



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA Y FARMACOLOGÍA

GAB1 Y SUS FUNCIONES FISIOPATOLÓGICAS

REVISIÓN SISTEMÁTICA

GAB1 AND ITS PHYSIOPATHOLOGICAL FUNCTIONS

A SYSTEMATIC REVIEW

TRABAJO DE FIN DE GRADO/MÁSTER

GRADO EN MEDICINA

CVRSO 2020-2021

AVTOR: FRANCISCO JOSVÉ CORDERO PÉREZ
TVTOR/A: DRA. MARINA HÓLGADO MADRUGA



A mis padres, que me enseñaron a ser como soy; y a mi abuelo, por inspirarme a ser la persona que quiero ser.

(Imagen de portada: "Mycoplasma Mycoides", realizada por David Goodsell)



F. Josué Cordero Pérez
Año 2021

Agradecimientos

Me es imposible acabar este trabajo sin dejar narrado aquí de la forma más resumida posible lo que ha supuesto para mí, como persona, como estudiante y como futuro médico. Esto me ayudará a recordar siempre los momentos que he vivido dentro y fuera del laboratorio y a las personas que he conocido gracias a él, a todos vosotros, gracias. A pesar de que este trabajo fue concebido en un principio para ser experimental, la situación epidemiológica y el plan de estudios no lo hicieron posible. Sin embargo, quiero agradecer a todas aquellas personas que han contribuido directa e indirectamente a que este trabajo de casi 3 años de duración, el cual ha sido una parte de mi vida, haya llegado a su punto final.

En primer lugar, a mi tutora, la Dra. Marina Holgado Madruga, principal sustento y dirección en este trabajo, gracias por llevarme de la mano en este camino lleno de baches y piedras también llamado investigación, gracias por ayudarme a descubrirlo a pesar de no dedicarme a ello, y gracias por todos los roles que has adoptado conmigo, tanto como tutora, amiga y hasta madre en algunas ocasiones.

A Mirari, porque este trabajo te lo debo a ti. Gracias. Por apoyarme siempre. Por todos los momentos que has estado a mi lado. Por dejarme admirar lo que haces, tu investigación y la persona que eres. Porque sin este trabajo jamás nos habiéramos conocido.

A los técnicos de laboratorio, cuya labor es fundamental día tras día para que todos los experimentos salgan a flote. En especial gracias a ti, María José por ayudarme siempre, en todos los ámbitos.

A mi madre, por enseñarme a vivir, por enseñarme la perseverancia y a la que le debo todos mis triunfos y la persona que soy.

A mi padre, por enseñarme la pasión por aprender y que "los hombres que luchan todos los días son imprescindibles".

A mi abuelo, la persona que más admiro y admiraré, del cual se podría escribir un libro. Maestro, letrado, agricultor, carpintero, fontanero, etc. Pero por encima de todo una buena persona. Gracias por enseñarme que la juventud está en el espíritu.

A mi abuela Juli, que ya no está, la persona con más bondad que he conocido.

A las personas que han contribuido a mi formación:

A Alicia Arroyo de las Heras, por creer en mí cuando nadie lo hacía, por animarme a seguir siempre adelante. Tienes parte de culpa de que haya llegado hasta aquí.

A Marisol Jiménez, por enseñarme la perseverancia en la música y que "nada en la vida se consigue sin esfuerzo".

A Enrique Linares Martín, Kike. Por inculcarme la pasión por el Piragüismo y la perseverancia en el deporte y en la vida.

A José María Recio Córdova, por enseñarme a cómo ser buen médico y un médico bueno a través del ejemplo.

A mi prima Ana y a mis amigos, pilares fundamentales en mi vida: Adrián (Fiti), Alejandro (Alfe), Andrea, Andrés, Blanca, Carlos, José, Laura, Lidia, Luis, Pablo (Loren), Néstor, Pablo, Samuel y Víctor (Torcar).

A mis compañeras de laboratorio: Isabel, Judit y Mirari por ayudarme siempre que lo necesité.

ABREVIATURAS

Act: Actividad/Activación

Akt (PKB) : Akt Protein Kinase B; Akt Proteína Quinasa B

CagA: Cytotoxin-associated gene A (*H.Pylori*); Gen de la citotoxina A de *H. Pylori*

CCL19/CCR7: C-C Motif Ligand 19/ C-C motif chemokine receptor type 7; Ligando de Quimiocina 19 y receptor de quimiocinas C-C tipo 7

cDNA: Complementary DNA; ADN complementario

c-Jun: Jun Proto-Oncogene; Proteína codificada por el gen JUN

CRK/CRKII: Avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog; homólogo del oncogén CT10 del virus del sarcoma aviar v-crk

DOS: Daughter of Sevenless gene in *Drosophila Melanogaster*; gen "Daughter of Sevenless" de *Drosophila Melanogaster*

eNOS: Endothelial Nitric Oxide synthase; Óxido Nítrico Sintasa endotelial

ERK: Extracellular signal-regulated kinases; Quinasas reguladas por señales extracelulares

FGFR: Fibroblastic Growth Factor Receptor; receptores del factor de crecimiento fibroblástico

Gab1/2/3: Grb2 associated Binder Protein-1/2/3; Proteína de anclaje asociada a Grb2 1/2/3

gC1q-r: Globular C1q Receptor (*Listeria Monocytogenes*); Receptor Globular C1q (de *Listeria Monocytogenes*)

Grb-2: Growth factor receptor-bound protein 2; Proteína de unión al receptor de factores de crecimiento-2

GWAS: Genome-wide association study; Estudio de asociación del genoma completo

H.Pylori: *Helicobacter Pylori*

IF: Immunofluorescence assays; Estudios de Inmunofluorescencia

IHQ: Immunohistochemistry assays; Estudios de Inmunohistoquímica

IL-4: Interleukin- 4; Interleucina- 4

IL-4r: Interleukin- 4 Receptor; Receptor de Interleucina- 4

IL-13: Interleukin-13; Interleucina- 13

iRNA: Interference RNA; ARN de Interferencia

JAK-STAT6: Janus kinase/signal transducer and activator of transcription; Quinasa Janus/ Transductor de Señal y activador de Transcripción

JNK: C-Jun N-Terminal Kinases; Quinasas del extremo N-Terminal de C-Jun

K.O/K.D/K.I: "Knock-out"/ "Knock-down"/ "Knock-in"

(L) KFL2/4: (Lung) Kruppel-like transcription factor 2; Factor de Transcripción con analogía Kruppel-Like

L.Monocytogenes/L.M: *Listeria Monocytogenes*

lnlB: *Listeria Monocytogenes* Internalin B; Internalina B de *Listeria Monocytogenes*

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases; Proteínas Quinasas activadoras de mitosis

MBD: Met Binding Domain; Dominio de unión a Met

MEKK: Mitogen-activated protein kinase, Quinasa de las proteínas quinasas activadoras de mitosis

MeSH: Medical Subject Headings; Términos encabezados de temas médicos

c-Met: Tyrosine-protein kinase Met or hepatocyte growth factor receptor (HGFR); Tirosina quinasa Met o receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.

miRNA: Interference microRNA; microARN de interferencia

mRNA: Messenger RNA; ARN mensajero.

NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

P85/p110: Subunidad p85/p110 de PI(3)K

PH: Pleckstrin homology domain; Dominio con homología Pleckstrina

PI(3)K: Phosphoinositide 3-kinases (PI(3)Ks); Fosfatidil-Inositol 3 Kinasa

PIP2: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; fosfatidilinositol 4,5- bifosfato

PKA: Protein Kinase A; Proteína Quinasa

PLC-γ: Phospholipase C- γ; Fosfolipasa C- γ

PTPB-1: Protein-tyrosine phosphatase 1B, Proteína tirosina fosfatasa-1B

RAC: Rac-like GTP-binding protein 1; Proteína 1 de unión a GTP similar a Rac

RAF: RAF proto-oncogene serine/threonine; Serina / treonina-proteína quinasa del protooncogén RAF

Rank-L: Receptor activator of nuclear factor κB; Receptor activador del factor nuclear κB.

RAS: Rats Sarcoma GTPase Protein; Proteína GTPasa de Sarcoma de Rata

Rho: GTPase protein Rho; Proteína GTPasa Rho

RhoA: Ras Homolog Family Member A; Miembro A de la familia homóloga de Ras

RhoGef: Homolog Family Member Gef; Miembro Gef de la familia homóloga de Ras

RS: Revisión Sistemática

S100a8: Calgranulin A; Calgranulina A

Ser: Serine; Serina

Thr: Threonine; Treonina

SH2: Src homology domain 2; Dominio homólogo a Src 2

Shc: (Src Homology 2 Domain-Containing) Transforming Protein 1; Proteína transformadora 1 con dominio de homología Src (SH2)

Src: Rose Sarcome oncogene celular homolog; Oncogen celular homólogo del Sarcoma de Rose.

SHP-2: Src homology 2 (SH2)-containing protein tyrosine phosphatase 2; Proteína tirosina fosfatasa con dominio de homología Src (SH2)

shRNA: Short hairpin RNA; ARN de horquillas cortas

SIRNA: small interfering RNA; ARN corto de interferencia

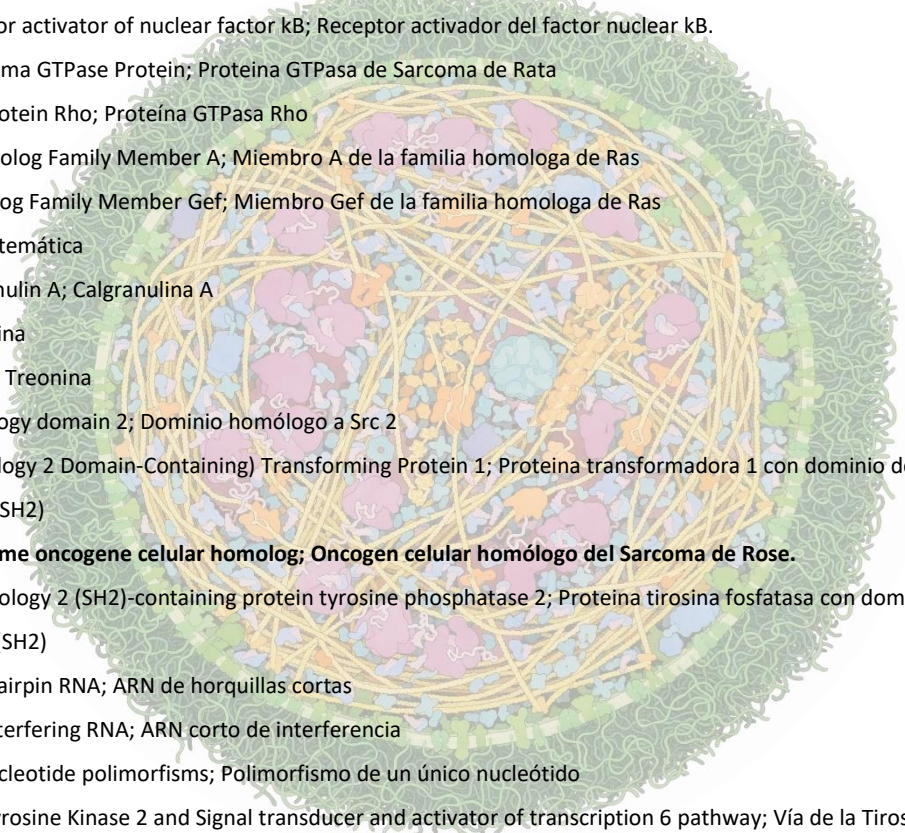
SNPs: Single nucleotide polymorphisms; Polimorfismo de un único nucleótido

TYK2-STAT6: Tyrosine Kinase 2 and Signal transducer and activator of transcription 6 pathway; Vía de la Tirosina Quinasa JAK-2 y el factor de transcripción STAT6

Tyr: Tyrosine; Tirosina

UV: Ultraviolet Radiation; Radiación Ultravioleta

VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor; Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular



RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Receptores Tirosina Quinasa	3
1.2 Estructura de Gab1	3
1.3 Vías de Señalización	5
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. OBJETIVOS	7
3.1 Objetivo General	7
3.2 Objetivos Específicos	7
4. MATERIALES Y MÉTODOS	8
3.1 Estrategia de Búsqueda	8
3.2 Criterios de Inclusión y Exclusión	10
5. RESULTADOS	11
5.1 Selección de los estudios	11
5.2 Características de los estudios	12
5.3 Resultados de los estudios	12
5.3.1 Angiogénesis	13
5.3.2 Asma Alérgica	13
5.3.3 Aterosclerosis	13
5.3.4 Desarrollo Embrionario	13
5.3.5 Estrés Oxidativo	14
5.3.6 <i>Helicobacter Pylori</i>	14
5.3.7 <i>Listeria Monocytogenes</i>	14
6. DISCUSIÓN	16
6.1 Angiogénesis	16
6.2 Asma Alérgica	16
6.3 Aterosclerosis	17
6.4 Desarrollo Embrionario	17
6.5 Estrés Oxidativo	18
6.6 <i>Helicobacter Pylori</i>	19
6.7 <i>Listeria Monocytogenes</i>	19
7. CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXO A. Metodológico	A-A
ANEXO B. Análisis Completo De Los Resultados	A-B

RESUMEN

Gab1 es una proteína de anclaje que tras ser fosforilada por distintos receptores tirosina quinasa recluta diferentes proteínas con dominios SH2 y SH3, conduciendo a la activación de determinadas vías de señales responsables de fenotipos biológicos específicos.

Si bien hay revisiones bibliográficas narrativas abordando el papel de Gab1, éstas se centran únicamente en su papel en el cáncer o en la patología inflamatoria. Sin embargo, no existe ninguna revisión bibliográfica sistemática y que además aborde un mayor espectro de sus funciones.

Por tanto, nuestro objetivo consiste en determinar la función de Gab1 y la activación de sus vías de señalización en: angiogénesis, aterosclerosis, asma alérgica, desarrollo embrionario, estrés oxidativo, infección por *Helicobacter Pylori* e infección por *Listeria Monocytogenes*.

Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos Pubmed utilizando los términos “MeSH” correspondientes a: “Gab1” “Angiogenesis”, “Atherosclerosis”, “Asthma”, “Embryonic Development”, “Oxidative Stress”, “*Helicobacter Pylori*” y “*Listeria Monocytogenes*”; y los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Se concluyó que Gab1 tiene un papel positivo en angiogénesis, asma, desarrollo embrionario e infección por listeria, que correlaciona con la activación de vías de señales específicas. Existen resultados opuestos respecto al rol de Gab1 en aterosclerosis, estrés oxidativo e infección por *Helicobacter Pylori* debido posiblemente a las condiciones experimentales específicas de cada estudio. Esta revisión destaca el papel de Gab1 como posible diana terapéutica.

Palabras Clave: “Gab1”, “Grb2-associated Binder-1”, angiogénesis, asma alérgica aterosclerosis, desarrollo embrionario, estrés oxidativo, *Helicobacter Pylori*, *Listeria Monocytogenes*.

ABSTRACT

Gab1 is a docking protein that, after being phosphorylated by different receptor tyrosine kinase, recruits distinct proteins with SH2 and SH3 domains, leading to the activation of certain signalling pathways responsible for specific biological phenotypes.

Although there are narrative literature reviews addressing the role of Gab1, these focus solely on its role in cancer or inflammatory pathology. However, there is no systematic bibliographic review that also addresses a broader spectrum of its functions.

Therefore, our objective is to determine the function of Gab1 and the activation of its signalling pathways in: angiogenesis, atherosclerosis, allergic asthma, embryonic development, oxidative stress, Helicobacter Pylori infection and Listeria Monocytogenes infection.

For this, a systematic bibliographic search was carried out in the Pubmed database using the MeSH terms corresponding to "Gab1", "Angiogenesis", "Atherosclerosis", "Asthma", "Development", "Oxidative Stress", "Helicobacter Pylori" and "Listeria Monocytogenes"; and the Boolean operators "AND" and "OR".

It was concluded that Gab1 has a positive role in angiogenesis, asthma, embryonic development and listeria infection, which correlates with the activation of specific signal pathways. There are conflicting results regarding the role of Gab1 in atherosclerosis, oxidative stress, and Helicobacter Pylori infection, possibly due to the specific experimental conditions of each study. This review highlights the role of Gab1 as a potential therapeutic target.

Key Words: "Gab1", "Grb2-associated Binder-1", angiogenesis, allergic asthma, atherosclerosis, embryonic development, oxidative stress, Helicobacter Pylori, Listeria Monocytogenes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Receptores Tirosina Quinasa

Los receptores tirosina quinasas son enzimas localizadas en la membrana celular que, tras la unión de un ligando específico a su dominio extracelular, induce la dimerización (homo o hetero) de los mismos con la subsiguiente activación de su dominio quinasa. Esto conduce a la autofosforilación del receptor en residuos de tirosina, así como la de sus sustratos, iniciándose así una cascada de señales implicadas en distintos procesos biológicos.

En la activación de vía de señales participan diferentes proteínas con actividad enzimática (SHP2, PLC- γ , etc.) y otras sin actividad, que se comportan como proteínas de anclaje (Gab1, IRS1, etc.), andamiaje (KSR, SARA, etc.) o adaptadoras (Grb2, NCK, etc.). Cualquier desregulación en esta vía de señales es responsable de distintos fenómenos patológicos. (1,2)

1.2 Estructura de Gab1

Gab1 (Grb2-associated binder 1) fue clonada por Holgado Madruga et al mediante el cribado de una librería de cDNA de expresión procedente de un glioblastoma(3). Estructuralmente, Gab1 es una proteína de anclaje que tiene un dominio pleckstrina (PH) en su extremo N-terminal, dos motivos ricos en prolina que reconocen los dominios SH3 de Grb2, múltiples sitios potenciales de fosforilación que reclutan proteínas con dominio SH2 (SHP2, p85/PI(3)K, SHC, PLC γ), un dominio MBD (MET Binding Domain) de unión al receptor MET y varios sitios consenso de fosforilación para serinas/treoninas quinasas (ERK2, PKC, Casein quinasa, cdc2 quinasa, etc.). (3)

El clonaje de Gab1 fue seguido por el de otras proteínas, constituyendo así la familia “Gab”, formada por 5 miembros: Gab1, Gab2 y Gab3, *DOS (Drosophila Melanogaster)* y *SOC1 (Caenorhabditis elegans)*. A pesar de su analogía estructural, no existe redundancia en las funciones de estas proteínas.(4)

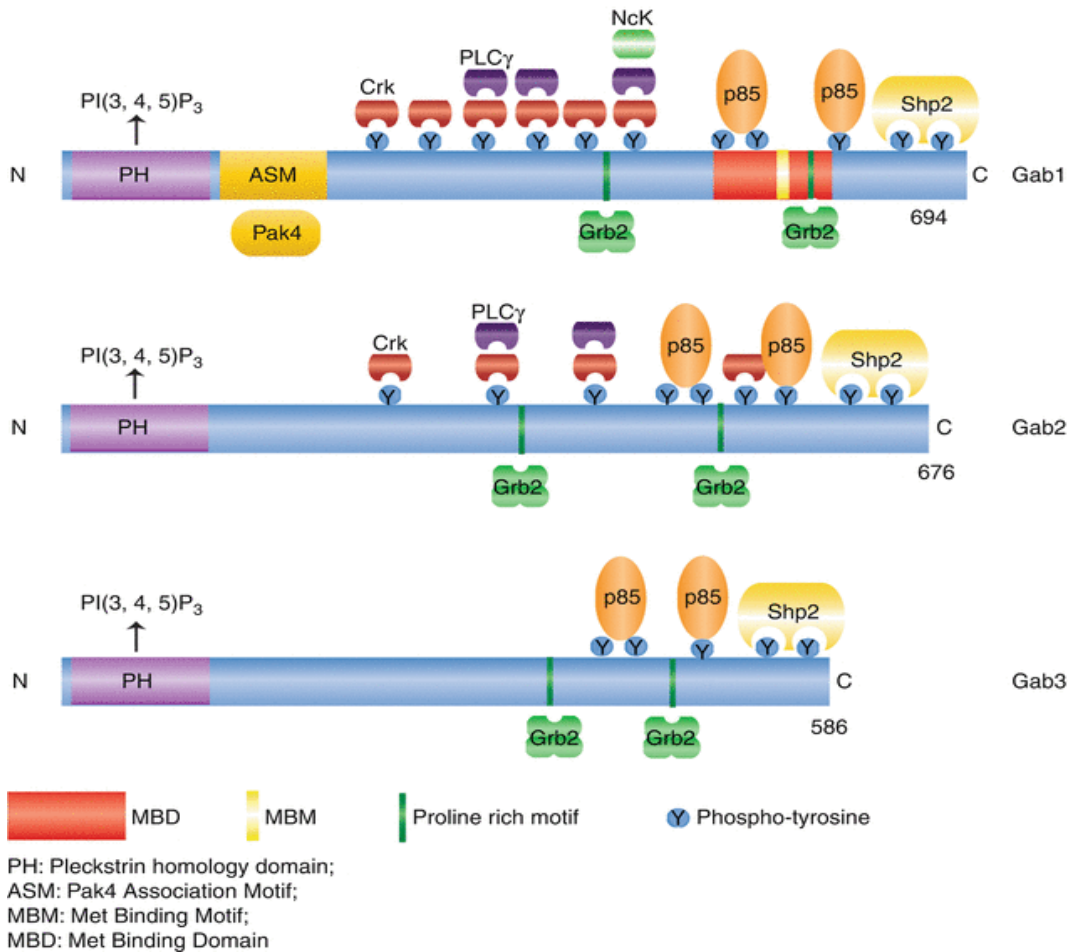


Figura 1. Estructura de Gab1 y comparación con la estructura de Gab2 y Gab3. Tomada de Vaillancourt et al.

1.3 Vías de Señalización

Tras la activación de los RTKs, Gab1 se desplaza a la membrana y se une a los receptores de dos maneras: directamente, mediante el dominio MBD (exclusivamente para c-Met,) e indirectamente, a través de Grb2. (1,4)

Una vez es fosforilada por los distintos RTKs, Gab1 se une a la subunidad p85 de PI(3)K promoviendo su actividad. La fosforilación de PIP2 por PI(3)K genera PIP3, que interacciona con el dominio PH de Gab1, resultando en un mayor reclutamiento de Gab1 a la membrana y un incremento de la activación de PI(3)K. Así mismo, la producción de PIP3 provoca la movilización de Akt a la membrana mediante su dominio PH, donde es fosforilada por PDK. La actividad de Akt está relacionada con la supervivencia y crecimiento celular.(5)

La fosforilación de Gab1 también induce la activación de la vía de las MAPK (o vía de Ras-Raf-MEK-ERK). Gab1 a través del complejo Grb2-SOS estimula a Ras, que pone en marcha la cascada de las MAPK. A su vez, la unión de SHP2 a Gab1 desactiva a RasGAP, un inhibidor de Ras, potenciando la estimulación de Ras. La vía de ERK 1/2 favorece la proliferación, migración y diferenciación.

Gab1 igualmente interacciona con otras proteínas como, PLC- γ ; Shc y Crk, esta última activa JNK a través de Rac. (6)

La activación de Gab1 se regula de forma negativa mediante la fosforilación en serina/treonina por ERK2 y PKC y mediante la desfosforilación de la fosfatasa SHP2, todas ellas inhiben la interacción de Gab1 con p85/PI(3)K.(4)

Mediante distintos experimentos *in vitro* con líneas celulares, donde se sobreexpresó el cDNA de Gab1; o se silenció, mediante el uso de siRNA o shRNA *in vivo*, a través de la generación de ratones “knock-out” o “knock-in” (véase la descripción de esta metodología en los anexos Anexo A), o mediante estudios genéticos de los polimorfismos del gen de Gab1, se determinó su rol en distintos procesos fisiológicos y patológicos.

Así, se ha descrito el papel de Gab1 en el desarrollo embrionario, en el cáncer, sordera profunda, hematopoyesis, enfermedades hematológicas, hipertensión portal, fibrosis pulmonar y hepática, función cognitiva, angiogénesis, ateromatosis, estrés oxidativo, etc.(4)

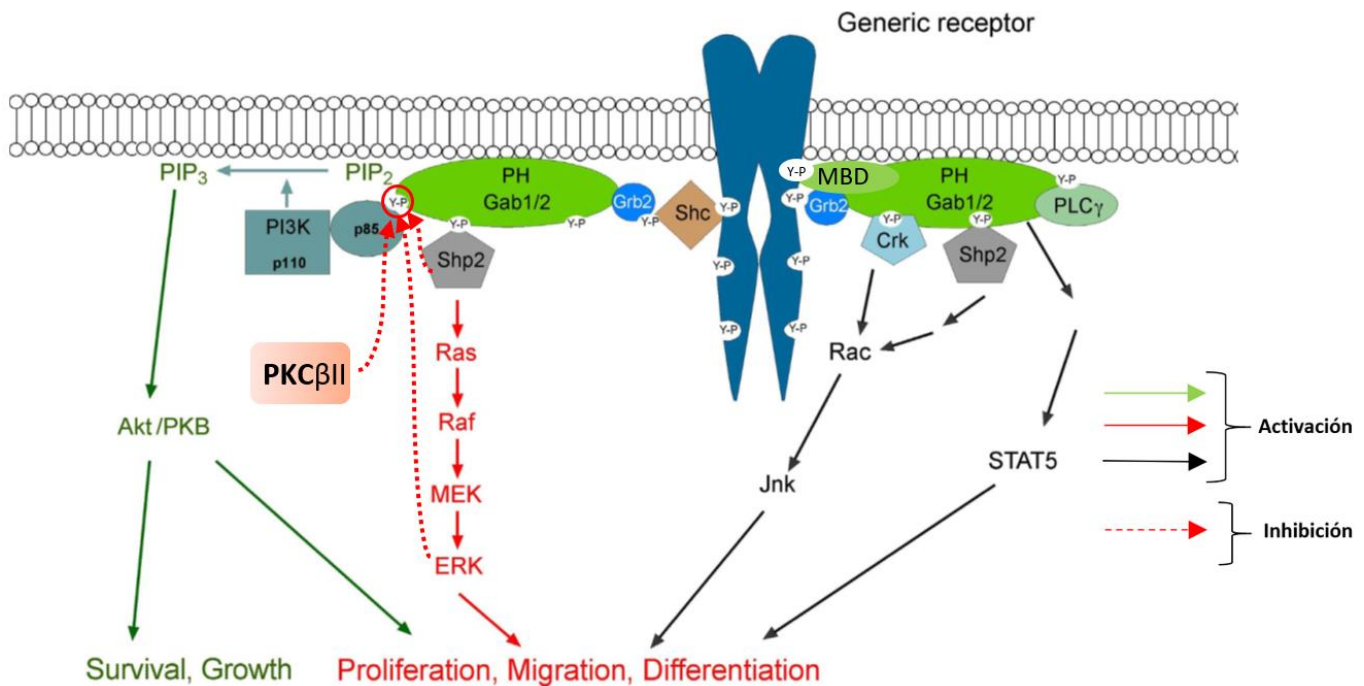


Figura 2. Esquema simplificado de las vías de señalización activadas por Gab1 y sus correspondientes efectos biológicos. Se observa como ERK, SHP-2 y PKCβII ejercen una regulación negativa en la activación de Gab1 a través de la desfosforilación de la Tirosina de unión entre Gab1 y la subunidad p85 de PI(3)K.

2. JUSTIFICACIÓN

Gab1 es una proteína de anclaje que tras ser fosforilada por distintos receptores tirosina quinasa, recluta diferentes proteínas con dominios SH2 y SH3 conduciendo a la activación de determinadas vías de señales responsables de fenotipos biológicos específicos. Si bien hay revisiones bibliográficas narrativas abordando el papel de Gab1, éstas se centran únicamente en su papel en el cáncer o en la patología inflamatoria. Sin embargo, no existe ninguna revisión bibliográfica sistemática y que además aborde un mayor espectro de sus funciones. Esto permitirá destacar el posible papel de Gab1 como diana terapéutica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Estudiar las funciones de Gab1 en la fisiología y patología humana no tumoral.

3.2 Objetivos Específicos

Determinar la función de Gab1 y la activación de sus vías de señalización en las siguientes condiciones:

1. Angiogénesis.
2. Aterosclerosis.
3. Asma alérgica.
4. Desarrollo embrionario.
5. Estrés Oxidativo.
6. Infección por *Helicobacter Pylori*.
7. Infección por *Listeria Monocytogenes*.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática mediante términos encabezados de temas médicos o términos “MeSH” (“Medical Subject Headings”) en la base de datos PubMed; ante la escasez de resultados, se realizó posteriormente una búsqueda general mediante “**palabra de texto**”. Se utilizaron como filtro para ambas búsquedas la fecha de publicación (Intervalo 1996-2021) y el idioma (inglés o español). La estrategia de búsqueda se detalla en la tabla 1, mostrada a continuación.

Se realizó primeramente la búsqueda restrictiva mediante términos “MeSH” y los operadores booleanos “AND” y “OR”, incluyendo los siguientes términos:

- **Gab1 [Conceptos Suplementarios]:** "Gab1 protein, human"; " Gab1 protein, mouse"; "Gab1 protein, rat".
- **Asma Alérgica:** "Asthma"; "Asthma, Exercise-Induced"; "Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome"; "Asthma, Occupational"; "Asthma, Aspirin-Induced"; "bronchial constriction".
- **Angiogénesis:** "Angiogenesis Inducing Agents"; " Angiogenesis Modulating Agents", "Neovascularization, Pathologic", "Neovascularization, Physiologic".
- **Ateroesclerosis:** "Atherosclerosis"; "Atheroembolism"; "Atherogenesis"; "Arterial inflammation"; "Inflammation", "Autophagy".
- **Desarrollo embrionario:** "Growth and Development"; "growth and development [Subheading]"; "Fetal Development"; "Embryonic Development"; "Human Development"; "Muscle Development" ; "Maxillofacial Development"; "Bone Development".
- **Estrés Oxidativo:** "oxidative stress"; "Inflammation"; "Apoptosis"; "Ultraviolet Rays"; "Caspases"; "cell survival".
- **Helicobacter Pylori:** "Helicobacter Pylori"; ""cagA protein helicobacter pylori"[Supplementary Concept].
- **Listeria Monocytogenes:** "*Listeria Monocytogenes*".

Posteriormente se realizó una búsqueda general en Pubmed y Google Scholar por “**palabra de texto**” con los siguientes parámetros:

- **Gab1:** “Gab1”; “Gab-1”; “Grb2 associated-binder 1”; “GRB2-Associated-Binding Protein 1”.
- **Asma Alérgica:** “Asthma”; “Allergic Asthma”; “Bronchial hyperresponsiveness”.
- **Angiogénesis:** “Angiogenesis”.
- **Ateroesclerosis:** “Atherosclerosis”; “Atherogenesis”; “Vascular inflammation”; “Atheroembolism”.

- **Desarrollo embrionario:** “Development”; “Embriological Development”; “Embriology”; “Placenta”.
- **Estrés Oxidativo:** Oxidative Stress”; “Stress”; “Inflammation”; “Cell survival”; “Apoptosis”; “Radiation”; “UV Radiation.
- **Helicobacter Pylori:** “Helicobacter Pylori”; “Cag Antigen”; “Cag”.
- **Listeria Monocytogenes:** “Listeria Monocytogenes”; “gC1q”; “gC1q-r”

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda detallada

Patología	Búsqueda Restrictiva	Búsqueda general
Asma alérgica	('Gab1 protein, mouse' [Supplementary Concept] OR 'Gab1 protein, rat' [Supplementary Concept] OR 'GAB1 protein, human' [Supplementary Concept]) AND ('Asthma' [MeSH] OR 'Asthma, Exercise-Induced' [MeSH] OR 'Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome' [MeSH] OR 'Asthma, Occupational' [MeSH] OR 'Asthma, Aspirin-Induced' [MeSH] OR 'bronchial constriction' [MeSH])	("Gab1" OR "Gab-1" OR "Grb2 associated-binder 1" OR "GRB2-Associated-Binding Protein 1") AND ("Asthma" OR "Allergic Asthma", OR "immune response" OR "Bronchial hyperresponsiveness")
Angiogénesis	('Gab1 protein, human' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, mouse' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, rat' [Supplementary concept]) AND ('Angiogenesis Inducing Agents' [MeSH] OR 'Angiogenesis Modulating Agents' [MeSH] OR 'Neovascularization, Pathologic' [MeSH] OR 'Neovascularization, Physiologic' [MeSH])	("Gab1" OR "Gab-1" OR "Grb2 associated-binder 1" OR "GRB2-Associated-Binding Protein 1") AND ("Angiogenesis")
Ateroesclerosis	('Gab1 protein, human' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, mouse' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, rat' [Supplementary concept]) AND ('atherosclerosis' [MeSH] OR 'atheroembolism' [MeSH] OR 'atherogenesis' [MeSH] OR 'arterial inflammation' [MeSH] OR 'autophagy' [MeSH])	("Gab1" OR "Gab-1" OR "Grb2 associated-binder 1" OR "GRB2-Associated-Binding Protein 1") AND ("Atherosclerosis" OR "Atherogenesis" OR "Vascular inflammation" OR "Atheroembolism")
Desarrollo embrionario	('Gab1 protein, mouse' [Supplementary Concept] OR 'Gab1 protein, rat' [Supplementary Concept] OR 'GAB1 protein, human' [Supplementary Concept]) AND ('Growth and Development' [MeSH] OR 'growth and development' [Subheading] OR 'Fetal Development' [MeSH] OR 'Embryonic Development' [MeSH] OR 'Human Development' [MeSH] OR 'Muscle Development' [MeSH] OR 'Maxillofacial Development' [MeSH] OR 'Bone Development' [MeSH])	("Gab1" OR "Gab-1" OR "Grb2 associated-binder 1" OR "GRB2-Associated-Binding Protein 1") AND ("Development" OR "Embriological Development" OR "Embriology" OR "Placenta")
Estrés Oxidativo	('Gab1 protein, human' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, mouse' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, rat' [Supplementary concept]) AND ('oxidative stress' [MeSH Terms] OR 'Inflammation' [MeSH] OR 'Apoptosis' [MeSH] OR 'Ultraviolet Rays' [MeSH] OR 'Caspases' [MeSH] OR "cell survival" [MeSH])	("Gab1" OR "Gab-1" OR "Grb2 associated-binder 1" OR "GRB2-Associated-Binding Protein 1") AND ("Oxidative Stress" OR "Stress" OR "Inflammation" OR "Cell survival" OR "Apoptosis" OR "Radiation" OR "UV Radiation")
Helicobacter Pylori	('Gab1 protein, human' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, mouse' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, rat' [Supplementary concept]) AND ('Helicobacter Pylori' [MeSH Terms] OR 'cagA protein helicobacter pylori' [Supplementary Concept])	("Gab1" OR "Gab-1" OR "Grb2 associated-binder 1" OR "GRB2-Associated-Binding Protein 1") AND ("Helicobacter Pylori" OR "Cag Antigen" OR "Cag")
Listeria Monocytogenes	('Gab1 protein, human' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, mouse' [Supplementary concept] OR 'Gab1 protein, rat' [Supplementary concept]) AND ('Listeria Monocytogenes' [MeSH Terms])	("Gab1" OR "Gab-1" OR "Grb2 associated-binder 1" OR "GRB2-Associated-Binding Protein 1") AND ("Listeria Monocytogenes" OR "gC1q" OR "gC1q-r")

3.2 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Artículos originales ✓ Artículos que estudian el papel de Gab1 en fenómenos fisiológicos ✓ Artículos que estudian el papel de Gab1 en fenómenos patológicos no tumorales: <ul style="list-style-type: none"> ○ Angiogénesis ○ Asma Alérgica ○ Aterosclerosis ○ Desarrollo embrionario ○ Estrés oxidativo ○ Infección por <i>Helicobacter Pylori</i> ○ Infección por <i>Listeria Monocytogenes</i> ✓ Experimentos “<i>in vitro</i>” (líneas celulares) con modulación del nivel de expresión de Gab1 ✓ Experimentos “<i>in vivo</i>” en humanos o con ratones genéticamente modificados (K-O/K-D/K-I) ✓ Descripción de pruebas biológicas. ✓ Determinaciones bioquímicas y análisis genómicos 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Artículos de Revisión ❖ Artículos de Gab1 sobre fenómenos diferentes a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Angiogénesis ○ Asma Alérgica ○ Aterosclerosis ○ Desarrollo embrionario ○ Estrés oxidativo ○ Infección por <i>Helicobacter Pylori</i> ○ Infección por <i>Listeria Monocytogenes</i> ❖ Estudios descriptivos de Gab1 sin manipulación de su nivel de expresión ❖ Estudios con animales distintos a ratas/ratones ❖ Estudios no experimentales (epidemiológicos/estadísticos)

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión aplicados a la revisión bibliográfica sistemática.

5. RESULTADOS

5.1 Selección de los estudios

Se encontraron 289 artículos en la búsqueda general aplicando términos “palabra de texto” y 157 a través de la búsqueda restrictiva con términos “MeSH” en la base de datos Pubmed. Se hallaron además 12 artículos procedentes de otras bases de datos mediante el buscador especializado “Google Scholar”. Tras revisar los títulos y resúmenes se incluyeron los 34 artículos que conforman esta revisión sistemática. (Véase Figura 3)

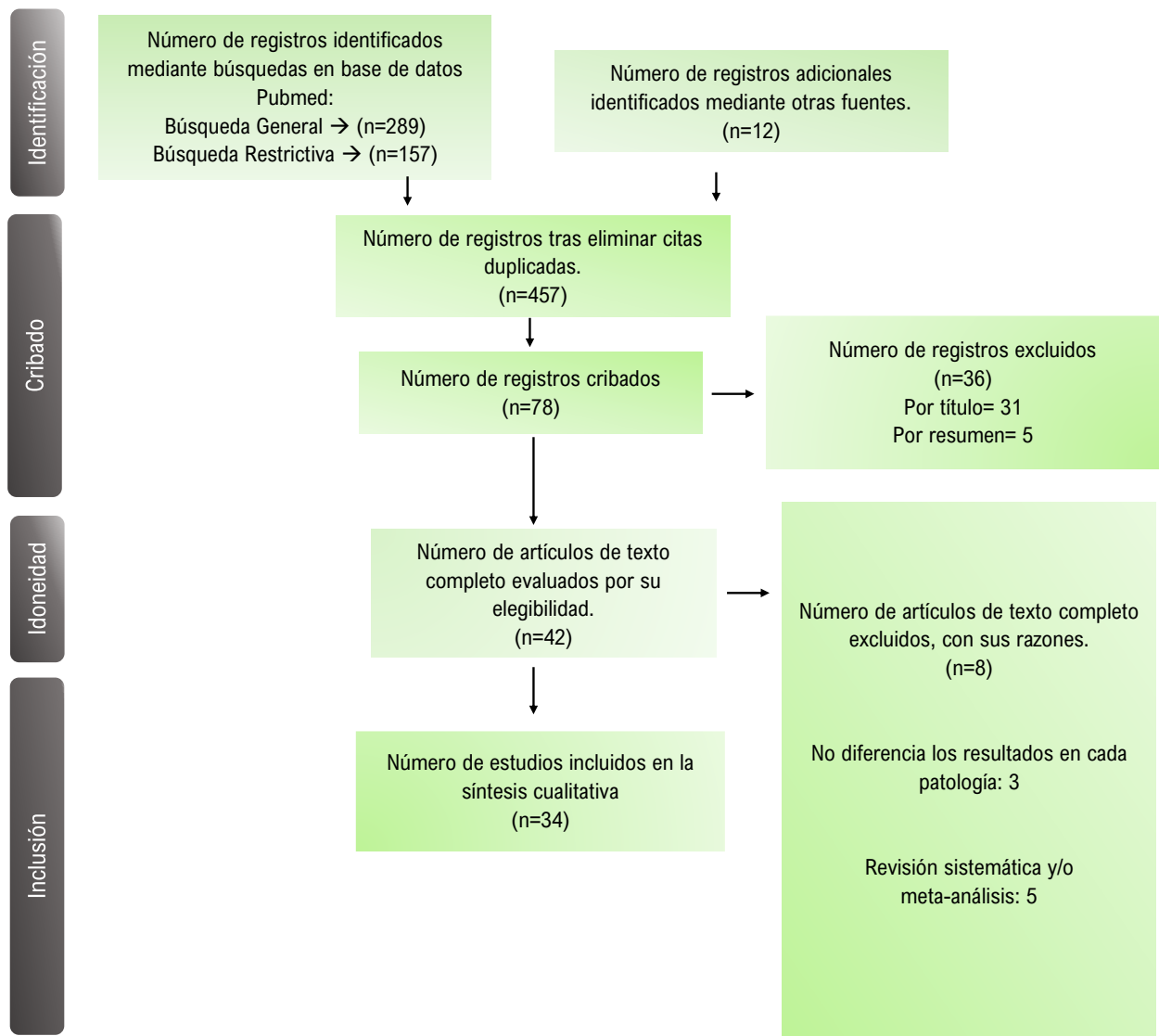
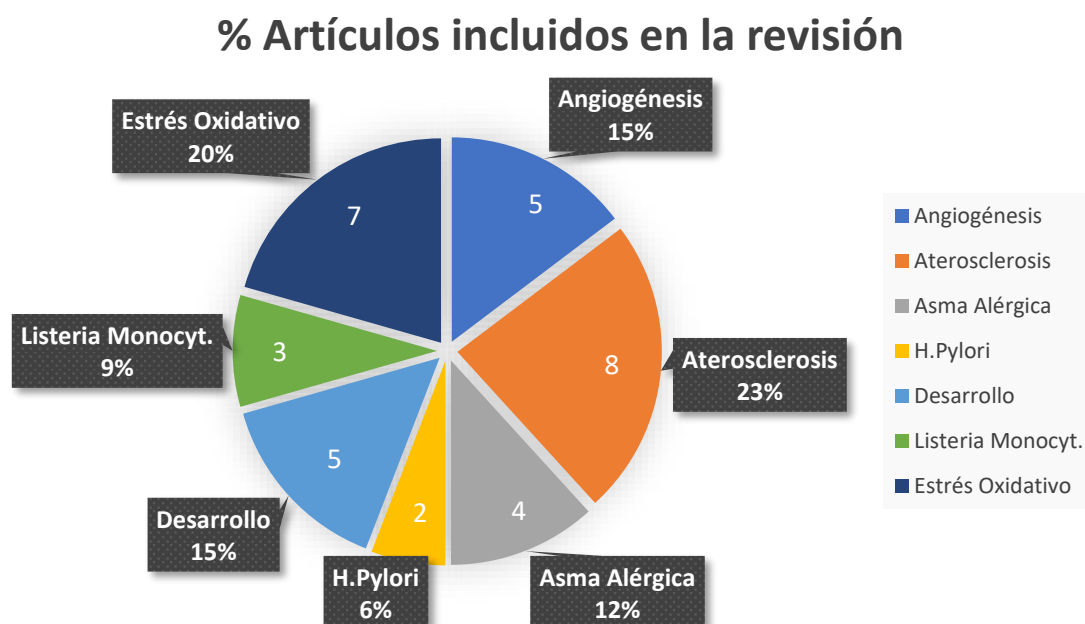


Figura 3. Diagrama de flujo que representa el proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión. Se divide en 4 pasos desarrollados por orden cronológico: identificación de los artículos de posible interés; cribado, en el cual excluimos los artículos que no proceden por título y resumen; idoneidad, seleccionando los que cumplen los criterios de elegibilidad tras evaluar el texto completo; e inclusión de los estudios finales que cumplen los criterios y que conformarán finalmente la revisión.

5.2 Características de los estudios

Se acotó el intervalo de publicación de los estudios entre los años 1996 y 2021.

Se incluyeron finalmente 34 estudios, de los cuales: 5 (15%) se centraban en angiogénesis, 8 en aterosclerosis (23%), 4 en asma alérgica (12%), 5 en desarrollo embrionario (15%), 7 en estrés oxidativo (20%), 2 en infección por *Helicobacter Pylori* (6%) y 3 en infección por *Listeria Monocytogenes* (9%). (véase Gráfica 1).



Gráfica 1. Gráfico circular donde se presentan el número y porcentaje de artículos pertenecientes a cada fenotipo estudiado. La leyenda de la derecha indica el color asignado cada uno en el diagrama.

5.3 Resultados de los estudios

Los datos obtenidos de cada artículo se presentan en el apéndice B.

A continuación, presentamos en forma de tabla nuestros resultados (véase tabla 3) . En las columnas describimos los distintos fenotipos en los que participa Gab1 (angiogénesis, asma, aterosclerosis, desarrollo, estrés oxidativo, infección por *Helicobacter Pylori* e infección por *Listeria Monocytogenes*).

En las filas describimos la función de Gab1 (positivo o negativo) sobre dicho fenotipo y su correlación con la activación de distintas vías de señales (caracterización bioquímica) o descripción de polimorfismo (estudios genómicos). Igualmente se señala el porcentaje de artículos que describen cada fenotipo, así como sus referencias bibliográficas.

5.3.1 Angiogénesis

Se recogieron 5 artículos, de los cuales el 100% describieron un valor positivo de Gab1 en angiogénesis a través de la activación de ERK 1/2, ERK 5 y Akt. (7–11)

5.3.2 Asma Alérgica

Se incluyeron 4 artículos, de los cuales el 100% determinaron que Gab1 desempeñaba un papel positivo en el desarrollo de asma alérgica con correlación de la activación de Akt, Rho, “Cofilin”, NF- κ B, JAK-STAT y IL4R- α . Además, se demostró una asociación positiva del polimorfismo USP38-GAB1 con la susceptibilidad a la enfermedad mediante estudios genéticos (GWAS) en dos grupos distintos dentro de la población japonesa. (12–15)

5.3.3 Aterosclerosis

Fueron seleccionados 8 artículos, de ellos el 75% demostraron un rol negativo de Gab1 en aterosclerosis y sólo el 25% determinaron una función positiva. La mayoría de los estudios consideran que Gab1 posee un papel protector en el desarrollo de ateromas, asociándose su activación a las vías: Akt, Src, JNK, NF- κ B, c-Jun, eNOS y PKA. (9,16–20)

En los artículos correspondientes a la hipótesis positiva, se correlacionó el aumento de la expresión de Gab1 con la actividad de ERK1/2, p38 y JNK, Rho (RhoA, RhoGef, RAC) y PAK-2. Además, se observó una disminución de la supervivencia de los pacientes en relación con el aumento de la expresión de Gab1. (21,22)

5.3.4 Desarrollo Embrionario

De los 5 artículos utilizados, todos ellos describieron una correlación positiva de Gab1 con el desarrollo humano (100%).

Mediante estudios de proliferación y migración, se demostró el papel positivo de Gab1 en el desarrollo y su correlación con la activación de ERK 1/2, Rank-L, p85 y NF- κ B (23–27)

5.3.5 Estrés Oxidativo

Incluimos un total de 7 artículos: 2 de ellos (28,6%), presentaron un papel positivo de Gab1 en la producción de daño celular y 5 (71,4%), determinaron que Gab1 presentaba un papel protector ante el estrés oxidativo. (28–32)

En el primer grupo, Gab1 correlacionó con la disminución de pAkt y el aumento de pJNK, pMet y de la actividad fosfatasa de PTPB-1.(33,34) Los 2 artículos que consideraban a Gab1 como daño, correlacionaron la actividad de Gab1 con el aumento de actividad de PI(3)K/Akt, ERK 1/2, JNK, y Caspasa3 y la disminución de la actividad de JNK, s100a8, y SHP-2. (33,34) Se utilizaron estudios de apoptosis y supervivencia.(28–32)

5.3.6 *Helicobacter Pylori*

Seleccionamos 3 artículos, de los cuales, excluimos 1 de ellos por ser un artículo de revisión basado en los resultados de los restantes. De los 2 trabajos incluidos, 1 de ellos presentaba una relación positiva del polimorfismo rs2301756 de Gab1 con la infección *Helicobacter Pylori* en la población japonesa (50%) y el otro, presentaba una relación negativa entre el polimorfismo rs3805246 de Gab1 en la población alemana (50%). Ambos artículos se basaron en la correlación de la presencia de un polimorfismo de Gab1 con el desarrollo de infección por *Helicobacter Pylori*.(35,36)

5.3.7 *Listeria Monocytogenes*

De los 3 artículos incluidos, el 100% de ellos llegan a la conclusión de que Gab1 tiene un papel positivo en la entrada celular de *Listeria Monocytogenes* y en el desarrollo de la infección.

Mediante estudios de infección e invasión celulares, se determinó que el aumento de la expresión de Gab1 estaba asociado a un aumento de la entrada celular de la bacteria *Listeria Monocytogenes* a través de la interacción de su proteína LnlB y el receptor gC1q-r. Además de presentar una correlación con la formación de complejos Gab1-p85-CrkII.(37–39)

	Papel Biológico	Caracterización Bioquímica/Genómica	% Artículos	Referencias
Angiogénesis (n=5)	+	↑p ERK 1/2 ↑p ERK 5 ↑p Akt	+ → 100%	+ → 6,7,9,113,122
Aterosclerosis (n=8)	+ / -	↑p ERK 1/2 ↑p RhoA ↑p P38 ↑p RhoGef ↑p JNK ↑p Pak2 ↑p Rho ↑p Akt, ↑p Src, ↑pJNK, ↓NF-κB, ↓c-JUN, ↑peNOS, ↑pPKA	+ → 25% - → 75%	+ → 121,138 - → 88,124,125, 126,128,129
Asma Alérgica (n=4)	+	↑p Rho ↑pCofilin ↑p p38 ↑NF-κB Polimorfismo USP38-GAB1	Gab1: + → 67% Pol: + → 33% Total: + → 100%	+ → 77,103,137 Pol. + → 104
Desarrollo (n=5)	+	↑p ERK1/2 ↑p85 ↑NF-κB ↑Rank-L	+ → 100%	+ → 131,132,133,135,136
Estrés Oxidativo En términos de daño. (n=7)	+ / -	↓pAkt ↑p JNK ↑Caspasa3 ↑pAkt ↓pJKN ↑p PI(3)K ↑pERK	+ → 28,6% - → 71,4%	+ → 91,115 - → 66,116,117, 118,123
H. Pylori (n=2)	+ / -	Polimorfismo rs2301756 Polimorfismo rs3805246	+ → 50% - → 50%	+ → 101(rs2301756) - → 57 (rs3805246)
L. Monocytogenes (n=3)	+	↑p Shc ↑p p85 (PI(3)K) ↑p CrkII	+ → 100%	+ → 73,93,127

Tabla 3. Tabla de Resultados de los estudios. Véase en las filas cada fenotipo (Angiogénesis, Aterosclerosis, Asma, Desarrollo, Estrés Oxidativo, H.Pylori y Listeria Monocytogenes) y en las columnas el papel biológico de Gab1 en ese fenotipo (+/potenciador o -/protector), las Vías de señalización implicadas en función del papel de Gab1 (Caracterización Bioquímica/Genómica), el porcentaje de artículos que refieren el papel de Gab1 y finalmente las referencias bibliográficas de cada artículo.

6. DISCUSIÓN

Gab1 es una proteína de anclaje que tras ser fosforilada por distintos receptores tirosina quinasa recluta diferentes proteínas con dominios SH2 y SH3 conduciendo a la activación de determinadas vías de señales responsables de fenotipos biológicos específicos. Si bien hay revisiones bibliográficas narrativas abordando el papel de Gab1 en distintas condiciones fisio-patológicas, como el cáncer y la patología vascular, esta es la primera revisión bibliográfica sistemática que además analiza un mayor espectro de funciones. Por lo tanto, nuestro objetivo consiste en analizar el rol de Gab1 en siete fenotipos: angiogénesis, asma, aterosclerosis, desarrollo embrionario, estrés oxidativo, infección por *Helicobacter pylori* e infección por *Listeria Monocytogenes*.

6.1 Angiogénesis

Mediante diferentes estudios in vitro con distintas líneas celulares endoteliales (9–11) o in vivo, con ratones genéticamente modificados en modelos de isquemia(8–11), Gab1 ha demostrado tener un papel positivo en angiogénesis. Esto correlaciona con distintas vías de señales como son la activación de ERK1/2 (inducción de la síntesis de VEGF-A) y ERK5 (mediante su unión a SHP2) y de Akt/eNOS. Un papel similar en la angiogénesis tumoral se ha descrito en Gab2 a través de la inducción de la expresión VEGF. (41–43)

6.2 Asma Alérgica

Se observó un aumento de la expresión de Gab1 en los pacientes con exacerbaciones asmáticas, lo cual correlacionó con la actividad de NF- κ B (13). Así mismo, los pacientes que expresan el polimorfismo US38-Gab1, (situado en el locus 4q31) poseían una mayor susceptibilidad al desarrollo del asma. (12). Por otro lado, Gab1 regula la migración de las células dendríticas durante la respuesta asmática mediante la activación de Rho en la vía de señales CC19/CCR7.(44)

Finalmente, se describe el papel de Gab1 en la polarización de los macrófagos M2 durante el asma alérgico a través de la activación de Akt en la vía de IL-4. (45)

Igualmente, Gab2 está implicada en la patogénesis del asma, sin embargo, lo hace a través de un mecanismo distinto, como es la regulación positiva de la producción de mucina mediante la activación TYK2/STAT6 en la vía de señales de IL-13.(45,46)

6.3 Aterosclerosis

No queda esclarecido el papel de Gab1 en aterosclerosis.

La teoría pro-aterosclerótica describe que Gab1 favorece a la ateromatosis a través de la activación de ERK 1/ 2 y p38 (moléculas reguladoras de proliferación celular), JNK (activadoras de factores inflamatorios y pro-fibróticos) y las GTPasas moduladoras de la migración (RhoA, RhoGef, Rac1) en las células endoteliales. (21,22,47,48)

Sin embargo, la mayoría de los estudios recogidos determinan que la activación de Gab1 desempeña un papel protector en la aterosclerosis e inflamación. Esto correlaciona con la disminución de la actividad de JNK y p38 (moduladoras de autofagia), así como de NF- κ B y c-Jun; y con la activación de Src, Akt y eNOS. (9,16–18,20,21). Además, se describió que Gab1 disminuye la actividad KLF2/KLF4, dos proteínas inhibitoras de VCAM-1 , molécula de adhesión inducida ante condiciones pro-ateroscleróticas. (17). Cabe destacar que esta teoría protectora es la única que ha sido corroborada “in vivo”, en ratones y pacientes, mediante estudios de flujo vascular.

Respecto a Gab2, se describe como una molécula pro-aterosclerótica y activadora de la desgranulación de mastocitos mediante la activación de TAK1, MAPK (ERK 1/2, p38 y JNK) y NF- κ B, tras la estimulación con TNF- α . (5,49).

6.4 Desarrollo Embrionario

El desarrollo embrionario es un proceso complejo donde predominan tres fenómenos biológicos: proliferación, migración y diferenciación(50). En este proceso están implicados distintos RTKs y vías de señales donde Gab1 participa. (51)

La generación de ratones Knock-out para el gen de Gab1, produjo letalidad embrionaria entre los 12,5-17,5 días, con afectación en el desarrollo de los siguientes órganos:

corazón, placenta, piel, hígado, precursores musculares miogénicos, paladar y diafragma. Estudios in vitro con fibroblastos derivados de los embriones de dichos ratones, demostraron el papel fundamental de Gab1 en la activación de ERK, PI(3)K, NF- κ B en las vías EGF/PDGF/HGF.(23–27)

Mediante experimentos en ratones Knock-in, se demostró la importancia de la interacción Gab1-SHP2 en el desarrollo de los órganos ya mencionados; de Gab1-p85 en el cierre de párpados y migración de queratinocitos; y de Gab1 en la osteoblastosis, por activación de Rank-L.(25,26)

Se describió una forma de Gab1 palmitoileada (Gab1- β) que regula la supervivencia de las ESCs dependiente de LIF-1. (27)

Si bien se ha demostrado un papel importante de Gab1 en el desarrollo embrionario, el Knock-out de los genes de Gab2 y/o Gab3 produjo embriones a término y no mostró defectos importantes salvo osteopetrosis en ratones Gab2 KO. (52,53)

6.5 Estrés Oxidativo

La respuesta al estrés oxidativo por parte de la célula puede ser de dos tipos: de supervivencia o muerte, con la subsiguiente activación de vías de señalización específicas donde Gab1 está implicada.

El efecto protector de Gab1 tras la adición de H₂O₂ o acetaminofeno correlaciona con aumento de Akt (28) y disminución de JNK. (31)

Por otro lado, se ha descrito un rol pro-apoptótico de Gab1 tras el estímulo celular con luz UV, que correlaciona con el aumento de la actividad de JNK y Caspasa3 (33); igualmente, se demostró que Gab1 induce la muerte celular tras la administración de adriamicina en respuesta a HGF mediante la disminución de pAkt. (34)

Esta disparidad de resultados puede explicarse por la especificidad de la respuesta de Gab1 ante diferentes estímulos.

No se ha descrito en la literatura científica el papel de Gab2 en el estrés oxidativo.

6.6 *Helicobacter Pylori*

H. Pylori es el principal factor de riesgo de úlcera péptica, gastritis atrófica y cáncer gástrico. A pesar de la semejanza estructural entre CagA (su proteína de entrada celular) y Gab1, no está clara la influencia de ésta en la infección.

Mediante estudios genéticos, Goto et al. describieron la asociación del polimorfismo rs2301756 de Gab1 con la susceptibilidad al desarrollo de la infección por *H. Pylori* y la atrofia gástrica en la población japonesa. Por otro lado, Gao et al. no encontraron asociación entre el polimorfismo rs3805246 y la susceptibilidad a la infección en la población alemana. (36) (35)

No es posible comparar estos resultados por múltiples sesgos: la escasez de estudios, la gran variabilidad genética entre poblaciones, el distinto polimorfismo, los grupos de edad y el pequeño tamaño de la muestra.

No existen estudios de análisis de polimorfismos de Gab2 asociados a la infección por *H. Pylori*.

6.7 *Listeria Monocytogenes*

Estudios de infección e invasión celular de *Listeria Monocytogenes*, determinaron que Gab1 es esencial en la entrada celular de LM y esto es dependiente de su asociación con p85/ PI(3)K y en menor medida, con CRKII.(37-39)

No hay estudios del papel de Gab2 o Gab3 en la infección por *Listeria Monocytogenes*.

Desde el descubrimiento de Gab1 como proteína de anclaje, se ha revelado su importante papel en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y patológicos. La fosforilación temporo-espacial de Gab1 orquesta distintas vías de señales de RTKs a través de las interacciones con otras proteínas y con lípidos.

Con el fin de integrar el papel de Gab1 en la señalización celular y en los distintos fenotipos biológicos es necesario la cooperación de distintas disciplinas para establecer una aproximación de biología de sistemas. Todo esto permitirá el refinamiento de las funciones de Gab1 y su aplicación como diana terapéutica. De forma simplificada presentamos el modelo integrador de Gab1 y las distintas vías de señales en los fenotipos estudiados.

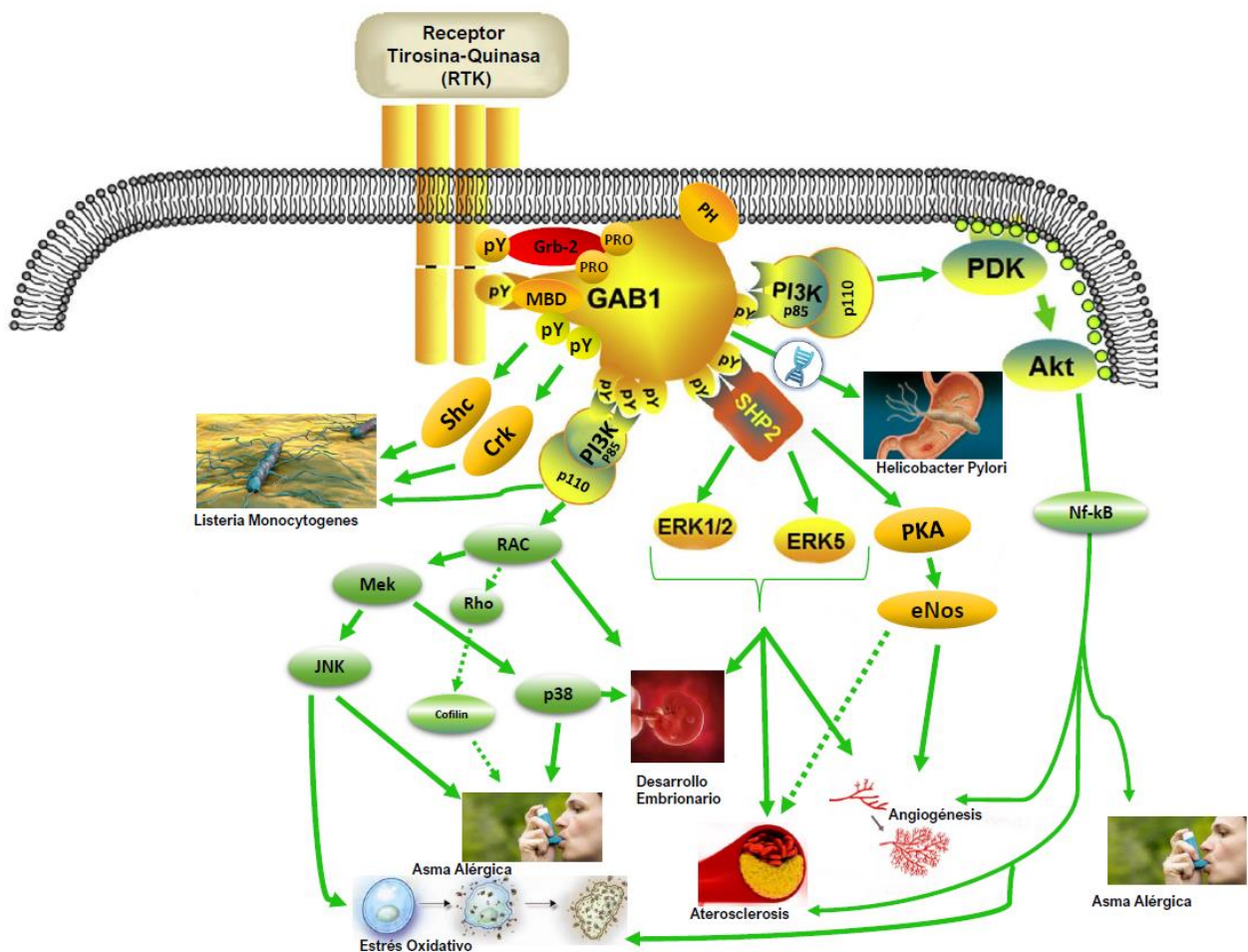


Figura 4. Diagrama explicativo de las vías de señalización más importantes relacionadas con Gab1 y sus correspondientes efectos biológicos. El símbolo de “DNA” en la figura de *H.Pylori* es una excepción, ya que no tiene significación de activación/inhibición, sino influencia de los polimorfismos de Gab1 en la presentación de la infección. Figura realizada por el autor, modificada de Nakaoka et al.

7. CONCLUSIONES

- 1) Gab1 tiene un papel positivo en angiogénesis, asma, desarrollo embrionario e infección por *Listeria*, que correlaciona con la activación de vías de señales específicas.
- 2) Existen resultados opuestos respecto al rol de Gab1 en aterosclerosis, estrés oxidativo e infección por *Helicobacter Pylori* debido posiblemente a las condiciones experimentales específicas de cada estudio.
- 3) Esta revisión destaca el papel de Gab1 como posible diana terapéutica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gu H, Neel BG. The “Gab” in signal transduction. *Trends in Cell Biology*. 2003;13(3):122–30.
2. Wang W, Xu S, Yin M, Jin ZG. Essential roles of Gab1 tyrosine phosphorylation in growth factor-mediated signaling and angiogenesis. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2015;181:180–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.148>
3. Holgado-Madruga M, Emllet DR, Moscatello DK, Godwin AK, Wong AJ. A Grb2-associated docking protein in EGF- and insulin-receptor signalling. *Nature*. 1996;379(6565):560–4.
4. Wöhrle FU, Daly RJ, Brummer T. Function, regulation and pathological roles of the Gab/DOS docking proteins. *Cell Communication and Signaling*. 2009;7:1–28.
5. Nishida K, Yamasaki S, Hasegawa A, Iwamatsu A, Koseki H, Hirano T. Gab2, via PI-3K, Regulates ARF1 in FcεRI-Mediated Granule Translocation and Mast Cell Degranulation. *The Journal of Immunology*. 2011;187(2):932–41.
6. Yamada K, Nishida K, Hibi M, Hirano T, Matsuda Y. Comparative FISH mapping of Gab1 and Gab2 genes in human, mouse and rat. *Cytogenetics and Cell Genetics*. 2001;94(1–2):39–42.
7. Laramé M, Chabot C, Cloutier M, Stenne R, Holgado-Madruga M, Wong AJ, et al. The scaffolding adapter Gab1 mediates vascular endothelial growth factor signaling and is required for endothelial cell migration and capillary formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;282(11):7758–69.
8. Xie T, Zhang Z, Cui Y, Shu Y, Liu Y, Zou J, et al. Prostaglandin E2 promotes pathological retinal neovascularisation via EP4R-EGFR-Gab1-AKT signaling pathway. *Experimental Eye Research* [Internet]. 2021;205(September 2020):108507. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108507>
9. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, et al. Docking protein gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-met signaling. *Circulation Research*. 2011;108(6):664–75.
10. Lu Y, Xiong Y, Huo Y, Han J, Yang X, Zhang R, et al. Grb-2-associated binder 1 (Gab1) regulates postnatal ischemic and VEGF-induced angiogenesis through the protein kinase A-endothelial NOS pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(7):2957–62.
11. Zhao J, Wang W, Ha CH, Kim JY, Wong C, Redmond EM, et al. Endothelial Grb2-associated binder 1 is crucial for postnatal angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(5):1016–23.

12. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2011;43(9):893–6.
13. Sharma A, Menche J, Chris Huang C, Ort T, Zhou X, Kitsak M, et al. A disease module in the interactome explains disease heterogeneity, drug response and captures novel pathways and genes in asthma. *Human Molecular Genetics*. 2014;24(11):3005–20.
14. Do DC, Agrawal A, Luo X, Gao P. Gab1, a therapeutic target for allergic asthma? *Journal of Xiangya Medicine*. 2017;2(5):31–31.
15. Bai JY, Li Y, Xue GH, Li KR, Zheng YF, Zhang ZQ, et al. Requirement of Gai1 and Gai3 in interleukin-4-induced signaling, macrophage M2 polarization and allergic asthma response. *Theranostics*. 2021;11(10):4894–909.
16. Dixit M, Loot AE, Mohamed A, Fisslthaler B, Boulanger CM, Ceacareanu B, et al. Gab1, SHP2, and protein kinase a are crucial for the activation of the endothelial NO synthase by fluid shear stress. *Circulation Research*. 2005;97(12):1236–44.
17. Higuchi K, Nakaoka Y, Shioyama W, Arita Y, Hashimoto T, Yasui T, et al. Endothelial Gab1 deletion accelerates angiotensin II-dependent vascular inflammation and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Circulation Journal*. 2012;76(8):2031–40.
18. Ye M, Guo XJ, Kan KJ, Ni QH, Chen JQ, Wang H, et al. Loss of GRB2 associated binding protein 1 in arteriosclerosis obliterans promotes host autophagy. *Chinese medical journal*. 2020;134(1):73–80.
19. Suowen Xu, Chang Hoon Ha, Weiye Wang, Xiangbin Xu, Meimei Yin, Felix Q. Jin, Michael Mastrangelo, Marina Koroleva, Keigi Fujiwara and ZGJ. PECAM1 regulates flow-mediated Gab1 tyrosine phosphorylation and signaling. *Cell Signal*. 2016;28(3):117–124.
20. Che W, Lerner-Marmarosh N, Huang Q, Osawa M, Ohta S, Yoshizumi M, et al. Insulin-like growth factor-1 enhances inflammatory responses in endothelial cells: Role of Gab1 and MEKK3 in TNF- α -induced c-Jun and NF- κ B activation and adhesion molecule expression. *Circulation Research*. 2002;90(11):1222–30.
21. Qian X, Wang H, Wang Y, Chen J, Guo X, Deng H. Enhanced Autophagy in GAB1-Deficient Vascular Endothelial Cells Is Responsible for Atherosclerosis Progression. *Frontiers in Physiology*. 2021;11(February):1–10.
22. Gadepalli R, Kotla S, Heckle MR, Verma SK, Singh NK, Rao GN. Novel role for p21-activated kinase 2 in thrombin-induced monocyte migration. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(43):30815–31.
23. Itoh M, Yoshida Y, Nishida K, Narimatsu M, Hibi M, Hirano T. Role of Gab1 in Heart, Placenta, and Skin Development and Growth Factor- and Cytokine-Induced Extracellular Signal-Regulated Kinase Mitogen-Activated Protein Kinase Activation. *Molecular and Cellular Biology*. 2000;20(10):3695–704.



24. Sachs M, Brohmann H, Zechner D, Müller T, Hülsken J, Walther I, et al. Essential role of Gab1 for signaling by the c-Met receptor in vivo. *Journal of Cell Biology*. 2000;150(6):1375–84.
25. Schaeper U, Vogel R, Chmielowiec J, Huelsken J, Rosario M, Birchmeier W. Distinct requirements for Gab1 in Met and EGF receptor signaling in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(39):15376–81.
26. Weng T, Mao F, Wang Y, Sun Q, Li R, Yang G, et al. Osteoblastic molecular scaffold Gab1 is required for maintaining bone homeostasis. *Journal of Cell Science*. 2010;123(5):682–9.
27. Sutherland L, Ruhe M, Gattegno-Ho D, Mann K, Greaves J, Koscielniak M, et al. LIF-dependent survival of embryonic stem cells is regulated by a novel palmitoylated Gab1 signalling protein. *Journal of Cell Science*. 2018;131(18).
28. Holgado-Madruga M, Wong AJ. Gab1 Is an Integrator of Cell Death versus Cell Survival Signals in Oxidative Stress. *Molecular and Cellular Biology*. 2003;23(13):4471–84.
29. le Goff A, Ji Z, Leclercq B, Bourette RP, Mougel A, Guerardel C, et al. Anti-apoptotic role of caspase-cleaved GAB1 adaptor protein in hepatocyte growth factor/scatter factor-MET receptor protein signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(42):35382–96.
30. Rajala A, Dilly AK, Rajala RVS. Protein tyrosine phosphatase-1B regulates the tyrosine phosphorylation of the adapter Grb2-associated binder 1 (Gab1) in the retina. *Cell Communication and Signaling*. 2013;11(1):1–15.
31. Furuta K, Yoshida Y, Ogura S, Kurahashi T, Kizu T, Maeda S, et al. Gab1 adaptor protein acts as a gatekeeper to balance hepatocyte death and proliferation during acetaminophen-induced liver injury in mice. *Hepatology*. 2016;63(4):1340–55.
32. Hu WGG, Lin cai M. S100a8 silencing attenuates inflammation, oxidative stress and apoptosis in BV2 cells induced by oxygen-glucose deprivation and reoxygenation by upregulating GAB1 expression. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(1):1–10.
33. Sun Y, Yuan J, Liu H, Shi Z, Baker K, Vuori K, et al. Role of Gab1 in UV-Induced c-Jun NH2-Terminal Kinase Activation and Cell Apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*. 2004;24(4):1531–9.
34. Fan S, Ma YX, Gao M, Yuan R-Q, Meng Q, Goldberg ID, et al. The Multisubstrate Adapter Gab1 Regulates Hepatocyte Growth Factor (Scatter Factor)–c-Met Signaling for Cell Survival and DNA Repair. *Molecular and Cellular Biology*. 2001;21(15):4968–84.
35. Gao L, Weck MN, Nieters A, Brenner H. Grb2-associated binder 1 (Gab1) genetic polymorphism, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis among older adults from Germany. *Molecular Carcinogenesis*. 2010;49(10):869–73.
36. Goto Y, Ando T, Nishio K, Kawai S, Ishida Y, Naito M, et al. Grb2-associated binder 1 polymorphism was associated with the risk of *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy. *International Journal of Medical Sciences*. 2007;4(1):1–6.

37. Braun L, Ghebrehiwet B, Cossart P. GC1q-R/p32, a C1q-binding protein, is a receptor for the InlB invasion protein of *Listeria monocytogenes*. *EMBO Journal*. 2000;19(7):1458–66.
38. Basar T, Shen Y, Ireton K. Redundant roles for Met docking site tyrosines and the Gab1 pleckstrin homology domain in InlB-mediated entry of *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity*. 2005;73(4):2061–74.
39. Sun H, Shen Y, Dokainish H, Holgado-Madruga M, Wong A, Ireton K. Host adaptor proteins Gab1 and CrkII promote InlB-dependent entry of *Listeria monocytogenes*. *Cellular Microbiology*. 2005;7(3):443–57.
40. Weiye Wang*,# SX et al. Essential roles of Gab1 tyrosine phosphorylation in growth factor-mediated signaling and angiogenesis. *Int J Cardiol*. 2015;181(3):180–184.
41. Duckworth C, Zhang L, Carroll SL, Ethier SP, Cheung HW. Overexpression of GAB2 in ovarian cancer cells promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating chemokine expression. *Oncogene*. 2016;35(31):4036–47.
42. Ding C, Luo J, Fan X, Li L, Li S, Wen K, et al. Elevated Gab2 induces tumor growth and angiogenesis in colorectal cancer through upregulating VEGF levels. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2017;36(1):1–11.
43. Ying Yang, Julia Wu, David N. Silvers, Georg Brunner, Shuang Wang, Raul Rabadan, Carlos Cordon-Cardo JTC. GAB2 induces tumor angiogenesis in NRAS-driven melanoma. *Oncogene*. 2013;32(31):1–7.
44. Zhang Y, Xu Y, Liu S, Guo X, Cen D, Xu J, et al. Scaffolding protein Gab1 regulates myeloid dendritic cell migration in allergic asthma. *Cell Research*. 2016 Nov 1;26(11):1226–41.
45. Guo X, Li T, Xu Y, Xu X, Zhu Z, Zhang Y, et al. Increased levels of Gab1 and Gab2 adaptor proteins skew interleukin-4 (IL-4) signaling toward M2 macrophage-driven pulmonary fibrosis in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(34):14003–15.
46. Zhang X, Zhang Y, Tao B, Wang D, Cheng H, Wang K, et al. Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway. *FASEB Journal*. 2012;26(11):4603–13.
47. Grynberg K, Ma FY, Nikolic-Paterson DJ. The JNK signaling pathway in renal fibrosis. *Frontiers in Physiology*. 2017;8(OCT):1–12.
48. Bokoch GM. Caspase-mediated activation of PAK2 during apoptosis: Proteolytic kinase activation as a general mechanism of apoptotic signal transduction? *Cell Death and Differentiation*. 1998;5(8):637–45.
49. Kondreddy V, Magisetty J, Keshava S, Rao LVM, Pendurthi UR. Gab2 (Grb2-Associated Binder2) Plays a Crucial Role in Inflammatory Signaling and Endothelial Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;2(June):1–19.



50. Gilbert SF. *Biología del desarrollo* / Scott F. Gilbert. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
51. Arteaga Martínez M. *GPI. Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. Editorial Panamericana, editor. Madrid; 2013.
52. Zompi S, Gu H, Colucci F. The absence of Grb2-associated binder 2 (Gab2) does not disrupt NK cell development and functions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004;76(4):896–903.
53. Mao D, Epple H, Uthgenannt B, Novack D v., Faccio R. PLCy2 regulates osteoclastogenesis via its interaction with ITAM proteins and GAB2. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(11):2869–79.
54. Lin S-L, Ying S-Y. HHS Public AccD-RNAi (Messenger RNA-antisense DNA Interference) as a Novel Defense System Against Cancer and Viral Infections. 2017;5(5):395–404.
55. Pushparaj PN, Melendez AJ. *Frontiers in Research Review : Cutting-Edge Molecular Approaches to Therapeutics SHORT INTERFERING RNA (siRNA) AS A NOVEL THERAPEUTIC* Peter N Pushparaj and Alirio J Melendez. 2006;504–10.
56. Lam JKW, Chow MYT, Zhang Y, Leung SWS. siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2015;4(9):e252.
57. Wang Z, Rao DD, Senzer N, Nemunaitis J. RNA interference and cancer therapy. *Pharmaceutical Research*. 2011;28(12):2983–95.
58. de Souza AT, Dai X, Spencer AG, Reppen T, Menzie A, Roesch PL, et al. Transcriptional and phenotypic comparisons of Ppara knockout and siRNA knockdown mice. *Nucleic Acids Research*. 2006;34(16):4486–94.
59. B. ML. Mouse models of Huntington’s disease. *Biological Psychiatry*. 2000;3(2):465–70.

9. ANEXO A. METODOLOGÍA

MODULACIÓN DE EXPRESIÓN DE GAB1

Los avances en los últimos 30 años en biología molecular nos permiten hoy en día modular la expresión de diferentes genes y, en consecuencia, las proteínas resultantes de su traducción, pudiendo modificar su expresión al alza (sobreexpresión), a la baja (disminución de la expresión) o mutada, actuando en distintos puntos del proceso desde la transcripción hasta la síntesis final en el ribosoma.

Sobreexpresión de Gab1 y expresión natural de Gab1 (Gab1 WT)

La sobreexpresión se realiza mediante “cDNA”, un ADN complementario bicatenario artificial sintetizado a partir de un RNA mensajero (RNAm) introducido en la célula mediante un vector. Con esta técnica conseguimos que se pueda sobreexpresar o producir mutaciones en la proteína objeto de estudio (Knock-in) que nos permitan observar sus interacciones y su implicación con vías específicas de señalización. (54)

Disminución de la expresión: siRNA, miRNA y shRNA.

El RNA de interferencia (iRNA) es un método eficaz y potente de silenciamiento comenzado a usarse en 1998. Los estudios de iRNA demostraron que pequeños RNAs no codificantes denominados siRNAs o horquillas de RNA (shRNA) eran capaces de unirse a una secuencia genética de mRNA y desencadenar su degradación, produciendo el bloqueo de la expresión del gen. El uso de iRNA es muy amplio: desde la investigación, para evaluar los efectos tras la supresión de la expresión de un gen, hasta sus aplicaciones terapéuticas inhibiendo la expresión de genes diana. Distinguimos 3 tipos de RNA de interferencia: siRNA, miRNA y shRNA. (55)

Los **siRNA** contienen entre 30-100 nucleótidos, presentan una estructura bicatenaria y se unen específicamente a un solo mRNA, siendo totalmente complementarios a él. Son generados de manera artificial y se utilizan con enfoque terapéutico.

Los **miRNA** son una familia filogenéticamente conservada de pequeños ARN endógenos que desempeñan un papel importante en una amplia variedad de funciones biológicas, incluida la diferenciación celular, la génesis tumoral, la apoptosis y el metabolismo. Se generan desde transcritos primarios (pri-miRNA)

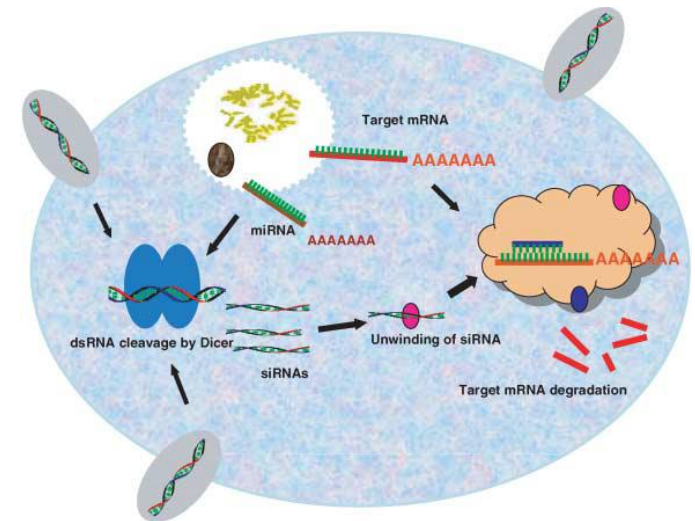


Figura A.A-1. Mecanismo de RNA de interferencia (iRNA). El RNA de doble cadena es introducido en las células o es producido por ellas (miRNA), mediante la RNasa, son escindidos en RNAs de 21-23 nucleótidos. Finalmente, una endonucleasa lo incorpora al RISC, complejo proteico que silencia el gen.

9. ANEXO A. METODOLOGÍA

largos de manera endógena y pueden inhibir diferentes mRNA (generalmente a la región 3'). Poseen entre 70-100 nucleótidos con una estructura de horquilla.

Actúan mediante un mecanismo de represión traslacional y degradación del mRNA al cual se unen. Se usan como agentes terapéuticos, pero también pueden ser utilizados como biomarcadores y herramienta de diagnóstico. (56)

Los **shRNA**, al contrario que los siRNAs, son sintetizados en el núcleo celular y posteriormente procesados y transportados al citoplasma de una manera similar al miRNA. Se producen de manera sintética y se aplican mediante plásmidos o vectores víricos o bacterianos a las células dianas y promotores (RNAPol III y sobre todo RNA pol II). (57)

Disminución de la expresión: Knock-out, Silenciamiento Condicional (conditional Knock-out) y Knock-down.

Se conoce como “Knock-out” a la inhibición completa de la expresión de un gen en todas las células de un organismo para conseguir la ausencia del efecto biológico del mismo. A diferencia del “Knock-out”, la técnica de “Knock-down” es la disminución de la expresión de un gen en todas las células sin que esta inhibición llegue a ser completa, por lo que el resultado es una expresión menor respecto a las células WT. El “Knock-out condicional” o silenciamiento condicional es la inhibición completa y selectiva de la expresión de un gen en una o varios tipos celulares específicos de un organismo. (58)

Modificación de la expresión: Knock-in.

La técnica de “Knock-in” es capaz de modificar la expresión de un gen mediante la recombinación homóloga de la secuencia de un locus de interés con un cDNA específico. Su principal aplicación es el estudio de las funciones de regulación de un gen o proteína en un determinado efecto biológico. Es muy similar a la técnica de generación de Knock-out mediante cDNA, ya que ésta es en realidad un Knock-in al que se le modifica la secuencia génica para generar un codón de parada en la transcripción. (59)



Figura A.A-2. Silenciamiento condicional de gen en ratones. Se silencia específicamente el gen en un solo tipo celular, en este caso en células de tejido conjuntivo de tendones. Imagen tomada de Genoway.com

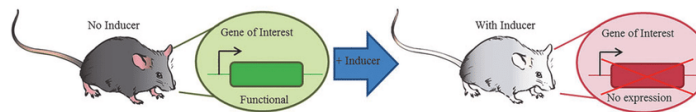


Figura A.A-3. Silenciamiento de gen (“Knock-out”). Se silencia la expresión del gen en todas las células del animal. Imagen tomada de Genoway.com

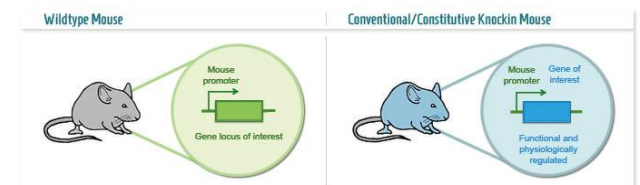


Figura A.A-4. Modificación genética del gen de interés (“Knock-in”) presentando modificación funcional y fisiológica. Imagen tomada de Genoway.com

9. ANEXO B. Análisis completo de los estudios incluidos

Tabla B-1. Angiogénesis

AUTOR (AÑO) (REFERENCIA)	MODELO		PRUEBAS BIOLÓGICAS	CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA	RESULTADOS	
	IN VITRO					IN VIVO
	Células	Modulación del nivel de expresión de Gab1				
Wataru Shioyama et al. (2011) (9)	-HUVEC - Células endoteliales de aorta humana (Ceas)	-Gab1 WT -Gab1 Δ SHP2 -Gab1 Δ p85 -siRNA de Gab1	-Ratones Gab1 ecKO	-Estudios isquemia -Estudios proliferación y migración	-Arrays de expresión génica. -Complejos de Gab1-SHP2/Gab1-p85 • pERK 1/2 • pERK 5 • pAkt	Papel positivo de Gab1 en angiogénesis correlación pERK 1/2, pERK5 y pAkt.
Yao Lu et al. (2011) (10)	-Células endoteliales de ratón	-Gab1 KO	-Ratones transgénicos Gab1 ecKo	-Estudios de isquemia de extremidad en ratón -Estudios de formación de anillo aórtico y tubo endotelial.	• pAkt • peNOS	Papel positivo de Gab1 correlaciona de la actividad de ENOS/Akt.
Jinjing Zhao et al. (2012) (11)	-Células endoteliales de ratón	-Gab1siRNA	-Ratones transgénicos Gab1 ecKO	-Laser Doppler -Estudios de proliferación celular en Matrigel	• pERK1/2 • pAkt	Papel positivo de Gab1 en angiogénesis y proliferación. Correlaciona con actividad de pERK/pAkt.
Larame et al. (2013) (7)	-células 293 -BAEC	-Gab1 siRNA -Gab1 WT -Gab1 Δ SHP2		-Estudios de proliferación -Estudios de migración -Estudios de angiogénesis	• PLC γ • pERK1/2 • pSrc • pAkt	Papel positivo de Gab1 en proliferación, migración y angiogénesis correlaciona con el nivel de pPLC γ, pERK1/2, pSrc, pAkt.
Tianhua Xie et al. (2021) (8)	- RMECs	-Silenciamiento de Gab1 mediante transfección de SiRNA en RMECs	-Ratas Sprague-Dawley (SD) diabéticas inducidas por estreptozotocina	-Estudios de OCT en retina -Tinción de vasos retinianos con Evans Blue -Estudios de proliferación y viabilidad	-Estudios de luciferasa -Cuantificación de RNA • pAkt • NF-κB • VEGF-a	Papel positivo de Gab1 en proliferación y migración de células endoteliales vasculares a través de la activación de Akt/Nf-κB/VEGF-a

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** “Henrietta Lacks cells” línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ipS:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived suppressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preIPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

9. ANEXO B. Análisis completo de los estudios incluidos

Tabla B-2: Asma Alérgica

AUTOR (AÑO) (REFERENCIA)	MODELO		PRUEBAS BIOLÓGICAS	CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA	RESULTADOS	
	IN VITRO					IN VIVO
	Células	Modulación del nivel de expresión de Gab1				
Tomomitsu Hirota et al. (2011) (12)			-7171 pacientes asmáticos y 27912 controles dentro de población japonesa.	-GWAS	Correlación positiva del polimorfismo USP38-GAB1 (4q31 locus) con la susceptibilidad al asma adulta en la población japonesa.	
Amitabh Sharma et al. (2015) (13)	-Células epiteliales bronquiales (BEAS2B) -Fibroblastos de pacientes asmáticos normales control	-siRNA de Gab1 en BEAS2B	-145 Pacientes con crisis asmática tratados con corticoides.	-GWAS -Microarrays fibroblastos -MicroRNA análisis en fibroblastos bronquiales -Gab1 tras tratamiento con corticoides • NF-κB act.	El nivel de expresión de Gab1 correlaciona positivamente con las crisis asmáticas a través de la activación de NF-κB. El nivel de expresión de Gab1 aumenta tras el tratamiento con corticoides.	
Yun Zhang et al. (2016) (14)	-Monocitos de sangre periférica humana -MDCs de ratones trans Gab1 DcKO -pDCs (plasmacitoides Dendritic Cells)	-SiRNA de Gab1	-Ratones transgénicos Gab1 DcKO.	-Modelo experimental asma en ratones . -Presentación de antígeno. -Estudios in vivo de proliferación de células T. -Estudios in vivo de migración Dcs. -Estudios in vitro de quimiotaxis de DCs. -Estudios in vitro de migración en gel de agarosa de células dendríticas.	-Análisis de Lavado Bronquial -Detección de citoquinas CCL19/CCR7 -Detección de actividad de • Rho • Akt • Erk • Pyk2 • "Cofilin" • p38	1- En pacientes en crisis asmática detecta sobreexpresión de gab1 en PDMC. 2- Gab1 regula positivamente la migración de DC en el asma experimental a través de la estimulación de Rho en la vía CCL19/CCR7

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **ApoKO:** Knock-out Gab1 condicional en células musculares murinas; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de médula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **ecKO:** Knock-out Gab1 condicional en células endoteliales; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** "Henrietta Lacks cells" línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **h KO:** Knock-Out Gab1 condicional en Hepatocitos; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ips:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived supressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **oKO:** knock-out condicional en osteoblastos; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preiPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

Jin yu-Bai et al. (2021) (15)	-(MEFs) - (BMDMs) -Macrófagos humanos primarios	-“Knock-out” de Gab1 en MEF	-Ratones con silenciamiento de Gai1 y Gai3 mediante CRISPR/Cas-9. -Ratones inducidos asma.	-Generación de fibroblastos embrionarios Gab1 KO mediante CRISPR/Cas-9 -Estudios de fraccionamiento membrana plasmática -Estudios fraccionamiento endosoma	La activación de Gab1 por Gai1 y Gai3 (además de Akt y la endocitosis de IL4R- α) tiene un papel positivo en hiperreactividad bronquial en asma alérgica.
-------------------------------------	---	-----------------------------	---	--	---

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** “Henrietta Lacks cells” línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ipS:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived supressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preIPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

9. ANEXO B. Análisis completo de los estudios incluidos

Tabla B-3: Aterosclerosis.

AUTOR (AÑO) (REFERENCIA)	MODELO EXPERIMENTAL		PRUEBAS BIOLÓGICAS	CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA	RESULTADOS	
	IN VITRO					IN VIVO
	Células	Modulación del nivel de expresión				
Che W. <i>et al.</i> (2003) (20)	-HUVEC	-Sobreexpresión de Gab1 WT y Gab1 Δ SHP2	-Estudios de flujo -"Cell-surface Immunoassay"	-Complejos Gab1-MEKK3 -Activación de C-Jun y NF-κB -Inmunodetección de moléculas de adhesión celular.	Gab1 papel negativo en aterosclerosis correlaciona con inhibición NF-κB y c-JUN, inducida por TNF-α.	
Madhulika Dixit <i>et al.</i> (2005) (16)	- (PAEC) -Células endoteliales de carótida murinas (CECM)	-Gab1 WT -Gab1 Δ SHP2.	-Estudios estrés de flujo -Estudios vasodilatación inducida por flujo	<ul style="list-style-type: none"> • Complejos Gab1-PKA • peNOS • pPKA • 	Papel protector de Gab1 en aterosclerosis inducida por estrés dependiente de peNOS y pPKA.	
Zheng-Gen Jin <i>et al.</i> (2005) (21)	- (BAECs) -(HUVECs)	-Gab1 siRNA -Gab1 WT -Gab1 Δ p85	-Estudios de flujo	<ul style="list-style-type: none"> • pAkt • peNOS • pSrc 	Papel protector de GAB1 en la aterosclerosis inducida por el flujo mediado por la actividad Src/pAkt/peNOS.	
Kaori Higuchi <i>et al.</i> (2012) (17)	- (HUVEC) -CeMu (cel. endoteliales murin) -Cemmmu		-Ratones Gab1 eCKO -Ratones ApoKO	<ul style="list-style-type: none"> • KLF2/KLF4 act. 	Gab1 papel protector en aterosclerosis/inflamación correlación con subexpresión de KLF2/KLF4 dependiente de AT-2.	
Gadepalli <i>et al.</i> (2013) (22)	-THP-1 (célula monocítica humana) -RAW 264.7 (macrófago murino)	-GAB1 WT -GAB1 Δ PH -GAB1 Δ SH2 BD -Gab1 Δ SH3 BD	-Estudios de Migración -Estudios de proliferación DNA SINTESIS -Inmunofluorescencia con Phalloidin	<ul style="list-style-type: none"> • Pak1/2 act. • RhoA act. • RhoGEF act. • RAC act. 	Papel positivo de Gab1 en aterosclerosis inducida por trombina mediante la activación de RhoGef/RAC1/RhoA/PAK2.	

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **ApoKO:** Knock-out Gab1 condicional en células musculares murinas; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de médula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **eCKO:** Knock-out Gab1 condicional en células endoteliales; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMu:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** "Henrietta Lacks cells" línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **h KO:** Knock-Out Gab1 condicional en Hepatocitos; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ips:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived supressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **oKO:** knock-out condicional en osteoblastos; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preiPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

Suowen Xu et al. (2015) (19)	-(HUVEC) -células aorticas de ratón	-Gab1 WT	-Ratones PECAM1-KO Knockout (ko)	-Estudios de actividad física en ratones -Estudios de inmunofluorescencia en CEA	<ul style="list-style-type: none"> • pAKT • peNOS 	GAB1 papel negativo aterosclerosis correlación con pAKT y peNOS inducida por PCAM1 a través de señal mecánica y ejercicio físico.
Meng Ye et al. (2020) (18)	-HUVEC	-siRNA de Gab1	-11 pacientes aterosclerosis obliterante	-IF celular en muestras de pacientes		Gab1 papel protector en aterosclerosis correlación con aumento pJNK y pP38 .
Xin Qian et al. (2021) (21)	-Células humanas endoteliales de vena umbilical (HUVEC)	-Gab1 siRNA	-17 Pacientes sometidos a amputación transfemoral	-Test proliferación celular -test migración -Test de formación de túbulos -Test supervivencia pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • pERK1/2 • pP38 • pJNK 	Gab1 papel positivo aterosclerosis correlación con pERK1/2, p JNK y p38.

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** “Henrietta Lacks cells” línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ipS:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived supressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preIPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

9. ANEXO B. Análisis completo de los estudios incluidos

Tabla B-4: Desarrollo embrionario

AUTOR (AÑO) (REFERENCIA)	MODELO EXPERIMENTAL		PRUEBAS BIOLÓGICAS	CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA	RESULTADOS	
	IN VITRO					IN VIVO
	Células	Modulación del nivel de expresión de Gab1				
Motoyuki Itoh et al. (2000) (23)	-MEF	-MEF de Gab1 KO	-Ratones Gab1 KO	-Inmunohistoquímica -Análisis B-galactosidasa	Papel positivo de Gab1 en desarrollo de corazón, placenta y piel. Gab1 esencial en la activación de ERK en la vía EGF/PDGF/HGF.	
Martin Sachs et al. (2000) (24)		-Gab1 KO	-Ratones Gab1 KO	-Estudios de inmunohistoquímica -Hibridación in situ.	Papel positivo de Gab1 en desarrollo piel, placenta e hígado; en la migración de precursores miogénicos de los músculos de extremidades y en el tamaño de diafragma.	
Ute Schaeper et al. (2007) (25)	-Queratinocitos - MEF -derivados de los ratones Gab1 Knock-in		-Ratones Gab1 "Knock-in"	-Hibridación in situ -Histología -Estudios de migración	La interacción de Gab1 con p85 es esencial para el cierre de párpados y migración de queratinocitos; la interacción de Gab1 con SHP2 es requerida para desarrollo de placenta, migración de progenitores musculares de extremidades, crecimiento del hígado y cierre del paladar.	
Tujun Weng et al. (2010) (26)	-Osteoblastos de ratones Gab1 OKO		-Ratones transgénicos Gab1 OKO	-Estudios de biomecánica -Estudios de mineralización y micro-CT -Estudios histológicos y morfológicos -Estudios de apoptosis - Estudios de hibridación in situ -Estudios de inmunofluorescencia	<ul style="list-style-type: none"> • pAKT • pERK • Rank-L Papel positivo de Gab1 en homeostasis ósea postnatal, correlación con Rank-L.	
Linda Sutherland et al. (2018) (27)	-ESCs - ipS -R2 preiPS - EpiSC - MEF -PSMB -COS7 -NIH 3T3 -C3H 10T1 / 2	- Gab1 WT α/β		-Estudios de autorrenovación de células stem embrionarias (ESCs) -Estudios de proliferación y crecimiento celular -Estudios de análisis del ciclo celular -Estudios de apoptosis -Estudios de Citotoxicidad -Inmunohistoquímica	-Detección de palmitato en Gab1 Gab1-palmitoilada (Gab1- β) regula la supervivencia de ESCs dependiente de LIF.	

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **ApoKO:** Knock-out Gab1 condicional en células musculares murinas; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **ecKO:** Knock-out Gab1 condicional en células endoteliales; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epilásticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** "Henrietta Lacks cells" línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **h KO:** Knock-Out Gab1 condicional en Hepatocitos; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ipS:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived supressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **oKO:** knock-out condicional en osteoblastos; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preiPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

Tabla B-5: Estrés Oxidativo.

AUTOR (AÑO) (REFERENCIA)	MODELO EXPERIMENTAL		PRUEBAS BIOLÓGICAS	CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA	RESULTADOS	
	IN VITRO					IN VIVO
	Células	Modulación del nivel de expresión de Gab1				
Saijun Fan et al. (2001) (34)	-MDCK	-Gab1 WT		-Estudios de viabilidad celular -Estudios de apoptosis celular	• -Estudios de daño de DNA Papel negativo de Gab1 en supervivencia celular y reparación de daño de DNA inducido por adriamicina y correlaciona con inhibición de Akt.	
Holgado-Madruga et al. (2003) (28)	-HeLa -H460 -U87 -MEF WT -MEF Gab1	-GAB1 WT -Gab1 ΔSHP2 -Gab1 ΔPI(3)K -Gab1 KO	Ratones transgénicos con silenciamiento de Gab1	-Estudios de quinasas (JNK,ERK,p38) -Estudios de viabilidad celular	• PI(3)K • SHP2 • pJNK • pERK 1/2 Papel positivo de Gab1 en la supervivencia celular posterior a estrés oxidativo correlación positiva con interacción PI(3)K y activación de AKT y correlación negativa con interacción SHP2 y activación de JNK.	
Yingqing Sun et al. (2004) (33)	-MEF de Gab1, Src, Yes y Fyn de ratones WT/ratones KO		-Ratones WT y KO de Gab1, Src, Yes y Fyn.		-Estudios de actividad de Caspasa 3 tras exposición a radiación UV -Estudios de apoptosis -Complejos Gab1-JNK • p ERK 1/2 • p NKK4 Papel pro-apoptótico de Gab1 inducido por la luz ultravioleta a través de la activación de JNK.	
Arnaud Le Goff et al. (2012) (29)	- MDCK - HepG2 - U2OS - HeLa -MCF10A	-Gab1 WT -GAB1 Si RNA		-Estudios proliferación celular (MTT) -Estudios in vitro de reparación de heridas	-Estudios escisión caspasas --Fraccionamiento subcelular -Actividad: • Caspasa3 • ERK 1/2 • Akt. Papel anti apoptótico de la forma p35 de Gab1 (originada por la actividad caspasa 3) mediante la activación de AKT en la vía de señales de c-Met.	
Ammaji Rajala et al. (2013) (30)	-Células retina de rata SD. -HEK-293T	-Gab1 WT	-Ratas albinas Sprague-Dawley (SD). -Ratones sometidos a Knockout de PTP1B y AKT2.	-Localización de Gab1 por Inmunofluorescencia	-Estudio de actividad PTP1B -Experimentos de atrapamiento de sustrato PTP1B -Complejos Gab1-PTP1B Papel protector de Gab1 contra el daño oxidativo producido por la luz y H2O2 en fotorreceptores de la retina dependiente de la disminución de la actividad PTP1B.	

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** “Henrietta Lacks cells” línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ipS:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived suppressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preIPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

9. ANEXO B. Análisis completo de los estudios incluidos

Kunimaro Furuta et al. (2015) (31)	-Gab1 hKO -AML12 -HepaRG	-siRNA de GAB1	Ratones Gab1 hKO	-Estudios de daño hepático inducido por acetaminofeno -Estudios de mortalidad de ratones	-Estudios de Actividad de Lactato deshidrogenasa -Estudios de función mitocondrial	Papel protector de Gab1 en la disfunción mitocondrial y muerte celular inducida por acetaminofeno a través del descenso de JNK/ascenso de AKT.
Wenguang Hu et al. (2021) (32)	-Células (BV2)	-sHRNA Gab1		-Estudios de apoptosis -Experimentos in vitro de privación glucosa y re-oxigenación.	-Estudios de niveles de citocinas -Estudios de detección de marcadores de estrés oxidativo (GSHpx, SOD) Medición de : • TNf- α • IL-1 β • Interleucinas inflamatorias	Papel protector de Gab1 en inflamación, estrés oxidativo y apoptosis secundario a silenciamiento de s100a8.

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **ApoKO:** Knock-out Gab1 condicional en células musculares murinas; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **ecKO:** Knock-out Gab1 condicional en células endoteliales; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** “Henrietta Lacks cells” línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **h KO:** Knock-Out Gab1 condicional en Hepatocitos; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ipS:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived supressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **oKO:** knock-out condicional en osteoblastos; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preiPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

Tabla B-6: *Helicobacter Pylori*.

AUTOR (AÑO) (REFERENCIA)	MODELO EXPERIMENTAL		PRUEBAS BIOLÓGICAS	CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA	RESULTADOS	
	IN VITRO					IN VIVO
	Células	Modulación del nivel de expresión de Gab1				
Yasayuki Goto et al. (2006) (36)			-454 pacientes japoneses sin antecedentes de cáncer gástrico (126H:238M) de entre 35-85 años -202 pacientes con cáncer gástrico (134 H:68M) entre 33-94 años	-Serología de detección AC <i>Helicobacter Pylori</i> -Determinación pepsinógeno -Estudios de genotipado (de fracción leucocitaria)	El polimorfismo rs2301756 sí se asocia a bajo riesgo de infección de <i>H. Pylori</i> y a alto riesgo de atrofia gástrica, pero no al desarrollo de cáncer gástrico.	
Gao L. et al. (2010) (35)			-9953 pacientes entre 50-74 años en Alemania.	-Serología de AC contra <i>H.Pylori</i> -Estudios de Detección nivel Pepsinógeno I/II -Estudios genotipado	No se demuestra una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo de Gab1 rs3805246 y la predisposición a infección por <i>Helicobacter Pylori</i> .	

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiISC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** “Henrietta Lacks cells” línea celular de células de cáncer cérvico-uterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ipS:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived suppressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preIPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

9. ANEXO B. Análisis completo de los estudios incluidos

Tabla B-7: *Listeria Monocytogenes*.

AUTOR (AÑO) (REFERENCIA)	MODELO EXPERIMENTAL		PRUEBAS BIOLÓGICAS	CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA	RESULTADOS	
	IN VITRO					IN VIVO
	Células	Modulación del nivel de expresión de Gab1				
Braun L et al. (2000) (39)	-VERO -Hep-2 -HeLa -Caco-2 -GPC16			-Estudios de infección y detección de <i>Listeria</i> en las líneas celulares. -Estudios de Invasión celular.	-Estudios de "cell binding assays" -"Ligand Overlay assays" -Estudios de secuenciación de proteínas -Estudios de formación de complejos con Gab1	LnlB favorece la fosforilación de Gab1 y su unión al receptor gC1q-R.
Hong Sun et al. (2005) (37)	-VERO	Sobreexpresión de cDNA de Gab1: -Gab1 WT -Gab1 Δ p85 -Gab1 Δ crk2		-Estudios de Infección y detección de <i>Listeria</i> en Vero Cells. -Transfección de cDNA de Gab1 WT y sus mutantes.	-Estudios de formación de complejos con Gab1	Gab1 favorece la entrada de <i>Listeria</i> en las células epiteliales y es dependiente de su interacción con p85 y CrklI.
Tumay Basar et al. (2005) (38)	-VERO -T47D -T47D/MetYF -T47D/MetΔcyto	-HA-Gab1 WT -HA-Gab1ΔPH		-Estudios de infección en células en monocapa -Estudios de determinación de introducción celular de <i>Listeria M.</i> -Estudios de microscopía laser	-Formación de proteínas GST -Estudios de Precipitación -Estudios de Purificación de proteínas LnlB <ul style="list-style-type: none"> • pP85 • pShp2 • pAkt • pERK 1/2 	Gab1 favorece la entrada de <i>Listeria</i> en la célula por su dominio PH y el reclutamiento de MET mediante MBD de Gab1.

AML12: Células derivadas de hepatocito murino; **ApoKO:** Knock-out Gab1 condicional en células musculares murinas; **BAEC:** Células bovinas endoteliales de aorta; **BMDMs:** Macrófagos derivados de medula ósea de ratón; **BV2:** Células derivadas de microglía murina; **C2C12:** Células mioblásticas murinas; **C3H 10T1/2:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **Caco-2:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal humano; **Cea:** Células endoteliales de aorta; **Ceah:** Células endoteliales humanas de aorta; **Cear:** Células endoteliales de aorta de ratón; **ecKO:** Knock-out Gab1 condicional en células endoteliales; **CECM:** Células murinas endoteliales de carótida; **CeMU:** Células endoteliales musculares murinas; **COS7:** Células derivadas de fibroblastos renales de mono; **CRSD:** Células de retina de rata Sprague-Dawley; **DCs:** Células Dendríticas; **EpiSC:** Células embrionarias Epiblasticas; **ESCs:** Células embrionarias stem de ratón; **GPC16:** Células derivadas de adenocarcinoma colorrectal porcino; **H460:** Células de cáncer de pulmón; **HEK293T:** Células embrionarias de riñón humano 293; **HeLa:** "Henrietta Lacks cells" línea celular de células de cáncer cervicouterino; **Hep-2:** Variante de Células HeLa; **HepaRG:** Células derivadas de hepatocito humano; **HepG2:** Células derivadas de carcinoma hepático humano; **h KO:** Knock-Out Gab1 condicional en Hepatocitos; **HUVEC:** Células humanas endoteliales de vena umbilical; **ips:** Célula madre pluripotente inducida; **MCF 10A:** Células epiteliales preneoplásicas de cáncer de mama humano; **MDCKs:** Células de riñón canino Madin-Darby; **MDCs:** Myeloid-derived suppressor cells; **MEF:** Fibroblastos embrionarios de ratón; **MHP:** Macrófagos humanos primarios; **NIH3T3:** Línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; **oKO:** knock-out condicional en osteoblastos; **PAEC:** Células endoteliales de arteria pulmonar; **PSMB:** Células de carcinoma embrionario diferenciado; **R2 preiPS:** Células precursoras de células madres pluripotentes inducidas; **RAW 264.7 cells:** Monocito/Macrófago like cells; **RMEC:** Células epiteliales mamarias de ratas; **T47D:** Células derivadas de cáncer de mama humano; **THP-1:** Célula monocítica humana derivada de Leucemia Monocítica aguda; **U2OS:** Células epiteliales derivadas de osteosarcoma humano; **U87:** Células derivadas de Glioblastoma humano; **VERO:** Células epiteliales derivadas de riñón de mono.

