

## RESEARCH

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

Jane E. Doe\* and John R.S. Smith

\*Correspondence:

jane.e.doe@cambridge.co.uk  
ETSI Informática, Universidad de  
Málaga, Málaga, España  
Full list of author information is  
available at the end of the article

## Abstract

**Keywords:** sample; article; author

## 1 Introducción

El fenómeno de Raynaud (FR), identificado con el código HP:0030880 en la Ontología de Fenotipos Humanos (HPO), constituye un trastorno vasospástico multifactorial caracterizado por la constricción transitoria, recurrente y reversible de los vasos sanguíneos periféricos [1]. Este trastorno, que afecta aproximadamente al 5% de la población general con una marcada predisposición femenina (relación 9:1), se manifiesta clínicamente mediante episodios de vasoconstricción digital que típicamente exhiben un patrón trifásico de decoloración: palidez inicial debido a la isquemia, seguida de cianosis por desoxigenación y finalmente eritema durante la reperusión [2, 3].

La patofisiología del fenómeno de Raynaud involucra una compleja interacción de mecanismos vasculares, neurales e intravasculares que alteran el equilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación [4]. A nivel molecular, se han identificado tres mecanismos principales: anomalías en el flujo sanguíneo, constricción vascular y respuestas neurogénicas. El sistema nervioso simpático desempeña un papel crucial mediante la liberación de norepinefrina y neuropéptidos vasoconstrictores que actúan sobre el músculo liso arteriolar. De particular relevancia es el papel de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2C$ , cuya translocación desde el retículo endoplasmático hacia la membrana celular en respuesta al frío contribuye significativamente al vasoespasmo exagerado [5, 6].

Recientes avances en genómica han revelado importantes hallazgos sobre la base genética del fenómeno de Raynaud. Un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) de gran escala identificó por primera vez genes causales robustamente asociados con el FR, destacando particularmente **ADRA2A** e **IRX1** como genes de susceptibilidad [7]. El gen **ADRA2A** codifica el receptor adrenérgico  $\alpha_2A$  para la adrenalina, un receptor de estrés clásico que causa la contracción de pequeños vasos sanguíneos. Por otro lado, **IRX1** es un factor de transcripción que puede regular la capacidad de los vasos sanguíneos para dilatarse, y su sobreproducción puede activar genes que impiden la relajación normal de los vasos constrictos [8].

La aplicación de enfoques de biología de sistemas ofrece un marco ideal para descifrar esta complejidad. La Ontología de Fenotipos Humanos (HPO) proporciona una descripción estandarizada de las anomalías fenotípicas, permitiendo un análisis

computacional robusto que vincula los síntomas clínicos a sus bases genéticas [9, 10]. Complementariamente, el análisis de redes de interacción proteína-proteína, utilizando bases de datos como STRING, permite modelar y visualizar las relaciones funcionales entre los genes asociados al fenotipo [11]. Esta aproximación integradora es clave para identificar módulos funcionales y vías de señalización alteradas, revelando así potenciales dianas terapéuticas [12].

En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo integrar el conocimiento fenotípico estandarizado del HPO con análisis de redes de interacción proteica para elucidar la arquitectura molecular del fenómeno de Raynaud. Mediante este enfoque de biología de sistemas, se busca no solo validar la implicación de genes conocidos, sino también identificar nuevas vías biológicas y módulos funcionales que contribuyen a la patogénesis de este complejo trastorno vasospástico, sentando así las bases para futuras investigaciones terapéuticas [13, 14].

## 2 Materiales y métodos

## 3 Resultados

## 4 Discusión

## 5 Conclusiones

### 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. Medscape: Raynaud Phenomenon: Background, Pathophysiology. Accessed October 2025 (2024)
3. Musa, R., *et al.*: Raynaud Disease. StatPearls Publishing, ??? (2023)
4. Herrick, A.L.: Pathogenesis of raynaud's phenomenon. *Rheumatology* **44**, 587–596 (2005). doi:10.1093/rheumatology/keh552
5. 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
6. 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
7. 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
8. of London, Q.M.U.: Researchers find genetic cause of Raynaud's phenomenon. Accessed October 2025 (2023)
9. Kohler, S., *et al.*: The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Research* **49**, 1207–1217 (2021). doi:10.1093/nar/gkaa1043
10. 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
11. 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
12. Consortium, S.: STRING: functional protein association networks. Accessed October 2025 (2021)
13. 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
14. 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