

Supplementary figures and tables for:

New proteomic signature in circulating extracellular vesicles from tumor-draining vein of lung adenocarcinomas patients.

Jérémy Tricard^{1,2#}, Stéphanie Durand^{2#}, Amy Gateau², Luc Negroni³, Alain Chaunavel⁴, François Bertin², Massimo Conti^{5,6}, Hussein Akil^{2§*}, Fabrice Lalloué^{2§*}

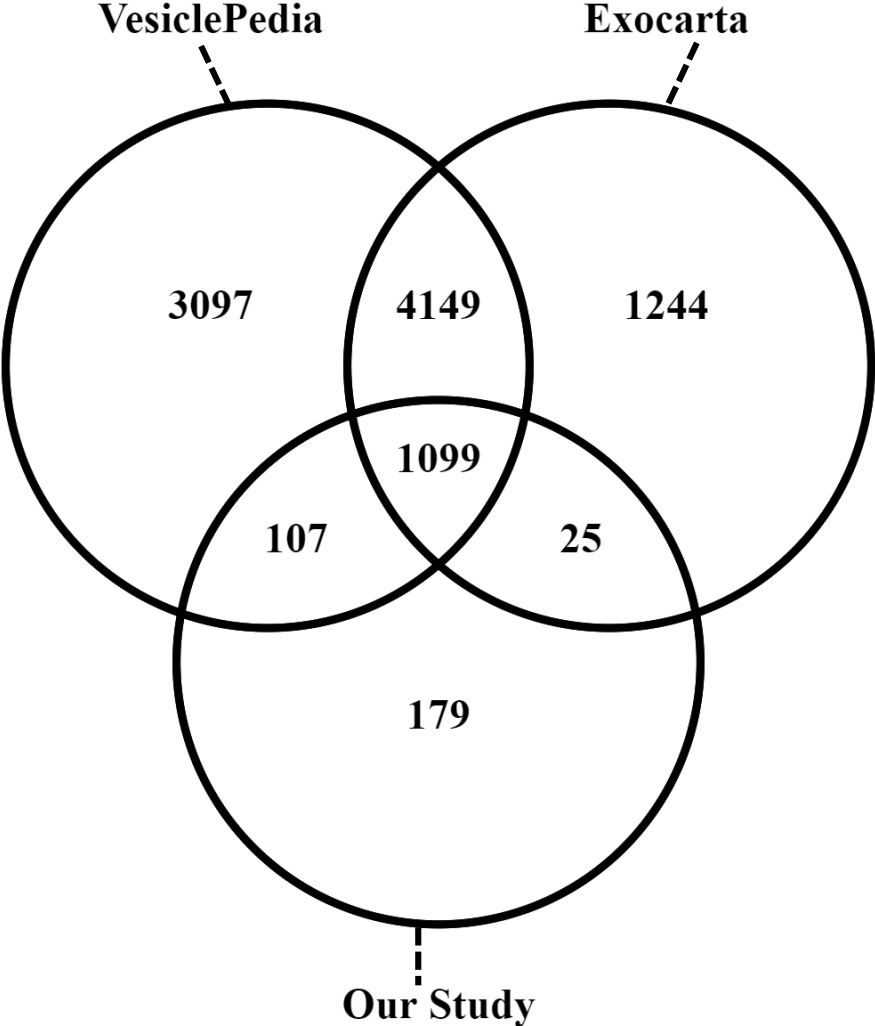
Supplementary figure legends

Supplementary figure 1. Venn diagram of 1410 proteins identified in at least 70% of the EVs samples (from Tumor-draining vein and Peripheral vein) compared with 8452 proteins annotated in the Vesiclepedia (<https://www.microvesicles.org/>) and 6517 human proteins annotated in Exocarta (<http://exocarta.org/>) databases.

Supplementary figure 2: Prognosis potential of protein detection in EVs purified from TDV or PV plasma samples during recurrence.

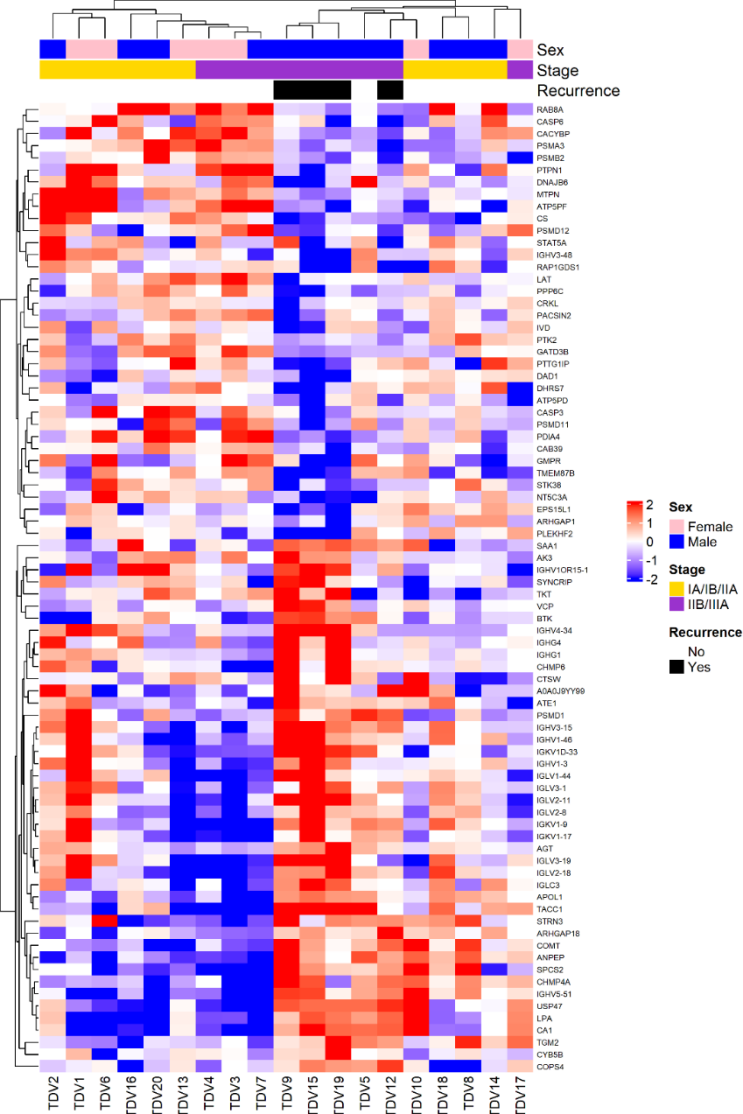
Differential analysis was conducted from EVs isolated from Tumor-draining vein (TDV) (A) and from EVs isolated from Peripheral vein (PV) (B) according to recurrence. Deregulated proteins were selected using thresholds $|\log_2 FC| \geq 1$ and $p \text{ value} \leq 0.05$, due to loss of statistical power when comparing groups with unbalanced numbers of samples: 4 recurrent versus 15 no recurrent tumor for TDV (A) and 3 recurrent versus 11 no recurrent tumor for PV (B). Hierarchical clustering analysis was conducting from 80 differentially detected protein in EVs from TDV of recurrent tumor as compared to no recurrent tumor (A) and from 92 differentially detected protein in EVs from PV of recurrent tumor as compared to no recurrent tumor (B). Protein intensities were \log_2 transformed and median-centered and are displayed as color gradient from blue to red, reflecting low to high protein level in EVs, respectively. Proteins (rows) and tissue samples (columns) are hierarchically clustered using Pearson correlation distance and average linkage method. Samples characteristics were indicated at the top, with gender distribution (male: blue, female: pink), stage (early stage composed IA, IB and IIA pTNM staging: yellow, intermediate/late stage represented by IIB and IIIA pTNM staging: violet) and recurrence (no: white, yes: black).

Supplementary figure 1.

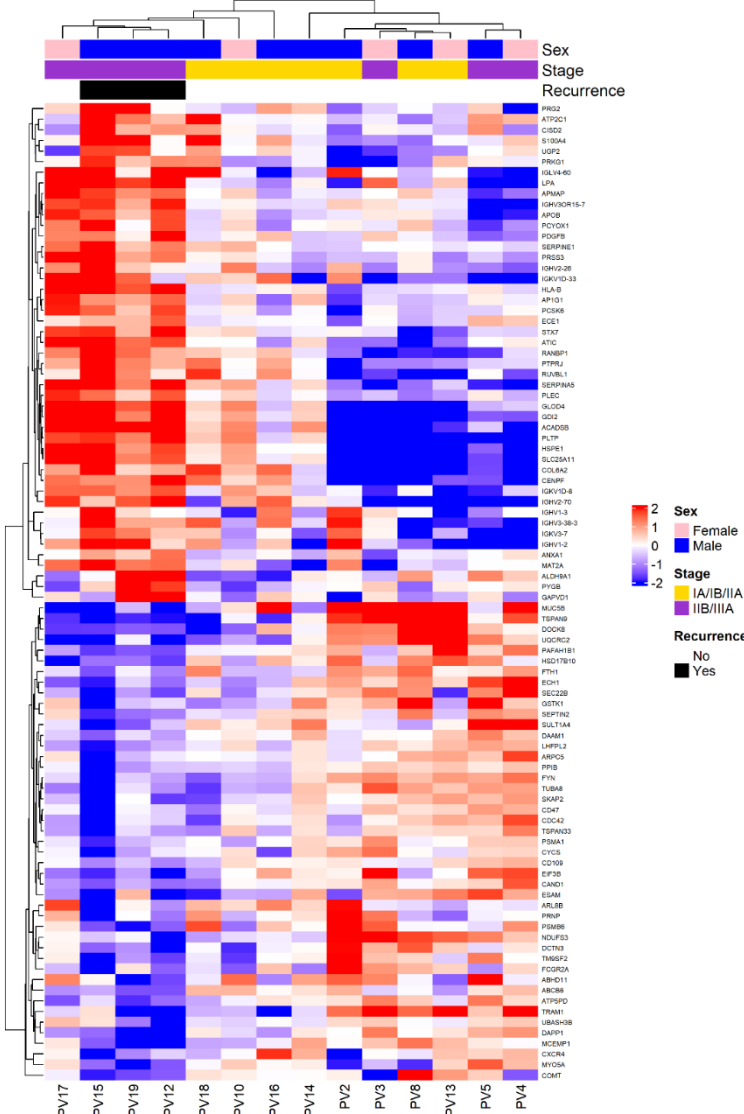


Supplementary figure 2.

A



B



Supplementary Table 1. Deregulated proteins in lung adenocarcinoma as compared to non-tumoral tissues identified by mass spectrometry, according to the following thresholds: $|\log_2 \text{fold change}| \geq 1$ and adjusted p value (Benjamini-Hochberg multiple testing correction) ≤ 0.05 .

Official Gene Symbol	Uniprot ID	\log_2 Fold Change (T vs NT)	adjusted p value
PYCR1	P32322	4,04	9,43E-09
GOLM1	Q8NBJ4	2,97	1,37E-07
TUBB3	Q13509	2,42	3,38E-05
S100B	P04271	2,38	4,35E-05
TMEM165	Q9HC07	2,3	3,49E-06
CYP1B1	Q16678	2,29	0,001765407
OCIAD2	Q56VL3	2,29	1,37E-05
CPD	O75976	2,26	0,000127022
UGT1A6	P19224	2,25	0,006993255
PES1	O00541	2,2	2,97E-08
MZB1	Q8WU39	2,18	0,002047982
RBM47	A0AV96	2,17	1,81E-08
FCGBP	Q9Y6R7	2,12	0,000130139
MCM3	P25205	2,11	3,25E-05
PDLIM4	P50479	1,93	4,03E-06
CTHRC1	Q96CG8	1,92	0,000118446
LAD1	O00515	1,91	4,11E-05
DCTPP1	Q9H773	1,86	7,66E-06
TUBA1C	Q9BQE3	1,79	6,94E-06
NUP85	Q9BW27	1,78	2,54E-05
FKBP11	Q9NYL4	1,77	2,68E-05
GALNT2	Q10471	1,77	6,93E-06
PPP1R14B	Q96C90	1,75	9,43E-07
GFPT1	Q06210	1,74	2,10E-06
CASP6	P55212	1,73	2,03E-06
NEU1	Q99519	1,73	5,33E-05
CRABP2	P29373	1,72	0,000138023
PC	P11498	1,72	3,95E-06
NQO1	P15559	1,68	0,005969867
BCS1L	Q9Y276	1,64	5,94E-05
GALNT3	Q14435	1,64	6,83E-05
PTRH2	Q9Y3E5	1,63	5,86E-05
SDF2L1	Q9HCN8	1,59	5,07E-05
EIF5B	O60841	1,58	9,92E-05
SPATS2L	Q9NUQ6	1,57	0,000892923
ADI1	Q9BV57	1,55	4,91E-05
AKR1C1	Q04828	1,55	0,010839734
FAP	Q12884	1,55	0,003825763
PAK1	Q13153	1,55	6,45E-05
SLC35B2	Q8TB61	1,55	1,38E-05

RCN3	Q96D15	1,54	0,001170267
NLN	Q9BYT8	1,5	7,31E-06
FEN1	P39748	1,47	0,001196246
UBQLN1	Q9UMX0	1,47	0,000891738
ALDH1A3	P47895	1,46	0,010225178
CRTAP	O75718	1,46	0,001369952
EIF2B5	Q13144	1,46	2,31E-06
FAM3C	Q92520	1,46	9,68E-05
SERPINH1	P50454	1,46	0,000747569
FAU	P62861	1,45	0,000412122
AGR2	O95994	1,44	0,002598472
UCHL1	P09936	1,43	0,00290664
UGDH	O60701	1,42	0,000751072
CHORDC1	Q9UHD1	1,41	0,000684891
ALDH18A1	P54886	1,4	9,54E-07
SLC25A10	Q9UBX3	1,4	3,09E-06
BCCIP	Q9P287	1,38	4,11E-05
RPL19	P84098	1,37	0,001760542
SEC14L2	O76054	1,37	0,001003813
MAN1B1	Q9UKM7	1,36	3,67E-05
TNC	P24821	1,36	0,012732216
RPL24	P83731	1,35	2,63E-05
SLC3A2	P08195	1,34	0,003663465
SMAD4	Q13485	1,34	0,00051138
CD38	P28907	1,32	0,048520318
ISG15	P05161	1,32	0,000655838
MCM6	Q14566	1,31	0,000149968
STEAP3	Q658P3	1,31	1,44E-06
CLPTM1	O96005	1,3	0,00047677
FKBP10	Q96AY3	1,3	0,013941166
NT5C3A	Q9H0P0	1,3	0,000425794
RPL23	P62829	1,3	0,003171311
COG3	Q96JB2	1,29	9,43E-07
FUT8	Q9BYC5	1,29	8,13E-06
HDHD3	Q9BSH5	1,29	0,000110565
TPMT	P51580	1,29	0,00058922
SLC16A3	O15427	1,28	6,80E-05
AP1M2	Q9Y6Q5	1,25	0,00014121
RPL27A	P46776	1,24	4,98E-06
RSL1D1	O76021	1,24	5,24E-05
AGA	P20933	1,22	0,007645818
CDV3	Q9UKY7	1,22	0,000369585
IL4I1	Q96RQ9	1,22	0,005753725
NSUN2	Q08J23	1,22	1,18E-05
PDXDC1	Q6P996	1,22	0,000127459

SNAP29	O95721	1,22	0,00313284
SRPRB	Q9Y5M8	1,22	5,55E-06
GLB1	P16278	1,21	0,002543473
PFKP	Q01813	1,21	8,50E-05
SPINT2	O43291	1,21	0,000841601
TMCO1	Q9UM00	1,21	0,000343997
FAHD1	Q6P587	1,2	0,003246611
CIT	O14578	1,18	0,017651986
GALE	Q14376	1,18	1,23E-05
ERO1A	Q96HE7	1,17	4,15E-05
NAXE	Q8NCW5	1,17	2,37E-06
POSTN	Q15063	1,17	0,003940669
SHMT2	P34897	1,17	2,50E-05
BPNT2	Q9NX62	1,16	0,000378755
BZW2	Q9Y6E2	1,16	0,000415456
DKC1	O60832	1,16	0,002240309
NAMPT	P43490	1,16	0,00129936
PLOD1	Q02809	1,16	0,006508024
PSME3	P61289	1,16	4,21E-06
SURF4	O15260	1,16	0,000327947
B4GALT1	P15291	1,15	1,40E-06
EIF3K	Q9UBQ5	1,15	0,008819761
HID1	Q8IV36	1,15	4,17E-05
NIPSNAP1	Q9BPW8	1,15	0,00108148
RPL31	P62899	1,14	2,58E-05
ADGRE5	P48960	1,13	0,002909721
ARFGAP1	Q8N6T3	1,13	0,000179855
DDX21	Q9NR30	1,13	0,00029923
OAT	P04181	1,12	0,006969032
ARFGEF1	Q9Y6D6	1,11	0,000148136
FTSJ3	Q8IY81	1,09	0,000792568
RRP12	Q5JTH9	1,09	0,00102395
PUS1	Q9Y606	1,08	0,000546641
SERPINB5	P36952	1,08	0,019109927
TMED3	Q9Y3Q3	1,08	0,000136694
TMTC3	Q6ZXV5	1,08	0,000115609
IDE	P14735	1,07	0,000527262
MYBBP1A	Q9BQG0	1,07	0,000207434
SGPL1	O95470	1,07	5,77E-05
TMEM87B	Q96K49	1,07	0,001928988
AMACR	Q9UHK6	1,06	0,002010974
NOL3	O60936	1,06	5,88E-05
S100P	P25815	1,06	0,031170776
SEC23IP	Q9Y6Y8	1,06	0,010397674
HM13	Q8TCT9	1,05	0,00011223

DSG2	Q14126	1,04	0,02662929
HSP90B2P	Q58FF3	1,04	0,000138382
MAN2A1	Q16706	1,04	0,007822015
RAB9A	P51151	1,04	0,018227802
RPL7A	P62424	1,04	2,34E-06
ARFIP1	P53367	1,03	0,00290664
FAM114A2	Q9NRY5	1,03	0,000724574
RAB25	P57735	1,03	0,000111636
SLC16A4	O15374	1,03	0,000461579
TMEM214	Q6NUQ4	1,03	0,004631536
LSR	Q86X29	1,02	0,000655087
CRELD2	Q6UXH1	1,01	0,00051181
DUSP23	Q9BVJ7	1,01	0,000232456
FUBP3	Q96I24	1,01	0,001580465
GLA	P06280	1,01	0,037578152
NAE1	Q13564	1,01	0,000769851
PPIC	P45877	1,01	0,000197634
RPS17	P08708	1,01	8,78E-06
ABCA3	Q99758	-1,01	0,000620952
FGA	P02671	-1,01	0,018266214
PGLYRP2	Q96PD5	-1,01	0,000236336
PTPRG	P23470	-1,01	2,54E-05
VCL	P18206	-1,01	5,98E-06
ATP5PD	O75947	-1,02	3,49E-06
CYP27A1	Q02318	-1,02	0,001352079
HCFC1	P51610	-1,02	0,000150224
MTARC2	Q969Z3	-1,02	0,000200261
RAC1	P63000	-1,02	2,55E-06
ZYX	Q15942	-1,02	3,48E-05
H3-7	Q5TEC6	-1,03	0,001764671
MXRA7	P84157	-1,03	9,92E-05
CD82	P27701	-1,04	0,012638938
GNAQ	P50148	-1,04	0,000347462
HNRNPH3	P31942	-1,04	0,007168145
SEPTIN11	Q9NVA2	-1,04	6,89E-07
APOA4	P06727	-1,05	0,003670017
GPX3	P22352	-1,05	0,000574265
ITGA6	P23229	-1,05	0,009391907
NEK7	Q8TDX7	-1,05	0,001765407
PCYOX1	Q9UHG3	-1,05	3,49E-06
BTN3A2	P78410	-1,06	6,78E-05
FERMT2	Q96AC1	-1,06	0,003765036
HLA-E	P13747	-1,06	0,000412585
LLGL2	Q6P1M3	-1,06	0,000140503
TF	P02787	-1,06	0,00392286

CD59	P13987	-1,07	2,67E-05
FCN3	O75636	-1,07	0,000763763
ADD1	P35611	-1,08	3,32E-05
BCAM	P50895	-1,08	1,41E-05
CHMP1B	Q7LBR1	-1,08	0,001428795
FLNC	Q14315	-1,08	0,014078388
KCTD12	Q96CX2	-1,08	1,42E-06
SVIL	O95425	-1,08	0,0304392
TRIP10	Q15642	-1,08	8,11E-05
VWF	P04275	-1,08	6,36E-05
AGT	P01019	-1,09	0,024154148
CSRP1	P21291	-1,09	0,001097241
DDAH2	O95865	-1,09	9,45E-06
SH3D19	Q5HYK7	-1,09	6,52E-06
TMEM119	Q4V9L6	-1,09	9,68E-07
ALDH1A1	P00352	-1,1	0,000127022
DNAJB4	Q9UDY4	-1,1	0,011796993
POLD1	P28340	-1,1	8,54E-06
RAB8B	Q92930	-1,1	2,55E-06
SEPTIN10	Q9P0V9	-1,1	2,39E-05
CALCRL	Q16602	-1,11	0,015007641
IFIT3	O14879	-1,11	0,007814608
CADM1	Q9BY67	-1,12	0,006919724
ISYNA1	Q9NPH2	-1,12	0,004402734
SARG	Q9BW04	-1,12	0,001908428
SNTB2	Q13425	-1,12	0,006014462
CRIP2	P52943	-1,13	0,000819457
CYB5A	P00167	-1,13	6,33E-05
ITIH2	P19823	-1,13	0,000686435
MPP1	Q00013	-1,13	0,000269519
NEBL	O76041	-1,13	3,03E-05
SELENOT	P62341	-1,13	0,000583421
VIM	P08670	-1,13	5,68E-05
APCS	P02743	-1,14	0,00215016
MYL9	P24844	-1,14	0,000945769
PALMD	Q9NP74	-1,14	0,000413097
APOB	P04114	-1,15	0,000519221
CD5L	O43866	-1,15	0,033171861
H1-2	P16403	-1,15	1,33E-05
H1-4	P10412	-1,15	1,33E-05
LSAMP	Q13449	-1,15	8,33E-06
RALA	P11233	-1,15	5,33E-05
AK4	P27144	-1,17	0,002340981
AP3B1	O00203	-1,17	3,15E-07
CRMP1	Q14194	-1,17	0,000327947

FGB	P02675	-1,17	0,009336211
KRT20	P35900	-1,17	0,029451921
PDLIM3	Q53GG5	-1,17	0,006926868
APOC1	P02654	-1,18	0,007960582
EPB41L3	Q9Y2J2	-1,18	0,000346648
CD9	P21926	-1,19	2,22E-05
GLIPR2	Q9H4G4	-1,19	6,59E-06
H2AC20	Q16777	-1,19	6,95E-05
SERPING1	P05155	-1,19	0,001499669
ACP5	P13686	-1,2	0,022396581
AMPD3	Q01432	-1,2	0,001105961
CD55	P08174	-1,2	0,000577279
PLVAP	Q9BX97	-1,2	0,000421827
CACNA2D2	Q9NY47	-1,21	0,009992923
CYGB	Q8WWM9	-1,21	0,000207598
DOCK4	Q8N1I0	-1,21	1,52E-05
FXD1	O00168	-1,21	0,001584332
MYO1C	O00159	-1,21	5,32E-07
SORBS2	O94875	-1,21	0,031504829
SULT1A4	P0DMN0	-1,21	0,007535331
COL6A6	A6NMZ7	-1,22	0,003399807
HPGD	P15428	-1,22	0,032004054
MCEMP1	Q8IX19	-1,22	0,008819761
RDX	P35241	-1,22	7,61E-07
CNN1	P51911	-1,23	0,033396288
RHD	Q02161	-1,23	0,001124664
PRTN3	P24158	-1,24	0,019663556
SNCA	P37840	-1,24	2,74E-05
DPYSL2	Q16555	-1,25	2,73E-07
EHD4	Q9H223	-1,25	5,77E-07
ERN1	O75460	-1,25	0,002653604
HP	P00738	-1,25	0,033396288
MYLK	Q15746	-1,25	0,000197536
PLPP3	O14495	-1,25	6,87E-06
GTF2IRD2	Q86UP8	-1,26	0,002632009
SULT1A1	P50225	-1,26	0,00151811
TPSB2	P20231	-1,26	0,002970004
LUM	P51884	-1,27	0,000237946
OCLN	Q16625	-1,27	0,001002152
PRKG1	Q13976	-1,27	0,000184112
RECK	O95980	-1,27	0,000141221
ANXA2	P07355	-1,28	7,82E-07
IRF4	Q15306	-1,28	0,002593333
MACF1	Q9UPN3	-1,28	1,37E-07
RALB	P11234	-1,28	0,001810375

SND1	Q7KZF4	-1,28	0,001680803
TJP1	Q07157	-1,28	5,20E-07
USO1	O60763	-1,28	0,000401882
DCN	P07585	-1,29	0,001337651
STOM	P27105	-1,29	2,39E-05
TRMT61A	Q96FX7	-1,29	0,003407076
ANXA9	O76027	-1,3	1,72E-06
GUCY1B1	Q02153	-1,3	7,03E-06
RTN3	O95197	-1,3	0,000213943
ANXA13	P27216	-1,31	4,00E-07
LAMP3	Q9UQV4	-1,31	0,000139364
LMOD1	P29536	-1,31	0,002744414
SAMM50	Q9Y512	-1,31	0,001039787
WFS1	O76024	-1,31	6,89E-07
FHOD1	Q9Y613	-1,32	3,96E-05
ITGA3	P26006	-1,32	1,78E-05
KRT4	P19013	-1,32	0,000718514
S100A4	P26447	-1,32	1,64E-05
SPON1	Q9HCB6	-1,32	0,000197536
FABP5	Q01469	-1,33	8,03E-05
MYADM	Q96S97	-1,33	1,39E-05
PARVA	Q9NVD7	-1,33	0,000138382
SLC30A9	Q6PML9	-1,33	0,000168151
ASPM	Q8IZT6	-1,34	0,001731264
MYH10	P35580	-1,34	4,35E-05
S100A12	P80511	-1,34	0,008240675
SERPIND1	P05546	-1,34	0,001045397
ITIH4	Q14624	-1,35	0,002625667
PXMP4	Q9Y618	-1,35	0,000195913
SERPINA6	P08185	-1,35	0,006822668
AFM	P43652	-1,37	0,002527921
CD81	P60033	-1,37	1,18E-05
DDT	P30046	-1,37	1,72E-06
PSPC1	Q8WXF1	-1,37	0,000332987
S100A10	P60903	-1,37	9,43E-07
AOX1	Q06278	-1,38	0,0012715
COL6A1	P12109	-1,38	0,011763271
NEXN	Q0ZGT2	-1,38	0,001931642
LMCD1	Q9NZU5	-1,39	0,000127459
SPTAN1	Q13813	-1,39	1,80E-06
ABLIM1	O14639	-1,4	0,000480349
CFD	P00746	-1,4	0,006205252
HCFC2	Q9Y5Z7	-1,4	0,000432369
SLC44A2	Q8IWA5	-1,4	2,61E-05
AHNAK	Q09666	-1,41	2,73E-07

TPM2	P07951	-1,41	0,007234638
APOA1	P02647	-1,42	0,001249824
AQP1	P29972	-1,42	0,000819428
MAB21L4	Q08A18	-1,42	0,000138382
ANO6	Q4KMQ2	-1,43	1,18E-06
EPB41	P11171	-1,43	2,85E-05
STXBP1	P61764	-1,43	0,000281579
APOA2	P02652	-1,44	0,002211648
ARMC1	Q9NVT9	-1,45	1,28E-05
ADD3	Q9UEY8	-1,47	0,000197634
DES	P17661	-1,47	0,00079089
GNAI1	P63096	-1,47	8,97E-05
PRDX2	P32119	-1,47	0,002017188
BST2	Q10589	-1,48	0,000211672
PPBP	P02775	-1,48	0,001760598
A2M	P01023	-1,49	4,11E-05
CA3	P07451	-1,49	6,73E-05
PKP3	Q9Y446	-1,49	0,002803928
PRELP	P51888	-1,49	0,000184281
TSPAN8	P19075	-1,49	0,005119711
F9	P00740	-1,5	1,45E-06
HSD17B6	O14756	-1,5	0,007960582
RRAS2	P62070	-1,5	2,30E-07
DNAJB6	O75190	-1,51	0,000107997
FBLN5	Q9UBX5	-1,51	0,000206618
EHD3	Q9NZN3	-1,52	1,48E-05
LMO7	Q8WWI1	-1,52	5,32E-07
CKB	P12277	-1,53	9,52E-05
KANK2	Q63ZY3	-1,53	6,70E-06
COL6A2	P12110	-1,54	0,007811501
MAOB	P27338	-1,54	1,72E-06
CD151	P48509	-1,55	7,47E-05
RRAS	P10301	-1,57	3,49E-06
SFTPC	P11686	-1,57	0,000111636
TNS1	Q9HBL0	-1,57	5,28E-06
AEBP1	Q8IUX7	-1,58	6,68E-06
C1orf198	Q9H425	-1,58	6,54E-05
DMBT1	Q9UGM3	-1,58	0,026095359
DMTN	Q08495	-1,58	0,005592134
TPPP	O94811	-1,58	1,36E-05
EHD1	Q9H4M9	-1,59	1,25E-05
GNG2	P59768	-1,6	9,43E-09
AKAP12	Q02952	-1,61	0,000432197
ABCA8	O94911	-1,63	0,000505073
EPB41L2	O43491	-1,63	3,30E-06

CAMP	P49913	-1,64	0,012253123
HBG1	P69891	-1,64	0,0013919
LIMS4	P0CW20	-1,64	1,04E-05
SPTBN1	Q01082	-1,65	1,08E-06
HTATIP2	Q9BUP3	-1,66	4,06E-05
NHERF2	Q15599	-1,66	1,86E-06
ITGA1	P56199	-1,68	7,37E-07
RAB23	Q9ULC3	-1,68	3,47E-06
PGM5	Q15124	-1,69	4,17E-05
ANXA3	P12429	-1,7	1,86E-06
SYNPO2	Q9UMS6	-1,7	0,004045203
CNRIP1	Q96F85	-1,71	2,55E-06
DNAH5	Q8TE73	-1,72	0,003308738
PHF5A	Q7RTV0	-1,72	7,37E-07
DOCK9	Q9BZ29	-1,74	0,000260439
APOC3	P02656	-1,75	0,000111559
MGLL	Q99685	-1,75	0,003825763
SFTPA1	Q8IWL2	-1,77	0,00083151
CLIC5	Q9NZA1	-1,79	2,30E-07
CSMD2	Q7Z408	-1,79	0,013034107
CYBRD1	Q53TN4	-1,79	5,35E-05
PECAM1	P16284	-1,79	5,32E-07
PF4	P02776	-1,8	0,006653969
LRRK2	Q5S007	-1,81	0,00102395
OGN	P20774	-1,81	0,00283027
JAM2	P57087	-1,84	5,87E-05
PALM2AKAP2	Q9Y2D5	-1,84	2,84E-06
ITGA2B	P08514	-1,85	0,005976165
SORBS3	O60504	-1,85	3,49E-06
TNS2	Q63HR2	-1,85	3,49E-06
ADD2	P35612	-1,86	0,000576932
GYPE	P04921	-1,86	8,33E-06
UACA	Q9BZF9	-1,86	4,12E-06
WAS	P42768	-1,86	5,53E-05
GSTM5	P46439	-1,87	0,00238295
NRP1	O14786	-1,87	3,17E-05
SOD3	P08294	-1,87	9,82E-05
MCAM	P43121	-1,88	7,19E-05
CA2	P00918	-1,9	3,02E-05
CDH5	P33151	-1,9	2,30E-07
ABI3BP	Q7Z7G0	-1,91	0,00073793
CHIT1	Q13231	-1,92	8,54E-06
APOC2	P02655	-1,93	0,000401751
CLDN5	O00501	-1,94	2,07E-07
EVI2B	P34910	-1,94	0,000158007

GIMAP8	Q8ND71	-1,94	2,37E-06
CD34	P28906	-1,96	4,50E-06
EML1	O00423	-1,98	3,57E-05
HBG2	P69892	-1,98	0,008958947
IL33	O95760	-1,98	2,85E-05
HBE1	P02100	-1,99	7,90E-05
ITGA8	P53708	-1,99	0,000127459
SIPA1L2	Q9P2F8	-1,99	0,000141513
AK7	Q96M32	-2,02	0,000806452
CA1	P00915	-2,02	0,000161776
UBE2Q2	Q8WVN8	-2,02	0,000530868
TPPP3	Q9BW30	-2,03	0,000549882
OLFML3	Q9NRN5	-2,06	1,70E-05
HBD	P02042	-2,08	8,04E-05
EHD2	Q9NZN4	-2,09	5,32E-07
CAVIN2	O95810	-2,1	7,65E-08
HSPA2	P54652	-2,12	6,70E-06
CLEC14A	Q86T13	-2,13	2,77E-05
MCM5	P33992	-2,13	0,000232456
CAVIN3	Q969G5	-2,15	1,92E-05
HBB	P68871	-2,15	3,25E-05
KANK3	Q6NY19	-2,15	2,67E-05
ANK1	P16157	-2,16	0,000588228
CAMK1D	Q8IU85	-2,17	1,59E-05
HBA2	P69905	-2,17	3,38E-05
RASIP1	Q5U651	-2,17	2,30E-07
PODXL	O00592	-2,18	2,37E-06
SLC4A1	P02730	-2,18	0,000236869
ACADL	P28330	-2,2	7,82E-06
STXBP6	Q8NFX7	-2,2	0,000116155
ADIRF	Q15847	-2,21	0,000115039
RPS8	P62241	-2,22	1,81E-06
CSTF2	P33240	-2,23	2,73E-07
SLCO2A1	Q92959	-2,23	9,86E-05
RHAG	Q02094	-2,24	0,00014121
CLIC3	O95833	-2,27	2,21E-06
MME	P08473	-2,28	0,000197634
PRX	Q9BXM0	-2,29	4,17E-05
PDLIM2	Q96JY6	-2,3	5,12E-06
AQP4	P55087	-2,32	1,61E-05
CAVIN1	Q6NZI2	-2,32	4,00E-07
EPB42	P16452	-2,34	1,59E-05
ADIPOQ	Q15848	-2,38	3,39E-05
CDH13	P55290	-2,39	0,000137743
CA4	P22748	-2,4	2,85E-05

FHL1	Q13642	-2,4	2,04E-06
ZW10	O43264	-2,45	1,06E-05
SUSD2	Q9UGT4	-2,46	1,25E-05
LIMCH1	Q9UPQ0	-2,47	7,37E-07
SPARCL1	Q14515	-2,47	8,42E-06
AOC3	Q16853	-2,48	4,00E-07
CAV2	P51636	-2,52	7,66E-06
GPRC5A	Q8NFJ5	-2,53	2,73E-07
HSPB6	O14558	-2,53	2,34E-05
SCEL	O95171	-2,54	2,13E-05
ADH1B	P00325	-2,57	3,74E-06
UBR4	Q5T4S7	-2,59	1,25E-05
LYVE1	Q9Y5Y7	-2,6	7,88E-06
ACE	P12821	-2,63	4,57E-05
CD36	P16671	-2,68	2,53E-05
ENPEP	Q07075	-2,7	1,98E-05
CAV1	Q03135	-2,78	6,40E-07
ESAM	Q96AP7	-2,81	6,89E-07
OLFML1	Q6UWY5	-2,85	8,26E-06
FABP4	P15090	-3,33	1,37E-05
AGER	Q15109	-5,22	1,26E-06

Supplementary Table 2. Deregulated proteins in extracellular vesicles (EVs) purified from Tumor-draining vein (TDV) as compared to EVs purified from Peripheral vein (PV) identified by mass spectrometry, according to the following thresholds: $|\log_2 \text{fold change}| \geq 1$ and adjusted p value (Benjamini-Hochberg multiple testing correction) ≤ 0.05 .

Official Gene Symbol	Uniprot ID	\log_2 Fold Change (TDV vs PV)	adjusted p value
MUC5B	Q9HC84	5,04	0,005163828
CCT6A	P40227	3,74	0,00011637
UNC45A	Q9H3U1	3,53	0,005163828
IGHV5-51	A0A0C4DH38	3,52	0,010761768
ATP1A1	P05023	3,46	0,001897142
STXBP3	O00186	3,46	0,00272099
SSC5D	A1L4H1	3,28	0,000374093
VDAC1	P21796	3,28	0,000752903
F12	P00748	3,16	6,88E-06
SRPRB	Q9Y5M8	3,15	0,001117865
PRG4	Q92954	3,08	1,75E-07
TACC1	O75410	3,06	0,009133315
ECM1	Q16610	3,03	9,84E-05
ESYT1	Q9BSJ8	2,99	0,000687073
GPLD1	P80108	2,87	0,003160593
KLC1	Q07866	2,82	0,000427937
ANO10	Q9NW15	2,81	0,004454711
DOK3	Q7L591	2,8	0,006977266
PDLIM5	Q96HC4	2,79	0,001398696
ETHE1	O95571	2,77	0,001419739
CDSN	Q15517	2,73	0,000197884
FBLN1	P23142	2,72	0,000117672
IGHV1-24	A0A0C4DH33	2,68	0,010761768
CSRP1	P21291	2,63	0,013271342
IST1	P53990	2,62	0,005529207
PSMA7	O14818	2,61	0,005529207
USP9X	Q93008	2,59	0,000427937
TSPAN9	O75954	2,58	0,002819229
ATP8A1	Q9Y2Q0	2,57	0,000241783
SAA4	P35542	2,47	0,000160054
SPCS2	Q15005	2,47	0,003160593
KLKB1	P03952	2,46	0,000193921
VTN	P04004	2,46	4,30E-07
SQOR	Q9Y6N5	2,45	0,001117865
C1QC	P02747	2,43	7,07E-05
GARS1	P41250	2,41	1,56E-05
IGHV4OR15-8	A0A075B7B6	2,4	0,004749894
IGHV4-28	A0A0C4DH34	2,35	0,00464317
FN1	P02751	2,34	0,000427937

DOCK8	Q8NF50	2,33	0,00113822
C1QA	P02745	2,31	0,000114547
C1QB	P02746	2,3	0,00010095
CHCHD3	Q9NX63	2,3	0,003092678
AK1	P00568	2,28	0,012006362
FCGR2A	P12318	2,27	0,00167845
ITIH3	Q06033	2,26	0,000922349
GSR	P00390	2,25	0,025247146
ITIH2	P19823	2,24	0,001387605
HADHA	P40939	2,22	0,000740997
SERPINC1	P01008	2,21	1,05E-05
CPN1	P15169	2,13	0,000160054
SUCLG1	P53597	2,08	8,69E-06
MTHFD1	P11586	2,05	0,005219907
ATP5MK	Q96IX5	2,03	0,00860973
MCEMP1	Q8IX19	2,03	0,00161585
UQCRC2	P22695	2,03	0,004211563
DBI	P07108	2,02	0,019083761
NCKAP1	Q9Y2A7	2,02	0,013819146
LTF	P02788	1,99	0,010408772
MYO9B	Q13459	1,98	0,000752903
APOE	P02649	1,95	0,000752903
C1S	P09871	1,95	0,000561361
ROCK2	O75116	1,94	0,003435149
TAPBP	O15533	1,94	0,035816355
LMAN2	Q12907	1,93	0,003092678
COMT	P21964	1,9	0,01047747
GPD2	P43304	1,9	0,003732614
CFP	P27918	1,88	0,00113822
MVP	Q14764	1,88	0,00113822
NDUFS3	O75489	1,87	0,00666639
APOL1	O14791	1,86	0,003160593
PIGR	P01833	1,85	0,005163828
ITIH1	P19827	1,84	0,000193061
IGHV3OR15-7	A0A075B7D8	1,83	0,003435149
APOC4	P55056	1,82	0,010408772
ERP29	P30040	1,8	0,009357291
GIT1	Q9Y2X7	1,8	0,000632493
APOA5	Q6Q788	1,79	0,005274248
PRAF2	O60831	1,77	0,012869776
AFG3L2	Q9Y4W6	1,76	0,004211563
AGPS	O00116	1,76	0,01752043
CHMP6	Q96FZ7	1,75	0,010527381
GK	P32189	1,75	0,007439848
PGLYRP2	Q96PD5	1,75	0,027971085

RTN1	Q16799	1,75	0,007370395
COL6A1	P12109	1,73	0,010348489
HRG	P04196	1,72	0,000460469
MFGE8	Q08431	1,72	0,010761768
ANPEP	P15144	1,71	0,012869776
ARL1	P40616	1,71	0,000683682
CHMP4A	Q9BY43	1,71	0,010761768
APOB	P04114	1,7	0,005953852
M6PR	P20645	1,7	0,000973656
PZP	P20742	1,7	0,01207565
SELPLG	Q14242	1,69	0,0072182
VWA5A	O00534	1,68	0,019546533
STIP1	P31948	1,66	0,010761768
GSTM3	P21266	1,65	0,006882816
PCYOX1	Q9UHG3	1,63	0,005943017
C1R	P00736	1,62	0,006977266
AHNAK	Q09666	1,61	0,033453847
BMP1	P13497	1,61	0,002929196
SLK	Q9H2G2	1,6	0,012735232
TMEM40	Q8WWA1	1,6	0,002161694
SERPING1	P05155	1,59	0,00011637
UFM1	P61960	1,58	0,024387411
LRRC59	Q96AG4	1,56	0,00860973
HINT2	Q9BX68	1,53	0,014347975
NLRX1	Q86UT6	1,53	0,016488416
RHBDF2	Q6PJF5	1,52	0,006057433
EFR3A	Q14156	1,51	0,020097585
GRHPR	Q9UBQ7	1,51	0,003619564
PDGFB	P01127	1,51	0,005067556
STX11	O75558	1,49	0,003318568
HSPD1	P10809	1,48	0,005527433
APOC1	P02654	1,47	0,001909126
ACOT9	Q9Y305	1,46	0,023081524
ALDH9A1	P49189	1,44	0,019257889
RTN4	Q9NQC3	1,43	0,000427937
CLTC	Q00610	1,42	0,0072182
PLA2G7	Q13093	1,42	0,013971599
RAC2	P15153	1,42	0,038398813
CCT3	P49368	1,4	0,001926899
NAPG	Q99747	1,4	0,02224221
NECTIN2	Q92692	1,4	0,025251172
NSF	P46459	1,4	0,012316773
MENT	Q9BUN1	1,39	0,018292109
C3	P01024	1,38	0,000752903
HLA-E	P13747	1,38	0,045583536

MYO5A	Q9Y4I1	1,38	0,023007181
PON1	P27169	1,38	0,015104583
TOMM70	O94826	1,38	0,004465298
DEFA1B	P59665	1,37	0,012869776
IGKV1D-13	A0A0B4J2D9	1,36	0,044358883
DYNC1H1	Q14204	1,35	0,003372625
EML3	Q32P44	1,35	0,00798054
PDIA5	Q14554	1,35	0,021780221
CYB5R1	Q9UHQ9	1,34	0,008125336
KNG1	P01042	1,33	0,00464317
TM9SF3	Q9HD45	1,33	0,022309222
APOD	P05090	1,32	0,006284777
APMAP	Q9HDC9	1,31	0,013470424
HLA-A	P04439	1,3	0,045148108
PSMC2	P35998	1,27	0,010761768
AMBP	P02760	1,26	0,005274248
DCD	P81605	1,26	0,016995372
FASN	P49327	1,26	0,023970281
ATP5F1B	P06576	1,25	0,011741948
ROCK1	Q13464	1,25	0,014953809
GGH	Q92820	1,24	0,011294657
PGRMC1	O00264	1,24	0,003445327
COPS3	Q9UNS2	1,23	0,043359024
EXOC2	Q96KP1	1,22	0,019811628
ITPR2	Q14571	1,17	0,024742561
CANX	P27824	1,16	0,025247146
CERS2	Q96G23	1,15	0,015320762
PI4KA	P42356	1,15	0,025247146
IMMT	Q16891	1,14	0,004465298
APOA2	P02652	1,13	0,019167225
GRB2	P62993	1,13	0,020186629
ANGPTL6	Q8NI99	1,11	0,010527381
CFH	P08603	1,11	0,047992194
HSD17B10	Q99714	1,11	0,025247146
UBE2L3	P68036	1,11	0,004601418
CLINT1	Q14677	1,1	0,035371893
DSP	P15924	1,1	0,023237131
DYNC1LI1	Q9Y6G9	1,1	0,017346644
KIF2A	O00139	1,1	0,048185135
RTN2	O75298	1,09	0,034705416
CKAP5	Q14008	1,08	0,023007181
PLAA	Q9Y263	1,08	0,030698379
HABP2	Q14520	1,06	0,012869776
IVD	P26440	1,06	0,025247146
MPST	P25325	1,02	0,008166559

F11	P03951	1,01	0,0072182
MTSS1	O43312	1,01	0,025309349
STXBP5	Q5T5C0	-1	0,033883098
FTH1	P02794	-1,01	0,045148108
HSPB1	P04792	-1,01	0,043359024
PKM	P14618	-1,01	0,012528461
PSMB3	P49720	-1,01	0,020345051
FYB1	O15117	-1,02	0,0072182
GSTO1	P78417	-1,02	0,0492201
TPM3	P06753	-1,03	0,020792797
PDIA3	P30101	-1,04	0,007037555
CFB	P00751	-1,05	0,009827664
CORO1A	P31146	-1,05	0,010348489
LYN	P07948	-1,06	0,010239133
SPN	P16150	-1,07	0,016512733
ALOX12	P18054	-1,08	0,024742561
KALRN	O60229	-1,08	0,047015725
SPARC	P09486	-1,08	0,03756841
NAPA	P54920	-1,1	0,025128912
XPNPEP1	Q9NQW7	-1,1	0,034391058
GNB2	P62879	-1,11	0,045103393
MAPRE2	Q15555	-1,11	0,011212337
PDE5A	O76074	-1,13	0,015304526
CD69	Q07108	-1,14	0,017711253
TPT1	P13693	-1,14	0,02950035
ACTR3	P61158	-1,15	0,002348986
DAB2	P98082	-1,15	0,021780221
GPSM3	Q9Y4H4	-1,15	0,020097585
NIPSNAP3A	Q9UFN0	-1,15	0,018459208
MIF	P14174	-1,16	0,005953852
RAP2B	P61225	-1,16	0,030698379
ORM1	P02763	-1,17	0,017640205
STEAP3	Q658P3	-1,17	0,04841568
WASF2	Q9Y6W5	-1,17	0,038930642
CD55	P08174	-1,18	0,016116212
PGD	P52209	-1,18	0,009873924
PSMB2	P49721	-1,18	0,022408114
GMFG	O60234	-1,19	0,010348489
PSMD2	Q13200	-1,2	0,038216134
UBE2N	P61088	-1,2	0,005953852
VASP	P50552	-1,2	0,006158341
ADAM10	O14672	-1,21	0,046124199
TSG101	Q99816	-1,21	0,010772917
CAPZA2	P47755	-1,22	0,031687175
CLIC4	Q9Y696	-1,22	0,009311764

GP1BA	P07359	-1,23	0,041851392
MGLL	Q99685	-1,23	0,007375681
PRKCQ	Q04759	-1,23	0,026408051
ANXA5	P08758	-1,24	0,019201245
CASP6	P55212	-1,24	0,049056759
OTUB1	Q96FW1	-1,25	0,003092678
PSMA1	P25786	-1,25	0,009188779
SAR1A	Q9NR31	-1,26	0,010761768
RHEB	Q15382	-1,28	0,041852867
PPP1CA	P62136	-1,29	0,00745538
PRDX4	Q13162	-1,29	0,006158341
DMTN	Q08495	-1,3	0,011294657
INPP4B	O15327	-1,3	0,038930642
TMED8	Q6PL24	-1,3	0,02676502
PLEK	P08567	-1,31	0,01239374
LASP1	Q14847	-1,32	0,045148108
PSMD13	Q9UNM6	-1,33	0,009188779
EHD3	Q9NZN3	-1,34	0,00860973
VTA1	Q9NP79	-1,34	0,036145489
DNAJB6	O75190	-1,35	0,032237756
ERBIN	Q96RT1	-1,35	0,014977213
ACTB	P60709	-1,36	0,007439848
CAPZB	P47756	-1,37	0,005060358
RAP1GDS1	P52306	-1,37	0,01467737
HLA-DRA	P01903	-1,38	0,013246652
USP5	P45974	-1,38	0,011294657
CAPNS1	P04632	-1,39	0,011221589
TKT	P29401	-1,39	0,02647131
LDHB	P07195	-1,4	0,008800811
GP1BB	P13224	-1,41	0,014461113
PSMA3	P25788	-1,42	0,005802765
LAT	O43561	-1,43	0,008085796
GP5	P40197	-1,44	0,005953852
PTP4A2	Q12974	-1,45	0,003435149
TAGLN2	P37802	-1,45	0,001427344
ACTR1A	P61163	-1,46	0,004535614
POTEJ	P0CG39	-1,46	0,013011404
PPP2R1A	P30153	-1,48	0,01373111
DUSP3	P51452	-1,49	0,00161585
GP6	Q9HCN6	-1,53	0,014519195
GSTP1	P09211	-1,53	0,021241616
YWHAZ	P63104	-1,54	0,010527381
DOK2	O60496	-1,55	0,003543991
HSPA5	P11021	-1,55	0,001133384
P2RX1	P51575	-1,55	0,011221589

RAP1A	P62834	-1,55	0,006158341
GNAQ	P50148	-1,56	0,022062286
NAP1L1	P55209	-1,56	0,005060358
ACTA1	P68133	-1,57	0,012530983
DNM1L	O00429	-1,57	0,000752903
NCK2	O43639	-1,57	0,002161694
PAK2	Q13177	-1,58	0,00745538
PRKACB	P22694	-1,58	0,020792797
ACTR2	P61160	-1,59	0,006158341
CLEC1B	Q9P126	-1,6	0,038697599
PARK7	Q99497	-1,6	0,001918819
PRDX6	P30041	-1,6	0,013690512
HIBCH	Q6NVY1	-1,61	0,007690967
PDIA4	P13667	-1,61	0,009928527
S100A6	P06703	-1,61	0,001588033
ATP6V0D1	P61421	-1,62	0,003697545
HPCAL1	P37235	-1,63	0,007309002
SLFN14	P0C7P3	-1,63	0,017752332
HCLS1	P14317	-1,64	0,028352678
S100A4	P26447	-1,64	0,006995953
GC	P02774	-1,65	0,000555018
PLCB2	Q00722	-1,65	0,032904145
TUBB4A	P04350	-1,65	0,022024915
XPO7	Q9UIA9	-1,65	0,035816355
PDCD10	Q9BUL8	-1,67	0,005274248
YWHAH	Q04917	-1,67	0,014097472
ARF3	P61204	-1,68	0,010761768
ARHGDI1	P52566	-1,68	0,004384462
RNH1	P13489	-1,68	0,027271976
KPNB1	Q14974	-1,69	0,004651889
PRDX5	P30044	-1,69	0,017321264
TPM4	P67936	-1,71	0,005953852
TWF2	Q6IBS0	-1,71	0,016599066
CAB39	Q9Y376	-1,72	0,000303396
RANBP1	P43487	-1,72	0,017840008
RSU1	Q15404	-1,72	0,003318568
CSK	P41240	-1,73	0,011636889
ASL	P04424	-1,75	0,048185135
PPCS	Q9HAB8	-1,75	0,034650694
PSMB9	P28065	-1,75	0,009561612
ARPC4	P59998	-1,77	0,000958604
B2M	P61769	-1,77	0,001419739
ARPC2	O15144	-1,78	0,003076856
LGALS1	Q3ZCW2	-1,79	0,001419739
SOD1	P00441	-1,79	0,00194803

DDAH2	O95865	-1,8	0,001812206
ILK	Q13418	-1,8	0,003543991
CFL1	P23528	-1,81	0,002389777
USP14	P54578	-1,82	0,002739158
CRLF3	Q8IU18	-1,84	0,045799131
MPP1	Q00013	-1,84	0,006158341
STK38	Q15208	-1,84	0,000683682
ATIC	P31939	-1,86	0,008085796
TMOD3	Q9NYL9	-1,86	0,003092678
ARPC3	O15145	-1,87	0,002161694
PPIA	P62937	-1,87	0,001387605
APOH	P02749	-1,88	0,00011151
PNP	P00491	-1,88	0,002098122
WDR1	O75083	-1,88	0,001419739
TNIK	Q9UKE5	-1,89	0,004214604
GSPT1	P15170	-1,9	0,00478922
COTL1	Q14019	-1,91	0,000958604
DERA	Q9Y315	-1,91	0,000722663
ENO1	P06733	-1,91	0,001481559
SEPTIN2	Q15019	-1,91	0,00113822
PFN1	P07737	-1,92	0,002370816
PGK1	P00558	-1,93	0,000752903
SEPTIN7	Q16181	-1,94	0,001557169
SH3BGRL3	Q9H299	-1,94	0,00206868
GP9	P14770	-2	0,005943017
CAPZA1	P52907	-2,02	0,002635819
PPIF	P30405	-2,09	0,023456819
SARS1	P49591	-2,1	0,001059404
CALD1	Q05682	-2,11	0,00021558
ARPC5	O15511	-2,12	0,004353439
GLUD1	P00367	-2,12	0,005163828
EIF5A	P63241	-2,14	0,001780933
ETFB	P38117	-2,14	0,006809226
YWHAQ	P27348	-2,16	0,005274248
HBD	P02042	-2,18	0,011965692
ABI1	Q8IZP0	-2,23	0,0072182
PTPN1	P18031	-2,23	0,021241616
SRC	P12931	-2,23	0,000752903
HSPE1	P61604	-2,24	0,025247146
PF4	P02776	-2,25	0,000534311
TPM1	P09493	-2,28	0,002431113
GDI2	P50395	-2,32	0,019201245
UBE2V1	Q13404	-2,34	0,011390851
GET3	O43681	-2,36	0,022309222
PTPRJ	Q12913	-2,36	0,003127016

TMBIM1	Q969X1	-2,45	0,022024915
TOM1L2	Q6ZVM7	-2,46	0,014754364
STX4	Q12846	-2,47	0,001909126
UGP2	Q16851	-2,47	0,005045741
YWHAB	P31946	-2,49	0,000722663
HSPA8	P11142	-2,52	0,000561361
YWHAE	P62258	-2,52	0,000752903
ITGB2	P05107	-2,58	0,023007181
HLA-B	P01889	-2,7	0,000257986
SCAMP2	O15127	-2,75	0,014519195
IGHD	P01880	-2,78	0,027819184
PSME1	Q06323	-2,87	0,000174633
LAP3	P28838	-3,69	0,000160054
ATP2B4	P23634	-3,73	0,007375681
MYH7B	A7E2Y1	-4,28	0,010400085