



FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

**ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS VAV EN
MELANOMA CUTÁNEO**

AYLÉN AVILA

**TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
BIOINFORMÁTICA**

DIRECTOR: MAURICIO MENACHO MÁRQUEZ

CO- DIRECTOR: LUCIANO ANSELMINO

2023

**ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS VAV EN
MELANOMA CUTÁNEO**

Aylén Avila

Licenciada en Química – Universidad Nacional de Rosario

Este Trabajo Final es presentado como parte de los requisitos para optar al grado académico de Especialista en Bioinformática, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido previamente presentado para la obtención de otro título en ésta u otra Universidad. El mismo contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en Rosario, durante el período comprendido entre marzo del 2021 y marzo del 2023, bajo la dirección de los Dres. Mauricio Menacho-Márquez y Luciano Anselmino.

Anselmino.



Lic. Aylén Avila
Autora



Dr. Mauricio Menacho-Márquez
Director



Dr. Luciano Anselmino
Co - Director

Defendida:de 20__.

Agradecimientos:

En primer lugar, y como siempre, a mi compañero de vida; Ojeda.

Los agradecimientos se proponen como opcionales, no es mi caso. Este trabajo no hubiera sido imaginado, planificado, puesto en marcha, escrito, revisado ni presentado sin el acompañamiento, guía y soporte de tantas personas e instituciones.

Empiezo por quien me abrió las puertas a la investigación, el Dr. Menacho-Marquez. Mauri, quien dirige este trabajo y es guía en mi carrera profesional, agradezco sus sabias y honestas palabras.

Al Dr. Anselmino, mi co-director. Lucho, quien de la forma más paciente y cálida me dio la bienvenida al mundo de la bioinformática. *Tantas* tardes llenas de líneas de códigos no hubieran sido iguales sin su compañía.

A *Operación Triunfo*, grupo en el que conocí personas que me deslumbran intelectualmente. Flor, Lu, Maqui y Nahu, agradecida por los mates, las charlas, los desafíos y complicidades.

Al CIPReB, a Gus que me incorporó a su cálido grupo humano. Ceci, Fabi, Guille, Ivan, Juli, Pau y Susi, con quienes comparto la cotidianeidad, las oficinas y los *encuentros gastronómicos*.

A mis amistades y a las familias Principi, Avila y Di Crosta, aunque no alcancen las palabras ni las menciones son mi *mundo de fueguitos*. Aquí, en especial a Solchiz y a mi mamá, Analía, quien me guió siempre con amor y me permitió explorar todo lo que mi imaginación creaba.

Finalmente, cómo no agradecer a la *Universidad Nacional de Rosario* de la que soy *ciudadana* desde los doce años. Agradecida a esta casa de estudios por *transmitir críticamente el conocimiento con compromiso social*.

Publicaciones y Presentaciones a Congresos:

- “Diseño de un flujo de investigación usando R/Bioconductor para el estudio de melanoma cutáneo”. 2023. Avila A., Anselmino L., Menacho Márquez M. LatinR. Montevideo, Uruguay.
- “Estudio del papel de sinucleínas en la respuesta antitumoral en melanoma”. 2023. Malizia F., Zanotti L., Avila A., Anselmino L., Menacho Márquez M. Jornadas de Invierno: Regulación de la respuesta inmunitaria. Sociedad Argentina de Inmunología (SAI). Rosario, Argentina.
- “Vav2 and Vav3 impact immunological features and cellular characteristics in melanoma”. 2023. Mamberto M., Cesatti Luce N., Avila A., Anselmino L., Menacho-Márquez M. IUIS-SMI-FAIS Immuno-Morocco Course: Tumour Immune Microenvironment and Immunotherapies. Marrakech, Marruecos.
- “Characterizing specific roles of Vav family members in melanoma”. 2022. Avila A., Anselmino L., Cecati Luce N., Mamberto M., Bustelo X.R., Menacho-Márquez M. Revista Medicina. 82 - (Supl. V), 2022.
- “In silico approach to explore the role of the Rho GEF VAV3 in melanoma”. 18th World Congress on Cancers of the Skin. Buenos Aires, Argentina 2022.
- “Enrichment Analysis Associated To Vav3 Expression In Melanoma”. Revista Medicina. 81 - (Supl. III), 2021.

Abreviaturas y Símbolos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
BCR	Receptor de células B
Ca	Calcio
cADN	ADN complementario
CI	Intervalo de confianza (del inglés " <i>confidence interval</i> ")
CPM	Cuentas por millón
DE	Desvío estándar
DEG/DEGs	Gen diferencialmente expresado / Genes diferencialmente expresados
DISEASES	Base de datos de enfermedades asociadas a genes
ECM	Matriz extracelular
EMT	Transición epitelial-mesenquimatoso
FC	Tasa de cambio (del inglés " <i>Fold Change</i> ")
FDR	Tasa de descubrimientos falsos (del inglés " <i>False Discovery Rate</i> ")
FDR-Q	Valor p ajustado por la tasa de descubrimiento falso
GDP	Guanosina di fosfato
GEF	Factor intercambiador de nucleótidos de guanina (del inglés " <i>Guanine nucleotide Exchange Factor</i> ")
GO	Base de datos de ontología génica (del inglés " <i>Gene Ontology</i> ")
GSEA	Análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (del inglés " <i>Gene Set Enrichment Analysis</i> ")
GTP	Guanosina tri fosfato
HR	Tasa de riesgo (del inglés " <i>Hazard ratios</i> ")
HSA	Homo Sapiens (a anotación de la base de datos Reactome)
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
KEGG	Base de datos de genes y genomas (del inglés " <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i> ")
NES	Puntuación de enriquecimiento normalizada (del inglés " <i>Normalised Enrichment Score</i> ")
NGS	Secuenciación de última generación (del inglés " <i>Next Generation Sequencing</i> ")
ORA	Análisis de sobrerrepresentación de vías (del inglés " <i>Over Representation Analysis</i> ")
PPI	Interacción proteína-proteína (del inglés " <i>Protein Protein Interaction</i> ")
RNA-seq	Secuenciación de ARN
TCGA	Atlas del genoma del cáncer ("The Cancer Genome Atlas")
TCGA-SKCM	Atlas del genoma del cáncer--melanoma cutáneo (del inglés " <i>Skin Cancer Cutaneous Melanoma</i> ")
TCR	Receptor de células T
TIC	Células inmunes infiltradas en tumor (del inglés " <i>Tumor Infiltrating Cells</i> ")
TMM	Media recortada ponderada (del inglés " <i>Trimmed Mean of M-values</i> ")

Resumen:

Las proteínas VAV son factores de intercambio de nucleótidos guanina (GEFs) que desempeñan roles esenciales en diversos procesos fisiológicos y patológicos. Esta familia está compuesta por tres miembros que normalmente muestran redundancia funcional y están asociados con funciones proactivas en el cáncer. Sin embargo, el papel de estas proteínas en el melanoma ha sido poco explorado.

Nuestro objetivo fue caracterizar, mediante enfoques bioinformáticos, los procesos regulados específicamente por cada miembro de esta familia de proteínas en el melanoma.

En primer lugar, se descargaron datos de expresión génica de personas con melanoma cutáneo de la base de datos “ Atlas del Genoma del Cáncer” (TCGA) utilizando el paquete del entorno de programación R, TCGABiolinks. Las personas fueron divididas según la expresión alta o baja de Vav1, Vav2 y Vav3, y se construyeron gráficos de supervivencia utilizando el estimador de Kaplan-Meier. Se encontró asociación entre una alta expresión de Vav2 con un peor pronóstico ($p=0.045$), mientras que la alta expresión de Vav1 y Vav3 se correlacionó con una mayor probabilidad de supervivencia de las personas ($p=0.0022$ y 0.0019 respectivamente).

Luego, se identificaron genes diferencialmente expresados (DEGs) entre los grupos utilizando el paquete edgeR que aplica el método de máxima verosimilitud condicional ajustada por cuantiles. Los DEGs fueron seleccionados para valores de $|FC|>1$ y de $FDR<0.01$. Se realizó un análisis de enriquecimiento funcional para cada grupo de DEGs utilizando el paquete ReactomePA y el software GSEA.

Para estimar la infiltración de células inmunes y estromales en los tejidos tumorales, se calculó el Puntaje Inmune y el Puntaje de Pureza Tumoral basados en perfiles de expresión génica de células inmunológicas del microambiente tumoral, utilizando los algoritmos estimate y xCell. Luego, las firmas de infiltración de células inmunes se evaluaron mediante ocho algoritmos diferentes utilizando la aplicación

estimate y TIMER2.0. Se encontró una fuerte correlación positiva entre la expresión de Vav1 y las firmas de células inmunes ($p=2.2E-16$). No se observó correlación para la expresión de Vav2 o Vav3. Sin embargo, las Puntuaciones Inmune y de Microambiente estuvieron fuerte y positivamente asociadas con las expresiones de Vav1 (valor de $p<3E-16$) y Vav3 (valor de $p<3E-9$).

En conjunto, nuestros resultados sugieren que altas expresiones de Vav1 y Vav3, combinadas con una baja expresión de Vav2, resultan en un mejor pronóstico en el contexto del melanoma. Este pronóstico puede estar relacionado por la influencia de Vav1 sobre la comunicación entre las células tumorales y su microambiente, mientras que la alta expresión de Vav3 podría regular la activación de vías de señalización de la célula tumoral, promoviendo una mayor inmunogenicidad.

Palabras Clave: Bioinformática, Melanoma, Vav.

Abstract:

Analyzing Vav protein expression in cutaneous melanoma through computational methods

Vav proteins are RHO guanine nucleotide exchange factors (GEFs) that play essential roles in different physiological and pathological processes. This family is composed of three members normally showing functional redundancy and associated with proactive functions in cancer. Nevertheless, the role of these proteins in melanoma was poorly explored.

Our goal was to characterize, through bioinformatic approaches, the processes specifically regulated by each member of this protein family in melanoma.

The gene expression data from cutaneous melanoma patients were downloaded from the 'Cancer Genome Atlas' (TCGA) database using the R programming environment package, TCGABiolinks. The patients were divided based on high or low expression of Vav1, Vav2, and Vav3, and survival plots were constructed using the Kaplan-Meier estimator. An association was found between

high expression of Vav2 and worse prognosis ($p=0.045$), while high expression of Vav1 and Vav3 correlated with higher patient survival probability ($p=0.0022$ and 0.0019 respectively).

Then, differentially expressed genes (DEGs) were identified between the groups using the edgeR package, which applies the quantile-adjusted conditional maximum likelihood method. DEGs were selected for $|FC|>1$ and $FDR<0.01$. Functional enrichment analysis was performed for each group of DEGs using the ReactomePA package and GSEA software.

To estimate immune and stromal cell infiltration in tumor tissues, Immune Score and Tumor Purity Score were calculated based on gene expression profiles of immune cells in the tumor microenvironment, using the estimate and xCell algorithms. Subsequently, immune cell infiltration signatures were evaluated by eight different algorithms using the estimate package and TIMER2.0 application. A strong positive correlation was found between Vav1 expression and immune cell signatures ($p=2.2E-16$). No correlation was observed for Vav2 or Vav3 expression. However, Immune and Microenvironment Scores were strongly and positively associated with Vav1 ($p\text{-value}<3E-16$) and Vav3 ($p\text{-value}<3E-9$) expressions.

In conclusion, our results suggest that high expressions of Vav1 and Vav3, combined with low expression of Vav2, lead to a better prognosis in the context of melanoma. This prognosis might be related to Vav1's influence on communication between tumor cells and their microenvironment, while high expression of Vav3 could regulate the activation of tumor cell signaling pathways, promoting higher immunogenicity.

Índice

Introducción	10
Cáncer	10
Metástasis	11
Rho GTPasas	14
Proteínas Vav	14
Melanoma	15
Bases de datos, bioinformática y cáncer	15
Perfiles de expresión génica obtenidos por RNASeq	16
Atlas genómico del cáncer (TCGA, The Cancer Genome Atlas)	18
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Materiales y métodos	20
Obtención y preprocesamiento de datos	20
Construcción de grupos de comparación	20
Evaluación de la asociación entre características clinicopatológicas y sobrevida global	21
Análisis diferencial y selección de genes	21
Análisis de enriquecimiento funcional	21
Construcción y análisis de la red de interacción proteína-proteína	23
Evaluación de proporción de células del infiltrado inmunológico	23
Flujo de trabajo	24
Resultados	25
Obtención y preprocesamiento de datos	25
Análisis de expresión diferencial	27
Análisis de sobrerrepresentación de vías de los DEGs comunes a los tres contrastes	28
Análisis de interacción proteína-proteína de los DEGs comunes	30
DEGs identificados para el contraste de baja y alta expresión de Vav1	32
Análisis de sobrerrepresentación de vías para los DEGs identificados en el contraste de alta y baja expresión de Vav1	33
Análisis de conjunto de genes para el contraste de baja y alta expresión de Vav1	33
Redes de interacción proteína-proteína para Vav1	36
DEGs identificados para el contraste entre alta y baja expresión de Vav2	38
Análisis de sobrerrepresentación de vías para los DEGs identificados en el contraste de alta y baja expresión de Vav2	38
Análisis de conjuntos de genes para el contraste de baja y alta expresión	

de Vav2	38
Redes de interacción proteína-proteína para Vav2	40
DEGs identificados para el contraste de alta y baja expresión de Vav3	42
Análisis de sobrerrepresentación de vías para los DEGs identificados en el contraste de alta y baja expresión de Vav3	42
Análisis de conjuntos de genes para el contraste de baja y alta expresión de Vav3	43
Interacción entre proteínas	45
Evaluación de proporción de células del infiltrado inmunológico	47
Discusión	52
Conclusiones	57
Bibliografía	58
Anexos	62
Figuras	62
Figura A-1	62
Figura A-2	63
Figura A-3	64
Tablas	65
Tabla A-1	65
Tabla A-2	66
Tabla A-3	69
Tabla A-4	71
Tabla A-5	88
Tabla A-6	89
Tabla A-7	94
Tabla A-8	97

Introducción

Cáncer

El término cáncer incluye un gran grupo de enfermedades que afectan a diferentes partes del organismo, caracterizadas por fallas en mecanismos relacionados con la proliferación y diseminación celular. Durante el 2020 la mortalidad por cáncer ascendió a 10 millones de personas a nivel mundial. En Argentina las tasas de incidencia (218.2 casos por 100000) y de mortalidad (106.1 casos por 100000), ajustadas por edad, posicionan al país en una situación de riesgo media-alta (GLOBOCAN, 2020). La mortalidad se ve reducida cuando se detecta e inicia un tratamiento de manera temprana. El diagnóstico temprano requiere de un sistema de atención ágil, que pueda evaluar las características del tumor y referir a un tratamiento adecuado de manera rápida.

De acuerdo al tipo celular y tejido en el cual se desarrolla el tumor se lo puede clasificar en carcinomas (células epiteliales), sarcomas (tejido conjuntivo o fibras musculares), leucemias (células hematopoyéticas) o derivados del sistema nervioso (Fletcher et al., 2002).

El desarrollo tumoral es un proceso complejo de múltiples pasos que puede culminar en una transformación de células normales a malignas siendo características la evasión del sistema inmune, resistencia a apoptosis y cambios morfológicos, entre otros. Hanahan y Weinberg (2000) generaron y actualizaron (2011) los *Hallmarks* del cáncer que consisten en la caracterización de los procesos esenciales y compartidos por todos los tipos tumorales. En 2022 Hanahan realizó una última actualización, incorporando cuatro nuevas categorías enfatizando en que la biología de los tumores ya no puede entenderse enumerando únicamente las características esenciales del cáncer sino que debe abarcar las contribuciones del “microambiente tumoral” a la tumorigénesis, como puede observarse en la **Figura 1** (Hanahan & Weinberg, 2000, Hanahan & Weinberg, 2011, Hanahan 2022).

El microambiente tumoral está conformado por componentes celulares y no celulares. El componente celular incluye, además de células tumorales, fibroblastos

asociados a tumores, células endoteliales, derivadas de la médula ósea, adipocitos y células del sistema inmune (**Figura 2**). El componente no celular es la ECM, cuya función está desregulada en el contexto del cáncer (Lu et al., 2019).

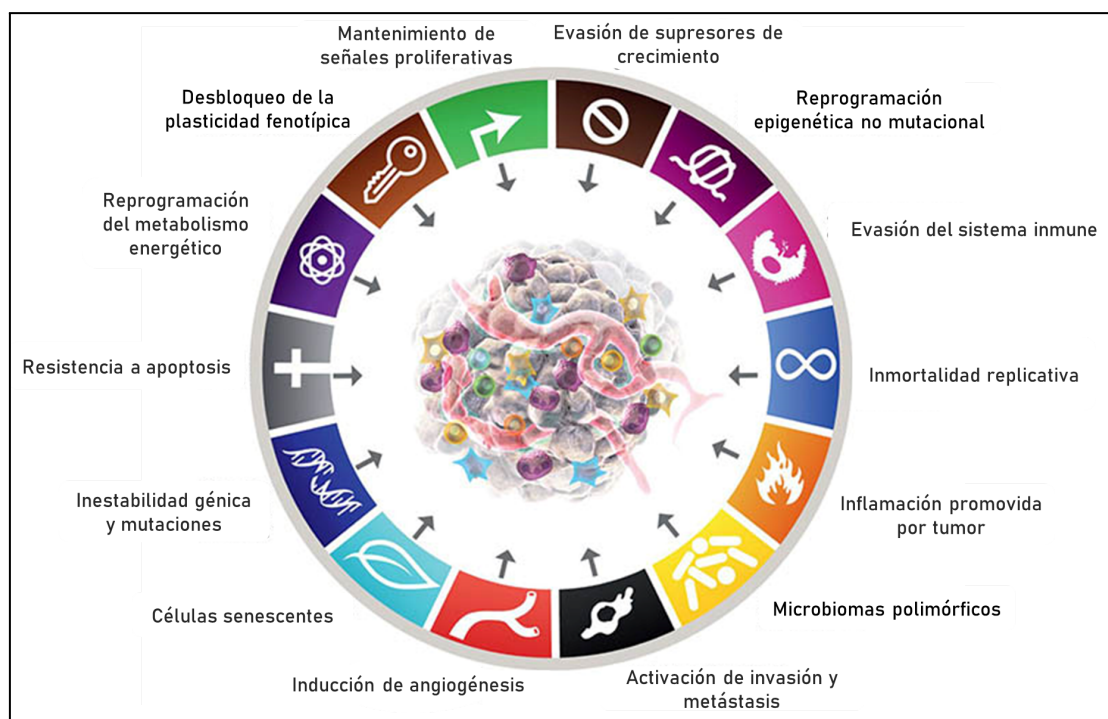


Figura 1. Hallmarks o características esenciales de las células tumorales adquiridas durante el desarrollo tumoral. Adaptado de Hanahan, 2022.

La interacción entre el tumor y su microambiente es bidireccional y afecta en gran medida el inicio, la progresión y la resistencia a los fármacos del tumor; dependiendo de su composición (Sevic et al., 2019).

Metástasis

La metástasis consiste en la diseminación de las células cancerígenas desde su sitio de origen hacia otro órgano o tejido donde proliferan formando un nuevo tumor. Depende de propiedades tanto de la célula tumoral como de la persona huésped. El proceso metastásico es multifactorial y consiste en una compleja serie de pasos, como se puede evidenciar en la **Figura 3**.

La cascada metastásica es selectiva, parcialmente adaptativa, ineficiente y posee regulación genética y epigenética. El proceso de migración, desde el sitio tumoral de origen, puede ser por vía sanguínea, linfática o transcelómica y requiere

que las células adquieran propiedades invasivas (**Figura 3 A**), por transición epitelio mesénquima (EMT), y haya una reestructuración del citoesqueleto y remodelación de la matriz extracelular (ECM) (**Figura 3 B**). La EMT se caracteriza por la pérdida de la polaridad celular y disminución en la regulación de proteínas epiteliales, como cadherinas y cateninas que participan en la regulación de la adhesión célula a célula. Este cambio y pérdida de la adhesión celular facilita el proceso de migración tumoral (Geiger & Peeper, 2009).

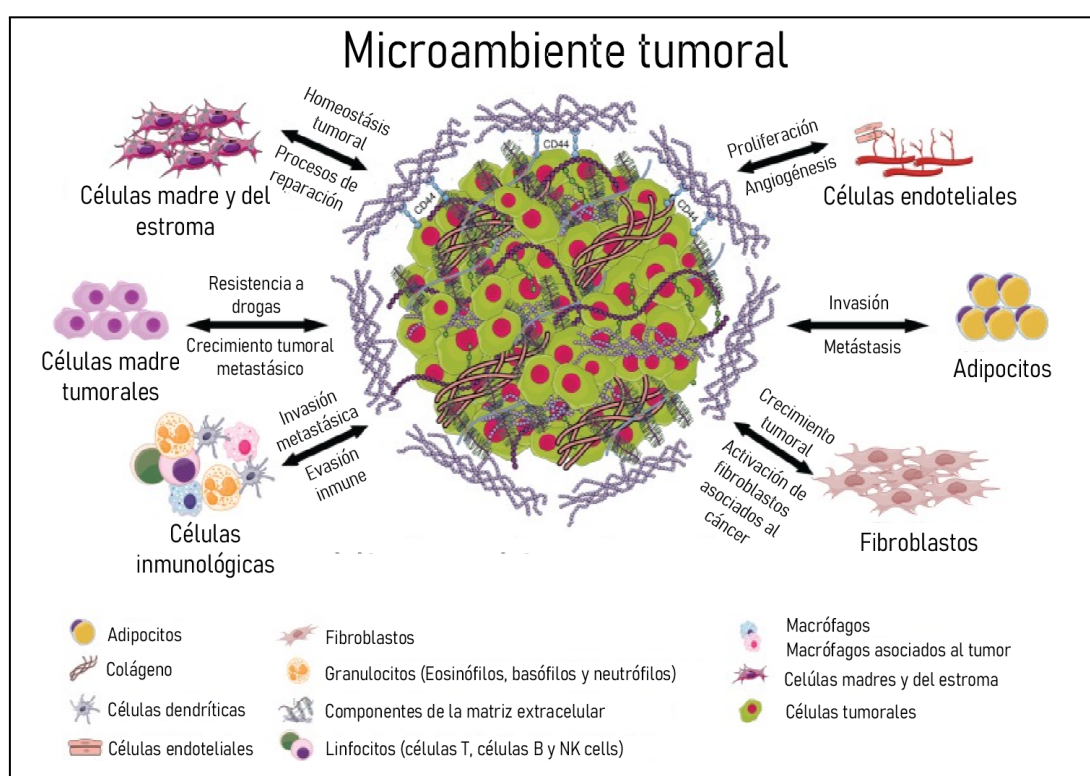


Figura 2. Representación esquemática de la composición y función del microambiente tumoral en la progresión del cáncer. Adaptado de Sevic et al., 2019.

Para poder atravesar la membrana basal que envuelve los tejidos, rica en glicoproteínas, las células cancerosas secretan enzimas digestivas (metaloproteasas) que le permiten continuar su migración, remodelando la EMC. En este sentido la angiogénesis y/o la linfangiogénesis son también necesarias para que las células tumorales puedan adquirir acceso a estos vasos, por lo que promueven su crecimiento dentro y alrededor del tumor (**Figura 3 C-D**) (Yilmaz & Christofori, 2009).

Luego, para que se produzca la migración de las células tumorales a través de los vasos hasta llegar a un lecho capilar y extravasarse invadiendo un nuevo tejido (**Figura 3 E-G**), éstas deben sobrevivir a la apoptosis inducida por desprendimiento o anoikis. La activación de integrinas, por quinasas como Src, permite proteger a las células de anoikis y por lo tanto favorecer el proceso metastásico (Geiger & Peeper, 2009; Pelaz S.G. & Tabernero A., 2022).

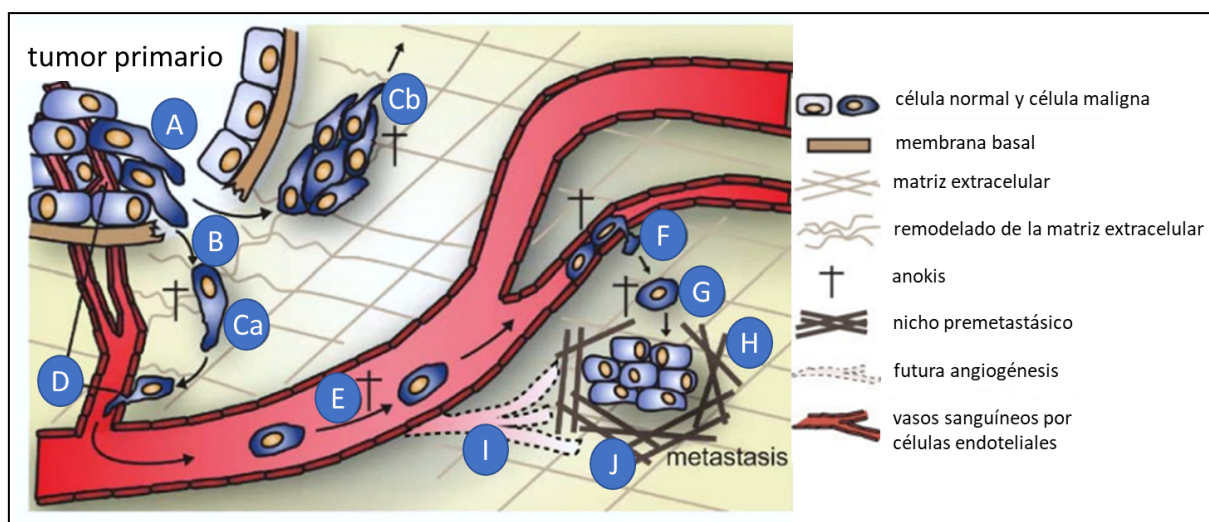


Figura 3. Cascada metastásica. **A)** Las células del tumor primario experimentan una transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) y adquieren propiedades invasivas. **B)** Degradación de las membranas basales y remodelación de la matriz extracelular (ECM). **C)** Las células tumorales invaden el tejido circundante como células individuales (**Ca**) o colectivamente (**Cb**). **D)** Intravasación de células tumorales en vasos recién formados dentro o cerca del tumor. **E)** Las células tumorales se transportan a través de la vasculatura y se detienen en un lecho capilar donde se extravasan (**F**), pudiendo permanecer latentes durante años (**G**) hasta convertirse en un tumor secundario/macrometástasis (**H, I y J**) con vascularización, que puede permanecer latente. La anoikis podría dificultar la metástasis en varios pasos de la cascada, como se indica en el esquema con una cruz. Adaptado de Geiger & Peeper, 2009.

El proceso metastásico requiere de muchos pasos y de que las células tumorales no sufran anoikis antes de formar el nicho metastásico. En este sentido el microambiente tumoral puede actuar facilitando la supervivencia o no del tumor, dependiendo de su composición (Sevic et al., 2019).

Si bien no hay una única causa que conlleve a la desregulación del ciclo celular, proliferación celular y transición epitelio-mesénquima asociadas al desarrollo tumoral, hay ciertas familias de proteínas que controlan muchos procesos relacionados con estas funciones.

Rho GTPasas

Las GTPasas son consideradas interruptores (switch) biológicos que se unen e hidrolizan Guanosina Tri Fosfato (GTP), alternando entre sus formas activa (unidas a GTP) e inactiva (unidas a GDP). La familia de las pequeñas GTPasas, involucrada en vías de señalización y regulación, está subdividida en las cinco subfamilias Arf, Ras, Rho, Rab y Ran.

Particularmente, las Rho GTPasas incluyen varias proteínas como RhoA, Rac1 y Cdc42, que controlan una variedad de funciones celulares mediante la regulación de la contractilidad de actina y de estructuras periféricas de actina, que incluyen la morfología celular, la locomoción y la polaridad (Schaefer et al., 2014). En varias investigaciones se ha observado que la desregulación de la función de las Rho GTPasas en cáncer se asocia con características fundamentales de la progresión, incluidos cambios en la expresión génica, supervivencia celular, transformación oncogénica, metabolismo tumoral e invasividad (Cook et al., 2014; Porter et al., 2016 y Olson, 2018). La actividad de las Rho GTPasas está estrictamente regulada por tres clases de proteínas, las activadoras de GTPasas, las inhibidoras de GTPasas y los factores intercambiadores de guanina (GEFs).

Proteínas Vav

Entre los más de 70 Rho GEFs conocidos, se encuentran la subfamilia de proteínas Vav, compuesta por tres miembros en humanos y ratón: Vav1, Vav2 y Vav3 (Bustelo, 2014). Estas proteínas, activadas por tirosina quinasas, exhiben una estructura multidominio que les permite activar tanto rutas dependientes de catálisis como independientes de su actividad sobre las GTPasas. Los análisis de ratones knockout de la familia Vav han demostrado que desempeñan funciones cruciales en los sistemas inmunitario, cardiovascular y nervioso, y confirmaron su importancia para el desarrollo de una variedad de tumores (Menacho-Marquez et al., 2013; Citterio et al., 2013 y Bustelo, 2014).

Datos previos de nuestro grupo demuestran que las proteínas Vav2 y Vav3 cumplen papeles importantes durante el desarrollo de tumores de piel, regulando

funciones celulares asociadas al crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis (Menacho-Marquez et al., 2013). Sin embargo, el papel de las proteínas Vav es controversial, ya que, dependiendo del tipo de cáncer, se las ha identificado en roles tanto pro como antitumorales. Más específicamente en melanoma, se conoce poco acerca de los programas transcripcionales controlados por cada una, así como de las vías en común en las que participan durante los fenómenos asociados al desarrollo tumoral.

Melanoma

El melanoma es originado por la transformación maligna y posterior proliferación descontrolada de los melanocitos, células derivadas embriológicamente de células madres pluripotentes de la cresta neural. Durante el desarrollo fetal, no sólo migran y se diferencian predominantemente dentro de la epidermis, sino también en otros sitios que contienen pigmentos extra cutáneos como los ojos, las meninges, el esófago y las membranas mucosas. Por lo tanto, se pueden caracterizar tres subtipos de melanoma: el melanoma cutáneo (el más común) que surge de los melanocitos en la epidermis, el melanoma mucoso y el melanoma uveal (Yousaf & Larkin, 2013). El melanoma cutáneo es la forma más severa del cáncer de piel y constituye un gran problema sanitario a nivel nacional y mundial. La incidencia global de melanoma continúa en aumento y los principales factores que predisponen a su desarrollo parecen estar relacionados con un aumento de exposición crónica a radiación UV (ASCO, 2019). En nuestro país las tasas de incidencia (2.9 casos por 100000) y mortalidad (0.93 casos por 100000) por melanoma, ajustadas por edad, posicionan a la Argentina en valores medios-altos respecto de los niveles mundiales (Globocan, 2020).

Bases de datos, bioinformática y cáncer

En los últimos veinte años, los avances tecnológicos han revolucionado el estudio y análisis de la expresión génica, permitiendo la generación de grandes bases de datos de acceso público que albergan una vasta cantidad de información ómica. Estas bases contienen datos sobre la expresión de genes en diferentes tejidos, condiciones y enfermedades, incluyendo el cáncer. Este crecimiento

exponencial de datos ha impulsado el campo de la bioinformática, que desempeña un papel fundamental en la gestión, integración, análisis y visualización de estos datos biológicos y moleculares.

La bioinformática se convierte así en una herramienta indispensable para explorar y comprender la información contenida en las bases de datos públicas. Uno de los enfoques más comunes en el estudio del cáncer es el análisis de expresión génica diferencial, que permite identificar genes cuya expresión varía significativamente entre muestras de distintos tipos de tejido tumoral. Este tipo de análisis proporciona información valiosa sobre los genes que están involucrados en la progresión del cáncer, la respuesta al tratamiento y otros procesos biológicos relevantes.

El análisis de expresión diferencial se lleva a cabo utilizando datos de expresión génica, muchos de estos datos se encuentran disponibles en bases de datos públicas. Estos datos se obtienen a partir de técnicas como la secuenciación de ARN (RNA-seq) y los microarreglos. La bioinformática ofrece una variedad de herramientas y métodos para descargar, manipular, preprocesar, normalizar y analizar estos datos. Se utilizan técnicas estadísticas y algoritmos específicos para identificar los genes diferencialmente expresados (DEGs) y realizar pruebas de significancia.

Perfiles de expresión génica obtenidos por RNASeq

La técnica de RNA-seq (secuenciación de ARN) es una herramienta que se utiliza para analizar el transcriptoma, es decir, el conjunto de ARN mensajeros (ARNm) presentes en una muestra biológica en un momento dado. A diferencia de los microarrays, además de permitir detectar y cuantificar la expresión de varios genes simultáneamente, también permite identificar variantes de empalme alternativas y descubrir nuevos ARN no codificantes.

En el contexto del cáncer, la técnica de RNA-seq puede utilizarse para investigar genes que desempeñan un papel crítico en la regulación del crecimiento

celular y su disfunción puede conducir al desarrollo y progresión del cáncer, como oncogenes y genes supresores de tumor.

El proceso de obtención y análisis del RNA-seq implica los siguientes pasos:

- Extracción del ARN: Se extrae el ARN total de las muestras de tejido tumoral o de células cancerosas utilizando métodos de extracción de ARN.
- Preparación de la biblioteca: El ARN extraído se convierte en una biblioteca de secuenciación mediante la eliminación de ribosomas y la conversión de ARN en ADN complementario (cADN). Luego, se realizan adaptadores para etiquetar las moléculas de cADN y se amplifican para generar suficiente cantidad de ADN para la secuenciación.
- Secuenciación: La biblioteca preparada se somete a secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), que permite secuenciar millones de fragmentos de ADN al mismo tiempo. Durante este proceso, se generan lecturas cortas o secuencias de nucleótidos que representan las regiones transcritas del genoma.
- Análisis bioinformático: Las secuencias de ARNm obtenidas se alinean con el genoma de referencia para mapearlas y determinar a qué genes corresponden. Luego, se realiza un análisis cuantitativo para medir los niveles de expresión de los genes en las muestras de cáncer.
- Identificación de genes de interés: Comparando los niveles de expresión de los genes entre grupos de comparación en base a características fenotípicas predeterminadas (como por ejemplo, tumores con expresión alta versus expresión baja de un determinado gen, o tumores resistentes a una quimioterapia versus no resistentes, etc.), es posible identificar genes que están sobreexpresados (*upregulados*) o subexpresados (*downregulados*) en una de las condiciones dadas. Además, se pueden utilizar métodos de análisis de enriquecimiento funcional para identificar vías biológicas y procesos celulares que están alterados.

En resumen, la técnica de RNA-seq permite analizar de manera global la expresión génica en muestras de tumores e identificar diferencias significativas que proporcionan información sobre las alteraciones moleculares subyacentes al cáncer y potencialmente identificar nuevos objetivos terapéuticos o biomarcadores.

Atlas genómico del cáncer (TCGA, The Cancer Genome Atlas)

En 2006 y con el objetivo de recopilar y analizar datos clínicos y moleculares en distintos tipos tumorales, el National Cancer Institute junto al National Human Genome Research Institute crearon el consorcio TCGA (TCGA, 2006). Este repositorio, <https://portal.gdc.cancer.gov/>, cuenta con datos clínicos, información histopatológica, datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y epigenéticos que se encuentran, en su gran mayoría, de libre acceso. Dentro de este repositorio se encuentran diferentes proyectos asociados a cada tipo de cáncer, para el caso del melanoma la denominación del proyecto es TCGA-SKCM (por sus siglas en inglés, Skin Cancer Cutaneous Melanoma).

En este trabajo se propone utilizar herramientas bioinformáticas para analizar la información disponible en base de datos públicas con el fin de comprender los mecanismos a través de los cuales la familia de proteínas Vav interviene en el desarrollo del melanoma cutáneo.

Objetivo general

Analizar datos de expresión génica que permitan identificar perfiles transcripcionales asociados a la variación de la expresión de proteínas Vav y explorar las principales vías influenciadas por la expresión de estas proteínas y la forma en que éstas afectan la respuesta inmune.

Objetivos específicos

- Obtener perfiles de expresión génica asociados con la alta/baja expresión de cada miembro de la subfamilia Vav en melanoma.
- Identificar vías influenciadas por la variación de la expresión de cada proteína Vav mediante análisis de enriquecimiento funcional de genes y grupos de genes.
- Generar una red de interacción proteína-proteína basada en los genes diferencialmente expresados identificados para localizar genes reguladores que podrían estar siendo afectados por variaciones de la expresión de proteínas Vav.
- Estudiar la forma en la que la expresión de proteínas Vav afecta la respuesta inmune mediante la aplicación de algoritmos específicos para determinar la proporción de genes diferencialmente expresados asociados a células del microambiente tumoral.

Materiales y métodos

Obtención y preprocesamiento de datos

Para realizar la búsqueda y descarga de datos de expresión génica del repositorio TCGA, se utilizó el paquete R/Bioconductor 'TCGAbiolinks' versión 3.17 (Colaprico et al. 2015, Silva et al. 2016 y Mounir et al. 2019). Los datos incluidos en el presente estudio provienen de muestras únicas de personas con tumores primarios de melanoma (n = 460). Antes de iniciar el análisis, se llevó a cabo una limpieza y se eliminaron los archivos de personas que no presentaron información clínico-patológica (sobrevida general, edad, sexo, etnia, estadio tumoral) asociados a la matriz de expresión génica compuesta de un total de 20531 genes por paciente. Para la manipulación y limpieza de la matriz de expresión se utilizó el paquete 'tidyverse' versión 2.0.0 (Wickman & Grolebud, 2018).

El análisis de los datos se realizó en el entorno R/Bioconductor versión 3.17 (Gentleman et al., 2004). Luego de la limpieza, las cuentas crudas (raw counts) fueron normalizadas mediante dos estrategias: cuentas por millón (CPM) y media recortada ponderada (TMM) según lo correspondiente a cada tipo de análisis. Ambas estrategias permiten comparar los valores de expresión y realizar el análisis de la expresión diferencial. Las CPM y TMM se calcularon a través de las funciones *cpm* y *calcNormFactors* del paquete 'edgeR' versión 3.40.2 (Robinson & Oshlack, 2010).

Construcción de grupos de comparación

Utilizando la función *surv_cutpoint* del paquete 'survminer', versión 0.4.9, se determinaron los valores de expresión génica de corte, en CPM, correspondientes a la expresión alta y baja para cada miembro de la familia Vav (Kassambara, 2016). El punto de corte óptimo se obtuvo utilizando estadísticas de rango seleccionadas de manera óptima, con una proporción mínima de observaciones por grupo del 25%. Se utilizó la prueba de log-rank para comparar las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier entre los grupos definidos de alta y baja expresión.

Evaluación de la asociación entre características clinicopatológicas y sobrevida global

A través de un modelo univariado de riesgos proporcionales de Cox se analizó la relación entre los parámetros clinicopatológicos y la supervivencia global. Los Hazard ratios (HR) fueron estimados para cada característica. Se consideraron como significativas aquellas asociaciones con un $HR > 1$ y un $p \text{ value} < 0.05$. El análisis se realizó utilizando el paquete 'survminer' versión 0.4.9 (Kassambara, 2016).

Análisis diferencial y selección de genes

El análisis de expresión diferencial entre personas con alta y baja expresión para cada miembro de la familia Vav se llevó a cabo utilizando la función *Exact Test* del paquete 'edgeR' versión 3.38.4 (Robinson et al., 2010; McCarthy et al., 2012 y Chen et al., 2016). Los DEGs para cada grupo de comparación se seleccionaron en función de valores de corte establecidos para su tasa de descubrimientos falsos (FDR) y el logaritmo del FC ("fold change"), los valores de corte fueron un $FDR < 0.01$ y un $\log FC > 1$.

Se compararon las listas de DEGs para cada par de confrontación alta/baja expresión mediante diagramas de Venn construidos con el paquete 'ggVennDiagram' versión 1.2.2 (Gao et al., 2021). Se construyeron así cuatro grupos de genes: i- Genes diferencialmente expresados al variar la expresión de cualquiera de los tres miembros de la familia, ii- Genes diferencialmente expresados al variar sólo la expresión de VAV1, iii- DEGs al variar sólo la expresión de VAV2 y iii- DEGs al variar sólo la expresión de VAV3.

Análisis de enriquecimiento funcional

Con las listas de DEGs obtenidas mediante el análisis de expresión diferencial se realizó un análisis de sobrerrepresentación de genes (ORA) utilizando los paquetes 'reactomePA' versión 1.44.0 y 'enrichplot' versión 1.20.0 (Yu & He, 2016 y Yu, 2023). Se generaron gráficos de tipo dotplot en los cuales se indican las diez vías más representadas por el set de genes dado ($p < 0.05$). En los gráficos hay tres

referencias importantes: el *generatio* o proporción de genes de nuestro set en la vía; p value de la significancia con un color característico según su valor; y el tamaño del punto en función del número de genes.

Además, se utilizó la matriz de expresión génica para realizar un análisis de enriquecimiento de grupos de genes (GSEA) entre los fenotipos de alta vs baja expresión de cada miembro de la familia Vav. Para ello se empleó el software GSEA versión 4.2.3, con el que se evaluó el enriquecimiento de las firmas moleculares de las bases de datos de anotaciones funcionales como GeneOntology, KEGG, y Reactome (Kanehisa & Goto, 2000; Consortium GO, 2004 y Croft et al., 2014). Así como de algunas firmas de la MSigDB 3.0 (Subramanian et al., 2005; Mootha et al., 2003; Liberzon et al., 2011; Yu, 2016 y Yu, 2023). A partir de una prueba de tipo permutación de grupos de genes con 1000 repeticiones, se generó una estadística *t* de los genes en cada ruta. Las vías sobrerreguladas se definieron por una puntuación de enriquecimiento normalizada NES (por sus siglas en inglés) >0 y las subreguladas por una $NES < 0$. El FDR-Q es la estimación de la probabilidad de que el NES represente un falso positivo. Las vías con un valor de FDR-Q $value < 0.01$ fueron consideradas como significativamente enriquecidas, a menos que se indique lo contrario.

Se generó un mapa de calor para cada contraste fenotípico de expresión de Vav, es decir, Vav alta vs Vav baja. El mapa de calor o *heatmap* está constituido por columnas y filas, en donde cada columna representa una muestra experimental, en nuestro caso es la muestra de cada persona con melanoma cutáneo; y cada fila representa un gen del conjunto de genes analizado. Las muestras son ordenadas en función de una condición de referencia, en nuestro caso según la expresión de cada Vav. Los genes de cada fila, suelen estar ordenados según alguna métrica, como su contribución al enriquecimiento del conjunto. Los colores en el heatmap representan los niveles de expresión de los genes en diferentes muestras. Los colores generalmente van desde colores fríos (como el azul) para expresión baja, pasando por colores neutros (como el blanco) para expresión media, hasta colores cálidos (como el rojo) para expresión alta. El mapa de calor, es utilizado para encontrar patrones de expresión. Estos patrones podrían ser áreas en las que un grupo de

genes muestra una expresión aumentada o disminuida. Estos patrones pueden sugerir la activación o represión de ciertos procesos biológicos o vías metabólicas; o en nuestro caso, asociación a un fenotipo.

Construcción y análisis de la red de interacción proteína-proteína

Con las cuatro listas de DEGs obtenidas se generaron redes de interacción proteína-proteína (PPI) utilizando la herramienta de búsqueda en línea para la recuperación de genes interactuantes STRING versión 11.5 (<http://www.string-db.org/>). La red PPI se exportó y visualizó utilizando el software Cytoscape versión 3.9.1. Se realizó una limpieza de la red, visualizando únicamente los “vecinos cercanos” de cada Vav. Este procedimiento involucra un cálculo que asocia un índice de vecino más cercano a cada entidad, en base a la distancia promedio desde cada entidad hasta la entidad vecina más cercana.

Evaluación de proporción de células del infiltrado inmunológico

Las proporciones relativas de diferentes tipos de células inmunes infiltradas en tumor (TIC) se calcularon en cada muestra del conjunto de datos TCGA-SKCM. Utilizando el archivo de expresión a partir de la aplicación de métodos específicos de inmuno deconvolución para detección de TICs. Se utilizó el paquete ‘estimate’ versión 1.0.13, y la aplicación TIMER versión 2.0 (<http://timer.cistrome.org/>) que utiliza los métodos CIBERSORT, quanTIseq, xCell, MCP-counter (Yoshihara et al., 2013; Aran et al., 2017; Racle et al., 2017; Bitch et al., 2019; Finotello et al., 2019; Newman et al., 2019; Sturm et al., 2019; y Li et al., 2020). Utilizando la función *cor.test* del paquete ‘tidyverse’ versión 2.0.0, se evaluó la correlación entre los valores de expresión de cada miembro de la familia Vav y las puntuaciones inmunes de xCell y estimate (Wickman & Groleud, 2018). El coeficiente de correlación rho de Spearman puede tomar valores entre -1 y 1, dependiendo de la característica de la asociación. En caso de obtenerse una asociación significativa ($p < 0.01$) será positiva ($\rho > 0$), negativa ($\rho < 0$) y fuerte ($|\rho| \geq 0.9$), moderada ($0.5 \leq |\rho| < 0.8$) o débil ($0.2 < \rho < 0.5$) (Martinez Ortega et al., 2009). Con la función *ggscatterstats* del paquete ‘ggstatsplot’ versión 4.2.3, se visualizó dicha correlación en caso de que hubiera significancia (Patil, 2021). Utilizando el paquete ‘corrplot’ versión 0.92, se

evaluó si el nivel de expresión de cada miembro de la familia se correlaciona con tipos celulares asociados a TIC (Wei T. & Simko V. 2021).

Flujo de trabajo

En la **Figura 4** se esquematiza el flujo de trabajo utilizado para realizar el análisis propuesto.

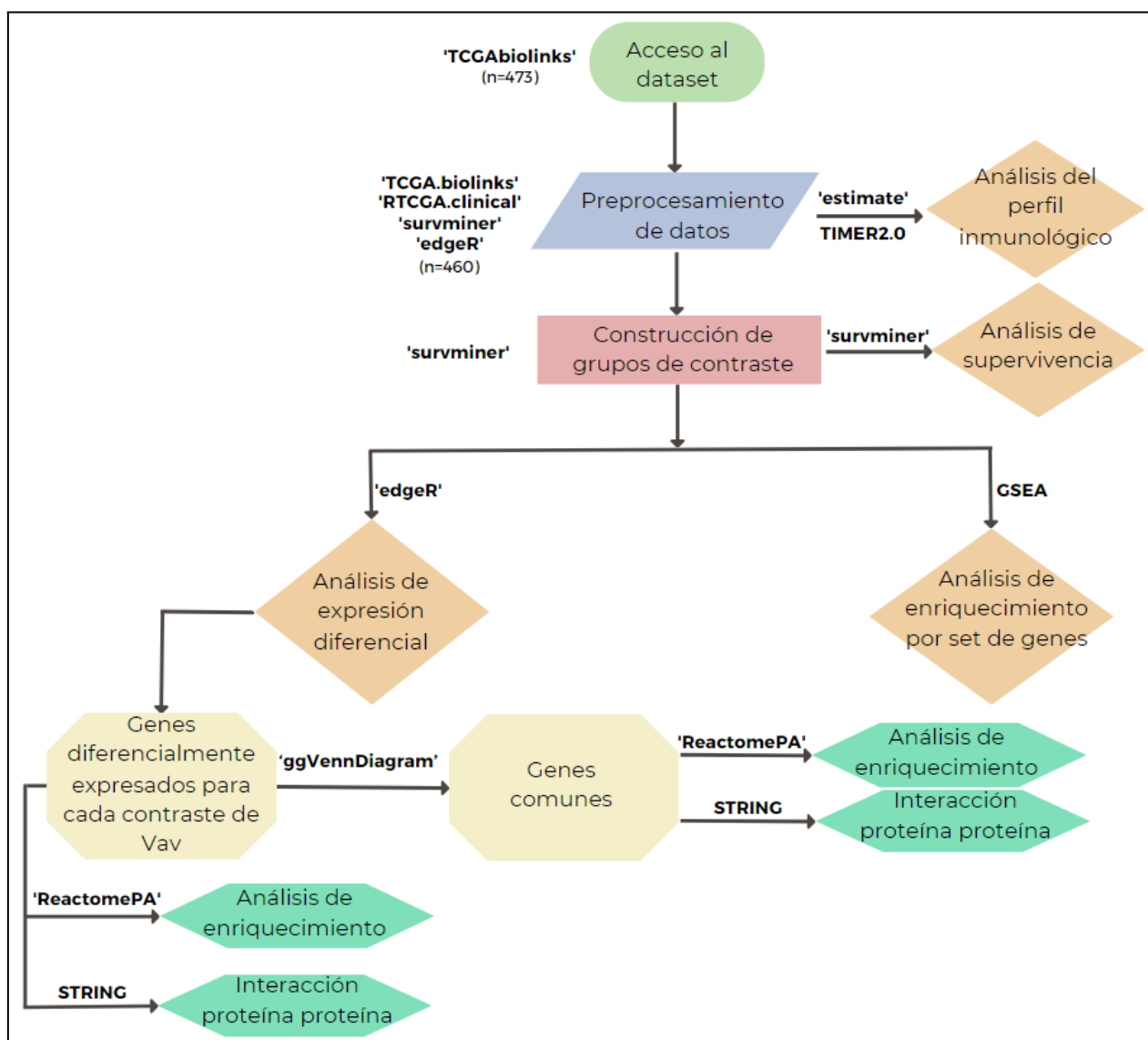


Figura 4. Flujo de trabajo. En cada flecha se indica el paquete en R (entre comillas, ' ') o el software/aplicación utilizada.

Resultados

Obtención y preprocesamiento de datos

De un total de 473 personas con melanoma cutáneo, disponibles en TCGA (última vez consultado el 18 de marzo de 2023), se seleccionaron 460 muestras que contenían tanto datos de expresión génica como información clínica relevante para este estudio. Los valores de expresión génica utilizados para cada miembro de la familia Vav fueron obtenidos como la CPM calculadas a partir de las cuentas crudas de RNASeq.

En la **Tabla 1** se indican los valores medios de expresión de cada miembro de la familia Vav, se incluye además el valor de la mediana y el valor de corte obtenido por la función *surv_cutpoint*, que fue utilizado para la separación de personas entre grupos de alta y baja expresión. En general, para el caso de distribuciones asimétricas, como es el caso de las expresiones de los tres miembros (**Figura 5 A**), se recomienda utilizar a la mediana como estadística de posición para describir al conjunto de datos.

Estadística	VAV1	VAV2	VAV3
Media (DE)	15.25 (19.25)	31.52 (21.54)	25.08 (46.97)
Mediana	7.32	27.38	9.11
Valor de corte	7.72	57.48	9.79

Tabla 1. Valor medio, mediana y valor de corte de la expresión de cada gen Vav (en CPM, cuentas por millón). El valor de corte se determinó utilizando la función *surv_cutpoint* del paquete 'survminer'. DE: Desviación estándar.

Comparando los valores de corte con ambas estadísticas de posición (media y mediana) vemos que para el caso de Vav1 y Vav3, los valores de corte propuestos se asemejan mucho al valor de la mediana, generando así grupos de contraste equitativos en número de personas, como se indica en la **Tabla 2**. Mientras que para Vav2, el valor de corte propuesto dista mucho de la mediana, lo que genera grupos desbalanceados.

La función *surv_cutpoint* que se utiliza para encontrar puntos de corte óptimos, utiliza los datos de expresión génica, sobrevida y tiempo de sobrevida. Al realizar un análisis de sobrevida, utilizando un análisis de regresión de Cox,

encontramos que las personas con menor expresión de Vav1 y Vav3 presentan menor probabilidad de sobrevivir que aquellas con una alta expresión de manera significativa ($p < 0.05$) (**Tabla 3**). En cambio, encontramos una menor probabilidad de sobrevivir para personas con expresión alta de Vav2. Vale aclarar que esta probabilidad es marginalmente significativa ya que su p-value es cercano al umbral.

Variables	Casos (n)	Vav1		Vav2		Vav3	
		ALTA	BAJA	ALTA	BAJA	ALTA	BAJA
Total	460	224	236	47	413	223	237
Edad (años)							
Media (DE)	58.20 (15.76)	56.34 (15.41)	59.96 (15.91)	56.55 (13.79)	58.38 (15.97)	56.46 (16.15)	59.83 (15.24)
Sexo							
Femenino	175	94	81	13	162	80	95
Masculino	285	130	155	34	251	143	142

Tabla 2. Número de personas y edad promedio para cada una de las dos clasificaciones de las tres Vav, según sexo. DE: Desviación estándar.

Variables	Univariate Cox regression analysis	
	HR (95% CI)	p value
Edad (años)	1.025 (1.011-1.038)	<0.001
VAV1	1.629 (1.124-2.361)	0.009
VAV2	0.600 (0.365-0.987)	0.044
VAV3	1.847 (1.270-2.686)	0.001
Sexo (Masculino vs Femenino)	1.057 (0.715-1.563)	0.781

Tabla 3. Análisis univariado de regresión de cox para las diferentes variables en estudio. Se utilizó el paquete 'survival'. HR: Tasa de riesgo, CI: Intervalo de confianza.

En la **Figura 5** se muestran las curvas de supervivencia obtenidas por el método Kaplan-Meier. Se encuentra una relación positiva, mayor sobrevida a mayores valores de expresión, y significativa ($p < 0.01$) para Vav1 (**Figura 5 B**) y Vav3 (**Figura 5 D**), mientras que es negativa, menor sobrevida a mayores valores de expresión, marginalmente significativa ($0.01 < p < 0.05$) para Vav2 (**Figura 5 C**).

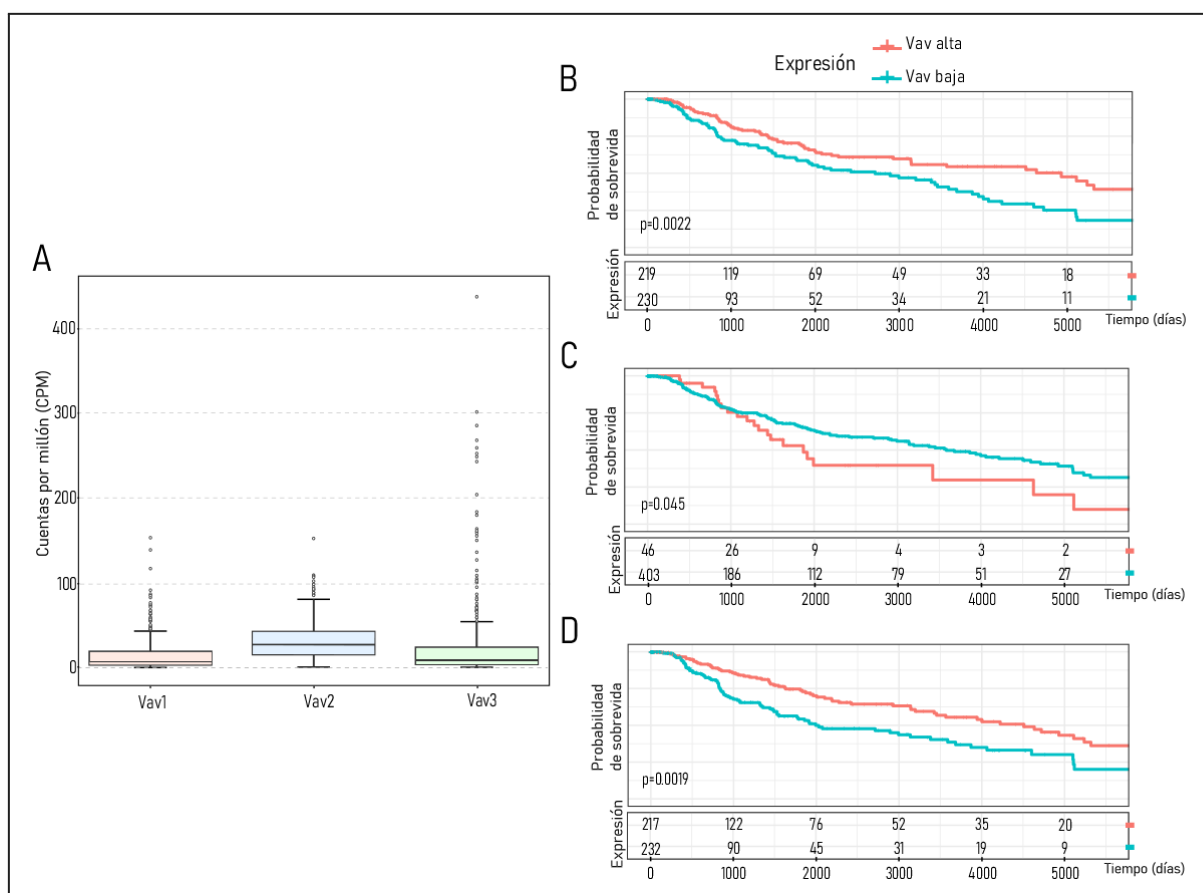


Figura 5. Boxplots y curvas de supervivencia asociadas a cada Vav. A) Boxplots de las expresiones, en CPM, de cada una de los miembros de la familia Vav. Curvas de supervivencia obtenidas por el método Kaplan-Meier. Vav1 (B), Vav2 (C) y Vav3 (D). CPM: cuentas por millón.

A grandes rasgos estos resultados nos sugieren que la contribución de los niveles de expresión de Vav1 y Vav3 en la probabilidad de sobrevivir, en personas con melanoma cutáneo, es opuesta a la de Vav2.

Para explorar las vías que podrían estar siendo afectadas por cambios en la expresión de la familia Vav, se procedió a analizar el conjunto de genes que se encuentran diferencialmente expresados y son compartidos entre los distintos grupos de contraste.

Análisis de expresión diferencial

En la **Figura 6 A**, mediante un diagrama de Venn, se esquematiza la cantidad de DEGs correspondientes a cada comparación. De los 20093 genes analizados

mediante el *Exact Test* del paquete 'edgeR', sólo el 5% (174) de los DEGs son compartidos por los 3 grupos de comparación.

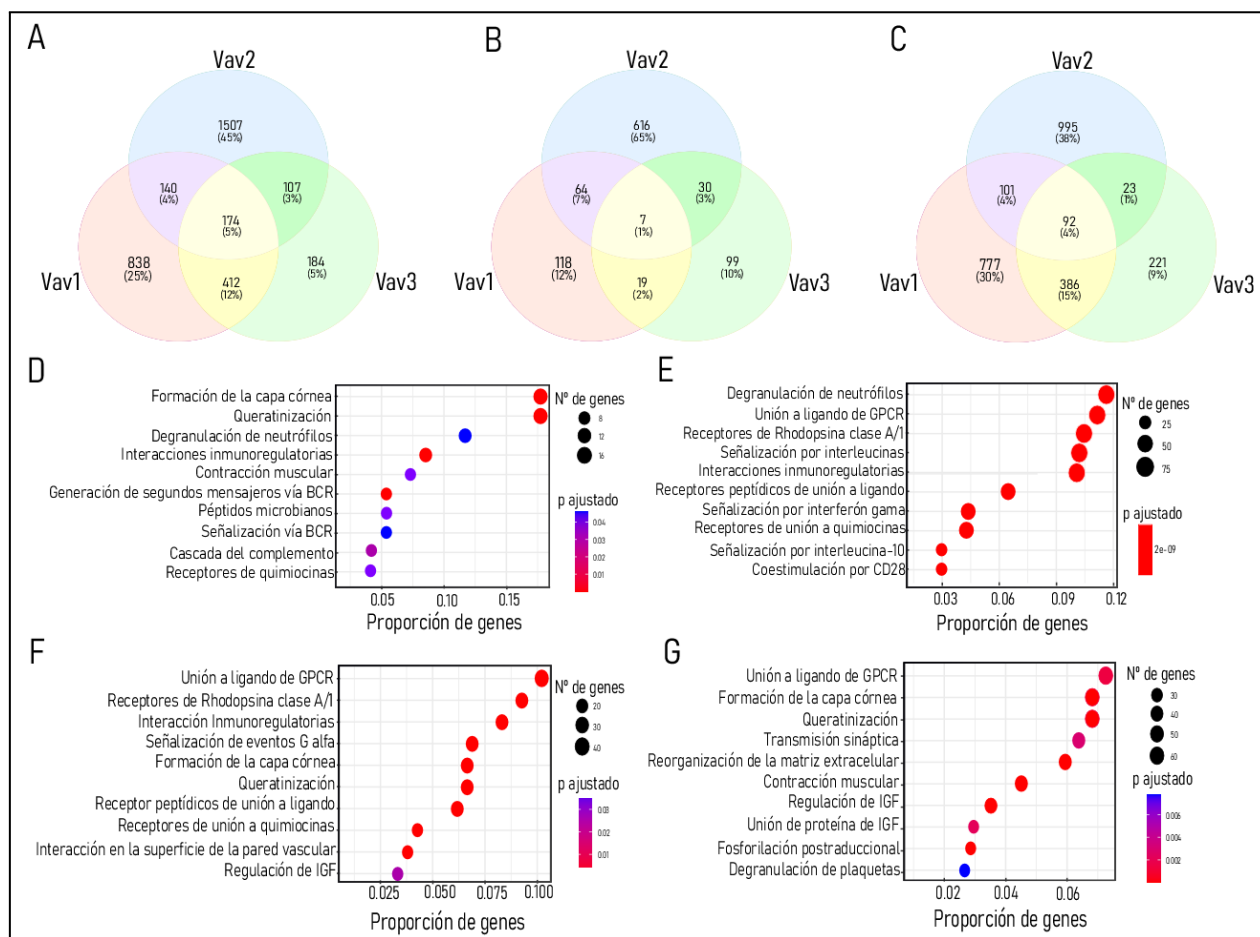


Figura 6. Diagramas de Venn comparativos del total de los DEGs y diagrama de puntos de las vías sobrerrepresentadas. En rosa Vav1, en celeste Vav2, y en verde Vav3. **A)** total (up+down) de DEGs compartidos entre cada uno de los miembros de la familia Vav; **B)** DEGs *down-regulados* (subexpresados); **C)** DEGs *up-regulados* (sobrexpresados). **D-G)** Diagrama de puntos de las vías sobrerrepresentadas (ORA) en función de la proporción de genes (*gene ratio*, relación entre cantidad de genes de la vía y los incluidos en nuestra lista de genes). De acuerdo al color y tamaño del punto será el número de genes y la significancia (p ajustado) de la vía. **D)** ORA de los 174 DEGs comunes identificados en los tres contrastes (Vav1 alto vs. bajo, Vav2 alto vs. bajo y Vav3 alto vs. bajo). **E)** ORA de los DEGs correspondientes al contraste Vav1 bajo vs. Vav1 alto. **F)** ORA de los DEGs correspondientes al contraste Vav2 bajo vs. Vav2 alto **G)** ORA de los DEGs correspondientes al contraste Vav3 bajo vs. Vav3 alto. BCR: Receptor de membrana de células B. GPCR: Unión de ligandos de receptores acoplados a la proteína G.

Análisis de sobrerrepresentación de vías de los DEGs comunes a los tres contrastes

De los 174 DEGs que variaron su expresión al variar la expresión de cualquiera de las tres proteínas Vav, 99 se encuentran diferencialmente expresados con igual signo de FC (92 *up-regulados* y 7 *down-regulados*), mientras que los 75 restantes a pesar de ser DEGs comunes, presentaron diferentes signos de FC dependiendo de los grupos de contraste (por ejemplo, se encontraron como *up-regulados* entre el contraste Vav1 bajo vs. alto, pero *down-regulados* en el contraste Vav2 alto vs. bajo). Se realizó una exploración de las vías relacionadas a los 7 DEGs subexpresados en los tres contrastes y se encontraron a vías de relacionadas con el complejo B, contracción del músculo estriado y receptores de quimiocinas. Mientras que las vías encontradas con los 92 DEGs sobreexpresados se relacionaron con receptores de unión a ligandos de amina y unión de ligandos de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Esto sugiere que variaciones en la expresión de cualquiera de los tres miembros de la familia Vav afecta funciones asociadas a procesos inmunitarios y unión a receptores, características que ya han sido reportadas en investigaciones previas (Bustelo, 2014).

A fin de explorar las posibles vías intervinientes en los procesos relacionados a la diferencia de sobrevida observada en las gráficas de Kaplan-Meyer (**Figura 5 B-C**), se realizó un ORA con los DEGs sobreexpresados para Vav1 y Vav3, y subexpresados para Vav2; y otro para los DEGs subexpresados para Vav1 y Vav3, y sobreexpresados para Vav2 (**Tabla 4**).

DEGs	ORA
↑Vav1 ↓Vav2 ↑Vav3	IL-6-type cytokine receptor ligand interactions, IL-6 family signaling
↓Vav1 ↑Vav2 ↓Vav3	Formation of the cornified envelope, Keratinization, Apoptotic cleavage of cell adhesion proteins, Type I hemidesmosome assembly, Cell junction organization, Cell-Cell communication, Apoptotic cleavage of cellular proteins

Tabla 4. Vías sobrerrepresentadas de los DEGs coincidentes para los contrastes fenotípicos indicados. ↑Vav1↓Vav2↑Vav3: DEGs sobreexpresados por Vav1 y Vav3, y subexpresados por Vav2. ↓Vav1 ↑Vav2 ↓Vav3: DEGs subexpresados por Vav1 y Vav3, y sobreexpresados por Vav2. IL-6: Interleucina 6.

Aunque el análisis de los DEGs comunes sobre o sub expresados al variar la expresión de cualquiera de las tres proteínas aporta al conocimiento de las vías que pueden estar relacionadas con cambios en su expresión, también es importante incluir en el análisis los DEGs comunes pero con diferentes valores de FC, positivos o negativos, dependiendo de cual sea el grupo de contraste, es decir, aquellos DEGs que cambian su expresión al variar la expresión de cualquiera de las tres proteínas Vav, pero en diferentes sentido dependiendo de cuál de ellas varíe Para ello realizamos un ORA con los 174 DEGs compartidos.

En la **Figura 6 D** se encuentra el diagrama de puntos (dotplot) generado con el paquete 'enrichplot'. Se pueden observar las vías sobrerrepresentadas tras el análisis de los 174 DEGs, que se distinguen por coloración según su valor de p-ajustado (rojo mayor significancia estadística, azul menor significancia estadística). La "proporción de genes" (*gene ratio*) indica la relación entre la cantidad de genes asociados a la vía en la base de datos y aquellos incluidos en nuestra lista de genes. Las vías que se encontraron sobrerrepresentadas en este análisis se relacionaron con la formación de la capa córnea, procesos de queratinización y contracción muscular, así como también procesos involucrados en la respuesta inmune como degranulación de neutrófilos y señalización por receptor de células B.

Para explorar los posibles genes responsables de las interacciones que podrían estar dando lugar a las anotaciones funcionales observadas en el ORA, se realizó un análisis de PPI.

Análisis de interacción proteína-proteína de los DEGs comunes

Utilizando STRING se visualizó la interacción entre las proteínas asociadas a los 174 DEGs comunes a los tres contrastes. Esto generó una red de 155 nodos (proteínas) y 382 bordes (conexiones entre proteínas). En la **Tabla 5** se indican las 10 anotaciones más significativas, provenientes de un análisis de enriquecimiento realizado por STRING. Se consideraron las anotaciones relacionadas a la ontología génica de procesos biológicos (GO Process), vías de Reactome, vías KEGG y enfermedades asociadas a genes (DISEASES). En la **Tabla A-1** (Anexo), se encuentran todas las anotaciones con un $FDR \leq 0.01$.

De manera concordante con la bibliografía y los análisis anteriores, se encontraron reguladas por las tres proteínas, vías relacionadas a la respuesta inmune, además del ciclo celular, desarrollo de la capa córnea y procesos de queratinización.

Categoría	Identificador	Anotación	FDR
Reactome	HSA-6809371	Formation of the cornified envelope	3E-12
GO Process	GO:0070268	Cornification	3E-12
GO Process	GO:0001775	Cell activation	5E-09
GO Process	GO:0031424	Keratinization	5E-09
GO Process	GO:0045321	Leukocyte activation	9E-09
GO Process	GO:0002376	Immune system process	2E-08
GO Process	GO:0043588	Skin development	2E-08
GO Process	GO:0006955	Immune response	2E-08
DISEASES	DOID:2914	Immune system disease	2E-08
GO Process	GO:0009913	Epidermal cell differentiation	3E-08

Tabla 5. Diez anotaciones más significativas, recuperadas de STRING, provenientes del análisis de los DEGs compartidos entre las tres Vavs. FDR: Tasa de descubrimientos falsos. GO Process: Ontología Génica de Procesos Biológicos. DISEASES: Enfermedades asociadas a genes.

Con el objetivo de explorar el tipo de interacción entre proteínas, se realizó una *customización* de la búsqueda en STRING, y luego se procesó la red en Cytoscape. Los parámetros seleccionados fueron: Tipo de red (subredes de interacción física), Fuente (evidencia experimental y bases de datos), Ocultar proteínas desconectadas, Confidencia mínima de la interacción (0.4). En la **Figura 7** se muestra una selección de la red generada, que contiene a las tres Vav, y las funciones de cada una de las proteínas.

De las 174 proteínas que se encuentran asociadas a los DEGs compartidos por las tres Vav, se encuentran 9 proteínas con interacción física y principalmente reportadas como participantes de procesos relacionados con la actividad de linfocitos B.

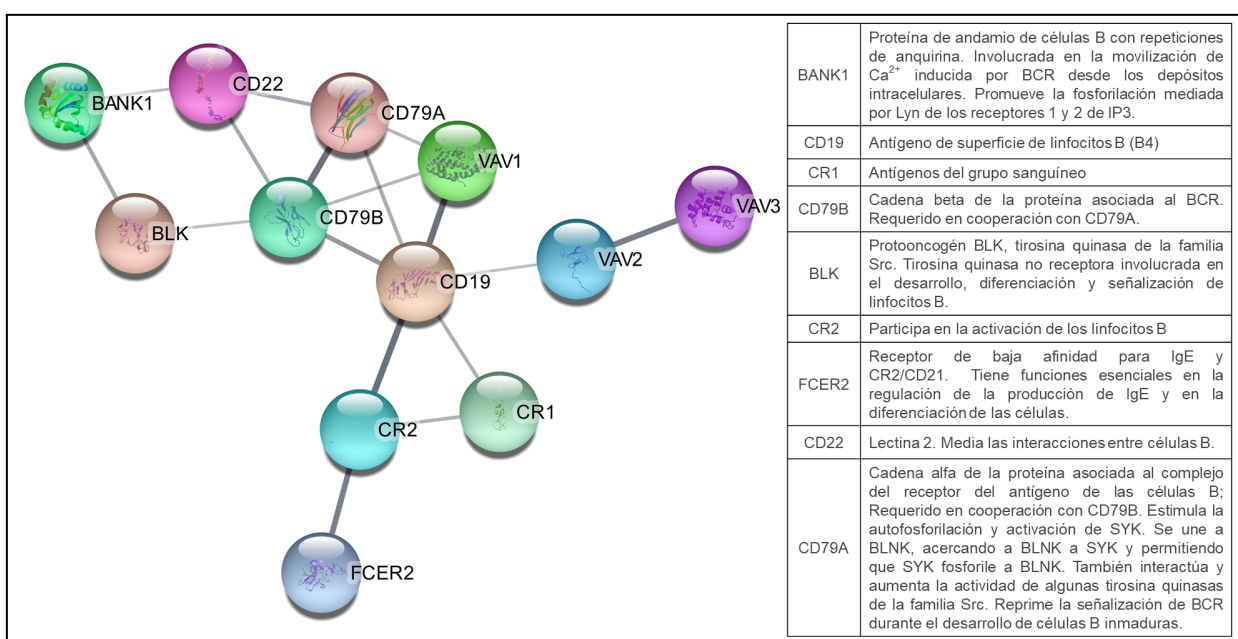


Figura 7. Principales interacciones físicas de las proteínas Vav. Visualización realizada en Cytoscape con la aplicación de String. Se muestra la selección de interacciones entre proteínas que incluyen a las proteínas Vav. Parámetros customizados: tipo de red (subredes de interacción física), evidencia experimental y bases de datos, ocultar proteínas desconectadas, confianza mínima de la interacción (0.4). En la tabla anexa a esta imagen se describen las funciones de las proteínas

Sólo un pequeño porcentaje de los genes asociados a cambios en la expresión de la familia Vav está modulado por los 3 miembros, aunque no necesariamente en igual sentido.

Dentro de los procesos comunes que podrían estar regulados por las 3 Vav, y de acuerdo a los resultados de PPI y de vías sobre-representadas, destacan funciones de células del sistema inmune y la diferenciación de las capas epidermales.

Para describir la actividad específica de cada miembro de la familia Vav, se analizaron los DEGs asociados al cambio de la expresión de cada una de ellas individualmente.

DEGs identificados para el contraste de baja y alta expresión de Vav1

A partir de la clasificación de las personas en expresión de Vav1 alta y baja, se obtuvieron 1564 DEGs que luego del análisis se clasificaron en 208 genes sobreexpresados y 1356 genes subexpresados. Con la lista de genes obtenida se

procedió a realizar un ORA para conocer las vías sobrerrepresentadas por dichos genes.

Análisis de sobrerrepresentación de vías para los DEGs identificados en el contraste de alta y baja expresión de Vav1

En la **Figura 6 E** se encuentra el diagrama de puntos (*dotplot*) generado con el paquete 'enrichplot', en él se pueden observar las vías sobrerrepresentadas según la lista de DEGs. Se incluyeron las diez vías principales, entre ellas se encuentran la degranulación de neutrófilos, señalización por interleucinas, interferón, en su gran mayoría relacionadas a procesos inmunitarios. Vale destacar que entre las vías sobrerrepresentadas, además de las diez principales, se encontraron señalización por interleucina-2, PD-1 y cascada de complemento.

El ORA es un análisis útil para explorar la presencia/ausencia de un gen dentro de una lista de genes perteneciente a una vía de una base de datos, aunque no resulta esclarecedor respecto del sentido de la modulación de la vía a menos que se realicen ORAs con los genes regulados a la alza y a la baja de forma independiente. Sin embargo puede suceder que varios genes de una misma vía se estén moviendo en direcciones opuestas, al separar la lista en genes con expresión a la alza y a la baja, se pierde la información de si pertenecen a una misma ruta biológica. En este sentido el análisis de conjuntos de genes (GSEA) es un abordaje más completo y nos permite comparar tanto la presencia/ausencia de un gen dentro de una vía, como conocer si su expresión es coincidente con la esperada para esa vía.

Análisis de conjunto de genes para el contraste de baja y alta expresión de Vav1

Este análisis permitió detectar 628 de un total de 1019 conjuntos de genes asociados al fenotipo Vav1 alto, de los cuales 206 obtuvieron un $FDR < 25\%$, 180 tuvieron un $p \text{ value} < 0.05$ y 136 de ellos, un $p \text{ value} < 0.01$. Los 391 sets de genes restantes, se asociaron al fenotipo Vav1 bajo, de los cuales 160 obtuvieron un $FDR < 25\%$, 175 tuvieron un $p \text{ value} < 0.05$ y 217 de ellos, un $p \text{ value} < 0.01$.

En la **Tabla 6** se incluyeron los set de genes más significativos asociados a cada fenotipo de Vav1, en rosa se indican las vías sobrerreguladas en el fenotipo Vav1 alto y en celeste aquellas subrerreguladas en este fenotipo. En la **Tabla A-2**, en el anexo, se encuentran aquellos conjuntos de genes con un FDR-Q<0.01.

Gene set	NES
Immunoregulatory interactions between lymphoid and non lymphoid cell	2.95
Chemokine receptors bind chemokines	2.75
Interferon gamma signaling	2.72
Interleukin 2 family signaling	2.56
Interleukin 10 signaling	2.45
Interferon signaling	2.39
Interferon alpha beta signaling	2.38
Signaling by interleukins	2.35
Generation of second messenger molecules	2.34
Class A1 rhodopsin like receptors	2.32
Eukaryotic translation initiation	-0.79
Eukaryotic translation elongation	-0.82
RNA processing	-0.73
Response of eIF 2AK4 GCN2 to amino acid deficiency	-0.77
Selenoamino acid metabolism	-0.76
Nonsense mediated decay nmd	-0.75
SRP dependent cotranslational protein targeting to membrane	-0.74
Translation	-0.66
Influenza infection	-0.67
Activation of the mRNA upon binding of the cap binding complex and eIFe and subsequent binding to 43S	-0.79

Tabla 6. Veinte conjuntos de genes más significativos asociados a cambios en la expresión de Vav1. Recuperadas de GSEA, Vav1 alta (rosa) y baja (celeste). GPCR: Unión de ligandos de receptores acoplados a la proteína G. ECM:Matriz extracelular. eIFs: factores de iniciación. SRP: partícula de reconocimiento de señal. NES: Puntaje de enriquecimiento normalizado.

Al comparar las vías que aparecieron significativamente enriquecidas en el ORA (**Figura 6 E**) y en el GSEA (**Tabla 6**), observamos que en ambos análisis los procesos de señalización por interleucinas están asociados al fenotipo de alta expresión de Vav1. Es decir, los procesos de señalización inmune en el contexto de melanoma se verían asociados a una alta expresión de Vav1.

En la **Figura 8**, a modo de ejemplo, se muestran dos gráficos de enriquecimiento correspondientes a las vías de señalización por TCR (**Figura 8 A**) y degranulación de neutrófilos (**Figura 8 B**), ambos procesos relacionados a la respuesta inmunitaria. El diagrama de calor correspondiente a la expresión de los genes de las vías para los fenotipos de baja y alta expresión de Vav1 (**Figura 8 C**)

nos indica que la expresión de estos genes es diferente entre los grupos de personas en estos dos fenotipos.

Como se puede observar la **Figura 8 C**, existe un subset de genes para los que la separación de grupos según expresión de Vav1, se hace muy evidente. En la **Tabla A-3**, en los anexos, se indica dicho conjunto de genes y la función de la proteína asociada a cada uno. A modo de resumen, se destacan genes relacionados con la inhibición de metástasis tumoral, reducción de la motilidad celular, prevención del daño de procesos inflamatorios, activación de Ras para el remodelamiento del citoesqueleto y procesos relacionados con la homeostasis inmune.

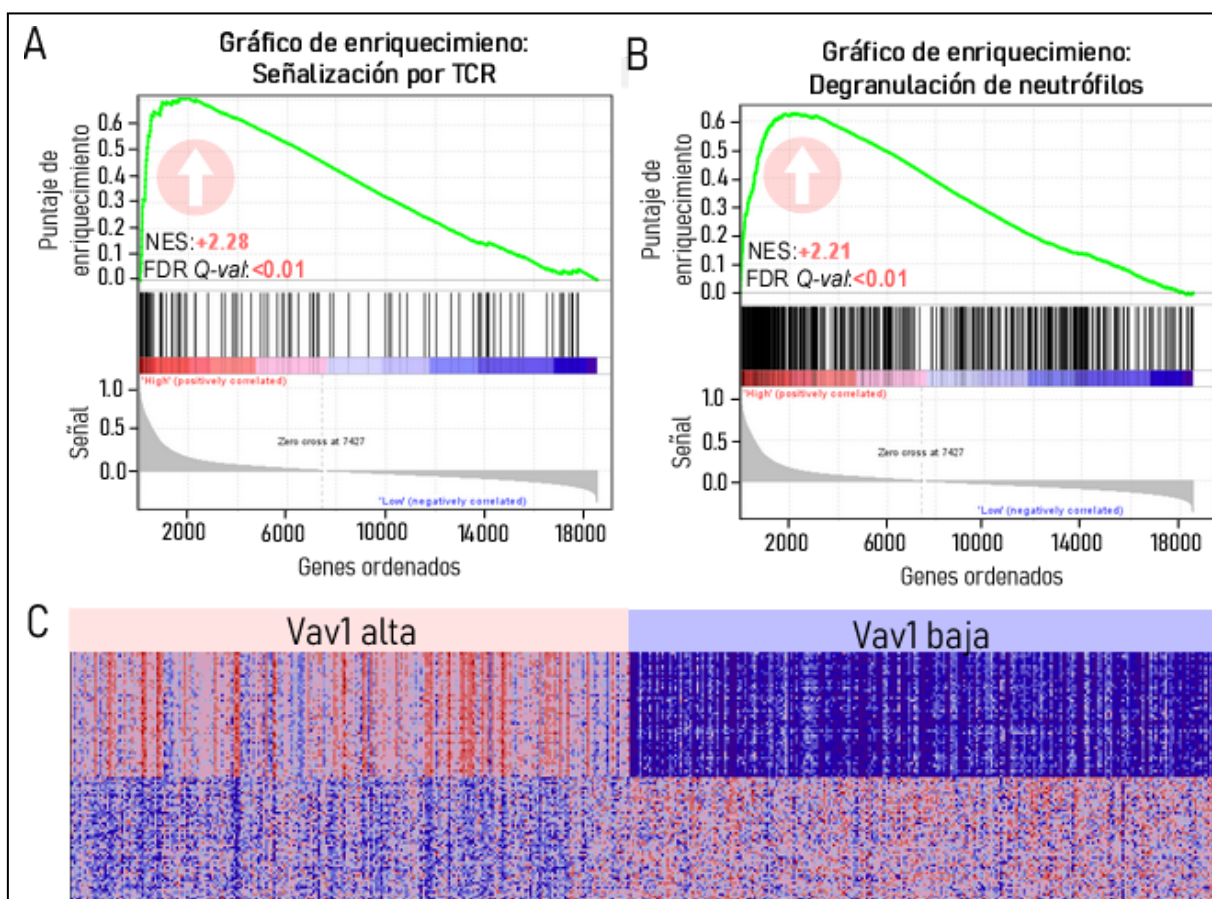


Figura 8. Gráficos de enriquecimiento de conjuntos de genes para el contraste Vav1 alta vs Vav1 baja. Señalización por TCR (A) y Degranulación de neutrófilos (B). C) Mapa de calor general correspondiente al análisis de enriquecimiento de conjunto de genes para el contraste Vav1 alto vs, bajo, En cada columna se encuentra la muestra de una persona con melanoma cutáneo y en cada fila se encuentra un gen, el color correspondiente a cada gen y muestra indica la expresión del mismo. En azul indica que se encuentran subexpresados y en rojo sobre expresados. Para simplificar el análisis se indicó el grupo de personas según el nivel de expresión de Vav1. TCR: Receptor de células T

Para poder comprender los mecanismos moleculares que resultan en la sobre o subregulación de las vías anteriormente descritas, se procedió a explorar los reportes de interacción directa entre las proteínas (asociadas a los DEGs) y Vav1.

Redes de interacción proteína-proteína para Vav1

Utilizando los DEGs para el contraste expresión de Vav1 alta/baja, en STRING, se generó una red de 1285 proteínas y 19658 conexiones. Para tener una mejor visualización y comprensión de las interacciones se customizaron los parámetros a: Tipo de red (subredes de interacción física), Fuente (evidencia experimental y bases de datos), Ocultar proteínas desconectadas, Confidencia mínima de la interacción (0.9). Se eligieron estos parámetros más restrictivos porque se trataba de una red demasiado grande para el abordaje propuesto en el contexto de este trabajo. En la **Figura A-1**, en los anexos, se encuentra la red antes mencionada, generada en STRING y procesada en Cytoscape. En la **Tabla 7** se indican las diez anotaciones más significativas, provenientes de un análisis de enriquecimiento independiente realizado por STRING. Se consideraron las anotaciones relacionadas a la ontología génica de procesos biológicos (GO Process), vías de Reactome, vías KEGG y enfermedades asociadas a genes (DISEASES). En la **Tabla A-4**, en el anexo, se encuentran todas las anotaciones con un $FDR \leq 0.01$.

Categoría	Identificador	Anotacion	FDR
GO Process	GO:0006955	Immune response	9E-129
GO Process	GO:0002376	Immune system process	1E-121
GO Process	GO:0002682	Regulation of immune system process	3E-100
GO Process	GO:0006952	Defense response	9E-87
GO Process	GO:0050776	Regulation of immune response	8E-83
GO Process	GO:0002684	Positive regulation of immune system process	7E-79
Reactome	HSA-168256	Immune System	2E-77
GO Process	GO:0051707	Response to other organism	4E-67
GO Process	GO:0009607	Response to biotic stimulus	1E-65
GO Process	GO:0001775	Cell activation	7E-64

Tabla 7. Diez anotaciones más significativas, recuperadas de STRING, provenientes del análisis de los DEGs generados en el contraste de Vav1 alta y baja. FDR: Tasa de descubrimientos falsos. GO Process: Ontología Génica de Procesos Biológicos, HSA: Identificador de Homo Sapiens en Reactome.

De manera concordante con la bibliografía y nuestros análisis anteriores, se encontraron asociadas a los DEGs vías relacionadas al sistema, respuesta y defensa inmune.

A fin de explorar qué proteínas presentaban una interacción reportada con Vav1 en las bases de datos de STRING. La red fue exportada a Cytoscape donde se utilizó el método de selección de “vecinos cercanos” para visualizar en detalle la subred de proteínas más asociadas a Vav1 (**Figura 9**). Concordantemente, se encontraron proteínas relacionadas a la respuesta inmune como BLNK y CXCR4, y procesos relacionados con TCR y BCR como CD19, CXCL12 y LCP2. Se encuentra reportada una interacción física directa a las tirosinas quinasas BTK, ITK, SYK y ZAP70.

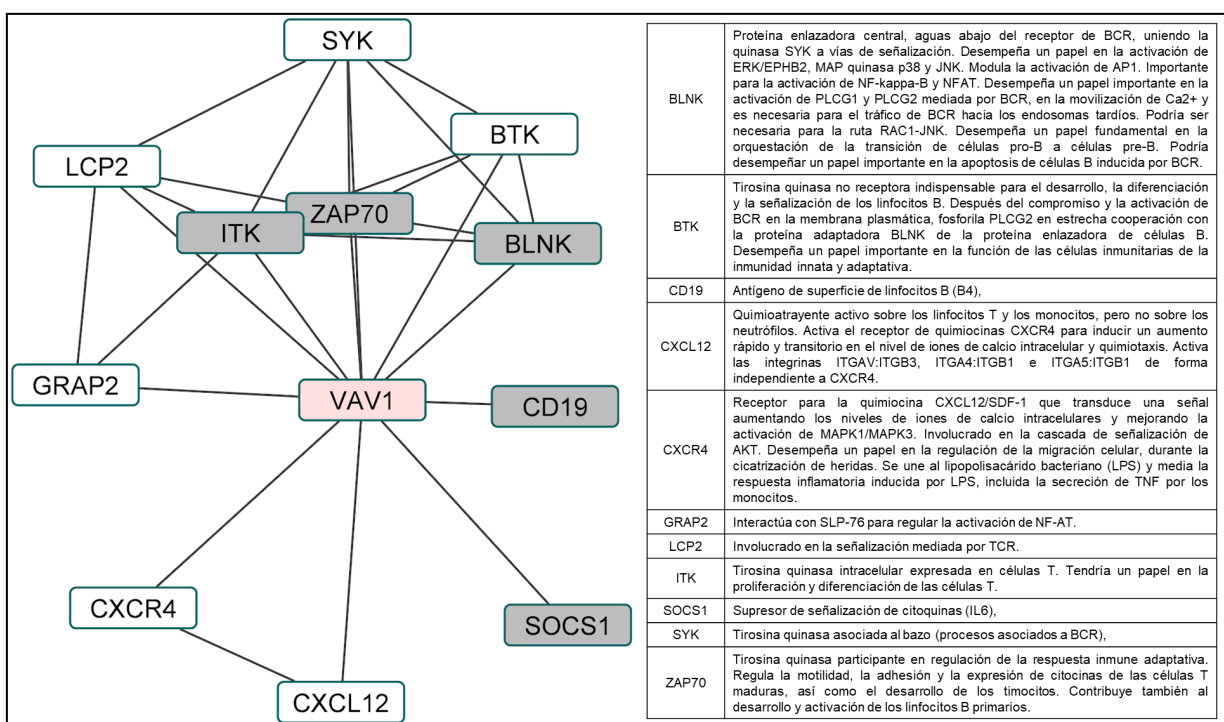


Figura 9. Proteínas vecinas cercanas a Vav1. Visualización realizada en Cytoscape con la aplicación String App. Se muestra la selección de interacciones por el método de vecinos cercanos para los DEGs de Vav1. En rosa Vav1, en gris aquellas proteínas codificadas por DEGs cuyo $|FC| > 2$. En la tabla anexa a esta imagen se describen las funciones de las proteínas.

La integración de los análisis asociados a alta expresión de Vav1 indican su asociación con procesos inmunes, probablemente la respuesta inmune antitumoral. Por otra parte, una baja expresión de Vav1 se asocia a procesos celulares como

procesamiento del ARN o traducción de proteínas (lo cual hace un poco difícil su interpretación).

DEGs identificados para el contraste entre alta y baja expresión de Vav2

A partir de la clasificación de las personas en expresión de Vav2 alta y baja, se obtuvieron 1928 DEGs que luego del análisis se clasificaron en 717 genes sobreexpresados y 1211 genes subexpresados.

Análisis de sobrerrepresentación de vías para los DEGs identificados en el contraste de alta y baja expresión de Vav2

En el diagrama de puntos, **Figura 6 E**, se encuentran sobrerrepresentadas vías relacionadas con la señalización por GPCR, formación de la capa córnea y procesos de queratinización. Además de las diez vías principales visualizadas en la **Figura 5 E**, se encontraron otras vías significativas relacionadas a la organización de las uniones celulares, característica necesaria para la migración celular y favorecer el desarrollo de metástasis (**Figura 3**).

Análisis de conjuntos de genes para el contraste de baja y alta expresión de Vav2

Para considerar en el análisis el signo de la dirección de la expresión diferencial de los DEGs identificados, se realizó un GSEA. Este análisis permitió detectar 777 de un total de 1019 sets de genes asociados al fenotipo Vav2 alto, de los cuales 234 obtuvieron un $FDR < 25\%$, 195 tuvieron un $p \text{ value} < 0.05$ y 125 de ellos, un $p \text{ value} < 0.01$. Los 242 sets de genes restantes, se asociaron al fenotipo Vav2 bajo, de los cuales 120 obtuvieron un $FDR < 25\%$, 103 tuvieron un $p \text{ value} < 0.05$ y 74 de ellos, un $p \text{ value} < 0.01$.

En la **Tabla 8** se muestran las diez vías más significativas asociadas a cada fenotipo de expresión de Vav2, en rosa se indican las vías sobrerreguladas en el fenotipo Vav2 alto y en celeste aquellas sobrerreguladas en el fenotipo Vav2 bajo. En la **Tabla A-5**, en el anexo, se encuentran aquellas vías con un $FDR-Q < 0.01$.

Gene set	NES
Mitotic prometaphase	2.12
Processing of capped intron containing pre mRNA	2.09
Nonsense mediated decay nmd	2.05
snRNP assembly	2.05
Sumoylation of sumoylation proteins	2.04
mRNA splicing	2.03
RhoBTB1 GTPase cycle	2.03
Sumoylation of DNA damage response and repair proteins	2.01
Nuclear pore complex NPC disassembly	2.01
Eukaryotic translation elongation	2.00
Neutrophil degranulation	---
Metabolism of amino acids and derivatives	---
Keratinization	-3.49
Formation of the cornified envelope	-3.45
Amino acids regulate mtorc1	-2.86
Mitochondrial fatty acid beta oxidation	-2.79
Insulin receptor recycling	-2.74
Respiratory electron transport ATP synthesis by chemiosmotic coupling and heat production by uncoupling proteins	-2.73
Respiratory electron transport	-2.71
Transferrin endocytosis and recycling	-2.66

Tabla 8. Veinte anotaciones más significativas, recuperadas de GSEA asociadas Vav2 alta (rosa) y baja (celeste). snRNP: Pequeña ribonucleoproteína. NES: Puntaje de enriquecimiento normalizado. NPC: Complejo de poro nuclear.

En la **Figura 10** se muestran, a modo de ejemplo, dos gráficos de enriquecimiento (**Figuras 10 A y 10 B**) y el diagrama de calor correspondiente a este contraste (**Figura 10 C**). Ambas vías están subexpresadas en el fenotipo de alta expresión de Vav2. En este contraste, no se observa un conjunto de genes muy diferenciado entre grupos de expresión, aunque sí se aprecia una diferencia muy clara, entre set de genes, para el fenotipo Vav2 alta. En la **Tabla A-6**, en el anexo, se indica dicho conjunto de genes y la función de la proteína asociada a cada uno. A modo de resumen, se encontraron genes relacionados positivamente con la división celular y transcripción; y una relación negativa con procesos relacionados al aumento de la acidez celular, transporte de protones y formación de vacuolas.

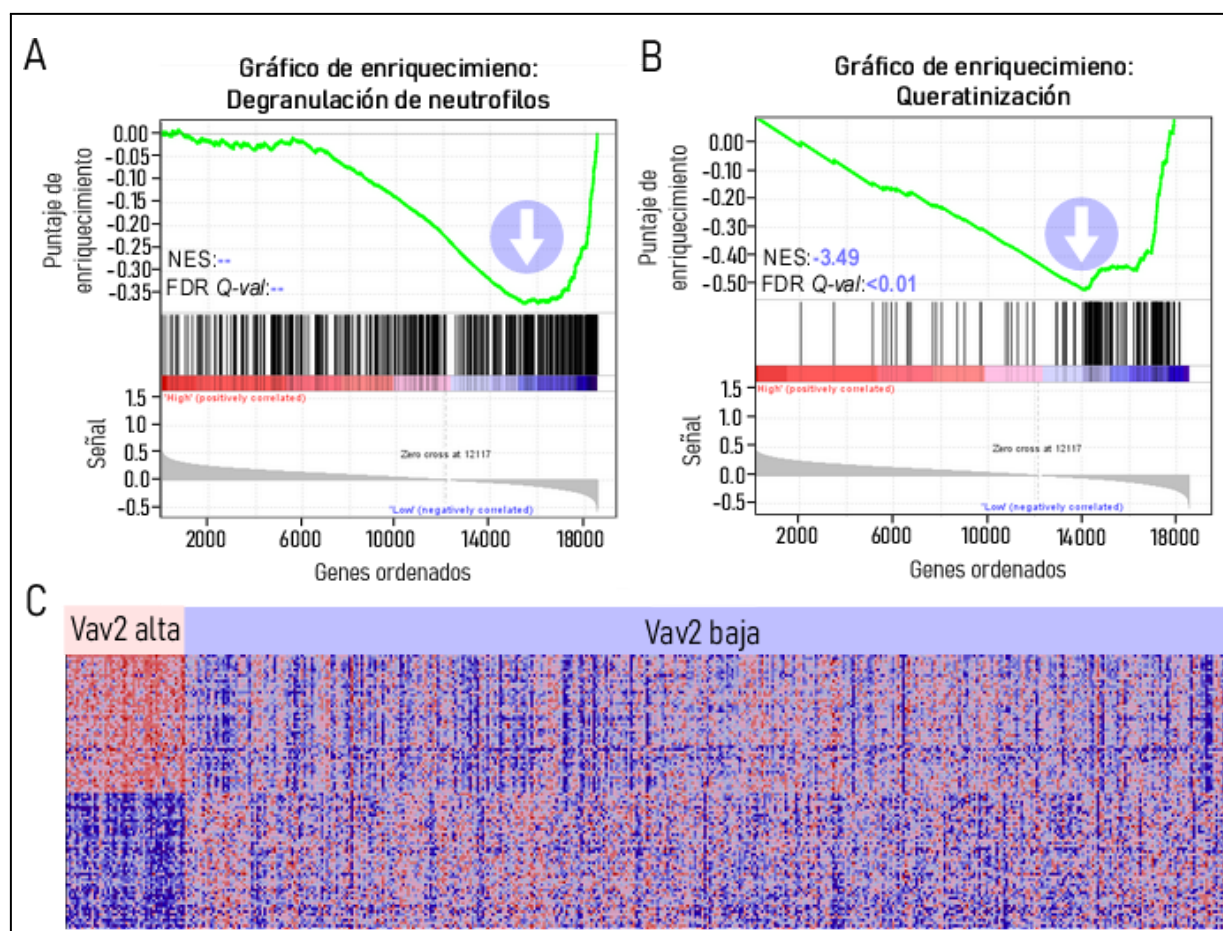


Figura 10. Gráficos de enriquecimiento de las vías Degranulación de neutrófilos (A) y Queratinización (B). C) Diagrama de calor correspondiente al análisis de enriquecimiento por set de genes para el contraste Vav2 alta vs Vav2 baja. En cada columna se encuentra la muestra de una persona con melanoma cutáneo y en cada fila se encuentra un gen, el color correspondiente a cada gen y muestra indica la expresión del mismo. En azul indica que se encuentran subexpresados y en rojo sobre expresados. Para simplificar el análisis se indicó el grupo de personas según el nivel de expresión de Vav2.

Comparando las vías enriquecidas en el ORA (Figura 6 F) y en el GSEA (Tabla 8), observamos que los procesos de queratinización y formación de la capa córnea están asociados al fenotipo de baja expresión de Vav2 en ambos análisis. a.

Redes de interacción proteína-proteína para Vav2

En STRING se generó una red de 1605 proteínas y 9089 conexiones utilizando los DEGs identificados en el contraste de alta y baja expresión de Vav2. Siguiendo el criterio de customización utilizado para Vav1, se seleccionaron los parámetros: Tipo de red (network de STRING completa), Fuente (evidencia

experimental, bases de datos y fusión génica), Ocultar proteínas desconectadas, Confidencia mínima de la interacción (0.9). En la **Figura A-2**, en los anexos, se encuentra la red generada en STRING y procesada en Cytoscape. En la **Tabla 9** se indican las diez anotaciones más significativas, provenientes de un análisis de enriquecimiento independiente realizado por STRING a partir de la red generada con los criterios de customización. Se consideraron las anotaciones relacionadas a la ontología génica de procesos biológicos (GO Process), vías de Reactome, vías KEGG y enfermedades asociadas a genes (DISEASES). En la **Tabla A-7**, en el anexo, se encuentran todas las anotaciones con un $FDR \leq 0.01$.

Categoría	Identificador	Anotacion	FDR
GO Process	GO:0048731	System development	1E-26
GO Process	GO:0048856	Anatomical structure development	1E-26
GO Process	GO:0032501	Multicellular organismal process	7E-25
GO Process	GO:0007275	Multicellular organism development	4E-24
GO Process	GO:0009888	Tissue development	6E-23
GO Process	GO:0032502	Developmental process	1E-21
GO Process	GO:0048513	Animal organ development	1E-21
Reactome	HSA-6809371	Formation of the cornified envelope	4E-20
GO Process	GO:0008544	Epidermis development	2E-17
GO Process	GO:0030154	Cell differentiation	5E-17

Tabla 9. Diez anotaciones más significativas, recuperadas de STRING, provenientes del análisis de los DEGs generados en el contraste de Vav2 alta y baja. FDR: Tasa de descubrimientos falsos. GO Process: Ontología Génica de Procesos Biológicos, HSA: Homo Sapiens.

Con el objetivo de identificar las proteínas con interacciones directas con Vav2, la red se exportó a Cytoscape. Allí se seleccionaron los vecinos más cercanos. Contrariamente a lo esperado, se encontró una interacción con proteínas relacionadas a procesos inmunitarios, principalmente al desarrollo de linfocitos B. Además, se encontró una interacción física entre Vav2 y proteínas tirosina quinasa, así como también con el protooncogén BLK (**Figura 11**).

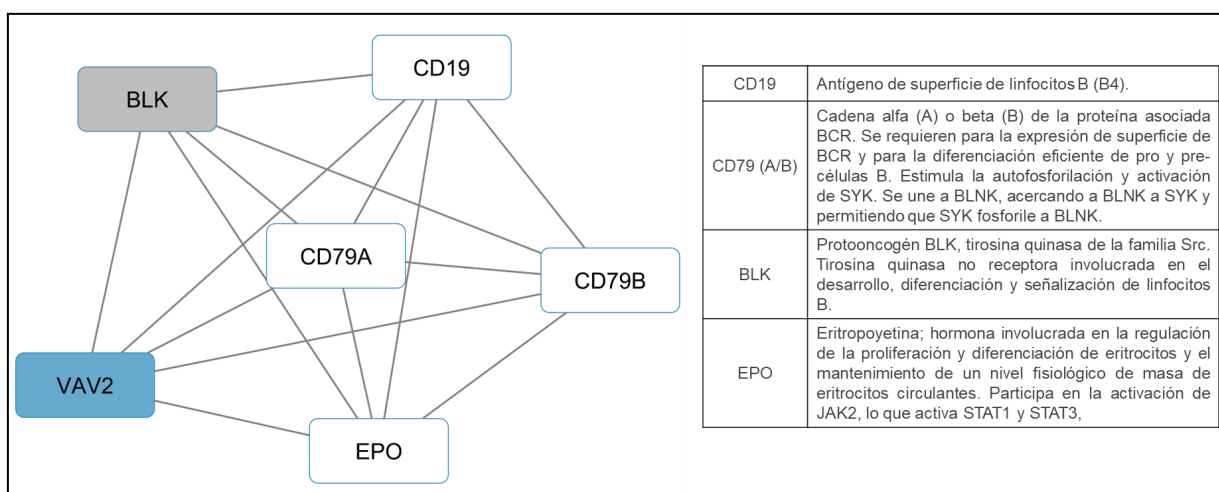


Figura 11. Proteínas vecinas cercanas a Vav2. Visualización realizada en Cytoscape con la aplicación String App. Se muestra la selección de interacciones por el método de vecinos cercanos para los DEGs de Vav2. En celeste Vav2, en gris BLK, relacionada a un DEG con $|FC| > 2$. En la tabla anexa a esta imagen se describen las funciones de las proteínas

La integración de los análisis de asociación de genes con la expresión de Vav2 indicaría que altos niveles de Vav2 se asocian con modulación de vías de reparación del ADN, ciclo celular, y mitosis; mientras que bajos niveles de Vav2 se asocian con cambios en el metabolismo energético de la célula tumoral y el correcto desarrollo y diferenciación de las capas de la piel.

Sin embargo nuestros análisis no descartan la interacción de Vav2 con el sistema inmune en melanoma, ya que en las redes de interacción observamos una asociación directa con proteínas relacionadas a esta repuesta

DEGs identificados para el contraste de alta y baja expresión de Vav3

A partir de la clasificación de los/las pacientes en expresión alta y baja de Vav3, se obtuvieron 877 DEGs que se clasificaron en 155 genes sobreexpresados y 722 genes subexpresados.

Análisis de sobrerrepresentación de vías para los DEGs identificados en el contraste de alta y baja expresión de Vav3

En el diagrama de puntos, **Figura 6 G**, se encuentran sobrerrepresentadas vías relacionadas con la señalización por GPCR, formación de la capa córnea,

procesos de queratinización, reorganización de la matriz extracelular y degranulación plaquetaria. Además de las diez vías principales visualizadas en la **Figura 6 G**, se encontraron señalización por interleucina 10 y generación de segundos mensajeros por activación de BCR, vías de interés en la respuesta inmune.

Análisis de conjuntos de genes para el contraste de baja y alta expresión de Vav3

Este análisis permitió detectar 651 de un total de 1019 sets de genes asociados al fenotipo Vav3 alto, de los cuales 65 obtuvieron un FDR<25%, 102 tuvieron un p value<0.05 y 55 de ellos, un p value<0.01. Los 368 sets de genes restantes, se asociaron al fenotipo Vav3 bajo, de los cuales 111 obtuvieron un FDR<25%, 111 tuvieron un p value<0.05 y 70 de ellos, un p value<0.01.

En la **Tabla 10** se incluyeron las vías con un FDR-Q<0.015. Si bien es un criterio menos restrictivo, comparativamente a los análisis de Vav1 y Vav2, el abordaje de GSEA, proporcionó menor número de vías significativamente asociadas a los fenotipos de contraste. En rosa se indican las vías sobrerreguladas en el fenotipo Vav3 alto y en celeste aquellas sobrerreguladas en el fenotipo Vav3 bajo.

Gene set	NES	FDR-Q
Immunoregulatory interactions between lymphoid and non lymphoid cell	2.50	0.000
Generation of second messenger molecules	2.34	0.000
Chemokine receptors bind chemokines	2.15	0.000
Interferon gamma signaling	2.13	0.000
Interleukin 2 family signaling	2.08	0.000
IRAK4 deficiency TLR2/4	1.96	0.003
TCR signaling	1.90	0.008
Antigen activates BCR leading to generation of second messengers	1.88	0.009
Interleukin 10 signaling	1.88	0.009
DAP12 interactions	1.87	0.008
Diseases of immune system	1.87	0.008
DAP12 signaling	1.85	0.010
PD 1 signaling	1.85	0.011
Costimulation by the CD28 family	1.84	0.011
Initial triggering of complement	1.83	0.013
Gluconeogenesis	-2.72	0.000
Mitochondrial protein import	-2.33	0.004
Abortive elongation of HIV 1 transcript in the absence of tat	-2.30	0.005
Formation of tubulin folding intermediates by CCT TriC	-2.25	0.008
Mitochondrial translation	-2.23	0.007
Diseases associated with n glycosylation of proteins	-2.14	0.014

Glucose metabolism	-2.14	0.012
Formation of the beta catenin TFC transactivating complex	-2.10	0.015
Recycling pathway of L1	-2.09	0.013
Synaptic adhesion like molecules	-2.08	0.013
Cell extracellular matrix interactions	-2.08	0.012
HIV elongation arrest and recovery	-2.05	0.014

Tabla 10. A anotaciones significativas, recuperadas de GSEA asociadas a los fenotipos de expresión de Vav3 alta (rosa) y baja (celeste). BCR: receptor de células B. FDR-Q: probabilidad estimada de que la puntuación de enriquecimiento normalizada represente un hallazgo falso positivo. NES: Puntaje de enriquecimiento normalizado

Comparando las vías enriquecidas en el ORA (**Figura 6 G**) y en el GSEA (**Tabla 10**), observamos que los procesos de señalización por interleucinas, señalización de TCR y receptores de quimiocinas, están asociados al fenotipo Vav3 alta; es decir, los procesos de señalización en el contexto de melanoma se verían asociados a una alta expresión de Vav3.

En la **Figura 12** se muestran, a modo de ejemplo, dos gráficos de enriquecimiento correspondientes a las vías de señalización por TCR (**Figura 12 A**) y metabolismo de glucosa (**Figura 12 B**). El diagrama de calor correspondiente al contraste de Vav3 alta/baja (**Figura 12 C**), nos muestra una mayor variabilidad en la expresión de genes entre grupos que la observada para Vav1 y Vav2

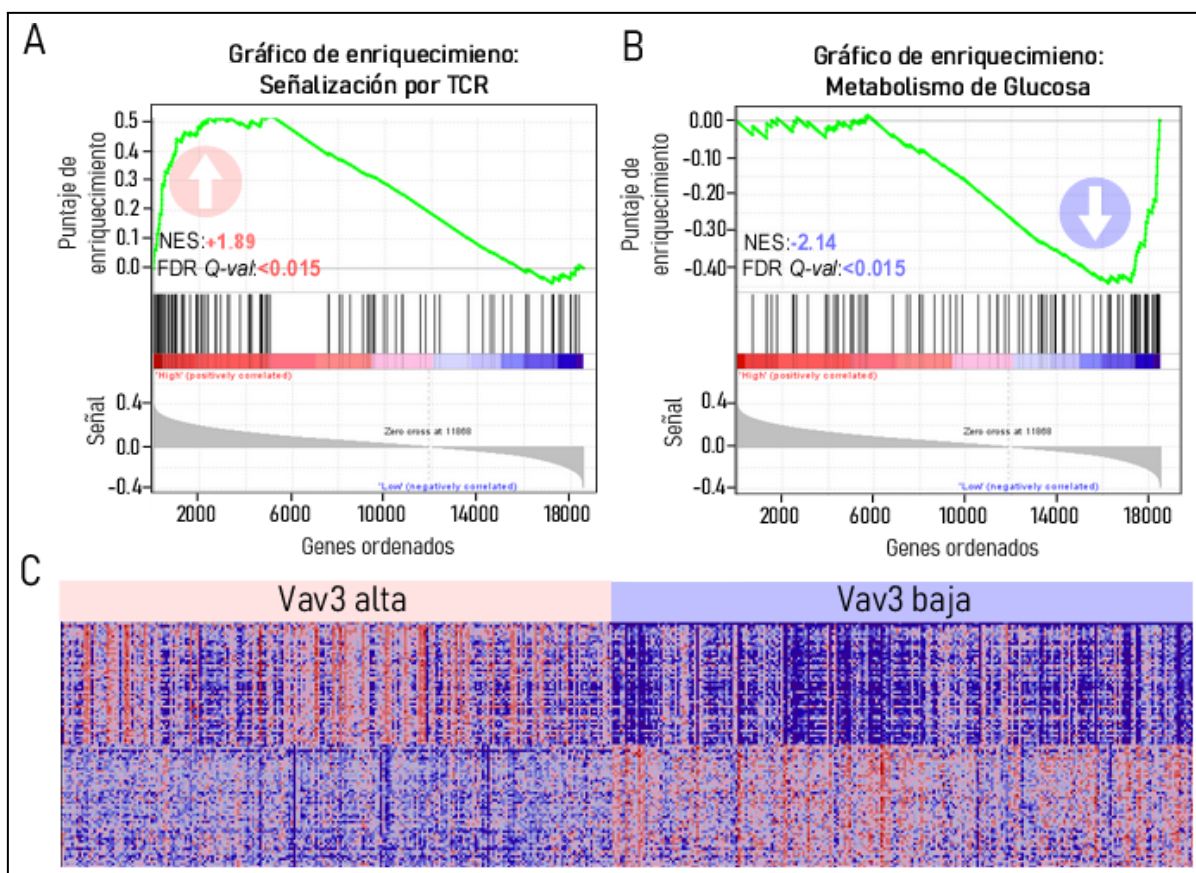


Figura 12. Gráficos de enriquecimiento de las vías de Señalización por interleucinas (A) y Degranulación de neutrófilos (B). C) Diagrama de calor del análisis de enriquecimiento por set de genes para el contraste Vav3 alta vs Vav3 baja. En cada columna se encuentra la muestra de una persona con melanoma cutáneo y en cada fila se encuentra un gen, el color correspondiente a cada gen y muestra indica la expresión del mismo. En azul indica que se encuentran subexpresados y en rojo sobre expresados. Para simplificar el análisis se indicó el grupo de personas según el nivel de expresión de Vav3.

Interacción entre proteínas

Utilizando todos los DEGs obtenidos en el contraste entre personas con alta y baja expresión de Vav3, se generó en STRING una red de 703 proteínas y 68 conexiones. Para tener una mejor visualización y comprensión de las interacciones se customizaron los parámetros a: Tipo de red (subredes de interacción física), Fuente (evidencia experimental y bases de datos), Ocultar proteínas desconectadas, Confidencia mínima de la interacción (0.4). En la **Figura A-3**, en los anexos, se encuentra la red generada en STRING y procesada en Cytoscape. En la **Tabla 7** se indican las diez anotaciones más significativas, provenientes de un análisis de

enriquecimiento realizado por STRING. Se consideraron las anotaciones relacionadas a la ontología génica de procesos biológicos (GO Process), vías de Reactome, vías KEGG y enfermedades asociadas a genes (DISEASES). En la **Tabla A-8**, en el anexo, se encuentran todas las anotaciones con un $FDR \leq 0.01$.

Categoría	Identificador	Anotación	FDR
DISEASES	DOID:2914	Immune system disease	7E-29
GO Process	GO:0002376	Immune system process	1E-28
GO Process	GO:0006955	Immune response	2E-28
GO Process	GO:0002682	Regulation of immune system process	9E-28
GO Process	GO:0050776	Regulation of immune response	6E-24
GO Process	GO:0002684	Positive regulation of immune system process	4E-22
DISEASES	DOID:612	Primary immunodeficiency disease	7E-22
GO Process	GO:0046649	Lymphocyte activation	8E-22
GO Process	GO:0002694	Regulation of leukocyte activation	3E-21
GO Process	GO:0050865	Regulation of cell activation	3E-21

Tabla 11. Diez anotaciones más significativas, recuperadas de STRING, provenientes del análisis de los DEGs generados en el contraste de Vav3 alta y baja. FDR: Tasa de descubrimientos falsos. GO Process: Ontología Génica de Procesos Biológicos, DISEASES: enfermedades asociadas a genes.

Con el objetivo de explorar las interacciones más cercanas a Vav3, en Cytoscape, se seleccionaron los vecinos cercanos y visualizó la red generada (**Figura 13**). Se encuentra una interacción física con las tirosinas quinasas BTK, ITK y LCK.

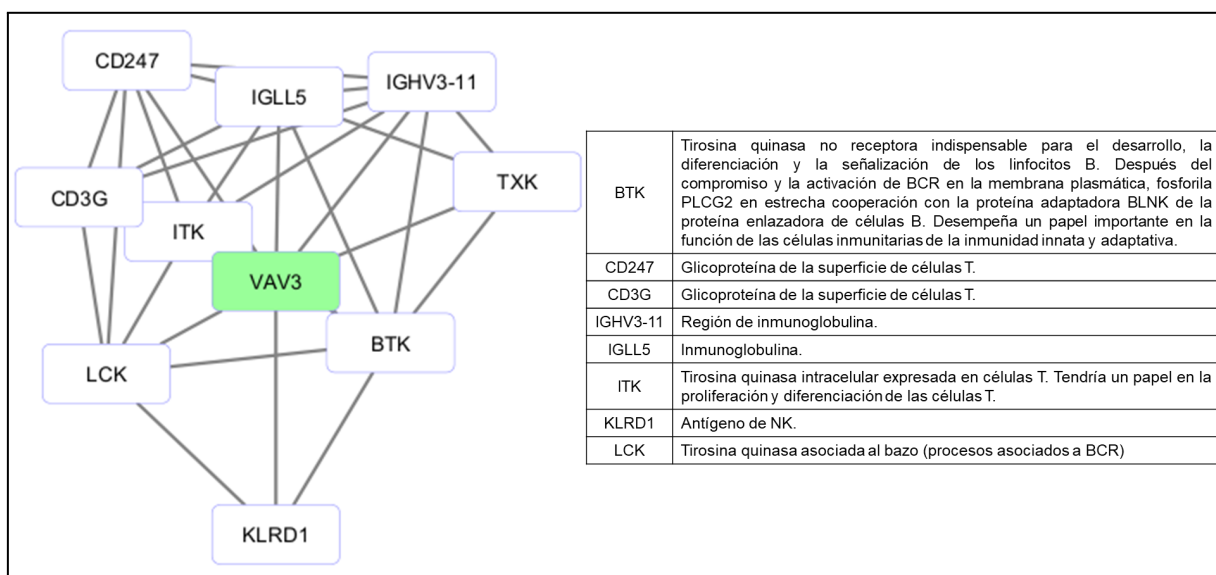


Figura 13. Proteínas vecinas cercanas a Vav3. Visualización realizada en Cytoscape con la aplicación String App. Se muestra la selección de interacciones por el método de vecinos cercanos para los DEGs de Vav3. En verde Vav3. En la tabla anexa a esta imagen se describen las funciones de las proteínas.

La integración de los resultados para Vav3 indica que altos niveles de expresión de Vav3 se relacionan con procesos asociados con la respuesta inmune, mientras bajos niveles de expresión de este miembro de la familia se asocian con cambios en el metabolismo energético de la célula tumoral.

Evaluación de proporción de células del infiltrado inmunológico

En función de que para los tres miembros de la familia en estudio, se observaron anotaciones relacionadas a rutas biológicas de procesos inmunitarios, se procedió a evaluar la existencia de correlación entre los niveles de expresión de cada proteína Vav y la proporción de infiltrado inmunológico en las muestras.. Utilizando los algoritmos xCell y Estimate, se calculó la "Puntuación Inmune" y la "Puntuación Microambiente". La "Puntuación Inmune" se refiere a una medida que evalúa el nivel global de infiltración de células del sistema inmunológico en el tejido analizado. Indica qué tan inmunorreactivo o inflamado es el entorno celular. Una puntuación inmune alta sugiere una mayor presencia de células inmunológicas, como linfocitos T, células dendríticas, células NK, entre otras. Esta puntuación puede proporcionar información sobre la respuesta inmunológica en el tejido y su relación con ciertas condiciones o enfermedades. Por otro lado, la "Puntuación Microambiente" se refiere a una medida más amplia que evalúa no solo las células inmunológicas, sino también otros componentes celulares y tejidos que componen el microambiente circundante. Esto puede incluir células del estroma, células vasculares y otros elementos que no son específicamente células inmunológicas. La puntuación microambiente brinda una visión más completa de la complejidad del tejido y cómo las diferentes células interactúan en el contexto biológico. En la **Tabla 12** se indican los coeficientes de correlación de Spearman "rho", entre los niveles de expresión de cada Vav y ambas puntuaciones. Se encontró una asociación lineal fuerte y positiva para ambas puntuaciones inmunes con la expresión de Vav1, mientras que para Vav3 dicha asociación fue positiva, y aunque más débil, también significativa. No se encontró asociación significativa entre cambios en la expresión de Vav2 y las puntuaciones de enriquecimiento inmune.

Como se puede observar en la **Tabla 12**, expresiones altas de Vav1 y Vav3 se correlacionaron de manera positiva y significativa tanto con un mayor infiltrado inmune en las muestras, como con una mayor complejidad en la composición celular del microambiente tumoral de las mismas.

Puntuación	Método	VAV1		VAV2		VAV3	
		Coefficiente	p value	Coefficiente	p value	Coefficiente	p value
Inmune	xCell	0.9229	2.2E-16	-0.0346	0.5149	0.2777	1.68E-09
	estimate	0.9515	2.2E-16	-0.0018	0.9696	0.2752	2.61E-09
Microambiente	xCell	0.9348	2.2E-16	0.0375	0.4229	0.2881	3.9E-10
	estimate	0.9311	2.2E-16	0.0783	0.0937	0.2897	2.5E-10

Tabla 12. Coeficiente de correlación entre los niveles de expresión de cada Vav y el método de puntuación inmune y de microambiente tumoral, acompañados de su p value. El valor informado corresponde al coeficiente de correlación de Spearman “rho”.

En la **Figura 14** se muestran los gráficos de correlación entre las expresiones de Vav1 y Vav3 con las puntuaciones inmune y del microambiente obtenidas con xCell. Se observa una clara asociación lineal de estas puntuaciones y la expresión de Vav1 (**Figuras 14 A y C**). En cambio para el caso de Vav3, la correlación es positiva pero no estrictamente lineal (**Figuras 14 B y D**), lo que sugiere que no en todas las muestras, un aumento en la expresión de Vav3 se correlacionó con un mayor infiltrado inmune y una mayor complejidad del microambiente tumoral. Además de la estimación relativa del infiltrado inmune entre pacientes con alta y baja expresión de cada proteína Vav, se aplicaron sobre los datos un conjunto de algoritmos de deconvolución inmunológica. Este tipo de análisis, no sólo cuantifica la proporción de infiltrado inmunológico, sino también es capaz de detectar perfiles de expresión génica asociados a distintos tipos celulares, como macrófagos, linfocitos, células NK, etc. Todos los algoritmos utilizados para estimar las asociaciones con los perfiles genéticos de distintos tipos celulares y las expresiones de cada proteína Vav, muestran una asociación positiva entre los/las pacientes con una alta expresión de Vav1 y los perfiles transcripcionales de células inmunológicas específicas, principalmente linfocitos T citotóxicos CD8+, células mieloides y macrófagos. Estas correlaciones se pueden observar en la **Figura 15**. Para el caso de Vav2 y Vav3, no se identificaron firmas significativamente enriquecidas, lo que sugiere, especialmente para Vav3, la presencia de un infiltrado inmune de

composición variada, sin dominancia de tipos celulares específicos particularmente detectables por estos métodos.

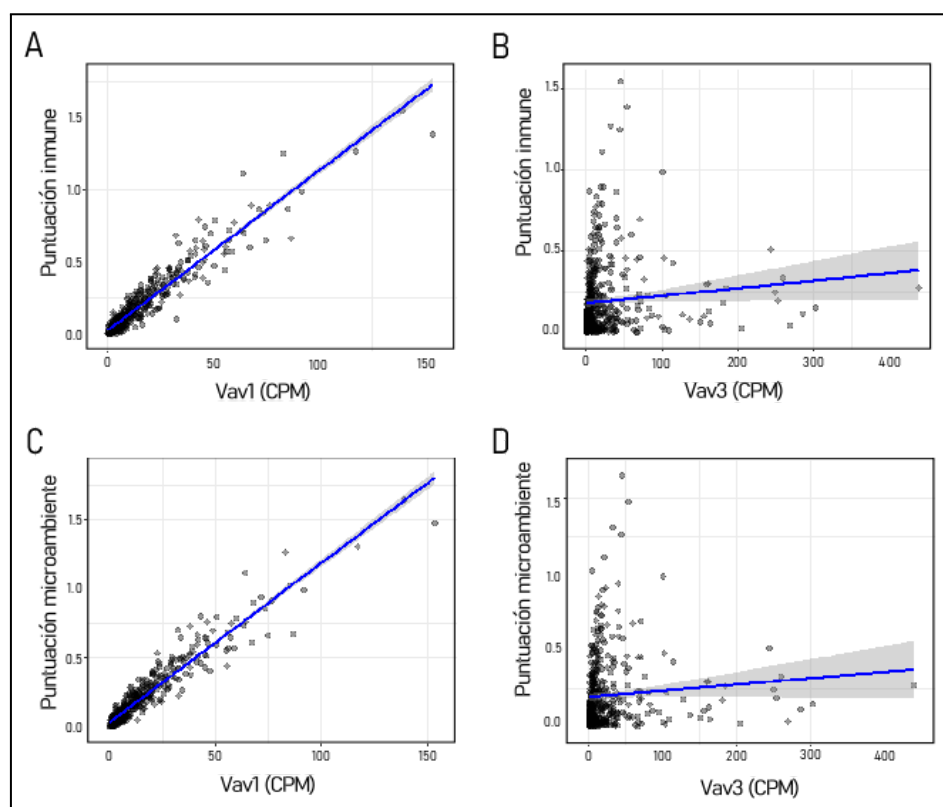


Figura 14. Gráficos de correlación entre la puntuación inmune, microambiente tumoral y las expresiones de Vav1 y Vav3. Correlación entre la puntuación inmune general y las expresiones de Vav1 y Vav3 (A-B). Correlación entre la puntuación de enriquecimiento del microambiente tumoral y la expresión de Vav1 y Vav3 (C-D). CPM: cuentas por millón.

Al encontrar una asociación entre las puntuaciones inmune y las expresiones de Vav1 y Vav3, resultó interesante explorar la relación entre estas expresiones. Para ello se llevó adelante un análisis de correlación Spearman, obteniéndose un $\rho = 0.34$ ($p=6.1E-14$), es decir, existe una relación significativamente moderada entre ambas expresiones. A modo de control se realizó un análisis comparativo entre Vav1 y Vav2, y entre Vav2 y Vav3, no siendo significativa para ningún contraste.

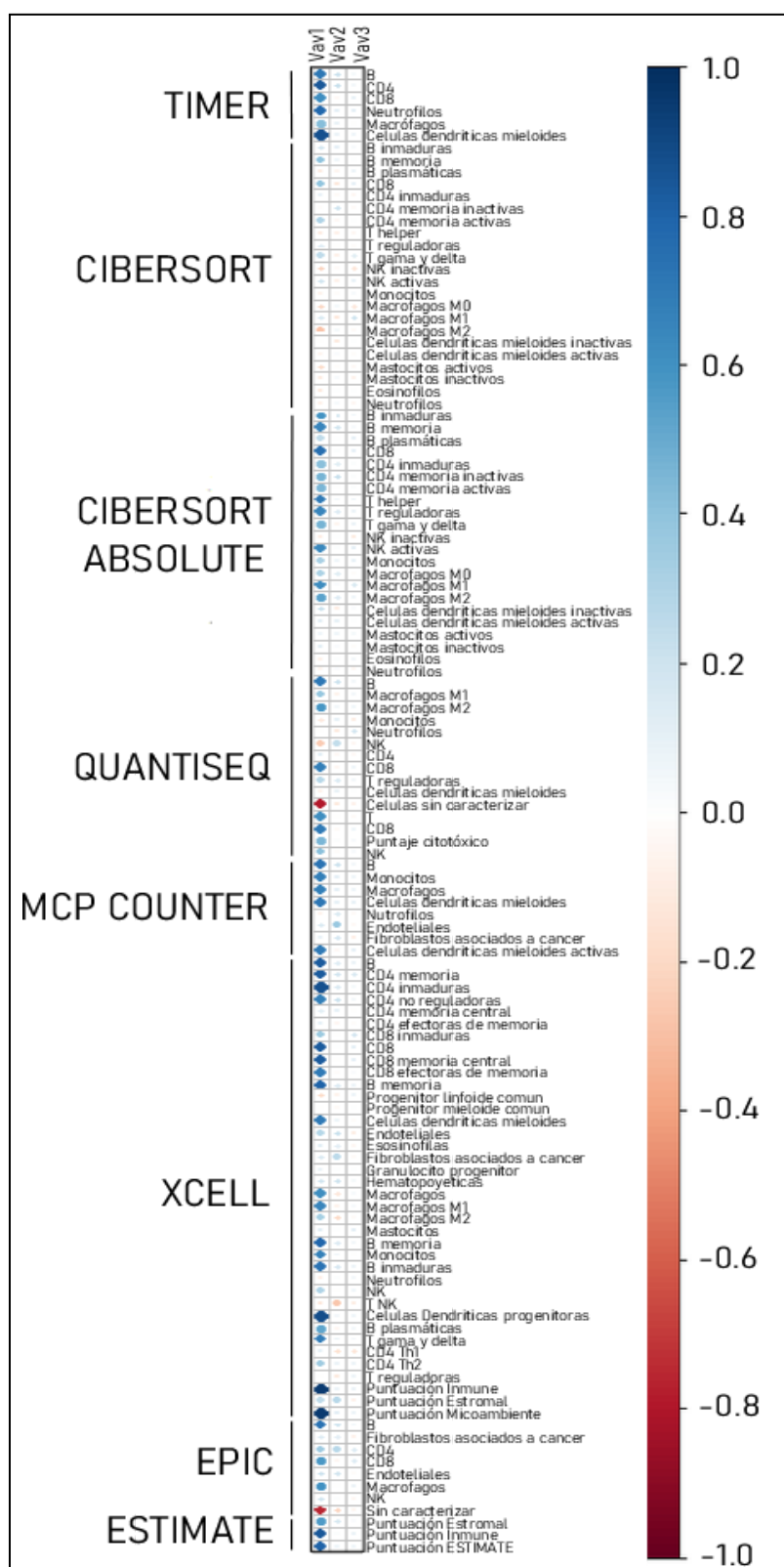


Figura 15. Matriz de correlación entre los perfiles celulares y las expresiones de Vav1, Vav2 y Vav3. Se indican los ocho algoritmos utilizados para estimar la asociación a los perfiles celulares. En la escala a la derecha se indica por color la fuerza y el sentido de asociación.

Aunque Vav1 y Vav3 han sido asociadas a anotaciones del sistema inmune, en el contexto del melanoma, a mayores niveles de expresión de Vav1 se encuentra una menor pureza tumoral y un aumento del microambiente tumoral no canceroso, es decir, un mayor infiltrado inmunológico. Además se encuentra una fuerte asociación entre las poblaciones celulares responsables de la respuesta inmunitaria y Vav1. En concordancia, pero con menor fuerza, a mayores niveles de expresión de Vav3 se encuentra una menor pureza tumoral y mayor infiltrado pero no se encuentra asociación a poblaciones celulares típicas del sistema inmunitario.

Discusión

Aunque los tres miembros de la familia Vav han sido reportados como oncogenes en distintos tipos tumorales, en el contexto del melanoma, parecerían tener roles diferentes (Bustelo, 2014).

En este estudio, descargamos de la base de datos TCGA un total de 460 muestras de pacientes de melanoma cutáneo que contenían tanto datos de expresión génica como información clínica que detallaba el sexo, la edad y el tiempo de supervivencia de los pacientes. Estas muestras se dividieron en diferentes grupos de acuerdo a la alta y baja expresión de cada una de los miembros de la familia Vav. Para hallar el valor de expresión génica óptimo para dividir a los pacientes en estos grupos se utilizó la función *surv_cutpoint* (Tabla 2). Al conformar los grupos de contraste, encontramos que los grupos de alta y baja expresión quedaron balanceados en número de muestras para Vav1 y Vav3, ya que el algoritmo detectó el punto de corte en valores de expresión cercanos a la mediana de la expresión para ambas. Para el caso de Vav2, los grupos han quedado desbalanceados: 47 muestras para Vav2 alta y 413 para Vav2 baja. Una opción para evitar este inconveniente podría haber sido utilizar otro valor de corte para conformar los grupos de comparación para los tres miembros de la familia, como la mediana o la media de la expresión de cada uno, sin embargo, la elección de estos parámetros estadísticos no tienen en cuenta la distribución de la expresión génica en relación con los eventos de supervivencia. La función *surv_cutpoint* se considero la mejor alternativa para separar a las muestras, en este análisis, porque está diseñada para identificar un punto de corte ajustado a la variabilidad y distribución real de los datos, adicionalmente, al maximizar la diferencia en las curvas de supervivencia, puede ayudar a identificar un punto de corte que sea clínicamente relevante.

Luego de separar los pacientes en grupos según la expresión individual de cada gen Vav, se realizó un análisis de supervivencia para evaluar la relación entre una alta y una baja expresión génica de cada Vav individualmente con la supervivencia global de cada paciente, en términos generales, observamos un mejor pronóstico para tumores con una alta expresión de Vav1, lo mismo sucedió para el caso de

Vav3, mientras que una alta expresión de Vav2 se asoció a un peor pronóstico. Estos hallazgos plantean interrogantes sobre el carácter oncogénico propuesto para estos GEFs en el contexto del melanoma, ya que ni Vav1 ni Vav3 estarían ejerciendo dicho papel.

Seguido a la evaluación de las diferencias en la supervivencia, se realizó un análisis de expresión génica diferencial entre los grupos de alta y baja expresión correspondientes a los genes de cada uno de los miembros de la familia Vav con el fin de identificar genes diferencialmente expresados en el fenotipo de alta expresión con respecto al de baja.

Las listas de DEGs obtenidas por cada contraste se compararon para rescatar genes comunes, cuya expresión diferencial cambia al variar la expresión de cualquiera de los tres genes Vav. Este conjunto de genes se subdividió en aquellos que variaban su expresión en el mismo sentido (es decir, igual signo de FC) para los tres grupos de contraste y aquellos que variaban su expresión en sentidos diferentes de acuerdo al grupo de contraste.

Aunque, en este trabajo, se han identificado genes regulados de manera similar en relación con la expresión elevada de los miembros de esta familia; comenzamos analizando aquellos que están vinculados con una mejor supervivencia. Esto implica una expresión elevada de Vav1 y Vav3, junto con una expresión baja de Vav2.

Luego de realizar dicho análisis, se encontró una sobrerrepresentación de las vías de la interleucina-6 (IL-6), una de las principales citocinas en el microambiente tumoral. Particularmente, la sobreexpresión de IL-6 ha sido reportada en casi todos los tipos de tumores y, promueve la tumorigénesis protegiendo a las células cancerosas del daño del ADN, el estrés oxidativo y apoptosis (Kumari et al., 2016). A su vez, se encontró una asociación negativa a la expresión de Vav2 alta, para vías relacionadas a los procesos de diferenciación de queratinocitos. Sucede que cuando los tumores están compuestos por células que se encuentran más diferenciadas, son menos agresivos; es decir, a menor diferenciación se observa una mayor agresividad (Geiger & Pepper, 2009). Estos dos aspectos, la supervivencia tumoral

mediada por IL-6 y la disminución en la diferenciación de los queratinocitos, podrían estar explicando lo observado en los perfiles opuestos de la sobrevida, generando un mejor pronóstico asociado a altas expresiones de Vav1 y Vav3 y un peor pronóstico para altas expresiones de Vav2. En este punto es necesario destacar que no conocemos si las vías están activas o silenciadas, el ORA permite conocer vías sobrerrepresentadas por un conjunto de genes. Es el análisis en contexto y en conjunto con la sobrevida, que nos permite pensar de qué manera podrían estar siendo moduladas las vías sobrerrepresentadas.

El análisis de las vías sobrerrepresentadas por el conjunto de DEGs compartidos entre los tres miembros de la familia produjo resultados que, si bien no permiten una clara interpretación, al analizar las vías en el contexto de los contrastes de cada miembro aporta mayor información. Cabe destacar que en los análisis como ORA existe una redundancia de vías por el propio método, es decir, vías más específicas redundan a las más generales. Si bien esto puede solucionarse modificando los parámetros de seteo, no fue un objetivo de este trabajo. La redundancia fue considerada para la interpretación.

Al considerar los contrastes correspondientes a las expresiones de cada miembro de la familia, encontramos que los grupos de comparación han quedado balanceados en número de personas para Vav1 y Vav3 por utilizar valores de corte de expresión cercanos a la mediana. Para el caso de Vav2 los grupos han quedado desbalanceados, de 47 personas para Vav2 alta y 413 para Vav2 baja. Una opción podría haber sido utilizar otro valor de corte pero no sería consistente con la propuesta de utilizar la función *survcutpoint*, estrategia utilizada para Vav1 y Vav3. En este sentido, debemos tener mayor cautela en la interpretación de los resultados.

Luego de analizar los DEGs comunes a los tres contrastes, nos centramos en analizar los perfiles transcripcionales regulados específicamente por cada proteína Vav (DEGs no compartidos). Estos genes son aquellos que solo cambian significativamente su expresión al variar la expresión de exclusivamente una de las tres proteínas. Para el caso de los DEGS asociados a cambios en la expresión de Vav1, la interpretación del ORA y del GSEA nos permitió identificar variaciones en

procesos de señalización de la respuesta inmune, particularmente la vía de la interleucina 2 (IL-2). Esta interleucina fue una de las primeras inmunoterapias utilizadas para el tratamiento del melanoma, por su activación y estimulación de linfocitos T y células NK (Rosenberg, et al., 1994; Smith, et al., 2008). Podríamos decir entonces que, niveles altos de Vav1 estarían asociados a una respuesta antitumoral vinculados a un aumento en los niveles de IL-2.

Utilizamos la plataforma STRING en Cytoscape para explorar la interacción entre las proteínas codificadas por los DEGs regulados específicamente por Vav1. Se encontró una interacción directa entre Vav1 y SOCS1, un conocido supresor del protumorigénico IL-6, concordante con lo reportado en la **Tabla 4** (Hu, et al., 2021; Kumari et al., 2016).

Para el caso de una alta expresión génica de Vav2, se encontró una asociación negativa a procesos relacionados con distintos puntos del ciclo celular que podrían llevar a una disminución de la diferenciación celular y reparación del ADN, esto podría facilitar el desarrollo y supervivencia de células tumorales. En concreto, la asociación a IL-6 (**Tabla 4**) y la interacción física con EPO (**Figura 11**), activadora de la vía JAK2/STAT3 que ha sido ampliamente descrita como protumorigénica en melanoma y ha sido target de terapias, permiten pensar su asociación a peor pronóstico en el contexto del melanoma (Hu, et al., 2021).

Las proteínas Vav son activadas por tirosinas quinasas, la comparación de las interacciones proteína-proteína permitió observar que tanto Vav1 como Vav3 comparten interacción física con las tirosinas quinasas BTK e ITK (**Figuras 9 y 13**), mientras que no comparten ninguna en común con Vav2. Particularmente para Vav2 se encontró una interacción física con BLK que es un protooncogén de la familia Src. A su vez, Vav1 y Vav3 tienen interacción con SYC, quinasa asociada a hematopoyesis, y LCK, protooncogén, respectivamente. Esto podría significar una activación específica y diferenciada para la función GEF de cada uno de los miembros de la familia.

La expresión de Vav3 alta se asocia a vías relacionadas a la respuesta inmunitaria aunque no de la misma manera que Vav1. Esto es evidenciado en el

análisis de las puntuaciones inmunes, puesto que ambas se asocian a una menor pureza tumoral y un microambiente más infiltrado con células inmunes (**Tabla 12**) desfavoreciendo la progresión hacia malignidad y metástasis. A pesar de esto, no comparten una asociación a los tipos celulares encontrados en el infiltrado inmunológico (**Figura 15**), lo que nos lleva a pensar que Vav1 podría estar actuando desde el sistema inmune mientras que Vav3 podría estar actuando desde la célula tumoral propiciando más inmunogenicidad en las células tumorales con alta expresión de Vav3, resultando en un mejor pronóstico en el contexto del melanoma.

Vale destacar que la expresión de Vav1 normalmente se asocia al linaje hematopoyético mientras que las expresiones de Vav2 y Vav3 son ubicuas (Citterio et al., 2012; Bustelo, 2014). En el análisis del perfil de expresión celular, se verifica lo mencionado anteriormente, ya que se encontró una asociación fuerte y significativa para la expresión de Vav1 pero no así para los otros dos miembros de la familia.

Aunque el conocimiento del transcriptoma es importante para la interpretación de las respuestas bajo ciertas condiciones, por ejemplo para la obtención de patrones de expresión y regulación coordinada, es necesario aclarar que esto no puede ser directamente interpretado en términos de expresión proteica. Las modificaciones postranscripcionales influyen en los perfiles proteómicos. De hecho, se han reportado y analizado las correlaciones entre genómica y proteómica, no resultando significativa en muchos casos (Nie, et al., 2007). De todas formas, al utilizar métodos estadísticos que utilizan normalizaciones y transformaciones de los datos, como los algoritmos propuestos por el paquete 'edgeR', se mejoran los coeficientes de correlación desde 0.58 a 0.71 (Nie, et al., 2007, Robinson et al., 2010; McCarthy et al., 2012 y Chen et al., 2016). En este sentido, resulta fundamental realizar un análisis integrativo entre los datos transcriptómicos y proteómicos.

Conclusiones

La generación masiva de datos ómicos permitió construir grandes bases de datos de acceso público, facilitando el análisis y producción de conocimiento sin necesidad de utilizar grandes recursos económicos para el desarrollo de experimentos. En este trabajo se propuso utilizar herramientas bioinformáticas disponibles y proponer estrategias para el estudio de una familia de proteínas. Particularmente, se buscó dilucidar el rol de las proteínas Vav en el contexto del melanoma cutáneo utilizando la base de datos TCGA-SKCM, para acceder a la información genómica y así explorar las vías en las cuales actúan de manera pro y antitumoral.

Se encontró que tanto Vav1 como Vav3 tienen asociación a procesos inmunitarios antitumorigénicos desde diferentes tipos celulares, pudiendo estar siendo activados por las mismas quinasas. Vav2, por el contrario, se asociaría a un rol protumorigénico.

Nuestros resultados constituyen un aporte importante para el diseño de experimentos destinados a caracterizar la activación o supresión de las vías que se vieron sobrerrepresentadas. Estos resultados proporcionan información valiosa para una comprensión más completa de los mecanismos subyacentes y pueden guiar la dirección futura de la investigación.

Bibliografía

- Ali Z., Yousaf N., Larkin J.. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. 2013. EJC Supp. 11(2):81-91.
- Aran D., Hu, Z., Butte A.J. 2017. xCell: digitally portraying the tissue cellular heterogeneity landscape. *Genome Biol* 18, 220. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1349-1>
- Becht E., Giraldo N.A., Lacroix L., Buttard B., Elarouci N., Petitprez F., Selves J., Laurent-Puig P., Sautès-Fridman C., Fridman W.H., de Reyniès A. 2016. Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression. *Genome Biol.* 17, 218. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1070-5>
- Bustelo X.R. 2014. Vav family exchange factors: an integrated regulatory and functional view. *Small GTPases.* 5(2):1–12.
- Chen Y., Lun A.A.T., Smyth G.K. 2016. From reads to genes to pathways: differential expression analysis of RNA-Seq experiments using Rsubread and the edgeR quasi-likelihood pipeline. *F1000Research*, 5, 1438. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.8987.2>
- Citterio C., Menacho-Marquez M., Garcia-Escudero R., Larive R.M., Barreiro O., Sánchez-Madrid F., Paramio J.M., Bustelo X.R. 2012. The Rho exchange factors Vav2 and Vav3 control a lung metastasis-specific transcriptional program in breast cancer cells. *Sci Sig.* 5(244):71.
- Colaprico A., Silva T.C., Olsen C., Garofano L., Cava C., Garolini D., Sabedot T.S., Malta T.M., Pagnotta S.M., Castiglioni I., Ceccarelli M., Bontempi G., Noushmehr H. 2015. TCGAAbiolinks: an R/Bioconductor package for integrative analysis of TCGA data. *Nucleic Acids Res.* 44(8):e71. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1507>
- Consortium GO. 2004. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic acids research* 32:D258-D261.
- Cook D.R., Rossman K.L., Der C.J. 2014. Rho guanine nucleotide exchange factors: regulators of Rho GTPase activity in development and disease. *Oncogene.* 3(31):4021–35.
- Croft D., Mundo A.F., Haw R., Milacic M., Weiser J., Wu G., Caudy M., Garapati P., Gillespie M., Kamdar M.R. 2014. The Reactome pathway knowledgebase. *Nucleic acids research* 42:D472-D477.
- Finotello F., Mayer C., Plattner C., Laschober g., Rieder D., Hack H., Krogsdam A., Loncova Z., Posch W., Wilflingseder D., Sopper S., Ijsselsteijn M., Brouwer T.P., Johnson D., Xu Y., Wang Y., Sanders M.E., Estrada M.V., Ericsson-Gonzalez P., Charoentong P., Balko J., da Cunha N.F. de Miranda C., Trajanoski Z. 2019. Molecular and pharmacological modulators of the tumor immune contexture revealed by deconvolution of RNA-seq data. *Genome Med* 11, 34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0638-6>
- Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. 2002. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC - Lyon
- Gao C.H., Yu G., Cai P. 2021. ggVennDiagram: An Intuitive, Easy-to-Use, and Highly Customizable R Package to Generate Venn Diagram. *Frontiers in Genetics* 12, 1598. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.706907>
- Gentleman R.C., Carey V.J., Bates D.M., Bolstad B., Dettling M., Dudoit S., Ellis B., Gautier L., Ge Y., Gentry J. 2004. Bioconductor: open software development for computational biology and

- bioinformatics. *Genome biology*. 5(10):R80
- GLOBOCAN, 2020. Global Cancer Observatory. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
- Geiger T.R. & Peeper D.S. 2009. Metastasis mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Reviews on Cancer*, 1796(2), 293–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.07.006>
- Hanahan D. & Weinberg R.A. 2000. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, Vol. 100, 57–70
- Hanahan D. & Weinberg R.A. 2011. The Hallmarks of Cancer: the next generation. *Cell* 144.
- Hanahan D. 2021. The Hallmarks of Cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 12 (1): 31–46.
- He Q.G. 2016. ReactomePA: an R/Bioconductor package for reactome pathway analysis and visualization. *Molecular BioSystems*, 12(12), 477-479. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5MB00663E>
- Hu X., li J., Fu M., Zhao X., Wang w.. 2021. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Sig Transduct Target Ther* 6, 402. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- Kanehisa M., Goto S. 2000. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic acids research* 28:27-30.
- Kassambara, A. 2016. survminer R package: Survival Data Analysis and Visualization. *Statistical tools for high-throughput data analysis*
- Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., Baht A.N. 2016 . Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biol.* 37, 11553–11572. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5098-7>
- Lorenzo-Martín L.F., Menacho-Márquez M., Fernández-Parejo N., Rodríguez-Fdez S., Pascual G., Abad A., Crespo P., Dosil M., Benitah S.A., Bustelo X.R. 2022. The Rho guanosine nucleotide exchange factors Vav2 and Vav3 modulate epidermal stem cell function. *Oncogene*. 41(24):3341-3354. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02341-7>
- Li T., Fu J., Zeng Z., Cohen D., Li J., Chen Q., Li B., Liu X.S. 2020. TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells. *Nucleic Acids Res.* 2;48(W1):W509-W514. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa407>
- Lu P., Weaver V.M., Werb Z. 2019. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol.* 196(4):395-406. doi: 10.1083/jcb.201102147. PMID: 22351925; PMCID: PMC3283993.
- Liberzon A., Subramanian A., Pinchback R., Thorvaldsdóttir H., Tamayo P., Mesirov J.P. 2011 Molecular signatures database (MSigDB) 3.0. *Bioinformatics*. 27(12).
- Martinez Ortega R.M., Tuya Pendás L.C., Martinez Ortega M., Cánocas A.M. 2009. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman: Caracterización. *Rev haban cienc méd v.8 n.2*. ISSN 1729-519X
- McCarthy D.J., Chen Y., Smyth G.K. 2012. Differential expression analysis of multifactor RNA-Seq experiments with respect to biological variation. *Nucleic Acids Research*, 40(10), 4288-4297. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gks042>
- Menacho-Marquez M, Garcia-Escudero R., Ojeda V., Abad A., Delgado P., Costa C., Ruiz S., Alarcón B., Paramio J.M., Bustelo X.R. 2013. The Rho exchange factors Vav.2 and Vav3 favor skin tumor initiation and promotion by engaging extracellular signaling loops. *PLoS Biol.*

11(7):e1001615.

Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F., Subramanian A., Sihag S., Lehar J., Puigserver P., Carlsson E., Ridderstråle M., Laurila E., Houstis N., Daly M.J., Patterson N., Mesirov J.P., Golub T.R., Tamayo P., Spiegelman B., Lander E.S., Hirschhorn J.N., Altshuler D., Groop L.C.. 2003. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature Genetics*. 34, 267–273. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1180>

Mounir M., Lucchetta M., Silva C.T., Olsen C., Bontempi G., Chen X., Noushmehr H., Colaprico A., Papaleo E. 2019. New functionalities in the TCGAblinks package for the study and integration of cancer data from GDC and GTEX. *PLoS computational biology*, 15(3), e1006701

Newman A.M., Steen C.B., Liu C.L., Gentles A.J., Chaudhuri A.A., Scherer F., Khodadoust M.S., Esfahani M., Luca B.A., Steiner D., Diehn M., Alizadeh A.A. 2019. Determining cell type abundance and expression from bulk tissues with digital cytometry. *Nat Biotechnol* 37, 773–782. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0114-2>

Nie L., Wu G., Culley D. E., Scholten J. C. M., Zhang W. (2007). Integrative Analysis of Transcriptomic and Proteomic Data: Challenges, Solutions and Applications. *Critical Reviews in Biotechnology*, 27(2), 63–75. DOI: <https://doi.org/10.1080/07388550701334212>

Olson M.F. 2018. Rho GTPases, their post-translational modifications, disease-associated mutations and pharmacological inhibitors. *Small GTPases*. 9(3):203-215.

Patil I. 2021. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *Journal of Open Source Software*, 6(61), 3167. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.03167>

Pelaz S.G. & Taberero A. 2022. Src: coordinating metabolism in cancer. *Oncogene* 41, 4917–4928. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02487-4>

Porter A.P., Papaioannou A., Malliri A. 2016. Deregulation of Rho GTPases in cancer. *Small GTPases*. 7(3):123–38.

Racle J., de Jonge K., Baumgaertner P., Speiser D.E., Gfeller D. 2017. Simultaneous enumeration of cancer and immune cell types from bulk tumor gene expression data. *eLife* 6:e26476. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.26476>

Robinson M.D. & Oshlack, A. 2010. A scaling normalization method for differential expression analysis of RNA-seq data. *Genome Biology*. 11, R25

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. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp616>

Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. 1994. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA*. 271(12):907-13. PMID: 8120958.

Schaefer A., Reinhard N.R., Hordijk P.L. 2014. Toward understanding RhoGTPase specificity: structure, function and local activation. *Small GTPases*. 5(2):6. DOI: <https://doi.org/10.4161/21541248.2014.968004>

Sevic I., Spinelli F.M., Cantero M.J., Reszegi A., Kovalszky I., García M.J., Alaniz L. 2019. The Role of the Tumor Microenvironment in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma. In: Tirnitz-Parker JEE, editor. *Hepatocellular Carcinoma* [Internet]. Brisbane (AU):

Codon Publications. Capítulo 2. DOI: <https://doi.org/10.15586/hepatocellularcarcinoma.2019.ch2>

Shannon P., Markiel A., Ozier O., Baliga N.S., Wang J.T., Ramage D., Amin N., Schwikowski B., Ideker T. 2003. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*. Nov; 13(11):2498-504

Silva C.T., Colaprico A., Olsen C., D'Angelo F., Bontempi G., Ceccarelli M., Noushmehr H. 2016. TCGA Workflow: Analyze cancer genomics and epigenomics data using Bioconductor packages. *F1000Research*, 5.

Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Levy C.L., White D.E., Steinberg S.M., Rosenberg S.A. 2008. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res*. 14(17):5610-8. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0116>

Sturm G., Finotello F., Petitprez F., Zhang J.D., Baumbach J., Fridman W.H., List M., Tatsiana A. 2019. Comprehensive evaluation of transcriptome-based cell-type quantification methods for immuno-oncology, *Bioinformatics*. 35-14:i436-i445. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz363>

Subramanian A., Tamayo P., Vamsi K. Mootha V.K. 2005. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Biological Sciences*. 102 (43) 15545-15550. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>

Wei T. & Simko V. 2021. R package 'corrplot': Visualization of a Correlation Matrix (Version 0.92). Available from <https://github.com/taiyun/corrplot>

TCGA. 2006. Disponible en: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>

van Dongen S. 2008. Graph clustering via a discrete uncoupling process. *Siam Journal on Matrix Analysis and Applications*. 30-1, p121-141. DOI: <https://doi.org/10.1137/040608635>

Wickman H. & Grolemund G. 2018. Tidyverse package. <https://www.tidyverse.org/>

Yilmaz M., & Christofori G. 2009. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev*. 28:15-33 DOI <https://doi.org/10.1007/s10555-008-9169-0>

Yoshihara K., Shahmoradgoli M., Martínez E., Vegesna R., Kim H., Torres-García W., Treviño V., Shen H., Laird P.W., Levine D.A., Carter S.L., Getz G., Stemke-Hale K., Mills G.B., Verhaak R. 2013. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data. *Nature Communications*. 4, 2612 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3612>

Yu G. 2023. enrichplot: Visualization of Functional Enrichment Result. R package version 1.18.4, <https://yulab-smu.top/biomedical-knowledge-mining-book/>

Yu G., He Q. 2016. ReactomePA: an R/Bioconductor package for reactome pathway analysis and visualization. *Molecular BioSystems*, 12(12), 477-479. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5MB00663E>

Figuras

Figura A-1

Red completa obtenida en STRING tras el análisis de los DEGs generados para el contraste Vav1 alta y Vav1 baja. Los colores de las conexiones indican el tipo de evidencia: experimental (fucsia), bases de datos curadas (celeste).

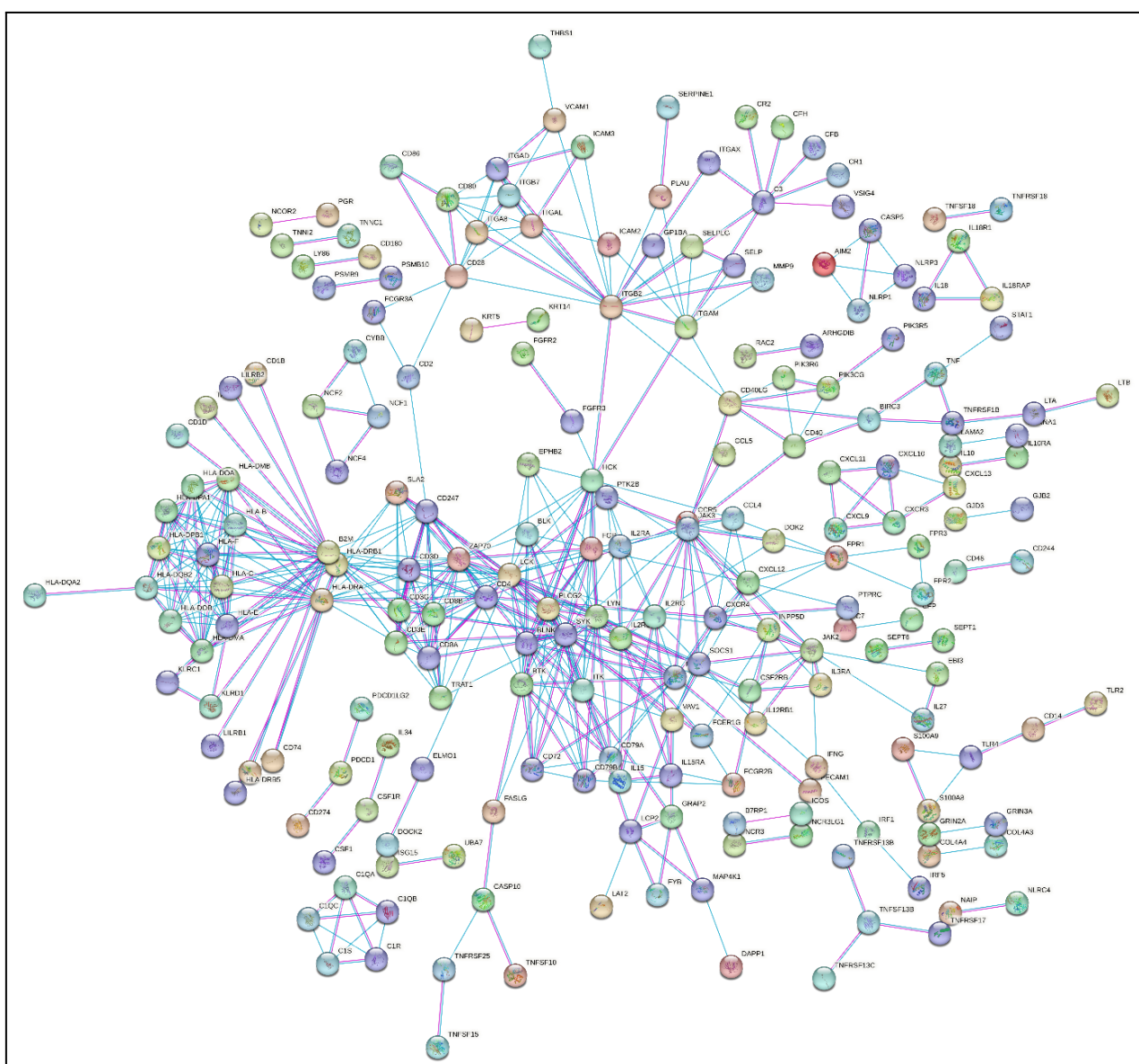


Figura A-2

Red completa obtenida en STRING tras el análisis de los DEGs generados para el contraste Vav2 alta y Vav2 baja. Los colores de las conexiones indican el tipo de evidencia: experimental (fucsia), bases de datos curadas (celeste).

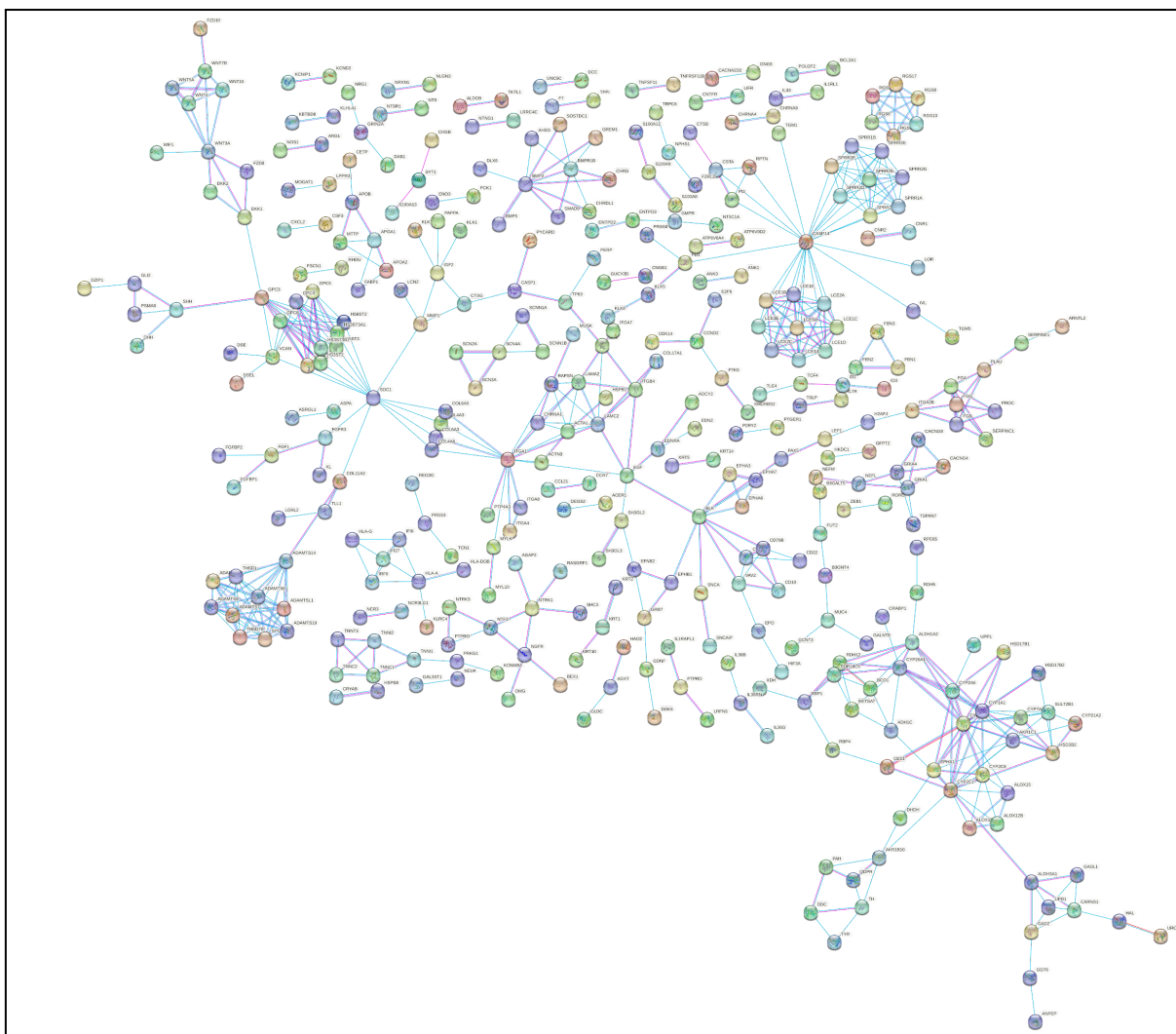
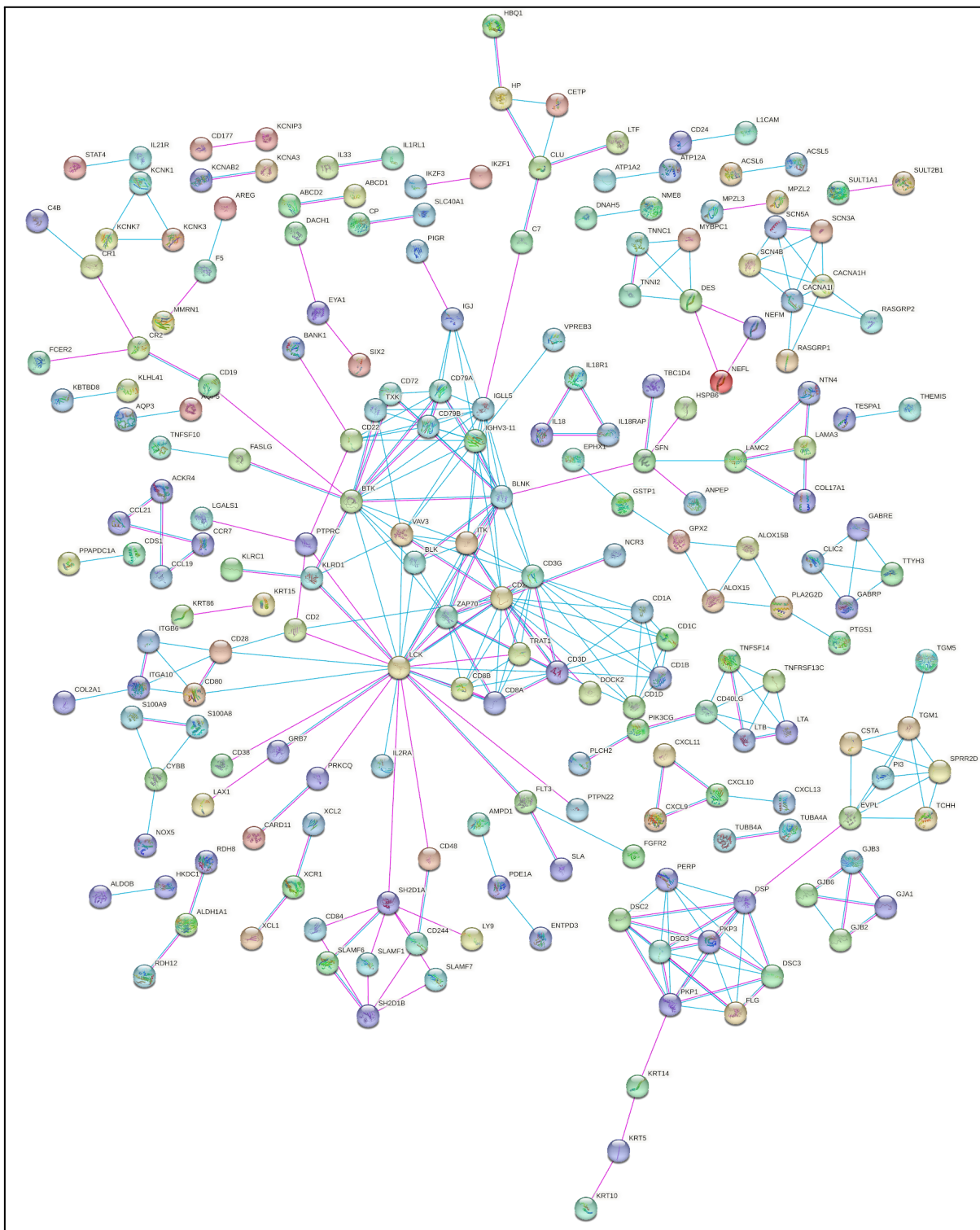


Figura A-3

Red completa obtenida en STRING tras el análisis de los DEGs generados para el contraste Vav3 alta y Vav3 baja. Los colores de las conexiones indican el tipo de evidencia: experimental (fucsia), bases de datos curadas (celeste).



Tablas

Tabla A-1

Tabla de anotaciones obtenidas en STRING para los DEGs comunes entre las 3 Vav, con un FDR<0.01.

Categoría	Identificador	Anotación	FDR
Reactome	HSA-6809371	Formation of the cornified envelope	3E-12
GO Process	GO:0070268	Cornification	3E-12
GO Process	GO:0001775	Cell activation	5E-09
GO Process	GO:0031424	Keratinization	5E-09
GO Process	GO:0045321	Leukocyte activation	9E-09
GO Process	GO:0002376	Immune system process	2E-08
GO Process	GO:0043588	Skin development	2E-08
GO Process	GO:0006955	Immune response	2E-08
DISEASES	DOID:2914	Immune system disease	2E-08
GO Process	GO:0009913	Epidermal cell differentiation	3E-08
GO Process	GO:0050776	Regulation of immune response	4E-08
GO Process	GO:0008544	Epidermis development	5E-08
GO Process	GO:0002682	Regulation of immune system process	5E-08
GO Process	GO:0046649	Lymphocyte activation	6E-07
GO Process	GO:0012501	Programmed cell death	5E-06
GO Process	GO:0050855	Regulation of B cell receptor signaling pathway	5E-06
DISEASES	DOID:0060058	Lymphoma	8E-06
GO Process	GO:0002684	Positive regulation of immune system process	8E-06
GO Process	GO:0042113	B cell activation	9E-06
DISEASES	DOID:2531	Hematologic cancer	1E-05
GO Process	GO:0030855	Epithelial cell differentiation	2E-05
GO Process	GO:0050865	Regulation of cell activation	3E-05
Reactome	HSA-168256	Immune System	4E-05
GO Process	GO:0042100	B cell proliferation	7E-05
GO Process	GO:0050854	Regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway	7E-05
DISEASES	DOID:75	Lymphatic system disease	8E-05
DISEASES	DOID:417	Autoimmune disease	1E-04
DISEASES	DOID:12177	Common variable immunodeficiency	1E-04
GO Process	GO:0002694	Regulation of leukocyte activation	2E-04
GO Process	GO:0002697	Regulation of immune effector process	2E-04
GO Process	GO:0050900	Leukocyte migration	2E-04
DISEASES	DOID:612	Primary immunodeficiency disease	2E-04
Reactome	HSA-983695	Antigen activates BCR leading to generation of second messengers	2E-04
GO Process	GO:0006959	Humoral immune response	2E-04
GO Process	GO:0050778	Positive regulation of immune response	2E-04
GO Process	GO:1990266	Neutrophil migration	3E-04
DISEASES	DOID:2115	B cell deficiency	3E-04
DISEASES	DOID:161	Keratosis	3E-04
KEGG	hsa04640	Hematopoietic cell lineage	3E-04
KEGG	hsa05340	Primary immunodeficiency	3E-04
GO Process	GO:0048584	Positive regulation of response to stimulus	4E-04
GO Process	GO:0048513	Animal organ development	4E-04
GO Process	GO:0097529	Myeloid leukocyte migration	4E-04
GO Process	GO:0031341	Regulation of cell killing	5E-04
KEGG	hsa04662	B cell receptor signaling pathway	5E-04
GO Process	GO:0070661	Leukocyte proliferation	6E-04
GO Process	GO:0050853	B cell receptor signaling pathway	7E-04
GO Process	GO:0002250	Adaptive immune response	8E-04

GO Process	GO:0030595	Leukocyte chemotaxis	1E-03
DISEASES	DOID:3390	Palmoplantar keratosis	1E-03
GO Process	GO:0002920	Regulation of humoral immune response	1E-03
GO Process	GO:0030593	Neutrophil chemotaxis	1E-03
GO Process	GO:0051249	Regulation of lymphocyte activation	1E-03
GO Process	GO:0030098	Lymphocyte differentiation	2E-03
GO Process	GO:0050867	Positive regulation of cell activation	2E-03
GO Process	GO:0019730	Antimicrobial humoral response	2E-03
GO Process	GO:0060326	Cell chemotaxis	2E-03
GO Process	GO:0002703	Regulation of leukocyte mediated immunity	3E-03
GO Process	GO:0016477	Cell migration	3E-03
GO Process	GO:0051336	Regulation of hydrolase activity	3E-03
GO Process	GO:0048583	Regulation of response to stimulus	3E-03
GO Process	GO:0048731	System development	3E-03
GO Process	GO:0048856	Anatomical structure development	3E-03
KEGG	hsa04672	Intestinal immune network for IgA production	3E-03
GO Process	GO:0009617	Response to bacterium	4E-03
GO Process	GO:0042127	Regulation of cell population proliferation	4E-03
GO Process	GO:0043552	Positive regulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity	4E-03
GO Process	GO:0006928	Movement of cell or subcellular component	5E-03
GO Process	GO:0032502	Developmental process	5E-03
GO Process	GO:0048870	Cell motility	5E-03
DISEASES	DOID:1040	Chronic lymphocytic leukemia	5E-03
GO Process	GO:0060429	Epithelium development	5E-03
GO Process	GO:0002768	Immune response-regulating cell surface receptor signaling pathway	6E-03
Reactome	HSA-198933	Immunoregulatory interactions between a Lymphoid and a non-Lymphoid cell	6E-03
GO Process	GO:0048518	Positive regulation of biological process	6E-03
GO Process	GO:1903115	Regulation of actin filament-based movement	6E-03
DISEASES	DOID:0060060	non-Hodgkin lymphoma	6E-03
DISEASES	DOID:14566	Disease of cellular proliferation	6E-03
GO Process	GO:0002252	Immune effector process	6E-03
DISEASES	DOID:0050449	Pachyonychia congenita	7E-03
DISEASES	DOID:74	Hematopoietic system disease	7E-03
GO Process	GO:0001910	Regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	7E-03
GO Process	GO:0030183	B cell differentiation	7E-03
GO Process	GO:0002366	Leukocyte activation involved in immune response	9E-03
DISEASES	DOID:6498	Seborrheic keratosis	9E-03
GO Process	GO:0002429	Immune response-activating cell surface receptor signaling pathway	9E-03
GO Process	GO:0007155	Cell adhesion	9E-03

Tabla A-2

Tabla de anotaciones obtenidas en Cytoscape para el contraste Vav1 alta vs Vav1 baja, con un FDR-Q<0.01. En rosa aquellas asociadas al fenotipo expresión de Vav1 alta y en celeste aquellas asociadas a un fenotipo de Vav1 baja.

	Gene set	NES	FDR-Q
1	IMMUNOREGULATORY INTERACTIONS BETWEEN A LYMPHOID AND A NON LYMPHOID CELL	2.78	0.000
2	CHEMOKINE RECEPTORS BIND CHEMOKINES	2.58	0.000
3	INTERFERON GAMMA SIGNALING	2.54	0.000
4	INTERLEUKIN 2 FAMILY SIGNALING	2.40	0.000
5	INTERLEUKIN 10 SIGNALING	2.38	0.000
6	INTERFERON SIGNALING	2.37	0.000
7	INTERFERON ALPHA BETA SIGNALING	2.35	0.000
8	SIGNALING BY INTERLEUKINS	2.33	0.000

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

9	GENERATION OF SECOND MESSENGER MOLECULES	2.31	0.000
10	CLASS A 1 RHODOPSIN LIKE RECEPTORS	2.29	0.000
11	TCR SIGNALING	2.28	0.000
12	PEPTIDE LIGAND BINDING RECEPTORS	2.26	0.000
13	COSTIMULATION BY THE CD28 FAMILY	2.26	0.000
14	INTERLEUKIN 4 AND INTERLEUKIN 13 SIGNALING	2.26	0.000
15	COMPLEMENT CASCADE	2.25	0.000
16	INTERLEUKIN 3 INTERLEUKIN 5 AND GM CSF SIGNALING	2.22	0.000
17	INITIAL TRIGGERING OF COMPLEMENT	2.22	0.000
18	NEUTROPHIL DEGRANULATION	2.21	0.000
19	LEISHMANIA INFECTION	2.18	0.000
20	PD 1 SIGNALING	2.18	0.000
21	DEFENSINS	2.17	0.000
22	ANTIGEN PROCESSING CROSS PRESENTATION	2.17	0.000
23	CELL SURFACE INTERACTIONS AT THE VASCULAR WALL	2.17	0.000
24	ANTIGEN ACTIVATES B CELL RECEPTOR BCR LEADING TO GENERATION OF SECOND MESSENGERS	2.14	0.000
25	DAP12 INTERACTIONS	2.12	0.000
26	INTERLEUKIN 12 FAMILY SIGNALING	2.12	0.000
27	INTEGRIN CELL SURFACE INTERACTIONS	2.11	0.000
28	PARASITE INFECTION	2.11	0.000
29	GPCR LIGAND BINDING	2.11	0.000
30	ANTI INFLAMMATORY RESPONSE FAVOURING LEISHMANIA PARASITE INFECTION	2.10	0.000
31	GPVI MEDIATED ACTIVATION CASCADE	2.10	0.000
32	DISEASES OF IMMUNE SYSTEM	2.09	0.000
33	INTERLEUKIN RECEPTOR SHC SIGNALING	2.09	0.000
34	TOLL LIKE RECEPTOR CASCADES	2.08	0.000
35	SIGNALING BY CSF1 M CSF IN MYELOID CELLS	2.05	0.003
36	TNFS BIND THEIR PHYSIOLOGICAL RECEPTORS	2.04	0.004
37	SIGNALING BY THE B CELL RECEPTOR BCR	2.03	0.004
38	SIGNAL REGULATORY PROTEIN FAMILY INTERACTIONS	2.03	0.004
39	CASPASE ACTIVATION VIA EXTRINSIC APOPTOTIC SIGNALLING PATHWAY	2.03	0.005
40	INACTIVATION OF CSF3 G CSF SIGNALING	2.03	0.005
41	SIGNALING BY CSF3 G CSF	2.02	0.006
42	FCGAMMA RECEPTOR FCGR DEPENDENT PHAGOCYTOSIS	2.02	0.006
43	THE ROLE OF NEF IN HIV 1 REPLICATION AND DISEASE PATHOGENESIS	2.02	0.007
44	FCERI MEDIATED CA 2 MOBILIZATION	2.02	0.007
45	INTERLEUKIN 20 FAMILY SIGNALING	2.01	0.007
46	NUCLEOTIDE BINDING DOMAIN LEUCINE RICH REPEAT CONTAINING RECEPTOR NLR SIGNALING PATHWAYS	2.01	0.007
47	REGULATED NECROSIS	2.00	0.010
48	G ALPHA I SIGNALLING EVENTS	2.00	0.010
49	FCGR3A MEDIATED IL10 SYNTHESIS	1.99	0.013
50	BETA DEFENSINS	1.99	0.016
51	DECTIN 2 FAMILY	1.98	0.026
52	TNFR2 NON CANONICAL NF KB PATHWAY	1.97	0.026
53	DAP12 SIGNALING	1.97	0.031
54	CONSTITUTIVE SIGNALING BY ABERRANT PI3K IN CANCER	1.96	0.031
55	ROS AND RNS PRODUCTION IN PHAGOCYTES	1.96	0.032
56	C TYPE LECTIN RECEPTORS CLRS	1.96	0.032
57	PLATELET ACTIVATION SIGNALING AND AGGREGATION	1.95	0.042
58	RHO GTPASES ACTIVATE NADPH OXIDASES	1.93	0.057
59	G ALPHA Q SIGNALLING EVENTS	1.93	0.057
60	OTHER INTERLEUKIN SIGNALING	1.93	0.060
61	BINDING AND UPTAKE OF LIGANDS BY SCAVENGER RECEPTORS	1.93	0.061
62	GROWTH HORMONE RECEPTOR SIGNALING	1.92	0.070
63	REGULATION OF IFNA IFNB SIGNALING	1.92	0.073
64	FLT3 SIGNALING	1.91	0.085
65	FC EPSILON RECEPTOR FCERI SIGNALING	1.91	0.093
66	RIP MEDIATED NFKB ACTIVATION VIA ZBP1	1.90	0.107
67	INTERLEUKIN 12 SIGNALING	1.90	0.111
68	CASPASE ACTIVATION VIA DEATH RECEPTORS IN THE PRESENCE OF LIGAND	1.89	0.115
69	PYROPTOSIS	1.89	0.122
70	PURINERGIC SIGNALING IN LEISHMANIASIS INFECTION	1.87	0.164
71	ZBP1 DAI MEDIATED INDUCTION OF TYPE I IFNS	1.87	0.171
72	SIGNALING BY SCF KIT	1.87	0.181
73	INTERLEUKIN 1 FAMILY SIGNALING	1.86	0.213

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

74	OTHER SEMAPHORIN INTERACTIONS	1.84	0.324
75	RHO GTPASES ACTIVATE WASPS AND WAVES	1.82	0.390
76	POTENTIAL THERAPEUTICS FOR SARS	1.82	0.412
77	RAC1 GTPASE CYCLE	1.81	0.431
78	ANTIMICROBIAL PEPTIDES	1.81	0.459
79	INTERLEUKIN 6 FAMILY SIGNALING	1.81	0.462
80	DETOXIFICATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES	1.80	0.515
81	INTERLEUKIN 7 SIGNALING	1.80	0.520
82	RIPK1 MEDIATED REGULATED NECROSIS	1.80	0.534
83	NOD1 2 SIGNALING PATHWAY	1.80	0.534
84	ELASTIC FIBRE FORMATION	1.79	0.552
85	DDX58 IFIH1 MEDIATED INDUCTION OF INTERFERON ALPHA BETA	1.79	0.566
86	FCERI MEDIATED MAPK ACTIVATION	1.79	0.575
87	TAK1 DEPENDENT IKK AND NF KAPPA B ACTIVATION	1.79	0.577
88	IRAK4 DEFICIENCY TLR2 4	1.79	0.599
89	SARS COV 1 ACTIVATES MODULATES INNATE IMMUNE RESPONSES	1.78	0.600
90	CLEC7A DECTIN 1 SIGNALING	1.78	0.628
1	EUKARYOTIC TRANSLATION INITIATION	-3.48	0.000
2	EUKARYOTIC TRANSLATION ELONGATION	-3.45	0.000
3	RRNA PROCESSING	-3.45	0.000
4	RESPONSE OF EIF2AK4 GCN2 TO AMINO ACID DEFICIENCY	-3.36	0.000
5	SELENOAMINO ACID METABOLISM	-3.32	0.000
6	NONSENSE MEDIATED DECAY NMD	-3.26	0.000
7	SRP DEPENDENT COTRANSLATIONAL PROTEIN TARGETING TO MEMBRANE	-3.24	0.000
8	TRANSLATION	-3.20	0.000
9	INFLUENZA INFECTION	-3.11	0.000
10	ACTIVATION OF THE MRNA UPON BINDING OF THE CAP BINDING COMPLEX AND EIFS AND SUBSEQUENT BINDING TO 43S	-3.08	0.000
11	CELLULAR RESPONSE TO STARVATION	-2.97	0.000
12	SARS COV 2 MODULATES HOST TRANSLATION MACHINERY	-2.87	0.000
13	MITOCHONDRIAL PROTEIN IMPORT	-2.86	0.000
14	MITOCHONDRIAL TRANSLATION	-2.84	0.000
15	SARS COV 1 MODULATES HOST TRANSLATION MACHINERY	-2.77	0.000
16	REGULATION OF EXPRESSION OF SLITS AND ROBOS	-2.73	0.000
17	RRNA MODIFICATION IN THE NUCLEUS AND CYTOSOL	-2.60	0.000
18	RESPIRATORY ELECTRON TRANSPORT	-2.57	0.000
19	THE CITRIC ACID TCA CYCLE AND RESPIRATORY ELECTRON TRANSPORT	-2.52	0.000
20	RESPIRATORY ELECTRON TRANSPORT ATP SYNTHESIS BY CHEMIOSMOTIC COUPLING AND HEAT PRODUCTION BY UNCOUPLING PROTEINS	-2.51	0.000
21	TRNA PROCESSING	-2.26	0.000
22	MITOCHONDRIAL TRNA AMINOACYLATION	-2.25	0.000
23	COMPLEX I BIOGENESIS	-2.25	0.000
24	RNA POLYMERASE I PROMOTER ESCAPE	-2.25	0.000
25	RNA POLYMERASE I TRANSCRIPTION INITIATION	-2.23	0.000
26	RNA POLYMERASE III TRANSCRIPTION	-2.21	0.000
27	SIGNALING BY ROBO RECEPTORS	-2.18	0.000
28	POSITIVE EPIGENETIC REGULATION OF RRNA EXPRESSION	-2.16	0.001
29	RNA POLYMERASE III TRANSCRIPTION INITIATION FROM TYPE 1 PROMOTER	-2.16	0.002
30	CRISTAE FORMATION	-2.15	0.002
31	B WICH COMPLEX POSITIVELY REGULATES RRNA EXPRESSION	-2.13	0.004
32	RNA POLYMERASE III TRANSCRIPTION INITIATION FROM TYPE 3 PROMOTER	-2.13	0.004
33	METABOLISM OF AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	-2.13	0.004
34	MRNA SPLICING MINOR PATHWAY	-2.09	0.014
35	SNRNP ASSEMBLY	-2.08	0.015
36	TRNA AMINOACYLATION	-2.08	0.015
37	TRNA MODIFICATION IN THE NUCLEUS AND CYTOSOL	-2.07	0.015
38	RNA POLYMERASE I TRANSCRIPTION	-2.06	0.018
39	RNA POLYMERASE I TRANSCRIPTION TERMINATION	-2.05	0.021
40	TRNA PROCESSING IN THE NUCLEUS	-2.04	0.028
41	PYRUVATE METABOLISM AND CITRIC ACID TCA CYCLE	-2.02	0.037
42	PROCESSING OF CAPPED INTRON CONTAINING PRE MRNA	-2.01	0.045
43	TRANSCRIPTIONAL REGULATION BY SMALL RNAS	-2.00	0.053
44	FORMATION OF THE EARLY ELONGATION COMPLEX	-1.99	0.056
45	MRNA SPLICING	-1.99	0.058
46	GENE SILENCING BY RNA	-1.96	0.078
47	MITOCHONDRIAL BIOGENESIS	-1.96	0.080

48	TP53 REGULATES METABOLIC GENES	-1.96	0.080
49	VIRAL MESSENGER RNA SYNTHESIS	-1.96	0.081
50	EPIGENETIC REGULATION OF GENE EXPRESSION	-1.94	0.105
51	FGFR2 ALTERNATIVE SPLICING	-1.94	0.107
52	RNA POLYMERASE III CHAIN ELONGATION	-1.94	0.110
53	ORGANELLE BIOGENESIS AND MAINTENANCE	-1.92	0.127
54	PROTEIN LOCALIZATION	-1.92	0.136
55	TP53 REGULATES TRANSCRIPTION OF DNA REPAIR GENES	-1.92	0.137
56	SYNTHESIS OF GLYCOSYLPHOSPHATIDYLINOSITOL GPI	-1.89	0.179
57	PROCESSING OF CAPPED INTRONLESS PRE MRNA	-1.88	0.200
58	NEGATIVE EPIGENETIC REGULATION OF RRNA EXPRESSION	-1.88	0.200
59	CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS	-1.88	0.207
60	HIV TRANSCRIPTION ELONGATION	-1.85	0.275

Tabla A-3

Funciones de proteínas asociadas a la firma de genes obtenida por GSEA luego del análisis de expresión de los fenotipos Vav1 alta vs Vav1 baja.

Gen	Actividad de la proteína asociada
ABI3	ABI gene family member 3; May inhibit tumor metastasis (By similarity). In vitro, reduces cell motility.
AOAH	Acyloxyacyl hydrolase; Removes the secondary (acyloxyacyl-linked) fatty acyl chains from the lipid A region of bacterial lipopolysaccharides. By breaking down LPS, terminates the host response to bacterial infection and prevents prolonged and damaging inflammatory responses (By similarity). In peritoneal macrophages, seems to be important for recovery from a state of immune tolerance following infection by Gram-negative bacteria.
APBB1IP	Amyloid beta A4 precursor protein-binding family B member 1-interacting protein; Appears to function in the signal transduction from Ras activation to actin cytoskeletal remodeling. Suppresses insulin- induced promoter activities through AP1 and SRE. Mediates Rap1- induced adhesion; Belongs to the MRL family
ARHGAP30	Rho GTPase-activating protein 30; GTPase-activating protein (GAP) for RAC1 and RHOA, but not for CDC42.
BIN2	Bridging integrator 2; Promotes cell motility and migration, probably via its interaction with the cell membrane and with podosome proteins that mediate interaction with the cytoskeleton. Modulates membrane curvature and mediates membrane tubulation. Plays a role in podosome formation. Inhibits phagocytosis; N-BAR domain containing.
C1QC	Complement C1q subcomponent subunit C; C1q associates with the proenzymes C1r and C1s to yield C1, the first component of the serum complement system. The collagen-like regions of C1q interact with the Ca(2+)-dependent C1r(2)C1s(2) proenzyme complex, and efficient activation of C1 takes place on interaction of the globular heads of C1q with the Fc regions of IgG or IgM antibody present in immune complexes.
CCRL2	C-C chemokine receptor-like 2; Receptor for CCL19 and chemerin/RARRES2. Does not appear to be a signaling receptor, but may have a role in modulating chemokine-triggered immune responses by capturing and internalizing CCL19 or by presenting RARRES2 ligand to CMKLR1, a functional signaling receptors. Plays a critical role for the development of Th2 responses.
CD300A	CMRF35-like molecule 8; Inhibitory receptor which may contribute to the down- regulation of cytolytic activity in natural killer (NK) cells, and to the down-regulation of mast cell degranulation. Negatively regulates the Toll-like receptor (TLR) signaling mediated by MYD88 but not TRIF through activation of PTPN6.
CD300LF	CMRF35-like molecule 1; Acts as an inhibitory receptor for myeloid cells and mast cells. Positively regulates the phagocytosis of apoptotic cells (efferocytosis) via phosphatidylserine (PS) recognition; recognizes and binds PS as a ligand which is expressed on the surface of apoptotic cells. Plays an important role in the maintenance of immune homeostasis, by promoting macrophage-mediated efferocytosis and by inhibiting dendritic cell-mediated efferocytosis (By similarity).
CD84	SLAM family member 5; Self-ligand receptor of the signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) family. SLAM receptors triggered by homo- or heterotypic cell-cell interactions are modulating the activation and differentiation of a wide variety of immune cells and thus are involved in the regulation and interconnection of both innate and adaptive immune response. Activities are controlled by presence or absence of small cytoplasmic adapter proteins, SH2D1A/SAP and/or SH2D1B/EAT-2. Can mediate natural killer (NK) cell cytotoxicity dependent on SH2D1A and SH2D1B (By similarity).
CD86	T-lymphocyte activation antigen CD86; Receptor involved in the costimulatory signal essential for T-lymphocyte proliferation and interleukin-2 production, by binding CD28 or CTLA-4. May play a critical role in the early events of T-cell activation and costimulation of naive T-cells, such as deciding between immunity and anergy that is made by T- cells within 24 hours after activation. Isoform 2 interferes with the formation of CD86 clusters, and thus acts as a negative regulator of T-cell activation.
CYBB	Cytochrome b-245 heavy chain; Critical component of the membrane-bound oxidase of phagocytes that generates superoxide. It is the terminal component of a respiratory chain that transfers single electrons from cytoplasmic NADPH across the plasma membrane to molecular oxygen on the exterior. Also functions as a voltage-gated proton

	channel that mediates the H (+) currents of resting phagocytes. It participates in the regulation of cellular pH and is blocked by zinc.
CYTH4	Cytohesin-4; Promotes guanine-nucleotide exchange on ARF1 and ARF5. Promotes the activation of ARF factors through replacement of GDP with GTP; Pleckstrin homology domain containing.
DOK2	Docking protein 2; DOK proteins are enzymatically inert adaptor or scaffolding proteins. They provide a docking platform for the assembly of multimolecular signaling complexes. DOK2 may modulate the cellular proliferation induced by IL-4, as well as IL-2 and IL-3. May be involved in modulating Bcr-Abl signaling. Attenuates EGF-stimulated MAP kinase activation.
GIMAP4	GTPase IMAP family member 4; May play a role in regulating lymphocyte apoptosis (By similarity). Exhibits intrinsic GTPase activity. Shows a higher affinity for GDP over GTP (about 12-fold higher), and binding shows an absolute requirement for magnesium; Belongs to the TRAFAC class TrmE-Era-EngA-EngB-Septin- like GTPase superfamily. AIG1/Toc34/Toc159-like paraseptin GTPase family.
GIMAP6	GTPase, IMAP family member
GNGT2	Guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(O) subunit gamma-T2; Guanine nucleotide-binding proteins (G proteins) are involved as a modulator or transducer in various transmembrane signaling systems. The beta and gamma chains are required for the GTPase activity, for replacement of GDP by GTP, and for G protein- effector interaction.
HAVCR2	Hepatitis A virus cellular receptor 2; Cell surface receptor implicated in modulating innate and adaptive immune responses. Generally accepted to have an inhibiting function. Reports on stimulating functions suggest that the activity may be influenced by the cellular context and/or the respective ligand. Regulates macrophage activation. Inhibits T-helper type 1 lymphocyte (Th1)-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance. In CD8+ cells attenuates TCR-induced signaling, specifically by blocking NF- kappaB and NFAT promoter activity.
HCK	Tyrosine-protein kinase HCK; Non-receptor tyrosine-protein kinase found in hematopoietic cells that transmits signals from cell surface receptors and plays an important role in the regulation of innate immune responses, including neutrophil, monocyte, macrophage and mast cell functions, phagocytosis, cell survival and proliferation, cell adhesion and migration. Acts downstream of receptors that bind the Fc region of immunoglobulins, such as FCGR1A and FCGR2A, but also CSF3R, PLAUR, the receptors for IFNG, IL2, IL6 and IL8, and integrins, such as ITGB1 and ITGB2.
HCLS1	Hematopoietic cell-specific lyn substrate 1; Hematopoietic lineage cell-specific protein; Substrate of the antigen receptor-coupled tyrosine kinase. Plays a role in antigen receptor signaling for both clonal expansion and deletion in lymphoid cells. May also be involved in the regulation of gene expression.
IL10RA	Interleukin-10 receptor subunit alpha; Receptor for IL10; binds IL10 with a high affinity.
IL15RA	Interleukin 15 receptor subunit alpha.
IL21R	Interleukin-21 receptor; This is a receptor for interleukin-21.
ITGB2	Integrin beta-2; Integrin ITGAL/ITGB2 is a receptor for ICAM1, ICAM2, ICAM3 and ICAM4. Contributes to natural killer cell cytotoxicity.
LAIR1	Leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor 1; Functions as an inhibitory receptor that plays a constitutive negative regulatory role on cytolytic function of natural killer (NK) cells, B-cells and T-cells. Activation by Tyr phosphorylation results in recruitment and activation of the phosphatases PTPN6 and PTPN11. It also reduces the increase of intracellular calcium evoked by B-cell receptor ligation. May also play its inhibitory role independently of SH2-containing phosphatases. Modulates cytokine production in CD4+ T-cells, down- regulating IL2 and IFNG production.
LAPTM5	Lysosomal-associated transmembrane protein 5; May have a special functional role during embryogenesis and in adult hematopoietic cells; Belongs to the LAPTM4/LAPTM5 transporter family.
LILRB1	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 1; Receptor for class I MHC antigens. Recognizes a broad spectrum of HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-G alleles. Receptor for H301/UL18, a human cytomegalovirus class I MHC homolog. Ligand binding results in inhibitory signals and down-regulation of the immune response. Engagement of LILRB1 present on natural killer cells or T-cells by class I MHC molecules protects the target cells from lysis. Interaction with HLA-B or HLA-E leads to inhibition of the signal triggered by FCER1A and inhibits serotonin release.
LILRB2	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 2; Receptor for class I MHC antigens. Recognizes a broad spectrum of HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-G alleles. Involved in the down-regulation of the immune response and the development of tolerance. Competes with CD8A for binding to class I MHC antigens. Inhibits FCGR1A-mediated phosphorylation of cellular proteins and mobilization of intracellular calcium ions.
MNDA	Myeloid cell nuclear differentiation antigen; May act as a transcriptional activator/repressor in the myeloid lineage. Plays a role in the granulocyte/monocyte cell- specific response to interferon. Stimulates the DNA binding of the transcriptional repressor protein YY1.
MS4A6A	Membrane-spanning 4-domains subfamily A member 6A; May be involved in signal transduction as a component of a multimeric receptor complex.
MYO1F	Unconventional myosin-I f; Myosins are actin-based motor molecules with ATPase activity. Unconventional myosins serve in intracellular movements. Their highly divergent tails are presumed to bind to membranous compartments, which would be moved relative to actin filaments (By similarity).
NCF2	Neutrophil cytosol factor 2; NCF2, NCF1, and a membrane bound cytochrome b558 are required for activation of the latent NADPH oxidase (necessary for superoxide production); Tetratricopeptide repeat domain containing.
NCF4	Neutrophil cytosolic factor 4; Neutrophil cytosol factor 4; Component of the NADPH-oxidase, a multicomponent enzyme system responsible for the oxidative burst in which electrons are transported from NADPH to molecular oxygen, generating reactive oxidant intermediates. It may be important for the assembly and/or activation of the NADPH-oxidase complex.

NCKAP1L	Nck-associated protein 1-like; Essential hematopoietic-specific regulator of the actin cytoskeleton (Probable). Controls lymphocyte development, activation, proliferation and homeostasis, erythrocyte membrane stability, as well as phagocytosis and migration by neutrophils and macrophages.
P2RY6	P2Y purinoceptor 6; Receptor for extracellular UDP > UTP > ATP. The activity of this receptor is mediated by G proteins which activate a phosphatidylinositol-calcium second messenger system.
PLEK	Pleckstrin; Major protein kinase C substrate of platelets.
PTAFR	Platelet-activating factor receptor; Receptor for platelet activating factor, a chemotactic phospholipid mediator that possesses potent inflammatory, smooth- muscle contractile and hypotensive activity. Seems to mediate its action via a G protein that activates a phosphatidylinositol- calcium second messenger system.
SELPLG	P-selectin glycoprotein ligand 1; A SLe(x)-type proteoglycan, which through high affinity, calcium-dependent interactions with E-, P- and L-selectins, mediates rapid rolling of leukocytes over vascular surfaces during the initial steps in inflammation. Critical for the initial leukocyte capture.
SIGLEC9	Sialic acid-binding Ig-like lectin 9; Putative adhesion molecule that mediates sialic-acid dependent binding to cells. Preferentially binds to alpha-2,3- or alpha-2,6-linked sialic acid. The sialic acid recognition site may be masked by cis interactions with sialic acids on the same cell surface.
SIRPB2	Signal-regulatory protein beta-2; Signal regulatory protein beta 2
SLA	Src-like-adaptor; Adapter protein, which negatively regulates T-cell receptor (TCR) signaling. Inhibits T-cell antigen-receptor induced activation of nuclear factor of activated T-cells. Involved in the negative regulation of positive selection and mitosis of T-cells. May act by linking signaling proteins such as ZAP70 with CBL, leading to a CBL dependent degradation of signaling proteins.
SLA2	Src-like-adaptor 2; Adapter protein, which negatively regulates T-cell receptor (TCR) signaling. Inhibits T-cell antigen-receptor induced activation of nuclear factor of activated T-cells. May act by linking signaling proteins such as ZAP70 with CBL, leading to a CBL dependent degradation of signaling proteins.
SLC7A7	Y+L amino acid transporter 1; Involved in the sodium-independent uptake of dibasic amino acids and sodium-dependent uptake of some neutral amino acids. Requires coexpression with SLC3A2/4F2hc to mediate the uptake of arginine, leucine and glutamine. Plays a role in nitric oxide synthesis in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) via transport of L-arginine. Involved in the transport of L- arginine in monocytes; Belongs to the amino acid-polyamine-organocation (APC) superfamily. L-type amino acid transporter (LAT) (TC 2.A.3.8) family.
SNX20	Sorting nexin-20; May play a role in cellular vesicle trafficking. Has been proposed to function as a sorting protein that targets SELPLG into endosomes, but has no effect on SELPLG internalization from the cell surface, or on SELPLG-mediated cell-cell adhesion.
SPI1	Transcription factor PU.1; Binds to the PU-box, a purine-rich DNA sequence (5'- GAGGAA-3') that can act as a lymphoid-specific enhancer. This protein is a transcriptional activator that may be specifically involved in the differentiation or activation of macrophages or B- cells. Also binds RNA and may modulate pre-mRNA splicing.
STAC3	SH3 and cysteine-rich domain-containing protein 3; In skeletal muscles contraction, may play a role in neuromuscular synaptic transmission.
TNFAIP8L2	Tumor necrosis factor alpha-induced protein 8-like protein 2; Acts as a negative regulator of innate and adaptive immunity by maintaining immune homeostasis. Negative regulator of Toll-like receptor and T-cell receptor function. Prevents hyperresponsiveness of the immune system and maintains immune homeostasis. Inhibits JUN/AP1 and NF-kappa-B activation. Promotes Fas-induced apoptosis (By similarity); Belongs to the TNFAIP8 family.
TNFRSF1B	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B; Receptor with high affinity for TNFSF2/TNF-alpha and approximately 5-fold lower affinity for homotrimeric TNFSF1/lymphotoxin-alpha. The TRAF1/TRAF2 complex recruits the apoptotic suppressors BIRC2 and BIRC3 to TNFRSF1B/TNFR2. This receptor mediates most of the metabolic effects of TNF-alpha. Isoform 2 blocks TNF-alpha-induced apoptosis, which suggests that it regulates TNF-alpha function by antagonizing its biological activity.
VAV1	Vav guanine nucleotide exchange factor 1; Proto-oncogene vav; Couples tyrosine kinase signals with the activation of the Rho/Rac GTPases, thus leading to cell differentiation and/or proliferation.

Tabla A-4

Tabla de anotaciones obtenidas en STRING para los DEGs obtenidos luego del contraste entre Vav1 alta y Vav1 baja.

Categoría	Identificador	Anotacion	FDR
GO Process	GO:0006955	Immune response	9E-129
GO Process	GO:0002376	Immune system process	1E-121
GO Process	GO:0002682	Regulation of immune system process	3E-100
GO Process	GO:0006952	Defense response	9E-87
GO Process	GO:0050776	Regulation of immune response	8E-83
GO Process	GO:0002684	Positive regulation of immune system process	7E-79
Reactome	HSA-168256	Immune System	2E-77
GO Process	GO:0051707	Response to other organism	4E-67
GO Process	GO:0009607	Response to biotic stimulus	1E-65

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0001775	Cell activation	7E-64
GO Process	GO:0045321	Leukocyte activation	1E-63
GO Process	GO:0050896	Response to stimulus	1E-60
GO Process	GO:0098542	Defense response to other organism	3E-58
GO Process	GO:0002250	Adaptive immune response	7E-56
GO Process	GO:0009605	Response to external stimulus	1E-54
GO Process	GO:0050865	Regulation of cell activation	2E-53
GO Process	GO:0002252	Immune effector process	6E-53
GO Process	GO:0050778	Positive regulation of immune response	9E-53
GO Process	GO:0007166	Cell surface receptor signaling pathway	1E-52
GO Process	GO:0002694	Regulation of leukocyte activation	3E-52
GO Process	GO:0045087	Innate immune response	5E-52
DISEASES	DOID:2914	Immune system disease	2E-50
GO Process	GO:0006954	Inflammatory response	6E-50
GO Process	GO:0048583	Regulation of response to stimulus	4E-49
GO Process	GO:0044419	Interspecies interaction between organisms	1E-48
GO Process	GO:0032101	Regulation of response to external stimulus	4E-48
GO Process	GO:0048584	Positive regulation of response to stimulus	7E-48
GO Process	GO:0051249	Regulation of lymphocyte activation	9E-48
DISEASES	DOID:612	Primary immunodeficiency disease	4E-45
GO Process	GO:0001817	Regulation of cytokine production	1E-44
GO Process	GO:0023052	Signaling	5E-43
Reactome	HSA-198933	Immunoregulatory interactions between a Lymphoid and a non-Lymphoid cell	5E-43
GO Process	GO:0007165	Signal transduction	1E-42
GO Process	GO:0050867	Positive regulation of cell activation	3E-42
GO Process	GO:0007154	Cell communication	5E-42
GO Process	GO:0046649	Lymphocyte activation	1E-41
GO Process	GO:0050863	Regulation of T cell activation	8E-41
GO Process	GO:0019221	Cytokine-mediated signaling pathway	2E-40
GO Process	GO:0002696	Positive regulation of leukocyte activation	3E-39
GO Process	GO:1903037	Regulation of leukocyte cell-cell adhesion	2E-38
GO Process	GO:0034097	Response to cytokine	3E-38
GO Process	GO:0071345	Cellular response to cytokine stimulus	3E-38
GO Process	GO:0002697	Regulation of immune effector process	7E-38
GO Process	GO:0006950	Response to stress	9E-37
GO Process	GO:0031347	Regulation of defense response	2E-36
GO Process	GO:0032103	Positive regulation of response to external stimulus	2E-35
GO Process	GO:1903039	Positive regulation of leukocyte cell-cell adhesion	2E-35
GO Process	GO:0051251	Positive regulation of lymphocyte activation	3E-34
Reactome	HSA-168249	Innate Immune System	6E-34
GO Process	GO:0002443	Leukocyte mediated immunity	6E-34
GO Process	GO:0001819	Positive regulation of cytokine production	1E-33
GO Process	GO:0070663	Regulation of leukocyte proliferation	1E-33
GO Process	GO:0032944	Regulation of mononuclear cell proliferation	1E-33
GO Process	GO:0002253	Activation of immune response	1E-33
GO Process	GO:0050670	Regulation of lymphocyte proliferation	3E-33
GO Process	GO:0022409	Positive regulation of cell-cell adhesion	3E-33
Reactome	HSA-1280218	Adaptive Immune System	7E-33
GO Process	GO:0002263	Cell activation involved in immune response	1E-32
GO Process	GO:0002366	Leukocyte activation involved in immune response	2E-32
GO Process	GO:0050870	Positive regulation of T cell activation	3E-32
GO Process	GO:0022407	Regulation of cell-cell adhesion	4E-32
GO Process	GO:0051716	Cellular response to stimulus	8E-32
GO Process	GO:0030155	Regulation of cell adhesion	1E-31
GO Process	GO:0009617	Response to bacterium	2E-31
GO Process	GO:0045785	Positive regulation of cell adhesion	2E-30
GO Process	GO:0051239	Regulation of multicellular organismal process	2E-30
GO Process	GO:0050900	Leukocyte migration	4E-30
GO Process	GO:0002764	Immune response-regulating signaling pathway	1E-29
DISEASES	DOID:417	Autoimmune disease	2E-29
GO Function	GO:0038023	Signaling receptor activity	2E-29
GO Process	GO:0002768	Immune response-regulating cell surface receptor signaling pathway	3E-29
GO Process	GO:0048518	Positive regulation of biological process	2E-28
GO Process	GO:0002683	Negative regulation of immune system process	6E-28
GO Process	GO:0002274	Myeloid leukocyte activation	7E-28
GO Process	GO:0010033	Response to organic substance	2E-27

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0002703	Regulation of leukocyte mediated immunity	7E-27
GO Process	GO:0002429	Immune response-activating cell surface receptor signaling pathway	2E-26
Reactome	HSA-1280215	Cytokine Signaling in Immune system	3E-26
GO Process	GO:0042129	Regulation of T cell proliferation	6E-26
GO Process	GO:0002521	Leukocyte differentiation	9E-25
GO Process	GO:0071310	Cellular response to organic substance	2E-24
GO Process	GO:0070887	Cellular response to chemical stimulus	3E-24
GO Process	GO:0042110	T cell activation	4E-24
GO Process	GO:0140352	Export from cell	1E-23
GO Process	GO:0042127	Regulation of cell population proliferation	1E-23
GO Process	GO:0070665	Positive regulation of leukocyte proliferation	2E-23
GO Process	GO:0051240	Positive regulation of multicellular organismal process	2E-23
GO Process	GO:0032940	Secretion by cell	3E-23
GO Function	GO:0140375	Immune receptor activity	5E-23
GO Process	GO:0006887	Exocytosis	6E-23
GO Process	GO:0002275	Myeloid cell activation involved in immune response	8E-23
GO Process	GO:0032946	Positive regulation of mononuclear cell proliferation	1E-22
KEGG	hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	1E-22
GO Process	GO:0050727	Regulation of inflammatory response	1E-22
GO Process	GO:0002520	Immune system development	1E-22
GO Process	GO:0034341	Response to interferon-gamma	1E-22
GO Process	GO:0046903	Secretion	2E-22
GO Process	GO:0030098	Lymphocyte differentiation	2E-22
GO Process	GO:1902105	Regulation of leukocyte differentiation	3E-22
GO Process	GO:0042102	Positive regulation of T cell proliferation	3E-22
GO Process	GO:0050671	Positive regulation of lymphocyte proliferation	3E-22
GO Process	GO:0030097	Hemopoiesis	5E-22
GO Process	GO:0002685	Regulation of leukocyte migration	7E-22
GO Process	GO:0045055	Regulated exocytosis	8E-22
GO Process	GO:0048534	Hematopoietic or lymphoid organ development	1E-21
GO Process	GO:0071346	Cellular response to interferon-gamma	1E-21
GO Process	GO:0080134	Regulation of response to stress	1E-21
GO Process	GO:0031349	Positive regulation of defense response	1E-21
GO Process	GO:0065007	Biological regulation	1E-21
GO Function	GO:0004888	Transmembrane signaling receptor activity	1E-21
GO Process	GO:0002237	Response to molecule of bacterial origin	1E-21
GO Process	GO:0042221	Response to chemical	2E-21
GO Process	GO:0002706	Regulation of lymphocyte mediated immunity	2E-21
GO Process	GO:0002699	Positive regulation of immune effector process	3E-21
GO Process	GO:0045088	Regulation of innate immune response	5E-21
KEGG	hsa04061	Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	8E-21
GO Process	GO:0032496	Response to lipopolysaccharide	1E-20
GO Process	GO:0002831	Regulation of response to biotic stimulus	1E-20
Reactome	HSA-373076	Class A/1 (Rhodopsin-like receptors)	1E-20
GO Process	GO:0043299	Leukocyte degranulation	2E-20
DISEASES	DOID:0060032	Autoimmune disease of musculoskeletal system	2E-20
GO Process	GO:0050789	Regulation of biological process	3E-20
GO Function	GO:0005102	Signaling receptor binding	4E-20
GO Process	GO:0002444	Myeloid leukocyte mediated immunity	6E-20
GO Process	GO:0036230	Granulocyte activation	9E-20
GO Process	GO:0006959	Humoral immune response	1E-19
GO Process	GO:0002687	Positive regulation of leukocyte migration	1E-19
GO Process	GO:0042119	Neutrophil activation	1E-19
GO Process	GO:0060326	Cell chemotaxis	2E-19
GO Process	GO:0030595	Leukocyte chemotaxis	3E-19
GO Process	GO:0031341	Regulation of cell killing	1E-18
KEGG	hsa04640	Hematopoietic cell lineage	1E-18
GO Process	GO:0050851	Antigen receptor-mediated signaling pathway	1E-18
GO Process	GO:0016192	Vesicle-mediated transport	3E-18
GO Process	GO:0002283	Neutrophil activation involved in immune response	3E-18
GO Process	GO:0002460	Adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	6E-18
GO Process	GO:1903706	Regulation of hemopoiesis	6E-18
KEGG	hsa04514	Cell adhesion molecules	6E-18
GO Process	GO:0040011	Locomotion	7E-18
GO Process	GO:0002705	Positive regulation of leukocyte mediated immunity	7E-18

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0002695	Negative regulation of leukocyte activation	7E-18
GO Process	GO:0016477	Cell migration	9E-18
GO Process	GO:0050920	Regulation of chemotaxis	1E-17
GO Process	GO:0002819	Regulation of adaptive immune response	2E-17
GO Process	GO:0032649	Regulation of interferon-gamma production	2E-17
KEGG	hsa05150	Staphylococcus aureus infection	2E-17
GO Process	GO:0002688	Regulation of leukocyte chemotaxis	2E-17
Reactome	HSA-6798695	Neutrophil degranulation	3E-17
GO Process	GO:0040017	Positive regulation of locomotion	4E-17
GO Process	GO:0043312	Neutrophil degranulation	4E-17
KEGG	hsa04062	Chemokine signaling pathway	5E-17
GO Process	GO:0002446	Neutrophil mediated immunity	5E-17
GO Process	GO:0045619	Regulation of lymphocyte differentiation	6E-17
GO Process	GO:0050794	Regulation of cellular process	9E-17
GO Process	GO:0006935	Chemotaxis	1E-16
GO Process	GO:0032879	Regulation of localization	1E-16
GO Process	GO:0048522	Positive regulation of cellular process	1E-16
GO Process	GO:2000147	Positive regulation of cell motility	1E-16
GO Process	GO:0040012	Regulation of locomotion	1E-16
GO Process	GO:0050866	Negative regulation of cell activation	1E-16
GO Process	GO:0008284	Positive regulation of cell population proliferation	1E-16
GO Process	GO:2000145	Regulation of cell motility	3E-16
GO Process	GO:0050921	Positive regulation of chemotaxis	3E-16
GO Process	GO:0001818	Negative regulation of cytokine production	3E-16
GO Process	GO:0002449	Lymphocyte mediated immunity	3E-16
GO Process	GO:0030335	Positive regulation of cell migration	4E-16
GO Process	GO:0030334	Regulation of cell migration	5E-16
DISEASES	DOID:2531	Hematologic cancer	5E-16
GO Process	GO:0070098	Chemokine-mediated signaling pathway	5E-16
GO Process	GO:0055074	Calcium ion homeostasis	5E-16
GO Process	GO:0002822	Regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	6E-16
GO Process	GO:0072507	Divalent inorganic cation homeostasis	9E-16
GO Process	GO:0006874	Cellular calcium ion homeostasis	9E-16
GO Process	GO:0007155	Cell adhesion	1E-15
GO Process	GO:0045580	Regulation of T cell differentiation	1E-15
GO Process	GO:0051270	Regulation of cellular component movement	1E-15
GO Process	GO:0007204	Positive regulation of cytosolic calcium ion concentration	1E-15
GO Process	GO:0072503	Cellular divalent inorganic cation homeostasis	2E-15
GO Process	GO:0030217	T cell differentiation	2E-15
GO Process	GO:1903555	Regulation of tumor necrosis factor superfamily cytokine production	2E-15
Reactome	HSA-500792	GPCR ligand binding	2E-15
GO Process	GO:0001910	Regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	2E-15
GO Process	GO:0051480	Regulation of cytosolic calcium ion concentration	2E-15
GO Process	GO:0072676	Lymphocyte migration	2E-15
GO Process	GO:1990869	Cellular response to chemokine	2E-15
GO Process	GO:0010647	Positive regulation of cell communication	2E-15
GO Process	GO:0051241	Negative regulation of multicellular organismal process	2E-15
GO Process	GO:1902533	Positive regulation of intracellular signal transduction	3E-15
GO Process	GO:0051250	Negative regulation of lymphocyte activation	3E-15
GO Process	GO:0023056	Positive regulation of signaling	4E-15
GO Process	GO:0002690	Positive regulation of leukocyte chemotaxis	4E-15
GO Process	GO:0002708	Positive regulation of lymphocyte mediated immunity	4E-15
GO Process	GO:0006875	Cellular metal ion homeostasis	5E-15
GO Process	GO:1990266	Neutrophil migration	6E-15
DISEASES	DOID:7	Disease of anatomical entity	8E-15
GO Process	GO:0071216	Cellular response to biotic stimulus	9E-15
GO Process	GO:0030593	Neutrophil chemotaxis	1E-14
GO Process	GO:0048870	Cell motility	1E-14
GO Process	GO:0050793	Regulation of developmental process	1E-14
Reactome	HSA-380108	Chemokine receptors bind chemokines	2E-14
GO Process	GO:0071219	Cellular response to molecule of bacterial origin	2E-14
GO Process	GO:0097529	Myeloid leukocyte migration	2E-14
GO Process	GO:0055065	Metal ion homeostasis	3E-14
DISEASES	DOID:75	Lymphatic system disease	3E-14
GO Process	GO:0050729	Positive regulation of inflammatory response	4E-14

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0071222	Cellular response to lipopolysaccharide	4E-14
GO Process	GO:0032680	Regulation of tumor necrosis factor production	5E-14
GO Process	GO:0042592	Homeostatic process	6E-14
GO Process	GO:0002920	Regulation of humoral immune response	7E-14
GO Process	GO:0030003	Cellular cation homeostasis	1E-13
GO Process	GO:0009967	Positive regulation of signal transduction	1E-13
GO Process	GO:0006873	Cellular ion homeostasis	1E-13
GO Process	GO:0055080	Cation homeostasis	2E-13
GO Process	GO:0098771	Inorganic ion homeostasis	2E-13
GO Process	GO:0031343	Positive regulation of cell killing	3E-13
GO Process	GO:0050801	Ion homeostasis	3E-13
GO Process	GO:0060333	Interferon-gamma-mediated signaling pathway	4E-13
GO Process	GO:1902107	Positive regulation of leukocyte differentiation	4E-13
GO Process	GO:0032102	Negative regulation of response to external stimulus	5E-13
Reactome	HSA-375276	Peptide ligand-binding receptors	6E-13
GO Process	GO:0007159	Leukocyte cell-cell adhesion	6E-13
KEGG	hsa05330	Allograft rejection	6E-13
KEGG	hsa04672	Intestinal immune network for IgA production	6E-13
GO Process	GO:0001816	Cytokine production	6E-13
GO Process	GO:0002821	Positive regulation of adaptive immune response	6E-13
KEGG	hsa04940	Type I diabetes mellitus	6E-13
KEGG	hsa05323	Rheumatoid arthritis	6E-13
GO Process	GO:0070661	Leukocyte proliferation	8E-13
GO Process	GO:0002824	Positive regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	8E-13
KEGG	hsa05332	Graft-versus-host disease	9E-13
GO Process	GO:0046634	Regulation of alpha-beta T cell activation	1E-12
GO Process	GO:1901700	Response to oxygen-containing compound	1E-12
GO Process	GO:0042113	B cell activation	1E-12
GO Process	GO:0055082	Cellular chemical homeostasis	1E-12
GO Process	GO:0050864	Regulation of B cell activation	1E-12
Reactome	HSA-877300	Interferon gamma signaling	2E-12
Reactome	HSA-449147	Signaling by Interleukins	2E-12
GO Process	GO:0032729	Positive regulation of interferon-gamma production	2E-12
GO Process	GO:0065008	Regulation of biological quality	2E-12
DISEASES	DOID:0060058	Lymphoma	2E-12
GO Process	GO:0019725	Cellular homeostasis	2E-12
GO Process	GO:0006928	Movement of cell or subcellular component	2E-12
GO Function	GO:0003823	Antigen binding	3E-12
GO Process	GO:0006909	Phagocytosis	3E-12
GO Function	GO:0005515	Protein binding	3E-12
GO Process	GO:0050777	Negative regulation of immune response	4E-12
GO Process	GO:0034612	Response to tumor necrosis factor	5E-12
GO Process	GO:0048878	Chemical homeostasis	6E-12
GO Process	GO:0045089	Positive regulation of innate immune response	6E-12
GO Process	GO:0019724	B cell mediated immunity	7E-12
GO Process	GO:0070374	Positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	7E-12
DISEASES	DOID:37	Skin disease	8E-12
KEGG	hsa04145	Phagosome	1E-11
GO Process	GO:0070372	Regulation of ERK1 and ERK2 cascade	1E-11
GO Process	GO:0048247	Lymphocyte chemotaxis	1E-11
GO Process	GO:0033993	Response to lipid	1E-11
GO Process	GO:0042742	Defense response to bacterium	1E-11
GO Process	GO:0016064	Immunoglobulin mediated immune response	1E-11
GO Process	GO:0050853	B cell receptor signaling pathway	1E-11
DISEASES	DOID:0060073	Lymphatic system cancer	1E-11
GO Process	GO:0032655	Regulation of interleukin-12 production	2E-11
GO Process	GO:0002833	Positive regulation of response to biotic stimulus	2E-11
KEGG	hsa05140	Leishmaniasis	2E-11
GO Process	GO:0009893	Positive regulation of metabolic process	2E-11
KEGG	hsa05321	Inflammatory bowel disease	2E-11
GO Process	GO:0050672	Negative regulation of lymphocyte proliferation	3E-11
KEGG	hsa04662	B cell receptor signaling pathway	3E-11
GO Process	GO:0031348	Negative regulation of defense response	4E-11
GO Process	GO:0070664	Negative regulation of leukocyte proliferation	4E-11
GO Process	GO:2000026	Regulation of multicellular organismal development	4E-11

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

KEGG	hsa05340	Primary immunodeficiency	4E-11
GO Process	GO:0071356	Cellular response to tumor necrosis factor	4E-11
KEGG	hsa04612	Antigen processing and presentation	5E-11
GO Process	GO:1903708	Positive regulation of hemopoiesis	5E-11
GO Function	GO:0005126	Cytokine receptor binding	5E-11
GO Process	GO:0045058	T cell selection	6E-11
GO Process	GO:0002715	Regulation of natural killer cell mediated immunity	6E-11
KEGG	hsa05320	Autoimmune thyroid disease	6E-11
Reactome	HSA-202433	Generation of second messenger molecules	7E-11
GO Process	GO:0045621	Positive regulation of lymphocyte differentiation	7E-11
GO Process	GO:0010646	Regulation of cell communication	7E-11
GO Process	GO:1903557	Positive regulation of tumor necrosis factor superfamily cytokine production	8E-11
KEGG	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	8E-11
KEGG	hsa04650	Natural killer cell mediated cytotoxicity	8E-11
GO Process	GO:0030449	Regulation of complement activation	8E-11
GO Process	GO:0002700	Regulation of production of molecular mediator of immune response	1E-10
GO Process	GO:0050764	Regulation of phagocytosis	1E-10
GO Process	GO:0010604	Positive regulation of macromolecule metabolic process	1E-10
GO Process	GO:0002285	Lymphocyte activation involved in immune response	1E-10
KEGG	hsa05152	Tuberculosis	2E-10
GO Process	GO:0023051	Regulation of signaling	2E-10
Reactome	HSA-6783783	Interleukin-10 signaling	2E-10
GO Process	GO:0051179	Localization	2E-10
GO Process	GO:0032675	Regulation of interleukin-6 production	2E-10
GO Process	GO:1903038	Negative regulation of leukocyte cell-cell adhesion	2E-10
GO Process	GO:0002709	Regulation of T cell mediated immunity	3E-10
GO Process	GO:0051049	Regulation of transport	3E-10
GO Process	GO:0051336	Regulation of hydrolase activity	3E-10
GO Process	GO:0031295	T cell costimulation	3E-10
GO Process	GO:0050854	Regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway	3E-10
GO Process	GO:0098609	Cell-cell adhesion	3E-10
GO Process	GO:0001912	Positive regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	3E-10
KEGG	hsa04380	Osteoclast differentiation	3E-10
GO Process	GO:0044093	Positive regulation of molecular function	3E-10
GO Process	GO:0045937	Positive regulation of phosphate metabolic process	4E-10
GO Process	GO:0035556	Intracellular signal transduction	4E-10
DISEASES	DOID:16	Integumentary system disease	4E-10
DISEASES	DOID:4	Disease	4E-10
DISEASES	DOID:7148	Rheumatoid arthritis	4E-10
GO Process	GO:0050868	Negative regulation of T cell activation	4E-10
GO Process	GO:0032653	Regulation of interleukin-10 production	5E-10
GO Function	GO:0004896	Cytokine receptor activity	6E-10
GO Process	GO:0008285	Negative regulation of cell population proliferation	7E-10
KEGG	hsa05322	Systemic lupus erythematosus	8E-10
DISEASES	DOID:65	Connective tissue disease	8E-10
GO Process	GO:0032760	Positive regulation of tumor necrosis factor production	8E-10
GO Process	GO:0051050	Positive regulation of transport	9E-10
GO Process	GO:0009966	Regulation of signal transduction	1E-09
GO Process	GO:0051094	Positive regulation of developmental process	1E-09
Reactome	HSA-389948	PD-1 signaling	1E-09
GO Process	GO:0045582	Positive regulation of T cell differentiation	1E-09
GO Process	GO:1902531	Regulation of intracellular signal transduction	1E-09
KEGG	hsa04610	Complement and coagulation cascades	1E-09
GO Process	GO:0050852	T cell receptor signaling pathway	1E-09
GO Process	GO:0043410	Positive regulation of MAPK cascade	1E-09
GO Process	GO:0050766	Positive regulation of phagocytosis	1E-09
GO Function	GO:0005125	Cytokine activity	1E-09
DISEASES	DOID:74	Hematopoietic system disease	1E-09
Reactome	HSA-166658	Complement cascade	2E-09
GO Process	GO:0042327	Positive regulation of phosphorylation	2E-09
KEGG	hsa05416	Viral myocarditis	2E-09
GO Process	GO:0042269	Regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity	2E-09
GO Function	GO:0030246	Carbohydrate binding	2E-09
GO Process	GO:0001934	Positive regulation of protein phosphorylation	3E-09
GO Process	GO:2000106	Regulation of leukocyte apoptotic process	3E-09
Reactome	HSA-388841	Costimulation by the CD28 family	3E-09

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

KEGG	hsa04658	Th1 and Th2 cell differentiation	3E-09
KEGG	hsa04659	Th17 cell differentiation	3E-09
KEGG	hsa05144	Malaria	3E-09
GO Process	GO:0030888	Regulation of B cell proliferation	4E-09
DISEASES	DOID:3342	Bone inflammation disease	4E-09
GO Process	GO:0050790	Regulation of catalytic activity	4E-09
Reactome	HSA-109582	Hemostasis	4E-09
GO Process	GO:0002718	Regulation of cytokine production involved in immune response	4E-09
GO Process	GO:0071396	Cellular response to lipid	4E-09
GO Process	GO:0032943	Mononuclear cell proliferation	4E-09
DISEASES	DOID:848	Arthritis	5E-09
Reactome	HSA-202430	Translocation of ZAP-70 to Immunological synapse	5E-09
GO Function	GO:0008009	Chemokine activity	5E-09
GO Function	GO:0042379	Chemokine receptor binding	5E-09
GO Process	GO:0006956	Complement activation	5E-09
GO Process	GO:0006968	Cellular defense response	5E-09
GO Process	GO:0051345	Positive regulation of hydrolase activity	7E-09
GO Process	GO:0048513	Animal organ development	7E-09
GO Process	GO:0046635	Positive regulation of alpha-beta T cell activation	8E-09
Reactome	HSA-977606	Regulation of Complement cascade	8E-09
GO Process	GO:0032652	Regulation of interleukin-1 production	8E-09
GO Process	GO:0071622	Regulation of granulocyte chemotaxis	1E-08
Reactome	HSA-2172127	DAP12 interactions	1E-08
GO Process	GO:0043085	Positive regulation of catalytic activity	1E-08
GO Process	GO:0048519	Negative regulation of biological process	1E-08
DISEASES	DOID:1240	Leukemia	1E-08
GO Process	GO:0009987	Cellular process	1E-08
GO Process	GO:0009615	Response to virus	1E-08
GO Process	GO:0002704	Negative regulation of leukocyte mediated immunity	1E-08
GO Process	GO:0046651	Lymphocyte proliferation	1E-08
GO Process	GO:0006810	Transport	1E-08
GO Process	GO:0010628	Positive regulation of gene expression	2E-08
GO Process	GO:0071675	Regulation of mononuclear cell migration	2E-08
DISEASES	DOID:162	Cancer	2E-08
Reactome	HSA-202427	Phosphorylation of CD3 and TCR zeta chains	2E-08
GO Process	GO:0046631	Alpha-beta T cell activation	3E-08
GO Process	GO:0032651	Regulation of interleukin-1 beta production	3E-08
DISEASES	DOID:0111962	Combined immunodeficiency	3E-08
DISEASES	DOID:14566	Disease of cellular proliferation	3E-08
DISEASES	DOID:8857	Lupus erythematosus	4E-08
GO Function	GO:0019955	Cytokine binding	4E-08
GO Process	GO:0050707	Regulation of cytokine secretion	5E-08
GO Process	GO:0012501	Programmed cell death	6E-08
Reactome	HSA-913531	Interferon Signaling	6E-08
GO Process	GO:0001932	Regulation of protein phosphorylation	7E-08
GO Process	GO:0050731	Positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	7E-08
GO Process	GO:0043408	Regulation of MAPK cascade	8E-08
GO Process	GO:0046632	Alpha-beta T cell differentiation	9E-08
KEGG	hsa05145	Toxoplasmosis	1E-07
GO Process	GO:0008219	Cell death	1E-07
KEGG	hsa05169	Epstein-Barr virus infection	1E-07
GO Process	GO:0022408	Negative regulation of cell-cell adhesion	1E-07
GO Function	GO:0048018	Receptor ligand activity	1E-07
GO Process	GO:0051234	Establishment of localization	1E-07
GO Process	GO:0007162	Negative regulation of cell adhesion	1E-07
GO Process	GO:0071674	Mononuclear cell migration	1E-07
GO Process	GO:0045824	Negative regulation of innate immune response	1E-07
Reactome	HSA-166663	Initial triggering of complement	2E-07

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0002455	Humoral immune response mediated by circulating immunoglobulin	2E-07
Reactome	HSA-418594	G alpha (i) signalling events	2E-07
GO Process	GO:0045595	Regulation of cell differentiation	2E-07
GO Process	GO:1901701	Cellular response to oxygen-containing compound	2E-07
GO Process	GO:0032663	Regulation of interleukin-2 production	2E-07
GO Process	GO:0030183	B cell differentiation	2E-07
GO Process	GO:0002698	Negative regulation of immune effector process	2E-07
GO Process	GO:0010941	Regulation of cell death	2E-07
GO Process	GO:0032732	Positive regulation of interleukin-1 production	2E-07
DISEASES	DOID:0050686	Organ system cancer	2E-07
GO Process	GO:0009611	Response to wounding	3E-07
Reactome	HSA-5669034	TNFs bind their physiological receptors	3E-07
GO Process	GO:0002886	Regulation of myeloid leukocyte mediated immunity	3E-07
GO Process	GO:0002702	Positive regulation of production of molecular mediator of immune response	3E-07
GO Process	GO:0043269	Regulation of ion transport	3E-07
GO Process	GO:0051046	Regulation of secretion	4E-07
DISEASES	DOID:0060039	Autoimmune disease of skin and connective tissue	4E-07
GO Function	GO:0030545	Receptor regulator activity	4E-07
GO Process	GO:2000401	Regulation of lymphocyte migration	4E-07
GO Process	GO:0002711	Positive regulation of T cell mediated immunity	4E-07
GO Process	GO:0032270	Positive regulation of cellular protein metabolic process	4E-07
GO Process	GO:0042116	Macrophage activation	4E-07
GO Process	GO:0048731	System development	4E-07
GO Process	GO:0019882	Antigen processing and presentation	4E-07
GO Function	GO:0001664	G protein-coupled receptor binding	4E-07
GO Process	GO:0042325	Regulation of phosphorylation	4E-07
GO Process	GO:0002707	Negative regulation of lymphocyte mediated immunity	4E-07
GO Process	GO:0045123	Cellular extravasation	4E-07
GO Process	GO:1905521	Regulation of macrophage migration	4E-07
GO Process	GO:0051924	Regulation of calcium ion transport	5E-07
GO Process	GO:0031401	Positive regulation of protein modification process	5E-07
GO Process	GO:0002861	Regulation of inflammatory response to antigenic stimulus	5E-07
GO Process	GO:0043368	Positive T cell selection	5E-07
GO Process	GO:0046640	Regulation of alpha-beta T cell proliferation	5E-07
GO Process	GO:0050730	Regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	6E-07
GO Process	GO:0002548	Monocyte chemotaxis	6E-07
DISEASES	DOID:0050117	Disease by infectious agent	6E-07
DISEASES	DOID:0060031	Autoimmune disease of gastrointestinal tract	6E-07
DISEASES	DOID:17	Musculoskeletal system disease	6E-07
GO Process	GO:0032731	Positive regulation of interleukin-1 beta production	6E-07
GO Process	GO:0032753	Positive regulation of interleukin-4 production	6E-07
Reactome	HSA-202403	TCR signaling	6E-07
GO Process	GO:0006958	Complement activation, classical pathway	6E-07
GO Process	GO:2000403	Positive regulation of lymphocyte migration	6E-07
GO Process	GO:0019932	Second-messenger-mediated signaling	7E-07
GO Process	GO:0065009	Regulation of molecular function	7E-07
GO Process	GO:0002832	Negative regulation of response to biotic stimulus	8E-07
GO Process	GO:0043067	Regulation of programmed cell death	8E-07
GO Process	GO:0001906	Cell killing	8E-07
GO Process	GO:0060627	Regulation of vesicle-mediated transport	8E-07
KEGG	hsa05310	Asthma	8E-07
Reactome	HSA-6785807	Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling	9E-07
GO Process	GO:0002440	Production of molecular mediator of immune response	9E-07
GO Process	GO:0052548	Regulation of endopeptidase activity	9E-07
GO Process	GO:0043551	Regulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity	1E-06
GO Process	GO:0002717	Positive regulation of natural killer cell mediated immunity	1E-06
GO Process	GO:0032673	Regulation of interleukin-4 production	1E-06
Reactome	HSA-202733	Cell surface interactions at the vascular wall	1E-06

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0048523	Negative regulation of cellular process	1E-06
Reactome	HSA-451927	Interleukin-2 family signaling	1E-06
GO Process	GO:0002577	Regulation of antigen processing and presentation	1E-06
GO Process	GO:0032501	Multicellular organismal process	1E-06
GO Process	GO:1903530	Regulation of secretion by cell	1E-06
GO Process	GO:0007186	G protein-coupled receptor signaling pathway	1E-06
GO Process	GO:1902622	Regulation of neutrophil migration	1E-06
GO Process	GO:0002720	Positive regulation of cytokine production involved in immune response	2E-06
GO Process	GO:0042981	Regulation of apoptotic process	2E-06
GO Process	GO:0002673	Regulation of acute inflammatory response	2E-06
GO Function	GO:0048020	CCR chemokine receptor binding	2E-06
GO Process	GO:0046641	Positive regulation of alpha-beta T cell proliferation	2E-06
GO Process	GO:0042130	Negative regulation of T cell proliferation	2E-06
GO Process	GO:0043550	Regulation of lipid kinase activity	2E-06
GO Function	GO:0033691	Sialic acid binding	2E-06
KEGG	hsa04660	T cell receptor signaling pathway	2E-06
GO Process	GO:0050855	Regulation of B cell receptor signaling pathway	2E-06
GO Process	GO:0014068	Positive regulation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling	2E-06
DISEASES	DOID:9074	Systemic lupus erythematosus	2E-06
GO Process	GO:0019884	Antigen processing and presentation of exogenous antigen	2E-06
GO Process	GO:0033209	Tumor necrosis factor-mediated signaling pathway	2E-06
GO Process	GO:2000514	Regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell activation	2E-06
GO Function	GO:0042802	Identical protein binding	2E-06
GO Process	GO:0051282	Regulation of sequestering of calcium ion	2E-06
GO Process	GO:0010959	Regulation of metal ion transport	2E-06
GO Process	GO:0006911	Phagocytosis, engulfment	3E-06
GO Process	GO:0001774	Microglial cell activation	3E-06
GO Process	GO:0072678	T cell migration	3E-06
GO Process	GO:2000107	Negative regulation of leukocyte apoptotic process	3E-06
GO Process	GO:0045765	Regulation of angiogenesis	3E-06
DISEASES	DOID:0060060	non-Hodgkin lymphoma	3E-06
GO Process	GO:1901623	Regulation of lymphocyte chemotaxis	3E-06
GO Process	GO:0051247	Positive regulation of protein metabolic process	3E-06
GO Process	GO:0006897	Endocytosis	3E-06
GO Process	GO:1903556	Negative regulation of tumor necrosis factor superfamily cytokine production	3E-06
GO Function	GO:0042287	MHC protein binding	3E-06
GO Process	GO:0032695	Negative regulation of interleukin-12 production	3E-06
GO Process	GO:0038093	Fc receptor signaling pathway	3E-06
GO Process	GO:0001776	Leukocyte homeostasis	3E-06
GO Process	GO:0070228	Regulation of lymphocyte apoptotic process	3E-06
GO Process	GO:0032677	Regulation of interleukin-8 production	3E-06
GO Process	GO:0001914	Regulation of T cell mediated cytotoxicity	3E-06
GO Process	GO:0007200	Phospholipase C-activating G protein-coupled receptor signaling pathway	3E-06
GO Process	GO:0046637	Regulation of alpha-beta T cell differentiation	3E-06
GO Process	GO:0048585	Negative regulation of response to stimulus	3E-06
GO Process	GO:0051897	Positive regulation of protein kinase B signaling	3E-06
GO Process	GO:1901342	Regulation of vasculature development	3E-06
DISEASES	DOID:2115	B cell deficiency	4E-06
Reactome	HSA-983695	Antigen activates B Cell Receptor (BCR) leading to generation of second messengers	4E-06
GO Process	GO:0090218	Positive regulation of lipid kinase activity	4E-06
GO Process	GO:0052547	Regulation of peptidase activity	4E-06
GO Process	GO:0042060	Wound healing	4E-06
KEGG	hsa05142	Chagas disease	4E-06
GO Process	GO:0050871	Positive regulation of B cell activation	4E-06
GO Process	GO:0050728	Negative regulation of inflammatory response	5E-06
GO Process	GO:0014066	Regulation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling	5E-06
GO Process	GO:0048856	Anatomical structure development	5E-06
GO Process	GO:0031342	Negative regulation of cell killing	5E-06

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0071624	Positive regulation of granulocyte chemotaxis	5E-06
GO Process	GO:0032735	Positive regulation of interleukin-12 production	5E-06
GO Process	GO:0019722	Calcium-mediated signaling	5E-06
GO Process	GO:0061041	Regulation of wound healing	5E-06
GO Process	GO:0048002	Antigen processing and presentation of peptide antigen	5E-06
GO Process	GO:0032755	Positive regulation of interleukin-6 production	6E-06
GO Process	GO:0043552	Positive regulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity	6E-06
GO Process	GO:0019220	Regulation of phosphate metabolic process	6E-06
GO Process	GO:0002221	Pattern recognition receptor signaling pathway	6E-06
GO Process	GO:0002286	T cell activation involved in immune response	6E-06
GO Process	GO:0002260	Lymphocyte homeostasis	6E-06
GO Process	GO:0043270	Positive regulation of ion transport	6E-06
GO Process	GO:0001911	Negative regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	6E-06
GO Process	GO:0061900	Glial cell activation	6E-06
GO Process	GO:1904894	Positive regulation of receptor signaling pathway via STAT	7E-06
GO Process	GO:0030168	Platelet activation	8E-06
Reactome	HSA-76002	Platelet activation, signaling and aggregation	8E-06
GO Process	GO:1903034	Regulation of response to wounding	8E-06
GO Process	GO:0007267	Cell-cell signaling	9E-06
KEGG	hsa05133	Pertussis	9E-06
GO Process	GO:0090023	Positive regulation of neutrophil chemotaxis	9E-06
GO Process	GO:0045597	Positive regulation of cell differentiation	1E-05
GO Process	GO:0010518	Positive regulation of phospholipase activity	1E-05
GO Process	GO:0038094	Fc-gamma receptor signaling pathway	1E-05
GO Function	GO:0004950	Chemokine receptor activity	1E-05
GO Process	GO:0002889	Regulation of immunoglobulin mediated immune response	1E-05
GO Process	GO:0002724	Regulation of T cell cytokine production	1E-05
GO Process	GO:0090022	Regulation of neutrophil chemotaxis	1E-05
GO Process	GO:1902624	Positive regulation of neutrophil migration	1E-05
GO Process	GO:0050878	Regulation of body fluid levels	1E-05
KEGG	hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	1E-05
GO Process	GO:1905523	Positive regulation of macrophage migration	1E-05
GO Process	GO:0002224	Toll-like receptor signaling pathway	1E-05
GO Process	GO:0046427	Positive regulation of receptor signaling pathway via JAK-STAT	1E-05
DISEASES	DOID:1037	Lymphoid leukemia	2E-05
GO Process	GO:0032733	Positive regulation of interleukin-10 production	2E-05
DISEASES	DOID:0080001	Bone disease	2E-05
GO Process	GO:0090025	Regulation of monocyte chemotaxis	2E-05
GO Process	GO:0019730	Antimicrobial humoral response	2E-05
DISEASES	DOID:0050589	Inflammatory bowel disease	2E-05
DISEASES	DOID:986	Alopecia areata	2E-05
GO Process	GO:0031663	Lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	2E-05
GO Process	GO:2000516	Positive regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell activation	2E-05
Reactome	HSA-5668541	TNFR2 non-canonical NF-kB pathway	2E-05
GO Process	GO:0002675	Positive regulation of acute inflammatory response	2E-05
GO Process	GO:0010758	Regulation of macrophage chemotaxis	2E-05
GO Process	GO:0045061	Thymic T cell selection	2E-05
GO Process	GO:0002335	Mature B cell differentiation	3E-05
GO Process	GO:0036336	Dendritic cell migration	3E-05
GO Process	GO:0045954	Positive regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity	3E-05
GO Process	GO:0032720	Negative regulation of tumor necrosis factor production	3E-05
GO Process	GO:0043300	Regulation of leukocyte degranulation	3E-05
GO Process	GO:0043370	Regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation	3E-05
GO Process	GO:0032689	Negative regulation of interferon-gamma production	3E-05
GO Process	GO:0032268	Regulation of cellular protein metabolic process	3E-05
GO Process	GO:0051896	Regulation of protein kinase B signaling	3E-05
GO Function	GO:0019956	Chemokine binding	3E-05
GO Function	GO:0019957	C-C chemokine binding	3E-05

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Function	GO:0023023	MHC protein complex binding	3E-05
GO Function	GO:0038024	Cargo receptor activity	3E-05
GO Process	GO:0030154	Cell differentiation	3E-05
GO Process	GO:0002573	Myeloid leukocyte differentiation	3E-05
GO Process	GO:0060193	Positive regulation of lipase activity	3E-05
GO Process	GO:0045589	Regulation of regulatory T cell differentiation	3E-05
GO Process	GO:0050715	Positive regulation of cytokine secretion	3E-05
GO Function	GO:0042277	Peptide binding	3E-05
GO Process	GO:0051607	Defense response to virus	3E-05
GO Process	GO:0043367	CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation	3E-05
GO Process	GO:0019883	Antigen processing and presentation of endogenous antigen	3E-05
GO Process	GO:0002478	Antigen processing and presentation of exogenous peptide antigen	3E-05
GO Process	GO:0008037	Cell recognition	4E-05
GO Process	GO:0007599	Hemostasis	4E-05
GO Process	GO:0030099	Myeloid cell differentiation	4E-05
GO Process	GO:2000406	Positive regulation of T cell migration	4E-05
GO Process	GO:0051092	Positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	4E-05
GO Process	GO:0042100	B cell proliferation	4E-05
DISEASES	DOID:1579	Respiratory system disease	4E-05
GO Process	GO:0048872	Homeostasis of number of cells	5E-05
KEGG	hsa05146	Amoebiasis	5E-05
GO Function	GO:0042605	Peptide antigen binding	5E-05
GO Function	GO:0008528	G protein-coupled peptide receptor activity	5E-05
GO Process	GO:0061756	Leukocyte adhesion to vascular endothelial cell	5E-05
GO Process	GO:0090026	Positive regulation of monocyte chemotaxis	5E-05
GO Process	GO:0140131	Positive regulation of lymphocyte chemotaxis	5E-05
GO Process	GO:0007275	Multicellular organism development	5E-05
GO Process	GO:0048869	Cellular developmental process	5E-05
GO Process	GO:1903532	Positive regulation of secretion by cell	5E-05
KEGG	hsa04670	Leukocyte transendothelial migration	5E-05
GO Process	GO:0002377	Immunoglobulin production	5E-05
GO Process	GO:0033674	Positive regulation of kinase activity	5E-05
DISEASES	DOID:0060180	Colitis	5E-05
GO Process	GO:0032715	Negative regulation of interleukin-6 production	5E-05
GO Process	GO:0032647	Regulation of interferon-alpha production	5E-05
GO Process	GO:0050869	Negative regulation of B cell activation	5E-05
GO Process	GO:0007596	Blood coagulation	5E-05
GO Process	GO:0007229	Integrin-mediated signaling pathway	5E-05
GO Process	GO:0045834	Positive regulation of lipid metabolic process	5E-05
DISEASES	DOID:9500	Leukocyte disease	6E-05
GO Process	GO:0002793	Positive regulation of peptide secretion	6E-05
GO Process	GO:0071677	Positive regulation of mononuclear cell migration	6E-05
GO Process	GO:1904018	Positive regulation of vasculature development	6E-05
GO Process	GO:0002716	Negative regulation of natural killer cell mediated immunity	6E-05
GO Process	GO:0002312	B cell activation involved in immune response	6E-05
GO Process	GO:2000404	Regulation of T cell migration	6E-05
KEGG	hsa05166	Human T-cell leukemia virus 1 infection	7E-05
GO Process	GO:0051246	Regulation of protein metabolic process	7E-05
GO Process	GO:1904892	Regulation of receptor signaling pathway via STAT	7E-05
KEGG	hsa04668	TNF signaling pathway	7E-05
KEGG	hsa05164	Influenza A	7E-05
KEGG	hsa05235	PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	7E-05
GO Process	GO:1902106	Negative regulation of leukocyte differentiation	7E-05
GO Function	GO:0044877	Protein-containing complex binding	7E-05
GO Process	GO:0030198	Extracellular matrix organization	7E-05
GO Process	GO:1902563	Regulation of neutrophil activation	8E-05
GO Process	GO:0002761	Regulation of myeloid leukocyte differentiation	8E-05
GO Process	GO:0032502	Developmental process	8E-05

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:2000116	Regulation of cysteine-type endopeptidase activity	8E-05
GO Function	GO:0016493	C-C chemokine receptor activity	9E-05
Reactome	HSA-909733	Interferon alpha/beta signaling	9E-05
Reactome	HSA-9658195	Leishmania infection	9E-05
GO Process	GO:0098581	Detection of external biotic stimulus	9E-05
GO Process	GO:0031399	Regulation of protein modification process	9E-05
GO Process	GO:2001185	Regulation of CD8-positive, alpha-beta T cell activation	9E-05
DISEASES	DOID:77	Gastrointestinal system disease	9E-05
GO Process	GO:0002431	Fc receptor mediated stimulatory signaling pathway	1E-04
GO Process	GO:0002791	Regulation of peptide secretion	1E-04
GO Process	GO:0042531	Positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	1E-04
GO Function	GO:0004875	Complement receptor activity	1E-04
GO Process	GO:0031640	Killing of cells of other organism	1E-04
GO Process	GO:0032660	Regulation of interleukin-17 production	1E-04
GO Process	GO:0032814	Regulation of natural killer cell activation	1E-04
GO Process	GO:0035590	Purinergic nucleotide receptor signaling pathway	1E-04
GO Process	GO:0043372	Positive regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation	1E-04
GO Process	GO:0032757	Positive regulation of interleukin-8 production	1E-04
GO Process	GO:0033628	Regulation of cell adhesion mediated by integrin	1E-04
GO Process	GO:0034121	Regulation of toll-like receptor signaling pathway	1E-04
GO Process	GO:0045766	Positive regulation of angiogenesis	1E-04
GO Process	GO:0046425	Regulation of receptor signaling pathway via JAK-STAT	1E-04
GO Process	GO:0050848	Regulation of calcium-mediated signaling	1E-04
GO Process	GO:0002407	Dendritic cell chemotaxis	1E-04
GO Process	GO:0032693	Negative regulation of interleukin-10 production	1E-04
GO Process	GO:0048245	Eosinophil chemotaxis	1E-04
GO Process	GO:0050858	Negative regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway	1E-04
GO Process	GO:0050901	Leukocyte tethering or rolling	1E-04
DISEASES	DOID:627	Severe combined immunodeficiency	1E-04
GO Process	GO:0009595	Detection of biotic stimulus	1E-04
GO Process	GO:0042098	T cell proliferation	1E-04
GO Process	GO:0070232	Regulation of T cell apoptotic process	1E-04
GO Process	GO:0043549	Regulation of kinase activity	2E-04
GO Process	GO:0001916	Positive regulation of T cell mediated cytotoxicity	2E-04
GO Process	GO:0050830	Defense response to Gram-positive bacterium	2E-04
GO Process	GO:0050856	Regulation of T cell receptor signaling pathway	2E-04
GO Process	GO:0051047	Positive regulation of secretion	2E-04
GO Function	GO:0001614	Purinergic nucleotide receptor activity	2E-04
GO Process	GO:0006816	Calcium ion transport	2E-04
GO Process	GO:0010818	T cell chemotaxis	2E-04
GO Process	GO:0042509	Regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	2E-04
GO Process	GO:0051090	Regulation of DNA-binding transcription factor activity	2E-04
DISEASES	DOID:1040	Chronic lymphocytic leukemia	2E-04
GO Process	GO:0008283	Cell population proliferation	2E-04
GO Process	GO:0018108	Peptidyl-tyrosine phosphorylation	2E-04
Reactome	HSA-2029481	FCGR activation	2E-04
Reactome	HSA-2424491	DAP12 signaling	2E-04
GO Process	GO:0002604	Regulation of dendritic cell antigen processing and presentation	2E-04
KEGG	hsa05143	African trypanosomiasis	2E-04
Reactome	HSA-114604	GPVI-mediated activation cascade	2E-04
GO Process	GO:0030225	Macrophage differentiation	2E-04
GO Process	GO:0032479	Regulation of type I interferon production	2E-04
GO Process	GO:0033077	T cell differentiation in thymus	2E-04
GO Process	GO:0070268	Cornification	2E-04
KEGG	hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	2E-04
GO Process	GO:0032743	Positive regulation of interleukin-2 production	2E-04
GO Process	GO:0038096	Fc-gamma receptor signaling pathway involved in phagocytosis	2E-04
GO Process	GO:0002532	Production of molecular mediator involved in inflammatory response	2E-04

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0002830	Positive regulation of type 2 immune response	2E-04
GO Process	GO:0006915	Apoptotic process	2E-04
GO Process	GO:0045953	Negative regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity	2E-04
GO Process	GO:0050714	Positive regulation of protein secretion	2E-04
GO Process	GO:0090303	Positive regulation of wound healing	2E-04
GO Process	GO:0034765	Regulation of ion transmembrane transport	3E-04
GO Function	GO:0004715	Non-membrane spanning protein tyrosine kinase activity	3E-04
GO Function	GO:0032395	MHC class II receptor activity	3E-04
GO Process	GO:0002825	Regulation of T-helper 1 type immune response	3E-04
GO Process	GO:0045670	Regulation of osteoclast differentiation	3E-04
GO Process	GO:0060337	Type I interferon signaling pathway	3E-04
GO Function	GO:0005539	Glycosaminoglycan binding	3E-04
DISEASES	DOID:0060005	Autoimmune disease of endocrine system	3E-04
GO Process	GO:0002292	T cell differentiation involved in immune response	3E-04
GO Function	GO:0019865	Immunoglobulin binding	3E-04
GO Process	GO:0002863	Positive regulation of inflammatory response to antigenic stimulus	3E-04
GO Process	GO:0010863	Positive regulation of phospholipase C activity	3E-04
GO Process	GO:0043383	Negative T cell selection	3E-04
GO Process	GO:0046638	Positive regulation of alpha-beta T cell differentiation	3E-04
GO Process	GO:1900015	Regulation of cytokine production involved in inflammatory response	3E-04
GO Function	GO:0005488	Binding	3E-04
DISEASES	DOID:8577	Ulcerative colitis	3E-04
GO Process	GO:0045576	Mast cell activation	3E-04
GO Process	GO:2000427	Positive regulation of apoptotic cell clearance	3E-04
GO Process	GO:0002891	Positive regulation of immunoglobulin mediated immune response	3E-04
GO Process	GO:0002643	Regulation of tolerance induction	3E-04
GO Process	GO:0030889	Negative regulation of B cell proliferation	3E-04
GO Process	GO:0040013	Negative regulation of locomotion	3E-04
GO Function	GO:0045028	G protein-coupled purinergic nucleotide receptor activity	4E-04
GO Function	GO:0038187	Pattern recognition receptor activity	4E-04
GO Process	GO:1903036	Positive regulation of response to wounding	4E-04
KEGG	hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	4E-04
GO Process	GO:0050708	Regulation of protein secretion	4E-04
Reactome	HSA-391903	Eicosanoid ligand-binding receptors	4E-04
GO Process	GO:0051091	Positive regulation of DNA-binding transcription factor activity	4E-04
GO Process	GO:1901222	Regulation of NIK/NF-kappaB signaling	4E-04
GO Process	GO:0002637	Regulation of immunoglobulin production	4E-04
GO Process	GO:0050857	Positive regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway	4E-04
GO Process	GO:0051093	Negative regulation of developmental process	4E-04
GO Process	GO:0002888	Positive regulation of myeloid leukocyte mediated immunity	4E-04
KEGG	hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	4E-04
GO Process	GO:0045577	Regulation of B cell differentiation	4E-04
GO Process	GO:0098543	Detection of other organism	5E-04
GO Function	GO:0008289	Lipid binding	5E-04
GO Function	GO:0061135	Endopeptidase regulator activity	5E-04
GO Process	GO:0002576	Platelet degranulation	5E-04
GO Process	GO:2000379	Positive regulation of reactive oxygen species metabolic process	5E-04
GO Function	GO:0004252	Serine-type endopeptidase activity	5E-04
DISEASES	DOID:934	Viral infectious disease	5E-04
GO Function	GO:0004713	Protein tyrosine kinase activity	5E-04
GO Function	GO:0005164	Tumor necrosis factor receptor binding	5E-04
KEGG	hsa05134	Legionellosis	5E-04
GO Process	GO:0002883	Regulation of hypersensitivity	5E-04
GO Process	GO:2000501	Regulation of natural killer cell chemotaxis	5E-04
DISEASES	DOID:2583	Agammaglobulinemia	5E-04
KEGG	hsa05163	Human cytomegalovirus infection	5E-04
DISEASES	DOID:0060056	Hypersensitivity reaction disease	5E-04
GO Process	GO:0061844	Antimicrobial humoral immune response mediated by antimicrobial peptide	6E-04

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0003013	Circulatory system process	6E-04
GO Process	GO:0045860	Positive regulation of protein kinase activity	6E-04
GO Process	GO:0030193	Regulation of blood coagulation	6E-04
GO Process	GO:0030890	Positive regulation of B cell proliferation	6E-04
Reactome	HSA-372790	Signaling by GPCR	6E-04
DISEASES	DOID:707	B-cell lymphoma	6E-04
GO Process	GO:0010759	Positive regulation of macrophage chemotaxis	6E-04
GO Process	GO:0002701	Negative regulation of production of molecular mediator of immune response	7E-04
GO Process	GO:0010951	Negative regulation of endopeptidase activity	7E-04
GO Process	GO:0002218	Activation of innate immune response	7E-04
GO Process	GO:0002495	Antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class II	7E-04
GO Process	GO:0002828	Regulation of type 2 immune response	7E-04
GO Process	GO:0010942	Positive regulation of cell death	7E-04
GO Process	GO:1901224	Positive regulation of NIK/NF-kappaB signaling	8E-04
GO Function	GO:0033218	Amide binding	8E-04
GO Process	GO:0045637	Regulation of myeloid cell differentiation	8E-04
GO Process	GO:0051051	Negative regulation of transport	8E-04
GO Process	GO:0002676	Regulation of chronic inflammatory response	8E-04
GO Process	GO:2000668	Regulation of dendritic cell apoptotic process	8E-04
Reactome	HSA-5676594	TNF receptor superfamily (TNFSF) members mediating non-canonical NF-kB pathway	8E-04
GO Process	GO:0008360	Regulation of cell shape	8E-04
GO Process	GO:0002726	Positive regulation of T cell cytokine production	8E-04
GO Process	GO:0032609	Interferon-gamma production	8E-04
GO Process	GO:0034142	Toll-like receptor 4 signaling pathway	8E-04
GO Process	GO:0042088	T-helper 1 type immune response	8E-04
GO Process	GO:0016525	Negative regulation of angiogenesis	9E-04
GO Process	GO:0002864	Regulation of acute inflammatory response to antigenic stimulus	9E-04
GO Process	GO:0034762	Regulation of transmembrane transport	9E-04
GO Process	GO:1904994	Regulation of leukocyte adhesion to vascular endothelial cell	9E-04
GO Process	GO:0043068	Positive regulation of programmed cell death	9E-04
GO Process	GO:0022603	Regulation of anatomical structure morphogenesis	1E-03
GO Function	GO:0001540	Amyloid-beta binding	1E-03
GO Process	GO:0032642	Regulation of chemokine production	1E-03
GO Process	GO:0046006	Regulation of activated T cell proliferation	1E-03
Reactome	HSA-512988	Interleukin-3, Interleukin-5 and GM-CSF signaling	1E-03
GO Process	GO:0002686	Negative regulation of leukocyte migration	1E-03
GO Process	GO:0045859	Regulation of protein kinase activity	1E-03
GO Process	GO:0007187	G protein-coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger	1E-03
GO Process	GO:0050678	Regulation of epithelial cell proliferation	1E-03
GO Process	GO:0051347	Positive regulation of transferase activity	1E-03
GO Function	GO:0004866	Endopeptidase inhibitor activity	1E-03
GO Process	GO:0008015	Blood circulation	1E-03
GO Process	GO:0010950	Positive regulation of endopeptidase activity	1E-03
GO Process	GO:0033630	Positive regulation of cell adhesion mediated by integrin	1E-03
GO Process	GO:0042832	Defense response to protozoan	1E-03
GO Process	GO:0043065	Positive regulation of apoptotic process	1E-03
GO Process	GO:0045059	Positive thymic T cell selection	1E-03
GO Process	GO:0045060	Negative thymic T cell selection	1E-03
GO Process	GO:0051209	Release of sequestered calcium ion into cytosol	1E-03
GO Process	GO:0051482	Positive regulation of cytosolic calcium ion concentration involved in phospholipase C-activating G protein-coupled signaling pathway	1E-03
GO Process	GO:0060548	Negative regulation of cell death	1E-03
GO Process	GO:0060759	Regulation of response to cytokine stimulus	1E-03
GO Process	GO:1903707	Negative regulation of hemopoiesis	1E-03
GO Function	GO:0042169	SH2 domain binding	1E-03
DISEASES	DOID:0050161	Lower respiratory tract disease	1E-03
GO Process	GO:0051770	Positive regulation of nitric-oxide synthase biosynthetic process	1E-03

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:2000146	Negative regulation of cell motility	1E-03
Reactome	HSA-9662851	Anti-inflammatory response favouring Leishmania parasite infection	1E-03
GO Process	GO:0019835	Cytolysis	1E-03
GO Process	GO:0043030	Regulation of macrophage activation	1E-03
GO Process	GO:0051271	Negative regulation of cellular component movement	1E-03
GO Function	GO:0005178	Integrin binding	1E-03
GO Function	GO:0008236	Serine-type peptidase activity	1E-03
GO Process	GO:0002820	Negative regulation of adaptive immune response	1E-03
GO Process	GO:0019886	Antigen processing and presentation of exogenous peptide antigen via MHC class II	1E-03
GO Process	GO:0043069	Negative regulation of programmed cell death	1E-03
DISEASES	DOID:676	Juvenile rheumatoid arthritis	1E-03
GO Process	GO:0030101	Natural killer cell activation	2E-03
GO Process	GO:0060401	Cytosolic calcium ion transport	2E-03
GO Process	GO:0060402	Calcium ion transport into cytosol	2E-03
KEGG	hsa04015	Rap1 signaling pathway	2E-03
GO Process	GO:0002922	Positive regulation of humoral immune response	2E-03
GO Process	GO:0010819	Regulation of T cell chemotaxis	2E-03
GO Process	GO:1903975	Regulation of glial cell migration	2E-03
GO Function	GO:0061134	Peptidase regulator activity	2E-03
Reactome	HSA-2871809	FCERI mediated Ca ²⁺ mobilization	2E-03
GO Process	GO:0001771	Immunological synapse formation	2E-03
GO Process	GO:0002507	Tolerance induction	2E-03
GO Process	GO:0002923	Regulation of humoral immune response mediated by circulating immunoglobulin	2E-03
GO Process	GO:0033089	Positive regulation of T cell differentiation in thymus	2E-03
GO Process	GO:1904062	Regulation of cation transmembrane transport	2E-03
GO Process	GO:2001198	Regulation of dendritic cell differentiation	2E-03
Reactome	HSA-5690714	CD22 mediated BCR regulation	2E-03
GO Process	GO:0007169	Transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway	2E-03
GO Process	GO:0032703	Negative regulation of interleukin-2 production	2E-03
Reactome	HSA-202424	Downstream TCR signaling	2E-03
GO Process	GO:0043066	Negative regulation of apoptotic process	2E-03
GO Process	GO:0097305	Response to alcohol	2E-03
GO Process	GO:1903305	Regulation of regulated secretory pathway	2E-03
GO Process	GO:0002763	Positive regulation of myeloid leukocyte differentiation	2E-03
GO Process	GO:0002823	Negative regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	2E-03
GO Process	GO:0033003	Regulation of mast cell activation	2E-03
GO Process	GO:0034113	Heterotypic cell-cell adhesion	2E-03
GO Process	GO:0043313	Regulation of neutrophil degranulation	2E-03
GO Process	GO:0050922	Negative regulation of chemotaxis	2E-03
GO Process	GO:0060760	Positive regulation of response to cytokine stimulus	2E-03
GO Process	GO:1904139	Regulation of microglial cell migration	2E-03
GO Process	GO:0007188	Adenylate cyclase-modulating G protein-coupled receptor signaling pathway	2E-03
GO Process	GO:0031325	Positive regulation of cellular metabolic process	2E-03
GO Process	GO:0002313	Mature B cell differentiation involved in immune response	2E-03
GO Process	GO:0002523	Leukocyte migration involved in inflammatory response	2E-03
GO Process	GO:0045730	Respiratory burst	2E-03
GO Function	GO:0042288	MHC class I protein binding	2E-03
Reactome	HSA-9664323	FCGR3A-mediated IL10 synthesis	2E-03
GO Process	GO:0006957	Complement activation, alternative pathway	2E-03
GO Process	GO:0044092	Negative regulation of molecular function	2E-03
GO Process	GO:0072511	Divalent inorganic cation transport	2E-03
GO Process	GO:1903236	Regulation of leukocyte tethering or rolling	2E-03
GO Function	GO:0004953	Icosanoid receptor activity	2E-03
GO Process	GO:0043281	Regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process	2E-03
GO Process	GO:0043087	Regulation of GTPase activity	3E-03
GO Function	GO:0005044	Scavenger receptor activity	3E-03
GO Process	GO:0010743	Regulation of macrophage derived foam cell differentiation	3E-03

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0051048	Negative regulation of secretion	3E-03
KEGG	hsa04630	JAK-STAT signaling pathway	3E-03
Reactome	HSA-173623	Classical antibody-mediated complement activation	3E-03
Reactome	HSA-174577	Activation of C3 and C5	3E-03
Reactome	HSA-2219530	Constitutive Signaling by Aberrant PI3K in Cancer	3E-03
GO Process	GO:0002448	Mast cell mediated immunity	3E-03
GO Process	GO:0002710	Negative regulation of T cell mediated immunity	3E-03
GO Process	GO:0002719	Negative regulation of cytokine production involved in immune response	3E-03
GO Process	GO:0010952	Positive regulation of peptidase activity	3E-03
GO Process	GO:2000377	Regulation of reactive oxygen species metabolic process	3E-03
GO Function	GO:0001848	Complement binding	3E-03
KEGG	hsa04611	Platelet activation	3E-03
KEGG	hsa05200	Pathways in cancer	3E-03
KEGG	hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	3E-03
GO Process	GO:0002578	Negative regulation of antigen processing and presentation	3E-03
GO Process	GO:0002579	Positive regulation of antigen processing and presentation	3E-03
GO Process	GO:0002727	Regulation of natural killer cell cytokine production	3E-03
GO Function	GO:0015026	Coreceptor activity	3E-03
GO Process	GO:0009620	Response to fungus	3E-03
GO Process	GO:0030162	Regulation of proteolysis	3E-03
GO Process	GO:0032722	Positive regulation of chemokine production	3E-03
GO Process	GO:0045066	Regulatory T cell differentiation	3E-03
GO Process	GO:0045071	Negative regulation of viral genome replication	3E-03
GO Process	GO:0045428	Regulation of nitric oxide biosynthetic process	3E-03
GO Process	GO:0070555	Response to interleukin-1	3E-03
GO Function	GO:0023026	MHC class II protein complex binding	3E-03
GO Process	GO:0030336	Negative regulation of cell migration	3E-03
GO Process	GO:0034767	Positive regulation of ion transmembrane transport	3E-03
GO Process	GO:0045591	Positive regulation of regulatory T cell differentiation	3E-03
GO Process	GO:0097242	Amyloid-beta clearance	3E-03
KEGG	hsa04020	Calcium signaling pathway	3E-03
KEGG	hsa05170	Human immunodeficiency virus 1 infection	3E-03
GO Process	GO:0038083	Peptidyl-tyrosine autophosphorylation	3E-03
DISEASES	DOID:12361	Graves disease	3E-03
DISEASES	DOID:526	Human immunodeficiency virus infectious disease	3E-03
GO Process	GO:0097553	Calcium ion transmembrane import into cytosol	3E-03
GO Process	GO:0043547	Positive regulation of GTPase activity	4E-03
GO Function	GO:0032813	Tumor necrosis factor receptor superfamily binding	4E-03
Reactome	HSA-1236975	Antigen processing-Cross presentation	4E-03
KEGG	hsa05135	Yersinia infection	4E-03
Reactome	HSA-9020558	Interleukin-2 signaling	4E-03
GO Process	GO:0002827	Positive regulation of T-helper 1 type immune response	4E-03
GO Process	GO:0048525	Negative regulation of viral process	4E-03
GO Process	GO:1904996	Positive regulation of leukocyte adhesion to vascular endothelial cell	4E-03
GO Process	GO:0051279	Regulation of release of sequestered calcium ion into cytosol	4E-03
GO Process	GO:0002691	Regulation of cellular extravasation	4E-03
GO Process	GO:0043405	Regulation of MAP kinase activity	4E-03
GO Process	GO:2001056	Positive regulation of cysteine-type endopeptidase activity	4E-03
GO Process	GO:0001959	Regulation of cytokine-mediated signaling pathway	4E-03
GO Process	GO:0002281	Macrophage activation involved in immune response	4E-03
GO Process	GO:0032611	interleukin-1 beta production	4E-03
GO Process	GO:0033623	Regulation of integrin activation	4E-03
GO Process	GO:0034374	Low-density lipoprotein particle remodeling	4E-03
GO Process	GO:0050663	Cytokine secretion	4E-03
GO Process	GO:0051928	Positive regulation of calcium ion transport	4E-03
GO Process	GO:1903169	Regulation of calcium ion transmembrane transport	4E-03
GO Process	GO:0002664	Regulation of T cell tolerance induction	4E-03
GO Process	GO:0006837	Serotonin transport	4E-03

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0006898	Receptor-mediated endocytosis	4E-03
GO Process	GO:0014015	Positive regulation of gliogenesis	4E-03
GO Process	GO:0071347	Cellular response to interleukin-1	4E-03
Reactome	HSA-416476	G alpha (q) signalling events	5E-03
GO Process	GO:0007202	Activation of phospholipase C activity	5E-03
GO Process	GO:0018149	Peptide cross-linking	5E-03
GO Process	GO:0032692	Negative regulation of interleukin-1 production	5E-03
GO Process	GO:0051338	Regulation of transferase activity	5E-03
KEGG	hsa05162	Measles	5E-03
Reactome	HSA-6809371	Formation of the cornified envelope	5E-03
Reactome	HSA-983705	Signaling by the B Cell Receptor (BCR)	5E-03
GO Process	GO:0048660	Regulation of smooth muscle cell proliferation	5E-03
GO Process	GO:0002244	Hematopoietic progenitor cell differentiation	5E-03
GO Process	GO:0045639	Positive regulation of myeloid cell differentiation	5E-03
DISEASES	DOID:0050749	Peripheral T-cell lymphoma	5E-03
DISEASES	DOID:10608	Celiac disease	5E-03
GO Process	GO:0002322	B cell proliferation involved in immune response	5E-03
GO Process	GO:0002885	Positive regulation of hypersensitivity	5E-03
GO Process	GO:0030885	Regulation of myeloid dendritic cell activation	5E-03
GO Process	GO:0032687	Negative regulation of interferon-alpha production	5E-03
GO Process	GO:2000416	Regulation of eosinophil migration	5E-03
GO Process	GO:2000503	Positive regulation of natural killer cell chemotaxis	5E-03
GO Process	GO:0070588	Calcium ion transmembrane transport	5E-03
GO Process	GO:0032691	Negative regulation of interleukin-1 beta production	5E-03
GO Process	GO:0042093	T-helper cell differentiation	5E-03
GO Process	GO:0045622	Regulation of T-helper cell differentiation	6E-03
GO Process	GO:0010820	Positive regulation of T cell chemotaxis	6E-03
GO Process	GO:0016045	Detection of bacterium	6E-03
GO Process	GO:0032645	Regulation of granulocyte macrophage colony-stimulating factor production	6E-03
GO Process	GO:0010522	Regulation of calcium ion transport into cytosol	6E-03
GO Process	GO:0038110	interleukin-2-mediated signaling pathway	6E-03
GO Process	GO:1903977	Positive regulation of glial cell migration	6E-03
GO Function	GO:0005509	Calcium ion binding	6E-03
GO Process	GO:0050691	Regulation of defense response to virus by host	6E-03
Reactome	HSA-173736	Alternative complement activation	6E-03
Reactome	HSA-391908	Prostanoid ligand receptors	6E-03
GO Process	GO:0045671	Negative regulation of osteoclast differentiation	7E-03
GO Process	GO:0050690	Regulation of defense response to virus by virus	7E-03
Reactome	HSA-166786	Creation of C4 and C2 activators	7E-03
GO Process	GO:0090322	Regulation of superoxide metabolic process	7E-03
DISEASES	DOID:0060704	Lymphoproliferative syndrome	7E-03
DISEASES	DOID:418	Systemic sclerosis	7E-03
GO Process	GO:0043406	Positive regulation of MAP kinase activity	7E-03
Reactome	HSA-2029480	Fc gamma receptor (FCGR) dependent phagocytosis	7E-03
Reactome	HSA-2029485	Role of phospholipids in phagocytosis	7E-03
DISEASES	DOID:850	Lung disease	7E-03
GO Process	GO:0002475	Antigen processing and presentation via MHC class Ib	8E-03
GO Process	GO:0032740	Positive regulation of interleukin-17 production	8E-03
GO Process	GO:0043303	Mast cell degranulation	8E-03
GO Process	GO:0045429	Positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	8E-03
GO Process	GO:0051173	Positive regulation of nitrogen compound metabolic process	8E-03
GO Process	GO:0002456	T cell mediated immunity	8E-03
GO Process	GO:0002606	Positive regulation of dendritic cell antigen processing and presentation	8E-03
GO Process	GO:0035655	interleukin-18-mediated signaling pathway	8E-03
GO Process	GO:0050859	Negative regulation of B cell receptor signaling pathway	8E-03
GO Process	GO:0061518	Microglial cell proliferation	8E-03
GO Process	GO:1903426	Regulation of reactive oxygen species biosynthetic process	8E-03
GO Process	GO:1903901	Negative regulation of viral life cycle	8E-03

GO Process	GO:1904141	Positive regulation of microglial cell migration	8E-03
GO Process	GO:2000108	Positive regulation of leukocyte apoptotic process	8E-03
GO Process	GO:2000669	Negative regulation of dendritic cell apoptotic process	8E-03
DISEASES	DOID:178	Vascular disease	8E-03
DISEASES	DOID:161	Keratosis	8E-03
GO Process	GO:0046579	Positive regulation of Ras protein signal transduction	8E-03
GO Process	GO:1903531	Negative regulation of secretion by cell	8E-03
GO Process	GO:1903900	Regulation of viral life cycle	8E-03
GO Process	GO:0032480	Negative regulation of type I interferon production	9E-03
GO Process	GO:0032494	Response to peptidoglycan	9E-03
GO Process	GO:0033004	Negative regulation of mast cell activation	9E-03
GO Process	GO:0043123	Positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	9E-03
GO Process	GO:0043301	Negative regulation of leukocyte degranulation	9E-03
GO Process	GO:0043373	CD4-positive, alpha-beta T cell lineage commitment	9E-03
GO Process	GO:0050850	Positive regulation of calcium-mediated signaling	9E-03
GO Process	GO:0070486	Leukocyte aggregation	9E-03
GO Process	GO:0002474	Antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class I	9E-03
GO Process	GO:0048260	Positive regulation of receptor-mediated endocytosis	9E-03
DISEASES	DOID:1287	Cardiovascular system disease	9E-03
GO Process	GO:0001782	B cell homeostasis	9E-03
DISEASES	DOID:12177	Common variable immunodeficiency	9E-03
DISEASES	DOID:2377	Multiple sclerosis	9E-03
DISEASES	DOID:438	Autoimmune disease of the nervous system	9E-03
GO Process	GO:0071902	Positive regulation of protein serine/threonine kinase activity	9E-03
Reactome	HSA-912526	Interleukin receptor SHC signaling	9E-03
GO Process	GO:0007259	Receptor signaling pathway via JAK-STAT	9E-03
GO Process	GO:0002483	Antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen	9E-03
GO Process	GO:0010744	Positive regulation of macrophage derived foam cell differentiation	9E-03
GO Process	GO:0048535	Lymph node development	9E-03
GO Process	GO:0051649	Establishment of localization in cell	9E-03
GO Process	GO:0070229	Negative regulation of lymphocyte apoptotic process	9E-03
GO Process	GO:0097028	Dendritic cell differentiation	9E-03

Tabla A-5

Tabla de anotaciones obtenidas en Cytoscape para el contraste Vav2 alta vs Vav2 baja, con un FDR-Q<0.01. En rosa aquellas asociadas al fenotipo expresión de Vav2 alta y en celeste aquellas asociadas a un fenotipo de Vav2 baja.

	Gene set	NES	FDR-Q
1	MITOTIC PROMETAPHASE	2.12	0.000
2	PROCESSING OF CAPPED INTRON CONTAINING PRE MRNA	2.09	0.000
3	NONSENSE MEDIATED DECAY NMD	2.05	0.001
4	SNRNP ASSEMBLY	2.05	0.000
5	SUMOYLATION OF SUMOYLATION PROTEINS	2.04	0.001
6	MRNA SPLICING	2.03	0.001
7	RHOBTB1 GTPASE CYCLE	2.03	0.000
8	SUMOYLATION OF DNA DAMAGE RESPONSE AND REPAIR PROTEINS	2.01	0.001
9	NUCLEAR PORE COMPLEX NPC DISASSEMBLY	2.01	0.001
10	EUKARYOTIC TRANSLATION ELONGATION	2.00	0.001
11	CHROMATIN MODIFYING ENZYMES	2.00	0.001
12	TRANSPORT OF MATURE TRANSCRIPT TO CYTOPLASM	1.99	0.001
13	NUCLEAR IMPORT OF REV PROTEIN	1.99	0.001
14	INTERACTIONS OF REV WITH HOST CELLULAR PROTEINS	1.98	0.001
15	ANCHORING OF THE BASAL BODY TO THE PLASMA MEMBRANE	1.97	0.002
16	RESOLUTION OF SISTER CHROMATID COHESION	1.97	0.001

17	SUMOYLATION OF DNA REPLICATION PROTEINS	1.97	0.001
18	AURKA ACTIVATION BY TPX2	1.96	0.001
19	EXPORT OF VIRAL RIBONUCLEOPROTEINS FROM NUCLEUS	1.96	0.001
20	RESPONSE OF EIF2AK4 GCN2 TO AMINO ACID DEFICIENCY	1.95	0.001
21	TRANSPORT OF THE SLBP DEPENDANT MATURE MRNA	1.95	0.001
22	NUCLEAR ENVELOPE BREAKDOWN	1.95	0.001
23	SUMOYLATION OF RNA BINDING PROTEINS	1.94	0.001
24	PKMTS METHYLATE HISTONE LYSINES	1.93	0.002
25	RECRUITMENT OF MITOTIC CENTROSOME PROTEINS AND COMPLEXES	1.93	0.002
26	EUKARYOTIC TRANSLATION INITIATION	1.93	0.002
27	RHOBTB GTPASE CYCLE	1.92	0.002
28	SUMOYLATION	1.92	0.002
29	SUMOYLATION OF UBIQUITINYLATION PROTEINS	1.92	0.002
30	REGULATION OF GLUCOKINASE BY GLUCOKINASE REGULATORY PROTEIN	1.90	0.002
31	RRNA PROCESSING	1.89	0.003
32	TRANSPORT OF MATURE MRNAS DERIVED FROM INTRONLESS TRANSCRIPTS	1.88	0.003
33	SARS COV 2 MODULATES HOST TRANSLATION MACHINERY	1.88	0.004
34	REGULATION OF PLK1 ACTIVITY AT G2 M TRANSITION	1.87	0.004
35	MITOTIC SPINDLE CHECKPOINT	1.87	0.004
36	NS1 MEDIATED EFFECTS ON HOST PATHWAYS	1.86	0.005
37	POSTMITOTIC NUCLEAR PORE COMPLEX NPC REFORMATION	1.85	0.005
38	SUMOYLATION OF CHROMATIN ORGANIZATION PROTEINS	1.85	0.005
39	INFLUENZA INFECTION	1.84	0.005
40	RNA POLYMERASE II TRANSCRIPTION TERMINATION	1.83	0.006
41	O GLYCOSYLATION OF TSR DOMAIN CONTAINING PROTEINS	1.83	0.006
42	HEME SIGNALING	1.82	0.006
43	RHO GTPASES ACTIVATE FORMINS	1.82	0.006
44	RORA ACTIVATES GENE EXPRESSION	1.82	0.006
45	INTERACTIONS OF VPR WITH HOST CELLULAR PROTEINS	1.82	0.006
46	DEADENYLATION DEPENDENT MRNA DECAY	1.80	0.008
47	SELENOAMINO ACID METABOLISM	1.80	0.008
48	HDMS DEMETHYLATE HISTONES	1.79	0.008
49	SUMOYLATION OF TRANSCRIPTION COFACTORS	1.79	0.008
1	NEUTROPHIL DEGRANULATION	---	1.0
2	METABOLISM OF AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	---	1.0
3	KERATINIZATION	-3.49	0.0
4	FORMATION OF THE CORNIFIED ENVELOPE	-3.45	0.0
5	AMINO ACIDS REGULATE MTORC1	-2.86	0.0
6	MITOCHONDRIAL FATTY ACID BETA OXIDATION	-2.79	0.0
7	INSULIN RECEPTOR RECYCLING	-2.74	0.0
8	RESPIRATORY ELECTRON TRANSPORT ATP SYNTHESIS BY CHEMIOSMOTIC COUPLING AND HEAT PRODUCTION BY UNCOUPLING PROTEINS	-2.73	0.0
9	RESPIRATORY ELECTRON TRANSPORT	-2.71	0.0
10	TRANSFERRIN ENDOCYTOSIS AND RECYCLING	-2.66	0.0
11	GLYCOSPHINGOLIPID METABOLISM	-2.59	1.50E-4
12	ROS AND RNS PRODUCTION IN PHAGOCYTES	-2.54	1.37E-4
13	THE CITRIC ACID TCA CYCLE AND RESPIRATORY ELECTRON TRANSPORT	-2.53	1.27E-4
14	GLUCONEOGENESIS	-2.51	4.07E-4
15	COMPLEX I BIOGENESIS	-2.49	3.8E-4
16	LYSOSOME VESICLE BIOGENESIS	-2.33	0.001

Tabla A-6

Funciones de proteínas asociadas a la firma de genes obtenida por GSEA, para Vav2 alto.

Gen	Actividad de la proteína asociada
ANKS6	Ankyrin repeat and SAM domain-containing protein 6; Required for renal function
ARID3A	AT-rich interactive domain-containing protein 3A; Transcription factor which may be involved in the control of cell cycle progression by the RB1/E2F1 pathway and in B-cell differentiation.
ATAD2B	Atpase family aaa domain-containing protein 2b; ATPase family.
BRD3	Bromodomain-containing protein 3; Chromatin reader that recognizes and binds hyperacetylated chromatin and plays a role in the regulation of transcription, probably by chromatin remodeling and interaction with transcription factors.

	Regulates transcription by promoting the binding of the transcription factor GATA1 to its targets (By similarity).
CAMSAP1	Calmodulin-regulated spectrin-associated protein 1; Key microtubule-organizing protein that specifically binds the minus-end of non-centrosomal microtubules and regulates their dynamics and organization. Specifically recognizes growing microtubule minus-ends and stabilizes microtubules. Acts on free microtubule minus-ends that are not capped by microtubule- nucleating proteins or other factors and protects microtubule minus-ends from depolymerization.
CCNJ	Cyclin-J; Cyclin J.
CDCA7	Cell division cycle-associated protein 7; Participates in MYC-mediated cell transformation and apoptosis; induces anchorage-independent growth and clonogenicity in lymphoblastoid cells. Insufficient to induce tumorigenicity when overexpressed but contributes to MYC-mediated tumorigenesis. May play a role as transcriptional regulator (450 aa)
DDX31	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX31; Probable ATP-dependent RNA helicase (By similarity). Plays a role in ribosome biogenesis and TP53/p53 regulation through its interaction with NPM1.
EHMT1	[histone h3]-lysine9 n-trimethyltransferase ehmt; Histone-lysine N-methyltransferase EHMT1; Histone methyltransferase that specifically mono- and dimethylates 'Lys-9' of histone H3 (H3K9me1 and H3K9me2, respectively) in euchromatin. H3K9me represents a specific tag for epigenetic transcriptional repression by recruiting HP1 proteins to methylated histones. Also weakly methylates 'Lys-27' of histone H3 (H3K27me). Also required for DNA methylation, the histone methyltransferase activity is not required for DNA methylation, suggesting that these 2 activities function independently.
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; May modify the assembly dynamics of microtubules, such that microtubules are slightly longer, but more dynamic.
EXOSC2	Exosome complex component RRP4; Non-catalytic component of the RNA exosome complex which has 3'->5' exoribonuclease activity and participates in a multitude of cellular RNA processing and degradation events. In the nucleus, the RNA exosome complex is involved in proper maturation of stable RNA species such as rRNA, snRNA and snoRNA, in the elimination of RNA processing by-products and non-coding 'pervasive' transcripts, such as antisense RNA species and promoter-upstream transcripts (PROMPTs), and of mRNAs with processing defects.
FAM117B	Protein FAM117B.
FBXW2	F-box/WD repeat-containing protein 2; Substrate-recognition component of the SCF (SKP1-CUL1-F-box protein)-type E3 ubiquitin ligase complex.
FUBP3	Far upstream element-binding protein 3; May interact with single-stranded DNA from the far- upstream element (FUSE).
GPSM1	G-protein-signaling modulator 1; Guanine nucleotide dissociation inhibitor (GDI) which functions as a receptor-independent activator of heterotrimeric G- protein signaling. Keeps G(i/o) alpha subunit in its GDP-bound form thus uncoupling heterotrimeric G-proteins signaling from G protein-coupled receptors. Controls spindle orientation and asymmetric cell fate of cerebral cortical progenitors. May also be involved in macroautophagy in intestinal cells.
GTF3C4	General transcription factor 3C polypeptide 4; Essential for RNA polymerase III to make a number of small nuclear and cytoplasmic RNAs, including 5S RNA, tRNA, and adenovirus-associated (VA) RNA of both cellular and viral origin. Has histone acetyltransferase activity (HAT) with unique specificity for free and nucleosomal H3. May cooperate with GTF3C5 in facilitating the recruitment of TFIIB and RNA polymerase through direct interactions with BRFF1, POLR3C and POLR3F.
HDAC7	Histone deacetylase 7; Responsible for the deacetylation of lysine residues on the N-terminal part of the core histones (H2A, H2B, H3 and H4). Histone deacetylation gives a tag for epigenetic repression and plays an important role in transcriptional regulation, cell cycle progression and developmental events. Histone deacetylases act via the formation of large multiprotein complexes. Involved in muscle maturation by repressing transcription of myocyte enhancer factors such as MEF2A, MEF2B and MEF2C.
HNRNPH3	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H3; Involved in the splicing process and participates in early heat shock-induced splicing arrest. Due to their great structural variations the different isoforms may possess different functions in the splicing reaction.
IKBKAP	Elongator complex protein 1; May act as a scaffold protein that may assemble active IKK-MAP3K14 complexes (IKKA, IKKB and MAP3K14/NIK).
INPP5E	72 kDa inositol polyphosphate 5-phosphatase; Converts phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PtdIns 3,4,5-P3) to PtdIns-P2, and phosphatidylinositol 4,5- bisphosphate to phosphatidylinositol 4-phosphate. Specific for lipid substrates, inactive towards water soluble inositol phosphates.
KHDRBS1	KH domain-containing, RNA-binding, signal transduction-associated protein 1; Recruited and tyrosine phosphorylated by several receptor systems, for example the T-cell, leptin and insulin receptors. Once phosphorylated, functions as an adapter protein in signal transduction cascades by binding to SH2 and SH3 domain- containing proteins. Role in G2-M progression in the cell cycle. Represses CBP-dependent transcriptional activation apparently by competing with other nuclear factors for binding to CBP.
KLF12	Krueppel-like factor 12; Confers strong transcriptional repression to the AP-2- alpha gene. Binds to a regulatory element (A32) in the AP-2-alpha gene promoter.
KSR1	Kinase suppressor of Ras 1; Scaffolding protein that is part of a multiprotein signaling complex. Promotes phosphorylation of Raf family members and activation of downstream MAP kinases. Promotes activation of MAPK1 and/or MAPK3, both in response to EGF and to cAMP.
MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8/9/10 (c-jun n-terminal kinase); Mitogen-activated protein kinase 8; Serine/threonine-protein kinase involved in various processes such as cell proliferation, differentiation, migration, transformation and programmed cell death. Extracellular stimuli such as proinflammatory cytokines or physical stress stimulate the stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAP/JNK) signaling pathway. In this cascade, two dual specificity kinases MAP2K4/MKK4 and MAP2K7/MKK7 phosphorylate and activate MAPK8/JNK1.
MSL1	Male-specific lethal 1 homolog; Component of histone acetyltransferase complex responsible for the majority of histone H4 acetylation at 'Lys-16' (H4K16ac) which is implicated in the formation of higher-order chromatin structure. Greatly enhances MSL2 E3 ubiquitin ligase activity, promoting monoubiquitination of histone H2B at 'Lys-34' (H2BK34Ub). This modification in turn stimulates histone H3 methylation at 'Lys-4' (H3K4me) and 'Lys-79' (H3K79me) and leads to gene activation, including that of HOXA9 and MEIS1.

NOL8	Nucleolar protein 8; Plays an essential role in the survival of diffuse-type gastric cancer cells. Acts as a nucleolar anchoring protein for DDX47. May be involved in regulation of gene expression at the post-transcriptional level or in ribosome biogenesis in cancer cells.
NUP188	Nucleoporin NUP188 homolog; May function as a component of the nuclear pore complex (NPC).
PDCL	Phosducin-like protein; Isoform 1: Functions as a co-chaperone for CCT in the assembly of heterotrimeric G protein complexes, facilitates the assembly of both Gbeta-Ggamma and RGS-Gbeta5 heterodimers.
PLAGL2	Zinc finger protein PLAGL2; Shows weak transcriptional activatory activity.
PLEKHG2	Pleckstrin homology domain-containing family G member 2; May be a transforming oncogene with exchange activity for CDC42 (By similarity). May be a guanine-nucleotide exchange factor (GEF) for RAC1 and CDC42. Activated by the binding to subunits beta and gamma of the heterotrimeric guanine nucleotide- binding protein (G protein). Involved in the regulation of actin polymerization.
PSMD5	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 5; Acts as a chaperone during the assembly of the 26S proteasome, specifically of the base subcomplex of the PA700/19S regulatory complex (RC). In the initial step of the base subcomplex assembly is part of an intermediate PSMD5:PSMC2:PSMC1:PSMD2 module which probably assembles with a PSMD10:PSMC4:PSMC5:PAAF1 module followed by dissociation of PSMD5.
QSOX2	Quiescin sulfhydryl oxidase 2; Sulfhydryl oxidase 2; Catalyzes the oxidation of sulfhydryl groups in peptide and protein thiols to disulfides with the reduction of oxygen to hydrogen peroxide. May contribute to disulfide bond formation in a variety of secreted proteins. Also seems to play a role in regulating the sensitization of neuroblastoma cells for interferon-gamma-induced apoptosis.
RBMX	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein g; RNA-binding motif protein, X chromosome; RNA-binding protein that plays several role in the regulation of pre- and post-transcriptional processes. Implicated in tissue-specific regulation of gene transcription and alternative splicing of several pre-mRNAs. Binds to and stimulates transcription from the tumor suppressor TXNIP gene promoter; may thus be involved in tumor suppression. When associated with SAFB, binds to and stimulates transcription from the SREBF1 promoter. Associates with nascent mRNAs transcribed by RNA polymerase II.
SET	Protein SET; Multitasking protein, involved in apoptosis, transcription, nucleosome assembly and histone chaperoning. Isoform 2 anti-apoptotic activity is mediated by inhibition of the GZMA-activated DNase, NME1. In the course of cytotoxic T- lymphocyte (CTL)-induced apoptosis, GZMA cleaves SET, disrupting its binding to NME1 and releasing NME1 inhibition. Isoform 1 and isoform 2 are potent inhibitors of protein phosphatase 2A. Isoform 1 and isoform 2 inhibit EP300/CREBBP and PCAF-mediated acetylation of histones (HAT) and nucleosomes.
SIRT1	NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1; NAD-dependent protein deacetylase that links transcriptional regulation directly to intracellular energetics and participates in the coordination of several separated cellular functions such as cell cycle, response to DNA damage, metabolism, apoptosis and autophagy. Can modulate chromatin function through deacetylation of histones and can promote alterations in the methylation of histones and DNA, leading to transcriptional repression. Deacetylates a broad range of transcription factors and coregulators, thereby regulating target gene expression.
SPIN1	Spindlin-1; Chromatin reader that specifically recognizes and binds histone H3 both trimethylated at 'Lys-4' and asymmetrically dimethylated at 'Arg-8' (H3K4me3 and H3R8me2a) and acts as an activator of Wnt signaling pathway downstream of PRMT2. In case of cancer, promotes cell cancer proliferation via activation of the Wnt signaling pathway. Overexpression induces metaphase arrest and chromosomal instability. Localizes to active rDNA loci and promotes the expression of rRNA genes. May play a role in cell-cycle regulation during the transition from gamete to embryo.
STRBP	Spermatid perinuclear RNA-binding protein; Involved in spermatogenesis and sperm function. Plays a role in regulation of cell growth. Binds to double-stranded DNA and RNA. Binds most efficiently to poly(I:C) RNA than to poly(dI:dC) DNA. Binds also to single-stranded poly(G) RNA. Binds non-specifically to the mRNA PRM1 3'-UTR and adenovirus VA RNA.
SURF6	Surfeit locus protein 6; Binds to both DNA and RNA in vitro, with a stronger binding capacity for RNA. May represent a nucleolar constitutive protein involved in ribosomal biosynthesis or assembly.
TAF5	Transcription initiation factor TFIID subunit 5; TAFs are components of the transcription factor IID (TFIID) complex, PCAF histone acetylase complex and TBP-free TAFII complex (TFTC). TAFs components-TIIFD are essential for mediating regulation of RNA polymerase transcription. TAF5/TAFII100 interacts strongly with the histone H4-related TAF6/TAFII80 and the histone H3-related TAF9/TAFII31, as well as a stable complex comprised of both TAF5/TAFII80 and TAF6/TAFII31. Apparently weaker interactions of TAF5/TAFII100 with TBP, TAF1/TAFII250, TAF11/TAFII28, and TAF12/TAFII20, but not TAF7/TA.
TEX10	Testis-expressed protein 10; Functions as a component of the Five Friends of Methylated CHTOP (5FMC) complex; the 5FMC complex is recruited to ZNF148 by methylated CHTOP, leading to desumoylation of ZNF148 and subsequent transactivation of ZNF148 target genes. Component of the PELP1 complex involved in the nucleolar steps of 28S rRNA maturation and the subsequent nucleoplasmic transit of the pre-60S ribosomal subunit.
TOR4A	Torsin-4A; Torsin family 4 member A.
TSC1	Hamartin; In complex with TSC2, inhibits the nutrient-mediated or growth factor-stimulated phosphorylation of S6K1 and EIF4EBP1 by negatively regulating mTORC1 signaling. Seems not to be required for TSC2 GAP activity towards RHEB. Implicated as a tumor suppressor. Involved in microtubule-mediated protein transport, but this seems to be due to unregulated mTOR signaling.
TTC21B	Tetratricopeptide repeat protein 21B; Component of the IFT complex A (IFT-A), a complex required for retrograde ciliary transport. Negatively modulates the SHH signal transduction (By similarity); Intraflagellar transport proteins (1316 aa)
TTF1	Transcription termination factor 1; Multifunctional nucleolar protein that terminates ribosomal gene transcription, mediates replication fork arrest and regulates RNA polymerase I transcription on chromatin. Plays a dual role in rDNA regulation, being involved in both activation and silencing of rDNA transcription. Interaction with BAZ2A/TIP5 recovers DNA-binding activity.
VAV2	Guanine nucleotide exchange factor VAV2; Guanine nucleotide exchange factor for the Rho family of Ras-related GTPases. Plays an important role in angiogenesis. Its recruitment by phosphorylated EPHA2 is critical for EFNA1-induced RAC1 GTPase activation and vascular endothelial cell migration and assembly.

WDR5	WD repeat-containing protein 5; Contributes to histone modification. May position the N- terminus of histone H3 for efficient trimethylation at 'Lys-4'. As part of the MLL1/MLL complex it is involved in methylation and dimethylation at 'Lys-4' of histone H3. H3 'Lys-4' methylation represents a specific tag for epigenetic transcriptional activation. As part of the NSL complex it may be involved in acetylation of nucleosomal histone H4 on several lysine residues. May regulate osteoblasts differentiation.
XPA	DNA repair protein complementing XP-A cells; Involved in DNA excision repair. Initiates repair by binding to damaged sites with various affinities, depending on the photoproduct and the transcriptional state of the region. Required for UV-induced CHEK1 phosphorylation and the recruitment of CEP164 to cyclobutane pyrimidine dimers (CPD), sites of DNA damage after UV irradiation.
ZBTB26	Zinc finger and BTB domain-containing protein 26; May be involved in transcriptional regulation; BTB domain containing
ZBTB34	Zinc finger and BTB domain-containing protein 34; May be a transcriptional repressor; BTB domain containing
ZBTB5	Zinc finger and BTB domain-containing protein 5; May be involved in transcriptional regulation; BTB domain containing
ADPRHL2	Poly(ADP-ribose) glycohydrolase ARH3; Poly(ADP-ribose) synthesized after DNA damage is only present transiently and is rapidly degraded by poly(ADP-ribose) glycohydrolase. Poly(ADP-ribose) metabolism may be required for maintenance of the normal function of neuronal cells. Generates ADP-ribose from poly-(ADP-ribose), but does not hydrolyze ADP-ribose-arginine, -cysteine, -diphthamide, or -asparagine bonds. Due to catalytic inactivity of PARG mitochondrial isoforms, ARH3 is the only PAR hydrolyzing enzyme in mitochondria.
AGAP3	Arf-GAP with GTPase, ANK repeat and PH domain-containing protein 3; GTPase-activating protein for the ADP ribosylation factor family (Potential). GTPase which may be involved in the degradation of expanded polyglutamine proteins through the ubiquitin-proteasome pathway; Belongs to the centaurin gamma-like family.
AGTRAP	Type-1 angiotensin II receptor-associated protein; Appears to be a negative regulator of type-1 angiotensin II receptor-mediated signaling by regulating receptor internalisation as well as mechanism of receptor desensitization such as phosphorylation. Induces also a decrease in cell proliferation and angiotensin II-stimulated transcriptional activity.
ATP6V0A1	V-type proton ATPase 116 kDa subunit a isoform 1; Required for assembly and activity of the vacuolar ATPase. Potential role in differential targeting and regulation of the enzyme for a specific organelle (By similarity); V-type ATPases.
ATP6V0B	V-type proton ATPase 21 kDa proteolipid subunit; Proton-conducting pore forming subunit of the membrane integral V0 complex of vacuolar ATPase. V-ATPase is responsible for acidifying a variety of intracellular compartments in eukaryotic cells; V-type ATPases
ATP6V0D1	V-type proton ATPase subunit d 1; Subunit of the integral membrane V0 complex of vacuolar ATPase. Vacuolar ATPase is responsible for acidifying a variety of intracellular compartments in eukaryotic cells, thus providing most of the energy required for transport processes in the vacuolar system. May play a role in coupling of proton transport and ATP hydrolysis (By similarity). May play a role in cilium biogenesis through regulation of the transport and the localization of proteins to the cilium (By similarity). In aerobic conditions, involved in intracellular iron homeostasis.
ATP6V1B2	V-type proton ATPase subunit B, brain isoform; Non-catalytic subunit of the peripheral V1 complex of vacuolar ATPase. V-ATPase is responsible for acidifying a variety of intracellular compartments in eukaryotic cells.
ATP6V1E1	V-type proton ATPase subunit E 1; Subunit of the peripheral V1 complex of vacuolar ATPase essential for assembly or catalytic function. V-ATPase is responsible for acidifying a variety of intracellular compartments in eukaryotic cells.
BCAP31	B-cell receptor-associated protein 31; Functions as a chaperone protein. Is one of the most abundant endoplasmic reticulum (ER) proteins. Plays a role in the export of secreted proteins in the ER, the recognition of abnormally folded protein and their targeting to the ER associated-degradation (ERAD). Also serves as a cargo receptor for the export of transmembrane proteins. May be involved in CASP8- mediated apoptosis.
BIN3	Bridging integrator 3; Involved in cytokinesis and septation where it has a role in the localization of F-actin; N-BAR domain containing.
BRI3	Brain protein I3; Participates in tumor necrosis factor-alpha (TNF)- induced cell death. May be a target of Wnt/beta-catenin signaling in the liver.
CD63	CD63 antigen; Functions as cell surface receptor for TIMP1 and plays a role in the activation of cellular signaling cascades. Plays a role in the activation of ITGB1 and integrin signaling, leading to the activation of AKT, FAK/PTK2 and MAP kinases. Promotes cell survival, reorganization of the actin cytoskeleton, cell adhesion, spreading and migration, via its role in the activation of AKT and FAK/PTK2. Plays a role in VEGFA signaling via its role in regulating the internalization of KDR/VEGFR2. Plays a role in intracellular vesicular transport processes.
COPG1	Coatamer subunit gamma-1; The coatamer is a cytosolic protein complex that binds to dilysine motifs and reversibly associates with Golgi non- clathrin-coated vesicles, which further mediate biosynthetic protein transport from the ER, via the Golgi up to the trans Golgi network. Coatamer complex is required for budding from Golgi membranes, and is essential for the retrograde Golgi-to-ER transport of dilysine-tagged proteins. In mammals, the coatamer can only be recruited by membranes associated to ADP-ribosylation factors (ARFs), which are small GTP-binding proteins.
COX17	Cytochrome c oxidase copper chaperone; Copper chaperone for cytochrome c oxidase (COX). Binds two copper ions and deliver them to the Cu(A) site of COX (By similarity).
CYB5R1	NADH-cytochrome b5 reductase 1; NADH-cytochrome b5 reductases are involved in desaturation and elongation of fatty acids, cholesterol biosynthesis, drug metabolism, and, in erythrocyte, methemoglobin reduction; Belongs to the flavoprotein pyridine nucleotide.
DBNDD1	Dysbindin domain-containing protein 1.
DGKG	Diacylglycerol kinase gamma; Reverses the normal flow of glycerolipid biosynthesis by phosphorylating diacylglycerol back to phosphatidic acid.
DHRS1	Dehydrogenase/reductase SDR family member 1; Short chain dehydrogenase/reductase superfamily.
DNAJC30	DnaJ heat shock protein family member C30.
DNASE2	Deoxyribonuclease-2-alpha; Hydrolyzes DNA under acidic conditions with a preference for double-stranded DNA. Plays a major role in the degradation of nuclear DNA in cellular apoptosis during development. Necessary for proper fetal

	development and for definitive erythropoiesis in fetal liver, where it degrades nuclear DNA expelled from erythroid precursor cells.
EMC3	ER membrane protein complex subunit 3 (261 aa)
FASTK	Fas-activated serine/threonine kinase; Phosphorylates the splicing regulator TIA1, thereby promoting the inclusion of FAS exon 6, which leads to an mRNA encoding a pro-apoptotic form of the receptor; Belongs to the FAST protein kinase family.
GPNMB	Transmembrane glycoprotein NMB; Could be a melanogenic enzyme; Belongs to the PMEL/NMB family (572 aa)
GRN	Granulin precursor; Granulins; Granulins have possible cytokine-like activity. They may play a role in inflammation, wound repair, and tissue remodeling.
GSTZ1	Maleylacetoacetate isomerase; Bifunctional enzyme showing minimal glutathione- conjugating activity with ethacrynic acid and 7-chloro-4- nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole and maleylacetoacetate isomerase activity. Has also low glutathione peroxidase activity with T- butyl and cumene hydroperoxides. Is able to catalyze the glutathione dependent oxygenation of dichloroacetic acid to glyoxylic acid; Soluble glutathione S-transferases.
LGALS3	Galectin-3; Galactose-specific lectin which binds IgE. May mediate with the alpha-3, beta-1 integrin the stimulation by CSPG4 of endothelial cells migration. Together with DMBT1, required for terminal differentiation of columnar epithelial cells during early embryogenesis (By similarity). In the nucleus: acts as a pre-mRNA splicing factor. Involved in acute inflammatory responses including neutrophil activation and adhesion, chemoattraction of monocytes/macrophages, opsonization of apoptotic neutrophils, and activation of mast cells; Endogenous ligands.
LGALS3BP	Galectin-3-binding protein; Promotes integrin-mediated cell adhesion. May stimulate host defense against viruses and tumor cells; BTB domain containing.
MBP	Myelin basic protein; The classic group of MBP isoforms (isoform 4-isoform 14) are with PLP the most abundant protein components of the myelin membrane in the CNS. They have a role in both its formation and stabilization. The smaller isoforms might have an important role in remyelination of denuded axons in multiple sclerosis. The non- classic group of MBP isoforms (isoform 1-isoform 3/Golli-MBPs) may preferentially have a role in the early developing brain long before myelination, maybe as components of transcriptional complexes.
MREG	Melanoregulin; Plays a role in the incorporation of pigments into hair. May function in membrane fusion and regulate the biogenesis of disk membranes of photoreceptor rod cells.
MYO1D	Unconventional myosin-I δ ; Myosins are actin-based motor molecules with ATPase activity. Unconventional myosins serve in intracellular movements. Their highly divergent tails are presumed to bind to membranous compartments, which would be moved relative to actin filaments (By similarity); Myosins, class I.
NAPA	Alpha-soluble NSF attachment protein; Required for vesicular transport between the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus (Probable). Together with GNA12 promotes CDH5 localization to plasma membrane.
NR1H2	Oxysterols receptor LXR-beta; Nuclear receptor. Binds preferentially to double- stranded oligonucleotide direct repeats having the consensus half- site sequence 5'-AGGTCA-3' and 4-nt spacing (DR-4). Regulates cholesterol uptake through MYLIP-dependent ubiquitination of LDLR, VLDLR and LRP8; DLDLR and LRP8. Interplays functionally with RORA for the regulation of genes involved in liver metabolism (By similarity). Exhibits a ligand-dependent transcriptional activation activity; Belongs to the nuclear hormone receptor family. NR1 subfamily.
RETSAT	All-trans-retinol 13,14-reductase; Catalyzes the saturation of all-trans-retinol to all- trans-13,14-dihydroretinol. Does not exhibit any activity toward all-trans-retinoic acid, nor 9-cis, 11-cis or 13-cis-retinol isomers. May play a role in the metabolism of vitamin A. Independently of retinol conversion, may regulate liver metabolism upstream of MLXIPL/ChREBP. May play a role in adipocyte differentiation; Belongs to the carotenoid/retinoid oxidoreductase family.
RRAGD	Ras-related gtp-binding protein c/d; Ras-related GTP-binding protein D; Guanine nucleotide-binding protein forming heterodimeric Rag complexes required for the amino acid-induced relocalization of mTORC1 to the lysosomes and its subsequent activation by the GTPase RHEB. This is a crucial step in the activation of the TOR signaling cascade by amino acids.
RTP4	Receptor-transporting protein 4; Probable chaperone protein which facilitates trafficking and functional cell surface expression of some G-protein coupled receptors (GPCRs). Promotes functional expression of the bitter taste receptor TAS2R16. Also promotes functional expression of the opioid receptor heterodimer OPRD1-OPRM1 (By similarity).
S100B	Protein S100-B; Weakly binds calcium but binds zinc very tightly- distinct binding sites with different affinities exist for both ions on each monomer. Physiological concentrations of potassium ion antagonize the binding of both divalent cations, especially affecting high-affinity calcium-binding sites. Binds to and initiates the activation of STK38 by releasing autoinhibitory intramolecular interactions within the kinase. Interaction with AGER after myocardial infarction may play a role in myocyte apoptosis by activating ERK1/2 and p53/TP53 signaling.
SLC7A5	Large neutral amino acids transporter small subunit 1; Sodium-independent, high-affinity transport of large neutral amino acids such as phenylalanine, tyrosine, leucine, arginine and tryptophan, when associated with SLC3A2/4F2hc. Involved in cellular amino acid uptake. Acts as an amino acid exchanger. Involved in the transport of L-DOPA across the blood- brain barrier, and that of thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) across the cell membrane in tissues such as placenta. Plays a role in neuronal cell proliferation (neurogenesis) in brain.
SNCA	Alpha-synuclein; May be involved in the regulation of dopamine release and transport. Induces fibrillization of microtubule-associated protein tau. Reduces neuronal responsiveness to various apoptotic stimuli, leading to a decreased caspase-3 activation; Parkinson disease associated genes.
SPECC1	Cytospin-B; Sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains
SPSB1	SPRY domain-containing SOCS box protein 1; Probable substrate recognition component of a SCF-like ECS (Elongin BC-CUL2/5-SOCS-box protein) E3 ubiquitin-protein ligase complex which mediates the ubiquitination and subsequent proteasomal degradation of target proteins; Belongs to the SPSB family
STAP2	Signal transducing adaptor family member 2.
STYXL1	Serine/threonine/tyrosine-interacting-like protein 1; Probable pseudophosphatase. Contains a Ser residue instead of a conserved Cys residue in the dsPTPase catalytic loop which probably renders it catalytically inactive as a phosphatase. The binding pocket may be however sufficiently preserved to bind phosphorylated substrates, and maybe protect them

	from phosphatases; MAP kinase phosphatases.
TMEM53	Transmembrane protein 53; Belongs to the TMEM53 family.
TMEM59	Transmembrane protein 59; Acts as a regulator of autophagy in response to S.aureus infection by promoting activation of LC3 (MAP1LC3A, MAP1LC3B or MAP1LC3C). Acts by interacting with ATG16L1, leading to promote a functional complex between LC3 and ATG16L1 and promoting LC3 lipidation and subsequent activation of autophagy. Modulates the O-glycosylation and complex N-glycosylation steps occurring during the Golgi maturation of several proteins such as APP, BACE1, SEAP or PRNP. Inhibits APP transport to the cell surface and further shedding.
TYR	Tyrosinase; This is a copper-containing oxidase that functions in the formation of pigments such as melanins and other polyphenolic compounds. Catalyzes the initial and rate limiting step in the cascade of reactions leading to melanin production from tyrosine. In addition to hydroxylating tyrosine to DOPA (3,4- dihydroxyphenylalanine), also catalyzes the oxidation of DOPA to DOPA-quinone, and possibly the oxidation of DHI (5,6- dihydroxyindole) to indole-5,6 quinone.
UPP1	Uridine phosphorylase 1; Catalyzes the reversible phosphorylytic cleavage of uridine and deoxyuridine to uracil and ribose- or deoxyribose-1- phosphate. The produced molecules are then utilized as carbon and energy sources or in the rescue of pyrimidine bases for nucleotide synthesis; Belongs to the PNP/UDP phosphorylase family.
WBP2	WW domain-binding protein 2; Acts as transcriptional coactivator of estrogen and progesterone receptors (ESR1 and PGR) upon hormone activation. In presence of estrogen, binds to ESR1- responsive promoters. Required for YAP1 coactivation function on PGR activity. Synergizes with WBP2 in enhancing PGR activity. Modulates expression of post-synaptic scaffolding proteins via regulation of ESR1, ESR2 and PGR (By similarity).
ZMYND12	Zinc finger mynd domain-containing protein 12; Zinc finger MYND-type containing 12.

Tabla A-7

Tabla de anotaciones obtenidas en STRING para los DEGs obtenidos en el contraste Vav2 alta vs Vav2 baja, con un FDR<0.01.

Categoría	Identificador	Anotacion	FDR
GO Process	GO:0048731	System development	1E-26
GO Process	GO:0048856	Anatomical structure development	1E-26
GO Process	GO:0032501	Multicellular organismal process	7E-25
GO Process	GO:0007275	Multicellular organism development	4E-24
GO Process	GO:0009888	Tissue development	6E-23
GO Process	GO:0032502	Developmental process	1E-21
GO Process	GO:0048513	Animal organ development	1E-21
Reactome	HSA-6809371	Formation of the cornified envelope	5E-20
GO Process	GO:0008544	Epidermis development	2E-17
GO Process	GO:0030154	Cell differentiation	5E-17
GO Process	GO:0070268	Cornification	5E-17
GO Process	GO:0048869	Cellular developmental process	4E-16
GO Process	GO:0043588	Skin development	7E-16
GO Process	GO:0030855	Epithelial cell differentiation	1E-14
GO Process	GO:0060429	Epithelium development	2E-14
GO Process	GO:0022610	Biological adhesion	2E-14
GO Process	GO:0007155	Cell adhesion	2E-14
GO Process	GO:0030216	Keratinocyte differentiation	7E-13
GO Process	GO:0009653	Anatomical structure morphogenesis	1E-12
GO Process	GO:0031424	Keratinization	1E-12
GO Process	GO:0009913	Epidermal cell differentiation	2E-12
GO Process	GO:0098609	Cell-cell adhesion	2E-11
GO Process	GO:0051239	Regulation of multicellular organismal process	4E-11
DISEASES	DOID:7	Disease of anatomical entity	2E-09
GO Process	GO:0098742	Cell-cell adhesion via plasma-membrane adhesion molecules	7E-09
GO Process	GO:0009887	Animal organ morphogenesis	9E-09
GO Process	GO:0065008	Regulation of biological quality	1E-08
GO Process	GO:0034330	Cell junction organization	3E-08
GO Process	GO:0032879	Regulation of localization	4E-07
GO Process	GO:0007399	Nervous system development	6E-07
GO Process	GO:0006812	Cation transport	6E-07
GO Process	GO:0030001	Metal ion transport	1E-06
GO Process	GO:0051094	Positive regulation of developmental process	1E-06
GO Process	GO:0043269	Regulation of ion transport	1E-06
GO Process	GO:0048468	Cell development	2E-06

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0048729	Tissue morphogenesis	2E-06
GO Process	GO:2000026	Regulation of multicellular organismal development	2E-06
GO Process	GO:0010469	Regulation of signaling receptor activity	2E-06
GO Process	GO:0040011	Locomotion	3E-06
GO Process	GO:0098655	Cation transmembrane transport	3E-06
GO Process	GO:0000902	Cell morphogenesis	5E-06
GO Process	GO:0023052	Signaling	5E-06
GO Process	GO:0007154	Cell communication	5E-06
GO Process	GO:0010466	Negative regulation of peptidase activity	5E-06
GO Process	GO:0051346	Negative regulation of hydrolase activity	6E-06
GO Process	GO:0007267	Cell-cell signaling	6E-06
GO Process	GO:0050793	Regulation of developmental process	6E-06
GO Process	GO:0051240	Positive regulation of multicellular organismal process	8E-06
GO Process	GO:0050896	Response to stimulus	9E-06
GO Process	GO:0006811	Ion transport	1E-05
GO Process	GO:0006928	Movement of cell or subcellular component	1E-05
GO Process	GO:0009605	Response to external stimulus	2E-05
GO Process	GO:0006935	Chemotaxis	2E-05
GO Process	GO:0010951	Negative regulation of endopeptidase activity	2E-05
GO Process	GO:0051963	Regulation of synapse assembly	2E-05
GO Process	GO:0018149	Peptide cross-linking	2E-05
GO Process	GO:0050808	Synapse organization	3E-05
GO Process	GO:0022008	Neurogenesis	3E-05
GO Process	GO:0034220	Ion transmembrane transport	3E-05
GO Process	GO:0061061	Muscle structure development	4E-05
GO Process	GO:0050804	Modulation of chemical synaptic transmission	4E-05
GO Process	GO:0098660	Inorganic ion transmembrane transport	4E-05
GO Process	GO:0099536	Synaptic signaling	4E-05
GO Process	GO:0009617	Response to bacterium	5E-05
GO Process	GO:0030198	Extracellular matrix organization	5E-05
GO Process	GO:0033993	Response to lipid	5E-05
GO Process	GO:0051049	Regulation of transport	5E-05
GO Process	GO:0000904	Cell morphogenesis involved in differentiation	6E-05
GO Process	GO:0048812	Neuron projection morphogenesis	6E-05
GO Process	GO:0099537	Trans-synaptic signaling	7E-05
GO Process	GO:0007156	Homophilic cell adhesion via plasma membrane adhesion molecules	7E-05
GO Process	GO:0048699	Generation of neurons	7E-05
GO Process	GO:0007166	Cell surface receptor signaling pathway	7E-05
GO Process	GO:0061564	Axon development	7E-05
GO Process	GO:0034329	Cell junction assembly	8E-05
GO Process	GO:0098662	Inorganic cation transmembrane transport	8E-05
GO Process	GO:0051962	Positive regulation of nervous system development	9E-05
GO Process	GO:0030182	Neuron differentiation	9E-05
GO Process	GO:0007517	Muscle organ development	9E-05
GO Process	GO:0007411	Axon guidance	9E-05
GO Process	GO:0051241	Negative regulation of multicellular organismal process	1E-04
GO Process	GO:0003008	System process	1E-04
GO Process	GO:0016101	Diterpenoid metabolic process	1E-04
GO Process	GO:0042391	Regulation of membrane potential	1E-04
DISEASES	DOID:16	Integumentary system disease	1E-04
DISEASES	DOID:1697	Ichthyosis	1E-04
DISEASES	DOID:37	Skin disease	1E-04
Reactome	HSA-381426	Regulation of Insulin-like Growth Factor (IGF) transport and uptake by Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs)	1E-04
DISEASES	DOID:4	Disease	1E-04
GO Process	GO:0001523	Retinoid metabolic process	2E-04
GO Process	GO:0001655	Urogenital system development	2E-04
GO Process	GO:0032989	Cellular component morphogenesis	2E-04
GO Process	GO:0007268	Chemical synaptic transmission	2E-04
GO Process	GO:0007409	Axonogenesis	2E-04
GO Process	GO:0033561	Regulation of water loss via skin	2E-04
GO Process	GO:0006721	Terpenoid metabolic process	2E-04
GO Process	GO:0050807	Regulation of synapse organization	2E-04
GO Process	GO:0051965	Positive regulation of synapse assembly	2E-04
GO Process	GO:0045597	Positive regulation of cell differentiation	2E-04
GO Process	GO:0015672	Monovalent inorganic cation transport	2E-04

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0072001	Renal system development	3E-04
GO Process	GO:0061436	Establishment of skin barrier	3E-04
Reactome	HSA-1266738	Developmental Biology	3E-04
Reactome	HSA-1474244	Extracellular matrix organization	3E-04
GO Process	GO:0099174	Regulation of presynapse organization	3E-04
GO Process	GO:0055085	Transmembrane transport	3E-04
KEGG	hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	3E-04
GO Process	GO:0006814	Sodium ion transport	4E-04
GO Process	GO:0035295	Tube development	4E-04
GO Process	GO:0034765	Regulation of ion transmembrane transport	4E-04
GO Process	GO:0019730	Antimicrobial humoral response	4E-04
GO Process	GO:0048646	Anatomical structure formation involved in morphogenesis	4E-04
GO Process	GO:0051960	Regulation of nervous system development	4E-04
GO Process	GO:0048878	Chemical homeostasis	5E-04
GO Process	GO:0048667	Cell morphogenesis involved in neuron differentiation	5E-04
GO Process	GO:0060284	Regulation of cell development	5E-04
GO Process	GO:0019226	Transmission of nerve impulse	5E-04
GO Process	GO:0007417	Central nervous system development	6E-04
GO Process	GO:0045595	Regulation of cell differentiation	6E-04
Reactome	HSA-418594	G alpha (i) signalling events	6E-04
GO Process	GO:0006720	Isoprenoid metabolic process	6E-04
GO Process	GO:0010646	Regulation of cell communication	6E-04
GO Process	GO:0016477	Cell migration	7E-04
GO Process	GO:0001822	Kidney development	8E-04
GO Process	GO:0035637	Multicellular organismal signaling	8E-04
GO Process	GO:0044057	Regulation of system process	8E-04
GO Process	GO:1905606	Regulation of presynapse assembly	8E-04
GO Process	GO:1901888	Regulation of cell junction assembly	9E-04
GO Process	GO:0007416	Synapse assembly	1E-03
GO Process	GO:0019228	Neuronal action potential	1E-03
GO Process	GO:0023051	Regulation of signaling	1E-03
GO Process	GO:0045109	Intermediate filament organization	1E-03
GO Process	GO:0007610	Behavior	1E-03
GO Process	GO:0042445	Hormone metabolic process	1E-03
GO Process	GO:0052548	Regulation of endopeptidase activity	1E-03
GO Process	GO:0031175	Neuron projection development	2E-03
GO Process	GO:0048666	Neuron development	2E-03
KEGG	hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	2E-03
KEGG	hsa05412	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	2E-03
GO Process	GO:0006936	Muscle contraction	2E-03
GO Process	GO:0048583	Regulation of response to stimulus	2E-03
GO Process	GO:0048870	Cell motility	2E-03
GO Process	GO:0052547	Regulation of peptidase activity	2E-03
GO Process	GO:0072073	Kidney epithelium development	2E-03
GO Process	GO:0006959	Humoral immune response	2E-03
GO Process	GO:0045682	Regulation of epidermis development	2E-03
Reactome	HSA-8957275	Post-translational protein phosphorylation	2E-03
DISEASES	DOID:161	Keratosis	2E-03
DISEASES	DOID:3390	Palmoplantar keratosis	2E-03
GO Process	GO:0043086	Negative regulation of catalytic activity	2E-03
GO Process	GO:0034754	Cellular hormone metabolic process	2E-03
GO Process	GO:0034762	Regulation of transmembrane transport	3E-03
GO Process	GO:0060485	Mesenchyme development	3E-03
GO Process	GO:1901615	Organic hydroxy compound metabolic process	3E-03
GO Process	GO:0045666	Positive regulation of neuron differentiation	3E-03
GO Process	GO:0001823	Mesonephros development	3E-03
GO Process	GO:0042572	Retinol metabolic process	3E-03
GO Process	GO:0050891	Multicellular organismal water homeostasis	3E-03
GO Process	GO:0010720	Positive regulation of cell development	4E-03
GO Process	GO:0044092	Negative regulation of molecular function	4E-03
GO Process	GO:0070887	Cellular response to chemical stimulus	4E-03
GO Process	GO:0086010	Membrane depolarization during action potential	4E-03
GO Process	GO:0051966	Regulation of synaptic transmission, glutamatergic	4E-03
GO Process	GO:0007165	Signal transduction	4E-03
GO Process	GO:0045664	Regulation of neuron differentiation	4E-03
GO Process	GO:0045861	Negative regulation of proteolysis	4E-03

GO Process	GO:0001763	Morphogenesis of a branching structure	4E-03
GO Process	GO:0042127	Regulation of cell population proliferation	5E-03
GO Process	GO:1901890	Positive regulation of cell junction assembly	5E-03
GO Process	GO:0003012	Muscle system process	5E-03
GO Process	GO:0099560	Synaptic membrane adhesion	5E-03
GO Process	GO:0045104	Intermediate filament cytoskeleton organization	5E-03
GO Process	GO:0060541	Respiratory system development	6E-03
GO Process	GO:0048730	Epidermis morphogenesis	6E-03
GO Process	GO:0006813	Potassium ion transport	6E-03
GO Process	GO:1900449	Regulation of glutamate receptor signaling pathway	6E-03
GO Process	GO:2000272	Negative regulation of signaling receptor activity	6E-03
Reactome	HSA-397014	Muscle contraction	6E-03
Reactome	HSA-975634	Retinoid metabolism and transport	6E-03
GO Process	GO:0048523	Negative regulation of cellular process	7E-03
GO Process	GO:0060536	Cartilage morphogenesis	8E-03
GO Process	GO:0099601	Regulation of neurotransmitter receptor activity	8E-03
GO Process	GO:1901700	Response to oxygen-containing compound	8E-03
GO Process	GO:0072359	Circulatory system development	8E-03
GO Process	GO:0009966	Regulation of signal transduction	9E-03
Reactome	HSA-2187338	Visual phototransduction	9E-03
GO Process	GO:0001657	Ureteric bud development	9E-03
GO Process	GO:0002009	Morphogenesis of an epithelium	9E-03
GO Process	GO:0035239	Tube morphogenesis	9E-03
DISEASES	DOID:0060655	Autosomal recessive congenital ichthyosis	9E-03
Reactome	HSA-500792	GPCR ligand binding	9E-03
GO Process	GO:0051384	Response to glucocorticoid	9E-03
GO Process	GO:0060627	Regulation of vesicle-mediated transport	9E-03

Tabla A-8

Tabla de anotaciones obtenidas en STRING para los DEGs obtenidos en el contraste Vav3 alta vs Vav3 baja con un FDR<0.01.

Categoría	Identificador	Anotación	FDR
DISEASES	DOID:2914	Immune system disease	7E-29
GO Process	GO:0002376	Immune system process	1E-28
GO Process	GO:0006955	Immune response	2E-28
GO Process	GO:0002682	Regulation of immune system process	9E-28
GO Process	GO:0050776	Regulation of immune response	6E-24
GO Process	GO:0002684	Positive regulation of immune system process	4E-22
DISEASES	DOID:612	Primary immunodeficiency disease	7E-22
GO Process	GO:0046649	Lymphocyte activation	8E-22
GO Process	GO:0002694	Regulation of leukocyte activation	3E-21
GO Process	GO:0050865	Regulation of cell activation	3E-21
GO Process	GO:0045321	Leukocyte activation	2E-20
GO Process	GO:0001775	Cell activation	6E-20
GO Process	GO:0002250	Adaptive immune response	2E-19
GO Process	GO:0051249	Regulation of lymphocyte activation	1E-18
GO Process	GO:0050867	Positive regulation of cell activation	3E-17
GO Process	GO:0042127	Regulation of cell population proliferation	2E-16
GO Process	GO:0006952	Defense response	2E-16
GO Process	GO:0002696	Positive regulation of leukocyte activation	3E-16
GO Process	GO:0050896	Response to stimulus	4E-16
DISEASES	DOID:417	Autoimmune disease	5E-16
GO Process	GO:0050778	Positive regulation of immune response	1E-15
Reactome	HSA-168256	Immune System	3E-15
GO Process	GO:0006954	Inflammatory response	3E-15

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

Reactome	HSA-198933	Immunoregulatory interactions between a Lymphoid and a non-Lymphoid cell	4E-15
GO Process	GO:0051251	Positive regulation of lymphocyte activation	3E-14
GO Process	GO:0048584	Positive regulation of response to stimulus	1E-13
GO Process	GO:0007166	Cell surface receptor signaling pathway	1E-13
GO Process	GO:0050863	Regulation of T cell activation	2E-13
DISEASES	DOID:37	Skin disease	5E-13
GO Process	GO:0007154	Cell communication	6E-13
DISEASES	DOID:0060032	Autoimmune disease of musculoskeletal system	8E-13
GO Process	GO:0023052	Signaling	9E-13
GO Process	GO:0048583	Regulation of response to stimulus	1E-12
GO Process	GO:0002697	Regulation of immune effector process	2E-12
GO Process	GO:0009607	Response to biotic stimulus	2E-12
DISEASES	DOID:16	Integumentary system disease	2E-12
GO Process	GO:0051707	Response to other organism	3E-12
GO Process	GO:0042110	T cell activation	4E-12
GO Process	GO:0070268	Cornification	4E-12
KEGG	hsa04061	Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	4E-12
GO Process	GO:0050870	Positive regulation of T cell activation	4E-12
KEGG	hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	8E-12
GO Process	GO:0051239	Regulation of multicellular organismal process	9E-12
GO Process	GO:0002699	Positive regulation of immune effector process	2E-11
GO Process	GO:0032101	Regulation of response to external stimulus	2E-11
GO Process	GO:1903037	Regulation of leukocyte cell-cell adhesion	3E-11
GO Process	GO:0050900	Leukocyte migration	3E-11
GO Process	GO:0007165	Signal transduction	5E-11
GO Process	GO:0030098	Lymphocyte differentiation	5E-11
GO Process	GO:0022409	Positive regulation of cell-cell adhesion	8E-11
GO Process	GO:0008544	Epidermis development	2E-10
GO Process	GO:0002703	Regulation of leukocyte mediated immunity	3E-10
GO Process	GO:0009617	Response to bacterium	4E-10
Reactome	HSA-6809371	Formation of the cornified envelope	5E-10
GO Process	GO:0009605	Response to external stimulus	5E-10
GO Process	GO:0022407	Regulation of cell-cell adhesion	7E-10
GO Process	GO:0002705	Positive regulation of leukocyte mediated immunity	8E-10
GO Process	GO:0048513	Animal organ development	8E-10
GO Process	GO:0016477	Cell migration	1E-09
GO Process	GO:0001817	Regulation of cytokine production	1E-09
GO Process	GO:0002706	Regulation of lymphocyte mediated immunity	1E-09
GO Process	GO:0070663	Regulation of leukocyte proliferation	1E-09
GO Process	GO:0031341	Regulation of cell killing	2E-09
GO Process	GO:0002521	Leukocyte differentiation	2E-09
GO Process	GO:0043588	Skin development	3E-09
GO Process	GO:0007204	Positive regulation of cytosolic calcium ion concentration	3E-09
GO Process	GO:0002708	Positive regulation of lymphocyte mediated immunity	3E-09
GO Process	GO:0048518	Positive regulation of biological process	3E-09
GO Process	GO:0050670	Regulation of lymphocyte proliferation	3E-09
GO Process	GO:0051480	Regulation of cytosolic calcium ion concentration	3E-09
GO Process	GO:0031343	Positive regulation of cell killing	3E-09
GO Process	GO:0051716	Cellular response to stimulus	3E-09
GO Process	GO:0032649	Regulation of interferon-gamma production	4E-09
GO Process	GO:0048870	Cell motility	4E-09
GO Process	GO:0006959	Humoral immune response	4E-09
GO Process	GO:0002764	Immune response-regulating signaling pathway	5E-09
GO Process	GO:0042592	Homeostatic process	5E-09
GO Process	GO:0002819	Regulation of adaptive immune response	6E-09
GO Process	GO:0031347	Regulation of defense response	7E-09
GO Process	GO:0001819	Positive regulation of cytokine production	7E-09
DISEASES	DOID:2531	Hematologic cancer	8E-09

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0055065	Metal ion homeostasis	1E-08
GO Process	GO:0002683	Negative regulation of immune system process	1E-08
GO Process	GO:0009913	Epidermal cell differentiation	1E-08
GO Process	GO:0002768	Immune response-regulating cell surface receptor signaling pathway	1E-08
GO Process	GO:0048878	Chemical homeostasis	1E-08
GO Process	GO:0098542	Defense response to other organism	1E-08
GO Process	GO:0002520	Immune system development	1E-08
GO Process	GO:0048534	Hematopoietic or lymphoid organ development	1E-08
GO Process	GO:0007155	Cell adhesion	2E-08
KEGG	hsa05340	Primary immunodeficiency	2E-08
GO Process	GO:0040011	Locomotion	2E-08
DISEASES	DOID:7	Disease of anatomical entity	2E-08
GO Process	GO:0030155	Regulation of cell adhesion	2E-08
KEGG	hsa04640	Hematopoietic cell lineage	2E-08
GO Process	GO:0030216	Keratinocyte differentiation	2E-08
GO Process	GO:0030217	T cell differentiation	2E-08
GO Process	GO:0065007	Biological regulation	2E-08
GO Process	GO:0060326	Cell chemotaxis	3E-08
GO Process	GO:0006875	Cellular metal ion homeostasis	3E-08
GO Process	GO:0045785	Positive regulation of cell adhesion	3E-08
Reactome	HSA-380108	Chemokine receptors bind chemokines	3E-08
GO Process	GO:0045058	T cell selection	5E-08
GO Process	GO:0001910	Regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	5E-08
GO Process	GO:0032103	Positive regulation of response to external stimulus	5E-08
GO Process	GO:0002822	Regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	6E-08
GO Process	GO:0008219	Cell death	6E-08
GO Process	GO:0050853	B cell receptor signaling pathway	6E-08
GO Process	GO:0012501	Programmed cell death	6E-08
GO Process	GO:0050801	Ion homeostasis	8E-08
GO Process	GO:0001912	Positive regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	8E-08
GO Process	GO:0055080	Cation homeostasis	1E-07
GO Process	GO:0072507	Divalent inorganic cation homeostasis	1E-07
GO Process	GO:0070098	Chemokine-mediated signaling pathway	1E-07
GO Process	GO:1990869	Cellular response to chemokine	1E-07
GO Process	GO:0048731	System development	1E-07
DISEASES	DOID:75	Lymphatic system disease	2E-07
GO Process	GO:0006928	Movement of cell or subcellular component	2E-07
GO Process	GO:0098771	Inorganic ion homeostasis	2E-07
Reactome	HSA-373076	Class A/1 (Rhodopsin-like receptors)	2E-07
GO Process	GO:0050851	Antigen receptor-mediated signaling pathway	2E-07
GO Process	GO:0031424	Keratinization	2E-07
GO Process	GO:0042113	B cell activation	2E-07
GO Process	GO:0030097	Hemopoiesis	2E-07
DISEASES	DOID:0060058	Lymphoma	2E-07
GO Process	GO:0030003	Cellular cation homeostasis	3E-07
GO Process	GO:0072503	Cellular divalent inorganic cation homeostasis	3E-07
GO Process	GO:0044419	Interspecies interaction between organisms	3E-07
GO Process	GO:0055082	Cellular chemical homeostasis	3E-07
GO Process	GO:0050854	Regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway	3E-07
GO Process	GO:0048856	Anatomical structure development	3E-07
GO Process	GO:0050727	Regulation of inflammatory response	4E-07
GO Process	GO:0002252	Immune effector process	4E-07
GO Process	GO:0002429	Immune response-activating cell surface receptor signaling pathway	5E-07
Reactome	HSA-1280218	Adaptive Immune System	5E-07
GO Process	GO:0050671	Positive regulation of lymphocyte proliferation	6E-07
GO Process	GO:0055074	Calcium ion homeostasis	6E-07
GO Process	GO:0098609	Cell-cell adhesion	6E-07

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0002824	Positive regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	6E-07
GO Process	GO:0032729	Positive regulation of interferon-gamma production	6E-07
GO Process	GO:0006874	Cellular calcium ion homeostasis	7E-07
GO Process	GO:0008284	Positive regulation of cell population proliferation	1E-06
GO Process	GO:0002253	Activation of immune response	1E-06
GO Process	GO:0008285	Negative regulation of cell population proliferation	1E-06
GO Process	GO:0019221	Cytokine-mediated signaling pathway	1E-06
GO Process	GO:0007275	Multicellular organism development	1E-06
GO Process	GO:0070661	Leukocyte proliferation	1E-06
DISEASES	DOID:161	Keratosis	2E-06
GO Process	GO:0050789	Regulation of biological process	2E-06
DISEASES	DOID:2115	B cell deficiency	2E-06
GO Process	GO:0019725	Cellular homeostasis	2E-06
GO Process	GO:0032502	Developmental process	2E-06
GO Process	GO:0002237	Response to molecule of bacterial origin	2E-06
GO Process	GO:0030855	Epithelial cell differentiation	2E-06
GO Process	GO:0065008	Regulation of biological quality	2E-06
GO Process	GO:0002460	Adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	2E-06
DISEASES	DOID:7148	Rheumatoid arthritis	3E-06
GO Process	GO:0031349	Positive regulation of defense response	3E-06
GO Process	GO:0032501	Multicellular organismal process	4E-06
GO Process	GO:0045619	Regulation of lymphocyte differentiation	4E-06
GO Process	GO:0042129	Regulation of T cell proliferation	4E-06
GO Process	GO:0046651	Lymphocyte proliferation	4E-06
GO Process	GO:0006935	Chemotaxis	4E-06
GO Process	GO:0002695	Negative regulation of leukocyte activation	5E-06
GO Process	GO:0032496	Response to lipopolysaccharide	5E-06
GO Process	GO:0050794	Regulation of cellular process	6E-06
GO Process	GO:0002366	Leukocyte activation involved in immune response	7E-06
GO Process	GO:0031295	T cell costimulation	7E-06
GO Process	GO:0042102	Positive regulation of T cell proliferation	7E-06
GO Process	GO:0045087	Innate immune response	7E-06
GO Process	GO:0045580	Regulation of T cell differentiation	8E-06
GO Process	GO:0030154	Cell differentiation	8E-06
Reactome	HSA-500792	GPCR ligand binding	1E-05
Reactome	HSA-375276	Peptide ligand-binding receptors	1E-05
GO Process	GO:0002443	Leukocyte mediated immunity	1E-05
GO Process	GO:0051240	Positive regulation of multicellular organismal process	1E-05
DISEASES	DOID:4	Disease	1E-05
GO Process	GO:0048869	Cellular developmental process	1E-05
GO Process	GO:0050864	Regulation of B cell activation	2E-05
GO Process	GO:0002449	Lymphocyte mediated immunity	2E-05
GO Process	GO:0030595	Leukocyte chemotaxis	2E-05
GO Process	GO:0045061	Thymic T cell selection	2E-05
GO Process	GO:0050729	Positive regulation of inflammatory response	2E-05
GO Process	GO:1990266	Neutrophil migration	2E-05
KEGG	hsa04062	Chemokine signaling pathway	2E-05
DISEASES	DOID:3390	Palmoplantar keratosis	2E-05
GO Process	GO:0001816	Cytokine production	2E-05
GO Process	GO:0043368	Positive T cell selection	3E-05
GO Process	GO:0010647	Positive regulation of cell communication	3E-05
GO Process	GO:0030593	Neutrophil chemotaxis	3E-05
GO Process	GO:0072676	Lymphocyte migration	3E-05
GO Process	GO:0051282	Regulation of sequestering of calcium ion	3E-05
GO Process	GO:0050793	Regulation of developmental process	3E-05
GO Process	GO:0023056	Positive regulation of signaling	3E-05

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0097529	Myeloid leukocyte migration	3E-05
GO Process	GO:0070887	Cellular response to chemical stimulus	4E-05
KEGG	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	4E-05
KEGG	hsa04660	T cell receptor signaling pathway	4E-05
GO Process	GO:0002717	Positive regulation of natural killer cell mediated immunity	4E-05
GO Process	GO:0048522	Positive regulation of cellular process	5E-05
GO Process	GO:0080134	Regulation of response to stress	6E-05
DISEASES	DOID:0060039	Autoimmune disease of skin and connective tissue	6E-05
DISEASES	DOID:2583	Agammaglobulinemia	6E-05
DISEASES	DOID:848	Arthritis	8E-05
DISEASES	DOID:74	Hematopoietic system disease	8E-05
GO Process	GO:0002709	Regulation of T cell mediated immunity	8E-05
GO Process	GO:0009888	Tissue development	9E-05
GO Process	GO:0032655	Regulation of interleukin-12 production	9E-05
GO Process	GO:0071216	Cellular response to biotic stimulus	1E-04
GO Process	GO:0045109	Intermediate filament organization	1E-04
GO Process	GO:1902105	Regulation of leukocyte differentiation	1E-04
GO Process	GO:0042100	B cell proliferation	1E-04
GO Process	GO:0046632	Alpha-beta T cell differentiation	1E-04
GO Process	GO:0002685	Regulation of leukocyte migration	1E-04
GO Process	GO:0002920	Regulation of humoral immune response	1E-04
GO Process	GO:0060429	Epithelium development	1E-04
GO Process	GO:0002700	Regulation of production of molecular mediator of immune response	2E-04
GO Process	GO:0032680	Regulation of tumor necrosis factor production	2E-04
GO Process	GO:0001906	Cell killing	2E-04
GO Process	GO:0009967	Positive regulation of signal transduction	2E-04
GO Process	GO:0045682	Regulation of epidermis development	2E-04
GO Process	GO:2000401	Regulation of lymphocyte migration	2E-04
GO Process	GO:1901623	Regulation of lymphocyte chemotaxis	2E-04
GO Process	GO:0002715	Regulation of natural killer cell mediated immunity	2E-04
GO Process	GO:0046631	Alpha-beta T cell activation	2E-04
GO Process	GO:0045621	Positive regulation of lymphocyte differentiation	2E-04
GO Process	GO:0071222	Cellular response to lipopolysaccharide	2E-04
GO Process	GO:0051241	Negative regulation of multicellular organismal process	2E-04
GO Process	GO:0001818	Negative regulation of cytokine production	2E-04
GO Process	GO:0006950	Response to stress	2E-04
GO Process	GO:0031640	Killing of cells of other organism	2E-04
DISEASES	DOID:0111962	Combined immunodeficiency	2E-04
GO Process	GO:0008283	Cell population proliferation	3E-04
GO Process	GO:0019730	Antimicrobial humoral response	3E-04
DISEASES	DOID:65	Connective tissue disease	3E-04
GO Process	GO:0071345	Cellular response to cytokine stimulus	3E-04
GO Process	GO:0045104	Intermediate filament cytoskeleton organization	3E-04
DISEASES	DOID:1240	Leukemia	3E-04
GO Process	GO:0050678	Regulation of epithelial cell proliferation	4E-04
GO Process	GO:0046634	Regulation of alpha-beta T cell activation	4E-04
GO Process	GO:0048247	Lymphocyte chemotaxis	4E-04
GO Process	GO:0043269	Regulation of ion transport	4E-04
GO Process	GO:0046635	Positive regulation of alpha-beta T cell activation	4E-04
GO Process	GO:0050857	Positive regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway	4E-04
GO Process	GO:0002688	Regulation of leukocyte chemotaxis	5E-04
DISEASES	DOID:12177	Common variable immunodeficiency	5E-04
GO Process	GO:0036336	Dendritic cell migration	6E-04
GO Process	GO:0045954	Positive regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity	6E-04
GO Process	GO:0045595	Regulation of cell differentiation	6E-04
GO Process	GO:0048006	Antigen processing and presentation, endogenous lipid antigen via MHC class Ib	6E-04
GO Process	GO:0001914	Regulation of T cell mediated cytotoxicity	6E-04
GO Process	GO:0010033	Response to organic substance	6E-04

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0030888	Regulation of B cell proliferation	6E-04
DISEASES	DOID:12306	Vitiligo	7E-04
GO Process	GO:0010819	Regulation of T cell chemotaxis	7E-04
GO Process	GO:0042221	Response to chemical	7E-04
GO Process	GO:0045582	Positive regulation of T cell differentiation	7E-04
GO Process	GO:0061436	Establishment of skin barrier	7E-04
GO Process	GO:0019932	Second-messenger-mediated signaling	7E-04
GO Process	GO:0010837	Regulation of keratinocyte proliferation	7E-04
GO Process	GO:2000026	Regulation of multicellular organismal development	7E-04
GO Process	GO:0009987	Cellular process	8E-04
GO Process	GO:0043552	Positive regulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity	9E-04
GO Process	GO:0050855	Regulation of B cell receptor signaling pathway	9E-04
DISEASES	DOID:1037	Lymphoid leukemia	9E-04
GO Process	GO:0030101	Natural killer cell activation	9E-04
GO Process	GO:0002274	Myeloid leukocyte activation	1E-03
GO Process	GO:0001776	Leukocyte homeostasis	1E-03
GO Process	GO:0002407	Dendritic cell chemotaxis	1E-03
GO Process	GO:0002825	Regulation of T-helper 1 type immune response	1E-03
GO Process	GO:0042742	Defense response to bacterium	1E-03
GO Process	GO:0043383	Negative T cell selection	1E-03
GO Process	GO:1902533	Positive regulation of intracellular signal transduction	1E-03
GO Process	GO:0002711	Positive regulation of T cell mediated immunity	1E-03
GO Process	GO:0002440	Production of molecular mediator of immune response	1E-03
GO Process	GO:0002820	Negative regulation of adaptive immune response	1E-03
GO Process	GO:0016064	Immunoglobulin mediated immune response	1E-03
GO Process	GO:0045834	Positive regulation of lipid metabolic process	1E-03
GO Process	GO:0051250	Negative regulation of lymphocyte activation	1E-03
GO Process	GO:0051336	Regulation of hydrolase activity	1E-03
DISEASES	DOID:1040	Chronic lymphocytic leukemia	1E-03
GO Process	GO:0030183	B cell differentiation	1E-03
GO Process	GO:2000403	Positive regulation of lymphocyte migration	1E-03
GO Process	GO:0045110	Intermediate filament bundle assembly	2E-03
GO Process	GO:0048007	Antigen processing and presentation, exogenous lipid antigen via MHC class Ib	2E-03
GO Process	GO:2000107	Negative regulation of leukocyte apoptotic process	2E-03
GO Process	GO:0050871	Positive regulation of B cell activation	2E-03
Reactome	HSA-1280215	Cytokine Signaling in Immune system	2E-03
Reactome	HSA-418594	G alpha (i) signalling events	2E-03
Reactome	HSA-983695	Antigen activates B Cell Receptor (BCR) leading to generation of second messengers	2E-03
DISEASES	DOID:4424	Juvenile xanthogranuloma	2E-03
GO Process	GO:0034097	Response to cytokine	2E-03
GO Process	GO:0046641	Positive regulation of alpha-beta T cell proliferation	2E-03
GO Process	GO:0051209	Release of sequestered calcium ion into cytosol	2E-03
GO Process	GO:0140131	Positive regulation of lymphocyte chemotaxis	2E-03
GO Process	GO:1902107	Positive regulation of leukocyte differentiation	2E-03
GO Process	GO:0061844	Antimicrobial humoral immune response mediated by antimicrobial peptide	2E-03
GO Process	GO:0042981	Regulation of apoptotic process	2E-03
GO Process	GO:0070664	Negative regulation of leukocyte proliferation	2E-03
GO Process	GO:0033077	T cell differentiation in thymus	2E-03
GO Process	GO:0050920	Regulation of chemotaxis	2E-03
GO Process	GO:0060402	Calcium ion transport into cytosol	2E-03
GO Process	GO:0001768	Establishment of T cell polarity	2E-03
GO Process	GO:0010941	Regulation of cell death	2E-03
GO Process	GO:0042269	Regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity	2E-03
GO Process	GO:0045684	Positive regulation of epidermis development	2E-03
GO Process	GO:2000406	Positive regulation of T cell migration	2E-03
GO Process	GO:0034765	Regulation of ion transmembrane transport	2E-03
Reactome	HSA-168249	Innate Immune System	2E-03
DISEASES	DOID:2723	Dermatitis	2E-03

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0050862	Positive regulation of T cell receptor signaling pathway	3E-03
DISEASES	DOID:5621	Histiocytic and dendritic cell cancer	3E-03
KEGG	hsa04650	Natural killer cell mediated cytotoxicity	3E-03
KEGG	hsa04662	B cell receptor signaling pathway	3E-03
KEGG	hsa04672	Intestinal immune network for IgA production	3E-03
GO Process	GO:0002702	Positive regulation of production of molecular mediator of immune response	3E-03
GO Process	GO:0034762	Regulation of transmembrane transport	3E-03
GO Process	GO:0050856	Regulation of T cell receptor signaling pathway	3E-03
GO Process	GO:0071310	Cellular response to organic substance	3E-03
GO Process	GO:0002275	Myeloid cell activation involved in immune response	3E-03
GO Process	GO:0120254	Olefinic compound metabolic process	3E-03
GO Process	GO:0010820	Positive regulation of T cell chemotaxis	3E-03
GO Process	GO:0018149	Peptide cross-linking	4E-03
GO Process	GO:0007159	Leukocyte cell-cell adhesion	4E-03
GO Process	GO:0032663	Regulation of interleukin-2 production	4E-03
GO Process	GO:2000404	Regulation of T cell migration	4E-03
GO Process	GO:0001916	Positive regulation of T cell mediated cytotoxicity	4E-03
GO Process	GO:0034220	Ion transmembrane transport	4E-03
DISEASES	DOID:4329	Erdheim-Chester disease	4E-03
GO Process	GO:0002686	Negative regulation of leukocyte migration	4E-03
GO Process	GO:0006811	Ion transport	4E-03
Reactome	HSA-202733	Cell surface interactions at the vascular wall	4E-03
GO Process	GO:0045597	Positive regulation of cell differentiation	5E-03
GO Process	GO:0048872	Homeostasis of number of cells	5E-03
DISEASES	DOID:2731	Vesiculobullous skin disease	5E-03
GO Process	GO:0032879	Regulation of localization	5E-03
GO Process	GO:0034113	Heterotypic cell-cell adhesion	5E-03
GO Process	GO:0051179	Localization	5E-03
GO Process	GO:0002690	Positive regulation of leukocyte chemotaxis	5E-03
GO Process	GO:0010646	Regulation of cell communication	5E-03
GO Process	GO:0032695	Negative regulation of interleukin-12 production	5E-03
GO Process	GO:0048519	Negative regulation of biological process	5E-03
GO Process	GO:0001504	Neurotransmitter uptake	6E-03
GO Process	GO:0002687	Positive regulation of leukocyte migration	6E-03
GO Process	GO:0002831	Regulation of response to biotic stimulus	6E-03
GO Process	GO:2000146	Negative regulation of cell motility	6E-03
DISEASES	DOID:174	Acanthoma	6E-03
GO Process	GO:0030001	Metal ion transport	6E-03
GO Process	GO:0045059	Positive thymic T cell selection	6E-03
GO Process	GO:0045060	Negative thymic T cell selection	6E-03
GO Process	GO:0048871	Multicellular organismal homeostasis	6E-03
DISEASES	DOID:17	Musculoskeletal system disease	6E-03
GO Process	GO:2000106	Regulation of leukocyte apoptotic process	6E-03
GO Process	GO:0033993	Response to lipid	7E-03
GO Process	GO:0051094	Positive regulation of developmental process	7E-03
DISEASES	DOID:0050686	Organ system cancer	7E-03
DISEASES	DOID:14566	Disease of cellular proliferation	7E-03
GO Process	GO:1903556	Negative regulation of tumor necrosis factor superfamily cytokine production	7E-03
GO Process	GO:0045088	Regulation of innate immune response	8E-03
GO Process	GO:0048523	Negative regulation of cellular process	8E-03
GO Process	GO:0071624	Positive regulation of granulocyte chemotaxis	8E-03
GO Process	GO:0019722	Calcium-mediated signaling	8E-03
DISEASES	DOID:2571	Langerhans-cell histiocytosis	8E-03
KEGG	hsa04514	Cell adhesion molecules	8E-03
GO Process	GO:0001771	Immunological synapse formation	8E-03
GO Process	GO:0002827	Positive regulation of T-helper 1 type immune response	8E-03
GO Process	GO:0023051	Regulation of signaling	8E-03
GO Process	GO:0031581	Hemidesmosome assembly	8E-03

Análisis computacional de la expresión de proteínas VAV en melanoma cutáneo

GO Process	GO:0032735	Positive regulation of interleukin-12 production	8E-03
Reactome	HSA-202430	Translocation of ZAP-70 to Immunological synapse	9E-03
GO Process	GO:0055085	Transmembrane transport	9E-03
GO Process	GO:1901700	Response to oxygen-containing compound	9E-03