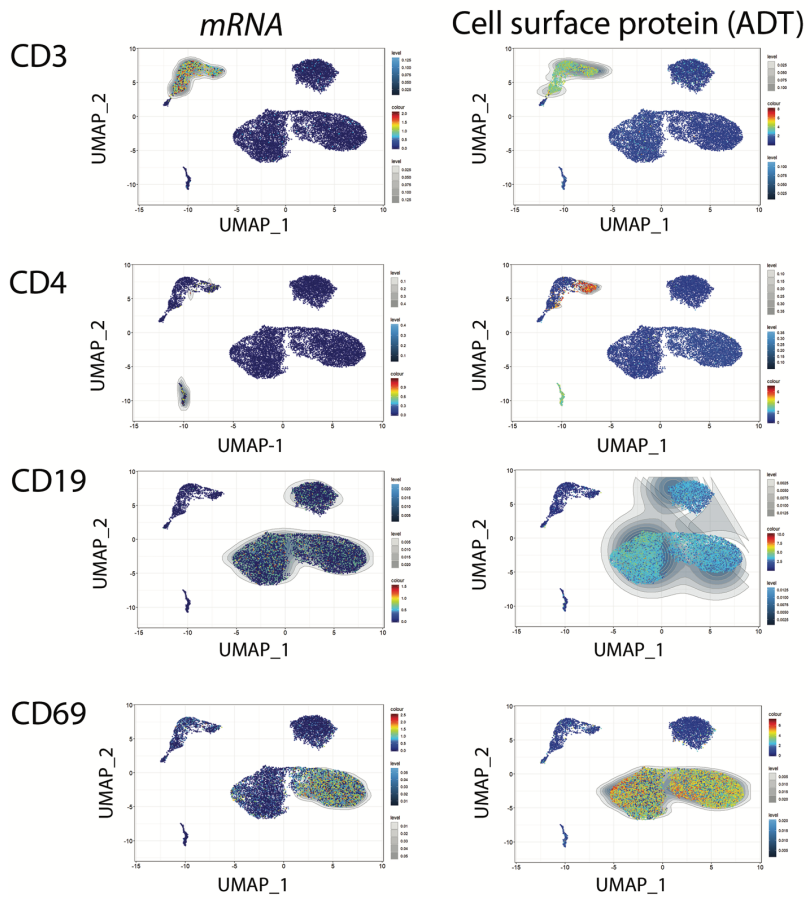
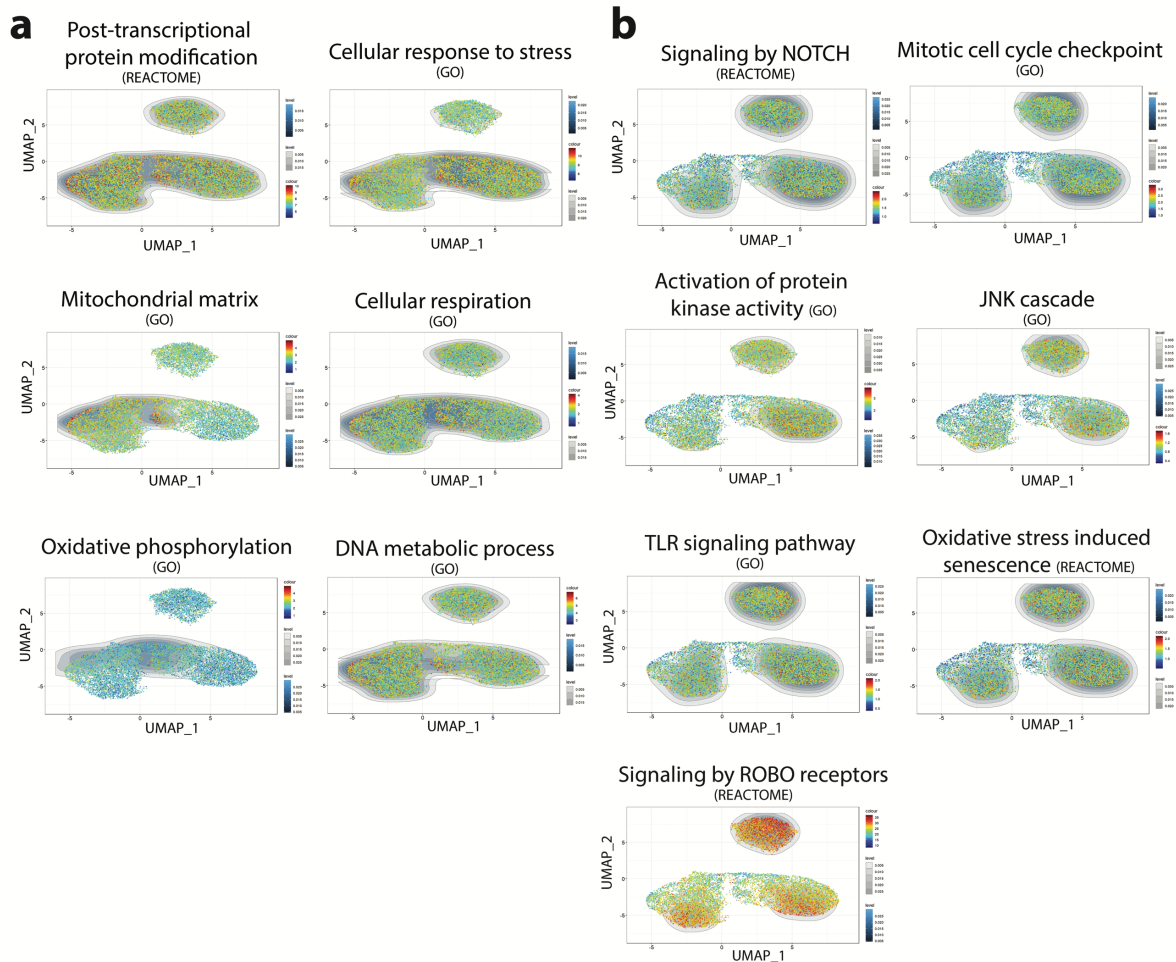


**Longitudinal CITE-Seq profiling of Chronic Lymphocytic Leukemia during
ibrutinib treatment: evolution of leukemic and immune cells at relapse.**

Cadot *et al*



Additional Fig. 1. UMAP representation of integrated CITE-Seq data according to gene expression (mRNA) and cell surface protein (ADT-labeling).



Additional Fig. 2: Ibrutinib regulated pathways in MC2 leukemic cells. **(a)** UMAP representation of differential up-regulated pathways between MC1 and MC2 cells; **(b)** UMAP representation of differential down-regulated pathways between MC1 and MC2 cells.

	Clinical Features
Gender	M
Age	60
IGHV status	UM
Del17p	No
Del11q	No
Del13q	No
Tri12	No
<i>TP53</i> mutation	No
<i>SF3B1</i> mutation	No
<i>NOTCH1</i> mutation	No
<i>Myd88</i> mutation	No
<i>BTK</i> mutation	No
<i>PLCγ2</i> mutation	No
Complex karyotype	Yes
Bulky lymph node	No
Previous treatments	>2

Additional Table 1. Clinical features before treatment

Up-regulated genes at relapse
<i>BCL2</i>
<i>BCL2L11</i>
<i>CCL4</i>
<i>CD69</i>
<i>CD70</i>
<i>CNOT1</i>
<i>CTLA4</i>
<i>CXCR4</i>
<i>DDIT4</i>
<i>DUSP1</i>
<i>DUSP10</i>
<i>DUSP4</i>
<i>DUSP5</i>
<i>FOSB</i>
<i>JUN</i>
<i>JUND</i>
<i>KIF9</i>
<i>KLF10</i>
<i>KLF6</i>
<i>KLHL15</i>
<i>NFKB1A</i>
<i>PMAIP1</i>
<i>RGS1</i>
<i>RGS16</i>
<i>RGS2</i>
<i>RHOB</i>
<i>STAT4</i>
<i>TOX2</i>
<i>TP53INP2</i>
<i>USP12</i>

Additional Table 2. Ibrutinib up-regulated genes at relapse

Up-regulated genes at relapse (compared to M0, pBH < 0.001, fold change > 4)

Genes in bold represented those up-regulated only in B leukemic cells (compared to Additional Table1)

T cytotoxic signature	T activation signature	T exhaustion signature	BCR Activation³⁴		CXCR4 Signaling³³			Lymph Node signature³⁴	NF-kB signature pathway³⁴
<i>FCGR3A</i>	<i>CADM1</i>	<i>BTLA</i>	<i>AARS</i>	<i>NAB2</i>	<i>ADRBK1</i>	<i>ITGA11</i>	<i>PXN</i>	<i>AICDA</i>	<i>BCL2A1</i>
<i>FGBP2</i>	<i>CD1D</i>	<i>CD160</i>	<i>ADM2</i>	<i>NAMPT</i>	<i>AKT1</i>	<i>ITGA2</i>	<i>RAC1</i>	<i>AURKA</i>	<i>CCL3</i>
<i>GNLY</i>	<i>CD2</i>	<i>CD244</i>	<i>AKAP1</i>	<i>NFKB1</i>	<i>ARR3</i>	<i>ITGA3</i>	<i>RALB</i>	<i>AURKB</i>	<i>CCL4</i>
<i>GZMA</i>	<i>CD24</i>	<i>CTLA4</i>	<i>ARID5B</i>	<i>NFKBIE</i>	<i>ARRB2</i>	<i>ITGA4</i>	<i>RAP1B</i>	<i>BIRC5</i>	<i>CCND2</i>
<i>GZMB</i>	<i>CD276</i>	<i>HAVCR2</i>	<i>BACH2</i>	<i>NHP2</i>	<i>BAD</i>	<i>ITGA5</i>	<i>RGS1</i>	<i>BUB1B</i>	<i>CD83</i>
<i>GZMH</i>	<i>CD28</i>	<i>LAG3</i>	<i>BCL2</i>	<i>NME1</i>	<i>BCAR1</i>	<i>ITGA6</i>	<i>RHOA</i>	<i>CCL3</i>	<i>CXCL10</i>
<i>GZMK</i>	<i>CD3D</i>	<i>PDCD1</i>	<i>CASP3</i>	<i>NR4A3</i>	<i>BLK</i>	<i>ITGA7</i>	<i>RHOB</i>	<i>CCL4</i>	<i>DUSP2</i>
<i>PRF1</i>	<i>CD3E</i>	<i>TIGIT</i>	<i>CCL4</i>	<i>OAS1</i>	<i>CD247</i>	<i>ITGA8</i>	<i>RHOC</i>	<i>CCNA2</i>	<i>EBI3</i>
	<i>CD4</i>	<i>VSIR</i>	<i>CD58</i>	<i>OAS3</i>	<i>CD3D</i>	<i>ITGA9</i>	<i>RICTOR</i>	<i>CCNB1</i>	<i>GADD45B</i>
	<i>CD47</i>		<i>CD63</i>	<i>PAICS</i>	<i>CD3E</i>	<i>ITGAV</i>	<i>SRC</i>	<i>CCNB2</i>	<i>HEATR1</i>
	<i>CD7</i>		<i>CD72</i>	<i>PEA15</i>	<i>CD3G</i>	<i>ITGB1</i>	<i>SSH1</i>	<i>CCND2</i>	<i>ID2</i>
	<i>CLEC7A</i>		<i>CD83</i>	<i>PIM3</i>	<i>CD4</i>	<i>JAK2</i>	<i>STAT1</i>	<i>CCNL1</i>	<i>JUNB</i>
	<i>CRTAM</i>		<i>CIITA</i>	<i>RGS10</i>	<i>CDC42</i>	<i>LCK</i>	<i>STAT2</i>	<i>CD69</i>	<i>LTA</i>
	<i>EBI3</i>		<i>CLEC2D</i>	<i>SLAMF7</i>	<i>CFL1</i>	<i>LIMK1</i>	<i>STAT3</i>	<i>CD83</i>	<i>NFKBIE</i>
	<i>ELF4</i>		<i>CTLA4</i>	<i>SOCS5</i>	<i>CRK</i>	<i>LYN</i>	<i>STAT5A</i>	<i>CDC6</i>	<i>PBEF1</i>
	<i>FOXP3</i>		<i>DDIT3</i>	<i>SPAG9</i>	<i>CSK</i>	<i>MAPKA</i>	<i>STAT5B</i>	<i>CDT1</i>	<i>RGS1</i>
	<i>GLMN</i>		<i>DDX21</i>	<i>TLK1</i>	<i>CXCL12</i>	<i>P1</i>	<i>UBQLN1</i>	<i>CENPE</i>	<i>TNF</i>
	<i>ICOSLG</i>		<i>DTX1</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>CXCR4</i>	<i>MLST8</i>	<i>VAV1</i>	<i>CHEK1</i>	
	<i>IL12B</i>		<i>DUSP2</i>	<i>TXNRD1</i>	<i>DNMI</i>	<i>MMP9</i>	<i>VPS4A</i>	<i>CR2</i>	
	<i>IL18</i>		<i>EGR1</i>	<i>WARS</i>	<i>FGR</i>	<i>MTOR</i>	<i>VPS4B</i>	<i>CTLA4</i>	
	<i>IL2</i>		<i>EGR3</i>		<i>FOXO1</i>	<i>PAG1</i>	<i>YES1</i>	<i>DUSP1</i>	
	<i>IL21</i>		<i>GARS</i>		<i>FYN</i>	<i>PAK1</i>		<i>DUSP2</i>	
	<i>IL27</i>		<i>GF11</i>		<i>GNA13</i>	<i>PDPK1</i>		<i>EGR1</i>	
	<i>IL4</i>		<i>GNPDA1</i>		<i>GNA11</i>	<i>PIK3CA</i>		<i>EGR2</i>	
	<i>IL7</i>		<i>GPX4</i>		<i>GNAI2</i>	<i>PIK3CB</i>		<i>EGR3</i>	
	<i>INS</i>		<i>HLA-DQA1</i>		<i>GNAI3</i>	<i>PIK3CD</i>		<i>FOS</i>	
	<i>JAG2</i>		<i>HLA-DQB1</i>		<i>GNAO1</i>	<i>PIK3CG</i>		<i>JUN</i>	
	<i>LAT</i>		<i>IARS</i>		<i>GNAO1</i>	<i>PIK3R1</i>		<i>JUNB</i>	
	<i>LAX1</i>		<i>IFI30</i>		<i>GNAZ</i>	<i>PIK3R2</i>		<i>MCM4</i>	
	<i>LCK</i>		<i>IRF4</i>		<i>GNB1</i>	<i>PIK3R3</i>		<i>MCM6</i>	
	<i>NCK1</i>		<i>ITPKB</i>		<i>GNB2L1</i>	<i>PIK3R5</i>		<i>MK167</i>	
	<i>NCK2</i>		<i>KIAA01</i>		<i>GNG2</i>	<i>PIK3R6</i>		<i>MYC</i>	
	<i>NHEJ1</i>		<i>KLF10</i>		<i>GRK6</i>	<i>PLCB1</i>		<i>NAMPT</i>	
	<i>NLRC3</i>		<i>LILRA4</i>		<i>HCK</i>	<i>PLCB2</i>		<i>RGS1</i>	
	<i>PTPRC</i>		<i>LPL</i>		<i>HGS</i>	<i>PLCB3</i>		<i>TK1</i>	
	<i>SART1</i>		<i>LRMP</i>		<i>HLA-DRA</i>	<i>PRKCZ</i>		<i>TOP2A</i>	
	<i>SFTPD</i>		<i>LY9</i>		<i>HLA-DRB1</i>	<i>PTEN</i>		<i>TTK</i>	
	<i>SIRPG</i>		<i>MX1</i>		<i>INPP5D</i>	<i>PTK2</i>		<i>TYMS</i>	
	<i>SIT1</i>		<i>MYO1E</i>		<i>ITCH</i>	<i>PTK2B</i>			
	<i>SLA2</i>				<i>ITGA1</i>	<i>PTPN11</i>			
	<i>SOCS5</i>				<i>ITGA10</i>	<i>PTPN6</i>			
	<i>SPINK5</i>					<i>PTPRC</i>			
	<i>THY1</i>								
	<i>ZAP70</i>								

Additional Table 3. Gene signatures.