

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) 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 [2, 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 exacerbada 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 neuropéptidos 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 vasoespasmo 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, 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 [21, 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** (v2.0.0): Para el procesamiento de los datos en formato JSON obtenidos de la API.
- **STRINGdb** (v2.2.2): Para consultar la base de datos STRING y construir la red de PPI [27].
- **igraph** (v2.2.1): Herramienta central para la modelación, visualización y cálculo de propiedades topológicas de la red [28].
- **clusterProfiler** (v4.14.0): 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.

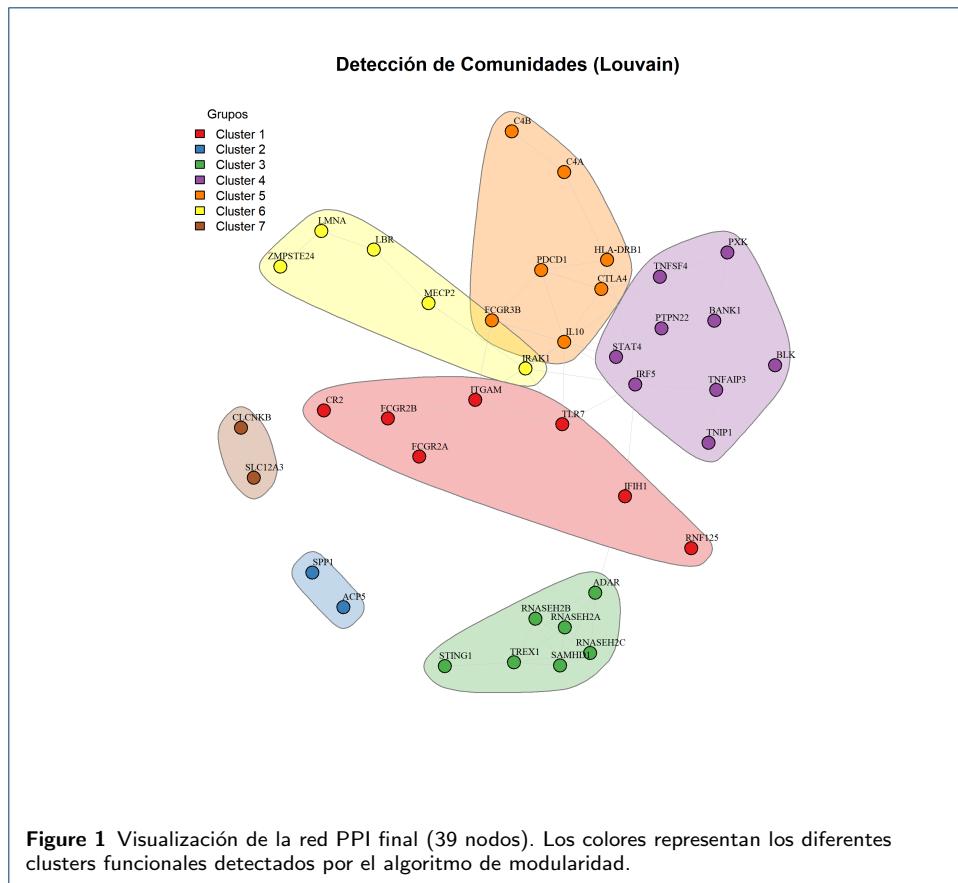
### 3.2 Construcción y Topología de la Red

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 400, 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 una red con una densidad baja (0.09), característica de redes biológicas dispersas, pero con una estructura comunitaria definida (Modularidad  $Q = 0.5487$ ). El coeficiente de agrupamiento medio (*Clustering Coefficient*) de 0.4269 sugiere la presencia de nichos funcionales locales bien conectados, a pesar de la baja densidad global.

**Table 1 Estadísticas Globales de la Red**

Métrica	Valor
Nodos Totales	39
Aristas Totales	67
Densidad de la Red	0.090
Grado Medio	3.44
Longitud de Camino Medio	3.68
Diámetro	10
Coeficiente de Clustering	0.427
Modularidad (Q)	0.549



### 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). El factor de transcripción **IRF5** emergió como el principal *hub* de la red, presentando el mayor grado ( $k = 10$ ) y la mayor centralidad de intermediación ( $Betweenness = 0.343$ ). Esto posiciona a **IRF5** como un regulador maestro, capaz de influir en múltiples módulos funcionales y actuar como un cuello de botella en el flujo de información biológica.

Otros nodos destacados incluyen a **IL10** ( $k = 9$ ) y **HLA-DRB1**, fundamentales en la regulación immune adaptativa. Es notable el papel de **ADAR** ( $k = 3$ ), que a pesar de tener un grado moderado, exhibe la segunda mayor intermediación (0.239), sugiriendo un rol crucial como "puente" o conector entre distintos clusters funcionales, probablemente vinculando la detección de ácidos nucleicos con la respuesta immune global.

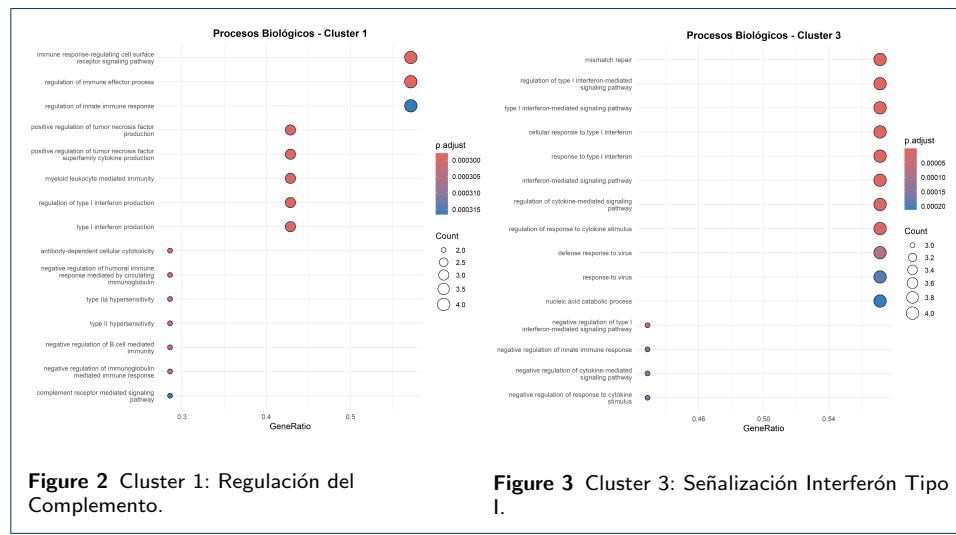
**Table 2** Top 5 Genes por Centralidad (Grado e Intermediación)

Gen	Cluster	Grado	Betweenness	Función Principal
<i>IRF5</i>	4	10	0.344	Activación Cel. B / Regulación
<i>IL10</i>	5	9	0.168	Anti-inflamatorio
<i>PTPN22</i>	4	6	0.024	Señalización Cel. T/B
<i>HLA-DRB1</i>	5	5	0.104	Presentación de antígenos
<i>ADAR</i>	3	5	0.239	Edición de RNA / Inmunidad viral

### 3.4 Análisis Modular y Enriquecimiento Funcional

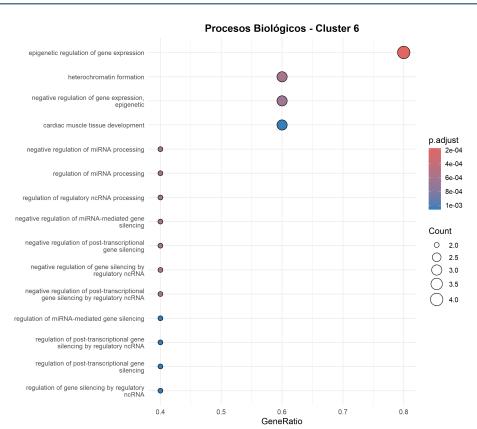
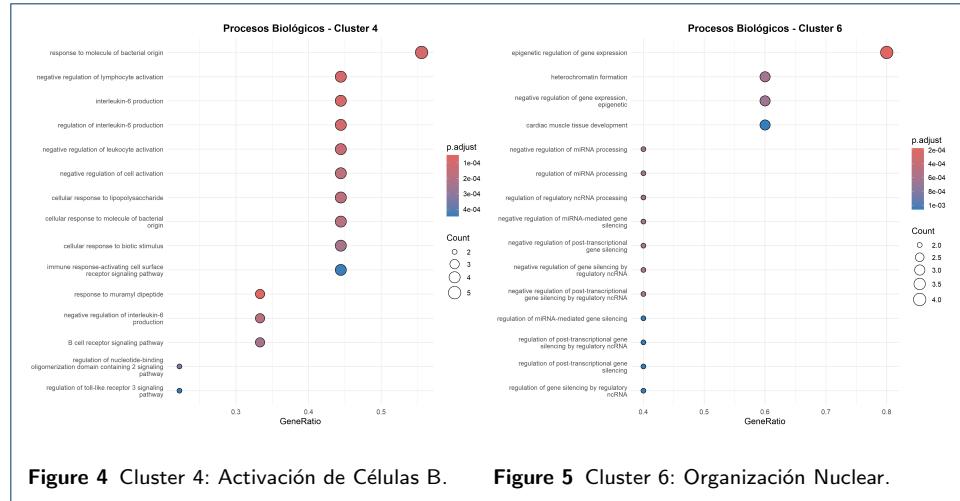
La descomposición de la red mediante el algoritmo de modularidad reveló distintas comunidades funcionales. El análisis de enriquecimiento de ontología génica (GO) permitió caracterizar biológicamente estos clusters:

- **Cluster 1: Sistema del Complemento y Fagocitosis.** Este módulo, que incluye genes como *ITGAM* y componentes del complemento (*C1QA*, *C1QB*), mostró un enriquecimiento significativo en la regulación de la activación del complemento y procesos de fagocitosis (Figura 2).
- **Cluster 3: Respuesta a Interferón Tipo I.** Definido por la presencia de genes como *RNASEH2A/B/C*, *TREX1* y *ADAR*. El enriquecimiento confirma una fuerte asociación con la señalización de interferón alfa y la respuesta celular ante ácidos nucleicos exógenos o endógenos, vinculando este cluster con mecanismos de autoinmunidad tipo interferonopatía (Figura 3).
- **Cluster 4: Activación de Células B.** Liderado por el hub *IRF5* junto con *BANK1* y *PTPN22*, este grupo está enriquecido en procesos de activación de linfocitos B y transducción de señales de respuesta inmune, sugiriendo un componente humorral en la patología (Figura 4).
- **Cluster 6: Organización de la Envoltura Nuclear.** A diferencia de los módulos inmunológicos, este cluster mostró una asociación específica con la organización de la envoltura nuclear, probablemente dirigido por genes estructurales como *LMNA*. Esto sugiere alteraciones en la integridad nuclear funcionalmente distintas, pero topológicamente conectadas a la respuesta inmune (Figura 5).



## 4 Discusión

El análisis basado en biología de sistemas revela que el Fenómeno de Raynaud no se explica por la acción aislada de genes individuales, sino por la interacción coordinada de cuatro módulos funcionales dentro de la red PPI. La arquitectura global muestra que la señalización de interferón de tipo I y la activación inmune innata constituyen el eje molecular dominante, estrechamente interconectado con



procesos de inestabilidad nuclear y senescencia celular. Este patrón sugiere que la patología presenta una organización más inmunológica e inflamatoria que puramente vascular, lo que redefine su marco conceptual.

Nuestros resultados apuntan a un mecanismo “de adentro hacia afuera” en el que el daño celular antecede y condiciona la respuesta clínica. La presencia de proteínas asociadas a la lámina nuclear, como *LMNA* y *ZMPSTE24*, dentro del Clúster 4, indica que la inestabilidad estructural del núcleo podría generar la liberación aberrante de ADN al citosol. Este ADN, unido a alteraciones en *TREX1*, activaría la vía cGAS-STING, un mecanismo ampliamente descrito en interferonopatías autoinflamatorias. Una vez activado, este eje cGAS-STING convergería sobre nodos de alta intermediación como *IFIH1* (*MDA5*) y *STING1*, amplificando la producción de interferón tipo I y desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica. Proponemos, por tanto, que el vasoespasmo característico del Fenómeno de Raynaud sería un evento secundario generado por esta señalización inflamatoria persistente, y no necesariamente por alteraciones primarias del tono vascular.

En este marco mecanístico, los módulos funcionales de la red aportan un contexto adicional. El Clúster 3 destaca como el núcleo patogénico central, al estar dominado casi exclusivamente por la señalización de interferón de tipo I. El valor excepcionalmente alto de *betweenness* de *IFIH1* posiciona a este gen como un regulador del flujo de información inflamatoria, capaz de traducir señales de estrés celular en respuestas clínicas. Por su parte, el Clúster 4 vincula de manera novedosa la senescencia celular con la inmunidad innata. La conexión topológica entre *LMNA*, *ZMPSTE24* y *TREX1* sugiere que el daño al ADN y la alteración de la envoltura nuclear no son eventos aislados, sino pasos iniciales dentro de la cascada inmunopatológica.

Finalmente, la red muestra un componente de regulación compensatoria a través del Clúster 2, donde *IL10* adopta un papel modulador clave. Su alta centralidad apunta a un intento de mantener la homeostasis mediante retroalimentación antiinflamatoria. La disfunción en este nodo podría facilitar la transición desde una predisposición genética a una manifestación autoinmune plenamente establecida, lo que refuerza la importancia de considerar tanto los ejes proinflamatorios como los mecanismos amortiguadores en el modelo global de la enfermedad.

Al comparar nuestros hallazgos con el reciente estudio GWAS de Hartmann et al.[14], observamos diferencias importantes entre susceptibilidad genética y mecanismo efector. Mientras el GWAS prioriza genes asociados a regulación vascular como *ADRA2A*, nuestro análisis topológico destaca nodos inmunológicos como *IRF5*, *IFIH1* y *STING1*. Esto refuerza la idea de que, aunque el disparador inicial pueda ser vascular, la perpetuación de la enfermedad depende de mecanismos inflamatorios sistémicos.

Asimismo, la asociación entre *IRF5*, *TNFAIP3* y la esclerosis sistémica registrada en estudios previos se ve complementada por nuestros datos, que sitúan estos genes dentro de una red más amplia que incluye vías de daño nuclear. De esta manera, aportamos un modelo más unificado que integra inmunidad innata, senescencia y respuesta inflamatoria crónica.

#### 4.1 Limitaciones del Estudio

Este trabajo presenta limitaciones inherentes al uso de redes PPI basadas en datos agregados de STRINGdb, que no capturan la especificidad de tejido ni el contexto fisiológico del endotelio o del músculo liso vascular. Además, el algoritmo de Louvain fuerza una partición rígida que asigna cada gen a un único clúster, lo que podría simplificar en exceso la multifuncionalidad de proteínas como *TREX1*, relevantes tanto para la reparación del ADN como para la inmunidad innata.

#### 4.2 Perspectivas Futuras

Los módulos identificados ofrecen múltiples líneas de avance. Sería fundamental validar si la inducción de senescencia en células endoteliales es capaz de activar de forma autónoma el módulo de interferón (Clúster 3), tal como sugiere nuestro modelo computacional. La integración con transcriptómica de célula única de pacientes permitiría transformar esta red estática en un sistema dinámico, capaz de predecir el impacto de intervenir farmacológicamente nodos clave como *IFIH1* o *STING1*. Este enfoque podría abrir la puerta a nuevas terapias dirigidas basadas en la modulación de vías inmunológicas profundas en lugar de receptores vasomotores periféricos.

### 5 Conclusiones

El presente trabajo demuestra el valor de la biología de sistemas como herramienta para reinterpretar el Fenómeno de Raynaud desde una perspectiva integrada. Al combinar fenotipos clínicos y redes de interacción proteica, hemos podido observar la patología no como la consecuencia de alteraciones aisladas, sino como el resultado emergente de la interacción entre múltiples procesos celulares y moleculares. Este enfoque ha permitido identificar patrones globales que trascienden la visión tradicional centrada exclusivamente en el tono vascular.

Los resultados obtenidos destacan que la fisiopatología del fenotipo no puede comprenderse plenamente sin considerar la contribución de mecanismos inmunológicos, de mantenimiento nuclear y de respuesta al daño celular. El análisis de red sugiere que la activación inflamatoria, la senescencia y la vigilancia inmunitaria conforman un eje funcional común que podría desempeñar un papel más relevante de lo previamente reconocido en este trastorno. Esta perspectiva sistémica invita a ampliar el marco conceptual del Raynaud hacia una visión más compleja, en la que convergen factores estructurales, inmunológicos y de señalización intracelular.

Más allá de los detalles específicos, este estudio ilustra cómo los enfoques computacionales pueden complementar la genética clásica y la fisiología vascular, aportando modelos interpretativos que integran múltiples niveles de información biomédica. La aproximación desarrollada abre la puerta a nuevas hipótesis y sugiere que futuras investigaciones, tanto experimentales como clínicas, deberían considerar la interacción dinámica entre estos procesos celulares para comprender mejor la etiología del trastorno.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que el Fenómeno de Raynaud debe ser interpretado dentro de un marco biológico más amplio que incluya no solo la reactividad vascular, sino también los procesos de vigilancia inmunológica y mantenimiento celular que podrían modular su aparición y persistencia. La biología de sistemas se presenta así como un enfoque prometedor para avanzar en la caracterización de esta condición y para guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas mejor fundamentadas.

#### 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., Girgis, 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).