

Revisión de la literatura

Biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y caracterización de la esclerosis sistémica.

Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and characterization of systemic sclerosis.

Maximiliano Izquierdo-Piedrahita^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad-Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Maximiliano Izquierdo Piedrahita
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-4516-9450>
Universidad-Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: maximiliano.izquierdo@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 14 de noviembre de 2025.

ACEPTADO: 20 de mayo de 2026.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis sistémica es una enfermedad caracterizada por una tríada clínica compuesta por fibrosis orgánica progresiva, disfunción endotelial y activación anormal del sistema inmunitario. Actualmente existen tres biomarcadores clásicos asociados a la patología, pero se buscan nuevos que sean útiles en el seguimiento, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. **Objetivo:** Analizar la utilidad de nuevos biomarcadores para el seguimiento, pronóstico, diagnóstico y caracterización clínica de la esclerosis sistémica. **Métodos:** Se realizó una búsqueda avanzada en PubMed, Embase, Google Scholar y Scopus, obteniéndose 50 artículos. **Desarrollo del tema:** Se caracterizaron nuevos autoanticuerpos, reactantes de fase aguda, marcadores celulares y proteínas séricas como potenciales biomarcadores de utilidad clínica en esta enfermedad. **Conclusión:** Se encontraron nuevos biomarcadores con valor clínico para el seguimiento, pronóstico, caracterización clínica y diagnóstico de la esclerosis sistémica.

Palabras clave: Anticuerpos antinucleares, esclerodermia sistémica, biomarcadores, fibrosis, reumatología, proteínas de fase aguda.

ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis is a disease characterized by a clinical triad comprising progressive organ fibrosis, endothelial dysfunction, and abnormal activation of the immune system. Currently, there are three classic biomarkers associated with the pathology, but new ones are being sought that may be useful in the monitoring, diagnosis, and prognosis of the disease. **Objective:** To analyze the utility of new biomarkers for the monitoring, prognosis, diagnosis, and clinical characterization of systemic sclerosis. **Methods:** An advanced search was conducted in PubMed, Embase, Google Scholar, and Scopus, obtaining 50 articles. **Topic Development:** New autoantibodies, acute-phase reactants, cellular markers, and serum proteins were characterized as potential biomarkers of clinical utility in this disease. **Conclusion:** New biomarkers with clinical value were found for the monitoring, prognosis, clinical characterization, and diagnosis of systemic sclerosis.

Key words: Antinuclear antibodies, systemic scleroderma, biomarkers, fibrosis, rheumatology, acute-phase proteins.

Izquierdo-Piedrahita M. Biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y caracterización de la esclerosis sistémica. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(3):99-105.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad de origen auto-inmune con una clínica caracterizada por una activación anormal del sistema inmune, fibrosis y daño microvascular.¹ Se trata de una afección multisistémica que puede involucrar la piel, los pulmones, los riñones, el tracto gastrointestinal y el corazón.² Su presentación clínica puede variar desde una afección cutánea leve hasta espectros graves, como la fibrosis pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar.³

La SSc afecta aproximadamente a 8,6 personas por cada 100.000 individuos al año, con aproximadamente 0,64 millones de personas diagnosticadas en 2023.⁴ La prevalencia mundial se estima en 18,87 por cada 100.000 individuos, siendo Europa occidental y América del norte las regiones más afectadas del mundo.⁵ Afecta en mayor medida a las mujeres, con una prevalencia de aproximadamente 31,5 por cada 100.000 mujeres contra 6,8 por cada 100.000 hombres.⁶

Actualmente existen biomarcadores limitados que permiten el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad,⁷ sin embargo, se proponen e investigan nuevos biomarcadores que puedan servir como diagnósticos, indicadores tempranos de actividad o factores pronósticos de la enfermedad.⁸

Por ende, el objetivo de la revisión actual es determinar la utilidad de los biomarcadores ya caracterizados para la práctica clínica y presentar los biomarcadores nuevos y su función en el contexto de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura con el propósito de recopilar y analizar la evidencia disponible sobre la esclerosis sistémica y los biomarcadores relacionados con su diagnóstico, caracterización clínica y pronóstico. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como Medline, Google Scholar, Embase y Scopus hasta diciembre de 2024. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de palabras clave y descriptores MeSH vinculados al tema, tales como “esclerosis”, “esclerosis sistémica”, “autoinmunidad” y “biomarcadores”, entre otros.

Se consideraron artículos en inglés y español, sin restricción de año de publicación, que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: estudios originales, revisiones sistemáticas, guías clínicas o metaanálisis que abordaran específicamente el tema de interés en población humana adulta. Se obtuvieron 76 artículos como resultado de la búsqueda, de los cuales solamente se incluyeron 50. Se excluyeron trabajos duplicados, artículos sin acceso al texto completo, estudios en animales o en idiomas distintos

Tabla 1. Función de biomarcadores clásicos.

Biomarcador	Función
Anti-topoisomerasa 1	Diagnóstico, clasificación del fenotipo de la enfermedad
Anti-centromero	Diagnóstico, clasificación del fenotipo de la enfermedad
Anti-polimerasa 3	Diagnóstico, clasificación del fenotipo de la enfermedad

al inglés o español. Los títulos y resúmenes fueron revisados de manera independiente, y los artículos seleccionados se analizaron en su totalidad para su inclusión final. La información relevante fue organizada y sintetizada cualitativamente para ofrecer una visión actualizada y crítica del tema.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Biomarcadores clásicos

Actualmente, la enfermedad se caracteriza con tres biomarcadores diagnósticos clásicos: los anticuerpos anticentromero (ACA), antipolimerasa III (ARA) y antitopoisomerasa I (ATA), los cuales, además de servir como ayuda diagnóstica, demuestran una correlación clínica con los fenotipos de la enfermedad.⁹

En cuanto a la prevalencia, se encuentran ATA en aproximadamente el 71% de los pacientes, ARA entre el 4% y el 20%, y ACA entre el 20% y el 57,8% de los pacientes. Todos cuentan con una baja sensibilidad diagnóstica (16% a 33%), pero con una alta especificidad (93% a 99,6%), siendo los ATA los que tienen mayor especificidad.¹⁰

Clínicamente, la presencia de ACA es más específica para el fenotipo cutáneo limitado de la SSc y para el síndrome de calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST).¹¹ Por otro lado, altos niveles de ATA se consideran específicos para la forma cutánea difusa de la enfermedad y para un mayor compromiso de fibrosis orgánica.¹² De igual manera, se asocian a un peor pronóstico y a una mayor tasa de mortalidad.¹³ Los ARA se asocian a compromiso cutáneo temprano y a la esclerodermia sinusoidal, una forma de la enfermedad que involucra órganos sin manifestaciones cutáneas.¹⁴

La presencia de un autoanticuerpo específico también permite pronosticar posibles complicaciones futuras.¹⁰ Los ACA se asocian a un mayor compromiso vascular y a la aparición de hipertensión pulmonar (HP),¹⁵ por ende, son biomarcadores que deben promover un seguimiento constante del sistema cardiovascular.¹⁶ Los ATA son marcadores de alto riesgo de enfermedad pulmonar

intersticial (EPI) y afectación articular.¹⁷ Finalmente, los ARA se correlacionan de igual manera con EPI y HP, pero son los que están presentes en mayor medida en los pacientes que cursan con crisis renales esclerodérmicas¹⁸ (Tabla 1).

Nuevos anticuerpos como biomarcadores

A pesar de tener tres autoanticuerpos clásicos descritos, aproximadamente el 11% de los pacientes con SSc son negativos para anticuerpos antinucleares (ANA).¹⁹ De igual manera, la identificación de la actividad de la enfermedad así como sus complicaciones graves son difíciles de identificar antes de producirse un daño grave, lo que dificulta realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos.¹⁸ Es por esto que se describen dos nuevos autoanticuerpos como candidatos a biomarcadores de la enfermedad.²⁰

En un estudio publicado en 2024 por Liang *et al* se identifica un nuevo biomarcador para SSc: antiproteína arginina metiltransferasa 5 (anti-PRMT5).²¹ A través de técnicas de inmunoprecipitación y de proteómica cuantitativa basada en espectrometría de masas, se evidencia la presencia del anti-PRMT5 en el suero de la cohorte de pacientes con SSc seleccionados.²² Por medio de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), se corrobora la especificidad del anti-PRMT5, ya que se compara el suero de una cohorte de 312 pacientes (90 con SSc, 30 con lupus eritematoso sistémico [LES], ocho con síndrome de Sjögren [SS] y 84 pacientes sanos) y se observa que se encuentra en mayor medida en el suero de los pacientes con SSc.²³

El anti-PRMT5 se encuentra en aproximadamente el 31,11% de las personas con SSc.²⁴ No es útil como biomarcador clasificatorio de los fenotipos de la enfermedad, ya que se encuentra una diferencia no significativa entre los pacientes con SSc cutánea limitada y SSc cutánea difusa. Por otro lado, se prueba su gran utilidad como biomarcador de actividad y pronóstico de la enfermedad: se evidencia una relación directa de la presencia de anti-PRMT5 con el compromiso cutáneo y el nivel de fibrosis intersticial pulmonar. Para validar el rol de la proteína recombinante PRMT5, se utiliza un modelo de ratones inmunizados con la misma, los cuales son evaluados en un período de ocho semanas. Los ratones presentan rigidez cutánea y fibrosis pulmonar con infiltrado inflamatorio. Así como se correlaciona con la progresión de la fibrosis en piel e intersticio pulmonar, también se prueba que los cambios en los niveles de anti-PRMT5 son dinámicos en sincronía con la regresión de la fibrosis, lo que lo ubica como un biomarcador de actividad.²³

Por otro lado, un estudio publicado en 2024 encuentra un segundo autoanticuerpo: anti-SNRPA.²⁵ El estudio se realiza con una cohorte de pacientes del *Peking Union Medical College Hospital*, donde se reclutan pacientes con SSc, LES, artritis reumatoide (AR), SS, dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), enfermeda-

Tabla 2. Nuevos autoanticuerpos y su función.

Biomarcador	Función
Anti-PRMT5	Marcador de actividad y pronóstico
Anti-SNRPA	Marcador diagnóstico

Tabla 3. Reactantes de fase aguda y su función.

Biomarcador	Función
VSG	Pronóstico y seguimiento de la actividad
PCR	Pronóstico y seguimiento de la actividad

des crónicas e individuos sanos.²⁶ Los sueros de los pacientes cursan un proceso compuesto de una fase de identificación y otra de validación, en la que se tiene como objetivo evaluar la viabilidad de un grupo de 113 proteínas como biomarcadores de la enfermedad. Como resultado, se encuentra este nuevo autoanticuerpo.

El anti-SNRPA muestra una gran especificidad para los pacientes con SSc y se argumenta que es un biomarcador adicional de alta relevancia diagnóstica validada, con una aplicación clínica similar a los ATA. Sin embargo, a diferencia del anti-PRMT5, no se documenta que pueda servir como indicador de actividad ni como factor pronóstico de la enfermedad (Tabla 2).

Reactantes de fase aguda como biomarcadores de actividad

Con el objetivo de encontrar la utilidad de los reactantes de fase aguda (RFA) como indicadores de actividad de la SSc, un estudio publicado en 2018 inicia una investigación que busca establecer la relación entre los niveles de proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) con el nivel de actividad de la enfermedad y su capacidad de predecir las diferentes manifestaciones clínicas de esta misma.²⁷ Para esto, evalúan una cohorte australiana de 1.545 pacientes con SS, quienes fueron evaluados en múltiples visitas para medir sus niveles de VSG y PCR junto con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.²⁸ Luego, mediante ecuaciones de estimación generalizada, se analiza la correlación entre los niveles de los biomarcadores y las características clínicas de interés de la SSc.²⁹ Luego de evaluar los resultados, se concluye que el 50% de los pacientes de la cohorte presenta elevación de los RFA a lo largo del curso de la enfermedad. De igual manera, establecen una relación entre los niveles aumentados de RFA y las complicaciones del sistema cardiopulmonar, hallando en estos pacientes una mayor tasa de hipertensión pulmonar, capacidad vital forzada (CVF) disminuida (<80%) y disfunción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Por otro lado, los niveles elevados de PCR se aso-

cian también con manifestaciones como la sinovitis y las úlceras digitales (también denominadas *pitting scars*).²⁹ Por ende, se concluye que el estudio demuestra una correlación clara entre los niveles de RFA, las características clínicas de la enfermedad y el proceso fisiopatológico de fibrosis y disfunción endotelial,³⁰ por lo que pueden ser biomarcadores útiles en el seguimiento y evaluación de la enfermedad²⁹ (Tabla 3).

Biomarcadores celulares

En un artículo publicado en octubre del 2023 se expone un estudio realizado con el objetivo principal de identificar nuevos biomarcadores celulares específicos que permitan evaluar la gravedad de la afectación cutánea de la enfermedad.³¹ Para esto, utilizan un enfoque de aprendizaje automático predictivo que se basa en el operador de selección y contracción mínima absoluta (LASSO), el cual es utilizado para evaluar el conjunto de datos de secuenciación de RNA de una sola célula (scRNA-seq) y buscar los biomarcadores.³² De igual manera, se utiliza la regularización L1, con el fin de prevenir el sobreajuste en datos de alta dimensión.³³

Este modelo evalúa la correlación de los biomarcadores con la gravedad de la enfermedad, la cual es estadificada por la escala de puntuación de la piel de Rodnan modificada (mRSS).³⁴ La relación se evalúa entre poblaciones celulares mieloides, fibroblásticas y queratinocíticas, y también en cada una de ellas individualmente.³⁵ En primer lugar, el estudio expone resultados que permiten evidenciar una ruta de inmunidad cruzada que involucra fibroblastos, células mieloides y queratinocitos, en los cuales los genes sobreexpresados permiten identificar una correlación clara.³⁶ De igual manera, en la línea de los fibroblastos, luego de comparar con los controles de los individuos sanos, se encuentra anormalmente sobreexpresado el gen S100A9, un gen asociado también a la sobreexpresión del gen THBS1, el cual es un fuerte marcador de actividad de la enfermedad.³⁷ El hallazgo principal se realiza en los queratinocitos, pues antes los principales biomarcadores celulares de actividad provienen de fibroblastos y macrófagos,³⁸ sin embargo, el estudio demuestra una mayor correlación entre la alta sobreexpresión de genes propios de los queratinocitos y el mRSS.³³ El gen KRT14 se ve normalmente expresado en los queratinocitos de la piel de un individuo sano, mientras que en la piel de un paciente con SSc, se ve sobreexpresado.³⁹ Por otro lado, los niveles de KRT6 y KRT16 no son detectados en la piel de individuos sanos y se encuentran altamente elevados en el estudio. Por ende, el estudio concluye que podrían ser nuevos biomarcadores de alta importancia para el seguimiento de la afectación cutánea de la enfermedad³³ (Tabla 4).

Proteínas séricas como biomarcadores

Un estudio publicado en septiembre de 2023 busca en el suero de los pacientes con esclerosis sistémica proteínas sé-

Tabla 4. Biomarcadores celulares y su función.

Biomarcador	Función
Gen S100A9	Evaluar progresión de la enfermedad
Gen KRT 6	Evaluar progresión de la enfermedad
Gen KRT16	Evaluar progresión de la enfermedad

ricas anormalmente elevadas que puedan ser candidatas a marcadores de actividad, que tengan una posible relación con la clínica de la SSc o dién un índice de lo que podrían ser nuevos blancos terapéuticos. Para esto, diseñan un ensayo que consta de dos pasos. Primero, se analizan muestras del suero de los pacientes del ensayo con aptámeros proteómicos.²

Las muestras de los pacientes son tomadas antes de que se inicie cualquier tipo de tratamiento farmacológico que pueda alterar los resultados. Luego, se hace una fase de validación con pruebas ELISA para asegurar los resultados obtenidos. Se presentan diferentes proteínas con niveles anormales en sangre entre los pacientes del ensayo. En estas, se encuentran variaciones entre los espectros clínicos de la enfermedad y los periodos de duración de la enfermedad.² Luego del análisis estadístico, se establecen tres proteínas que se proponen como posibles biomarcadores de la enfermedad.

En primer lugar, se presenta la angiopoyetina 2 (Ang2), un factor de crecimiento endotelial secretado por las células endoteliales que se encuentra significativamente elevado en comparación con los individuos sanos, particularmente en individuos con SSc temprana y SSc con EPI.⁴⁰ De igual manera, se describen la IL-22 e IL-22BP, una citocina proinflamatoria producida por los linfocitos CD4+ y su inhibidor.⁴¹ Los niveles elevados de IL-22 son descritos en pacientes con SSc con EPI, al igual que los altos niveles de IL-22BP. También se describe la calgranulina B, una proteína de unión al calcio que se encuentra en macrófagos, neutrófilos y monocitos.^{42,43} Los altos niveles séricos de esta proteína son asociados a SSc con EPI y SSc cutánea difusa (dcSSc). Finalmente, se describen niveles altos de eotaxina y bajos de fractalquina en pacientes con compromiso esofágico, y altos niveles séricos de leptina en pacientes con SSc sin esclerodermia (Tabla 5).

Biomarcadores de enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica

El estudio publicado por Jee *et al.* busca un panel de biomarcadores que tengan utilidad diagnóstica y pronóstica en la EPI de los pacientes con SSc.⁴⁷ Para ello, analizan 28 biomarcadores en 640 pacientes, entre los cuales se encuentran algunos con SSc con EPI, otros con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otros con SSc sin EPI y algunos sanos.⁴⁵ Se evalúa el desempeño de los paneles para identificar EPI en SSc y su asociación con la función

pulmonar, la extensión de la enfermedad en imágenes de tórax y la calidad de vida del paciente.⁴⁶ Al analizar los resultados, se encuentran con que el panel compuesto por la proteína surfactante D (SP-D), CA 15-3 y la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) está fuertemente asociado al diagnóstico de SSc con EPI, independiente de la edad o el sexo. El grupo compuesto de biomarcadores prueba tener un mejor desempeño que cada marcador individualmente.⁴⁷ De igual manera, un mayor índice (medida aplicada a los niveles de biomarcadores) es asociado con un mayor índice de gravedad y un peor pronóstico.⁴⁸ Este se ve asociado a una disminución de la función pulmonar, reflejada en la alteración de los resultados de las pruebas de capacidad vital forzada y de difusión de monóxido de carbono. Por ende, se concluye que este panel de biomarcadores podría ser de gran utilidad como ayuda diagnóstica de la EPI en el contexto de SSc.⁴⁷

Otro estudio similar realizado en una población australiana evalúa la utilidad de 28 biomarcadores en el mismo contexto.⁴⁹ La metodología es bastante similar, pues se miden los niveles de los biomarcadores en el suero de las diferentes poblaciones incluidas en la cohorte y se realiza su respectivo análisis estadístico. Estos se hacen con énfasis en evaluar la progresión de la enfermedad y su asociación con la mortalidad de esta. Se encuentra entonces que la proteína de adhesión a células vasculares 1 (VCAM-1) es el biomarcador más fuertemente correlacionado con una alta mortalidad. Se encuentra también asociada a alta mortalidad la E-selectina, la enzima MMP-3 y la ET-1. Por otro lado, también se describen tres marcadores de la progresión de la enfermedad: CXCL4, MMP-1 y ET-1⁴⁹ (Tabla 6).

CONCLUSIONES

Los autoanticuerpos clásicos de la enfermedad ofrecen gran utilidad en la práctica clínica, siendo de gran utilidad a nivel diagnóstico, en la clasificación y como factores pronósticos.⁵⁰ Sin embargo, se debe evaluar la implementación de los diferentes biomarcadores presentados en el artículo en la práctica clínica, pues adicionalmente brindan al médico ventajas adicionales, como un diagnóstico más temprano que permita un tratamiento oportuno, la medición de la actividad de la enfermedad y, por ende, un cambio en el abordaje de la enfermedad.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IAG)

El autor declara que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

Tabla 5. Proteínas séricas como biomarcadores y su función.

Biomarcador	Función
Angiopoyetina A2	Diagnóstico de SSc con EPI y estratificación del riesgo.
IL-22 e IL 22BP	Seguimiento de la progresión de la enfermedad.
Eotaxina y fractalquina	Seguimiento de compromiso esofágico en SSc.

Tabla 6. Biomarcadores para enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica.

Biomarcador	Función
ICAM-1+SP-D+CA 15.3	Diagnóstico de EPI en SSc.
VCAM-1	Estratificación del riesgo de mortalidad.
CXCL4+MMP-1+ET-1	Pronóstico y seguimiento de EPI en pacientes con SSc.

- Gargiulo MLÁ, Perez N, Khoury M, Buhl M, Suárez L, Sarano J, *et al.* Anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: Multicentric study from Argentina. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022; 18(6):368-373. DOI: 10.1016/j.reumae.2021.02.003.
- Motta F, Tonutti A, Isailovic N, Ceribelli A, Costanzo G, Rodolfi S, *et al.* Proteomic aptamer analysis reveals serum biomarkers associated with disease mechanisms and phenotypes of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2023; 14:1246777. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1246777.
- Reyes-Long S, Gutierrez M, Clavijo-Cornejo D, Alfaro-Rodríguez A, González-Sámano K, Cortes-Altamirano JL, *et al.* Subclinical Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. A Pilot Study on the Role of Ultrasound. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021; 17(3):144-149. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.reuma.2019.05.004.
- Kim H, Cho SK, Kim JW, Jung SY, Jang EJ, Bae SC, *et al.* An increased disease burden of autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Korea. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(3):526-533. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.11.007.
- Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(12):2096-2107. DOI: 10.1111/1756-185X.13716.
- Tian J, Kang S, Zhang D, Huang Y, Zhao M, Gui X, Yao X, *et al.* Global, regional, and national incidence and prevalence of systemic sclerosis. *Clin Immunol*. 2023; 248:109267. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109267.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M,

- Tyndall A, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(11):1747-55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
8. Low AH, Wong S, Thumboo J, Ng SC, Lim JY, Ng X, Earnest A, Fong KY. Evaluation of a new multi-parallel line immunoassay for systemic sclerosis-associated antibodies in an Asian population. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(8):1465-70. DOI: 10.1093/rheumatology/kes055.
9. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 ;58(1):40-51. DOI: 10.1007/s12016-018-8718-8.
10. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, *et al.* Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2017; 50(7):414-421. DOI: 10.1080/08916934.2017.1357699.
11. Liberal R, Grant CR, Sakkas L, Bizzaro N, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013; 37(6):572-85. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.04.005.
12. Wang J, Assassi S, Guo G, Tu W, Wu W, Yang L, *et al.* Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Clin Rheumatol.* 2013; 32(5):617-21. DOI: 10.1007/s10067-012-2145-7.
13. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023 28; 401(10373):304-318. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
14. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, *et al.* Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(4):1045-52. DOI: 10.1002/art.38994.
15. Tsukamoto M, Suzuki K, Takeuchi T. Initial presentation determines clinical entity in patients with anti-centromere antibody positivity. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22(1):103-107. DOI: 10.1111/1756-185X.13439.
16. Gunn J, Pauling JD, McHugh NJ. Impact of anti-centromere antibodies on pulmonary function test results in patients with systemic sclerosis without established or suspected pulmonary disease. *Clin Rheumatol.* 2014; 33(6):869-71. DOI: 10.1007/s10067-014-2616-0.
17. Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, . Clinical course of Japanese patients with early systemic sclerosis: A multicenter, prospective, observational study. *Mod Rheumatol.* 2021; 31(1):162-170. DOI: 10.1080/14397595.2020.1751408.
18. Yang C, Tang S, Zhu D, Ding Y, Qiao J. Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7:587773. DOI: 10.3389/fmed.2020.587773.
19. Pisetsky DS. Annals of the Rheumatic Diseases collection on autoantibodies in the rheumatic diseases: new insights into pathogenesis and the development of novel biomarkers. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(10):1243-1247. DOI: 10.1136/ard-2023-224692.
20. Hu CJ, Song G, Huang W, Liu GZ, Deng CW, Zeng HP, *et al.* Identification of new autoantigens for primary biliary cirrhosis using human proteome microarrays. *Mol Cell Proteomics.* 2012; 11(9):669-80. DOI: 10.1074/mcp.M111.015529.
21. Sengupta S, Kennemer A, Patrick K, Tschlis P, Guerau-de-Arellano M. Protein Arginine Methyltransferase 5 in T Lymphocyte Biology. *Trends Immunol.* 2020; 41(10):918-931. DOI: 10.1016/j.it.2020.08.007.
22. Caza TN, Storey AJ, Hassen SI, Herzog C, Edmondson RD, Arthur JM, Kenan DJ, Larsen CP. Discovery of seven novel putative antigens in membranous nephropathy and membranous lupus nephritis identified by mass spectrometry. *Kidney Int.* 2023; 103(3):593-606. DOI: 10.1016/j.kint.2023.01.001.
23. Liang M, Wang L, Tian X, Wang K, Zhu X, Huang L, *et al.* Identification and validation of anti-protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) antibody as a novel biomarker for systemic sclerosis (SSc). *Ann Rheum Dis.* 2024; 83(9):1144-1155. DOI: 10.1136/ard-2024-225596.
24. Sjöberg R, Mattsson C, Andersson E, Hellström C, Uhlen M, Schwenk JM, *et al.* Exploration of high-density protein microarrays for antibody validation and autoimmunity profiling. *N Biotechnol.* 2016; 33(5 Pt A):582-92. DOI: 10.1016/j.nbt.2015.09.002.
25. Liu C, Song G, Yan S, He Y, Hu C, Hou Y, *et al.* Identification of Anti-SNRPA as a Novel Serological Biomarker for Systemic Sclerosis Diagnosis. *J Proteome Res.* 2023; 22(10):3254-3263. DOI: 10.1021/acs.jproteome.3c00268.
26. Karasawa R, Tamaki M, Sato T, Tanaka M, Nawa M, Yudoh K, *et al.* Multiple target autoantigens on endothelial cells identified in juvenile dermatomyositis using proteomics. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(4):671-676. DOI: 10.1093/rheumatology/kex468.
27. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21(3 Suppl 29):S42-6. PMID: 12889222.
28. Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group (CSRG); Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 37(2):93-8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.01.005.
29. Ross L, Stevens W, Rabusa C, Wilson M, Ferdowsi N, Walker J, *et al.* The role of inflammatory markers in assessment of disease activity in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36 Suppl 113(4):126-134.
30. Vonk MC, Walker UA, Volkman ER, Kreuter M, Johnson SR, Allanore Y. Natural variability in the disease course of SSc-ILD: implications for treatment. *Eur Respir Rev.* 2021; 30(159):200340. DOI: 10.1183/16000617.0340-2020.
31. Stifano G, Sornasse T, Rice LM, Na L, Chen-Harris H, Khanna *et al.* Skin Gene Expression Is Prognostic for the Trajectory of Skin Disease in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(6):912-919. DOI: 10.1002/art.40455.
32. Xu X, Ramanujam M, Visvanathan S, Assassi S, Liu Z, Li L. Transcriptional insights into pathogenesis of cutaneous systemic

- sclerosis using pathway driven meta-analysis assisted by machine learning methods. *PLoS One*. 2020; 15(11):e0242863. DOI: 10.1371/journal.pone.0242863.
33. Berkowitz JS, Tabib T, Xiao H, Sadej GM, Khanna D, Fuschioti P, *et al*. Cell Type-Specific Biomarkers of Systemic Sclerosis Disease Severity Capture Cell-Intrinsic and Cell-Extrinsic Circuits. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75(10):1819-1830. DOI: 10.1002/art.42536.
34. Apostolidis SA, Stifano G, Tabib T, Rice LM, Morse CM, Kahaleh B, *et al*. Single Cell RNA Sequencing Identifies HSPG2 and APLNR as Markers of Endothelial Cell Injury in Systemic Sclerosis Skin. *Front Immunol*. 2018; 9:2191. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02191. P
35. Tabib T, Huang M, Morse N, Papazoglou A, Behera R, Jia M, *et al*. Myofibroblast transcriptome indicates SFRP2hi fibroblast progenitors in systemic sclerosis skin. *Nat Commun*. 2021; 12(1):4384. DOI: 10.1038/s41467-021-24607-6.
36. Xue D, Tabib T, Morse C, Yang Y, Domsic RT, Khanna D, *et al*. Expansion of Fcγ Receptor IIIa-Positive Macrophages, Ficolin 1-Positive Monocyte-Derived Dendritic Cells, and Plasmacytoid Dendritic Cells Associated With Severe Skin Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(2):329-341. DOI: 10.1002/art.41813.
37. Xu Z, Cheng C, Kong R, Liu Y, Wang S, Ma Y, *et al*. S100A8 and S100A9, both transcriptionally regulated by PU.1, promote epithelial-mesenchymal transformation (EMT) and invasive growth of dermal keratinocytes during scar formation post burn. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(11):15523-15537. DOI: 10.18632/aging.203112.
38. Nazari B, Rice LM, Stifano G, Barron AM, Wang YM, *et al*. Altered Dermal Fibroblasts in Systemic Sclerosis Display Podoplanin and CD90. *Am J Pathol*. 2016; 186(10):2650-64. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.06.020.
39. Pendergrass SA, Lemaire R, Francis IP, Mahoney JM, Lafyatis R, Whitfield ML. Intrinsic gene expression subsets of diffuse cutaneous systemic sclerosis are stable in serial skin biopsies. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(5):1363-73. DOI: 10.1038/jid.2011.472.
40. Carvalho T, Lopes AP, van der Kroef M, Malvar-Fernandez B, Rafael-Vidal C, Hinrichs AC, *et al*. Angiopoietin-2 Promotes Inflammatory Activation in Monocytes of Systemic Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24):9544. DOI: 10.3390/ijms21249544.
41. Zenewicz LA. IL-22 Binding Protein (IL-22BP) in the Regulation of IL-22 Biology. *Front Immunol*. 2021 Nov 16;12:766586. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766586.
42. Whittington HA, Armstrong L, Uppington KM, Millar AB. Interleukin-22: a potential immunomodulatory molecule in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004 31(2):220-6. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0285OC.
43. Bennett D, Salvini M, Fui A, Cillis G, Cameli P, Mazzei MA, *et al*. Calgranulin B and KL-6 in Bronchoalveolar Lavage of Patients with IPF and NSIP. *Inflammation*. 2019; 42(2):463-470. DOI: 10.1007/s10753-018-00955-2.
44. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, *et al*. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023; 64(3):412-430. DOI: 10.1007/s12016-022-08946-w.
45. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, *et al*; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(7):1340-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
46. Watanabe S, Kase K, Saeki K, Ohkura N, Murata A, Waseda Y, *et al*. Kinetic changes in serum KL-6 levels predict disease progression in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2022; 191:106689. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106689.
47. Jee AS, Stewart I, Youssef P, Adelstein S, Lai D, Hua S, *et al*; Australian Scleroderma Cohort Study, Australian Scleroderma Interest Group, Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry, and associated investigators. A Composite Serum Biomarker Index for the Diagnosis of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Multicenter, Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75(8):1424-1433. DOI: 10.1002/art.42491.
48. Wermuth PJ, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Identification of novel systemic sclerosis biomarkers employing aptamer proteomic analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 ; 57(10):1698-1706. DOI: 10.1093/rheumatology/kex404.
49. Parker MJS, Jee AS, Hansen D, Proudman S, Youssef P, Kenna TJ, *et al*. Multiple serum biomarkers associate with mortality and interstitial lung disease progression in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024; 63(11):2981-2988. DOI: 10.1093/rheumatology/keae110
50. Wermuth PJ, Piera-Velazquez S, Rosenbloom J, Jimenez SA. Existing and novel biomarkers for precision medicine in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(7):421-432. DOI: 10.1038/s41584-018-0021-9.