



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**MAESTRÍA EN BIOLOGÍA MOLECULAR MÉDICA**

---

**“Análisis comparativo de los perfiles de expresión génica de células histiocíticas ante la exposición a LPS.”**

Tesis presentada para optar al título de  
Magíster de la Universidad de Buenos Aires

**Romina Martinelli**

Directores: **Dr. Luis Esteban y Dr. Lucas Daurelio**

Lugar de trabajo: Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas.  
Universidad Nacional de Rosario.

**2016**

## Resumen

La rama celular de la inmunidad innata, compuesta por fagocitos mononucleares y células dendríticas, cumple un rol importante iniciando, orientando y modulando varios aspectos de la respuesta inmune adaptativa. Estas células, a pesar de su diversidad fenotípica, comparten funciones esenciales para el desarrollo de la respuesta inmune. El modelo de células expuestas a lipopolisacárido (LPS), macromolécula glicolipídica presente en la pared de bacterias Gram negativas, permite hacer inferencias sobre diferentes tipos de enfermedades en las que la inflamación juega un rol fundamental.

En este trabajo se analizaron datos provenientes de experimentos de microarreglos de ADN de monocitos, macrófagos y células dendríticas expuestas a LPS. Mediante análisis de clusterización y de enriquecimiento funcional se logró identificar un grupo de genes sobreexpresados en los tres tipos celulares, que contiene genes que pueden modular la inflamación a través de la inhibición de la vía de NF $\kappa$ B y que a su vez pueden ser estimulados por calcitriol. Esto permitió esbozar un modelo de red de regulación génica que puede ayudar a entender la acción antiinflamatoria, una de las acciones no clásicas de este compuesto. Esto también abre la búsqueda de moléculas que puedan actuar como blancos terapéuticos para un gran espectro de enfermedades en las que la inflamación juega un rol importante en la fisiopatogenia.

## **Abstract**

The cellular arm of the innate immune response, consisting of mononuclear phagocytes and dendritic cells, plays an important role by initiating, directing and modulating different aspects of the adaptive immune response. These cells, despite their phenotypic diversity, share essential functions to the development of the immune response.

In this work were used data from cells exposed to lipopolysaccharide (LPS), a glycolipidic macromolecule present on the wall of Gram negative bacteria. This model allows to make inferences about different kinds of diseases in which inflammation plays an essential role. Here, data from DNA microarray experiments of monocytes, macrophages and dendritic cells exposed to LPS were analyzed. By means of clustering techniques and functional enrichment analysis was identified a group of over-expressed genes in the three cell types, including some that can modulate the inflammation through the inhibition of NF $\kappa$ B pathway and that also can be regulated by calcitriol.

This results allowed us to construct a gene regulatory network model that can help to understand the vitamin D antiinflammatory action, one of the non-classical actions of this compound. This also opens the search for molecules that can act as therapeutic targets for a variety of diseases in which inflammation plays an important role during their pathogenesis.

## **Agradecimientos**

A los Dres. Luis Esteban y Lucas Daurelio por darme la oportunidad para realizar esta tesis, y por su enorme esfuerzo y compromiso puestos en mi formación.

A Moni, Maru y Johanna, amigas y compañeras de las largas horas de viaje hasta Buenos Aires.

A mi familia por ayudarme e incentivar me a concretar todos mis proyectos.

# Índice

<b>I. Introducción</b>	1
1. El sistema inmunitario	1
1.1 La respuesta inmunitaria	1
1.2 El Sistema Fagocítico Mononuclear	1
1.3 Receptores de reconocimiento de patrones	3
2. Lipopolisacárido	3
2.1 Estructura	3
2.2 Respuesta del macrófago al LPS	3
3. Introducción al análisis de la expresión masiva de genes	5
3.1 1 Análisis masivo de la expresión de genes: Microarreglos de ADN	5
3.2 Análisis de los datos de micromatrices de ADN	6
3.3 Redes	8
<b>II. Objetivos</b>	10
<b>III. Materiales y métodos</b>	11
1. Datos	11
2. Preprocesado	11
3. Análisis de expresión diferencial	12
4. Análisis de clusterización	12
5. Análisis de enriquecimiento funcional	13
6. Análisis de redes	14
<b>IV. Resultados</b>	16
1. Análisis de expresión diferencial y perfiles de expresión	16
2. Análisis de clusterización	20
3. Análisis de redes y de enriquecimiento a sitios de unión a factores de transcripción y microRNA	21

<b>V. Discusión</b>	22
<b>VI. Conclusión</b>	32
<b>VII. Bibliografía</b>	33
<b>VIII. Tablas Suplementarias</b>	37

## Índice de figuras y tablas

- Figura 1. Linaje del sistema fagocítico mononuclear.
- Tabla 1. Datos de microarreglos utilizados
- Tabla 2. Tabla unificada de genes diferencialmente expresados
- Figura 2. Patrones de expresión.
- Figura 3. Enriquecimiento funcional en términos GO
- Figura 4. Enriquecimiento funcional en vías KEGG
- Figura 5. Diagrama de Venn
- Tabla 3. Enriquecimiento funcional en vías KEGG de los genes compartidos
- Tabla 4. Análisis de enriquecimiento funcional de los genes del clúster 26
- Figura 6. Red de interacción proteína-proteína
- Figura 7. Red de interacción proteína-factor de transcripción
- Figura 8. Análisis de centralidad
- Tabla 5. Análisis de enriquecimiento en sitios blanco para microRNAs
- Figura 9. Modelo de regulación por retroalimentación deNFκB por clacitriol
- Figura 10. Modelo de regulación de NFκB por la vitamina D

## Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
B-H	Benjamini y Hocherg
CD	Células dendríticas
CDC	Células dendríticas clásicas
CDP	Células dendríticas plasmocitoides
DAVID	Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery
EDA	Extra domain A
FT	Factor de transcripción
GO	Gene Ontology
IL	Interleucina
JNK	c-jun N terminal kinase
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LBP	LPS binding protein
logFC	Logaritmo del Fold Change
LPS	Lipopolisacárido
MAL	MyD88 adapter-like protein
MAPK	Mitogen-Activated ProteinKinases
MO	Médula ósea
MyD88	Myeloid differentiation factor 88
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
PCA	Principal Component Analysis
PCM	Progenitor común de monocitos
PMA	Acetato de forbol miristato
PMD	Precursor de macrófagos y células dendríticas
RMA	Robust Multi-array Average
RRP	Receptores de reconocimiento de patrones
RTT	Receptores tipo toll
SFM	Sistema Fagocítico Mononuclear
SI	Sistema Inmune
TLR4	Toll-like receptor type 4
TRAM	TRIF-related adapter molecule
TRIF	TIR-containing adapter molecule



# **I. Introducción**

## **1. El sistema inmunitario**

### **1.1 La respuesta inmunitaria**

El Sistema Inmune (SI) es el conjunto de estructuras y procesos cuya función proteger al organismo ante agentes infecciosos, como bacterias y virus, y ante el daño tisular inducido por agentes químicos y físicos. Para esto se organiza en dos componentes: el SI innato, responsable de las acciones iniciales frente a la invasión de un patógeno, y el SI adaptativo, que proporciona una respuesta más específica gracias a la capacidad de reconocer y recordar patógenos específicos.

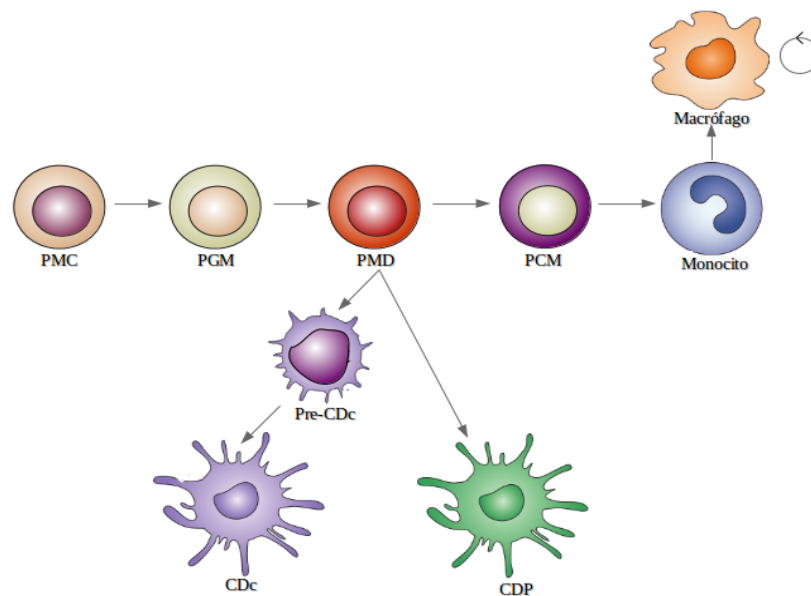
El SI innato, a pesar de su menor complejidad comparada con la del adaptativo, no solo es importante por su efectividad, sino también por constituir la primera línea de defensa y estimular a la respuesta adaptativa. Su rama celular, compuesta por fagocitos mononucleares, junto a las células dendríticas, cumple un rol esencial iniciando, orientando y modulando varios aspectos de la respuesta inmune adaptativa, mediante la producción de ciertas moléculas como la pentaxina PTX3 y el amiloide A, considerados ancestros funcionales de anticuerpos, que actúan como un puente entre la rama celular y humoral del sistema inmune innato<sup>1</sup>.

### **1.2 El Sistema Fagocítico Mononuclear**

El Dr. Metchnikoff estableció la idea de fagocitosis en 1892, pero pasaron más de 60 años hasta la aceptación del término Sistema Fagocítico Mononuclear para agrupar, en base a su morfología, función y origen, a monocitos, macrófagos y células dendríticas (CD)<sup>2</sup>. Estas células comparten un precursor común en la médula ósea (MO) denominado precursor de macrófagos y células dendríticas (PMD)<sup>3</sup>.

Si bien antiguamente se pensaba que los macrófagos y las CD derivaban únicamente de los monocitos sanguíneos, trabajos recientes indican la existencia de un progenitor común de monocitos (PCM)<sup>2</sup> del que derivan monocitos y macrófagos. También se demostró que en

adultos, los macrófagos se mantienen por autorrenovación<sup>4</sup>, independientemente de células madre de la MO (Figura 1).



**Figura 1. Linaje del sistema fagocítico mononuclear.** Estas células derivan de un precursor común que da origen a un precursor de monocitos y macrófagos y a los dos grupos de células dendríticas. PMC, progenitor mieloide común; PGM, precursor de granulocitos y mononucleares; PMD, precursor de macrófagos y células dendríticas; PCM, progenitor común de monocitos; Pre-Cdc, precursor de células dendríticas clásicas; Cdc, células dendríticas clásicas; CDP, células dendríticas plasmocitoides.

Los monocitos humanos se encuentran principalmente en MO y sangre periférica, y pueden ser diferenciados en dos grupos según la expresión diferencial de CD14 y CD16<sup>5</sup>. Los monocitos clásicos, que representan más del 80% de la población, presentan marcadores CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>, mientras que los no clásicos son CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>. Los mismos cumplen funciones de células efectoras del sistema inmune, dado que poseen en su superficie receptores para quimiocinas y de reconocimiento de patógenos. Tienen además la capacidad de producir citocinas y de diferenciarse en macrófagos o CD durante un proceso inflamatorio.

Los macrófagos son células de residentes en tejidos periféricos con alta capacidad fagocítica. Participan tanto en el mantenimiento de la homeostasis, por ejemplo fagocitando

cuerpos apoptóticos, como en procesos infecciosos, gracias a la presencia de receptores de reconocimiento de patrones que reconocen estructuras conservadas denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) (*pathogen-associated molecular pattern*)<sup>6</sup> y su capacidad de producir diferentes citocinas.

Las CD se subdividen en clásicas (CDC) y plasmocitoides (CDP). Las primeras son células especializadas en el procesamiento y presentación antigénica que al madurar adquieren capacidad migratoria y de producción de citocinas. Las CDP, además de estas funciones, están especializadas en la respuesta frente a virus debido a su capacidad de producir grandes cantidades de interferones tipo I.

### **1.3 Receptores de reconocimiento de patrones**

Las moléculas que le permiten a estos tipos celulares identificar a los patógenos tienen una alta especificidad para el reconocimiento de las estructuras conservadas en los microorganismos o PAMPs, por lo que se denominan receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Estos receptores se localizan principalmente en la membrana plasmática e intervienen en la fagocitosis, la activación de rutas de señalización proinflamatorias, la producción de citocinas y la inducción de apoptosis<sup>7</sup>. Los RRP comprenden a los receptores tipo toll (RTT), los tipo nod, los fagocíticos y los receptores con dominios de lectinas de tipo C.

## **2. Lipopolisacárido**

### **2.1 Estructura**


El lipopolisacárido (LPS) es el principal constituyente de la pared externa de bacterias gram negativas<sup>8</sup>. Está compuesto por una región hidrofóbica denominada lípido A, unida a una cadena de carbohidratos que puede dividirse en dos áreas: el núcleo y el antígeno O (somático). El lípido A es el responsable de su gran actividad inmunogénica y le otorga al LPS la capacidad de iniciar una fuerte respuesta inmune en el organismo huésped<sup>9</sup>.

### **2.2 Respuesta del macrófago al LPS**

El LPS requiere de la formación de un complejo con la proteína de unión a LPS (LBP, *LPS binding protein*) para activar a la inmunidad innata. Este complejo es reconocido por el receptor de membrana TLR4 (*Toll-like receptor type 4*) que se encuentra asociado a MD2, el cual es esencial para el reconocimiento de LPS<sup>10</sup>. A continuación del reconocimiento, se produce la oligomerización de TLR4 y la activación de la señalización a través del dominio TIR. Esto recluta a las proteínas adaptadoras MyD88 (*myeloid differentiation factor 88*), MAL (*MyD88 adapter-like protein*), TRIF (también llamado TICAM-1) (*TIR-containing adapter molecule*) y TRAM (*TRIF-related adapter molecule*). El reclutamiento de MyD88 dependiente de MAL orquesta la producción de citocinas proinflamatorias. Esto requiere la transformación de MAL dependiente de caspasa 1<sup>11</sup> e involucra la activación de las vías I $\kappa$ B/NF $\kappa$ B, p38<sup>MAPK</sup> y de JNK (*c-jun N terminal kinase*), miembros de la familia de las MAPK (*mitogen activated protein kinase*).

Por otro lado se produce también una señalización tardía de TLR4 independiente de MyD-88<sup>12</sup>, que requiere la internalización del receptor y el reclutamiento de TRAM, el cuál inicia vías dependientes de TRIF<sup>13</sup> posibilitando que TLR4 desencadene la liberación de interferones tipo I<sup>14</sup>.

Aunque el LPS es el ligando específico del TLR4, se ha descrito que este receptor puede reconocer y mediar la respuesta inflamatoria frente a otras moléculas, como son el componente antitumoral taxol, la proteína HSP60 (*Heat-shock protein 60*) liberada en condiciones de necrosis celular, el EDA (*extra domain A*) producido por la degradación de la fibronectina en lesiones tisulares<sup>15</sup>. Así como no se descarta la existencia de otras moléculas no vinculadas al receptor capaces de reconocer, con baja afinidad, al LPS<sup>16</sup>. Debido a que la desregulación de la señalización LPS/TLR4 tiene el potencial de inducir inflamación causando desde sepsis hasta inflamación crónica, es importante el estudio de esta vía y la evaluación de nuevos blancos terapéuticos.

En un trabajo realizado por Heller et al., se monitorizó la expresión de genes en artritis 

reumatoidea con microchips de ADN personalizados de genes humanos seleccionados de acuerdo al criterio de tener algún significado probable en inflamación, así como con los genes expresados en células humanas de sangre periférica. Se compararon los perfiles de expresión génica de células humanas que responden a LPS con aquellos que responden a la activación mitogénica por el acetato de forbol miristato (PMA). Las muestras de ARN que fueron aislados en diversos tiempos después de la exposición a LPS mostraron los incrementos esperados en transcritos de citocinas, quimiocinas, proteínas de unión de ADN, y metaloproteinasas de la matriz. Se observaron perfiles de expresión similares en sinoviocitos y condrocitos de un paciente con artritis reumatoide, lo que confirma la capacidad del sistema para reproducir cambios biológicos que se producen durante la enfermedad inflamatoria.

Las comparaciones entre muestras de tejido de artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal, verificaron la implicancia de muchos genes en ambas patologías y revelaron la participación novel de la citocina IL3 (interleucina 3), quimiocinas Gro-alfa y la metaloproteinasa de matriz en ambas enfermedades. Estos resultados demostraron el éxito del uso del sistema de microchips de ADN como un enfoque general para la disección de las enfermedades humanas<sup>17</sup>.

La respuesta a LPS varía significativamente entre diferentes especies de animales, así como entre diferentes poblaciones humanas, como resultado de variaciones genéticas que afectan la señalización (por ejemplo el microambiente de citocinas). Además la respuesta a LPS varía con la dosis administrada, esto depende tanto de los polimorfismos de su receptor TLR4, como de las moléculas adaptadoras que participan en la señalización. Por esto, en este trabajo se seleccionaron experimentos con dosis del orden de los nanogramos y tiempos de exposición cercanos a 6 hs como representativos del pico de expresión de genes de la respuesta inflamatoria.

### 3. Introducción al análisis de la expresión masiva de genes

#### 3.1 Análisis masivo de la expresión de genes: Microarreglos de ADN

Desde la comercialización del primer microarreglo de ADN en 1996 (GeneChip<sup>R</sup> de Affymetrix), la tecnología de microarreglos ha sido ampliamente utilizada, contribuyendo a generar una gran cantidad de datos biológicos relativos a la expresión de los genes, los cuales en su mayoría se encuentran disponibles en bases de datos específicas. Lo que caracteriza a estos métodos, es la cantidad de mediciones simultáneas que se pueden realizar. Mientras que hasta hace algunas décadas se estudiaban los genes uno a uno en profundidad, a partir del uso de estas nuevas tecnologías se pueden estudiar de cientos a miles de genes a la vez.

Existen diferentes tipos de microarreglos, siendo las más comunes las de ADN (ácido desoxirribonucleico). Éstas son plataformas sólidas que tienen, unidas a su superficie, sondas de ADN que hibridizan con ARN (ácido ribonucleico) extraído de las células en estudio. El principio que subyace en esta técnica es la capacidad de hibridación que tienen dos moléculas de ácidos nucleicos con una estructura primaria complementaria. La hibridación que ha tenido lugar se detecta mediante fluorescencia y se visualiza con la ayuda de un escáner. Los niveles de fluorescencia detectados reflejan la cantidad de moléculas diana presentes en la muestra problema.

Una clasificación esencial en esta técnica es según el número de muestras que se hibridizan simultáneamente. Así, los microarreglos pueden ser de dos colores, basados en la hibridación competitiva de dos muestras de ARN marcadas con un marcador fluorescente distinto, y los de un color, en los que solo se puede hibridizar una muestra por microarreglo.

Entre los microarreglos de ADN más utilizadas se encuentran las de Affymetrix, que corresponden a los de un color. Esta tecnología utiliza como sondas (*probes*) oligonucleótidos de 25 bases que se agrupan en una celda llamada "*probe cell*". Éstas están organizadas en parejas (*probes pairs*) que combinan un oligonucleótido con una secuencia complementaria a un gen

particular (*perfect match*) y otro que difiere del anterior en una base de posición central (*mismatch*). A su vez cada gen está representado por múltiples sondas que originan lo que se denomina “*probeset*”.

### 3.2 Análisis de los datos de microarreglos de ADN

Tras escanear la imagen de un microarreglo de ADN, se obtienen valores de intensidad de señal de cada sonda, los cuales deben ser transformados para ser tomados como valores de expresión y posteriormente analizados. Para esto se utilizan diferentes técnicas con el objetivo de corregir diferencias sistemáticas entre muestras, dentro de la misma o entre imágenes, que generan interferencia o ruido, que puede ocultar las diferencias biológicas. Para quitar estas interferencias se realiza el denominado preprocesado de los datos, el cual implica la corrección del ruido de fondo (*background*), la normalización para permitir comparar a las muestras entre sí y la sumarización de los valores de cada grupo de sondas para obtener un único valor absoluto por cada gen. Se obtiene de esta manera un matriz en la que las columnas representan los individuos en estudio y las filas las sondas analizadas.

El siguiente paso en el análisis es la identificación de los genes diferencialmente expresados, es decir los genes en los que varió la expresión entre las condiciones analizadas, por ejemplo entre una muestra control y una tratada. Si bien existen diferentes técnicas para realizar este procedimiento, una de los más utilizados es el modelo lineal, que en R puede analizarse con el paquete *limma*<sup>18</sup>. Este método consiste en asumir una relación lineal entre los valores observados de una variable respuesta y las condiciones experimentales.

El resultado final del análisis de expresión diferencial, más allá de la metodología estadística utilizada, es una lista de genes que cambian en forma significativa su expresión ante la condición estudiada.


Los distintos genes y otros componentes celulares como proteínas y ARN, interactúan entre sí para desempeñar una función biológica. Asumiendo que aquellos genes que presentan un

patrón de expresión similar comparten alguna función o elementos regulatorios en común, es posible agruparlos mediante técnicas de clusterización (agrupamiento), que se utilizan para descubrir grupos homogéneos dentro del total de observaciones. Los análisis de clusterización identifican clusters mediante la evaluación de las distancias relativas entre los puntos y se dividen en tres métodos principales: Agrupamiento jerárquico aglomerativo, agrupamiento *k-means* y el agrupamiento basado en modelo<sup>19</sup>.

Posteriormente para asignar una función biológica posible a los diferentes grupos de genes, se utilizan técnicas de enriquecimiento funcional. Esto puede realizarse utilizando una anotación basada en términos de *Gene Ontology* (<http://www.geneontology.org/>) y en KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*, <http://www.genome.jp/kegg/>).

El proyecto *Gene Ontology* (GO) tiene como objetivo poner a disposición de los investigadores información estandarizada de genes y sus atributos a través de diferentes especies y bases de datos. Para ello se organiza en tres ontologías diferentes: componentes celulares, funciones moleculares y procesos biológicos. Por otro lado KEGG es un grupo de bases de datos categorizadas en información genómica, química y de sistemas.

### 3.3 Redes

Uno de los desafíos actuales de la biología es comprender la dinámica de las complejas interacciones entre los genes dentro de la célula. El desarrollo de tecnologías de alto rendimiento (*high-throughput technologies*), como la de microarreglos y *RNAseq*, ha permitido interrogar simultáneamente cómo responden cientos de genes al mismo tiempo ante un estímulo determinado. Una forma de estudiar esto dada su complejidad es utilizando redes de regulación génica. El uso de redes permite un análisis intuitivo mediante la visualización de los nodos (genes) y su interacción (arcos o *edges*) con otros genes.  Entendimiento de topologías de redes permite formular hipótesis de factores de transcripción involucrados, como así también sugerir candidatos para posibles terapias. Los cambios en las topologías son típicos en las



comparaciones de células normales con células cancerosas, o bien células sanas con infectadas. Esto permite identificar interacciones anómalas, difíciles de detectar mediante otras metodologías.

Se pueden distinguir dos tipos principales de redes de regulación génica: transcripcionales y post-transcripcionales. Cada una de estas puede subdividirse en redes físicas y funcionales. Las redes físicas contienen interacciones proteína–proteína, proteína–ADN, proteína–ARN, y/o ARN–ARN. Las redes funcionales incorporan las consecuencias de esas interacciones físicas como por ejemplo activación o represión de la expresión de genes. En última instancia las redes regulatorias transcripcionales y posttranscripcionales pueden combinarse para obtener una detallada visión de todos los aspectos de la regulación de expresión diferencial de genes.

Las redes pueden ser analizadas utilizando diferentes parámetros tales como conectividad, largo de la vía (*path*), el coeficiente de clusterización, etc. Las redes de regulación transcripcional contienen un número pequeño de nodos altamente conectados, llamados *hubs* (centros), y muchos nodos menos conectados. Potencialmente pueden contener dos tipos de *hubs*: los de factor de transcripción (FT), es decir proteínas que se unen a varios promotores, y los de promotores que interactúan con varios FTs. Como en otro tipo de redes, estos *hubs* proveen integridad a la red, de manera que cuando estos son removidos las redes se desintegran rápidamente, demostrando ser esenciales para el organismo.

El análisis de cada FT y el contexto de la red en la cual funciona puede ser importante para entender como cada factor contribuye a la expresión génica diferencial. Los motivos de redes, que son los patrones de interacciones con una función particular, pueden también ser usados para derivar hipótesis biológicas específicas, ya sea de para promotores individuales o para los tomados en conjunto.

## II. Objetivos

### Objetivo general:

El objetivo general del siguiente trabajo consistió en caracterizar y comparar los perfiles de expresión génica de células del sistema fagocítico mononuclear ante la exposición de LPS, debido a que la conservación de las vías de regulación es un indicio de su relevancia, y que los puntos clave en la regulación de varias vías son buenos candidatos como blancos terapéuticos.


### Objetivos específicos:

- Caracterizar los perfiles de expresión génica de células del sistema fagocítico macrofágico ante a la exposición a LPS obtenidos de bases de datos públicas y realizar una caracterización funcional de los genes diferencialmente expresados.

- Realizar un análisis de clusterización y enriquecimiento funcional de dichos genes.

- Realizar un análisis de enriquecimiento de sitios de unión a factores de transcripción.

- Estudiar la regulación post-transcripcional de genes seleccionados según su rol biológico mediante predicciones in silicio de asociaciones de microARNs.

- Inferir una red de regulación génica que permita modelar las interacciones encontradas. 

### III. Materiales y métodos

#### 1. Datos

Los datos utilizados en este análisis corresponden a tres experimentos de microarreglos de ADN sobre tres tipos celulares (monocitos de la línea THP-1, macrófagos y células dendríticas) expuestos a LPS y sus respectivos controles. Estos datos se encuentran publicados en la base de datos GEO ([www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)), de la cual fueron descargados los datos crudos (.CEL) como se resume en la Tabla 1.


GEO ID	Célula	LPS	T	N° de tratados/controles	Plataforma
GSE40885	Macrófagos Alveolares	4 ng/kg	6 hs	7/7	[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array
GSE53166	Células Dendríticas	15 ng/ml	5 hs	7/7	[HuGene-1_0-st] Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array [transcript (gene) version]
GSE9916	THP-1	1 ug/ml	4 hs	3/3	[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array

**Tabla 1. Datos de microarreglos utilizados.** Los tres datasets utilizados fueron descargados como datos crudos de la base de datos GEO. La tabla muestra el identificador de GEO, el tipo celular, cantidad y tiempo de exposición a LPS, número de controles y tratados utilizados en cada experimento y la plataforma usada.

#### 2. Preprocesado

El preprocesado fue realizado utilizando el método RMA (*Robust Multi-array Average*)<sup>20</sup> del paquete Affy (<http://CRAN.R-project.org/package=Affy>) disponible en Bioconductor (<http://www.bioconductor.org>) con el programa R versión 3.2.2 (2015-08-14). Este método realiza el ajuste de ruido de fondo basándose solo en los valores *perfect match* y utiliza un modelo estadístico complejo que combina la modelización de la señal mediante una distribución exponencial con la del ruido mediante una distribución normal. Luego toma logaritmos base 2 de cada intensidad ajustada por el ruido de fondo, realiza una normalización por cuantiles de los valores del paso anterior que consiste en sustituir el valor individual por el que tendría la misma posición en la distribución empírica estimada sobre todas las muestras y estima las intensidades de cada gen separadamente para cada conjunto de sondas utilizando una técnica similar a una regresión denominada “*median polish*”.

### 3. Análisis de expresión diferencial

El análisis de expresión diferencial fue realizado con el paquete LIMMA<sup>18</sup> (<http://CRAN.R-project.org/package=LIMMA>), basado en un test de t moderada  permite determinar los efectos del LPS en un modelo lineal. Se utilizó el método de Benjamini y Hocherg (B-H) para corregir el error debido al test de pruebas múltiples. Se consideraron diferencialmente expresadas a las sondas con un *p-value* ajustado menor a 0.05 y un valor de logaritmo de *fold change*, medida que describe cuánto cambia la expresión desde un valor inicial a uno final, mayor a 1.

Tras seleccionar las sondas diferencialmente expresadas, los perfiles de expresión de cada *dataset* fueron visualizados utilizando *heatmaps* (mapas de calor). Con ellos se puede observar la medida de la actividad de la expresión génica de miles de genes simultáneamente, creando una imagen global. Para ello se utilizó la función *heatmap.2* del paquete *gplots* (<http://CRAN.R-project.org/package=gplots>).

Para los siguientes análisis se procedió a la sumarización de las sondas a genes únicos mediante el comando *aggregate()* del paquete *stats* (<http://CRAN.R-project.org/package=stats>).

Se realizó un primer análisis de las listas de genes de los tres grupos mediante un diagrama de Venn utilizando la herramienta *Venn Diagrams* ([www.bioinformatics.lu/venn.php](http://www.bioinformatics.lu/venn.php)) para diferenciar grupos de genes que responden al LPS compartidos por los tres tipos celulares y grupos específicos.

### 4. Análisis de clusterización

Los genes diferencialmente expresados fueron agrupados para su estudio. La comparación de los transcriptomas hace posible identificar los genes que cambian su expresión de manera similar en todas las interacciones y aquellos genes que modifican su perfil transcripcional en forma específica en cada respuesta. De esta forma es posible clasificar los genes de acuerdo a la respuesta a la que estén vinculados.

Para ello se realizó primero una base unificada (Tabla 2) con los genes diferencialmente expresados de cada uno de los tipos celulares, teniendo en cuenta el logaritmo del *fold change* (logFC) utilizando el comando merge().

Symbol	macrofagos	Monocitos	dendriticos
ABAT	-1.228787	0.000000	0.000000
ABCA6	1.855287	0.000000	0.000000
ABCB5	1.640313	0.000000	0.000000
ABCC5	-1.050604	0.000000	-1.329806
ABCG1	-1.361186	0.000000	0.000000
ABHD5	-1.194870	0.000000	0.000000
ABTB2	2.596823	2.286515	2.520150
ACACB	-1.170271	-1.452205	0.000000
ACER3	-1.033940	0.000000	0.000000
ACSL5	1.719680	0.000000	0.000000
ACSS1	-1.172885	0.000000	0.000000
ADA	2.752943	0.000000	1.809341

**Tabla 2. Tabla unificada de genes diferencialmente expresados.** Se observan los primeros 20 genes de la tabla, en la cual se indica en la primer columna con el identificador del gen y las tres siguientes con el logaritmo del *fold change* de la expresión. En los casos en los que un gen no se encontraba diferencialmente expresado en alguno de los *datasets*, se completó con valor 0,00.

De los diferentes algoritmos de agrupamiento se decidió utilizar *k-means*, mediante el cual los objetos son particionados en un número fijo (k) de grupos (clústers). Este algoritmo trabaja en forma iterativa hasta ubicar a todos los elementos en alguno de los k clusters de manera de hacer mínima la distancia intra clúster<sup>21</sup>.

Debido a que el número de clústers es arbitrariamente elegido por el usuario en esta técnica, un problema a resolver es determinar el número k a ser utilizado. En este trabajo fue utilizada una forma simple de determinarlo mediante el “criterio del codo”<sup>22</sup>. Para la validación de la consistencia de los clusters, se utilizó el método *Silhouette*, el cual provee una representación gráfica de cohesión (similaridad de un objeto a los demás objetos del cluster) y separación (diferencia de un objeto respecto a los objetos de otros clústers)<sup>23</sup>.

## 5. Análisis de enriquecimiento funcional

Con el propósito de obtener información funcional sobre los genes diferencialmente expresados, se realizaron análisis de enriquecimiento utilizando el recurso bioinformático DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)<sup>24</sup> que utiliza un algoritmo aglomerativo para condensar una

lista de genes o términos biológicos para organizar grupos de genes relacionados denominados módulos biológicos. Esta organización se lleva a cabo mediante minería de datos en múltiples fuentes de anotación funcional disponible en la suit sobre la co-ocurrencias respecto a los genes utilizados como *input*. De esta manera fueron realizados los análisis de enriquecimiento de cada una de las listas de genes diferencialmente expresados y de cada uno de los clusters.

## 6. Análisis de redes

Se utilizó el software GeneMANIA (<http://www.genemania.org/>) para generar una red de interacciones partiendo de una lista de genes de interés, donde los nodos representan genes y los arcos las interacciones. Esta aplicación permite encontrar otros genes relacionados con la lista de genes que se utiliza como *input*, utilizando diferentes asociaciones que se encuentran en diferentes bases de datos. GeneMANIA utiliza para crear la red el algoritmo *Multiple Association Network Integration*, que presenta dos partes: un algoritmo basado en la regresión lineal que calcula una única red de asociación funcional a partir de múltiples fuentes de datos y un algoritmo de propagación de etiqueta para la predicción de la función de genes dada la red asociación funcional compuesto.

Las redes creadas fueron curadas y visualizadas con la herramienta Cytoscape (<http://www.cytoscape.org/>)<sup>25</sup>.

Por último, fue medido el grado de intermediación (*betweenness centrality*) que es una medida de centralidad, que se calcula como el número de veces que un nodo aparece en el camino geodésico entre dos nodos. Esta medición cuantifica la frecuencia o el número de veces que un nodo actúa como un puente a lo largo del camino más corto entre otros dos nodos y otorga una aproximación al peso como conector (*hub*) del nodo<sup>26</sup>.

## 6. Análisis de enriquecimiento de sitios de unión a factores de transcripción y microRNA

Para realizar el el análisis de enriquecimiento en sitios de unión a factores de transcripción se utilizaron los softwares g:Profiler (<http://biit.cs.ut.ee/gprofiler/>)<sup>27</sup>, pScan

(<http://www.beaconlab.it/pscan>)<sup>28</sup> y cScan (<http://www.beaconlab.it/cscan>)<sup>29</sup>.

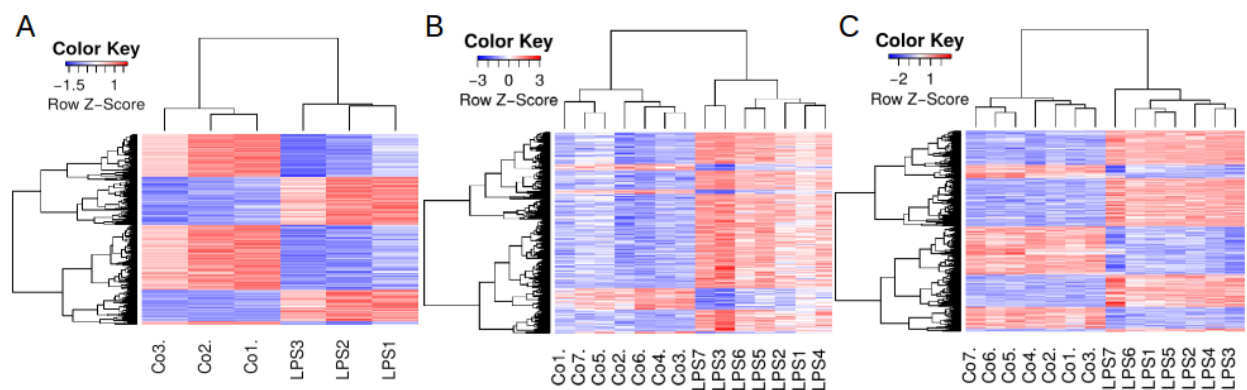
Por otro lado se realizó un análisis de sitios de reconocimiento por miRNAs con el software GenesSet2miRNA (<http://www.bioprofiling.de/GeneSet2MiRNA.html>)<sup>30</sup> para identificar si las listas de genes de cada clúster presentan o no una actividad regulatoria por algún microRNA específico. Los miRNAs o microRNAs, son ARNs no codificantes monocatenarios cortos que tienen la capacidad de regular la expresión de otros genes mediante diferentes mecanismos<sup>31</sup>.

## IV. Resultados

### 1. Análisis de expresión diferencial y perfiles de expresión

Luego del análisis de los datos de microarreglos se detectaron 2395 *sondas* diferencialmente expresadas en el experimento de células THP-1 (GSE9916) de las cuales 963 se encontraban sobreexpresadas y 1432, inhibidas. Con respecto al microarreglo de macrófagos (GSE40885), de las 1254 sondas diferencialmente expresadas (1041 sobreexpresadas y 213 inhibidas). Por último, las células dendríticas (GSE53166) presentaron 1096 sondas diferencialmente expresadas (641 sobreexpresadas y 455 inhibidas).

Para estudiar las diferencias de expresión en cada uno de los experimentos se realizó una clusterización jerárquica, que permite una visualización intuitiva y una fácil interpretación de la estructura de los datos mediante *heatmaps*. En la Figura 2 puede observarse que las muestras, ubicadas en la columnas, se agruparon en dos grupos principales: controles y tratados. También pueden distinguirse claramente los patrones de expresión entre ambos grupos. Cada fila representa una sonda y las intersecciones con las columnas indican su expresión en ese individuo; el color varía de rojo, indicando mayor nivel de expresión, a azul, indicando un nivel de expresión bajo.

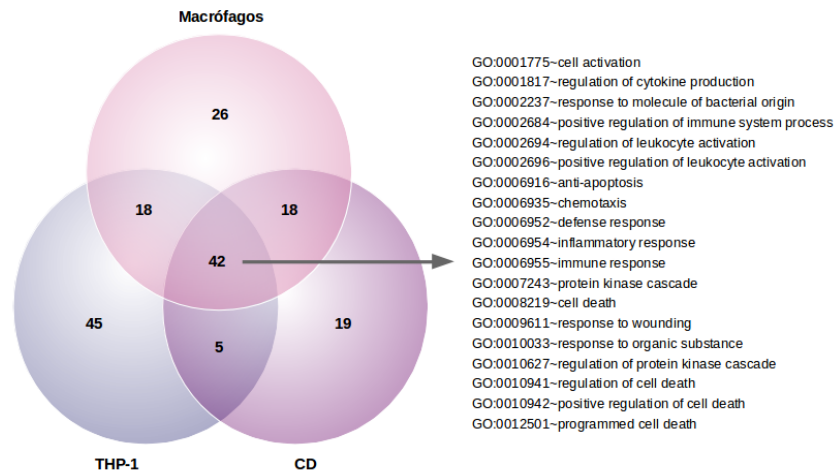


**Figura 2. Patrones de expresión.** Se observan los mapas de calor de los genes diferencialmente expresados de cada dataset. El color rojo indica un nivel de expresión aumentado, mientras que el azul indica que está disminuido. A. Monocitos THP-1 (GSE9916). B. Macrófagos (GSE40885). C. Células dendríticas (GSE53166).

Para caracterizar cada una de las listas de genes diferencialmente expresados, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional en vías Kegg y términos GO.

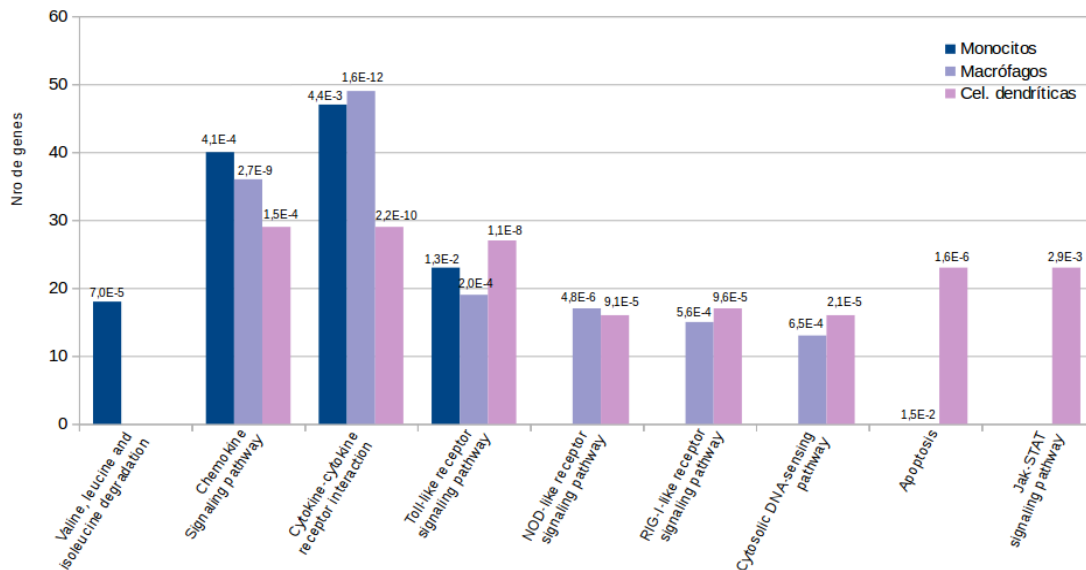


Del total de vías que presentaron un *p-value* ajustado significativo ( $p < 0,05$ ), 42 se encontraron presentes en los tres grupos (Figura 3). También se observó, en los tres grupos, enriquecimiento de términos GO relacionados con la respuesta inmune, activación celular, regulación de la proliferación y de la muerte celular, entre otras (Figura 3).



**Figura 3. Enriquecimiento funcional en términos GO.** Se realizó el enriquecimiento en términos GO de la categoría “Procesos Biológicos” El diagrama de Venn muestra la superposición de términos. La lista (izquierda) muestra los 20 términos compartidos más significativos.

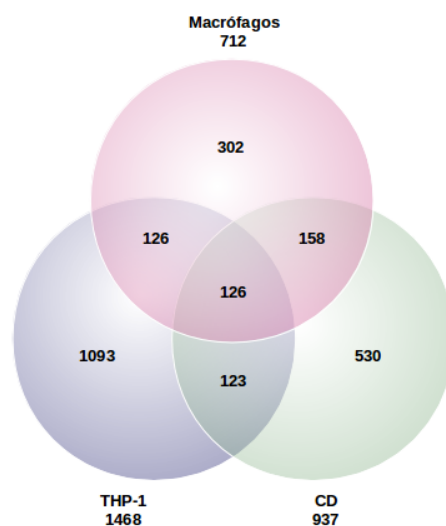
Respecto al enriquecimiento en vías Kegg, se observó que los macrófagos y las células dendríticas comparten mayor cantidad de vías sobrerrepresentadas. Los tres tipos celulares comparten las vías de señalización de quimiocinas, de interacción citocina-citocina y del receptor tipo toll, aunque con distinta significancia (Figura 4).



**Figura 4. Enriquecimiento funcional en vías Kegg.** En el gráfico se observan las vías Kegg más significativas, su *p-value* en cada tipo celular y el número de genes involucrados en cada vía.

Al separar las *sondas* en sobreexpresadas y subexpresadas, se encontró que solo el experimento de THP-1 presentó un enriquecimiento significativo sobre las sub-expresadas: vías KEGG “Valine, leucine and isoleucine degradation” y “Propanoate metabolism” y del término GO “oxidation reduction”. Mientras que los resultados de las sobreexpresadas son congruentes con los resultados de enriquecimiento de la totalidad de las sondas (ver Tabla Suplementaria 1).

Posteriormente se realizó una comparación entre los genes que se expresaron diferencialmente en los tres grupos mediante un diagrama de Venn. Del total, 126 genes se encontraron expresados en los tres grupos (Figura 5).




**Figura 5. Diagrama de Venn.** Los genes diferencialmente expresados fueron agrupados en un diagrama de Venn. Puede observarse que 126 genes se encuentran expresados simultáneamente en los tres tipos celulares. CD: Células dendríticas

Estos 126 genes comunes, resultaron enriquecidos significativamente en la vía Kegg de señalización del receptor tipo toll, tipo nod y tipo rig, en la interacción de citocinas y su receptor, en la de apoptosis y en la vía de señalización de quimiocinas, entre otras. Los tres términos GO más significativos fueron “*immune response*”, “*defense response*” y “*inflammatory response*” (Tabla 3). Los resultados completos se muestran en la Tabla Suplementaria 2.

Term	Count	%	P-Value	Benjamini
Toll-like receptor signaling pathway	13	1,1	5,3E-10	4,4E-8
NOD-like receptor signaling pathway	10	0,8	1,6E-8	6,6E-7
Cytokine-cytokine receptor interaction	16	1,3	7,8E-8	2,2E-6
Apoptosis	9	0,7	3,9E-6	8,0E-5
Chemokine signaling pathway	12	1,0	4,3E-6	7,2E-5
RIG-I-like receptor signaling pathway	8	0,7	1,0E-5	1,4E-4
Cytosolic DNA-sensing pathway	7	0,6	2,6E-5	3,1E-4
Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	6	0,5	8,3E-4	8,6E-3


**Tabla 3. Enriquecimiento en vías Kegg de los genes compartidos.** En la tabla se observan las vías más significativas, la cantidad y el porcentaje de genes representados y el *p-value* y *p-value* ajustado (Benjamini-Hochberg).

## 2. Análisis de clusterización

Para el análisis de clusterización se utilizó el algoritmo *k-means*. Previamente se calculó el número de clústers mediante el método de suma de cuadrados dentro de los grupos, determinándose un número de 26. Se obtuvieron de esta manera 26 clústers con una cantidad de genes cada uno que varía desde 298 hasta 6 genes. La estructura de los grupos obtenidos fue evaluada mediante un gráfico *Silhouette*, obteniéndose un *average silhouette widths* (ASW) de 0,57. Dos de estos clústers, el 6 y el 26, presentaron valores de logFC positivos en los tres tipos celulares  simultáneamente, 17 y 48 genes respectivamente (ver Tabla Suplementaria 3).

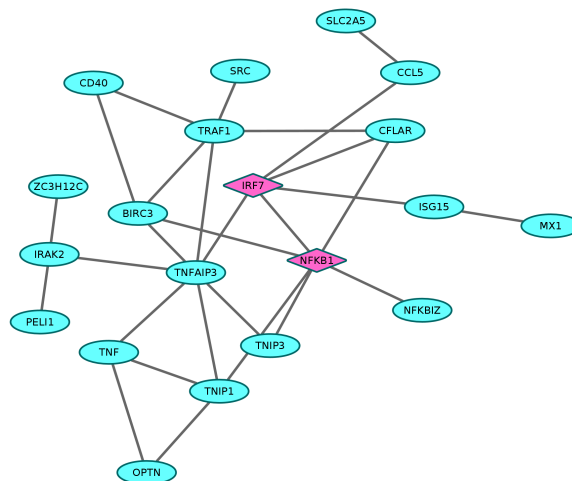
Ambos clústers fueron analizados funcionalmente con la plataforma web David. El 6 resultó enriquecido solo en la vía Kegg de Interacción receptor citocina-citocina, mientras el 26, además de ésta, también presentó valores de *p-value* significativos en las vías de receptores tipo nod, toll y rig, y en la vía de apoptosis. Este clúster también resultó enriquecido en términos GO relacionados a la respuesta inmune y respuesta inflamatoria (Tabla 4).

Category	Term	Count	PValue	Pvalue Benjamini
GOTERM_BP_FAT	GO:0006952~defense response	13	0,000	1,86E-04
GOTERM_BP_FAT	GO:0009615~response to virus	7	0,000	4,16E-04
GOTERM_BP_FAT	GO:0006955~immune response	11	0,000	1,04E-02
GOTERM_BP_FAT	GO:0006954~inflammatory response	8	0,000	1,19E-02
GOTERM_BP_FAT	GO:0034097~response to cytokine stimulus	5	0,000	1,70E-02
GOTERM_BP_FAT	GO:0045071~negative regulation of viral genome replication	3	0,000	1,95E-02
GOTERM_BP_FAT	GO:0009611~response to wounding	9	0,000	2,28E-02
GOTERM_BP_FAT	GO:0048525~negative regulation of viral reproduction	3	0,000	2,04E-02
GOTERM_BP_FAT	GO:0060558~regulation of calcidiol 1-monooxygenase activity	3	0,000	2,04E-02
GOTERM_BP_FAT	GO:0001817~regulation of cytokine production	6	0,000	2,14E-02
Category	Term	Count	PValue	Pvalue Benjamini
GOTERM_MF_FAT	GO:0005125~cytokine activity	6	0,000	1,93E-02
Category	Term	Count	PValue	Pvalue Benjamini
KEGG_PATHWAY	hsa04621:NOD-like receptor signaling pathway	6	0,000	2,88E-04
KEGG_PATHWAY	hsa04620:Toll-like receptor signaling pathway	6	0,000	1,58E-03
KEGG_PATHWAY	hsa04210:Apoptosis	5	0,000	8,59E-03
KEGG_PATHWAY	hsa04622:RIG-I-like receptor signaling pathway	4	0,003	4,55E-02
KEGG_PATHWAY	hsa04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	6	0,004	4,89E-02

 **Tabla 4. Análisis de enriquecimiento funcional de los genes del clúster 26.** En la tabla se observan las categorías de GO y KEGG que resultaron enriquecidas en la lista de genes del cluster 26.

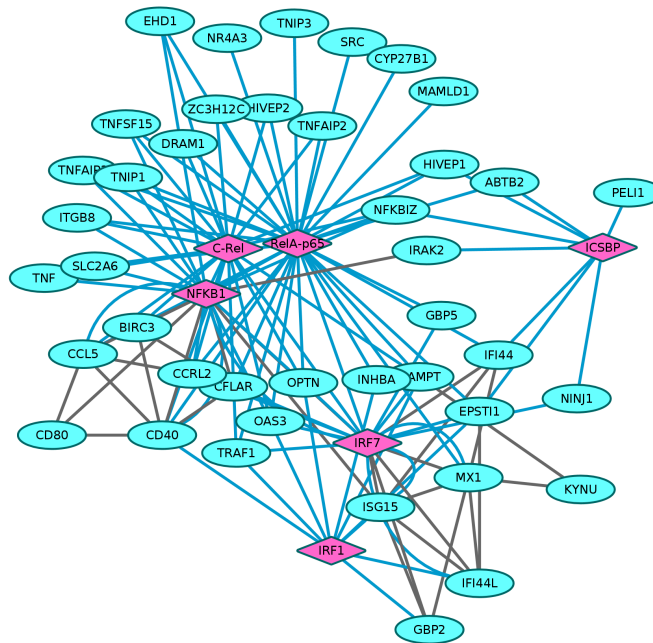
### 3. Análisis de redes y de enriquecimiento a sitios de unión a factores de transcripción y microRNA

Utilizando como entrada los genes pertenecientes al clúster 26, debido a su mayor relevancia biológica, se creó una red de interacción proteína-proteína con el software Genemania (Figura 6). Las proteínas que no reportaron ninguna interacción no fueron incorporadas a la red.




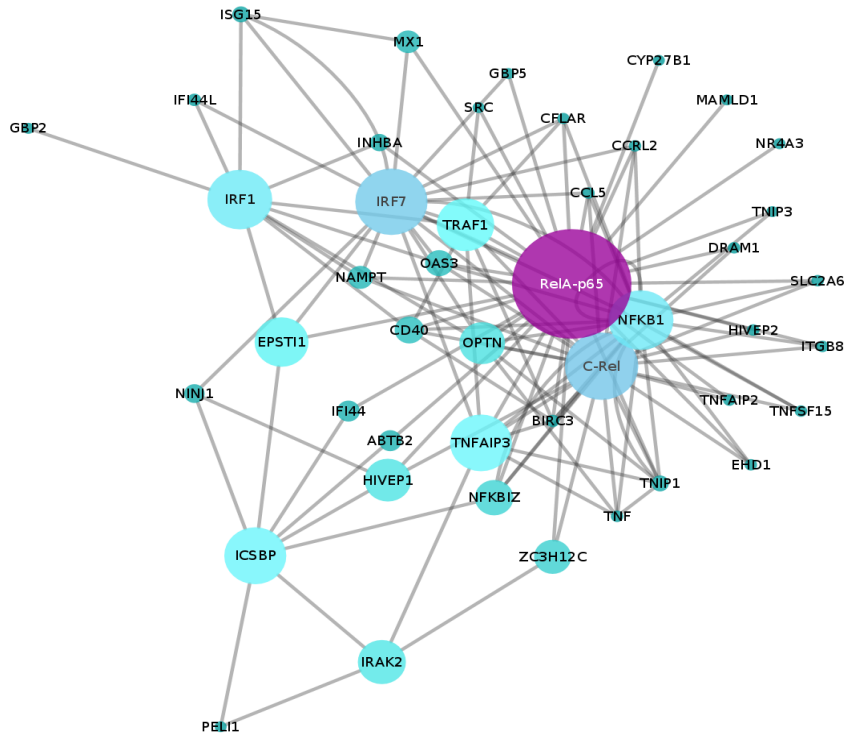
**Figura 6. Red de interacción proteína-proteína.** Los nodos representan los genes del cluster 26 que presentaron interacciones. En violeta se representan los factores de transcripción.

Se realizó, luego, un análisis de enriquecimiento en sitios de unión de factores de transcripción para los 46 genes del cluster 26. Se encontró que estaban enriquecidos en sitios para NFKB1, c-REL, RELA, IRF7, IRF1 e ICSBP (IRF8). Dos de éstos, NFKB1 e IRF7, ya se encontraban en el cluster 26. Se curó la red agregando los FT que no estaban en el cluster originalmente y se repitió el análisis de redes agregando sus interacciones con los genes del cluster (Figura 7).



**Figura 7. Red de interacción de proteínas y factores de transcripción.** Los nodos representan los genes/proteínas presentes en el clúster 26. Se añadieron los factores de transcripción que resultaron del estudio de enriquecimiento en sitios de unión. En violeta se representan los factores de transcripción. Los edges color rosa representan la interacción entre un gen/proteína y un factor de transcripción.

Sobre esta red se realizó un análisis de centralidad para evaluar la conectividad de la red. De las diferentes medidas de conectividad, se seleccionó el grado de intermediación (*betweenness centrality*) que mide el número de caminos más cortos entre todos los nodos. Este análisis se realizó con la función *Network Analyzer* de *Cytoscape*. Los nodos con alto grado de intermediación son considerados *hubs* debido a su importancia en la red (Figura 8). 



**Figura 8. Análisis de centralidad.** Visualización generada a partir del análisis de intermediación. Los nodos de mayor tamaño presentan mayor grado de intermediación.

Por último se realizó un análisis de enriquecimiento en sitios blanco para microRNA para los genes del cluster 26 con el software GeneSet2MiRNA. Este programa utiliza como entrada una lista de genes y retorna una lista de modelos regulatorios, esto es, un grupo de miRNAs que se predice que regula a un subgrupo significativo de los genes de la lista cargada. En este caso se observó que 10 de los 26 genes (CD80, ITGB8, OAS2, TRAF1, NR4A3, PELI1, MAMLD1, NAMPT, NFKBIZ y EPSTI1) podrían estar regulados por HSA-MIR-607 (Tabla 5).

#	MicroRNA model <sup>help</sup>	$\mu^A$	$\mu^B$	odds ratio <sup>help</sup>	p-value	Genes
1	((((HSA-MIR-607.4 not HSA-MIR-582-5P.4) not HSA-MIR-520G.4) not HSA-MIR-766.4)	10 (48)	638 (15440)	5.04	0.02	CD80 ITGB8 OAS2 TRAF1 NR4A3 MAMLD1 NAMPT PELI1 NFKBIZ EPSTI1
2	((((HSA-MIR-607.4 not HSA-MIR-520G.4) not HSA-MIR-582-5P.4) not HSA-MIR-766.4)	10 (48)	638 (15440)	5.04	0.02	CD80 ITGB8 OAS2 TRAF1 NR4A3 MAMLD1 NAMPT PELI1 NFKBIZ EPSTI1
3	((((HSA-MIR-607.4 not HSA-MIR-520H.4) not HSA-MIR-582-5P.4) not HSA-MIR-421.4)	10 (48)	635 (15440)	5.07	0.02	CD80 ITGB8 OAS2 TRAF1 NR4A3 MAMLD1 NAMPT PELI1 NFKBIZ EPSTI1
4	((((HSA-MIR-155.4 not HSA-MIR-548A-3P.4) not HSA-MIR-522.4) not HSA-MIR-512-3P.4)	6 (48)	226 (15440)	8.54	0.3	HIVEP2 MYO10 NR4A3 NAMPT EHD1 PELI1
5	((((HSA-MIR-155.4 not HSA-MIR-561.4) not HSA-MIR-548A-3P.4) not HSA-MIR-522.4)	6 (48)	226 (15440)	8.54	0.3	HIVEP2 MYO10 NR4A3 NAMPT EHD1 PELI1
6	((((HSA-MIR-155.4 not HSA-MIR-561.4) not HSA-MIR-522.4) not HSA-MIR-548A-3P.4)	6 (48)	226 (15440)	8.54	0.3	HIVEP2 MYO10 NR4A3 NAMPT EHD1 PELI1
7	((((HSA-MIR-655.4 and HSA-MIR-578.4) not HSA-MIR-520G.4) not HSA-MIR-421.4)	5 (48)	110 (15440)	14.62	0.44	ITGB8 MYO10 NR4A3 OPTN PELI1

**Tabla 5. Análisis de enriquecimiento en sitios blanco para *microRNAs*.** La tabla muestra los modelos evaluados en la primer columna, de ellos, HSA-MIR-607.4 fue el único con un *p-value* significativo. En la última columna se observan los genes con los que podría interactuar cada *microRNA*.



## V. Discusión

En el análisis de enriquecimiento funcional de cada una de las listas de genes diferencialmente expresados, observamos que los tres tipos celulares comparten sobrerrepresentación de términos GO relacionados con la respuesta inmune, la proliferación y la muerte celular. Respecto al enriquecimiento en vías Kegg, observamos vías compartidas por los tres tipos celulares (vías de señalización de quimiocinas, de interacción receptor de citocina-citocina y del receptor tipo toll), aunque encontramos mayor similitud entre macrófagos y células dendríticas. Esto puede deberse a la utilización de macrófagos alveolares que se encuentran fenotípicamente relacionados a las células dendríticas<sup>32</sup>.

Para comprender mejor las funciones que comparten estos tres tipos celulares, se realizó un diagrama de Venn con los genes que se expresaron diferencialmente cada uno. Los 126 genes compartidos resultaron enriquecidos en las vías de señalización de los receptores tipo toll, nod y rig, y de citocinas, además de las de señalización de quimiocinas y apoptosis, coincidiendo con las vías sobrerrepresentadas en el análisis individual.

El análisis de clusterización, con el que se agruparon los genes según sus patrones de expresión, permitió identificar dos clústers en los que los genes se encontraban sobrerregulados en los tres tipos celulares. De ellos, el clúster 26 arrojó resultados de enriquecimiento similares a los de la totalidad de genes diferencialmente expresados compartidos por los tres tipos celulares, por lo que puede considerarse representativo del total de genes expresados de forma diferencial. Partiendo del principio de que los genes que se encuentran coexpresados pueden estar corregulados, se realizó un análisis de enriquecimiento de sitios de unión a factores de transcripción, que arrojó como resultado que la mayoría de estos genes presentaba sitios de unión a FT de la familia NF $\kappa$ B (NFKB1, c-REL y RELA) y de la familia IRF (IRF7, IRF1 e ICSBP (IRF8)). El análisis de centralidad permitió observar que RELA se comporta como *hub* en la red.

Dos de estos factores de transcripción se encontraron coexpresados en el clúster 26: IRF7

y NFκB1. Los factores de transcripción IRFs (*Interferon regulatory factors*), son una familia de proteínas compuesta por nueve miembros en mamíferos. Mientras que NFκB1 pertenece a la familia de factores de transcripción NfκB compuesta por cinco miembros: NFκB1 y NFκB2 (de clase I), sintetizados como precursores que tras madurar dan lugar a las subunidades p50 y p52 respectivamente, y los de clase II denominados RelA, RelB y c-Rel. Estas dos familias de factores de transcripción comparten características evolutivas: ambas se activan a través de vías de señalización de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) y por la misma familia de kinasas IκB (IKKs). Además de eso representan los principales actores de la respuesta inmune innata cooperando en la regulación de varias citocinas como interferón β (IFNβ)<sup>33</sup>.

El FT IRF7 se encuentra constitutivamente expresado en varios tipos celulares, como células dendríticas, y en otras células puede ser inducido por LPS y TNFα<sup>34</sup>. Este FT es activado mediante su fosforilación (vía de señalización PRR) y junto a IRF3 y NFκB (activados por la misma vía) inducen la producción de pequeñas cantidades de interferones tipo I al unirse a los elementos de respuesta a virus en los promotores de IFNα e IFNβ. El promotor de IRF7 contiene al menos 4 sitios de unión de NFκB y está demostrado de que este FT es suficiente para inducir su expresión<sup>35</sup>.

Por otro lado, NFκB es relevante en la regulación de la respuesta celular ya que pertenece a la categoría de los factores de transcripción primarios de “acción rápida”, que están presentes en las células en un estado de inactivación y que no requieren una nueva síntesis de proteínas para ser activados. Esto le permite a NFκB ser la primera respuesta ante estímulos celulares nocivos. Sin embargo ante el estímulo de LPS, también observamos la activación de la transcripción de este gen en los tres tipos celulares estudiados. La actividad de NFκB es atribuida a la formación de homo o heterodímeros de Rel/ NFκB. Estas proteínas se encuentran en el citosol como complejos inactivos junto a sus inhibidores IκBs. La regulación defectuosa de esta familia

de FT está relacionada con el desarrollo de cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, shock séptico, infecciones virales o un desarrollo inmune inadecuado. También está implicado en procesos de plasticidad sináptica y de memoria. Por lo que el modelo resulta extremadamente útil para su estudio. Debido a que NFκB controla varios genes involucrados en la inflamación, no es de extrañar que se encuentre activado crónicamente en enfermedades inflamatorias, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis, sepsis, gastritis, asma y arterosclerosis entre otros<sup>36</sup>.

Se ha demostrado que muchos productos naturales, incluidos los anti-oxidantes que tienen actividad anticancerígena y antiinflamatoria, también son capaces de inhibir NFκB. Un trabajo reciente de Karin<sup>37</sup>, Ben-Neriah<sup>38</sup> y otros han remarcado la importancia de la conexión entre el NFκB, la inflamación y el cáncer, dando una mayor importancia a las terapias inhibitorias de NFκB.

Los inductores de la actividad de NFκB son altamente variables, y pueden ser especies reactivas de oxígeno (ROS), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interleucina 1-beta (IL-1β), LPS, isoproterenol, cocaína e incluso radiaciones iónicas. En este caso, en los tres tipos celulares se observa, además del aumento de la transcripción de NFκB1, la expresión de citocinas proinflamatorias asociadas a este factor de transcripción como TNFα (con efectos proinflamatorios), CCL5 o RANTES (con efecto quimiotáctico) y las moléculas CD40 y CD80 (con efectos de estimulación sobre células T)<sup>39</sup>.

### **Expresión de CYP27B1 y producción de Vitamina D**

De manera interesante observamos que se encuentra sobreexpresado en este clúster el gen CYP27B1, que codifica para la enzima 1-α-hidroxilasa, que cataliza la producción de 1,25 hidroxivitamin D (calcitriol) a partir de su forma inactiva. Esta hormona es conocida por sus acciones sobre el metabolismo fosfocálcico, sin embargo presenta una variedad de acciones denominadas “no clásicas”, relacionadas a la regulación de la respuesta inflamatoria, la

participación en la respuesta a microorganismos (vía antimicrobiana), la regulación del ciclo celular y la maduración de ciertos tipos celulares, entre otras, aunque el mecanismo subyacente de su acción aún no está totalmente dilucidado en todos los casos. Distintos estímulos, como por ejemplo el LPS y el Interferón  $\gamma$ , inducen la expresión de CYP27B1, resultando en el aumento de la conversión de calcitriol, el cual activa el receptor de vitamina D (VDR)<sup>40</sup>. La regulación transcripcional de este gen presenta diferencias importantes según el tipo celular involucrado. Una de las diferencias más notables es que su propio producto, el calcitriol, la regula mediante un mecanismo de retroalimentación negativa en las células renales, las que constituyen la principal fuente de calcitriol. Sin embargo, otros tipos celulares como en las células del sistema inmune, el calcitriol no ejerce ninguna regulación. La expresión de CYP27B1 en estos tipos celulares, está regulada principalmente por moléculas como citocinas o factores de crecimiento que actúan mediante un mecanismo autócrino/parácrino.

La inducción de la vía antimicrobiana de la vitamina D, se produce tanto mediante TLR2/1 como por IFN $\gamma$ , pero ambas convergen en la inducción de IL-15, que se observa sobreexpresada en los tres tipos celulares. Esta citocina también puede ser inducida por CD40L en la superficie de células dendríticas<sup>41</sup>. En los tres tipos celulares observados se observa un aumento de la expresión del receptor de IL15<sup>42</sup>. Esto sugiere que en los tres tipos celulares podría estar activándose la vía antimicrobiana a partir de TLR4, aunque se debería contar con análisis a tiempos de exposición mayores para comprobarlo.

### **Rol antinflamatorio del calcitriol**

Una de las acciones no clásicas más interesantes del calcitriol, debido a su implicancia en diferentes enfermedades, es su rol como agente antiinflamatorio. En el caso particular de los genes del cluster 26, el calcitriol afecta la expresión de 27 de los 48 genes. La información sobre la acción del calcitriol sobre los distintos genes fue obtenida mediante la consulta a la base de datos CTD ([www.ctdbase.org](http://www.ctdbase.org)). Varios de esos cambios se asocian a efectos antiinflamatorios

(Ver Tabla Suplementaria 4). Un ejemplo de esto es Ninjurin1. Esta proteína fue identificada en células de Schwann, en las que presentaba una sobreexpresión luego de una lesión sobre el nervio<sup>43</sup>. Sin embargo, recientemente se demostró que, en macrófagos, modula la respuesta inflamatoria dependiente de TLR4<sup>44</sup>. Ninjurin1 actuaría uniéndose directamente a LPS<sup>45</sup>. Esta proteína está implicada en varias enfermedades incluyendo carcinogénesis y resulta un blanco terapéutico interesante en enfermedades inflamatorias. El calcitriol aumenta la expresión de NINJ1<sup>46</sup> por lo que podría influenciar la respuesta antiinflamatoria de la vitamina D.

Otro de los genes de este clúster que puede modular el calcitriol es la citocina proinflamatoria TNF $\alpha$  que es inhibida por la vitamina D<sup>47</sup>. Este compuesto a su vez estimula la expresión de tres moléculas inhibitoras de TNF que también se encuentran en el clúster 26: TNFAIP2, TNFAIP3 y TNFSF15<sup>48,49</sup>.

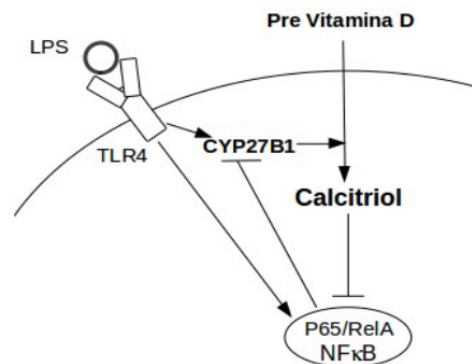
La interacción del ligando de CD40 (CD40L) con CD40, es un potente inductor de citocinas proinflamatorias; debido a que esta respuesta es inhibida por calcitriol, la generación de 1,25D en el sitio de la infección podría proveer un mecanismo de retroalimentación negativa que podría prevenir la inflamación excesiva<sup>50</sup>. El hecho de que la activación de CD40 sea uno de los desencadenantes de la activación de la vía antimicrobiana de la vitamina D, sugiere que esta vía tiene alguna conexión con la respuesta antimicrobiana descrita en detalle luego de la activación de TLR2/1. Por otro lado, se sabe también que CD40 regula la expresión de IFN $\beta$  en células tumorales a través de la vía de NF $\kappa$ B.

### **Calcitriol y NF $\kappa$ B**

Un FT clave en la expresión de CYP27B1 es NF $\kappa$ B; si bien se sabe que éste regula positivamente y de forma directa la expresión de varios citocromos, incluyendo la CYP27B1, Ebert et al. (2004) demostraron que NF $\kappa$ B regula negativamente la transcripción de la enzima en células renales<sup>51-53</sup>. Sin embargo, Overberg et al. (2006) postulan una activación de la CYP27B1 relacionado con el aumento de NF $\kappa$ B en macrófagos por un mecanismo independiente de la

unión a sitios del promotor (Figura 9).

A su vez el calcitriol, producto de esta enzima, atenúa la acción de NF $\kappa$ B en diferentes tipos celulares a través de una variedad de mecanismos. Uno de ellos es actuando sobre las proteínas responsables de su traslocación al núcleo, como la importina  $\alpha$ 3<sup>54</sup>. Por otro lado, la vitamina D regula la expresión de las proteínas I $\kappa$ B<sup>53,55</sup>, como I $\kappa$ B $\alpha$ <sup>56</sup> disminuyendo su expresión, e IKK $\beta$  mediante su interacción con VDR<sup>57</sup> (Figura 9).



**Figura 9. Modelo de regulación por retroalimentación de NF $\kappa$ B por calcitriol.** En el gráfico se indica un posible mecanismo de retroalimentación por el cuál NF $\kappa$ B disminuye debido a la producción de calcitriol. Las flechas indican inducción y las líneas, inhibición.

Uno de los genes sobreexpresados en el cluster 26 es TRAF1 (*TNF receptor-associated factor 1*), que pertenece a la familia de receptores de TNF, y mediante su interacción con TRAF2 activa las vías MAPK8/JNK y NF $\kappa$ B<sup>58</sup>. El calcitriol disminuye su expresión<sup>59</sup>.

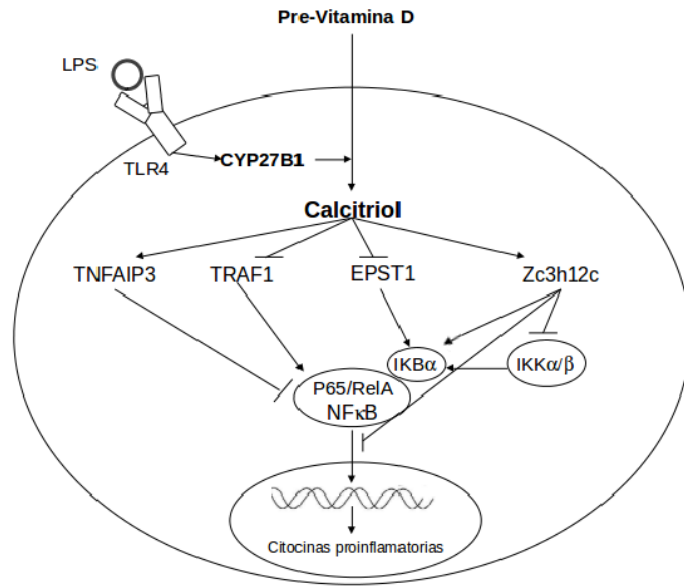
También fue detectado en este cluster el gen TNFAIP3 que codifica para la proteína *Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3*; se ha demostrado que inhibe la activación de NF $\kappa$ B<sup>60,61</sup> así como la apoptosis mediada por TNF<sup>60</sup>. El calcitriol aumenta su expresión<sup>62</sup>.

Otro de los genes capaz de regular NF $\kappa$ B es EPST11 (*epithelial stromal interaction 1*), el cual está involucrado en el desarrollo de metástasis en el cáncer de mama a través de la activación de I $\kappa$ B $\alpha$  con la consecuente activación de NF $\kappa$ B, que a su vez promueve la transcripción de varios genes relacionados a la producción de metástasis<sup>63</sup>. En un estudio reciente se demostró que el calcitriol disminuye la expresión de EPST11<sup>59</sup>.

Por último, la proteína MCPIP3, que pertenece a la familia *CCCH-zinc finger protein* es codificada por el gen *Zc3h12c (Zinc Finger CCCH-Type Containing 12C)* y también se observa sobrerregulado en los tres tipos celulares. Todos los miembros de esta familia de proteínas contienen un dominio dedos de zinc y un dominio ARNasa<sup>64</sup>. La sobreexpresión de *Zc3h12c* atenúa la respuesta a TNF $\alpha$  y disminuye la inducción de IKK $\alpha/\beta$  (*I $\kappa$ B (inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B) kinase  $\alpha/\beta$* ), la fosforilación de I $\kappa$ B $\alpha$  y la traslocación al núcleo de p65 en células endoteliales<sup>65</sup>, si bien este rol aún no ha sido estudiado en macrófagos, un miembro de la misma familia, *ZC3H12A*, ejerce un rol similar en este tipo celular<sup>64</sup>. El calcitriol aumenta su expresión<sup>66</sup>, pudiendo ser éste un mecanismo esencial para su efecto antiinflamatorio.

Los mecanismos detallados en los párrafos anteriores se resumen en la Figura 10.

Los genes TRAF1 y EPSTI1, descritos anteriormente, y NFKBIZ perteneciente a la vía de NF $\kappa$ B aparecen como blancos del *microRNA* HSA-MIR-607, sin embargo no existe información de cómo actúa esta molécula por lo que no es posible hacer inferencias sobre su función en esta vía.



**Figura 10. Modelo de regulación de NFκB por calcitriol.** En el gráfico se indican posibles mecanismos que contribuyen al efecto antiinflamatorio de la vitamina D a través de la vía de NFκB. Las flechas indican inducción y las líneas, inhibición.



## VI. Conclusión

En este trabajo se utilizó información disponible en bases de datos públicas para analizar células de la rama celular de la inmunidad innata, compuesta por fagocitos mononucleares y células dendríticas, expuestas a lipopolisacárido (LPS), macromolécula glicolipídica presente en la pared de bacterias Gram negativas. Este modelo permite hacer inferencias sobre diferentes tipos de enfermedades en las que la inflamación juega un rol fundamental.

Mediante técnicas de clusterización se logró identificar un grupo de genes sobreexpresados en los tres tipos celulares, que contiene algunos que pueden modular la inflamación a través de la inhibición de la vía de NF $\kappa$ B y que a su vez pueden ser estimulados por calcitriol. Esto permitió inferir un modelo de red de regulación génica de la vía antiinflamatoria del calcitriol descrita parcialmente y para diferentes tipos celulares.

Podemos postular también, en base a los datos referidos anteriormente, un loop de feedback negativo sobre la activación de LPS mediada por NF $\kappa$ B de calcitriol. Se puede pensar que el efecto preponderante de la vitamina D sería antiinflamatorio ante bajos tenores de LPS, y el efecto calcitrópico ante carga mayores de LPS. Logicamente esperamos corroborar experimentalmente.

Por último, estos resultados abren la posibilidad de analizar moléculas como Zc3h12c, EPST1, TNFAIP3 y TRAF1, que puedan actuar como blancos terapéuticos para un gran espectro de enfermedades en las que la inflamación juega un rol importante en la fisiopatogenia.

## VII. Bibliografía

1. Bottazzi, B., Doni, A., Garlanda, C. & Mantovani, A. An Integrated View of Humoral Innate Immunity: Pentraxins as a Paradigm. *Annu. Rev. Immunol.* **28**, (2010).
2. Guillemins, M. *et al.* Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat. Rev. Immunol.* **14**, 571–578 (2014).
3. Hettinger, J. *et al.* Origin of monocytes and macrophages in a committed progenitor. *Nat. Immunol.* **14**, 821–30 (2013).
4. Yona, S. *et al.* Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity* **38**, 79–91 (2013).
5. Ingersoll, M. *et al.* Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets. *Blood* **115**, 10–20 (2010).
6. Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* **449**, 819–26 (2007).
7. Janeway, C. A. & Medzhitov, R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* **20**, 197–216 (2002).
8. Britain, G. & Keynes, M. The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am. J. Pathol.* **93**, (1978).
9. Whitfield, C. R. H. R. and C. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annu Rev Biochem* **71**, 1–57 (2002).
10. Nagai, Y. *et al.* Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. *Nat. Immunol.* **3**, 667–72 (2002).
11. Miggin, S. M. *et al.* NF-kappaB activation by the Toll-IL-1 receptor domain protein MyD88 adapter-like is regulated by caspase-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 3372–7 (2007).
12. Kawai, T., Adachi, O., Ogawa, T., Takeda, K. & Akira, S. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity* **11**, 115–22 (1999).
13. Yamamoto, M. *et al.* Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling. *J. Immunol.* **169**, 6668–6672 (2002).
14. Jonathan C Kagan, Tian Su, Tiffany Horng, Amy Chow, Shizuo Akira, and R. & Medzhitov. TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon- $\beta$ . *Nat Immunol* **18**, 361–368 (2008).
15. Ozinsky, D. M. U. and A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr. Opin. Immunol.* **14**, 103–110 (2002).
16. Kielian, T. L. & Blecha, F. CD14 and other recognition molecules for lipopolysaccharide: a review. *Immunopharmacol.* **29** **29**, 187–205 (1995).
17. Renu A. Heller, Mark Schena, Andrew Chai, Dari Shalon, Tod Bedilion, James Gilmore, David E. Woolley, A. R. W. D. Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 2150–2155 (1997).
18. Ritchie, M. E. *et al.* Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res.* **43**, e47 (2015).
19. Gentleman, R., Hornik, K. & Parmigiani, G. *Use R!*
20. Irizarry, R. A. *et al.* Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics* **4**, 249–264 (2003).

21. Wong, J. A. H. and M. A. A K-Means Clustering Algorithm. *J. R. Stat. Soc. Ser. C (Applied Stat.* **28**, 100–108 (2012).
22. Kodinariya, Trupti M., P. R. M. Review on determining number of Cluster in K-Means Clustering. *Int. J. Adv. Res. Comput. Sci. Manag. Stud.* **1**, 90–95 (2013).
23. Rousseeuw, P. J. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J. Comput. Appl. Math.* **20**, 53–65 (1987).
24. Sherman, B. T. & Lempicki, R. A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res.* **37**, 1–13 (2009).
25. Shannon, P. *et al.* Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Cold Spring Harb. Lab. Press* 2498–2504 (2003). doi:10.1101/gr.1239303.metabolite
26. Barthelemy, M. Betweenness centrality in large complex networks. *Eur. Phys. J. B* **168**, 163–168 (2004).
27. Reimand, J. *et al.* g:Profiler—a web server for functional interpretation of gene lists (2016 update) “. *Nucleic Acids Res.* **1**, 1–7 (2016).
28. Zambelli, F., Pesole, G. & Pavesi, G. Pscan: finding over-represented transcription factor binding site motifs in sequences from co-regulated or co-expressed genes. *Nucleic Acids Res.* **37**, 247–252 (2009).
29. Zambelli, F., Prazzoli, G. M., Pesole, G. & Pavesi, G. Cscan: finding common regulators of a set of genes by using a collection of genome-wide ChIP-seq datasets. **40**, 510–515 (2012).
30. Antonov, A. V. BioProfiling.de: analytical web portal for high-throughput cell biology. *Nucleic Acids Res.* **39**, 323–327 (2011).
31. Pillai, R. S. MicroRNA function: Multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA Biol.* **11**, 1753–1761 (2005).
32. Rajshri N. Shah, Ozer Ozden, Anjana Yeldandi, Loann Peterson, S. R. A. W. B. L. Follicular dendritic cell tumor presenting in the lung: a case report. *Hum. Patol.* **32**, 745–749 (1986).
33. Jiri Nehyba, Radmila Hrdlickova, and H. R. B. Dynamic Evolution of Immune System Regulators: The History of the Interferon Regulatory Factor Family. *Mol. Biol. Evol.* **26**, 2539–2550 (2009).
34. Wei-Chun Au, Paul A. Moore, David W. LaFleur, Bertrand Tombal, and P. M. P. Characterization of the Interferon Regulatory Factor-7 and Its Potential Role in the Transcription Activation of Interferon A Genes\*. *J. Biol. Chem.* **273**, 29210–29217 (1998).
35. Runqing Lu, Paul A. Moore, and P. M. P. Stimulation of IRF-7 Gene Expression by Tumor Necrosis Factor a. *J. Biol. Chem.* **277**, 16592–16598 (2002).
36. Devendra K Agrawal, K. Y. Vitamin D and inflammatory diseases. *J. Inflamm. Res.* **7**, 69–87 (2014).
37. Karin, M. NF- $\kappa$ B as a Critical Link Between Inflammation and Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **1**, 1–14 (2009).
38. Ben-Neriah, Y. & Karin, M. Inflammation meets cancer, with NF- $\kappa$ B as the matchmaker. *Nat. Immunol.* **12**, 715–723 (2011).
39. Aderem, A. & Ulevitch, R. J. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* **406**, 782–787 (2000).
40. Fabri M, Stenger S, Shin DM, Yuk JM, Liu PT, Realegeno S, Lee HM, Krutzik SR, Schenk M, Sieling PA, Teles R, Montoya D, Iyer SS, Bruns H, Lewinsohn DM, Hollis BW, Hewison M, Adams JS, Steinmeyer A, Zügel U, Cheng G, Jo EK, Bloom BR, M. R. Vitamin D Is Required for IFN- $\gamma$ -Mediated Antimicrobial Activity of Human Macrophages. *Sci Transl Med* **3**, (2012).

41. Kuniyoshi, J. S. *et al.* Dendritic Cell Secretion of IL-15 Is Induced by Recombinant huCD40LT and Augments the Stimulation of Antigen-Specific Cytolytic T Cells 1. *Cell. Immunol.* **193**, 48–58 (1999).
42. Stephan R. Krutzik, Martin Hewison, Philip T. Liu, Juan Antonio Robles, Steffen Stenger, John S. Adams, and R. L. M. IL-15 Links TLR2/1-Induced Macrophage Differentiation to the Vitamin D-Dependent Antimicrobial Pathway. *J Immunol.* **181**, 7115–7120 (2008).
43. Araki, T., Milbrandt, J. & Analysis, N. S. Ninjurin, a Novel Adhesion Molecule, Is Induced by Nerve Injury and Promotes Axonal Growth. *Neuron* **17**, 353–361 (1996).
44. Jennewein, C. *et al.* Ninjurin1 promotes TLR4 signaling and contributes to systemic inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **53**, 656–663 (2015).
45. Shin, M. W. *et al.* Ninjurin1 regulates lipopolysaccharide-induced inflammation through direct binding. *Int. J. Oncol.* **484**, 821–828 (2016).
46. Song, J. H. *et al.* Comparison of the gene expression profiles of monocytic versus granulocytic lineages of HL-60 leukemia cell differentiation by DNA microarray analysis. *Life Sci.* **73**, 1705–1719 (2003).
47. Barrera, D., Avila, E., Halhali, A. & Larrea, F. Calcitriol inhibits TNF- $\alpha$ -induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J. Reprod. Immunol.* **81**, 17–24 (2009).
48. Ishii, Y., Kasukabe, T. & Honma, Y. Immediate up-regulation of the calcium-binding protein S100P and its involvement in the cytokinin-induced differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1745**, 156–165 (2005).
49. Wei-Lin W Wang, Namita Chatterjee, Sridar V Chittur, JoEllen Welsh, and M. P. T. Effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and testosterone on miRNA and mRNA expression in LNCaP cells. *Mol. Cancer* **10**, 1–15 (2011).
50. Almerighi, C. *et al.* 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in Human Monocytes. *Cytokine* **45**, 190–197 (2009).
51. XIAO-PENG Yu, TERESITA BELLIDO, S. C. M. Down-regulation of NF- $\kappa$ B protein levels in activated human lymphocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 10990–10994 (1995).
52. Harant, H., Wolff, B. & Lindley, I. J. D. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases DNA binding of nuclear factor- $\kappa$ B in human fibroblasts. *FEBS* **436**, 1–6 (1998).
53. Stio, M. *et al.* The Vitamin D analogue TX 527 blocks NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with Crohn's disease. *J. Steroid Biochem. &Molecular Biol.* **103**, 51–60 (2007).
54. Tanupriya Agrawal, Gaurav K. Gupta, and D. K. A. Calcitriol Decreases Expression of Importin  $\alpha$ 3 and Attenuates RelA Translocation in Human Bronchial Smooth Muscle Cells. *J Clin Immunol* **32**, 1093–1103 (2012).
55. Merav Cohen-Lahav, Shraga Shany, David Tobvin, Cidio Chaimovitz, A. D. Vitamin D decreases NF  $\kappa$ B activity by increasing I  $\kappa$ B levels. *Nephrol Dial Transpl.* **21**, 889–897 (2006).
56. Jette L. Riis, Claus Johansen, Borbala Gesser Kristine Møller, Christian G. Larsen, K. K. L. I. 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  regulates NF- $\kappa$ B DNA binding activity in cultured normal human keratinocytes through an increase in I $\kappa$ Ba expression. *Arch Dermatol Res* **296**, 195–202 (2004).
57. Chen, Y. *et al.* Vitamin D Receptor Inhibits Nuclear Factor  $\kappa$ B Activation by Interacting with I  $\kappa$ B Kinase  $\beta$  Protein. *J. Biol. Chem.* **288**, 19450–19458 (2013).
58. Sacey Baker, P. R. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* **17**, 3261–3270 (1998).

59. Sheng, L. *et al.* Identification of vitamin D3 target genes in human breast cancer tissue. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2015). doi:10.1016/j.jsbmb.2015.10.012
60. Anthony W. Pipari, Jr., Hong Ming Hu, Rachel Yabkowitz, V. M. D. The A20 Zinc Finger Protein Protects Cells from Tumor Necrosis Factor Cytotoxicity. *J. Biol. Chem.* **267**, 12424–12427 (1992).
61. Cooper, J. T., Stroka, D. M., Brostjan, C., Palmetshofer, A. & Bach, F. H. A20 Blocks Endothelial Cell Activation through a NF- $\kappa$ B-dependent Mechanism. *J. Biol. Chem.* **271**, 18068–18073 (1996).
62. Zhang, A., Zhang, M., Wang, Y., Xie, H. & Zheng, S. Calcitriol Prolongs Recipient Survival by Inducing Expression of Zinc-Finger Protein A20 and Inhibiting its Downstream Gene Following Rat Orthotopic Liver Transplantation. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **28**, 591–600 (2006).
63. Li, T. *et al.* Identification of epithelial stromal interaction 1 as a novel effector downstream of Krüppel-like factor 8 in breast cancer invasion and metastasis. *Oncogene* **33**, 4746–4755 (2014).
64. Liang, J. *et al.* A Novel CCCH-Zinc Finger Protein Family Regulates Proinflammatory Activation of Macrophages \*. *J. Biol. Chem.* **283**, 6337–6346 (2008).
65. Ling Liu, Zhou Zhou, Shengping Huang‡, Yanhong Guo, Yanbo Fan, Ji Zhang, Jifeng Zhang, Mingui Fu, and Y. E. C. Zc3h12c inhibits vascular inflammation by repressing NF- $\kappa$ B activation and pro-inflammatory gene expression in endothelial cells. *Biochem J* **451**, 55–60 (2013).
66. Wang, T. *et al.* Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Target Genes. *Mol. Endocrinol.* **19**(11)2685–2695 **19**, 2685–2695 (2015).

## VIII. Tablas Suplementarias

## Tabla Suplementaria 1

### Enriquecimiento en vías KEGG y términos GO (Biological process)

Monocitos

Category	Term	Count	%	PValue
KEGG_PATHWAY	hsa00280:Valine, leucine and isoleucine degradation	18	1,2	3,873678890714E-007
KEGG_PATHWAY	hsa04062:Chemokine signaling pathway	40	2,6	4,541673405736E-006
KEGG_PATHWAY	hsa04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	47	3,0	7,295941610332E-005
KEGG_PATHWAY	hsa04620:Toll-like receptor signaling pathway	23	1,5	0,0002971847
Category	Term	Count	%	PValue
GOTERM_BP_FAT	GO:0009611~response to wounding	86	5,5	2,643472013334E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0006955~immune response	101	6,5	2,446814254830E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0001775~cell activation	53	3,4	7,081842397763E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0051094~positive regulation of developmental process	50	3,2	0,000000401
GOTERM_BP_FAT	GO:0045321~leukocyte activation	45	2,9	6,486526061140E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0006954~inflammatory response	54	3,5	1,653245724758E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0016477~cell migration	48	3,1	1,888095673356E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0045597~positive regulation of cell differentiation	42	2,7	2,332824014031E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051098~regulation of binding	32	2,1	2,887410319575E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0045637~regulation of myeloid cell differentiation	20	1,3	2,906563232765E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0006952~defense response	85	5,5	0,000003948
GOTERM_BP_FAT	GO:0051101~regulation of DNA binding	27	1,7	5,882179697938E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0046649~lymphocyte activation	37	2,4	7,468907571136E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0048870~cell motility	50	3,2	7,494934921720E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051674~localization of cell	50	3,2	7,494934921720E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051174~regulation of phosphorus metabolic process	70	4,5	7,597805865500E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0019220~regulation of phosphate metabolic process	70	4,5	7,597805865500E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0006935~chemotaxis	32	2,1	7,606345755883E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042330~taxis	32	2,1	7,606345755883E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0055114~oxidation reduction	86	5,5	9,797914990933E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042127~regulation of cell proliferation	101	6,5	0,00001178
GOTERM_BP_FAT	GO:0030097~hemopoiesis	41	2,6	1,217232554966E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0006979~response to oxidative stress	32	2,1	1,279915493004E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	61	3,9	1,665823231621E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002761~regulation of myeloid leukocyte differentiation	14	0,9	1,725151133160E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050865~regulation of cell activation	33	2,1	1,886780716401E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002237~response to molecule of bacterial origin	21	1,4	2,034745088535E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0048534~hemopoietic or lymphoid organ development	43	2,8	2,470425512919E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042325~regulation of phosphorylation	66	4,2	2,551373958148E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043067~regulation of programmed cell death	102	6,6	2,605647268826E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0010941~regulation of cell death	102	6,6	3,013577501509E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002684~positive regulation of immune system process	40	2,6	0,000034333
GOTERM_BP_FAT	GO:0007242~intracellular signaling cascade	145	9,3	3,650271784676E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050867~positive regulation of cell activation	24	1,5	3,692460791107E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0010033~response to organic substance	92	5,9	3,819729184056E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051251~positive regulation of lymphocyte activation	22	1,4	4,025676088031E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002694~regulation of leukocyte activation	31	2,0	4,281642243002E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045639~positive regulation of myeloid cell differentiation	12	0,8	4,551144414706E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002285~lymphocyte activation during immune response	9	0,6	4,727510959703E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032496~response to lipopolysaccharide	19	1,2	4,844835777869E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002696~positive regulation of leukocyte activation	23	1,5	5,272209292856E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042981~regulation of apoptosis	99	6,4	7,584719816111E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0006928~cell motion	65	4,2	8,523509225316E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051249~regulation of lymphocyte activation	28	1,8	0,000086021
GOTERM_BP_FAT	GO:0006916~anti-apoptosis	35	2,3	9,242754858852E-005

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0002520-immune system development	43	2,8	0,0001013976
GOTERM_BP_FAT	GO:0051090-regulation of transcription factor activity	22	1,4	0,0001014184
GOTERM_BP_FAT	GO:0002263-cell activation during immune response	12	0,8	0,0001118666
GOTERM_BP_FAT	GO:0002366-leukocyte activation during immune response	12	0,8	0,0001118666
GOTERM_BP_FAT	GO:0007243-protein kinase cascade	53	3,4	0,0001342061
GOTERM_BP_FAT	GO:0030155-regulation of cell adhesion	26	1,7	0,0001543721
GOTERM_BP_FAT	GO:0009081-branched chain family amino acid metabolic process	8	0,5	0,0001623728
GOTERM_BP_FAT	GO:0043388-positive regulation of DNA binding	17	1,1	0,0001665504
GOTERM_BP_FAT	GO:0045429-positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	9	0,6	0,0001751523
GOTERM_BP_FAT	GO:0051099-positive regulation of binding	18	1,2	0,0001954979
GOTERM_BP_FAT	GO:0034097-response to cytokine stimulus	18	1,2	0,0002300443
GOTERM_BP_FAT	GO:0008219-cell death	88	5,7	0,0002430404
GOTERM_BP_FAT	GO:0042110-T cell activation	24	1,5	0,0002774634
GOTERM_BP_FAT	GO:0051270-regulation of cell motion	32	2,1	0,0003043537
GOTERM_BP_FAT	GO:0016265-death	88	5,7	0,0003074935
GOTERM_BP_FAT	GO:0009110-vitamin biosynthetic process	10	0,6	0,0003076197
GOTERM_BP_FAT	GO:0051091-positive regulation of transcription factor activity	15	1,0	0,0003342639
GOTERM_BP_FAT	GO:0002286-T cell activation during immune response	7	0,5	0,0003441035
GOTERM_BP_FAT	GO:0009725-response to hormone stimulus	51	3,3	0,000379154
GOTERM_BP_FAT	GO:0002763-positive regulation of myeloid leukocyte differentiation	8	0,5	0,0003891502
GOTERM_BP_FAT	GO:0051092-positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	12	0,8	0,0003991039
GOTERM_BP_FAT	GO:0010627-regulation of protein kinase cascade	38	2,4	0,0004124011
GOTERM_BP_FAT	GO:0010035-response to inorganic substance	33	2,1	0,0004136965
GOTERM_BP_FAT	GO:0051272-positive regulation of cell motion	20	1,3	0,000419712
GOTERM_BP_FAT	GO:0043069-negative regulation of programmed cell death	50	3,2	0,0004247023
GOTERM_BP_FAT	GO:0060548-negative regulation of cell death	50	3,2	0,0004426052
GOTERM_BP_FAT	GO:0050671-positive regulation of lymphocyte proliferation	14	0,9	0,0004728411
GOTERM_BP_FAT	GO:0002521-leukocyte differentiation	24	1,5	0,0004953787
GOTERM_BP_FAT	GO:0001932-regulation of protein amino acid phosphorylation	29	1,9	0,0005146923
GOTERM_BP_FAT	GO:0007610-behavior	61	3,9	0,0005647481
GOTERM_BP_FAT	GO:0070665-positive regulation of leukocyte proliferation	14	0,9	0,0005694475
GOTERM_BP_FAT	GO:0042542-response to hydrogen peroxide	14	0,9	0,0005694475
GOTERM_BP_FAT	GO:0032946-positive regulation of mononuclear cell proliferation	14	0,9	0,0005694475
GOTERM_BP_FAT	GO:0040012-regulation of locomotion	31	2,0	0,0006076173
GOTERM_BP_FAT	GO:0043549-regulation of kinase activity	49	3,2	0,0006593992
GOTERM_BP_FAT	GO:0009719-response to endogenous stimulus	54	3,5	0,0006816168
GOTERM_BP_FAT	GO:0050900-leukocyte migration	14	0,9	0,0006822067
GOTERM_BP_FAT	GO:0032768-regulation of monooxygenase activity	9	0,6	0,000688429
GOTERM_BP_FAT	GO:0030334-regulation of cell migration	28	1,8	0,0007882677
GOTERM_BP_FAT	GO:0051186-cofactor metabolic process	31	2,0	0,0007887132
GOTERM_BP_FAT	GO:0030098-lymphocyte differentiation	20	1,3	0,0007986576
GOTERM_BP_FAT	GO:0050864-regulation of B cell activation	13	0,8	0,000807987
GOTERM_BP_FAT	GO:0051338-regulation of transferase activity	50	3,2	0,0009255473
GOTERM_BP_FAT	GO:0043065-positive regulation of apoptosis	56	3,6	0,0009408301
GOTERM_BP_FAT	GO:0044271-nitrogen compound biosynthetic process	45	2,9	0,0009448778
GOTERM_BP_FAT	GO:0043066-negative regulation of apoptosis	48	3,1	0,0009840147
GOTERM_BP_FAT	GO:0030335-positive regulation of cell migration	18	1,2	0,0009860349
GOTERM_BP_FAT	GO:0042035-regulation of cytokine biosynthetic process	16	1,0	0,0010206535
GOTERM_BP_FAT	GO:0001817-regulation of cytokine production	29	1,9	0,0010645446
GOTERM_BP_FAT	GO:0012501-programmed cell death	74	4,8	0,0010806335
GOTERM_BP_FAT	GO:0043068-positive regulation of programmed cell death	56	3,6	0,0011057116
GOTERM_BP_FAT	GO:0051240-positive regulation of multicellular organismal process	36	2,3	0,0011107876
GOTERM_BP_FAT	GO:0040017-positive regulation of locomotion	19	1,2	0,0011422594



## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0000302~response to reactive oxygen species	16	1,0	0,0011792681
GOTERM_BP_FAT	GO:0010647~positive regulation of cell communication	45	2,9	0,0012133055
GOTERM_BP_FAT	GO:0009083~branched chain family amino acid catabolic process	6	0,4	0,0012137978
GOTERM_BP_FAT	GO:0045428~regulation of nitric oxide biosynthetic process	9	0,6	0,0012158297
GOTERM_BP_FAT	GO:0010942~positive regulation of cell death	56	3,6	0,0012308073
GOTERM_BP_FAT	GO:0050670~regulation of lymphocyte proliferation	17	1,1	0,0012405412
GOTERM_BP_FAT	GO:0043122~regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	20	1,3	0,0012852765
GOTERM_BP_FAT	GO:0007172~signal complex assembly	7	0,5	0,0012902877
GOTERM_BP_FAT	GO:0008283~cell proliferation	56	3,6	0,0013165259
GOTERM_BP_FAT	GO:0006769~nicotinamide metabolic process	11	0,7	0,0013217499
GOTERM_BP_FAT	GO:0051341~regulation of oxidoreductase activity	11	0,7	0,0013217499
GOTERM_BP_FAT	GO:0046496~nicotinamide nucleotide metabolic process	11	0,7	0,0013217499

### Probes sobre-expresadas

Category	Term	Count	%	PValue
KEGG_PATHWAY	hsa04060 Cytokine-cytokine receptor interaction	Cytokine-cytr	39,0	6,666666667
KEGG_PATHWAY	hsa04620 Toll-like receptor signaling pathway	Toll-like rece	20,0	3,4188034188
KEGG_PATHWAY	hsa04062 Chemokine signaling pathway	Chemokine s	22,0	3,7606837607
KEGG_PATHWAY	hsa04621 NOD-like receptor signaling pathway	NOD-like rec	12,0	2,0512820513

Category	Term	Count	%	PValue
GOTERM_BP_FAT	GO:0009611~response to wounding	59	10,1	5,458813075137E-016
GOTERM_BP_FAT	GO:0006955~immune response	65	11,1	4,573552716396E-014
GOTERM_BP_FAT	GO:0006954~inflammatory response	41	7,0	6,161258539314E-013
GOTERM_BP_FAT	GO:0006952~defense response	57	9,7	4,443135042217E-012
GOTERM_BP_FAT	GO:0051094~positive regulation of developmental process	33	5,6	7,768337364060E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0045597~positive regulation of cell differentiation	29	5,0	2,366731524769E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0043067~regulation of programmed cell death	61	10,4	3,366631312848E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0050865~regulation of cell activation	25	4,3	3,393490467777E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0010941~regulation of cell death	61	10,4	3,847830913687E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0042981~regulation of apoptosis	60	10,3	0,000000006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050867~positive regulation of cell activation	19	3,2	2,274675822897E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0002694~regulation of leukocyte activation	23	3,9	2,909335514242E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0045637~regulation of myeloid cell differentiation	15	2,6	5,521427422839E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0002696~positive regulation of leukocyte activation	18	3,1	6,632289274980E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0043066~negative regulation of apoptosis	34	5,8	8,205968371920E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0006916~anti-apoptosis	25	4,3	8,539927577793E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0051249~regulation of lymphocyte activation	21	3,6	8,977597650106E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0051251~positive regulation of lymphocyte activation	17	2,9	0,000000108
GOTERM_BP_FAT	GO:0042127~regulation of cell proliferation	56	9,6	1,081719392496E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043069~negative regulation of programmed cell death	34	5,8	1,141831765631E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0060548~negative regulation of cell death	34	5,8	1,221084411617E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0031328~positive regulation of cellular biosynthetic process	50	8,5	2,866380103874E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0006935~chemotaxis	21	3,6	3,286351151033E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0042330~taxis	21	3,6	3,286351151033E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0009891~positive regulation of biosynthetic process	50	8,5	4,392581419477E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0002761~regulation of myeloid leukocyte differentiation	11	1,9	6,401490639480E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	35	6,0	0,000001041
GOTERM_BP_FAT	GO:0001775~cell activation	28	4,8	1,063626798490E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002684~positive regulation of immune system process	25	4,3	1,244636003223E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0010033~response to organic substance	50	8,5	0,000001279
GOTERM_BP_FAT	GO:0050671~positive regulation of lymphocyte proliferation	12	2,1	1,491323552298E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0016477~cell migration	27	4,6	1,646181004781E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051173~positive regulation of nitrogen compound metabolic process	46	7,9	1,726497313875E-006

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0070665~positive regulation of leukocyte proliferation	12	2,1	1,801273069693E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0032946~positive regulation of mononuclear cell proliferation	12	2,1	1,801273069693E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007243~protein kinase cascade	32	5,5	2,075197503772E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0045429~positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	8	1,4	3,239412053438E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007242~intracellular signaling cascade	72	12,3	4,704606128306E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0010647~positive regulation of cell communication	29	5,0	4,819835208214E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0012501~programmed cell death	43	7,4	5,854804377244E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051240~positive regulation of multicellular organismal process	24	4,1	6,504580811614E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050870~positive regulation of T cell activation	13	2,2	6,809143667538E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050863~regulation of T cell activation	16	2,7	7,146112871415E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0032496~response to lipopolysaccharide	13	2,2	7,828187240310E-006

### Probes sub-expresadas

Category	Term	Count	%	PValue
KEGG_PATHWAY	hsa00280:Valine, leucine and isoleucine degradation	17	1,8	0,000000001
KEGG_PATHWAY	hsa00640:Propanoate metabolism	10	1,0	0,000056463
Category	Term	Count	%	PValue
GOTERM_BP_FAT	GO:0055114~oxidation reduction	64	6,6	2,204346627877E-007

### Macrófagos

Category	Term	Count	%	PValue
KEGG_PATHWAY	hsa04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	49	6,6	1,092631596445E-014
KEGG_PATHWAY	hsa04062:Chemokine signaling pathway	36	4,8	3,511069948720E-011
KEGG_PATHWAY	hsa04621:NOD-like receptor signaling pathway	17	2,3	9,459195450242E-008
KEGG_PATHWAY	hsa04620:Toll-like receptor signaling pathway	19	2,6	5,414594104111E-006
KEGG_PATHWAY	hsa04622:RIG-I-like receptor signaling pathway	15	2,0	1,868813202982E-005
KEGG_PATHWAY	hsa04623:Cytosolic DNA-sensing pathway	13	1,7	2,569923083723E-005
KEGG_PATHWAY	hsa04210:Apoptosis	14	1,9	0,0006818151
Category	Term	Count	%	PValue
GOTERM_BP_FAT	GO:0006955~immune response	112	15,0	2,951658978391E-036
GOTERM_BP_FAT	GO:0006952~defense response	94	12,6	3,914388205845E-028
GOTERM_BP_FAT	GO:0006954~inflammatory response	63	8,5	2,710638456686E-024
GOTERM_BP_FAT	GO:0009611~response to wounding	79	10,6	7,474369226241E-023
GOTERM_BP_FAT	GO:0042330~taxis	36	4,8	5,277121553226E-016
GOTERM_BP_FAT	GO:0006935~chemotaxis	36	4,8	5,277121553226E-016
GOTERM_BP_FAT	GO:0009615~response to virus	29	3,9	5,618283843235E-015
GOTERM_BP_FAT	GO:0042127~regulation of cell proliferation	80	10,7	3,344894802224E-013
GOTERM_BP_FAT	GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	50	6,7	5,420200713143E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0007626~locomotory behavior	39	5,2	8,800682148251E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0001775~cell activation	40	5,4	9,194176683258E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0051240~positive regulation of multicellular organismal process	35	4,7	7,864060484493E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0007610~behavior	51	6,8	1,384445763401E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0042981~regulation of apoptosis	72	9,7	0,000000002
GOTERM_BP_FAT	GO:0002237~response to molecule of bacterial origin	20	2,7	2,205040420476E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0045321~leukocyte activation	34	4,6	2,446156285125E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0043067~regulation of programmed cell death	72	9,7	0,000000003
GOTERM_BP_FAT	GO:0010941~regulation of cell death	72	9,7	3,559634964434E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0045429~positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	11	1,5	3,845957962963E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0010033~response to organic substance	66	8,9	4,616649911428E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0032496~response to lipopolysaccharide	18	2,4	1,567841088464E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0048584~positive regulation of response to stimulus	32	4,3	1,83442832771E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0001819~positive regulation of cytokine production	19	2,6	3,082201315950E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0001817~regulation of cytokine production	27	3,6	4,214531742641E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0050671~positive regulation of lymphocyte proliferation	15	2,0	4,274241360994E-008

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0050670--regulation of lymphocyte proliferation	18	2,4	5,144588293189E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0070665--positive regulation of leukocyte proliferation	15	2,0	5,480902534988E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0032946--positive regulation of mononuclear cell proliferation	15	2,0	5,480902534988E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0032944--regulation of mononuclear cell proliferation	18	2,4	0,000000062
GOTERM_BP_FAT	GO:0070663--regulation of leukocyte proliferation	18	2,4	0,000000062
GOTERM_BP_FAT	GO:0008285--negative regulation of cell proliferation	40	5,4	0,000000067
GOTERM_BP_FAT	GO:0045428--regulation of nitric oxide biosynthetic process	11	1,5	7,309598307604E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0002684--positive regulation of immune system process	31	4,2	8,006827289353E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0050865--regulation of cell activation	26	3,5	8,571954817703E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0007243--protein kinase cascade	40	5,4	1,292260883485E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0034097--response to cytokine stimulus	17	2,3	0,00000015
GOTERM_BP_FAT	GO:0010647--positive regulation of cell communication	37	5,0	0,000000159
GOTERM_BP_FAT	GO:0046649--lymphocyte activation	27	3,6	2,904050912135E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0002694--regulation of leukocyte activation	24	3,2	4,923465872560E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0033273--response to vitamin	15	2,0	0,000000495
GOTERM_BP_FAT	GO:0009617--response to bacterium	26	3,5	0,000000579
GOTERM_BP_FAT	GO:0051270--regulation of cell motion	26	3,5	0,000000579
GOTERM_BP_FAT	GO:0051272--positive regulation of cell motion	18	2,4	6,403846842849E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0050867--positive regulation of cell activation	19	2,6	8,474256847674E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0009967--positive regulation of signal transduction	33	4,4	9,428087449674E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0051249--regulation of lymphocyte activation	22	3,0	1,037754138372E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042110--T cell activation	20	2,7	1,326800687524E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0006915--apoptosis	52	7,0	0,000001551
GOTERM_BP_FAT	GO:0031349--positive regulation of defense response	15	2,0	1,800070571077E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0040012--regulation of locomotion	25	3,4	1,856660484279E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0006916--anti-apoptosis	26	3,5	1,965112075699E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002696--positive regulation of leukocyte activation	18	2,4	0,000001998
GOTERM_BP_FAT	GO:0043065--positive regulation of apoptosis	41	5,5	2,304679022255E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0012501--programmed cell death	52	7,0	2,417575098303E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0030334--regulation of cell migration	23	3,1	2,527410267109E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051251--positive regulation of lymphocyte activation	17	2,3	2,726128675277E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0043068--positive regulation of programmed cell death	41	5,5	2,737224581037E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0070201--regulation of establishment of protein localization	19	2,6	3,068396681163E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0010942--positive regulation of cell death	41	5,5	3,073202541444E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0040017--positive regulation of locomotion	17	2,3	3,133103112501E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007267--cell-cell signaling	51	6,8	3,147862814218E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0030335--positive regulation of cell migration	16	2,1	4,229643285206E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051223--regulation of protein transport	18	2,4	0,000005561
GOTERM_BP_FAT	GO:0019221--cytokine-mediated signaling pathway	14	1,9	6,108420421738E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0048545--response to steroid hormone stimulus	24	3,2	6,272054231261E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0031328--positive regulation of cellular biosynthetic process	55	7,4	6,553479494727E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051094--positive regulation of developmental process	30	4,0	6,618334833246E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0043066--negative regulation of apoptosis	35	4,7	6,711181206461E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050863--regulation of T cell activation	18	2,4	7,954507561876E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0009719--response to endogenous stimulus	38	5,1	8,309547099851E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0043069--negative regulation of programmed cell death	35	4,7	9,074616900839E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0060548--negative regulation of cell death	35	4,7	9,672214502254E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0009891--positive regulation of biosynthetic process	55	7,4	9,977417311691E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0031960--response to corticosteroid stimulus	15	2,0	1,160313287608E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032101--regulation of response to external stimulus	21	2,8	1,210443300655E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0008219--cell death	56	7,5	1,286152314263E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0009725--response to hormone stimulus	35	4,7	1,461085255839E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0016265--death	56	7,5	1,544408557146E-005

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0045087--innate immune response	19	2,6	1,992688115529E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032880--regulation of protein localization	19	2,6	1,992688115529E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051384--response to glucocorticoid stimulus	14	1,9	2,082319347997E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045071--negative regulation of viral genome replication	5	0,7	0,000044026
GOTERM_BP_FAT	GO:0051173--positive regulation of nitrogen compound metabolic process	50	6,7	4,424086088901E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042129--regulation of T cell proliferation	12	1,6	4,929340761588E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051051--negative regulation of transport	18	2,4	5,312235788591E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0009991--response to extracellular stimulus	24	3,2	5,699479764422E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051050--positive regulation of transport	24	3,2	7,030393604817E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050870--positive regulation of T cell activation	13	1,7	7,464053898343E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050727--regulation of inflammatory response	13	1,7	7,464053898343E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0010740--positive regulation of protein kinase cascade	20	2,7	8,062973117005E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002697--regulation of immune effector process	15	2,0	8,425154951473E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032755--positive regulation of interleukin-6 production	7	0,9	9,331221289112E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0008283--cell proliferation	37	5,0	9,499080572447E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0048525--negative regulation of viral reproduction	5	0,7	9,929143869913E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002366--leukocyte activation during immune response	9	1,2	0,0001017977
GOTERM_BP_FAT	GO:0002263--cell activation during immune response	9	1,2	0,0001017977
GOTERM_BP_FAT	GO:0048660--regulation of smooth muscle cell proliferation	10	1,3	0,0001085391
GOTERM_BP_FAT	GO:0030890--positive regulation of B cell proliferation	7	0,9	0,0001285751
GOTERM_BP_FAT	GO:0050778--positive regulation of immune response	18	2,4	0,0001306555
GOTERM_BP_FAT	GO:0060341--regulation of cellular localization	25	3,4	0,0001341971
GOTERM_BP_FAT	GO:0055074--calcium ion homeostasis	21	2,8	0,0001349115
GOTERM_BP_FAT	GO:0010627--regulation of protein kinase cascade	25	3,4	0,0001422217
GOTERM_BP_FAT	GO:0042108--positive regulation of cytokine biosynthetic process	10	1,3	0,0001532598
GOTERM_BP_FAT	GO:0055065--metal ion homeostasis	22	3,0	0,0001581405

### Probes sobre-expresadas

Category	Term	Count	%	PValue
KEGG_PATHWAY	hsa04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	48	8,0	2,244349103999E-017
KEGG_PATHWAY	hsa04062:Chemokine signaling pathway	35	5,9	8,036230242885E-013
KEGG_PATHWAY	hsa04621:NOD-like receptor signaling pathway	17	2,8	6,862033096179E-009
KEGG_PATHWAY	hsa04620:Toll-like receptor signaling pathway	18	3,0	1,823338703076E-006
KEGG_PATHWAY	hsa04623:Cytosolic DNA-sensing pathway	12	2,0	2,411419838219E-005
KEGG_PATHWAY	hsa04622:RIG-I-like receptor signaling pathway	13	2,2	0,000060275
KEGG_PATHWAY	hsa04210:Apoptosis	13	2,2	0,0004418451
KEGG_PATHWAY	hsa05332:Graft-versus-host disease	8	1,3	0,0014949815
KEGG_PATHWAY	hsa04940:Type I diabetes mellitus	8	1,3	0,0023388261
KEGG_PATHWAY	hsa04630:Jak-STAT signaling pathway	16	2,7	0,0037545384

Category	Term	Count	%	PValue
GOTERM_BP_FAT	GO:0006955--immune response	105	17,6	1,248161453001E-039
GOTERM_BP_FAT	GO:0006952--defense response	89	14,9	1,425238514884E-031
GOTERM_BP_FAT	GO:0006954--inflammatory response	60	10,0	1,181483900160E-026
GOTERM_BP_FAT	GO:0009611--response to wounding	76	12,7	1,533343476629E-026
GOTERM_BP_FAT	GO:0042330--taxis	35	5,9	5,700084369145E-018
GOTERM_BP_FAT	GO:0006935--chemotaxis	35	5,9	5,700084369145E-018
GOTERM_BP_FAT	GO:0009615--response to virus	29	4,8	2,613276020730E-017
GOTERM_BP_FAT	GO:0042127--regulation of cell proliferation	70	11,7	4,141801669426E-013
GOTERM_BP_FAT	GO:0007626--locomotory behavior	37	6,2	3,962308884019E-012
GOTERM_BP_FAT	GO:0008284--positive regulation of cell proliferation	46	7,7	6,389461859744E-012
GOTERM_BP_FAT	GO:0042981--regulation of apoptosis	68	11,4	9,777977149544E-012
GOTERM_BP_FAT	GO:0051240--positive regulation of multicellular organismal process	34	5,7	1,454841401110E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0043067--regulation of programmed cell death	68	11,4	1,523469955880E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0010941--regulation of cell death	68	11,4	1,803107221992E-011

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0007610~behavior	48	8,0	3,715655151533E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0001775~cell activation	36	6,0	6,672556320029E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0002237~response to molecule of bacterial origin	19	3,2	5,701424734131E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0048584~positive regulation of response to stimulus	31	5,2	5,871662510029E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0001819~positive regulation of cytokine production	19	3,2	1,247025926247E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0001817~regulation of cytokine production	26	4,3	2,930883581868E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0045321~leukocyte activation	30	5,0	4,547233772934E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0032496~response to lipopolysaccharide	17	2,8	5,825604280115E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0045429~positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	10	1,7	1,262158422545E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0050670~regulation of lymphocyte proliferation	17	2,8	1,822160084213E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0010033~response to organic substance	56	9,4	2,012441171979E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0070663~regulation of leukocyte proliferation	17	2,8	2,180773785739E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0032944~regulation of mononuclear cell proliferation	17	2,8	2,180773785739E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0050671~positive regulation of lymphocyte proliferation	14	2,3	3,071693068945E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0070665~positive regulation of leukocyte proliferation	14	2,3	3,876685899536E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0032946~positive regulation of mononuclear cell proliferation	14	2,3	3,876685899536E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0009617~response to bacterium	25	4,2	4,882685087681E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0002684~positive regulation of immune system process	28	4,7	0,00000005
GOTERM_BP_FAT	GO:0034097~response to cytokine stimulus	16	2,7	0,000000063
GOTERM_BP_FAT	GO:0010647~positive regulation of cell communication	33	5,5	1,141079854261E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0006915~apoptosis	48	8,0	1,184170404170E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0050865~regulation of cell activation	23	3,8	1,461459348874E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0031349~positive regulation of defense response	15	2,5	1,525063264705E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0045428~regulation of nitric oxide biosynthetic process	10	1,7	1,673890282752E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0006916~anti-apoptosis	25	4,2	1,700562419786E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0012501~programmed cell death	48	8,0	0,000000187
GOTERM_BP_FAT	GO:0043065~positive regulation of apoptosis	38	6,4	2,705906115604E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0008285~negative regulation of cell proliferation	34	5,7	3,059079961636E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043068~positive regulation of programmed cell death	38	6,4	3,214445368843E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0010942~positive regulation of cell death	38	6,4	3,565512734710E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043066~negative regulation of apoptosis	33	5,5	5,972982551706E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0051249~regulation of lymphocyte activation	20	3,3	7,497581816201E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0051270~regulation of cell motion	23	3,8	8,116328212033E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043069~negative regulation of programmed cell death	33	5,5	8,151846212147E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0060548~negative regulation of cell death	33	5,5	8,666268822476E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0002694~regulation of leukocyte activation	21	3,5	0,000001071
GOTERM_BP_FAT	GO:0009967~positive regulation of signal transduction	29	4,8	1,171228524122E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051272~positive regulation of cell motion	16	2,7	1,173219833609E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050867~positive regulation of cell activation	17	2,8	0,000001186
GOTERM_BP_FAT	GO:0046649~lymphocyte activation	23	3,8	1,367266854159E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007243~protein kinase cascade	33	5,5	1,575665339588E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0040012~regulation of locomotion	22	3,7	2,822645907827E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002696~positive regulation of leukocyte activation	16	2,7	3,235948269625E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0008219~cell death	50	8,4	3,427916485853E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0070201~regulation of establishment of protein localization	17	2,8	3,793599126026E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007267~cell-cell signaling	44	7,4	4,061280933978E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0016265~death	50	8,4	4,085529720654E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0019221~cytokine-mediated signaling pathway	13	2,2	4,102468431616E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051251~positive regulation of lymphocyte activation	15	2,5	0,000005426
GOTERM_BP_FAT	GO:0030334~regulation of cell migration	20	3,3	5,599820345015E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0031960~response to corticosteroid stimulus	14	2,3	6,107896251184E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0040017~positive regulation of locomotion	15	2,5	6,134764553070E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042110~T cell activation	17	2,8	6,465324463972E-006

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0042129~regulation of T cell proliferation	12	2,0	7,326178869000E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0008283~cell proliferation	35	5,9	7,354060000420E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051223~regulation of protein transport	16	2,7	8,087152295848E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0048545~response to steroid hormone stimulus	21	3,5	1,018084137399E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0030335~positive regulation of cell migration	14	2,3	1,025770066497E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050863~regulation of T cell activation	16	2,7	1,114918110193E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051384~response to glucocorticoid stimulus	13	2,2	0,000013055
GOTERM_BP_FAT	GO:0033273~response to vitamin	12	2,0	0,000013678
GOTERM_BP_FAT	GO:0045071~negative regulation of viral genome replication	5	0,8	1,956777654782E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032880~regulation of protein localization	17	2,8	0,000020775
GOTERM_BP_FAT	GO:0002366~leukocyte activation during immune response	9	1,5	2,376791522440E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002263~cell activation during immune response	9	1,5	2,376791522440E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0055074~calcium ion homeostasis	20	3,3	2,592042546914E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0055066~di-, tri-valent inorganic cation homeostasis	23	3,8	2,652035819717E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032755~positive regulation of interleukin-6 production	7	1,2	2,958636990102E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042108~positive regulation of cytokine biosynthetic process	10	1,7	3,150905986081E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051094~positive regulation of developmental process	25	4,2	3,311305148472E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032101~regulation of response to external stimulus	18	3,0	3,340958080320E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050778~positive regulation of immune response	17	2,8	3,848878334475E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002697~regulation of immune effector process	14	2,3	4,093618968239E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042035~regulation of cytokine biosynthetic process	12	2,0	4,156126883561E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042102~positive regulation of T cell proliferation	9	1,5	4,413916350411E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0007259~JAK-STAT cascade	9	1,5	4,413916350411E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0048525~negative regulation of viral reproduction	5	0,8	4,441581143834E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0031328~positive regulation of cellular biosynthetic process	45	7,5	0,000047761
GOTERM_BP_FAT	GO:0002252~immune effector process	16	2,7	5,659440104245E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032103~positive regulation of response to external stimulus	11	1,8	5,985913429752E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0006874~cellular calcium ion homeostasis	19	3,2	6,023851170781E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0010740~positive regulation of protein kinase cascade	18	3,0	6,249427802787E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0009891~positive regulation of biosynthetic process	45	7,5	6,572024838093E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0048661~positive regulation of smooth muscle cell proliferation	8	1,3	6,956629494999E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045069~regulation of viral genome replication	6	1,0	7,268931649979E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0009991~response to extracellular stimulus	21	3,5	7,294818061043E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043122~regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	14	2,3	7,536343949163E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045087~innate immune response	16	2,7	0,000079529
GOTERM_BP_FAT	GO:0055065~metal ion homeostasis	20	3,3	0,000084967
GOTERM_BP_FAT	GO:0051222~positive regulation of protein transport	11	1,8	8,938668251870E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002822~regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune re	10	1,7	9,652510493370E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051173~positive regulation of nitrogen compound metabolic process	42	7,0	0,0001043799
GOTERM_BP_FAT	GO:0032642~regulation of chemokine production	6	1,0	0,0001059652
GOTERM_BP_FAT	GO:0002819~regulation of adaptive immune response	10	1,7	0,0001115635
GOTERM_BP_FAT	GO:0050900~leukocyte migration	10	1,7	0,0001285144
GOTERM_BP_FAT	GO:0010627~regulation of protein kinase cascade	22	3,7	0,0001419322
GOTERM_BP_FAT	GO:0006875~cellular metal ion homeostasis	19	3,2	0,0001458307
GOTERM_BP_FAT	GO:0050708~regulation of protein secretion	10	1,7	0,0001475653
GOTERM_BP_FAT	GO:0048660~regulation of smooth muscle cell proliferation	9	1,5	0,0001516037
GOTERM_BP_FAT	GO:0009719~response to endogenous stimulus	30	5,0	0,0001575173
GOTERM_BP_FAT	GO:0043331~response to dsRNA	7	1,2	0,0001620312
GOTERM_BP_FAT	GO:0032675~regulation of interleukin-6 production	8	1,3	0,0001903398

Cél. dendríticas

Category	Term	Count	%	PValue
KEGG_PATHWAY	hsa04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	49	4,8	1,422492441515E-012

## Tabla Suplementaria 1

KEGG_PATHWAY	hsa04620:Toll-like receptor signaling pathway	27	2,6	1,343184511129E-010
KEGG_PATHWAY	hsa04210:Apoptosis	22	2,1	2,982800050022E-008
KEGG_PATHWAY	hsa04623:Cytosolic DNA-sensing pathway	16	1,6	5,468992700919E-007
KEGG_PATHWAY	hsa04621:NOD-like receptor signaling pathway	16	1,6	2,891746979248E-006
KEGG_PATHWAY	hsa04622:RIG-I-like receptor signaling pathway	17	1,7	0,000003685
KEGG_PATHWAY	hsa04062:Chemokine signaling pathway	29	2,8	6,559343978114E-006
KEGG_PATHWAY	hsa04630:Jak-STAT signaling pathway	23	2,2	0,0001494975
<b>Category</b>	<b>Term</b>	<b>Count</b>	<b>%</b>	<b>PValue</b>
GOTERM_BP_FAT	GO:0006955-immune response	121	11,8	2,065552081558E-031
GOTERM_BP_FAT	GO:0006954-inflammatory response	63	6,1	1,555702384509E-018
GOTERM_BP_FAT	GO:0006952-defense response	91	8,9	2,162516751347E-018
GOTERM_BP_FAT	GO:0009611-response to wounding	82	8,0	9,347128285518E-018
GOTERM_BP_FAT	GO:0009615-response to virus	31	3,0	7,167700255988E-014
GOTERM_BP_FAT	GO:0042981-regulation of apoptosis	88	8,6	4,171365493839E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0043067-regulation of programmed cell death	88	8,6	6,878433579460E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0002237-response to molecule of bacterial origin	23	2,2	7,342203352122E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0010941-regulation of cell death	88	8,6	8,204317024304E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0010033-response to organic substance	80	7,8	1,628748192302E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0001775-cell activation	41	4,0	4,126537767632E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0001817-regulation of cytokine production	31	3,0	4,394106293639E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0001819-positive regulation of cytokine production	21	2,0	5,774650954803E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0002684-positive regulation of immune system process	36	3,5	7,642186718389E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0032496-response to lipopolysaccharide	19	1,9	1,166033723636E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0050671-positive regulation of lymphocyte proliferation	16	1,6	1,505997085586E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0048584-positive regulation of response to stimulus	35	3,4	0,000000194
GOTERM_BP_FAT	GO:0032946-positive regulation of mononuclear cell proliferation	16	1,6	1,954468842626E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0070665-positive regulation of leukocyte proliferation	16	1,6	1,954468842626E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043065-positive regulation of apoptosis	51	5,0	3,154015110426E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0008219-cell death	73	7,1	3,447836482523E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043068-positive regulation of programmed cell death	51	5,0	3,911011444655E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0006915-apoptosis	64	6,2	4,282464755984E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0010942-positive regulation of cell death	51	5,0	4,476943353454E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0016265-death	73	7,1	4,528318337979E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0012501-programmed cell death	64	6,2	7,189220874986E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0034097-response to cytokine stimulus	18	1,8	9,223596190826E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0045087-innate immune response	24	2,3	0,000001484
GOTERM_BP_FAT	GO:0052200-response to host defenses	7	0,7	1,883678177150E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0075136-response to host	7	0,7	1,883678177150E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0052173-response to defenses of other organism during symbiotic interaction	7	0,7	1,883678177150E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050670-regulation of lymphocyte proliferation	18	1,8	1,915544338639E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0032944-regulation of mononuclear cell proliferation	18	1,8	2,281559977892E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0070663-regulation of leukocyte proliferation	18	1,8	2,281559977892E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0045321-leukocyte activation	33	3,2	2,992923931233E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002224-toll-like receptor signaling pathway	8	0,8	3,424467206264E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042102-positive regulation of T cell proliferation	12	1,2	4,858284075765E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007243-protein kinase cascade	43	4,2	5,189558911274E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007249-I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	15	1,5	5,633820644876E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0006935-chemotaxis	25	2,4	5,974268656935E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042330-taxis	25	2,4	5,974268656935E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0006916-anti-apoptosis	29	2,8	7,276733288594E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002697-regulation of immune effector process	19	1,9	7,749829966516E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051240-positive regulation of multicellular organismal process	32	3,1	0,000009749
GOTERM_BP_FAT	GO:0050778-positive regulation of immune response	23	2,2	1,202076494022E-005

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0032675~regulation of interleukin-6 production	11	1,1	1,528411992781E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051091~positive regulation of transcription factor activity	14	1,4	1,625255264576E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051249~regulation of lymphocyte activation	23	2,2	1,674671731204E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002221~pattern recognition receptor signaling pathway	8	0,8	1,679453287581E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051251~positive regulation of lymphocyte activation	18	1,8	1,734333592002E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0009617~response to bacterium	27	2,6	1,797634147917E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042129~regulation of T cell proliferation	14	1,4	2,362407576241E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043900~regulation of multi-organism process	10	1,0	2,772678220556E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050867~positive regulation of cell activation	19	1,9	2,961030838301E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0007259~JAK-STAT cascade	11	1,1	3,293857548703E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0031349~positive regulation of defense response	15	1,5	3,355420855395E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0010627~regulation of protein kinase cascade	31	3,0	3,778323400636E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0010740~positive regulation of protein kinase cascade	24	2,3	3,796889681169E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042035~regulation of cytokine biosynthetic process	15	1,5	3,934039040596E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050688~regulation of defense response to virus	8	0,8	3,952478888001E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032755~positive regulation of interleukin-6 production	8	0,8	3,952478888001E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002758~innate immune response-activating signal transduction	8	0,8	3,952478888001E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002218~activation of innate immune response	8	0,8	3,952478888001E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042108~positive regulation of cytokine biosynthetic process	12	1,2	4,176255768716E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050691~regulation of defense response to virus by host	6	0,6	4,997731784102E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043066~negative regulation of apoptosis	39	3,8	5,050113630740E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051092~positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	11	1,1	5,260253915790E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045069~regulation of viral genome replication	7	0,7	5,316493131067E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050870~positive regulation of T cell activation	15	1,5	5,358374970043E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002696~positive regulation of leukocyte activation	18	1,8	5,657249682284E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0032880~regulation of protein localization	21	2,0	5,795987343495E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043122~regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	18	1,8	6,391153154475E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043123~positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	17	1,7	6,559723016665E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043069~negative regulation of programmed cell death	39	3,8	6,798045400577E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0060548~negative regulation of cell death	39	3,8	7,245251504610E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050865~regulation of cell activation	24	2,3	7,954390731019E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050792~regulation of viral reproduction	8	0,8	0,000082864
GOTERM_BP_FAT	GO:0045429~positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	8	0,8	0,000082864
GOTERM_BP_FAT	GO:0046649~lymphocyte activation	26	2,5	8,364243702585E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0043388~positive regulation of DNA binding	14	1,4	9,01775170275E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0070201~regulation of establishment of protein localization	19	1,9	9,520230495962E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002694~regulation of leukocyte activation	23	2,2	9,969944394975E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0009628~response to abiotic stimulus	39	3,8	0,0001148394
GOTERM_BP_FAT	GO:0002831~regulation of response to biotic stimulus	9	0,9	0,0001163591

### Probes sobre-expresadas

Category	Term	Count	%	PValue
KEGG_PATHWAY	hsa04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	44	7,3	6,714709148768E-015
KEGG_PATHWAY	hsa04620:Toll-like receptor signaling pathway	24	4,0	2,458736931081E-011
KEGG_PATHWAY	hsa04210:Apoptosis	19	3,2	2,050991586594E-008
KEGG_PATHWAY	hsa04623:Cytosolic DNA-sensing pathway	15	2,5	5,080059868740E-008
KEGG_PATHWAY	hsa04622:RIG-I-like receptor signaling pathway	16	2,7	2,431431813753E-007
KEGG_PATHWAY	hsa04621:NOD-like receptor signaling pathway	15	2,5	2,585760688603E-007
KEGG_PATHWAY	hsa04062:Chemokine signaling pathway	25	4,2	1,304483984563E-006
KEGG_PATHWAY	hsa04630:Jak-STAT signaling pathway	18	3,0	0,0003514998
KEGG_PATHWAY	hsa04940:Type I diabetes mellitus	9	1,5	0,0003678029
KEGG_PATHWAY	hsa05332:Graft-versus-host disease	8	1,3	0,001246301
KEGG_PATHWAY	hsa05330:Allograft rejection	7	1,2	0,0041017295
Category	Term	Count	%	PValue



## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0006955-immune response	108	18,0	5,919142968501E-044
GOTERM_BP_FAT	GO:0006952-defense response	79	13,2	9,805081781006E-026
GOTERM_BP_FAT	GO:0009611-response to wounding	68	11,3	4,863311280264E-022
GOTERM_BP_FAT	GO:0006954-inflammatory response	53	8,8	7,553436169429E-022
GOTERM_BP_FAT	GO:0009615-response to virus	29	4,8	8,318188910933E-018
GOTERM_BP_FAT	GO:0042981-regulation of apoptosis	74	12,3	1,188191023956E-015
GOTERM_BP_FAT	GO:0043067-regulation of programmed cell death	74	12,3	2,103909139751E-015
GOTERM_BP_FAT	GO:0010941-regulation of cell death	74	12,3	2,520659705462E-015
GOTERM_BP_FAT	GO:0010033-response to organic substance	64	10,7	8,103568083421E-013
GOTERM_BP_FAT	GO:0001817-regulation of cytokine production	29	4,8	7,454737761715E-012
GOTERM_BP_FAT	GO:0002237-response to molecule of bacterial origin	20	3,3	3,267677675441E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0048584-positive regulation of response to stimulus	32	5,3	4,320552411874E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0002684-positive regulation of immune system process	32	5,3	5,392533692693E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0001819-positive regulation of cytokine production	20	3,3	7,609898844745E-011
GOTERM_BP_FAT	GO:0001775-cell activation	34	5,7	3,623035363216E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0006915-apoptosis	52	8,7	4,612098820726E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0008219-cell death	58	9,7	5,047736926961E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0016265-death	58	9,7	6,496357199326E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0012501-programmed cell death	52	8,7	7,822140271958E-010
GOTERM_BP_FAT	GO:0051240-positive regulation of multicellular organismal process	30	5,0	0,00000002
GOTERM_BP_FAT	GO:0043065-positive regulation of apoptosis	41	6,8	2,831025650751E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0032496-response to lipopolysaccharide	17	2,8	3,108604825116E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0043068-positive regulation of programmed cell death	41	6,8	3,458205938106E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0010942-positive regulation of cell death	41	6,8	3,948174943173E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0034097-response to cytokine stimulus	17	2,8	4,616202099245E-009
GOTERM_BP_FAT	GO:0006916-anti-apoptosis	26	4,3	1,762621228871E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0050671-positive regulation of lymphocyte proliferation	14	2,3	1,826129361808E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0070665-positive regulation of leukocyte proliferation	14	2,3	2,307926487153E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0032946-positive regulation of mononuclear cell proliferation	14	2,3	2,307926487153E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0002697-regulation of immune effector process	18	3,0	2,867576022815E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0042127-regulation of cell proliferation	57	9,5	3,510287964298E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0010647-positive regulation of cell communication	33	5,5	4,140636512973E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0050778-positive regulation of immune response	21	3,5	5,683050947675E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0050670-regulation of lymphocyte proliferation	16	2,7	7,067228228475E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0051249-regulation of lymphocyte activation	21	3,5	8,045711755755E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0070663-regulation of leukocyte proliferation	16	2,7	8,348081781211E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0032944-regulation of mononuclear cell proliferation	16	2,7	8,348081781211E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0009617-response to bacterium	24	4,0	9,269340446226E-008
GOTERM_BP_FAT	GO:0045087-innate immune response	20	3,3	1,258905861311E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0010740-positive regulation of protein kinase cascade	22	3,7	1,343991239961E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043066-negative regulation of apoptosis	33	5,5	2,243996079369E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0006935-chemotaxis	21	3,5	2,952813666413E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0042330-taxis	21	3,5	2,952813666413E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0050865-regulation of cell activation	22	3,7	2,997470630753E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0043069-negative regulation of programmed cell death	33	5,5	3,081726146764E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0060548-negative regulation of cell death	33	5,5	3,280838911423E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0008285-negative regulation of cell proliferation	33	5,5	3,488363962721E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0045321-leukocyte activation	26	4,3	0,000000417
GOTERM_BP_FAT	GO:0051091-positive regulation of transcription factor activity	13	2,2	4,620593125872E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0009967-positive regulation of signal transduction	29	4,8	4,874719971377E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0002694-regulation of leukocyte activation	21	3,5	5,385052041569E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0051251-positive regulation of lymphocyte activation	16	2,7	5,895588434360E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0051092-positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	11	1,8	0,000000602

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0031349~positive regulation of defense response	14	2,3	0,000000633
GOTERM_BP_FAT	GO:0050867~positive regulation of cell activation	17	2,8	0,000000664
GOTERM_BP_FAT	GO:0010627~regulation of protein kinase cascade	26	4,3	7,153139212164E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0042035~regulation of cytokine biosynthetic process	14	2,3	7,452370358261E-007
GOTERM_BP_FAT	GO:0051223~regulation of protein transport	17	2,8	0,000000959
GOTERM_BP_FAT	GO:0032755~positive regulation of interleukin-6 production	8	1,3	1,421597107148E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051222~positive regulation of protein transport	13	2,2	1,607205750996E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007243~protein kinase cascade	32	5,3	1,769922003860E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0032675~regulation of interleukin-6 production	10	1,7	1,776059563789E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002696~positive regulation of leukocyte activation	16	2,7	0,000001884
GOTERM_BP_FAT	GO:0043122~regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	16	2,7	2,126263378490E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0070201~regulation of establishment of protein localization	17	2,8	2,154070625806E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0043388~positive regulation of DNA binding	13	2,2	2,607516307517E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0032880~regulation of protein localization	18	3,0	0,000002815
GOTERM_BP_FAT	GO:0042108~positive regulation of cytokine biosynthetic process	11	1,8	2,857161385343E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002224~toll-like receptor signaling pathway	7	1,2	2,939200210173E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0045069~regulation of viral genome replication	7	1,2	2,939200210173E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050792~regulation of viral reproduction	8	1,3	3,098198826859E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0043123~positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	15	2,5	3,266418158754E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042102~positive regulation of T cell proliferation	10	1,7	3,662111659703E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007259~JAK-STAT cascade	10	1,7	3,662111659703E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0052173~response to defenses of other organism during symbiotic interaction	6	1,0	4,254337740434E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0052200~response to host defenses	6	1,0	4,254337740434E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050691~regulation of defense response to virus by host	6	1,0	4,254337740434E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0075136~response to host	6	1,0	4,254337740434E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051050~positive regulation of transport	23	3,8	4,407644694218E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0042129~regulation of T cell proliferation	12	2,0	4,821168072757E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0043900~regulation of multi-organism process	9	1,5	5,215233932120E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0007249~I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	12	2,0	5,670595143003E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050870~positive regulation of T cell activation	13	2,2	6,359759704128E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0050863~regulation of T cell activation	16	2,7	6,591639069038E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051090~regulation of transcription factor activity	15	2,5	6,714126831906E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0006917~induction of apoptosis	28	4,7	0,000007363
GOTERM_BP_FAT	GO:0012502~induction of programmed cell death	28	4,7	7,831425415069E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0051099~positive regulation of binding	13	2,2	8,389431308465E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0046649~lymphocyte activation	21	3,5	9,127779938607E-006
GOTERM_BP_FAT	GO:0002221~pattern recognition receptor signaling pathway	7	1,2	1,113440526993E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051098~regulation of binding	18	3,0	1,148458328768E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0019221~cytokine-mediated signaling pathway	12	2,0	1,619828467194E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0042110~T cell activation	16	2,7	1,639250654059E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045071~negative regulation of viral genome replication	5	0,8	1,644262415339E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050688~regulation of defense response to virus	7	1,2	2,307874752411E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002218~activation of innate immune response	7	1,2	2,307874752411E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002758~innate immune response-activating signal transduction	7	1,2	2,307874752411E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002831~regulation of response to biotic stimulus	8	1,3	3,309681919420E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0048525~negative regulation of viral reproduction	5	0,8	3,736738586268E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0007626~locomotory behavior	24	4,0	3,791370909872E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045072~regulation of interferon-gamma biosynthetic process	6	1,0	0,000038948
GOTERM_BP_FAT	GO:0051101~regulation of DNA binding	15	2,5	4,309678389111E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045429~positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	7	1,2	0,000043643
GOTERM_BP_FAT	GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	31	5,2	4,412909419715E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050714~positive regulation of protein secretion	9	1,5	4,732043931365E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0051247~positive regulation of protein metabolic process	22	3,7	5,387135013850E-005

## Tabla Suplementaria 1

GOTERM_BP_FAT	GO:0051047~positive regulation of secretion	14	2,3	5,855648530950E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0045088~regulation of innate immune response	10	1,7	5,933653583356E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002822~regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune re	10	1,7	6,891153441607E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002764~immune response-regulating signal transduction	10	1,7	7,975372171757E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0002819~regulation of adaptive immune response	10	1,7	7,975372171757E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0007267~cell-cell signaling	39	6,5	8,478544195608E-005
GOTERM_BP_FAT	GO:0050708~regulation of protein secretion	10	1,7	0,0001057709
GOTERM_BP_FAT	GO:0045089~positive regulation of innate immune response	9	1,5	0,0001118948
GOTERM_BP_FAT	GO:0002252~immune effector process	15	2,5	0,0001319529

Tabla Suplementaria 2

Listas de genes diferencialmente expresados  
THP-1

DUSP2	DLGAP4	OSGIN1	TWSG1	MT1HL1	PPF1A	CCDC88A	TFE3	IDO2	ARHGAP22		
CLIC5	SMOX	C1orf56	ZNF33A	TJP2	RAB18	VAPA	CREM	ST6GAL1	DAPP1	RCAN1	SCYL2
CDK17	TFEB	SLC26A6	CGN	P2RX4	ANKLE2	MAP3K5	IL15RA	CCNL1	PALLD	SMAD7	TMTC3
C21orf91	TTN-AS1	SPATS2L	COL8A1	ZBTB43	DUSP16	SLC25A29	FERMT2	STAG1	IL2RG	LIMS2	
PTPRJ	HECTD2	BCAR3	IFIT2	ATP9A	MCL1	SDCBP	ID2	SIPA1L1	PHLPP2	CSRP2	HINT1
LOC100288675		PHACTR2		CLIP4	CD59	BMP6	PPP2R3A	BATF	MET	DDX3Y	MTF1
MT1H	SLC1A3	PTAFR	PKIG	GPR137B	PLEKHO2		RDH10	EID3	CEP120	LRRC4B	MFSD6
ISG15	S100A10	SSH1	SPHK1	PGBD5	OAS1	PCGF5	MIR3682	TSC22D2	SPTA1	LOC100506459	IL4R
TNFAIP8	MSANTD3		PTPN1	HEXIM1	ZCCHC24	DUSP5	TTL	ATP11C	PTGER2	KIF25-AS1	OAS3
C1orf21	MT1X	TNFRSF10D		ALCAM	ARHGEF40		GLIS3	FSCN1	FYN	AQP1	
DIAPH2-AS1		PLAU	FKBP5	KCNN4	NRIP3	C21orf2	STARD10	NCK2	PPARD	TMEM200A	
TICAM1	MLLT6	KCNQ1	LYRM4	NFE2L2	RAB3IP	SIK3	IFNGR2	ZBTB46	KREMEN1		HS3ST3A1
SNAP25	RCN1	IRF9	BRPF3	IL32	SRSF12	PLEK	ABCC3	TMEM2	IRG1	CASP7	OASL
IKZF1	MAGI2-IT1		SOWAHC	GPR84	FADS3	NAB1	ST20	FRK	KIAA0232		SERTAD1
ELAVL2	GPR132	SEC14L1	OSGIN2	LINC00942		ACVR2A	MDM2	EMP2	LINC00969		ALDH1A1
EGR2	NCOA7	CLIC6	ORAI1	NPTN-IT1	BCL2L1	NOT4L	ENPP4	TRAF3	DNAJB4	RAPGEF1	LRFN5
C7orf60	ATP2C1	FMNL1	IRF7	ZMIZ1	POPDC3	FNDC3B	STK17A	PNKD	CD70	RASSF4	SIRPA
SEC24A	TXNRD1	MARCKSL1		AHDC1	FAM134B	JAM2	LRG1	ZNF300P1		CFLAR	MFSD2A
PGAP1	ADM	CCRL2	CKB	HMOX1	WNT5B	TCEB3	NFKBIE	PAPSS2	DNAAF1	ADAMDEC1	
PDE8A	PITPNA	LOC100505498		ULBP2	TTL4	FGR	PKM	CHI3L1	HCK	CYLD	UPB1
TNFSF15	DTX4	TFPI2	SPRED2	MYO10	PLK3	ST3GAL2	MRAS	SLC5A3	CLEC2D	PLAUR	CHST7
TP53INP2	PDLIM4	LOC100130232		SEMA6D	KIAA1211		CLIC4	PIM2	CYP27B1	PIM3	OPTN
NCR3LG1	LINC00158		PIK3R5	EPSTI1	LACC1	TEAD1	CLIC2	PEAK1	GJB2	NLGN4Y	PEA15
LPAR1	CCL5	TIFAB	RASSF8	SGPP2	RFTN1	TMEM217		CXXC5	ADGRE2	PARM1	ZMIZ2
CXCL11	TRIM36	SRC	NFKBID	PRR16	FGF2	RAP2C	LRP12	MMP9	BCL9L	PLA2G4C	TMEM106A
NAB2	MS4A14	NRCAM	HIVEP3	TSLP	TMEM194A		NFYA	SH2B3	UXS1	CYTIP	GUCY1A2
IFIT1	SLC11A2	CD58	LPXN	KIAA1551		JADE2	CPEB4	GSAP	QPCT	MSC-AS1	LHX2
MT2A	KCNJ2	ZNF366	CCM2L	FMNL3	VMP1	ABCC1	PTPRE	LPL	LYN	SLC39A8	IGDCC4
COL5A2	OLIG2	METRNL	FAM129A	NR4A3	CYP1B1	KITLG	PLEKHO1		RAB7B	FCAR	MYO1B
ZC3H12C	LOC285957		UGCG	HIPK2	LOC100505501		LINC00597		IL18RAP	IFI44	COL4A2
ICOSLG	STATH	DUSP6	C15orf48	FTH1P5	GRAMD1A		LOC285181		IL18R1	ARHGAP24	HGD
ABTB2	GNG4	TEX41	TRIM16	RAPH1	RASSF8-AS1		GPR183	TRIP10	C6orf58	RIT1	HMGN2P46
HS3ST3B1		BTX1	LITAF	SLC43A2	IER3	ANKRD33B		GPD2	RAB8B	BTBD19	RCAN2
GCLM	SLAMF8	INHBA	PHLDA1	SNN	THBD	OGFRL1	SQSTM1	RRAD	MARCKS	PDGFA	ELL2
NFE2L3	BID	DENND5A		IFI44L	RELB	G0S2	MCTP1	RUNX1T1		NFAT5	TNFRSF18
SLC6A6	SKIL	MDFIC	SRXN1	ARHGAP31		KCNQ3	CPM	MXD1	CD274	LOC100131541	
FLVCR2	AHR	PPP1R17	RGL1	STAT5A	USP12	DIXDC1	OLR1	TNF	NFKBIA	PELI1	OLIG1
CHST2	WTAP	CCL22	PXDC1	BCL6	NFKBIZ	PSTPIP2	MMP1	PPIF	CALCRL	ITGB8	MX1
HIVEP2	ME1	GBP5	RND3	HIVEP1	TRAF1	SLC1A2	CCL2	TNIP1	MAMLD1	STX11	ZNF697
BAIAP2L1		NAMPT	RSPO3	IL10RA	SLC41A2	PLA2G7	CCL8	SLC2A6	CXCL14	MSC	DRAM1
FDCSP	IL27RA	SLC7A11	CXCL10	NRP2	SAT1	POU2F2	NPTX2	PTGS2	PDE4B	FSD1L	CLIP2
LOC344887		BTG2	IRAK2	JUN	RASGRP1	AGPAT9	BIRC3	TGFBFR3	TNFAIP3	EHD1	KYNU
PSD3	FTH1	LINC00936		NFKB1	SOD2	CD80	PRDM1	NINJ1	SOCS3	NABP1	TFAP2A
DUSP4	CD40	VSNL1	REL	EBF1	CD44	ACSL1	IL4I1	ATP2B1	CRIM1	TNFAIP2	MGLL
SAMSN1	TNIP3	GPR88	CYP7B1	VCAM1	TUBB2A	FEZ1	CD83	NFKB2	SDC4	ATP1B1	MAP3K8
MAML2	RNF144B	TNFRSF9	GCH1	CXCL2	SLAMF7	CXCL1	SGK1	SERPINB9		CXCL6	RAB27B
SERPINE2		MAFF	IL23A	LINC00622		CTGF	THBS1	STAT4	MAFB	ICAM1	PTX3
IL7R	LOC440934		IGFBP3	CCL4	ELOVL7	IL1B	IL12B	LAMP3	CXCL8	BCL2A1	CCL20
TNFAIP6	C11orf1	CCDC85	CRHOBTB2		TTC30B	GLTSCR1L		RNF24	ATXN10	CD300C	TSPAN5
ZNF77	TPK1	WDR59	ARHGAP18		PPP2R4	CAMSAP2		UTRN	SLC2A13	C9orf69	AGPAT2
AGO4	RITA1	MKL1	FAM64A	TNFSF13	ERMP1	ADK	FLOT2	PHB2	TBC1D32	KDSR	TTL12
ARSD	ME2	NDRG1	PRDX3	ST3GAL3	NR1H3	SNX24	NUDT18	MRPL55	NDFIP1	METAP1D	
PTDSS1	SSNA1	RAB37	ANTXR2	HMG20B	MRPL34	FAM210B	RAD51B	DNAAF5	INTS4	CCDC88C	PNKP
NAT10	AIFM1	MACF1	SEC63	UROD	SMARCAL1		TBC1D5	FOXP1	PEBP1	CCDH	PLD1
ACAT1	WDR54	ATP8B3	ABHD11	RET	LOC730102		LINC01138		CNTRL	TCAM	NLE1
TRAP1	NCOR1	DACH1	ZFP64	ARRDC1	ZNF512	MINA	TMEM177		OXA1L	SLC19A1	TMOD1
GRHRP	DARS2	IVD	CIDEB	CEACAM21		FECH	SSH3	KIAA0196		ENDOD1	ORC5
NUDT16	PCCA	SEPT6	BIVM	MVB12B	TBC1D22A		TFDP2	PTPN18	KIAA1462		GCHFR
DNAJC19	SIGIRR	U2SURP	GPX1	PPOX	MGST2	PNMA6A	TADA3	QDPR	C1RL	CCDC125	TFB1M
ALKBH3	AKAP13	PON2	RAB40B	FUCA1	PNPLA6	GTSF1	IRX5	NUDT16P1		COMMD9	BTN3A2
ACAD9	CBR4	BCAT2	LIMA1	ADGRG5	MAP7	NTPCR	ALKBH7	GNAI1	EARS2	LSM7	SORD
DEAF1	CORO1B	AGAP1	CRIPT	AACS	PPAPDC2	CNPPD1	REXO2	HIBADH	CALCOCO2		STRBP
COX11	PODXL	RERE	RNF187	ADCK2	SF3A2	ESY2	PDCD2	SAMD13	C5orf51	FANCF	NIPAL3
FBXO41	KIAA0586		PHACTR1		TRANK1	CNPY3	DCAF8	CD47	USP48	GRAMD1B	
DDHD2	RUVBL2	PARP1	DBP	TMEM160		MDH2	PLCG2	ERI3	CPNE1	MANBA	TET1
ATP55	FAM228B	RBK5	HGF	FLI1	CD244	MSI2	GBAP1	C16orf58	DHRS4-AS1		EIF2AK1
EPHX2	IFFO1	STXBP6	TRPT1	NEK3	PSEN2	ALG3	CDIPT	MRPS36	ARX	MMACHC	
SERGEF	PGM2	NOA1	ABCC6	CENPV	ISCA2	ALDH6A1		APPL1	FTSJ1	ATP2B4	RAD17
LOC100310756		SUMF1	DGKD	HRSP12	SPTLC2	SERPINH1		SCAP	CNIH4	FAM117A	MLXIP
CNOT8	NMRAL1	VAMP8	PSD4	FAM21C	MIA3	TESC	VPS26B	NCALD	SKAP2	RBL2	IDH3G
TMEM231		TMEM229B		KLHL6	KAZN	FXN	BCR	KIAA0922		FRAT1	MRPL12
ANAPC5	ERMARD	NAP1L3	ZNF57	MRPS34	SESN3	SLC25A10		RWDD2A	MAN1B1	SYNCRIP	TM7SF3
MUM1	UTP6	PINLYP	AGTRAP	MRPL40	ZADH2	TTC9C	TMEM261		SELPLG	GYG1	USP32
LRRC45	PNPO	ACTN1	FOXRED2		NUDT22	EAPP	SAMM50	NDUFS7	PLOD1	TK2	ALKBH2



PTGER4	SP110	PPIF	AK4	P2RX7	FAS	ASA2B	GPD2	NLRC5	FPR1	LCP2	ZNFX1	
CX3CR1	EIF4E3	SULF2	NFKBIZ	FAM26F	B4GALT1	HIVEP2	TIMP1	FSCN1	HIVEP3	STARD4	LOC101929709	
VEGFA	TAP1	CD274	SLC43A3	C19orf66	SPAG1	DGKH	TLR2	CA12	AIM2	ENPP2	NFE2L3	
OPRK1	SLC25A37		LOC285957		RNF213	ARNTL2	GZMB	HMG2P46		CLEC4E	KIAA0040	
PANX1	LINC01268		ITGB3	CPM	LOC102724162		FLJ12120	DDIT4	OAS3	OPTN	SLC43A2	
PNPLA1	PLEKHO1		ADGRG3	AIFM2	BTG3	IFI35	BTBD19	KRT23	RABGAP1L		SIK3	
LILRA3	SAMD4A	RIPK2	LIMK2	LDLR	C9orf91	PLEKHA4		TNFSF9	NCOA7	DTNA	GPR132	CD69
IFITM3	PRF1	IFI44L	LOC644090		RNF144B	MCTP2	JAK3	HHLA2	ANTXR2	SLC1A2	PELI1	BRE-
AS1	ATF5	TMEM106A		ABC5	TMEM110		DOCK4	MMP7	CCR5	PMAP1P	CD48	
GMPR	PLAGL2	ADGRE2	SAMSN1	PRKCB	CKAP4	ARL5B	PHLDA2	LINC00189		IL36G	UGCG	TNIK
EPST1	TMEM154		BATF3	XRN1	IFITM2	TDRD6	CCR4L	ACSL5	CMKLR1	IRF7	ADAM8	LSS
PVRL2	TRIB2	DUSP2	SLC2A6	NR4A3	GPR171	TFPI2	CXCL2	NRIP3	HSH2D	SLC30A4	GBP2	PML
LOC101928865		TRIP10	CD93	IGFBP4	TAGAP	LOC100506098		HELZ2	SOC51	IL41	CCR2	
MASTL	PRDM1	ICAM1	EBI3	SLC41A2	KYNU	ABCA6	CXCL3	IFIT3	KCNN4	SAMD9	FNDC3B	TNC
TNFAIP3	CD40	ANXA3	PARP14	SRGN	CCL22	SGPP2	MX2	IER3	LAMB3	MICALL1	MXD1	RND3
MX1	NAMPT	RARRES1	BATF	C17orf96	OASL	BATF2	FCN1	TNFSF15	IL7R	RASGRP1	NFKBIA	GPC4
NEURL3	RGS2	DUSP5	HERC5	ZC3H12C	RASSF2	RHOH	GBP4	ITGB8	CFLAR	GPC3	VNN3	NBN
FJX1	LINC01215		FAM65B	MREG	ZBP1	BASP1	SERPINB2		PPP1R17	MMP10	IL1A	ETV7
POU2F2	CCL23	FCAR	TNIP1	AQP9	IFIH1	CYP3A5	PID1	CYP3A4	MARCKSL1		NFKB1	IFIT1
GCNT4	HERC6	LILRA1	SOCS3	MFSD2A	PDE4B	SLC7A5	NLRP3	NFKB2	ARID5B	GBP1	SMAD3	GBP5
RCAN2	IFIT2	OLIG1	MGAM	CCR7	GRAMD1A		CD44	CCL4	IGF2BP3	RNF19B	PLA2G4A	
HOPX	LINC01093		PAX5	GCH1	GPR183	ATF3	PLA2G7	FPR2	CYP27B1	CRISPLD2		
GBP1P1	TNIP3	CHST15	NT5C3A	PNPT1	FLT1	HEY1	PSTPIP2	DDX58	NINJ1	EHD1	EREG	
FFAR2	KCNJ15	EMP1	ISG15	CFB	STAP1	LOC731424		IRAK2	TNFSF8	ABTB2	CD38	
ANKRD22		MCOLN2	BCL2L14	EGR3	IL12B	ADAM19	TCF4	IL1R2	IL23A	CYP3A7-CYP3A51P	OSM	
TNFSF10	GNG2	ADA	CCL5	MGC12916		TNF	CD80	ETV5	SELL	EXT1	STK26	IL1B
CCNA1	TRAF1	CCL7	CXCL5	ELOVL7	NEXN	KCNJ2	STEAP4	CCM2L	GJB2	SLAMF1	CLEC2D	
DNAAF1	NDP	USP18	SPHK1	HESX1	CXCL10	MARCKS	LAMP3	IL15RA	TMEM171		HBB	
IL1RN	RGL1	C15orf48	IFITM1	CCL2	ADM	TNFAIP6	SLC39A8	CCL20	PDGFRL	GPR84	CXCL1	
SERPINB9		GOS2	STAT4	CH25H	CXCL8	RSAD2	PI3	EDN1	PROK2	S100A12	HS3ST3B1	
CCL8	SLAMF7	PTX3	PTGS2	IDO1	ISG20	IRG1	IL6	CXCL11	SLC45A4	ZCCHC24	CBX7	
MAST4	PIK3C2B	TMEM173		TEX2	INSR	ADD3	STON1	FAM105A	RHOBTB2		NCLN	
CCNG2	APOL4	PLXDC2	MLPH	LOC728730		CYSLTR1	PRIM1	DEF6	LYPLAL1	FHL1	CCDC14	
INPP4A	KLHL24	MIS18BP1		AUH	CHRM3	PTPN22	CCDC170	ACER3	ELP2	SHMT1	BAIAP2-AS1	
FAXDC2	ALDH5A1		KAZN	SH3BP4	GLMP	ADRB2	MOSPD1	GLCE	SHB	ABCC5	GPD1	KLF4
BRI3BP	PNPLA6	LRR75A	TSEN2	LOC100507557		CERF2	GGA2	SLC4A8	EGR2	CHDH	IDH1	MYB
C10orf128	TCHH	HGPD	FRAT1	PRKACB	LIN7A	KCNE3	SNAI3-AS1		CENPV	ENOSF1	MROH6	
SLC24A4	PKD3	GPRIN3	CD101	STAC	C11orf45	CD300LF	PKIA	SLC46A1	TLR5	RASAL2	SLC46A3	
ZC2HC1	APPARG	RNF125	KCNAB1	MOB3B	ADORA1	ITPKB	DYX1C1	ANXA11	MPZL2	LOC100507642		
TMC8	PCYOX1L		PMP22	ZNF483	HLTF	TNRC6C-AS1		TEX14	DHRS3	MXI1	AVP1	
PFKFB2	ADCK3	UBASH3B		STMN1	FAM117B	ACACB	PNPLA3	ACSS1	IRS2	WDR91	FAM13A	
SLC7A8	ST5	ABHD5	NFIA	MBNL2	TMEM74B		MAML3	RAB11FIP1		LOC101928429	PELI3	
ABAT	CCDC85C	SLC19A3	RDH10	C15orf52	SNAI2	TMEM56	LOC100287896	ZNF788	CEBPA	EXTL2		
ARPIN	CABLES1	CACNA1D		ABCG1	ARHGEF28		MURC	ZNF589	GPR34	NALCN-AS1		
FFAR4	PRAM1	ZNF365	RHOBTB1		DDIAS							

Células Dendríticas

RABGAP1L		PRLR	RAPGEF2	CAMSAP2		JUP	KAT2B	ATXN7L1	CEBPB	TUFT1	BAK1	TNIK
PTGER2	EXTL2	TRIP4	TRIB2	EZH2	RDX	GTPBP2	CCL2	EIF4H	ERRFI1	NRG4	ZBTB43	
BARD1	EPHA7	SMURF1	SLC7A1	STEAP1B	PLAUR	ST3GAL5	TNIP2	MOB3C	PIM3	ENOD1	SP100	TJP1
CCDC109B		MFHAS1	FAM46C	PARP11	RAB29	IFIT1B	LILRA6	DSP	UNC5C	RHOV	SMAD3	
SOCS2	MT1M	LGALS3BP		PDE4B	CCNA1	ACOX3	TUBB2A	ADPRHL2		SWT1	NEDD1	
USP12	CCNYL1	MYCBP2	PIWIL4	RGS20	PATL1	NFKBIA	ATP1B1	LYN	MXD1	IL1RAP	ARHGAP27	
SH2D1B	CLEC5A	FAM129A	NEDD4	DUSP1	SKIL	TNFRSF10A		DNAJB5	UST	SERPINA1		
CLEC4F	NEURL3	FAM60A	ADGRE1	TCEANC2		ICAM1	PSMA3	NEXN	TRIM56	EDEM1	FLJ13224	
TNFSF9	AIDA	PSTPIP2	SMCHD1	MEF2A	PPP1R15A		B4GALT5	NABP1	GTF2B	OLR1	AKAP7	
SLFN12L	TRIM5	C3orf38	KIAA0226		FEM1C	CMTR1	NR1H3	BAZ1A	CLEC6A	BAMBI	EDARADD	
SPAG1	RNF149	DTX4	PTGIR	MT1DP	JADE2	NFKBIE	MIR142	KITLG	SNX10	TMEM255A		
TMEM2	SYTL3	FZD5	RFTN1	CCNJ	MT1P3	SESN3	TMCC3	LAP3	CCR7	PPP2R2A	HAT1	
MOV10	TSPAN13	TMEM150B		CSRNP2	CENPN	STX17	PTK2B	PSMB9	SSTR2	LILRB4	SLC41A2	
DNAJC6	LILRB1	XAF1	PCNX	CD2AP	CPEB2	MSC	GRAMD3	ARMCX1	GPR141	TGIF1	N4BP2L1	
GVINP1	PPP3CC	WTAP	KIAA1324L		KMO	GOS2	LDLR	TRIM36	TRIL	FAM208B	SOCS3	
RBM43	CASP1	SAMD4A	ZNF107	TAP2	UBXN2A	GRAMD1A		BHLHE41	CNP	PLAGL1	GPBP1	TLR7
MT1E	PXDC1	ALDH1L2	JAK2	GLRX	SLC7A5	C5orf56	PAX5	USP42	PIK3AP1	NFKB2	MFSD2A	
OTUD4	GPR84	RHBDF2	CXCL1	FAS	NFKBID	HLA-DQB		MAP4K4	MMP19	SMCO4	MAML2	
MT1A	CASS4	TRIM22	SLFN12	STK40	PHF11	UBE2S	STK17A	C17orf96	PCGF5	FSD1L	MYD88	
PIK3R3	PHACTR4		PLA2G4C	RPS6KC1	RIPK1	C1QTNF1	SGTB	FRMD3	UBE2L6	LDLRAD3		
SEMA4D	USP6NL	TNFSF13B		NUB1	SPSB1	GTPBP1	FAM107B	TNFRSF4	AREG	AK4	B3GNT2	LIFR
LAD1	SLC31A2	LGALS2	HOMER1	DTX3L	HK2	ZC3HAV1	PFKFB3	CXCL8	C4orf46	SP140L	BTG1	
STAT2	SLC2A6	MARVELD2		MB21D1	HMGCS1	MICB	FAM46A	BCL2L14	IL27	LAMP3	IFITM3	
INSIG1	FSCN1	PPA1	CDK17	SNORD14E		GRHL1	DAPP1	NMI	EXOSC9	KYNU	SECTM1	CD80
TANK	NCKAP1	RASGEF1B		TNIP1	RICTOR	IFI6	WDR63	LY6E	HIVEP1	CCR4	PLS3	
FAM122C	KCNJ2	HELB	TRAFD1	NFKB1	TLR2	CLDN1	RNF19A	MT1JP	MYOF	NINJ1	SRC	
ISCA1	DENND5A		HEG1	IRF7	NXN	BTG3	APOL1	ZNF618	MT1F	MFN1	CKB	
DCP1A	C19orf66	FAM26F	STAT1	POGLUT1		ANKRD22		DNAJB4	HELZ2	IL36G	GADD45B	
P2RX4	TRIM21	CASP10	TLR3	SLC38A5	IL1RN	PEAK1	EHD1	RIN2	ASPHD2	CCL3	SLC25A28	
PTGER4	MT1G	ADM	CFLAR	GPR31	CCRL2	C21orf91	EPT1	PARP9	LOC344887		SLCO5A1	
MAP3K13	ATP10A	IL15	ADA	TRIM31	IFI27	GPR132	DUSP5	ZNFX1	AQP9	TRIM25	CASP7	
TAPBP	WARS	CSRNP1	CD83	CLEC4D	IL7R	ACSL1	PLAT	OPTN	GPD2	NBN	PANX1	CD48
SERPINB9P1		TMEM217		TDRD7	CDC42EP3		ELOVL7	RNF213	RIPK2	CD69	APOBEC3F	



## Tabla Suplementaria 2

### Enriquecimiento en vías KEGG y términos GO para los genes comunes

Category	Term	Count	%	P-Value
KEGG_PATHWAY	Toll-like receptor signaling pathway	13	1,1	5,3E-10
KEGG_PATHWAY	NOD-like receptor signaling pathway	10	0,8	1,6E-8
KEGG_PATHWAY	Cytokine-cytokine receptor interaction	16	1,3	7,8E-8
KEGG_PATHWAY	Apoptosis	9	0,7	3,9E-6
KEGG_PATHWAY	Chemokine signaling pathway	12	1,0	4,3E-6
KEGG_PATHWAY	RIG-I-like receptor signaling pathway	8	0,7	1,0E-5
KEGG_PATHWAY	Cytosolic DNA-sensing pathway	7	0,6	2,6E-5
KEGG_PATHWAY	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	6	0,5	8,3E-4
Category	Term	Count	%	P-Value
GOTERM_BP_FAT	immune response	33	2,7	2,0E-17
GOTERM_BP_FAT	defense response	27	2,2	3,6E-13
GOTERM_BP_FAT	inflammatory response	20	1,6	3,3E-12
GOTERM_BP_FAT	response to wounding	23	1,9	4,6E-11
GOTERM_BP_FAT	response to molecule of bacterial origin	11	0,9	8,3E-10
GOTERM_BP_FAT	response to lipopolysaccharide	10	0,8	5,8E-9
GOTERM_BP_FAT	response to bacterium	13	1,1	2,2E-8
GOTERM_BP_FAT	response to cytokine stimulus	9	0,7	1,3E-7
GOTERM_BP_FAT	positive regulation of immune system process	13	1,1	2,2E-7
GOTERM_BP_FAT	chemotaxis	11	0,9	3,4E-7
GOTERM_BP_FAT	taxis	11	0,9	3,4E-7
GOTERM_BP_FAT	response to organic substance	21	1,7	3,5E-7
GOTERM_BP_FAT	regulation of apoptosis	22	1,8	4,6E-7
GOTERM_BP_FAT	regulation of programmed cell death	22	1,8	5,4E-7
GOTERM_BP_FAT	regulation of cell death	22	1,8	5,7E-7
GOTERM_BP_FAT	positive regulation of response to stimulus	12	1,0	1,6E-6
GOTERM_BP_FAT	anti-apoptosis	11	0,9	3,4E-6
GOTERM_BP_FAT	response to hormone stimulus	14	1,1	3,7E-6
GOTERM_BP_FAT	response to endogenous stimulus	14	1,1	1,1E-5
GOTERM_BP_FAT	behavior	15	1,2	1,1E-5
Category	Term	Count	%	P-Value
GOTERM_MF_FAT	cytokine activity	14	1,1	5,9E-10
GOTERM_MF_FAT	chemokine activity	8	0,7	2,2E-8
GOTERM_MF_FAT	chemokine receptor binding	8	0,7	3,5E-8



Tabla Suplementaria 3

LogFC de los genes de los clusters 6 y 26

Genes	Cluster	Monocitos	Macrofagos	Dendriticas
CCL20	6	7,29	3,65	4,37
CCL4	6	6,11	2,29	4,90
CXCL1	6	4,74	3,82	1,32
CXCL8	6	6,40	3,97	1,46
EBI3	6	5,80	1,84	2,68
ELOVL7	6	6,13	3,01	1,92
GCH1	6	4,63	2,33	4,97
IL12B	6	6,26	2,62	2,81
IL1B	6	6,18	2,94	5,20
IL7R	6	5,80	1,95	1,86
LAMP3	6	6,30	3,30	1,50
PTX3	6	5,68	4,48	3,84
SERPINB9	6	4,84	3,85	2,89
SLAMF7	6	4,73	4,38	3,37
STAT4	6	5,22	3,87	2,02
TNFAIP6	6	8,47	3,60	5,26
TNFRSF9	6	4,62	1,15	3,69

Genes	Cluster	Monocitos	Macrofagos	Dendriticas
ABTB2	26	2,29	2,60	2,52
BIRC3	26	3,43	1,31	2,39
CCL5	26	1,83	2,77	3,69
CCL8	26	3,09	4,34	3,47
CCRL2	26	1,61	1,27	1,79
CD40	26	3,68	1,87	2,19
CD80	26	3,56	2,80	1,56
CFLAR	26	1,59	1,99	1,78
CYP27B1	26	1,79	2,38	2,06
DRAM1	26	3,17	1,09	2,58
EHD1	26	3,46	2,48	1,76
EPST11	26	1,81	1,69	2,87
GBP2	26	3,50	1,78	2,58
GBP5	26	2,90	2,23	4,32
GPD2	26	2,40	1,39	1,88
HIVEP1	26	2,90	1,02	1,59
HIVEP2	26	2,87	1,44	3,39
IFI44	26	2,24	1,23	3,64
IFI44L	26	2,55	1,60	4,43
IRAK2	26	3,38	2,59	2,50
IRF7	26	1,52	1,73	1,65
ISG15	26	1,23	2,55	2,66
ITGB8	26	2,86	1,99	3,91
KYNU	26	3,50	1,85	1,56
MAMLD1	26	3,00	1,11	2,14
MX1	26	2,87	1,92	3,82
MYO10	26	1,70	1,30	2,42
NAMPT	26	3,04	1,92	2,02
NFE2L3	26	2,54	1,50	1,95
NFKB1	26	3,53	2,11	1,61
NFKBIZ	26	2,77	1,43	2,51
NINJ1	26	3,60	2,47	1,64

### Tabla Suplementaria 3

NR4A3	26	2,14	1,75	2,10
OAS2	26	1,67	1,32	2,56
OAS3	26	1,30	1,53	3,00
OPTN	26	1,80	1,53	1,88
PELI1	26	2,76	1,63	2,88
SLC2A6	26	3,15	1,75	1,48
SRC	26	1,90	1,13	1,64
TNF	26	2,74	2,80	3,03
TNFAIP2	26	4,03	1,09	2,37
TNFAIP3	26	3,44	1,87	2,56
TNFSF15	26	1,67	1,94	3,57
TNIP1	26	2,97	2,08	1,57
TNIP3	26	4,07	2,42	3,20
TRAF1	26	2,91	2,97	3,38
ZC3H12C	26	2,18	1,98	3,29

Tabla Suplementaria 4

**Efecto del calcitriol sobre los genes del cluster 26**

<b>GEN</b>	<b>CALCITRIOL</b>	<b>PubMed ID</b>	<b>Authors</b>
<b>ABTB2</b>			
<b>BIRC3</b>	Disminuye	21592394	Wang WL, et al.
<b>CCL5</b>	Disminuye	12040012	Lin R, et al.
<b>CCL8</b>	Aumenta	21592394	Wang WL, et al.
<b>CCRL2</b>			
<b>CD40</b>	Disminuye	19186073	Almerighi C, et al.
<b>CD80</b>	Disminuye	19186073	Almerighi C, et al.
<b>CFLAR</b>			
<b>CYP27B1</b>	Aumenta/Disminuye	19297354	Matsui I, et al.
<b>DRAM1</b>			
<b>EHD1</b>	Aumenta	16002434	Wang TT, et al.
<b>EPSTI1</b>	Disminuye	26485663	Sheng L, et al.
<b>GBP2</b>			
<b>GBP5</b>			
<b>GPD2</b>	Aumenta	26485663	Sheng L, et al.
<b>HIVEP1</b>			
<b>HIVEP2</b>	Aumenta	16002434	Wang TT, et al.
<b>IFI44</b>			
<b>IFI44L</b>			
<b>INHBA</b>	Aumenta/Disminuye	16002434	Wang TT, et al.
<b>IRAK2</b>	Aumenta	16002434	Wang TT, et al.
<b>IRF7</b>	Aumenta	21592394	Wang WL, et al.
<b>ISG15</b>			
<b>ITGB8</b>	Aumenta	26485663	Sheng L, et al.
<b>KYNU</b>			
<b>MAMLD1</b>	Aumenta	16002434	Wang TT, et al.
<b>MX1</b>			
<b>MYO10</b>			
<b>NAMPT</b>	Aumenta	21592394	Wang WL, et al.
<b>NFE2L3</b>			
<b>NFKB1</b>			
<b>NFKBIZ</b>	Disminuye	16002434	Wang TT, et al.
<b>NINJ1</b>	Aumenta	12875902	Song JH, et al.
<b>NR4A3</b>			
<b>OAS2</b>			
<b>OAS3</b>	Disminuye	21592394	Wang WL, et al.
<b>OPTN</b>	Aumenta	21592394	Wang WL, et al.
<b>PELI1</b>	Aumenta	21592394	Wang WL, et al.
<b>SLC2A6</b>			
<b>SRC</b>			
<b>TNF</b>	Disminuye	21592394	Wang WL, et al.
<b>TNFAIP2</b>	Aumenta	16129123	Ishii Y, et al.
<b>TNFAIP3</b>	Aumenta	21592394	Wang WL, et al.
<b>TNFSF15</b>	Aumenta	21592394	Wang WL, et al.
<b>TNIP1</b>			
<b>TNIP3</b>			
<b>TRAF1</b>	Disminuye	26485663	Sheng L, et al.
<b>ZC3H12C</b>	Aumenta	16002434	Wang TT, et al.