

# **Estudio de las causas moleculares de la arteritis de células gigantes mediante una aproximación sistémica**

Elkyn Fabián Estupiñán Moreno  
Tesis doctoral  
Granada, 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Elkyn Fabián Estupiñan Moreno  
ISBN: 978-84-1117-873-0  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/82175>

Tesis doctoral

# **Estudio de las causas moleculares de la arteritis de células gigantes mediante una aproximación sistémica**

Memoria presentada por el Microbiólogo y Bioanalista Elkyn Fabián Estupiñán Moreno para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada

Programa de Doctorado en Biomedicina

Directores:

Javier Martín Ibáñez, Profesor de Investigación en el Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, CSIC, Granada

Lourdes Ortiz Fernández, Investigadora Postdoctoral – Juan de la Cierva Incorporación del Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, CSIC, Granada



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”  
IPBLN-CSIC

Granada, mayo de 2023

El doctorando, Elkyn Fabián Estupiñán Moreno y los directores de la tesis, Javier Martín Ibáñez y Lourdes Ortiz Fernández,

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la supervisión de los directores y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Así mismo, aseguramos que la publicación presentada no se ha utilizado en la defensa de ninguna otra tesis en España u otro país y que no será utilizada con tal propósito, quedando así reflejado en el apartado de agradecimientos de la publicación.

Granada, 22 de marzo de 2023.

Director de la Tesis  
Prof. Javier Martín Ibáñez

Directora de la Tesis  
Lourdes Ortiz Fernández

Doctorando  
Elkyn Fabián Estupiñán Moreno

# TABLA DE CONTENIDO

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>13</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>17</b>
1.1. Arteritis de células gigantes.....	17
1.1.1. Manifestaciones clínicas y criterios de clasificación.....	19
1.1.2. Diagnóstico y tratamiento.....	23
1.1.3. Epidemiología .....	25
1.1.4. Etiología compleja.....	26
1.2. Inmunopatogénesis de la ACG .....	29
1.3. Aproximaciones ómicas para el estudio de la ACG.....	37
1.3.1. Estudios genéticos.....	37
1.1.1. Estudios epigenéticos .....	40
1.1.2. Estudios transcriptómicos.....	41
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
<b>3. MATERIALES Y METODOS .....</b>	<b>48</b>
3.1. Población de estudio.....	48
3.2. Aislamiento de monocitos CD14+ y extracción del ADN-ARN .....	49
3.3. Ensayo de metilación del ADN, tratamiento de los datos y control de calidad .....	51
3.4. Análisis de la metilación diferencial.....	53
3.5. Secuenciación del ARN (RNA-seq), tratamiento de los datos y control de calidad .....	55
3.6. Análisis de la expresión diferencial .....	55
3.7. Análisis de enriquecimiento .....	56
3.8. Análisis de integración.....	58
3.9. Validación de los niveles de expresión mediante qRT-PCR.....	58
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
4.1. Perfiles desregulados de metilación del ADN y de expresión génica en monocitos CD14+ de pacientes con ACG.....	62
4.2. El análisis estratificado de pacientes basado en el estado clínico y el tratamiento mostraron patrones específicos de metilación en los monocitos CD14+ .....	67

4.2.1.	Las alteraciones globales en la metilación del ADN reflejan el estado activo de la enfermedad. ....	68
4.2.2.	El tratamiento con glucocorticoides afecta en gran medida los niveles de metilación de genes diana del receptor de glucocorticoides .....	81
4.3.	Identificación de perfiles de expresión génica aberrantes en monocitos CD14+ mediante análisis estratificado de pacientes según su estado clínico y respuesta al tratamiento.....	83
4.3.1.	La desregulación de los perfiles de expresión génica en monocitos afecta mecanismos moleculares relevantes durante el estado activo de la enfermedad. ....	84
4.3.2.	El tratamiento con glucocorticoides remodela el perfil de la expresión génica de los monocitos circulantes .....	95
4.4.	El análisis de integración reveló la existencia de relaciones entre los cambios de metilación del ADN y las alteraciones de la expresión génica. ....	98
4.5.	Validación de los resultados qRT-PCR. ....	102
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>105</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>112</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>114</b>
<b>8.</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>170</b>

## ABREVIATURAS

AAV: Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated vasculitis)

ACG: Arteritis de células gigantes

ACR: Colegio Americano de Reumatología (*American college of rheumatology*)

BD: Enfermedad de Behçet (*Behçet's disease*)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: ARN mensajero

ARNnc: ARN no codificantes

ARNr: ARN ribosomal

ARNt: ARN de transferencia

ARNlinc: ARN no codificantes largos

CHCC: Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill (*Chapel Hill Consensus Conference*)

DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño (*Damage-associated molecular pattern*)

DEG: Gen expresados diferencialmente (*Differentially expressed gene*)

DMP: Posición diferencialmente metilada (*Differentially methylated position*)

DMR: Región diferencialmente metilada (*Differentially methylated region*)

DNMT: Metiltransferasa del ADN (DNA methyltransferase)

EGF: Factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal growth factor*)

EGPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (*Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*)

EULAR: Asociación Europea de Reumatología (European League Against Rheumatism)

FDR: Tasa de descubrimiento falso (*False discovery rate*)

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos (*Fibroblast growth factor*)

GC: Glucocorticoides

GPA: Granulomatosis con poliangeítis

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association study*)

HLA: Antígeno leucocitario humano (*Human leukocyte antigen*)

IgAV: Vasculitis asociada a inmunoglobulina A

IFN- $\gamma$ : Interferón-gamma

IL: Interleuquina (*Interleukin*)

KD: Enfermedad de Kawasaki (*Kawasaki disease*)

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad (*Major histocompatibility complex*)

miARNs: microARNs

MMP: Metaloproteínasa de matriz (*Matrix metalloproteinase*)

MNGCs: Células gigantes multinucleadas (*Multinucleated giant cells*)

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-associated molecular pattern*)

PAN: Poliarteritis nodosa

PBMCs: Células mononucleares de sangre periférica (*Peripheral blood mononuclear cells*)



PDGF: Factores de crecimiento derivados de plaquetas (*Platelet derived growth factor*)

PPR: Receptores de reconocimiento de patrones (*Pattern recognition receptors*)

qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa

RNA-seq: Secuenciación del ARN (*RNA sequencing*)

SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido (*Single nucleotide polymorphism*)

TAB: Biopsia de arteria temporal (*Temporal artery biopsy*)

TAK: Arteritis de Takayasu (*Takayasu arteritis*)

TCR: Receptor de las células T (*T cell receptor*)

TCZ: Tocilizumab

TF: Factor de transcripción (*Transcription factor*)

TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta (*Transforming growth factor beta*)

TLR: Receptores tipo toll (*Toll-like receptors*)

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral-alfa (*Tumor necrosis factor alfa*)

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular endothelial growth factor*)

VSG: Velocidad de sedimentación globular

VSMC: Células del músculo liso vascular (*Vascular smooth muscle cells*)

WGBS: Secuenciación con bisulfito de sodio del genoma completo (*Whole Genome Bisulfite Sequencing*)

## RESUMEN

La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis sistémica caracterizada por la inflamación de los vasos sanguíneos, especialmente las arterias temporales y sus ramas principales. El diagnóstico y tratamiento temprano de esta enfermedad mejoran considerablemente el pronóstico de los pacientes, disminuyendo la probabilidad de aparición de las complicaciones más graves como la pérdida de visión permanente o accidente cerebrovascular. Sin embargo, la ACG todavía representa un desafío a nivel clínico. En concreto, el diagnóstico de la ACG es muy difícil debido a la alta heterogeneidad clínica y la falta de biomarcadores específicos. Además, aunque el tratamiento con glucocorticoides (GC) reduce la inflamación sistémica, son frecuentes los efectos adversos no deseados, así como las recaídas cuando se reduce la dosis.

Esta vasculitis presenta una etiología compleja resultado de la interacción de múltiples factores genéticos, epigenéticos y medioambientales que provocan una exacerbada respuesta inflamatoria y la remodelación del tejido vascular. Por otro lado, el estudio de biopsias de arteria temporal ha permitido caracterizar los infiltrados inflamatorios granulomatosos característicos de esta enfermedad, formados por diferentes tipos celulares de la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa. A pesar de todos estos avances, el conocimiento de su etiopatogénesis aún sigue siendo limitado.

En los últimos años, el estudio de la desregulación de mecanismos epigenéticos en las enfermedades inmunomediadas ha tomado especial relevancia. En concreto, la marca epigenética más estudiada es la metilación del ADN, la cual juega un papel crucial en la regulación de la expresión génica. En este contexto, el objetivo de esta tesis doctoral fue obtener un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la ACG mediante el primer estudio de los perfiles de metilación del ADN y

expresión génica de monocitos CD14+, células relevantes en los procesos inflamatorios locales y sistémicos de esta enfermedad. Para llevar a cabo este trabajo, se reclutó una cohorte de estudio formada por 31 controles sanos y 82 pacientes con ACG clasificados en tres estados clínicos diferentes: pacientes con enfermedad activa, pacientes en remisión con y sin tratamiento de GC.

Los resultados obtenidos revelaron una profunda desregulación tanto en el perfil de metilación como en el de expresión génica de los monocitos CD14+ de los pacientes con ACG. Por una parte, los monocitos CD14+ de los pacientes con enfermedad activa mostraron un fenotipo proinflamatorio en comparación con los controles y los pacientes en remisión. Además de la desregulación de las vías que involucran citoquinas y factores de crecimiento ya conocidos, como la interleucina-6 (IL-6) IL-1, TNF, IL-4, IL-2, PDGF y VEGF, nuestros hallazgos revelaron nuevos mecanismos potencialmente implicados en la ACG. Cabe destacar la desregulación encontrada en la vía de la respuesta a la IL-11, citoquina miembro de la familia de la IL-6 que ha sido asociada con diversas enfermedades inmunomediadas. También es interesante destacar la sobreexpresión de *CD300E*, un receptor inmunomodulador que promueve la expresión de marcadores de activación, la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno en monocitos. Por otra parte, los monocitos de pacientes en remisión con tratamiento presentaron una sobreexpresión de los genes diana del receptor de GC, y una menor expresión de los genes implicados en procesos inflamatorios. Entre los genes con mayor expresión en el subgrupo de pacientes en remisión con tratamiento destacan *CD163* y *CD163L1*, dos receptores de superficie celular con un papel relevante en la resolución de la inflamación.

Por último, nos propusimos estudiar la posible relación entre las alteraciones de la metilación y los cambios en la expresión génica en la ACG. Mediante un análisis de integración encontramos un número significativo

de genes cuya desregulación en la ACG estaba mediada por una metilación aberrante del ADN, entre los que destacaban genes con un papel potencial en la patogénesis de la ACG, como *ITGA7* y *CD63*, así como genes que median la respuesta molecular a los GC en la ACG, como *FKBP5*, *ETS2*, *ZBTB16* y *ADAMTS2*.

Los hallazgos de esta tesis doctoral han revelado nuevos genes y vías implicadas en la patogénesis de la ACG, así como en la respuesta molecular al tratamiento con GC. El mejor conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la ACG podría ayudar a la identificación de biomarcadores que puedan mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento de esta enfermedad.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Arteritis de células gigantes

La ACG es una enfermedad autoinmune a menudo de naturaleza granulomatosa, cuya característica principal es la inflamación de vasos sanguíneos de mediano a gran calibre, con mayor frecuencia la aorta y sus ramas craneales. En esta enfermedad a menudo se afectan las arterias temporales que se hallan sobre las sienes, por lo que a esta enfermedad también se le denominó “arteritis temporal” (1–3).

La primera descripción documentada de esta enfermedad esta atribuida a Ali ibn Isa, un oftalmólogo que vivió en Bagdad en el siglo X. En una de sus primeras comunicaciones científicas, este autor afirmó que “realizo la escisión y cauterización de arterias para tratar a pacientes que sufrían calor e inflamación de los músculos temporales que, con poca frecuencia terminaban con la pérdida de visión” (4).

En 1890, Jonathan Hutchinson, cirujano inglés, proporcionó el primer informe conocido de la enfermedad en la era moderna. En sus escritos, Hutchinson describió las primeras características clínicas de la enfermedad en un hombre de 80 años que presentaba una forma peculiar de “arteritis trombótica del anciano, acompañada de dolor de cabeza, sensibilidad en el cuero cabelludo, inflamación y dolor de las arterias temporales”. Además, este cirujano observó que la pulsación de las arterias temporales era detectable pero luego desaparecía quedando como cables duros, después de haber sanado. El paciente, según Hutchinson, vivió varios años sin más manifestaciones de enfermedad arterial (5,6).

Más adelante, en 1930 Max Schmidt reporta un segundo caso de la enfermedad en el cual, además, del cuadro clínico característico, reportó que su paciente desarrolló un “aneurisma intracraneal” (7). En 1932, Bayard Taylor Horton y colaboradores, describieron dos casos, una

mujer de 52 años y un hombre de 68 años, con síntomas constitucionales (astenia, anorexia y pérdida involuntaria de peso) y dolor de cabeza y, probablemente, desconociendo los casos reportados por Hutchinson y Schmidt, los consideraron como ejemplo de una nueva enfermedad a la que le dieron el nombre de “Arteritis Temporal o Arteritis de Horton”. Esta nomenclatura fue dada principalmente con base en los hallazgos histopatológicos observados y la inflamación de las arterias temporales (8,9). Más adelante, en Reino Unido en el año de 1937 se reportaron cinco casos adicionales con hallazgos e histologías similares que, además, mostraban “arteritis granulomatosa” (10,11).

En la década de 1940 el grupo de investigación del profesor J.R. Gilmour, en Inglaterra, realizaron diversos estudios histopatológicos dónde observaron la presencia de “células gigantes” y demostrando que, además, de las arterias temporales, tanto la aorta como a las arterias carótida, coronaria, occipital y retiniana, se afectaban en esta enfermedad. Así, desde la década de 1950, los términos “enfermedad de Horton, arteritis temporal y arteritis de células gigantes” se utilizaron en la literatura con frecuencia variable (12,13).

En 1994, la CHCC sobre la Nomenclatura de las Vasculitis propuso el término arteritis de células gigantes (temporal). Los participantes de esta conferencia hicieron hincapié en que la afectación de las arterias temporales no es universal en la arteritis de células gigantes y que, aunque raramente, otros tipos de vasculitis, por ejemplo, la granulomatosis con poliangeítis (GPA, por sus siglas en inglés) y la poliarteritis nodosa (PAN, por sus siglas en inglés), pueden afectar a las arterias temporales, por lo tanto, propusieron que la palabra temporal se pusiera entre paréntesis (14). Finalmente, en la revisión de 2012 de la nomenclatura CHCC de 1994, se adoptó el término “arteritis de células gigantes”, omitiendo la palabra temporal (1).

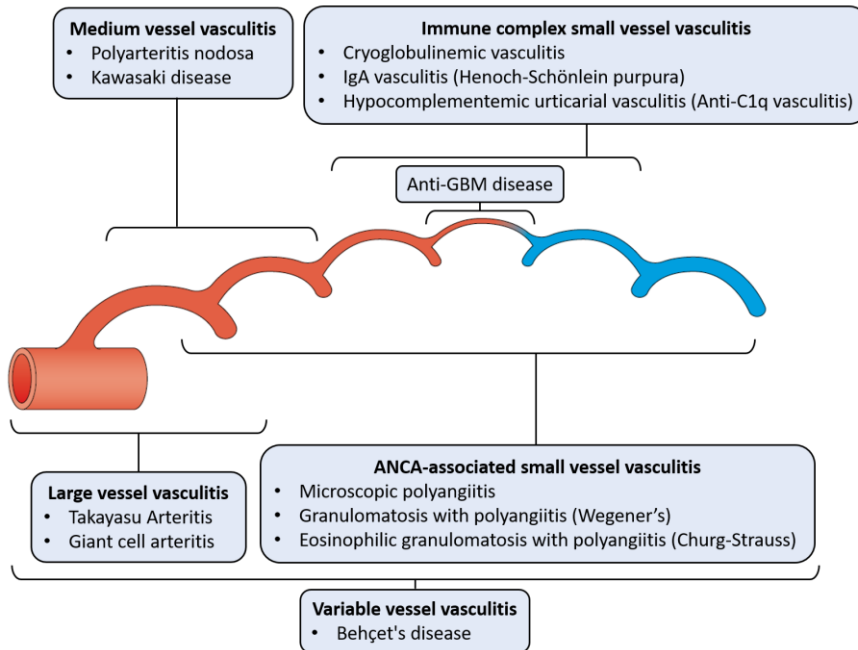
Además, la ACG es una forma de vasculitis, un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos que provoca lesiones y destrucción de la pared de las arterias. Las vasculitis comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades multisistémicas inmunomediadas que pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo. Dependiendo del órgano u órganos afectados, de la gravedad y de la respuesta al tratamiento, las vasculitis pueden provocar lesiones orgánicas irreversibles y altas tasas de morbilidad y mortalidad (1).

Existen diferentes formas de vasculitis que se distinguen por el tamaño de los vasos sanguíneos afectados y por sus características clínicas. Las vasculitis pueden afectar a todos los vasos sanguíneos, desde capilares más pequeños hasta la arteria más grande, la aorta. La Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill (CHCC, por sus siglas en inglés) de 2012 planteó uno de los sistemas de nomenclatura más utilizados que especifica los nombres y definiciones para la mayoría de las formas de vasculitis, estos criterios clasificaron estas enfermedades en vasculitis de vasos grandes, medianos o pequeños (Figura 1) (1).

### **1.1.1. Manifestaciones clínicas y criterios de clasificación**

Las manifestaciones clínicas que se presenta en la ACG incluyen un amplio espectro de anormalidades que son secundarias a la isquemia tisular y/o a la inflamación local o sistémica. El dolor de cabeza es el principal síntoma de la ACG, presentándose en aproximadamente el 86% de los pacientes. Este puede ser repentino en su aparición, severo y generalmente localizado en la región temporal de la cabeza. Otras características clásicas de la ACG incluyen la sensibilidad del cuero cabelludo y la claudicación de la mandíbula, este último considerado como el síntoma más específico de esta enfermedad. Además, en pacientes con ACG, la exploración física de la zona temporal de la cabeza

puede revelar arterias sensibles, engrosadas, nodulares o eritematosas. Además, los pulsos pueden estar disminuidos o ausentes (15–17).



**Figura 1.** Clasificación de los diferentes tipos de vasculitis. Adaptado de Jennette J et al (1).

Es importante destacar que, en la actualidad, las complicaciones isquémicas graves están presentes en un 20 a 30% de los pacientes afectados con esta enfermedad. Las complicaciones isquémicas más severas de la ACG incluyen pérdida visual permanente, *amaurosis fugax* (pérdida temporal de la visión en un ojo debido a la circulación de sangre a la retina) o diplopía, además de accidente cerebrovascular. Las manifestaciones visuales son secundarias a la isquemia del nervio óptico debido a la inflamación de las arterias oftálmicas y retinianas. Desafortunadamente, estas complicaciones isquémicas graves son una fuente de discapacidad crónica con pocas posibilidades de mejora después de que sucedan, a menos que tengan intervención temprana con el tratamiento (18,19). Los factores de riesgo para el desarrollo de estas



complicaciones incluyen episodios isquémicos transitorios previos, factores de riesgo clásicos que favorecen la aterosclerosis, exacerbada respuesta inflamatoria local, necrosis del cuero cabelludo, claudicación mandibular y trombocitosis (20). También, se han reportado anecdóticamente otros eventos isquémicos importantes, como necrosis de la lengua, labios o del cuero cabelludo (21,22).

Las manifestaciones sistémicas están presentes en el 50% de los pacientes e incluyen un espectro de síntomas inespecíficos para la enfermedad como fiebre, anorexia, malestar general, pérdida de peso, aumento de las proteínas de fase aguda y/o anemia grave (síntomas constitucionales). La participación de diversos procesos inflamatorios en las arterias extracraneales, especialmente la aorta y sus ramificaciones, parece ser común en pacientes con esta enfermedad (23–25). Aunque la inflamación de la aorta suele ser asintomática, puede conducir a un daño estructural crónico de alta relevancia. De hecho, las complicaciones de la ACG relacionadas a la inflamación de los grandes vasos se notifican en el 20 al 25 % de los pacientes y, se presentan como aneurismas de la aorta torácica, aneurisma abdominal o estenosis de los vasos que se manifiestan clínicamente en la claudicación de las extremidades (26–28). Además, los pacientes con ACG también pueden desarrollar polimialgia reumática (PMR), una enfermedad inflamatoria relacionada, que consiste en una sinovitis (inflamación) de las articulaciones proximales y estructuras peri-articulares, caracterizada clínicamente por dolor intenso y rigidez matutina del cuello, hombros y cintura pélvica (29).

Por último, las recaídas son muy frecuentes en pacientes con ACG. Sin embargo, hasta el momento no existe una definición ampliamente aceptada de este término para esta enfermedad. En general, una recaída ocurre cuando, hay un nuevo síntoma y/o reaparición/empeoramiento de un síntoma preexistente de la enfermedad, los hallazgos de laboratorio respaldan un proceso inflamatorio activo, y/o se evidencian

nuevos hallazgos radiográficos o empeoramiento de hallazgos radiográficos previos. Además, la asociación europea de reumatología (EULAR, por sus siglas en inglés), propone la categorización de la recaída como mayor, si existe la presencia de síntomas isquémicos y/o inflamación aórtica activa que cause daño estructural, o menor, a aquellas recaídas que no cumplan los criterios de la recaída mayor (30).

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) desarrollados en 1990 para la ACG, se utilizaron hasta el momento únicamente con fines de clasificación, es decir, para la inclusión de pacientes con ACG en estudios de investigación clínica o traslacional. Estaba descrito que se debían cumplir al menos tres de los siguientes cinco criterios: 1) edad de inicio de la enfermedad >50 años; 2) dolor de cabeza de inicio reciente; 3) arteria temporal anormal en el examen físico; 4) VSG > 50 mm/h por el método de *westergren* y, 5) muestra de biopsia de arteria temporal que revele vasculitis con infiltración de células mononucleares y células gigantes multinucleadas. Cuando estos criterios se utilizaban para discriminar entre diferentes tipos de vasculitis, presentaban una sensibilidad del 83.5% y una especificidad del 91.23% (31).

Sin embargo, estos criterios fueron evaluados a finales del año 2022 y el ACR describió, validó y aprobó los nuevos criterios para la clasificación de esta enfermedad. En estos nuevos criterios, se incorporaron el uso de técnicas de imagen modernas y otros signos y síntomas de la enfermedad. De esta manera, para todos los criterios se generó una escala numérica, un individuo puede clasificarse con ACG con una puntuación acumulada de  $\geq 6$  puntos. Además, estos criterios presentaron una mayor sensibilidad (85.9%) y especificidad (94.9%) con respecto a los anteriores criterios (32).

### 1.1.2. Diagnóstico y tratamiento

La ACG se sospecha con base a la evaluación clínica combinada con pruebas de laboratorio y de imagen y, se confirma mediante un examen histológico (33,34). Por una parte, debido a la respuesta inflamatoria aguda, los pacientes con ACG a menudo presentan una elevación significativa de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y un aumento en las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés), haptoglónina y el fibrinógeno, así como de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6 o TNF-  $\alpha$ . Estos hallazgos analíticos de laboratorio pueden ser muy útiles para monitorear la actividad de la enfermedad (35–37).

Por otra parte, en términos del diagnóstico, en la actualidad existen técnicas de imagen en la evaluación clínica de la enfermedad como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), la angiografía por tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés), la angiografía por resonancia magnética nuclear (IRM, por sus siglas en inglés) y la ecografía dúplex a color, que permiten detectar anomalías que indican inflamación de grandes vasos en la ACG (38–40). Sin embargo, el método estándar para el diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo la biopsia de arteria temporal (TAB, por sus siglas en inglés). Hasta el momento se ha descrito que los hallazgos anormales observados en la TAB aún brindan la mejor sensibilidad y especificidad de detección, además, más allá de su valor diagnóstico, las muestras de TAB son una importante fuente de tejido con gran utilidad para investigar en mayor profundidad los mecanismos inmunes y fisiopatológicos de esta enfermedad (41–43).

La terapia con glucocorticoides (GC) sigue siendo el tratamiento de elección para la ACG (prednisona o metil-prednisolona por vía intravenosa). Se ha descrito que, en dosis altas, los GC son eficaces en la mayoría de los pacientes, proporcionando una rápida resolución de los

síntomas y una alta reducción del riesgo de manifestaciones isquémicas graves. Sin embargo, se ha puntualizado que el uso prolongado de estos medicamentos puede desarrollar alta toxicidad, presentando efectos secundarios no deseados y altas tasas de recaídas cuando se reduce gradualmente la dosis de tratamiento. Por esto, aún se investiga activamente con el objetivo de identificar nuevas terapias que pueden reemplazar o al menos reducir el tratamiento con GC (34,44).

Hasta el momento, solo dos terapias han tenido cierto éxito como alternativa de tratamiento para esta enfermedad. El metotrexato (MXT), un fuerte inmunosupresor, ha demostrado ser un buen tratamiento para reducir las recaídas recurrentes y probablemente la interrupción del tratamiento con GC. Además de ser utilizado para el tratamiento del cáncer, también ha sido exitosamente utilizado para el tratamiento de otras vasculitis, incluyendo la TAK (45). Por otro lado, teniendo en cuenta la respuesta inmune que se da en la ACG, se planteó la hipótesis de que la inhibición de la vía de la IL-6 representaría un enfoque terapéutico relevante para esta enfermedad. Con respecto a este planteamiento, en los últimos años, se aprobó el uso de tocilizumab (TCZ, por sus siglas en inglés), un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6 (IL-6R). Este medicamento demostró una mayor eficacia con respecto al placebo para mantener la remisión de la enfermedad y dejar el tratamiento con GC. Sin embargo, se necesitan otros estudios de seguimiento más prolongados para determinar la duración de la remisión y la seguridad del tratamiento. Además, es necesario evaluar el impacto de TCZ sobre la inflamación y la remodelación vascular (46).

Hasta el momento, otros medicamentos y anticuerpos monoclonales se están estudiando en diferentes ensayos clínicos. Por ejemplo, el uso de abatacept, una molécula recombinante (CTLA4-IgG1) que previene la activación de células T y el Mavrilimumab, un anticuerpo monoclonal capaz de neutralizar los efectos de la citoquina GM-CSF, han

proporcionado cierta eficacia y beneficios en algunos informes de casos (47,48).

Además, en los últimos años se comenzaron a realizar ensayos clínicos con otras terapias dirigidas, incluyendo el secukinumab (anticuerpo anti IL-17), anakinra (antagonista del receptor de la IL-1), guselkumab (anticuerpo anti IL-23p19) y upadacitinib (inhibidor de la quinasa JAK1), las cuales en un futuro cercano podrían ampliar el conjunto terapéutico para el tratamiento de esta enfermedad (49–52).

### **1.1.3. Epidemiología**

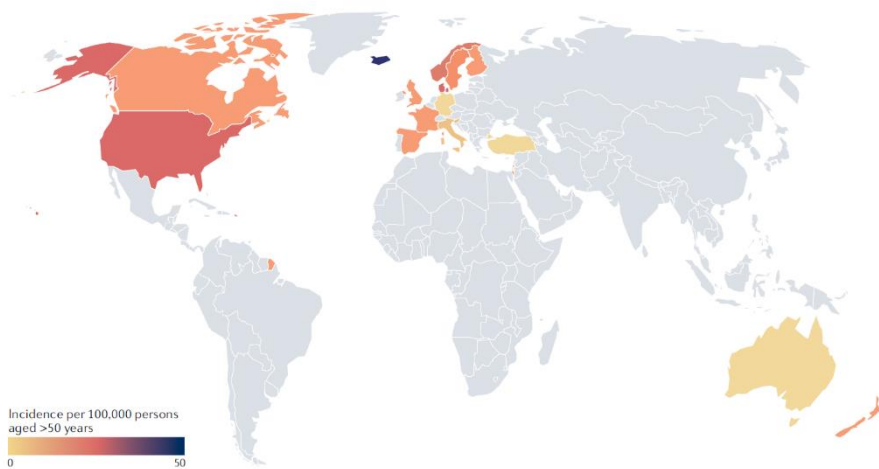
La ACG es la vasculitis sistémica más frecuente en Europa y Norte América, especialmente en la población mayor de 50 años. Se estima que la edad promedio de su diagnóstico es de 75 años, afectando tres veces más a las mujeres con respecto a los hombres (proporción de mujeres a hombres 3:1) (3,53).

Hasta el momento, se ha descrito un claro gradiente en la incidencia de esta vasculitis de norte a sur y de oeste a este en el hemisferio norte del planeta, además, esta enfermedad afecta principalmente a las poblaciones de ascendencia caucásica. Las tasas de incidencia más altas de ACG se reportan en el norte de Europa, en poblaciones escandinavas con 44 casos por cada 100.000 personas mayores de 50 años y, en habitantes norteamericanos de ascendencia similar con 19 casos por cada 100.000 individuos mayores de 50 años. Por otra parte, en países mediterráneos, se ha reportado una tasa de incidencia anual de 10 casos por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años, aumentando a 23 por cada 100.000 individuos en el grupo de edad de 70 a 79 años (53–55).

Así mismo, se ha reportado que la ACG es menos frecuente en las poblaciones de África, Asia, Latinoamérica y países árabes; sin embargo, los datos epidemiológicos exactos en estas poblaciones son limitados, posiblemente debido a una combinación de menor carga de enfermedad,

diferencias en el acceso a la atención médica (y, por lo tanto, al diagnóstico) o falta de estudios en regiones de bajos ingresos (Figura 2) (53).

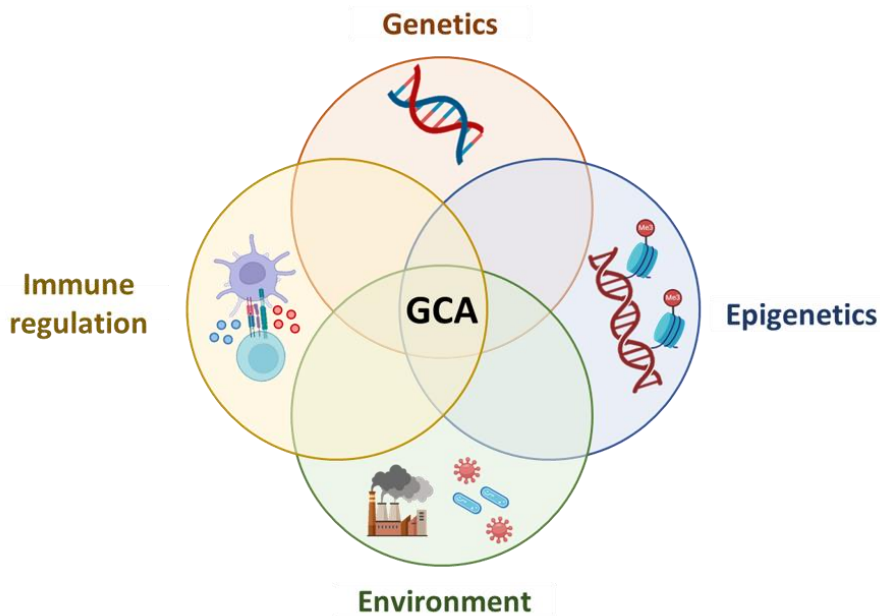
Se estima que a medida que la población en el mundo continúe envejeciendo, que el tabaquismo y los factores de riesgo vascular sigan en aumento y, que, haya una mejor conciencia médica o una mejora en la accesibilidad a los métodos diagnósticos, como las técnicas de imagen, una mayor incidencia de la enfermedad se presentará en las próximas décadas (53,54).



**Figura 2.** Incidencia mundial de la ACG. La incidencia está representada bajo un gradiente de color y el color gris indica que no hay datos disponibles. Adaptado de Watts RA et al (15)

#### 1.1.4. Etiología compleja

Aunque la etiología de la ACG sigue siendo desconocida, en la actualidad se reporta que esta vasculitis es una enfermedad multifactorial compleja en la cual diferentes tipos de factores incluyendo, factores genéticos, epigenéticos y medioambientales, influyen en la respuesta inmune que se da en esta enfermedad y, por lo tanto, en su desarrollo y gravedad (Figura 3) (3,29).



**Figura 3.** Diagrama esquemático que representa la interacción de los diferentes factores que pueden influir en la presiposición a la ACG.

En cuanto a los factores medioambientales, se ha descrito que, debido a los patrones cíclicos notificados, variaciones geográficas y fluctuaciones estacionales en la incidencia de la ACG, se ha sospechado durante mucho tiempo que la etiología de la enfermedad se debe a diversos agentes infecciosos. Diferentes estudios han encontrado de manera aparente una asociación entre la ACG y la presencia de citomegalovirus, parvovirus B19, virus del herpes simple, parainfluenza humana 1, virus de la varicela zoster y *Chlamydia pneumoniae*. Sin embargo, hasta el momento, no se ha demostrado una relación causal clara con un microorganismo o agente viral en particular (56–59).

La razón por la que la ACG afecta a personas mayores de 50 años y su mayor incidencia aumenta con la edad aún no se comprende por completo, estos hechos señalan que el envejecimiento puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Múltiples células que participan en la respuesta inmune y la remodelación vascular, como las células T, las células dendríticas, las células endoteliales y las

células del músculo liso vascular (VSMC, por sus siglas en inglés), parecen verse modificadas por el proceso de inmunosenescencia. Además, los vasos arteriales sufren modificaciones estructurales y tisulares con la edad que, junto con las alteraciones celulares tanto de la respuesta inmune como innata, podrían explicar en parte el impacto de la edad en el desarrollo de la ACG (60,61).

Por otra parte, el hecho de que la ACG sea más común entre las mujeres que entre los hombres, se ha relacionado con las diferencias en el metabolismo de las hormonas sexuales. La producción de estrógenos de las mujeres pre-menopáusicas (>50 años) es cíclico, con una tasa de secreción más alta que la de los hombres. Además, la menopausia implica un importante cambio en el metabolismo del estrógeno y, en varios estudios se ha visto que esta hormona puede estar involucrada en la respuesta inmune y en el metabolismo de los vasos sanguíneos. Todo esto, hace pensar que el metabolismo del estrógeno pueda desempeñar un papel en el envejecimiento vascular y desarrollo de esta enfermedad (62).

El hecho de que haya una mayor incidencia notificada de esta vasculitis en las poblaciones escandinavas ha planteado el argumento de una posible predisposición genética para explicar la etiología de la ACG. Al igual que otras enfermedades complejas e inmunomediadas, la ACG se ha considerado una enfermedad poligénica en la cual varios genes se han asociado a su fisiopatología, además, se afirma que el papel aditivo de estos genes junto con las interacciones de los factores medioambientales puede influir en el desarrollo, así como la persistencia de la respuesta inmune inflamatoria característica de la enfermedad (63).

El conocimiento que se ha adquirido en los últimos años indica que la ACG tiene una base genética importante. Sin embargo, la mayoría de los estudios de asociación incluían tamaños de muestras pequeños y carecían de cohortes de validación para confirmar los resultados



obtenidos. A pesar de estas limitaciones, la ACG siempre se ha considerado como uno de los mejores ejemplos de vasculitis en la que la genética influye tanto en la susceptibilidad como en la gravedad de la enfermedad. Así, el establecimiento de grupos de colaboración internacional y la realización de estudios genéticos a gran escala han representado un punto relevante en la investigación de la variación genética y su relación con algunos mecanismos patogénicos de la enfermedad (64). La contribución de la variación genética en la susceptibilidad a esta enfermedad se ha investigado en los últimos años mediante estudios de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (65).

Por último, se ha reportado que varios genes asociados a respuestas inmunes pro-inflamatorias tienen niveles alterados de metilación del ADN en tejido de arterias temporales de pacientes con ACG. Así, se ha planteado la hipótesis de que las modificaciones epigenéticas, promovidas por factores medioambientales, pueden modificar la expresión génica alterando la predisposición a esta enfermedad (66).

## **1.2. Inmunopatogénesis de la ACG**

Hasta el momento, el modelo más aceptado de la inmunopatogénesis de la ACG está basado en las conclusiones obtenidas a partir de estudios histopatológicos y moleculares realizados con tejido de arterias temporales provenientes de pacientes con esta enfermedad (63,67,68). El consenso actual sobre la secuencia de acontecimientos que se producen en la ACG comienza con una activación inmunitaria inicial e infiltración celular del tejido arterial, seguida de la amplificación de la respuesta inflamatoria y la remodelación del tejido vascular.

## ***Activación de la respuesta inmune e infiltración celular del tejido arterial***

Se ha propuesto que el proceso inflamatorio en la ACG se inicia con la activación de las células dendríticas. Esta descrito que, en las arterias normales, las células dendríticas ubicadas en la adventicia de la pared de las arterias actúan como centinelas que conforman la primera línea de defensa inmunitaria. Las células dendríticas inmaduras son tolerogénicas, lo que favorece la falta de respuesta de las células T. Sin embargo, a través de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PPR, por sus siglas en inglés) como los receptores tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés), las células dendríticas pueden detectar señales de peligro generadas por patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) o a patógenos (PAMPs) e iniciar la cascada inmune e inflamatoria (67,69).

Después de su activación, las células dendríticas comienzan a producir citoquinas y quimioquinas, como CCL18, CCL19, CCL20 y CCL21, que inducen el reclutamiento de más células dendríticas que serán retenidas en la pared del vaso afectado debido a la expresión del receptor de estas quimioquinas (CCR7) (Figura 4A) (63,69). Además, estas células también expresan altos niveles del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) de clase II (MHC-II) y moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86), lo que las hace capaces de activar y reclutar a los linfocitos T (63,67,68).

Por otro lado, se ha reportado en otros estudios, que la lesión inmunológica inicial se produce por la invasión del tejido arterial por parte de los linfocitos T y los monocitos. En relación con esto, se describe que los linfocitos T reclutados se infiltran en la adventicia a través de los capilares donde las células endoteliales expresan moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1. Asimismo, en la ACG se ha observado una alteración de la función del receptor de muerte programada PD-1 y su

ligando PD-L1 en las arterias temporales afectadas por esta vasculitis, y se cree que esto contribuye a la infiltración excesiva de linfocitos T activadas en los vasos sanguíneos afectados (Figura 5A) (63).

En otros estudios, se ha encontrado que la expresión aberrante del receptor de membrana NOTCH1 en las células T CD4+ circulantes de pacientes con ACG estaría implicado en permitir la transición de este tipo celular de la sangre al tejido arterial, lo que representa otro importante defecto de tolerancia en esta enfermedad. Se ha descrito que las células T CD4+ NOTCH1+ de pacientes con esta enfermedad reconocen la proteína JAGGED1, expresada de forma aberrante en la superficie de las células endoteliales de los capilares por la senescencia del tejido vascular, facilitando así su invasión en la pared del tejido arterial (69,70). Asimismo, se ha descrito un defecto molecular en los monocitos sanguíneos circulantes de pacientes con ACG que otorga a estas y a otras células la capacidad de invadir el tejido arterial. Específicamente, se puntualiza que los monocitos circulantes de pacientes con ACG, producen espontáneamente grandes cantidades de metaloproteinasa de matriz (MMP, por sus siglas en inglés) -9 (MMP-9), la cual digiere la membrana basal para superar la barrera entre los vasos capilares y el tejido extracelular (69,71).

Además de las lesiones tisulares tempranas, se ha descrito que la ACG se caracteriza por una intensa inflamación sistémica inducida por la IL-6. Esta citoquina es producida por los monocitos, células dendríticas, y células endoteliales debido a señales de daño temprano desempeñando un papel clave en diferenciación de las células T. También, la IL-6 estimula la producción de proteínas de respuesta de fase aguda como la PCR y el fibrinógeno, lo que provoca un aumento de los niveles de VSG y, sus niveles séricos se asocian con recaídas en la ACG (68).

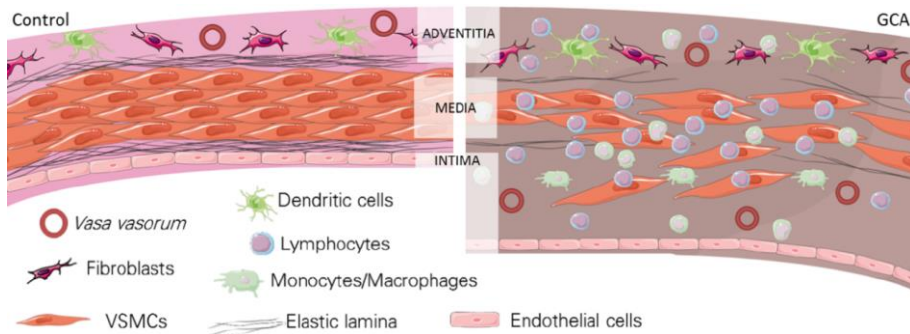
## ***Amplificación de la respuesta inflamatoria***

Una vez en el tejido arterial, las células T se exponen a señales estimulantes, se expanden clonalmente y liberan varias citoquinas proinflamatorias. Diferentes investigaciones han demostrado que dos linajes diferentes de los linfocitos T CD4 + están involucradas en la fisiopatología de la ACG, las células Th1 y Th17. La respuesta mediada por las células Th1, caracterizada por la producción interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), parece participar en la formación de granulomas y la persistencia crónica de la enfermedad. Las células Th17 se caracterizan por la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-17A (IL-17A) (Figura 5B) (63,67,68). Además, en los infiltrados inflamatorios de arterias temporales de pacientes con ACG se han identificado citoquinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-18, IL-21, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), IL-6 e IL-23, que promueven la diferenciación de las células Th1 y Th17 e inicia un bucle positivo que respalda la progresión de los infiltrados inflamatorios y la enfermedad (69).

Las principales células blanco del IFN- $\gamma$  son los macrófagos, células que son reclutadas en la pared vascular para formar la destacada reacción granulomatosa y la formación de las típicas células gigantes multinucleadas (MNGCs, por sus siglas en inglés). Al mismo tiempo, los macrófagos también promueven la cascada inflamatoria a través de la producción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), y participan en el proceso de lesión y remodelado vascular, a través de la liberación de citoquinas, factores de crecimiento, especies reactivas de oxígeno y metaloproteinasas de matriz. Asimismo, la liberación de mediadores inflamatorios por los macrófagos provoca probablemente la destacada respuesta inflamatoria sistémica característica de la ACG (Figura 5C) (68,69,72).

## Remodelación del tejido vascular

Desde el punto de vista histológico, en condiciones normales se pueden distinguir tres capas diferentes en la pared arterial la capa interna se llama túnica íntima y está formada por células endoteliales y matriz extracelular. Esta capa y la túnica media, segunda capa, están separadas por la lámina elástica interna. La túnica media, está formada principalmente por células del musculo liso responsables de la vasoconstricción y vasodilatación. La lámina elástica externa limita la capa media y la adventicia o túnica externa. Esta última, formada por tejido conectivo, fibras de colágeno, fibras nerviosas, células dendríticas residentes, fibroblastos y pequeños vasos capilares llamados *vasa vasorum* involucrados en la manutención de la pared arterial desde vasos sanguíneos de mayor calibre (Figura 4) (73).



**Figura 4.** Representación esquemática de la pared de un vaso sanguíneo de mediano y gran calibre de un control sano (panel izquierdo) y de un paciente con ACG (panel derecho). Adaptado de Planas-Rigol et al (30).

A diferencia de lo que se encuentra en la pared normal de una arteria, las alteraciones histológicas clásicas de la ACG consisten en un infiltrado inflamatorio de células mononucleares en las tres capas de la pared arterial con el deterioro de las láminas elásticas y el engrosamiento de la capa íntima. También, se observan células gigantes multinucleadas, células características de la ACG, que están presentes en más de mitad de los pacientes afectados con esta enfermedad (Figura 4).

Además de la producción de citoquinas proinflamatorias, los monocitos y macrófagos en el tejido vascular secretan MMP-2 y MMP-9 o factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF, de sus siglas en inglés), probablemente involucrados, respectivamente, en la destrucción de membranas elásticas y la proliferación y migración de VSMCs comenzando así la hiperplasia de la íntima en el tejido arterial. De este modo, esta hiperplasia puede dar lugar a una oclusión parcial o completa de la luz arterial que conduce a las complicaciones isquémicas que se observan normalmente en esta enfermedad. Además de los PDGF, la hiperplasia también se genera por otros factores de crecimiento mesenquimales expresados en arterias temporales, como el TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés). La combinación de especies reactivas de oxígeno, intermediarios reactivos del nitrógeno y MMPs contribuye a la inducción de apoptosis de las VSMC y la destrucción de la lámina elástica interna del tejido arterial (Figura 5D) (63,67,69).

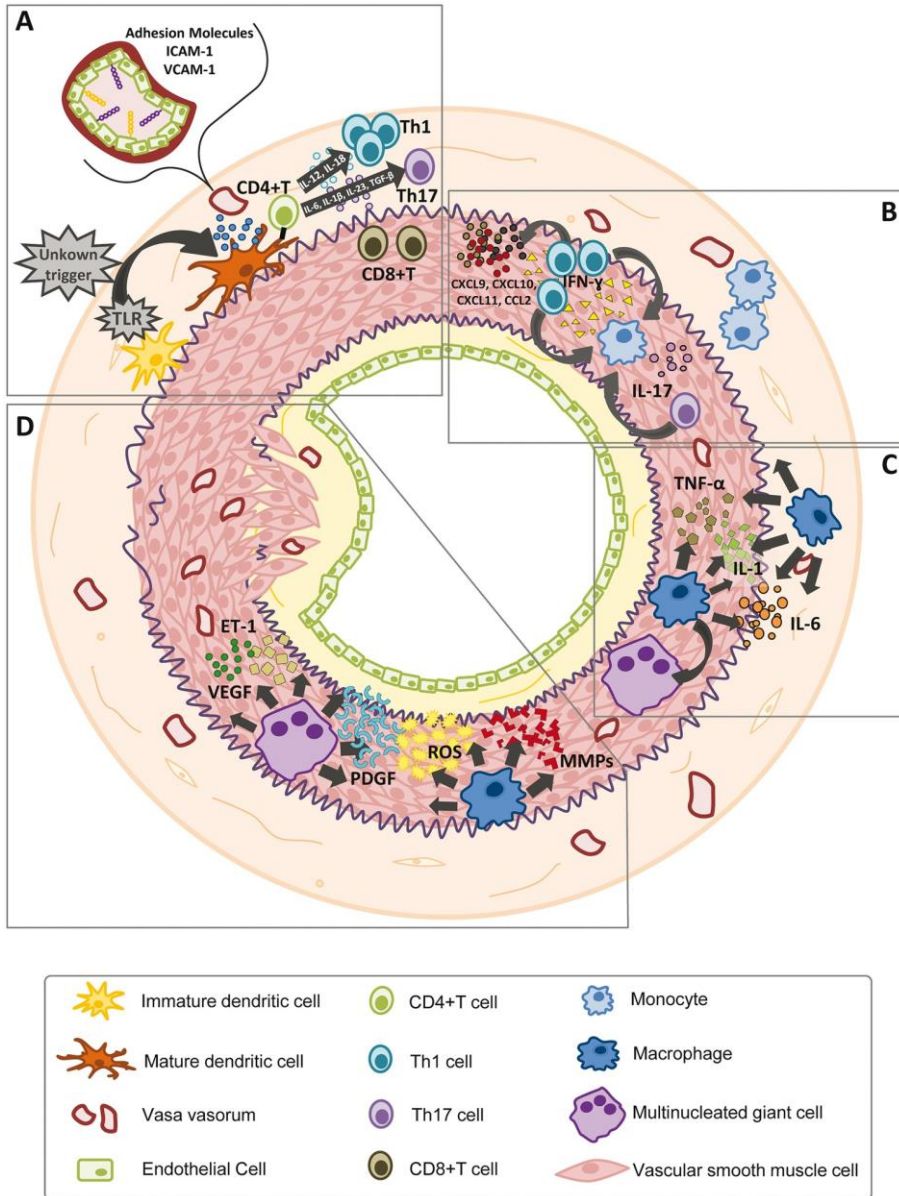
### ***Mecanismos adicionales***

Otros mecanismos han sido relacionados con la inmunopatogénesis de la ACG. Se ha descrito que los neutrófilos juegan también un papel importante en la respuesta inmune de la enfermedad. Se ha detectado el reclutamiento local y la infiltración de este tipo celular en la adventicia y la media de las arterias afectadas en la ACG, lo que contribuye al daño vascular a través de la producción de altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que conducen a una mayor permeabilidad de la barrera endotelial (74).

Asimismo, las células T reguladoras (Treg), que limitan la activación del sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria, también están presentes en las lesiones vasculares y disminuyen en la sangre periférica

de pacientes con ACG. Estas células, pueden perder transitoriamente su estado supresor y producir IL-17A en un microambiente proinflamatorio, como el observado en las lesiones de pacientes con ACG. Estas anomalías se revierten en las células Treg de sangre periférica en pacientes con ACG tratados con tocilizumab, lo que pone de manifiesto el papel de esta citoquina en la promoción de un fenotipo fuertemente inflamatorio en las células Treg (69,75). Además, de las células Th1, Th17 y Treg, las células T CD8+ también se infiltran en la pared arterial en respuesta a quimioquinas y pueden producir citoquinas, como el IFN- $\gamma$ , y moléculas citotóxicas como granzimas y perforinas (Figura 5A) (69,76).

Aunque se ha detectado la presencia de células B en las lesiones de pacientes con ACG, estas no son abundantes. Si bien la ACG se ha sido considerado principalmente como una enfermedad mediada por células T, es importante tener en cuenta que los linfocitos B son cruciales para la activación de estas células. En pacientes con ACG activa, los niveles circulantes de células B disminuyen, pero se recuperan con el tratamiento y, se cree que son reclutados en los vasos sanguíneos inflamados. Igualmente, la producción de IL-6 por parte de las células B aumenta y el factor de activación de las células B (BAFF, por sus siglas en inglés) se asocia con la actividad de la enfermedad. Además, se han detectado diferentes autoanticuerpos en suero de pacientes con esta enfermedad, incluyendo anticuerpos contra la ferritina y proteínas del endotelio vascular como la, vinculina y la anexina V, sin embargo, aún no se ha encontrado una asociación específica con la ACG y, es probable que muchos de estos autoanticuerpos se generen debido a la inflamación y la lesión tisular en lugar de tener un papel patogénico principal (68,69,77).



**Figura 5.** Representación esquemática de los mecanismos inmunopatogénicos implicados en la inflamación y remodelado vascular en la ACG. Terrades-García et al, 2017 (61).



## 1.3. Aproximaciones ómicas para el estudio de la ACG

### 1.3.1. Estudios genéticos

Los primeros estudios de asociación de genes candidatos realizados en la ACG identificaron la región del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) de clase II (HLA-II), concretamente la presencia de los alelos *HLA-DRB1\*0401* y *HLA-DRB1\*0404*, como la región de susceptibilidad más consistente para la ACG. Además, la presencia de estos alelos se ha relacionado con una mayor predisposición para el desarrollo de manifestaciones visuales, así como con la resistencia al tratamiento con glucocorticoides, lo que da una idea del importante papel que desempeñan estos alelos en la fisiopatología de esta enfermedad (78–80). En los últimos años, se han realizado otros estudios de asociación de genes candidatos en regiones genómicas no relacionadas con el HLA y algunos de estos loci se han logrado validar en diferentes poblaciones, representando así posibles factores de riesgo genético para esta enfermedad. Estos loci fueron *IL33*, que codifica un miembro de la familia de la IL-1 involucrada en la producción de citoquinas proinflamatorias, angiogénesis y permeabilidad vascular (81); *IL17A*, que codifica una citoquina proinflamatoria con un papel relevante en la diferenciación de linfocitos Th17 (82); *VEGF*, que codifica un mediador pro-angiogénico (83,84); y *NLRP1*, que codifica una proteína implicada en la formación del inflamosoma y que activa las caspasas que conducen a la activación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL-18 (85). Además, con el avance de la medicina personalizada, la aparición de plataformas de genotipado masivo y la formación de un gran consorcio centrado en el estudio de la base genética de la ACG, se ha logrado un progreso significativo en la identificación del componente genético de esta vasculitis. Hasta ahora, se han realizado dos estudios genéticos a gran escala en ACG, un GWAS y un estudio de *ImmunoChip*. Ambos

estudios han confirmado que el alelo clásico *HLA-DRB1\*04* es la asociación más consistente con esta enfermedad. Además, también identificaron varios loci no HLA que desempeñan un papel relevante en la predisposición genética de la ACG, incluyendo *PTPN22*, *PLG* y *P4HA2* (86,87).

La asociación entre *PTPN22* y ACG se identificó inicialmente en un estudio de asociación de gen candidato y posteriormente se confirmó utilizando la estrategia *ImmunoChip*. Este gen codifica para una tirosina fosfatasa involucrada en varias vías de señalización inmune, como la vía del receptor de las células T (TCR, por sus siglas en inglés) y la activación humoral de las células B. La señal más fuerte dentro de este locus corresponde a una variante funcional (rs2476601), previamente asociada con múltiples trastornos inmunomediados, que da como resultado un cambio del aminoácido arginina a triptófano (R620W). Se ha descrito que llevar el alelo de riesgo del polimorfismo rs2476601 da como resultado una mayor reactividad de los linfocitos B, una señalización del TCR desregulada y una capacidad reducida para la producción de interferón tipo 1 (86,88). Por otro lado, *PLG*, que codifica para el plasminógeno, está involucrado en diferentes procesos relevantes para la ACG, como la angiogénesis, el reclutamiento de los linfocitos y la producción de mediadores inflamatorios, como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, mientras que *P4HA2* es un importante gen de respuesta a la hipoxia cuya expresión es inducida por el factor inducible de hipoxia-1 (HIF-1), que también induce la expresión de otros genes involucrados en ACG como *IL6*, *MMP9* y *VEGF* (65,87). A pesar de los avances logrados, los factores genéticos identificados solo representan una proporción limitada de la heredabilidad y la susceptibilidad a la ACG, haciendo necesario seguir investigando en mayor profundidad la predisposición genética de esta enfermedad (86,87,89). En la tabla 1 se muestran las Asociaciones genéticas fuera de la región del HLA para esta enfermedad.

**Tabla 1. Asociaciones genéticas fuera de la región del HLA en estudios con buena potencia estadística.**

Año	Gen	SNPs	Ubicación	Población	Casos/Controles	Estudio	OR [IC 95%]	Valor- p*	Ref.
2013	<i>NLRP1</i>	rs8182352	Intergénica	España, Italia	685/2.898	Gen candidato	1.2 [1.06-1.35]	2.62E-03	(85)
2013	<i>PTPN22</i>	rs2476601	Región codificante	España, Italia, Alemania, Noruega	911/8136	Gen candidato	1.62 [1.29-2.04]	1.06E-04	(88)
2014	<i>IL17A</i>	rs2275913	Intergénica	España, Reino Unido, Alemania, Noruega	685/2.898	Gen candidato	1.17 [1.06-1.29]	1.85E-04	(82)
2014	<i>IL17A</i>	rs7747909	3'-UTR	España, Italia, Alemania, Noruega	1.266/3.779	Gen candidato	1.15 [1.04-1.27]	8.49E-03	(82)
2014	<i>IL33</i>	rs7025417	Intrónica	España, Italia, Alemania, Noruega	1.363/3.908	Gen candidato	0.88 [0.78-0.99]	4.10E-02	(81)
2015	<i>LRRC32</i>	rs10160518	Intrónica	España, Reino Unido, EE. UU, Canadá, Italia, Alemania, Noruega	1.651/15.306	Inmunochip	1.2 [1.11-1.29]	4.39E-06	(86)
2017	<i>PLG</i>	rs4252134	Intrónica	España, Reino Unido, EE. UU, Canadá, Italia, Alemania, Noruega, Francia, Países Bajos, Suiza, Irlanda	2.134/9.125	GWAS	1.28 [1.19-1.39]	1.23E-10	(87)
2017	<i>P4HA2</i>	rs128738	Intrónica	España, Reino Unido, EE. UU, Canadá, Italia, Alemania, Noruega, Francia, Países Bajos, Suiza, Irlanda	2.134/9.125	GWAS	1.32 [1.20-1.45]	4.60E-09	(87)

SNPs: polimorfismo de un solo nucleótido, UTR: región no traducida, GWAS: Estudio de asociación del genoma completo, OR: razón de probabilidades para el alelo menor, IC: intervalo de confianza. \*Valor estadístico para el test alélico

### 1.1.1. Estudios epigenéticos

El término epigenética fue descrito por Conrad Hal Waddington en 1942 con el fin de describir a todos los mecanismos físicos que intervienen en la interacción dinámica entre los factores genéticos y medioambientes que, a su vez, determinan el desarrollo, la diferenciación y la identidad de un determinado fenotipo celular. Esos mecanismos no implican cambios en la secuencia del ADN en sí, sino que consisten en modificaciones químicas sobre el ADN y las proteínas histonas a las que el genoma está asociado y, en conjunto, constituyen las marcas epigenéticas de una célula (90). En este sentido la marca epigenética más estudiada hasta el momento es la metilación del ADN, proceso que consiste en la adición de un grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ) al quinto carbono de una citosina seguida de una guanina (dinucleótido CG o sitio CpG) en la molécula de ADN. Además, este mecanismo es altamente estable y heredable en divisiones celulares sucesivas, lo que la hace fácil de analizar e interpretar en una variedad de contextos (91).

En ciertas regiones genómicas, los sitios CpG se agrupan en las llamadas islas CpG, las cuales se encuentran en muchos promotores de genes en los mamíferos. Originalmente, la metilación del ADN se estudiaba principalmente en el contexto de los promotores génicos que contenían islas CpG. En tales contextos, la metilación del ADN generalmente se correlacionaba negativamente con la expresión génica. Esa observación inicial dio lugar a la idea de que la metilación del ADN es principalmente un mecanismo represivo. Sin embargo, evidencias posteriores mostraron relaciones opuestas entre la metilación del ADN y la expresión génica dependiendo en gran medida del organismo, tipo de célula y ubicación genómica donde ocurre (92,93).

Hasta el momento, solo se ha realizado un estudio de metilación del ADN en el tejido arterial de pacientes con ACG. En este, se realizó un

análisis de los perfiles de metilación del ADN a nivel genómico comparando 12 pacientes con TAB positiva y 12 pacientes con TAB negativa, encontrando más de 800 genes diferencialmente hipometilados en los pacientes con TAB positiva. Los sitios hipometilados incluyeron genes proinflamatorios (*CD6*, *CD40LG*, *CCR7*, *IFNG*, *IL1B*, *IL2*, *IL6*, *IL18*, *IL21*, *IL23R*, *LTA*, *LTB*, *NLRP1*, *RUNX3* y *TNF*), genes que codifican proteínas del receptor de las células T (*CD3D*, *CD3E*, *CD3G* y *CD3Z*) y, genes involucrados en la activación de células T (*NFATC1*, *NFATC2*, *PPP3CC* y *PTPN22*). Además, en el análisis de enriquecimiento de vías moleculares los genes que mostraron niveles de hipometilación mostraron un mayor enriquecimiento en las vías biológicas que implican la activación y diferenciación de células Th1 y Th17, específicamente en la señalización del TCR y las vías regulatorias de la calcineurina. Además, los niveles más bajos de metilación se observaron en el factor de transcripción *RUNX3*, que está involucrado en la maduración de células Th1. Así, en este estudio, se notificó que las modificaciones epigenéticas en genes relacionados con el sistema inmunológico podrían influir en la activación de las células T y su posterior polarización hacia las células Th1/Th17 durante el desarrollo de la ACG (94).

### **1.1.2. Estudios transcriptómicos**

La expresión génica es el proceso mediante el cual la información en la secuencia del ADN es transcrita en un producto funcional, generalmente ARN mensajero (ARNm). A parte de los eritrocitos, que no tienen núcleo, y los gametos sexuales que poseen genomas haploides, el contenido genético es el mismo en todas las células del cuerpo humano. La diversidad de tipos celulares y de tejidos, así como las respuestas dinámicas a los cambios en el entorno, se logran mediante la activación y el silenciamiento transcripcional de ciertas partes del genoma para modificar los niveles de expresión de los genes. La expresión génica es un

proceso altamente regulado y coordinado por diferentes mecanismos genéticos y epigenéticos (95,96).

El ARN comprende tanto el ARNm que codifica proteínas como varias especies de ARN no codificantes (ARNnc); juntas, estas moléculas conforman el transcriptoma de una célula. El ARN ribosomal (ARNr) y el ARN de transferencia (ARNt) representan la mayoría de los ARNnc en la célula y son fundamentales para la traducción de proteínas a partir del ARNm. Además, las moléculas de ARN también actúan como importantes reguladores con implicaciones en la diferenciación tisular, el desarrollo, la proliferación y el metabolismo celular. Los ARN no codificantes largos (ARNlinc), que son particularmente importantes para los procesos de impronta genómica, y los microARNs (miARNs), que pueden interferir con la conversión de ARNm en proteína, son las especies de ARNnc más estudiadas. Los miARNs son pequeñas moléculas de ARN con una longitud de alrededor de 19-25 nucleótidos que pueden unirse complementariamente al ARNm para su degradación. La expresión aberrante de los miARNs se ha relacionado con una amplia gama de enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades infecciosas e inmunomediadas (96-98).

En la literatura científica se han reportado una variedad de genes diferencialmente expresados en biopsias de arteria temporal de pacientes con ACG. Todos estos genes, fueron evaluados por estudios de inmunohistoquímica y se confirmaron mediante la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real. Así, se observaron niveles significativos de expresión de ARNm para citoquinas y quimioquinas (por ejemplo, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-22, IL-32, IL-33, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , CXCL13,) involucradas en la fisiopatología de la ACG, enzimas involucradas en la degradación del tejido arterial (por ejemplo, MMP-2, MMP-9) y sus inhibidores (TIMP-1, TIMP-2) y moléculas involucradas en la regulación

de linfocitos, como el ligando del factor de necrosis tumoral (TNFSF13) y el factor activador de células B (BAFF)(99–105).

Hasta el momento, solo se ha publicado un estudio de expresión génica utilizando la plataforma de *microarrays*. En este estudio, se compararon dos TABs positivas con dos TABs negativas para ACG. Los resultados más relevantes de este estudio fueron la expresión diferencial de alrededor de 200 genes, donde los más relevantes fueron *CHI3L1*, que codifica para la proteína 1 similar a la quitinasa-3; *MARCO*, que codifica para el receptor de macrófagos y, *SERPINA1*, que codifica para una serina proteasa. Además, se demostró por primera vez la expresión significativa de la MMP-12 en esta enfermedad (105,106).

En cuanto a los estudios de RNA-seq, se han reportado diferentes investigaciones. En un estudio longitudinal, donde se compararon los perfiles de expresión génica de células T CD4+ y CD8+ de 16 pacientes con ACG, se reportó que después de 12 meses de seguimiento solo en las células T CD8+ se mantuvo la expresión diferencial de los genes *SGTB*, asociado a apoptosis neural y *FCGR3A*, previamente asociado a la TAK. Asimismo, se detectaron genes que se correlacionaron tanto con los síntomas como con los marcadores bioquímicos utilizados para el diagnóstico de la enfermedad, en específico, en las células T CD8+, el gen de la *IL32* se correlacionó con la PMR, la ceguera bilateral y la muerte (107). En otro estudio, se compararon los perfiles de expresión génica de las células Treg de 41 pacientes con ACG, clasificados con enfermedad activa y en remisión, y 21 controles sanos. En este estudio, se encontraron genes desregulados en procesos biológicos relacionados con factores de transcripción (*FOXP3*, *IRF4*), enzimas glucolíticas (*HK1*, *PFKP*) y mediadores de la ruta de señalización de la IL-2 (*IL2RB*, *STAT5A*, *SOCS1*) (108). Por último, en un tercer artículo publicado recientemente, se compararon los transcriptomas de células de sangre periférica de pacientes con ACG y TAK sin tratamiento y controles sanos. encontraron

739 genes expresados diferencialmente entre todos los pacientes y los controles. Además, en el análisis de enriquecimiento de vías y la deconvolución celular con *CIBERSOT*, mostraron que los genes regulados negativamente en la ACG estaban asociados con la activación de las células B. y la regulación de los macrófagos (109).

En cuanto al análisis de miARNs, se han identificado miARNs sobreexpresado en tejido de arteria temporal. En un primer estudio se descubrieron un total de 7 miARNs (miR-146<sup>a</sup>/-146b-5p/150/155/21/299-5p) sobreexpresado en tejido de arteria temporal inflamada en comparación con el tejido no inflamado. Estos miARNs desempeñan un papel en la regulación de la respuesta inflamatoria en células T, macrófagos y células dendríticas (110). Otros dos estudio en los cuales compararon biopsias de arteria temporal positivas y negativas en pacientes con ACG, reportaron la sobreexpresión significativa de nueve miARN con funciones proinflamatorios correlacionadas con los hallazgos histopatológicos característicos de esta vasculitis (miR-132-3p/-142-3p/-142-5p/-155-5p/-210-3p/-212-3p/-326/-342-5p/-511-5p) y la regulación negativa de seis miRNAs relacionados con procesos regulatorios de la respuesta inmune (miR-30a-5p/-30b-5p/-30c-5p/-30d-5p/-30e-5p/-124-3p) (111,112). Un último estudio, encontró la sobreexpresión significativa de 4 miARNs (miR-146b-5p/155-5p/511-5p/miR-21-5p) y la regulación negativa de 3 miARNs (miR-143/145/30a-5p/125a-5p), correlacionados con los hallazgos encontrados en la ecografía de las arterias temporales entre individuos afectados y no afectados con ACG (113).





## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La ACG es una enfermedad crónica que representa un desafío clínico debido a la dificultad de un diagnóstico temprano y a la necesidad de tratamientos más seguros y eficaces. Además, a pesar de los avances logrados en los últimos años, el conocimiento de la etiopatogénesis de esta vasculitis aún sigue siendo limitado. En este contexto, el objetivo principal de la presente tesis doctoral fue obtener un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la ACG mediante el estudio de los perfiles de metilación del ADN y expresión génica de monocitos CD14+, células relevantes en los procesos inflamatorios locales y sistémicos de esta enfermedad.

Los objetivos específicos de esta tesis doctoral fueron:

1. Realizar estudios del metiloma y transcriptoma completo en monocitos CD14+ provenientes de pacientes con ACG y controles sanos.
2. Identificar las alteraciones de los perfiles de metilación del ADN y de expresión génica de los monocitos CD14+ subyacentes al estado activo de la enfermedad.
3. Caracterizar los patrones de metilación del ADN y expresión génica que se producen en los monocitos CD14+ de los pacientes de ACG en remisión y el efecto del tratamiento con GC.
4. Detectar los mecanismos moleculares involucrados en la ACG mediante el análisis de enriquecimiento de vías de los genes diferencialmente metilados / expresados obtenidos en los objetivos anteriores.
5. Investigar la correlación entre las alteraciones en los niveles de metilación del ADN y los cambios de expresión génica detectados en los objetivos anteriores.



## **3. MATERIALES Y METODOS**

### **3.1. Población de estudio**

Este estudio transversal estuvo compuesto por un total de 113 individuos españoles, de los cuales 82 son pacientes con ACG confirmada con biopsia de arteria temporal y 31 controles sanos pareados por sexo y edad. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de clasificación de la enfermedad establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990(31). Además, los pacientes con ACG fueron seleccionados de forma consecutiva entre aquellos recién diagnosticados y aquellos que asistían a sus controles médicos rutinarios en la consulta externa del Hospital Clínic de Barcelona. Además, tres grupos de pacientes fueron definidos de acuerdo con el estado clínico de la enfermedad en el momento de la recolección de la muestra sanguínea, los grupos que se definieron fueron : a) enfermedad activa (n = 20): pacientes recién diagnosticados sin tratamiento (n = 16) o con un máximo de 2 días de tratamiento con glucocorticoides (GC) (n = 2), o pacientes con una recaída de la enfermedad durante el seguimiento (n = 2); b) remisión con tratamiento (n = 33): pacientes que presentan la enfermedad en remisión con dosis bajas de prednisona (<10mg/día) durante un mínimo de 1 mes; y, c) en remisión sin tratamiento (n = 29): pacientes en remisión de la enfermedad sin ningún tratamiento durante al menos 1 mes. Cabe resaltar que la remisión se definió como la ausencia de síntomas relacionados con ACG junto con reactantes de fase aguda normales. Los pacientes que no se ajustaron a estas tres categorías no fueron tenidos en cuenta. Las muestras de los controles sanos se obtuvieron de individuos que acompañaban a los pacientes a sus controles y consultas médicas a la clínica. Todas las muestras de pacientes con ACG y controles sanos se recolectaron en el Hospital Clínic de Barcelona y todos los participantes

firmaron un formulario de consentimiento informado de acuerdo con las pautas éticas de la declaración de Helsinki de 1975. Además, el comité de ética del hospital aprobó este estudio. Las características clínicas y de laboratorio de los individuos incluidos en el estudio se resumen en la tabla 2.

### **3.2. Aislamiento de monocitos CD14+ y extracción del ADN-ARN**

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs, pos sus siglas en inglés) a partir de sangre total mediante centrifugación de gradiente de densidad utilizando el reactivo *Ficoll-Paque* (Rafer, Zaragoza, España). Para el posterior aislamiento de los monocitos CD14+, las PBMCs se incubaron con diferentes anticuerpos conjugados, CD14-PE, y CD15-FITC, (MiltenyiBiotec, Alemania) en un tampón de tinción (PBS con 2mM de EDTA y 4% de suero fetal bovino) durante 20 minutos en la oscuridad. Los monocitos CD14+ se aislaron posteriormente por selección positiva como células CD14+CD15- mediante citometría de flujo y se almacenaron a -80°C.

El ADN genómico y el ARN total se extrajeron del mismo pellet celular utilizando el kit universal AllPrep DNA/RNA/miRNA (Qiagen, Hilden, Alemania), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADN y el ARN se cuantificaron con el Nanodrop ND-2100 y el kit comercial Qubit® dsDNA BR Assay (Invitrogen), respectivamente. Además, la calidad del ARN se determinó mediante el Sistema Bioanalyzer 2100 (Agilent, CA, EE. UU.).

**Tabla 2. Hallazgos clínicos y de laboratorio de los individuos incluidos en el estudio.**

	Pacientes con ACG (n=82)	Controles (n=31)
<b>Características generales</b>		
Edad en años (media ± DE)	74.9 ± 9	73.3 ± 8.8
Sexo, no. mujeres/no. Hombres	54/28	15/16
<b>Manifestaciones clínicas [n (%)]</b>		
<b>Síntomas craneales</b>		
Dolor de cabeza	70 (85.4)	N.A.
Claudicación de la mandíbula	40 (48.8)	N.A.
Arteria temporal anormal en la palpación*	67 (81.7)	N.A.
<b>Eventos isquémicos**</b>	26 (31.7)	N.A.
Permanentes	11 (13.4)	N.A.
Reversibles	15 (18.3)	N.A.
<b>Manifestaciones sistémicas</b>		
Fiebre	30 (36.6)	N.A.
Polimialgia reumática	21 (25.6)	N.A.
<b>Hallazgos que demuestran LVV [n (%)]<sup>#</sup></b>	56/75 (75)	N.A.
<b>Parámetros de laboratorio (media ± DE)</b>		
VSG, mm/hora	90 ± 28	N.A.
PCR, mg/dl	9.2 ± 6.3	N.A.
Hemoglobina, g/dl	11.2 ± 1.5	N.A.

ACG= arteritis de células gigantes; n = número; DE= desviación estándar; LVV= vasculitis de grandes vasos; VSG= velocidad de sedimentación globular; PCR= proteína C reactiva, N.A. = no aplica

\*Disminución o ausencia de pulso y/o arteria temporal dilatada, nodular, indurada, hinchada o sensible a la palpación.

\*\*Las complicaciones isquémicas permanentes incluyen la pérdida visual establecida o la diplopía y el ictus; y las complicaciones isquémicas reversibles incluyen la amaurosis fugax, la diplopía transitoria y el accidente isquémico transitorio.

# Tomografía computarizada (TC) con angiografía o tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) combinada con TC que muestre afectación de la aorta y/o de las ramas principales (supraaórticas y/o abdominales) (engrosamiento aumentado con realce retardado del contraste de la pared vascular en la angio-TC, o hipermetabolismo arterial con FDG en la PET-TC).

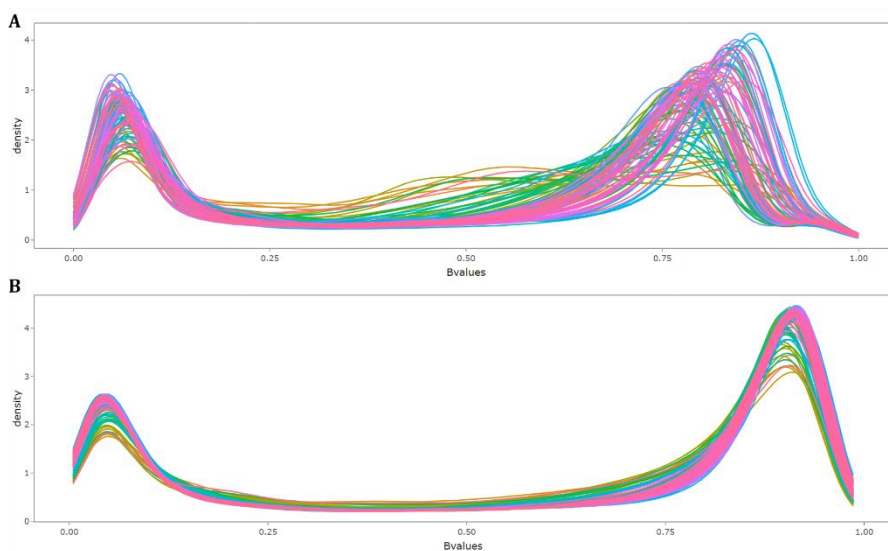
### 3.3. Ensayo de metilación del ADN, tratamiento de los datos y control de calidad

El tratamiento con bisulfito sódico (desaminación de las citosinas no metiladas en uracilos) se realizó con quinientos nanogramos (500ng) de cada muestra de ADN, utilizando el kit *EZ DNA methylation™* (Zymo Research, Irvine, CA, EE. UU.) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras se amplificaron e hibridaron con la matriz "*Infinium Methylation EPIC-BeadChip array*" (Illumina, Inc., San Diego, CA, EE. UU.). Para minimizar los efectos de lotes (*batch effect*), las muestras se distribuyeron aleatoriamente en todas las matrices y placas utilizadas en el experimento. La hibridación de las muestras y el escaneo de las matrices se realizaron en la Plataforma Genómica del Instituto de Investigación Josep Carreras (Barcelona, España).

El procesamiento y control de calidad de los datos crudos provenientes del ensayo de metilación del ADN (archivos IDAT), se realizó utilizando *ShinyÉPICO*, un programa gráfico basado en los paquetes *minfi* y *limma* del software estadístico R (114–116).

En primer lugar, se eliminaron las muestras con una mala hibridación y/o conversión con el bisulfito de sodio. Para ello, mediante el "*density plot*" se comprobó la distribución de los valores de metilación (Figura 6A). Aquellas muestras que no se ajustaran a la distribución bimodal de este gráfico indicaban que la medición de la señal no había sido adecuada y, por lo tanto, estas muestras se eliminaron del análisis. También, se excluyeron del análisis aquellas muestras con discordancia de género entre la predicción realizada y la información demográfica de la base de datos. Además, utilizando la información alélica de 59 sondas diseñadas para SNPs, incluidas en la matriz, se verificó la existencia de muestras duplicadas y se excluyó a un individuo de cada par de duplicados.

En segundo lugar, se eliminaron las sondas con un valor de detección  $p < 0,01$  y, a su vez, para evitar cualquier tipo de sesgo técnico o biológico también se excluyeron las sondas que no mapearan en sitios CpGs, sondas que contenían un SNP en el sitio de interrogación de la CpG o en el sitio de extensión de un nucleótido, así como las sondas localizadas en los cromosomas sexuales. Para la anotación de las CpGs se utilizó el fichero proporcionado en el paquete *minfi* “*IlluminaHumanMethylationEPICmanifest v0.4.05*” y el genoma de referencia GRCh38 (117).



**Figura 6.** Density plot. Se muestra la distribución de los valores Beta ( $\beta$ ) (niveles de metilación) de las muestras analizadas. Se observan dos picos centrados alrededor de 0 (no metilado) y 1 (metilado). A) Density plot de los valores beta sin procesar. B) Density plot de los valores beta normalizados con los métodos Noob+Quantile.

En tercer lugar, y con el objetivo de eliminar la varianza técnica, se normalizaron los valores crudos de metilación utilizando el método Noob+Quantile, procedimiento que permite normalizar las muestras entre y dentro de cada matriz utilizada en la parte experimental (Figura

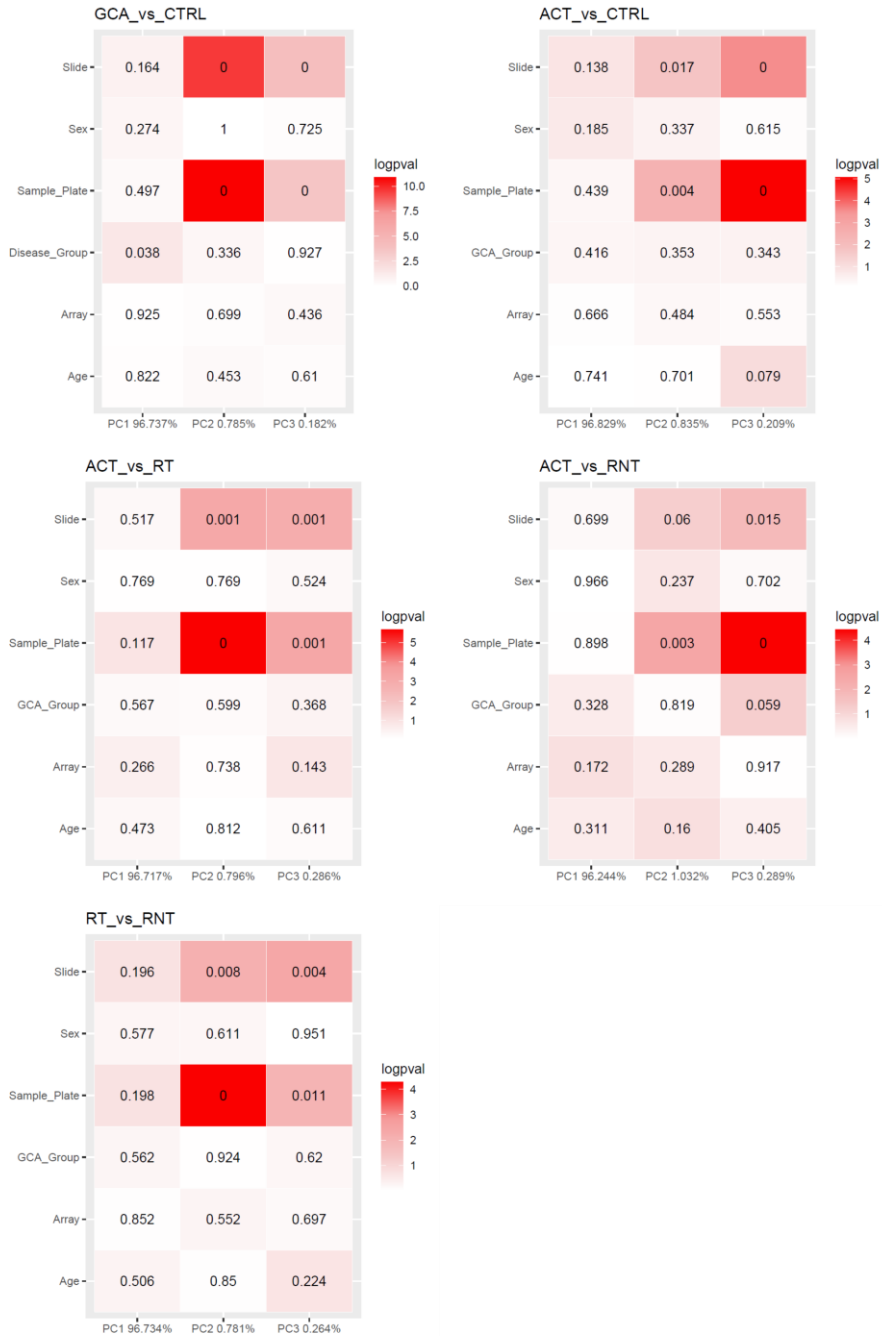


6B). Tras la normalización, para cada individuo y sitio CpG, se midieron los niveles de metilación del ADN mediante los valores beta ( $\beta$ ), los cuales fueron utilizados con fines de representación visual e interpretación biológica de los datos. El valor de  $\beta$  oscila entre 0 y 1 y, corresponde a la proporción de intensidad de las sondas metiladas y no metiladas. Un valor de 0 indica que no hay niveles de metilación y un valor de 1 indica un nivel de metilación total. Para un comportamiento más adecuado de las diferentes pruebas estadísticas, los valores beta se convirtieron en valores M (valores beta transformados  $\log_2$ )(118).

### **3.4. Análisis de la metilación diferencial.**

Con el fin de identificar asociaciones entre los niveles de metilación del ADN y los diferentes grupos clínicos de nuestra cohorte de pacientes con ACG, se realizó una prueba t moderada de *eBayes* usando el paquete estadístico *limma* e incluyendo las funciones “*trend*” y “*robust*”. La corrección por test múltiples se determinó con el método de tasa de falso descubrimiento de Benjamini-Hochberg (FDR, por sus siglas en inglés) y aquellas sondas con un FDR <0.05 se consideraron posiciones diferencialmente metiladas (DMPs, por sus siglas en inglés).

Además, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para cada comparativa realizada en el estudio con el fin de examinar la contribución de todos los potenciales factores de confusión o covariables (sexo, edad, matriz y placa de muestra). Se aplicó la correlación de Pearson o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en función de si la variable de interés era continua o categórica. Se consideró que las variables con un valor  $p < 0,05$  contribuían significativamente a la metilación del ADN y, por tanto, se incluyeron como covariables en el modelo (Figura 7).



**Figura 7.** Contribución de las covariables a la metilación del ADN en cada comparativa realizada en nuestro estudio. ACG = pacientes con arteritis de células gigantes, CTRL = controles, ACT = pacientes con enfermedad activa, RT = pacientes en remisión con tratamiento, RNT = pacientes en remisión sin tratamiento.

### **3.5. Secuenciación del ARN (RNA-seq), tratamiento de los datos y control de calidad**

Para la construcción de bibliotecas, 1 µg de ARN de excelente calidad (número de integridad del ARN >7) se sometió al kit *TruSeq Stranded mRNA Library Prep* (Illumina, CA, EE.UU.) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La secuenciación pareada se llevó a cabo en un secuenciador HiSeq (Illumina, CA, EE.UU.) produciendo una media de 34,6x2 M de lecturas pareadas en bruto.

Se utilizó el algoritmo miARma-Seq para procesar los datos y realizar los análisis diferenciales (119). Se evaluaron los datos brutos con el software *FastQC* para analizar la calidad de las lecturas y, a continuación, se alinearon las secuencias con el genoma de referencia GRCh38 y el programa STAR (120,121).

Además, se realizó un análisis de componentes principales y una agrupación jerárquica de muestras para comprobar la similitud de las muestras de secuenciación del ARN. Las muestras identificadas como atípicas se filtraron de los análisis posteriores, así como las muestras duplicadas y las que presentaban discrepancias de género (122).

### **3.6. Análisis de la expresión diferencial**

Los análisis de expresión diferencial se llevaron a cabo con el paquete edgeR (123). Se eliminaron los genes poco expresados (CPM < 1) y los genes restantes se normalizaron mediante el método TMM (*trimmed mean of M-values*) Además, se calcularon las lecturas por millón de kilobases (RPKM), los recuentos por millón (CPM) y el logaritmo en base dos de los recuentos por millón (log-CPM) por cada gen en cada muestra (124). Todos los genes con un FDR < 0,05 fueron estadísticamente significativos y se designaron como genes expresados diferencialmente

(DEGs, por sus siglas en inglés). Se utilizó el logaritmo en base dos del *fold change* ( $\text{Log}_2\text{FC}$ ) para evaluar los cambios de expresión entre los grupos de comparación. Para evaluar la contribución de posibles factores de confusión como el sexo y la edad, realizamos análisis de sensibilidad. Se aplicó la correlación de Pearson o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en función de si la variable de interés era continua o categórica. Se consideró que las variables con un valor  $p < 0,05$  contribuían significativamente a la expresión génica y, por tanto, se incluyeron como covariables en el modelo (Figura 8).

### 3.7. Análisis de enriquecimiento

Para identificar procesos biológicos y funciones moleculares involucrados en la fisiopatología de la enfermedad, llevamos a cabo un análisis bioinformático de ontología génica (GO, por sus siglas en inglés). Para las DMPs, utilizamos la herramienta en línea GREAT v4.0.4. En este análisis, las CpGs anotadas en el *array* EPIC se utilizaron como panel de referencia (125). Los términos GO con un valor  $p < 0,01$  y una proporción de enriquecimiento (*Fold Enrichment; FE*)  $> 2$  se consideraron significativamente enriquecidos. Además, se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento de motivos de unión a factores de transcripción utilizando el software HOMER motif discovery v4.5, en el que se aplicó una ventana de 250 pares de bases *upstream* y *downstream* de cada DMP. (126). Para los DEGs, se realizaron análisis de enriquecimiento de vías con la herramientas en línea DAVID con ajustes de anotación funcional (127). Las categorías GO con un valor  $p < 0,01$  y con un recuento mínimo de 3 genes se consideraron estadísticamente significativas.



**Figura 8.** Contribución de las covariables a la expresión génica en cada comparativa realizada en nuestro estudio. ACG = pacientes con arteritis de células gigantes, CTRL = controles, ACT = pacientes con enfermedad activa, RT = pacientes en remisión con tratamiento, RNT = pacientes en remisión sin tratamiento.

### 3.8. Análisis de integración

Para identificar las interacciones entre los cambios en la metilación del ADN y las alteraciones en la expresión génica, se realizó una prueba de correlación de Pearson utilizando el paquete MatrixEQTL de R (128). Se delimitó una distancia máxima de 1 Mb entre los sitios CpG y los genes. Se consideraron significativas aquellas interacciones CpG-expresión génica con un FDR < 0,05. Además, para centrarnos en las interacciones que podrían ser relevantes en el contexto de la fisiopatología de la ACG y/o en el estado clínico de nuestra cohorte de pacientes, seleccionamos aquellos pares de interacciones en los que tanto la metilación del ADN como los niveles de expresión estaban asociados de forma significativa e independiente. Se aplicó este filtro en cada una de las comparativas realizadas, dando como resultado interacciones CpG-expresión génica asociadas en una única comparativa, así como interacciones CpG-expresión génica significativamente asociadas en más de una comparación.

### 3.9. Validación de los niveles de expresión mediante qRT-PCR

Para la confirmación de los resultados, se validaron un total de 8 genes diferencialmente expresados mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). Se diseñaron iniciadores (*primers*) para analizar los genes de interés (Tabla 3). Se transcribieron 300 ng de ARN total a ADN complementario con el *kitTranscriptor First Strand cDNA Synthesis* (Roche) siguiendo las instrucciones del fabricante. La qRT-PCR se realizó por triplicado para cada muestra biológica, utilizando LightCycler® 480 SYBR Green Mix (Roche) y 5 ng de ADN complementario por reacción. Se obtuvo el valor medio de cada réplica técnica. Se utilizó el método estándar del doble

delta Ct ( $\Delta\Delta Ct$ ) para determinar las cantidades relativas de genes diana, los valores se normalizaron frente al gen de control *RPL38*. Se realizó la prueba t de Student para comparar la diferencia en los valores medios de  $\Delta\Delta Ct$  entre los grupos de comparación, todos los análisis con un valor  $p < 0,05$  se consideraron significativos. Además, se realizó una correlación de *Spearman* entre los valores  $\Delta\Delta Ct$  obtenidos por qRT-PCR y las correspondientes intensidades normalizadas del RNA-seq.

**Tabla 3. Iniciadores (*primers*) para la qRT-PCR**

Nombre	5' > 3' secuencia del iniciador
<i>ITGA7_Forward</i>	GATAGCTCAGACCCCGACC
<i>ITGA7_Reverse</i>	CAGACCTTTCCCGAGTCAA
<i>CD63_Forward</i>	GCTGTGTGGAGAAGATTGGG
<i>CD63_Reverse</i>	GCAGGCAAAGACAATTCCCA
<i>CCRL2_Forward</i>	AGATGGCCAATTACACGCTG
<i>CCRL2_Reverse</i>	TGGGCGTCATACTTGTCACA
<i>CD300E_Forward</i>	GGGTCCTGGATTCATGGTCA
<i>CD300E_Reverse</i>	CAGGAAGATGGGAGGTGTGG
<i>CD163_Forward</i>	CAGTGCCTGTTTTGTCACCA
<i>CD163_Reverse</i>	ATTACACACCGTTCCCCACT
<i>ETS2_Forward</i>	GCCTTAAAAGCTACCTTCAGTGG
<i>ETS2_Reverse</i>	CGAACCTCTGCAGATTCACG
<i>FKBP5_Forward</i>	GCTGAGCAGGGAGAGGATAT
<i>FKBP5_Reverse</i>	GCTGAGCAGGGAGAGGATAT
<i>SBNO2_Forward</i>	CTTCGAGGACTTTCTGCCCT
<i>SBNO2_Reverse</i>	GTAGTCGGCGTAGGTCTCTG
<i>RPL38_Forward</i>	TGGGTGAGAAAGGTCCTGGTC
<i>RPL38_Reverse</i>	CGTCGGGCTGTGAGCAGGAA





## 4. RESULTADOS

Los hallazgos reportados en esta tesis doctoral se enfocan en tres análisis principales que se realizaron con el objetivo de comprender en mayor profundidad las alteraciones funcionales y moleculares de los monocitos CD14+ circulantes en el contexto de la fisiopatología de la ACG.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis de metilación del ADN utilizando el *array* EPIC con el objetivo de determinar perfiles específicos de metilación de todo el genoma en los monocitos CD14+ circulantes de pacientes con ACG; en segundo lugar, se realizó un análisis de expresión génica mediante la secuenciación del ARN (RNA-seq) con el fin de identificar genes y vías moleculares de los monocitos CD14+ circulantes asociadas a la ACG y; en tercer lugar, se investigó la correlación entre los niveles de metilación del ADN y los perfiles de expresión génica mediante un análisis integrativo con el fin de comprender mecanismos reguladores de diferentes interacciones CpG-gen. En la tabla 4, se resumen los tamaños muestrales utilizados para cada análisis realizado en este estudio después de realizar un exhaustivo control de calidad (descripción detallada en la sección de los materiales y métodos).

**Tabla 4. Resumen del tamaño de las muestras incluidas en el análisis**

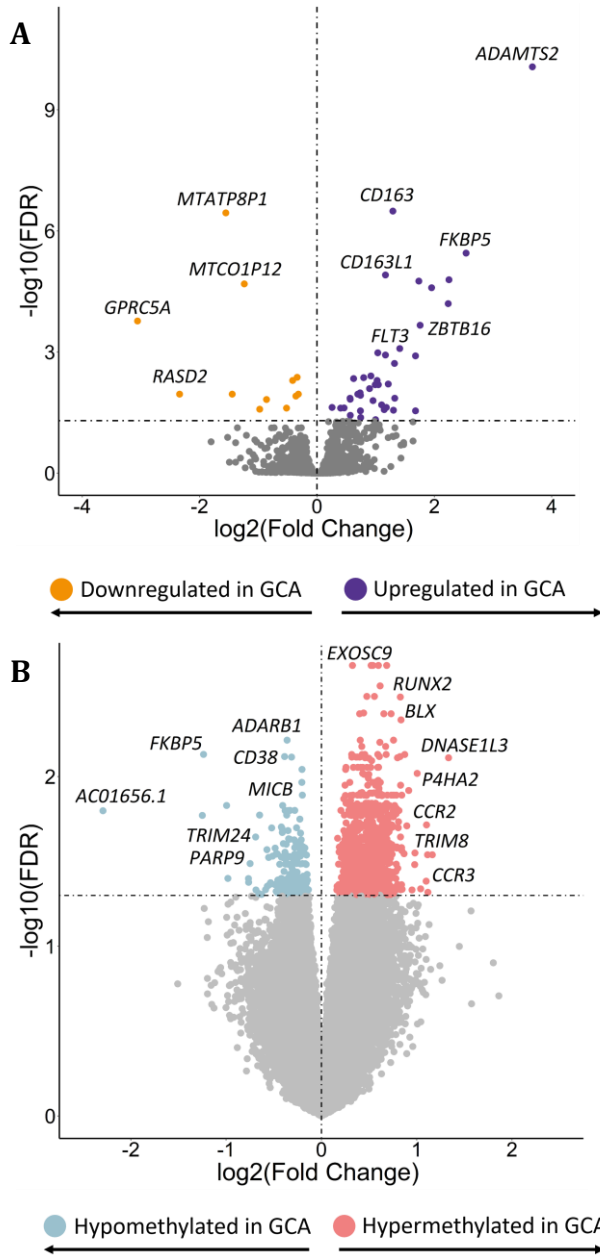
Controles	ACG			Metilación del ADN (n = 98)	Expresión génica (n=100)	Análisis de integración (n=95)
	ACT	RT	RNT			
n = 31	n = 20	n = 24	n = 23	✓		
n = 29	n = 19	n = 26	n = 26		✓	
n = 29	n = 19	n = 24	n = 23			✓

ACG: arteritis de células gigantes; ACT: fase activa de la enfermedad; RT: pacientes en remisión con tratamiento, RNT: pacientes en remisión sin tratamiento, n= número

#### 4.1. Perfiles desregulados de metilación del ADN y de expresión génica en monocitos CD14+ de pacientes con ACG

En primer lugar, se llevó a cabo el análisis de los perfiles de expresión génica entre los monocitos CD14+ de pacientes con ACG y controles. Estos resultados revelaron únicamente 54 genes expresados diferencialmente (DEGs), de los cuales 41 estaban sobreexpresados en los pacientes con ACG. Entre los DEGs con mayor significancia estadística se encontraron *ADAMTS2*, *CD163*, *AMPH*, *FLT3*, *IL1R2*, *FKBP5*, *ZBTB16* e *ITGA7* se encontraron entre los DEGs con mayor significancia estadística, entre otros (Figura 9A).

Posteriormente, se realizó la comparativa de los perfiles de metilación del ADN entre todos los pacientes con ACG y los controles. Este análisis, reveló la existencia de 1.371 posiciones diferencialmente metiladas (DMPs), que mapearon en 1.190 genes, en todo el genoma (Figura 10B). Además, se observó que más del 85% de las DMPs mostraron niveles más altos de metilación del ADN en pacientes con ACG que en controles. De manera interesante, identificamos DMPs hipermetiladas ubicadas dentro o cerca de genes previamente asociados con enfermedades inmunomediadas, incluyendo *P4HA2*, un factor genético de susceptibilidad para la ACG (87); genes que codifican receptores de quimioquinas relevantes para la biología celular de los monocitos como *CCR1*, *CCR2* y *CCR3* (129) y el gen *CSF1R* que codifica para el receptor del factor estimulantes de colonias, una citoquina que controla la producción, diferenciación y función de los macrófagos (130). En cuanto a las DMPs hipometilados, se encontró que mapearon en genes relevantes en el contexto de la respuesta inmune, incluyendo *TRIM24*, *PRDM16*, *PARP9*, *ADARB1*, *CD38* o *MICB* (Figura 9B).

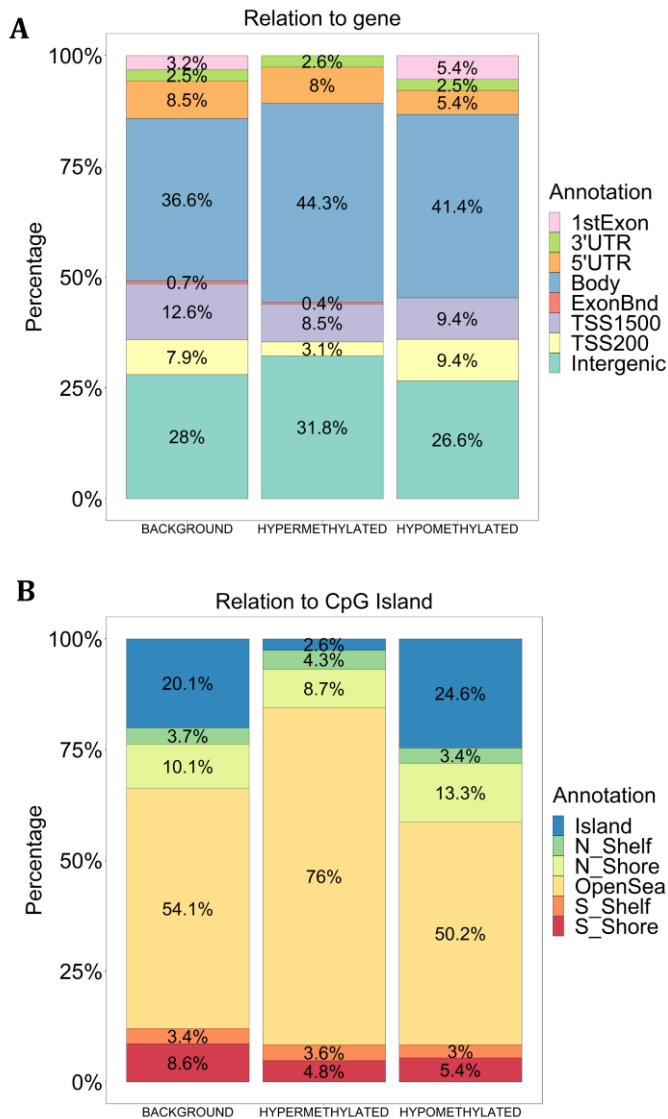


**Figura 9.** Resultados de la comparativa de los patrones de expresión génica y de metilación del ADN de los monocitos CD14+ entre pacientes con ACG y controles. (A) Volcano plot de los resultados del análisis de expresión génica. (B) Volcano plot de los resultados del análisis de metilación del ADN. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $\text{FDR} < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada CpG y gen se representa en el eje X.

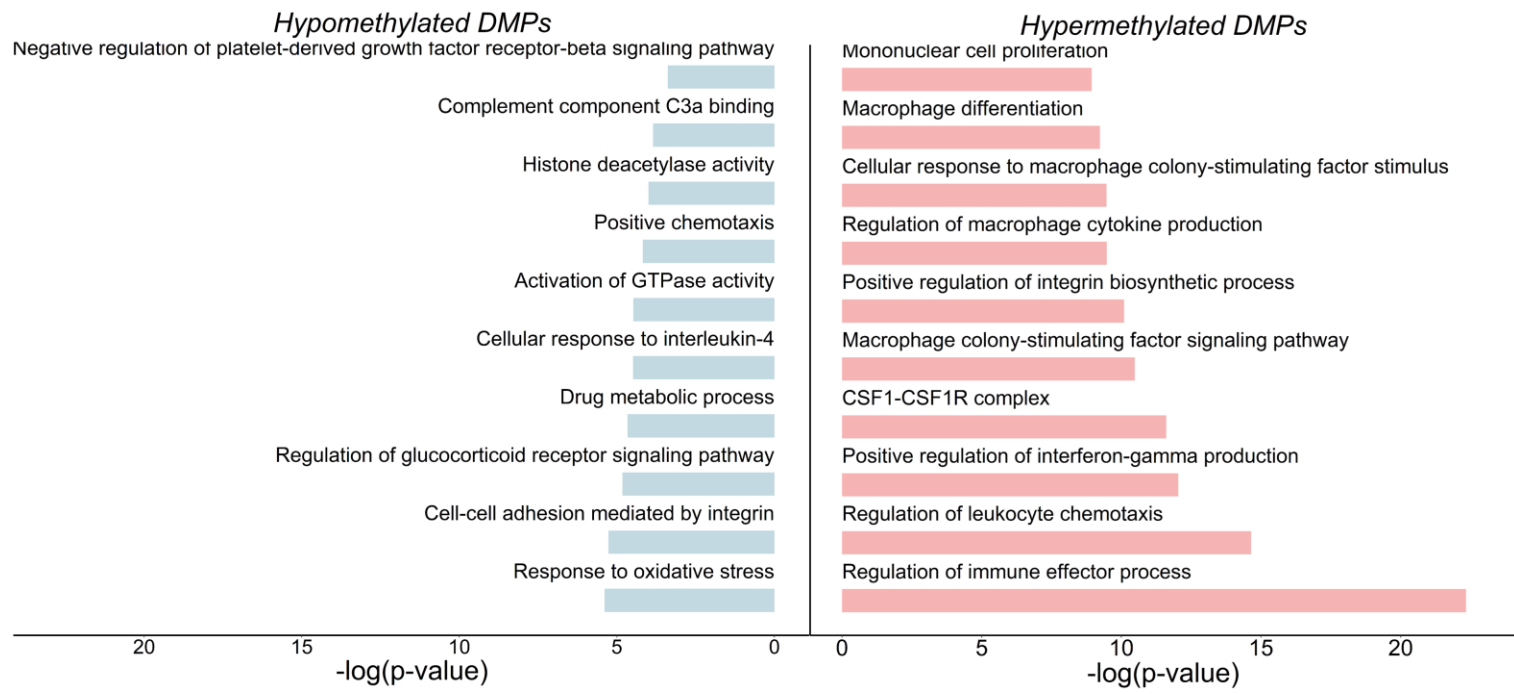
Cuando investigamos la ubicación de estas DMPs en relación con el genoma, se encontró que la mayoría de las DMPs estaban ubicadas en el cuerpo del gen (44,3% hiper- y 41,4% hipometiladas), en regiones intergénicas (31,8% hiper- y 26,6% hipometiladas) y con menor frecuencia en promotores (11,69% hiper- y 18,8% hipometiladas). Estos hallazgos fueron similares a los reportados en otros estudios de diferentes condiciones inflamatorias (131,132), lo que nos sugirió que una gran parte de los cambios aberrantes en los perfiles de metilación podrían estar ubicados en regiones reguladoras distales del genoma. Además, las DMPs, primordialmente las hipermetiladas, se ubicaron principalmente en regiones lejanas de las islas CpG (*OpenSea region*) y sus alrededores (76% hiper- y 50,2% hipometiladas) (Figura 10).

Realizando el análisis de rutas biológicas y moleculares, se encontró resultados significativos únicamente para las DMPs. En específico, para las DMPs hipermetiladas, se observó un enriquecimiento en los procesos funcionales involucrados en la respuesta inmune, como la regulación de la producción de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) (p-valor = 5,94E-06; FE = 2,18), la quimiotaxis de leucocitos (p-valor = 3,76E-06; FE = 3,06) y el proceso de biosíntesis de integrinas (p-valor = 4,13E-05; FE = 21,46), además, se detectó un enriquecimiento significativo en rutas moleculares y biológicas de los monocitos, como el complejo del factor estimulante de colonias 1 (CSF1) y su receptor (CSF1R) (p-valor = 9,09E-06; FE = 18,49), diferenciación y proliferación de macrófagos (p-valor = 9,81E-05; FE = 4,15) y la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor estimulador de colonias de macrófagos (GM-CSF) (p-valor = 7,74E-05; FE = 5,96) (Figura 11 panel derecho). En cuanto a las DMPs hipometiladas, se enriquecieron en procesos biológicos significativos como la respuesta celular a la IL-4 (p-valor = 5,03E-03; FE = 8,17), la respuesta al estrés oxidativo (p-valor = 4,56E-03; FE = 2,10), la regulación positiva de la quimiotaxis (p-valor = 7,37E-03; FE = 7,67), la regulación del

componente C3a del complemento (p-valor = 3,73E-04; FE = 12,09), adhesión celular mediada por integrinas (p-valor = 5,15E-03; FE = 18,97) y la regulación negativa de la vía del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (p-valor = 2,16E-03; FE = 4,60) (Figura 11 panel izquierdo).



**Figura10.** Gráficos de barras que representan la anotación de las DMPs hipermetiladas e hipometiladas en relación con el gen y en relación con la isla CpG.



**Figura 11.** Representación gráfica de las vías moleculares seleccionadas del análisis de rutas biológicas y moleculares obtenidas a partir del análisis de enriquecimiento de las posiciones diferencialmente metiladas (DMPs).

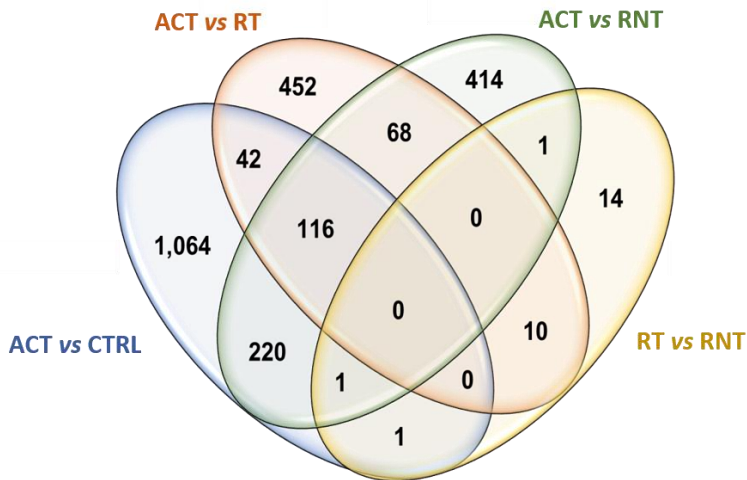
## 4.2. El análisis estratificado de pacientes basado en el estado clínico y el tratamiento mostraron patrones específicos de metilación en los monocitos CD14+

Con el objetivo de caracterizar mejor las alteraciones de metilación que conducen a los mecanismos moleculares responsables del estado activo de la ACG, se comparó los perfiles de metilación de los pacientes con enfermedad activa con aquellos que no presentan signos ni síntomas de esta enfermedad (controles sanos y pacientes en remisión con y sin tratamiento con GC). Además, también se planteó evaluar la influencia del tratamiento con GC en los patrones de metilación del ADN de los monocitos CD14+ en remisión de la enfermedad al comparar pacientes tratados y no tratados.

De este modo, se encontró un gran número de alteraciones significativas en la metilación del ADN entre pacientes con enfermedad activa en comparación con los controles y aquellos pacientes en remisión. Por el contrario, solo varias CpGs fueron diferencialmente metiladas entre pacientes en remisión con y sin tratamiento. Un resumen de los resultados obtenidos en cada análisis se muestra en la tabla 5 y la figura 12.

<b>Tabla 5. Número de posiciones diferencialmente metiladas (DMPs) obtenidas en cada comparativa</b>		
<b>Comparativa</b>	<b>Hipermetiladas</b>	<b>Hipometiladas</b>
ACT vs CTRL	937	507
ACT vs RNT	152	668
ACT vs RT	105	583
RT vs RNT	2	25

ACT, fase activa de la enfermedad; CTRL, controles; RNT, remisión sin tratamiento; RT, remisión con tratamiento.



**Figura 12.** Diagramas de venn que muestran la superposición de las DMPs entre las diferentes comparativas realizadas. ACT, fase activa de la enfermedad; CTRL, controles; RNT, remisión sin tratamiento; RT, remisión con tratamiento.

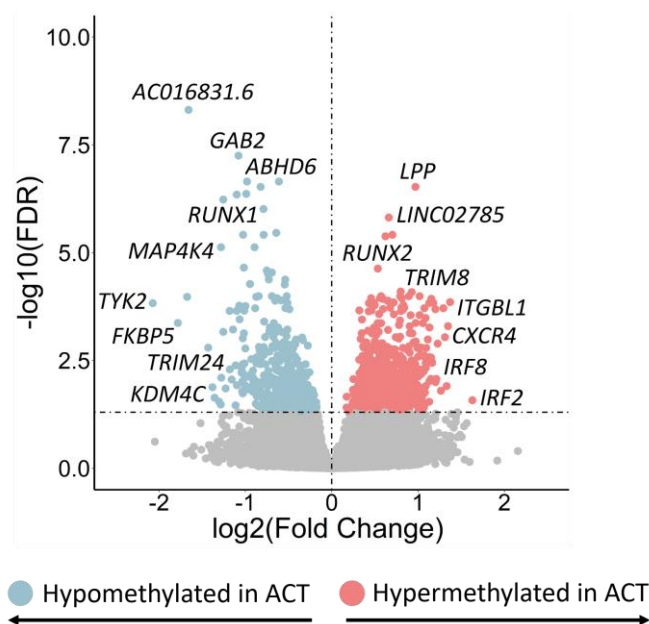
#### 4.2.1. Las alteraciones globales en la metilación del ADN reflejan el estado activo de la enfermedad.

Con la finalidad de determinar los patrones de metilación específicos de los monocitos CD14+ en la fase activa de la ACG, primero se evaluó las diferencias entre el estado de metilación de los monocitos CD14+ de los pacientes con enfermedad activa y los controles sanos. En esta comparativa, se identificó un total de 1.444 DMPs, 507 hipometiladas y 937 hipermetiladas en pacientes activos (Figura 13).

De manera interesante, se encontró que algunas DMPs mapearon cerca de genes que codifican receptores transmembrana relevantes en la diferenciación de los monocitos en un perfil proinflamatorio, incluyendo, *CD93* y *CD226* (133,134). Además, observamos DMPs cerca de genes que codifican quimioquinas y sus receptores como *CCR2*, *CCR3*, *CX3CR1*, *CXCR2P1* y *CXCR*, a miembros de la familia de factores de transcripción reguladores de interferón (IRF), en específico *IRF2* e *IRF8*, a miembros de



la familia de motivos tripartitos relevantes en la respuesta inmune innata como *TRIM8*, *TRIM16*, *TRIM24*, *TRIM26* y *TRIM35* (135), así como genes previamente descritos como factores de susceptibilidad para vasculitis sistémicas, incluidos *TYK2*, que codifica para una tirosina quinasa involucrada en diversos procesos inmunológicos, *GIMAP4*, gen que codifica para una GTPasa relacionada con la producción de citoquinas proinflamatorias y, *KDM4C*, gen que codifica una desmetilasa que controla el estado de metilación de las histonas, en específico la eliminación de grupos metilo de la marca H3K9me3, afectando la estructura de la cromatina y la expresión génica (94,136,137). En la tabla 5 se resumen las DMPs más interesantes para esta comparativa.



**Figura 13.** Volcano plot que representa los resultados del estudio de metilación del ADN en la comparativa de pacientes con enfermedad activa versus controles. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $FDR < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada sitio CpG se representa en el eje X.

**Tabla 6. Posiciones diferencialmente metiladas (DMPs) más interesantes de la comparativa entre pacientes en fase activa y controles.**

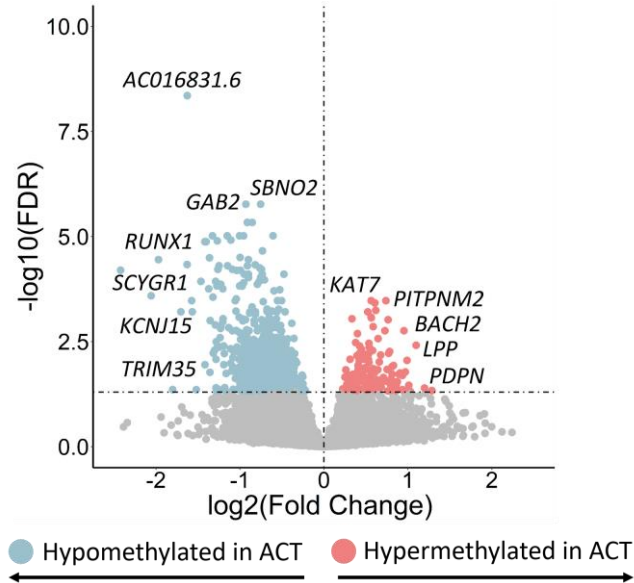
CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_CTRL	Dif_Beta	FDR
cg07784959	2:136115840	<i>CXCR4</i>	0.439	0.29	0.148	3.75E-04
cg25443832	2:227821782	<i>CCL20</i>	0.879	0.896	-0.017	3.18E-02
cg05900542	3:46356367	<i>CCR2</i>	0.311	0.204	0.106	2.85E-02
cg23394090	3:46294528	<i>CCR3</i>	0.797	0.736	0.061	4.22E-02
cg07394914	4:184450182	<i>IRF2</i>	0.574	0.439	0.135	1.67E-02
cg12178225	6:30198185	<i>TRIM26</i>	0.869	0.89	-0.02	1.47E-02
cg00323915	7:150567900	<i>GIMAP4</i>	0.739	0.601	0.138	5.13E-03
cg12633274	7:138565103	<i>TRIM24</i>	0.563	0.709	-0.146	7.51E-06
cg05755408	8:27299999	<i>TRIM35</i>	0.137	0.241	-0.104	1.68E-02
cg08725325	9:7104071	<i>KDM4C</i>	0.875	0.918	-0.043	1.47E-04
cg13714797	9:7103480	<i>KDM4C</i>	0.841	0.865	-0.024	4.81E-02
cg17782974	10:102647234	<i>TRIM8</i>	0.506	0.356	0.15	1.35E-02
cg20498089	11:44592706	<i>CD82</i>	0.417	0.540	-0.123	5.44E-04
cg25723331	11:44592431	<i>CD82</i>	0.628	0.716	-0.089	5.54E-03
cg15060905	11:44590909	<i>CD82</i>	0.687	0.750	-0.063	7.92E-03
cg22885409	11:102600102	<i>MMP20</i>	0.68	0.764	-0.084	9.96E-03
cg13659387	13:101623645	<i>ITGBL1</i>	0.601	0.434	0.167	4.31E-04
cg07660635	16:85902542	<i>IRF8</i>	0.797	0.725	0.073	1.57E-03
cg22715716	16:85902537	<i>IRF8</i>	0.616	0.507	0.109	2.41E-02
cg04597312	16:85899558	<i>IRF8</i>	0.607	0.503	0.104	4.39E-02
cg03025569	17:15683113	<i>TRIM16</i>	0.885	0.907	-0.021	7.92E-03
cg12929678	18:69957158	<i>CD226</i>	0.618	0.479	0.139	3.17E-02
cg07938316	18:50284439	<i>CXXC1</i>	0.765	0.837	-0.072	4.98E-03
cg23866916	19:1155740	<i>SBNO2</i>	0.436	0.495	-0.059	2.99E-03
cg18004847	19:1155058	<i>SBNO2</i>	0.138	0.191	-0.053	4.23E-03
cg08504214	19:1133530	<i>SBNO2</i>	0.473	0.551	-0.078	6.09E-03
cg07573872	19:1126344	<i>SBNO2</i>	0.674	0.734	-0.06	8.41E-03
cg27469606	19:1154487	<i>SBNO2</i>	0.833	0.906	-0.073	1.68E-02
cg15197202	19:10378290	<i>TYK2</i>	0.507	0.585	-0.078	1.51E-02
cg19010566	20:23082160	<i>CD93</i>	0.44	0.286	0.154	4.27E-04
cg01680062	21:34813664	<i>RUNX1</i>	0.301	0.475	-0.174	3.86E-06
cg02233071	21:34808750	<i>RUNX1</i>	0.273	0.391	-0.118	3.84E-03
cg12724001	21:34996539	<i>RUNX1</i>	0.191	0.207	-0.016	4.38E-02

ACT, fase activa de la enfermedad; CTRL, controles

En el análisis de vías moleculares para esta comparativa, se observó que las DMPs hipermetiladas se enriquecieron en múltiples vías, incluida la regulación positiva de la activación celular (p-valor = 1,10E-10; FE = 2,14), la adhesión célula-célula (p-valor = 1,85E-09; FE = 2,43), la respuesta al factor de necrosis tumoral (TNF) (p-valor = 4,60E-06; FE = 2,12), la regulación en la producción del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), la proliferación de células mononucleares (p-valor = 7,46E-04; FE = 2,65) y la activación de los leucocitos (p-valor = 4,31E-10; FE = 2,24). En cuanto a las DMPs hipometiladas, se descubrió un enriquecimiento en vías involucradas en la patogénesis de la ACG, como la regulación de la respuesta inflamatoria (p-valor = 4,89E-04; FE = 2,51), la activación de los macrófagos (p-valor = 2,39E-09; FE = 10,77), la migración de los linfocitos (p-valor = 1,92E-06; FE = 7,21), la regulación de la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (p-valor = 8,27E-04; FE = 5,60) y la regulación de la producción del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1) (p-valor = 1,05E-04; FE = 2,57), entre otras (Figura 16).

De manera subsecuente, se comparó los perfiles de metilación de los pacientes en fase activa de la enfermedad y los pacientes en remisión sin tratamiento identificando alteraciones significativas en los patrones de metilación de los monocitos del estado activo de la enfermedad. Concretamente, se identificó 820 DPMs, 668 hipometiladas y 152 hipermetiladas (Figura 14). Dentro de las características más relevantes en esta comparativa, se encontró que varias DMPs estaban asociadas con diversos genes que codifican miembros de la familia de las quinasas, proteínas que inducen la proliferación y la diferenciación celular, incluyendo *MAP4K4*, *MAP3K20* y *MAPK14*, el gen que codifica para la IL-19 una citoquina pleiotrópica que puede inducir la producción de IL-6 y TNF- $\alpha$  en monocitos y provocar su apoptosis celular (138) y el gen *CLU* que codifica para la clusterina, una proteína que se ha visto relacionada

con la producción de MMP-9 en monocitos y macrófagos activados (139). En la tabla 6 se resumen las DMPs más interesantes para esta comparativa.



**Figura 14.** Volcano plot que representa los resultados del estudio de metilación del ADN en la comparativa de pacientes con enfermedad activa versus pacientes en remisión sin tratamiento. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $\text{FDR} < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada sitio CpG se representa en el eje X.

Además, cabe destacar que una parte significativa de las DMPs identificadas en las comparativas realizadas entre pacientes activos y controles fueron comunes a las DMPS detectadas entre pacientes activos y pacientes en remisión sin tratamiento (figura 13B), lo que nos sugirió que los perfiles de metilación del ADN de estos dos grupos de individuos, controles y pacientes en remisión sin tratamiento, eran similares. De forma consistente con esta hipótesis, no encontramos DMPs significativas entre los pacientes en remisión sin tratamiento y los controles sanos. Así, esta evidencia nos indicó que las alteraciones en la metilación del ADN que se producen en los monocitos de individuos con enfermedad activa se revierten cuando la enfermedad remite.

**Tabla 7. Posiciones diferencialmente metiladas (DMPs) más interesantes de la comparativa entre pacientes en fase activa y pacientes en remisión sin tratamiento.**

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_RNT	Dif_Beta	FDR
cg01860912	1:206802520	<i>IL19</i>	0.356	0.472	-0.115	5.36E-03
cg21027759	1:206797371	<i>IL19</i>	0.203	0.300	-0.098	1.32E-05
cg06528771	2:101897522	<i>MAP4K4</i>	0.561	0.739	-0.178	9.62E-06
cg13178755	2:173158851	<i>MAP3K20</i>	0.695	0.747	-0.052	1.53E-03
cg17784781	2:74863887	<i>HK2</i>	0.194	0.099	0.096	4.65E-02
cg06278337	3:10553843	<i>ATP2B2</i>	0.815	0.728	0.088	1.89E-02
cg03094428	3:128439654	<i>DNAJB8</i>	0.666	0.591	0.074	4.70E-02
cg03886837	3:10220980	<i>IRAK2</i>	0.837	0.800	0.037	4.00E-02
cg06437667	4:184397075	<i>IRF2</i>	0.819	0.791	0.027	3.01E-02
cg11374703	6:36118631	<i>MAPK14</i>	0.079	0.132	-0.053	4.66E-03
cg00564061	6:116680006	<i>KPNA5</i>	0.698	0.632	0.066	3.47E-02
cg12283160	8:27605382	<i>CLU</i>	0.817	0.767	0.050	2.68E-03
cg16696848	8:27595026	<i>CLU</i>	0.922	0.905	0.018	4.86E-02
cg25310867	11:78293662	<i>GAB2</i>	0.461	0.701	-0.240	4.44E-09
cg20498089	11:44592704	<i>CD82</i>	0.417	0.570	-0.154	4.97E-05
cg25723331	11:44592429	<i>CD82</i>	0.628	0.739	-0.112	9.50E-04
cg15060905	11:44590907	<i>CD82</i>	0.687	0.763	-0.075	7.01E-03
cg10695623	11:44591804	<i>CD82</i>	0.145	0.217	-0.071	1.82E-03
cg02334098	12:133122578	<i>ZNF891</i>	0.854	0.748	0.106	3.20E-02
cg25119028	17:49833626	<i>KAT7</i>	0.415	0.236	0.178	4.39E-02
cg12055133	17:82592756	<i>FOXK2</i>	0.644	0.584	0.060	3.42E-02
cg11020638	17:42308645	<i>STAT5A</i>	0.834	0.788	0.046	4.33E-03
cg15142116	17:82592771	<i>FOXK2</i>	0.798	0.752	0.046	4.01E-02
cg07573872	19:1126342	<i>SBNO2</i>	0.674	0.739	-0.066	3.96E-02
cg23866916	19:1155738	<i>SBNO2</i>	0.436	0.499	-0.064	3.47E-03
cg18004847	19:1155056	<i>SBNO2</i>	0.138	0.199	-0.061	1.53E-03
cg08504214	19:1133528	<i>SBNO2</i>	0.473	0.531	-0.057	4.67E-02
cg01680062	21:34813662	<i>RUNX1</i>	0.301	0.501	-0.199	1.21E-05
cg02233071	21:34808748	<i>RUNX1</i>	0.273	0.390	-0.117	1.75E-02
cg12724001	21:34996537	<i>RUNX1</i>	0.191	0.274	-0.084	1.68E-02
cg13589461	21:34835500	<i>RUNX1</i>	0.273	0.355	-0.082	3.21E-02

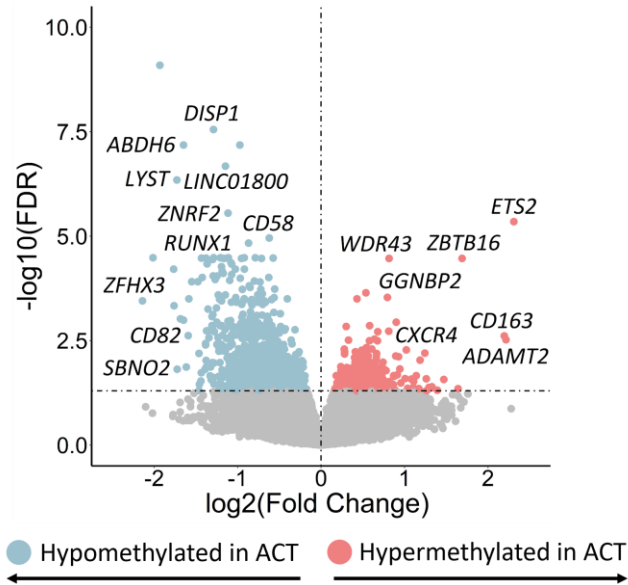
ACT, fase activa de la enfermedad; RNT, remisión sin tratamiento

En el análisis de vías para esta comparativa, se observó que las DMPs hipometiladas se enriquecieron con procesos biológicos como, la regulación de procesos relacionados con el metabolismo de las especies reactivas de oxígeno (p-valor = 3,33E-07; FE = 2,74), la regulación positiva de la producción de IL-2 (p-valor = 8,36E-07; FE = 5,23), la regulación negativa del proceso de síntesis del TNF (p-valor = 1,33E-04; FE = 7,93), la biosíntesis de prostaglandinas (p-valor = 4,55E-06; FE = 2,18), la regulación del proceso de angiogénesis y del desarrollo vascular (p-valor = 1,75E-05; FE = 2,01). Además, las DMPs hipermetiladas se enriquecieron en procesos regulatorios de activación del complemento (p-valor = 9,12E-04; FE = 9,48), la regulación positiva de la agregación de los eritrocitos (p-valor = 5,95E-03; FE = 17,62), de la vía de señalización Notch (p-valor = 9,56E-03; FE = 4,89) y la regulación de la diferenciación de las células NK T (p-valor = 9,73E-03; FE = 13,61) (Figura 16).

La tercera comparativa que se realizó fue entre los pacientes con enfermedad activa y los pacientes en remisión con tratamiento de GC. Como se esperaba, los monocitos CD14+ de pacientes con enfermedad activa mostraron grandes diferencias en los perfiles de metilación en comparación con los perfiles de los pacientes en remisión con tratamiento. En específico, se identificó un total de 688 DMPs, de las cuales el 85% presentó bajos niveles de metilación en pacientes con enfermedad activa (Figura 15).

En esta comparativa, las DMPs hipometiladas se asociaron a genes con relevantes funciones biológicas y moleculares como el gen *CD58* que codifica para una molécula de adhesión celular expresada en monocitos activados y ligando transcendental para la expansión de las células T (140), el gen *CTLA4* que codifica para un receptor de membrana de las células T que también se ha encontrado sobreexpresado en monocitos de modelos murinos estimulados por IFN- $\gamma$  (141), el gen *KLF4* un factor de transcripción relevante en la diferenciación de los monocitos

(142) y, genes que codifican varios miembros de la familia de las tirosina fosfatasa, proteínas que participan en la remodelación de la pared vascular incluyendo *PTPN1*, *PTPN3* y *PTPN7* (143). En la tabla 7 se resumen las DMPs más interesantes para esta comparativa.



**Figura 15.** Volcano plot que representa los resultados del estudio de metilación del ADN en la comparativa de pacientes con enfermedad activa versus pacientes en remisión con tratamiento. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $FDR < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada sitio CpG se representa en el eje X.

En el análisis de vías, se detectó un enriquecimiento de las DMPs hipometiladas en vías como la regulación negativa de la cascada de las quinasas ERK1 y ERK2 ( $p\text{-valor} = 1,75E-05$ ; FE = 3,31), la activación del complejo entre la integrina alfa-9 (ITG9) y la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) ( $p\text{-valor} = 3,92E-04$ ; FE = 21,66), la producción de citoquinas de la vía del factor de necrosis tumoral (TNF) ( $p\text{-valor} = 7,28E-04$ ; FE = 10,13), la respuesta celular a los estímulos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) ( $p\text{-valor} = 1,97E-03$ ; FE = 4,71), la regulación positiva de la angiogénesis ( $p\text{-valor} = 1,01E-04$ ; FE =

2,44), y la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (p-valor = 1,71E-03; FE = 4,85). Con respecto a las DMPs hipermetiladas se observó un enriquecimiento de vías relacionadas con la regulación de la remodelación de los vasos sanguíneos (p-valor = 9,96E-03; FE = 13,43), la regulación de la metilación de la histona H3K79, (p-valor = 9,96E-03; FE = 13,43), la secreción de IL-8 (p-valor = 9,03E-03; FE = 14,13), la regulación positiva de la diferenciación de linfocitos (p-valor = 5,14E-03; FE = 18,95), vías relacionadas con el metabolismo de fármacos (p-valor = 9,03E-03; FE = 14,13) y respuesta celular al estímulo de los GC (p-valor = 9,03E-03; FE = 14,13) (Figura 16). Además, encontramos de manera sorprendente que el 65% de las DMPs totales halladas en las comparaciones entre pacientes activos y pacientes en remisión con y sin tratamiento fueron comunes (Figura 13B), similitud que podría estar reflejando el éxito del tratamiento con GC.

Como se observa en la figura 12 una parte considerable de los cambios aberrantes en los perfiles de metilación del ADN en la fase activa de la enfermedad fueron similares entre las tres comparativas descritas anteriormente. En específico, localizamos varias DMPs hipometiladas en los pacientes con enfermedad activa que mapearon cerca de genes con funciones fundamentales en el contexto de la ACG. De este modo, encontramos 4 DMPs hipometiladas cerca del gen *SBNO2*, un corregulador transcripcional relevante en la regulación de la respuesta celular a la IL-6 y una proteína de respuesta inflamatoria aguda en la microglía del sistema nerviosos central (144,145), 4 DMPs hipometiladas cercanas a *CD82*, gen que codifica un miembro de la familia de las tetrasparinas, proteínas relevantes para la fusión de los macrófagos y la producción de las células gigantes multinucleadas (146) y, otras 4 DMPs hipometiladas próximas al gen *RUNX1* un factor de transcripción asociado a la regulación de las vías de señalización del IFN- $\gamma$  y, a otras



enfermedades inmunomediadas como la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide (147).

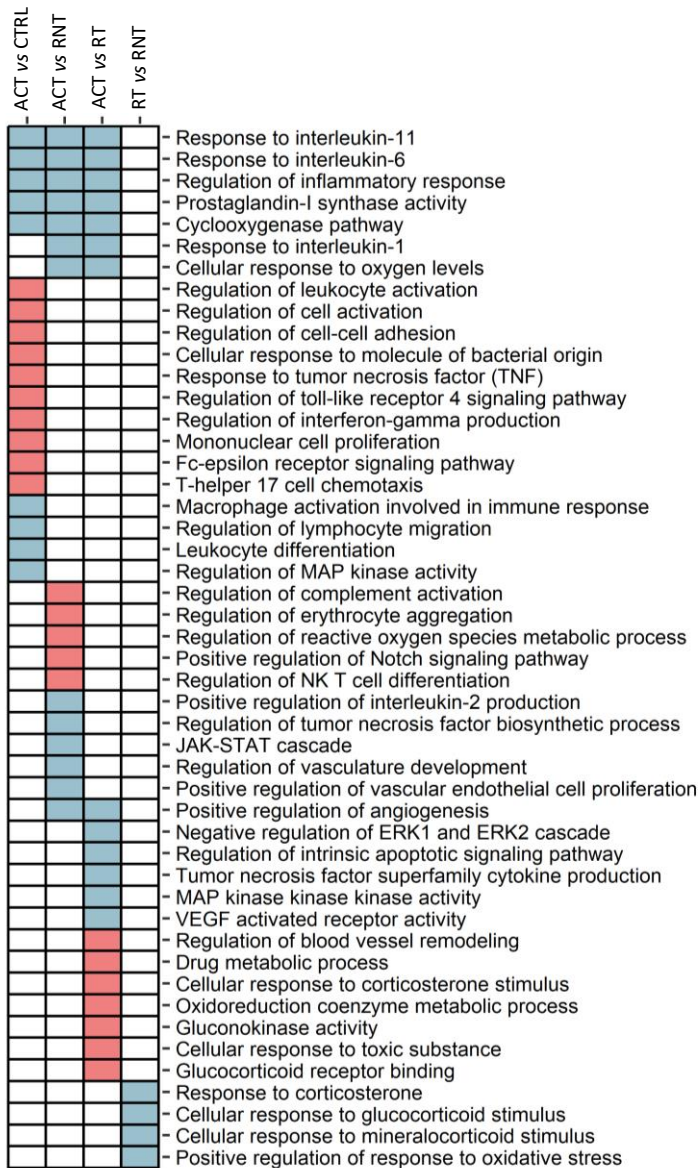
Además, en el análisis de enriquecimiento de vías, encontramos que las DMPs hipometiladas compartidas en estas tres comparativas también se localizaron en vías implicadas en los procesos inmunopatogénicos de la ACG, incluyendo la respuesta celular a la IL-6 (p-valor = 5,80E-08; FE = 8,03), así como la respuesta a otros miembros de la familia de esta interleuquina, específicamente la IL-11 (p-valor = 2,43E-10; FE = 77,31), (148,149), la regulación de la respuesta inflamatoria (p-valor = 4,89E-07; FE = 2,51), la regulación de la respuesta a las IL-1 (p-valor = 1,79E-03; FE = 2,94), la regulación de la síntesis de prostaglandinas (p-valor = 5,80E-08; FE = 76,37), y la regulación de la vía de la ciclooxigenasa (p-valor = 3,375E-05; FE = 13,78) (Figura 16).

En último lugar, se realizó el análisis de motivos de unión (*motif*) de los factores de transcripción. En este, observamos que las DMPs hipometiladas identificadas en los pacientes activos en comparación con controles y pacientes en remisión con y sin tratamientos estaban enriquecidas en la familia de factores de transcripción (TF) bZIP (*Basic Leucine Zipper Domain*), lo que nos indicó que algunos miembros de esta familia podrían desempeñar un papel clave en la regulación de los mecanismos moleculares implicados en el estado activo de la enfermedad (Figura 17). En particular, se ha descrito que la familia de TF bZIP regula la expresión de genes involucrados en la angiogénesis, la fibrosis y el control de la plasticidad de las células Th17 (150–153). Además, observamos que la familia de factores de transcripción IRF, conocida por estar involucrada en la polarización de monocitos/macrófagos (154), estaba significativamente enriquecida en el grupo de DMPs hipermetiladas en pacientes activos en comparación con controles y pacientes en remisión sin tratamiento (Figura 17).

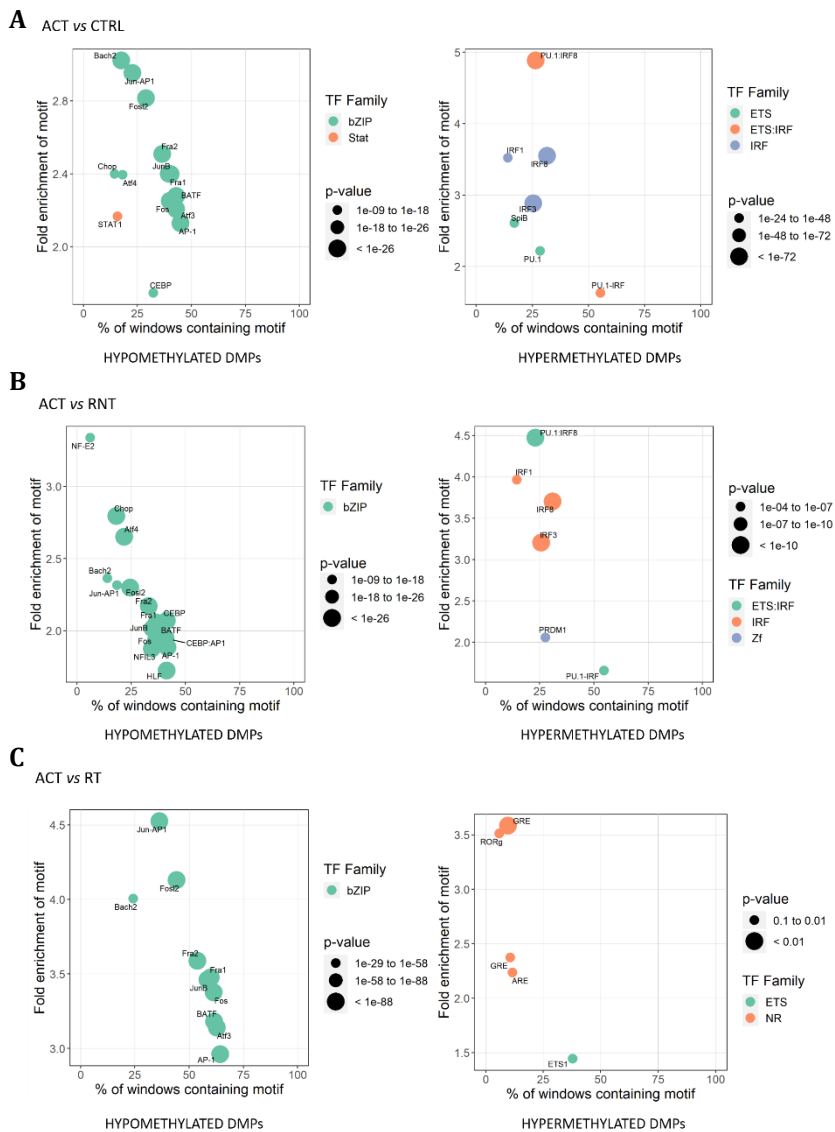
**Tabla 8. Posiciones diferencialmente metiladas (DMPs) más interesantes de la comparativa entre pacientes en fase activa y pacientes en remisión con tratamiento de GC.**

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_RT	Dif_Beta	FDR
cg13680196	1:116556695	<i>CD58</i>	0.408	0.560	-0.153	1.52E-03
cg09220123	1:116556740	<i>CD58</i>	0.408	0.558	-0.150	3.47E-03
cg17932662	1:202154313	<i>PTPN7</i>	0.569	0.675	-0.107	1.55E-02
cg01032237	2:203802465	<i>CTLA4</i>	0.537	0.677	-0.140	9.42E-03
cg07784959	2:136115838	<i>CXCR4</i>	0.439	0.292	0.147	2.29E-02
cg09068128	5:179354561	<i>ADAMTS2</i>	0.823	0.785	0.038	8.96E-03
cg10853578	6:108655855	<i>FOXO3</i>	0.931	0.911	0.020	8.21E-03
cg12283160	8:27605382	<i>CLU</i>	0.817	0.770	0.047	4.06E-04
cg16066205	9:107505089	<i>KLF4</i>	0.196	0.333	-0.137	6.37E-04
cg09556271	9:109381146	<i>PTPN3</i>	0.904	0.923	-0.019	3.60E-02
cg25310867	11:78293662	<i>GAB2</i>	0.461	0.643	-0.182	3.47E-03
cg17731952	11:78419410	<i>GAB2</i>	0.167	0.300	-0.133	5.70E-05
cg20498089	11:44592704	<i>CD82</i>	0.417	0.547	-0.131	2.88E-03
cg25723331	11:44592429	<i>CD82</i>	0.628	0.728	-0.101	2.24E-03
cg15060905	11:44590907	<i>CD82</i>	0.687	0.767	-0.080	1.32E-02
cg00320216	11:128580133	<i>ETS1</i>	0.793	0.864	-0.071	1.42E-03
cg25345365	11:114179391	<i>ZBTB16</i>	0.434	0.165	0.269	8.64E-07
cg14388315	11:114154500	<i>ZBTB16</i>	0.275	0.168	0.107	6.62E-04
cg02169544	11:8638247	<i>TRIM66</i>	0.934	0.922	0.012	1.82E-02
cg02169544	11:8638247	<i>TRIM66</i>	0.934	0.922	0.012	1.82E-02
cg07870733	12:7502783	<i>CD163</i>	0.860	0.829	0.031	3.29E-02
cg16105531	13:28358079	<i>FLT1</i>	0.681	0.817	-0.137	9.25E-03
cg15197202	19:10378288	<i>TYK2</i>	0.507	0.610	-0.103	1.47E-02
cg07573872	19:1126342	<i>SBNO2</i>	0.674	0.763	-0.089	8.19E-03
cg18004847	19:1155056	<i>SBNO2</i>	0.138	0.205	-0.067	1.54E-02
cg23866916	19:1155738	<i>SBNO2</i>	0.436	0.491	-0.055	1.43E-02
cg17902887	20:50502144	<i>PTPN1</i>	0.227	0.280	-0.053	1.79E-02
cg09367815	21:29091326	<i>MAP3K7CL</i>	0.293	0.478	-0.185	1.29E-02
cg01680062	21:34813662	<i>RUNX1</i>	0.301	0.448	-0.147	1.75E-02
cg02233071	21:34808748	<i>RUNX1</i>	0.273	0.420	-0.146	2.36E-03
cg12724001	21:34996537	<i>RUNX1</i>	0.191	0.274	-0.083	6.62E-04
cg06804705	21:38753655	<i>ETS2</i>	0.698	0.420	0.277	1.96E-05

ACT, fase activa de la enfermedad; RT, remisión con tratamiento



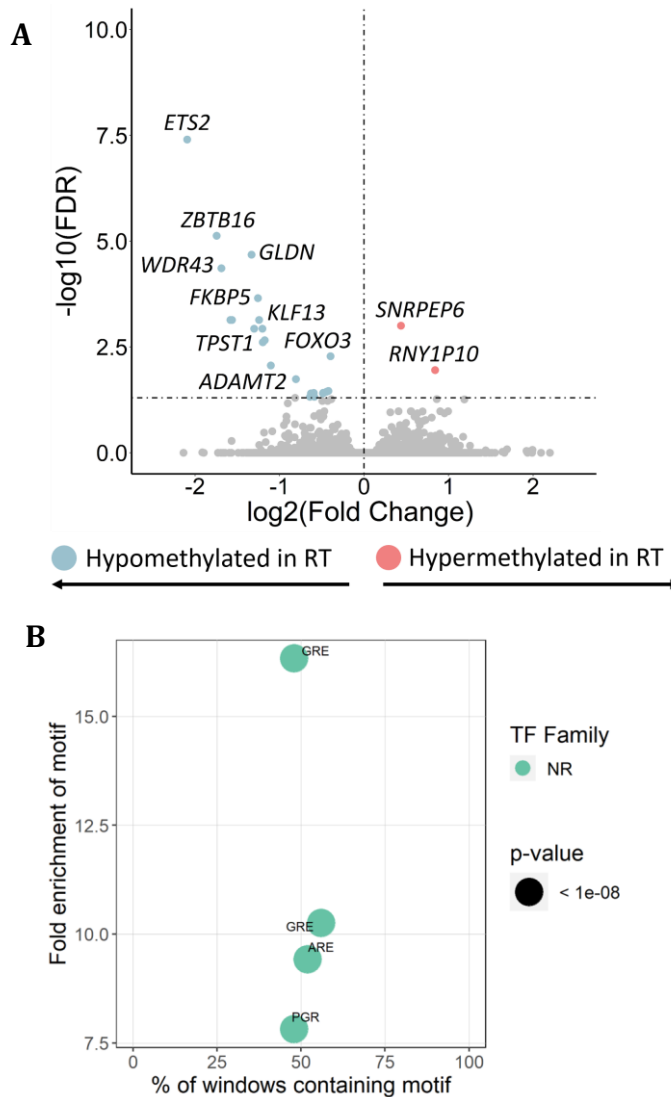
**Figura 16.** Esquema que resume los resultados del análisis de vías moleculares. Las columnas muestran las diferentes comparativas realizadas en el análisis estratificado y las filas representan las vías moleculares seleccionadas. El color rosa indica un enriquecimiento estadísticamente significativo de las DMPs hipometiladas y el color azul indica un enriquecimiento estadísticamente significativo de las DMPs hipometiladas. ACT, fase activa de la enfermedad; CTRL, controles; RT, remisión con tratamiento; RNT, remisión sin tratamiento.



**Figura 17.** Análisis de motivos de unión a factores de transcripción de las DMPs hipometiladas e hipermetiladas. Se aplicó una ventana de 250 pb *upstream* y *downstream* de cada DMP. A) Enriquecimiento de motivos en la comparativa entre pacientes con fase activa y controles sanos. B) Enriquecimiento de motivos en la comparativa entre los pacientes activos y pacientes en remisión sin tratamiento. C) Enriquecimiento de motivos en la comparativa entre pacientes activos y pacientes en remisión con tratamiento.

#### 4.2.2. El tratamiento con glucocorticoides afecta en gran medida los niveles de metilación de genes diana del receptor de glucocorticoides

A continuación, evaluamos el impacto del tratamiento con GC en el perfil de metilación del ADN de los monocitos CD14+. Para esto, comparamos a los pacientes en remisión con y sin tratamiento, lo que reveló únicamente 27 DMPs con diferentes niveles de metilación entre estos dos grupos (Figura 18A). Sorprendentemente, la mayoría de las DMPs estaban hipometiladas en los pacientes en remisión con tratamiento, mostrando grandes diferencias en sus valores de metilación, por ejemplo, *ETS2* ( $\Delta\text{Beta} = -0,39$ ) y *ZBTB16* ( $\Delta\text{Beta} = -0,38$ ). Además, encontramos genes relacionados con el receptor de los GC como *FKBP5* y *ADAMTS2* (155). Cabe mencionar que, a pesar del bajo número de DMPs, detectamos procesos biológicos significativos como respuesta al cortisol (p-valor = 3,37E-05; FE = 13,78) y respuesta celular al estímulo del tratamiento con los GC (p-valor = 3,375E-05; FE = 13,78) (Figura 16). Además, en el análisis de los motivos de unión de los TF reveló que el cluster de DMPs hipometiladas en pacientes en remisión con tratamiento estaban enriquecidos en elementos de respuesta a los GC (GRE) (Figura 18B), una familia de TF reportados para reprimir la actividad de la vía del NF- $\kappa$ B (156,157).



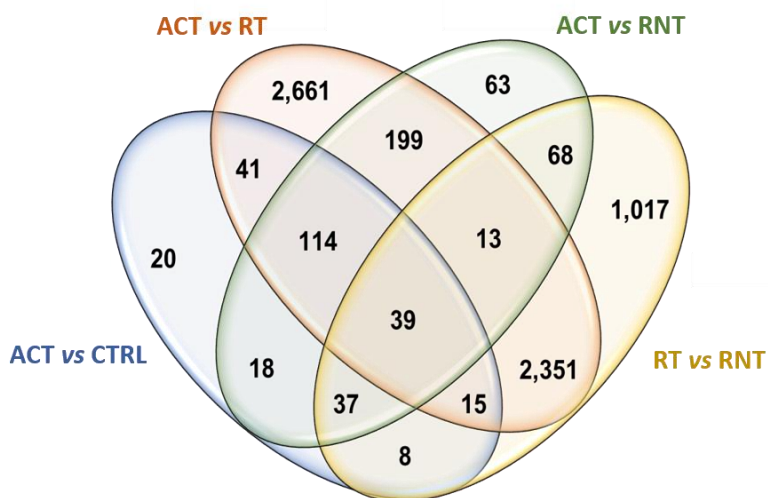
**Figura 18.** (A) Volcano plot que representa los resultados del estudio de metilación del ADN en la comparativa de pacientes en remisión con tratamiento versus pacientes en remisión sin tratamiento. (B) Enriquecimiento de motivos en las DMPs hipometiladas de comparativa entre pacientes en remisión con y sin tratamiento

### 4.3. Identificación de perfiles de expresión génica aberrantes en monocitos CD14+ mediante análisis estratificado de pacientes según su estado clínico y respuesta al tratamiento.

Siguiendo el mismo razonamiento mencionado anteriormente, y considerando las pocas diferencias en el perfil de expresión observadas en la comparativa entre los pacientes afectados con ACG y los controles sanos, también realizamos un análisis estratificado de los perfiles de expresión génica en pacientes con ACG de acuerdo con el estado de la enfermedad: pacientes con enfermedad activa, pacientes en remisión con tratamiento y pacientes en remisión sin tratamiento (descripción detallada en la sección de materiales y métodos). La tabla 9 y la figura 19 resume los resultados obtenidos a través de cada análisis. Nuestros resultados revelaron que el perfil de expresión génica de los monocitos CD14+ varía considerablemente de acuerdo al estado clínico y el tratamiento con GC.

Tabla 9. Número de genes diferencialmente expresados (DEGs) obtenidos en cada comparativa		
Comparativa	<i>Upregulated</i>	<i>Downregulated</i>
ACT vs CTRL	209	83
ACT vs RNT	327	224
ACT vs RT	2.701	2.732
RT vs RNT	1.818	1.732

ACT, fase activa de la enfermedad; CTRL, controles; RNT, remisión sin tratamiento; RT, remisión con tratamiento.

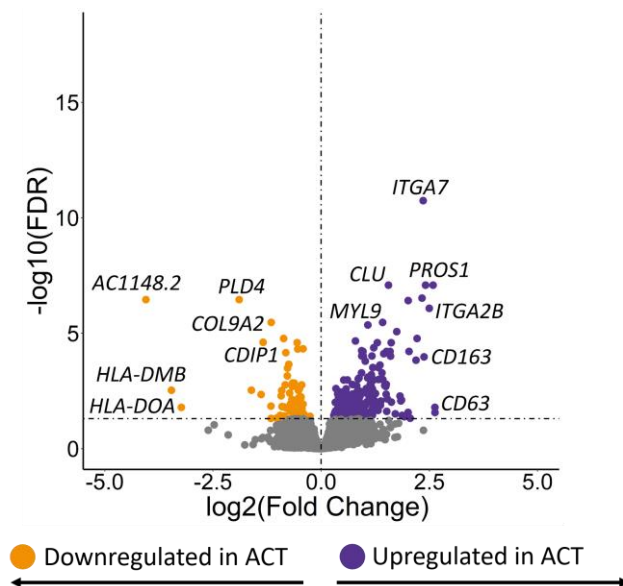


**Figura 19.** Diagramas de venn que muestran la superposición de los DEGs entre las diferentes comparativas realizadas. ACT, fase activa de la enfermedad; CTRL, controles; RNT, remisión sin tratamiento; RT, remisión con tratamiento.

#### 4.3.1. La desregulación de los perfiles de expresión génica en monocitos afecta mecanismos moleculares relevantes durante el estado activo de la enfermedad.

Con el fin de caracterizar los patrones de expresión génica de los monocitos CD14+ de acuerdo al estado activo la ACG, primero comparamos los perfiles de expresión génica entre los pacientes con enfermedad activa y los controles. El análisis de esta comparativa reveló un total de 292 DEGs. En concreto, observamos que la mayoría de los DEGs (72%) estaban sobreexpresados en el subgrupo de pacientes con enfermedad activa (Figura 20). En la tabla 10 se muestran los resultados más interesantes para esta comparativa.



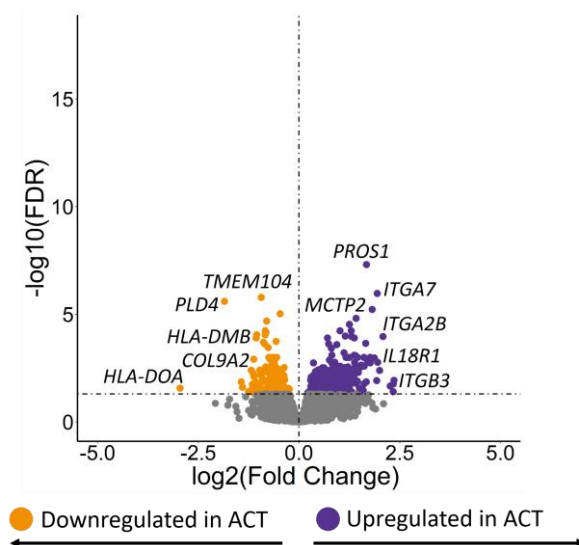


**Figura 20.** *Volcano plot* que representa los resultados del estudio de expresión génica en la comparativa de pacientes con enfermedad activa versus controles. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $FDR < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada DEG se representa en el eje X.

Realizando el análisis de vías moleculares encontramos que los DEGs sobreexpresados estaban relacionados con procesos biológicos relacionados con la adhesión celular ( $p$ -valor =  $2,015E-04$ ; FE = 3,45), la disgregación de la matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés) ( $p$ -valor =  $5,38E-04$ ; FE = 8,95), la interacción de los receptores de la ECM ( $p$ -valor =  $3,445E-04$ ; FE = 7,28), la adhesión célula-mariz ( $p$ -valor =  $1,165E-03$ ; FE = 7,56), la regulación del complejo de integrinas ( $p$ -valor =  $1,63E-03$ ; FE = 16,87), entre otros. Además, debemos mencionar el enriquecimiento en la regulación negativa del proceso de angiogénesis ( $p$ -valor =  $2,12E-03$ ; FE = 9,15) y la regulación positiva de la producción de TNF ( $p$ -valor =  $8,04E-03$ ; FE = 9,56). Por otro lado, es importante destacar que los DEGs con una expresión disminuida estaban enriquecidos en el complejo de proteínas del complejo mayor de

histocompatibilidad (MHC) de clase II (p-valor = 1,545E-03; FE = 50,24), incluyendo genes como *HLA-DMB* y *HLA-DOA* (Figura 23).

A continuación, comparamos los patrones de expresión génica de monocitos CD14+ de pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento. En esta segunda comparativa, identificamos 551 DEGs, 327 sobreexpresados y 224 con menor expresión en pacientes con ACG activa (Figura 21). De manera interesante, los genes con altos niveles de expresión en los pacientes en estado activo estaban relacionados con procesos de la respuesta inmune, incluyendo *IL18R1*, *IL19*, *TLR2*, *CXCL2* y el gen *CR1* que codifica para el receptor de las fracciones C3b/C4b del complemento, genes relacionados con la angiogénesis, como el *PROS1* y *CLU* (158,159) y el gen *CD63* que codifica para una tetrasparina, proteína crucial para la formación de las células gigantes multinucleadas (160). En la tabla 11 se muestran los resultados más interesantes de esta comparativa.



**Figura 21.** Volcano plot que representa los resultados del estudio de expresión génica en la comparativa de pacientes con enfermedad activa versus pacientes en remisión sin tratamiento. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $\text{FDR} < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada DEG se representa en el eje X.

**Tabla 10. Genes diferencialmente expresados (DEGs) más interesantes de la comparativa entre pacientes con enfermedad activa y controles**

<i>Upregulated DEGs</i>			<i>Downregulated DEGs</i>		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>ITGA7</i>	2.356	1.81E-11	<i>PLD4</i>	-1.896	3.50E-07
<i>CLU</i>	2.585	8.28E-08	<i>COL9A2</i>	-1.156	3.39E-06
<i>ZFAT</i>	2.410	8.28E-08	<i>CDIP1</i>	-0.869	1.69E-05
<i>PROS1</i>	1.552	8.28E-08	<i>SEZ6L</i>	-1.344	2.47E-05
<i>MYL9</i>	2.329	2.99E-07	<i>TBC1D10A</i>	-0.557	2.57E-05
<i>ITGA2B</i>	2.008	3.84E-07	<i>MCM5</i>	-0.419	4.72E-05
<i>MCTP2</i>	1.419	3.39E-06	<i>ARHGEF10L</i>	-0.819	6.98E-05
<i>CD163</i>	1.077	4.36E-06	<i>MAP4K1</i>	-0.751	2.22E-04
<i>ITGB3</i>	1.745	8.55E-06	<i>ABTB2</i>	-0.784	7.04E-04
<i>ABLM3</i>	2.214	1.69E-05	<i>TMEM104</i>	-0.659	1.42E-03
<i>SLC36A1</i>	0.790	2.15E-05	<i>SPN</i>	-0.622	1.45E-03
<i>ADGRB1</i>	1.508	6.12E-05	<i>CDK18</i>	-0.663	1.66E-03
<i>AMPH</i>	2.028	6.12E-05	<i>RAB44</i>	-0.832	1.71E-03
<i>PPBP</i>	1.600	9.74E-05	<i>CCND2</i>	-0.668	2.03E-03
<i>FAM20A</i>	2.190	1.48E-04	<i>HLA-DMB</i>	-0.506	2.56E-03
<i>SLC38A1</i>	1.157	6.23E-04	<i>MTATP8P1</i>	-1.614	2.93E-03
<i>CR1</i>	0.873	8.79E-04	<i>IFI27</i>	-3.460	2.93E-03
<i>IGF2R</i>	0.604	1.05E-03	<i>TMEM120B</i>	-0.529	2.98E-03
<i>FAM157A</i>	0.885	3.19E-03	<i>DEGS2</i>	-0.914	3.01E-03
<i>CD84</i>	0.815	3.77E-03	<i>DBP</i>	-0.730	3.91E-03
<i>STAB1</i>	0.589	4.21E-03	<i>MTCO1P12</i>	-1.389	4.49E-03
<i>CD63</i>	0.579	6.06E-03	<i>CYP2S1</i>	-0.633	9.14E-03
<i>ITGB8</i>	1.854	7.77E-03	<i>SLC9A3R1</i>	-0.583	9.64E-03
<i>FAM126A</i>	0.644	8.10E-03	<i>ZNF618</i>	-0.633	1.57E-02
<i>SERPIN2</i>	1.839	8.48E-03	<i>CDKN1C</i>	-0.801	1.75E-02
<i>TNFRSF11A</i>	1.243	9.03E-03	<i>TTYH2</i>	-0.454	1.83E-02
<i>TLR2</i>	0.579	9.11E-03	<i>CD74</i>	-0.444	1.86E-02
<i>MMP9</i>	1.083	9.11E-03	<i>TP53</i>	-0.567	2.64E-02
<i>IL18R1</i>	1.622	9.61E-03	<i>HLA-DOA</i>	-0.665	2.69E-02
<i>IL1R2</i>	1.207	1.16E-02	<i>TNFRSF8</i>	-0.537	2.98E-02
<i>FAM219B</i>	0.335	2.29E-02	<i>TCEAL1</i>	-0.472	3.59E-02
<i>CCL2</i>	1.513	2.41E-02	<i>REPIN1</i>	-0.463	3.59E-02
<i>MMP25</i>	0.705	2.44E-02	<i>NEURL1</i>	-0.588	3.61E-02
<i>MMP2</i>	2.629	2.70E-02	<i>CD300LF</i>	-0.398	3.61E-02

**Tabla 11. Genes diferencialmente expresados (DEGs) más interesantes de la comparativa entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento.**

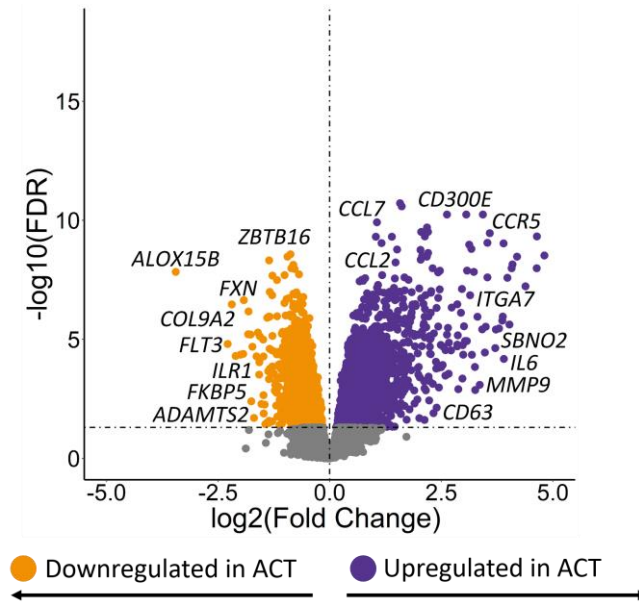
<i>Upregulated DEGs</i>			<i>Downregulated DEGs</i>		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>PROS1</i>	1.674	4.87E-08	<i>PLD4</i>	-1.850	2.50E-06
<i>ITGA7</i>	1.941	1.07E-06	<i>MCM5</i>	-0.467	9.49E-06
<i>MCTP2</i>	1.417	1.53E-05	<i>SPN</i>	-0.803	2.05E-05
<i>CLU</i>	2.084	1.07E-04	<i>CDIP1</i>	-0.838	8.91E-05
<i>ITGA2B</i>	1.654	2.23E-04	<i>COL9A2</i>	-1.049	8.91E-05
<i>SLC36A1</i>	0.736	2.37E-04	<i>APOL3</i>	-1.065	1.26E-04
<i>HOXA9</i>	1.370	7.98E-04	<i>ZNF618</i>	-0.885	1.99E-04
<i>ADGRB1</i>	1.398	8.22E-04	<i>ABTB2</i>	-0.854	2.37E-04
<i>ITGB3</i>	1.454	1.00E-03	<i>CCND2</i>	-0.766	3.49E-04
<i>IL18R1</i>	1.952	1.70E-03	<i>ZBTB4</i>	-0.647	1.00E-03
<i>AMPH</i>	1.767	1.80E-03	<i>HLA-DMB</i>	-0.553	1.00E-03
<i>MYL9</i>	1.617	2.56E-03	<i>PRR29</i>	-0.714	1.02E-03
<i>TLR2</i>	0.634	4.28E-03	<i>SEZ6L</i>	-1.125	1.21E-03
<i>ITGA9</i>	0.997	6.22E-03	<i>SLC29A1</i>	-0.720	1.21E-03
<i>FAM219B</i>	0.384	6.22E-03	<i>MAP4K1</i>	-0.675	2.37E-03
<i>FAM157A</i>	0.857	6.39E-03	<i>NUB1</i>	-0.369	3.00E-03
<i>FAM83H</i>	0.718	1.08E-02	<i>CDK18</i>	-0.646	3.41E-03
<i>IL1R2</i>	1.223	1.19E-02	<i>RFX5</i>	-0.449	3.87E-03
<i>MMP25</i>	0.756	1.29E-02	<i>IFI44L</i>	-1.187	3.95E-03
<i>IGF2R</i>	0.502	1.36E-02	<i>GDPD5</i>	-0.878	4.45E-03
<i>CD63</i>	0.543	1.37E-02	<i>TTYH2</i>	-0.522	4.79E-03
<i>CR1</i>	0.712	1.46E-02	<i>HLA-DOA</i>	-0.794	4.79E-03
<i>FAM20A</i>	1.616	1.67E-02	<i>PAK1</i>	-0.620	5.37E-03
<i>MMP19</i>	0.911	2.34E-02	<i>GBP4</i>	-1.141	5.57E-03
<i>CCL2</i>	1.497	2.69E-02	<i>TP53</i>	-0.662	5.89E-03
<i>FAM160B1</i>	0.379	3.02E-02	<i>REPIN1</i>	-0.524	1.12E-02
<i>IL19</i>	1.206	3.23E-02	<i>DEGS2</i>	-0.811	1.23E-02
<i>FAM126A</i>	0.555	3.32E-02	<i>TNFSF13B</i>	-0.558	1.58E-02
<i>ITGB8</i>	1.591	3.39E-02	<i>CD74</i>	-0.444	1.81E-02
<i>MMP24</i>	0.423	3.76E-02	<i>TAP2</i>	-0.446	1.91E-02
<i>ITGA6</i>	1.095	4.31E-02	<i>HLA-DRA</i>	-0.436	3.72E-02
<i>CXCL2</i>	1.532	4.71E-02	<i>CD300LF</i>	-0.373	4.71E-02

Así mismo, observamos que en el análisis de vías moleculares el conjunto de los 327 DEGs sobreexpresados se enriqueció en vías que incluían la degranulación de plaquetas (p-valor = 1,17E-06; FE = 7,97), adhesión célula-ECM (p-valor = 2,00E-04; FE = 6,63), la señalización mediada por integrinas (p-valor = 2,11E-03; FE = 5,28), la activación de las metaloendopeptidasas (p-valor = 4,06E-03; FE = 4,63), artritis reumatoide (p-valor = 7,18E-03; FE = 4,89) e interacción de citoquinas con sus receptores (p-valor = 7,37E-03; FE = 3,13). De mención especial, encontramos que los genes *HLA-DMB*, *HLA-DOA* y *HLA-DRA* se expresaron en menor medida en los pacientes activos. En este contexto, estos resultados están de acuerdo con estudios previos que informaron una menor expresión del *HLA-DRA* en monocitos en condiciones inflamatorias como la sepsis y la inmunodesregulación causada por SARS-CoV-2 (161,162). De hecho, entre los resultados más significativos del análisis rutas moleculares, observamos el procesamiento y presentación de antígenos (p-valor = 3,945E-04; FE = 7,12) y la unión de complejos de proteínas del MHC de clase II (p-valor = 4,93E-04; FE = 24,97). Además, vale la pena destacar el enriquecimiento de importantes vías inflamatorias como la respuesta mediada por TNF (p-valor = 1.16E-03; FE = 5,93) y la respuesta al IFN- $\gamma$  (p-valor = 1,68E-03; FE = 16,66).

Además, de acuerdo con lo que observamos en los análisis de los perfiles de metilación del ADN, los patrones de expresión génica de los pacientes en remisión sin tratamiento y los controles sanos también fueron similares. De hecho, encontramos que 208 DEGs identificados en las comparativas de pacientes activos con pacientes en remisión sin tratamiento y controles fueron comunes (Figura 19), y solo un gen mostró niveles de expresión significativa entre los pacientes en remisión sin tratamiento y los controles sanos. En específico, se observaron niveles de expresión más altos del gen *MTCO3P12* en los pacientes en remisión sin tratamiento (FDR = 0.04, logFC = 1.51). Resultados que nos indicaron

que el perfil aberrante de expresión génica de los monocitos en el estado activo de la enfermedad también se pierde después de la remisión.

Posteriormente, observamos mayores diferencias significativas al comparar los perfiles de expresión de los monocitos CD14+ entre pacientes con ACG con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento. Identificamos un total de 5.433 DEGs, de los cuales 2.701 tenían bajos niveles de expresión y 2.732 estaban sobreexpresados en el grupo de pacientes con enfermedad activa (Figura 22). En la tabla 12 se muestran los resultados más interesantes de esta comparativa.



**Figura 22.** Volcano plot que representa los resultados del estudio de expresión génica en la comparativa de pacientes con enfermedad activa versus pacientes en remisión con tratamiento. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $FDR < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada sitio CpG se representa en el eje X.

**Tabla 12. Genes diferencialmente expresados (DEGs) más interesantes de la comparativa entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento.**

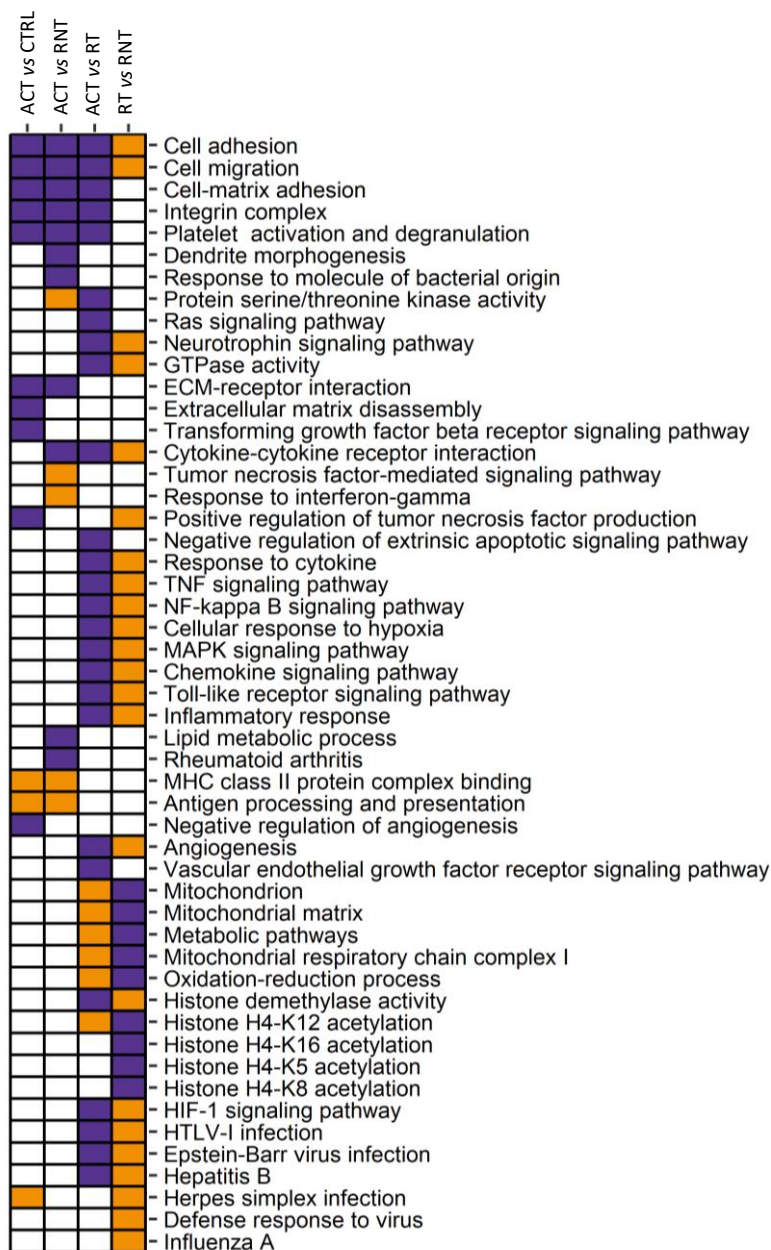
<i>Upregulated DEGs</i>			<i>Downregulated DEGs</i>		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>CD300E</i>	1.613	2.58E-11	<i>FXN</i>	-0.880	2.66E-09
<i>CLU</i>	3.059	5.70E-11	<i>FAM117B</i>	-1.359	4.80E-09
<i>CCL2</i>	3.432	5.70E-11	<i>COL9A2</i>	-1.284	2.11E-08
<i>CCL7</i>	8.630	1.99E-10	<i>FLT3</i>	-1.925	2.26E-07
<i>ITGA7</i>	2.201	3.06E-10	<i>GIMAP4</i>	-1.345	1.11E-06
<i>ITGB8</i>	3.531	8.78E-10	<i>JAZF1</i>	-0.820	1.15E-06
<i>CXCL5</i>	4.075	1.03E-08	<i>GIMAP1</i>	-1.401	1.24E-06
<i>CCR5</i>	1.450	2.74E-06	<i>GIMAP8</i>	-1.611	5.17E-06
<i>ITGA2B</i>	1.763	2.96E-06	<i>ERAP2</i>	-1.772	6.25E-06
<i>CXCL1</i>	2.649	3.28E-06	<i>CD163L1</i>	-1.008	1.18E-05
<i>ITGAX</i>	0.794	7.92E-06	<i>MEFV</i>	-0.742	1.22E-05
<i>CXCL3</i>	3.071	1.17E-05	<i>GIMAP5</i>	-1.347	2.49E-05
<i>IL6</i>	2.857	1.67E-05	<i>GIMAP2</i>	-0.974	4.33E-05
<i>CD82</i>	0.923	3.38E-05	<i>ZBTB16</i>	-1.642	5.19E-05
<i>CD63</i>	0.679	6.33E-05	<i>CD163</i>	-0.885	1.09E-04
<i>MMP9</i>	1.316	6.60E-05	<i>FKBP5</i>	-1.006	1.30E-04
<i>ITGA6</i>	1.575	7.97E-05	<i>BTK</i>	-0.695	1.43E-04
<i>ITGA5</i>	0.685	9.11E-05	<i>PLD4</i>	-1.242	2.90E-04
<i>CXCL16</i>	0.967	9.72E-05	<i>GIMAP7</i>	-1.581	3.02E-04
<i>PROS1</i>	1.072	1.10E-04	<i>TNFAIP3</i>	-1.090	4.34E-04
<i>ITGB1</i>	0.825	1.42E-04	<i>DNASE1</i>	-0.691	4.50E-04
<i>ITGB3</i>	1.345	1.95E-04	<i>FKBP4</i>	-0.790	4.55E-04
<i>IL6R</i>	0.493	3.82E-04	<i>PADI4</i>	-0.874	6.82E-04
<i>CXCL2</i>	2.018	3.95E-04	<i>GIMAP6</i>	-0.980	1.15E-03
<i>ITGB5</i>	0.927	5.13E-04	<i>GIMAP5</i>	-1.184	1.78E-03
<i>ITGAV</i>	0.681	1.23E-03	<i>HPGD</i>	-1.201	6.10E-03
<i>CCR7</i>	1.446	2.67E-03	<i>FKBP3</i>	-0.496	9.17E-03
<i>MMP24</i>	0.446	3.19E-03	<i>PTK2B</i>	-0.381	9.42E-03
<i>MMP25</i>	0.365	5.62E-03	<i>HLA-DOA</i>	-0.543	1.57E-02
<i>CR1</i>	0.612	6.69E-03	<i>AIM2</i>	-0.950	1.83E-02
<i>SBNO2</i>	0.509	1.69E-03	<i>HLA-DRB6</i>	-0.707	2.54E-02
<i>MMP2</i>	2.395	7.35E-03	<i>ZBTB3</i>	-0.660	2.65E-02
<i>MMP14</i>	0.514	1.20E-02	<i>HLA-DMB</i>	-0.307	2.81E-02
<i>CCR1</i>	0.646	1.41E-02	<i>ZBTB44</i>	-0.195	3.14E-02
<i>ITGB7</i>	0.451	2.36E-02	<i>TNFAIP6</i>	-0.857	4.87E-02

Estos resultados fueron consistentes con el conocimiento previo de la patogénesis de la ACG. En este sentido, *IL-6* y *MMP9*, así como otros miembros de la familia de las MMP (*MMP2*, *MMP24*, *MMP14* y *MMP25*), tenían mayores niveles de expresión en los pacientes activos. También detectamos una sobreexpresión de varios genes de la familia de las integrinas, como *ITGA2B*, *ITGA5*, *ITGA6*, *ITGA7*, *ITGAX*, *ITGAV*, *ITGB1*, *ITGB3*, *ITGB5*, *ITGB7* y *ITGB8*, así como otros genes importantes en la biología celular de los monocitos como *CD300E*, *CCR1*, *CCR5*, *CCR7*, *CCL2*, *CCL7*, *CXCL5*, *CXCL2* y *CXCL3* (163). Además, observamos los procesos biológicos y las vías importantes implicadas en la patogénesis de la ACG, como la angiogénesis (p-valor = 7,62E-05; FE = 2,07), la señalización del TNF (p-valor = 1,19E-05, FE = 2,36), la vía del receptor del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (p-valor = 6,34E-05; FE = 2,66), la señalización de quimioquinas (p-valor = 9,775E-04; FE = 2,75), la cascada MAPK (p-valor = 8,365E-04, FE = 2,16), la vía de señalización de los receptores tipo Toll (p-valor = 1,21E-03; FE = 2,98) y la respuesta celular a la IL-6 (p-valor = 2,36E-03; FE = 4,56), rutas con mayor enriquecimiento en el análisis de vías del conjunto de genes sobreexpresados en pacientes con enfermedad activa. También, de manera interesante observamos el enriquecimiento de la activación de la histona desmetilasa (p-valor = 9,17E-03; FE = 3,19) (Figura 23).

En cuanto a los DEGs con bajos niveles de expresión, observamos la presencia de genes relacionados con el tratamiento con GC, como *FKBP5*, *ZBTB16*, *HPGD* y *CD163* y los procesos metabólicos de la mitocondria (p-valor = 1,28E-69; FE = 2,47), en específico el metabolismo de fármacos, función biológica con mayor significancia estadística en el análisis de enriquecimiento de vías (Figura 23). Además, encontramos otras rutas moleculares relacionadas con la regulación de la producción del interferón de tipo I (p-valor = 5,75E-03; FE = 2,85) y la respuesta inmune innata (p-valor = 5,44E-03; FE = 4,67), así como vías metabólicas



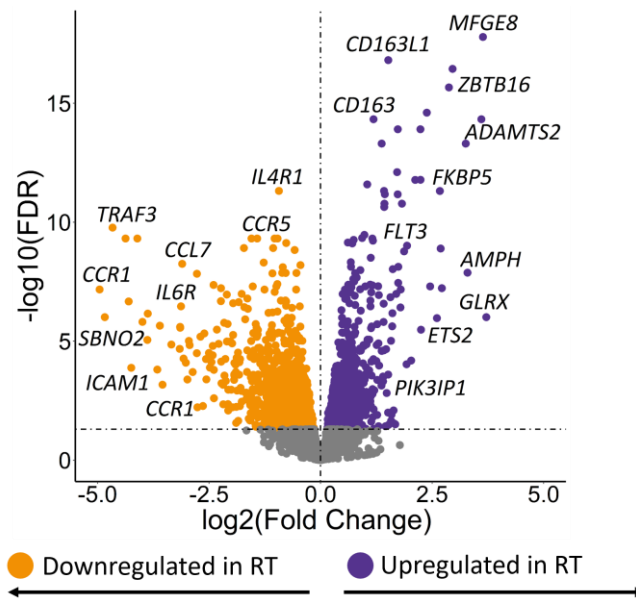
relacionadas con la fosforilación oxidativa (p-valor = 1,44E-04; FE = 2,37) o el proceso metabólico de la glucosa (p-valor = 1,43E-03; FE = 2,30). De especial interés, observamos el enriquecimiento del proceso apoptótico (p-valor = 4,475E-03; FE = 2,33) que incluyó la regulación negativa de genes clave en el contexto de trastornos inmunomediados como *TNFAIP3*, *DNASE1*, *AIM2* y *PTK2B*, entre otros. También detectamos la regulación negativa de genes conocidos relacionados con la autoinmunidad, como ejemplos: *PLD4*, *FLT3*, *ERAP2*, *BTK*, *MEFV*, *TNFAIP3*, *DNASE1*, *PADI14*, *JAZF1* y miembros de la familia GIMAP (*GIMAP1*, *GIMAP2*, *GIMAP4*, *GIMAP6*, *GIMAP7* y *GIMAP8*) (Tabla12).



**Figura 23.** Esquema que resume los resultados del análisis de vías moleculares. Las columnas muestran las diferentes comparativas realizadas en el análisis estratificado y las filas representan las categorías de ontología génica seleccionadas. El color morado indica un enriquecimiento estadísticamente significativo de DEGs sobreexpresados y el color naranja indica un enriquecimiento estadísticamente significativo de los DEGs con menor expresión. ACT, fase activa de la enfermedad; CTRL, controles; RT, remisión con tratamiento; RNT, remisión sin tratamiento.

### 4.3.2. El tratamiento con glucocorticoides remodela el perfil de la expresión génica de los monocitos circulantes

En seguida, también evaluamos el impacto del tratamiento con GC en el perfil de expresión génica de los monocitos CD14+ comparado los pacientes en remisión con y sin tratamiento. En esta comparativa, encontramos que los perfiles de expresión génica de pacientes en remisión con y sin tratamiento fueron en gran medida diferentes con un total de 3.550 DEGs, 1.818 sobreexpresados y 1.732 con menor expresión en pacientes tratados (Figura 24). En la tabla 13 se muestran los resultados más interesantes de esta comparativa.



**Figura 24.** Volcano plot que representa los resultados del estudio de expresión génica en la comparativa entre pacientes en remisión con y sin tratamiento. El FDR se representa en la escala  $-\log_{10}$  en el eje Y. El umbral de significancia ( $FDR < 0.05$ ) está marcado con una línea discontinua. El tamaño del efecto y la dirección obtenida para cada sitio CpG se representa en el eje X.

**Tabla 13. Genes diferencialmente expresados (DEGs) más interesantes de la comparativa entre pacientes en remisión con tratamiento y pacientes en remisión sin tratamiento.**

<i>Upregulated DEGs</i>			<i>Downregulated DEGs</i>		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>CD163L1</i>	1.732	8.83E-19	<i>CCR5</i>	-1.720	1.22E-09
<i>CD163</i>	1.721	8.83E-19	<i>CCL7</i>	-7.565	1.70E-09
<i>MFGE8</i>	3.638	1.64E-18	<i>CD300E</i>	-1.278	4.94E-09
<i>KLF9</i>	1.516	1.54E-17	<i>ICAM1</i>	-0.971	3.96E-08
<i>ZBTB16</i>	2.875	2.15E-16	<i>NFKB1</i>	-0.551	6.73E-08
<i>FMN1</i>	2.380	2.47E-15	<i>IRAK2</i>	-1.632	4.37E-07
<i>JDP2</i>	1.184	4.67E-15	<i>NFKB2</i>	-0.681	1.85E-06
<i>ADAMTS2</i>	3.604	4.67E-15	<i>CXCL5</i>	-3.149	2.73E-06
<i>FKBP5</i>	1.729	1.24E-14	<i>IL6R</i>	-0.582	5.50E-06
<i>TMIGD3</i>	2.237	1.24E-14	<i>CCR1</i>	-1.091	7.44E-06
<i>AMPH</i>	3.253	4.96E-14	<i>IL21R</i>	-1.228	2.58E-05
<i>PICK1</i>	1.369	4.96E-14	<i>TNFSF15</i>	-2.570	5.62E-05
<i>FLT3</i>	2.237	1.64E-12	<i>CCL2</i>	-1.935	8.28E-05
<i>HPGD</i>	2.672	4.85E-12	<i>IL6</i>	-2.482	1.29E-04
<i>TLE1</i>	1.821	1.65E-11	<i>TNFSF8</i>	-0.739	3.58E-04
<i>IRS2</i>	1.424	2.29E-11	<i>ITGB8</i>	-1.940	4.21E-04
<i>NUDT16</i>	0.980	3.39E-10	<i>TNFRSF9</i>	-0.922	6.85E-04
<i>SMAP2</i>	1.159	4.84E-10	<i>ITGB1</i>	-0.667	1.44E-03
<i>ABLIM3</i>	2.689	1.27E-09	<i>TNFRSF18</i>	-1.570	1.62E-03
<i>WDR5</i>	0.493	1.04E-07	<i>ITGB7</i>	-0.592	1.73E-03
<i>ETS2</i>	1.138	7.13E-05	<i>CXCL16</i>	-0.735	2.34E-03
<i>JADE2</i>	0.581	8.95E-05	<i>CCRL2</i>	-0.911	2.50E-03
<i>ZBTB49</i>	0.420	6.54E-04	<i>CXCL1</i>	-1.669	2.77E-03
<i>NDUFAB1</i>	0.461	6.54E-04	<i>CCR7</i>	-1.417	2.90E-03
<i>WDR38</i>	0.556	2.34E-03	<i>ITGAX</i>	-0.511	3.24E-03
<i>NDUFAF4</i>	0.812	3.61E-03	<i>TICAM1</i>	-0.415	5.73E-03
<i>WDR46</i>	0.307	5.73E-03	<i>IRAK1</i>	-0.523	5.80E-03
<i>WDR53</i>	0.385	6.34E-03	<i>IL23A</i>	-0.507	8.96E-03
<i>WDR43</i>	0.337	8.80E-03	<i>CSF1</i>	-1.098	1.42E-02
<i>ZBTB3</i>	0.723	9.23E-03	<i>CD82</i>	-0.528	1.65E-02
<i>JADE1</i>	0.338	1.13E-02	<i>MMP14</i>	-0.471	1.78E-02
<i>WDR81</i>	0.269	1.59E-02	<i>CXCL3</i>	-1.586	2.14E-02
<i>FKBP4</i>	0.501	1.94E-02	<i>TICAM2</i>	-0.226	2.79E-02
<i>ING4</i>	0.384	2.08E-02	<i>CLU</i>	-0.975	3.29E-02
<i>ZBTB14</i>	0.232	4.08E-02	<i>CXCL10</i>	-1.370	3.72E-02

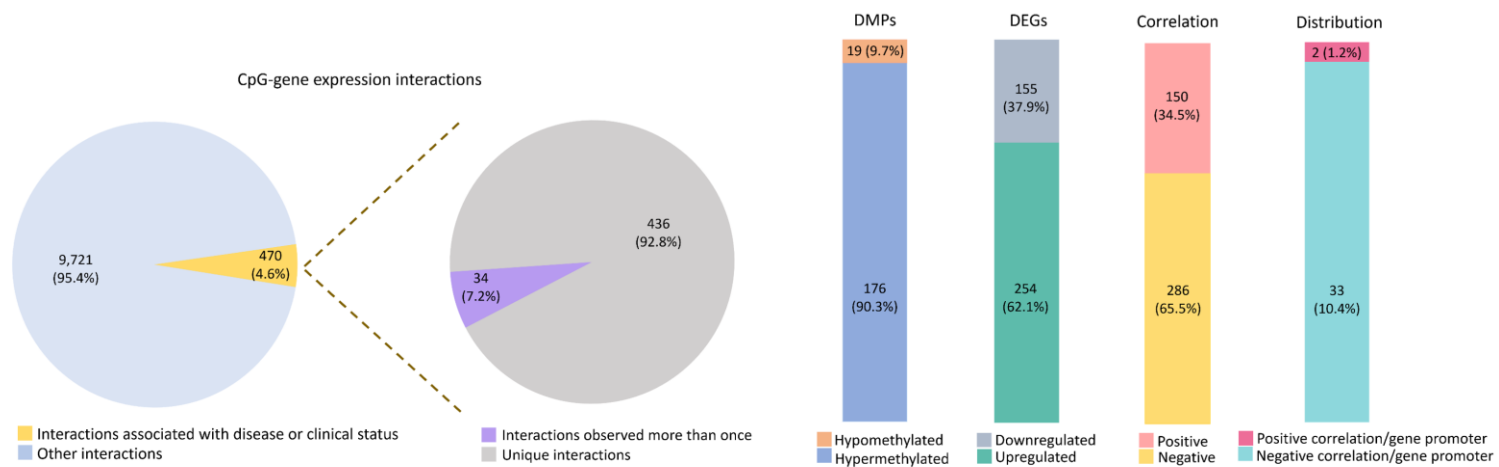
Entre los DEGs con altos niveles de expresión, fue notable la presencia de genes relacionados con el tratamiento con GC, como *FKBP5*, una co-chaperona que modula la actividad del receptor de glucocorticoides (GR), *ZBTB16*, un factor transcripcional que contribuye al equilibrio energético después de la activación de GR, *HPGD*, una deshidrogenasa que se ha visto regulada tras el tratamiento con dexametasona y *ADAMTS2* una enzima que se induce en el tratamiento con GC y puede desempeñar un papel crucial en la resolución de la inflamación y la reparación de heridas (164–168). Además, los dos genes con mayor expresión fueron *CD163* y *CD163L1*, dos marcadores específicos de monocitos y macrófagos expresados predominantemente en células que poseen un fuerte potencial antiinflamatorio (169,170).

Como se reflejó en el análisis de enriquecimiento de vías, el tratamiento con GC podría estar alterando un gran número de mecanismos moleculares, especialmente aquellos relacionados con la función mitocondrial, en específico procesos rutas moleculares asociadas al metabolismo de los GC. Curiosamente, de forma similar a la comparativa anterior, también observamos un enriquecimiento en la acetilación de varias histonas, en específico las histonas H4K12 (p-valor = 9,69E-04; FE = 9,38), H4K16 (p-valor = 2,94E-03; FE = 4,60), H4K5 (p-valor = 5,44E-03; FE = 4,92) y H4K8 (p-valor = 5,44E-03; FE = 4,92), lo que nos indicó que otros mecanismos epigenéticos, además de la metilación del ADN, podrían verse afectados en los monocitos CD14+ de la ACG (Figura 23). Por otro lado, los pacientes tratados mostraron una regulación en múltiples vías inflamatorias (p-valor = 2,22E-08; FE = 4,23), el proceso apoptóticos (p-valor = 1,52E-04; FE = 4,66) y respuesta a virus, incluidas vías como infección por herpes simple (p-valor = 1,10E-06; FE = 2,43), virus del Epstein-Barr (p-valor = 3,46E-06; FE = 2,73), hepatitis B (p-valor = 1,28E-03; FE = 2,04) e influenza A (p-valor = 5,27E-05, FE = 2,20) (Figura 23). A diferencia de la similitud observada en los

patrones de metilación del ADN, las grandes diferencias identificadas en los patrones de expresión génica entre pacientes tratados y no tratados fueron respaldadas por las evidencias previas que describieron, en otros contextos inmunitarios, que el tratamiento con GC tiene un importante efecto en la reestructuración del perfil de expresión génica pero un impacto relativamente bajo en el perfil de metilación del ADN (132).

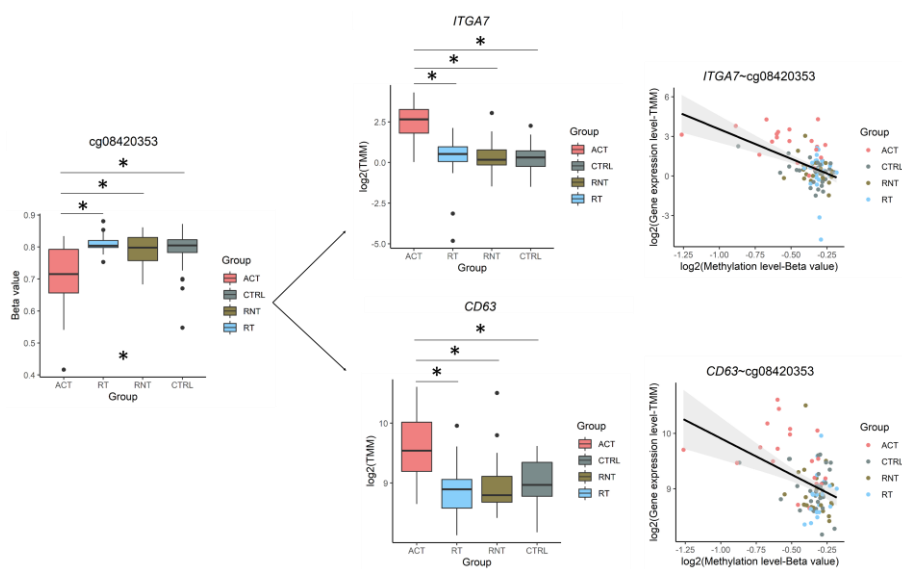
#### **4.4. El análisis de integración reveló la existencia de relaciones entre los cambios de metilación del ADN y las alteraciones de la expresión génica.**

Finalmente, realizamos un análisis de integración con el objetivo de investigar la posible relación entre las alteraciones de metilación del ADN y la expresión génica en la ACG. En este análisis, encontramos un total de 10.191 interacciones significativas ( $FDR < 0.05$ ) entre todas las CpGs y genes de nuestro análisis. Además, con el fin de identificar interacciones que podrían ser relevantes en el contexto de la patogénesis de la ACG, seleccionamos 470 interacciones CpG-gen que mostraron niveles de metilación y expresión génica con significancia estadística con al menos una de las comparativas realizadas. De las 470 interacciones, observamos que 34 interacciones CpG-gen fueron significativas en más de una comparativa y de las restantes 436 interacciones CpG-gen únicas, revelamos 409 DEGs (254 sobreexpresados y 155 con expresión disminuida) y 195 DMPs (176 hipometiladas y 19 hipermetiladas). Además, encontramos que el 65.53% y el 34.47% del total de interacciones asociadas con la enfermedad o el estado clínico de la ACG fueron correlaciones negativas y positivas, respectivamente. Por último, al estudiar la distribución de las CpGs en relación con los genes con los que interactuaban, identificamos que el 10,39% de las correlaciones negativas y el 1,23% de las correlaciones positivas se encontraban en los promotores de los genes (Figura 25).



**Figura 25.** Descripción general de las interacciones significativas CpG-gen identificadas en nuestro análisis.

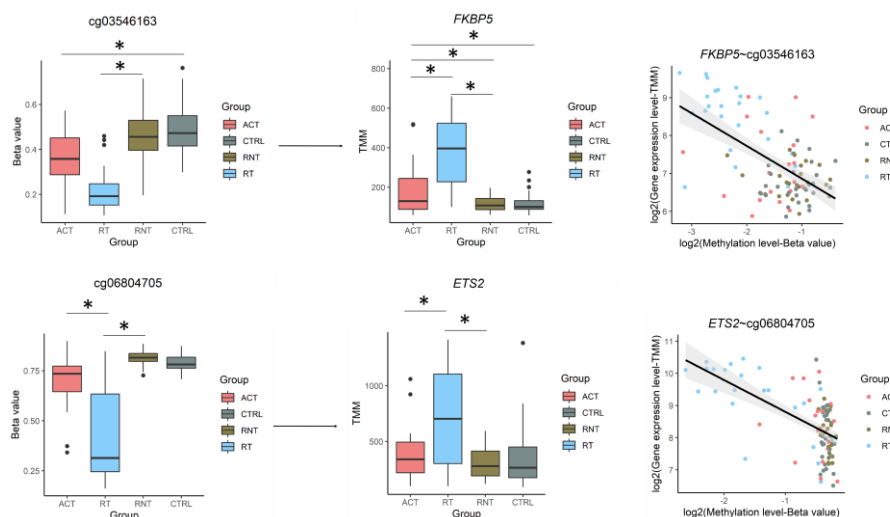
De manera interesante, detectamos interacciones que involucraron genes relevantes en el contexto de la fisiopatología de la ACG. Un ejemplo fue *ITGA7*, que se encontró sobreexpresado en pacientes con enfermedad activa y mostró tres interacciones con diferentes CpGs ubicadas en regiones intergénicas, incluyendo una correlación positiva con la *cg24773560* ( $r = 0.44$ ,  $FDR = 3.03E-02$ ) y dos correlaciones negativas con las *cg08420353* ( $r = -0.51$ ,  $FDR = 1.85E-03$ ) y *cg17016513* ( $r = -0.41$ ,  $FDR = 4.31E-02$ ). Es importante destacar que estas dos últimas CpGs también mostraron una correlación negativa con el gen *CD63* ( $r = -0.41$ ,  $FDR = 4.35E-02$  y  $r = -0.41$ ,  $FDR = 4.92E-02$ , respectivamente), que también se encontró sobreexpresado en el estado activo de la enfermedad (Figura 26).



**Figura 26.** Ejemplos seleccionados de interacciones específicas para *ITGA7* y *CD63*. Gráficos de cajas que representan tanto las DMPs y los DEGs. Las diferencias significativas están marcadas (\* $FDR < 0,05$ ). También se muestra la representación gráfica de la correlación entre la metilación del ADN y la expresión génica. Se ilustran los niveles de metilación del ADN y de expresión génica en cada subconjunto de individuos. ACT: fase activa de la enfermedad; CTRL: controles; RT: remisión con tratamiento; RNT: remisión sin tratamiento.



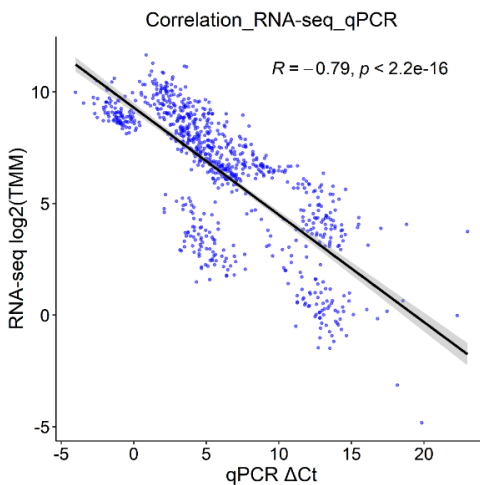
Además, la correlación entre la metilación del ADN y los niveles de expresión génica también fue evidente para varios genes objetivo de los GC, los cuales se sobreexpresaron en el subgrupo de pacientes en remisión con tratamiento. Estos genes incluyen *FKBP5*, que se correlacionó negativamente con la cg03546163 ( $r = -0,51$ ,  $FDR = 1,24E-03$ ); *ETS2*, que mostró una interacción negativa con la cg06804705 que se encontraba en la región promotora de este gen ( $r = -0,68$ ,  $FDR = 8,12E-09$ ); *ADAMTS2*, que se correlacionó negativamente con la cg14727962 ( $r = -0,57$ ,  $FDR = 7,52E-06$ ) y la cg09068128 ( $r = -0,60$ ,  $FDR = 1,54E-10$ ), y positivamente con la cg00854503 ( $r = 0,55$ ,  $FDR = 3,07E-04$ ) y cg02052156 ( $r = 0,51$ ,  $FDR = 1,63E-03$ ); *ZBTB16*, un gen que se correlacionó negativamente con la cg14388315 ( $r = -0,60$ ,  $FDR = 8,35E-05$ ) y cg25345365 ( $r = -0,73$ ,  $FDR = 1,23E-11$ ), y CD163 que tuvo una correlación negativa con la cg1234 ( $r = -0,60$ ,  $FDR = 8,35E-05$ ) (Figura27).



**Figura 27.** Ejemplos seleccionados de interacciones específicas para *FKBP5* y *ETS2*. Gráficos de cajas que representan tanto las DMPs y los DEGs. Las diferencias significativas están marcadas (\* $FDR < 0,05$ ). También se muestra la representación gráfica de la correlación entre la metilación del ADN y la expresión génica. Se ilustran los niveles de metilación del ADN y de expresión génica en cada subconjunto de individuos. ACT: fase activa de la enfermedad; CTRL: controles; RT: remisión con tratamiento; RNT: remisión sin tratamiento.

## 4.5. Validación de los resultados qRT-PCR.

De acuerdo a los resultados más relevantes reportados en el análisis de expresión génica, se seleccionaron 8 genes para su validación por qRT-PCR. Como se muestra en la figura 28, la validez de nuestros resultados se vio respaldada por la alta correlación observada de los ocho genes desregulados (*ITGA7*, *CD63*, *CCRL2*, *CD300E*, *CD163*, *ETS2*, *FKBP5* y *SBN02*) entre los valores  $\Delta Ct$  obtenidos por qPCR y sus intensidades normalizadas provenientes del RNA-seq (Spearman rank,  $|R|= 0.79$ ). Además, como se esperaba, se confirmó la desregulación significativa de estos ocho genes en las diferentes comparativas realizadas en nuestro estudio (Tabla 13).



**Figura 28.** Validación de PCR cuantitativa en tiempo real de los resultados de RNA-seq para ocho genes desregulados. El gráfico representa la correlación entre el log<sub>2</sub> de las intensidades normalizadas de RNA-seq (TMM) (eje y) y los valores de umbral de ciclo ( $\Delta Ct$ ) de qRT-PCR (eje x). TMM = media recortada de valores M.

**Tabla 14. Validación de los niveles de expresión por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real con transcripción inversa (qRT-PCR).**

Gene	ACG vs CTRL		ACT vs CTRL		ACT vs RNT		ACT vs RT		RT vs RNT	
	RNA-seq	qPCR	RNA-seq	qPCR	RNA-seq	qPCR	RNA-seq	qPCR	RNA-seq	qPCR
	FDR	p-value	FDR	p-value	FDR	p-value	FDR	p-value	FDR	p-value
<i>ITGA7</i>	2.67E-02	8.48E-01	<b>1.81E-11</b>	<b>2.28E-03</b>	<b>4.87E-08</b>	<b>1.82E-03</b>	<b>3.06E-10</b>	<b>2.03E-03</b>	4.99E-01	9.12E-01
<i>CD63</i>	9.03E-01	1.76E-01	<b>6.06E-03</b>	<b>1.03E-02</b>	<b>1.37E-02</b>	<b>1.45E-02</b>	<b>6.33E-05</b>	<b>2.41E-03</b>	4.60E-01	3.43E-02
<i>CCRL2</i>	1.00E+00	1.02E-01	6.56E-01	4.19E-02	9.47E-01	1.45E-01	<b>1.95E-03</b>	<b>8.99E-03</b>	<b>2.50E-03</b>	<b>4.60E-03</b>
<i>CD300E</i>	1.00E+00	1.02E-01	1.03E-01	2.90E-02	3.85E-01	9.51E-01	<b>2.58E-11</b>	<b>1.24E-03</b>	<b>4.94E-09</b>	<b>5.34E-05</b>
<i>CD163</i>	<b>3.22E-07</b>	<b>2.95E-06</b>	<b>4.36E-06</b>	<b>3.64E-03</b>	<b>2.14E-03</b>	<b>1.73E-02</b>	<b>1.09E-04</b>	<b>3.69E-03</b>	<b>8.83E-19</b>	<b>8.47E-05</b>
<i>ETS2</i>	6.31E-01	2.13E-02	6.76E-01	3.83E-01	3.40E-01	6.48E-01	<b>3.06E-02</b>	<b>2.55E-02</b>	<b>7.13E-05</b>	<b>4.45E-03</b>
<i>FKBP5</i>	<b>1.05E-03</b>	<b>1.25E-05</b>	3.34E-02	5.67E-02	3.23E-02	1.20E-01	<b>1.30E-04</b>	<b>1.11E-02</b>	<b>1.24E-14</b>	<b>1.18E-05</b>
<i>SBN02</i>	9.27E-01	1.10E-01	7.67E-01	7.03E-02	5.28E-01	4.64E-01	<b>1.69E-03</b>	<b>2.69E-02</b>	<b>3.60E-02</b>	<b>1.53E-03</b>

ACG: arteritis de células gigantes; ACT: fase activa de la enfermedad; CTRL: controles; RT: remisión con tratamiento; RNT: remisión sin tratamiento.



## 5. DISCUSIÓN

Los resultados del primer estudio de los perfiles de metilación del ADN y expresión génica de los monocitos CD14+ en la ACG proporcionó evidencias que respaldan que las profundas alteraciones observadas están implicadas en los mecanismos moleculares que subyacen a esta vasculitis sistémica. Además, se encontró un número significativo de genes cuya desregulación en la ACG fue mediada por la metilación aberrante del ADN. También, se observó que la estratificación de los pacientes según la actividad de la enfermedad nos permitió obtener características más claras y específicas de los cambios tanto en la metilación como en la expresión y que, por ende, promueven los procesos moleculares involucrados en la actividad de la enfermedad y la respuesta molecular al tratamiento con GC.

Mediante el análisis de los patrones de metilación y expresión génica, se observó que los monocitos de pacientes activos mostraron un fenotipo más proinflamatorio que los controles y los pacientes en remisión. Apoyando la credibilidad de nuestros resultados, se encontró una desregulación de las vías que involucran citoquinas y factores de crecimiento ya conocidos por tener un papel clave en la ACG, como IL-6, TNF, IL-1, IL-4, IL-2, PDGF y VEGF (63). Curiosamente, la respuesta a la vía de IL-11 se enriqueció entre las DMPs hipometiladas en pacientes activos en comparación con los controles y pacientes en remisión con y sin tratamiento. Aunque se necesita evidencia adicional para establecer la respuesta a la IL-11 como un nuevo mecanismo molecular involucrado en la ACG, el papel potencial que podría desempeñar en el estado activo de la enfermedad es intrigante. La IL-11, un miembro de la familia IL-6, ha sido implicada en una variedad de procesos fisiopatológicos de enfermedades al ejercer diversos roles inmunológicos (171).

Por un lado, se ha reportado que la IL-11 inhibe a los macrófagos activados bloqueando la translocación de NF-kappa B (NF-κB)(172). Sin embargo, otros estudios han descrito una función proinflamatoria. Por ejemplo, se ha informado que IL-11 promueve la diferenciación de células CD4+ T en células Th17, un tipo de célula importante en la patogénesis de de la ACG (173), en la esclerosis múltiple y también se ha implicado en la angiogénesis en pacientes con artritis reumatoide (174). Además, se ha descrito que IL11 está involucrado en el cambio de fenotipo de las células musculares lisas vasculares, un mecanismo que se ha propuesto que contribuye a la remodelación vascular en la ACG (175,176). Por lo tanto, se necesitarán más estudios para determinar el impacto de esta citoquina en la ACG.

De manera interesante, las categorías funcionales enriquecidas entre el conjunto de genes diferencialmente metilados y expresados en pacientes activos nos sugirieron un papel relevante de los monocitos de la ACG al reclutar otras células inmunitarias, en específico su interacción con linfocitos, promoviendo así su diferenciación y activación. En este sentido, un número significativo de genes que codifican quimioquinas, como *CCL2* y *CCL7*, involucradas en el reclutamiento de monocitos, estuvieron sobreexpresados en pacientes activos (177). Además, también estuvieron sobreexpresados genes que codifican varias integrinas. Específicamente, el nivel de expresión de *ITGA7* mostró las mayores diferencias entre pacientes activos y controles sanos. Las integrinas son esenciales en una amplia variedad de procesos biológicos, incluyendo migración, proliferación, producción y activación de citoquinas, apoptosis y angiogénesis (178), procesos que parecen estar desregulados en pacientes activos. Además, la hipometilación de *ITGA7* y *CCRL2*, un receptor de quimiocinas involucrado en respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y conocido por estar sobreexpresado en células activadas (179), se correlacionó con niveles de expresión

génica más altos en pacientes activos. De manera interesante, dos de las CpGs que afectan la expresión de *ITGA7* también se correlacionaron con la sobreexpresión de *CD63*. Es importante destacar que *CD63* codifica un miembro de la familia de las tetrasparinas, proteínas que interactúa con las integrinas, relación crucial para la fusión de los monocitos y la formación de células gigantes multinucleadas, tipo de célula característico de la lesiones de la ACG (160,180–182). Finalmente, *CD300E*, un receptor inmunomodulador que promueve la expresión de marcadores de activación y la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno en monocitos, así como la supervivencia de este tipo celular (183,184), también estuvo entre los genes más significativamente sobreexpresados en pacientes activos. De manera interesante, se propuso que la expresión de este gen está restringida a monocitos periféricos CD115+Ly-6Clow/int en ratones, que corresponden a monocitos no clásicos (CD14dimCD16+) e intermedios (CD14brightCD16+) en humanos (185). En consecuencia, se han encontrado niveles aumentados de monocitos CD16+ en biopsias de arterias temporales de pacientes con ACG. Este subconjunto de monocitos se caracteriza por ser más proinflamatorio que el clásico (CD14brightCD16neg) y muestra una mayor capacidad de adherirse a células endoteliales a través de CX3CR1 (186), que, notablemente, también pareció estar hipometilado en pacientes activos en comparación con los controles. En conjunto, estos resultados podrían indicar que, de manera similar a lo que se ha descrito en biopsias de ACG, niveles aumentados de monocitos CD16+ podrían estar presentes en sangre periférica de pacientes activos.

Cabe destacar que se encontraron resultados similares cuando se compararon pacientes activos tanto con controles sanos como con pacientes en remisión, con y sin tratamiento, lo que sugiere que los perfiles de metilación y expresión proinflamatorios observados en la

enfermedad activa se pierden durante la remisión. De hecho, no se encontraron diferencias cuando se compararon los niveles de metilación del ADN y expresión génica entre pacientes en remisión sin tratamiento y controles sanos.

Además, nuestros resultados sugieren que la terapia con GC remodela el epigenoma y, de manera más robusta, el transcriptoma, lo que resulta en la regulación negativa de genes involucrados en vías con un papel relevante en la patogénesis de LA ACG, incluyendo migración y proliferación celular, apoptosis, angiogénesis, vías de señalización de NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$  y TLR, y regulación positiva de citoquinas, como IL-6 e IL-2. En consecuencia, varios genes blanco conocidos para GC que están involucrados en el control de la inflamación, como *ETS2*, *ZBTB16*, *FKBP5* y *ADAMST2* (164,187,188), aparecieron entre los genes con mayor expresión en los pacientes en remisión con tratamiento. Es notable que los niveles de expresión de estos cuatro genes correlacionan negativamente con los niveles de metilación, sugiriendo que los GC modifican los niveles de expresión génica a través de la desmetilación del ADN de los genes blanco.

De manera interesante, dos receptores de *scavenger*, CD163 y CD163L1, fueron los genes más sobreexpresados en el subgrupo de pacientes en remisión con tratamiento en comparación con los pacientes no tratados. CD163 se considera un marcador fenotípico de monocitos con potencial antiinflamatorio. En específico, este receptor se une a complejos de hemoglobina-haptoglobina, lo que desencadena la endocitosis y activa una cascada de señalización que resulta en la producción de moléculas antiinflamatorias, como IL-10 (189), otro gen que se sobreexpresa en pacientes en remisión con tratamiento. Además, se ha descrito que CD163L1 tiene un papel en la resolución de la inflamación (170). También cabe señalar que, por el contrario, tanto *CD163* como *CD163L1* presentaron niveles más altos de metilación en



pacientes activos en comparación con pacientes en remisión con tratamiento sucesos que se correlacionaron con una disminución de la expresión génica, lo que respalda el papel antiinflamatorio de estas moléculas. Es notable que se ha observado que CD163 ha aumentado significativamente en biopsias de arteria temporal de pacientes con ACG tratados con GC (190).

Se ha descrito que los GC puede actuar sobre los monocitos ingenuos induciendo monocitos con un perfil antiinflamatorio que pueden suprimir la activación de células T, presentar una capacidad fagocítica aumentada y liberar mediadores antiinflamatorios (155). Consistentemente, nuestros resultados indican que, además de su papel en la promoción de la expresión de genes diana del GR implicados en la supresión de la inflamación, el tratamiento con GC también puede promover la expansión de monocitos con un fenotipo antiinflamatorio en la ACG. Además, las grandes diferencias observadas entre pacientes en remisión con y sin tratamiento con GC sugieren que las alteraciones derivadas de la terapia con GC podrían revertirse en ausencia de tratamiento.

Además de contribuir a la elucidación de los mecanismos patogénicos involucrados en la ACG, nuestro estudio ha revelado la existencia de perfiles específicos de metilación y transcripción en pacientes activos y tratados con GC que podrían mejorar potencialmente la atención clínica de esta vasculitis. En este sentido, la evaluación del patrón molecular de los monocitos de ACG podría ser especialmente relevante para el diagnóstico temprano y diferencial, así como para el monitoreo de la terapia, evitando así un retraso en el tratamiento y el uso de fármacos ineficaces. Además, hemos proporcionado un número significativo de moléculas que podrían ser dirigidas en futuros estudios funcionales y potencialmente utilizadas como biomarcadores. Por ejemplo, *CD163*, que se sobreexpresa después del tratamiento con GC en

monocitos circulantes y biopsias de arteria temporal, representa un candidato interesante para evaluar la respuesta molecular a esta terapia.



## 6. CONCLUSIONES

1. Los resultados del primer estudio del metiloma y del transcriptoma completo de monocitos CD14+ circulantes de pacientes afectados con ACG evidenciaron alteraciones significativas en los perfiles de expresión génica y de metilación del ADN que reflejan los mecanismos moleculares subyacentes a esta vasculitis.
2. Los resultados obtenidos indican que los monocitos de pacientes con la fase activa de la enfermedad presentan un fenotipo proinflamatorio en comparación con los controles sanos y los pacientes en remisión. Nuestros datos, además de identificar la desregulación de vías inflamatorias ya conocidas como la respuesta a la IL-6 e IL-1, sugieren nuevos mecanismos potencialmente implicados en la ACG, como la vía de respuesta a la IL-11 y genes relacionados con la respuesta inmune inflamatoria incluyendo CD300E, SBNO2, CD82 y RUNX1.
3. Nuestros resultados sugieren que los perfiles de metilación del ADN y expresión génica proinflamatorios observados en la fase activa de la enfermedad revierten durante la remisión.
4. Nuestros hallazgos indican que los GC remodelan el epigenoma y, de forma más pronunciada, el transcriptoma, disminuyendo la expresión de genes implicados en procesos inflamatorios y de migración y proliferación celular, entre otros, y aumentando la expresión de genes relacionados con el metabolismo de fármacos y genes involucrados en la resolución de la inflamación como CD163 y CD163L1.
5. El análisis de integración de los patrones de expresión y metilación identificó numerosas correlaciones entre cambios en la metilación del ADN y alteraciones en los niveles de expresión de genes con un potencial papel en la patogénesis de la ACG, como ITGA7 y CD63, así como genes que median la respuesta molecular a los GC, incluyendo FKBP5, ADAMTS2, ZBTB16 y ETS2.



## 7. ANEXOS

**Tabla suplementaria 1. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con ACG y controles. Lista de las 150 DMPs hipermetiladas mas significativas ordenadas por el diferencial de beta.**

CpG	Position	Gene	Mean_GCA	Mean_CTRL	Dif_Beta	FDR
cg12188416	3:189631213	TP63	0.576	0.395	0.182	7.75E-03
cg06713675	4:121800826	EXOSC9	0.670	0.489	0.181	4.59E-02
cg23522872	5:8458278	AC091965.1;AC091965.5;LINC02226;MIR4458HG	0.467	0.321	0.146	4.80E-02
cg12754019	1:108039036	LINC02785	0.458	0.317	0.141	3.62E-02
cg17724900	2:60318252	AC007100.1/MIR4432HG	0.559	0.423	0.136	1.29E-02
cg01126481	6:45540684	RUNX2	0.439	0.305	0.134	1.93E-02
cg15880456	3:150889252	AC020636.1;AC020636.2;CLRN1-AS1;MINDY4B	0.453	0.320	0.133	1.54E-02
cg10876145	6:29702859	ZFP57	0.320	0.190	0.130	2.89E-02
cg10011158	2:161088882	AC009313.2/AC009313.1	0.357	0.226	0.130	3.91E-02
cg12807764	5:147485105	DPYSL3	0.416	0.287	0.130	3.40E-03
cg20673867	9:27353429	MOB3B	0.443	0.313	0.130	2.62E-02
cg03396047	3:188400520	LPP	0.546	0.420	0.127	1.58E-02
cg26423185	5:8457242	AC091965.1;AC091965.2;LINC02226;MIR4458HG	0.376	0.250	0.126	2.89E-02
cg11240687	7:96723930	MARK2P10	0.606	0.481	0.124	3.30E-02
cg23423086	11:86145202	PICALM	0.513	0.390	0.123	1.29E-02
cg09899557	4:23880939	PPARGC1A	0.617	0.495	0.122	1.59E-02
cg07004386	14:69573673	CCDC177	0.318	0.197	0.121	4.13E-02
cg14021170	9:826656	KANK1	0.631	0.511	0.120	4.64E-02
cg02558542	1:211681254	AC096637.2	0.386	0.267	0.119	4.61E-02
cg05749985	9:130693024	EXOSC2	0.680	0.561	0.119	1.54E-02
cg10488899	6:166830221	RPS6KA2	0.340	0.222	0.118	1.29E-02
cg23164076	6:8181512	AL355499.1;AL355499.2	0.609	0.491	0.118	6.10E-03
cg23064873	8:37600054	AC124067.4	0.407	0.290	0.117	1.29E-02
cg13298859	7:2512361	LFNG	0.354	0.236	0.117	1.30E-02
cg07600693	2:172923623	RAPGEF4	0.244	0.127	0.117	3.88E-02
cg02378194	18:51168757	MEX3C	0.487	0.369	0.117	6.64E-03
cg06535003	6:105594438	PRP	0.475	0.358	0.117	3.21E-02
cg11966998	11:15670972	AC087379.2	0.574	0.458	0.116	4.35E-02
cg25583136	11:60337038	MSAA6E	0.639	0.523	0.116	4.18E-02
cg01158220	2:135741395	UBXN4	0.609	0.494	0.116	4.88E-02
cg21674018	18:57545576	FECH	0.279	0.165	0.114	4.43E-02
cg10617605	10:124683493	AC068896.1;FAM53B	0.535	0.422	0.113	4.70E-02
cg03183354	3:52218032	AC097637.2	0.417	0.304	0.112	6.28E-03
cg09819656	14:33800883	NPAS3	0.545	0.433	0.112	4.56E-02
cg21020906	2:104975534	MRPS9-AS2	0.246	0.135	0.111	3.73E-02
cg17782974	10:102647232	TRIM8	0.467	0.356	0.111	1.29E-02
cg14689515	3:39149156	AC092053.3;CSRNP1	0.439	0.330	0.110	3.53E-02
cg08314156	11:123070978	AP000926.2;CLMP	0.631	0.521	0.110	1.48E-02
cg12880814	13:31923827	FRY	0.631	0.522	0.109	2.15E-02
cg00897064	5:4019094	AC025773.1/AC025187.1	0.527	0.418	0.109	1.73E-02
cg08459711	17:34988934	LIG3	0.562	0.453	0.109	4.64E-02
cg02853063	5:97167697	LIX1-AS1;RIOK2	0.439	0.330	0.109	3.93E-02
cg08571810	9:99513882	AL359710.1;STX17-AS1	0.295	0.186	0.109	3.10E-02
cg09727812	2:229333436	DNER	0.657	0.548	0.109	1.59E-02
cg11547576	5:97167796	LIX1-AS1;RIOK2	0.567	0.458	0.109	2.64E-02
cg00390026	2:229342871	DNER	0.335	0.227	0.108	2.27E-02
cg21357729	7:100916662	RN7SL549P/RPS29P15	0.461	0.353	0.108	2.88E-02
cg01307228	10:88392249	RNLS	0.400	0.293	0.108	3.01E-02
cg08262559	2:216757749	AC007563.2	0.410	0.302	0.108	3.27E-02
cg00092301	5:143220885	ARHGAP26	0.352	0.244	0.108	2.01E-02
cg17249049	4:77194174	CCNG2	0.277	0.170	0.107	4.49E-02
cg15690822	17:35064718	AC004223.3;RFFL	0.407	0.300	0.107	1.48E-02
cg06846752	1:32464113	AL033529.1;ZBTB8B	0.680	0.574	0.107	2.68E-02
cg03461391	10:987583	AL359878.1;GTPBP4	0.371	0.265	0.106	4.96E-02
cg03913400	8:32647667	NRG1	0.708	0.602	0.106	2.63E-02
cg09912552	8:133238693	NDRG1	0.466	0.360	0.106	7.62E-03
cg04286826	2:98770041	LINC02611	0.354	0.248	0.106	1.44E-02
cg25593249	3:55617014	ERC2	0.311	0.205	0.106	1.95E-02
cg03722295	19:10408698	CDC37	0.375	0.269	0.106	2.36E-02
cg18931885	10:110340980	SMNDC1	0.339	0.233	0.106	3.49E-02
cg04147039	6:170476568	PSMB1	0.470	0.364	0.106	1.21E-02
cg20619194	20:3714143	SIGLEC1	0.240	0.135	0.105	2.60E-02
cg24617445	8:130143995	ASAP1	0.620	0.515	0.105	1.72E-02
cg01706812	11:59109188	FAM111B	0.376	0.270	0.105	3.68E-02
cg12466113	4:570070	TMEM271	0.632	0.527	0.105	2.11E-02
cg25592685	10:124687141	AC068896.1;FAM53B	0.254	0.149	0.105	3.47E-02
cg26415504	21:44924764	ITGB2;ITGB2-AS1	0.573	0.468	0.105	2.15E-02
cg14007090	20:62339952	LAMA5	0.386	0.281	0.105	2.36E-02
cg22273216	3:150889250	AC020636.1;AC020636.2;CLRN1-AS1;MINDY4B	0.285	0.181	0.105	2.65E-02
cg01764979	13:33229289	STARD13;STARD13-AS	0.594	0.490	0.105	1.47E-02

cg11249357	11:126314161	DCPS	0.384	0.280	0.104	2.44E-02
cg04326337	20:38036566	RPRD1B	0.606	0.501	0.104	3.25E-02
cg15537651	3:141337281	AC117383.1;PXLYL1;ZBTB38	0.500	0.396	0.104	4.89E-02
cg09245319	2:226184986	AC062015.1	0.714	0.610	0.104	2.06E-02
cg20918393	20:19886491	RIN2	0.466	0.363	0.104	2.10E-02
cg27638835	16:336372	AXIN1	0.436	0.332	0.104	2.04E-02
cg09938677	1:218463360	LINC02869	0.338	0.235	0.104	2.87E-02
cg22498565	3:55619504	ERC2	0.640	0.537	0.104	1.82E-02
cg00530592	8:37782234	ADGRA2	0.528	0.425	0.103	3.62E-02
cg22400554	2:47069790	AC073283.1;AC073283.3;STPG4;TTC7A	0.615	0.512	0.103	2.13E-02
cg08779886	11:118521984	AP001267.3;KMT2A	0.614	0.511	0.103	2.92E-03
cg26285735	10:46077943	RPL23AP61	0.490	0.388	0.102	2.90E-02
cg07866705	11:125119905	KRT18P59	0.570	0.468	0.102	2.83E-02
cg05080429	1:160839848	CD244	0.424	0.322	0.102	1.48E-02
cg21043573	1:51669340	OSBP19	0.497	0.395	0.102	1.59E-02
cg25172578	15:38625120	C15orf53	0.545	0.443	0.102	2.13E-02
cg08873300	9:36091890	RECK	0.616	0.514	0.102	2.73E-02
cg14347386	2:201261665	CASP8	0.383	0.281	0.102	2.99E-02
cg00506389	3:55612175	AC025572.1;ERC2	0.455	0.354	0.101	2.90E-02
cg01795822	1:10468035	DFFA	0.361	0.260	0.101	4.32E-02
cg19900821	1:162389342	C1orf226;SH2D1B	0.262	0.161	0.101	7.40E-03
cg13618145	10:3875282	ALS13303.2;ALS13303.1	0.716	0.615	0.100	1.25E-02
cg11099984	18:63197381	BCL2	0.599	0.498	0.100	1.69E-02
cg25808826	17:7138723	ASGR2	0.332	0.232	0.100	4.57E-02
cg23986342	20:19233022	SLC24A3	0.555	0.455	0.100	1.29E-02
cg15863211	3:58199993	DNASE1L3	0.532	0.432	0.100	4.21E-02
cg08870587	11:70609172	SHANK2	0.513	0.413	0.100	4.25E-02
cg14898005	16:28107055	XPO6	0.494	0.394	0.100	4.24E-02
cg18385689	1:225949235	SDE2	0.352	0.252	0.100	1.58E-02
cg09496906	8:60660814	AC068389.2	0.454	0.354	0.100	4.21E-02
cg07539709	17:82587577	AC124283.2;FOXK2	0.395	0.295	0.100	1.29E-02
cg20689584	7:28793003	CREB5	0.571	0.471	0.100	1.44E-02
cg11421073	3:69105004	ARL6IP5	0.623	0.524	0.099	3.47E-02
cg03151905	3:4749105	AC018816.2;ITPRI	0.428	0.329	0.099	4.64E-02
cg04903019	8:140108819	TRAPPC9	0.374	0.275	0.098	4.82E-02
cg12308346	4:140093158	MAML3	0.300	0.201	0.098	4.64E-02
cg21114453	1:235835419	LYST	0.233	0.134	0.098	3.02E-02
cg25655096	12:6636125	LPAR5	0.413	0.315	0.098	2.44E-02
cg11589536	3:46209026	CCR1;CCR3	0.320	0.221	0.098	4.08E-02
cg07010622	7:5683009	RNF216	0.377	0.279	0.098	2.37E-02
cg13659387	13:101623643	ITGEB1	0.532	0.434	0.098	4.64E-02
cg07807826	20:53914316	BCAS1	0.385	0.287	0.098	2.16E-02
cg04786889	7:950513	ADAP1;COX19	0.402	0.304	0.098	3.68E-02
cg18495767	6:118720052	CEP85L	0.348	0.250	0.097	4.74E-02
cg22510659	2:100422880	CHST10	0.467	0.370	0.097	4.77E-02
cg04487484	11:45514152	AC103855.2;AC103855.3;AC103855.4	0.676	0.579	0.097	2.60E-02
cg05921138	11:121570139	SORL1	0.354	0.257	0.097	3.07E-02
cg24810917	11:79419630	TENM4	0.477	0.380	0.097	3.29E-02
cg15327954	19:48324596	EMP3	0.527	0.430	0.097	4.64E-02
cg05694292	11:122692691	UBASH3B	0.510	0.414	0.097	2.64E-02
cg01257178	11:78533155	AP003110.1;NARS2	0.665	0.569	0.096	4.16E-02
cg23560388	6:155221504	TIAM2	0.603	0.507	0.096	2.62E-02
cg02218848	1:77926509	NEXN	0.410	0.314	0.096	3.54E-02
cg00847857	21:29193314	BACH1;LINC00189	0.586	0.490	0.096	2.60E-02
cg15628724	17:74555754	AC079325.1;CD300H	0.729	0.634	0.095	1.98E-02
cg04972770	10:52463844	LNCAROD	0.572	0.477	0.095	2.22E-02
cg00667851	10:43912715	AL139237.1;LINC00841;LINC02659	0.313	0.218	0.095	1.53E-02
cg04213647	13:98847689	DOCK9	0.478	0.383	0.095	3.25E-02
cg19452202	15:80211283	CTKND1	0.415	0.320	0.095	4.29E-02
cg14009382	2:207692870	CCNYL1	0.546	0.451	0.095	1.25E-02
cg12462089	22:22940104	IGLC7;AC245054.2	0.707	0.612	0.095	4.64E-02
cg21315544	1:156931464	LRRCT1	0.276	0.182	0.095	2.15E-02
cg00779348	14:91241856	AL135818.1;GPR68	0.361	0.267	0.094	2.92E-02
cg19116601	5:80142635	AC010260.1;SERINC5	0.329	0.235	0.094	3.29E-02
cg14552982	9:130692838	EXOSC2	0.721	0.627	0.094	3.30E-02
cg25059899	18:63237094	BCL2	0.395	0.301	0.094	3.83E-02
cg00700483	17:65203373	RGS9	0.438	0.344	0.094	2.36E-02
cg17829810	8:74983789	CRISPLD1	0.598	0.504	0.094	2.94E-02
cg03028536	12:111112669	CUX2	0.616	0.522	0.093	1.60E-02
cg26751511	10:32200004	PPIAP31/RPS24P13	0.450	0.357	0.093	3.86E-02
cg22935962	12:49105384	LMBR1L	0.345	0.252	0.093	1.79E-02
cg08077055	11:124724781	NRGN	0.705	0.611	0.093	2.21E-03
cg22891600	2:103401860	AC011593.1	0.343	0.250	0.093	4.96E-02
cg06541968	2:239509449	AC023787.2	0.498	0.405	0.093	2.04E-02
cg12302647	5:149154311	ABLIM3	0.486	0.393	0.093	3.91E-02
cg04148237	22:36104528	Z95114.2/Z95114.3	0.845	0.753	0.092	1.93E-02
cg05692960	3:8491754	LMCD1-AS1	0.444	0.352	0.092	2.64E-02
cg26181864	2:74619823	M1AP;TOR1BP1	0.598	0.507	0.092	4.26E-02
cg25095580	3:23767837	RNU6-788P;UBE2E1-AS1	0.669	0.578	0.092	1.53E-02
cg09947625	16:85833335	AC018695.1/AC018695.7	0.502	0.410	0.091	2.62E-02

**Tabla suplementaria 2. Resultados del análisis de vías (*gene ontology*) de las DMPs hipermetiladas entre pacientes con GCA y controles**

Category	Term	FE*	p-value
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of immune effector process	2.18	1.98E-10
BIOLOGICAL PROCESS	Positive regulation of immune effector process	2.45	5.76E-08
BIOLOGICAL PROCESS	B-cell receptor signaling pathway	3.85	8.11E-08
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of leukocyte chemotaxis	2.72	4.38E-07
BIOLOGICAL PROCESS	B-cell homeostasis	4.49	2.23E-06
BIOLOGICAL PROCESS	Leukocyte homeostasis	3.06	3.76E-06
BIOLOGICAL PROCESS	Positive regulation of interferon-gamma production	2.97	5.94E-06
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of protein kinase C signaling	4.31	7.73E-06
CELULAR COMPONENT	CSF1-CSF1R complex	18.49	9.09E-06
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of leukocyte mediated immunity	2.18	1.15E-05
CELULAR COMPONENT	HSP90-CDC37 chaperone complex	67.70	1.26E-05
BIOLOGICAL PROCESS	Macrophage colony-stimulating factor signaling pathway	14.61	2.81E-05
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of cellular response to oxidative stress	2.63	4.04E-05
BIOLOGICAL PROCESS	Positive regulation of integrin biosynthetic process	21.46	4.13E-05
MOLECULAR FUNCTION	BH3 domain binding	9.82	4.13E-05
CELULAR COMPONENT	Platelet alpha granule lumen	2.65	5.27E-05
CELULAR COMPONENT	Immunoglobulin complex	6.28	5.34E-05
CELULAR COMPONENT	Tumor necrosis factor receptor superfamily complex	37.75	7.44E-05
MOLECULAR FUNCTION	Type III transforming growth factor beta receptor binding	11.85	7.55E-05
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of macrophage cytokine production	5.22	7.63E-05
BIOLOGICAL PROCESS	Cellular response to macrophage colony-stimulating factor stimulus	5.96	7.74E-05
BIOLOGICAL PROCESS	Macrophage differentiation	4.15	9.81E-05
BIOLOGICAL PROCESS	Mononuclear cell proliferation	2.70	1.31E-04

\*FE = Fold Enrichment



**Tabla suplementaria 3. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con ACG y controles. Lista de las 150 DMPs hipometiladas mas significativas ordenadas por el diferencial de beta.**

CpG	Position	Gene	Mean_GCA	Mean_CTRL	Dif_Beta	FDR
cg22446784	15:89070328	<i>AC013565.1</i>	0.281	0.481	-0.200	1.59E-02
cg03546163	6:35686585	<i>FKBP5</i>	0.348	0.483	-0.136	1.48E-02
cg11515438	19:51035229	<i>KLK12</i>	0.586	0.676	-0.090	1.69E-02
cg12633274	7:138565101	<i>TRIM24</i>	0.629	0.709	-0.079	2.64E-02
cg11293016	19:53899392	<i>PRKCG</i>	0.450	0.525	-0.075	4.64E-02
cg00959259	3:122563127	<i>DTX3L/PARP9</i>	0.508	0.580	-0.073	4.33E-02
cg05760716	21:45234312	<i>LINC00334</i>	0.749	0.821	-0.072	4.89E-02
cg02779204	16:2015702	<i>NPW</i>	0.540	0.607	-0.068	1.98E-02
cg13555278	1:26021992	<i>EXTL1</i>	0.667	0.732	-0.065	4.22E-02
cg17522914	5:176689475	<i>TSPAN17</i>	0.747	0.812	-0.065	4.43E-02
cg14935206	11:62600291	<i>MTA2</i>	0.596	0.654	-0.058	1.69E-02
cg08457169	2:241863751	<i>PDCD1</i>	0.117	0.174	-0.057	3.25E-02
cg09988676	2:232526258	<i>CHRNA2</i>	0.646	0.703	-0.057	4.85E-02
cg11310425	21:6533027	<i>FP236240.2/FP236240.1</i>	0.554	0.607	-0.053	4.33E-02
cg18882449	10:103125364	<i>NT5C2/RPS15AP29</i>	0.803	0.857	-0.053	4.95E-02
cg05604364	21:39083665	<i>AF064858.2/RPL23AP12</i>	0.632	0.684	-0.053	1.48E-02
cg14159396	3:66479189	<i>LRIG1</i>	0.741	0.793	-0.052	4.75E-02
cg21280069	5:134051395	<i>AC008608.2/AC008608.1</i>	0.684	0.735	-0.052	2.94E-02
cg13159693	4:15778105	<i>CD38</i>	0.589	0.640	-0.051	2.46E-02
cg12973487	19:1623075	<i>TCF3</i>	0.619	0.670	-0.051	4.64E-02
cg13526657	20:61484554	<i>CDH4</i>	0.456	0.505	-0.049	4.93E-02
cg03879061	19:50491080	<i>EMC10</i>	0.799	0.848	-0.049	4.46E-02
cg06937348	6:31506407	<i>MCB</i>	0.782	0.831	-0.049	4.19E-02
cg06085527	16:68770946	<i>CDH1</i>	0.622	0.671	-0.049	2.34E-02
cg16040995	10:133460179	<i>SCART1</i>	0.782	0.830	-0.049	4.57E-02
cg02203656	7:23246141	<i>GNPMB</i>	0.710	0.757	-0.047	3.91E-02
cg20093302	8:144851197	<i>COMMD5</i>	0.737	0.783	-0.046	3.21E-02
cg21220670	6:36388466	<i>ETV7/ETV7-AS1</i>	0.769	0.815	-0.046	2.02E-02
cg11122256	12:57194566	<i>LRP1/MIR1228</i>	0.725	0.771	-0.046	4.78E-02
cg20317521	17:81052511	<i>BAIAP2</i>	0.792	0.837	-0.045	4.64E-02
cg00608299	7:155787093	<i>RBM33</i>	0.180	0.224	-0.045	2.86E-02
cg00251678	1:3389064	<i>PRDM16</i>	0.641	0.685	-0.044	4.93E-02
cg20728857	4:1365349	<i>UVSSA</i>	0.705	0.749	-0.044	2.08E-02
cg13379195	17:3890916	<i>CAMKK1</i>	0.738	0.782	-0.043	4.47E-02
cg19095000	1:11651083	<i>FBXO2</i>	0.560	0.602	-0.043	2.90E-02
cg14559176	9:135981052	<i>UBAC1</i>	0.563	0.606	-0.042	2.89E-02
cg24749333	9:121325489	<i>GSN</i>	0.559	0.600	-0.041	1.58E-02
cg04264999	2:42567913	<i>MTA3</i>	0.750	0.790	-0.041	5.00E-02
cg03394725	7:64569534	<i>AC016769.1</i>	0.076	0.116	-0.040	2.27E-02
cg24926008	4:139453634	<i>AC097376.3/RAB33B</i>	0.107	0.147	-0.040	4.66E-02
cg14569639	5:119071539	<i>AC008629.1/DMXL1</i>	0.040	0.080	-0.039	1.69E-02
cg01343768	12:52646766	<i>KRT2</i>	0.828	0.867	-0.039	4.35E-02
cg09880359	17:2365643	<i>SGSM2</i>	0.633	0.672	-0.039	4.64E-02
cg26344513	15:22942453	<i>CYFIP1</i>	0.821	0.859	-0.038	2.01E-02
cg20993909	8:966134	<i>DLGAP2</i>	0.736	0.774	-0.038	2.36E-02
cg01144387	22:50249802	<i>HDAC10/MAPK12</i>	0.772	0.810	-0.038	2.50E-02
cg24680171	18:46435567	<i>RNF165</i>	0.675	0.713	-0.038	3.65E-02
cg06852309	19:17973687	<i>KCNN1</i>	0.774	0.811	-0.037	4.00E-02
cg06590120	20:61944970	<i>CDH4</i>	0.663	0.701	-0.037	4.64E-02
cg06797734	11:123577672	<i>GRAMD1B</i>	0.775	0.812	-0.037	4.22E-02
cg26730369	8:26866483	<i>ADRA1A</i>	0.047	0.083	-0.037	4.33E-02
cg02276073	15:100558694	<i>AC027020.1/PRKXP1</i>	0.846	0.882	-0.037	2.87E-02
cg09076010	1:17696351	<i>ARHGEF10L</i>	0.760	0.796	-0.036	4.43E-02
cg19036132	3:12144008	<i>SYN2</i>	0.812	0.847	-0.036	7.62E-03
cg24133278	3:39051900	<i>SCN11A/WDR48</i>	0.106	0.141	-0.035	3.99E-02
cg21623722	19:14478335	<i>GIPC1</i>	0.810	0.845	-0.035	3.28E-02
cg04634034	16:2529592	<i>AMDHD2</i>	0.852	0.887	-0.034	4.68E-02
cg14311250	4:54644464	<i>KIT</i>	0.801	0.835	-0.034	4.79E-02
cg10602908	8:1400231	<i>DLGAP2</i>	0.667	0.699	-0.033	4.61E-02
cg21411810	3:98325460	<i>AC117473.1</i>	0.761	0.794	-0.033	4.67E-02
cg09324896	20:63706577	<i>ARFRP1/ZGFAT</i>	0.865	0.898	-0.033	2.98E-02
cg06019998	17:15942125	<i>ADORA2B</i>	0.868	0.900	-0.032	4.26E-02
cg16600822	11:12876895	<i>TEAD1</i>	0.835	0.867	-0.032	3.62E-02
cg17481731	11:116724606	<i>BUD13</i>	0.799	0.830	-0.031	3.47E-02
cg19626016	21:46426320	<i>PCNT</i>	0.809	0.840	-0.031	3.93E-02
cg05363005	20:61260931	<i>CDH4</i>	0.862	0.893	-0.031	4.38E-02
cg11946387	10:128157681	<i>MKI67</i>	0.781	0.812	-0.031	3.86E-02
cg17297613	2:109411647	<i>SH3RF3</i>	0.807	0.837	-0.031	2.93E-02
cg09854852	6:27322138	<i>POM121L2</i>	0.773	0.804	-0.030	2.89E-02

cg05709458	11:75237127	<i>AP001972.3</i>	0.822	0.851	-0.029	3.78E-02
cg21079345	7:134459283	<i>AKR1B1</i>	0.103	0.132	-0.029	2.79E-02
cg10852616	3:134897773	<i>EPHB1</i>	0.763	0.792	-0.029	2.00E-02
cg01066175	2:177400582	<i>AGPS</i>	0.786	0.814	-0.029	4.82E-02
cg03257217	11:77149620	<i>MYO7A</i>	0.787	0.816	-0.029	3.25E-02
cg20690537	10:47237671	<i>PTPN20</i>	0.843	0.871	-0.028	4.64E-02
cg11228744	3:55660690	<i>ERC2/ERC2-IT1</i>	0.799	0.827	-0.028	4.89E-02
cg01019355	13:27138117	<i>USP12</i>	0.867	0.895	-0.027	2.33E-02
cg18469917	18:12433231	<i>AP001029.1</i>	0.867	0.894	-0.027	3.29E-02
cg00555393	10:15035929	<i>OLAH</i>	0.870	0.897	-0.027	4.07E-02
cg05385356	1:110285494	<i>KCNC4</i>	0.787	0.813	-0.026	4.64E-02
cg14470781	10:44422655	<i>RPL9P21/AL356157.2</i>	0.858	0.883	-0.026	4.22E-02
cg13043378	4:183202140	<i>WWC2</i>	0.839	0.864	-0.025	2.96E-02
cg06349264	1:173136909	<i>AL031599.1/GOT2P2</i>	0.891	0.916	-0.025	4.08E-02
cg01399467	22:44913613	<i>PHF21B</i>	0.848	0.873	-0.025	3.99E-02
cg07840995	7:67185500	<i>TYW1</i>	0.833	0.858	-0.025	3.19E-02
cg11387591	1:29246589	<i>PTPRU</i>	0.841	0.865	-0.025	4.64E-02
cg13749266	9:4133111	<i>GLIS3</i>	0.800	0.824	-0.024	4.64E-02
cg10741463	1:17693978	<i>ARHGEF10L</i>	0.834	0.858	-0.023	4.64E-02
cg08219027	4:3074617	<i>HTT/HTT-AS</i>	0.068	0.091	-0.023	3.01E-02
cg23682310	2:234841222	<i>AC01048.1</i>	0.823	0.846	-0.023	4.62E-02
cg14105943	7:39800420	<i>CICP22/AC004987.3</i>	0.896	0.918	-0.022	3.29E-02
cg01251763	17:27976538	<i>LINC01992</i>	0.894	0.916	-0.022	4.91E-02
cg15583778	17:7631259	<i>SHBG</i>	0.797	0.819	-0.022	4.35E-02
cg18036501	14:21031918	<i>AL161668.2/NDRG2/TPPP2</i>	0.888	0.910	-0.022	2.62E-02
cg17026542	6:131701349	<i>ENPP3/OR2A4</i>	0.881	0.903	-0.022	4.49E-02
cg25179963	6:116100959	<i>NTSDC1</i>	0.029	0.050	-0.022	7.39E-03
cg23939642	17:81251956	<i>SLC38A10</i>	0.885	0.906	-0.022	4.22E-02
cg23198262	14:22509088	<i>TRAJ32</i>	0.825	0.846	-0.022	2.60E-02
cg13606255	6:32085322	<i>TNXB</i>	0.669	0.691	-0.021	4.71E-02
cg06758805	10:9760671	<i>LINC02663</i>	0.865	0.886	-0.021	3.66E-02
cg15071854	1:45327015	<i>HPDL</i>	0.030	0.051	-0.021	3.98E-02
cg07956968	5:66684859	<i>MS4</i>	0.881	0.902	-0.021	4.97E-02
cg25511300	20:18096548	<i>RNU7-137P</i>	0.865	0.886	-0.021	3.14E-02
cg19619320	1:1542550	<i>SSU72</i>	0.919	0.940	-0.020	3.25E-02
cg15074033	12:52258677	<i>KRT86/KRT87P</i>	0.045	0.065	-0.020	2.99E-02
cg16580912	16:88049049	<i>BANP</i>	0.845	0.865	-0.020	3.01E-02
cg04697953	2:178434676	<i>CHROMR/PRKRA</i>	0.858	0.877	-0.020	4.33E-02
cg08645779	11:125415142	<i>PKNOX2</i>	0.868	0.887	-0.019	2.83E-02
cg08950886	10:32958555	<i>ITGB1/ITGB1-DT</i>	0.084	0.103	-0.019	4.33E-02
cg02185146	12:131086164	<i>A0GRD1</i>	0.853	0.872	-0.019	4.18E-02
cg00465079	6:131643573	<i>ENPP3/RNU4-18P</i>	0.875	0.894	-0.018	4.57E-02
cg14313576	3:134621145	<i>EPHB1/KY</i>	0.893	0.911	-0.018	6.10E-03
cg20527398	1:803996	<i>AL669831.3/AL669831.4/LINC01409</i>	0.890	0.909	-0.018	2.50E-02
cg26483934	2:110859747	<i>ACOXL</i>	0.886	0.904	-0.018	4.79E-02
cg01501208	15:96333035	<i>MIR1469/NR2F2</i>	0.065	0.082	-0.018	3.01E-02
cg14007391	5:147453703	<i>DPSY3</i>	0.059	0.077	-0.017	4.78E-02
cg18807784	8:21057019	<i>AC021613.1</i>	0.898	0.915	-0.017	3.93E-02
cg00290868	6:162051489	<i>PRKN</i>	0.888	0.904	-0.017	3.93E-02
cg09508362	2:1373983	<i>AC105450.1/TPO</i>	0.902	0.919	-0.017	3.70E-02
cg07962311	8:123653597	<i>AC135166.1/KLHL38</i>	0.895	0.911	-0.016	2.54E-02
cg23383531	12:121250513	<i>CAMKK2</i>	0.898	0.914	-0.016	2.68E-02
cg16347270	10:11719682	<i>ECHDC3</i>	0.918	0.934	-0.016	4.89E-02
cg01045612	14:99971854	<i>EVL</i>	0.060	0.076	-0.016	3.76E-02
cg19677007	5:141926406	<i>DELE1</i>	0.879	0.895	-0.016	4.64E-02
cg26035615	6:30070476	<i>RNF39</i>	0.924	0.939	-0.016	4.64E-02
cg02757485	1:226062505	<i>AL512343.2/H3-3A</i>	0.035	0.050	-0.015	2.70E-02
cg21024732	20:23770544	<i>CSTP2</i>	0.883	0.898	-0.015	4.00E-02
cg11203734	1:225882384	<i>TMEM63A</i>	0.045	0.060	-0.015	3.98E-02
cg19516009	8:22160566	<i>SFTPC</i>	0.924	0.939	-0.015	4.89E-02
cg06726747	17:36544795	<i>GGNBP2/MYO19</i>	0.064	0.078	-0.015	4.88E-02
cg11846650	10:133452607	<i>SCART1</i>	0.906	0.921	-0.015	4.69E-02
cg06911149	19:10502779	<i>KEAP1</i>	0.042	0.057	-0.015	2.13E-02
cg09292525	4:6839775	<i>KIAA0232</i>	0.924	0.938	-0.015	4.29E-02
cg10954056	14:64955827	<i>CHURC1-FNTB/RAB15</i>	0.912	0.926	-0.014	4.64E-02
cg14175803	16:89961291	<i>DEF8</i>	0.923	0.937	-0.014	2.94E-02
cg08109345	1:204257089	<i>PLEKHA6</i>	0.918	0.932	-0.014	7.67E-03
cg05813532	11:6785980	<i>OR2AG1</i>	0.882	0.895	-0.014	2.36E-02
cg25982416	7:36677732	<i>AOAH</i>	0.889	0.903	-0.014	2.15E-02
cg13632218	10:132167889	<i>JAKMIP3</i>	0.911	0.924	-0.013	4.64E-02
cg06391985	9:136410269	<i>ENTR1/PMPCA</i>	0.058	0.072	-0.013	4.05E-02
cg26849212	12:101788655	<i>GNPTAB</i>	0.894	0.907	-0.013	2.60E-02
cg11805472	6:31158322	<i>CCHCR1/TCF19</i>	0.054	0.067	-0.013	4.13E-02
cg22124149	1:159147121	<i>AIM2</i>	0.925	0.937	-0.013	4.46E-02

**Tabla suplementaria 4. Resultados del análisis de vías (*gene ontology*) de las DMPs hipometiladas entre pacientes con GCA y controles**

Category	Term	FE	p-value
CELULAR COMPONENT	Cell division site part	5.54	1.19E-04
BIOLOGICAL PROCESS	Detection of stimulus involved in sensory perception	3.94	1.37E-04
MOLECULAR FUNCTION	Complement component C3a binding	12.09	3.73E-04
BIOLOGICAL PROCESS	Carbon tetrachloride metabolic process	57.05	5.93E-04
BIOLOGICAL PROCESS	Benzene metabolic process	57.05	5.93E-04
BIOLOGICAL PROCESS	Chlorinated hydrocarbon metabolic process	41.15	1.13E-03
MOLECULAR FUNCTION	Transcription factor activity	14.63	1.21E-03
CELULAR COMPONENT	MLL1 complex	4.98	1.46E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Detection of chemical stimulus involved in sensory perception	4.01	2.05E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Negative regulation of growth factor receptor signaling pathway	4.60	2.16E-03
MOLECULAR FUNCTION	Olfactory receptor activity	4.60	2.16E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Monoterpenoid metabolic process	29.53	2.17E-03
MOLECULAR FUNCTION	Hydrolase activity, acting on carbon-nitrogen (but not peptide) bonds	3.08	2.94E-03
BIOLOGICAL PROCESS	RNA polymerase II transcriptional preinitiation complex assembly	10.16	3.40E-03
CELULAR COMPONENT	Mitotic spindle pole	6.45	3.68E-03
CELULAR COMPONENT	Actin-based cell projection	2.58	4.05E-03
CELULAR COMPONENT	Transcription factor TFRC complex	9.52	4.07E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Formation of radial glial scaffolds	20.24	4.54E-03
BIOLOGICAL PROCESS	V(D)J recombination	9.15	4.55E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Response to oxidative stress	2.10	4.56E-03
MOLECULAR FUNCTION	Chemoattractant activity	5.98	4.81E-03
MOLECULAR FUNCTION	Small conductance calcium-activated potassium channel activity	19.46	4.90E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Cellular response to interleukin-4	198.17	5.03E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Spermine acetylation	198.17	5.03E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Putrescine acetylation	198.17	5.03E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Activation of GTPase activity	198.17	5.03E-03
MOLECULAR FUNCTION	Histone deacetylase activity	198.17	5.03E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Cell-cell adhesion mediated by integrin	18.97	5.15E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Response to reactive oxygen species	2.62	5.49E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Somatic diversification of immune receptors	5.62	5.98E-03
CELULAR COMPONENT	Mitotic spindle midzone	7.93	6.72E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Granulocyte differentiation	7.82	6.98E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Keratinocyte activation	139.45	7.15E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Positive chemotaxis	7.67	7.37E-03
MOLECULAR FUNCTION	Deacetylase activity	4.18	7.40E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Epidermal cell differentiation	2.65	7.63E-03
MOLECULAR FUNCTION	Double-stranded RNA adenosine deaminase activity	15.27	7.81E-03
CELULAR COMPONENT	RNA polymerase II transcription factor complex	7.48	7.89E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Adenosine to inosine editing	15.12	7.97E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Histone deacetylation	4.10	8.02E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Positive regulation of lipophagy	15.03	8.06E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of glucocorticoid receptor signaling pathway	15.03	8.06E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Sensory perception of chemical stimulus	2.80	8.51E-03
BIOLOGICAL PROCESS	CDP-diacylglycerol metabolic process	7.25	8.58E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Protein deacetylation	4.02	8.68E-03
BIOLOGICAL PROCESS	DNA-templated transcriptional preinitiation complex assembly	7.19	8.79E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Positive regulation of axon extension	3.97	9.15E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Regulation of vacuole organization	4.95	9.21E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Drug metabolic process	6.99	9.46E-03
BIOLOGICAL PROCESS	Mitochondrial calcium ion transport	6.92	9.74E-03
CELULAR COMPONENT	Spindle pole	2.73	9.82E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 5. Resultados del análisis de expresión génica entre pacientes con ACG y controles.**

Upregulated DEGs			Downregulated DEGs		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>ADAMTS2</i>	3.671	8.60E-11	<i>AC114498.2</i>	-3.632	3.70E-20
<i>CD163</i>	1.293	3.22E-07	<i>MTATP8P1</i>	-1.553	3.57E-07
<i>AMPH</i>	2.540	3.54E-06	<i>MTCO1P12</i>	-1.239	2.05E-05
<i>CD163L1</i>	1.166	1.23E-05	<i>GPRC5A</i>	-3.059	1.70E-04
<i>ABLIM3</i>	2.249	1.62E-05	<i>AC004997.1</i>	-0.338	4.22E-03
<i>FLT3</i>	1.735	1.75E-05	<i>TMEM120B</i>	-0.415	5.04E-03
<i>IL1R2</i>	1.952	2.55E-05	<i>ZNF331</i>	-1.444	1.10E-02
<i>MFGE8</i>	2.236	6.32E-05	<i>TBC1D10A</i>	-0.318	1.10E-02
<i>ZBTB16</i>	1.758	2.17E-04	<i>RASD2</i>	-2.342	1.10E-02
<i>FMN1</i>	1.409	8.18E-04	<i>RHOF</i>	-0.359	1.24E-02
<i>FKBP5</i>	1.037	1.05E-03	<i>TNFSF14</i>	-0.860	1.50E-02
<i>TLE1</i>	1.166	1.18E-03	<i>RAB40C</i>	-0.519	2.45E-02
<i>HPGD</i>	1.679	1.25E-03	<i>AC106865.1</i>	-0.976	2.61E-02
<i>GPER1</i>	1.320	1.92E-03			
<i>AL031587.2</i>	0.918	3.91E-03			
<i>GRB10</i>	0.796	4.31E-03			
<i>NUDT16</i>	0.623	4.53E-03			
<i>SAP30</i>	1.024	5.04E-03			
<i>TMIGD3</i>	1.215	6.20E-03			
<i>SH3PXD2B</i>	1.046	6.45E-03			
<i>VSIG4</i>	0.992	6.45E-03			
<i>CEACAM4</i>	0.896	8.03E-03			
<i>C4orf19</i>	0.735	1.03E-02			
<i>SMAP2</i>	0.695	1.10E-02			
<i>PICK1</i>	0.741	1.18E-02			
<i>CLEC4E</i>	0.563	1.40E-02			
<i>MYL9</i>	1.324	1.40E-02			
<i>MAP2K6</i>	0.565	1.47E-02			
<i>MME</i>	0.954	1.60E-02			
<i>SLC1A3</i>	1.101	2.03E-02			
<i>PAPSS1</i>	0.257	2.35E-02			
<i>LPL</i>	1.181	2.35E-02			
<i>CLEC4D</i>	0.461	2.42E-02			
<i>SLC35E3</i>	0.403	2.44E-02			
<i>ITGA7</i>	1.144	2.67E-02			
<i>ZFAT</i>	1.303	2.77E-02			
<i>MAOA</i>	1.678	2.86E-02			
<i>TSC22D3</i>	0.740	2.86E-02			
<i>MT-TR</i>	0.568	3.70E-02			
<i>KCNE1</i>	0.744	4.18E-02			
<i>SRGAP1</i>	0.998	4.73E-02			

Tabla suplementaria 6. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con enfermedad activa y controles. Lista de las 150 DMPs hipermetiladas mas significativas ordenadas por el diferencial de beta.

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_CTRL	Dif_Beta	FDR
cg03396047	3:188400522	LPP	0.629	0.420	0.210	1.02E-04
cg12754019	1:108039038	LINC02785	0.526	0.317	0.209	2.69E-03
cg21674018	18:57545578	FECH	0.371	0.165	0.205	1.00E-02
cg01126481	6:45540686	RUNX2	0.509	0.305	0.205	5.44E-04
cg25592685	10:124687143	AC068896.1/FAM53B	0.351	0.149	0.202	9.12E-04
cg07600693	2:172923625	RAPGEF4	0.325	0.127	0.198	1.68E-02
cg10011158	2:161088884	AC009313.2/AC009313.1	0.423	0.226	0.197	3.60E-03
cg20286726	12:123115591	PITPNM2	0.580	0.383	0.197	1.47E-04
cg18775580	10:89348589	LIPA	0.568	0.376	0.192	1.95E-04
cg10488899	6:166830223	RPS6KA2	0.410	0.222	0.188	4.79E-03
cg12807764	5:147485107	DPYSL3	0.471	0.287	0.185	3.29E-04
cg17724900	2:60318254	AC007100.1/MIR4432HG	0.605	0.423	0.182	4.10E-03
cg20673867	9:27353431	MOB3B	0.494	0.313	0.181	4.15E-02
cg19642177	6:73561099	AL121972.1	0.438	0.259	0.179	1.62E-03
cg21357729	7:100916664	RN7SL549P/RPS29P15	0.531	0.353	0.178	1.17E-04
cg00390026	2:229342873	DNER	0.405	0.227	0.178	1.29E-03
cg10585983	2:169100647	AC007556.1	0.532	0.354	0.178	1.62E-03
cg25119028	17:49833628	AC027801.5/KAT7	0.415	0.238	0.177	2.05E-04
cg17619619	5:91066163	ADGRV1/LUCAT1	0.413	0.237	0.176	9.61E-03
cg12880814	13:31923829	FRY	0.695	0.522	0.173	1.58E-03
cg23607975	6:11386594	NEDD9	0.341	0.170	0.172	2.64E-03
cg26053840	6:38676887	GL01	0.489	0.319	0.171	4.71E-03
cg26562691	16:23839084	PRKCB	0.692	0.522	0.170	7.43E-03
cg15537651	3:141337283	AC117383.1/PXYLP1/ZBTB38	0.565	0.396	0.169	1.16E-02
cg02853063	5:97167699	LIX1-AS1/RIOK2	0.498	0.330	0.168	2.96E-03
cg21020906	2:104975536	MIRPS9-AS2	0.302	0.135	0.167	6.63E-03
cg25583136	11:60337040	MSAAE	0.690	0.523	0.167	7.38E-03
cg13659387	13:101623645	ITGBL1	0.601	0.434	0.167	4.31E-04
cg08262559	2:216757751	AC007563.2	0.467	0.302	0.165	1.88E-02
cg14752915	17:40391451	TOP2A/Y_RNA	0.475	0.312	0.163	1.42E-02
cg13298859	7:2512363	LFNG	0.399	0.236	0.163	5.15E-03
cg22510659	2:100422882	CHST10	0.532	0.370	0.163	4.55E-03
cg21114453	1:235835421	LYST	0.296	0.134	0.162	3.57E-03
cg14595332	2:169100789	AC007556.1	0.637	0.475	0.162	2.81E-04
cg03580198	6:166202399	TBXT	0.566	0.405	0.161	2.15E-02
cg04786889	7:950515	ADAP1/COX19	0.465	0.304	0.161	7.13E-03
cg22268918	19:16371043	EPS15L1	0.602	0.442	0.161	5.10E-03
cg24522373	9:89716895	UNQ6494	0.796	0.636	0.160	5.07E-04
cg23928417	21:14857787	AF127577.4/LINC02246	0.480	0.320	0.160	1.94E-02
cg26751511	10:32200006	PPIAP31/RPS24P13	0.516	0.357	0.160	5.44E-03
cg23164076	6:8181514	AL355499.1/AL355499.2	0.651	0.491	0.160	1.15E-03
cg09257665	22:33299789	LARGE1	0.500	0.340	0.159	1.48E-03
cg01706812	11:59109190	FAM111B	0.430	0.270	0.159	3.40E-03
cg10617605	10:124683495	AC068896.1/FAM53B	0.581	0.422	0.159	5.43E-03
cg13816228	1:89557222	LRRCSB	0.313	0.155	0.158	3.96E-02
cg23423086	11:86145204	PICALM	0.548	0.390	0.158	1.71E-02
cg15224432	19:46125111	AC007785.1/IGFL3	0.322	0.165	0.157	1.74E-02
cg02244028	3:38950710	SCN11A	0.310	0.154	0.155	3.59E-02
cg06029584	2:73877759	AC073046.2	0.364	0.210	0.154	4.95E-02
cg19010566	20:23082160	CD93	0.440	0.286	0.154	4.27E-04
cg04791145	7:4625856	FO XK1	0.577	0.423	0.154	3.70E-02
cg08571810	9:99513884	AL359710.1/STX17-AS1	0.340	0.186	0.153	8.66E-03
cg26181864	2:74619825	M1AP/TOR1BP1	0.660	0.507	0.153	1.02E-04
cg11249357	11:126314163	DCPS	0.433	0.280	0.153	8.41E-03
cg09899557	4:23880941	PPARGC1A	0.648	0.495	0.153	2.03E-02
cg14898005	16:28107057	XPO6	0.547	0.394	0.153	1.15E-02
cg18495767	6:118720054	CEP85L	0.403	0.250	0.152	3.88E-03
cg15603096	8:29103934	KIF13B	0.529	0.378	0.152	2.81E-02
cg16625613	3:46462203	LTF	0.396	0.244	0.152	1.97E-02
cg00897064	5:4019096	AC025773.1/AC025187.1	0.570	0.418	0.152	7.43E-03
cg24726852	1:77847643	MIG1A/NSRP1P1	0.538	0.386	0.151	1.21E-02
cg09912552	8:133238695	NDRG1	0.511	0.360	0.151	3.57E-03
cg17782974	10:102647234	TRIM8	0.506	0.356	0.150	1.35E-02
cg03183354	3:52218034	AC097637.2	0.455	0.304	0.150	8.91E-04
cg00530592	8:37782236	ADGRA2	0.574	0.425	0.149	1.00E-02
cg26360102	6:110705568	CDK19	0.683	0.535	0.148	1.65E-02
cg07784959	2:136115840	CXCR4	0.439	0.290	0.148	3.75E-04
cg00185804	8:23050226	TNFRSF10B	0.474	0.325	0.148	3.49E-02
cg05749985	9:130693026	EXOSC2	0.709	0.561	0.148	1.17E-02
cg02378194	18:51168759	MEX3C	0.517	0.369	0.148	9.58E-03
cg09496906	8:60660816	AC068389.2	0.502	0.354	0.147	1.26E-02
cg04903019	8:140108821	TRAPPC9	0.422	0.275	0.147	3.66E-02

cg11451725	9:72648981	TMC1	0.303	0.157	0.146	2.87E-02
cg15130252	4:38764503	TLR10	0.412	0.266	0.146	1.27E-02
cg21753092	2:237163129	AC107079.1/AC112715.1	0.519	0.373	0.146	2.80E-02
cg17413460	12:95973525	HAL	0.400	0.255	0.145	2.10E-02
cg20619194	20:3714145	SIGLEC1	0.280	0.135	0.145	1.55E-02
cg07539709	17:82587579	AC124283.2/FOXK2	0.439	0.295	0.144	2.36E-03
cg04147039	6:170476570	PSMB1	0.509	0.364	0.144	1.93E-02
cg27638835	16:336374	AXIN1	0.476	0.332	0.144	8.41E-03
cg27089703	17:35046887	AC004223.3/RFFL	0.686	0.544	0.142	1.77E-03
cg09245319	2:226184988	AC062015.1	0.752	0.610	0.142	1.60E-03
cg09938677	1:218463362	LINC02869	0.376	0.235	0.142	3.44E-02
cg01764979	13:33229291	STARD13/STARD13-AS	0.631	0.490	0.141	1.20E-03
cg13750269	14:60106551	PCNX4	0.556	0.415	0.141	1.77E-02
cg00700483	17:65203375	RGS9	0.486	0.344	0.141	8.76E-03
cg08314156	11:123070980	AP000926.2/CLMP	0.663	0.521	0.141	4.23E-03
cg13084675	11:115720877	LINC02698	0.397	0.256	0.141	2.87E-02
cg22400554	2:47069792	AC073283.1/AC073283.3/STPG4/TTC7A	0.652	0.512	0.141	1.02E-04
cg00823170	20:1734475	AL109809.4	0.417	0.276	0.141	9.85E-04
cg08870587	11:70609174	SHANK2	0.553	0.413	0.141	4.06E-02
cg23064873	8:37600056	AC124067.4	0.430	0.290	0.141	1.55E-02
cg14009382	2:207692872	CENYLI	0.591	0.451	0.140	1.89E-04
cg07535350	6:11356868	NEDD9	0.527	0.387	0.140	4.30E-02
cg03035489	7:30322540	ZNRF2	0.335	0.196	0.140	1.48E-02
cg23493133	19:49552858	NOSIP	0.574	0.434	0.140	3.59E-02
cg21506258	12:40175351	LINC02471	0.303	0.164	0.139	5.74E-03
cg20169746	6:166202447	TBXT	0.526	0.386	0.139	1.67E-02
cg01307228	10:88392251	RNLS	0.432	0.293	0.139	2.03E-02
cg08208133	11:113977440	HTR3A	0.271	0.132	0.139	1.47E-04
cg15310871	8:20220426	ATP6V1B2	0.530	0.391	0.139	1.86E-04
cg12929678	18:69957158	CD226	0.618	0.479	0.139	3.17E-02
cg21185441	11:73423240	FAM168A	0.294	0.156	0.139	6.54E-03
cg04041831	3:141411658	ZBTB38	0.468	0.330	0.139	4.30E-02
cg20918393	20:19886493	RIN2	0.501	0.363	0.138	2.39E-02
cg00323915	7:150567900	GIMAP4	0.739	0.601	0.138	5.13E-03
cg03302807	7:90624782	CDK14	0.366	0.229	0.138	2.07E-02
cg16471539	14:103191100	LINC00605/AL161669.2	0.638	0.501	0.138	2.81E-03
cg01807094	1:26315286	UBXN11	0.310	0.172	0.137	3.07E-02
cg20462999	5:141623826	AC008781.1/HDAC3	0.330	0.192	0.137	1.71E-02
cg07807826	20:53914318	BCAS1	0.424	0.287	0.137	2.15E-02
cg05573654	5:1518065	LPCAT1	0.522	0.385	0.137	9.15E-04
cg08493657	12:132482025	FBRSL1	0.382	0.246	0.135	1.15E-02
cg04326337	20:38036568	RPRD1B	0.637	0.501	0.135	1.90E-02
cg17829810	8:74983791	CRISPLD1	0.639	0.504	0.135	5.97E-03
cg07394914	4:184450182	IRF2	0.574	0.439	0.135	1.67E-02
cg20689584	7:28793005	CREB5	0.606	0.471	0.135	4.78E-04
cg22681041	5:42621411	GHR	0.630	0.495	0.135	1.75E-03
cg23001084	15:63030413	TPM1	0.565	0.431	0.134	1.06E-02
cg14483724	4:1334411	MAEA	0.622	0.488	0.134	1.59E-02
cg05144113	12:56184266	AC073896.4/SMARCC2	0.687	0.554	0.133	6.66E-03
cg20958086	1:160789900	LY9	0.421	0.288	0.133	4.13E-02
cg04415310	12:124259092	RFLNA	0.693	0.560	0.133	8.49E-03
cg01773127	8:8333365	PRAG1	0.304	0.172	0.133	1.37E-02
cg10169887	11:45931789	PHF21A	0.689	0.556	0.133	2.13E-04
cg22321713	17:35892855	RF00100/AC015849.5	0.277	0.144	0.133	3.49E-02
cg12756527	10:11242586	CELF2	0.686	0.554	0.132	2.35E-03
cg12974917	2:217102156	AC007749.1/RN7SKP43	0.688	0.555	0.132	3.73E-03
cg00848128	8:101374159	NACA4P/AP001208.1	0.383	0.251	0.132	2.95E-03
cg05475416	2:231392271	AC017104.1	0.340	0.208	0.132	3.22E-02
cg06511330	1:234499829	TARBPI	0.454	0.322	0.132	9.60E-03
cg24617445	8:130143997	ASAP1	0.646	0.515	0.132	1.38E-02
cg12100742	5:75710177	POC5/RNU6-680P	0.668	0.536	0.131	1.39E-02
cg26343550	17:37145686	ACACA/HMGB1P24	0.410	0.279	0.131	6.88E-03
cg02253134	5:88845577	MEF2C	0.446	0.315	0.131	3.25E-02
cg11742472	1:17684313	ARHGEF10L	0.550	0.420	0.131	6.42E-03
cg02218848	1:77926511	NEXN	0.445	0.314	0.130	8.49E-03
cg22312249	17:74783290	TMEM104	0.436	0.305	0.130	1.65E-04
cg11345976	2:30641242	LCLAT1	0.462	0.332	0.130	2.12E-02
cg26841655	1:112983355	AL390242.1/SLC16A1-AS1	0.495	0.365	0.130	1.65E-02
cg10417499	10:103515700	NEURL1/NEURL1-AS1	0.541	0.412	0.129	1.55E-03
cg22160073	11:5632176	AC104389.5/TRIM34/TRIM6-TRIM34	0.274	0.145	0.129	2.35E-02
cg17492716	21:31773020	AP000255.1/TPT1P1	0.248	0.120	0.129	1.72E-02
cg05006285	12:6392768	AC005840.2	0.693	0.565	0.128	2.61E-02
cg15365795	11:69503552	CEND1	0.517	0.389	0.128	3.80E-02
cg11547576	5:97167798	LIX1-AS1/RIOK2	0.586	0.458	0.128	1.40E-02
cg06058049	1:211895015	LPGAT1-AS1/AC092814.1	0.403	0.275	0.128	1.30E-02
cg18709562	20:20268053	CFAP61/CFAP61-AS1	0.220	0.092	0.127	2.47E-03

**Tabla suplementaria 7. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con enfermedad activa y controles. Lista de las 150 DMPs hipometiladas mas significativas ordenadas por el diferencial de beta.**

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_CTRL	Dif_Beta	FDR
cg20228731	7:130961293	<i>AC016831.6;LINC-PINT</i>	0.414	0.681	-0.267	1.48E-04
cg15928106	7:130961320	<i>AC016831.6;LINC-PINT</i>	0.285	0.524	-0.240	4.27E-04
cg13373048	3:71843425	<i>RN7SL271P/UBE2QP9</i>	0.402	0.619	-0.217	4.88E-09
cg25310867	11:78293664	<i>GAB2</i>	0.461	0.660	-0.199	5.90E-07
cg11902329	2:227388921	<i>SCYGR1</i>	0.231	0.426	-0.195	1.06E-04
cg06802774	3:58261033	<i>ABHD6</i>	0.430	0.609	-0.180	1.19E-02
cg00947599	7:2763064	<i>AMZ1;GNA12</i>	0.436	0.614	-0.179	3.49E-02
cg01680062	21:34813664	<i>RUNX1</i>	0.301	0.475	-0.174	3.86E-06
cg15426873	5:157100176	<i>HAVCR2</i>	0.498	0.659	-0.161	7.40E-04
cg01912915	2:145653290	<i>AC079163.2</i>	0.471	0.632	-0.161	1.67E-03
cg01901274	8:28616845	<i>EXTL3</i>	0.208	0.364	-0.156	7.51E-06
cg23668476	7:66250918	<i>TPST1</i>	0.410	0.557	-0.148	1.65E-02
cg06528771	2:101897524	<i>MAP4K4</i>	0.561	0.708	-0.147	2.22E-04
cg12633274	7:138565103	<i>TRIM24</i>	0.563	0.709	-0.146	7.51E-06
cg05710777	2:64862688	<i>LINC01800</i>	0.334	0.480	-0.145	2.25E-04
cg25300481	8:61721566	<i>MIR4470/AC091173.1</i>	0.510	0.654	-0.144	3.29E-03
cg10594544	18:11925191	<i>AP001269.2/AP001269.3</i>	0.111	0.255	-0.143	1.60E-03
cg12846726	4:7322067	<i>SORCS2</i>	0.601	0.742	-0.141	1.72E-02
cg14965639	2:48568856	<i>STON1;STON1-GTF2A1L</i>	0.235	0.376	-0.141	4.11E-03
cg11568410	15:51589095	<i>DMXL2</i>	0.566	0.706	-0.140	3.89E-03
cg21203984	5:93213466	<i>AC012625.1/POLD2P1</i>	0.748	0.887	-0.139	3.32E-02
cg08568145	16:917351	<i>LMF1</i>	0.736	0.872	-0.135	2.31E-02
cg00989806	2:239978720	<i>NDUFA10</i>	0.188	0.323	-0.135	6.87E-04
cg14205864	13:113187406	<i>PCID2</i>	0.454	0.589	-0.135	5.92E-04
cg18995788	8:61760886	<i>AC091173.1</i>	0.488	0.623	-0.134	7.65E-03
cg27307975	15:58505641	<i>LIPC</i>	0.647	0.776	-0.129	4.49E-07
cg05798794	2:239936232	<i>NDUFA10</i>	0.574	0.702	-0.128	3.87E-03
cg06102340	6:8858997	<i>HULC</i>	0.643	0.771	-0.128	1.70E-04
cg10201382	5:1102561	<i>SLC12A7</i>	0.307	0.434	-0.127	1.84E-02
cg11426250	17:10099248	<i>GAS7</i>	0.438	0.562	-0.125	1.77E-02
cg07811261	16:73082677	<i>ZFHX3</i>	0.277	0.401	-0.124	1.92E-04
cg20498089	11:44592706	<i>CDB2</i>	0.417	0.540	-0.123	5.44E-04
cg03546163	6:35686587	<i>FKBP5</i>	0.362	0.483	-0.122	1.35E-02
cg24863559	9:121465112	<i>GGTA1</i>	0.578	0.699	-0.121	9.55E-03
cg20770573	20:49691181	<i>B4GALT5</i>	0.339	0.457	-0.119	3.71E-03
cg07552354	4:89305632	<i>GPRIN3</i>	0.433	0.551	-0.118	1.54E-03
cg02233071	21:34808750	<i>RUNX1</i>	0.273	0.391	-0.118	3.84E-03
cg27278247	2:215903419	<i>AC122136.1/AC093382.1</i>	0.568	0.685	-0.117	9.69E-04
cg15931606	3:187849206	<i>AC108681.1/AC068295.1</i>	0.480	0.596	-0.116	1.79E-03
cg22014751	10:42594241	<i>ZNF33B</i>	0.730	0.846	-0.116	1.02E-04
cg07225450	21:38220292	<i>KCNJ15</i>	0.257	0.370	-0.114	2.68E-03
cg14712766	15:39344786	<i>AC013652.1</i>	0.637	0.750	-0.114	9.11E-04
cg05251342	4:26077150	<i>LINC02357</i>	0.583	0.696	-0.113	1.73E-04
cg23799341	1:152983099	<i>SPRR1A</i>	0.331	0.443	-0.113	3.84E-02
cg24098807	17:68603106	<i>LINC01482</i>	0.143	0.255	-0.112	1.42E-02
cg24010274	10:79320908	<i>ZMIZ1</i>	0.175	0.286	-0.111	8.73E-03
cg08074885	15:39454776	<i>AC013652.1/AC109630.1</i>	0.359	0.469	-0.110	4.95E-02
cg02779204	16:2015704	<i>NPW</i>	0.497	0.607	-0.110	4.19E-05
cg02086204	10:23331975	<i>C10orf67</i>	0.381	0.491	-0.109	6.39E-03
cg22984723	22:29118085	<i>KREMEN1</i>	0.305	0.413	-0.108	1.94E-04
cg03164498	20:49699517	<i>B4GALT5</i>	0.344	0.453	-0.108	1.48E-02
cg23017826	13:21453532	<i>ZDHHHC20</i>	0.446	0.554	-0.108	3.18E-02
cg12399557	10:132666152	<i>INPP5A</i>	0.460	0.567	-0.108	3.60E-02
cg08714061	9:124146544	<i>NEK6</i>	0.655	0.762	-0.107	2.36E-03
cg11047885	4:40555437	<i>RBM47</i>	0.297	0.404	-0.106	1.85E-03
cg11515438	19:51035231	<i>KLK12</i>	0.571	0.676	-0.105	2.24E-02
cg05562608	17:58266174	<i>LPO</i>	0.490	0.596	-0.105	2.20E-03
cg00311702	10:88097360	<i>MED6P1/AL353149.1</i>	0.158	0.263	-0.105	1.52E-02
cg24141339	22:50452776	<i>SBF1</i>	0.733	0.837	-0.105	9.73E-07
cg05755408	8:27299999	<i>TRIM35</i>	0.137	0.241	-0.104	1.68E-02
cg18798412	6:142796831	<i>HIVEP2</i>	0.272	0.376	-0.104	3.68E-03
cg14915180	2:11914695	<i>MIR3681HG</i>	0.699	0.802	-0.104	1.01E-02
cg09342060	7:27163179	<i>HOXA9</i>	0.289	0.393	-0.103	1.00E-02
cg06260034	12:127321129	<i>AC073913.1;RNU1-104P</i>	0.708	0.812	-0.103	1.12E-02
cg19168934	2:230435166	<i>SP100</i>	0.298	0.401	-0.103	1.07E-02
cg15200345	10:30540268	<i>ALS590068.4</i>	0.652	0.755	-0.102	8.49E-03
cg26500279	2:171245885	<i>TLK1</i>	0.669	0.771	-0.102	2.59E-05
cg11864477	1:184161547	<i>TSEN15</i>	0.614	0.716	-0.102	2.99E-07

cg16309518	5:177018507	<i>UIMC1</i>	0.764	0.865	-0.101	6.09E-03
cg04899475	16:15607932	<i>AC026401.1;BMERB1;MARF1</i>	0.633	0.734	-0.101	7.83E-03
cg07082726	5:161850808	<i>GABRA1</i>	0.750	0.851	-0.101	4.21E-02
cg03128029	2:202278566	<i>NOP58</i>	0.378	0.477	-0.100	4.71E-02
cg13379593	6:5981752	<i>NRN1</i>	0.708	0.807	-0.099	5.35E-05
cg23579746	1:161720626	<i>FCRLB</i>	0.767	0.866	-0.099	5.62E-08
cg08356841	1:150821363	<i>ARNT</i>	0.179	0.277	-0.098	3.51E-04
cg15945202	2:8906353	<i>MBOAT2</i>	0.721	0.818	-0.097	1.62E-03
cg19843713	3:100113981	<i>CMSS1;FILIP1L</i>	0.393	0.490	-0.097	1.16E-02
cg13825926	2:196234803	<i>HECW2</i>	0.307	0.404	-0.097	6.06E-04
cg22298224	11:65969169	<i>SART1</i>	0.723	0.819	-0.096	3.26E-03
cg14338062	12:57489497	<i>ARHGAP9;MARS1</i>	0.598	0.694	-0.096	1.69E-02
cg13574263	1:206748968	<i>Y_RNA</i>	0.597	0.693	-0.096	2.21E-02
cg17806339	4:88623305	<i>AC098582.1;HERC3</i>	0.557	0.653	-0.096	2.89E-05
cg14187009	17:80152658	<i>CARD14</i>	0.508	0.604	-0.096	5.43E-03
cg04239136	17:75695609	<i>SAP30BP</i>	0.380	0.475	-0.096	1.56E-02
cg26043149	18:57586717	<i>FECH</i>	0.059	0.154	-0.095	2.86E-02
cg10657941	7:19958256	<i>AC005062.1</i>	0.145	0.240	-0.095	4.79E-03
cg19232929	12:51905741	<i>ACVRL1</i>	0.688	0.783	-0.095	6.01E-03
cg00159243	12:108630024	<i>AC007569.1;SELPLG</i>	0.317	0.411	-0.094	3.14E-05
cg21319613	10:23512676	<i>ALS12603.2</i>	0.430	0.524	-0.094	4.68E-02
cg18954093	20:19914386	<i>RIN2</i>	0.289	0.382	-0.093	4.62E-03
cg26344619	14:75579676	<i>AC007182.1;FLVCR2</i>	0.432	0.525	-0.092	2.24E-07
cg04051051	2:203498276	<i>RAPH1</i>	0.327	0.419	-0.092	2.01E-02
cg15839964	6:137158515	<i>IL22RA2</i>	0.677	0.768	-0.091	1.55E-03
cg14630032	3:149180338	<i>CP</i>	0.564	0.655	-0.091	1.56E-03
cg11262012	9:130598502	<i>FUBP3</i>	0.668	0.758	-0.090	1.48E-03
cg20292908	5:172776419	<i>AC022217.3</i>	0.588	0.678	-0.089	1.14E-02
cg04348677	13:50323893	<i>DLEU1</i>	0.703	0.792	-0.089	7.65E-03
cg02595713	20:36128599	<i>EPB41L1</i>	0.558	0.647	-0.089	1.80E-02
cg25723331	11:44592431	<i>CD82</i>	0.628	0.716	-0.089	5.54E-03
cg12992827	3:102182391	<i>ZPLD1</i>	0.700	0.789	-0.088	5.43E-03
cg23688956	1:230031451	<i>GALNT2</i>	0.506	0.595	-0.088	8.90E-03
cg11979298	3:101988760	<i>AC106712.1;LINCO2085</i>	0.677	0.765	-0.088	3.25E-03
cg27232607	11:60282193	<i>MS4AA4</i>	0.719	0.807	-0.087	1.06E-04
cg00241558	10:58399540	<i>TFAM</i>	0.751	0.838	-0.087	3.97E-04
cg17731952	11:78419412	<i>AP003086.1;GAB2</i>	0.167	0.253	-0.086	2.95E-03
cg05816851	1:155570384	<i>AL353807.4;DAP3P1</i>	0.672	0.758	-0.086	7.83E-03
cg10834218	20:8073317	<i>PLCB1</i>	0.596	0.682	-0.085	7.43E-03
cg08420353	12:56699081	<i>PTGES3</i>	0.704	0.789	-0.085	1.97E-03
cg03307560	16:28149780	<i>XP06</i>	0.778	0.863	-0.085	1.26E-02
cg03067296	17:78278497	<i>LINC01993</i>	0.595	0.680	-0.085	1.03E-02
cg16704813	16:17252292	<i>AC099494.3;XYLT1</i>	0.791	0.875	-0.085	2.23E-05
cg21280069	5:134051397	<i>AC008608.2/AC008608.1</i>	0.651	0.735	-0.084	8.49E-03
cg22885409	11:102600102	<i>MMP20</i>	0.680	0.764	-0.084	9.96E-03
cg11826104	15:25405465	<i>SNHG14;UBE3A</i>	0.568	0.652	-0.084	8.86E-03
cg17016513	12:55651173	<i>AC009779.4</i>	0.807	0.890	-0.083	4.34E-07
cg05564088	21:261440406	<i>APP</i>	0.700	0.782	-0.082	1.02E-04
cg05902191	7:77455555	<i>AC004921.1/GCNT1P5</i>	0.631	0.712	-0.081	1.61E-03
cg20500453	20:41321929	<i>ZHX3</i>	0.719	0.799	-0.081	3.86E-06
cg27424960	6:12370045	<i>SUMO2P12/RN7SKP293</i>	0.570	0.650	-0.080	2.53E-02
cg06667187	1:37823626	<i>MTF1</i>	0.808	0.888	-0.080	1.47E-02
cg19138090	3:179969579	<i>PEX5L</i>	0.593	0.673	-0.080	4.65E-02
cg24382141	16:67910446	<i>PSKH1</i>	0.664	0.744	-0.080	6.00E-03
cg00202345	10:75743756	<i>AL731568.1;LRMDA</i>	0.502	0.581	-0.080	2.12E-02
cg03500164	17:60082686	<i>AC025048.4</i>	0.606	0.685	-0.079	3.30E-02
cg11393173	1:115826957	<i>NHLH2</i>	0.537	0.616	-0.079	1.27E-03
cg15197202	19:10378290	<i>TYK2</i>	0.507	0.585	-0.078	1.51E-02
cg08504214	19:1133530	<i>SBN02</i>	0.473	0.551	-0.078	6.09E-03
cg07516556	5:1474982	<i>LPCA11</i>	0.543	0.621	-0.078	6.06E-04
cg11242025	6:6379838	<i>LY86-AS1</i>	0.586	0.664	-0.078	1.20E-03
cg26715273	17:14738222	<i>AC013248.1/AC005863.1</i>	0.066	0.144	-0.078	5.10E-03
cg13844341	7:2076734	<i>AC069288.1;MAD1L1</i>	0.375	0.453	-0.078	6.39E-03
cg18012268	19:51727523	<i>HAS1</i>	0.425	0.503	-0.078	3.60E-03
cg02761502	8:97831227	<i>LAPTM4B</i>	0.538	0.616	-0.078	1.75E-03
cg13983897	21:38229832	<i>KCNJ15</i>	0.401	0.478	-0.077	3.44E-02
cg25873663	6:7348188	<i>CAGE1;SSR1</i>	0.804	0.881	-0.077	4.43E-02
cg01471929	16:56409244	<i>AC092140.1;AMFR</i>	0.738	0.814	-0.077	7.04E-04
cg07821355	6:116385459	<i>DSE</i>	0.429	0.506	-0.076	9.63E-03
cg03408129	19:36665843	<i>ZNF461</i>	0.835	0.911	-0.076	1.27E-02
cg07499835	3:158168176	<i>RNSC1</i>	0.294	0.369	-0.076	2.75E-02
cg17602444	7:605183	<i>PRKAR1B;PRKAR1B-AS1</i>	0.442	0.518	-0.075	9.63E-03



**Tabla suplementaria 8. Top 100 del resultado del análisis de vías (*gene ontology*) de las DMPs hipermetiladas entre pacientes con enfermedad activa y controles**

Category	Term	FE	p-value
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of leukocyte activation	2.24	4.31E-10
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of cell activation	2.19	1.10E-09
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of leukocyte cell-cell adhesion	2.43	1.85E-09
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of T cell activation	2.46	2.24E-09
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of lymphocyte activation	2.24	2.27E-09
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of cell-cell adhesion	2.19	1.70E-08
BIOLOGICAL PROCESS	amyloid precursor protein catabolic process	7.35	5.00E-07
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of immune effector process	2.46	9.99E-07
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to lipopolysaccharide	2.51	1.25E-06
CELULAR COMPONENT	clathrin-coated pit	3.11	1.75E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to molecule of bacterial origin	2.45	2.04E-06
MOLECULAR FUNCTION	lipoprotein particle receptor activity	5.58	2.65E-06
BIOLOGICAL PROCESS	Fc receptor mediated inhibitory signaling pathway	23.44	2.89E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of leukocyte mediated immunity	2.43	3.45E-06
BIOLOGICAL PROCESS	amyloid precursor protein metabolic process	5.42	3.56E-06
BIOLOGICAL PROCESS	Fc-epsilon receptor signaling pathway	2.50	3.61E-06
BIOLOGICAL PROCESS	response to tumor necrosis factor	2.12	4.60E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of aspartic-type endopeptidase activity involved in amyloid precursor protein catabolic process	8.84	4.74E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of aspartic-type peptidase activity	8.37	7.07E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of oligodendrocyte progenitor proliferation	18.88	8.27E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of B cell receptor signaling pathway	4.93	9.02E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of mammary gland epithelial cell proliferation	5.94	1.04E-05
BIOLOGICAL PROCESS	B cell receptor signaling pathway	3.54	1.08E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to tumor necrosis factor	2.10	1.48E-05
BIOLOGICAL PROCESS	mastication	26.10	1.93E-05
BIOLOGICAL PROCESS	learned vocalization behavior	26.10	1.93E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of saliva secretion	26.10	1.93E-05
BIOLOGICAL PROCESS	hard palate morphogenesis	26.10	1.93E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to biotic stimulus	2.17	2.59E-05
BIOLOGICAL PROCESS	urinary bladder development	8.38	2.60E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of saliva secretion	8.17	3.07E-05
BIOLOGICAL PROCESS	lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	4.32	3.27E-05
CELULAR COMPONENT	serotonin-activated cation-selective channel complex	44.49	4.59E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of stress-activated protein kinase signaling cascade	2.12	5.00E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of toll-like receptor 4 signaling pathway	5.48	5.27E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of alpha-beta T cell activation	2.57	5.50E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of alpha-beta T cell activation	2.95	6.33E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of alpha-beta T cell differentiation	3.16	7.32E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of interferon-gamma production	2.90	7.89E-05
BIOLOGICAL PROCESS	purine ribonucleotide transport	8.71	7.99E-05
BIOLOGICAL PROCESS	adenine nucleotide transport	8.71	7.99E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of myeloid leukocyte mediated immunity	3.46	8.10E-05
BIOLOGICAL PROCESS	tolerance induction to self antigen	17.83	8.52E-05
MOLECULAR FUNCTION	glucocorticoid receptor binding	4.52	1.00E-04
BIOLOGICAL PROCESS	purine nucleotide transport	8.16	1.14E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	3.02	1.22E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of metalloendopeptidase activity involved in amyloid precursor protein catabolic process	10.57	1.30E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway	2.98	1.41E-04
MOLECULAR FUNCTION	SH3 domain binding	2.14	1.49E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of metalloendopeptidase activity	6.30	1.53E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of alpha-beta T cell differentiation	2.65	1.63E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of cell killing	2.94	1.64E-04

BIOLOGICAL PROCESS	regulation of B cell activation	2.18	1.94E-04
MOLECULAR FUNCTION	cargo receptor activity	2.79	1.95E-04
BIOLOGICAL PROCESS	extrinsic apoptotic signaling pathway	2.41	1.96E-04
BIOLOGICAL PROCESS	extrinsic apoptotic signaling pathway via death domain receptors	3.56	1.97E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of acid-sensing ion channel activity	27.19	1.99E-04
MOLECULAR FUNCTION	beta-ureidopropionase activity	26.89	2.06E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of cell killing	3.32	2.12E-04
BIOLOGICAL PROCESS	urea transport	9.42	2.20E-04
BIOLOGICAL PROCESS	phosphoanandamide dephosphorylation	90.64	2.27E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of leukocyte proliferation	2.08	2.37E-04
BIOLOGICAL PROCESS	humoral immune response	2.23	2.40E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of histone modification	2.49	2.41E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of immune response	2.17	2.69E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of toll-like receptor 4 signaling pathway	6.90	2.78E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of T cell chemotaxis	6.85	2.89E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of T cell chemotaxis	6.81	3.00E-04
MOLECULAR FUNCTION	protein phosphatase 2A binding	3.38	3.11E-04
BIOLOGICAL PROCESS	T cell lineage commitment	3.92	3.11E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of mast cell proliferation	23.31	3.14E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of interferon-gamma production	2.38	3.17E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of adaptive immune response	2.14	3.19E-04
BIOLOGICAL PROCESS	carbohydrate derivative transport	3.01	3.30E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of adaptive immune response	2.56	3.50E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of mammary gland epithelial cell proliferation	3.86	3.53E-04
BIOLOGICAL PROCESS	alpha-beta T cell lineage commitment	5.40	3.85E-04
BIOLOGICAL PROCESS	anterior/posterior axis specification, embryo	3.81	3.88E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of leukocyte degranulation	3.11	3.88E-04
MOLECULAR FUNCTION	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate binding	8.22	4.09E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of peptidyl-serine phosphorylation of STAT protein	6.41	4.13E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of histone H3-K27 methylation	11.78	4.13E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of aspartic-type endopeptidase activity involved in amyloid precursor protein catabolic process	8.16	4.24E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of chromatin organization	2.38	4.40E-04
BIOLOGICAL PROCESS	B cell homeostasis	3.73	4.53E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of amyloid precursor protein catabolic process	6.27	4.60E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of branching morphogenesis of a nerve	7.87	4.98E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of JAK-STAT cascade	2.04	5.09E-04
BIOLOGICAL PROCESS	T cell costimulation	2.75	5.16E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of Fc receptor mediated stimulatory signaling pathway	7.72	5.42E-04
BIOLOGICAL PROCESS	CD4-positive or CD8-positive, alpha-beta T cell lineage commitment	3.98	5.52E-04
BIOLOGICAL PROCESS	dendritic cell differentiation	3.64	5.55E-04
BIOLOGICAL PROCESS	inosine catabolic process	58.27	5.56E-04
BIOLOGICAL PROCESS	nicotinamide riboside catabolic process	58.27	5.56E-04
BIOLOGICAL PROCESS	urate biosynthetic process	58.27	5.56E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of lamellipodium organization	2.73	5.57E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of T cell migration	3.97	5.59E-04
MOLECULAR FUNCTION	steroid hormone receptor binding	2.27	5.64E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of JAK-STAT cascade	2.53	5.72E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	2.62	5.84E-04
BIOLOGICAL PROCESS	chondroitin sulfate biosynthetic process	3.55	6.72E-04
CELLULAR COMPONENT	myosin filament	4.28	6.93E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of p38MAPK cascade	2.78	7.12E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of lymphocyte differentiation	2.10	7.13E-04
BIOLOGICAL PROCESS	T-helper 17 cell chemotaxis	50.98	7.27E-04

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 9. Top 100 del resultado del análisis de vías (gene ontology) de las DMPs hipometiladas entre pacientes con enfermedad activa y controles**

Category	Term	FE	p-value
MOLECULAR FUNCTION	phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase activity	82.23	1.67E-10
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-11	77.31	2.43E-10
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to interleukin-11	77.31	2.43E-10
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of macrophage activation	10.77	2.39E-09
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of macrophage activation	7.19	1.80E-08
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to interleukin-6	8.03	5.80E-08
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-6	7.16	1.97E-07
MOLECULAR FUNCTION	prostaglandin-I synthase activity	76.33	2.76E-07
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of inflammatory response	2.51	4.89E-07
BIOLOGICAL PROCESS	macrophage activation involved in immune response	11.95	5.15E-07
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of lymphocyte migration	7.21	1.92E-06
BIOLOGICAL PROCESS	osteoclast fusion	15.20	3.57E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of intrinsic apoptotic signaling pathway	4.91	3.91E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of T cell migration	7.34	5.37E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of beta-amyloid formation	10.66	5.60E-06
BIOLOGICAL PROCESS	multinuclear osteoclast differentiation	13.87	6.00E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of peroxisome proliferator activated receptor signaling pathway	12.67	1.00E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of cGMP metabolic process	5.53	1.89E-05
CELULAR COMPONENT	plasma membrane raft	3.17	2.43E-05
BIOLOGICAL PROCESS	leukocyte differentiation	2.06	3.07E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to lipopolysaccharide	2.78	3.58E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of MAP kinase activity	2.02	3.62E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cyclooxygenase pathway	13.78	3.75E-05
CELULAR COMPONENT	caveola	3.31	4.10E-05
BIOLOGICAL PROCESS	pyridine-containing compound biosynthetic process	5.61	4.39E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular protein complex assembly	2.02	4.51E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of cytokine biosynthetic process	4.14	4.75E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of T cell migration	5.54	4.83E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of reactive oxygen species biosynthetic process	3.43	4.88E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to molecule of bacterial origin	2.72	4.91E-05
BIOLOGICAL PROCESS	lipoxigenase pathway	9.23	5.81E-05
BIOLOGICAL PROCESS	melanocyte proliferation	19.45	6.15E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of JNK cascade	2.75	6.16E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of response to external stimulus	2.14	6.48E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of beta-amyloid formation	7.11	7.28E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of long-term synaptic potentiation	11.93	7.40E-05
BIOLOGICAL PROCESS	myeloid leukocyte differentiation	2.90	7.57E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of stress-activated MAPK cascade	2.56	7.66E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of lymphocyte migration	4.64	8.00E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation	3.12	8.25E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of stress-activated protein kinase signaling cascade	2.54	8.59E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of peptidyl-threonine phosphorylation	4.56	9.17E-05
MOLECULAR FUNCTION	glutathione peroxidase activity	8.48	9.24E-05
BIOLOGICAL PROCESS	development of secondary female sexual characteristics	11.27	9.65E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to biotic stimulus	2.52	9.65E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of angiogenesis	2.57	1.05E-04
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthesis via nicotinamide riboside salvage pathway	8.23	1.08E-04
BIOLOGICAL PROCESS	mitochondrial respiratory chain complex assembly	3.79	1.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	response to metal ion	2.01	1.19E-04
BIOLOGICAL PROCESS	nicotinamide nucleotide biosynthetic process	5.54	1.26E-04

BIOLOGICAL PROCESS	regulation of peroxisome proliferator activated receptor signaling pathway	7.98	1.28E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of peptidase activity	2.53	1.29E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of T cell chemotaxis	10.56	1.30E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of T cell chemotaxis	10.48	1.35E-04
BIOLOGICAL PROCESS	bone trabecula morphogenesis	7.89	1.36E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of MAP kinase activity	2.21	1.40E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of epidermis development	2.97	1.42E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of amyloid precursor protein catabolic process	6.36	1.44E-04
BIOLOGICAL PROCESS	epidermal cell fate specification	15.42	1.50E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of angiogenesis	2.10	1.50E-04
BIOLOGICAL PROCESS	heparan sulfate proteoglycan biosynthetic process	5.39	1.51E-04
MOLECULAR FUNCTION	peptide-aspartate beta-dioxygenase activity	29.56	1.58E-04
BIOLOGICAL PROCESS	development of secondary sexual characteristics	10.08	1.62E-04
BIOLOGICAL PROCESS	macrophage activation	4.64	1.79E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of reactive oxygen species metabolic process	2.41	1.80E-04
BIOLOGICAL PROCESS	synaptic growth at neuromuscular junction	28.09	1.83E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cell cycle arrest	2.46	1.90E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to norepinephrine stimulus	27.58	1.93E-04
BIOLOGICAL PROCESS	prostaglandin biosynthetic process	7.37	1.97E-04
BIOLOGICAL PROCESS	IMP metabolic process	9.61	2.01E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of synapse assembly	9.40	2.23E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of execution phase of apoptosis	9.32	2.32E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of transforming growth factor beta1 production	9.31	2.33E-04
BIOLOGICAL PROCESS	forebrain morphogenesis	7.07	2.44E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of nitric oxide biosynthetic process	9.16	2.51E-04
MOLECULAR FUNCTION	mitochondrial light strand promoter sense binding	86.15	2.58E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to camptothecin	13.31	2.62E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of natural killer cell differentiation	9.05	2.65E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of cell division	6.96	2.65E-04
BIOLOGICAL PROCESS	fatty acid metabolic process	2.09	2.70E-04
BIOLOGICAL PROCESS	icosanoid metabolic process	3.22	2.74E-04
BIOLOGICAL PROCESS	smooth endoplasmic reticulum calcium ion homeostasis	24.32	2.80E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to hypoxia	2.33	2.88E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of lymphocyte chemotaxis	6.84	2.92E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of cGMP-mediated signaling	12.91	2.94E-04
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthetic process	5.64	2.96E-04
CELULAR COMPONENT	growth cone filopodium	23.56	3.07E-04
BIOLOGICAL PROCESS	phosphatidylcholine metabolic process	3.60	3.21E-04
BIOLOGICAL PROCESS	PMA-inducible membrane protein ectodomain proteolysis	23.07	3.26E-04
MOLECULAR FUNCTION	tRNA-intron endonuclease activity	23.07	3.26E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of transcription from RNA polymerase II promoter in response to hypoxia	3.35	3.26E-04
BIOLOGICAL PROCESS	IMP salvage	22.84	3.36E-04
MOLECULAR FUNCTION	AMP deaminase activity	22.84	3.36E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of apoptotic signaling pathway	2.30	3.37E-04
BIOLOGICAL PROCESS	response to camptothecin	12.43	3.39E-04
BIOLOGICAL PROCESS	AMP catabolic process	22.50	3.51E-04
BIOLOGICAL PROCESS	development of secondary male sexual characteristics	73.54	3.54E-04
BIOLOGICAL PROCESS	serotonergic neuron axon guidance	12.16	3.68E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of JUN kinase activity	3.09	4.06E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cytokine production	2.50	4.38E-04

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 10. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento. Lista de las 150 DMPs hipometiladas mas significativas ordenadas por el diferencial de beta.**

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_RNT	Dif_Beta	FDR
cg20228731	7:130961291	<i>AC016831.6/LINC-PINT</i>	0.414	0.714	-0.300	6.32E-05
cg13373048	3:71843423	<i>RN7SL271P/UBE2Q2P9</i>	0.402	0.684	-0.282	5.35E-12
cg15928106	7:130961318	<i>AC016831.6/LINC-PINT</i>	0.285	0.550	-0.265	2.56E-04
cg11902329	2:227388919	<i>SCYGR1</i>	0.231	0.494	-0.263	3.54E-05
cg25310867	11:78293662	<i>GAB2</i>	0.461	0.701	-0.240	4.44E-09
cg06802774	3:58261031	<i>ABHD6</i>	0.430	0.640	-0.211	8.34E-03
cg01680062	21:34813662	<i>RUNX1</i>	0.301	0.501	-0.199	1.21E-05
cg05710777	2:64862686	<i>LINC01800</i>	0.334	0.533	-0.199	2.75E-04
cg14965639	2:48568854	<i>STON1/STON1-GTF2A1L</i>	0.235	0.425	-0.191	4.00E-03
cg08356841	1:150821361	<i>ARNT</i>	0.179	0.368	-0.189	1.32E-05
cg25300481	8:61721564	<i>MIR4470/AC091173.1</i>	0.510	0.696	-0.186	3.35E-04
cg10594544	18:11925189	<i>AP001269.2/AP001269.3</i>	0.111	0.294	-0.183	6.20E-04
cg24329954	17:14748580	<i>AC013248.1/AC005863.1</i>	0.389	0.572	-0.183	5.95E-03
cg18798412	6:142796829	<i>HIVEP2</i>	0.272	0.454	-0.182	4.97E-05
cg13933685	2:236872147	<i>AC084030.1/RNU6-1051P</i>	0.550	0.731	-0.182	8.33E-04
cg03164498	20:49699515	<i>BAGALT5</i>	0.344	0.525	-0.181	1.07E-03
cg01912915	2:145653288	<i>AC079163.2</i>	0.471	0.650	-0.180	8.20E-03
cg19168934	2:230435164	<i>SP100</i>	0.298	0.477	-0.180	1.16E-04
cg15117322	12:26523915	<i>ITPR2</i>	0.297	0.477	-0.179	4.26E-03
cg00989806	2:239978718	<i>NDUFA10</i>	0.188	0.366	-0.178	4.64E-05
cg27545615	10:6207784	<i>PFKFB3</i>	0.375	0.553	-0.178	4.22E-02
cg06528771	2:101897522	<i>MAP4K4</i>	0.561	0.739	-0.178	9.62E-06
cg13364154	2:159659235	<i>AC009506.1/AC009961.1</i>	0.280	0.454	-0.174	6.38E-03
cg11426250	17:10099246	<i>GAS7</i>	0.438	0.608	-0.171	2.80E-03
cg02086204	10:23331973	<i>C10orf67</i>	0.381	0.548	-0.167	8.99E-04
cg11047885	4:40555435	<i>RBM47</i>	0.297	0.463	-0.166	4.97E-05
cg05251342	4:26077148	<i>LINC02357</i>	0.583	0.748	-0.166	1.26E-05
cg20045209	20:2211235	<i>AL121899.1/AL121899.2</i>	0.236	0.400	-0.165	1.75E-04
cg13983897	21:38229830	<i>KCNJ15</i>	0.401	0.566	-0.165	1.37E-04
cg11568410	15:51589093	<i>DMXL2</i>	0.566	0.728	-0.162	6.04E-05
cg06852746	10:69214887	<i>SUPV3L1</i>	0.446	0.608	-0.162	3.91E-03
cg22984723	22:29118083	<i>KREMEN1</i>	0.305	0.466	-0.161	9.62E-06
cg08074885	15:39454774	<i>AC013652.1/AC109630.1</i>	0.359	0.520	-0.160	5.71E-03
cg14526576	7:139683075	<i>HIPK2</i>	0.532	0.692	-0.160	6.20E-04
cg01901274	8:28616843	<i>EXTL3</i>	0.208	0.365	-0.157	3.20E-05
cg02854313	8:19551511	<i>CSGALNACT1</i>	0.535	0.691	-0.156	6.07E-03
cg07726632	7:30237387	<i>ZNRF2</i>	0.528	0.684	-0.155	2.37E-02
cg07811261	16:73082675	<i>ZFHX3</i>	0.277	0.432	-0.155	1.37E-04
cg05768065	3:71806988	<i>PROK2</i>	0.488	0.642	-0.154	1.12E-02
cg20498089	11:44592704	<i>CD82</i>	0.417	0.570	-0.154	4.97E-05
cg03776905	6:85585981	<i>AL589666.1/SNX14</i>	0.391	0.544	-0.153	6.07E-03
cg24010274	10:79320906	<i>ZMIZ1</i>	0.175	0.327	-0.152	6.20E-04
cg12182815	13:21050620	<i>LATS2</i>	0.288	0.440	-0.152	2.79E-02
cg06102340	6:8858995	<i>HULC</i>	0.643	0.795	-0.152	6.04E-05
cg15557489	17:61150858	<i>BACAS3</i>	0.435	0.586	-0.151	3.97E-02
cg07469815	2:173184503	<i>MAP3K20/MAP3K20-AS1</i>	0.544	0.695	-0.151	2.36E-03
cg13804649	15:31293927	<i>KLF13</i>	0.522	0.673	-0.151	1.18E-02
cg23683730	3:189915055	<i>TP63</i>	0.567	0.717	-0.151	3.95E-02
cg06441457	1:8213888	<i>LINC01714</i>	0.484	0.633	-0.148	2.90E-02
cg02990302	16:58121284	<i>CFAP20</i>	0.237	0.385	-0.148	2.87E-02
cg23668476	7:66250916	<i>TPST1</i>	0.410	0.557	-0.148	5.07E-03
cg18995788	8:61760884	<i>AC091173.1</i>	0.488	0.635	-0.147	1.24E-02
cg07038690	19:47664147	<i>AC008985.1/AC010519.1/BICRA</i>	0.388	0.535	-0.147	5.97E-04
cg27278247	2:215903417	<i>AC122136.1/AC093382.1</i>	0.568	0.714	-0.146	1.49E-04
cg04214817	12:50088229	<i>SMARCD1</i>	0.471	0.616	-0.145	9.09E-03
cg10657941	7:19958254	<i>AC005062.1</i>	0.145	0.289	-0.144	2.54E-03
cg19168105	11:27926731	<i>HSP90AA2P/AC090159.1</i>	0.368	0.512	-0.143	2.45E-02
cg00311702	10:88097358	<i>MED6P1/AL353149.1</i>	0.158	0.301	-0.143	3.19E-03
cg07313499	11:9170035	<i>DENND5A</i>	0.431	0.573	-0.142	3.15E-02
cg22661306	20:5156904	<i>CDS2</i>	0.573	0.714	-0.141	9.02E-04
cg21319613	10:23512674	<i>AL512603.2</i>	0.430	0.571	-0.141	2.80E-03
cg15406952	17:44795224	<i>AC005180.1</i>	0.611	0.752	-0.140	4.78E-02
cg15931606	3:187849204	<i>AC108681.1/AC068295.1</i>	0.480	0.621	-0.140	3.05E-04
cg03090145	4:127996008	<i>ABHD18</i>	0.595	0.735	-0.139	8.05E-03
cg18456331	10:75428559	<i>AC010997.4/AC010997.2</i>	0.350	0.488	-0.139	4.31E-02
cg05798794	2:239936230	<i>NDUFA10</i>	0.574	0.712	-0.138	5.15E-03
cg16125725	15:69808962	<i>DRAIC</i>	0.452	0.590	-0.138	1.74E-03

cg06581702	5:7881258	MTRR	0.467	0.605	-0.137	4.54E-02
cg04239136	17:75695607	SAP30BP	0.380	0.516	-0.136	2.85E-02
cg11262012	9:130598500	FUBP3	0.668	0.804	-0.136	7.90E-05
cg11826104	15:25405463	SNHG14/UBE3A	0.568	0.702	-0.135	3.15E-05
cg20013319	11:119218551	CBL	0.674	0.809	-0.135	5.13E-03
cg00160753	19:51980639	ZNF350/ZNF350-AS1	0.246	0.381	-0.134	1.72E-03
cg20770573	20:49691179	B4GALT5	0.339	0.473	-0.134	7.54E-03
cg00202345	10:75743754	AL731568.1/LRMDB	0.502	0.636	-0.134	1.70E-03
cg00024937	1:192879531	AL390957.1	0.477	0.611	-0.134	9.75E-03
cg25780496	15:100597047	LINS1	0.184	0.317	-0.134	1.26E-04
cg20157782	1:206578443	EIF2D/RASSF5	0.178	0.311	-0.133	4.39E-02
cg13825926	2:196234801	HECW2	0.307	0.440	-0.133	1.39E-03
cg16838359	18:59915866	PM2IP1	0.498	0.630	-0.132	1.03E-02
cg22809683	1:183029780	LAMC1	0.615	0.747	-0.132	2.37E-02
cg05562608	17:58266172	LPO	0.490	0.622	-0.132	1.46E-03
cg16987982	5:58786899	AC016642.1/RAB3C	0.575	0.705	-0.130	2.31E-02
cg04899475	16:15607930	AC026401.1/BMERB1/MARF1	0.633	0.762	-0.129	2.27E-02
cg25135159	16:74639459	RFPWD3	0.509	0.638	-0.129	7.91E-03
cg08920032	15:98788774	IGF1R	0.394	0.523	-0.128	6.20E-04
cg03573795	13:24270065	AL359736.1/SPATA13	0.442	0.570	-0.128	3.26E-02
cg14915180	2:11914693	MIR3681HG	0.699	0.826	-0.127	2.29E-03
cg03566388	14:89199058	FOXN3	0.567	0.694	-0.127	1.06E-02
cg17348029	2:71924356	DYSF	0.401	0.527	-0.126	4.08E-02
cg09369521	14:74141921	LIN52	0.364	0.490	-0.126	6.04E-05
cg15426873	5:157100174	HAVCR2	0.498	0.624	-0.126	1.24E-02
cg14712766	15:39344784	AC013652.1	0.637	0.762	-0.125	6.59E-04
cg02664515	15:51558690	DMXL2	0.214	0.338	-0.125	4.27E-03
cg17780925	6:2735151	MYLK4	0.660	0.785	-0.125	1.26E-02
cg03447892	10:16968781	CUBN	0.610	0.735	-0.124	3.19E-03
cg04044187	3:172854035	SPATA16	0.492	0.616	-0.124	4.91E-02
cg15846307	12:112433454	PTPN11	0.365	0.489	-0.124	4.19E-02
cg15158893	1:42937265	SLC2A1	0.242	0.365	-0.123	2.19E-05
cg22014751	10:42594239	ZNF33B	0.730	0.853	-0.123	7.87E-05
cg19843713	3:100113979	CMSS1/FILIP1L	0.393	0.514	-0.121	4.25E-02
cg17925976	9:105207051	AL591506.1	0.284	0.404	-0.121	1.36E-02
cg08714061	9:124146542	NEK6	0.655	0.776	-0.120	3.14E-03
cg07225450	21:38220290	KCNJ15	0.257	0.376	-0.119	4.65E-02
cg04564805	2:74703654	SEMA4F	0.568	0.687	-0.118	1.23E-02
cg05755408	8:27299997	TRIM35	0.137	0.254	-0.118	2.87E-02
cg01624173	14:75515524	JDP2	0.229	0.347	-0.118	1.70E-02
cg12992827	3:102182389	ZPLD1	0.700	0.817	-0.117	1.17E-02
cg02233071	21:34808748	RUNX1	0.273	0.390	-0.117	1.75E-02
cg01218012	13:50198550	DLEU1	0.326	0.442	-0.116	4.81E-02
cg26715273	17:14738220	AC013248.1/AC005863.1	0.066	0.182	-0.116	3.35E-04
cg11629213	3:52286827	GLYCTK/WDR82	0.481	0.598	-0.116	3.42E-02
cg07380641	20:49678495	B4GALT5	0.500	0.616	-0.116	3.34E-03
cg24098807	17:68603104	LINC01482	0.143	0.259	-0.116	3.99E-02
cg01860912	1:206802520	IL19	0.356	0.472	-0.115	5.36E-03
cg16871153	3:186815449	AC112907.1/LINC02043	0.649	0.764	-0.115	2.64E-02
cg11795114	1:111509657	TMIGD3	0.338	0.453	-0.115	1.30E-02
cg01361772	10:100148714	ERLIN1	0.458	0.573	-0.115	7.10E-03
cg10111084	6:37033377	FGD2	0.254	0.368	-0.114	1.63E-02
cg15945202	2:8906351	MBOAT2	0.721	0.835	-0.114	1.74E-03
cg27307975	15:58505639	LIPC	0.647	0.761	-0.114	1.51E-04
cg15839964	6:137158513	IL22RA2	0.677	0.791	-0.114	1.49E-04
cg09436262	2:48146112	AC092650.1	0.374	0.488	-0.114	2.48E-03
cg12744976	14:22797749	SLC7A7	0.326	0.440	-0.114	4.18E-03
cg18954093	20:19914384	RIN2	0.289	0.403	-0.114	4.00E-03
cg24141339	22:50452774	SBF1	0.733	0.846	-0.113	4.61E-06
cg00675637	10:92847141	EXOC6	0.490	0.603	-0.113	1.04E-02
cg11502477	15:89821228	ANPEP	0.300	0.413	-0.113	2.90E-02
cg16015295	17:80819678	RPTOR	0.515	0.627	-0.112	8.41E-04
cg08822610	5:58775818	AC016642.1/RAB3C	0.283	0.395	-0.112	1.81E-02
cg26080588	17:42267041	STAT5B	0.182	0.294	-0.112	7.97E-03
cg25723331	11:44592429	CD82	0.628	0.739	-0.112	9.50E-04
cg01486979	5:126812028	LMNB1	0.127	0.238	-0.111	1.16E-04
cg22113540	16:10031663	GRIN2A	0.173	0.284	-0.111	4.37E-02
cg07192082	14:75515592	BATF	0.383	0.494	-0.111	4.01E-02
cg04389574	8:130352413	ASAP1	0.390	0.500	-0.111	6.38E-03
cg12644285	15:93027722	CHD2	0.449	0.559	-0.110	4.72E-04

**Tabla suplementaria 11. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento. Lista de las 150 DMPs hipermetiladas mas significativas ordenadas por el diferencial de beta.**

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_RNT	Dif_Beta	FDR
cg25119028	17:49833626	<i>ACO27801.5/KAT7</i>	0.415	0.236	0.178	4.39E-02
cg20286726	12:123115589	<i>PITPNM2</i>	0.580	0.405	0.174	3.87E-03
cg03396047	3:188400520	<i>LPP</i>	0.629	0.465	0.165	2.48E-02
cg16471539	14:103191098	<i>LINC00605/AL161669.2</i>	0.638	0.484	0.154	1.74E-03
cg17161099	6:90176094	<i>BACH2</i>	0.364	0.212	0.152	2.85E-02
cg18775580	10:89348587	<i>LIPA</i>	0.568	0.420	0.148	1.76E-02
cg00823170	20:1734473	<i>AL109809.4</i>	0.417	0.281	0.136	5.45E-03
cg12974917	2:217102154	<i>AC007749.1/RN7SKP43</i>	0.688	0.553	0.134	1.17E-02
cg10585983	2:169100645	<i>AC007556.1</i>	0.532	0.398	0.134	2.02E-02
cg09732307	1:13585377	<i>PDPN</i>	0.505	0.378	0.127	1.88E-02
cg14595332	2:169100787	<i>AC007556.1</i>	0.637	0.510	0.127	4.18E-02
cg06585734	3:45996449	<i>FYCO1</i>	0.512	0.388	0.125	2.78E-02
cg12347617	14:90502271	<i>TTC7B</i>	0.621	0.496	0.125	4.75E-02
cg11187796	4:3765441	<i>ADRA2C</i>	0.259	0.139	0.120	4.03E-02
cg21357729	7:100916662	<i>RN7SL549P/RPS29P15</i>	0.531	0.419	0.112	4.65E-02
cg12756527	10:11242584	<i>CELF2</i>	0.686	0.577	0.109	1.71E-02
cg08208133	11:113977438	<i>HTR3A</i>	0.271	0.163	0.109	8.87E-03
cg02334098	12:133122578	<i>ZNF891</i>	0.854	0.748	0.106	3.20E-02
cg04818199	1:41201978	<i>SCMH1</i>	0.424	0.320	0.105	5.99E-03
cg17380689	22:30573826	<i>GAL3ST1</i>	0.701	0.597	0.104	1.74E-03
cg26181864	2:74619823	<i>MIAP/TOR1BP1</i>	0.660	0.558	0.103	2.26E-02
cg02290460	8:669874	<i>ERICH1</i>	0.256	0.153	0.102	3.41E-02
cg15310871	8:20220424	<i>ATP6V1B2</i>	0.530	0.429	0.102	4.07E-02
cg23134718	7:2512331	<i>LFNG</i>	0.692	0.591	0.101	3.81E-04
cg15732451	1:228862201	<i>AL078624.1/AL137793.2</i>	0.704	0.604	0.100	3.87E-02
cg12572295	4:3040658	<i>GRK4/HTT</i>	0.631	0.532	0.099	3.70E-02
cg04992056	16:4570299	<i>C16orf96</i>	0.570	0.474	0.096	3.47E-03
cg17784781	2:74863887	<i>HK2</i>	0.194	0.099	0.096	4.65E-02
cg04788997	14:103111711	<i>EXOC3L4</i>	0.555	0.463	0.092	3.35E-04
cg17399459	12:104971450	<i>SLC41A2</i>	0.495	0.403	0.091	2.57E-02
cg25424299	3:13278137	<i>IQSEC1</i>	0.776	0.686	0.091	1.66E-02
cg22908922	14:105388670	<i>PACS2</i>	0.586	0.498	0.088	1.56E-02
cg16324526	9:131583957	<i>RAPGEF1</i>	0.706	0.618	0.088	1.63E-02
cg06278337	3:10553843	<i>ATP2B2</i>	0.815	0.728	0.088	1.89E-02
cg19594635	16:72788462	<i>AC004943.2/ZFH3</i>	0.347	0.261	0.085	5.00E-02
cg08812177	1:159802365	<i>FCRL6</i>	0.714	0.630	0.085	5.72E-04
cg00455331	2:240700878	<i>AQP12A</i>	0.815	0.731	0.084	4.71E-02
cg22259797	11:119116149	<i>C2CD2L</i>	0.222	0.142	0.080	4.61E-02
cg02497428	16:21653816	<i>IGSF6/METTL9</i>	0.524	0.444	0.080	1.84E-02
cg10929178	2:239507148	<i>AC023787.2</i>	0.753	0.673	0.079	6.38E-03
cg23453101	1:235048168	<i>AL391832.3/LINC01348</i>	0.718	0.640	0.078	1.39E-02
cg11479568	8:41665432	<i>AC113133.1/ANK1</i>	0.740	0.662	0.078	3.29E-02
cg27021327	7:5233065	<i>WIPI2</i>	0.699	0.622	0.077	2.62E-02
cg03364108	22:24494825	<i>ADORA2A-AS1/UPB1</i>	0.229	0.153	0.076	4.83E-02
cg03094428	3:128439654	<i>DNAJB8</i>	0.666	0.591	0.074	4.70E-02
cg04725693	22:22881372	<i>IGLV3-1</i>	0.588	0.515	0.074	6.20E-04
cg19045191	11:34146307	<i>NAT10</i>	0.823	0.750	0.073	3.35E-04
cg21545245	21:14870725	<i>AF127577.4/LINC02246</i>	0.728	0.656	0.072	4.87E-02
cg24925163	2:127700673	<i>SFT2D3</i>	0.530	0.458	0.072	2.78E-02
cg06757331	16:21651685	<i>IGSF6/METTL9</i>	0.767	0.696	0.071	2.66E-02
cg12475088	16:2829415	<i>ZG16B</i>	0.756	0.685	0.071	4.92E-02
cg27473165	1:15616627	<i>DDI2</i>	0.837	0.766	0.070	8.23E-03
cg20673358	3:54986467	<i>CACNA2D3</i>	0.243	0.173	0.070	3.45E-02
cg20703242	1:230143387	<i>GALNT2</i>	0.424	0.355	0.069	4.30E-02
cg24838237	11:112634965	<i>AP003063.1/AP003100.2</i>	0.878	0.809	0.069	4.95E-02
cg23076361	14:100155712	<i>DEGS2</i>	0.682	0.614	0.068	6.14E-03
cg27081704	11:118704035	<i>AP002954.1</i>	0.686	0.618	0.068	4.48E-02
cg02601893	22:43127009	<i>BIK</i>	0.494	0.427	0.068	4.43E-02
cg06940198	14:100155754	<i>DEGS2</i>	0.855	0.788	0.067	8.58E-04
cg00564061	6:116680006	<i>KPNA5</i>	0.698	0.632	0.066	3.47E-02
cg00318699	2:100242566	<i>LINC01104</i>	0.799	0.734	0.066	9.87E-03
cg23744755	10:104336908	<i>ITPR1P</i>	0.130	0.067	0.063	1.45E-02
cg08961248	1:44560961	<i>RNF220</i>	0.782	0.719	0.063	4.55E-02
cg02541592	22:45212804	<i>KIAA0930</i>	0.781	0.719	0.062	1.48E-02
cg07151670	12:210286	<i>SLC6A12</i>	0.721	0.659	0.062	6.07E-03
cg04637506	12:122185745	<i>LRRC43</i>	0.843	0.781	0.062	9.56E-04
cg03262246	5:134413314	<i>CDKN2AIPNL</i>	0.660	0.598	0.062	2.51E-02

cg10385677	2:43159813	ZFP36L2	0.665	0.603	0.062	1.94E-02
cg07301376	1:174219692	RABGAP1L	0.793	0.732	0.062	2.26E-02
cg17479280	1:156496295	MEF2D	0.708	0.646	0.062	6.82E-03
cg05741871	9:34520703	AL160270.1/DNAI1	0.579	0.518	0.061	1.17E-02
cg05031152	6:168024598	KIF25	0.821	0.760	0.061	2.77E-02
cg07233343	1:17618164	ARHGEF10L	0.536	0.476	0.060	6.74E-03
cg12055133	17:82592756	FO XK2	0.644	0.584	0.060	3.42E-02
cg03814489	2:211120	SH3YL1	0.917	0.857	0.060	3.38E-02
cg04819977	2:96770095	CNNM4	0.536	0.478	0.059	1.75E-02
cg20234640	19:7702202	FCER2	0.733	0.675	0.058	2.27E-02
cg24201827	22:43571070	EFCAB6	0.844	0.786	0.058	2.91E-02
cg14621868	12:107374664	AC009774.1/BTBD11	0.833	0.775	0.057	6.59E-03
cg06212760	1:46199264	POMGNT1	0.876	0.821	0.055	6.14E-03
cg12581036	8:66504342	AC009879.3/VXN	0.135	0.080	0.055	1.24E-02
cg21200735	17:63922752	AC127029.3	0.674	0.620	0.054	1.45E-02
cg20495738	12:2229232	CACNA1C	0.137	0.083	0.054	2.69E-02
cg02379870	8:22553685	AC087854.1/SORBS3	0.542	0.488	0.054	4.39E-02
cg00092736	2:238109411	ESPNL	0.748	0.695	0.053	1.52E-02
cg08881214	8:41665897	ANK1	0.843	0.790	0.053	5.13E-03
cg20058599	10:100077073	CPN1	0.562	0.509	0.053	3.26E-02
cg27564955	1:33058593	AK2	0.586	0.534	0.052	3.87E-02
cg00735574	9:134390662	RXRA	0.895	0.844	0.051	9.61E-03
cg00221271	11:86201304	AP003097.1/RF00017	0.484	0.433	0.051	1.96E-02
cg19515108	12:123115325	PITPNM2	0.740	0.690	0.051	4.75E-02
cg26894297	1:23428056	ASAP3	0.755	0.705	0.050	4.00E-03
cg00976993	1:17618003	ARHGEF10L	0.883	0.833	0.050	3.41E-02
cg12283160	8:27605382	CLU	0.817	0.767	0.050	2.68E-03
cg07324498	16:14928184	NPIPA1/PKD1P3	0.708	0.658	0.050	2.24E-02
cg04175248	8:28931370	HMBOX1	0.864	0.816	0.048	4.22E-02
cg23762306	16:3767971	CREBBP	0.685	0.637	0.048	3.04E-02
cg11020638	17:42308645	STAT5A	0.834	0.788	0.046	4.33E-03
cg15142116	17:82592771	FO XK2	0.798	0.752	0.046	4.01E-02
cg09344251	9:37750365	AL138752.2	0.848	0.805	0.044	4.52E-02
cg20078807	22:45212831	KIAA0930	0.873	0.829	0.043	1.40E-03
cg17741014	5:81394400	ACOT12	0.118	0.075	0.043	4.49E-02
cg01168166	1:234926846	AL391832.4	0.807	0.764	0.043	5.00E-02
cg22045055	1:167747147	MPZL1	0.825	0.783	0.043	4.54E-02
cg18835815	8:53844487	ATP6V1H	0.853	0.811	0.042	2.33E-02
cg10885234	3:196142625	LINC00885	0.887	0.845	0.042	4.80E-03
cg07250238	12:123114836	PITPNM2	0.917	0.875	0.042	8.33E-04
cg08525590	1:44549765	RNF220	0.789	0.748	0.041	4.22E-02
cg16874185	11:75499677	GDPD5	0.886	0.846	0.040	3.79E-02
cg21288472	19:5924191	RANBP3	0.811	0.772	0.039	3.84E-02
cg03886837	3:10220980	IRAK2	0.837	0.800	0.037	4.00E-02
cg19711949	7:80906	AC093627.1/AC093627.6	0.889	0.854	0.036	8.34E-03
cg03585017	11:64445776	AP003774.2/AP003774.1	0.906	0.874	0.032	6.45E-03
cg14808370	12:130422093	AC063926.1/RIMBP2	0.893	0.862	0.031	1.84E-02
cg10732016	12:57162412	LRP1	0.841	0.810	0.030	1.31E-02
cg06437667	4:184397075	IRF2	0.819	0.791	0.027	3.01E-02
cg10888995	22:37662418	PDXP/Z83844.2	0.839	0.814	0.025	1.84E-02
cg04704487	16:84843058	AC025280.3/CRISPLD2	0.853	0.829	0.025	3.59E-02
cg18151422	3:143430050	SLC9A9	0.906	0.882	0.024	9.06E-03
cg02707048	6:163231444	PACRG	0.889	0.865	0.024	2.10E-02
cg13595655	15:40946126	DLL4	0.902	0.878	0.023	2.10E-02
cg16100950	20:61659085	CDH4	0.903	0.881	0.022	4.41E-02
cg22768358	11:114076425	ZBTB16	0.877	0.855	0.022	4.79E-02
cg07094049	10:97889924	CRTAC1	0.889	0.867	0.022	4.05E-02
cg07649828	2:151735200	NEB	0.878	0.857	0.022	2.70E-02
cg19015143	11:125102865	TMEM218	0.889	0.868	0.021	4.55E-02
cg17546878	6:111739129	FYN	0.916	0.895	0.021	4.13E-02
cg00017709	6:99190255	FAXC	0.907	0.886	0.021	4.00E-02
cg21604944	12:31603994	DENND5B-AS1	0.920	0.899	0.021	2.04E-03
cg07427381	20:49367921	AL035685.1/KCNB1	0.901	0.881	0.020	1.89E-02
cg12146763	17:14580279	AC022816.1/RPS18P12	0.897	0.877	0.019	4.13E-02
cg09780926	3:59862538	FHIT	0.931	0.912	0.019	4.54E-02
cg20877312	3:156744104	METTL15P1/LINC00886	0.934	0.915	0.019	2.00E-02
cg13432087	8:41665961	ANK1	0.937	0.919	0.019	3.34E-03
cg13331626	10:97320313	FRAT1	0.102	0.083	0.019	4.77E-02
cg16696848	8:27595026	CLU	0.922	0.905	0.018	4.86E-02
cg23182633	17:79034141	CIQTNF1	0.911	0.894	0.017	4.64E-02



**Tabla suplementaria 12. Top 100 de los resultados del análisis de vías (gene ontology) de las DMPs hipometiladas entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento**

Category	Term	FE*	p-value
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of peroxisome proliferator activated receptor signaling pathway	16.03	1.25E-09
BIOLOGICAL PROCESS	hemopoiesis	2.00	2.08E-09
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of inflammatory response	2.52	6.70E-09
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of peroxisome proliferator activated receptor signaling pathway	11.10	8.23E-09
CELULAR COMPONENT	Prostaglandin-I synthase activity	72.42	1.07E-08
BIOLOGICAL PROCESS	hematopoietic progenitor cell differentiation	3.67	2.64E-08
BIOLOGICAL PROCESS	decidualization	8.33	1.46E-07
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of reactive oxygen species metabolic process	2.74	3.33E-07
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of tumor necrosis factor biosynthetic process	14.92	6.21E-07
BIOLOGICAL PROCESS	cyclooxygenase pathway	14.64	7.02E-07
BIOLOGICAL PROCESS	hematopoietic stem cell differentiation	9.40	7.40E-07
BIOLOGICAL PROCESS	inflammatory response	2.07	7.73E-07
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of interleukin-2 production	5.23	8.36E-07
BIOLOGICAL PROCESS	leukocyte differentiation	2.09	9.22E-07
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to decreased oxygen levels	2.56	1.41E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of tumor necrosis factor biosynthetic process	7.27	1.78E-06
BIOLOGICAL PROCESS	prostaglandin biosynthetic process	8.39	1.87E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to alcohol	4.51	2.09E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to oxygen levels	2.46	2.30E-06
BIOLOGICAL PROCESS	purine ribonucleoside monophosphate catabolic process	15.71	2.96E-06
BIOLOGICAL PROCESS	response to decreased oxygen levels	2.02	3.84E-06
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-11	39.12	3.96E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to interleukin-11	39.12	3.96E-06
BIOLOGICAL PROCESS	purine nucleoside monophosphate catabolic process	14.64	4.43E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of angiogenesis	2.18	4.55E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of myeloid cell differentiation	3.10	4.69E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cell cycle arrest	2.58	5.51E-06
BIOLOGICAL PROCESS	nuclear-transcribed mRNA catabolic process, deadenylation-independent decay	10.68	5.55E-06
BIOLOGICAL PROCESS	deadenylation-independent decapping of nuclear-transcribed mRNA	20.51	5.60E-06
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of response to external stimulus	2.13	5.85E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of interleukin-2 production	3.68	6.51E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to interleukin-6	5.59	6.69E-06
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of myeloid cell differentiation	2.19	6.88E-06
BIOLOGICAL PROCESS	keratan sulfate biosynthetic process	5.54	7.18E-06
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthesis via nicotinamide riboside salvage pathway	8.33	7.29E-06
MOLCEULAR FUCTION	caveola	3.14	1.04E-05
BIOLOGICAL PROCESS	ghrelin secretion	29.53	1.20E-05
CELULAR COMPONENT	rowth hormone secretagogue receptor activity	29.53	1.20E-05
BIOLOGICAL PROCESS	mucopolysaccharide metabolic process	2.81	1.35E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to hypoxia	2.41	1.38E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of inflammatory response	2.80	1.43E-05
BIOLOGICAL PROCESS	JAK-STAT cascade	4.05	1.49E-05
BIOLOGICAL PROCESS	placenta development	2.31	1.57E-05
BIOLOGICAL PROCESS	nucleoside monophosphate catabolic process	11.50	1.73E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of vasculature development	2.01	1.75E-05
BIOLOGICAL PROCESS	keratan sulfate metabolic process	5.01	1.82E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of angiogenesis	2.51	1.84E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-6	4.98	1.92E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of hindgut contraction	24.87	2.36E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of epidermal cell differentiation	3.18	2.41E-05

BIOLOGICAL PROCESS	response to monosodium glutamate	24.48	2.51E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-1	2.85	2.67E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of vasculature development	2.36	2.69E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of interleukin-1 beta production	6.88	2.84E-05
BIOLOGICAL PROCESS	ribonucleoside catabolic process	6.80	3.08E-05
MOLCEULAR FUCTION	plasma membrane raft	2.81	3.22E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of multicellular organism growth	3.10	3.36E-05
BIOLOGICAL PROCESS	heparan sulfate proteoglycan biosynthetic process	5.11	3.64E-05
BIOLOGICAL PROCESS	glycosaminoglycan biosynthetic process	2.63	3.73E-05
BIOLOGICAL PROCESS	aminoglycan biosynthetic process	2.62	3.87E-05
BIOLOGICAL PROCESS	prostaglandin metabolic process	5.60	4.47E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of cell-matrix adhesion	4.15	4.70E-05
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthetic process	5.50	5.09E-05
BIOLOGICAL PROCESS	icosanoid biosynthetic process	4.44	5.34E-05
BIOLOGICAL PROCESS	glycosaminoglycan metabolic process	2.31	5.43E-05
BIOLOGICAL PROCESS	maternal placenta development	4.39	5.93E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of gastric motility	18.99	6.73E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of eating behavior	18.91	6.83E-05
BIOLOGICAL PROCESS	phosphatidylcholine metabolic process	3.48	7.57E-05
BIOLOGICAL PROCESS	NAD metabolic process	3.46	8.03E-05
BIOLOGICAL PROCESS	aminoglycan metabolic process	2.25	8.43E-05
BIOLOGICAL PROCESS	female pregnancy	2.28	8.95E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of execution phase of apoptosis	8.49	9.21E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cytidine to uridine editing	17.27	9.69E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of keratinocyte differentiation	3.59	9.76E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of hemopoiesis	2.09	1.03E-04
BIOLOGICAL PROCESS	constitutive protein ectodomain proteolysis	33.99	1.04E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of axon regeneration	4.48	1.08E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of neuron projection regeneration	4.10	1.08E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	3.79	1.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	adult feeding behavior	8.14	1.15E-04
BIOLOGICAL PROCESS	nodal signaling pathway	8.10	1.19E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cytokine production	2.43	1.21E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein K48-linked ubiquitination	3.50	1.25E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of reactive oxygen species metabolic process	3.49	1.30E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of tumor necrosis factor secretion	7.93	1.33E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of epidermis development	2.68	1.37E-04
MOLCEULAR FUCTION	AP-3 adaptor complex	10.38	1.41E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of eating behavior	15.62	1.42E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of transforming growth factor beta production	4.29	1.52E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of epidermal growth factor-activated receptor activity	3.93	1.53E-04
BIOLOGICAL PROCESS	phosphatidylcholine catabolic process	15.31	1.54E-04
BIOLOGICAL PROCESS	sulfur compound biosynthetic process	2.17	1.57E-04
BIOLOGICAL PROCESS	nicotinamide nucleotide biosynthetic process	4.73	1.59E-04
BIOLOGICAL PROCESS	multi-multicellular organism process	2.13	1.61E-04
BIOLOGICAL PROCESS	vesicle transport along microtubule	3.90	1.64E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of interleukin-1 production	4.70	1.66E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity	4.62	1.89E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of locomotion involved in locomotory behavior	14.48	1.90E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein localization to kinetochore involved in kinetochore assembly	99.50	1.91E-04

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 113. Top 100 de los resultados del análisis de vías (gene ontology) de las DMPs hipermetiladas entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento**

Category	Term	FE*	p-value
MOLECULAR FUCTION	lipoprotein transporter activity	63.12	1.67E-05
MOLECULAR FUCTION	alcohol dehydrogenase (NAD) activity	55.67	2.43E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of beta-amyloid clearance	19.72	5.76E-05
BIOLOGICAL PROCESS	chaperone-mediated protein folding	8.25	1.02E-04
BIOLOGICAL PROCESS	tRNA transport	10.88	1.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	stilbene catabolic process	124.16	1.26E-04
MOLECULAR FUCTION	10-hydroxy-9-(phosphonoxy)octadecanoate phosphatase activity	124.16	1.26E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of neuronal signal transduction	113.00	1.52E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of neurofibrillary tangle assembly	113.00	1.52E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of mitophagy	15.07	1.61E-04
CELULAR COMPONENT	neurofibrillary tangle	28.63	1.73E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of cellular amide metabolic process	2.67	2.39E-04
BIOLOGICAL PROCESS	folic acid import into cell	82.43	2.85E-04
BIOLOGICAL PROCESS	microglial cell proliferation	81.76	2.90E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of humoral immune response	8.41	3.58E-04
MOLECULAR FUCTION	sphingosine hydroxylase activity	73.41	3.60E-04
BIOLOGICAL PROCESS	urinary bladder development	22.15	3.66E-04
BIOLOGICAL PROCESS	apoptotic mitochondrial changes	6.22	4.58E-04
MOLECULAR FUCTION	P-P-bond-hydrolysis-driven protein transmembrane transporter activity	19.49	5.30E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of amyloid precursor protein catabolic process	19.34	5.42E-04
MOLECULAR FUCTION	phosphatidylinositol transporter activity	19.34	5.42E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein targeting to lysosome involved in chaperone-mediated autophagy	56.50	6.05E-04
BIOLOGICAL PROCESS	chaperone-mediated protein transport involved in chaperone-mediated autophagy	56.50	6.05E-04
BIOLOGICAL PROCESS	olefin metabolic process	53.49	6.74E-04
MOLECULAR FUCTION	lipoprotein particle receptor binding	10.22	6.92E-04
MOLECULAR FUCTION	chaperone binding	4.82	7.03E-04
BIOLOGICAL PROCESS	mitophagy	7.04	7.94E-04
MOLECULAR FUCTION	sphingolipid delta-4 desaturase activity	49.06	8.00E-04
BIOLOGICAL PROCESS	lipoprotein transport	16.69	8.30E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of inclusion body assembly	47.00	8.71E-04
MOLECULAR FUCTION	S-acyltransferase activity	9.59	8.76E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of oligodendrocyte progenitor proliferation	46.56	8.87E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of complement activation	9.48	9.12E-04
CELULAR COMPONENT	spectrin-associated cytoskeleton	16.03	9.31E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of protein activation cascade	9.32	9.70E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein localization to pre-autophagosomal structure	15.76	9.77E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of protein homoooligomerization	15.62	1.00E-03
BIOLOGICAL PROCESS	protein import	3.57	1.06E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of beta-amyloid formation	15.24	1.08E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of glycolytic process	5.22	1.13E-03
BIOLOGICAL PROCESS	vagina development	14.88	1.15E-03
BIOLOGICAL PROCESS	nitrogen compound transport	2.31	1.20E-03
BIOLOGICAL PROCESS	sphinganine metabolic process	37.81	1.34E-03
BIOLOGICAL PROCESS	epoxide metabolic process	36.97	1.40E-03
BIOLOGICAL PROCESS	peptidyl-lysine modification	2.78	1.41E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of tau-protein kinase activity	36.70	1.42E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of mitophagy in response to mitochondrial depolarization	36.57	1.43E-03
BIOLOGICAL PROCESS	maintenance of epithelial cell apical/basal polarity	13.68	1.47E-03
MOLECULAR FUCTION	transcriptional repressor activity, RNA polymerase II distal enhancer sequence-specific binding	13.60	1.49E-03
BIOLOGICAL PROCESS	mitochondrion organization	2.32	1.60E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of macroautophagy	5.92	1.70E-03
BIOLOGICAL PROCESS	receptor internalization	5.90	1.72E-03

BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of reactive oxygen species metabolic process	5.90	1.73E-03
BIOLOGICAL PROCESS	tRNA import into mitochondrion	32.44	1.81E-03
BIOLOGICAL PROCESS	mitochondrial outer membrane translocase complex assembly	32.44	1.81E-03
MOLECULAR FUCTION	epoxide hydrolase activity	32.34	1.82E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of carbohydrate catabolic process	4.73	1.86E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of protein processing	4.70	1.92E-03
BIOLOGICAL PROCESS	nucleobase-containing compound transport	3.27	1.93E-03
BIOLOGICAL PROCESS	9-cis-retinoic acid biosynthetic process	31.04	1.97E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of protein maturation	4.66	1.99E-03
BIOLOGICAL PROCESS	central nervous system myelin maintenance	30.76	2.01E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of neurofibrillary tangle assembly	30.76	2.01E-03
BIOLOGICAL PROCESS	RNA transport	3.57	2.01E-03
BIOLOGICAL PROCESS	chaperone-mediated autophagy	30.57	2.03E-03
BIOLOGICAL PROCESS	nucleophagy	12.07	2.09E-03
BIOLOGICAL PROCESS	establishment of RNA localization	3.53	2.14E-03
BIOLOGICAL PROCESS	morphogenesis of an epithelial sheet	5.57	2.22E-03
MOLECULAR FUCTION	fructokinase activity	27.48	2.50E-03
MOLECULAR FUCTION	mannokinase activity	27.48	2.50E-03
MOLECULAR FUCTION	low-density lipoprotein receptor activity	11.30	2.51E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of translation	2.37	2.52E-03
MOLECULAR FUCTION	testosterone dehydrogenase (NAD+) activity	27.33	2.53E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cardiac muscle tissue morphogenesis	4.42	2.60E-03
CELULAR COMPONENT	pre-autophagosomal structure membrane	11.13	2.62E-03
BIOLOGICAL PROCESS	protein targeting to vacuole involved in autophagy	26.61	2.67E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of coenzyme metabolic process	4.39	2.67E-03
CELULAR COMPONENT	axon	2.20	2.68E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cofactor transport	10.93	2.76E-03
MOLECULAR FUCTION	protein transmembrane transporter activity	10.90	2.78E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of release of cytochrome c from mitochondria	10.77	2.88E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of organelle organization	2.06	2.90E-03
BIOLOGICAL PROCESS	spermatogenesis	2.25	2.97E-03
BIOLOGICAL PROCESS	folic acid transport	25.14	2.98E-03
BIOLOGICAL PROCESS	male germ-line stem cell asymmetric division	25.14	2.98E-03
BIOLOGICAL PROCESS	maintenance of protein location in mitochondrion	25.02	3.01E-03
CELULAR COMPONENT	spherical high-density lipoprotein particle	25.02	3.01E-03
MOLECULAR FUCTION	cytoskeletal adaptor activity	10.58	3.02E-03
BIOLOGICAL PROCESS	chaperone-mediated protein transport	24.89	3.03E-03
MOLECULAR FUCTION	glucokinase activity	24.59	3.11E-03
BIOLOGICAL PROCESS	male gamete generation	2.23	3.21E-03
BIOLOGICAL PROCESS	organelle disassembly	5.06	3.34E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of beta-amyloid formation	10.16	3.39E-03
BIOLOGICAL PROCESS	macroautophagy	3.64	3.39E-03
BIOLOGICAL PROCESS	peptidyl-L-cysteine S-palmitoylation	23.33	3.44E-03
BIOLOGICAL PROCESS	urea transport	23.23	3.47E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of mitophagy in response to mitochondrial depolarization	23.01	3.54E-03
CELULAR COMPONENT	epsilon DNA polymerase complex	22.96	3.55E-03
BIOLOGICAL PROCESS	protein homotetramerization	4.92	3.74E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of NK T cell differentiation	22.25	3.78E-03
BIOLOGICAL PROCESS	progesterone metabolic process	22.01	3.86E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of autophagy	4.07	3.86E-03
BIOLOGICAL PROCESS	RNA import into mitochondrion	21.91	3.89E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 14. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento. Lista de las 150 DMPs hipometiladas mas significativas ordenadas por el diferencial de beta.**

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_RT	Dif_Beta	FDR
cg13373048	3:71843423	<i>RN7SL271P/UBE2Q2P9</i>	0.402	0.670	-0.267	3.23E-07
cg06802774	3:58261031	<i>ABHD6</i>	0.430	0.678	-0.248	2.88E-03
cg02974085	1:222817578	<i>DISP1</i>	0.533	0.779	-0.246	1.56E-03
cg11902329	2:227388919	<i>SCYGR1</i>	0.231	0.468	-0.238	1.06E-04
cg05710777	2:64862686	<i>LINC01800</i>	0.334	0.566	-0.232	1.21E-05
cg00242096	1:235910810	<i>LYST</i>	0.453	0.670	-0.216	1.22E-03
cg07811261	16:73082675	<i>ZFHX3</i>	0.277	0.483	-0.205	1.77E-06
cg20157782	1:206578443	<i>EIF2D/RASSF5</i>	0.178	0.379	-0.201	3.74E-04
cg07726632	7:30237387	<i>ZNRF2</i>	0.528	0.729	-0.201	3.69E-03
cg24098807	17:68603104	<i>LINC01482</i>	0.143	0.342	-0.198	8.88E-04
cg25221387	3:72339460	<i>RYBP</i>	0.492	0.689	-0.197	2.69E-03
cg11426250	17:10099246	<i>GAS7</i>	0.438	0.632	-0.194	6.58E-05
cg20228731	7:130961291	<i>AC016831.6/LINC-PINT</i>	0.414	0.605	-0.191	1.43E-02
cg25300481	8:61721564	<i>MIR4470/AC091173.1</i>	0.510	0.699	-0.189	3.43E-05
cg09367815	21:29091326	<i>MAP3K7CL</i>	0.293	0.478	-0.185	1.29E-02
cg20045209	20:2211235	<i>AL121899.1/AL121899.2</i>	0.236	0.418	-0.183	1.34E-03
cg25310867	11:78293662	<i>GAB2</i>	0.461	0.643	-0.182	3.47E-03
cg202086204	10:23331973	<i>C10orf67</i>	0.381	0.563	-0.182	1.94E-05
cg03725784	14:61525586	<i>PRKCH</i>	0.308	0.488	-0.180	7.31E-03
cg26014113	8:81351141	<i>FABP5</i>	0.539	0.717	-0.178	1.72E-02
cg08714341	9:124210924	<i>NEK6</i>	0.555	0.733	-0.177	3.14E-04
cg24010274	10:79320906	<i>ZMOZ1</i>	0.175	0.352	-0.177	2.05E-04
cg08697732	17:83056214	<i>B3GNTL1</i>	0.583	0.758	-0.175	1.56E-03
cg12399557	10:132666150	<i>INPP5A</i>	0.460	0.632	-0.173	2.49E-03
cg18456331	10:75428559	<i>AC010997.4/AC010997.2</i>	0.350	0.519	-0.169	3.25E-03
cg04239136	17:75695607	<i>SAP30BP</i>	0.380	0.548	-0.168	6.37E-04
cg15928106	7:130961318	<i>AC016831.6/LINC-PINT</i>	0.285	0.452	-0.168	3.66E-02
cg01007353	1:155991122	<i>ARHGGEF2/ARHGGEF2-AS1</i>	0.545	0.708	-0.164	5.61E-03
cg20018086	10:49310624	<i>C10orf71</i>	0.363	0.525	-0.162	6.98E-03
cg07552354	4:89305630	<i>GPRIN3</i>	0.433	0.594	-0.161	6.60E-04
cg03128029	2:202278564	<i>NOP58</i>	0.378	0.537	-0.160	9.81E-03
cg06102340	6:88858995	<i>HULC</i>	0.643	0.802	-0.159	1.22E-03
cg03164498	20:49699515	<i>B4GALT5</i>	0.344	0.502	-0.158	5.53E-04
cg11568410	15:51589093	<i>DMXL2</i>	0.566	0.723	-0.158	9.30E-04
cg14205864	13:113187404	<i>PCID2</i>	0.454	0.610	-0.155	3.72E-03
cg01284567	10:23512958	<i>AL512603.2</i>	0.657	0.811	-0.154	8.35E-03
cg02562604	2:144659801	<i>LINC01412/TEX41</i>	0.170	0.323	-0.153	6.33E-03
cg01912915	2:145653288	<i>AC079163.2</i>	0.471	0.624	-0.153	4.10E-02
cg13680196	1:116556695	<i>CD58</i>	0.408	0.560	-0.153	1.52E-03
cg06031622	20:37295189	<i>MANBAL</i>	0.682	0.835	-0.152	1.34E-03
cg17824540	2:160403519	<i>RBMS1</i>	0.501	0.652	-0.151	3.26E-05
cg09220123	1:116556740	<i>CD58</i>	0.408	0.558	-0.150	3.47E-03
cg07609715	3:46112528	<i>XCR1</i>	0.574	0.725	-0.150	1.53E-03
cg18942579	17:59838411	<i>VMP1</i>	0.445	0.594	-0.149	2.27E-03
cg14965639	2:48568854	<i>STON1/STON1-GTF2AIL</i>	0.235	0.384	-0.149	6.90E-03
cg00989806	2:239978718	<i>NDUFA10</i>	0.188	0.336	-0.148	5.12E-04
cg22852858	12:89731446	<i>AC009522.1</i>	0.389	0.536	-0.147	1.06E-04
cg01680062	21:34813662	<i>RUNX1</i>	0.301	0.448	-0.147	1.75E-02
cg02233071	21:34808748	<i>RUNX1</i>	0.273	0.420	-0.146	2.36E-03
cg14913621	16:51550102	<i>HNRNPA1P48</i>	0.409	0.554	-0.145	3.82E-02
cg04899475	16:15607930	<i>AC026401.1/BMERB1/MARF1</i>	0.633	0.778	-0.144	6.57E-03
cg01629172	10:22369809	<i>AL513128.1/SPAG6</i>	0.608	0.753	-0.144	3.07E-03
cg05255287	5:74633171	<i>ENCL</i>	0.528	0.671	-0.143	3.19E-02
cg10048578	10:102773416	<i>WBP1L</i>	0.401	0.543	-0.142	5.55E-04
cg05098343	7:37032080	<i>ELMO1</i>	0.364	0.507	-0.142	2.76E-02
cg07225450	21:38220290	<i>CXNJ15</i>	0.257	0.398	-0.141	5.97E-03
cg05251342	4:26077148	<i>LINC02357</i>	0.583	0.724	-0.141	2.47E-04
cg01032237	2:203802465	<i>CTLA4</i>	0.537	0.677	-0.140	9.42E-03
cg20013319	11:119218551	<i>CSL</i>	0.674	0.814	-0.140	1.34E-03
cg17780925	6:2735151	<i>MYLK4</i>	0.660	0.800	-0.140	1.95E-03
cg27307975	15:58505639	<i>LIPC</i>	0.647	0.786	-0.139	3.86E-04
cg21319613	10:23512674	<i>AL512603.2</i>	0.430	0.569	-0.139	3.47E-03
cg02039867	10:95758919	<i>ENTPD1/ENTPD1-AS1</i>	0.569	0.706	-0.137	4.25E-02
cg07223413	2:28446066	<i>AC104695.2/AC104695.1</i>	0.326	0.463	-0.137	5.61E-03

cg16066205	9:107505089	<i>KLF4</i>	0.196	0.333	-0.137	6.37E-04
cg01901274	8:28616843	<i>EXTL3</i>	0.208	0.344	-0.137	2.44E-03
cg16105531	13:28358079	<i>FLT1</i>	0.681	0.817	-0.137	9.25E-03
cg04564805	2:74703654	<i>SEMA4F</i>	0.568	0.705	-0.137	6.98E-04
cg23954890	12:45415479	<i>ANO6</i>	0.531	0.666	-0.135	3.26E-03
cg22726370	16:28163772	<i>XPO6</i>	0.127	0.261	-0.134	6.58E-05
cg27023597	17:59840900	<i>MIR21/VMP1</i>	0.488	0.622	-0.133	2.33E-02
cg18798412	6:142796829	<i>HIVEP2</i>	0.272	0.405	-0.133	3.47E-03
cg17731952	11:78419410	<i>AP003086.1/GAB2</i>	0.167	0.300	-0.133	5.70E-05
cg01409343	17:59838378	<i>VMP1</i>	0.650	0.782	-0.132	9.17E-04
cg03447892	10:16968781	<i>CUBN</i>	0.610	0.743	-0.132	2.19E-03
cg14526576	7:139683075	<i>HIPK2</i>	0.532	0.664	-0.132	1.30E-02
cg08645153	16:72908761	<i>ZFHX3</i>	0.617	0.748	-0.132	2.68E-02
cg23706990	9:108543600	<i>AL353742.1/AL669983.1</i>	0.530	0.662	-0.131	4.21E-02
cg00241558	10:58399538	<i>TFAM</i>	0.751	0.882	-0.131	3.23E-07
cg20498089	11:44592704	<i>CDB2</i>	0.417	0.547	-0.131	2.88E-03
cg15712243	8:132762041	<i>TMEM71</i>	0.367	0.498	-0.130	3.47E-02
cg00090974	19:35913899	<i>TYROBP</i>	0.499	0.629	-0.130	3.74E-02
cg26283496	3:146551338	<i>PLSCR1</i>	0.388	0.517	-0.129	3.39E-02
cg07965255	15:38050771	<i>LINC02345</i>	0.294	0.422	-0.128	4.21E-02
cg17869789	12:75979484	<i>AC078923.1</i>	0.722	0.848	-0.126	6.62E-04
cg00328720	8:28705372	<i>EXTL3</i>	0.270	0.395	-0.126	1.63E-04
cg15200345	10:30540266	<i>AL590068.4</i>	0.652	0.778	-0.125	3.25E-03
cg22984723	22:29118083	<i>KREMEN1</i>	0.305	0.430	-0.125	3.60E-04
cg04947350	6:42368621	<i>TRERF1</i>	0.383	0.508	-0.125	8.02E-03
cg03083290	12:89863755	<i>AC009522.1</i>	0.611	0.736	-0.125	4.48E-03
cg10155002	8:23542096	<i>SLC25A37</i>	0.605	0.730	-0.125	3.86E-04
cg04044187	3:172854035	<i>SPATA16</i>	0.492	0.616	-0.125	2.42E-02
cg07313499	11:9170035	<i>DENND5A</i>	0.431	0.555	-0.124	1.47E-03
cg16838359	18:59915866	<i>PMAIP1</i>	0.498	0.622	-0.124	3.47E-03
cg27236677	11:67078806	<i>RHOD</i>	0.704	0.827	-0.123	4.74E-03
cg24141339	22:50452774	<i>SBF1</i>	0.733	0.853	-0.121	6.67E-06
cg00159243	12:108630022	<i>AC007569.1/SELPLG</i>	0.317	0.438	-0.121	1.42E-04
cg09023351	5:109455915	<i>AC010625.1/AC091917.3</i>	0.399	0.519	-0.120	4.48E-02
cg26165146	12:27331722	<i>ARNTL2</i>	0.390	0.509	-0.119	2.24E-03
cg20770573	20:49691179	<i>B4GALT5</i>	0.339	0.457	-0.119	8.52E-03
cg21752624	20:40568364	<i>MAFB</i>	0.508	0.627	-0.119	9.96E-03
cg05488731	4:48635534	<i>FRYL</i>	0.701	0.819	-0.118	2.08E-03
cg25302646	1:173475903	<i>PRDX6/PRDX6-AS1</i>	0.671	0.789	-0.118	1.96E-05
cg08489874	16:88240214	<i>AC138512.1</i>	0.594	0.711	-0.117	6.37E-04
cg16810759	3:161171397	<i>NMD3</i>	0.645	0.761	-0.117	3.68E-03
cg18954093	20:19914384	<i>RIN2</i>	0.289	0.405	-0.116	3.47E-03
cg16093750	8:25234930	<i>DOCK5</i>	0.608	0.723	-0.115	2.54E-03
cg00024937	1:192879531	<i>AL390957.1</i>	0.477	0.592	-0.115	2.76E-02
cg19687311	3:5021860	<i>BHLHE40</i>	0.686	0.802	-0.115	1.82E-02
cg05798794	2:239936230	<i>NDUFA10</i>	0.574	0.689	-0.115	4.64E-02
cg10208144	4:38142327	<i>TBC1D1</i>	0.738	0.853	-0.115	2.98E-03
cg22014751	10:42594239	<i>ZNF33B</i>	0.730	0.845	-0.115	1.80E-02
cg25148230	3:45140610	<i>CDCP1</i>	0.294	0.409	-0.115	9.72E-04
cg15313204	1:161070932	<i>ARHGAP30</i>	0.396	0.511	-0.114	8.91E-03
cg09531260	20:44553019	<i>PKIG</i>	0.602	0.716	-0.114	6.51E-03
cg13427917	3:112774528	<i>LINC02042/CD200R1L-AS1</i>	0.668	0.782	-0.114	2.96E-03
cg18503207	10:30431645	<i>MAP3K8</i>	0.384	0.498	-0.114	3.47E-02
cg22992505	2:157855914	<i>ACVR1</i>	0.779	0.892	-0.113	6.37E-04
cg10771504	8:102805269	<i>GASAL1</i>	0.396	0.509	-0.113	1.04E-02
cg14160339	2:234289935	<i>AC122134.1/AC097713.2</i>	0.534	0.647	-0.113	9.42E-03
cg13487614	6:42224722	<i>TRERF1</i>	0.618	0.730	-0.113	9.14E-03
cg20824707	18:50854188	<i>ME2</i>	0.318	0.430	-0.113	9.31E-03
cg11864477	1:184161545	<i>TSEN15</i>	0.614	0.726	-0.112	3.26E-05
cg27278247	2:215903417	<i>AC122136.1/AC093382.1</i>	0.568	0.680	-0.112	6.44E-03
cg01041815	16:27374747	<i>IL4R</i>	0.455	0.566	-0.111	2.98E-03
cg22885409	11:102600100	<i>MMP20</i>	0.680	0.790	-0.111	3.15E-03
cg01262564	9:131645410	<i>RAPGEF1</i>	0.485	0.596	-0.111	3.64E-03
cg02093859	10:127145420	<i>DOCK1/INSYNA2A</i>	0.535	0.645	-0.110	5.74E-03
cg10371155	17:39404847	<i>AC005288.1/MED1</i>	0.582	0.692	-0.110	9.72E-04
cg24759832	6:148630056	<i>SNRPEP6/RPSAP40</i>	0.627	0.736	-0.110	1.09E-02
cg15096505	1:206770220	<i>IL10/IL19</i>	0.561	0.670	-0.109	3.77E-03
cg15097000	22:46547957	<i>AL021392.1</i>	0.362	0.470	-0.108	4.16E-03
cg10484841	16:30077835	<i>PPP4C</i>	0.276	0.384	-0.107	2.79E-02
cg08356841	1:150821361	<i>ARNT</i>	0.179	0.286	-0.107	1.00E-02
cg13532174	3:198071992	<i>ANKRD18DP/RNU6-821P</i>	0.672	0.779	-0.107	1.35E-02

**Tabla suplementaria 15. Resultados del análisis de metilación entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento. Lista de las DMPs hipermetiladas ordenadas por el diferencial de beta.**

CpG	Position	Gene	Mean_ACT	Mean_RT	Dif_Beta	FDR
cg06804705	21:38753655	<i>ETS2</i>	0.698	0.420	0.277	1.96E-05
cg25345365	11:114179391	<i>ZBTB16</i>	0.434	0.165	0.269	8.64E-07
cg18789123	2:28951990	<i>WDR43</i>	0.494	0.292	0.201	5.55E-04
cg07784959	2:136115838	<i>CXCR4</i>	0.439	0.292	0.147	2.29E-02
cg24035363	17:36551006	<i>GGNBP2</i>	0.335	0.198	0.138	1.12E-02
cg13577676	2:85708877	<i>GNLY</i>	0.614	0.489	0.124	7.24E-03
cg27051262	17:38424878	<i>ARHGAP23</i>	0.710	0.589	0.121	2.32E-02
cg26810230	10:133134795	<i>ADGRA1</i>	0.671	0.554	0.117	1.35E-02
cg10169887	11:45931787	<i>PHF21A</i>	0.689	0.573	0.116	1.88E-02
cg04508964	12:106583610	<i>AC079385.1/RFX4</i>	0.173	0.057	0.115	9.42E-03
cg14388315	11:114154500	<i>ZBTB16</i>	0.275	0.168	0.107	6.62E-04
cg17380689	22:30573826	<i>GAL3ST1</i>	0.701	0.600	0.101	4.70E-02
cg04699519	6:16305864	<i>ATXN1</i>	0.871	0.778	0.093	1.81E-02
cg11626153	3:141737462	<i>AC112504.2/RNF7</i>	0.503	0.411	0.092	1.81E-02
cg11535839	2:28359808	<i>BABAM2</i>	0.692	0.604	0.088	3.66E-02
cg02991558	11:114257794	<i>AP002518.2/NNMT</i>	0.851	0.766	0.084	2.47E-02
cg09781128	22:38062815	<i>AL031587.2/PICK1</i>	0.598	0.516	0.082	9.26E-04
cg24872431	16:84982754	<i>ZDHHC7</i>	0.626	0.546	0.080	4.58E-02
cg08250921	16:88077402	<i>BANP</i>	0.564	0.485	0.079	1.70E-02
cg00980106	20:50279150	<i>PELATON</i>	0.812	0.738	0.074	5.12E-04
cg25983552	8:37510151	<i>LINC01605</i>	0.705	0.638	0.067	1.63E-02
cg10385677	2:43159813	<i>ZFP36L2</i>	0.665	0.599	0.066	1.02E-02
cg17055154	4:6305537	<i>AC116317.1</i>	0.744	0.680	0.064	4.97E-02
cg19232382	10:133140037	<i>ADGRA1</i>	0.894	0.830	0.064	1.38E-02
cg04407417	12:51834866	<i>AC068987.2/FIGLN2</i>	0.727	0.664	0.063	4.40E-02
cg27031987	8:76615140	<i>ZFHXA-AS1</i>	0.845	0.786	0.059	9.42E-03
cg07233343	1:17618164	<i>ARHGEF10L</i>	0.536	0.481	0.055	3.71E-02
cg13414629	9:130173366	<i>NCS1</i>	0.079	0.026	0.052	4.94E-02
cg16178855	20:57694922	<i>PMEP1A</i>	0.734	0.683	0.052	1.55E-02
cg13868111	4:103019553	<i>SLC9B1</i>	0.208	0.157	0.052	4.27E-02
cg07111868	17:52160243	<i>CA10</i>	0.153	0.102	0.051	3.74E-02
cg15371711	20:36541442	<i>DLGAP4-AS1/MYL9</i>	0.085	0.036	0.049	3.91E-02
cg13003935	15:78300826	<i>WDR61</i>	0.734	0.686	0.049	1.42E-02
cg20058599	10:100077073	<i>CPN1</i>	0.562	0.513	0.048	2.79E-02
cg09323228	1:45500054	<i>CCDC163/MMACHC</i>	0.207	0.159	0.048	1.71E-02
cg12283160	8:27605382	<i>CLU</i>	0.817	0.770	0.047	4.06E-04
cg12419482	11:73222236	<i>P2RY2</i>	0.742	0.696	0.046	1.72E-02
cg11644394	7:144451521	<i>RNU6ATAC40P</i>	0.618	0.572	0.046	4.48E-02
cg02894362	19:38723628	<i>ACTN4</i>	0.718	0.672	0.045	4.48E-02
cg14621868	12:107374664	<i>AC009774.1/BTBD11</i>	0.833	0.790	0.043	3.66E-03
cg23989624	12:51832089	<i>AC068987.2/FIGLN2</i>	0.693	0.652	0.041	1.81E-02
cg09922085	14:103709430	<i>KLC1/XRCC3</i>	0.916	0.876	0.040	2.76E-02
cg02707048	6:163231444	<i>PACRG</i>	0.889	0.849	0.040	2.53E-02
cg19045191	11:34146307	<i>NAT10</i>	0.823	0.784	0.039	4.70E-03
cg09068128	5:179354561	<i>ADAMTS2</i>	0.823	0.785	0.038	8.96E-03
cg15176678	19:10119822	<i>EIF3G</i>	0.148	0.110	0.038	2.92E-02
cg19574297	12:106645310	<i>AC079385.1/RFX4</i>	0.905	0.871	0.035	4.28E-02
cg26829624	3:50132578	<i>SEMA3F-AS1</i>	0.883	0.848	0.035	3.71E-02
cg04400594	4:39640568	<i>AC108471.2</i>	0.859	0.826	0.033	4.77E-02
cg17854454	5:77844418	<i>TBCA</i>	0.094	0.062	0.032	4.64E-02
cg10885234	3:196142625	<i>LINC00885</i>	0.887	0.855	0.032	9.97E-03
cg23172545	6:2875367	<i>SERPINB9P1</i>	0.110	0.078	0.032	7.31E-03
cg07870733	12:7502783	<i>CD163</i>	0.860	0.829	0.031	3.29E-02
cg25455143	19:1591514	<i>AC005943.1/MBD3</i>	0.072	0.042	0.030	1.78E-02
cg17609731	7:77696215	<i>APTR/RBPN1L</i>	0.255	0.225	0.029	3.72E-02
cg08848903	1:91886735	<i>TGFBFR3</i>	0.119	0.091	0.028	6.88E-03
cg09344251	9:37750365	<i>AL138752.2</i>	0.848	0.821	0.027	4.10E-02
cg11048082	11:11156387	<i>LINC02752</i>	0.482	0.455	0.027	4.74E-02
cg09541668	5:177753976	<i>FAM153A</i>	0.884	0.858	0.026	3.85E-02
cg11886405	11:133829855	<i>SPATA19</i>	0.815	0.789	0.026	4.00E-02
cg05342906	15:93058267	<i>RGMA</i>	0.916	0.890	0.025	1.14E-02
cg14605213	2:65203672	<i>AC007318.1/VDAC2P5</i>	0.878	0.854	0.024	3.71E-02
cg10888390	1:38012444	<i>UTP11</i>	0.071	0.047	0.024	4.23E-02
cg25130728	7:74068722	<i>ELN</i>	0.905	0.881	0.024	4.00E-02
cg09243122	19:22422986	<i>AC011516.1/ZNF98</i>	0.892	0.869	0.023	4.55E-02
cg01872324	19:17574059	<i>COLGALT1</i>	0.867	0.844	0.023	1.72E-02
cg03474687	14:103712822	<i>KLC1/XRCC3</i>	0.876	0.853	0.023	4.98E-02
cg20839041	3:169764925	<i>TERC</i>	0.102	0.080	0.022	2.63E-02

cg02128979	17:76686134	<i>MXRA7</i>	0.874	0.851	0.022	9.25E-03
cg26090355	15:88872895	<i>ACAN</i>	0.903	0.882	0.022	3.95E-02
cg16829453	17:50559284	<i>CACNA1G/CACNA1G-AS1</i>	0.118	0.097	0.021	4.21E-02
cg04486835	19:40921994	<i>CYP2A7P2/CYP2B7P</i>	0.905	0.884	0.021	4.22E-02
cg26802333	16:56682269	<i>AC026461.1/MT1X</i>	0.062	0.042	0.020	4.28E-02
cg10853578	6:108655855	<i>FOXO3</i>	0.931	0.911	0.020	8.21E-03
cg07368042	5:1114836	<i>SLC12A7</i>	0.947	0.928	0.020	4.01E-02
cg23748514	10:120502663	<i>PLPP4</i>	0.888	0.869	0.019	1.56E-02
cg03189753	10:93236113	<i>XRCC6P1/RPL17P34</i>	0.892	0.875	0.017	2.59E-02
cg18085055	6:166342506	<i>AL022069.3/SFT2D1</i>	0.097	0.080	0.017	4.06E-02
cg05336510	9:83622518	<i>IDNK</i>	0.793	0.778	0.016	3.77E-02
cg21198880	2:423399	<i>AC105393.1</i>	0.875	0.862	0.014	4.26E-02
cg20323015	8:29051575	<i>HMBOX1</i>	0.917	0.904	0.014	2.53E-02
cg14443515	22:38202867	<i>MAFF/PLA2G6</i>	0.082	0.069	0.013	4.81E-02
cg11550102	3:45541462	<i>LARS2</i>	0.924	0.912	0.012	4.48E-02
cg02169544	11:8638247	<i>TRIM66</i>	0.934	0.922	0.012	1.82E-02
cg05710934	1:26943857	<i>NUDC</i>	0.913	0.901	0.011	4.10E-02
cg09012194	7:98240350	<i>TECPR1</i>	0.945	0.933	0.011	2.98E-02
cg13777717	5:76954701	<i>CRHBP</i>	0.099	0.088	0.011	9.42E-03
cg01054622	1:20718197	<i>KIF17</i>	0.085	0.074	0.011	5.61E-03
cg17342141	10:122699794	<i>C10orf120</i>	0.898	0.887	0.010	2.20E-03
cg01553584	1:224212969	<i>AC092809.2</i>	0.953	0.943	0.010	4.36E-02
cg04123776	1:170661460	<i>PRRX1</i>	0.049	0.039	0.010	1.57E-02
cg08192812	9:38023269	<i>AL138752.2/SHB</i>	0.938	0.929	0.010	3.99E-02
cg05460716	1:167094641	<i>GPA33/STYXL2</i>	0.944	0.934	0.010	2.31E-03
cg12929501	2:208259519	<i>IDH1</i>	0.913	0.903	0.009	3.01E-02
cg07978600	2:101387624	<i>CREG2</i>	0.039	0.030	0.008	4.00E-02
cg14189609	19:3225007	<i>CELF5</i>	0.069	0.061	0.008	6.10E-03
cg05752096	16:30762614	<i>CCDC189/RNF40</i>	0.053	0.045	0.008	3.26E-02
cg04101267	1:95072737	<i>ALG14</i>	0.077	0.069	0.008	1.39E-02
cg15769756	13:106836659	<i>AL162574.2/PPIAP24</i>	0.896	0.889	0.008	2.47E-02
cg27540038	15:71093156	<i>THSD4</i>	0.914	0.906	0.007	2.98E-02
cg15219320	5:139710770	<i>AC008667.1</i>	0.037	0.030	0.007	2.29E-03
cg20266372	20:52176134	<i>ZFP64</i>	0.945	0.939	0.006	4.14E-02
cg16046954	17:76737296	<i>AC005837.2/MFSD11/MIR636/SRSF2</i>	0.063	0.057	0.006	4.68E-02
cg06505271	19:5623245	<i>SAFB/SAFB2</i>	0.043	0.039	0.004	4.48E-02
cg04945457	16:56860674	<i>SLC12A3</i>	0.042	0.039	0.003	3.81E-02



**Tabla suplementaria 16. Top 100 de los resultados del análisis de vías (gene ontology) de las DMPs hipometiladas entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento**

Category	Term	FE*	p-value
BIOLOGICAL PROCESS	inflammatory response	2.46	1.69E-09
BIOLOGICAL PROCESS	modulation by symbiont of host I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade	50.25	1.47E-06
MOLECULAR FUNCTION	prostaglandin-I synthase activity	66.15	4.88E-07
BIOLOGICAL PROCESS	synaptic growth at neuromuscular junction	32.46	8.33E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to norepinephrine stimulus	31.87	8.95E-06
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to interleukin-6	5.80	1.26E-05
BIOLOGICAL PROCESS	extracellular matrix disassembly	3.87	1.24E-05
BIOLOGICAL PROCESS	smooth endoplasmic reticulum calcium ion homeostasis	28.10	1.47E-05
BIOLOGICAL PROCESS	small GTPase mediated signal transduction	2.14	2.37E-05
CELULAR COMPONENT	growth cone filopodium	27.22	1.66E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-6	5.17	3.33E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of protein deubiquitination	13.50	4.14E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of thymocyte apoptotic process	7.88	3.83E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of ERK1 and ERK2 cascade	3.31	4.13E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-1	2.94	4.09E-05
BIOLOGICAL PROCESS	modulation by symbiont of host signal transduction pathway	20.58	4.94E-05
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of nitric oxide biosynthetic process	9.53	4.90E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cyclooxygenase pathway	11.94	7.35E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of intrinsic apoptotic signaling pathway	3.93	7.83E-05
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of intrinsic apoptotic signaling pathway	2.50	7.74E-05
BIOLOGICAL PROCESS	embryo implantation	4.20	8.62E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of angiogenesis	2.44	1.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of keratinocyte differentiation	3.79	1.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of T cell migration	5.66	1.09E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to decreased oxygen levels	2.31	9.82E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to interleukin-11	33.50	1.09E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to interleukin-11	33.50	1.09E-04
BIOLOGICAL PROCESS	astrocyte activation involved in immune response	16.86	1.06E-04
BIOLOGICAL PROCESS	microglia development	16.91	1.05E-04
BIOLOGICAL PROCESS	response to norepinephrine	16.23	1.23E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of microglial cell activation	15.89	1.34E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein localization to kinetochore involved in kinetochore assembly	113.61	1.46E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of T cell migration	4.80	1.42E-04
CELULAR COMPONENT	pre-autophagosomal structure	5.09	9.08E-05
CELULAR COMPONENT	growth cone lamellipodium	18.87	6.91E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of fibronectin-dependent thymocyte migration	28.40	1.77E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of protein processing	3.05	1.73E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of protein deubiquitination	9.82	1.82E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of epidermal cell differentiation	3.03	1.88E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of protein maturation	3.03	1.87E-04
CELULAR COMPONENT	autophagosome membrane	5.00	2.52E-04
CELULAR COMPONENT	alpha9-beta1 integrin-vascular cell adhesion molecule-1 complex	21.66	3.92E-04
CELULAR COMPONENT	dense core granule membrane	22.79	3.38E-04
MOLECULAR FUNCTION	signal transducer, downstream of receptor, with serine/threonine kinase activity	3.53	3.50E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular sodium ion homeostasis	7.10	2.39E-04
MOLECULAR FUNCTION	acyloxyacyl hydrolase activity	20.66	4.87E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of peroxisome proliferator activated receptor signaling pathway	9.15	2.52E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of lymphocyte migration	5.00	2.52E-04
CELULAR COMPONENT	CHOP-ATF3 complex	25.29	2.49E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to oxygen levels	2.15	2.86E-04
BIOLOGICAL PROCESS	purine-containing compound salvage	6.90	2.79E-04

BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of thymocyte migration	24.20	2.83E-04
CELULAR COMPONENT	extrinsic component of external side of plasma membrane	10.64	6.05E-04
CELULAR COMPONENT	endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment membrane	3.34	6.02E-04
BIOLOGICAL PROCESS	collateral sprouting in absence of injury	12.62	3.20E-04
CELULAR COMPONENT	alpha9-beta1 integrin-ADAM8 complex	28.40	1.77E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of coenzyme metabolic process	2.85	3.48E-04
CELULAR COMPONENT	proton-transporting ATP synthase complex, coupling factor F(o)	8.80	1.22E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of macrophage activation	5.44	3.66E-04
BIOLOGICAL PROCESS	tumor necrosis factor production	12.18	3.65E-04
CELULAR COMPONENT	CHOP-ATF4 complex	37.87	1.33E-03
CELULAR COMPONENT	endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment	2.44	1.18E-03
CELULAR COMPONENT	GMP reductase complex	14.85	1.17E-03
CELULAR COMPONENT	A band	3.23	1.33E-03
BIOLOGICAL PROCESS	prostaglandin biosynthetic process	6.38	4.19E-04
BIOLOGICAL PROCESS	neuron projection maintenance	11.74	4.19E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of hormone biosynthetic process	5.30	4.31E-04
CELULAR COMPONENT	transcription export complex 2	35.80	1.48E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of execution phase of apoptosis	8.08	4.44E-04
CELULAR COMPONENT	nuclear envelope lumen	6.81	9.49E-04
CELULAR COMPONENT	collagen type XV trimer	33.94	1.65E-03
CELULAR COMPONENT	CHOP-C/EBP complex	15.31	1.07E-03
CELULAR COMPONENT	mitochondrial proton-transporting ATP synthase complex, coupling factor F(o)	9.45	9.40E-04
MOLECULAR FUNCTION	phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase activity	35.63	9.06E-05
CELULAR COMPONENT	caveola	2.51	1.79E-03
BIOLOGICAL PROCESS	intrinsic apoptotic signaling pathway in response to nitrosative stress	62.22	4.93E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of membrane protein ectodomain proteolysis	5.18	4.92E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of macrophage activation	4.01	5.22E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of thymocyte migration	19.70	5.16E-04
CELULAR COMPONENT	extrinsic component of plasma membrane	2.03	2.10E-03
CELULAR COMPONENT	histone deacetylase complex	2.58	2.02E-03
CELULAR COMPONENT	oxidoreductase complex	2.68	2.18E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of T cell apoptotic process	4.44	5.48E-04
BIOLOGICAL PROCESS	Ras protein signal transduction	2.21	5.73E-04
MOLECULAR FUNCTION	cobalamin binding	13.75	2.31E-04
MOLECULAR FUNCTION	histone deacetylase binding	2.55	1.73E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of muscle contraction	2.11	6.38E-04
MOLECULAR FUNCTION	PTB domain binding	15.24	1.57E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of vasculature development	2.14	6.76E-04
MOLECULAR FUNCTION	mitochondrial light strand promoter sense binding	74.66	3.42E-04
CELULAR COMPONENT	gamma-tubulin small complex	11.04	2.70E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of epidermis development	2.58	6.73E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 11 production	17.34	7.46E-04
BIOLOGICAL PROCESS	tumor necrosis factor superfamily cytokine production	10.13	7.28E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular metabolic compound salvage	4.25	7.22E-04
CELULAR COMPONENT	astrocyte projection	6.71	3.24E-03
CELULAR COMPONENT	phagolysosome	10.62	3.01E-03
CELULAR COMPONENT	plasma membrane raft	2.29	2.98E-03
MOLECULAR FUNCTION	signal transducer activity, downstream of receptor	2.44	4.15E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of microglial cell activation	9.90	7.92E-04
CELULAR COMPONENT	autophagosome	2.67	3.41E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular copper ion homeostasis	9.82	8.15E-04

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 17. Resultados del análisis de vías (gene ontology) de las DMPs hipermetiladas entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento**

Category	Term	FE*	p-value
MOLECULAR FUNCTION	nicotinamide N-methyltransferase activity	154.60	1.14E-06
MOLECULAR FUNCTION	pyridine N-methyltransferase activity	154.60	1.14E-06
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of NK T cell differentiation	49.25	3.48E-05
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthetic process	15.86	1.30E-04
CELULAR COMPONENT	Rad51C-XRCC3 complex	119.69	1.36E-04
BIOLOGICAL PROCESS	resolution of mitotic recombination intermediates	116.86	1.42E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of NKT cell differentiation	30.12	1.48E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of peptidyl-serine phosphorylation of STAT protein	93.93	2.20E-04
BIOLOGICAL PROCESS	nicotinamide nucleotide biosynthetic process	13.63	2.32E-04
BIOLOGICAL PROCESS	myelination	5.76	2.36E-04
BIOLOGICAL PROCESS	axon ensheathment	5.54	2.95E-04
BIOLOGICAL PROCESS	pyridine-containing compound biosynthetic process	12.27	3.45E-04
MOLECULAR FUNCTION	1-phosphatidylinositol-3-phosphate 5-kinase activity	66.55	4.37E-04
BIOLOGICAL PROCESS	nicotinamide nucleotide metabolic process	6.18	4.59E-04
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthesis via nicotinamide riboside salvage pathway	20.26	4.71E-04
MOLECULAR FUNCTION	transcriptional repressor activity, RNA polymerase II distal enhancer sequence-specific binding	20.07	4.83E-04
CELULAR COMPONENT	telomerase holoenzyme complex	18.82	5.83E-04
BIOLOGICAL PROCESS	pyridine-containing compound metabolic process	5.88	5.95E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of smoothened signaling pathway involved in ventral spinal cord patterning	48.98	8.01E-04
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of response to endoplasmic reticulum stress	9.73	8.19E-04
BIOLOGICAL PROCESS	oxidoreduction coenzyme metabolic process	5.45	8.77E-04
BIOLOGICAL PROCESS	asymmetric cell division	16.04	9.23E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of mitotic cell cycle spindle assembly checkpoint	39.16	1.25E-03
MOLECULAR FUNCTION	voltage-gated sodium channel activity	14.37	1.26E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of endoplasmic reticulum stress-induced intrinsic apoptotic signaling pathway	14.30	1.28E-03
BIOLOGICAL PROCESS	male germ-line stem cell asymmetric division	37.10	1.39E-03
CELULAR COMPONENT	inclusion body	6.04	1.52E-03
MOLECULAR FUNCTION	crossover junction endodeoxyribonuclease activity	33.88	1.66E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cerebellar cortex morphogenesis	7.77	1.86E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of protein polyubiquitination	30.41	2.05E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of alpha-beta T cell differentiation	7.19	2.46E-03
MOLECULAR FUNCTION	structure-specific DNA binding	4.44	2.47E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of spindle checkpoint	26.08	2.76E-03
CELULAR COMPONENT	Rad51B-Rad51C-Rad51D-XRCC2 complex	26.08	2.76E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cerebellum morphogenesis	6.90	2.85E-03
BIOLOGICAL PROCESS	D-gluconate catabolic process	337.30	2.96E-03
MOLECULAR FUNCTION	gluconokinase activity	337.30	2.96E-03
MOLECULAR FUNCTION	endodeoxyribonuclease activity, producing 3'-phosphomonoesters	24.86	3.04E-03
BIOLOGICAL PROCESS	meiotic DNA recombinase assembly	24.17	3.21E-03
CELULAR COMPONENT	DNA recombinase mediator complex	23.63	3.35E-03
MOLECULAR FUNCTION	17-beta-ketosteroid reductase activity	285.41	3.50E-03
MOLECULAR FUNCTION	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (NADP+) activity	285.41	3.50E-03
BIOLOGICAL PROCESS	strand invasion	22.59	3.66E-03
BIOLOGICAL PROCESS	NAD metabolic process	6.40	3.71E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of mRNA metabolic process	4.08	3.74E-03
MOLECULAR FUNCTION	cyanocobalamin reductase (cyanide-eliminating) activity	265.02	3.77E-03
CELULAR COMPONENT	voltage-gated sodium channel complex	21.17	4.15E-03
BIOLOGICAL PROCESS	mRNA destabilization	9.31	4.28E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of mRNA processing	4.71	4.42E-03
BIOLOGICAL PROCESS	limb epidermis development	218.26	4.57E-03
BIOLOGICAL PROCESS	hindbrain morphogenesis	6.02	4.61E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cerebellar cortex development	6.02	4.61E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of histone H3-K79 methylation	20.00	4.63E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to toxic substance	19.89	4.68E-03

BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of alpha-beta T cell activation	5.97	4.74E-03
BIOLOGICAL PROCESS	animal organ regeneration	4.60	4.87E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of peptidyl-serine phosphorylation of STAT protein	19.43	4.90E-03
BIOLOGICAL PROCESS	neuronal action potential	8.79	5.03E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of lymphocyte differentiation	18.95	5.14E-03
BIOLOGICAL PROCESS	drug metabolic process	8.69	5.19E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of corticotropin secretion	190.27	5.24E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of corticotropin-releasing hormone receptor activity	190.27	5.24E-03
MOLECULAR FUNCTION	corticotropin-releasing hormone binding	190.27	5.24E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of T cell differentiation	18.55	5.36E-03
BIOLOGICAL PROCESS	DNA recombinase assembly	18.48	5.40E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of endoplasmic reticulum stress-induced intrinsic apoptotic signaling pathway	8.55	5.43E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of mitotic cell cycle spindle assembly checkpoint	18.39	5.45E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to corticosterone stimulus	18.37	5.46E-03
MOLECULAR FUNCTION	glucocorticoid receptor binding	18.17	5.58E-03
BIOLOGICAL PROCESS	intracellular defense response	164.90	6.05E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of cell cycle checkpoint	17.36	6.09E-03
MOLECULAR FUNCTION	preribosome binding	137.42	7.25E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to prostaglandin	15.38	7.69E-03
MOLECULAR FUNCTION	N-acetylglucosaminylidiphosphodolichol N-acetylglucosaminyltransferase activity	127.94	7.79E-03
BIOLOGICAL PROCESS	methylation	2.81	7.86E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of alternative mRNA splicing, via spliceosome	7.45	7.91E-03
BIOLOGICAL PROCESS	epoxygenase P450 pathway	14.78	8.29E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of alpha-beta T cell differentiation	5.07	8.35E-03
MOLECULAR FUNCTION	endonuclease activity, active with either ribo- or deoxyribonucleic acids and producing 3'-phosphomonoesters	14.38	8.74E-03
MOLECULAR FUNCTION	cullin family protein binding	14.20	8.95E-03
BIOLOGICAL PROCESS	interleukin-8 secretion	14.13	9.03E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of endoplasmic reticulum unfolded protein response	14.04	9.15E-03
CELLULAR COMPONENT	dense core granule	13.64	9.67E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of blood vessel remodeling	13.43	9.96E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of spindle checkpoint	13.42	9.98E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 18. Resultados del análisis de metilación del ADN entre pacientes en remisión con tratamiento y pacientes en remisión sin tratamiento. Lista de los DMP significativos.**

CpG	Position	Gene	Mean_RT	Mean_RNT	Dif_Beta	FDR
cg18789123	2:28951990	<i>WDR43</i>	0.292	0.618	-0.326	3.96E-08
cg13577676	2:85708877	<i>GNLY</i>	0.489	0.709	-0.219	1.17E-03
cg05746499	2:179105037	<i>SESTD1</i>	0.532	0.699	-0.168	8.67E-03
cg03915055	2:157444492	<i>CYTIP</i>	0.27	0.417	-0.147	2.19E-03
cg10650269	2:69976762	<i>PCBP1-AS1</i>	0.671	0.744	-0.073	3.96E-02
cg01023393	2:74524389	<i>DQX1</i>	0.861	0.9	-0.039	3.84E-02
cg14550975	3:113103561	<i>AC078785.1</i>	0.553	0.763	-0.21	7.29E-04
cg14727962	5:179357228	<i>ADAMTS2</i>	0.131	0.278	-0.147	2.46E-03
cg09068128	5:179354561	<i>ADAMTS2</i>	0.785	0.826	-0.041	3.47E-02
cg03546163	6:35686585	<i>FKBP5</i>	0.225	0.463	-0.239	7.45E-06
cg23511765	6:22303239	<i>CASC15</i>	0.53	0.621	-0.091	3.87E-02
cg16775629	6:108589506	<i>FOXO3</i>	0.04	0.117	-0.078	2.23E-04
cg00996231	6:108589267	<i>FOXO3</i>	0.872	0.896	-0.024	5.25E-03
cg24759832	6:148630056	<i>SNRPEP6</i>	0.736	0.639	0.098	1.11E-02
cg23668476	7:66250916	<i>TPST1</i>	0.337	0.557	-0.221	7.29E-04
cg15267533	8:124655508	<i>MTSS1</i>	0.159	0.367	-0.208	4.38E-05
cg27031987	8:76615140	<i>ZFHX4-AS1</i>	0.786	0.834	-0.048	4.77E-02
cg19971438	10:5297790	<i>AKR1C7P</i>	0.383	0.507	-0.124	1.82E-02
cg25345365	11:114179391	<i>ZBTB16</i>	0.165	0.544	-0.378	1.60E-11
cg14388315	11:114154500	<i>ZBTB16</i>	0.168	0.341	-0.173	2.09E-05
cg10501067	15:51360247	<i>GLDN</i>	0.303	0.543	-0.239	7.27E-04
cg01289480	15:31367832	<i>KLF13</i>	0.239	0.434	-0.194	1.17E-03
cg21773210	15:41544933	<i>RPAP1</i>	0.604	0.697	-0.094	4.77E-02
cg15766402	16:28182373	<i>RNY1P10</i>	0.924	0.903	0.021	9.94E-04
cg27366162	17:68379053	<i>ARSG</i>	0.368	0.467	-0.099	3.96E-02
cg06804705	21:38753655	<i>ETS2</i>	0.42	0.812	-0.392	1.60E-11
cg09781128	22:38062815	<i>PICK1</i>	0.516	0.602	-0.086	3.63E-02

**Tabla suplementaria 19. Resultados del análisis de vías (gene ontology) de las DMPs hipometiladas entre pacientes en remisión con tratamiento y pacientes en remisión sin tratamiento**

Category	Term	FE*	p-value
MOLECULAR FUNCNTION	nicotinamide N-methyltransferase activity	424.63	1.05E-05
MOLECULAR FUNCNTION	pyridine N-methyltransferase activity	424.63	1.05E-05
BIOLOGICAL PROCESS	initiation of primordial ovarian follicle growth	397.06	1.21E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to water-immersion restraint stress	272.98	2.55E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to corticosterone	51.33	2.82E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of hydrogen peroxide-mediated programmed cell death	198.53	4.83E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to immobilization stress	41.98	5.12E-05
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to corticosterone stimulus	185.29	5.54E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of hydrogen peroxide-induced cell death	159.24	7.49E-05
BIOLOGICAL PROCESS	male germ-line stem cell asymmetric division	152.87	8.13E-05
BIOLOGICAL PROCESS	response to mineralocorticoid	35.55	8.36E-05
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of NK T cell differentiation	135.28	1.04E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein localization to photoreceptor outer segment	135.28	1.04E-04
MOLECULAR FUNCNTION	monocarboxylic acid transmembrane transporter activity	31.64	1.18E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of response to reactive oxygen species	121.56	1.28E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein localization to non-motile cilium	105.06	1.72E-04
BIOLOGICAL PROCESS	antral ovarian follicle growth	104.88	1.72E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to mineralocorticoid stimulus	91.67	2.25E-04
BIOLOGICAL PROCESS	ovulation from ovarian follicle	86.73	2.51E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of erythrocyte differentiation	24.05	2.63E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of NK T cell differentiation	82.74	2.76E-04
BIOLOGICAL PROCESS	asymmetric stem cell division	78.09	3.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein processing	11.94	3.25E-04
CELULAR COMPONENT	CD40 receptor complex	6.10	3.43E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to glucocorticoid stimulus	4.94	3.64E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of hydrogen peroxide-mediated programmed cell death	69.33	3.92E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of oxidative stress-induced cell death	67.42	4.14E-04
BIOLOGICAL PROCESS	neuronal ion channel clustering	65.47	4.39E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of myeloid cell differentiation	7.49	4.60E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of cellular response to oxidative stress	62.84	4.76E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of oxidative stress-induced cell death	19.06	5.17E-04
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthesis via nicotinamide riboside salvage pathway	55.64	6.06E-04
MOLECULAR FUNCNTION	transcriptional repressor activity, RNA polymerase II distal enhancer sequence-specific binding	55.14	6.17E-04
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of response to oxidative stress	53.59	6.53E-04
BIOLOGICAL PROCESS	ovulation	52.40	6.83E-04
BIOLOGICAL PROCESS	cell maturation	9.75	6.96E-04
BIOLOGICAL PROCESS	oocyte maturation	51.25	7.13E-04
BIOLOGICAL PROCESS	multi-organism reproductive process	3.81	7.22E-04
BIOLOGICAL PROCESS	protein maturation	9.65	7.24E-04
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of cellular response to oxidative stress	16.00	8.56E-04
BIOLOGICAL PROCESS	asymmetric cell division	44.05	9.62E-04
BIOLOGICAL PROCESS	pentacyclic triterpenoid metabolic process	955.41	1.05E-03
CELULAR COMPONENT	serine-type endopeptidase complex	955.41	1.05E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of response to oxidative stress	14.01	1.25E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to decreased oxygen levels	8.31	1.26E-03
BIOLOGICAL PROCESS	sexual reproduction	4.01	1.27E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of endothelial cell apoptotic process	37.51	1.32E-03
BIOLOGICAL PROCESS	intracellular defense response	679.41	1.47E-03
MOLECULAR FUNCNTION	hormone activity	664.64	1.50E-03
MOLECULAR FUNCNTION	transcriptional repressor activity, RNA polymerase II transcription regulatory region sequence-specific binding	5.72	1.55E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to oxygen levels	7.75	1.63E-03
BIOLOGICAL PROCESS	multicellular organismal reproductive process	3.83	1.65E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of hydrogen peroxide-induced cell death	32.82	1.72E-03
BIOLOGICAL PROCESS	NAD biosynthetic process	32.68	1.73E-03
BIOLOGICAL PROCESS	multicellular organism reproduction	3.80	1.74E-03
BIOLOGICAL PROCESS	germ cell development	7.47	1.86E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of erythrocyte differentiation	30.36	2.00E-03
BIOLOGICAL PROCESS	multi-organism process	2.69	2.00E-03
MOLECULAR FUNCNTION	phosphatidylinositol bisphosphate binding	11.73	2.08E-03

BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of myeloid cell differentiation	11.71	2.09E-03
BIOLOGICAL PROCESS	monocarboxylic acid transport	11.32	2.30E-03
BIOLOGICAL PROCESS	nicotinamide nucleotide biosynthetic process	28.07	2.33E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to beta-amyloid	27.98	2.35E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of hemopoiesis	6.99	2.37E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of endocytosis	6.97	2.39E-03
MOLECULAR FUCNTION	phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate binding	27.61	2.41E-03
BIOLOGICAL PROCESS	protein localization to cilium	26.59	2.59E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of calcium ion transmembrane transport via high voltage-gated calcium channel	382.17	2.61E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of epithelial cell apoptotic process	26.24	2.66E-03
BIOLOGICAL PROCESS	developmental maturation	6.73	2.71E-03
BIOLOGICAL PROCESS	pyridine-containing compound biosynthetic process	25.27	2.86E-03
BIOLOGICAL PROCESS	extrinsic apoptotic signaling pathway in absence of ligand	24.89	2.95E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to beta-amyloid	24.69	3.00E-03
MOLECULAR FUCNTION	organic hydroxy compound transmembrane transporter activity	24.25	3.10E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of chondrocyte differentiation	23.74	3.24E-03
MOLECULAR FUCNTION	androsterone dehydrogenase activity	275.43	3.62E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to jasmonic acid stimulus	272.98	3.66E-03
MOLECULAR FUCNTION	carboxylic acid transmembrane transporter activity	9.60	3.66E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of response to reactive oxygen species	21.77	3.83E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular process involved in reproduction in multicellular organism	6.08	3.90E-03
BIOLOGICAL PROCESS	oocyte development	21.36	3.97E-03
MOLECULAR FUCNTION	oxidoreductase activity, acting on NAD(P)H, quinone or similar compound as acceptor	21.31	3.99E-03
MOLECULAR FUCNTION	organic acid transmembrane transporter activity	9.11	4.23E-03
MOLECULAR FUCNTION	SH2 domain binding	20.42	4.33E-03
CELULAR COMPONENT	phagocytic vesicle lumen	229.87	4.34E-03
BIOLOGICAL PROCESS	vesicle targeting, trans-Golgi to endosome	228.16	4.37E-03
BIOLOGICAL PROCESS	oocyte differentiation	20.30	4.38E-03
BIOLOGICAL PROCESS	neuron maturation	19.48	4.75E-03
BIOLOGICAL PROCESS	neuronal stem cell population maintenance	19.03	4.97E-03
CELULAR COMPONENT	photoreceptor inner segment	18.90	5.04E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of mitophagy in response to mitochondrial depolarization	188.72	5.29E-03
CELULAR COMPONENT	RAVE complex	185.29	5.38E-03
BIOLOGICAL PROCESS	brain morphogenesis	18.21	5.41E-03
MOLECULAR FUCNTION	phosphatidylinositol-3-phosphate binding	17.92	5.59E-03
MOLECULAR FUCNTION	corticotropin-releasing hormone receptor 2 binding	173.71	5.74E-03
MOLECULAR FUCNTION	peptidase activity, acting on L-amino acid peptides	4.12	6.35E-03
BIOLOGICAL PROCESS	stem cell division	16.33	6.68E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of cartilage development	16.00	6.94E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of endothelial cell apoptotic process	15.86	7.06E-03
BIOLOGICAL PROCESS	regulation of hemopoiesis	4.00	7.15E-03
MOLECULAR FUCNTION	phosphatidylinositol phosphate binding	7.51	7.20E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to dexamethasone	15.54	7.35E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of Arp2/3 complex-mediated actin nucleation	131.78	7.56E-03
MOLECULAR FUCNTION	peptidase activity	3.93	7.70E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to glucose	7.29	7.83E-03
BIOLOGICAL PROCESS	photoreceptor cell development	15.03	7.84E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cell development	2.24	7.95E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to glucocorticoid	7.24	7.98E-03
BIOLOGICAL PROCESS	collagen fibril organization	14.86	8.00E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of alpha-beta T cell differentiation	14.82	8.05E-03
BIOLOGICAL PROCESS	cellular response to nerve growth factor stimulus	14.81	8.06E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of hemopoiesis	7.20	8.08E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to hexose	7.16	8.22E-03
MOLECULAR FUCNTION	steroid hormone receptor binding	119.90	8.31E-03
MOLECULAR FUCNTION	endopeptidase activity	4.88	8.41E-03
BIOLOGICAL PROCESS	protein kinase B signaling	14.48	8.42E-03
BIOLOGICAL PROCESS	positive regulation of blood vessel remodeling	116.69	8.53E-03
CELULAR COMPONENT	nuclear body	3.24	8.58E-03
MOLECULAR FUCNTION	hormone receptor binding	6.95	8.92E-03
BIOLOGICAL PROCESS	receptor localization to non-motile cilium	111.58	8.92E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to monosaccharide	6.92	9.00E-03
MOLECULAR FUCNTION	organic anion transmembrane transporter activity	6.87	9.19E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to nerve growth factor	13.79	9.24E-03
BIOLOGICAL PROCESS	tumor necrosis factor-mediated signaling pathway	106.53	9.35E-03
BIOLOGICAL PROCESS	negative regulation of cell differentiation	104.70	9.51E-03
BIOLOGICAL PROCESS	response to herbicide	101.91	9.77E-03
BIOLOGICAL PROCESS	peptidyl-tyrosine sulfation	100.57	9.90E-03
MOLECULAR FUCNTION	protein-tyrosine sulfotransferase activity	100.57	9.90E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 20. Resultados del análisis de expresión génica entre pacientes con enfermedad activa y controles. Lista de los 150 DEGs sobreexpresados más interesantes ordenados por el FDR**

Upregulated DEGs			Downregulated DEGs		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>ITGA7</i>	2.356	1.81E-11	<i>AC114498.2</i>	-4.052	3.50E-07
<i>CLU</i>	2.585	8.28E-08	<i>PLD4</i>	-1.896	3.50E-07
<i>ZFAT</i>	2.410	8.28E-08	<i>COL9A2</i>	-1.156	3.39E-06
<i>PROS1</i>	1.552	8.28E-08	<i>CDIP1</i>	-0.869	1.69E-05
<i>MYL9</i>	2.329	2.99E-07	<i>SEZ6L</i>	-1.344	2.47E-05
<i>ITGA2B</i>	2.008	3.84E-07	<i>TBC1D10A</i>	-0.557	2.57E-05
<i>ADAMTS2</i>	2.496	8.28E-07	<i>MCM5</i>	-0.419	4.72E-05
<i>MCTP2</i>	1.419	3.39E-06	<i>AC004997.1</i>	-0.543	4.82E-05
<i>CD163</i>	1.077	4.36E-06	<i>ARHGEF10L</i>	-0.819	6.98E-05
<i>ITGB3</i>	1.745	8.55E-06	<i>MAP4K1</i>	-0.751	2.22E-04
<i>ABLIM3</i>	2.214	1.69E-05	<i>AC008649.1</i>	-0.779	3.24E-04
<i>SLC36A1</i>	0.790	2.15E-05	<i>ABTB2</i>	-0.784	7.04E-04
<i>P2RY1</i>	1.616	2.57E-05	<i>TMEM104</i>	-0.659	1.42E-03
<i>AC068234.1</i>	1.295	2.57E-05	<i>SPN</i>	-0.622	1.45E-03
<i>AC007182.2</i>	1.213	4.22E-05	<i>CDK18</i>	-0.663	1.66E-03
<i>FZD5</i>	0.933	5.70E-05	<i>RAB44</i>	-0.832	1.71E-03
<i>WASF1</i>	0.963	6.12E-05	<i>ST6GALNAC4</i>	-0.450	1.72E-03
<i>ADGRB1</i>	1.508	6.12E-05	<i>CCND2</i>	-0.668	2.03E-03
<i>AMPH</i>	2.028	6.12E-05	<i>HLA-DMB</i>	-0.506	2.56E-03
<i>RNASE1</i>	1.590	6.12E-05	<i>MTATP8P1</i>	-1.614	2.93E-03
<i>MT-TR</i>	0.951	7.07E-05	<i>IFI27</i>	-3.460	2.93E-03
<i>MME</i>	1.444	7.72E-05	<i>TMEM120B</i>	-0.529	2.98E-03
<i>MPIG6B</i>	1.170	9.73E-05	<i>DEGS2</i>	-0.914	3.01E-03
<i>FLVCR2</i>	0.936	9.73E-05	<i>DBP</i>	-0.730	3.91E-03
<i>PPBP</i>	1.600	9.74E-05	<i>MTCO1P12</i>	-1.389	4.49E-03
<i>MT-TM</i>	0.972	9.74E-05	<i>ZDHHC1</i>	-0.927	5.15E-03
<i>LINC01482</i>	2.375	1.06E-04	<i>RHOF</i>	-0.467	5.68E-03
<i>FAM20A</i>	2.190	1.48E-04	<i>SYTL1</i>	-0.521	6.30E-03
<i>MT-TK</i>	1.018	1.61E-04	<i>TMEM39B</i>	-0.472	6.39E-03
<i>SH3PXD2B</i>	1.357	2.40E-04	<i>PPARGC1B</i>	-0.679	7.29E-03
<i>SLC1A4</i>	1.319	3.05E-04	<i>CYP2S1</i>	-0.633	9.14E-03
<i>RAB11FIP5</i>	1.191	3.06E-04	<i>SLC9A3R1</i>	-0.583	9.64E-03
<i>ASPH</i>	1.403	5.20E-04	<i>ABI3</i>	-0.602	1.15E-02
<i>GRB10</i>	0.931	5.20E-04	<i>AC016888.1</i>	-0.568	1.17E-02
<i>SLC38A1</i>	1.157	6.23E-04	<i>AFF3</i>	-0.712	1.17E-02
<i>PF4</i>	1.157	7.82E-04	<i>KBTBD11</i>	-0.421	1.17E-02
<i>CETP</i>	1.082	7.91E-04	<i>SEMA7A</i>	-0.650	1.20E-02
<i>TLE1</i>	1.164	8.05E-04	<i>GGTA1P</i>	-0.653	1.22E-02
<i>TREML1</i>	1.073	8.64E-04	<i>APEX1</i>	-0.446	1.23E-02
<i>CR1</i>	0.873	8.79E-04	<i>PAQR7</i>	-0.675	1.26E-02
<i>CD163L1</i>	0.855	9.55E-04	<i>AXL</i>	-1.163	1.43E-02
<i>GNG11</i>	1.329	1.01E-03	<i>ROBO3</i>	-0.907	1.50E-02
<i>KREMEN1</i>	1.422	1.01E-03	<i>ZNF618</i>	-0.633	1.57E-02
<i>IGF2R</i>	0.604	1.05E-03	<i>C12orf45</i>	-0.667	1.57E-02
<i>CST7</i>	1.212	1.05E-03	<i>ID3</i>	-0.857	1.57E-02
<i>RAB13</i>	0.522	1.06E-03	<i>RASD2</i>	-3.231	1.63E-02



<i>PFN2</i>	1.501	1.62E-03	<i>ITM2C</i>	-0.767	1.72E-02
<i>HTRA1</i>	1.145	1.62E-03	<i>CDKN1C</i>	-0.801	1.75E-02
<i>MT-TD</i>	0.723	1.66E-03	<i>TTYH2</i>	-0.454	1.83E-02
<i>LINC01588</i>	1.131	1.66E-03	<i>CD74</i>	-0.444	1.86E-02
<i>CTSL</i>	1.468	1.85E-03	<i>RAB40C</i>	-0.679	2.03E-02
<i>MT-TV</i>	0.818	1.88E-03	<i>AC100786.2</i>	-0.672	2.14E-02
<i>LAMC1</i>	1.492	2.01E-03	<i>APOL3</i>	-0.715	2.39E-02
<i>LINC00926</i>	1.154	2.03E-03	<i>MIR3615</i>	-0.553	2.60E-02
<i>MFF</i>	0.341	2.49E-03	<i>TP53</i>	-0.567	2.64E-02
<i>RGL1</i>	1.039	2.49E-03	<i>NAA80</i>	-0.479	2.64E-02
<i>TTLL5</i>	0.575	2.56E-03	<i>FXN</i>	-0.444	2.68E-02
<i>LRP12</i>	1.182	2.59E-03	<i>HLA-DOA</i>	-0.665	2.69E-02
<i>FAM157A</i>	0.885	3.19E-03	<i>TNFRSF8</i>	-0.537	2.98E-02
<i>AC000093.1</i>	1.038	3.20E-03	<i>DCPS</i>	-0.405	3.11E-02
<i>WSB2</i>	0.444	3.52E-03	<i>RRS1</i>	-0.525	3.43E-02
<i>SIPA1L2</i>	0.811	3.67E-03	<i>AL359644.1</i>	-0.540	3.58E-02
<i>RHOBTB3</i>	0.956	3.67E-03	<i>TCEAL1</i>	-0.472	3.59E-02
<i>SEPTIN5</i>	0.993	3.67E-03	<i>REPIN1</i>	-0.463	3.59E-02
<i>CD84</i>	0.815	3.77E-03	<i>NEURL1</i>	-0.588	3.61E-02
<i>GAS6</i>	0.888	4.00E-03	<i>CXCR2P1</i>	-0.949	3.61E-02
<i>SLC1A3</i>	1.253	4.05E-03	<i>CD300LF</i>	-0.398	3.61E-02
<i>STAB1</i>	0.589	4.21E-03	<i>ICAM2</i>	-0.510	3.85E-02
<i>CTSA</i>	0.381	4.23E-03	<i>CNNM4</i>	-0.369	3.85E-02
<i>GTPBP8</i>	0.726	4.25E-03	<i>SH2D3C</i>	-0.493	3.85E-02
<i>AC004130.2</i>	1.500	4.36E-03	<i>ZG16B</i>	-0.850	3.85E-02
<i>VWASA</i>	0.541	4.46E-03	<i>SRP68</i>	-0.258	3.97E-02
<i>GP1BB</i>	1.220	4.58E-03	<i>RSL1D1</i>	-0.282	4.09E-02
<i>CBLB</i>	0.727	4.61E-03	<i>GRK5</i>	-0.409	4.11E-02
<i>NTAN1</i>	0.449	4.69E-03	<i>PRR29</i>	-0.505	4.14E-02
<i>TMEM198B</i>	0.667	4.78E-03	<i>MPZL2</i>	-0.972	4.15E-02
<i>ST3GAL6-AS1</i>	1.097	4.89E-03	<i>SLC29A1</i>	-0.513	4.17E-02
<i>AC009902.2</i>	1.174	4.89E-03	<i>SDF2L1</i>	-0.553	4.56E-02
<i>CDK20</i>	1.168	5.15E-03	<i>TNF</i>	-1.031	4.68E-02
<i>DTX4</i>	0.581	5.15E-03	<i>ACSF2</i>	-0.593	4.74E-02
<i>OLFML2B</i>	1.196	5.15E-03	<i>PCNX2</i>	-0.413	4.83E-02
<i>SERPINB10</i>	1.819	5.25E-03	<i>SOWAHD</i>	-1.160	4.88E-02
<i>NEDD4L</i>	0.893	5.41E-03	<i>SORBS3</i>	-0.504	4.88E-02
<i>FCGR1A</i>	0.574	5.64E-03			
<i>KLHL2</i>	0.546	5.65E-03			
<i>CD63</i>	0.579	6.06E-03			
<i>MGME1</i>	0.626	6.30E-03			
<i>AL008726.1</i>	0.398	6.31E-03			
<i>FABP5</i>	1.155	6.51E-03			
<i>H2AC6</i>	0.594	6.51E-03			
<i>AL392172.1</i>	0.807	6.75E-03			
<i>MREG</i>	1.526	6.96E-03			
<i>TDP2</i>	0.403	7.65E-03			
<i>ITGB8</i>	1.854	7.77E-03			
<i>FAM126A</i>	0.644	8.10E-03			
<i>SERPINB2</i>	1.839	8.48E-03			
<i>DMTN</i>	1.234	8.59E-03			
<i>MTCO2P12</i>	1.379	8.63E-03			

**Tabla suplementaria 21. Resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs sobreexpresados entre pacientes con enfermedad activa y controles**

Category	Code	Term	FE*	p-value
CELULAR COMPONENT	GO:0009986	cell surface	4.413	5.60E-08
CELULAR COMPONENT	GO:0005886	plasma membrane	1.714	5.17E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0002576	platelet degranulation	8.812	3.35E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0070062	extracellular exosome	1.823	5.27E-05
KEGG PATHWAY	hsa05205	Proteoglycans in cancer	4.978	5.50E-05
MOLECULAR FUNCTION	GO:0004872	receptor activity	5.186	1.34E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007155	cell adhesion	3.461	2.01E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006898	receptor-mediated endocytosis	5.490	2.34E-04
KEGG PATHWAY	hsa04640	Hematopoietic cell lineage	7.283	3.44E-04
KEGG PATHWAY	hsa04512	ECM-receptor interaction	7.283	3.44E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030168	platelet activation	6.906	5.22E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0022617	extracellular matrix disassembly	8.957	5.38E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005887	integral component of plasma membrane	2.093	5.49E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005615	extracellular space	2.114	6.36E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0035754	B cell chemotaxis	56.730	1.12E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007160	cell-matrix adhesion	7.564	1.16E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0031093	platelet alpha granule lumen	10.355	1.35E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0008305	integrin complex	16.874	1.63E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007229	integrin-mediated signaling pathway	6.876	1.78E-03
KEGG PATHWAY	hsa05144	Malaria	9.236	1.91E-03
KEGG PATHWAY	hsa04142	Lysosome	5.236	1.96E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0016525	negative regulation of angiogenesis	9.150	2.12E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030574	collagen catabolic process	8.864	2.38E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005765	lysosomal membrane	3.741	2.84E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0004222	metalloendopeptidase activity	5.976	3.28E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005764	lysosome	4.032	3.73E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0016477	cell migration	4.618	4.08E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0001934	positive regulation of protein phosphorylation	5.360	5.20E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0046718	viral entry into host cell	7.091	5.33E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0070527	platelet aggregation	11.069	5.49E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005041	low-density lipoprotein receptor activity	25.971	5.66E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0008237	metallopeptidase activity	6.947	5.73E-03
KEGG PATHWAY	hsa05146	Amoebiasis	5.123	5.80E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005576	extracellular region	1.769	6.61E-03
KEGG PATHWAY	hsa04510	Focal adhesion	3.515	6.91E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0001501	skeletal system development	4.969	7.12E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005925	focal adhesion	2.913	7.45E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032760	positive regulation of tumor necrosis factor production	9.656	8.04E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0015171	amino acid transmembrane transporter activity	9.578	8.23E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007179	transforming growth factor beta receptor signaling pathway	6.166	8.69E-03
KEGG PATHWAY	hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	3.794	9.46E-03
KEGG PATHWAY	hsa05200	Pathways in cancer	2.533	9.79E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0016021	integral component of membrane	1.324	9.93E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 22. Resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs regulados a la baja entre pacientes con enfermedad activa y controles**

Category	Code	Term	FE*	p-value
MOLECULAR FUNCTION	GO:0023026	MHC class II protein complex binding	50.24	1.54E-03
KEGG PATHWAY	hsa04612	Antigen processing and presentation	13.93	2.50E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0042613	MHC class II protein complex	36.55	2.93E-03
KEGG PATHWAY	hsa05168	Herpes simplex infection	7.23	3.96E-03
KEGG PATHWAY	hsa05310	Asthma	26.46	5.18E-03
BIOLOGICAL COMPONENT	GO:0006955	immune response	4.23	5.69E-03
KEGG PATHWAY	hsa05332	Graft-versus-host disease	24.05	6.25E-03
KEGG PATHWAY	hsa05330	Allograft rejection	21.45	7.81E-03
KEGG PATHWAY	hsa04110	Cell cycle	8.53	9.84E-03
KEGG PATHWAY	hsa04940	Type I diabetes mellitus	18.90	9.99E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 23. Resultados del análisis de expresión génica entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento. Lista de los 150 DEGs sobreexpresados más interesantes ordenados por el FDR**

Upregulated DEGs			Downregulated DEGs		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>PROS1</i>	1.674	4.87E-08	<i>TMEM104</i>	-0.937	1.63E-06
<i>ITGA7</i>	1.941	1.07E-06	<i>PLD4</i>	-1.850	2.50E-06
<i>P2RY1</i>	1.816	5.95E-06	<i>MCM5</i>	-0.467	9.49E-06
<i>MCTP2</i>	1.417	1.53E-05	<i>SPN</i>	-0.803	2.05E-05
<i>AC093675.1</i>	1.250	2.94E-05	<i>SLC9A3R1</i>	-0.839	5.80E-05
<i>FLVCR2</i>	1.017	5.80E-05	<i>AC016888.1</i>	-0.821	6.96E-05
<i>CETP</i>	1.295	5.86E-05	<i>CDIP1</i>	-0.838	8.91E-05
<i>GAS6</i>	1.148	1.03E-04	<i>COL9A2</i>	-1.049	8.91E-05
<i>CLU</i>	2.084	1.07E-04	<i>APOL3</i>	-1.065	1.26E-04
<i>NTSR1</i>	1.304	1.07E-04	<i>TARS1</i>	-0.571	1.81E-04
<i>MGAT4A</i>	0.707	1.26E-04	<i>ZNF618</i>	-0.885	1.99E-04
<i>HTRA1</i>	1.371	1.26E-04	<i>ABTB2</i>	-0.854	2.37E-04
<i>ITGA2B</i>	1.654	2.23E-04	<i>CCND2</i>	-0.766	3.49E-04
<i>SLC36A1</i>	0.736	2.37E-04	<i>ABI3</i>	-0.749	1.00E-03
<i>WASF1</i>	0.938	2.56E-04	<i>ZBTB4</i>	-0.647	1.00E-03
<i>AC138207.8</i>	0.803	3.77E-04	<i>HLA-DMB</i>	-0.553	1.00E-03
<i>AC007182.2</i>	1.117	6.11E-04	<i>ICAM2</i>	-0.716	1.00E-03
<i>CDYL2</i>	0.814	7.91E-04	<i>PRR29</i>	-0.714	1.02E-03
<i>HOXA9</i>	1.370	7.98E-04	<i>MIR3615</i>	-0.736	1.02E-03
<i>ADGRB1</i>	1.398	8.22E-04	<i>SEZ6L</i>	-1.125	1.21E-03
<i>PSCA</i>	1.767	1.00E-03	<i>SLC29A1</i>	-0.720	1.21E-03
<i>SLC38A1</i>	1.173	1.00E-03	<i>CBFA2T3</i>	-0.612	1.80E-03
<i>ITGB3</i>	1.454	1.00E-03	<i>MAP4K1</i>	-0.675	2.37E-03
<i>LINC00926</i>	1.257	1.00E-03	<i>RAB44</i>	-0.828	2.75E-03
<i>RAB11FIP5</i>	1.165	1.00E-03	<i>NAT9</i>	-0.563	3.00E-03
<i>PFN2</i>	1.613	1.00E-03	<i>NUB1</i>	-0.369	3.00E-03
<i>TLE1</i>	1.194	1.00E-03	<i>CDK18</i>	-0.646	3.41E-03
<i>ABLIM3</i>	1.870	1.06E-03	<i>RFX5</i>	-0.449	3.87E-03
<i>TMEM198B</i>	0.756	1.32E-03	<i>CCND2-AS1</i>	-0.975	3.87E-03
<i>MFGE8</i>	1.699	1.52E-03	<i>IFI44L</i>	-1.187	3.95E-03
<i>IL18R1</i>	1.952	1.70E-03	<i>ARHGEF10L</i>	-0.667	3.95E-03
<i>SIPA1L2</i>	0.887	1.70E-03	<i>CNNM4</i>	-0.469	4.00E-03
<i>FZD5</i>	0.811	1.72E-03	<i>QPRT</i>	-0.791	4.28E-03
<i>SLC1A3</i>	1.382	1.74E-03	<i>GDPD5</i>	-0.878	4.45E-03
<i>MFF</i>	0.359	1.80E-03	<i>PRKX</i>	-0.544	4.58E-03
<i>AMPH</i>	1.767	1.80E-03	<i>TTYH2</i>	-0.522	4.79E-03
<i>CD163</i>	0.836	2.14E-03	<i>HLA-DOA</i>	-0.794	4.79E-03
<i>IL10</i>	1.545	2.29E-03	<i>LAP3</i>	-0.654	4.79E-03
<i>MYL9</i>	1.617	2.56E-03	<i>AC090559.1</i>	-0.440	5.37E-03
<i>AL392172.1</i>	0.903	2.56E-03	<i>ST6GALNAC4</i>	-0.422	5.37E-03
<i>AC093152.1</i>	1.019	2.56E-03	<i>PAK1</i>	-0.620	5.37E-03
<i>GRB10</i>	0.871	2.76E-03	<i>GBP4</i>	-1.141	5.57E-03
<i>MIR181A1HG</i>	1.211	2.76E-03	<i>TCEAL1</i>	-0.571	5.67E-03
<i>LINC01588</i>	1.124	3.00E-03	<i>TP53</i>	-0.662	5.89E-03
<i>MYRF</i>	1.154	3.00E-03	<i>CAMK2G</i>	-0.530	5.89E-03

<i>PPBP</i>	1.380	3.00E-03	<i>SH2D3C</i>	-0.601	6.22E-03
<i>LAMC1</i>	1.507	3.00E-03	<i>RSAD2</i>	-0.967	6.32E-03
<i>TTL5</i>	0.586	3.01E-03	<i>HERC5</i>	-0.666	6.56E-03
<i>STAB1</i>	0.621	3.05E-03	<i>FAM117A</i>	-0.623	7.14E-03
<i>VWA5A</i>	0.571	3.20E-03	<i>PRMT1</i>	-0.372	7.14E-03
<i>SH3PXD2B</i>	1.202	3.54E-03	<i>HSP90B1</i>	-0.449	7.36E-03
<i>KLHL2</i>	0.584	3.67E-03	<i>INPP5D</i>	-0.396	7.73E-03
<i>HDGFL3</i>	0.480	3.78E-03	<i>CXCR2P1</i>	-1.119	7.79E-03
<i>TMEM255B</i>	0.819	3.95E-03	<i>DAPP1</i>	-0.630	8.30E-03
<i>GTPBP8</i>	0.752	4.00E-03	<i>AC008649.1</i>	-0.631	8.71E-03
<i>LINC01482</i>	2.001	4.04E-03	<i>SP110</i>	-0.379	9.01E-03
<i>RPL21P75</i>	1.018	4.23E-03	<i>BTN2A2</i>	-0.720	9.23E-03
<i>TLR2</i>	0.634	4.28E-03	<i>GIMAP4</i>	-0.910	9.28E-03
<i>APMAP</i>	0.408	4.52E-03	<i>AC005586.1</i>	-0.588	1.02E-02
<i>SLAMF1</i>	1.344	4.55E-03	<i>APEX1</i>	-0.459	1.02E-02
<i>GNG11</i>	1.231	4.79E-03	<i>AC092384.2</i>	-0.542	1.07E-02
<i>AC135048.4</i>	0.903	4.79E-03	<i>AP000944.5</i>	-0.669	1.08E-02
<i>MME</i>	1.177	4.79E-03	<i>AP3S2</i>	-0.414	1.08E-02
<i>AC008079.1</i>	0.476	4.79E-03	<i>NUP62</i>	-0.356	1.10E-02
<i>HPGD</i>	1.472	4.99E-03	<i>REPIN1</i>	-0.524	1.12E-02
<i>EML3</i>	0.413	5.37E-03	<i>ATRIP</i>	-0.525	1.12E-02
<i>MPIG6B</i>	0.952	5.53E-03	<i>SPART</i>	-0.403	1.14E-02
<i>SLC1A4</i>	1.132	5.53E-03	<i>FAM117B</i>	-0.744	1.20E-02
<i>ASPH</i>	1.228	5.89E-03	<i>TREX1</i>	-0.531	1.20E-02
<i>TEPSIN</i>	0.429	5.90E-03	<i>DEGS2</i>	-0.811	1.23E-02
<i>DAPK2</i>	0.991	6.22E-03	<i>PKD3</i>	-0.415	1.25E-02
<i>FAM219B</i>	0.384	6.22E-03	<i>ACSF2</i>	-0.682	1.30E-02
<i>ITGA9</i>	0.997	6.22E-03	<i>EPB41L2</i>	-0.551	1.33E-02
<i>NEDD4L</i>	0.906	6.22E-03	<i>DDO</i>	-0.904	1.33E-02
<i>FAM157A</i>	0.857	6.39E-03	<i>C16orf74</i>	-0.892	1.35E-02
<i>GFI1B</i>	0.818	6.51E-03	<i>GMPR</i>	-0.798	1.36E-02
<i>RNASE1</i>	1.245	6.61E-03	<i>JUP</i>	-1.077	1.36E-02
<i>WNT11</i>	1.364	6.76E-03	<i>NFXL1</i>	-1.433	1.37E-02
<i>NUDT4</i>	0.468	6.90E-03	<i>PSMB10</i>	-0.519	1.47E-02
<i>TUBB3</i>	1.342	6.90E-03	<i>SLC6A12</i>	-0.734	1.51E-02
<i>MERTK</i>	0.850	6.96E-03	<i>AL391069.1</i>	-0.496	1.57E-02
<i>MT-TR</i>	0.746	7.00E-03	<i>PSME2</i>	-0.729	1.58E-02
<i>NKX6-2</i>	0.918	7.11E-03	<i>TNFSF13B</i>	-0.558	1.58E-02
<i>AP2A2</i>	0.347	7.11E-03	<i>AC099063.4</i>	-1.115	1.58E-02
<i>H2AC6</i>	0.601	7.14E-03	<i>TTL4</i>	-0.501	1.61E-02
<i>TNFRSF11A</i>	1.297	7.14E-03	<i>AL109827.1</i>	-0.512	1.73E-02
<i>GAS6-AS1</i>	0.786	7.29E-03	<i>AC010247.2</i>	-0.646	1.73E-02
<i>EIF5A2</i>	0.675	7.63E-03	<i>IL31RA</i>	-0.760	1.77E-02
<i>AC007182.1</i>	1.093	7.79E-03	<i>TMEM154</i>	-0.574	1.77E-02
<i>CEP85L</i>	0.584	7.79E-03	<i>TAF15</i>	-0.436	1.77E-02
<i>FMN1</i>	1.113	8.10E-03	<i>OLFM1</i>	-1.158	1.79E-02
<i>HSD3B7</i>	0.898	8.10E-03	<i>TRAF3IP3</i>	-0.579	1.79E-02
<i>JRK</i>	0.775	8.14E-03	<i>CD74</i>	-0.444	1.81E-02
<i>WSB2</i>	0.420	8.28E-03	<i>PAQR7</i>	-0.651	1.81E-02
<i>AC009779.4</i>	0.371	8.28E-03	<i>CDC42EP2</i>	-0.722	1.90E-02

<i>RNF175</i>	0.528	8.28E-03	<i>TAP2</i>	-0.446	1.91E-02
<i>BTBD3</i>	0.513	8.30E-03	<i>AL645941.2</i>	-0.396	1.91E-02
<i>NISCH</i>	0.300	8.30E-03	<i>LY6E</i>	-1.021	2.11E-02
<i>PLA2G15</i>	0.601	8.53E-03	<i>MPEG1</i>	-0.414	2.11E-02
<i>CNEP1R1</i>	0.429	9.01E-03	<i>SEMA7A</i>	-0.613	2.15E-02
<i>SMIM3</i>	0.494	9.13E-03	<i>LGALS3BP</i>	-0.990	2.17E-02
<i>MT-TV</i>	0.736	9.35E-03	<i>RABGAP1L</i>	-0.413	2.17E-02
<i>HOXA10</i>	1.102	9.37E-03	<i>NEURL1</i>	-0.614	2.35E-02
<i>ADAM9</i>	0.584	1.02E-02	<i>MS4A6A</i>	-0.545	2.35E-02
<i>YRDC</i>	0.488	1.03E-02	<i>ARL14EP</i>	-0.602	2.35E-02
<i>DTX4</i>	0.557	1.03E-02	<i>PPARGC1B</i>	-0.602	2.42E-02
<i>LRP12</i>	1.077	1.04E-02	<i>AC107068.2</i>	-1.403	2.44E-02
<i>MGME1</i>	0.609	1.04E-02	<i>GCH1</i>	-0.486	2.47E-02
<i>THUMPD2</i>	0.459	1.04E-02	<i>TBC1D17</i>	-0.375	2.50E-02
<i>AC026470.2</i>	0.675	1.06E-02	<i>TNFAIP8L2</i>	-0.563	2.53E-02
<i>ORMDL2</i>	0.366	1.08E-02	<i>CTNND1</i>	-0.342	2.54E-02
<i>AL158151.1</i>	0.841	1.08E-02	<i>SRBD1</i>	-0.681	2.60E-02
<i>FAM83H</i>	0.718	1.08E-02	<i>UBE2E2</i>	-0.391	2.60E-02
<i>CD163L1</i>	0.724	1.09E-02	<i>LIG1</i>	-0.448	2.60E-02
<i>ZBTB16</i>	1.233	1.10E-02	<i>RNF5</i>	-0.495	2.60E-02
<i>TVP23C</i>	0.531	1.10E-02	<i>CYP2U1</i>	-0.788	2.60E-02
<i>AC004130.2</i>	1.404	1.14E-02	<i>CYB5B</i>	-0.429	2.61E-02
<i>PPP4R1</i>	0.288	1.14E-02	<i>AL360182.2</i>	-0.970	2.61E-02
<i>MTND1P23</i>	2.357	1.17E-02	<i>RAB37</i>	-0.603	2.63E-02
<i>KIFC3</i>	1.203	1.18E-02	<i>NT5C</i>	-0.452	2.63E-02
<i>RNF139</i>	0.405	1.18E-02	<i>TENM4</i>	-2.954	2.68E-02
<i>MT-TM</i>	0.733	1.18E-02	<i>FGL2</i>	-0.661	2.74E-02
<i>CH25H</i>	1.927	1.19E-02	<i>SEPTIN6</i>	-0.262	2.74E-02
<i>IL1R2</i>	1.223	1.19E-02	<i>RPS6KA5</i>	-0.501	2.74E-02
<i>RPL21P28</i>	0.860	1.20E-02	<i>SPHK2</i>	-0.328	2.75E-02
<i>PGAP1</i>	0.919	1.23E-02	<i>CYSLTR2</i>	-0.688	2.81E-02
<i>ZFAT</i>	1.385	1.23E-02	<i>CALCOCO2</i>	-0.306	2.86E-02
<i>MMP25</i>	0.756	1.29E-02	<i>LEPROTL1</i>	-0.311	2.92E-02
<i>LOXL1</i>	1.450	1.29E-02	<i>SIDT1</i>	-0.651	2.92E-02
<i>AC068234.1</i>	0.904	1.30E-02	<i>AC005697.2</i>	-0.444	2.94E-02
<i>LAPTM4A</i>	0.380	1.30E-02	<i>C12orf45</i>	-0.618	2.94E-02
<i>OLFML2B</i>	1.119	1.32E-02	<i>SIK3</i>	-0.242	3.00E-02
<i>PXN-AS1</i>	0.366	1.35E-02	<i>SCRN1</i>	-0.492	3.02E-02
<i>IGF2R</i>	0.502	1.36E-02	<i>NEDD9</i>	-0.725	3.07E-02
<i>AL139156.2</i>	1.669	1.37E-02	<i>KBTBD11</i>	-0.378	3.07E-02
<i>CD63</i>	0.543	1.37E-02	<i>HSH2D</i>	-0.445	3.07E-02
<i>AC027601.2</i>	0.400	1.37E-02	<i>TMEM229B</i>	-0.879	3.07E-02
<i>ARPC5L</i>	0.462	1.37E-02	<i>DCPS</i>	-0.400	3.07E-02
<i>TMEM70</i>	0.534	1.37E-02	<i>MTMR11</i>	-0.437	3.07E-02
<i>CR1</i>	0.712	1.46E-02	<i>MXI1</i>	-0.457	3.12E-02
<i>AC092143.1</i>	1.412	1.57E-02	<i>MIR7703</i>	-0.765	3.18E-02
<i>BCAT1</i>	0.761	1.57E-02	<i>TM9SF4</i>	-0.276	3.19E-02
<i>RGL1</i>	0.896	1.61E-02	<i>LRRK1</i>	-0.332	3.21E-02
<i>FAM20A</i>	1.616	1.67E-02	<i>XAF1</i>	-0.582	3.25E-02
<i>AREG</i>	2.341	1.72E-02	<i>PLCB1</i>	-0.651	3.29E-02

**Tabla suplementaria 24. Resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs sobreexpresados entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento**

Category	Code	Term	FE*	p-value
CELULAR COMPONENT	GO:0009986	cell surface	3.49	2.29E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0002576	platelet degranulation	7.97	1.17E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0008305	integrin complex	16.80	2.42E-05
KEGG PATHWAY	hsa04512	ECM-receptor interaction	6.59	1.82E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007160	cell-matrix adhesion	6.63	2.00E-04
KEGG PATHWAY	hsa04142	Lysosome	5.33	2.46E-04
KEGG PATHWAY	hsa04810	Regulation of actin cytoskeleton	3.75	5.95E-04
KEGG PATHWAY	hsa04640	Hematopoietic cell lineage	5.77	1.22E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007155	cell adhesion	2.60	1.33E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0048813	dendrite morphogenesis	10.09	1.44E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005615	extracellular space	1.80	1.69E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007229	integrin-mediated signaling pathway	5.28	2.11E-03
KEGG PATHWAY	hsa05412	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)	6.42	2.22E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0070062	extracellular exosome	1.48	2.29E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0035754	B cell chemotaxis	37.32	2.57E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0004872	receptor activity	3.44	2.59E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005765	lysosomal membrane	3.04	3.52E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0004222	metalloendopeptidase activity	4.63	4.06E-03
KEGG PATHWAY	hsa05410	Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	5.51	4.31E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0043236	laminin binding	11.95	4.33E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030168	platelet activation	4.54	4.44E-03
KEGG PATHWAY	hsa05144	Malaria	7.31	4.50E-03
KEGG PATHWAY	hsa04145	Phagosome	3.82	4.54E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030198	extracellular matrix organization	3.43	4.84E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006629	lipid metabolic process	3.80	5.13E-03
KEGG PATHWAY	hsa05414	Dilated cardiomyopathy	5.12	5.91E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0031093	platelet alpha granule lumen	6.87	5.92E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0002237	response to molecule of bacterial origin	24.88	6.00E-03
KEGG PATHWAY	hsa05205	Proteoglycans in cancer	3.22	6.20E-03
KEGG PATHWAY	hsa05323	Rheumatoid arthritis	4.89	7.18E-03
KEGG PATHWAY	hsa04510	Cytokine-cytokine receptor interaction	3.13	7.37E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0016477	cell migration	3.47	8.33E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 25. Resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs regulados a la baja entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión sin tratamiento**

Category	Code	Term	FE*	p-value
BIOLOGICAL PROCESS	GO:1900087	positive regulation of G1/S transition of mitotic cell cycle	22.72	6.00E-05
KEGG PATHWAY	hsa04612	Antigen processing and presentation	7.12	3.94E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0023026	MHC class II protein complex binding	24.97	4.93E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0033209	tumor necrosis factor-mediated signaling pathway	5.93	1.16E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0042613	MHC class II protein complex	18.31	1.27E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032020	ISG15-protein conjugation	49.98	1.44E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0034341	response to interferon-gamma	16.66	1.68E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0002223	stimulatory C-type lectin receptor signaling pathway	5.71	3.98E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0004674	protein serine/threonine kinase activity	2.92	4.47E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030890	positive regulation of B cell proliferation	10.25	6.79E-03
KEGG PATHWAY	hsa05152	Tuberculosis	3.49	7.30E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0031965	nuclear membrane	3.52	7.81E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005829	cytosol	1.43	8.41E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 26. Resultados del análisis de expresión génica entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento. Lista de los 150 DEGs sobreexpresados más interesantes ordenados por el FDR**

Upregulated DEGs			Downregulated DEGs		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>RUBCNL</i>	1.576	1.92E-11	<i>FXN</i>	-0.880	2.66E-09
<i>CD300E</i>	1.613	2.58E-11	<i>MRPS18B</i>	-0.946	3.35E-09
<i>CLU</i>	3.059	5.70E-11	<i>FAM117B</i>	-1.359	4.80E-09
<i>CCL2</i>	3.432	5.70E-11	<i>GLRX</i>	-0.817	7.40E-09
<i>CTSL</i>	2.626	5.70E-11	<i>PRKCE</i>	-0.861	1.03E-08
<i>GPR137B</i>	1.057	1.21E-10	<i>TMEM39B</i>	-0.789	1.10E-08
<i>ADGRB1</i>	2.180	1.99E-10	<i>ALOX15B</i>	-3.451	1.46E-08
<i>CCL7</i>	8.630	1.99E-10	<i>AIMP2</i>	-0.688	1.85E-08
<i>AC009902.2</i>	2.142	3.06E-10	<i>RRS1</i>	-1.013	2.01E-08
<i>LRP12</i>	2.049	3.06E-10	<i>COL9A2</i>	-1.284	2.11E-08
<i>ITGA7</i>	2.201	3.06E-10	<i>PICK1</i>	-1.182	3.23E-08
<i>LINC01482</i>	3.586	3.46E-10	<i>SERPINF2</i>	-1.343	1.02E-07
<i>FABP5</i>	2.129	4.73E-10	<i>FAH</i>	-0.748	1.06E-07
<i>NR4A3</i>	4.640	4.73E-10	<i>METTL7A</i>	-0.814	1.21E-07
<i>AC064805.1</i>	1.032	4.89E-10	<i>SPTLC2</i>	-0.732	1.30E-07
<i>PNMA1</i>	1.392	4.89E-10	<i>RBP7</i>	-0.781	1.31E-07
<i>ITGB8</i>	3.531	8.78E-10	<i>CDKN2AIPNL</i>	-0.741	1.32E-07
<i>SLC26A11</i>	1.161	9.02E-10	<i>RIPOR2</i>	-1.290	1.41E-07
<i>NRIP3</i>	3.894	9.35E-10	<i>INTS10</i>	-0.592	1.66E-07
<i>AL390719.1</i>	3.124	1.05E-09	<i>CHPT1</i>	-0.655	1.72E-07
<i>FAM20A</i>	3.173	1.58E-09	<i>INSR</i>	-0.919	1.86E-07
<i>AC135048.4</i>	1.510	1.68E-09	<i>ABI3</i>	-0.966	2.01E-07
<i>CDK20</i>	2.034	1.75E-09	<i>FLT3</i>	-1.925	2.26E-07
<i>KIFC3</i>	2.204	2.34E-09	<i>ERLIN1</i>	-0.686	2.94E-07
<i>AL645608.8</i>	4.809	2.99E-09	<i>TOP1MT</i>	-1.016	2.98E-07
<i>SLC39A8</i>	2.069	3.19E-09	<i>HDDC3</i>	-0.813	3.17E-07
<i>KREMEN1</i>	2.175	3.35E-09	<i>ASCC1</i>	-0.608	3.24E-07
<i>F3</i>	4.195	3.35E-09	<i>DES</i>	-2.193	3.39E-07
<i>GAS2L3</i>	2.038	4.52E-09	<i>TAF8</i>	-0.668	3.43E-07
<i>ENTPD7</i>	1.473	5.88E-09	<i>PXYLP1</i>	-0.820	4.37E-07
<i>PHLDA1</i>	4.093	7.10E-09	<i>AC092115.4</i>	-0.770	5.24E-07
<i>AC016831.1</i>	2.305	1.03E-08	<i>NOB1</i>	-0.637	6.44E-07
<i>CXCL5</i>	4.075	1.03E-08	<i>LHFPL6</i>	-1.819	6.71E-07
<i>SLC7A11</i>	4.636	1.03E-08	<i>ATP5F1C</i>	-0.621	7.39E-07
<i>SERPINB10</i>	3.077	1.29E-08	<i>MRPL30</i>	-0.586	7.85E-07
<i>AC004130.2</i>	2.467	1.31E-08	<i>MS4A6A</i>	-0.894	9.03E-07
<i>SERPINB2</i>	3.229	1.46E-08	<i>PRKAR2B</i>	-0.837	9.94E-07
<i>ZFAT</i>	2.427	1.54E-08	<i>PPARGC1B</i>	-0.988	9.94E-07
<i>ATP2B1</i>	1.173	2.01E-08	<i>ST6GALNAC3</i>	-1.181	1.07E-06
<i>AC093627.3</i>	3.532	2.49E-08	<i>GIMAP4</i>	-1.345	1.11E-06
<i>LINC01588</i>	1.674	2.50E-08	<i>VSIG4</i>	-1.364	1.11E-06
<i>AC011611.3</i>	3.981	2.58E-08	<i>CCND3</i>	-0.865	1.12E-06
<i>MRAS</i>	0.792	2.69E-08	<i>JAZF1</i>	-0.820	1.15E-06
<i>HSD3B7</i>	1.459	2.77E-08	<i>GIMAP1</i>	-1.401	1.24E-06
<i>EIF4G2</i>	0.722	3.14E-08	<i>C19orf54</i>	-0.456	1.28E-06

<i>INHBA</i>	5.467	3.15E-08	<i>LRRC8D</i>	-0.740	1.56E-06
<i>SLC1A4</i>	1.765	3.15E-08	<i>STS</i>	-0.718	1.62E-06
<i>PITPNA</i>	0.749	3.48E-08	<i>HERPUD1</i>	-0.563	1.63E-06
<i>SLC39A13</i>	0.668	3.66E-08	<i>STN1</i>	-0.621	1.96E-06
<i>ATP8B2</i>	1.082	5.18E-08	<i>MARVELD1</i>	-0.780	2.03E-06
<i>GEM</i>	5.033	5.32E-08	<i>THG1L</i>	-0.718	2.23E-06
<i>ACHE</i>	4.386	5.91E-08	<i>LIAS</i>	-0.685	2.45E-06
<i>ADARB1</i>	1.060	6.77E-08	<i>PTEN</i>	-0.489	2.80E-06
<i>CD300LD</i>	1.439	6.89E-08	<i>HMGB2</i>	-0.808	3.40E-06
<i>BCL7A</i>	2.005	7.25E-08	<i>CRLS1</i>	-0.614	3.48E-06
<i>EDN1</i>	2.960	7.65E-08	<i>AC009879.2</i>	-0.868	3.51E-06
<i>AL365203.2</i>	2.464	7.96E-08	<i>AL035461.4</i>	-0.635	3.64E-06
<i>LINC00926</i>	1.678	8.76E-08	<i>SIRT5</i>	-0.827	3.82E-06
<i>VLDLR</i>	2.271	9.38E-08	<i>AKR1B1</i>	-0.850	4.00E-06
<i>AC016831.6</i>	1.567	9.84E-08	<i>PSMC3IP</i>	-0.525	4.17E-06
<i>ERVK3-1</i>	1.115	1.01E-07	<i>IL13RA1</i>	-0.661	4.30E-06
<i>GPRIN3</i>	1.338	1.01E-07	<i>GGCT</i>	-0.775	4.53E-06
<i>SLC25A34</i>	1.576	1.04E-07	<i>FAM111A</i>	-0.952	4.53E-06
<i>EMP1</i>	1.835	1.05E-07	<i>SRBD1</i>	-1.056	4.85E-06
<i>CD84</i>	1.211	1.10E-07	<i>PIK3IP1</i>	-0.693	5.13E-06
<i>DHRS9</i>	2.266	1.10E-07	<i>GIMAP8</i>	-1.611	5.17E-06
<i>GGA2</i>	0.836	1.16E-07	<i>SMAP2</i>	-0.979	5.31E-06
<i>LINC-PINT</i>	1.349	1.21E-07	<i>RCSD1</i>	-0.788	5.47E-06
<i>HIVEP3</i>	0.967	1.30E-07	<i>SLC25A38</i>	-0.729	5.64E-06
<i>TP53INP2</i>	2.145	1.39E-07	<i>NUDT16</i>	-0.815	5.67E-06
<i>NRP2</i>	1.448	1.40E-07	<i>NFKBIL1</i>	-0.747	5.81E-06
<i>TMEM158</i>	3.145	1.40E-07	<i>ABHD10</i>	-1.074	5.82E-06
<i>SRA1</i>	0.903	1.69E-07	<i>APEX1</i>	-0.632	5.85E-06
<i>DUSP4</i>	5.971	1.72E-07	<i>MGST2</i>	-0.750	5.94E-06
<i>TSPOAP1</i>	2.429	1.82E-07	<i>OLFML2A</i>	-1.827	6.12E-06
<i>PLXNA3</i>	2.048	1.90E-07	<i>IMPDH2</i>	-0.802	6.14E-06
<i>CHST2</i>	1.303	1.97E-07	<i>AL031733.2</i>	-0.783	6.14E-06
<i>CD109</i>	1.643	1.97E-07	<i>AC008649.1</i>	-0.853	6.21E-06
<i>AC010642.2</i>	1.044	2.01E-07	<i>RAB44</i>	-1.001	6.21E-06
<i>AC138207.4</i>	0.962	2.01E-07	<i>AC068946.1</i>	-0.761	6.22E-06
<i>RAPH1</i>	1.495	2.01E-07	<i>ERAP2</i>	-1.772	6.25E-06
<i>AC138207.1</i>	0.948	2.01E-07	<i>HDHD5</i>	-0.678	6.47E-06
<i>ATXN1</i>	0.765	2.10E-07	<i>TP53</i>	-0.855	6.50E-06
<i>MCTP2</i>	1.462	2.26E-07	<i>LRPPRC</i>	-0.517	6.52E-06
<i>CDYL2</i>	1.014	2.26E-07	<i>FH</i>	-0.582	6.76E-06
<i>AMPD3</i>	0.901	2.44E-07	<i>KARS1</i>	-0.504	7.05E-06
<i>SLC6A8</i>	1.224	2.52E-07	<i>MRPS34</i>	-0.802	7.08E-06
<i>CELSR1</i>	2.100	3.24E-07	<i>UACA</i>	-1.284	7.16E-06
<i>TLCD3A</i>	1.919	3.31E-07	<i>NHEJ1</i>	-0.765	7.35E-06
<i>PRDM8</i>	2.857	3.35E-07	<i>GPER1</i>	-1.569	7.39E-06
<i>MAPK13</i>	1.640	3.43E-07	<i>VSIR</i>	-0.708	7.39E-06
<i>STAT4</i>	1.856	3.43E-07	<i>SLC1A5</i>	-0.695	7.53E-06
<i>TLE3</i>	0.862	3.94E-07	<i>MIF4GD</i>	-0.578	7.85E-06
<i>AC119676.1</i>	1.926	4.01E-07	<i>SHMT2</i>	-0.623	7.89E-06
<i>BTG3</i>	1.266	4.03E-07	<i>MTIF3</i>	-0.555	8.39E-06



<i>VMO1</i>	1.847	4.08E-07	<i>EIF4EBP1</i>	-0.704	9.59E-06
<i>SRC</i>	0.980	4.16E-07	<i>MPRIP</i>	-0.563	1.02E-05
<i>DRAM1</i>	0.728	4.35E-07	<i>LETMD1</i>	-0.556	1.02E-05
<i>MARCKS</i>	1.023	4.43E-07	<i>LINC02723</i>	-1.491	1.02E-05
<i>ATP13A3</i>	1.647	4.46E-07	<i>CCT7</i>	-0.544	1.04E-05
<i>ADAM9</i>	0.880	4.46E-07	<i>SYCP3</i>	-0.893	1.06E-05
<i>INSIG1</i>	1.670	4.56E-07	<i>SNRPA</i>	-0.587	1.07E-05
<i>THBD</i>	2.732	4.61E-07	<i>ADH5</i>	-0.577	1.08E-05
<i>AC025580.1</i>	2.392	4.80E-07	<i>SIAH2</i>	-0.523	1.08E-05
<i>AQP9</i>	1.258	4.89E-07	<i>PAQR7</i>	-0.929	1.13E-05
<i>AL450467.1</i>	2.132	5.32E-07	<i>TMEM69</i>	-0.706	1.17E-05
<i>ADAP2</i>	0.848	5.87E-07	<i>CD163L1</i>	-1.008	1.18E-05
<i>SQLE</i>	1.530	6.44E-07	<i>ITFG2</i>	-0.482	1.19E-05
<i>SFXN3</i>	0.667	7.22E-07	<i>MKNK2</i>	-0.595	1.19E-05
<i>ADORA2B</i>	1.834	7.39E-07	<i>MEFV</i>	-0.742	1.22E-05
<i>UBE2FP1</i>	1.330	7.43E-07	<i>TRIM35</i>	-0.811	1.22E-05
<i>CDCP1</i>	2.263	7.64E-07	<i>HEBP1</i>	-0.656	1.29E-05
<i>STX1A</i>	2.939	7.65E-07	<i>MAP4K1</i>	-0.778	1.30E-05
<i>CYTH4</i>	0.603	7.85E-07	<i>RSL1D1</i>	-0.434	1.32E-05
<i>ZNF655</i>	0.859	7.85E-07	<i>DBP</i>	-0.897	1.32E-05
<i>CYP27B1</i>	1.823	8.96E-07	<i>CLEC4E</i>	-0.819	1.33E-05
<i>ADCY3</i>	1.143	9.03E-07	<i>HVCN1</i>	-0.948	1.34E-05
<i>ADNP2</i>	1.221	9.38E-07	<i>RPUSD4</i>	-0.644	1.41E-05
<i>TRAF3</i>	0.528	9.94E-07	<i>MRPS9</i>	-0.667	1.46E-05
<i>RASAL2</i>	1.403	1.04E-06	<i>DDX54</i>	-0.476	1.54E-05
<i>HEY1</i>	5.379	1.09E-06	<i>ADAMTS2</i>	-2.287	1.56E-05
<i>C15orf48</i>	2.212	1.09E-06	<i>SNHG1</i>	-0.813	1.58E-05
<i>HS3ST1</i>	3.877	1.10E-06	<i>AL441992.3</i>	-0.597	1.65E-05
<i>TP53BP1</i>	0.615	1.11E-06	<i>MLST8</i>	-0.526	1.66E-05
<i>MYRF</i>	1.502	1.11E-06	<i>CALCOCO2</i>	-0.449	1.74E-05
<i>MPP6</i>	1.357	1.11E-06	<i>RSAD1</i>	-0.747	1.76E-05
<i>PSCA</i>	2.124	1.12E-06	<i>KLF9</i>	-0.899	1.80E-05
<i>AC025580.2</i>	3.310	1.12E-06	<i>ALG5</i>	-0.388	1.88E-05
<i>SIPA1L2</i>	1.102	1.15E-06	<i>GPS1</i>	-0.535	1.94E-05
<i>CEP170B</i>	1.832	1.15E-06	<i>ELP6</i>	-0.734	1.94E-05
<i>EPAS1</i>	1.489	1.16E-06	<i>CLNS1A</i>	-0.701	1.97E-05
<i>CD226</i>	1.805	1.17E-06	<i>STAMBIP</i>	-0.559	1.97E-05
<i>CEP131</i>	0.737	1.17E-06	<i>PCCB</i>	-0.509	1.98E-05
<i>ANPEP</i>	1.083	1.24E-06	<i>TEX264</i>	-0.662	1.99E-05
<i>SWAP70</i>	0.729	1.30E-06	<i>GCDH</i>	-0.763	2.01E-05
<i>GNPMB</i>	1.688	1.33E-06	<i>TYSND1</i>	-0.902	2.03E-05
<i>SMOX</i>	1.541	1.34E-06	<i>IL1R2</i>	-1.734	2.04E-05
<i>FGFRL1</i>	1.358	1.35E-06	<i>TAF15</i>	-0.597	2.09E-05
<i>P2RX4</i>	0.804	1.37E-06	<i>TSC22D3</i>	-1.050	2.09E-05
<i>ETS1</i>	1.506	1.57E-06	<i>C1orf162</i>	-0.502	2.25E-05
<i>ALDH1A2</i>	1.453	1.60E-06	<i>TAF5</i>	-0.732	2.32E-05
<i>NCS1</i>	3.865	1.63E-06	<i>NT5C</i>	-0.645	2.33E-05
<i>PLPP3</i>	1.747	1.66E-06	<i>EPHX1</i>	-0.752	2.43E-05
<i>SLC25A34-AS1</i>	1.800	1.82E-06	<i>GIMAP1-GIMA</i>	-1.347	2.49E-05
<i>SFMBT2</i>	1.377	2.00E-06	<i>NEIL2</i>	-0.688	2.64E-05

**Tabla suplementaria 27. Top 100 de los resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs sobreexpresados entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento**

Category	Code	Term	FE*	p-value
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005515	protein binding	1.22	3.06E-26
CELULAR COMPONENT	GO:0005829	cytosol	1.39	1.65E-16
CELULAR COMPONENT	GO:0016020	membrane	1.47	3.43E-14
CELULAR COMPONENT	GO:0005737	cytoplasm	1.25	5.84E-13
CELULAR COMPONENT	GO:0005925	focal adhesion	2.03	4.67E-10
CELULAR COMPONENT	GO:0005654	nucleoplasm	1.32	1.17E-09
CELULAR COMPONENT	GO:0005622	intracellular	1.48	3.91E-09
CELULAR COMPONENT	GO:0005913	cell-cell adherens junction	2.07	5.02E-09
KEGG PATHWAY	hsa04144	Endocytosis	2.13	9.19E-09
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043547	positive regulation of GTPase activity	1.70	6.15E-08
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007165	signal transduction	1.45	1.57E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000122	negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	1.58	1.67E-07
CELULAR COMPONENT	GO:0005768	endosome	2.17	1.78E-07
CELULAR COMPONENT	GO:0001726	ruffle	2.98	2.62E-07
MOLECULAR FUNCTION	GO:0098641	cadherin binding involved in cell-cell adhesion	1.96	3.10E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007264	small GTPase mediated signal transduction	2.04	4.19E-07
KEGG PATHWAY	hsa04380	Osteoclast differentiation	2.38	7.41E-07
CELULAR COMPONENT	GO:0010008	endosome membrane	2.22	9.22E-07
KEGG PATHWAY	hsa05200	Pathways in cancer	1.71	9.79E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006351	transcription, DNA-templated	1.30	1.16E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0045121	membrane raft	2.14	1.19E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0070062	extracellular exosome	1.25	1.27E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030168	platelet activation	2.54	1.41E-06
KEGG PATHWAY	hsa04810	Regulation of actin cytoskeleton	2.00	1.74E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0098609	cell-cell adhesion	1.92	1.98E-06
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005085	guanyl-nucleotide exchange factor activity	2.49	2.29E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030335	positive regulation of cell migration	2.13	2.74E-06
KEGG PATHWAY	hsa05169	Epstein-Barr virus infection	2.34	3.14E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0045944	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	1.42	4.91E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:2001237	negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway	3.84	4.94E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0034097	response to cytokine	3.33	5.22E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0005634	nucleus	1.15	8.61E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0005769	early endosome	1.96	9.93E-06
MOLECULAR FUNCTION	GO:0051015	actin filament binding	2.29	9.97E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007265	Ras protein signal transduction	2.87	1.16E-05
KEGG PATHWAY	hsa04668	TNF signaling pathway	2.36	1.19E-05
KEGG PATHWAY	hsa04510	Focal adhesion	1.92	1.26E-05
KEGG PATHWAY	hsa04520	Adherens junction	2.72	1.37E-05
KEGG PATHWAY	hsa04014	Ras signaling pathway	1.86	1.54E-05
KEGG PATHWAY	hsa04071	Sphingolipid signaling pathway	2.24	1.72E-05
KEGG PATHWAY	hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	2.24	1.72E-05
KEGG PATHWAY	hsa04015	Rap1 signaling pathway	1.88	2.13E-05
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003924	GTPase activity	1.88	2.42E-05
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003700	transcription factor activity, sequence-specific DNA binding	1.39	2.51E-05
KEGG PATHWAY	hsa04666	Fc gamma R-mediated phagocytosis	2.50	2.58E-05
KEGG PATHWAY	hsa05205	Proteoglycans in cancer	1.89	2.87E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0005765	lysosomal membrane	1.82	3.03E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0048471	perinuclear region of cytoplasm	1.51	3.17E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0008285	negative regulation of cell proliferation	1.64	3.52E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0016192	vesicle-mediated transport	2.10	3.68E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0050900	leukocyte migration	2.24	4.16E-05
KEGG PATHWAY	hsa04910	Insulin signaling pathway	2.07	5.12E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0043231	intracellular membrane-bounded organelle	1.53	5.18E-05
MOLECULAR FUNCTION	GO:0008134	transcription factor binding	1.74	6.24E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0048010	vascular endothelial growth factor receptor signaling pathway	2.66	6.34E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0001525	angiogenesis	1.84	7.62E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0009897	external side of plasma membrane	1.89	8.12E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006897	endocytosis	2.10	8.44E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0042470	melanosome	2.37	8.86E-05

BIOLOGICAL PROCESS	GO:0031532	actin cytoskeleton reorganization	3.11	9.24E-05
KEGG PATHWAY	hsa04142	Lysosome	2.09	1.38E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0015629	actin cytoskeleton	1.84	1.38E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030036	actin cytoskeleton organization	2.10	1.40E-04
KEGG PATHWAY	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	2.32	1.42E-04
KEGG PATHWAY	hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	2.18	1.46E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0000139	Golgi membrane	1.47	1.50E-04
KEGG PATHWAY	hsa05211	Renal cell carcinoma	2.55	1.58E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007249	I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	2.74	1.69E-04
KEGG PATHWAY	hsa05130	Pathogenic Escherichia coli infection	2.80	1.73E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043524	negative regulation of neuron apoptotic process	2.07	1.86E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0005911	cell-cell junction	1.95	1.88E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0030136	clathrin-coated vesicle	2.81	2.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006914	autophagy	2.06	2.13E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0071456	cellular response to hypoxia	2.28	2.21E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0030027	lamellipodium	1.97	2.29E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0008305	integrin complex	3.90	2.39E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0002576	platelet degranulation	2.21	2.56E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043123	positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	1.93	2.78E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0005794	Golgi apparatus	1.36	2.90E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0001725	stress fiber	2.84	3.03E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0035987	endodermal cell differentiation	3.72	3.54E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003677	DNA binding	1.24	3.57E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0001618	virus receptor activity	2.49	3.89E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0016023	cytoplasmic, membrane-bounded vesicle	2.01	4.29E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0042127	regulation of cell proliferation	1.82	4.32E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0002102	podosome	3.99	4.40E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0071222	cellular response to lipopolysaccharide	2.10	4.48E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0016477	cell migration	1.86	4.57E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0005887	integral component of plasma membrane	1.26	4.62E-04
KEGG PATHWAY	hsa05215	Prostate cancer	2.20	4.63E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0001934	positive regulation of protein phosphorylation	2.01	5.28E-04
KEGG PATHWAY	hsa05220	Chronic myeloid leukemia	2.34	5.40E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0033627	cell adhesion mediated by integrin	4.86	5.44E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043065	positive regulation of apoptotic process	1.61	5.45E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0009986	cell surface	1.45	5.80E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005525	GTP binding	1.53	6.09E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0005886	plasma membrane	1.13	6.58E-04
KEGG PATHWAY	hsa05152	Tuberculosis	1.76	7.45E-04
KEGG PATHWAY	hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	1.97	7.87E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0030426	growth cone	2.06	8.00E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000165	MAPK cascade	1.64	8.36E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0005884	actin filament	2.50	8.43E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0046718	viral entry into host cell	2.28	8.44E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0050431	transforming growth factor beta binding	4.58	8.48E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0001889	liver development	2.34	8.49E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0010717	regulation of epithelial to mesenchymal transition	5.32	8.83E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0016363	nuclear matrix	2.17	8.99E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0035556	intracellular signal transduction	1.49	9.13E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006357	regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	1.47	9.20E-04
KEGG PATHWAY	hsa04062	Chemokine signaling pathway	1.72	9.77E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0043025	neuronal cell body	1.58	1.01E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0008284	positive regulation of cell proliferation	1.45	1.06E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0046854	phosphatidylinositol phosphorylation	2.13	1.09E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0008360	regulation of cell shape	1.89	1.16E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0031519	PcG protein complex	3.54	1.18E-03
KEGG PATHWAY	hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	1.98	1.21E-03
KEGG PATHWAY	hsa04660	T cell receptor signaling pathway	2.02	1.21E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0031100	organ regeneration	2.72	1.23E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0036258	multivesicular body assembly	3.24	1.24E-03

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 28. Top 100 de los resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs regulados a la baja entre pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión con tratamiento**

Category	Code	Term	FE*	p-value
CELULAR COMPONENT	GO:0005739	mitochondrion	2.47	1.28E-69
CELULAR COMPONENT	GO:0005743	mitochondrial inner membrane	3.32	1.52E-48
CELULAR COMPONENT	GO:0005759	mitochondrial matrix	3.18	2.25E-32
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0070125	mitochondrial translational elongation	5.44	1.03E-28
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0070126	mitochondrial translational termination	5.37	2.38E-28
CELULAR COMPONENT	GO:0005829	cytosol	1.48	2.05E-26
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005515	protein binding	1.19	1.46E-22
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003735	structural constituent of ribosome	3.06	5.00E-21
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006412	translation	2.77	2.96E-18
KEGG PATHWAY	hsa01100	Metabolic pathways	1.61	6.32E-18
CELULAR COMPONENT	GO:0005654	nucleoplasm	1.41	1.79E-16
MOLECULAR FUNCTION	GO:0044822	poly(A) RNA binding	1.64	2.28E-14
CELULAR COMPONENT	GO:0005840	ribosome	2.97	3.25E-14
CELULAR COMPONENT	GO:0005762	mitochondrial large ribosomal subunit	4.87	7.83E-13
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032981	mitochondrial respiratory chain complex I assembly	4.21	1.51E-12
KEGG PATHWAY	hsa01130	Biosynthesis of antibiotics	2.43	1.98E-12
KEGG PATHWAY	hsa03010	Ribosome	2.83	4.21E-12
CELULAR COMPONENT	GO:0005763	mitochondrial small ribosomal subunit	6.23	4.74E-11
CELULAR COMPONENT	GO:0005758	mitochondrial intermembrane space	3.63	1.74E-10
CELULAR COMPONENT	GO:0005761	mitochondrial ribosome	5.56	6.68E-10
CELULAR COMPONENT	GO:0005730	nucleolus	1.61	1.00E-09
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006099	tricarboxylic acid cycle	5.31	1.70E-09
CELULAR COMPONENT	GO:0005747	mitochondrial respiratory chain complex I	4.06	4.74E-09
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006120	mitochondrial electron transport, NADH to ubiquinone	4.02	5.79E-09
KEGG PATHWAY	hsa00020	Citrate cycle (TCA cycle)	4.61	1.70E-08
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032543	mitochondrial translation	4.52	1.72E-08
KEGG PATHWAY	hsa01200	Carbon metabolism	2.58	3.65E-08
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006364	rRNA processing	2.16	6.69E-08
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0055114	oxidation-reduction process	1.65	6.78E-08
MOLECULAR FUNCTION	GO:0051287	NAD binding	4.19	6.98E-08
MOLECULAR FUNCTION	GO:0009055	electron carrier activity	2.89	7.90E-08
KEGG PATHWAY	hsa00190	Oxidative phosphorylation	2.37	1.44E-07
MOLECULAR FUNCTION	GO:0008137	NADH dehydrogenase (ubiquinone) activity	3.67	1.86E-07
CELULAR COMPONENT	GO:0005737	cytoplasm	1.17	1.91E-07
KEGG PATHWAY	hsa05016	Huntington's disease	2.08	2.44E-07
KEGG PATHWAY	hsa00280	Valine, leucine and isoleucine degradation	3.43	4.70E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006283	transcription-coupled nucleotide-excision repair	3.01	4.74E-07
KEGG PATHWAY	hsa05012	Parkinson's disease	2.22	9.72E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006296	nucleotide-excision repair, DNA incision, 5'-to lesion	3.93	1.30E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0009083	branched-chain amino acid catabolic process	5.41	1.65E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0033683	nucleotide-excision repair, DNA incision	3.83	2.01E-06
KEGG PATHWAY	hsa00240	Pyrimidine metabolism	2.44	2.27E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006295	nucleotide-excision repair, DNA incision, 3'-to lesion	4.84	2.44E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0070062	extracellular exosome	1.23	2.46E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006098	pentose-phosphate shunt	7.00	4.06E-06
KEGG PATHWAY	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	2.09	5.26E-06
KEGG PATHWAY	hsa05010	Alzheimer's disease	2.01	6.15E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006293	nucleotide-excision repair, preincision complex stabilization	4.89	6.17E-06
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003824	catalytic activity	2.01	7.36E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006281	DNA repair	1.89	7.88E-06
KEGG PATHWAY	hsa04146	Peroxisome	2.50	9.82E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0046487	glyoxylate metabolic process	4.28	1.24E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0005777	peroxisome	2.41	1.27E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006289	nucleotide-excision repair	3.34	3.17E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0008033	tRNA processing	3.47	3.74E-05
MOLECULAR FUNCTION	GO:0016491	oxidoreductase activity	1.89	3.77E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0009060	aerobic respiration	3.63	4.31E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0016020	membrane	1.23	4.43E-05
KEGG PATHWAY	hsa03420	Nucleotide excision repair	2.94	4.45E-05
KEGG PATHWAY	hsa00230	Purine metabolism	1.88	4.85E-05
MOLECULAR FUNCTION	GO:0051539	4 iron, 4 sulfur cluster binding	3.19	5.62E-05
KEGG PATHWAY	hsa00620	Pyruvate metabolism	3.07	7.70E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0005782	peroxisomal matrix	3.01	1.28E-04
KEGG PATHWAY	hsa00270	Cysteine and methionine metabolism	3.03	1.66E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006413	translational initiation	2.00	2.05E-04

KEGG PATHWAY	hsa00630	Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	3.42	3.01E-04
CELLULAR COMPONENT	GO:0031966	mitochondrial membrane	2.21	3.44E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006105	succinate metabolic process	5.99	3.48E-04
KEGG PATHWAY	hsa03030	DNA replication	2.99	3.57E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0034656	nucleobase-containing small molecule catabolic process	7.34	3.70E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0090502	RNA phosphodiester bond hydrolysis, endonucleolytic	2.65	3.88E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006457	protein folding	1.81	4.11E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000245	spliceosomal complex assembly	3.62	4.17E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0019083	viral transcription	2.06	4.23E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0051082	unfolded protein binding	2.06	4.35E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0042769	DNA damage response, detection of DNA damage	3.09	5.27E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043488	regulation of mRNA stability	2.08	6.54E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006479	protein methylation	3.72	7.00E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043966	histone H3 acetylation	2.79	8.97E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006260	DNA replication	1.82	9.03E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0008152	metabolic process	1.78	9.19E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003954	NADH dehydrogenase activity	6.29	9.84E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006614	SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	2.09	1.01E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006139	nucleobase-containing compound metabolic process	2.62	1.07E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0031305	integral component of mitochondrial inner membrane	3.89	1.09E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003899	DNA-directed RNA polymerase activity	2.87	1.10E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006294	nucleotide-excision repair, preincision complex assembly	3.25	1.13E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0042407	cristae formation	4.99	1.24E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0033617	mitochondrial respiratory chain complex IV assembly	4.28	1.29E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006006	glucose metabolic process	2.20	1.43E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0005813	centrosome	1.44	1.47E-03
KEGG PATHWAY	hsa03430	Mismatch repair	3.34	1.51E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0022625	cytosolic large ribosomal subunit	2.29	1.52E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006362	transcription elongation from RNA polymerase I promoter	3.14	1.52E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0000062	fatty-acyl-CoA binding	3.07	1.79E-03
KEGG PATHWAY	hsa00640	Propanoate metabolism	3.02	1.88E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006886	intracellular protein transport	1.60	1.99E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000723	telomere maintenance	2.85	2.00E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0042803	protein homodimerization activity	1.31	2.00E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0000049	tRNA binding	2.47	2.01E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006363	termination of RNA polymerase I transcription	3.04	2.02E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0005789	endoplasmic reticulum membrane	1.28	2.20E-03
KEGG PATHWAY	hsa03013	RNA transport	1.65	2.21E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0008656	cysteine-type endopeptidase activator activity involved in apoptotic process	3.94	2.22E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0015935	small ribosomal subunit	3.20	2.41E-03
KEGG PATHWAY	hsa00030	Pentose phosphate pathway	2.92	2.54E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0070911	global genome nucleotide-excision repair	2.94	2.63E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000722	telomere maintenance via recombination	2.94	2.63E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007005	mitochondrion organization	2.11	2.83E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0050660	flavin adenine dinucleotide binding	2.23	2.85E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006103	2-oxoglutarate metabolic process	3.80	2.90E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003723	RNA binding	1.35	2.93E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006744	ubiquinone biosynthetic process	4.28	3.29E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006361	transcription initiation from RNA polymerase I promoter	2.85	3.38E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000387	spliceosomal snRNP assembly	3.06	3.44E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0016605	PML body	1.94	3.59E-03
KEGG PATHWAY	hsa01210	2-Oxocarboxylic acid metabolism	3.62	3.64E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006626	protein targeting to mitochondrion	2.77	4.30E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006915	apoptotic process	1.33	4.47E-03
KEGG PATHWAY	hsa00900	Terpenoid backbone biosynthesis	3.14	4.69E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043983	histone H4-K12 acetylation	6.11	4.85E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032933	SREBP signaling pathway	6.11	4.85E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006734	NADH metabolic process	6.11	4.85E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0009249	protein lipoylation	6.11	4.85E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0019899	enzyme binding	1.43	4.85E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0031167	rRNA methylation	3.99	4.94E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006418	tRNA aminoacylation for protein translation	2.57	4.95E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0005783	endoplasmic reticulum	1.26	4.96E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005524	ATP binding	1.18	4.99E-03
CELLULAR COMPONENT	GO:0005634	nucleus	1.08	5.25E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006298	mismatch repair	2.69	5.40E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0045824	negative regulation of innate immune response	4.67	5.44E-03
KEGG PATHWAY	hsa03020	RNA polymerase	2.64	5.69E-03
KEGG PATHWAY	hsa00071	Fatty acid degradation	2.38	5.73E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032480	negative regulation of type I interferon production	2.85	5.75E-03

**Tabla suplementaria 29. Resultados del análisis de expresión génica entre pacientes en remisión con tratamiento y pacientes en remisión sin tratamiento. Lista de los 150 DEGs sobreexpresados más interesados ordenados por el FDR**

Upregulated DEGs			Downregulated DEGs		
Gene	logFC	FDR	Gene	logFC	FDR
<i>CD163L1</i>	1.732	8.83E-19	<i>IL4I1</i>	-0.936	4.84E-12
<i>CD163</i>	1.721	8.83E-19	<i>INHBA</i>	-6.659	1.65E-11
<i>MFGE8</i>	3.638	1.64E-18	<i>ASTL</i>	-4.664	1.69E-10
<i>KLF9</i>	1.516	1.54E-17	<i>AC025580.2</i>	-4.110	4.84E-10
<i>IL1R2</i>	2.957	3.59E-17	<i>HIVEP3</i>	-1.033	4.84E-10
<i>ZBTB16</i>	2.875	2.15E-16	<i>KDM6B</i>	-1.550	4.84E-10
<i>FMN1</i>	2.380	2.47E-15	<i>CCND2</i>	-0.967	4.84E-10
<i>JDP2</i>	1.184	4.67E-15	<i>NR4A3</i>	-4.374	4.84E-10
<i>ADAMTS2</i>	3.604	4.67E-15	<i>CHST2</i>	-1.423	4.84E-10
<i>FKBP5</i>	1.729	1.24E-14	<i>AL121987.2</i>	-0.773	7.45E-10
<i>TMIGD3</i>	2.237	1.24E-14	<i>CCR5</i>	-1.720	1.22E-09
<i>AMPH</i>	3.253	4.96E-14	<i>SRC</i>	-1.066	1.22E-09
<i>PICK1</i>	1.369	4.96E-14	<i>TRAF3</i>	-0.584	1.47E-09
<i>VSIG4</i>	1.714	7.85E-13	<i>CCL7</i>	-7.565	1.70E-09
<i>FLT3</i>	2.237	1.64E-12	<i>CD300E</i>	-1.278	4.94E-09
<i>GPER1</i>	2.118	1.67E-12	<i>PRDM8</i>	-3.104	5.62E-09
<i>HMGB2</i>	1.044	2.58E-12	<i>SEPTIN6</i>	-0.453	6.37E-09
<i>ECHDC3</i>	1.421	4.84E-12	<i>AC011511.2</i>	-0.849	7.75E-09
<i>HPGD</i>	2.672	4.85E-12	<i>AC064805.1</i>	-0.863	1.34E-08
<i>AC010883.3</i>	1.438	6.63E-12	<i>NUP62</i>	-0.542	1.36E-08
<i>SAP30</i>	1.727	6.71E-12	<i>ATF5</i>	-0.783	1.36E-08
<i>TSC22D3</i>	1.429	1.65E-11	<i>ACVR2A</i>	-1.081	1.41E-08
<i>TLE1</i>	1.821	1.65E-11	<i>EHD4-AS1</i>	-2.774	1.47E-08
<i>IRS2</i>	1.424	2.29E-11	<i>ICAM1</i>	-0.971	3.96E-08
<i>NUDT16</i>	0.980	3.39E-10	<i>TSPOAP1</i>	-2.402	4.34E-08
<i>PRKAR2B</i>	0.929	4.60E-10	<i>TGM2</i>	-1.522	4.97E-08
<i>SMAP2</i>	1.159	4.84E-10	<i>DUSP4</i>	-6.097	5.00E-08
<i>AL035461.4</i>	0.741	5.51E-10	<i>ATP8B2</i>	-0.992	5.00E-08
<i>PAG1</i>	1.171	5.93E-10	<i>IRS1</i>	-2.234	5.92E-08
<i>INTS10</i>	0.609	7.11E-10	<i>RASD2</i>	-4.955	6.67E-08
<i>CRLS1</i>	0.709	7.79E-10	<i>CCND2-AS1</i>	-1.260	6.73E-08
<i>ARHGAP29</i>	1.937	9.64E-10	<i>NFKB1</i>	-0.551	6.73E-08
<i>ABLIM3</i>	2.689	1.27E-09	<i>ATP2B1</i>	-1.030	8.47E-08
<i>MAC1R</i>	1.871	1.68E-09	<i>PALM2AKAP2</i>	-1.770	1.03E-07
<i>LDLRAD3</i>	1.122	3.11E-09	<i>AL133330.1</i>	-2.105	1.10E-07
<i>TAF8</i>	0.675	4.75E-09	<i>PPIF</i>	-1.642	1.61E-07
<i>CDK5R1</i>	1.741	7.43E-09	<i>TMEM104</i>	-0.790	1.94E-07
<i>ERLIN1</i>	0.680	7.43E-09	<i>HEG1</i>	-0.891	1.96E-07
<i>SAP30-DT</i>	1.617	9.38E-09	<i>CDCP1</i>	-2.235	2.07E-07
<i>CCND3</i>	0.890	1.03E-08	<i>C6orf223</i>	-4.303	2.13E-07
<i>CH25H</i>	3.291	1.32E-08	<i>ZBTB46</i>	-0.773	2.14E-07
<i>AC025423.2</i>	0.772	1.37E-08	<i>AC119676.1</i>	-1.837	2.28E-07
<i>MARVELD1</i>	0.807	2.10E-08	<i>AC025034.1</i>	-1.963	2.53E-07
<i>AC025423.4</i>	0.731	2.44E-08	<i>AL162417.1</i>	-0.776	3.24E-07
<i>METTL7A</i>	0.750	3.09E-08	<i>LAMB3</i>	-3.131	3.42E-07

<i>LHFPL6</i>	1.738	3.53E-08	<i>RIPOR1</i>	-0.468	3.42E-07
<i>ZFP36L2</i>	1.110	4.19E-08	<i>ADORA2A</i>	-1.712	3.70E-07
<i>MPRIP</i>	0.617	4.25E-08	<i>AC011452.2</i>	-0.643	3.95E-07
<i>ST6GALNAC3</i>	1.157	4.50E-08	<i>IRAK2</i>	-1.632	4.37E-07
<i>MDM2</i>	0.665	4.88E-08	<i>MIR4751</i>	-0.969	5.66E-07
<i>AL031587.2</i>	1.289	4.90E-08	<i>IL31RA</i>	-1.079	6.18E-07
<i>ATOH8</i>	2.455	5.00E-08	<i>SPECC1L-ADO.</i>	-1.169	6.42E-07
<i>SESN1</i>	1.000	5.00E-08	<i>NCS1</i>	-3.876	6.90E-07
<i>IL13RA1</i>	0.688	5.45E-08	<i>PDCD1</i>	-4.839	9.73E-07
<i>ALOX15B</i>	2.716	5.92E-08	<i>WARS1</i>	-0.744	1.03E-06
<i>SLC35E3</i>	0.663	6.20E-08	<i>AC027682.2</i>	-0.650	1.03E-06
<i>NFIA</i>	0.885	6.56E-08	<i>TTLL4</i>	-0.693	1.11E-06
<i>SLC1A3</i>	1.794	6.68E-08	<i>GLTPD2</i>	-1.692	1.20E-06
<i>PSMC3IP</i>	0.544	6.73E-08	<i>NID1</i>	-0.812	1.36E-06
<i>TMEM39A</i>	0.600	8.10E-08	<i>AMZ1</i>	-3.995	1.54E-06
<i>CDKN2AIPNL</i>	0.664	8.77E-08	<i>AC025580.1</i>	-2.164	1.67E-06
<i>GRB10</i>	1.135	8.78E-08	<i>RALGDS</i>	-0.764	1.85E-06
<i>MRC1</i>	1.695	1.03E-07	<i>NFKB2</i>	-0.681	1.85E-06
<i>WDR5</i>	0.493	1.04E-07	<i>PLEKHG6</i>	-2.087	1.88E-06
<i>CEACAM4</i>	1.304	1.15E-07	<i>LINC01215</i>	-1.456	1.89E-06
<i>NEIL2</i>	0.764	1.23E-07	<i>AP001189.1</i>	-1.091	2.11E-06
<i>ADORA3</i>	1.564	1.42E-07	<i>SLC7A11</i>	-3.604	2.22E-06
<i>CHPT1</i>	0.582	1.60E-07	<i>ZNF385A</i>	-0.456	2.42E-06
<i>C1orf162</i>	0.550	1.66E-07	<i>MIR4260</i>	-3.151	2.51E-06
<i>RIPOR2</i>	1.115	1.95E-07	<i>CXCL5</i>	-3.149	2.73E-06
<i>CLEC3B</i>	0.646	2.53E-07	<i>NFKBID</i>	-1.437	2.76E-06
<i>MT2A</i>	1.412	2.66E-07	<i>AC012076.2</i>	-2.326	3.25E-06
<i>PHC2</i>	0.774	2.99E-07	<i>SAMD4B</i>	-0.728	3.38E-06
<i>SERPINF2</i>	1.116	3.42E-07	<i>ASB2</i>	-1.408	3.39E-06
<i>PKP2</i>	1.788	3.81E-07	<i>ENTPD7</i>	-1.106	3.50E-06
<i>PTEN</i>	0.467	4.98E-07	<i>PIK3CG</i>	-0.568	3.66E-06
<i>SYCP3</i>	0.898	5.19E-07	<i>BHLHE40-AS1</i>	-0.943	4.32E-06
<i>LINC02207</i>	1.607	6.68E-07	<i>AC233723.2</i>	-1.510	4.53E-06
<i>AREG</i>	3.712	9.77E-07	<i>VPS37C</i>	-0.679	4.53E-06
<i>TSPAN14</i>	0.480	1.02E-06	<i>TMEM158</i>	-2.609	4.71E-06
<i>MAOA</i>	2.607	1.07E-06	<i>MARCKS</i>	-0.869	4.72E-06
<i>IRAK3</i>	0.851	1.40E-06	<i>RUBCNL</i>	-0.987	4.72E-06
<i>GLRX</i>	0.610	1.46E-06	<i>CD300LD</i>	-1.148	4.87E-06
<i>CLVS1</i>	1.409	1.56E-06	<i>AC009974.1</i>	-1.412	5.17E-06
<i>RASGEF1A</i>	1.267	1.93E-06	<i>C15orf48</i>	-1.963	5.47E-06
<i>CNIH4</i>	0.544	1.94E-06	<i>CNNM4</i>	-0.530	5.47E-06
<i>CCDC6</i>	0.482	1.94E-06	<i>TP53BP1</i>	-0.533	5.47E-06
<i>FAH</i>	0.598	2.15E-06	<i>IL6R</i>	-0.582	5.50E-06
<i>SRGAP1</i>	1.602	2.37E-06	<i>NRIP3</i>	-2.695	6.46E-06
<i>KCNE1</i>	1.143	2.41E-06	<i>MN1</i>	-1.432	6.60E-06
<i>ITSN1</i>	0.760	2.45E-06	<i>BID</i>	-0.477	7.16E-06
<i>AC093675.1</i>	1.130	2.83E-06	<i>CCR1</i>	-1.091	7.44E-06
<i>IL18R1</i>	2.249	3.30E-06	<i>RHOU</i>	-0.657	8.04E-06
<i>SPTLC2</i>	0.577	3.90E-06	<i>EHD4</i>	-0.630	8.18E-06
<i>CLEC4E</i>	0.775	4.31E-06	<i>HIF1A</i>	-1.228	8.85E-06

<i>NAGLU</i>	0.479	4.31E-06	<i>GEM</i>	-3.885	8.85E-06
<i>AC068831.5</i>	0.502	4.46E-06	<i>ZFYVE16</i>	-0.816	8.85E-06
<i>TRIM35</i>	0.761	5.17E-06	<i>PLEKHA2</i>	-0.411	9.62E-06
<i>HDDC3</i>	0.652	5.47E-06	<i>CEP170</i>	-0.488	9.66E-06
<i>PELI1</i>	0.706	5.98E-06	<i>F3</i>	-2.955	9.76E-06
<i>SLC1A5</i>	0.631	6.37E-06	<i>ADORA2B</i>	-1.556	9.83E-06
<i>EVA1C</i>	1.091	8.59E-06	<i>AL353152.2</i>	-2.102	1.03E-05
<i>GRAMD2B</i>	1.050	8.59E-06	<i>AC069368.2</i>	-2.022	1.04E-05
<i>MAPKAPK5-AS1</i>	0.652	8.61E-06	<i>LRRC32</i>	-2.043	1.04E-05
<i>SLAMF1</i>	1.576	9.66E-06	<i>NABP1</i>	-1.985	1.23E-05
<i>PXYLP1</i>	0.648	1.04E-05	<i>SAMD9</i>	-0.769	1.23E-05
<i>INSR</i>	0.699	1.13E-05	<i>ADARB1</i>	-0.808	1.26E-05
<i>RELL1</i>	0.395	1.13E-05	<i>CD274</i>	-2.286	1.29E-05
<i>CPM</i>	0.486	1.13E-05	<i>ACHE</i>	-3.347	1.38E-05
<i>SERPINB1</i>	0.490	1.17E-05	<i>GNA12</i>	-0.671	1.44E-05
<i>ENPP4</i>	1.296	1.23E-05	<i>AC011611.3</i>	-2.937	1.46E-05
<i>PROSER2</i>	0.565	1.32E-05	<i>PURB</i>	-1.010	1.51E-05
<i>PER1</i>	1.029	1.36E-05	<i>SLC7A11-AS1</i>	-2.419	1.58E-05
<i>PRKCE</i>	0.591	1.44E-05	<i>ZNF469</i>	-1.173	1.59E-05
<i>TAF2</i>	0.959	1.45E-05	<i>GBP1</i>	-1.375	1.87E-05
<i>HTRA1</i>	1.255	1.45E-05	<i>AC104971.1</i>	-1.403	1.90E-05
<i>NT5DC3</i>	0.969	1.61E-05	<i>AC131097.3</i>	-3.158	2.10E-05
<i>HERPUD1</i>	0.461	1.67E-05	<i>NFATC1</i>	-0.541	2.17E-05
<i>LTB4R</i>	0.429	1.87E-05	<i>TP53INP2</i>	-1.646	2.41E-05
<i>CYP2R1</i>	0.705	1.87E-05	<i>PTGES</i>	-1.279	2.41E-05
<i>AC107081.2</i>	0.881	2.02E-05	<i>CD226</i>	-1.499	2.47E-05
<i>AL451069.2</i>	1.468	2.16E-05	<i>B4GALT1</i>	-0.551	2.48E-05
<i>FGFBP3</i>	0.631	2.35E-05	<i>IL21R</i>	-1.228	2.58E-05
<i>PWWP2B</i>	0.630	2.38E-05	<i>APOBEC3A</i>	-0.986	2.72E-05
<i>PRR16</i>	1.417	2.41E-05	<i>GPR65</i>	-0.661	2.72E-05
<i>FLVCR2</i>	0.862	2.42E-05	<i>ATN1</i>	-0.581	2.74E-05
<i>ABHD10</i>	0.900	2.48E-05	<i>LYNX1</i>	-1.131	2.74E-05
<i>FRS3</i>	0.875	2.54E-05	<i>CYLD</i>	-0.407	2.80E-05
<i>VSIR</i>	0.605	2.54E-05	<i>BHLHE40</i>	-0.742	2.96E-05
<i>LINC01127</i>	1.368	2.55E-05	<i>MIR147B</i>	-1.852	3.01E-05
<i>LBHD1</i>	0.544	2.55E-05	<i>IRF2BP2</i>	-0.626	3.06E-05
<i>AC093323.1</i>	0.730	2.72E-05	<i>RRM2</i>	-2.505	3.14E-05
<i>RBP7</i>	0.565	2.84E-05	<i>ADAT3</i>	-0.489	3.16E-05
<i>AC026461.1</i>	0.697	3.16E-05	<i>PHLDA1</i>	-2.776	3.18E-05
<i>PIK3IP1</i>	0.574	3.30E-05	<i>SLC9A1</i>	-0.446	3.21E-05
<i>ASCC1</i>	0.452	3.51E-05	<i>SMAD3</i>	-0.530	3.48E-05
<i>MTIF3</i>	0.471	3.56E-05	<i>TRAF5</i>	-0.715	3.58E-05
<i>FES</i>	0.605	3.70E-05	<i>UPB1</i>	-1.167	3.70E-05
<i>DYNLT1</i>	0.488	3.70E-05	<i>OLR1</i>	-2.421	3.90E-05
<i>TAF5</i>	0.651	3.90E-05	<i>DENND5A</i>	-0.451	3.90E-05
<i>PHKG1</i>	0.730	4.16E-05	<i>DCUN1D3</i>	-1.353	3.90E-05
<i>AC116913.1</i>	0.669	4.34E-05	<i>TLCD3A</i>	-1.484	3.90E-05
<i>SNAPC5</i>	0.576	4.40E-05	<i>ERVK3-1</i>	-0.816	4.02E-05
<i>FXN</i>	0.551	4.43E-05	<i>PID1</i>	-0.910	4.02E-05
<i>SNHG7</i>	0.766	4.72E-05	<i>BACH1</i>	-0.860	4.02E-05



**Tabla suplementaria 30. Resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs sobreexpresados entre pacientes en remisión con tratamiento y pacientes en remisión sin tratamiento**

Category	Code	Term	FE*	p-value
CELULAR COMPONENT	GO:0005739	mitochondrion	2.29	3.62E-31
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0070125	mitochondrial translational elongation	7.41	4.89E-27
CELULAR COMPONENT	GO:0005743	mitochondrial inner membrane	3.31	6.13E-27
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0070126	mitochondrial translational termination	7.18	7.37E-26
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003735	structural constituent of ribosome	3.53	3.75E-15
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006412	translation	3.27	5.87E-14
CELULAR COMPONENT	GO:0005840	ribosome	3.63	1.20E-11
KEGG PATHWAY	hsa03010	Ribosome	3.70	1.14E-10
CELULAR COMPONENT	GO:0005762	mitochondrial large ribosomal subunit	6.42	8.72E-11
CELULAR COMPONENT	GO:0005759	mitochondrial matrix	2.54	2.57E-09
CELULAR COMPONENT	GO:0005829	cytosol	1.37	6.82E-09
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032543	mitochondrial translation	6.56	1.65E-07
KEGG PATHWAY	hsa01100	Metabolic pathways	1.56	3.33E-07
CELULAR COMPONENT	GO:0005763	mitochondrial small ribosomal subunit	7.50	4.17E-07
CELULAR COMPONENT	GO:0005761	mitochondrial ribosome	6.70	2.12E-06
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005515	protein binding	1.13	6.17E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032981	mitochondrial respiratory chain complex I assembly	3.96	4.41E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005730	nucleolus	1.63	5.75E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006120	mitochondrial electron transport, NADH to ubiquinone	4.29	1.21E-03
KEGG PATHWAY	hsa01130	Biosynthesis of antibiotics	2.25	2.99E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005747	mitochondrial respiratory chain complex I	4.10	5.46E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0008137	NADH dehydrogenase (ubiquinone) activity	4.01	4.57E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005654	nucleoplasm	1.27	1.19E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0044822	poly(A) RNA binding	1.43	9.07E-03
KEGG PATHWAY	hsa00620	Pyruvate metabolism	4.09	2.65E-03
MOLECULAR FUNCTION	GO:0009055	electron carrier activity	2.85	1.31E-02
KEGG PATHWAY	hsa05016	Huntington's disease	2.10	5.30E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005741	mitochondrial outer membrane	2.34	5.54E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0022625	cytosolic large ribosomal subunit	3.15	5.64E-03
KEGG PATHWAY	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	2.25	5.49E-03
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030150	protein import into mitochondrial matrix	6.18	7.25E-02
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006364	rRNA processing	2.02	7.88E-02
KEGG PATHWAY	hsa00190	Oxidative phosphorylation	2.27	9.42E-03
KEGG PATHWAY	hsa05010	Alzheimer's disease	2.10	9.42E-03
KEGG PATHWAY	hsa00071	Fatty acid degradation	3.59	9.42E-03
CELULAR COMPONENT	GO:0005742	mitochondrial outer membrane translocase complex	8.04	1.80E-02
CELULAR COMPONENT	GO:0005737	cytoplasm	1.14	1.80E-02
KEGG PATHWAY	hsa01200	Carbon metabolism	2.34	1.36E-02
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006413	translational initiation	2.20	2.55E-01
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003824	catalytic activity	1.98	1.40E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006626	protein targeting to mitochondrion	3.86	2.55E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006098	pentose-phosphate shunt	7.16	2.55E-01
CELULAR COMPONENT	GO:0070062	extracellular exosome	1.20	3.39E-02
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043983	histone H4-K12 acetylation	9.38	2.86E-01
KEGG PATHWAY	hsa00900	Terpenoid backbone biosynthesis	4.57	2.78E-02
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007040	lysosome organization	3.65	3.26E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0050650	chondroitin sulfate proteoglycan biosynthetic process	8.21	3.82E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:1904871	positive regulation of protein localization to Cajal body	8.21	3.82E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006108	malate metabolic process	8.21	3.82E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006614	SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	2.37	3.82E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0019083	viral transcription	2.23	3.82E-01
CELULAR COMPONENT	GO:0005832	chaperonin-containing T-complex	7.44	1.06E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043984	histone H4-K16 acetylation	4.60	5.48E-01
KEGG PATHWAY	hsa00280	Valine, leucine and isoleucine degradation	2.94	7.26E-02
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006283	transcription-coupled nucleotide-excision repair	2.48	6.37E-01
KEGG PATHWAY	hsa00630	Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	3.73	8.66E-02
CELULAR COMPONENT	GO:0005777	peroxisome	2.19	1.51E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0042769	DNA damage response, detection of DNA damage	3.28	8.22E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043981	histone H4-K5 acetylation	4.92	8.38E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043982	histone H4-K8 acetylation	4.92	8.38E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006296	nucleotide-excision repair, DNA incision, 5'-to lesion	3.19	8.58E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0055114	oxidation-reduction process	1.40	9.03E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0005975	carbohydrate metabolic process	1.81	9.05E-01
MOLECULAR FUNCTION	GO:0016787	hydrolase activity	1.75	1.00E+00
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0031333	negative regulation of protein complex assembly	4.63	9.34E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0031119	tRNA pseudouridine synthesis	8.75	9.34E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0055088	lipid homeostasis	3.03	9.89E-01
KEGG PATHWAY	hsa05012	Parkinson's disease	1.86	1.57E-01
CELULAR COMPONENT	GO:0005758	mitochondrial intermembrane space	2.35	2.74E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000184	nuclear-transcribed mRNA catabolic process, nonsense-mediated decay	1.99	9.99E-01
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0033539	fatty acid beta-oxidation using acyl-CoA dehydrogenase	4.38	9.99E-01

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 31. Top 100 de los resultados del análisis de vías (gene ontology) de los DEGs regulados a la baja entre pacientes en remisión con tratamiento y pacientes en remisión sin tratamiento**

Category	Code	Term	FE*	p-value
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005515	protein binding	1.23	3.57E-18
CELULAR COMPONENT	GO:0016020	membrane	1.56	1.22E-12
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0045944	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	1.81	6.52E-11
CELULAR COMPONENT	GO:0005829	cytosol	1.39	1.11E-10
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007165	signal transduction	1.72	1.11E-10
CELULAR COMPONENT	GO:0005886	plasma membrane	1.32	1.17E-09
CELULAR COMPONENT	GO:0005737	cytoplasm	1.27	1.80E-09
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000122	negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	1.88	2.53E-09
MOLECULAR FUNCTION	GO:0008134	transcription factor binding	2.50	4.10E-09
KEGG PATHWAY	hsa05152	Tuberculosis	2.79	4.48E-09
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006954	inflammatory response	2.19	2.22E-08
CELULAR COMPONENT	GO:0005925	focal adhesion	2.21	2.36E-08
CELULAR COMPONENT	GO:0048471	perinuclear region of cytoplasm	1.92	2.66E-08
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032722	positive regulation of chemokine production	9.10	3.87E-08
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0071222	cellular response to lipopolysaccharide	3.36	6.82E-08
CELULAR COMPONENT	GO:0045121	membrane raft	2.67	1.07E-07
KEGG PATHWAY	hsa05145	Toxoplasmosis	3.14	1.10E-07
KEGG PATHWAY	hsa05200	Pathways in cancer	1.98	1.49E-07
KEGG PATHWAY	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	3.40	2.30E-07
KEGG PATHWAY	hsa04668	TNF signaling pathway	3.11	2.35E-07
CELULAR COMPONENT	GO:0005654	nucleoplasm	1.34	3.39E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0034097	response to cytokine	4.60	3.43E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007249	I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	4.22	5.54E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030335	positive regulation of cell migration	2.60	6.93E-07
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043547	positive regulation of GTPase activity	1.82	8.80E-07
KEGG PATHWAY	hsa05168	Herpes simplex infection	2.43	1.10E-06
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003700	transcription factor activity, sequence-specific DNA binding	1.60	1.14E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0000139	Golgi membrane	1.81	1.19E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0008285	negative regulation of cell proliferation	1.99	1.28E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0001726	ruffle	3.47	1.63E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0051092	positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	2.86	1.97E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0009897	external side of plasma membrane	2.45	2.08E-06
KEGG PATHWAY	hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	2.77	2.49E-06
MOLECULAR FUNCTION	GO:0003924	GTPase activity	2.31	2.86E-06
KEGG PATHWAY	hsa05169	Epstein-Barr virus infection	2.73	3.46E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0009986	cell surface	1.81	3.57E-06
KEGG PATHWAY	hsa04380	Osteoclast differentiation	2.63	4.40E-06
MOLECULAR FUNCTION	GO:0019901	protein kinase binding	1.96	4.60E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007264	small GTPase mediated signal transduction	2.23	4.66E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0005794	Golgi apparatus	1.60	6.01E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0005887	integral component of plasma membrane	1.45	6.36E-06
KEGG PATHWAY	hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	2.36	8.65E-06
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006351	transcription, DNA-templated	1.35	9.12E-06
CELULAR COMPONENT	GO:0005913	cell-cell adherens junction	2.03	1.32E-05
KEGG PATHWAY	hsa04066	HIF-1 signaling pathway	2.83	1.98E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0043209	myelin sheath	2.55	2.68E-05
KEGG PATHWAY	hsa04015	Rap1 signaling pathway	2.11	2.68E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0045893	positive regulation of transcription, DNA-templated	1.72	3.01E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0043231	intracellular membrane-bounded organelle	1.71	3.35E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006955	immune response	1.80	3.38E-05
KEGG PATHWAY	hsa05140	Leishmaniasis	3.13	3.59E-05
CELULAR COMPONENT	GO:0010008	endosome membrane	2.33	4.34E-05
KEGG PATHWAY	hsa05164	Influenza A	2.20	5.27E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0002224	toll-like receptor signaling pathway	5.21	6.50E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043123	positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	2.36	6.70E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0031532	actin cytoskeleton reorganization	3.89	7.95E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032496	response to lipopolysaccharide	2.32	9.19E-05
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0030033	microvillus assembly	6.62	9.26E-05
KEGG PATHWAY	hsa04510	Focal adhesion	2.03	1.02E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005622	intracellular	1.40	1.03E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000165	MAPK cascade	1.99	1.05E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005768	endosome	2.12	1.08E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0070374	positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	2.25	1.09E-04
KEGG PATHWAY	hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	2.47	1.10E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0008360	regulation of cell shape	2.41	1.32E-04
KEGG PATHWAY	hsa05321	Inflammatory bowel disease (IBD)	3.08	1.33E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0017017	MAP kinase tyrosine/serine/threonine phosphatase activity	7.64	1.34E-04
KEGG PATHWAY	hsa05166	HTLV-1 infection	1.89	1.38E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0043066	negative regulation of apoptotic process	1.70	1.42E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005525	GTP binding	1.77	1.44E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0015026	coreceptor activity	4.73	1.52E-04

BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006915	apoptotic process	1.61	1.52E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0045444	fat cell differentiation	3.08	1.58E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007155	cell adhesion	1.69	1.75E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0005085	guanyl-nucleotide exchange factor activity	2.53	2.04E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0001205	transcriptional activator activity, RNA polymerase II distal enhancer sequence-specific binding	5.11	2.15E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005667	transcription factor complex	2.16	2.27E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0000188	inactivation of MAPK activity	5.06	2.30E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032743	positive regulation of interleukin-2 production	7.03	2.32E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0032755	positive regulation of interleukin-6 production	3.75	2.38E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0031625	ubiquitin protein ligase binding	1.88	2.57E-04
KEGG PATHWAY	hsa04010	MAPK signaling pathway	1.85	2.70E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0007259	JAK-STAT cascade	4.39	2.81E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0006366	transcription from RNA polymerase II promoter	1.62	2.98E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0098641	cadherin binding involved in cell-cell adhesion	1.86	3.21E-04
KEGG PATHWAY	hsa04210	Apoptosis	2.98	3.36E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0034162	toll-like receptor 9 signaling pathway	6.56	3.63E-04
KEGG PATHWAY	hsa05222	Small cell lung cancer	2.61	3.80E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0071456	cellular response to hypoxia	2.64	3.92E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0060333	interferon-gamma-mediated signaling pathway	2.97	4.05E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0001666	response to hypoxia	2.13	4.89E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0004871	signal transducer activity	2.02	5.15E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0031410	cytoplasmic vesicle	1.96	5.22E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0035556	intracellular signal transduction	1.68	5.47E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0045599	negative regulation of fat cell differentiation	3.68	5.70E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0002446	neutrophil mediated immunity	7.67	5.77E-04
KEGG PATHWAY	hsa04014	Ras signaling pathway	1.85	5.90E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0050731	positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	2.74	5.93E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0004872	receptor activity	1.96	6.43E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0042127	regulation of cell proliferation	2.05	6.44E-04
KEGG PATHWAY	hsa05211	Renal cell carcinoma	2.80	6.62E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005634	nucleus	1.14	6.67E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0000977	RNA polymerase II regulatory region sequence-specific DNA binding	1.98	7.04E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0001227	transcriptional repressor activity, RNA polymerase II transcription regulatory region sequence-speci	3.13	7.10E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0005769	early endosome	1.95	7.31E-04
MOLECULAR FUNCTION	GO:0032452	histone demethylase activity	4.94	7.56E-04
BIOLOGICAL PROCESS	GO:0035924	cellular response to vascular endothelial growth factor stimulus	4.89	8.00E-04
CELULAR COMPONENT	GO:0043235	receptor complex	2.34	8.08E-04

\*FE = Fold Enrichment

**Tabla suplementaria 32. Resultados más interesantes del análisis de integración**

Comparativa	gene	meth	FDR	R	R2
ACG-CTRL	<i>FKBP5</i>	cg03546163	1.24E-03	-0.519	0.269
	<i>ITGA7</i>	cg24773560	3.03E-02	0.436	0.190
ACT - RT	<i>ZBTB16</i>	cg25345365	1.24E-11	-0.735	0.541
	<i>ETS2</i>	cg06804705	8.12E-09	-0.681	0.463
	<i>MAPKAPK2</i>	cg20157782	3.17E-08	-0.667	0.445
	<i>FAM20A</i>	cg24098807	6.93E-08	-0.658	0.433
	<i>CD22</i>	cg00090974	9.18E-08	-0.655	0.429
	<i>HIF1A</i>	cg03725784	2.64E-07	-0.643	0.414
	<i>PI4KB</i>	cg03616833	1.98E-05	-0.587	0.345
	<i>CD163</i>	cg07870733	7.04E-05	-0.568	0.323
	<i>ZBTB16</i>	cg14388315	8.35E-05	-0.566	0.320
	<i>CD163L1</i>	cg07870733	1.46E-04	-0.557	0.310
	<i>ADAMTS2</i>	cg00854503	3.07E-04	0.544	0.296
	<i>ARL4C</i>	cg14160339	3.24E-04	-0.543	0.295
	<i>GAB2</i>	cg17731952	3.25E-04	-0.543	0.295
	<i>MIA3</i>	cg02974085	3.44E-04	0.542	0.294
	<i>CD244</i>	cg15313204	4.15E-04	0.539	0.290
	<i>CD22</i>	cg03339288	6.26E-04	-0.531	0.282
	<i>SLC46A3</i>	cg16105531	6.53E-04	0.531	0.282
	<i>TBCE</i>	cg00242096	6.69E-04	0.530	0.281
	<i>TBCE</i>	cg00242096	6.69E-04	0.530	0.281
	<i>ZNF529</i>	cg00090974	1.02E-03	-0.523	0.273
	<i>CD84</i>	cg15313204	1.04E-03	-0.522	0.273
	<i>TACC3</i>	cg25167237	1.09E-03	0.521	0.272
	<i>RRN3P3</i>	cg05161374	1.10E-03	-0.521	0.272
	<i>ADAMTS2</i>	cg02052156	1.63E-03	0.513	0.263
	<i>ZNF687</i>	cg03616833	2.49E-03	-0.504	0.254
	<i>FOXP4</i>	cg13487614	3.33E-03	-0.498	0.248
	<i>GGCT</i>	cg07726632	3.42E-03	0.497	0.247
	<i>PRMT1</i>	cg12547452	3.50E-03	0.497	0.247
	<i>ITPA</i>	cg20045209	3.50E-03	0.497	0.247
	<i>AQP9</i>	cg27307975	3.54E-03	-0.496	0.247
	<i>H2AW</i>	cg01667861	3.58E-03	-0.496	0.246
	<i>METTL1</i>	cg01643513	3.58E-03	-0.496	0.246
	<i>SYNC</i>	cg25900515	3.62E-03	0.496	0.246
	<i>MEA1</i>	cg13487614	3.69E-03	0.496	0.246
	<i>ZDHHC8</i>	cg21935521	3.71E-03	0.495	0.245
	<i>ZNF410</i>	cg07965566	3.76E-03	-0.495	0.245
	<i>WDR86</i>	cg03550138	3.77E-03	0.495	0.245
	<i>GIMAP1</i>	cg03550138	3.82E-03	0.495	0.245
	<i>AC006027.1</i>	cg07726632	3.83E-03	0.495	0.245
	<i>REPIN1</i>	cg03550138	3.95E-03	0.494	0.244
	<i>ANXA9</i>	cg03616833	4.01E-03	0.494	0.244
	<i>AC005520.3</i>	cg07965566	4.04E-03	-0.493	0.243
	<i>ALDH1A2</i>	cg27307975	4.10E-03	-0.493	0.243
	<i>MAPK8</i>	cg20018086	4.29E-03	-0.492	0.242
	<i>IGSF8</i>	cg15313204	4.37E-03	0.491	0.242
	<i>NAB2</i>	cg14338062	4.39E-03	-0.491	0.241



## 8. REFERENCIAS

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603–6.
2. Younger DS. Giant Cell Arteritis. *Neurol Clin*. 2019;37(2):335–44.
3. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2022;7(1).
4. Servadei F, Bastanelli S, Naccarato S. From the Tadhkirat of Ali ibn Isa of Baghdad (c. 940-1010 AD)1 an ancient description of what may be temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(4):528.
5. Ross R. From the Archives of Surgery Sir Jonathan Hutchinson's (1829-1913) modern description of symmetrical temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(9):1192.
6. Pearce JM. Sir Jonathan Hutchinson (1828-1913) and an early description of temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):216.
7. Schmidt M. INTRACRANIAL ANEURYSMS. *Brain*. 1931 Jan 1;53(4):489–540.
8. Horton B, Magath T, Brown G. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. Vol. 7, *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1932. p. 700–1.
9. Boes CJ. Bayard Horton's clinicopathological description of giant cell (temporal) arteritis. *Cephalalgia*. 2007 Jan;27(1):68–75.
10. Cordier JF, Rousset H, Sibille M, Pasquier J. [Early and unusual presentation of temporal arteritis. A report of 7 cases (author's transl)]. *Sem Hop*. 1979;55(1–2):20–5.
11. Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1071–83.
12. Gilmour JR. Giant-cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol*. 1941 Sep 1;53(2):263–77.
13. Paulley JW, Hughes JP. Giant-cell Arteritis, or Arteritis of the Aged. *Br Med J*. 1960 Nov 11;2(5212):1562.
14. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187–92.
15. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):269–76.
16. Sato H, Inoue M, Muraoka W, Kamatani T, Asoda S, Kawana H, et al. Jaw claudication is the only clinical predictor of giant-cell arteritis. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol*. 2017 May 1;29(3):264–9.

17. Peral-Cagigal B, Pérez-Villar Á, Redondo-González LM, García-Sierra C, Morante-Silva M, Madrigal-Rubiales B, et al. Temporal headache and jaw claudication may be the key for the diagnosis of giant cell arteritis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 May 1;23(3):e290.
18. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(5):283–92.
19. Vodopivec I, Rizzo JF. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2018 Feb 1;57(suppl\_2):ii63–72.
20. Hočevar A, Ješe R, Tomšič M, Rotar Z. Risk factors for severe cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2020 Oct 1;59(10):2953–9.
21. Kumar R, Gupta H, Jadhav A, Khadilkar S V. Bitemporal Scalp, Lip and Tongue Necrosis in Giant Cell Arteritis: A Rare Presentation. *Indian J Dermatol*. 2013 Jul;58(4):328.
22. Espitia O, Agard C. Scalp Necrosis in Giant Cell Arteritis. *Mayo Clin Proc*. 2021 Apr 1;96(4):987–8.
23. Liozon E, Boutros-Toni F, Ly K, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Silent, or masked, giant cell arteritis is associated with a strong inflammatory response and a benign short term course. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1272–6.
24. Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Butjosa M, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1170–6.
25. De Boysson H, Lambert M, Liozon E, Boutemy J, Maigné G, Ollivier Y, et al. Giant-cell arteritis without cranial manifestations: Working diagnosis of a distinct disease pattern. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun 1;95(26).
26. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E, et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar 15;59(3):422–30.
27. García-Martínez A, Arguis P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct 1;73(10):1826–32.
28. Espitia O, Blonz G, Urbanski G, Landron C, Connault J, Lavigne C, et al. Symptomatic aortitis at giant cell arteritis diagnosis: a prognostic factor of aortic event. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec 1;23(1):1–7.
29. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2017 1310. 2017 Sep 14;13(10):578–92.

30. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 1;79(1):19–130.
31. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1122–8.
32. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Dec 1;74(12):1881–9.
33. Gonzalez-Gay MA. The diagnosis and management of patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7).
34. Farina N, Tomelleri A, Campochiaro C, Dagna L. Giant cell arteritis: Update on clinical manifestations, diagnosis, and management. *Eur J Intern Med*. 2023 Jan 1;107:17–26.
35. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Paz-Carreira J, et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):277–90.
36. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Hunder GG. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Sep;8(9):509–21.
37. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Jo<sup>ˆ</sup> J, Goronzy JJ. TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS Interleukin-6 as a Biologic Marker of Disease Activity. *ARTHRITIS Rheum*. 2000;43(5):1041–8.
38. Prieto-González S, Arguis P, Cid MC. Imaging in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jan 11;27(1):53–62.
39. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May 1;77(5):636–43.
40. Prieto-González S, Villarreal-Compagny M, Cid MC. Usefulness of imaging techniques in the management of giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)*. 2019 Jun 21;152(12):495–501.
41. Hernández-Rodríguez J, Murgia G, Villar I, Campo E, MacKie SL, Chakrabarty A, et al. Description and Validation of Histological Patterns and Proposal of a Dynamic Model of Inflammatory Infiltration in Giant-cell Arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar 4;95(8).
42. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2020 May 1;59(5):1011–20.
43. Ruediger C, Ninan J, Dyer K, Lyne S, Tieu J, Black RJ, et al. Diagnosis of giant cell



- arteritis by temporal artery biopsy is associated with biopsy length. *Front Med.* 2022 Nov 28;9:3500.
44. Pfeil A, Oelzner P, Hellmann P. The treatment of giant cell arteritis in different clinical settings. *Front Immunol.* 2019 Jan 24;10(JAN):3129.
  45. Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ. Efficacy of Methotrexate in Real-world Management of Giant Cell Arteritis: A Case-control Study. *J Rheumatol.* 2019;46(5):501–8.
  46. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):317–28.
  47. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017 Apr 1;69(4):837–45.
  48. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, Brouwer E, Dagna L, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of mavrimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 May 1;81(5):653–61.
  49. Venhoff N, Schmidt WA, Lamprecht P, Tony HP, App C, Sieder C, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with giant cell arteritis: study protocol for a randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Trials.* 2021 Dec 1;22(1).
  50. Deshayes S, Ly KH, Rieu V, Maigne G, Martin Silva N, Manrique A, et al. Steroid-sparing effect of anakinra in giant-cell arteritis: a case series with clinical, biological and iconographic long-term assessments. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 1;61(1):400–6.
  51. Sanada A, Abe N, Bohgaki M, Kasahara H. Therapeutic effectiveness of upadacitinib combined with glucocorticoid on remission induction and maintenance in giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2022 Aug 29;61(9):e274–6.
  52. Castañeda S, Prieto-Peña D, Vicente-Rabaneda EF, Triguero-Martínez A, Roy-Vallejo E, Atienza-Mateo B, et al. Advances in the Treatment of Giant Cell Arteritis. *J Clin Med.* 2022 Mar 1;11(6).
  53. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(1):22–34.
  54. Sharma A, Mohammad A, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Oct 1;50(5):1040–8.
  55. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1454–61.

56. Pipitone N, Salvarani C. The role of infectious agents in the pathogenesis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):897.
57. Van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CGM. Infectious triggers for vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):416–23.
58. Bhatt AS, Manzo VE, Pedamallu CS, Duke F, Cai D, Bienfang DC, et al. In search of a candidate pathogen for giant cell arteritis: sequencing-based characterization of the giant cell arteritis microbiome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66(7):1939–44.
59. Nagel MA, White T, Khmeleva N, Rempel A, Boyer PJ, Bennett JL, et al. Analysis of Varicella-Zoster Virus in Temporal Arteries Biopsy Positive and Negative for Giant Cell Arteritis. *JAMA Neurol*. 2015 Nov 1;72(11):1281–7.
60. Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 Mar;19(2):201–7.
61. Mohan S V., Liao YJ, Kim JW, Goronzy JJ, Weyand CM. Giant cell arteritis: immune and vascular aging as disease risk factors. *Arthritis Res Ther*. 2011 Aug 2;13(4):231.
62. Low estrogen levels are implicated in pathogenesis of giant cell arteritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 27. 2006 Jul;2(7):352–352.
63. Terrades-Garcia N, Cid MC. Pathogenesis of giant-cell arteritis: how targeted therapies are influencing our understanding of the mechanisms involved. *Rheumatology*. 2018 Feb 1;57(suppl\_2):ii51–62.
64. Carmona FD, González-Gay MA, Martín J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):6–18.
65. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Giant Cell Arteritis. *Rare Dis Immune Syst*. 2019;129–49.
66. Renauer P, Coit P, Sawalha AH. Epigenetics and Vasculitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Jun 1;50(3):357–66.
67. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, Planas-Rigol E, Martin L, Cid MC, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev*. 2017 Aug 1;16(8):833–44.
68. Robinette ML, Rao DA, Monach PA. The Immunopathology of Giant Cell Arteritis Across Disease Spectra. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12.
69. Akiyama M, Ohtsuki S, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Innate and Adaptive Immunity in Giant Cell Arteritis. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;11:3860.
70. Wen Z, Shen Y, Berry G, Shahram F, Li Y, Watanabe R, et al. The microvascular niche instructs T cells in large vessel vasculitis via the VEGF-Jagged 1-Notch pathway. *Sci Transl Med*. 2017 Jul 19;9(399).
71. Watanabe R, Maeda T, Zhang H, Berry GJ, Zeisbrich M, Brockett R, et al. MMP

- (Matrix Metalloprotease)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circ Res.* 2018;123(6):700–15.
72. Planas-Rigol E, Corbera-Bellalta M, Espígol-Frigolé G, Terrades-García N, Alba MA, Prieto-González S, et al. Giant-Cell Arteritis: Immunopathogenic Mechanisms Involved in Vascular Inflammation and Remodeling. 2015;
  73. Mazurek R, Dave JM, Chandran RR, Misra A, Sheikh AQ, Greif DM. Vascular cells in blood vessel wall development and disease. *Adv Pharmacol.* 2017;78:323.
  74. Michailidou D, Mustelin T, Lood C. Role of Neutrophils in Systemic Vasculitides. *Front Immunol.* 2020 Dec 17;11:3322.
  75. Samson M, Greigert H, Ciudad M, Gerard C, Ghesquière T, Trad M, et al. Improvement of Treg immune response after treatment with tocilizumab in giant cell arteritis. *Clin Transl Immunol.* 2021 Jan 1;10(9):e1332.
  76. Reitsema RD, Boots AMH, van der Geest KSM, Sandovici M, Heeringa P, Brouwer E. CD8+ T Cells in GCA and GPA: Bystanders or Active Contributors? *Front Immunol.* 2021 Mar 18;12:792.
  77. Van Der Geest KSM, Abdulahad WH, Chalan P, Rutgers A, Horst G, Huitema MG, et al. Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2014;66(7):1927–38.
  78. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. Mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule. *J Clin Invest.* 1992;90(6):2355–61.
  79. Rauzy O, Fort M, Nourhashemi F, Alric L, Juchet H, Ecoiffier M, et al. Relation between HLA DRB1 alleles and corticosteroid resistance in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(6):380–2.
  80. GONZALEZ-GAY MA, GARCIA-PORRUA C, HAJEER AH, DABABNEH A, OLLIER WER. HLA-DRB1\*04 may be a marker of severity in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Jul 1;59(7):574–574.
  81. Márquez A, Solans R, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Castañeda S, Ramentol M, et al. A candidate gene approach identifies an IL33 genetic variant as a novel genetic risk factor for GCA. *PLoS One.* 2014 Nov 19;9(11).
  82. Márquez A, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, Castañeda S, Fernández-Contreras ME, et al. Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1742–5.
  83. Boiardi L, Casali B, Nicoli D, Farnetti E, Chen Q, Macchioni P, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2003;30(10).
  84. Rueda B, Lopez-Nevot MA, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. A functional variant of vascular endothelial growth factor is associated

- with severe ischemic complications in giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2005;32(9).
85. Serrano A, Carmona FD, Castañeda S, Solans R, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, et al. Evidence of association of the NLRP1 gene with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):628–9.
  86. Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2015 Apr 2;96(4):565–80.
  87. Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, Hernández-Rodríguez J, Monach PA, Castañeda S, et al. A Genome-wide Association Study Identifies Risk Alleles in Plasminogen and P4HA2 Associated with Giant Cell Arteritis. *Am J Hum Genet.* 2017 Jan 1;100(1):64.
  88. Serrano A, Márquez A, Mackie SL, Carmona FD, Solans R, Miranda-Filloo JA, et al. Identification of the PTPN22 functional variant R620W as susceptibility genetic factor for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1882–6.
  89. Acosta-Herrera M, González-Gay MA, Martín J, Márquez A. Leveraging Genetic Findings for Precision Medicine in Vasculitis. *Front Immunol.* 2019 Aug 2;10:1796.
  90. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):10–3.
  91. Zemach A, McDaniel IE, Silva P, Zilberman D. Genome-wide evolutionary analysis of eukaryotic DNA methylation. *Science.* 2010 May 14;328(5980):916–9.
  92. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002 Jan 1;16(1):6–21.
  93. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012 137. 2012 May 29;13(7):484–92.
  94. Ortiz-Fernández L, Carmona FD, López-Mejías R, González-Escribano MF, Lyons PA, Morgan AW, et al. Cross-phenotype analysis of Immunochip data identifies KDM4C as a relevant locus for the development of systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Apr 1;77(4):589–95.
  95. Lee TI, Young RA. Transcriptional regulation and its misregulation in disease. *Cell.* 2013 Mar 14;152(6):1237–51.
  96. Gurung AB. Human transcriptome profiling: applications in health and disease. *Transcr Profiling Prog Prospect.* 2023 Jan 1;373–95.
  97. Holoch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet* 2015 162. 2015 Jan 2;16(2):71–84.
  98. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009 Jan 23;136(2):215–33.

99. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med.* 1994 Oct 1;121(7):484–91.
100. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology.* 2004 Mar 1;43(3):294–301.
101. Ciccía F, Alessandro R, Rizzo A, Principe S, Raiata F, Cavazza A, et al. Expression of interleukin-32 in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul 1;63(7):2097–104.
102. Ciccía F, Rizzo A, Maugeri R, Alessandro R, Croci S, Guggino G, et al. Ectopic expression of CXCL13, BAFF, APRIL and LT- $\beta$  is associated with artery tertiary lymphoid organs in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan 1;76(1):235–43.
103. Espígol-Frigolé G, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Segarra M, García-Martínez A, et al. Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 1;72(9):1481–7.
104. Segarra M, García-Martínez A, Sánchez M, Hernández-Rodríguez J, Lozano E, Grau JM, et al. Gelatinase expression and proteolytic activity in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov 1;66(11):1429–35.
105. Kuret T, Burja B, Feichtinger J, Thallinger GG, Frank-Bertoncelj M, Lakota K, et al. Gene and miRNA expression in giant cell arteritis—a concise systematic review of significantly modified studies. *Clin Rheumatol.* 2019 Feb 14;38(2):307–16.
106. Rodríguez-Pla A, Martínez-Murillo F, Savino PJ, Eagle RC, Seo P, Soloski MJ. MMP-12, a novel matrix metalloproteinase associated with giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2009 Nov 1;48(11):1460–1.
107. De Smit E, Lukowski SW, Anderson L, Senabouth A, Dauey K, Song S, et al. Longitudinal expression profiling of CD4+ and CD8+ cells in patients with active to quiescent giant cell arteritis. *BMC Med Genomics.* 2018 Jul 23;11(1).
108. Adriawan IR, Atschekzei F, Dittrich-Breiholz O, Garantziotis P, Hirsch S, Risser LM, et al. Novel aspects of regulatory T cell dysfunction as a therapeutic target in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan 1;81(1):124–31.
109. Matsumoto K, Suzuki K, Yoshida H, Magi M, Matsumoto Y, Noguchi-Sasaki M, et al. Distinct gene signatures of monocytes and B cells in patients with giant cell arteritis: a longitudinal transcriptome analysis. *Arthritis Res Ther.* 2023 Dec 1;25(1):1–9.
110. Croci S, Zerbini A, Boiardi L, Muratore F, Bisagni A, Nicoli D, et al. MicroRNA

- markers of inflammation and remodelling in temporal arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug 1;75(8):1527–33.
111. Bolha L, Pizem J, Frank-Bertoncelj M, Hocevar A, Tomsic M, Jurcic V. Identification of microRNAs and their target gene networks implicated in arterial wall remodelling in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2020 Nov 1;59(11):3540–52.
  112. Bolha L, Hočevnar A, Suljič A, Jurčić V. Inflammatory Cell Composition and Immune-Related microRNA Signature of Temporal Artery Biopsies From Patients With Giant Cell Arteritis. *Front Immunol*. 2021 Dec 23;12.
  113. Suljič A, Hočevnar A, Jurčić V, Bolha L. Evaluation of Arterial Histopathology and microRNA Expression That Underlie Ultrasonography Findings in Temporal Arteries of Patients with Giant Cell Arteritis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 1;24(2):1572.
  114. Morante-Palacios O, Ballestar E. shinyÉPICO: a graphical pipeline to analyze Illumina DNA methylation arrays. *Bioinformatics*. 2021 Apr 19;37(2):257–9.
  115. Aryee MJ, Jaffe AE, Corrada-Bravo H, Ladd-Acosta C, Feinberg AP, Hansen KD, et al. Minfi: a flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays. *Bioinformatics*. 2014 May 15;30(10):1363–9.
  116. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-seq and microarray studies. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan 6;43(7):e47.
  117. Bioconductor - IlluminaHumanMethylationEPICmanifest [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: <https://bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/IlluminaHumanMethylationEPICmanifest.html>
  118. Teschendorff AE, Gao Y, Jones A, Ruebner M, Beckmann MW, Wachter DL, et al. DNA methylation outliers in normal breast tissue identify field defects that are enriched in cancer. *Nat Commun* 2016 71. 2016 Jan 29;7(1):1–12.
  119. Andrés-León E, Núñez-Torres R, Rojas AM. miARma-Seq: a comprehensive tool for miRNA, mRNA and circRNA analysis. *Sci Reports* 2016 61. 2016 May 11;6(1):1–8.
  120. Babraham Bioinformatics - FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
  121. Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, et al. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics*. 2013 Jan;29(1):15–21.
  122. Reeb PD, Bramardi SJ, Steibel JP. Assessing Dissimilarity Measures for Sample-Based Hierarchical Clustering of RNA Sequencing Data Using Plasmode Datasets. *PLoS One*. 2015 Jul 10;10(7).

123. Nikolayeva O, Robinson MD. edgeR for differential RNA-seq and ChIP-seq analysis: an application to stem cell biology. *Methods Mol Biol.* 2014;1150:45–79.
124. Robinson MD, Oshlack A. A scaling normalization method for differential expression analysis of RNA-seq data. *Genome Biol.* 2010 Mar 2;11(3):1–9.
125. McLean CY, Bristor D, Hiller M, Clarke SL, Schaar BT, Lowe CB, et al. GREAT improves functional interpretation of cis-regulatory regions. *Nat Biotechnol* 2010 285. 2010 May 2;28(5):495–501.
126. Heinz S, Benner C, Spann N, Bertolino E, Lin YC, Laslo P, et al. Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities. *Mol Cell.* 2010 May 28;38(4):576–89.
127. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc* 2009 41. 2008 Dec 18;4(1):44–57.
128. Shabalin AA. Matrix eQTL: ultra fast eQTL analysis via large matrix operations. *Bioinformatics.* 2012 May;28(10):1353–8.
129. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2011 1111. 2011 Oct 10;11(11):762–74.
130. Stanley ER, Chitu V. CSF-1 Receptor Signaling in Myeloid Cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(6).
131. McDermott E, Ryan EJ, Tosetto M, Gibson D, Burrage J, Keegan D, et al. DNA Methylation Profiling in Inflammatory Bowel Disease Provides New Insights into Disease Pathogenesis. *J Crohns Colitis.* 2016 Jan 1;10(1):77–86.
132. Morante-Palacios O, Ciudad L, Micheroli R, De La Calle-Fabregat C, Li T, Barbisan G, et al. Coordinated glucocorticoid receptor and MAFB action induces tolerogenesis and epigenome remodeling in dendritic cells. *Nucleic Acids Res.* 2022 Jan 11;50(1):108–26.
133. JW J, JG J, EC S, HI C, HY K, ML C, et al. Soluble CD93 induces differentiation of monocytes and enhances TLR responses. *J Immunol.* 2010;185(8).
134. Vo A Van, Takenaka E, Shibuya A, Shibuya K. Expression of DNAM-1 (CD226) on inflammatory monocytes. *Mol Immunol.* 2016 Jan 1;69:70–6.
135. Ozato K, Shin DM, Chang TH, Morse HC. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2008 Nov;8(11):849.
136. Ortiz-Fernández L, López-Mejías R, Carmona FD, Castaño-Nuñez AL, Lyons PA, Caruz A, et al. The role of a functional variant of TYK2 in vasculitides and infections. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Sep 1;38(5):949–55.
137. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Choi JY, et al. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet’s

- disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1510–6.
138. Liao Y-C, Liang W-G, Chen F-W, Hsu J-H, Yang J-J, Chang M-S. IL-19 Induces Production of IL-6 and TNF- $\alpha$  and Results in Cell Apoptosis Through TNF- $\alpha$ . *J Immunol*. 2002 Oct 15;169(8):4288–97.
  139. Shim Y-J, Kang B-H, Jeon H-S, Park I-S, Lee K-U, Lee I-K, et al. Clusterin induces matrix metalloproteinase-9 expression via ERK1/2 and PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathways in monocytes/macrophages. *J Leukoc Biol*. 2011 Jul 8;90(4):761–9.
  140. Lopez RD, Waller EK, Lu PH, Negrin RS. CD58/LFA-3 and IL-12 provided by activated monocytes are critical in the in vitro expansion of CD56+ T cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2001;49(12):629–40.
  141. Oyewole-Said D, Konduri V, Vazquez-Perez J, Weldon SA, Levitt JM, Decker WK. Beyond T-Cells: Functional Characterization of CTLA-4 Expression in Immune and Non-Immune Cell Types. *Front Immunol*. 2020 Dec 15;11:3168.
  142. Feinberg MW, Wara AK, Cao Z, Lebedeva MA, Rosenbauer F, Iwasaki H, et al. The Kruppel-like factor KLF4 is a critical regulator of monocyte differentiation. *EMBO J*. 2007 Sep 9;26(18):4138.
  143. Wright MB, Seifert RA, Bowen-Pope DF. Protein-Tyrosine Phosphatases in the Vessel Wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1189–98.
  144. Grill M, Syme TE, Noçon AL, Lu AZX, Hancock D, Rose-John S, et al. Strawberry notch homolog 2 is a novel inflammatory response factor predominantly but not exclusively expressed by astrocytes in the central nervous system. *Glia*. 2015 Oct 1;63(10):1738–52.
  145. Syme TE, Grill M, Hayashida E, Viengkhou B, Campbell IL, Hofer MJ. Strawberry notch homolog 2 regulates the response to interleukin-6 in the central nervous system. *J Neuroinflammation*. 2022 Dec 1;19(1):1–17.
  146. Champion TC, Partridge LJ, Ong SM, Malleret B, Wong SC, Monk PN. Monocyte subsets have distinct patterns of tetraspanin expression and different capacities to form multinucleate giant cells. *Front Immunol*. 2018 Jun 8;9(JUN):1.
  147. Alarcón-Riquelme ME. Role of RUNX in autoimmune diseases linking rheumatoid arthritis, psoriasis and lupus. *Arthritis Res Ther* 2004 64. 2004 Jun 21;6(4):1–5.
  148. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Mar;43(3):294–301.
  149. Cook SA, Schafer S. Hiding in Plain Sight: Interleukin-11 Emerges as a Master Regulator of Fibrosis, Tissue Integrity, and Stromal Inflammation. *Annu Rev Med*. 2020 Jan 27;71:263–76.



150. Hamik A, Wang B, Jain MK. Transcriptional regulators of angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Sep 1;26(9):1936–47.
151. Rajasekaran S, Vaz M, Reddy SP. Fra-1/AP-1 transcription factor negatively regulates pulmonary fibrosis in vivo. *PLoS One.* 2012 Jul 24;7(7).
152. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Rollin BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(1):73–80.
153. Renoux F, Stellato M, Haftmann C, Vogetseder A, Huang R, Subramaniam A, et al. The AP1 Transcription Factor Fosl2 Promotes Systemic Autoimmunity and Inflammation by Repressing Treg Development. *Cell Rep.* 2020 Jun 30;31(13).
154. Lehtonen A, Veckman V, Nikula T, Lahesmaa R, Kinnunen L, Matikainen S, et al. Differential expression of IFN regulatory factor 4 gene in human monocyte-derived dendritic cells and macrophages. *J Immunol.* 2005 Nov 15;175(10):6570–9.
155. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More than suppression: Glucocorticoid action on monocytes and macrophages. *Front Immunol.* 2019 Aug 27;10(AUG):2028.
156. Hudson WH, Vera IMSD, Nwachukwu JC, Weikum ER, Herbst AG, Yang Q, et al. Cryptic glucocorticoid receptor-binding sites pervade genomic NF- $\kappa$ B response elements. *Nat Commun* 2018 9. 2018 Apr 6;9(1):1–13.
157. Xavier AM, Anunciato AKO, Rosenstock TR, Glezer I. Gene expression control by glucocorticoid receptors during innate immune responses. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Apr 19;7(APR):31.
158. Suleiman L, Négrier C, Boukerche H. Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Dec;88(3):637–54.
159. Fu Y, Yingrong L, Wang Q, Liu X, He W, Zhang H, et al. Overexpression of clusterin promotes angiogenesis via the vascular endothelial growth factor in primary ovarian cancer. *Mol Med Rep.* 2013 Jun;7(6):1726–32.
160. Parthasarathy V, Martin F, Higginbottom A, Murray H, Moseley GW, Read RC, et al. Distinct roles for tetraspanins CD9, CD63 and CD81 in the formation of multinucleated giant cells. *Immunology.* 2009 Jun;127(2):237–48.
161. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3.
162. Lukaszewicz AC, Grienay M, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Faivre V, Boval B, et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2746–52.
163. Gren ST, Rasmussen TB, Janciauskiene S, Hakansson K, Gerwien JG, Grip O. A

- Single-Cell Gene-Expression Profile Reveals Inter-Cellular Heterogeneity within Human Monocyte Subsets. *PLoS One*. 2015 Dec 1;10(12):e0144351.
164. Hofer TPJ, Frankenberger M, Mages J, Lang R, Hoffmann R, Colige A, et al. Tissue-specific induction of ADAMTS2 in monocytes and macrophages by glucocorticoids. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(3):323–32.
  165. Kokkinopoulou I, Moutsatsou P. Mitochondrial Glucocorticoid Receptors and Their Actions. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 1;22(11).
  166. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene–Stress–Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacol* 2016 411. 2015 Aug 13;41(1):261–74.
  167. Cheng H, Pablico SJ, Lee J, Chang JS, Yu S. Zinc Finger Transcription Factor Zbtb16 Coordinates the Response to Energy Deficit in the Mouse Hypothalamus. *Front Neurosci*. 2020 Dec 1;14.
  168. Tong M, Tai HH. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase can be induced by dexamethasone and other glucocorticoids at the therapeutic level in A549 human lung adenocarcinoma cells. *Arch Biochem Biophys*. 2005 Mar 1;435(1):50–5.
  169. Kowal K, Silver R, Sławińska E, Bielecki M, Chyczewski L, Kowal-Bielecka O. CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(3):365–74.
  170. Moeller JB, Nielsen MJ, Reichhardt MP, Schlosser A, Sorensen GL, Nielsen O, et al. CD163-L1 is an endocytic macrophage protein strongly regulated by mediators in the inflammatory response. *J Immunol*. 2012 Mar 1;188(5):2399–409.
  171. Fung KY, Louis C, Metcalfe RD, Kosasih CC, Wicks IP, Griffin MDW, et al. Emerging roles for IL-11 in inflammatory diseases. *Cytokine*. 2022 Jan 1;149.
  172. Schwertschlag US, Trepicchio WL, Dykstra KH, Keith JC, Turner KJ, Dorner AJ. Hematopoietic, immunomodulatory and epithelial effects of interleukin-11. *Leukemia*. 1999;13(9):1307–15.
  173. Zhang X, Tao Y, Chopra M, Dujmovic-Basuroski I, Jin J, Tang Y, et al. IL-11 Induces Th17 Cell Responses in Patients with Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Immunol*. 2015 Jun 1;194(11):5139–49.
  174. Elshabrawy HA, Volin M V., Essani AB, Chen Z, McInnes IB, Van Raemdonck K, et al. IL-11 facilitates a novel connection between RA joint fibroblasts and endothelial cells. *Angiogenesis*. 2018 May 1;21(2):215–28.
  175. Lim WW, Corden B, Ng B, Vanezis K, D’Agostino G, Widjaja AA, et al. Interleukin-11 is important for vascular smooth muscle phenotypic switching and aortic inflammation, fibrosis and remodeling in mouse models. *Sci Reports* 2020 101. 2020 Oct 20;10(1):1–18.
  176. Planas-Rigol E, Terrades-Garcia N, Corbera-Bellalta M, Lozano E, Alba MA,

- Segarra M, et al. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep 1;76(9):1623–33.
177. Tsou CL, Peters W, Si Y, Slaymaker S, Aslanian AM, Weisberg SP, et al. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites. *J Clin Invest.* 2007 Apr 2;117(4):902–9.
178. Mezu-Ndubuisi OJ, Maheshwari A. The role of integrins in inflammation and angiogenesis. *Pediatr Res.* 2021 May 1;89(7):1619–26.
179. Del Prete A, Bonecchi R, Vecchi A, Mantovani A, Sozzani S. CCRL2, a fringe member of the atypical chemoattractant receptor family. *Eur J Immunol.* 2013 Jun;43(6):1418–22.
180. Tugues S, Honjo S, König C, Padhan N, Kroon J, Gualandi L, et al. Tetraspanin CD63 promotes vascular endothelial growth factor receptor 2- $\beta$ 1 integrin complex formation, thereby regulating activation and downstream signaling in endothelial cells in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2013 Jun 28;288(26):19060–71.
181. Mantegazza AR, Barrio MM, Moutel S, Bover L, Weck M, Brossart P, et al. CD63 tetraspanin slows down cell migration and translocates to the endosomal-lysosomal-MIICs route after extracellular stimuli in human immature dendritic cells. *Blood.* 2004 Aug 15;104(4):1183–90.
182. Pfistershammer K, Majdic O, Stöckl J, Zlabinger G, Kirchberger S, Steinberger P, et al. CD63 as an activation-linked T cell costimulatory element. *J Immunol.* 2004 Nov 15;173(10):6000–8.
183. Borrego F. The CD300 molecules: an emerging family of regulators of the immune system. *Blood.* 2013 Mar 14;121(11):1951–60.
184. Brckalo T, Calzetti F, Pérez-Cabezas B, Borràs FE, Cassatella MA, López-Botet M. Functional analysis of the CD300e receptor in human monocytes and myeloid dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2010 Mar;40(3):722–32.
185. Isobe M, Izawa K, Sugiuchi M, Sakanishi T, Kaitani A, Takamori A, et al. The CD300e molecule in mice is an immune-activating receptor. *J Biol Chem.* 2018 Mar 9;293(10):3793–805.
186. van Sleen Y, Wang Q, van der Geest KSM, Westra J, Abdulahad WH, Heeringa P, et al. Involvement of Monocyte Subsets in the Immunopathology of Giant Cell Arteritis. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1).
187. Mullick J, Anandatheerthavarada HK, Amuthan G, Bhagwat S V., Biswas G, Camasamudram V, et al. Physical interaction and functional synergy between glucocorticoid receptor and Ets2 proteins for transcription activation of the rat cytochrome P-450c27 promoter. *J Biol Chem.* 2001 Jan 25;276(21):18007–17.
188. Zannas AS, Jia M, Hafner K, Baumert J, Wiechmann T, Pape JC, et al. Epigenetic

- upregulation of FKBP5 by aging and stress contributes to NF- $\kappa$ B-driven inflammation and cardiovascular risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 4;166(23):11370–9.
189. Philippidis P, Mason JC, Evans BJ, Nadra I, Taylor KM, Haskard DO, et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circ Res*. 2004 Jan 9;94(1):119–26.
190. Wagner AD, Wittkop U, Thalmann J, Willmen T, Gödecke V, Hodam J, et al. Glucocorticoid Effects on Tissue Residing Immune Cells in Giant Cell Arteritis: Importance of GM-CSF. *Front Med*. 2021 Sep 7;8:1543.