E-04	-1.283	5.80E-36
105	CACNA1D	2.01E-03	-0.716	1.90E-19
106	CAD	7.89E-03	-0.435	3.20E-08
107	CALML4	1.79E-04	-1.062	2.60E-49
108	CAMK2D	1.55E-02	-0.192	0.0089
109	CAMK2N1	1.28E-02	-0.368	0.00071
110	CAMKK2	2.10E-03	-0.473	1.20E-11
111	CAMKV	1.40E-02	-0.29	0.0016
112	CAMSAP3	7.34E-03	-0.288	0.0017
113	CAND1	4.91E-03	-0.246	0.00016
114	CASC5	7.01E-03	-0.204	0.0085
115	CASP2	1.19E-02	-0.264	0.00065
116	CAST	6.29E-03	-0.395	1.80E-10
117	CBLC	4.00E-03	-0.309	2.70E-05
118	CBS	1.17E-02	-0.338	9.70E-06
119	CCDC163P	4.24E-03	-0.496	0.00013
120	CCDC34	1.34E-02	-0.321	8.90E-05
121	CCDC85C	2.59E-04	-0.832	1.10E-25
122	CCND2	6.11E-03	-1.34	1.10E-07
123	CCNK	3.44E-03	-0.394	4.30E-06
124	CCT7	4.89E-03	-0.459	1.90E-14
125	CD3EAP	6.81E-03	-0.261	0.0022
126	CD68	6.54E-03	-0.469	0.009
127	CD74	1.96E-02	-0.265	0.00055
128	CDC14B	8.22E-03	-0.233	0.0066
129	CDC42EP2	2.37E-02	-0.227	0.0082
130	CDC6	1.81E-02	-0.188	0.01
131	CDCA5	1.51E-02	-0.276	5.10E-05
132	CDH17	1.75E-02	-0.183	0.0057
133	CDK12	5.34E-03	-0.22	0.0013
134	CDK18	8.09E-03	-0.603	1.40E-09
135	CDKN1A	6.07E-03	-1.033	3.40E-06

136	CDR2	6.37E-03	-0.357	6.00E-07
137	CDX2	3.17E-03	-0.248	0.0023
138	CEBPA	5.44E-03	-0.494	2.00E-11
139	CEBPG	2.11E-02	-0.192	0.0048
140	CELP	3.75E-03	-1.221	1.00E-08
141	CES1	1.25E-03	-0.459	2.40E-14
142	CGN	3.10E-04	-0.504	5.00E-15
143	CHCHD4	6.68E-03	-0.266	0.0036
144	CHD2	1.64E-02	-0.267	7.10E-05
145	CHDH	4.91E-04	-0.545	1.40E-16
146	CHKA	8.16E-03	-0.336	0.0027
147	CHML	9.90E-03	-0.361	2.40E-06
148	CHN2	1.53E-02	-0.48	0.00026
149	CHPT1	7.53E-03	-0.433	4.40E-10
150	CHRAC1	3.40E-03	-0.332	7.30E-06
151	CHRNA4	7.28E-03	-0.727	9.80E-05
152	CIAO1	6.60E-03	-0.28	2.30E-05
153	CIB1	3.91E-03	-0.364	1.30E-06
154	CIC	5.55E-03	-0.213	0.0042
155	CIDEC	6.50E-03	-0.3	0.0075
156	CISD2	6.64E-03	-0.466	2.20E-11
157	CLCN2	6.86E-03	-0.302	5.60E-05
158	CLDN7	1.37E-02	-0.24	0.0013
159	CLEC16A	5.80E-03	-0.238	0.0026
160	CLPP	1.79E-02	-0.4	0.00041
161	CLRN3	4.30E-04	-0.963	4.50E-16
162	CMAS	1.12E-02	-0.232	0.00081
163	CMIP	2.27E-03	-0.48	1.70E-13
164	CNDP2	2.65E-02	-0.208	0.0067
165	CNKSR3	9.33E-04	-0.956	5.40E-24
166	COG8	2.65E-02	-0.227	0.0095
167	COMT	2.69E-04	-1.241	1.00E-39
168	CORO2A	2.85E-04	-0.943	2.00E-46
169	COX6B1	1.97E-02	-0.298	0.00047
170	CPM	9.34E-03	-0.624	1.00E-06
171	CPPED1	1.70E-03	-0.454	3.00E-11
172	CPQ	7.88E-04	-0.317	0.00012
173	CPSF3L	2.39E-02	-0.224	0.0028
174	CPSF4	6.74E-04	-0.918	2.60E-38
175	CREB3L2	1.75E-03	-0.928	3.00E-25
176	CRLS1	4.85E-03	-0.303	1.60E-05
177	CRTC3	1.31E-02	-0.417	4.30E-06
178	CRY2	1.04E-02	-0.296	1.00E-04

179	CSRP1	2.13E-03	-0.65	3.40E-12
180	CST3	7.68E-03	-0.479	7.20E-09
181	CTNNB1	1.06E-02	-0.184	0.0071
182	CTNND1	2.47E-02	-0.276	0.004
183	CUL7	7.54E-03	-0.358	7.90E-08
184	CXCL16	8.90E-03	-0.54	7.70E-09
185	CYB5B	2.46E-02	-0.174	0.01
186	CYCS	1.21E-03	-0.387	4.20E-10
187	CYP27A1	3.54E-05	-1.335	2.70E-90
188	CYP2S1	2.54E-03	-0.438	3.40E-08
189	CYP4F12	1.95E-02	-1.611	0.0022
190	CYSTM1	6.66E-03	-0.388	4.60E-09
191	DDA1	4.32E-03	-0.302	0.00015
192	DDC	4.31E-04	-0.636	3.70E-23
193	DDI2	1.43E-03	-0.915	2.10E-18
194	DDX19B	5.97E-03	-0.223	0.0036
195	DENND2D	1.61E-02	-0.322	0.00021
196	DENND4B	1.04E-02	-0.312	1.00E-05
197	DEXI	4.82E-03	-0.471	3.60E-08
198	DFFA	2.54E-03	-0.373	1.40E-07
199	DHCR7	7.03E-03	-0.389	1.00E-10
200	DHRS11	3.41E-04	-1.006	1.50E-38
201	DHRS3	1.00E-04	-0.43	1.60E-09
202	DIO1	1.41E-03	-1.118	1.50E-29
203	DLAT	7.47E-04	-0.583	8.80E-22
204	DLST	3.56E-03	-0.542	8.20E-18
205	DNAJC13	1.27E-02	-0.247	0.00036
206	DNHD1	1.27E-02	-0.42	2.90E-05
207	DOCK5	4.58E-03	-0.464	1.00E-09
208	DOLPP1	8.39E-03	-0.351	9.60E-07
209	DOT1L	1.25E-02	-0.352	0.00016
210	DPH3	2.49E-02	-0.226	0.006
211	DPM2	7.23E-03	-0.52	1.20E-10
212	DPP3	2.16E-02	-0.213	0.0021
213	DQX1	1.16E-02	-0.639	0.00034
214	DTX4	3.31E-03	-0.417	6.10E-11
215	DUSP15	3.29E-03	-0.406	0.0045
216	DUSP18	2.78E-03	-0.614	2.60E-09
217	DUSP3	9.65E-03	-0.219	0.0011
218	DVL3	1.81E-02	-0.223	0.00079
219	ECH1	2.14E-02	-0.214	0.0018
220	ECHS1	1.76E-02	-0.181	0.0075
221	ECI1	6.15E-03	-0.255	0.0047

222	EDC4	8.66E-03	-0.361	3.00E-08
223	EDF1	1.29E-02	-0.265	6.50E-05
224	EEFSEC	6.92E-03	-0.351	3.20E-05
225	EHHADH	8.47E-03	-0.217	0.002
226	EIF1AD	3.58E-03	-0.342	1.00E-05
227	EIF4G3	1.05E-02	-0.271	7.50E-05
228	EIF6	5.93E-04	-0.325	2.90E-07
229	ELP3	1.48E-02	-0.2	0.0086
230	EML1	6.66E-03	-0.53	5.00E-10
231	EMX1	3.21E-03	-0.682	2.90E-10
232	ENC1	7.82E-04	-0.738	6.70E-19
233	ENOX2	2.74E-03	-0.512	4.50E-07
234	ENPP7	1.01E-02	-2.418	1.90E-07
235	ENTPD7	7.02E-03	-0.458	9.50E-10
236	EPAS1	3.98E-03	-0.297	5.40E-06
237	EPHX2	1.48E-04	-0.667	3.60E-22
238	EPT1	6.06E-03	-0.21	0.002
239	ERBB2	4.36E-03	-0.415	1.70E-11
240	ERBB3	1.83E-03	-0.174	0.0099
241	ERLIN1	5.09E-03	-0.424	3.50E-11
242	ERP27	1.82E-02	-0.557	0.00036
243	ESRRA	1.93E-04	-0.724	1.30E-24
244	ETV4	2.22E-02	-0.202	0.0063
245	F7	4.67E-04	-0.71	8.10E-24
246	FAHD2A	2.24E-03	-0.5	2.50E-07
247	FAM131B	1.26E-02	-0.496	2.80E-05
248	FAM160A1	6.44E-03	-0.774	1.30E-10
249	FAM160A2	6.42E-03	-0.414	2.90E-08
250	FAM168B	4.37E-03	-0.716	8.30E-14
251	FAM189B	5.03E-03	-0.485	5.70E-13
252	FAM213B	3.47E-03	-0.675	5.10E-17
253	FAM63A	1.21E-02	-0.366	0.00011
254	FAM96B	1.41E-02	-0.33	9.70E-06
255	FANCA	1.67E-02	-0.224	0.0016
256	FBXO31	1.25E-03	-0.303	0.00011
257	FBXO6	3.01E-03	-0.679	1.80E-17
258	FDPS	2.98E-03	-0.387	2.20E-06
259	FDX1	7.19E-03	-0.255	0.00057
260	FEM1A	6.06E-03	-0.254	0.002
261	FGA	4.09E-03	-0.61	2.90E-14
262	FGG	1.57E-02	-0.221	0.0023
263	FLNB	1.97E-02	-0.266	0.00054
264	FN3K	1.94E-02	-0.222	0.005

265	FN3KRP	1.32E-02	-0.311	9.40E-06
266	FOXN3	1.07E-02	-0.355	2.20E-07
267	FRMD8	2.20E-03	-0.55	4.00E-13
268	FTL	6.01E-03	-0.332	5.30E-06
269	FTO	7.63E-04	-0.658	3.70E-19
270	FUK	1.72E-02	-0.305	0.00036
271	FZD4	3.53E-03	-0.754	5.60E-17
272	G0S2	1.06E-02	-0.517	3.10E-07
273	G3BP1	2.42E-02	-0.196	0.0034
274	GAB1	4.74E-03	-0.323	2.60E-06
275	GADD45G	1.17E-02	-0.932	3.50E-05
276	GALM	2.60E-04	-0.79	7.90E-38
277	GALNT6	1.31E-03	-0.847	5.70E-29
278	GAMT	3.82E-03	-0.473	9.30E-08
279	GAPVD1	4.17E-03	-0.609	2.20E-15
280	GATA4	1.29E-02	-0.603	0.0027
281	GATA5	1.42E-02	-0.569	0.003
282	GATA6	2.36E-02	-0.234	0.0061
283	GATM	1.06E-02	-0.567	3.70E-06
284	GBA2	1.45E-03	-0.603	5.60E-21
285	GBA3	6.01E-03	-2.323	7.20E-12
286	GBF1	1.16E-03	-0.522	6.10E-16
287	GCAT	1.90E-02	-0.26	0.0092
288	GDA	1.06E-02	-0.311	1.50E-05
289	GEMIN7	2.18E-02	-0.344	0.0019
290	GFER	1.63E-03	-0.511	7.60E-13
291	GINS2	1.93E-03	-0.665	8.20E-24
292	GIT1	1.68E-02	-0.276	0.00012
293	GJB1	8.52E-03	-0.319	9.90E-07
294	GLDC	1.44E-02	-0.517	1.20E-05
295	GLRX2	2.23E-02	-0.355	0.004
296	GLYCTK	1.44E-03	-0.615	1.60E-19
297	GMPPA	7.61E-03	-0.203	0.0075
298	GMPS	1.79E-02	-0.243	0.00022
299	GNA11	1.00E-04	-1.013	2.60E-46
300	GNA12	1.43E-02	-0.245	0.00071
301	GNAI2	2.80E-03	-0.606	4.40E-20
302	GNAL	2.23E-04	-0.666	1.30E-10
303	GNAZ	6.15E-03	-1.243	3.40E-09
304	GNG4	3.53E-04	-1.156	2.00E-16
305	GPAM	4.17E-03	-0.384	1.10E-08
306	GPD1	1.79E-04	-1.538	1.70E-37
307	GPR157	1.25E-02	-0.642	2.30E-06

308	GPR35	3.27E-03	-0.323	4.20E-06
309	GPRC5C	6.40E-03	-0.351	3.00E-07
310	GRINA	6.41E-03	-0.279	8.00E-05
311	GSDMD	1.55E-03	-0.41	1.40E-06
312	GSTK1	1.27E-03	-0.469	6.70E-13
313	GTF2F1	1.91E-02	-0.229	0.001
314	GTF3A	1.40E-02	-0.304	9.20E-06
315	GYLTL1B	1.46E-02	-0.23	0.0024
316	H6PD	1.70E-02	-0.401	0.00033
317	HADHA	1.68E-03	-0.413	8.20E-12
318	HAUS5	2.70E-02	-0.213	0.0086
319	HDHD3	3.50E-04	-0.337	1.10E-06
320	HECA	7.60E-03	-0.55	3.00E-09
321	HEPH	4.60E-03	-0.24	0.00033
322	HIBADH	1.19E-02	-0.335	1.10E-06
323	HIRA	5.32E-03	-0.345	1.00E-04
324	HK2	7.73E-03	-0.558	4.60E-09
325	HKDC1	1.73E-03	-0.335	2.00E-07
326	HMBS	1.71E-02	-0.264	0.00016
327	HMG2	1.03E-02	-0.23	0.00041
328	HMOX1	1.27E-04	-0.946	1.10E-34
329	HN4A	3.87E-05	-1.013	1.40E-54
330	HOXC8	5.01E-03	-0.871	1.20E-13
331	HPDL	9.61E-03	-0.374	2.50E-07
332	HPS6	1.50E-02	-0.323	1.00E-04
333	HSD17B4	9.70E-04	-0.529	2.00E-18
334	HSD3B1	5.42E-04	-0.932	2.60E-24
335	HSPD1	5.26E-03	-0.221	0.00051
336	HYAL2	1.10E-03	-0.64	1.50E-19
337	HYAL3	1.96E-02	-0.283	0.0045
338	ICMT	4.93E-03	-0.455	2.90E-13
339	ICOSLG	1.07E-02	-0.286	0.0019
340	IDH3A	1.47E-02	-0.287	9.20E-05
341	IFRD2	4.87E-03	-0.398	0.00049
342	IGSF3	1.37E-02	-0.315	6.30E-06
343	IL11RA	1.03E-02	-0.76	2.30E-06
344	IL13RA1	8.11E-03	-0.221	0.005
345	IL17RB	3.74E-03	-0.195	0.01
346	IMMT	5.60E-03	-0.236	0.00031
347	IMP3	8.35E-03	-0.202	0.0085
348	IMPA2	1.04E-02	-0.234	0.0013
349	INF2	2.49E-03	-0.427	1.40E-10
350	INSIG1	2.28E-03	-0.553	3.60E-20

351	INTS4	3.66E-03	-0.32	6.10E-06
352	INTS5	7.21E-03	-0.433	1.40E-08
353	INVS	4.51E-03	-0.347	0.00019
354	IPMK	1.97E-03	-0.507	8.50E-16
355	IQGAP2	2.02E-03	-0.493	2.50E-14
356	IQSEC1	3.33E-03	-0.655	3.60E-12
357	IRF3	2.06E-02	-0.2	0.0061
358	IRF5	5.44E-03	-0.828	1.30E-06
359	ISOC2	9.57E-03	-0.4	4.40E-08
360	IST1	8.89E-03	-0.18	0.009
361	ISY1	6.07E-04	-0.973	1.70E-23
362	ITIH2	1.13E-02	-0.312	0.00085
363	ITPKC	2.01E-03	-0.578	2.40E-16
364	IVD	9.93E-04	-0.758	1.80E-32
365	IYD	4.17E-04	-0.978	5.50E-27
366	JAK1	2.61E-03	-0.654	3.60E-21
367	JPH2	6.46E-04	-1.011	4.40E-16
368	JUP	5.30E-03	-0.438	2.70E-10
369	KANK1	1.71E-03	-0.487	5.10E-13
370	KATNAL1	9.31E-03	-0.743	3.20E-08
371	KATNB1	2.48E-03	-0.516	7.40E-10
372	KCND3	2.18E-02	-0.821	0.0019
373	KDELR2	4.42E-03	-0.355	3.40E-08
374	KDM5C	1.04E-02	-0.311	1.80E-06
375	KHK	1.79E-02	-0.408	0.0041
376	KHNYN	3.70E-03	-0.438	8.90E-11
377	KIAA0195	1.18E-03	-0.358	2.70E-07
378	KIAA0754	6.15E-03	-1.06	1.00E-05
379	KIAA1161	5.50E-04	-0.899	8.80E-33
380	KIAA1217	5.34E-03	-0.387	5.90E-05
381	KIAA1522	1.79E-02	-0.264	0.0063
382	KIAA1958	1.70E-02	-0.447	9.30E-05
383	KIAA2013	3.83E-04	-1.171	1.90E-39
384	KIF3B	1.91E-02	-0.373	0.00061
385	KLC4	3.15E-03	-0.335	7.90E-07
386	KLHL13	5.60E-03	-0.45	9.00E-09
387	KLHL8	1.20E-02	-0.365	1.00E-05
388	LAP3	1.31E-02	-0.31	1.10E-05
389	LAPTM5	2.41E-02	-0.946	0.0046
390	LASP1	4.56E-03	-0.397	9.80E-08
391	LBH	1.52E-02	-0.31	4.40E-05
392	LBR	1.28E-03	-0.674	1.30E-29
393	LDHD	2.27E-03	-1.141	6.70E-16

394	LETM1	2.17E-02	-0.396	0.0021
395	LHPP	8.99E-03	-0.593	2.10E-07
396	LIN54	1.43E-03	-0.475	1.70E-12
397	LINC00242	2.72E-03	-0.627	1.00E-07
398	LINC00294	1.24E-02	-0.658	2.50E-06
399	LINC00574	1.73E-03	-0.781	1.10E-08
400	LMBRD2	2.34E-02	-0.256	0.006
401	LMO7	2.21E-03	-0.203	0.0029
402	LOC100130899	1.27E-02	-0.51	2.50E-06
403	LOC148709	1.13E-04	-0.643	1.60E-09
404	LOC654342	1.11E-02	-0.404	0.00067
405	LPIN1	4.17E-03	-0.458	7.80E-10
406	LPIN2	2.47E-02	-0.199	0.006
407	LRIG1	5.85E-03	-0.452	1.70E-12
408	LRSAM1	4.03E-03	-0.33	9.00E-05
409	LTBR	5.53E-03	-0.629	2.10E-12
410	LYPLA2	5.45E-03	-0.48	5.00E-13
411	LYRM7	6.68E-03	-0.467	1.80E-09
412	MADD	1.54E-02	-0.262	0.00017
413	MAF1	6.97E-04	-0.213	0.0045
414	MAN1A1	2.09E-03	-0.556	3.50E-15
415	MAP3K11	2.90E-03	-0.526	1.40E-06
416	MAP3K9	1.77E-02	-0.37	0.00016
417	MAPK13	6.27E-03	-0.28	3.40E-05
418	MAPK9	8.69E-03	-0.335	5.90E-07
419	MAPKAPK2	1.51E-03	-0.626	5.20E-20
420	MAST3	2.24E-02	-0.3	0.0027
421	MAT1A	2.03E-04	-1.307	2.40E-76
422	MAU2	7.47E-03	-0.197	0.0082
423	MBNL3	2.00E-03	-0.676	4.00E-16
424	MEGF9	1.08E-02	-0.425	2.30E-07
425	METTL7A	6.50E-04	-1.122	2.20E-40
426	METTL7B	2.03E-03	-0.398	3.40E-09
427	MFN2	1.39E-03	-0.3	3.40E-06
428	MGAT3	1.84E-02	-0.43	4.00E-04
429	MLF2	6.07E-03	-0.189	0.0055
430	MLLT6	3.12E-03	-0.43	1.10E-10
431	MLXIPL	1.32E-02	-0.627	1.00E-05
432	MOCOS	4.12E-03	-0.811	1.80E-15
433	MOCS1	3.07E-03	-0.601	3.50E-18
434	MPI	7.18E-03	-0.287	5.50E-05
435	MPP1	1.68E-03	-0.711	4.10E-18
436	MR1	2.02E-03	-0.975	1.40E-23

437	MRPL35	1.45E-02	-0.243	0.0018
438	MS4A10	2.85E-04	-2.387	2.70E-34
439	MSH3	1.52E-03	-0.597	1.40E-14
440	MT1F	2.11E-03	-1.764	4.30E-11
441	MTFP1	1.13E-03	-0.286	0.00021
442	MTMR4	4.75E-03	-0.3	7.30E-06
443	MXI1	1.23E-02	-0.322	0.00042
444	MYBL2	1.08E-02	-0.207	0.0018
445	MYD88	2.93E-04	-1.127	1.30E-53
446	MYH14	8.63E-03	-0.5	0.00016
447	MYO1C	8.39E-03	-0.378	2.80E-09
448	MYO7A	2.75E-02	-0.222	0.0096
449	MYPOP	1.34E-02	-0.478	3.20E-05
450	NAA60	1.81E-03	-0.515	2.10E-15
451	NADSYN1	4.87E-03	-0.506	1.60E-14
452	NAGA	3.59E-03	-0.507	1.20E-14
453	NAGS	2.06E-02	-0.653	0.0019
454	NARS2	1.79E-02	-0.273	0.00029
455	NBR1	5.89E-03	-0.383	1.40E-09
456	NCLN	2.36E-03	-0.314	0.0081
457	NCOA1	9.83E-03	-0.286	3.00E-05
458	NCOR1	7.26E-03	-0.284	4.60E-05
459	NCS1	1.68E-03	-0.68	4.20E-17
460	NDFIP2	3.11E-03	-0.522	1.20E-14
461	NDNF	5.69E-04	-0.755	1.10E-31
462	NDST1	4.95E-03	-0.466	2.50E-06
463	NDUFAF4	1.31E-02	-0.4	8.40E-06
464	NDUFB10	9.13E-03	-0.386	1.20E-08
465	NEDD4L	2.47E-02	-0.202	0.0047
466	NEDD9	2.14E-02	-0.321	0.0012
467	NEK4	8.53E-03	-0.373	1.80E-06
468	NEK8	1.98E-02	-0.346	0.00075
469	NEURL1B	1.66E-02	-0.377	7.50E-05
470	NEURL2	5.29E-03	-0.54	6.00E-05
471	NFIX	2.15E-02	-1.351	0.0024
472	NFKBIZ	8.25E-03	-0.416	0.0014
473	NKD1	1.39E-02	-0.985	1.40E-05
474	NKIRAS2	1.42E-02	-0.402	1.50E-05
475	NLRX1	1.38E-02	-0.548	8.60E-06
476	NMT2	1.87E-02	-0.283	0.00032
477	NOXO1	6.18E-03	-1.633	2.60E-07
478	NPTXR	5.35E-04	-0.988	1.70E-28
479	NQO2	4.50E-03	-0.273	0.0011

480	NR1I2	6.72E-03	-2.134	3.60E-10
481	NR1I3	1.79E-03	-1.735	1.50E-08
482	NR2F2	1.66E-03	-0.421	4.20E-11
483	NR2F6	4.25E-04	-0.662	1.00E-22
484	NR3C1	1.60E-02	-0.367	7.30E-05
485	NRP2	4.97E-03	-0.626	1.90E-09
486	NSUN5	5.40E-03	-0.297	0.0021
487	NUCKS1	8.29E-04	-0.623	1.10E-20
488	OAT	4.26E-04	-0.749	2.60E-37
489	OLR1	1.43E-02	-0.846	0.0019
490	OSBP2	1.83E-03	-0.517	6.10E-11
491	OSGIN2	2.47E-02	-0.264	0.0039
492	OVOL1	9.35E-03	-0.306	0.0014
493	P2RX4	1.30E-02	-0.287	2.00E-04
494	P2RY2	3.88E-04	-1.258	4.50E-54
495	PAK4	2.43E-03	-0.532	1.70E-10
496	PARP12	2.69E-02	-0.232	0.0095
497	PARP14	1.81E-02	-0.249	0.00046
498	PBX1	1.57E-02	-0.311	3.90E-05
499	PCBP4	1.06E-02	-0.527	2.60E-07
500	PCSK6	1.02E-02	-0.334	2.10E-07
501	PCYT2	2.43E-03	-0.413	7.30E-11
502	PDPK1	5.57E-03	-0.453	1.30E-12
503	PDS5A	1.05E-02	-0.322	6.40E-07
504	PDXK	1.82E-02	-0.236	0.0023
505	PDXP	4.53E-04	-0.726	3.50E-17
506	PDZD7	6.93E-04	-1.065	8.70E-15
507	PDZK1IP1	9.84E-03	-0.758	0.00019
508	PECR	1.32E-03	-0.67	2.00E-22
509	PELP1	7.04E-03	-0.44	6.80E-11
510	PEX13	3.90E-03	-0.29	6.20E-05
511	PGAP2	3.03E-03	-0.561	2.40E-15
512	PHLPP2	3.39E-03	-0.615	5.20E-18
513	PIM2	1.29E-02	-0.378	5.30E-05
514	PINK1	4.50E-03	-0.239	0.0092
515	PIPOX	6.72E-03	-1.903	6.60E-07
516	PKLR	2.07E-02	-1.386	0.0044
517	PKP2	3.94E-03	-0.277	1.80E-05
518	PLA2G12B	7.99E-04	-0.716	1.20E-19
519	PLCB3	4.46E-03	-0.512	1.80E-15
520	PLD2	2.26E-03	-0.797	3.90E-22
521	PLEKHG6	3.28E-04	-0.81	7.60E-33
522	PLEKHJ1	1.29E-03	-0.932	2.50E-27

523	PLOD1	7.15E-03	-0.353	1.70E-08
524	PLOD3	1.38E-02	-0.34	8.30E-06
525	PLXNC1	3.45E-03	-0.408	8.90E-06
526	PNLIPRP2	1.55E-04	-1.387	5.50E-15
527	PNPLA6	6.38E-03	-0.259	0.002
528	PNPO	4.82E-04	-0.592	4.50E-21
529	POLD1	1.52E-02	-0.268	0.00065
530	POLD2	3.26E-03	-0.519	1.20E-16
531	PPAP2B	2.45E-02	-0.218	0.0049
532	PIIF	8.64E-04	-0.773	3.30E-37
533	PPRC1	7.17E-03	-0.193	0.009
534	PRADC1	1.52E-02	-0.455	3.20E-05
535	PRCC	5.72E-03	-0.274	0.0012
536	PRDM10	3.17E-03	-0.26	0.005
537	PRDX3	3.80E-05	-1.435	5.40E-128
538	PRDX5	1.25E-02	-0.259	7.10E-05
539	PRELID2	2.07E-03	-0.559	2.50E-10
540	PRMT7	1.46E-02	-0.333	1.60E-05
541	PRR14L	1.36E-02	-0.447	6.10E-06
542	PSKH1	6.60E-03	-0.442	1.60E-10
543	PTGES2	5.02E-03	-0.505	2.20E-13
544	PTGFRN	1.99E-02	-0.342	0.001
545	PTGR1	1.28E-03	-0.517	5.70E-15
546	PTK2B	3.40E-03	-0.308	0.00035
547	PTPMT1	8.89E-03	-0.396	1.70E-08
548	PTPRJ	2.21E-02	-0.246	0.0022
549	PUS10	3.44E-03	-0.675	9.30E-08
550	PXMP2	2.43E-03	-0.66	5.80E-14
551	PXMP4	1.83E-04	-0.682	2.00E-26
552	PYGL	8.50E-04	-0.543	1.20E-19
553	QPRT	5.93E-03	-0.231	0.00041
554	RAB11FIP1	2.58E-03	-0.586	2.20E-21
555	RAB11FIP3	3.40E-03	-0.33	3.40E-06
556	RAB11FIP4	8.21E-03	-0.268	7.30E-05
557	RAB1A	4.15E-03	-0.264	3.80E-05
558	RAB3D	4.15E-03	-0.39	0.0045
559	RAB43	3.06E-03	-0.581	0.0056
560	RAB5C	7.47E-03	-0.276	0.00013
561	RALGPS1	9.87E-03	-0.233	0.0018
562	RANBP10	3.23E-03	-0.363	2.10E-06
563	RAPGEF5	2.54E-03	-0.41	2.80E-06
564	RASL11A	1.52E-02	-0.332	2.60E-05
565	RASSF4	8.12E-04	-0.964	4.40E-35

566	RBP2	1.19E-06	-1.333	2.90E-88
567	RBP4	3.30E-04	-0.926	1.10E-56
568	REEP6	8.69E-03	-0.435	0.00012
569	REG4	9.24E-03	-0.327	4.20E-06
570	RHOT1	1.17E-02	-0.325	3.30E-06
571	RIPK4	6.10E-03	-0.362	3.10E-06
572	RNASEH1	1.55E-02	-0.347	3.70E-05
573	RNF44	1.18E-02	-0.255	0.00014
574	RPA1	2.73E-03	-0.582	5.00E-21
575	RPL12	5.00E-03	-0.22	0.00058
576	RPL7L1	9.58E-03	-0.348	4.30E-07
577	RPS6KA1	4.61E-03	-0.216	0.0032
578	RPTOR	2.86E-03	-0.353	6.60E-07
579	RSF1	2.36E-02	-0.226	0.0024
580	RUNDC3B	2.44E-02	-1.008	0.0031
581	RXRA	1.85E-02	-0.266	0.0042
582	S100A13	1.22E-02	-0.225	0.0016
583	S100G	1.23E-02	-1.22	0.00075
584	SAMD10	2.18E-02	-0.356	0.0027
585	SARM1	2.44E-03	-0.243	0.0011
586	SCAMP4	1.72E-03	-0.849	1.50E-18
587	SCARB1	2.42E-02	-0.191	0.0055
588	SCML4	8.43E-04	-1.066	5.90E-18
589	SDC1	1.07E-02	-0.457	1.10E-06
590	SDHAF1	6.63E-03	-0.262	0.0035
591	SEC13	1.52E-02	-0.203	0.0043
592	SEC14L2	5.33E-03	-0.782	2.40E-13
593	SEC24A	5.00E-03	-0.502	7.00E-13
594	SEC24C	7.02E-04	-0.566	3.20E-20
595	SEMA6C	3.08E-03	-0.658	7.50E-10
596	SEPN1	6.05E-03	-0.452	4.90E-09
597	SERINC5	1.40E-02	-0.448	0.002
598	SERPINA3	8.35E-03	-1.131	8.60E-09
599	SERPINA5	8.25E-03	-0.568	7.50E-09
600	SERPINF2	1.56E-02	-0.289	0.00076
601	SERTAD2	1.81E-03	-0.48	1.20E-11
602	SF3A1	4.59E-03	-0.461	1.70E-11
603	SFMBT1	1.02E-02	-0.362	2.70E-07
604	SFXN3	1.42E-04	-0.782	4.10E-35
605	SFXN4	1.72E-02	-0.299	0.00011
606	SH2D3A	2.31E-02	-0.348	0.0026
607	SH3BGRL2	4.23E-03	-0.271	3.10E-05
608	SHARPIN	6.95E-04	-0.231	0.0075

609	SHBG	5.58E-03	-0.799	9.00E-04
610	SHROOM1	5.43E-03	-0.355	3.00E-05
611	SIGMAR1	1.45E-02	-0.251	2.00E-04
612	SIK1	7.34E-03	-0.469	3.70E-10
613	SLC10A1	1.01E-02	-0.541	1.60E-07
614	SLC12A7	2.91E-03	-0.467	6.80E-12
615	SLC12A8	5.94E-03	-0.502	3.30E-10
616	SLC17A9	6.32E-03	-0.45	2.10E-07
617	SLC19A1	1.68E-02	-0.322	0.001
618	SLC1A5	3.86E-03	-0.495	1.50E-16
619	SLC20A2	8.62E-03	-0.226	0.0016
620	SLC22A9	4.37E-03	-1.122	0.00026
621	SLC23A3	5.64E-03	-0.409	0.0028
622	SLC25A13	3.20E-03	-0.259	0.00014
623	SLC25A15	2.14E-02	-0.233	0.0022
624	SLC25A17	1.49E-02	-0.305	0.00019
625	SLC25A20	1.46E-04	-1.312	9.80E-58
626	SLC25A22	8.02E-03	-0.519	4.20E-09
627	SLC25A43	2.31E-02	-0.227	0.0051
628	SLC35A2	5.84E-03	-0.232	0.0018
629	SLC35A3	6.62E-03	-0.239	0.0032
630	SLC35A4	8.71E-04	-0.797	1.70E-37
631	SLC37A4	3.49E-03	-0.371	1.50E-08
632	SLC38A3	1.76E-03	-0.628	1.20E-15
633	SLC39A14	1.78E-05	-1.193	1.30E-93
634	SLC40A1	1.11E-03	-0.55	9.80E-19
635	SLC5A6	2.67E-03	-0.512	5.00E-14
636	SLC6A19	3.31E-03	-1.067	5.10E-10
637	SLC6A4	2.67E-04	-1.705	6.00E-59
638	SLC9A3R1	5.10E-04	-0.772	1.30E-30
639	SMAD3	5.46E-03	-0.314	3.00E-06
640	SMEK1	2.00E-02	-0.216	0.0019
641	SMG5	1.75E-03	-0.342	8.00E-08
642	SMG7	4.58E-03	-0.281	2.20E-05
643	SMYD5	1.00E-04	-0.566	3.60E-18
644	SNAP47	4.33E-03	-0.354	2.20E-05
645	SNAPC2	7.56E-03	-0.28	0.0076
646	SNRPC	2.02E-02	-0.227	0.0013
647	SNX33	2.24E-02	-0.207	0.0075
648	SOAT2	5.31E-05	-1.682	9.90E-80
649	SOWAHA	2.36E-03	-0.566	9.00E-12
650	SOWAHC	1.85E-02	-0.294	0.001
651	SOX13	2.05E-03	-0.571	1.40E-15

652	SP2	6.03E-03	-0.256	0.00097
653	SPAG9	4.98E-03	-0.403	7.80E-11
654	SPAST	3.76E-03	-0.624	3.40E-16
655	SPATA25	1.00E-02	-0.692	0.00012
656	SPG21	2.67E-04	-1.081	1.10E-60
657	SPIB	1.93E-02	-0.746	0.0021
658	SPON1	1.49E-02	-0.184	0.0064
659	SPRYD7	1.53E-02	-0.227	0.0097
660	SPTBN2	5.77E-03	-0.546	3.70E-12
661	SREBF1	1.25E-02	-0.267	1.00E-04
662	SRPK1	2.85E-03	-0.411	4.50E-11
663	SRPX2	1.23E-02	-0.549	0.0072
664	ST3GAL6	2.26E-03	-0.53	2.80E-13
665	ST6GAL1	2.71E-04	-0.994	3.90E-63
666	STARD7	6.50E-03	-0.202	0.005
667	STAT3	8.36E-03	-0.388	8.10E-09
668	STAU1	1.32E-04	-0.875	1.20E-49
669	STC2	1.19E-02	-0.208	0.01
670	SUCLG2	1.43E-02	-0.25	0.00018
671	SULT2A1	9.16E-04	-0.633	2.10E-17
672	SURF4	1.64E-03	-0.469	3.50E-15
673	SUV39H1	1.50E-02	-0.363	2.20E-05
674	SYTL2	2.22E-02	-0.225	0.0017
675	TACC2	6.76E-03	-0.183	0.01
676	TAL1	6.85E-03	-0.569	6.10E-11
677	TAOK3	5.89E-03	-0.263	0.0028
678	TBC1D10B	1.49E-02	-0.293	2.90E-05
679	TBC1D16	2.61E-02	-0.26	0.0057
680	TBC1D20	2.16E-02	-0.218	0.0027
681	TBC1D22A	5.73E-03	-0.429	2.60E-08
682	TBC1D23	9.26E-03	-0.204	0.0062
683	TBCCD1	6.59E-03	-0.223	0.0052
684	TBCD	1.38E-02	-0.298	2.40E-05
685	TBX10	1.13E-02	-1.736	1.30E-06
686	TBX4	1.70E-03	-1.454	7.30E-08
687	TCOF1	3.04E-03	-0.368	5.10E-09
688	TEAD1	5.17E-03	-0.548	1.30E-13
689	TEAD4	1.75E-02	-0.256	0.00076
690	TFEC	1.33E-03	-1.141	1.50E-07
691	THRAP3	5.52E-03	-0.527	7.10E-13
692	TIGD3	1.23E-02	-0.432	0.00068
693	TIMP3	6.11E-04	-0.802	1.60E-40
694	TLN1	3.76E-03	-0.54	5.20E-12

695	TM4SF5	1.53E-03	-0.652	5.90E-12
696	TM7SF2	9.95E-03	-0.354	7.10E-08
697	TM9SF4	8.60E-04	-0.518	6.60E-18
698	TMCO1	1.69E-04	-0.879	6.50E-44
699	TMEM104	6.69E-03	-0.593	7.00E-11
700	TMEM120B	1.15E-02	-0.386	0.00093
701	TMEM127	7.67E-03	-0.397	1.70E-07
702	TMEM135	5.00E-03	-0.242	0.00033
703	TMEM150A	1.61E-03	-0.59	3.40E-11
704	TMEM150B	9.76E-04	-1.116	6.30E-11
705	TMEM171	4.50E-03	-1.173	1.90E-11
706	TMEM177	4.15E-03	-0.377	5.80E-06
707	TMEM185B	3.84E-03	-0.486	2.20E-14
708	TMEM189	7.59E-03	-0.482	1.00E-09
709	TMEM200A	1.93E-03	-0.328	6.50E-06
710	TMEM25	8.26E-03	-0.322	1.20E-05
711	TMEM37	1.47E-03	-0.392	1.10E-06
712	TMEM45B	3.11E-03	-0.423	1.90E-11
713	TMEM86B	4.95E-04	-1.098	1.00E-27
714	TMEM92	2.47E-03	-0.519	8.20E-09
715	TMEM97	3.08E-03	-0.518	1.20E-18
716	TMEM98	3.45E-05	-1.562	2.60E-146
717	TMPRSS2	7.16E-03	-0.42	3.70E-05
718	TMPRSS4	2.95E-03	-0.445	0.00046
719	TMPRSS6	2.90E-03	-0.779	1.40E-06
720	TNFRSF1B	1.49E-03	-0.868	2.80E-29
721	TNFRSF21	1.69E-02	-0.25	0.00049
722	TONSL	1.11E-02	-0.383	4.40E-07
723	TP53INP2	1.01E-02	-0.616	5.90E-08
724	TPRN	5.28E-03	-0.649	4.90E-08
725	TRAF7	3.56E-03	-0.424	5.10E-11
726	TRAM2	4.29E-03	-0.448	1.10E-12
727	TRAPPC4	4.79E-03	-0.368	1.10E-07
728	TRIB3	3.32E-03	-0.848	6.90E-17
729	TRIM14	1.88E-05	-1.003	3.40E-56
730	TRIM35	5.40E-04	-0.785	7.30E-23
731	TRIM71	1.52E-03	-0.625	1.60E-15
732	TRIP12	6.68E-03	-0.208	0.0033
733	TSHZ1	1.65E-02	-0.45	0.0042
734	TTC12	6.09E-03	-0.313	0.0026
735	TTC13	6.50E-03	-0.218	0.004
736	TTC31	3.03E-03	-0.235	0.0025
737	TTC7A	1.80E-03	-0.971	6.50E-26

738	TTI2	3.13E-03	-0.472	4.60E-07
739	TTR	9.53E-03	-0.306	1.80E-05
740	TTYH3	1.88E-02	-0.392	0.0045
741	TUFM	7.70E-03	-0.417	5.60E-10
742	TUG1	2.42E-02	-0.196	0.0037
743	TULP4	1.40E-02	-0.501	0.00035
744	TUSC2	2.89E-03	-0.605	4.50E-17
745	TXLNA	7.23E-03	-0.265	0.00028
746	UBA6	5.70E-03	-0.353	0.00064
747	UBE2R2	5.37E-03	-0.292	7.00E-05
748	UBE2S	1.60E-02	-0.361	4.90E-05
749	UBLCP1	6.58E-03	-0.43	1.40E-08
750	UBQLN4	4.57E-03	-0.317	1.50E-06
751	UBR4	4.37E-03	-0.686	2.00E-13
752	ULBP2	1.02E-02	-0.603	7.70E-07
753	UMODL1	2.17E-02	-0.814	0.0013
754	UMPS	3.68E-03	-0.29	2.90E-05
755	UNC93A	1.20E-02	-0.43	1.60E-06
756	UNG	9.35E-04	-0.84	4.60E-37
757	UPB1	2.21E-03	-0.342	4.80E-06
758	UPK3A	1.93E-03	-1.556	1.10E-19
759	UQCRC1	1.04E-02	-0.311	8.70E-07
760	USH1G	1.65E-02	-1.145	8.50E-05
761	USP38	8.40E-03	-0.297	0.00036
762	VAC14	8.17E-03	-0.322	9.20E-06
763	VASH2	1.85E-02	-0.344	0.00026
764	VDR	5.64E-04	-1.036	2.70E-36
765	VPS25	7.70E-03	-0.369	4.40E-08
766	VTA1	6.39E-03	-0.217	0.0022
767	VWCE	2.75E-04	-1.259	7.80E-51
768	WDR12	7.54E-03	-0.215	0.0037
769	WDR36	6.66E-03	-0.208	0.0043
770	WDR55	2.19E-02	-0.245	0.0015
771	WDR59	1.34E-02	-0.266	8.80E-05
772	WDYHV1	2.58E-02	-0.276	0.0079
773	WIBG	6.86E-03	-0.488	4.50E-11
774	WWP2	9.80E-03	-0.394	5.00E-08
775	XBP1	1.86E-02	-0.236	0.00028
776	XYLB	3.69E-05	-0.848	2.70E-33
777	YIF1B	1.17E-02	-0.402	4.30E-06
778	ZBED4	8.28E-03	-0.217	0.0029
779	ZBTB7B	3.66E-03	-0.371	0.001
780	ZC3H12D	5.48E-03	-0.719	0.00065

781	ZC3H15	9.35E-05	-0.681	2.10E-26
782	ZCCHC14	2.81E-02	-0.191	0.01
783	ZFYVE27	3.85E-03	-0.354	1.60E-06
784	ZNF488	8.15E-04	-0.839	8.00E-31
785	ZNF592	1.34E-02	-0.28	7.20E-05
786	ZNF622	1.13E-02	-0.388	4.10E-07
787	ZNF687	2.30E-02	-0.236	0.0023
788	ZNF782	1.14E-02	-0.474	0.0011
789	ZYX	1.72E-02	-0.301	0.00067
790	ZZEF1	2.82E-03	-0.601	1.00E-13

### Gènes régulés à la hausse

	Gènes	BETA rank product	LOG2_FC (RNA-seq)	Valeur p (RNA-seq)
791	ACAD8	1.73E-03	0.241	0.0012
792	ACOT13	2.16E-04	0.351	2.80E-08
793	ADAMTSL4	8.31E-03	0.857	8.40E-05
794	AGGF1	8.01E-03	0.24	0.00041
795	AGPAT2	6.60E-03	0.406	0.00013
796	AGR2	6.02E-03	0.318	4.20E-06
797	AGRN	9.32E-03	0.481	0.00029
798	ALAS1	2.56E-03	0.252	7.80E-05
799	ALG10	1.07E-03	0.564	2.60E-06
800	ALS2CL	9.15E-03	0.681	0.00017
801	AMHR2	7.07E-04	3.279	3.60E-22
802	AMIGO2	3.67E-03	0.88	1.90E-07
803	ANKRD27	8.98E-03	0.198	0.003
804	ANKRD40	1.21E-03	0.51	6.40E-17
805	ANXA3	2.67E-03	0.489	2.20E-10
806	APBB3	5.66E-03	0.59	2.50E-06
807	APOA2	6.82E-04	0.265	0.00013
808	APOBEC3B	1.53E-02	0.194	0.0059
809	APOLD1	1.32E-03	0.873	1.30E-15
810	APPL2	4.55E-03	0.337	2.40E-07
811	ARHGAP19	8.03E-03	0.287	0.00012
812	ARHGDIB	3.80E-03	1.184	1.00E-07
813	ARL14	2.44E-03	1.027	9.90E-05
814	ARL6IP6	4.97E-04	0.459	2.90E-12
815	ASAH1	2.58E-03	0.209	0.002
816	ATP2C2	1.67E-02	0.218	0.01
817	ATP6V1B1	2.68E-03	1.12	4.50E-06
818	AXL	9.79E-04	0.645	2.70E-07
819	B3GALNT1	5.94E-03	0.29	5.00E-04
820	B3GALTL	1.96E-03	0.524	2.40E-11

821	B3GNT3	9.74E-04	1.452	0.0019
822	B4GALT1	4.43E-04	0.504	2.70E-17
823	BBC3	6.53E-03	0.472	0.002
824	BCL2L2	7.20E-03	0.321	3.20E-05
825	BCL3	6.01E-03	0.247	0.0092
826	BIK	1.01E-02	0.599	0.00046
827	BIN1	4.65E-04	0.598	4.30E-24
828	BIRC3	1.11E-02	0.619	0.00086
829	BIRC7	1.81E-03	1.625	1.50E-10
830	BTG2	2.26E-03	0.514	1.70E-11
831	C11orf31	1.53E-03	0.349	0.00011
832	C11orf49	2.09E-03	0.298	0.0029
833	C11orf95	4.80E-03	0.303	0.00012
834	C16orf52	3.88E-03	0.439	1.80E-07
835	C17orf75	1.20E-02	0.232	0.0081
836	C19orf33	5.81E-04	0.611	0.0018
837	C1orf109	4.48E-03	0.41	3.40E-06
838	C1orf43	6.53E-03	0.273	1.10E-05
839	C1QTNF4	1.49E-02	2.409	0.0057
840	C3orf52	1.30E-03	0.34	6.80E-07
841	C4BPA	4.66E-03	0.494	3.70E-07
842	C5orf15	2.20E-03	0.288	4.50E-06
843	CA11	4.56E-03	0.509	5.90E-07
844	CACNB2	2.98E-03	1.401	0.0056
845	CARHSP1	3.53E-03	0.253	9.00E-05
846	CASP4	1.00E-02	0.258	0.00039
847	CCDC106	1.19E-02	0.438	0.0019
848	CCDC113	1.56E-02	0.653	0.0067
849	CCDC90B	1.35E-04	0.69	2.90E-24
850	CCDC97	9.40E-03	0.254	0.00028
851	CCPG1	5.31E-03	0.335	8.40E-05
852	CD300LF	3.71E-03	0.452	4.90E-05
853	CD63	1.27E-02	0.167	0.008
854	CDH16	1.04E-02	0.536	0.00066
855	CDKN1B	4.07E-04	0.502	2.10E-16
856	CDKN2AIP	1.82E-03	0.39	9.00E-05
857	CDKN3	8.59E-03	0.298	0.00033
858	CEACAM6	2.00E-03	1.961	3.90E-13
859	CHI3L1	4.31E-03	0.674	0.00027
860	CKS1B	2.79E-03	0.313	0.0025
861	CLCN4	5.57E-03	0.443	3.50E-06
862	CLDN4	1.91E-04	0.467	1.20E-05
863	CNGA1	3.19E-03	1.165	1.60E-05

864	CNTN4	7.50E-03	0.226	0.0015
865	COL2A1	4.24E-03	0.563	1.80E-07
866	COPS7A	7.18E-04	0.407	2.80E-08
867	COQ5	1.96E-03	0.278	0.0012
868	COX7C	3.57E-05	0.97	1.50E-40
869	CPNE6	5.96E-03	1.567	0.00053
870	CPNE8	4.63E-03	0.227	0.0079
871	CPOX	3.89E-04	0.717	2.00E-29
872	CREB3L1	7.67E-05	0.923	6.50E-46
873	CREB3L3	2.26E-04	0.699	1.70E-11
874	CSF1R	1.27E-02	0.292	0.0054
875	CTSA	8.72E-04	0.337	1.40E-07
876	CWC27	2.95E-03	0.202	0.0065
877	CYP2W1	2.50E-03	0.994	7.80E-09
878	CYP3A5	5.05E-03	0.83	8.40E-07
879	DBP	4.94E-03	0.376	0.00044
880	DCBLD1	3.23E-03	0.358	1.40E-06
881	DCP1B	5.74E-03	0.667	8.10E-06
882	DDX47	1.10E-02	0.218	0.00085
883	DEGS1	6.33E-03	0.32	1.10E-05
884	DIXDC1	1.01E-02	0.349	0.0015
885	DLK2	1.59E-02	0.655	0.0072
886	DNAJB5	8.23E-03	0.52	0.00059
887	DNASE1	5.71E-03	0.24	0.0037
888	DSG2	1.11E-02	0.21	0.00094
889	DSTYK	2.50E-03	0.29	0.006
890	EDN1	5.62E-03	0.676	4.50E-05
891	EFCAB2	6.35E-03	0.338	2.00E-04
892	ELMOD2	9.94E-03	0.221	0.0044
893	EMILIN1	7.28E-03	1.04	0.0039
894	EPB41L1	5.27E-04	0.572	6.70E-21
895	EPHA2	2.87E-03	0.404	1.10E-09
896	EPN3	7.20E-03	0.607	7.30E-05
897	EPS8L1	9.99E-03	0.217	0.0033
898	EPS8L3	1.50E-03	0.333	0.00014
899	ERCC3	1.17E-02	0.218	0.0012
900	ETS2	4.31E-03	0.346	2.40E-06
901	EXOC3L4	4.79E-03	0.473	1.90E-05
902	FAM107B	1.73E-03	0.419	2.10E-12
903	FAM115A	5.37E-03	0.212	0.00066
904	FAM134B	4.56E-03	0.606	4.50E-07
905	FAM172A	1.77E-03	0.437	7.00E-07
906	FAM213A	2.01E-03	0.36	1.50E-05

907	FAM32A	2.44E-03	0.398	5.80E-11
908	FAR2	4.56E-03	0.653	0.0026
909	FASTKD1	1.14E-03	0.52	1.40E-05
910	FBLIM1	1.47E-02	0.5	0.0052
911	FGB	5.74E-03	0.291	0.0011
912	FGFR3	6.12E-03	0.199	0.0022
913	FHDC1	9.52E-03	0.604	3.00E-04
914	FIGNL2	7.10E-03	0.453	2.10E-05
915	FLYWCH1	1.33E-02	0.262	0.0036
916	FNIP2	5.31E-03	0.348	1.80E-06
917	FOLR1	2.03E-04	1.036	3.00E-40
918	FOXA3	4.72E-03	0.212	0.01
919	FOXN1	1.91E-03	1.041	1.10E-06
920	FURIN	4.47E-03	0.39	3.20E-07
921	FXYD3	1.50E-03	0.909	1.40E-15
922	FZD5	1.20E-04	0.405	1.50E-11
923	GAL3ST1	4.30E-03	0.43	0.001
924	GCLC	8.52E-03	0.187	0.0082
925	GCNT3	8.92E-03	0.59	0.00015
926	GDPD1	2.66E-03	0.886	5.50E-10
927	GEMIN2	6.42E-03	0.386	1.70E-05
928	GGT1	5.88E-03	0.638	0.00018
929	GLTSCR2	1.02E-02	0.33	0.00065
930	GNG10	1.39E-02	0.28	0.0036
931	GPR126	4.18E-04	0.646	1.10E-27
932	GPRC5A	1.27E-03	0.748	0.00058
933	GPX8	1.36E-03	1.122	3.60E-16
934	GSTO1	2.71E-03	0.318	8.00E-05
935	GTF2H1	2.01E-03	0.21	0.0028
936	GTPBP2	1.40E-03	0.336	2.30E-05
937	GULP1	8.46E-05	1.14	4.80E-38
938	H19	7.38E-03	1.713	0.00081
939	H3F3B	1.52E-03	0.393	1.80E-11
940	HABP2	9.02E-04	1.393	8.60E-14
941	HBP1	3.53E-04	0.428	4.60E-10
942	HCCS	1.29E-02	0.218	0.0039
943	HEPACAM2	3.24E-04	1.839	6.60E-28
944	HERPUD1	2.10E-03	0.467	2.00E-10
945	HEXB	1.46E-03	0.334	2.80E-08
946	HEXIM2	1.53E-03	0.288	0.0029
947	HIVEP2	1.04E-02	0.913	5.00E-04
948	HK1	3.23E-05	1.163	2.80E-50
949	HMGCS2	5.03E-05	0.861	9.40E-51

950	HNRNPA1L2	2.56E-03	0.286	0.0065
951	HNRNPU-AS1	8.43E-03	0.435	0.00016
952	HPGD	2.49E-04	0.708	7.10E-23
953	HSP90B1	3.80E-03	0.172	0.0052
954	HYAL1	7.18E-03	0.485	8.50E-05
955	ID1	1.35E-05	0.765	3.60E-29
956	IDS	2.74E-03	0.428	4.30E-10
957	IFRD1	2.34E-03	0.31	0.0012
958	IGFBP6	2.90E-03	0.831	6.70E-08
959	IL11	3.50E-03	1.255	4.80E-09
960	IL20RB	4.01E-03	0.662	0.00028
961	IL6R	1.16E-03	0.645	6.10E-17
962	IMPA1	1.02E-02	0.289	0.0014
963	INHBE	1.19E-03	1.035	3.70E-08
964	IRF6	1.48E-02	0.188	0.0057
965	IRF7	6.45E-03	0.563	3.30E-05
966	ISX	1.42E-05	0.713	1.10E-24
967	ITFG2	1.79E-03	0.287	0.00017
968	ITGA7	1.14E-02	0.196	0.0035
969	ITLN1	7.81E-03	1.811	5.50E-05
970	ITPR1	1.07E-02	0.634	0.0024
971	JAGN1	1.05E-02	0.222	0.0025
972	JOSD1	1.11E-02	0.179	0.007
973	KCNE3	1.83E-03	0.348	5.40E-08
974	KCNK15	8.82E-03	0.715	0.00039
975	KCNK5	5.18E-04	0.587	2.40E-20
976	KDELR1	1.06E-02	0.206	0.00088
977	KDM3A	8.94E-04	0.315	2.80E-07
978	KDM5A	2.16E-03	0.211	0.0014
979	KIAA0101	1.37E-03	0.281	3.30E-05
980	KIAA0319	6.48E-03	0.962	9.30E-06
981	KIF12	2.36E-03	0.489	1.80E-11
982	KRT18	4.22E-03	0.239	6.40E-05
983	L1CAM	5.08E-03	0.951	0.00011
984	LAMA3	2.45E-03	0.437	9.50E-11
985	LAMB1	3.85E-03	0.31	2.00E-07
986	LAMC2	3.93E-03	0.779	2.50E-07
987	LDB1	8.86E-03	0.256	0.00021
988	LGALS3BP	1.36E-02	0.272	0.003
989	LGI4	4.50E-03	0.477	2.90E-05
990	LGSN	9.14E-03	0.309	0.00018
991	LOC100379224	2.56E-03	0.933	0.0065
992	LOC100506178	5.58E-03	0.901	6.60E-06

993	LOC100506368	1.27E-02	0.499	0.0035
994	LSM14B	1.86E-03	0.341	3.90E-08
995	LSM6	1.30E-02	0.254	0.0025
996	LSP1	1.48E-02	1.421	0.0047
997	LTV1	1.07E-02	0.219	0.01
998	LYSMD1	2.20E-03	0.334	0.0057
999	MAMDC4	8.98E-03	0.37	0.00096
1000	MANSC1	3.35E-03	0.246	4.00E-04
1001	MAP3K8	8.97E-03	0.372	0.00034
1002	MAP4K5	1.40E-03	0.309	3.20E-06
1003	MAPKAPK5	1.37E-03	0.312	1.30E-05
1004	MARCH8	8.80E-03	0.314	0.0037
1005	MARCKSL1	8.57E-03	0.238	0.00013
1006	MATN3	2.86E-04	0.98	2.10E-33
1007	MBD4	1.15E-02	0.197	0.0067
1008	MCFD2	7.79E-03	0.244	7.00E-05
1009	MEX3A	2.48E-04	0.517	7.50E-10
1010	MGAM	9.18E-03	0.835	0.009
1011	MGAT1	1.18E-05	0.279	1.10E-05
1012	MGAT4B	7.12E-05	0.997	6.50E-63
1013	MIF4GD	1.63E-02	0.236	0.0086
1014	MIR22HG	1.40E-04	0.647	0.0067
1015	MIR614	1.00E-02	0.842	0.00063
1016	MMADHC	1.85E-03	0.258	5.20E-05
1017	MMP11	4.79E-03	0.528	8.80E-07
1018	MMP14	2.18E-03	0.417	1.70E-11
1019	MMP15	5.17E-04	0.382	3.40E-07
1020	MRPL43	5.34E-03	0.35	1.40E-06
1021	MRPS10	1.29E-02	0.194	0.0087
1022	MRPS23	5.02E-03	0.267	0.0023
1023	MSMB	4.71E-05	2.416	7.10E-89
1024	MTIF2	9.34E-04	0.313	2.80E-06
1025	MTMR11	6.94E-03	0.511	0.0044
1026	MUTYH	2.04E-03	0.448	4.80E-09
1027	MVP	1.90E-04	0.592	7.10E-23
1028	MYL12A	9.27E-03	0.281	6.00E-04
1029	NCEH1	7.71E-05	0.684	4.20E-23
1030	NCOA7	2.25E-03	0.22	0.0026
1031	NEK2	1.46E-03	0.203	0.0028
1032	NEK7	3.76E-03	0.313	1.90E-06
1033	NET1	1.44E-03	0.363	1.30E-09
1034	NFYA	5.78E-03	0.272	4.90E-05
1035	NGDN	1.36E-02	0.275	0.0047

1036	NHLRC3	1.03E-03	0.325	8.90E-07
1037	NID1	9.27E-04	0.374	5.30E-10
1038	NNMT	1.26E-02	2.41	0.0057
1039	NOSIP	1.36E-03	0.296	4.10E-05
1040	NPNT	1.73E-03	0.357	6.10E-09
1041	NQO1	7.86E-03	0.172	0.0078
1042	NR1H2	2.48E-03	0.204	0.0091
1043	NRBP2	8.65E-03	0.317	0.00011
1044	NUCB1	9.70E-03	0.208	0.0014
1045	NUCB2	5.48E-03	0.324	1.70E-06
1046	NUF2	8.77E-04	0.347	4.80E-07
1047	ODC1	1.21E-04	0.7	1.10E-32
1048	OTUD7B	1.19E-02	0.226	0.0025
1049	OVOL2	1.67E-03	0.964	1.90E-14
1050	PAN2	1.19E-03	0.318	1.20E-05
1051	PARP16	4.56E-03	0.392	6.40E-07
1052	PBXIP1	1.31E-04	0.881	7.80E-45
1053	PCMTD2	5.53E-03	0.303	4.20E-06
1054	PERP	1.44E-03	0.268	8.70E-06
1055	PHF14	3.62E-03	0.2	0.0035
1056	PHF23	1.02E-02	0.286	0.00039
1057	PHOSPHO1	7.44E-03	1.069	0.0017
1058	PIGO	7.00E-03	0.256	2.00E-04
1059	PIK3R3	2.12E-03	0.537	2.90E-10
1060	PKIB	7.73E-03	0.362	4.00E-05
1061	PKIG	2.54E-03	0.321	0.00065
1062	PLA2G2A	1.95E-03	0.439	1.10E-06
1063	PLA2G6	1.08E-02	0.323	0.0011
1064	PLCD3	1.45E-03	0.442	1.40E-11
1065	PLEKHA1	3.05E-03	0.247	0.00019
1066	PLEKHA6	4.46E-03	0.35	4.60E-07
1067	PLEKHG2	1.81E-03	0.384	3.00E-05
1068	PLEKHG3	1.82E-03	0.398	4.80E-09
1069	PLK3	1.09E-02	0.414	0.0022
1070	PLLP	6.68E-04	0.298	5.80E-06
1071	PMVK	9.49E-04	0.265	0.00035
1072	PNKD	6.16E-04	0.242	0.00019
1073	PNRC1	6.21E-03	0.415	2.30E-05
1074	POLR2C	9.73E-03	0.215	0.00099
1075	PON2	2.32E-03	0.274	1.30E-05
1076	PPCS	9.35E-04	0.622	1.20E-17
1077	PPFIBP2	1.49E-03	0.269	0.00012
1078	PPL	1.25E-03	0.508	2.80E-16

1079	PPP1R35	1.26E-02	0.282	0.0058
1080	PPP1R37	3.43E-03	0.2	0.0059
1081	PRR15L	6.09E-06	0.603	1.10E-19
1082	PRSS36	1.00E-03	1.118	5.10E-06
1083	PRSS8	2.02E-03	0.257	4.50E-05
1084	PSMG3	1.51E-02	0.238	0.0063
1085	PTPRH	1.55E-02	0.619	0.006
1086	RAB11FIP2	3.51E-03	0.418	5.40E-09
1087	RAD51AP1	7.56E-04	0.44	1.50E-08
1088	RAD52	5.31E-03	0.239	0.0027
1089	RALBP1	6.04E-04	0.393	3.40E-10
1090	RAP2B	3.13E-04	0.5	1.00E-12
1091	RAPGEF3	1.51E-02	0.7	0.006
1092	RASA3	1.20E-02	0.439	0.0014
1093	RASSF9	7.78E-04	1.959	1.60E-08
1094	RDX	7.93E-04	0.496	1.60E-16
1095	RGL3	2.23E-03	0.485	7.20E-12
1096	RHOQ	1.07E-02	0.215	0.01
1097	RHPN2	6.95E-03	0.258	3.60E-05
1098	RIN2	1.28E-03	0.385	3.50E-09
1099	RINL	2.16E-03	0.77	7.10E-06
1100	RNASEH2A	1.47E-02	0.203	0.0049
1101	RNASEL	1.09E-02	0.339	0.00088
1102	RND1	1.24E-02	0.319	0.0028
1103	RND3	3.09E-03	0.467	1.40E-09
1104	RNF145	1.05E-03	0.585	9.80E-18
1105	RPL27A	6.44E-03	0.264	9.80E-06
1106	RPS12	2.71E-03	0.24	0.0024
1107	S100A16	3.32E-03	0.301	2.40E-06
1108	S100A4	7.42E-04	1.092	1.50E-20
1109	S100A6	2.38E-04	0.715	6.00E-28
1110	SCGN	5.19E-03	0.325	9.50E-07
1111	SCN1B	1.43E-03	1.003	3.90E-15
1112	SCNN1A	1.48E-02	0.179	0.0081
1113	SCOC	1.40E-02	0.275	0.0067
1114	SCUBE3	1.11E-02	1.319	0.00082
1115	SEMA4C	4.18E-03	0.345	9.40E-07
1116	SEPP1	3.46E-03	0.34	0.01
1117	SEPSECS	2.31E-03	0.363	0.0011
1118	SERPINI1	2.10E-03	0.971	1.80E-12
1119	SETD8	1.74E-03	0.295	4.00E-05
1120	SGSM1	9.02E-03	0.429	0.00016
1121	SH3RF1	1.52E-03	0.424	9.80E-09

1122	SHC1	3.22E-04	0.479	1.50E-13
1123	SHISA5	1.34E-03	0.259	4.00E-05
1124	SIRPA	1.08E-02	0.227	0.00061
1125	SLC19A3	5.48E-04	0.594	3.90E-23
1126	SLC2A4RG	1.41E-02	0.282	0.0052
1127	SLC37A1	2.71E-03	0.61	1.60E-08
1128	SLC39A2	2.31E-03	1.731	2.00E-10
1129	SLC3A2	1.73E-03	0.169	0.0087
1130	SMAGP	1.44E-03	0.309	8.20E-06
1131	SNN	1.33E-03	0.57	2.90E-14
1132	SNX10	2.19E-03	0.568	3.60E-08
1133	SOAT1	2.70E-03	0.332	1.10E-07
1134	SOCS3	5.75E-04	0.845	2.60E-22
1135	SOS1	1.03E-03	0.21	0.0013
1136	SPA17	2.38E-03	0.468	2.00E-05
1137	SPOCK2	4.15E-03	1.27	4.40E-07
1138	SQSTM1	1.25E-03	0.354	3.70E-09
1139	SREK1IP1	1.34E-03	0.301	2.50E-05
1140	SSTR5	1.20E-03	1.801	1.80E-16
1141	ST5	5.23E-03	0.343	1.10E-06
1142	ST6GALNAC1	2.01E-03	1.978	1.30E-11
1143	STK31	5.72E-04	0.834	1.80E-09
1144	STX1A	9.57E-03	0.374	0.00022
1145	SUV420H2	1.03E-02	0.241	0.0069
1146	SYNGR3	1.12E-02	0.374	0.0085
1147	SYT8	1.82E-03	0.731	0.00058
1148	TAC3	3.03E-03	0.987	1.20E-09
1149	TATDN3	2.18E-04	1.022	1.70E-17
1150	TCEB2	1.10E-02	0.376	0.00078
1151	TFCP2L1	4.63E-03	1.295	6.10E-07
1152	TFF3	1.67E-02	0.255	0.01
1153	TGOLN2	7.14E-03	0.188	0.0026
1154	THAP5	9.26E-03	0.313	0.00031
1155	TIA1	3.32E-03	0.172	0.0098
1156	TIGD2	1.13E-02	0.29	0.0017
1157	TIMMDC1	1.82E-03	0.264	0.00047
1158	TMCC1	2.01E-03	0.496	1.60E-12
1159	TMEM125	6.38E-03	0.337	8.90E-06
1160	TMEM139	9.81E-05	0.705	1.20E-24
1161	TMEM144	1.64E-03	0.378	3.50E-07
1162	TMEM176B	2.10E-03	0.207	0.0054
1163	TMEM194B	1.03E-03	0.591	1.50E-17
1164	TMEM199	1.31E-02	0.19	0.0069

1165	TMEM43	9.60E-04	0.363	1.70E-07
1166	TMEM79	5.23E-04	0.538	7.30E-07
1167	TNFRSF10B	1.27E-03	0.249	0.00041
1168	TNFSF15	6.48E-03	0.837	0.009
1169	TNFSF4	3.60E-03	1.065	0.00066
1170	TNNI2	7.56E-03	0.693	0.0012
1171	TOB1	5.80E-03	0.368	3.10E-06
1172	TOMM5	1.00E-02	0.287	0.00083
1173	TOX3	1.06E-02	0.471	7.00E-04
1174	TPT1-AS1	8.44E-03	0.381	0.0015
1175	TRAF5	6.06E-03	0.329	4.50E-05
1176	TRAK1	1.68E-02	0.177	0.0099
1177	TRIP10	6.80E-04	0.463	3.70E-13
1178	TRMT112	8.43E-03	0.235	0.0011
1179	TSPAN6	7.56E-03	0.238	0.00014
1180	U2SURP	1.13E-03	0.355	1.80E-05
1181	UNC5B	8.36E-04	0.507	1.30E-08
1182	VILL	2.10E-03	0.292	7.70E-05
1183	VRTN	9.67E-04	1.334	4.60E-11
1184	VSIG10L	5.72E-03	0.369	7.30E-05
1185	WASF1	2.79E-04	0.682	7.80E-17
1186	WDR54	6.69E-03	0.64	7.10E-05
1187	WEE1	4.46E-04	0.287	6.00E-06
1188	WNK4	3.45E-03	0.487	0.002
1189	YAP1	2.42E-03	0.244	5.40E-05
1190	YIPF6	1.10E-02	0.208	0.0018
1191	ZBTB10	6.76E-03	0.279	0.00033
1192	ZBTB16	2.10E-04	2.434	9.10E-34
1193	ZCCHC10	9.38E-03	0.287	0.00019
1194	ZFYVE28	1.03E-02	0.864	0.0041
1195	ZG16B	7.90E-03	1.994	6.60E-05
1196	ZNF146	3.28E-04	0.494	5.30E-16
1197	ZNF165	4.32E-04	0.571	4.40E-13
1198	ZNF181	2.08E-03	0.414	3.20E-05
1199	ZNF184	1.87E-03	0.408	0.00083
1200	ZNF214	2.34E-03	0.957	0.0023
1201	ZNF354A	2.76E-03	0.291	0.0089
1202	ZNF419	2.32E-03	0.311	0.0028
1203	ZNF608	2.43E-03	0.612	4.70E-10
1204	ZNF764	9.29E-04	0.394	7.20E-07
1205	ZNF774	8.61E-03	0.531	1.00E-04

## Annexe 6. Fonctions biologiques associées aux gènes cibles spécifiques des isoformes P1 et P2 de HNF4a (Ingenuity Pathway Analysis)

### Fonctions biologiques associées aux isoformes P1

Ingenuity Canonical Pathways	valeur-p	Ratio <sup>a</sup>	z-score <sup>b</sup>	Molécules
FXR/RXR Activation	1.12E-07	0.11	NaN	TTR,SDC1,APOA4,APOB,SLC10A1,CYP27A1,AHSG,SERPINF2,NR1I2,FGA,HNF4A,FOXA3,RBP4,AGT
Acute Phase Response Signaling	8.91E-05	0.07	0	PIK3R3,TTR,AHSG,RBP2,PDPK1,FGB,TNFRSF1B,FGA,SERPINF2,FGG,AGT,RBP4
LXR/RXR Activation	9.77E-05	0.08	-1	TTR,APOA4,APOB,AHSG,NCOR1,TNFRSF1B,FGA,SERPINF2,AGT,RBP4
Uridine-5'-phosphate Biosynthesis	3.55E-04	1.00	NaN	CAD,UMPS
Coagulation System	4.68E-04	0.14	1.342	SERPINA5,FGB,FGA,SERPINF2,FGG
Stearate Biosynthesis I (Animals)	5.37E-04	0.14	NaN	FAM213B,ACSL5,ACOT4,HNF4A,ACSL1
Death Receptor Signaling	1.74E-03	0.08	-1.134	PARP16,ACTB,TNFRSF10B,PARP12,CYCS,TNFRSF1B,DFFA
Intrinsic Prothrombin Activation Pathway	2.00E-03	0.14	2	COL2A1,FGB,FGA,FGG
Acetate Conversion to Acetyl-CoA	2.04E-03	0.50	NaN	ACSS1,ACSL1
Extrinsic Prothrombin Activation Pathway	3.09E-03	0.19	NaN	FGB,FGA,FGG
Arginine Biosynthesis IV	5.01E-03	0.33	NaN	ASS1,OAT
Ceramide Degradation	5.01E-03	0.33	NaN	ASAH1,ASAH2
UVA-Induced MAPK Signaling	6.31E-03	0.07	-0.816	PIK3R3,PARP16,PLCB3,PARP12,CYCS,RPS6KA1
Transcriptional Regulatory Network in Embryonic Stem Cells	6.61E-03	0.10	NaN	CDX2,L1CAM,HNF4A,GATA4
Antiproliferative Role of Somatostatin Receptor 2	6.61E-03	0.08	NaN	PIK3R3,GNG4,CDKN1A,CDKN1B,GNG10
PXR/RXR Activation	7.94E-03	0.08	NaN	NR1I2,NR1I3,HMGCS2,HNF4A,ABCC3
TCA Cycle II (Eukaryotic)	8.91E-03	0.13	NaN	ACO2,DLST,IDH3A
LPS/IL-1 Mediated Inhibition of RXR Function	9.12E-03	0.05	0	SLC10A1,NR1I2,ACOX1,NR1I3,ACSL5,TNFRSF1B,HMGCS2,ABCC3,ACSL1,GSTK1
Sphingosine and Sphingosine-1-phosphate Metabolism	9.12E-03	0.25	NaN	ASAH1,ASAH2
Tec Kinase Signaling	9.77E-03	0.05	-1	PIK3R3,GNG4,JAK1,ACTB,TNFRSF10B,GNAZ,GNAL,GNG10
Ephrin B Signaling	1.20E-02	0.07	NaN	GNG4,GNAZ,CTNNB1,GNAL,GNG10
Tight Junction Signaling	1.38E-02	0.05	NaN	CLDN4,ACTB,CGN,CEBPA,CLDN7,TNFRSF1B,CTNNB1,CPSF4
RhoGDI Signaling	1.70E-02	0.05	0	GNG4,ACTB,CDH17,RDX,WASF1,GNAZ,GNAL,GNG10
Role of Tissue Factor in Cancer	1.78E-02	0.05	NaN	PIK3R3,PDXP,FGB,RPS6KA1,FGA,FGG

Role of NANOG in Mammalian Embryonic Stem Cell Pluripotency	1.86E-02	0.05	NaN	PIK3R3,JAK1,FZD4,CDX2,CTNNB1,GATA4
Thio-molybdenum Cofactor Biosynthesis	1.86E-02	1.00	NaN	MOCOS
Methylglyoxal Degradation VI	1.86E-02	1.00	NaN	LDHD
Prostate Cancer Signaling	1.91E-02	0.06	NaN	PIK3R3,CDKN1A,PDPK1,CDKN1B,CTNNB1
D-myo-inositol-5-phosphate Metabolism	2.00E-02	0.05	NaN	PTPRJ,PDXP,EPHX2,DOT1L,PPFIBP2,PLCB3,SIRPA
Pyrimidine Ribonucleotides De Novo Biosynthesis	2.00E-02	0.10	NaN	AK4,CAD,UMPS
Acyl-CoA Hydrolysis	2.04E-02	0.17	NaN	ACOT4,HNF4A
G Protein Signaling Mediated by Tubby	2.19E-02	0.09	NaN	GNG4,PLCB3,GNG10
Fatty Acid $\hat{I}^2$ -oxidation I	2.19E-02	0.09	NaN	ACSL5,HSD17B4,ACSL1
ErbB2-ErbB3 Signaling	2.24E-02	0.07	NaN	PIK3R3,ETV4,PDPK1,CDKN1B
Type II Diabetes Mellitus Signaling	2.24E-02	0.05	NaN	PIK3R3,ACSL5,PDPK1,TNFRSF1B,ENPP7,ACSL1
Retinol Biosynthesis	2.40E-02	0.09	NaN	PNLIPRP2,DHRS3,RBP2
Assembly of RNA Polymerase III Complex	2.40E-02	0.15	NaN	SF3A1,GTF3A
Fatty Acid Activation	2.40E-02	0.15	NaN	ACSL5,ACSL1
G Beta Gamma Signaling	2.51E-02	0.06	-1.342	GNG4,PDPK1,GNAZ,GNAL,GNG10
Oncostatin M Signaling	2.57E-02	0.09	NaN	TIMP3,EPAS1,JAK1
Superpathway of Citrulline Metabolism	2.75E-02	0.14	NaN	ASS1,OAT
Thrombin Signaling	2.75E-02	0.04	0	PIK3R3,GNG4,PLCB3,PDPK1,GNAZ,GATA4,GNAL,GNG10
Retinoic acid Mediated Apoptosis Signaling	2.75E-02	0.07	-1	PARP16,TNFRSF10B,PARP12,CYCS
3-phosphoinositide Biosynthesis	2.82E-02	0.04	NaN	PIK3R3,PTPRJ,PDXP,EPHX2,DOT1L,PPFIBP2,SIRPA
PI3K/AKT Signaling	2.88E-02	0.05	-0.816	PIK3R3,JAK1,CDKN1A,PDPK1,CDKN1B,CTNNB1
Huntington's Disease Signaling	2.95E-02	0.04	-0.816	PIK3R3,GNG4,PLCB3,PDPK1,NCOR1,CASP4,CYCS,STX1A,GNG10
Superpathway of Inositol Phosphate Compounds	3.02E-02	0.04	NaN	PIK3R3,PTPRJ,PDXP,EPHX2,DOT1L,PPFIBP2,PLCB3,SIRPA
NAD biosynthesis II (from tryptophan)	3.16E-02	0.13	NaN	AFMID,QPRT
The Visual Cycle	3.16E-02	0.13	NaN	DHRS3,RBP2
Hepatic Cholestasis	3.31E-02	0.04	NaN	SLC10A1,CYP27A1,NR1I2,PPRC1,TNFRSF1B,HNF4A,ABCC3
Signaling by Rho Family GTPases	3.39E-02	0.04	0.447	PIK3R3,GNG4,ACTB,CDH17,RDX,WASF1,GNAZ,GNAL,GNG10
Mouse Embryonic Stem Cell Pluripotency	3.39E-02	0.05	-1.342	PIK3R3,ID1,JAK1,FZD4,CTNNB1
Leukocyte Extravasation Signaling	3.39E-02	0.04	0.816	PIK3R3,TIMP3,CLDN4,ACTB,RDX,MMP11,CLDN7,CTNNB1

D-myo-inositol (1,4,5,6)-Tetrakisphosphate Biosynthesis	3.55E-02	0.05	NaN	PTPRJ,PDXP,EPHX2,DOT1L,PPFIBP2,SIRPA
D-myo-inositol (3,4,5,6)-tetrakisphosphate Biosynthesis	3.55E-02	0.05	NaN	PTPRJ,PDXP,EPHX2,DOT1L,PPFIBP2,SIRPA
Granzyme B Signaling	3.55E-02	0.13	NaN	CYCS,DFFA
Docosahexaenoic Acid (DHA) Signaling	3.63E-02	0.08	NaN	PIK3R3,PDPK1,CYCS
Inhibition of Matrix Metalloproteases	3.63E-02	0.08	NaN	TIMP3,SDC1,MMP11
L-DOPA Degradation	3.72E-02	0.50	NaN	COMT
Glycine Degradation (Creatine Biosynthesis)	3.72E-02	0.50	NaN	GATM
$\hat{I}^3$ -linolenate Biosynthesis II (Animals)	3.98E-02	0.12	NaN	ACSL5,ACSL1
Mitochondrial L-carnitine Shuttle Pathway	3.98E-02	0.12	NaN	ACSL5,ACSL1
Growth Hormone Signaling	4.07E-02	0.06	0	PIK3R3,CEBPA,PDPK1,RPS6KA1
Role of NFAT in Regulation of the Immune Response	4.37E-02	0.04	-1	PIK3R3,GNG4,PLCB3,GNAZ,GATA4,GNAL,GNG10
CREB Signaling in Neurons	4.37E-02	0.04	NaN	PIK3R3,GNG4,PLCB3,GNAZ,RPS6KA1,GNAL,GNG10
Glutathione Redox Reactions I	4.90E-02	0.11	NaN	GPX8,GSTK1
Oxidative Ethanol Degradation III	4.90E-02	0.11	NaN	ACSS1,ACSL1
AMPK Signaling	5.13E-02	0.04	0	PIK3R3,ACTB,CDKN1A,PDPK1,AK4,HNF4A,CAMKK2
Sertoli Cell-Sertoli Cell Junction Signaling	5.13E-02	0.04	NaN	EPN3,SPTBN2,CLDN4,ACTB,CGN,CLDN7,CTNNB1
NRF2-mediated Oxidative Stress Response	5.37E-02	0.04	NaN	PIK3R3,NQO2,ACTB,CCT7,HERPUD1,ENC1,GSTK1
Production of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in Macrophages	5.37E-02	0.04	-1.134	PIK3R3,APOA4,JAK1,APOB,TNFRSF1B,SIRPA,RBP4
Sphingosine-1-phosphate Signaling	5.50E-02	0.05	NaN	PIK3R3,PLCB3,CASP4,ASAH1,ASAH2
Trehalose Degradation II (Trehalase)	5.50E-02	0.33	NaN	HK1
Coenzyme A Biosynthesis	5.50E-02	0.33	NaN	PPCS
Thyroid Hormone Biosynthesis	5.50E-02	0.33	NaN	IYD
Glycerol-3-phosphate Shuttle	5.50E-02	0.33	NaN	GPD1
Glioblastoma Multiforme Signaling	5.75E-02	0.04	-0.816	PIK3R3,FZD4,CDKN1A,PLCB3,CDKN1B,CTNNB1
3-phosphoinositide Degradation	5.75E-02	0.04	NaN	PTPRJ,PDXP,EPHX2,DOT1L,PPFIBP2,SIRPA
Epithelial Adherens Junction Signaling	5.75E-02	0.04	NaN	EPN3,LMO7,ACTB,ZYX,WASF1,CTNNB1
Tryptophan Degradation III (Eukaryotic)	5.89E-02	0.10	NaN	AFMID,HSD17B4
Androgen Signaling	5.89E-02	0.05	NaN	GNG4,SHBG,GNAZ,GNAL,GNG10

VDR/RXR Activation	5.89E-02	0.05	NaN	CDKN1A,CEBPA,NCOR1,CDKN1B
Cardiac Hypertrophy Signaling	6.03E-02	0.04	0	PIK3R3,GNG4,PLCB3,GNAZ,RPS6KA1,GATA4,GNAL,GNG10
Ceramide Signaling	6.46E-02	0.05	NaN	PIK3R3,CYCS,TNFRSF1B,ENPP7
CXCR4 Signaling	6.76E-02	0.04	NaN	PIK3R3,GNG4,PLCB3,GNAZ,GNAL,GNG10
Aldosterone Signaling in Epithelial Cells	6.76E-02	0.04	-0.447	SCNN1A,PIK3R3,ICMT,PLCB3,PDPK1,HSPD1
RAR Activation	6.76E-02	0.04	NaN	PIK3R3,DHRS3,ACTB,RBP2,PDPK1,NCOR1,RBP4
Ethanol Degradation IV	6.92E-02	0.09	NaN	ACSS1,ACSL1
PTEN Signaling	7.24E-02	0.04	0	FGFR3,PIK3R3,CDKN1A,PDPK1,CDKN1B
Arsenate Detoxification I (Glutaredoxin)	7.24E-02	0.25	NaN	GLRX2
Retinoate Biosynthesis II	7.24E-02	0.25	NaN	RBP2
2-ketoglutarate Dehydrogenase Complex	7.24E-02	0.25	NaN	DLST
Heme Biosynthesis from Uroporphyrinogen-III I	7.24E-02	0.25	NaN	CPOX
Arginine Degradation I (Arginase Pathway)	7.24E-02	0.25	NaN	OAT
Tumoricidal Function of Hepatic Natural Killer Cells	7.41E-02	0.08	NaN	CYCS,DFFA
Estrogen-mediated S-phase Entry	7.41E-02	0.08	NaN	CDKN1A,CDKN1B
Triacylglycerol Degradation	7.41E-02	0.08	NaN	ABHD12,PNLIPRP2
p70S6K Signaling	7.41E-02	0.04	-1.342	PIK3R3,JAK1,PLCB3,PDPK1,AGT
P2Y Purigenic Receptor Signaling Pathway	7.41E-02	0.04	NaN	PIK3R3,GNG4,P2RY2,PLCB3,GNG10
CNTF Signaling	7.41E-02	0.06	NaN	PIK3R3,JAK1,RPS6KA1
Endometrial Cancer Signaling	7.41E-02	0.06	NaN	PIK3R3,PDPK1,CTNNB1

### Fonctions biologiques associées aux isoformes P2

Ingenuity Canonical Pathways	valeur-p	Ratio <sup>a</sup>	z-score <sup>b</sup>	Molécules
FXR/RXR Activation	2.69E-04	0.09	NaN	MLXIPL,SLC10A1,SCARB1,CYP27A1,SREBF1,NR1I2,APOA2,FGA,HNF4A,FOXA3,AGT
Superpathway of Cholesterol Biosynthesis	5.25E-04	0.18	NaN	FDPS,DHCR7,PMVK,HMGCS2,HADHA
Glycine Degradation (Creatine Biosynthesis)	6.03E-04	1.00	NaN	GAMT,GATM
Superpathway of Geranylgeranyldiphosphate Biosynthesis I (via Mevalonate)	6.46E-04	0.24	NaN	FDPS,PMVK,HMGCS2,HADHA
Phosphatidylethanolamine Biosynthesis II	1.10E-03	0.33	NaN	PCYT2,EPT1,CHKA

Heme Biosynthesis II	1.10E-03	0.33	NaN	ALAS1,CPOX,HMBS
Acute Phase Response Signaling	3.02E-03	0.07	-0.378	PIK3R3,ITIH2,C4BPA,APOA2,IL6R,RBP2, FGB,STAT3,FGA,FGG,AGT
Mevalonate Pathway I	3.47E-03	0.23	NaN	PMVK,HMGCS2,HADHA
Myo-inositol Biosynthesis	3.47E-03	0.50	NaN	IMPA1,IMPA2
Intrinsic Prothrombin Activation Pathway	5.13E-03	0.14	1	COL2A1,FGB,FGA,FGG
PXR/RXR Activation	5.50E-03	0.09	NaN	ALDH1A1,NR1I2,CYP3A5,ALAS1, HMGCS2,HNF4A
Tetrapyrrole Biosynthesis II	5.62E-03	0.40	NaN	ALAS1,HMBS
Androgen Signaling	5.89E-03	0.07	NaN	GNAI2,GNG4,SHBG,SMAD3,GNA11, GTF2F1,GNAZ,GNAL
Extrinsic Prothrombin Activation Pathway	6.46E-03	0.19	NaN	FGB,FGA,FGG
Dermatan Sulfate Degradation (Metazoa)	6.46E-03	0.19	NaN	HYAL3,IDS,HEXB
LPS/IL-1 Mediated Inhibition of RXR Function	8.13E-03	0.05	-0.816	ALDH1A1,NR1H2,SLC10A1,SCARB1, SREBF1,NR1I2,CYP3A5,ACSL5,ALAS1, HMGCS2,NDST1,GSTO1
Ceramide Degradation	8.32E-03	0.33	NaN	ASAH1,ASAH2
Molecular Mechanisms of Cancer	8.71E-03	0.05	NaN	RAP2B,SUV39H1,SMAD3,BMP8B,GNA11, GNAZ,RALBP1,GNAI2,PIK3R3,FZD4, CAMK2D,CDKN1A,PLCB3,CYCS,CDKN1B, CTNNB1,GNAL
Ephrin B Signaling	8.91E-03	0.08	NaN	GNAI2,GNG4,GNA11,GNAZ,CTNNB1, GNAL
Coagulation System	1.02E-02	0.11	1	SERPINA5,FGB,FGA,FGG
Stearate Biosynthesis I (Animals)	1.12E-02	0.11	NaN	ACOT2,FAM213B,ACSL5,HNF4A
Phosphatidylcholine Biosynthesis I	1.15E-02	0.29	NaN	CHKA,CHPT1
Tryptophan Degradation III (Eukaryotic)	1.38E-02	0.14	NaN	AFMID,HSD17B4,HADHA
Sphingosine and Sphingosine-1-phosphate Metabolism	1.51E-02	0.25	NaN	ASAH1,ASAH2
Prostate Cancer Signaling	1.51E-02	0.07	NaN	PIK3R3,HSP90B1,SUV39H1,CDKN1A, CDKN1B,CTNNB1
Pancreatic Adenocarcinoma Signaling	1.51E-02	0.07	0.447	PIK3R3,SMAD3,SUV39H1,CDKN1A, STAT3,CDKN1B,RALBP1
Transcriptional Regulatory Network in Embryonic Stem Cells	1.62E-02	0.10	NaN	GATA6,L1CAM,STAT3,HNF4A
Sphingosine-1-phosphate Signaling	1.78E-02	0.06	-0.447	GNAI2,PIK3R3,CASP2,PLCB3,CASP4, ASAH1,ASAH2
Superpathway of D-myo-inositol (1,4,5)-trisphosphate Metabolism	2.00E-02	0.13	NaN	IMPA1,ITPKC,IMPA2
Cardiac Hypertrophy Signaling	2.19E-02	0.05	-1.414	GNAI2,PIK3R3,GNG4,CACNA1D, MAP3K11,IL6R,GNA11,PLCB3,GNAZ, MAPKAPK2,GNAL
Ketogenesis	2.34E-02	0.20	NaN	HMGCS2,HADHA

Thio-molybdenum Cofactor Biosynthesis	2.45E-02	1.00	NaN	MOCOS
Acetyl-CoA Biosynthesis III (from Citrate)	2.45E-02	1.00	NaN	ACLY
Methylglyoxal Degradation VI	2.45E-02	1.00	NaN	LDHD
Endothelin-1 Signaling	2.57E-02	0.05	-1.134	GNAI2,PIK3R3,CASP2,GNA11,PLCB3,CASP4,GNAZ,PLA2G2A,GNAL
Acetone Degradation I (to Methylglyoxal)	2.75E-02	0.11	NaN	FAM213B,CYP3A5,CYP2S1
Glutaryl-CoA Degradation	3.31E-02	0.17	NaN	HSD17B4,HADHA
Acyl-CoA Hydrolysis	3.31E-02	0.17	NaN	ACOT2,HNF4A
Tec Kinase Signaling	3.89E-02	0.05	NaN	GNAI2,PIK3R3,GNG4,GNA11,TNFRSF10B,STAT3,GNAZ,GNAL
Fatty Acid $\beta$ -oxidation I	4.27E-02	0.09	NaN	ACSL5,HSD17B4,HADHA
Thrombin Signaling	4.47E-02	0.05	-0.447	GNAI2,PIK3R3,GNG4,CAMK2D,GNA11,PLCB3,GATA6,GNAZ,GNAL
Retinoate Biosynthesis I	4.57E-02	0.09	NaN	DHRS3,ALDH1A1,RBP2
Choline Degradation I	4.79E-02	0.50	NaN	CHDH
Uridine-5'-phosphate Biosynthesis	4.79E-02	0.50	NaN	UMPS
Threonine Degradation II	4.79E-02	0.50	NaN	GCAT
Putrescine Biosynthesis III	4.79E-02	0.50	NaN	ODC1
Oncostatin M Signaling	5.01E-02	0.09	NaN	EPAS1,STAT3,CHI3L1
ErbB2-ErbB3 Signaling	5.01E-02	0.07	NaN	PIK3R3,ETV4,STAT3,CDKN1B
NAD biosynthesis II (from tryptophan)	5.13E-02	0.13	NaN	AFMID,NADSYN1
Chondroitin Sulfate Degradation (Metazoa)	5.13E-02	0.13	NaN	HYAL3,HEXB
The Visual Cycle	5.13E-02	0.13	NaN	DHRS3,RBP2
Role of Tissue Factor in Cancer	5.25E-02	0.05	NaN	PIK3R3,PDXP,GNA11,FGB,FGA,FGG
Triacylglycerol Biosynthesis	5.37E-02	0.09	NaN	LPIN1,PLPP3,LPIN2
Leukocyte Extravasation Signaling	5.50E-02	0.05	1.134	GNAI2,PIK3R3,CLDN4,MMP14,MMP15,RDX,MMP11,CLDN7,CTNNB1
Role of NANOG in Mammalian Embryonic Stem Cell Pluripotency	5.50E-02	0.05	NaN	PIK3R3,FZD4,BMP8B,GATA6,STAT3,CTNNB1
Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling	5.62E-02	0.05	NaN	HSP90B1,NCOA7,ALDH1A1,NQO1,CDKN1A,CDKN1B,GSTO1
TR/RXR Activation	5.75E-02	0.06	NaN	PIK3R3,SCARB1,SREBF1,DIO1,FGA
CREB Signaling in Neurons	5.89E-02	0.05	-1	GNAI2,PIK3R3,GNG4,CAMK2D,GNA11,PLCB3,GNAZ,GNAL
Retinoic acid Mediated Apoptosis Signaling	6.17E-02	0.07	-1	PARP16,TNFRSF10B,PARP12,CYCS
Bladder Cancer Signaling	6.17E-02	0.06	NaN	MMP14,SUV39H1,MMP15,CDKN1A,MMP11
G Beta Gamma Signaling	6.46E-02	0.06	-2.236	GNAI2,GNG4,GNA11,GNAZ,GNAL

UVA-Induced MAPK Signaling	6.46E-02	0.06	-0.447	PIK3R3,PARP16,PLCB3,PARP12,CYCS
Estrogen Biosynthesis	6.46E-02	0.08	NaN	CYP3A5,HSD17B4,CYP2S1
Colorectal Cancer Metastasis Signaling	6.46E-02	0.04	0.333	PIK3R3,GNG4,FZD4,MMP14,SMAD3,MMP15,IL6R,MMP11,STAT3,CTNNB1
Antiproliferative Role of Somatostatin Receptor 2	6.76E-02	0.06	NaN	PIK3R3,GNG4,CDKN1A,CDKN1B
Inhibition of Matrix Metalloproteases	6.92E-02	0.08	NaN	MMP14,MMP15,MMP11
D-myo-inositol (1,4,5)-trisphosphate Degradation	7.08E-02	0.11	NaN	IMPA1,IMPA2
Cell Cycle: G1/S Checkpoint Regulation	7.08E-02	0.06	-1	SMAD3,SUV39H1,CDKN1A,CDKN1B
Sertoli Cell-Sertoli Cell Junction Signaling	7.08E-02	0.04	NaN	EPN3,MAP3K11,CLDN4,MYO7A,CGN,JUP,CLDN7,CTNNB1
Trehalose Degradation II (Trehalase)	7.08E-02	0.33	NaN	HK1
Coenzyme A Biosynthesis	7.08E-02	0.33	NaN	PPCS
Thyronamine and Iodothyronamine Metabolism	7.08E-02	0.33	NaN	DIO1
Thyroid Hormone Biosynthesis	7.08E-02	0.33	NaN	IYD
Glycerol-3-phosphate Shuttle	7.08E-02	0.33	NaN	GPD1
Thyroid Hormone Metabolism I (via Deiodination)	7.08E-02	0.33	NaN	DIO1
S-adenosyl-L-methionine Biosynthesis	7.08E-02	0.33	NaN	MAT1A
IL-1 Signaling	7.24E-02	0.05	-2	GNAI2,GNG4,GNA11,GNAZ,GNAL
Death Receptor Signaling	7.41E-02	0.05	-1.342	PARP16,CASP2,TNFRSF10B,PARP12,CYCS
LXR/RXR Activation	7.59E-02	0.05	1	MLXIPL,NR1H2,SREBF1,APOA2,FGA,AGT
Oxidative Ethanol Degradation III	7.76E-02	0.11	NaN	ALDH1A1,ACSS2
Chronic Myeloid Leukemia Signaling	7.76E-02	0.05	NaN	PIK3R3,SMAD3,SUV39H1,CDKN1A,CDKN1B
CXCR4 Signaling	7.94E-02	0.05	NaN	GNAI2,PIK3R3,GNG4,GNA11,PLCB3,GNAZ,GNAL
Aldosterone Signaling in Epithelial Cells	7.94E-02	0.05	0	SCNN1A,PIK3R3,ICMT,HSP90B1,PLCB3,HSPD1,DNAJB5

<sup>a</sup>Ratio : Nb gènes identifiés dans expérience/Nb gènes composant la voie métabolique

<sup>b</sup>z-score : Score d'activation de la voie;

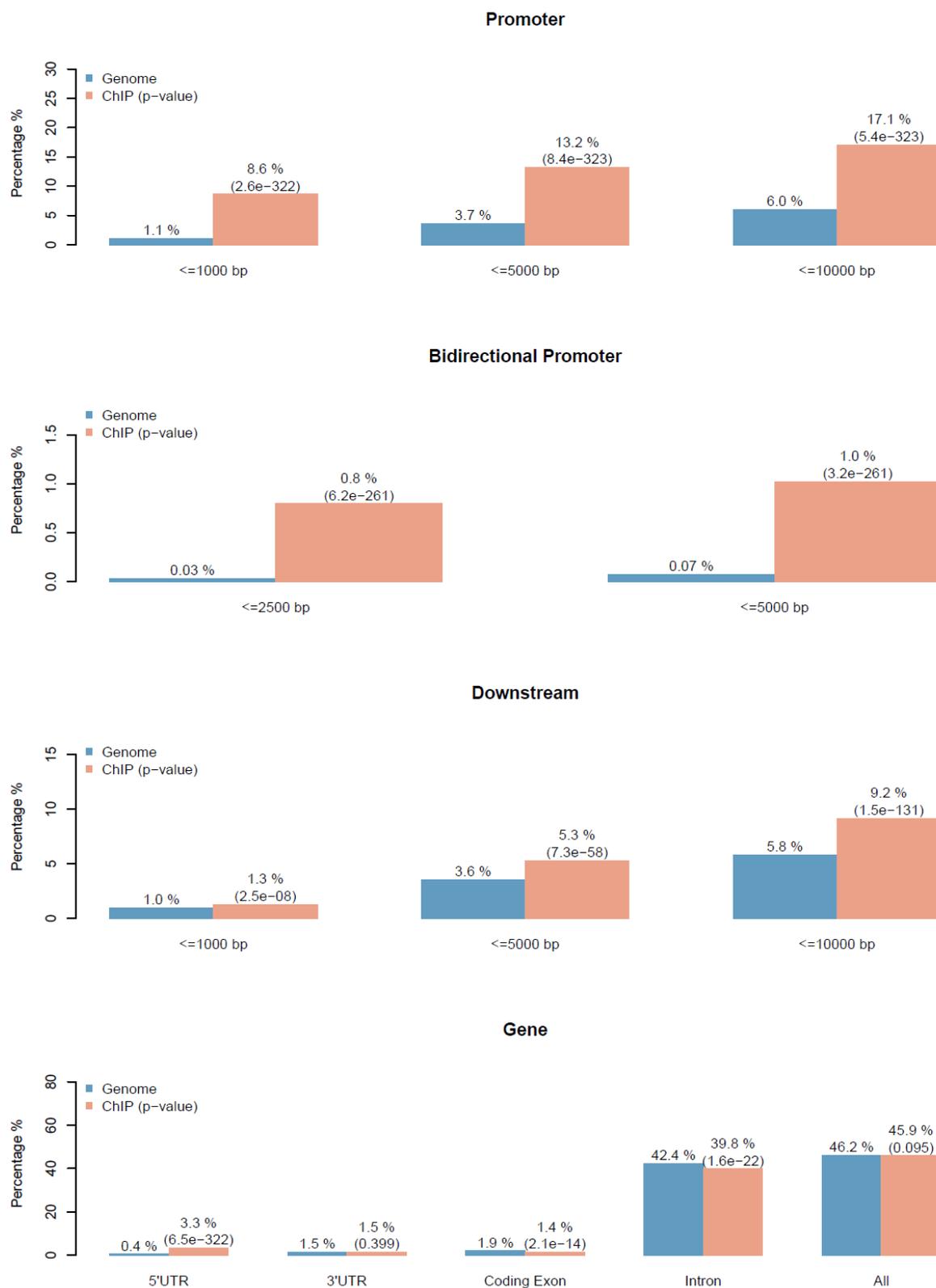
valeur > 0 = voie prédite pour être activée

valeur < 0 = voie prédite pour être inhibée

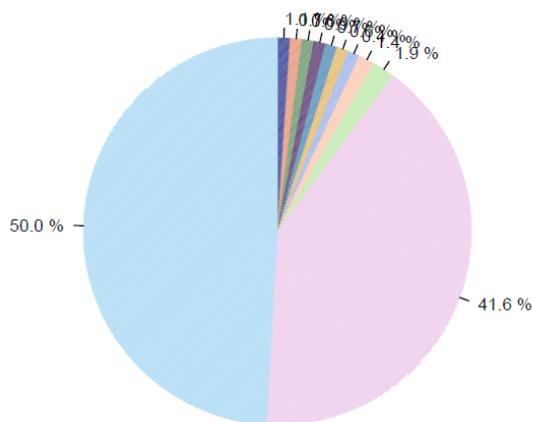
NaN = aucune prédiction possible

## Annexe 7. Analyse des caractéristiques génomiques associées aux sites de liaison de HNF4 $\alpha$ identifiés par ChIP-seq chez la lignée Caco2

(Analyse CEAS) (Shin, Liu, Manrai, & Liu, 2009)

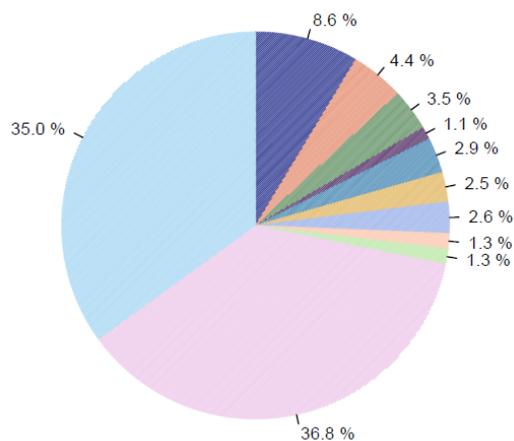


Genome



- Promoter (<=1000 bp): 1.1 %
- Promoter (1000-2000 bp): 0.7 %
- Promoter (2000-3000 bp): 0.6 %
- Downstream (<=1000 bp): 0.9 %
- Downstream (1000-2000 bp): 0.7 %
- Downstream (2000-3000 bp): 0.6 %
- 5'UTR: 0.4 %
- 3'UTR: 1.4 %
- Coding exon: 1.9 %
- Intron: 41.6 %
- Distal intergenic: 50.0 %

ChIP



- Promoter (<=1000 bp): 8.6 %
- Promoter (1000-5000 bp): 4.4 %
- Promoter (5000-10000 bp): 3.5 %
- Downstream (<=1000 bp): 1.1 %
- Downstream (1000-5000 bp): 2.9 %
- Downstream (5000-10000 bp): 2.5 %
- 5'UTR: 2.6 %
- 3'UTR: 1.3 %
- Coding exon: 1.3 %
- Intron: 36.8 %
- Distal intergenic: 35.0 %