



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC



Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca, España
Tel. +34 923 29 47 20
Fax +34 923 29 47 43
www.cicancer.org

CENTRO DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER
INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR DEL CÁNCER
CSIC – UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**AN ONTOLOGICAL VIEW OF CARDIOVASCULAR
AND METABOLIC DISEASE PROGRESSION
USING GENETICALLY MODIFIED MICE**

TESIS DOCTORAL

SALVATORE FABBIANO

Salamanca, 2014



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC



Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca, España
Tel. +34 923 29 47 20
Fax +34 923 29 47 43
www.cicancer.org

El **Dr. XOSÉ RAMÓN GARCÍA BUSTELO**, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca y el **Dr. MAURICIO ARIEL MENACHO MÁRQUEZ**, Doctor por la Universidad Politécnica de Valencia e Investigador Postdoctoral en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de tesis titulado **“An ontological view of cardiovascular and metabolic disease progression using genetically modified mice”**, presentado por **Don SALVATORE FABBIANO** para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-USAL). Considerando que cumple con las condiciones necesarias, autorizamos su presentación a fin que pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, expedimos y firmamos el presente certificado en Salamanca, a 23 de Junio de 2014.

Fdo. Dr Xosé Ramón García Bustelo

Fdo. Dr. Mauricio Ariel Menacho Márquez

Este trabajo de tesis ha sido financiado por:

- Una beca FPI del Ministerio de Economía y Competitividad (2010-2014)
- Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer (RD06/0020/001). Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo) (2007-2012)
- Importancia de la GTPasa oncogénica TC21 en cáncer de mama (CSI039A12-1). Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León (2012)
- Importancia de la GTPasa oncogénica TC21 en procesos tumorigénicos. Proyecto de Investigación financiado por la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (Convocatoria de Grupos Estables de Investigación) (2009-2014)
- Oncoproteína de la familia Vav: nuevos avances sobre su regulación, señalización y valor potencial como dianas terapéuticas en enfermedades de alta incidencia (SAF2012-31371). Programa de Biomedicina del Ministerio de Economía y Competitividad (2013-2015)
- Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer (RD12/0036/0002). Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo) (2013-2016)

Whatever it is you're seeking won't come in the form you're expecting

Haruki Murakami

Índice de la tesis traducido al castellano

Introducción	3
1. Las enfermedades cardiometabólicas	3
1.1 El síndrome metabólico	3
1.2 Epidemiología	5
1.3 Patofisiología	5
1.3.1 Señalización y resistencia a la insulina	5
1.3.2 Tejido adiposo y obesidad visceral	6
1.3.3 Dislipidemia	8
1.3.4 Hipertensión	9
1.4 Terapia	11
1.5 Preguntas actuales en la enfermedad cardiovascular y metabólica	11
1.5.1 El sistema inmune en la hipertensión dependiente de angiotensina II	12
1.5.2 La actividad simpática y el síndrome metabólico	14
2. Las proteínas de la familia Vav	17
2.1 Estructura	17
2.2 Actividad biológica	18
2.3 Fenotipos	19
2.3.1 Sistema hematopoyético	20
2.3.2 La ruta Vav2-Rac1 en el homeostasis cardiovascular	22
2.3.3 Las proteínas Vav en el sistema nervioso central	24
Objetivos	29
Resultados	33
Discusión	181
1. Las células T reguladoras CD39 ⁺ protegen de la hipertensión y fibrosis dependientes de angiotensina II	181
2. La delección de Vav3 lleva a disfunciones metabólicas de origen simpático	187
3. La ruta Vav2-Rac1 controla el homeostasis cardiovascular	191
Conclusiones	197
Referencias	201
Abreviaturas	223
Anexo I	227
Anexo II	259
Agradecimientos	279

Introducción

El síndrome metabólico

Las enfermedades metabólicas tienen una tendencia a ocurrir conjuntamente. Cuando esto sucede, el riesgo de desarrollar otras enfermedades relacionadas aumenta de manera significativa. Síndrome metabólico fue descrito inicialmente como Síndrome X por Gerald Reaven de la Universidad de Stanford en 1988, aunque antes varios autores venían advirtiendo sobre el riesgo cardiovascular que implicaba tener dislipidemias, obesidad, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa, por lo cual se los llamaba el cuarteto de la muerte entre otros. Sin embargo fue el grupo de Reaven el que confirmó la asociación de estas alteraciones metabólicas con la resistencia a la insulina, inclusive en personas aparentemente sanas y delgadas (Reaven, 1988). Desde entonces varias definiciones se han propuesto en el tiempo y actualmente se habla de "síndrome metabólico", definido como una constelación de factores metabólicos interconectados que aumentan directamente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes de tipo 2. Los elementos centrales de este síndrome, según las últimas definiciones, son la resistencia a la insulina, la obesidad visceral, la dislipidemia y la hipertensión (Duvnjak and Duvnjak, 2009). El síndrome metabólico tiene actualmente una incidencia elevada tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La Federación Internacional de Diabetes ha estimado que alrededor del 25% de la población mundial padece de este síndrome.

Patofisiología del síndrome metabólico

Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona secretada por las células beta del páncreas en respuesta a un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Su función es regular el metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas en numerosos tejidos como hígado, riñón, cerebro, músculo, endotelio y tejido adiposo. A través de la interacción con su receptor de membrana, la insulina favorece la captación de glucosa e inhibe la lipólisis, además de promover el gasto energético y enviar señales al cerebro para disminuir la sensación de hambre (Bunner et al., 2014). La resistencia a la insulina es una condición patológica en la cual esta hormona no es capaz de producir su efecto fisiológico en los órganos diana. Esto lleva a una reducción en la respuesta a la glucosa que causa un consecuente aumento de producción de insulina para recuperar los niveles normales de glicemia. Asimismo, la hiperinsulinemia producida tiene un efecto perjudicial para muchos órganos, donde rutas de señalización resistentes y sensibles a insulina se ven desreguladas y conducen a defectos a nivel vascular, adiposo y hepático. Estas disfunciones aumentan de manera importante el riesgo de desarrollar diabetes, aterosclerosis y enfermedad del hígado graso (Wang et al., 2004; Gill et al., 2005).

Obesidad

La obesidad es el factor patogénico más importante, junto con la resistencia a insulina, en el desarrollo del síndrome metabólico. El aumento de la masa adiposa lleva a una mayor producción de adipoquinas proinflamatorias, una serie de moléculas que contribuyen a otras alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, aterosclerosis, desregulación de la actividad simpática y menor sensación

de saciedad, que causa una disminución del gasto energético y una ingesta calórica excesiva (Enriori et al., 2007). Juntas, estas disfunciones aumentan de manera significativa el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (Neels and Olefsky, 2006).

Dislipidemia

La dislipidemia es una alteración en la estructura, el metabolismo y la actividad de lipoproteínas pro- y anti-aterogénicas. Esta condición se caracteriza por un aumento en los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad debido a su mayor producción y menor degradación. Al mismo tiempo, disminuyen los niveles de lipoproteínas de alta densidad, que tienen un importante papel antiaterogénico, aumentando así el riesgo de disfunciones vasculares (Giugliano et al., 2006).

Hipertensión

La hipertensión es una condición patológica donde una desregulación en el gasto cardíaco o la resistencia vascular producen una tensión arterial elevada, caracterizada en humanos por valores de presión sistólica \geq a 140 mmHg y/o diastólica \geq 90 mmHg. Es una enfermedad multifactorial en la cual componentes simpáticos, cardiovasculares y renales tienen un papel regulador muy importante y se afectan mutuamente. Sin embargo, en la mayoría de los casos la hipertensión no tiene una causa identificable, y se denomina entonces hipertensión esencial o idiopática (Bolívar, 2013). Si no se controla, la hipertensión lleva a daño hemodinámico y disfunción cardíaca y renal.

Cuestiones abiertas en las enfermedades cardiometabólicas

El sistema inmune en el desarrollo de la hipertensión

El papel del sistema inmune en la hipertensión ha sido objeto de muchos estudios en los últimos años, con un particular enfoque sobre el rol de los linfocitos T en la hipertensión dependiente de angiotensina II (Guzik et al., 2007; Crowley et al., 2010) y el posible efecto beneficioso de fármacos inmunosupresores en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (Rodríguez-Iturbe et al., 2001; De Miguel et al., 2010; Boesen et al., 2010). Las poblaciones proinflamatorias T_H1 y T_H17 han sido investigadas como posibles mediadores de la hipertensión dependiente de angiotensina II y de daño cardiovascular (Shao et al., 2003; Madhur et al., 2010a). Por otro lado se ha sugerido un papel de los linfocitos T reguladores, una población con actividad inmunotolerante, en el control de la enfermedad cardiovascular (Kvakan et al., 2009; Barhoumi et al., 2011). Sin embargo, a pesar de las evidencias obtenidas hasta la fecha, los mecanismos y las poblaciones inmunes involucradas en el desarrollo de la hipertensión siguen siendo objeto de discusión.

La actividad simpática en el síndrome metabólico

El sistema nervioso simpático regula varias funciones metabólicas a través de la liberación a nivel local de catecolaminas en los terminales nerviosos o aumentando su concentración en circulación por estimulación de la glándula suprarrenal. Las catecolaminas se unen a receptores adrenérgicos α y β que se encuentran expresados en el sistema cardiovascular, en el páncreas, en el hígado y en el tejido adiposo entre otros. Por medio de esta señalización, el sistema nervioso simpático regula la actividad metabólica basal y responde a cambios en la necesidad energética del organismo (Kelley et al., 2005; Asensio et al., 2005). Estudios epidemiológicos sugieren una conexión entre una actividad simpática sostenida en el tiempo y el

desarrollo de trastornos metabólicos. Sin embargo, la heterogeneidad de los grupos de individuos usados en los estudios ha llevado a resultados controvertidos y poco claros (Guyenet, 2006). Para abordar estas cuestiones de un modo genéticamente "limpio", hemos utilizado ratones transgénicos con defectos a nivel del sistema inmune, de la actividad simpática y de la homeostasis cardiovascular, debido a la ausencia de las proteínas de la familia Vav.

Las proteínas Vav

Las proteínas de la familia Vav son un grupo de moléculas intercambiadoras de nucleótido de guanina para las GTPasas de las familias Rho y Rac cuya activación es modulada por fosforilación. En vertebrados existen tres miembros llamados Vav1, Vav2 y Vav3 (Bustelo, 2000). La función principal de estas proteínas es el intercambio de GDP por GTP que permite la activación de las GTPasas Rho/Rac. A través de esta activación, las proteínas Vav median procesos como cambios a nivel citoesquelético, activan rutas de señalización y factores de transcripción. Además, poseen funciones independientes de la actividad de intercambio (Bustelo, 2000). Estas proteínas se regulan por múltiples eventos de fosforilación que permiten la transición de una conformación cerrada autoinhibitoria a una abierta y catalíticamente competente.

Fenotipos

Vav1 tiene un patrón de expresión restringido al sistema hematopoyético, mientras que Vav2 y Vav3 se expresan de manera casi ubicua. Los ratones deficientes en cada una de las tres proteínas y los knock-out doble y triple son viables y no tienen defectos en crecimiento o fertilidad. Sin embargo, muchos procesos fisiológicos se ven afectados por la ausencia de las proteínas Vav. Algunos fenotipos son de particular interés para nuestro estudio.

Desarrollo del sistema hematopoyético

Las proteínas Vav están involucradas en el desarrollo y la función de las células del sistema hematopoyético. Vav1 en particular participa en procesos implicados en el desarrollo linfocitario y tienen un papel clave en las respuestas del receptor de células T (Fischer et al., 1995; Turner et al. 1997). Ratones KO para Vav1 sufren defectos en la selección positiva y negativa durante la timopoyesis, lo que resulta en una acumulación de timocitos CD4⁻CD8⁻ doble negativos y una menor producción de linfocitos T maduros CD4⁺ y CD8⁺ con la subsecuente linfopenia. Vav3 compensa de manera parcial este defecto, puesto que ratones que carecen de Vav1 y Vav3 tienen un defecto aun mayor (Fujukawa et al., 2003).

Vav2 en la homeostasis cardiovascular

Vav2 tiene un papel clave en la regulación de la contractilidad arterial en respuesta al óxido nítrico, una molécula con un importante efecto vasodilatador. Por un lado, el óxido nítrico aumenta los niveles de GMP cíclico en la célula, un evento que permite la activación de la quinasa I dependiente de cGMP, que inactiva a RhoA por fosforilación. Este estímulo está controlado por la proteína fosfodiesterasa 5 (PDE5), que hidroliza el GMP cíclico a GMP. Por otro lado, el óxido nítrico estimula la fosforilación de Vav2 por quinasas de la familia Src. La activación de Rac1 por Vav2 promueve la inhibición de la PDE5 a través de su efector Pak1. De esta manera, en respuesta al óxido nítrico, se bloquea la degradación del cGMP y se obtiene una inhibición de RhoA que permite una vasodilatación a nivel tisular (Sauzeau et al., 2010b). En ausencia de Vav2, el tejido muscular no se relaja de manera correcta. En ratones *Vav2*^{-/-}, esto conduce a hipertensión, aumento de los niveles de angiotensina II y catecolaminas en sangre, y fibrosis cardiorenal (Sauzeau et al., 2007). El tratamiento de ratones KO para *Vav2* con el inhibidor de PDE5 sildenafil

previene la hipertensión, la fibrosis cardiorenal y el aumento en catecolaminas. Sin embargo, parte de fenotipo no está afectado por este tratamiento, indicando que hay otros componentes no limitados al sistema vascular en el fenotipo de los ratones *Vav2*^{-/-}. Para corroborar la especificidad del fenotipo vascular en el desarrollo de la hipertensión detectada en los ratones *Vav2*^{-/-} hace falta entonces un mutante restringido al tejido muscular liso.

Rol de Vav3 en el control de la actividad simpática

Vav3 se expresa en distintas regiones del cerebro y está implicado en numerosos procesos de migración y desarrollo neuronal (Cowan et al., 2005; Yamauchi et al., 2004; Quevedo et al., 2010). De particular relevancia es su expresión en la médula ventrolateral caudal. Esta región tiene una función inhibitoria a través de las neuronas GABAérgicas sobre el área rostral de la médula ventrolateral, el sitio principal de control de las neuronas eferentes implicadas en la regulación de la presión arterial. En ausencia de *Vav3* los axones GABAérgicos que provienen de la región caudal no consiguen formar las sinapsis adecuadas para la señalización a la región rostral (Sauzeau et al., 2010a). Al no poderse inhibir la actividad de la médula ventrolateral rostral, el tono simpático sube y las funciones cardíaca y respiratoria se encuentran activadas de manera excesiva. Los ratones *Vav3*^{-/-} presentan como consecuencia una mayor actividad simpática que lleva a la producción de mayores niveles de catecolaminas y angiotensina II, hipertensión, daño cardiovascular-renal y aumento del ritmo respiratorio (Sauzeau et al., 2006). Esta actividad simpática crónica encontrada en los ratones *Vav3*^{-/-} los convierte en un buen modelo para el análisis del papel de la excitación simpática en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Conclusiones

1. Las células T reguladoras CD39⁺ protegen de la enfermedad cardiovascular dependiente de angiotensina II induciendo apoptosis en los neutrófilos. La supresión de esta población proinflamatoria previene la fibrosis cardiorenal y el aumento excesivo de presión arterial.
2. Un aumento en la relación T reguladoras/T helper les permite a las primeras llevar a cabo su actividad inmunomoduladora. Aumentar esta relación in vivo es beneficioso en ratones inmunocompetentes.
3. Usando ratones KO para Vav3 observamos que una actividad simpática crónica es responsable de efectos dependientes de la dieta, llevando a enfermedad de hígado graso y resistencia a la insulina en dieta estándar pero protegiendo del desarrollo de síndrome metabólico en dieta rica en grasa.
4. La ruta Vav2-Rac1 es importante en el músculo liso para migración, proliferación y respuesta al óxido nítrico. La ausencia de Rac1 en este tejido causa hipertensión dependiente de angiotensina II.

References

- Afshari, F. T., Kwok, J. C., and Fawcett, J. W. (2010). Astrocyte-produced ephrins inhibit schwann cell migration via VAV2 signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(12):4246–4255.
- Alberti, K. G. and Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 15(7):539–553.
- Alvarez, P. A., Egozcue, J., Sleiman, J., Moretti, L., Di Girolamo, G., and Keller, G. A. (2012). Severe neutropenia in a renal transplant patient suggesting an interaction between mycophenolate and fenofibrate. *Current drug safety*, 7(1):24–29.
- Asensio, C., Jimenez, M., Kühne, F., Rohner-Jeanrenaud, F., and Muzzin, P. (2005). The lack of beta-adrenoceptors results in enhanced insulin sensitivity in mice exhibiting increased adiposity and glucose intolerance. *Diabetes*, 54(12):3490–3495.
- Barhoumi, T., Kasal, D. A., Li, M. W., Shbat, L., Laurant, P., Neves, M. F., Paradis, P., and Schiffrin, E. L. (2011). T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*, 57(3):469–476.
- Berndt, N., Hamilton, A. D., and Sebti, S. M. (2011). Targeting protein prenylation for cancer therapy. *Nature reviews. Cancer*, 11(11):775–791.

- Blessing, W. W. (1988). Depressor neurons in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla. *The American journal of physiology*, 254(4 Pt 2):H686–92.
- Boesen, E. I., Williams, D. L., Pollock, J. S., and Pollock, D. M. (2010). Immunosuppression with mycophenolate mofetil attenuates the development of hypertension and albuminuria in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 37(10):1016–1022.
- Bolívar, J. J. (2013). Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International journal of hypertension*, 2013:547809.
- Bond, M., Wu, Y.-J., Sala-Newby, G. B., and Newby, A. C. (2008). Rho GTPase, Rac1, regulates Skp2 levels, vascular smooth muscle cell proliferation, and intima formation in vitro and in vivo. *Cardiovascular research*, 80(2):290–298.
- Borsellino, G., Kleinewietfeld, M., Di Mitri, D., Sternjak, A., Diamantini, A., Giometto, R., Höpner, S., Centonze, D., Bernardi, G., Dell'Acqua, M. L., Rossini, P. M., Battistini, L., Röttschke, O., and Falk, K. (2007). Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3⁺ Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*, 110(4):1225–1232.
- Brantley-Sieders, D. M., Zhuang, G., Vaught, D., Freeman, T., Hwang, Y., Hicks, D., and Chen, J. (2009). Host deficiency in Vav2/3 guanine nucleotide exchange factors impairs tumor growth, survival, and angiogenesis in vivo. *Molecular cancer research : MCR*, 7(5):615–623.
- Brown, M. S. and Goldstein, J. L. (2008). Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell metabolism*, 7(2):95–96.
- Bubeck Wardenburg, J., Pappu, R., Bu, J. Y., Mayer, B., Chernoff, J., Straus, D., and

- Chan, A. C. (1998). Regulation of PAK activation and the T cell cytoskeleton by the linker protein SLP-76. *Immunity*, 9(5):607–616.
- Bunner, A. E., Chandrasekera, P. C., and Barnard, N. D. (2014). Knockout mouse models of insulin signaling: Relevance past and future. *World journal of diabetes*, 5(2):146–159.
- Bustelo, X. R. (2000). Regulatory and signaling properties of the Vav family. *Molecular and cellular biology*, 20(5):1461–1477.
- Bustelo, X. R. (2001). Vav proteins, adaptors and cell signaling. *Oncogene*, 20(44):6372–6381.
- Bustelo, X. R. (2002). Understanding Rho/Rac biology in T-cells using animal models. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 24(7):602–612.
- Bustelo, X. R. (2012). Vav Family. *Encyclopedia of Signaling Molecules*.
- Caballero, A. E. (2004). Endothelial dysfunction, inflammation, and insulin resistance: a focus on subjects at risk for type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 4(4):237–246.
- Caloca, M. J., Zugaza, J. L., and Bustelo, X. R. (2008). Mechanistic analysis of the amplification and diversification events induced by Vav proteins in B-lymphocytes. *The Journal of biological chemistry*, 283(52):36454–36464.
- Cameron, A. J., Shaw, J. E., and Zimmet, P. Z. (2004). The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 33(2):351–75– table of contents.
- Cannon, B. and Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*, 84(1):277–359.

- Cella, M., Fujikawa, K., Tassi, I., Kim, S., Latinis, K., Nishi, S., Yokoyama, W., Colonna, M., and Swat, W. (2004). Differential requirements for Vav proteins in DAP10- and ITAM-mediated NK cell cytotoxicity. *The Journal of experimental medicine*, 200(6):817–823.
- Chen, X., Priatel, J. J., Chow, M. T., and Teh, H.-S. (2008). Preferential development of CD4 and CD8 T regulatory cells in RasGRP1-deficient mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 180(9):5973–5982.
- Chen, Y., Corriden, R., Inoue, Y., Yip, L., Hashiguchi, N., Zinkernagel, A., Nizet, V., Insel, P. A., and Junger, W. G. (2006). ATP release guides neutrophil chemotaxis via P2Y2 and A3 receptors. *Science (New York, N.Y.)*, 314(5806):1792–1795.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews. Endocrinology*, 5(7):374–381.
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A. S., and Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of lipid research*, 46(11):2347–2355.
- Colomba, A., Giuriato, S., Dejean, E., Thornber, K., Delsol, G., Tronchère, H., Meggetto, F., Payrastre, B., and Gaits-Iacovoni, F. (2011). Inhibition of Rac controls NPM-ALK-dependent lymphoma development and dissemination. *Blood cancer journal*, 1(6):e21.
- Costello, P. S., Walters, A. E., Mee, P. J., Turner, M., Reynolds, L. F., Prisco, A., Sarner, N., Zamoyska, R., and Tybulewicz, V. L. (1999). The Rho-family GTP exchange factor Vav is a critical transducer of T cell receptor signals to the calcium, ERK, and NF-kappaB pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(6):3035–3040.

- Cowan, C. W., Shao, Y. R., Sahin, M., Shamah, S. M., Lin, M. Z., Greer, P. L., Gao, S., Griffith, E. C., Brugge, J. S., and Greenberg, M. E. (2005). Vav family GEFs link activated Ephs to endocytosis and axon guidance. *Neuron*, 46(2):205–217.
- Crespo, P., Bustelo, X. R., Aaronson, D. S., Coso, O. A., López-Barahona, M., Barbacid, M., and Gutkind, J. S. (1996). Rac-1 dependent stimulation of the JNK/SAPK signaling pathway by Vav. *Oncogene*, 13(3):455–460.
- Crowley, S. D., Song, Y.-S., Lin, E. E., Griffiths, R., Kim, H.-S., and Ruiz, P. (2010). Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 298(4):R1089–97.
- De Miguel, C., Das, S., Lund, H., and Mattson, D. L. (2010). T lymphocytes mediate hypertension and kidney damage in Dahl salt-sensitive rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 298(4):R1136–42.
- Deaglio, S., Dwyer, K. M., Gao, W., Friedman, D., Usheva, A., Erat, A., Chen, J.-F., Enjyoji, K., Linden, J., Oukka, M., Kuchroo, V. K., Strom, T. B., and Robson, S. C. (2007). Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *The Journal of experimental medicine*, 204(6):1257–1265.
- Deaglio, S. and Robson, S. C. (2011). Ectonucleotidases as regulators of purinergic signaling in thrombosis, inflammation, and immunity. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 61:301–332.
- Desroches, S. and Lamarche, B. (2007). The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 32(1):23–32.

- Duvnjak, L. and Duvnjak, M. (2009). The metabolic syndrome - an ongoing story. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 60 Suppl 7:19–24.
- Eckel, R. H., Alberti, K. G. M. M., Grundy, S. M., and Zimmet, P. Z. (2010). The metabolic syndrome. *Lancet*, 375(9710):181–183.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., and Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365(9468):1415–1428.
- Enriori, P. J., Evans, A. E., Sinnayah, P., Jobst, E. E., Tonelli-Lemos, L., Billes, S. K., Glavas, M. M., Grayson, B. E., Perello, M., Nillni, E. A., Grove, K. L., and Cowley, M. A. (2007). Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell metabolism*, 5(3):181–194.
- Faccio, R., Teitelbaum, S. L., Fujikawa, K., Chappel, J., Zallone, A., Tybulewicz, V. L., Ross, F. P., and Swat, W. (2005). Vav3 regulates osteoclast function and bone mass. *Nature medicine*, 11(3):284–290.
- Fischer, K. D., Zmuldzinas, A., Gardner, S., Barbacid, M., Bernstein, A., and Guidos, C. (1995). Defective T-cell receptor signalling and positive selection of Vav-deficient CD4+ CD8+ thymocytes. *Nature*, 374(6521):474–477.
- Fujikawa, K., Miletic, A. V., Alt, F. W., Faccio, R., Brown, T., Hoog, J., Fredericks, J., Nishi, S., Mildiner, S., Moores, S. L., Brugge, J., Rosen, F. S., and Swat, W. (2003). Vav1/2/3-null mice define an essential role for Vav family proteins in lymphocyte development and activation but a differential requirement in MAPK signaling in T and B cells. *The Journal of experimental medicine*, 198(10):1595–1608.
- Gakidis, M. A. M., Cullere, X., Olson, T., Wilsbacher, J. L., Zhang, B., Moores, S. L., Ley, K., Swat, W., Mayadas, T., and Brugge, J. S. (2004). Vav GEFs are required

- for beta2 integrin-dependent functions of neutrophils. *The Journal of cell biology*, 166(2):273–282.
- Gasmi, L., McLennan, A. G., and Edwards, S. W. (1996). The diadenosine polyphosphates Ap3A and Ap4A and adenosine triphosphate interact with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to delay neutrophil apoptosis: implications for neutrophil: platelet interactions during inflammation. *Blood*, 87(8):3442–3449.
- Gehrig, S., Duerr, J., Weitnauer, M., Wagner, C. J., Graeber, S. Y., Schatterny, J., Hirtz, S., Belaaouaj, A., Dalpke, A. H., Schultz, C., and Mall, M. A. (2014). Lack of Neutrophil Elastase Reduces Inflammation, Mucus Hypersecretion, and Emphysema, but Not Mucus Obstruction, in Mice with Cystic Fibrosis-like Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 189(9):1082–1092.
- Gill, H., Mugo, M., Whaley-Connell, A., Stump, C., and Sowers, J. R. (2005). The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences*, 330(6):290–294.
- Ginsberg, H. N., Zhang, Y.-L., and Hernandez-Ono, A. (2005). Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of medical research*, 36(3):232–240.
- Giorda, C., Appendino, M., Mason, M. G., Imperiale, E., and Pagano, G. (1995). Alpha 1-blocker doxazosin improves peripheral insulin sensitivity in diabetic hypertensive patients. *Metabolism: clinical and experimental*, 44(5):673–676.
- Giugliano, D., Ceriello, A., and Esposito, K. (2006). The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(4):677–685.

- Goldberg, I. J., Eckel, R. H., and Abumrad, N. A. (2009). Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase- and CD36-mediated pathways. *Journal of lipid research*, 50 Suppl:S86–90.
- Guyenet, P. G. (2006). The sympathetic control of blood pressure. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(5):335–346.
- Guzik, T. J., Hoch, N. E., Brown, K. A., McCann, L. A., Rahman, A., Dikalov, S., Goronzy, J., Weyand, C., and Harrison, D. G. (2007). Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *The Journal of experimental medicine*, 204(10):2449–2460.
- Hale, C. F., Dietz, K. C., Varela, J. A., Wood, C. B., Zirlin, B. C., Leverich, L. S., Greene, R. W., and Cowan, C. W. (2011). Essential role for vav Guanine nucleotide exchange factors in brain-derived neurotrophic factor-induced dendritic spine growth and synapse plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(35):12426–12436.
- Hall, A. B., Gakidis, M. A. M., Glogauer, M., Wilsbacher, J. L., Gao, S., Swat, W., and Brugge, J. S. (2006). Requirements for Vav guanine nucleotide exchange factors and Rho GTPases in FcγR- and complement-mediated phagocytosis. *Immunity*, 24(3):305–316.
- Hinz, B. (2009). Tissue stiffness, latent TGF-β1 activation, and mechanical signal transduction: implications for the pathogenesis and treatment of fibrosis. *Current rheumatology reports*, 11(2):120–126.
- Hori, S., Nomura, T., and Sakaguchi, S. (2003). Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5609):1057–1061.

- Hunter, S. G., Zhuang, G., Brantley-Sieders, D., Swat, W., Cowan, C. W., and Chen, J. (2006). Essential role of Vav family guanine nucleotide exchange factors in EphA receptor-mediated angiogenesis. *Molecular and cellular biology*, 26(13):4830–4842.
- Iannitti, R. G., Carvalho, A., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Casagrande, A., Zelante, T., Vacca, C., Fallarino, F., Puccetti, P., Massi-Benedetti, C., Defilippi, G., Russo, M., Porcaro, L., Colombo, C., Ratclif, L., De Benedictis, F. M., and Romani, L. (2013). Th17/Treg imbalance in murine cystic fibrosis is linked to indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency but corrected by kynurenines. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(6):609–620.
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, M. R., and Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 24(4):683–689.
- Junger, W. G. (2011). Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nature reviews. Immunology*, 11(3):201–212.
- Jüttner, B., Bencel, M., Weissig, A., Studzinski, A., Stenger, K., and Scheinichen, D. (2009). Mycophenolic acid inhibits PMA-induced activation of the neutrophil respiratory burst. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, 11(3):235–240.
- Kajantie, E. and Räikkönen, K. (2010). Early life predictors of the physiological stress response later in life. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(1):23–32.
- Kannel, W. B. (2000). Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *The American journal of cardiology*, 85(2):251–255.
- Kaur, J. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology research and practice*, 2014:943162.

- Kelley, A. E., Baldo, B. A., Pratt, W. E., and Will, M. J. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiology & behavior*, 86(5):773–795.
- Klop, B., Elte, J. W. F., and Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4):1218–1240.
- Kohn, Y., Sei, Y., Koshiha, M., Kim, H. O., and Jacobson, K. A. (1996). Induction of apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells by adenosine A(3) receptor agonists. *Biochemical and biophysical research communications*, 219(3):904–910.
- Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K., Salpea, K. D., and Mikhailidis, D. P. (2007). The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *The American journal of the medical sciences*, 333(6):362–371.
- Koziak, K., Sévigny, J., Robson, S. C., Siegel, J. B., and Kaczmarek, E. (1999). Analysis of CD39/ATP diphosphohydrolase (ATPDase) expression in endothelial cells, platelets and leukocytes. *Thrombosis and haemostasis*, 82(5):1538–1544.
- Kvakan, H., Kleinewietfeld, M., Qadri, F., Park, J.-K., Fischer, R., Schwarz, I., Rahn, H.-P., Plehm, R., Wellner, M., Elitok, S., Gratzke, P., Dechend, R., Luft, F. C., and Muller, D. N. (2009). Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. *Circulation*, 119(22):2904–2912.
- Lambert, G. W., Straznicky, N. E., Lambert, E. A., Dixon, J. B., and Schlaich, M. P. (2010). Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacology & therapeutics*, 126(2):159–172.

- Lifton, R. P., Gharavi, A. G., and Geller, D. S. (2001). Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*, 104(4):545–556.
- Locke, R. M., Rial, E., Scott, I. D., and Nicholls, D. G. (1982). Fatty acids as acute regulators of the proton conductance of hamster brown-fat mitochondria. *European journal of biochemistry / FEBS*, 129(2):373–380.
- Loirand, G., Sauzeau, V., and Pacaud, P. (2013). Small G proteins in the cardiovascular system: physiological and pathological aspects. *Physiological reviews*, 93(4):1659–1720.
- Loirand, G., Scalbert, E., Bril, A., and Pacaud, P. (2008). Rho exchange factors in the cardiovascular system. *Current opinion in pharmacology*, 8(2):174–180.
- Lorell, B. H. and Carabello, B. A. (2000). Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*, 102(4):470–479.
- Madden, C. J. (2012). Glucoprivation in the ventrolateral medulla decreases brown adipose tissue sympathetic nerve activity by decreasing the activity of neurons in raphe pallidus. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 302(2):R224–32.
- Madhur, M. S., Lob, H. E., McCann, L. A., Iwakura, Y., Blinder, Y., Guzik, T. J., and Harrison, D. G. (2010a). Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*, 55(2):500–507.
- Madhur, M. S., Lob, H. E., McCann, L. A., Iwakura, Y., Blinder, Y., Guzik, T. J., and Harrison, D. G. (2010b). Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*, 55(2):500–507.
- Malhotra, A., Kang, B. P., Cheung, S., Opawumi, D., and Meggs, L. G. (2001).

- Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*, 50(8):1918–1926.
- Maliszewski, C. R., Delespesse, G. J., Schoenborn, M. A., Armitage, R. J., Fanslow, W. C., Nakajima, T., Baker, E., Sutherland, G. R., Poindexter, K., and Birks, C. (1994). The CD39 lymphoid cell activation antigen. Molecular cloning and structural characterization. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 153(8):3574–3583.
- Manetz, T. S., Gonzalez-Espinosa, C., Arudchandran, R., Xirasagar, S., Tybulewicz, V., and Rivera, J. (2001). Vav1 regulates phospholipase cgamma activation and calcium responses in mast cells. *Molecular and cellular biology*, 21(11):3763–3774.
- Marvar, P. J., Thabet, S. R., Guzik, T. J., Lob, H. E., McCann, L. A., Weyand, C., Gordon, F. J., and Harrison, D. G. (2010). Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circulation research*, 107(2):263–270.
- Maser, R. E., Lenhard, M. J., Kolm, P., and Edwards, D. G. (2013). Direct renin inhibition improves parasympathetic function in diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15(1):28–34.
- Menacho-Márquez, M., García-Escudero, R., Ojeda, V., Abad, A., Delgado, P., Costa, C., Ruiz, S., Alarcón, B., Paramio, J. M., and Bustelo, X. R. (2013). The Rho exchange factors Vav2 and Vav3 favor skin tumor initiation and promotion by engaging extracellular signaling loops. *PLoS biology*, 11(7):e1001615.
- Mervaala, E., Müller, D. N., Park, J. K., Dechend, R., Schmidt, F., Fiebeler, A., Bieringer, M., Breu, V., Ganten, D., Haller, H., and Luft, F. C. (2000). Cyclosporin A protects against angiotensin II-induced end-organ damage in double transgenic

- rats harboring human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*, 35(1 Pt 2):360–366.
- Miletic, A. V., Graham, D. B., Montgrain, V., Fujikawa, K., Kloeppe, T., Brim, K., Weaver, B., Schreiber, R., Xavier, R., and Swat, W. (2007). Vav proteins control MyD88-dependent oxidative burst. *Blood*, 109(8):3360–3368.
- Morrison, S. F. (1999). RVLM and raphe differentially regulate sympathetic outflows to splanchnic and brown adipose tissue. *The American journal of physiology*, 276(4 Pt 2):R962–73.
- Morrison, S. F., Nakamura, K., and Madden, C. J. (2008). Central control of thermogenesis in mammals. *Experimental physiology*, 93(7):773–797.
- Muller, D. N., Shagdarsuren, E., Park, J.-K., Dechend, R., Mervaala, E., Hampich, F., Fiebeler, A., Ju, X., Finckenberg, P., Theuer, J., Viedt, C., Kreuzer, J., Heidecke, H., Haller, H., Zenke, M., and Luft, F. C. (2002). Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. *The American journal of pathology*, 161(5):1679–1693.
- Murata, T., Ohnishi, H., Okazawa, H., Murata, Y., Kusakari, S., Hayashi, Y., Miyashita, M., Itoh, H., Oldenburg, P.-A., Furuya, N., and Matozaki, T. (2006). CD47 promotes neuronal development through Src- and FRG/Vav2-mediated activation of Rac and Cdc42. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(48):12397–12407.
- Neels, J. G. and Olefsky, J. M. (2006). Inflamed fat: what starts the fire? *The Journal of clinical investigation*, 116(1):33–35.
- Nogueras, F., Espinosa, M. D., Mansilla, A., Torres, J. T., Cabrera, M. A., and

- Martín-Vivaldi, R. (2005). Mycophenolate mofetil-induced neutropenia in liver transplantation. *Transplantation proceedings*, 37(3):1509–1511.
- O'Rourke, L. M., Tooze, R., Turner, M., Sandoval, D. M., Carter, R. H., Tybulewicz, V. L., and Fearon, D. T. (1998). CD19 as a membrane-anchored adaptor protein of B lymphocytes: costimulation of lipid and protein kinases by recruitment of Vav. *Immunity*, 8(5):635–645.
- Pang, J., Chan, D. C., and Watts, G. F. (2014). Origin and therapy for hypertriglyceridaemia in type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 5(2):165–175.
- Pardo, A., Barrios, R., Gaxiola, M., Segura-Valdez, L., Carrillo, G., Estrada, A., Mejía, M., and Selman, M. (2000). Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(5):1698–1704.
- Pearce, A. C., Senis, Y. A., Billadeau, D. D., Turner, M., Watson, S. P., and Vigorito, E. (2004). Vav1 and vav3 have critical but redundant roles in mediating platelet activation by collagen. *The Journal of biological chemistry*, 279(52):53955–53962.
- Platten, M., Youssef, S., Hur, E. M., Ho, P. P., Han, M. H., Lanz, T. V., Phillips, L. K., Goldstein, M. J., Bhat, R., Raine, C. S., Sobel, R. A., and Steinman, L. (2009). Blocking angiotensin-converting enzyme induces potent regulatory T cells and modulates TH1- and TH17-mediated autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(35):14948–14953.
- Quevedo, C., Sauzeau, V., Menacho-Márquez, M., Castro-Castro, A., and Bustelo, X. R. (2010). Vav3-deficient mice exhibit a transient delay in cerebellar development. *Molecular biology of the cell*, 21(6):1125–1139.
- Rahmouni, K., Correia, M. L. G., Haynes, W. G., and Mark, A. L. (2005).

- Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*, 45(1):9–14.
- Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12):1595–1607.
- Reynolds, L. F., Smyth, L. A., Norton, T., Freshney, N., Downward, J., Kioussis, D., and Tybulewicz, V. L. J. (2002). Vav1 transduces T cell receptor signals to the activation of phospholipase C-gamma1 via phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent pathways. *The Journal of experimental medicine*, 195(9):1103–1114.
- Robidoux, J., Martin, T. L., and Collins, S. (2004). Beta-adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 44(1):297–323.
- Rodríguez-Iturbe, B., Pons, H., Quiroz, Y., Gordon, K., Rincón, J., Chávez, M., Parra, G., Herrera-Acosta, J., Gómez-Garre, D., Largo, R., Egido, J., and Johnson, R. J. (2001). Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney international*, 59(6):2222–2232.
- Sauzeau, V., Horta-Junior, J. A. C., Riobos, A. S., Fernández, G., Sevilla, M. A., López, D. E., Montero, M. J., Rico, B., and Bustelo, X. R. (2010a). Vav3 is involved in GABAergic axon guidance events important for the proper function of brainstem neurons controlling cardiovascular, respiratory, and renal parameters. *Molecular biology of the cell*, 21(23):4251–4263.
- Sauzeau, V., Jerkic, M., López-Novoa, J. M., and Bustelo, X. R. (2007). Loss of Vav2 proto-oncogene causes tachycardia and cardiovascular disease in mice. *Molecular biology of the cell*, 18(3):943–952.
- Sauzeau, V., Sevilla, M. A., Montero, M. J., and Bustelo, X. R. (2010b). The Rho/Rac

- exchange factor Vav2 controls nitric oxide-dependent responses in mouse vascular smooth muscle cells. *The Journal of clinical investigation*, 120(1):315–330.
- Sauzeau, V., Sevilla, M. A., Rivas-Elena, J. V., de Alava, E., Montero, M. J., López-Novoa, J. M., and Bustelo, X. R. (2006). Vav3 proto-oncogene deficiency leads to sympathetic hyperactivity and cardiovascular dysfunction. *Nature medicine*, 12(7):841–845.
- Saveliev, A., Vanes, L., Ksionda, O., Rapley, J., Smerdon, S. J., Rittinger, K., and Tybulewicz, V. L. J. (2009). Function of the nucleotide exchange activity of vav1 in T cell development and activation. *Science signaling*, 2(101):ra83–ra83.
- Savontaus, E., Fagerholm, V., Rahkonen, O., and Scheinin, M. (2008). Reduced blood glucose levels, increased insulin levels and improved glucose tolerance in alpha2A-adrenoceptor knockout mice. *European journal of pharmacology*, 578(2-3):359–364.
- Shao, J., Nangaku, M., Miyata, T., Inagi, R., Yamada, K., Kurokawa, K., and Fujita, T. (2003). Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury. *Hypertension*, 42(1):31–38.
- Shevach, E. M. (2009). Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*, 30(5):636–645.
- Shin, E. Y., Lee, C. S., Park, M. H., Kim, D. J., Kwak, S. J., and Kim, E. G. (2009). Involvement of betaPIX in angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells. *Experimental & molecular medicine*, 41(6):387–396.
- Smith, E., von Vietinghoff, S., Stark, M. A., Zarbock, A., Sanders, J. M., Duley, A., Rivera-Nieves, J., Bender, T. P., and Ley, K. (2009). T-lineage cells require the

- thymus but not VDJ recombination to produce IL-17A and regulate granulopoiesis in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 183(9):5685–5693.
- Spurrell, D. R., Luckashenak, N. A., Minney, D. C., Chaplin, A., Penninger, J. M., Liwski, R. S., Clements, J. L., and West, K. A. (2009). Vav1 regulates the migration and adhesion of dendritic cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 183(1):310–318.
- Suzuki, E., Mellins, E. D., Gershwin, M. E., Nestle, F. O., and Adamopoulos, I. E. (2014). The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5):496–502.
- Swaidani, S., Bulek, K., Kang, Z., Liu, C., Lu, Y., Yin, W., Aronica, M., and Li, X. (2009). The critical role of epithelial-derived Act1 in IL-17- and IL-25-mediated pulmonary inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(3):1631–1640.
- Tanaka, Y., So, T., Lebedeva, S., Croft, M., and Altman, A. (2005). Impaired IL-4 and c-Maf expression and enhanced Th1-cell development in Vav1-deficient mice. *Blood*, 106(4):1286–1295.
- Tarakhovsky, A., Turner, M., Schaal, S., Mee, P. J., Duddy, L. P., Rajewsky, K., and Tybulewicz, V. L. (1995). Defective antigen receptor-mediated proliferation of B and T cells in the absence of Vav. *Nature*, 374(6521):467–470.
- Tedford, K., Nitschke, L., Girkontaite, I., Charlesworth, A., Chan, G., Sakk, V., Barbacid, M., and Fischer, K. D. (2001). Compensation between Vav-1 and Vav-2 in B cell development and antigen receptor signaling. *Nature immunology*, 2(6):548–555.
- Tiringer, K., Treis, A., Fucik, P., Gona, M., Gruber, S., Renner, S., Dehlink, E., Nachbaur, E., Horak, F., Jaksch, P., Döring, G., Cramer, R., Jung, A., Rochat, M. K.,

- Hörmann, M., Spittler, A., Klepetko, W., Akdis, C. A., Szépfalusi, Z., Frischer, T., and Eiwegger, T. (2013). A Th17- and Th2-skewed cytokine profile in cystic fibrosis lungs represents a potential risk factor for *Pseudomonas aeruginosa* infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(6):621–629.
- Trayhurn, P. and Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *The British journal of nutrition*, 92(3):347–355.
- Tsai, S., Clemente-Casares, X., and Santamaria, P. (2011). CD8(+) Tregs in autoimmunity: learning "self"-control from experience. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 68(23):3781–3795.
- Turner, M., Mee, P. J., Walters, A. E., Quinn, M. E., Mellor, A. L., Zamoyska, R., and Tybulewicz, V. L. (1997). A requirement for the Rho-family GTP exchange factor Vav in positive and negative selection of thymocytes. *Immunity*, 7(4):451–460.
- Vaz, M., Jennings, G., Turner, A., Cox, H., Lambert, G., and Esler, M. (1997). Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*, 96(10):3423–3429.
- Verberne, A. J. M. and Sartor, D. M. (2010). Rostroventrolateral medullary neurons modulate glucose homeostasis in the rat. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 299(5):E802–7.
- Vignali, D. A. A., Collison, L. W., and Workman, C. J. (2008). How regulatory T cells work. *Nature reviews. Immunology*, 8(7):523–532.
- Vigorito, E., Gambardella, L., Colucci, F., McAdam, S., and Turner, M. (2005). Vav proteins regulate peripheral B-cell survival. *Blood*, 106(7):2391–2398.
- Vigorito, E., Kovesdi, D., and Turner, M. (2006). Synergistic activation of PKD by the

- B cell antigen receptor and CD19 requires PI3K, Vav1 and PLCgamma. *Cellular signalling*, 18(9):1455–1460.
- von Boehmer, H. (2005). Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nature immunology*, 6(4):338–344.
- Wang, C. C. L., Goalstone, M. L., and Draznin, B. (2004). Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*, 53(11):2735–2740.
- Wang, R., Zhao, N., Li, S., Fang, J.-H., Chen, M.-X., Yang, J., Jia, W.-H., Yuan, Y., and Zhuang, S.-M. (2013). MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42. *Hepatology*, 58(2):642–653.
- Wirth, A., Benyó, Z., Lukasova, M., Leutgeb, B., Wettschureck, N., Gorbey, S., Orsy, P., Horváth, B., Maser-Gluth, C., Greiner, E., Lemmer, B., Schütz, G., Gutkind, J. S., and Offermanns, S. (2008). G12-G13-LARG-mediated signaling in vascular smooth muscle is required for salt-induced hypertension. *Nature medicine*, 14(1):64–68.
- Wu, J.-H., Fanaroff, A. C., Sharma, K. C., Smith, L. S., Brian, L., Eipper, B. A., Mains, R. E., Freedman, N. J., and Zhang, L. (2013). Kalirin promotes neointimal hyperplasia by activating Rac in smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 33(4):702–708.
- Wynn, T. A. and Ramalingam, T. R. (2012). Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature medicine*, 18(7):1028–1040.
- Yamauchi, J., Chan, J. R., and Shooter, E. M. (2004). Neurotrophins regulate Schwann cell migration by activating divergent signaling pathways dependent on Rho GTPases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(23):8774–8779.

References

- Yoo, A. S. and Greenwald, I. (2005). LIN-12/Notch activation leads to microRNA-mediated down-regulation of Vav in *C. elegans*. *Science (New York, N.Y.)*, 310(5752):1330–1333.
- Zhang, R., Alt, F. W., Davidson, L., Orkin, S. H., and Swat, W. (1995). Defective signalling through the T- and B-cell antigen receptors in lymphoid cells lacking the vav proto-oncogene. *Nature*, 374(6521):470–473.
- Zins, K., Lucas, T., Reichl, P., Abraham, D., and Aharinejad, S. (2013). A Rac1/Cdc42 GTPase-specific small molecule inhibitor suppresses growth of primary human prostate cancer xenografts and prolongs survival in mice. *PloS one*, 8(9):e74924.