

RESEARCH

# El Fenómeno de Raynaud a través de la Biología de Sistemas: Un Estudio Integral

Borja Pérez Herencia\*, Rubén Manuel Rodríguez Chamorro, Martina Cebolla Salas and Emilio Sancho Carrera

\*Correspondence: borja@uma.es  
ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España  
Full list of author information is available at the end of the article

## Abstract

El Fenómeno de Raynaud (FR) es un trastorno vasomotor cuya base molecular permanece incompletamente caracterizada. Mediante un enfoque de biología de sistemas, integramos datos fenotípicos de la Human Phenotype Ontology con redes de interacción proteína-proteína de STRINGdb. Construimos una red de 39 genes y 67 interacciones, identificando siete módulos funcionales (modularidad  $Q = 0.55$ ). El análisis reveló el eje de interferonopatías tipo I como componente central, con *IRF5* como hub principal e *IFIH1* y *ADAR* como bottlenecks críticos. Nuestros resultados sugieren que el FR representa una manifestación periférica de desregulación inmune sistémica, proponiendo nuevas dianas terapéuticas.

**Keywords:** Raynaud; biología de sistemas; interferón; redes PPI; HPO; autoinmunidad; análisis de redes; enriquecimiento funcional; vasoespasmo

## 1 Introducción

El fenómeno de Raynaud (FR) es una condición que afecta a millones de personas en todo el mundo, caracterizada por episodios en los que los dedos se tornan pálidos, cianóticos y dolorosos ante la exposición al frío. A pesar de su frecuencia, sigue siendo un trastorno subdiagnosticado. Este fenómeno vasoespástico multifactorial se define por la constricción transitoria, recurrente y reversible de los vasos sanguíneos periféricos [1, 2]. Clínicamente, se reconoce por un patrón trifásico de decoloración digital: primero palidez por isquemia, luego cianosis por la falta de oxigenación, y finalmente eritema como resultado de la reperfusión. Se estima que afecta aproximadamente al 5% de la población general, con una marcada predisposición en mujeres, alcanzando una proporción de hasta 9:1 [?, 3, 4, 5].

Desde un punto de vista patofisiológico, el FR refleja un delicado desequilibrio entre los mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación que regulan la microcirculación digital. En este proceso convergen alteraciones endoteliales, del músculo liso vascular y de la modulación simpática [6, 7]. A nivel celular, el punto de partida suele ser una disfunción endotelial que compromete la liberación de vasodilatadores esenciales como el óxido nítrico y la prostaciclina, al mismo tiempo que aumenta la producción de endotelina-1, un potente vasoconstrictor [8, 9, 10]. Este desequilibrio químico no se limita al endotelio: las células del músculo liso vascular responden con una hiperreactividad vasoconstrictora exagerada y una proliferación intimal progresiva [11, 12]. A ello se suma la participación del sistema nervioso simpático, que amplifica el fenómeno mediante la liberación sostenida de norepinefrina y neuropeptidos vasoconstrictores. En el nivel molecular, destaca la implicación de los

receptores adrenérgicos  $\alpha 2C$ , los cuales, en respuesta al frío, se movilizan desde el retículo endoplasmático hacia la membrana celular, provocando así el vasoespasio característico del trastorno [11, 8, 13].

Durante los últimos años, los avances en genómica han permitido esclarecer parte de la base genética del fenómeno de Raynaud. Un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) de gran escala, que analizó más de cinco mil casos de FR y cerca de medio millón de controles, identificó por primera vez tres regiones genómicas significativamente asociadas al trastorno ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ), entre las que destacan los genes *ADRA2A* e *IRX1* como loci de susceptibilidad primarios [14]. Investigaciones posteriores ampliaron este panorama, identificando variantes adicionales en genes implicados en el control del tono vascular, como *NOS3* y *ACVR2A*, así como en genes del sistema inmunitario, incluidos *HLA* y *NOS1*, este último con polimorfismos que modulan su expresión en tejido cutáneo [15, 16, 17]. La heredabilidad estimada en 7.7% a partir de SNPs confirma la existencia de una contribución genética significativa a la patogénesis del FR [14, ?].

La complejidad biológica y clínica de este fenómeno hace que su estudio requiera una aproximación integradora. En este sentido, la biología de sistemas ofrece un marco conceptual y metodológico ideal para analizar el FR desde múltiples niveles de organización —vascular, neural, genético y molecular—, articulando las redes de interacción que los vinculan. Una herramienta fundamental en este enfoque es la *Human Phenotype Ontology* (HPO), que proporciona un lenguaje estandarizado para describir y vincular los fenotipos clínicos con sus bases genéticas mediante análisis computacionales reproducibles [18, 19, 20]. De forma complementaria, el análisis de redes de interacción proteína-proteína, a través de bases de datos como STRING, permite visualizar y modelar las relaciones funcionales entre los genes y las proteínas implicadas en el trastorno [21, 22]. Este tipo de aproximaciones integradoras resulta esencial para identificar módulos funcionales y vías de señalización alteradas, así como posibles dianas terapéuticas [?, 23, 24, 25].

En este contexto, el presente trabajo se propone integrar el conocimiento fenotípico estandarizado del HPO con el análisis de redes de interacción proteica, con el fin de esclarecer la arquitectura molecular subyacente al fenómeno de Raynaud. A través de este enfoque de biología de sistemas, se busca no solo confirmar la participación de genes ya conocidos, sino también descubrir nuevas rutas biológicas y módulos funcionales que contribuyan a comprender mejor la patogénesis de este complejo trastorno vasospástico, sentando así las bases para futuras investigaciones orientadas a su tratamiento [23, 24, 26].

## 2 Materiales y métodos

### 2.1 Materiales

#### 2.1.1 Bases de datos biológicas

- **Human Phenotype Ontology (HPO):** Fuente principal para la obtención de genes asociados a fenotipos clínicos. La ontología HPO utiliza un vocabulario estandarizado que permite una vinculación sistemática y reproducible entre las características clínicas de una enfermedad y su base genética [20, 18]. La enfermedad presenta un **fenotipo** caracterizado por episodios de vasoconstricción periférica excesiva, desencadenados por el frío o el estrés, que se

manifiestan clínicamente mediante cambios trifásicos en la coloración de la piel (palidez, cianosis y eritema), propios del fenómeno de Raynaud. En este estudio, se empleó la versión más actual hasta ahora, correspondiente al día **22 de noviembre de 2024**, descargada desde su repositorio oficial.

- **Base de Datos STRING:** Se empleó para construir la red de interacciones. Esta es una base de datos integral que recopila y pondera interacciones proteína-proteína (PPI) a partir de múltiples fuentes de evidencia (experimental, computacional, etc.), asignando a cada una un puntaje de confianza [21]. En este estudio, se utilizó la versión más reciente de la base de datos, **STRING v12.0 (actualizada en abril de 2024)**, descargada desde su repositorio oficial.

### 2.1.2 Software y Paquetes de Análisis

Todos los análisis se realizaron en el entorno de programación **R** (v4.5.2 o superior), utilizando los siguientes paquetes:

- **httr** (v1.4.7): Para la comunicación con la API de HPO.
- **jsonlite** (v1.8.8): Para el procesamiento de los datos en formato JSON obtenidos de la API.
- **STRINGdb** (v2.12.3): Para consultar la base de datos STRING y construir la red de PPI [27].
- **igraph** (v2.0.3): Herramienta central para la modelación, visualización y cálculo de propiedades topológicas de la red [28].
- **clusterProfiler** (v4.10.1): Paquete de Bioconductor para la ejecución de análisis de enriquecimiento funcional [29].

### 2.1.3 Algoritmos y Enfoques Estadísticos

- **Algoritmo de Detección de Comunidades de Louvain:** Es un método heurístico utilizado para identificar la estructura modular en redes complejas. El algoritmo optimiza iterativamente una métrica de modularidad ( $Q$ ), que cuantifica la densidad de las conexiones dentro de las comunidades en comparación con las conexiones entre ellas. La modularidad se define como:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j} \left[ A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right] \delta(c_i, c_j) \quad (1)$$

Donde:

- $A_{ij}$  es un elemento de la matriz de adyacencia, que vale 1 si los nodos  $i$  y  $j$  están conectados y 0 en caso contrario.
- $k_i$  y  $k_j$  son los grados (número de conexiones) de los nodos  $i$  y  $j$ .
- $m$  es el número total de aristas en la red.
- $\frac{k_i k_j}{2m}$  representa la probabilidad esperada de que exista una arista entre  $i$  y  $j$  en una red aleatoria con la misma distribución de grados.
- $c_i$  y  $c_j$  son las comunidades a las que pertenecen los nodos  $i$  y  $j$ .
- $\delta(c_i, c_j)$  es la función delta de Kronecker, que vale 1 si los nodos están en la misma comunidad ( $c_i = c_j$ ) y 0 en caso contrario.

El algoritmo busca la partición de la red que maximiza el valor de  $Q$ , revelando subgrupos de nodos densamente conectados que se postula que comparten funciones biológicas.

- **Análisis de Sobrerepresentación (ORA):** Es un enfoque estadístico para determinar si un conjunto de genes de interés está significativamente enriquecido en funciones o vías biológicas predefinidas. El método se basa en la prueba hipergeométrica para calcular el p-valor, que es la probabilidad de observar una superposición igual o mayor a la encontrada por puro azar. La fórmula es:

$$P(X \geq k) = \sum_{i=k}^{\min(n, K)} \frac{\binom{K}{i} \binom{N-K}{n-i}}{\binom{N}{n}} \quad (2)$$

Donde:

- $N$  es el número total de genes en el genoma de fondo (background).
- $K$  es el número total de genes asociados al término funcional en estudio dentro del fondo.
- $n$  es el número de genes en el conjunto de interés (ej. genes sobreexpresados).
- $k$  es el número de genes en el conjunto de interés que también están asociados al término funcional.

Un p-valor bajo sugiere que la sobrerepresentación observada no es casual, sino biológicamente significativa.

- **Corrección de Benjamini-Hochberg (BH):** Al realizar miles de pruebas estadísticas simultáneamente (una por cada término funcional), la probabilidad de obtener falsos positivos (errores de tipo I) se incrementa. El método de Benjamini-Hochberg controla la Tasa de Falso Descubrimiento (FDR), que es la proporción esperada de descubrimientos incorrectos. El procedimiento ordena los p-valores de menor a mayor ( $p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(m)}$ ) y encuentra el mayor  $k$  tal que:

$$p_{(k)} \leq \frac{k}{m} \alpha \quad (3)$$

Donde:

- $p_{(k)}$  es el  $k$ -ésimo p-valor más pequeño de la lista ordenada.
- $m$  es el número total de pruebas realizadas (el número total de términos GO evaluados).
- $\alpha$  es el nivel de FDR que se desea controlar (comúnmente 0.05).

Todas las hipótesis nulas correspondientes a los p-valores  $p_{(1)}, \dots, p_{(k)}$  se rechazan, considerándose significativas. Este ajuste es menos conservador que la corrección de Bonferroni y es ampliamente utilizado en genómica [30].

## 2.2 Métodos

### 2.2.1 Adquisición de Datos

El conjunto inicial de genes se obtuvo mediante una consulta a la API de la **Human Phenotype Ontology (HPO)** utilizando el término "Raynaud phenomenon" (ID:

**HP:0030881**). A partir de esta búsqueda se recopiló la lista de símbolos de genes asociados al fenotipo, la cual constituyó la base de información biológica necesaria para la construcción de la red.

#### 2.2.2 Construcción de la Red

La lista de genes obtenida en la etapa anterior se utilizó como entrada para construir una red de interacción proteína-proteína (PPI) específica para *Homo sapiens*. Para ello, se empleó la base de datos **STRING**, aplicando un filtro de alta confianza que retuvo únicamente las interacciones con un **puntaje combinado superior a 0.800**. El conjunto depurado de interacciones permitió generar una red robusta, que finalmente se representó como un grafo no dirigido con el fin de facilitar su análisis estructural.

#### 2.2.3 Análisis Estructural y de Comunidades

Se analizaron las propiedades topológicas de la red con el paquete **igraph**. Se calcularon métricas globales (número de nodos y aristas, densidad) y locales (grado promedio, centralidad de cercanía). Posteriormente, se aplicó el **algoritmo de Louvain** para particionar la red en módulos funcionales basándose en su estructura de conectividad.

#### 2.2.4 Análisis de Enriquecimiento Funcional

Cada módulo identificado en el paso anterior se sometió a un **Análisis de Sobrerrepresentación (ORA)** utilizando el paquete **clusterProfiler**. Se evaluó el enriquecimiento de términos de la ontología de **Proceso Biológico (BP)** de Gene Ontology (GO). Los p-valores resultantes se ajustaron mediante el método de **Benjamini-Hochberg**, y se consideraron como estadísticamente significativos aquellos términos con un **p-valor ajustado inferior a 0.05**.

### 3 Resultados

#### 3.1 Obtención de los genes asociados al fenotipo (HPO)

El estudio comenzó con la identificación de la base genética asociada al fenotipo clínico. A partir del término **Raynaud Phenomenon (HPO:0030880)**, se realizó una recuperación programática mediante la API oficial de la *Human Phenotype Ontology*. Tras el procesamiento de la respuesta JSON y la depuración de duplicados, se consolidó un conjunto inicial de genes candidatos que constituyó el punto de partida biológico para las fases posteriores del análisis topológico.

#### 3.2 Construcción y Topología de la Red

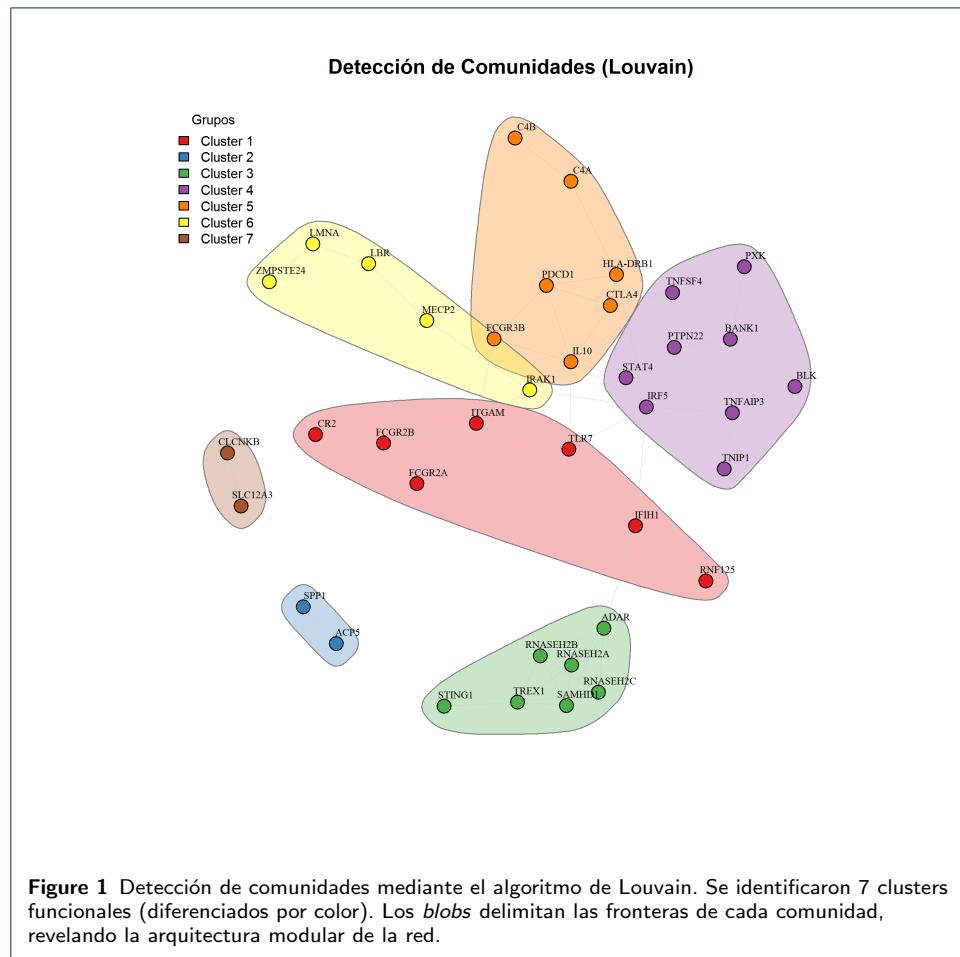
Los genes recuperados se mapearon a sus identificadores de proteína en la base de datos **STRINGdb** (versión 12.0) [21]. Utilizando un umbral de confianza (*combined score*) de 700, se construyó la red de interacción proteína-proteína (PPI). Tras el proceso de filtrado topológico para eliminar nodos desconectados, la red final quedó constituida por **39 nodos y 67 aristas** (Figura 1).

El análisis de las métricas globales (Tabla 1) revela características típicas de redes biológicas *scale-free*. La baja densidad ( $\rho = 0.09$ ) indica una conectividad dispersa, mientras que la elevada modularidad ( $Q = 0.55$ ) evidencia una clara organización

en comunidades funcionales. El coeficiente de clustering ( $C = 0.43$ ), notablemente superior al esperado en una red aleatoria equivalente, confirma la presencia de triángulos funcionales y nichos locales altamente interconectados. El diámetro de 10 y la longitud de camino media de 3.68 sugieren una red con estructura de “mundo pequeño”, donde la información biológica puede propagarse eficientemente entre módulos distantes.

**Table 1 Estadísticas Globales de la Red PPI**

Métrica	Valor	Interpretación
Nodos Totales	39	Genes en la red
Aristas Totales	67	Interacciones validadas
Densidad ( $\rho$ )	0.090	Red dispersa (típico biológico)
Grado Medio ( $\bar{k}$ )	3.44	~3-4 interacciones/gen
Longitud de Camino ( $\bar{L}$ )	3.68	Comunicación eficiente
Diámetro ( $d$ )	10	Máxima separación
Coef. Clustering ( $C$ )	0.427	Alta agrupación local
Modularidad ( $Q$ )	0.549	Estructura comunitaria fuerte



### 3.3 Análisis de Centralidad: Identificación de Hubs y Cuellos de Botella

El análisis de centralidad permitió identificar los nodos críticos que sostienen la arquitectura de la red (Tabla 2). Se distinguen dos tipos de nodos funcionalmente relevantes:

**Hubs de conectividad:** El factor de transcripción ***IRF5*** emergió como el principal *hub* de la red ( $k = 10$ , betweenness = 0.344), seguido de ***IL10*** ( $k = 9$ ). Estos genes actúan como “superconectores” que integran múltiples vías de señalización inmune.

**Cuellos de botella (bottlenecks):** De forma notable, ***IFIH1*** ( $k = 4$ , betweenness = 0.306) y ***ADAR*** ( $k = 5$ , betweenness = 0.239) presentan una betweenness desproporcionadamente alta respecto a su grado (Tabla 2). Estos genes actúan como “puentes” críticos entre módulos funcionales, controlando el flujo de información entre la detección de ácidos nucleicos (Cluster 3) y la respuesta inmune efectora (Clusters 1 y 5), como puede observarse en la Figura 7. Su posición topológica los convierte en dianas terapéuticas de especial interés.

**Tabla 2** Genes con mayor centralidad en la red. Se destacan tanto los *hubs* (alto grado) como los *bottlenecks* (alta betweenness relativa al grado).

Gen	Cluster	Grado	Betweenness	Rol Funcional
<i>IRF5</i>	4	10	0.344	Hub: Activación inmune
<i>IL10</i>	5	9	0.168	Hub: Regulación anti-inflamatoria
<i>IFIH1</i>	1	4	0.306	Bottleneck: Sensor viral (MDA5)
<i>ADAR</i>	3	5	0.239	Bottleneck: Edición de RNA
<i>IRAK1</i>	6	4	0.171	Bottleneck: Señalización TLR
<i>TLR7</i>	1	5	0.142	Detección de ssRNA
<i>ITGAM</i>	1	5	0.137	Adhesión/Fagocitosis
<i>HLA-DRB1</i>	5	5	0.104	Presentación antigénica

### 3.4 Análisis Modular y Enriquecimiento Funcional

El algoritmo de Louvain identificó **7 comunidades** con funciones biológicas diferenciadas, como se observa en la Figura 1. El análisis de enriquecimiento de Gene Ontology (GO) reveló las siguientes especializaciones funcionales:

#### 3.4.1 Cluster 1: Inmunidad Innata y Receptores de Superficie

Este módulo agrupa genes implicados en la respuesta inmune innata mediada por receptores de superficie (*FCGR2A*, *FCGR2B*, *CR2*, *ITGAM*, *TLR7*, *IFIH1*, *RNF125*). El enriquecimiento funcional (Figura 2) destaca:

- **Señalización de receptores Fc** (GO:0002768,  $p_{adj} = 3.0 \times 10^{-4}$ ): Los receptores Fc $\gamma$  median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis de inmunocomplejos.
- **Regulación de respuesta inmune efectora** (GO:0002697): Control de la activación leucocitaria.
- **Producción de IFN tipo I** (GO:0032479): Conexión con la vía del interferón a través de *TLR7* e *IFIH1*.

#### 3.4.2 Cluster 3: Interferonopatía y Metabolismo de Ácidos Nucleicos

Este cluster representa el núcleo de la respuesta antiviral intrínseca (*RNASEH2A/B/C*, *TREX1*, *ADAR*, *SAMHD1*, *STING1*). Los términos enriquecidos (Figura 3) apuntan directamente al eje de las **interferonopatías tipo I**:

- **Reparación de errores de apareamiento** (GO:0006298,  $p_{adj} = 1.1 \times 10^{-7}$ ): El complejo RNaseH2 degrada híbridos RNA:DNA durante la replicación.
- **Señalización de IFN tipo I** (GO:0060337,  $p_{adj} = 1.1 \times 10^{-6}$ ): Activación sostenida del programa transcripcional de interferón.

- **Vía cGAS-STING** (GO:0140896): Detección de DNA citosólico aberrante que desencadena inflamación crónica.

Este módulo vincula el Fenómeno de Raynaud con el espectro de las interferonopatías (Síndrome de Aicardi-Goutières), donde mutaciones en estos genes causan acumulación de ácidos nucleicos endógenos que mimetizan infección viral.

#### 3.4.3 Cluster 4: Activación de Células B y Señalización de Receptores

Liderado por el hub *IRF5*, junto con *BANK1*, *PTPN22*, *BLK*, *TNFSF4*, *TNFAIP3* (Figura 4):

- **Respuesta a moléculas bacterianas** (GO:0002237,  $p_{adj} = 9.2 \times 10^{-5}$ ): Activación de vías inflamatorias por PAMPs.
- **Producción de IL-6** (GO:0032635): Citoquina pro-inflamatoria clave en autoinmunidad.
- **Señalización del receptor de células B** (GO:0050853): *BLK*, *BANK1* y *PTPN22* modulan el umbral de activación de linfocitos B.

Este cluster conecta el Fenómeno de Raynaud con enfermedades autoinmunes sistémicas donde predomina la disfunción humoral (LES, Esclerosis Sistémica).

#### 3.4.4 Cluster 5: Regulación de la Respuesta Adaptativa

Módulo centrado en la tolerancia inmunológica y regulación de linfocitos (*IL10*, *HLA-DRB1*, *PDCD1*, *CTLA4*, *FCGR3B*, *C4A/C4B*). El análisis de enriquecimiento (Figura 5) reveló:

- **Inmunidad mediada por linfocitos** (GO:0002449,  $p_{adj} = 1.4 \times 10^{-7}$ ): Respuesta adaptativa humoral y celular.
- **Regulación negativa de activación de células T** (GO:0050868,  $p_{adj} = 1.1 \times 10^{-5}$ ): *PDCD1* (PD-1) y *CTLA4* son checkpoints inmunes que previenen la autorreactividad.
- **Aclaramiento de células apoptóticas** (GO:2000425): Los componentes del complemento *C4A/C4B* facilitan la eliminación de debris celular.

#### 3.4.5 Cluster 6: Regulación Epigenética y Estructura Nuclear

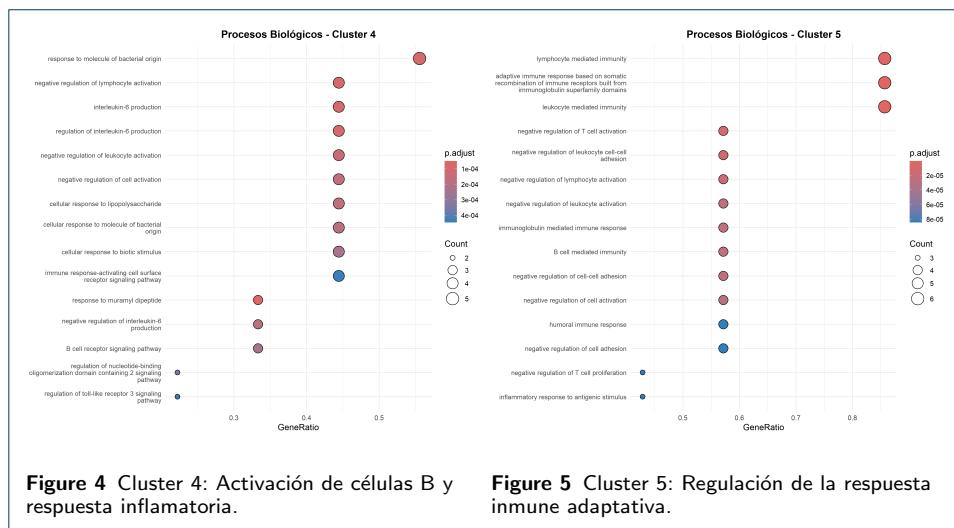
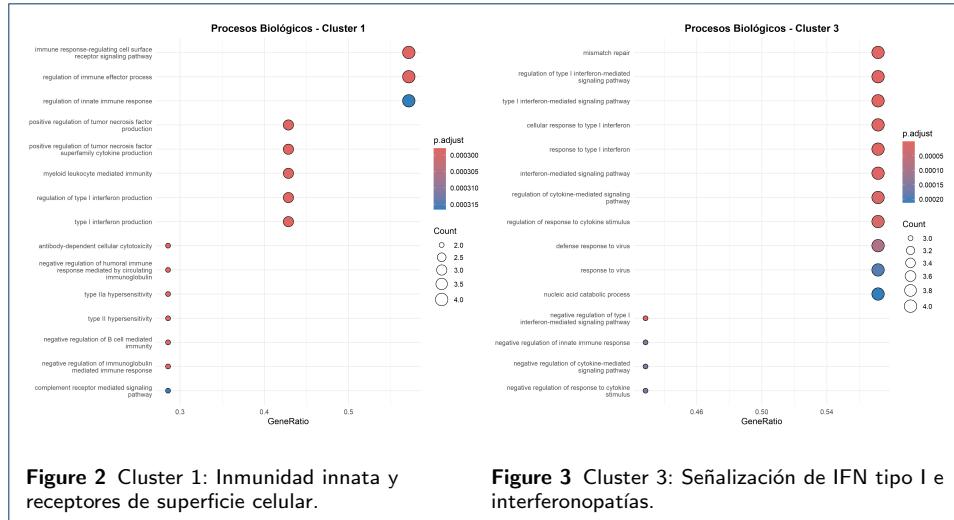
A diferencia de los módulos inmunológicos, este cluster (*LMNA*, *LBR*, *ZMPSTE24*, *MECP2*, *IRAK1*) presenta una firma funcional distintiva (Figura 6):

- **Regulación epigenética** (GO:0040029,  $p_{adj} = 1.8 \times 10^{-4}$ ): Control de la expresión génica mediante modificaciones de cromatina.
- **Formación de heterocromatina** (GO:0031507): Silenciamiento génico y estabilidad del genoma.
- **Procesamiento de miRNA** (GO:1903799): Regulación post-transcripcional por *MECP2* y *ZMPSTE24*.

La presencia de *LMNA* (lamina A/C) y *ZMPSTE24* vincula este cluster con las laminopatías, síndromes con afectación vascular y envejecimiento prematuro que pueden cursar con fenómenos vasomotores similares al Raynaud.

### 3.5 Integración: Arquitectura Funcional de la Red

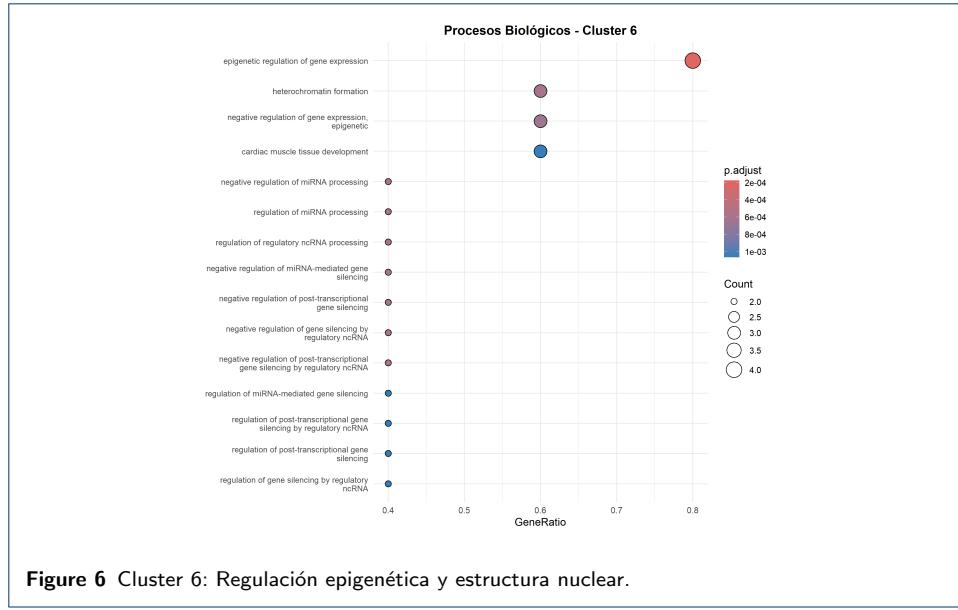
La visualización integrada de la red (Figura 7) permite apreciar la convergencia de los distintos módulos funcionales. Los *bottlenecks* identificados (*IFIH1*, *ADAR*,



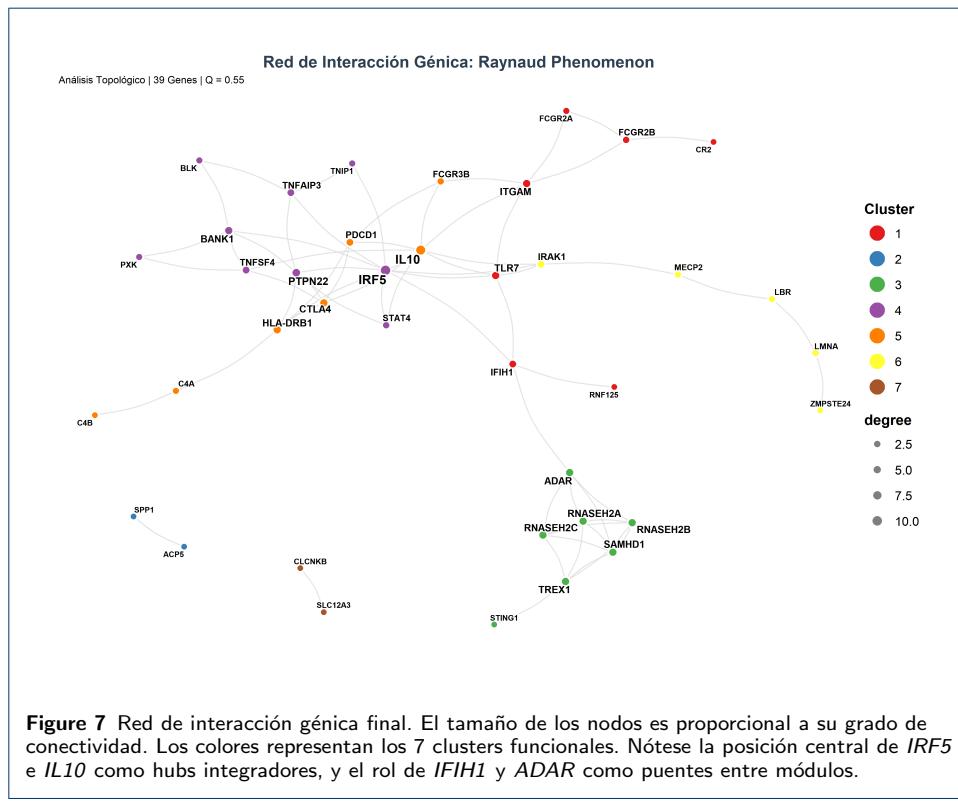
*IRAK1*) actúan como nodos de integración que conectan la detección de ácidos nucleicos aberrantes (Cluster 3) con la respuesta inmune innata (Cluster 1) y la activación de células B (Cluster 4). Esta arquitectura sugiere que el Fenómeno de Raynaud, más allá de un trastorno vasomotor aislado, puede representar una manifestación periférica de desregulación inmune sistémica con componentes de interferonopatía y autoinmunidad humoral.

#### 4 Discusión

El presente análisis de redes revela que el Fenómeno de Raynaud posee una arquitectura molecular considerablemente más compleja que la de un simple trastorno vasomotor. La red PPI construida a partir de 39 genes asociados al fenotipo HPO:0030880 exhibe una modularidad elevada ( $Q = 0.55$ ), indicando una organización funcional en siete comunidades biológicamente coherentes. Este hallazgo sugiere que la patogénesis del FR involucra la interacción coordinada de múltiples ejes moleculares, donde la señalización de interferón tipo I, la inmunidad innata y la regulación epigenética convergen en un fenotipo clínico común.



**Figure 6** Cluster 6: Regulación epigenética y estructura nuclear.



**Figure 7** Red de interacción génica final. El tamaño de los nodos es proporcional a su grado de conectividad. Los colores representan los 7 clusters funcionales. Nótese la posición central de *IRF5* e *IL10* como hubs integradores, y el rol de *IFIH1* y *ADAR* como puentes entre módulos.

El hallazgo más relevante de nuestro análisis es la identificación del Cluster 3 como módulo central de la red, dominado por genes asociados a interferonopatías tipo I. Las interferonopatías constituyen un grupo de enfermedades monogénicas caracterizadas por activación constitutiva de la vía del interferón tipo I, descritas por primera vez como entidad nosológica por Crow en 2011 [31, 32]. Este cluster agrupa a *TREX1*, *RNASEH2A/B/C*, *SAMHD1*, *ADAR* y *STING1*, todos ellos im-

plicados en el metabolismo de ácidos nucleicos y la regulación de la respuesta a interferón [33, 34]. La presencia de estos genes establece un vínculo molecular directo entre el Fenómeno de Raynaud y el síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), una enfermedad caracterizada por una producción constitutiva de IFN- $\alpha$  [33]. En condiciones fisiológicas, *TREX1* actúa como exonucleasa 3'→5' que degrada el DNA citosólico, previniendo la activación aberrante de la vía cGAS-STING [35, 36]. El descubrimiento de cGAS como sensor citosólico de DNA por Sun et al. en 2013 revolucionó nuestra comprensión de la inmunidad innata, demostrando que la enzima produce cGAMP que activa STING y desencadena la producción de interferones tipo I [37, 38]. Las mutaciones con pérdida de función en *TREX1* conducen a la acumulación de DNA endógeno que activa esta cascada, generando un estado proinflamatorio crónico [39, 40, 41].

La posición topológica de *ADAR* como bottleneck ( $k = 5$ , betweenness = 0.239) merece especial atención. ADAR1 edita dsRNA endógeno mediante deaminación de adenosa a inosina, previniendo su reconocimiento por sensores inmunes como MDA5 (*IFIH1*) [42, 43]. La pérdida de esta función permite que secuencias Alu invertidas formen dúplex de RNA que activan MDA5, conectando funcionalmente el Cluster 3 con el Cluster 1 a través de *IFIH1* [43]. Esta conexión topológica refleja una realidad biológica profunda: la convergencia de múltiples sensores de ácidos nucleicos hacia una vía efectora común.

El Cluster 1 representa precisamente el brazo efector de esta respuesta inmune innata, con genes como *TLR7*, *IFIH1* (MDA5), *FCGR2A/B*, *ITGAM* y *CR2*. La centralidad de intermediación excepcionalmente alta de *IFIH1* ( $k = 4$ , betweenness = 0.306) lo posiciona como el principal puente entre la detección de ácidos nucleicos aberrantes y la activación de la respuesta inflamatoria (Figura 7). MDA5 es un sensor citosólico de dsRNA largo que, al activarse, induce la producción de IFN tipo I a través de MAVS [44, 45]. Mutaciones de ganancia de función en *IFIH1* causan un espectro de interferonopatías que incluyen AGS y síndrome de Singleton-Merten, frecuentemente acompañados de manifestaciones vasculares periféricas similares al Raynaud [44]. Nuestros datos sugieren que *IFIH1* actúa como un “amplificador” que traduce señales de estrés celular en respuestas inflamatorias sistémicas. El enriquecimiento en señalización de receptores Fc $\gamma$  (GO:0002768) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos apunta además a un componente humorral significativo, conectando este módulo con procesos de depósito de inmunocomplejos observados en LES y esclerosis sistémica [2, 5].

La arquitectura de la red sitúa a *IRF5* como hub principal ( $k = 10$ , betweenness = 0.344), liderando el Cluster 4 que representa el eje de activación de células B y respuesta inflamatoria. IRF5 es un factor de transcripción crítico para la amplificación de citoquinas proinflamatorias, y su asociación con enfermedades autoinmunes ha sido replicada en múltiples poblaciones étnicas [46, 47, 48]. Los polimorfismos en *IRF5* que aumentan su expresión o actividad se asocian con niveles séricos elevados de IFN- $\alpha$  en pacientes con LES, proporcionando un mecanismo directo que conecta variación genética con fenotipo inmunológico [49, 50]. La inhibición farmacológica de IRF5 ha demostrado eficacia en modelos murinos de lupus, reduciendo la producción de autoanticuerpos y la nefritis [51]. Nuestros resultados posicionan a IRF5 no solo como un gen de susceptibilidad, sino como un integrador topológico que

conecta la señalización de receptores tipo Toll (a través de *IRAK1*) con la activación de células B (*BANK1*, *BLK*, *PTPN22*). El enriquecimiento en producción de IL-6 (GO:0032635) y señalización del receptor de células B (GO:0050853) es coherente con el papel establecido de variantes de *PTPN22* (R620W) en la susceptibilidad a múltiples enfermedades autoinmunes [52]. Estudios recientes de Mayes et al. han confirmado la asociación de múltiples loci inmunológicos, incluyendo *IRF5* y *STAT4*, con esclerosis sistémica, enfermedad donde el FR es frecuentemente el primer síntoma [53].

El Cluster 5 agrupa genes fundamentales para la tolerancia inmunológica, incluyendo el hub secundario *IL10* ( $k = 9$ , betweenness = 0.168), *HLA-DRB1*, *PDCD1* (PD-1), *CTLA4* y componentes del complemento *C4A/C4B*. Este módulo representa el contrapeso regulador de la red. IL-10 es la principal citoquina antiinflamatoria, y su centralidad sugiere un papel homeostático crítico: la disfunción en este nodo podría facilitar la transición desde una predisposición genética hacia una autoinmunidad clínicamente manifiesta. Los checkpoints inmunes PD-1 y CTLA-4, enriquecidos en regulación negativa de activación de células T (GO:0050868), previenen la autorreactividad; su importancia se evidencia dramáticamente en los fenómenos autoinmunes observados durante la immunoterapia oncológica con inhibidores de checkpoint [54]. La presencia de *C4A/C4B* vincula este cluster con el aclaramiento deficiente de debris apoptótico, un mecanismo patogénico establecido en LES donde la deficiencia de complemento predispone a autoinmunidad [2].

El Cluster 6 presenta una firma funcional inesperada dominada por regulación epigenética (GO:0040029), formación de heterocromatina (GO:0031507) y procesamiento de miRNA (GO:1903799). Este módulo incluye *LMNA*, *ZMPSTE24*, *LBR* y *MECP2*, genes asociados a la integridad de la envoltura nuclear y la organización de la cromatina. Las mutaciones en *LMNA* causan un espectro de laminopatías que incluyen cardiomiopatías, distrofias musculares y síndromes progeroides [11]. Notablemente, el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS), causado por mutaciones en *LMNA*, cursa con disfunción endotelial severa y enfermedad vascular acelerada. La enzima ZMPSTE24 procesa la prelamina A; su deficiencia causa displasia mandibuloacral y dermopathy restrictive, condiciones con afectación vascular prominente. La conexión topológica entre este cluster y el resto de la red a través de *IRAK1* ( $k = 4$ , betweenness = 0.171) sugiere un modelo “de adentro hacia afuera” donde la inestabilidad nuclear podría liberar DNA al citosol, activando la vía cGAS-STING y conectando con el eje de interferonopatías del Cluster 3 [55].

La integración de estos hallazgos permite proponer un modelo patogénico coherente (Figura 7). En este modelo, alteraciones en genes del Cluster 6 (laminopatías, inestabilidad nuclear) o del Cluster 3 (deficiencia en nucleasas como TREX1/RNaseH2) conducen a la acumulación de ácidos nucleicos citosólicos. Estos son detectados por sensores innatos (cGAS-STING, MDA5/*IFIH1*, TLR7) que activan la producción sostenida de IFN tipo I. La señal de interferón amplifica la respuesta inmune a través de *IRF5* (Cluster 4), promoviendo la activación de células B y la producción de autoanticuerpos. La disfunción del eje regulador IL-10/CTLA4/PD-1 (Cluster 5) permite la perpetuación de esta respuesta. El resultado final es un estado inflamatorio crónico con disfunción endotelial, depósito de inmunocomplejos y vasoespasmo periférico—las manifestaciones clínicas del

Fenómeno de Raynaud. Este modelo reconcilia la aparente discordancia entre los estudios GWAS, que priorizan genes vasculares como *ADRA2A* [14], y nuestros hallazgos centrados en inmunidad. Proponemos que los mecanismos vasculares representan el “efector final”, mientras que la desregulación inmune constituye el “motor” que perpetúa la enfermedad.

La identificación de bottlenecks específicos sugiere potenciales dianas terapéuticas. Los inhibidores de cGAS han mostrado eficacia en modelos murinos de interferonopatía por deficiencia de *TREX1* [39]. Los inhibidores de JAK, que bloquean la señalización downstream del receptor de interferón, están siendo evaluados en dermatomiositis anti-MDA5 positiva, una condición con solapamiento fenotípico con el FR [45]. Finalmente, la inhibición farmacológica de *IRF5* representa una estrategia emergente para LES y potencialmente para el FR asociado a autoinmunidad [56, 51].

Este trabajo presenta limitaciones inherentes a los análisis basados en redes PPI. Los datos de STRINGdb agregan evidencias de múltiples tejidos y contextos experimentales, sin capturar la especificidad del endotelio vascular o el músculo liso. El algoritmo de Louvain asigna cada gen a un único cluster, simplificando la multifuncionalidad de proteínas como *TREX1*, relevante tanto para reparación de DNA como para inmunidad innata. Además, el umbral de confianza utilizado (score > 700) excluye interacciones de menor evidencia que podrían ser biológicamente relevantes.

#### 4.1 Perspectivas futuras

Los hallazgos presentados abren múltiples líneas de investigación. Sería fundamental validar experimentalmente si la inducción de senescencia en células endoteliales activa de forma autónoma el módulo de interferón, como sugiere nuestro modelo. La integración con datos de transcriptómica de célula única de pacientes permitiría transformar esta red estática en un modelo dinámico capaz de predecir el impacto de intervenciones farmacológicas sobre nodos específicos. Finalmente, estudios prospectivos podrían evaluar si la firma de interferón tipo I sirve como biomarcador para identificar pacientes con FR primario en riesgo de progresión a enfermedad autoinmune sistémica.

### 5 Conclusiones

El presente trabajo demuestra la utilidad de la biología de sistemas para reinterpretar el Fenómeno de Raynaud más allá de su caracterización clásica como trastorno vasomotor periférico. Mediante la integración de datos fenotípicos de la Human Phenotype Ontology con redes de interacción proteína-proteína de STRINGdb, hemos construido un modelo que revela la arquitectura molecular subyacente a esta condición, identificando siete módulos funcionales interconectados con una modularidad significativa ( $Q = 0.55$ ).

El hallazgo central de este estudio es la identificación del eje de las interferonopatías tipo I como componente nuclear de la red. La presencia de genes como *TREX1*, *RNASEH2A/B/C*, *SAMHD1* y *ADAR*—todos ellos causantes de síndrome de Aicardi-Goutières cuando están mutados—establece un vínculo molecular directo entre el Fenómeno de Raynaud y la activación constitutiva de la vía del interferón. Este nexo, mediado por la cascada cGAS-STING y los sensores de ácidos nucleicos como MDA5 (*IFIH1*), proporciona una base mecanística para comprender por

qué el FR aparece frecuentemente como manifestación temprana de enfermedades autoinmunes sistémicas.

El análisis topológico identificó a *IRF5* como hub principal de la red, conectando la señalización de receptores tipo Toll con la activación de células B y la producción de citoquinas proinflamatorias. La convergencia de múltiples genes de susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica en nuestra red refuerza la noción de que el FR representa, en muchos casos, la manifestación periférica de una desregulación inmune subyacente. Los bottlenecks identificados—*IFIH1*, *ADAR* e *IRAK1*—emergen como potenciales dianas terapéuticas cuya modulación podría interrumpir la cascada patogénica en puntos estratégicos.

Finalmente, la identificación de un módulo de regulación epigenética y estructura nuclear, centrado en *LMNA* y genes asociados a laminopatías, sugiere un modelo “de adentro hacia afuera” donde la inestabilidad nuclear podría contribuir a la activación del eje de interferón. Este hallazgo abre nuevas perspectivas para comprender la conexión entre envejecimiento vascular, senescencia celular y fenómenos vasomotores.

En conjunto, nuestros resultados proponen un cambio de paradigma: el Fenómeno de Raynaud no debe conceptualizarse únicamente como un trastorno del tono vascular, sino como la manifestación clínica de una red inmuno-inflamatoria donde la señalización de interferón tipo I ocupa un papel central. Esta visión integradora, fundamentada en la biología de sistemas, sienta las bases para el desarrollo de biomarcadores predictivos y estrategias terapéuticas dirigidas que trasciendan el tratamiento sintomático actual.

#### Abreviaciones

Indicar lista de abreviaciones mostrando cada acrónimo a que corresponde

#### Disponibilidad de datos y materiales

Debéis indicar aquí un enlace a vuestro repositorio de github.

#### Contribución de los autores

Usando las iniciales que habéis definido al comienzo del documento, debéis indicar la contribución al proyecto en el estilo: J.E : Encargado del análisis de coexpresión con R, escritura de resultados; J.R.S : modelado de red con python y automatizado del código, escritura de métodos; ... OJO: que sea realista con los registros que hay en vuestros repositorios de github.

#### Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

#### References

1. Nawaz, I., et al.: Raynaud's phenomenon: Reviewing the pathophysiology and treatment options. *Cureus* **14**, 21000 (2022). doi:10.7759/cureus.21000
2. Herrick, A.L.: The pathogenesis, diagnosis and treatment of raynaud phenomenon. *Nature Reviews Rheumatology* **8**, 469–479 (2012). doi:10.1038/nrrheum.2012.96
3. Musa, R., et al.: Raynaud Disease. StatPearls Publishing, ??? (2023)
4. Garner, R., et al.: Prevalence of raynaud's phenomenon in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* **54**, 648–655 (2015). doi:10.1093/rheumatology/keu380
5. Ingegnoli, F., et al.: Raynaud's phenomenon: state of the art and future perspectives. *Autoimmunity Reviews* **21**, 103032 (2022). doi:10.1016/j.autrev.2021.103032
6. Herrick, A.L.: Pathogenesis of raynaud's phenomenon. *Rheumatology* **44**, 587–596 (2005). doi:10.1093/rheumatology/keh552
7. Flavahan, N.A.: A vascular mechanistic approach to understanding raynaud phenomenon. *Nature Reviews Rheumatology* **11**, 146–158 (2015). doi:10.1038/nrrheum.2014.220
8. Flavahan, N.A.: Regulation of vascular reactivity in scleroderma: new insights into raynaud's phenomenon. *Rheumatic Disease Clinics of North America* **34**, 81 (2008). doi:10.1016/j.rdc.2007.12.005
9. Blann, A.D., Illingworth, K., Jayson, M.I.: Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and raynaud's phenomenon. *The Journal of Rheumatology* **20**, 1325–1330 (1993)
10. Freedman, R.R., Grgis, A., Mayes, A.: Endothelial and neural control of digital blood flow in primary raynaud's disease. *Clinical Autonomic Research* **9**, 179–183 (1999). doi:10.1007/BF02281611

11. Fardoun, M.M., et al.: Raynaud's phenomenon: A brief review of the underlying mechanisms. *Frontiers in Pharmacology* **7**, 438 (2016). doi:10.3389/fphar.2016.00438
12. Cooke, J.P., et al.: Endothelial dysfunction in raynaud's phenomenon and scleroderma. *Current Rheumatology Reports* **6**, 151–158 (2004). doi:10.1007/s11926-004-0053-0
13. Chotani, M.A., Flavahan, N.A.: Cold-induced translocation of  $\alpha_{2C}$ -adrenoceptors to the cell surface in vascular smooth muscle: new insights into raynaud's phenomenon. *The Journal of Clinical Investigation* **106**, 289–298 (2000). doi:10.1172/JCI9291
14. Hartmann, S., et al.: Adra2a and irx1 are putative risk genes for raynaud's phenomenon. *Nature Communications* **14**, 6498 (2023). doi:10.1038/s41467-023-41876-5
15. de Almeida Tervi, C., et al.: Genetic and functional analysis of raynaud's syndrome implicates loci in vasculature and immunity. *Cell Genomics* **4**, 100635 (2024). doi:10.1016/j.xgen.2024.100635
16. Smolina, N., et al.: Association of raynaud's phenomenon with a polymorphism in the nos1 gene. *Molecular Biology Reports* **45**, 1003–1008 (2018). doi:10.1007/s11033-018-4249-2
17. Hughes, M., Herrick, A.: Raynaud's phenomenon: current concepts and future directions. *European Journal of Rheumatology* **4**, 74–81 (2017). doi:10.5152/eurjrheum.2017.17045
18. Köhler, S., et al.: The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Research* **49**, 1207–1217 (2021). doi:10.1093/nar/gkaa1043
19. Robinson, P.N., et al.: The human phenotype ontology: a tool for annotating and analyzing human hereditary disease. *American Journal of Human Genetics* **83**, 610–615 (2008). doi:10.1016/j.ajhg.2008.09.017
20. Groza, T., et al.: The human phenotype ontology: unifying genomic diagnostics and disease biology. *Nature Reviews Genetics* **24**, 467–484 (2023). doi:10.1038/s41576-023-00640-3
21. Szklarczyk, D., et al.: String database in 2025: protein networks with directionality and experimental evidence. *Nucleic Acids Research* **53**, 730–740 (2025). doi:10.1093/nar/gkae1177
22. Orchard, S., et al.: The mintact project—intact as a common curation platform for 11 molecular interaction databases. *Nucleic Acids Research* **42**, 358–363 (2014). doi:10.1093/nar/gkt1115
23. Naylor, S.: Unraveling human complexity and disease with systems biology and personalized medicine. *Personalized Medicine* **7**, 275–289 (2010). doi:10.2217/pme.10.16
24. Fischer, D.S., et al.: Adapting systems biology to address the complexity of human disease. *Nature Reviews Genetics* **26**, 178–196 (2025). doi:10.1038/s41576-025-00821-6
25. Ideker, T., Krogan, N.J.: Differential network biology. *Molecular Systems Biology* **8**, 565 (2011). doi:10.1038/msb.2011.99
26. Barabási, A.-L., Gulbahce, N., Loscalzo, J.: Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics* **12**, 56–68 (2011). doi:10.1038/nrg2918
27. Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Doncheva, N.T., Morris, J.H., Bork, P., Jensen, L.J., von Mering, C.: String v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research* **47**, 607–612 (2019). doi:10.1093/nar/gky1131. Referencia para el paquete de R STRINGdb y la versión de la base de datos utilizada.
28. Csardi, G., Nepusz, T.: The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems*, 1695 (2006). Referencia para el paquete de R igraph, utilizado para el análisis de redes.
29. Wu, T., Hu, E., Xu, S., Chen, M., Guo, P., Dai, Z., Feng, T., Zhou, L., Tang, W., Zhan, L., Fu, X., Liu, S., Bo, X., Yu, G.: clusterprofiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *The Innovation* **2**, 100141 (2021). doi:10.1016/j.xinn.2021.100141. Referencia para el paquete de R clusterProfiler, utilizado para el análisis de enriquecimiento funcional.
30. Benjamini, Y., Hochberg, Y.: Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* **57**(1), 289–300 (1995). Referencia para el método de corrección de Benjamini-Hochberg (FDR).
31. Crow, Y.J.: Type i interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Annals of Neurology* **70**, 893–899 (2011). doi:10.1002/ana.22486
32. Lee-Kirsch, M.A.: The type i interferonopathies. *Nature Reviews Rheumatology* **11**, 438–445 (2015). doi:10.1038/nrrheum.2015.70
33. Rice, G., Patrick, T., Parmar, R., et al.: Clinical and molecular phenotype of aicardi-goutieres syndrome. *American Journal of Human Genetics* **81**, 713–725 (2007). doi:10.1086/521373
34. Crow, Y.J., Rice, G.I.: Aicardi-goutieres syndrome and the type i interferonopathies. *Nature Reviews Immunology* **15**, 429–440 (2015). doi:10.1038/nri3901
35. Du, H., Cui, D., Hu, S., et al.: The induction of type i interferonopathy in trex1-p212fs mice is mediated by activation of the cgas-sting pathway. *International Journal of Biological Macromolecules* **310**, 143414 (2025). doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.143414
36. Stetson, D.B., Medzhitov, R.: Recognition of cytosolic dna activates an ifr3-dependent innate immune response. *Immunity* **24**, 491–502 (2006). doi:10.1016/j.immuni.2006.03.007
37. Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X., Chen, Z.J.: Cyclic gmp-amp synthase is a cytosolic dna sensor that activates the type i interferon pathway. *Science* **339**, 786–791 (2013). doi:10.1126/science.1232458
38. Ablasser, A., et al.: cgas produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates sting. *Nature* **498**, 380–384 (2013). doi:10.1038/nature12306
39. An, J., Woodward, J.J., Lai, W., et al.: Inhibition of cyclic gmp-amp synthase using a novel antimalarial drug derivative in trex1-deficient mice. *Arthritis and Rheumatology* **70**, 1807–1819 (2018). doi:10.1002/art.40559
40. Gao, K.M., Marshak-Rothstein, A., Fitzgerald, K.A.: Type-1 interferon-dependent and -independent mechanisms in cyclic gmp-amp synthase-stimulator of interferon genes-driven auto-inflammation. *Current Opinion in Immunology* **80**, 102280 (2023). doi:10.1016/j.co.2022.102280
41. Rodero, M.P., Crow, Y.J.: Type i interferon-mediated autoinflammation due to dnase ii deficiency. *Trends in Immunology* **37**, 157–170 (2016). doi:10.1016/j.it.2016.01.003
42. Chung, H., Calis, J.J.A., Wu, X., et al.: Human adar1 prevents endogenous rna from triggering translational

- shutdown. *Cell* **172**, 811–824 (2018). doi:10.1016/j.cell.2017.12.038
- 43. Ahmad, S., Mu, X., Yang, F., et al.: Breaching self-tolerance to alu duplex rna underlies mda5-mediated inflammation. *Cell* **172**, 797–810 (2018). doi:10.1016/j.cell.2017.12.016
  - 44. Rice, G.I., Park, S., Gavazzi, F., et al.: Genetic and phenotypic spectrum associated with ifih1 gain-of-function. *Human Mutation* **41**, 837–849 (2020). doi:10.1002/humu.23975
  - 45. Nombel, A., Fabien, N., Coutant, F.: Dermatomyositis with anti-mdas antibodies: Bioclinical features, pathogenesis and emerging therapies. *Frontiers in Immunology* **12**, 773352 (2021). doi:10.3389/fimmu.2021.773352
  - 46. Kozyrev, S.V., Alarcon-Riquelme, M.E.: The genetics and biology of irf5-mediated signaling in lupus. *Autoimmunity* **40**, 591–601 (2007). doi:10.1080/08916930701510905
  - 47. Sigurdsson, S., Nordmark, G., Göring, H.H.H., et al.: Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *American Journal of Human Genetics* **76**, 528–537 (2005). doi:10.1086/430227
  - 48. Graham, R.R., Kyogoku, C., Sigurdsson, S., et al.: Three functional variants of ifn regulatory factor 5 (irf5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Nature Genetics* **38**, 550–555 (2006). doi:10.1038/ng1725
  - 49. Niewold, T.B., Kelly, D.N., Flesch, M.H., Espinoza, L.J., Harley, J.L., Crow, M.K.: Association of the irf5 risk haplotype with high serum interferon- activity in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis and Rheumatism* **50**, 1328–1336 (2007). doi:10.1002/art.22962
  - 50. Tsuchiya, N., Ito, I., Kawasaki, A.: Association of irf5, stat4 and blk with systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* **33**, 57–65 (2010). doi:10.2177/jsci.33.57
  - 51. Ban, T., Kikuchi, M., Sato, G.R., et al.: Genetic and chemical inhibition of irf5 suppresses pre-existing mouse lupus-like disease. *Nature Communications* **12**, 4379 (2021). doi:10.1038/s41467-021-24609-4
  - 52. Rosetti, F., de la Cruz, A., Crispín, J.C.: Gene-function studies in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* **31**, 185–192 (2019). doi:10.1097/BOR.0000000000000572
  - 53. Mayes, M.D., et al.: Immunochip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. *Nature Genetics* **46**, 424–428 (2014). doi:10.1038/ng.2947
  - 54. Fasano, S., Milone, A., Nicoletti, G.F., Isenberg, D.A., Ciccia, F.: Precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology* **19**, 331–342 (2023). doi:10.1038/s41584-023-00948-y
  - 55. Du, H., Xiao, N., Zhang, S., et al.: Suppression of trex1 deficiency-induced cellular senescence and interferonopathies by inhibition of dna damage response. *iScience* **26**, 107090 (2023). doi:10.1016/j.isci.2023.107090
  - 56. Song, S., De, S., Nelson, V., et al.: Inhibition of irf5 hyperactivation protects from lupus onset and severity. *Journal of Clinical Investigation* **130**, 6700–6717 (2020). doi:10.1172/JCI120288